



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SAFRA TAŞINA BAĞLI BATIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARDA ELAJİK ASİDİN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evren PEKER

Antalya, 2015



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SAFRA TAŞINA BAĞLI BATIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARDA ELAJİK ASİDİN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evren PEKER

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Halil ERBİŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın ilerlemesinde ve geliőmesinde her aőamada bana sonsuz destek ve yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd.Doç.Dr. Halil Erbiş'e, histopatolojik değerlendirmelerde gayret ve katkıları için Prof.Dr. G.Özlem Elpek'e ve Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sabır ve hoőgörü ile karőılayan cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetiőmemde emeiği geçen herkese teőekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Resimler Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Elajik Asit	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periton Embriyoloji, Anatomi Ve Fizyolojisi	4
2.2. Terminoloji	5
2.3. Adezyon Fizyopatolojisi	5
2.3.1. Adezyon oluşumunda rol oynayan faktörler	10
2.3.1.1. İskemi	10
2.3.1.2. Yabancı cisimler	10
2.3.1.3. Lenfatik dolaşım	11
2.3.1.4. Kanama	11
2.3.1.5. Enfeksiyon	12
2.3.1.6. Peritonun dikilmesi	12
2.3.1.7. İntestinal sağma ve adezyon	12
2.3.1.8. Safra taşları	13
2.3.1.9. Karın duvarı defekti	14
2.3.1.10. Doku hasarı	14
2.4. Adezyonların Klinik Önemi	15
2.5. Adezyonların Önlenmesi	16
2.5.1. Cerrahi tekniğin önemi	16
2.5.2. Bağırsak plikasyonu	17
2.5.3. İdeal antiadezif	17
2.6. Adezyon Önleyici Maddeler	18
2.6.1. Steroidler	19
2.6.2. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar	19
2.6.3. Dekstran	20
2.6.4. Hyaluronik asit ve Karboksimetil selüloz membran (HA-CMC)	21
2.6.5. Politetrafloretillen membran	23
2.6.6. Gore-Tex	23

2.6.7. Ürokinaz ve streptokinaz	23
2.6.8. Heparin ve fibrinolizin	24
2.6.9. Rekombinan insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)	24
2.6.10. Sistemik antibiyotikler	25
2.6.11. Diğerleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Gereç	28
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Adezyon modeli	28
3.2.2. Sham grubu	29
3.2.3. İntraperitoneal safra taşı grubu (ST)	29
3.2.4. Oral elajik asit grubu (Kontrol)	29
3.2.5. İntraperitoneal safra taşı ve oral elajik asit grubu (STEAs)	29
3.2.6. Sakrifikasyon ve değerlendirme	29
4. BULGULAR	34
4.1. Makroskopik Değerlendirme	34
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	35
4.3. İstatistiksel Değerlendirme	36
4.3.1. Evans skorlamasına göre analiz sonuçları	36
4.3.2. Adezyon yüzdesi skorlamasına göre analiz sonuçları	37
4.3.3. Taş görünürlük skorlamasına göre analiz sonuçları	38
4.3.4. Adezyon sayısı skorlamasına göre analiz sonuçları	38
4.3.5. Zühlke mikroskopik skorlamasına göre analiz sonuçları	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Antikoagülan	Pıhtılaşmayı önleyici
Ark.	Arkadaşları
EA	Elajik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
HA-CMC	Hyaluronik asit karboksimetil selüloz membran
HES	Hidroksi etil nişasta
IL-1	İnterlökin-1
IU	Uluslararası birim
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE2	Prostoglandin E2
PPA	Postoperatif peritoneal adezyon
PRAP-1	PAI-1'e karşı poliklonal tavşan antikor
rt-PA	Rekombinan insan doku plazminojen aktivatörü
ST	Safra taşı
STEA	Safra taşı – elajik asit
TGF-β	Değiştirici büyüme faktörü beta
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
VEGF	Damarsal endotelial büyüme faktörü

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Evans modeli	30
3.2. Periton içi adezyon yaygınlığı (%) ve adezyon skorlaması	31
3.3. Adezyonlarda safra taşı görünürlüğü	31
3.4. Adezif bant sayısı	32
3.5. 'Zühlke' mikroskopik adezyon sınıflandırması	33
4.1. Evans sınıflamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları	34
4.2. Periton içi adezyon yaygınlığı skorlamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları	34
4.3. Adezyonlarda safra taşı görünürlüğü skorlamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları	35
4.4. Adezif bant sayısı skorlamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları	35
4.5. Zühlke sınıflamasına göre mikroskopik değerlendirme sonuçları	36

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Evans 0 adezyon	30
3.2. Evans 1 adezyon	30
3.3. Evans 2 adezyon	31
3.4. Evans 3 adezyon	31
3.5. Taş görünürlük skor 1	32
3.6. Taş görünürlük skor 2	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Evans skorlamasına göre analiz sonuçları	37
4.2. Adezyon yüzdesi skorlamasına göre analiz sonuçları	37
4.3. Taş görünürlük skorlamasına göre analiz sonuçları	38
4.4. Adezyon sayısı skorlamasına göre analiz sonuçları	39
4.5. Zühlke mikroskopik skorlamasına göre analiz sonuçları	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntraabdominal adezyonlar abdominal cerrahinin ciddi bir problemidir. Tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında oluşmakta ve bunların %3'ünde intestinal obstrüksiyon gelişmektedir (1, 2). Ayrıca kadın infertilitesinin %15-20 nedenini de teşkil etmektedir (3, 4). Çözüm için birçok madde ve teknik denenmiş ancak etkin bir çözüme ulaşılamamıştır. Adezyonların önlenmesinde en sık başvurulan yöntem periton içine çeşitli sıvıların uygulanmasıdır (1).

Weibel ve Majno, trafik kazasında ölenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi geçirenlerin %67'sinde adezyonlar olduğunu saptamıştır (41).

Menzeis ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde adezyon saptarken, ameliyat geçirmemiş olguların %10,4'ünde adezyon saptamışlardır (2).

1932'de yapılan çalışmada bağırsak tıkanıklığı ile başvuran hastaların %7'sinde adezyon saptanırken, %49'unda boğulmuş fitik saptanmıştır (42).

Günümüzde karın ameliyatlarının oldukça sık yapılması ve elektif fitik ameliyatlarının yaygınlaşması nedeniyle bu oranlar ters dönmüştür (1, 2, 43, 44). Çalışmalarda tüm bağırsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve tüm ince bağırsak tıkanıklıklarının üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir (2, 41-43, 45, 46).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası dağılan safra taşlarının kronik enflamasyona neden olduğu sonuç olarak adezyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle premenopozal kadınlarda ciddi adezyonlara sebep olduğu, buna bağlı olarak infertiliteye yol açmaması için taşların dışarıya alınması gerektiği önerilmiştir (68).

Bu çalışmada antikanserojen, antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik ve antimutajenik etkileri bildirilmiş olan (16) ahududu, çilek, ceviz ve nar gibi meyvelerde çokça bulunan elajik asidin safra taşına bağlı intraabdominal adezyonlardaki etkisini araştırdık.

1.1. Elajik Asit

Elajik asit hidrokisbenzoik asit türevi bir maddedir. Hidrobenzoik asit fenolik asitler grubunun en önemli üyelerinden biridir. Elajik asit ahududu, çilek, ceviz ve narda bolca bulunur. Pankreas kanser hücreleri ve lösemi hücrelerinde apoptozisi indüklediği; in vivo ve in vitro çalışmalarda antioksidan, antienflamatuar etkileri olduğu ve tümör gelişimini inhibe ettiği, mide lezyonlarında ve mide iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi (antioksidan etki) olduğu, endotelde lökosit göçü ve adezyonunu engellediği çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Polifenolik bir bileşik olup, birçok bitkisel besin içerisinde suda çözünür tanınlar şeklinde yaklaşık 1-3 mg/gr oranında bulunur (167).

Elajik asit 2 lakton, 4 hidrokisil grubu içerir; hidrokisil grubu antioksidan etkileşimi artırmakta ve hücreyi oksidatif hasardan korumaktadır (84).

Japonya'da antioksidan etkileri nedeniyle besin katkısı olarak onay almıştır. Geniş çapta olumlu etkilerinin olması sebebiyle önemi gittikçe artmaktadır (168).

Gallik asit ara ürünü olan elajik asit elajitanin veya elajik asit glikozidleri şeklinde üzüm, birçok meyve ve sebze de bulunur. Terminalia chebula (kara halile) bitkisinde bolca bulunduğu bilinmektedir. Antioksidan, antienflamatuar, antidiyabetik, antikarsinojen ve antimitojenik etkileri olduğu gösterilmiştir (76, 78, 141, 146, 147, 148).

Elajik asit aynı zamanda ideal antienflamatuar ilaç olarak görülmüş, hücreler göçü ve ödem oluşumunu azalttığı aynı zamanda ateş üzerine ve lökotrien seviyelerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (173).

Goswami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sildenafil ve elajik asit kombinasyonunun diyabete bağlı erektil disfonksiyonda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Sildenafilin erektil disfonksiyona bilinen etkisine ek olarak elajik asidin diyabeti önleyici ve seksüel fonksiyonu artırıcı etkisinin bu duruma katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (79).

Serbest radikalleri temizleyici, antiviral ve antibakteriyel etkiler gibi birçok alanda biyoaktif bir madde olduğu (80), Mazen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elajik asidin kemik oluşumunda etkili olduğu, ratlarda diş çekimi sonrası kemik gelişimini artırdığı kemik kaybını engellediği görülmüştür (85, 94).

Thresiamma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğerde fibrozisi azalttığı (91), kromozomal bozukluk gösteren kemik iliği hücrelerinin sayısını azalttığı görülmüştür (97).

Narayanan ve ark.'nın yaptığı çalışmada rat lenfositlerinde radyasyona bağlı DNA dizilim defektlerini azalttığı (110), Constantinou ve ark.'nın çalışmasında kanser gelişiminde önemli rolü olan DNA topoizomeraz enziminin güçlü bir inhibitörü olduğu ortaya konmuştur (111).

Hayvan kanser modellerinde kanseri önleyici etkileri olduğu (169, 170), kronik alkol alımına bağlı karaciğer hasarını önleyici etkileri olduğu belirlenmiştir (171).

Hassoun ve ark.'nın yaptığı çalışmada oksidatif stresin azaltılmasında E vitamininden daha etkili olduğu (114), Khanduja ve ark. çalışmasında glutatyon seviyelerini artırdığı ve lipid peroksidasyonunu azalttığı görülmüştür (119).

Elajik asit gibi tannin grubu maddeler metal iyonlarını ayrıştırıp mikroorganizmaların üremesini engellemektedir (123).

Girish ve ark.'nın yaptığı çalışmada karbontetraklorür ile karaciğer toksisitesi oluşturulan sıçanlarda karaciğer nekrozunu, yağ birikimini ve iltihabi reaksiyonları azaltmıştır (152).

Ateroskleroz gelişiminde endotel tarafından salınan hücre adezyon moleküllerinin ve monositlerin endotele yapışması büyük rol oynamaktadır. Elajik asit interlökin-1 beta tarafından uyarılan hücre adezyon molekülü oluşumunu hücre içinde gösterdiği antioksidan etki ile azaltmış, monositlerin endotele adezyonunu doz bağımlı olarak azaltmıştır böylece aterosklerozun önlenmesinde etkili olduğu düşünülmüştür (134).

Nar ekstresinin oral uygulaması sonrası melanosit çoğalması ve melanin sentezini etkilediği, kozmetik amaçlı kullanılabilmesi düşünülmüştür (172).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periton Embriyoloji, Anatomi Ve Fizyolojisi

Transvers sölom intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum diyaframı oluşturarak göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayırır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmını ve batın içi organların çoğunun yüzeyini kaplar. İç organları örten kısma visseral periton, karın duvarının içini örten kısma ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transüda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu < 3 gr/dl, lökosit miktarı < 3000 / mm³) yaklaşık 50 cc serbest sıvı bulunur. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymasını sağlar (6).

Periton, etimolojik olarak çepeçevre sarmalamak anlamına gelir. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2 m²'lik bir yüzey oluşturur. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitium, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri düzeyde salgılama ve emilim özelliği vardır (7).

Mikroskopik olarak incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmasında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtına sahip olması önemli bir fonksiyonu olan sekresyon gücünü göstermektedir. Sekresyonun temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentleri albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyaluronik asittir. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içerir. Yapısındaki fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Bunların kayganlık yapıcı etkisi bulunmaktadır.

Fosfolipidler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olmakla birlikte, cerrahi travma ve enfeksiyon gibi stres oluşturucu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılır. Ameliyat lambalarının lipid

peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasıyla daha da hızlanır (8).

Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyaframın alt yüzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. Enfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sıvı ortaya çıkar (9).

2.2. Terminoloji

Periton	: Karın boşluğunu çevreleyen ve bu boşluktaki organlar için örtü ödevini gören seröz zar; karın zarı; peritoneum
Parietal periton	: Karın duvarlarını çevreleyen periton
Visseral periton	: Karın organlarını çevreleyen periton
Adezyon	: Yapışma; iltisak; normalde birbirinden ayrı iki organ veya zarın iltihap vb nedenlerle birbirine yapışması
Adezif	: Yapışkan; yapıştırıcı; yapışık
Antiadezif	: Yapışıklık önleyen
Adezyolizis	: Oluşmuş adezyonun çözülmesi
Viskozite	: Bir akışkanın akmasına direnç gösteren iç kuvveti; ağırlık

2.3. Adezyon Fizyopatolojisi

Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 1.8-2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalı, kadınlarda ise fallop tüpleri aracılığı ile dış ortama bağlıdır (11,12).

Peritonun yüzeyini mezotel hücreleri kaplar. Mezotelyal hücreler, gevşek desmozomlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada kollajen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu bulunur. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar (21). Hücrelerin çoğunu deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve

lenfositler oluşturur. Enfeksiyonda nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir zar halindedir.

Periton, plevra ile bağlantılıdır. Yirmi mikrondan daha büyük bakteriler ile partiküllü oluşumlar, diyafram mezotelyumundaki gözenekler ve lenfatik filtreler aracılığıyla temizlenir ve duktus torasikusa drene olur (52). Periton damardan zengin olup, periton zarı çok fazla miktarda mukopolisakkarit ve glikozaminoglikan içerir (53, 54, 55).

Adezyonlarda büyük rol oynayan peritonun iki özelliği bulunur. Birincisi, peritonun çok ince bir yapıya sahip olması diğeri ise hızla epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı çok duyarlı olmasına neden olur. İkinci özelliğinde travmanın büyüklüğünün önemi yoktur. Yetişkinlerde peritonun epitelizasyonu 5-7 günde tamamlanır (57). Hertzler, peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan epitelize olmadığını göstermiştir (56, 58).

Yapılan çalışmalarda adezyon oluşumunun doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin ve daha spesifik olarak fibrin jel matriks ile başladığı anlaşılmıştır (59).

Fibrinojen çözülebilir bir protein olup, dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur daha sonra polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözünebilir haldedir ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri uzun süre kalırsa faktör XIIIa gibi pıhtılaşma faktörlerine temas ederek çözünemez hale geçip fibrin jel matriksi oluşturur (60).

Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörünün serbestlenmesi ile yapışıklık oluşumunun başlangıç noktasıdır. Peritonda oluşan hasar 4 saatte nötrofiller tarafından kaplanır. Tam iyileşme yaklaşık bir haftada gerçekleşir (59, 61).

Mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden (tPA) zengin oldukları için periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrin yıkıcı aktivite peritonitin engellenmesinde rol oynar. Periton hasarı sonrası, mezotel ve mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve serotonin, damar geçirgenliğini artırarak intraabdominal sıvı alışverişini hızlandırır (59, 61).

Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise intraabdominal fibrinojeni fibrine dönüştürerek bakteriyemiye engeller. Fibrin ayrıca peritondaki hasarlı alanları ve gastrointestinal yırtıkları omentum ve çevre organların yardımı ile kapatabilir. Fibrin sağlıklı intraabdominal ortamda plazmin gibi fibrin yıkıcı enzimler tarafından parçalanır. Ancak enflamasyon varlığında bu enzimler inaktif hale geldiği için fibroblastlar çoğalır ve kalıcı adezyonlar meydana gelir (59, 61). Fibrin yıkıcı aktivitenin azalması ile yapışıklık artışı arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (62, 63). Fibrin jel matriks, hasar bölgesinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirine doğru bandlar ve köprüler oluşturmaya başlar ve adezyonların temelini oluşturur. Milligan ve Raftery (64) ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik özelliklerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile başlar. Yapışıklıklar 1 - 3. günler arası, fibrin matriks ile sarılmış makrofaj, fibroblast ve dev hücrelerden oluşur. Bu matriks, vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirir. 4. günde fibroblast ve kollajen hakimiyeti yer alır. Sonrasında, makrofajlar fibrin ağda baskın hücre konumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. 5. günde, fibrin ağ genel anlamda kurulmakla birlikte, kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücrelerini içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu 5 - 10. günler arasında gelişirken ikinci haftada baskın hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1 - 2 ay sonra kollajen fibriller ağ oluşturur. İlerleyen dönemde adezyonlar, fibröz band halini alır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, bağ doku fibrilleri içerir ve mezotel tarafından sarılır (65).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adezyon oluşumunda rol oynayan hücrelerin çeşitliliğinde artış görülmüştür. CD4+ T hücrelerin ve TGF- β üreten makrofaj ve mezotelyal hücrelerin de adezyon oluşumunda etkin rol aldığı ortaya konmuştur (66).

Periton, yaranın büyüklüğü önemli olmaksızın yeni mezotelyum ile aynı anda mezotelize olur. Bu süre parietal periton için 5 - 6 gün, terminal ileumu saran visseral mezotelyum ve parietal peritonun visseral tabakası için 5 - 8 gündür (63, 65).

Cerrahi sonrası makrofajlar sayıca artar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri, 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 hücreler arası etkileşim ve haberleşmeyi sağlayan maddeleri salgılar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri oluşturur ve sonrasında sitokinlere cevap olarak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (58,67).

Cerrahi sonrası erken dönemde interlökin-1 beta (IL-1 β) konsantrasyonlarının arttığı görülmüş, böylece IL-1 seviyelerinin ameliyat sonrası oluşan adezyonlarda biyolojik gösterge olarak kullanılması gündeme gelmiştir. IL-1 makrofajlar tarafından salınmakta, kaspaz enzimlerinin aktivasyonu aracılığıyla enflamasyon ve koagülasyonu tetiklemekte ve fibrin yıkımını arttırmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda IL-1'in periton içine uygulanmasının adezyon skorlarını arttırdığı tespit edilmiştir.

Adezyon indüksiyonundan 6 saat sonra plazma ve periton sıvısında IL-6 seviyelerinde yükselme izlenmiştir. IL-6, T lenfosit, makrofaj ve fibroblastlar tarafından salınmakta, akut faz cevabını tetiklemekte ve in vitro çalışmalarda gösterilmiş olan PAI-1 salınımını da uyarmaktadır (29, 30).

1968 yılında mezotel yüzeylerinin, damar endoteli ve diğer dokulardan farklı bir fibrin yıkıcı işleve sahip olduğu görülmüştür (14). Plazminojenin plazmine dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile stimüle edilir. Bu enzim endotel ve mezotel hücrelerinden kaynaklanır. Normal peritondaki fibrin yıkıcı aktivite mezotel ve mezotel altı dokudaki damarlarda yerleşmiş plazminojen aktivatörlerine bağlıdır. Bu aktivatörler kanda ve fibrinden zengin sıvıda bulunan plazminojeni plazmine çevirir (17,18). Endometriozis plazminojen aktivatör aktivitesini azaltmakta ve adezyon oluşturmaktadır (13). tPA aktivitesi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir. tPA'nın PAI tarafından inhibisyonu periton sıvısında azalmış fibrinolizin en önemli nedenidir (19-22).

Periton yüzeyinin abrazyonu fibrin yıkıcı sistemin aktivitesini günlerce bozar. PAI endotel hücrelerinde bulunduğundan endotel hücrelerini hasara uğratan her türlü travma fibrinolizi azaltır ya da bozar (23).

Gervin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada köpeklerde gazlı bez ile abrazyon uygulanan peritonda fibrin yıkıcı aktivite azalmış, fibrinolitik aktivite %50 ya da daha fazla düştüğünde masif adezyonların oluştuğu gözlenmiştir (14).

Thompson ve arkadaşları, ilk kez normal insan peritonunda plazminojen aktivatör aktivitesini ölçtüler. İskemi ve enflamasyonda bu aktivitenin azaldığını gördüler (24). Vipond ve arkadaşları da insan enflame peritonunda tPA'nın peritondaki primer fizyolojik plazmin aktivatörü olduğunu ve enflamasyonda gözlenen fibrin yıkıcı aktivitedeki düşüşün PAI-1 nedeni ile olduğu sonucuna vardı (19).

Goor ve arkadaşları tarafından sıçanlarda oluşturulan fokal peritonit modelinde, periton sıvısındaki tPA değerlerinde hafif artış, PAI'de ise çok belirgin bir artış saptanmıştır. Böylece abdominal fibrinolizdeki azalmanın temel nedeninin PAI'deki belirgin artış olduğu sonucuna varılmıştır. tPA ve PAI aktivitelerine peritondan alınan doku örneklerinde bakılmış ve PAI'da artış ile birlikte tPA'da da önemli bir azalma saptanmıştır. Peritonun, altındaki damar içeren diğer fibrokollajenöz dokulardan tam izole edilemeyeceğini ve dolayısıyla bu ölçümlerin de periton sıvısındakiler kadar sağlıklı olmayacağını ifade etmişlerdir (22).

Scott-Coombes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, postoperatif peritoneal fibrinolitik cevap araştırılmış; enflamatuar olmayan bir hastalık nedeniyle laparotomi yapılan hastaların drenajlarından postoperatif 2, 6, 24 ve 48 saat sonra peritoneal sıvı örnekleri alarak incelenmiş sonuçta lökosit sayısı erken dönemde yükselmiş, tPA aktivitesi ise erken dönemde düşük seyretmiş ancak 48. saatte yükselişe geçmiştir. Bununla birlikte PAI aktivitesinde dramatik bir artış gözlenmiştir (17).

'Adezyon gelişimi, azalmış fibrin yıkıcı kapasite ile ilgilidir' görüşü genel anlamda kabul gören bir düşünce olmuştur. Bununla birlikte Bakkum ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Peritoneal fibrinolitik aktiviteyi inceledikleri bir sıçan adezyon modelinde ameliyat sonrası 1. günde total fibrinolitik aktivite ve tPA aktivitesi hafifçe artmış, üç ve sekizinci günlerde ve de birinci ayda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Fibrin yıkıcı kapasitedeki bu güçlü artış, adezyonların devamlılığı ve yaygınlığı ile

ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki postoperatif birinci günden birinci yıla kadar değişmemektedir. Bu bulgular ışığında temel mekanizma fibrinolitik aktivitedeki azalma değil fibrin oluşumundaki aşırı artış karşısında fibrinolitik aktivitenin yetersiz kalmasıdır (20).

2.3.1. Adezyon oluşumunda rol oynayan faktörler

2.3.1.1. İskemi

İskemik periton fibrin yıkıcı özelliğini kaybeder. Ayrıca iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkıcı aktiviteyi de azaltır (13).

Bir çalışmada köpeklerde dalak hilusu bağlandığında birkaç hafta sonra dalağın omental adezyonlarla sıkıca sarılarak fibröz bir nodüle dönüştüğü görülmüştür. Çalışmalar göstermiştir ki adezyonlar iskemik dokuda vasküler greft görevi yapmaktadır. Bu açıdan en önemli vasküler kaynak omentum majustur (1,25). Belzer tarafından yapılan bir çalışmada bağırsak mezosundaki arter ve ven sağlam bırakılarak lenfatikler bağlandığında adezyon oluşmadığı, arter ya da ven bağlandığında adezyon oluştuğu gözlenmiştir. Sadece ven bağlandığında bu daha da belirgindir (26).

2.3.1.2. Yabancı cisimler

Peritonu tahrip eden maddeler peritonda granülom oluşumuna neden olarak adezyonlar oluşturur. Talk pudrası eldivenlerin yapışmasını engellemek için kullanılır ve magnezyum silikat içerir. Sıçan peritonuna izotonik NaCl içinde talk pudrası verildiğinde, bir saat sonra silikat parçalarının mezotel mikrovilluslarına yapıştığı gösterilmiştir.

Sonraki yedi saat içinde mezotel hücrelerinde dejenerasyon ve deskuamasyon gelişir ve böylece bazal membran açığa çıkar. On gün sonra bu bölgeye fibrin birikimi olur ve bir ay içerisinde adezyon oluşumu gözlenir (1).

Talk pudrası yerine 1940'lerden beri nişasta pudrası kullanılmaktadır. Bu pudra nişasta partikülleri ve kümeleşmeyi önleyici magnezyum oksitten oluşmaktadır (28). İlk zamanlarda nişastanın peritonda tamamen emildiği iddia edilmiştir. Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda nişasta pudrasının, talka

benzer ama ondan daha az granüloamatöz reaksiyon oluşturduğu saptanmıştır (1,28).

Pudralı eldivenler yıkansa da bir miktar pudranın peritona bulaşmasını engellemek imkansız gibi gözükmekte, eldivenin delinmesi de bulaşmayı arttırmaktadır.

Karın cerrahisinde olduğu gibi periton yaralanması ve pudra bir arada iken adezyon oluşumu artmaktadır (28).

Gazlı bezle peritonu sildikten sonra gelişen adezyonun sadece periton yaralanmasına bağlı olmadığı, gazlı bez parçalarının da granüloma yol açması nedeniyle geliştiği saptanmıştır. Karın içi adezyonu olan 309 olguya yapılan laparotomide %61 oranında yabancı cisim granülomu saptanmıştır. Bu yabancı cisimler sırasıyla talk pudrası, gazlı beze ait lifler, sindirim sistemi içeriği, nişasta ve dikiş materyalidir (1).

2.3.1.3. Lenfatik dolaşım

Peritoneal kavite içinde, kan kapillerleri ve lenfatikler aracılığıyla olmak üzere iki yolla emilim olur. Kan kapillerleri sıvı, elektrolit ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin; lenfatik kanallar ise büyük molekül ağırlıklı maddelerin emilimini sağlar. Mezenkimal hücre hasarı ve bunun onarımı sırasında ortaya çıkan nekrotik doku, enflamatuar hücre, fibrin yıkım ürünleri ortamdaki lenfatik akım ile uzaklaştırılır.

Aysan ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada diyaframdaki lenfatiklerin blokajının tek başına adezyon oluşturmazken, adezyonların şiddetini belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir (27).

2.3.1.4. Kanama

Ryan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre periton hasarı az olsa bile ortamda taze kan varlığı adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Periton hasarının olmadığı durumlarda pıhtılaşmış kanın adezyona yol açabileceği saptanmıştır (31).

2.3.1.5. Enfeksiyon

Bakteriler dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılar ve eksudaya yol açar. Bu salgılanan maddeler doku kan akımını azaltır ve iltihabi hücreleri bu bölgeye çeker. Böylece fibrinöz adezyonlar oluşur ancak genellikle geri emilirler. Uzun süren enfeksiyon fibroblastik proliferasyonu davet eder (13).

2.3.1.6. Peritonun dikilmesi

Periton defektlerinin yaklaştırma amacıyla dikilmesinin adezyona neden olabileceği saptanmıştır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir (13).

Elkins ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada dört grup oluşturulmuş; periton eksizyonu, periton koterizasyonu, çizgisel insizyon ve dikişle yaklaştırma yapılmıştır. Alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde sadece periton eksizyonu uygulanan grupta düzgün bir epitelizasyon gözlenmiştir. Dikiş konulan bölgede doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu ile birlikte yavaş bir iyileşme gözlenmiştir.

Periton koterizasyonu ve dikiş ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı, derin submezotelyal dokuda kanama ve nekrozun olduğu gözlenmiştir. Böylece periton yaralanmalarının dikiş materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (32).

Sıçan ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritondaki defektin dikişle onarımının adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre devamlı dikiş, tek tek dikişe göre daha az adezyon yapma eğilimindedir (33).

Talundi ve arkadaşlarının pfannenstiel kesi yapılmış 330 olgu içeren serisinde periton bir grupta dikilmiş diğer grupta açık bırakılmıştır. Daha sonra yapılan laparoskopilerde peritonun dikilmesi ya da açık bırakılması arasında adezyon ve komplikasyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır (34).

2.3.1.7. İntestinal sağma ve adezyon

Özellikle ileus nedeniyle yapılan laparotomilerden sonra genişlemiş ince bağırsakların dekompresyonu gerekir. Bunun için intestinal sağma en çok uygulanan yöntemdir.

Aysan ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada; sağma işleminin adezyonlara, bağırsak çaplarında artışa ve periton kontaminasyonuna neden olabileceği tespit edilmiştir. Olabildiğince daha az bölgeye ve daha az travmaya neden olacak şekilde yapılması önerilmektedir (35).

2.3.1.8. Safra taşları

Ağalar ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada sıçanlarda karın içindeki serbest safra taşının, E. coli ya da steril safra ile birlikte bulunmasının apse ve adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (36).

Zorluoğlu ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada enfekte safra ile birlikte bulunan serbest safra taşlarının, adezyonu belirgin olarak arttırdığı ve intraabdominal apseye neden olduğu saptanmıştır (37).

Hansen ve arkadaşları tarafından tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada periton içine yerleştirilen safra taşlarının özellikle pelvik bölgede adezyonları arttırdığı tespit edilmiştir (38).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası pelvik bölgeye düşen safra taşlarının kronik peritoneal ve pelvik enflamasyona neden olduğu sonuç olarak adezyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Laparoskopik kolesistektomi sonrası safra kesesi perforasyonu ve barındırdığı taşların saçılması minör komplikasyon olarak görülmemelidir. Özellikle premenopozal kadınlarda, ciddi adezyon ve buna bağlı komplikasyonlara özellikle infertiliteye yol açmaması için taşların dışarıya alınması önerilmektedir (68).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası periton içine dağılan taşların septik komplikasyonlara sebep olması enfektif potansiyeli olduğunu düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda safra taşı çekirdeğinde elektron mikroskopik ve moleküler genetik incelemelerde bakteri varlığı kanıtlanmıştır. Özellikle kahverengi taşların hepsinde bakteriyel DNA'ya rastlanmıştır. Siyah pigment ve kolesterol taşlarında nadir saptanmıştır (69).

Kolesistektomi Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık yapılan ameliyatlarda içerisinde 3. sırada yer almakta. Laparoskopik kolesistektomi hasta toleransı, hastanede kalım süresi, ameliyat sonrası ağrı, tekrar işe dönüş süresi ve kozmetik anlamda daha avantajlı bir konumda yer almakta.

Kolesistektomilerin %30'unda perforasyon, %20'sinde de safra taşlarının periton içerisinde bir yere dağıldığı görülmektedir. Sonrasında ise apse gelişimi, sigmoid kolonda erozyon, fistüller ve granülom oluşumu gibi komplikasyonlar göze çarpmaktadır. Daha az sıklıkla da femoral herni içine girip inkarsere olarak veya yumurtalıklarda safra taşı ile karşılaşılan vakalar bildirilmiştir. Safra taşlarına bağlı bildirilen komplikasyonlar arttıkça, laparoskopik kolesistektomi esnasında periton içine saçılan taşların dışarı alınması gerektiği gittikçe önem kazanmaktadır. Kısırlık veya kronik pelvik ağrı ile başvuranlarda geçirilmiş olası kolesistektomi operasyonu sorgulanmalıdır (38).

2.3.1.9. Karın duvarı defekti

Bazı karın ameliyatlarında ameliyat sonunda karın duvarı primer olarak kapatılamayabilir. Bu tür defektlerde yama kullanmak gerekebilir. Bu tip materyaller içinde en sık kullanılanı ve ucuz olanı polipropilen yamadır (39). Ancak polipropilen yama peritoneal yüzeylerle temas halinde ise yabancı cisim reaksiyonu ve sonuç olarak adezyon oluşturur. Bu adezyonlar da bağırsak tıkanıklığı, sonraki laparotominin zorlaşması ve enterokütan fistül gibi komplikasyonlara yol açar. Politetrafloretillen gibi materyaller ile adezyon oluşumu daha azdır ancak bu materyallerin dokuya kaynaşması zayıftır ve pahalıdır (40).

2.3.1.10. Doku hasarı

Periton; termal, elektriksel, lazer, mekanik veya hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu hasarlanmalar yüzeysel mezotel tabakasının kaybına neden olur. Mezotel tabakasının altındaki bağ dokunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikroskopik düzeydeki damarsal yapı iltihabi yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrin yıkıcı aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır (59,61).

2.4. Adezyonların Klinik Önemi

Weibel ve Majno tarafından yapılan bir çalışmada, trafik kazasında ölenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi geçirenlerin %67'sinde adezyonlar olduğu saptanmıştır (41).

Menzeis ve Ellis, yaptığı çalışmada en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde adezyon saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10,4'ünde adezyon saptamışlardır (2).

1932'de yapılan kapsamlı bir çalışmada bağırsak tıkanıklığı ile başvuran hastaların %7'sinde adezyon saptanırken, %49'unda boğulmuş fitik saptanmıştır (42).

Günümüzde karın ameliyatlarının oldukça sık yapılması ve elektif fitik ameliyatlarının yaygınlaşması ile bu oranlar adezyonlar lehine artmıştır (1, 2, 43, 44). Büyük olgu serilerinde tüm bağırsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve tüm ince bağırsak tıkanıklıklarının üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir (2, 41-43, 45, 46).

Yazıcı ve arkadaşları bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle laparotomi uygulanan 225 olguluk bir seride %42 adezyon, %19 kanser, %14 volvulus ve %7 boğulmuş fitik saptamışlardır (47).

Bağırsak tıkanıklığı nedeni ile yapılan adezyoliz sonrası %11-21 oranında nüks görülmektedir (42). Relaparotomi yapılanların %21'inde ameliyat sırasında bağırsak perforasyonu oluşmaktadır (48). Adezyona bağlı bağırsak tıkanıklıklarının cerrahi tedavi mortalitesi %6-13 olarak bildirilmiştir (44, 45).

Kolonik adezyonlar daha az görülmektedir. Bunun en önemli nedeni kolon mezenterinin kısa olması nedeniyle kolonun kolay açılanamamasıdır (10).

Wilson ve arkadaşlarının çalışmasında adezyona bağlı bağırsak tıkanıklıklarında konservatif yaklaşım ile cerrahi tedavi arasında nüks gelişimi açısından fark olmadığı saptanmıştır (46).

Bir seride genel cerrahi kliniğine başvuran 28297 olgu incelenmiş, tüm hastaların %0,9'unun adezyona bağlı tıkanıklıkla başvurduğu ve bu olgular içinde önceki laparotomilerinin %3,3'ünün adezyon nedeniyle yapıldığı saptanmıştır. Adezyona bağlı gelişen tıkanıklıkların %21'i ilk bir ay, %39'u bir yıl ve %21'i 10 yıl içerisinde gelişmektedir. Adezyon olgularının %76'sı transvers mezokolon

altında, %14'ü transvers mezokolon üstünde, %5'i jeneralize peritonite bağlı ameliyat geçirmiştir. Apendektomi ve jinekolojik ameliyatlar, adezyonların en sık nedenleri arasındadır (1, 46).

Abdominal histerektomi sonrası adezyonlara bağlı ince bağırsak tıkanıklığı insidansı %2.8'dir. Bu oran radikal histerektomide %5, cerrahi sonrası radyoterapi uygulananlarda %20'dir. Yumurtalık kanseri nedeniyle ameliyat geçirmiş ve bağırsak tıkanıklığı saptanan olguların %22'sinde adezyona bağlı tıkanıklık gelişmiştir (10).

Kronik pelvik ağrı görülen hastaların %20-50'sinde adezyon saptanmıştır. Adezyon gelişenlerin %15-25'inde ise infertilite geliştiği belirlenmiştir (49).

2.5. Adezyonların Önlenmesi

Adezyonları önlemede temel öğeler peritona travmanın önlenmesi ve travmayla oluşan hasarın çevre dokulara temas etmeden hızla iyileşmesinin sağlanmasıdır (35).

2.5.1. Cerrahi tekniğin önemi

Peritonda iskemik dokuya sebep olunmaması en önemli prensiptir. Periton yüzeyleri her zaman birbirine yaklaştırılmak zorunda değildir. Dokuların ezilmesi, bağlanması ve koterizasyonundan olabildiğince kaçınılmalıdır. Islak sıkılmış tampon ve kompresler kuru olanlardan daha az travmatiktir ve daha az yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar. Büyütücü gözlüklerle yapılan jinekolojik mikrocerrahinin daha titiz bir hemostaz ve daha az periton yaralanması ile çalışabildiği için adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Karın insizyonu kapatılmadan önce omentum karın organlarının üstüne serilmeli ve mümkünse anastomozlar omentumla sarılmalıdır (1, 10,13).

Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az yapışıklık oluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopi kesileri yapışıklığı azaltmışsa da kullanılan aletler travmaya neden olabilmektedir. Laparoskopik cerrahi sonrası, yapışıklık ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşılabilir (81, 82).

İnsizyon ile visseral yüzeyler arasına omentumun yayılması, ince bağırsakların başta olmak üzere diğer organların batın duvarına yapışmasını azalttığı gibi sonraki ameliyatta batına daha güvenli bir giriş sağlayabilir.

Tıkanıklık durumlarında ve periton boşluğuna girişe engel olan durumlarda adezyolizis kaçınılmazdır. Yapılan deneysel çalışmalarda adezyolizis uygulananların %90'ında adezyonların tekrar oluştuğu gösterilmiştir (45, 83).

Özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalı, yeterli hemostaz yapılmalı, batın içinde operasyon sonunda kan bırakılmamasına özen gösterilmeli, omentum koruyucu örtü olarak kullanılmalı, dokuların aşırı manipülasyonundan kaçınılmalı, batın içinde iskemik doku bırakılmamalı, sütür materyalleri kısa kesilmeli, periton defektleri mümkünse gerginlik oluşturmadan onarılmalı, gerginlik oluşuyorsa açık bırakılmalı, sütür materyali en az reaksiyon vereninden ve mümkün olan en incesinden seçilmeli, bakterilerin de etyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak kontaminasyondan kaçınılmalı, bağırsakların operasyon sırasında kurumamasına özen gösterilmelidir (1, 15, 86).

2.5.2. Bağırsak plikasyonu

Plikasyon teknikleri, özellikle tekrarlayan adezif tıkanıklıklara bağlı çokça ameliyat geçirmiş hastalarda uygulanmıştır. Bu görüşe göre bu tip hastalarda tekrar adezyon gelişimi kaçınılmaz olduğu için bağırsaklar normal pozisyona göre dizilerek birbirine dikilir ve adezyonların kontrollü bir şekilde oluşması sağlanır. İlk defa Finli cerrah Wichman tarafından bildirilmiştir ancak bu işlem 1937 yılından itibaren Nobble ile popüler olmuştur. Nobble bu yöntem ile ameliyat ettiği yaygın adezyonları olan 260 hastalık bir seri yayınlamıştır. 2 hasta ölmüştür. 20 yıla kadar yapılan izlemde hiç nüks saptanmamıştır. Connoly ve Smith'in 168 olguluk serisinde obstrüksiyon nüksü %12 olarak saptanmıştır (1).

2.5.3. İdeal antiadezif

İdeal antiadeziv madde, periton mezotel hücrelerine zarar vermemeli, periton yara iyileşmesini hızlandırmalı, tam olarak emilimi sağlanabilmeli, doğru dozda uygulanmalıdır. Emilim süresi ne çok hızlı ne de çok yavaş olmalıdır (granülom riski). Yüzeyler arasında ayrışma sağlayabilecek kritik bir viskoziteye

sahip olmalıdır (35). Viskozitesi yüksek sıvıların geç absorbe olma, yüzeyler arasında tabaka oluşturma, deperitonize yüzeylerin temasını önleme süreçleri sonunda adezyonları önleyici etki oluşturabileceği düşünülmüştür (5).

2.6. Adezyon Önleyici Maddeler

Periton sıvısındaki fibrin birikimi sodyum sitrat, heparin ve diğer antikoagülanlar ile önlenmeye çalışılmıştır. Oluşmuş olan fibrinin tripsin, pepsin, papain ve hyaluronidaz gibi enzimlerle ve streptokinaz, streptodornaz gibi fibrin yıkıcı ajanlarla sodyum risonilat gibi tuzlarla ve periton lavajı ile uzaklaştırılması denenmiştir. Fibrin kaplı bağırsak duvarının birbirine temasını engellemek için karın, oksijenle şişirilmiş ya da izotonik NaCl çözeltisi, parafin, zeytin yağı, lanolin, derişik dekstroz çözeltisi, dana gözü vitröz sıvısı, amniyon sıvısı, çeşitli büyük moleküllu çözeltiler ve silikon ile doldurulmuştur. Hasarlı periton bölgesi okside selüloz, amniyon zarı, yağlı ipek, gümüş folyo, dana peritonu, serbest omentum grefti ile kaplanmıştır. Ağızdan demir tozu verilerek karın üzerinde miknatis gezdirilmiş ve bu şekilde fibrin kaplı bağırsakların birbirinden uzaklaşacağı bile düşünülmüştür. Adrenokortikotropik hormonlar, streoidler ve sitotoksik ajanlar ile fibroblast artışının önlenmesine çalışılmıştır. Adezyon oluşumu kaçınılmazsa bağırsaklara plikasyon yapılarak kontrollü yapışıklıkların oluşturulması düşünülmüştür (2, 22, 45).

Peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzey 5 - 8 gün içerisinde epitelize olur. Hasara uğramış yüzeyler arasında fiziksel bir bariyer bu erken dönemde oluşturulursa adezyonları önlemede etkili olacağı düşünülmektedir. Uzun yıllar adezyonu önlemek için izotonik NaCl, dekstroz ve özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları ile lavaj önerilmiştir ancak bunların hızla emilmesi etkilerinin kaybolmasına yol açmaktadır. Daha önce denenmiş pek çok çözeltili yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olarak adezyonları arttırmıştır (13). Bununla birlikte periton diyalizi yapılan hastalarda da adezyonlar görülmektedir (1).

Mayer ve arkadaşları visküz büyük moleküllerin plazminojen aktivatör düzeyine etkilerini incelemişler ve visküz büyük moleküllerin adezyonu azaltıcı etkileri için iki olası mekanizma öne sürmüşlerdir. Birincisi periton üzerindeki

polimer örtünün t-PA'nün karın içine dökülmesini önlemesi, ikincisi fibrin pıhtıların periton yüzeylerine ulaşmasını engellemesidir (108).

Bağırsak yüzeylerin birbiriyle temasını engelleme yoluyla adezyon oluşumunu önlemek amacıyla intraperitoneal sıvı parafin gibi kayganlaştırıcı maddeler, çeşitli membran oluşturucular (gümüş tozları, silikon, zeytin yağı, amniyotik sıvı) ile birçok çalışma yapılmıştır. Ancak sonuçlar yüz güldürücü değildir (1, 144).

2.6.1. Steroidler

Kortikosteroidler periton yaralanması sonrası oluşan başlangıçtaki iltihabi cevabı azaltır. Bu amaçla ilk kullanılan ajanlardan biridir. Damar geçirgenliğindeki değişiklikleri azaltır, lizozomal zarları destekler, histamin ve diğer araçların salınımını ve etkilerini düzenler. Ayrıca hayvan çalışmalarında fibroblast göçü ve çoğalmasını önlediği ancak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır (13). Adrenokortikotropik hormon da sistemik uygulama sonrası adezyon oluşumunu azaltmıştır (1).

2.6.2. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

Araşidonik asit metabolitleri hem lipooksijenaz, hem de siklooksijenaz yoluyla oluşur, iltihabi cevabı düzenler ve trombosit çökmesi oluşturur. Bu enzimleri inhibe eden maddeler prostoglandin E2 ve lökotrien sentezini azaltarak, trombositlerin agregasyonunu ve salgılama aktivitesini, lökosit göçünü, fagositozu ve de lizozom salgısını azaltarak adezyon oluşumunu azaltabilir (10, 13, 95).

Çalışmalarda prostoglandin sentezini baskılayan ilaçların cerrahi adezyonları önleyebileceği gösterilmiştir.

Sistemik uygulama sonrası ibuprofen adezyon yaygınlığını ve şiddetini azaltmıştır (96).

Tolmetin ve tenoksikamın intraperitoneal uygulanması adezyon oluşumunu azaltmıştır (95, 96).

Radikal histerektomi yapılan domuzlara ameliyat öncesi ve ameliyattan 72 saat sonrasına kadar intramüsküler ketorolak uygulanmış ve kontrol grubuna göre adezyonlarda %87 azalma tespit edilmiştir (10).

İloprost oral olarak kullanılan uzun etkili bir prostosiklin analogudur. Damar genişletici, trombosit baskılayıcı, fibrin yıkıcı ve hücre koruyucu etkileri prostosikline eşit ya da daha fazladır. Farelerde ameliyattan 30 dakika önce başlanıp sekiz saat arayla dokuz doz uygulanan iloprostun adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (98).

Grant ve arkadaşlarınca yapılan deneysel bir çalışmada kolşisin, mast hücrelerinden histamin salınımını, fibroblastların mitotik aktivitesini ve kollajen salınımını azaltmıştır. Bu çalışmada periton içi ve sistemik olarak uygulanan kolşisin steroidlerde saptanan mortalite ve morbiditelere neden olmadan adezyon oluşumunu azaltmıştır (99). Mekanizması tam olarak ortaya konmamasına rağmen bakterilerin birçok enzim salarak dokuları hasara uğrattıkları ve ardından iltihabi eksuda oluşuma neden oldukları bildirilmiştir. Peritonit, periton içi fibrin yıkıcı aktiviteyi ortadan kaldırmakta ve adezyon oluşumuna sebep olabilmektedir (154,155,156).

Bağırsak duvarındaki mast hücrelerinin bağırsağın manipülasyonu sonrası degranüle olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan çekal abrazyon modelinde karın içine disodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum uygulandığında adezyonların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (100).

2.6.3. Dekstran

Dekstran suda çözünen bir glukoz polimeridir ve plazma genişletici olarak kullanılır. Adezyon önleme amacıyla kullanılan çözeltiler arasında en çok kullanılan ajan yüksek molekül ağırlıklı dekstran çözeltisidir. Araştırmacılar daha çok %30'luk dekstran 70 üzerinde çalışmışlardır. Hasarlı yüzeyleri kaplayarak birbirine temasını önler. Geçici bir assit oluşumuna yol açar ve bağırsakların bu assit içinde yüzmesine sebep olur (105).

Makromoleküler sıvıların sıçan diyafram alt yüzeyindeki gözeneklerden hızla emildiği bilinmektedir. Öyle ki her 3 - 5 saatte bir plazma hacmine eşit miktarda sıvı periton boşluğundan uzaklaştırılır (1). Dekstranın molekül ağırlığına ve kullanılan çözeltilinin yoğunluğuna bağlı olarak karın içinde kaldığı süre değişir. Di Zigera ve Hodgen dekstroz içinde çözülmüş %32'lik dekstran 70'in maymun

peritonunda beş güne kadar kaldığını ancak yedinci günden sonra tamamen emildiğini belirlemiştir (106).

Fabri ve arkadaşları, ince bağırsakta abrazyon ve anastomoz yaparak oluşturdukları modellerde, dekstran 70'in adezyonu anlamlı olarak azalttığını ancak yüksek mortalite ile birlikte olduğunu bildirmiştir. Kontrol grubunda görülen apselerin yerine çalışma grubunda yaygın peritonitin daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu etkilerden dekstranın peritoneal savunma mekanizmalarını bozması, küçük anastomoz kaçaklarının sınırlanamaması, peritona geçen sıvıların sıvı açığı oluşturması, emilen dekstranın volüm yüklenmesi ve ardından da ozmotik diürez ile tüm vücutta sıvı kaybına neden olması sorumlu tutulmuştur (107).

2.6.4. Hyaluronik asit ve Karboksimetil selüloz membran (HA-CMC)

Hyaluronik asit biyolojik olarak dengeli, toksik olmayan ve yüksek molekül ağırlıklı çoklu negatif değerlikli bir polisakkariddir. Omurgalılarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında bulunur. Hücre dışı matriksi dengeleyici etkisi bulunur (112).

Karboksimetil selüloz, bir polisakkarid olup, sodyum monoklor asetatın selüloza reaksiyonundan hazırlanır. Sıçan peritonuna uygulanan %1'lik karboksimetil selüloz çözeltisinin adezyonları azalttığı görülmüştür (120).

Organların intraperitoneal uygulanan hyaluronik asit solüsyonu içinde yüzmeleri ve hyaluronik asidin organ yüzeylerini kaplayıcı özelliğinin olması adezyon önleyici etkisinin bu yolla olduğunu düşündürmektedir (112, 113).

Reijnen ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı çalışmada jeneralize peritonit ortamında hyaluronik asit, kontrol grubu ve hyaluronik asit-karboksimetilselüloz grubuna göre adezyonları ve apse oluşumunu anlamlı derecede azaltmıştır (112).

Tavşanlarda intraperitoneal uygulanan hyaluronik asidin adezyonları azalttığı, düşük molekül ağırlıklı ve düşük viskoziteli hyaluronik asidin daha etkili olduğu saptanmıştır (113).

Etki mekanizması açık değildir. Abdominal boşlukta peritonun iyileşmesi sırasında organlar arasında emilmeden kalır. Periton içi kullanımı takiben hızla jel formuna dönüşür. Yedinci günde periton tarafından emilir, 28. günde atılır. Trombositlerden, endotel hücrelerinden ve iltihabi hücrelerden fibroblast aktive

edici sitokinlerin salınımını baskılar, makrofajlardan salınan fibroblast büyüme inhibitörlerini tetikler ve fibroblastik işleyişi bozar (129-133). Karın içine konulduğunda çevresine su çeker ve periton temasını önler. Buna suda yüzmeye etkisi “hydroflotation effect” denir. Karboksümetil selüloz serozal yüzeyleri kaplayarak yaralanan dokunun diğer yüzeylere temasını engeller. Buna da “sliconizing effect” denmektedir (121).

Sıçanlarda oluşturulan ventral herni modelinde polipropilen yama ile bağırsaklar arasına karboksümetil selüloz membran konulduğunda adezyonların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (121).

Hyaluronik asit karboksümetil selüloz membran (HA-CMC) biyolojik olarak emilebilen, hyaluronik asit ve karboksümetil selülozun kimyasal olarak değişime uğramış şeklidir. Becker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kolektomi, ileal poş – anal anastomoz ve diversiyon ileostomisi yapılan ülseratif kolit ya da ailesel polipozisli 183 hasta incelenmiş; karın kapatılmadan önce orta hat insizyon altına HA- CMC yerleştirilmiştir. İleostomi kapatılırken (12. haftada) laparoskopi yapılmış ve orta hat adezyonlarının insidansı, yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda hastaların %94’ünde adezyon gelişirken HA-CMC grubunda adezyon insidansı yarıya inmiş, yaygınlık ve şiddeti belirgin şekilde azalmıştır (122).

Laparoskopik kolesistektominin tüm avantajlarına rağmen, ameliyat sırasında safra kesesinin perforasyonu, safra ve safra taşlarının peritona yayılması hiç de azımsanacak düzeylerde değildir. Çoğunlukla kaydadeğer bir problem olarak görülmeyen bu durum yıllar sonra ortaya çıkabilen komplikasyonlara neden olmaktadır. Faruk O. ve ark. yaptığı çalışmada steril olsun ya da olmasın karın içine dağılan taşların adezyonlara sebep olduğu, bu adezyonların hyaluronik asit türevi bir madde olan Synvsic, Hylan GF 20 ile azaldığı saptanmıştır (137). Bu çalışmada enfekte safra, Escherichia coli bakterisinin 1×10^6 koloni oluşturucu ünite dozunda safraya eklenmesiyle oluşturulmuştur (136). Safra taşı ve enfekte safra uygulanan bir hayvanda karaciğer altı mesafede apse oluşumu görülmüş. Ancak Agalar ve ark. yaptığı çalışmada safra taşı ile birlikte enfekte safra uygulanan sıçanlarda anlamlı derecede apse oluşumunun arttığı izlenmiştir.

Burada safra taşı ve enfekte safranin apse oluşumunda birbirinden bağımsız etkenler olduğu da ayrıca kaydedilmiştir (36).

2.6.5. Politetrafloretülen membran

Etki mekanizması yaralanan yüzeyleri birbirinden ayırarak ayrı ayrı iyileşmesini sağlamaktır. 27 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada politetrafloretülen membran, myomektomi sonrası uterusun posterior kısmı ve fundusunu saracak şekilde yerleştirilerek tespit edilmiştir. Hastalara 2-6 hafta sonra laparoskopi yapılmış ve membran çıkarılmıştır. Adezyonların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (117). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde periton üzerine konulan politetrafloretülen membranın mezotel hücrelerini etkilemeden iyileşmeye izin verdiği ve adezyonları engellediği saptanmıştır (118).

2.6.6. Gore-Tex

Gore-Tex emilmeyen ve teflon polimerlerin porlar oluşturacak şekilde düzenlendiği bir maddedir (106). Karın içi adezyonları önlemede başarılı çalışmalar bildirilmesine rağmen dikilmesi gerekliliği nedeniyle kullanım güçlüğü ve emilmediği için periton boşluğunda yabancı cisim olarak kalması nedeniyle ideal bir araç olarak kabul görmemiştir (142, 143, 145).

2.6.7. Ürokinaz ve streptokinaz

Gervin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, periton içi fibrin yıkıcı aktivitesi %50 ya da daha fazla azalan hayvanlarda ürokinaz çözeltisi ile lavaj, adezyonları %80 oranında azaltmıştır (14).

James ve arkadaşları sıçanlar ve tavşanlarda yaptıkları çalışmada periton içine streptokinaz uygulamasının sıçanlar üzerinde etkisiz olduğunu ancak tavşanlarda adezyon oluşumunu azalttığını saptamışlardır. Bu sonuç tavşan kanının streptokinazla kolayca aktive olması, sıçan kanının ise daha zor aktivasyonu ile açıklanmıştır (87).

2.6.8. Heparin ve fibrinolizin

Fibrinolizin streptokinazla aktive edilmiş plazminojendir. Karın boşluğuna uygulanan fibrinolizin ve heparinin adezyonları azalttığı görülmüştür. Bu iki ajanın birlikte kullanımında etki daha da artmaktadır (88).

Hau ve arkadaşları köpeklerde peritonit oluşturarak yaptığı bir çalışmada cilt altı ya da peritona uygulanan heparinin, fibrin birikimini azalttığı ve böylece bakterilerin ortamdan uzaklaştırılmasının daha kolay olduğunu öne sürmüştür (89).

Heparin sülfat içeren izotonik yıkama çözeltileri, fibrin çökmesini engelleyerek adezyon oluşumunu engeller. Fakat heparinin bu kullanımı hemorajiye ve gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar bu komplikasyonlara yol açmamak için düşük doz heparinle yıkamanın (2500-5000 IU/litre) adezyonları önlemede bir yararının olmadığını göstermiştir (126).

2.6.9. Rekombinan insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) tanımlanmış en etkili fibrin yıkıcı ajandır. Streptokinaz ve ürokinaza üstünlüğü antijenik olmaması ve immünolojik reaksiyon yapmamasıdır. Kana karışsa bile yan etkileri oldukça azdır ya da yoktur (90).

Menzeis ve Ellis'in tavşanlarda periton içine rt-PA vererek yaptıkları deneylerde kontrol grubunda adezyon oranı %80 iken, çalışma grubunda %7 bulunmuştur. Tekrarlayan adezyon gelişimini incelediklerinde ise kontrol grubunda %79 oranında görülen adezyon, çalışma grubunda %7 oranında görülmüştür. Rt-PA'nın periton içine uygulanmasının karın cildindeki yara ve kolonik anastomoz iyileşmesini bozmadığı ve hemorajik komplikasyonlara yol açmadığı saptanmıştır (92,93).

Evans ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada intraperitoneal rt-PA kullanılmıştır ve rt-PA adezyonları doza bağımlı olarak azaltmıştır. Yara iyileşmesi ve yarada hidrokspirolin seviyesinde anlamlı düşme olmuştur. Menzeis ve Ellis'in çalışmasındaki yara iyileşmesinin etkilenmemesi rt-PA'nın jel formunda kullanımına bağlanmıştır (50).

2.6.10. Sistemik antibiyotikler

Çalışmalarda antibiyotik lavajlarının intraabdominal adezyonları azalttığı bildirilmiştir. 40 albino wistar rat üzerinde çekal abrazyon modeliyle yapılan bir çalışmada 20 sıçana 5 gün süreyle sefepim ve metronidazol sistemik olarak verilmiş, 14 gün sonra sakrifiye edilen hayvanlarda adezyonların azaldığı gözlenmiştir. Sefepimin geniş spektrumlu olması hem gram negatif hem gram pozitif zorunlu anaerob bakterilere hem de psödomonasa etkili olması ayrıca metronidazolün de anaerop etkinliğinden faydalanılması pozitif sonuçlar elde edilmesinde etkili olmuştur (139).

2.6.11. Diğerleri

Oktreotid uzun etkili bir somatostatin analogudur, büyüme faktörleri üzerinden fibroblast çoğalmasını ve damar oluşumunu azaltarak kollajen birikimini önlemektedir. Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda periton içi uygulanan oktreotidin adezyonları azalttığı bildirilmiştir (101,102).

Aprotinin sığır akciğerinden elde edilen bir proteaz inhibitörüdür. Kallikrein ve plazmini inhibe eder. Aprotinin sadece fibrin yıkımını azaltmakla kalmaz pıhtılaşmayı da kolaylaştırır. Kalp cerrahisinde sıkça kullanılmaktadır. Lökosit infiltrasyonunu ve granülasyon oluşumunu önler. Aprotininin bu etkileri nedeni ile adezyonları arttıracığı düşünülebilir ancak deneysel çalışmalarda adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Bu sonuç aprotininin iltihabi reaksiyonu azaltıcı etkilerine bağlanmıştır (103). 20 hastalık klinik bir çalışmada karın kapatılmadan önce periton içi aprotinin uygulanmıştır. Yapılan ikinci ameliyatta adezyon oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (104).

Laparotomi sırasında tüm dokunulan yüzeyler temastan önce hidrofilik bir polimerle kaplanırsa verilen hasarın azalacağı düşünülmektedir. Povidone bunlardan biri olup yüzeyleri kaplayarak nemli kalmalarını sağlamakta ve adezyon oluşumunu azaltmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı ve derişik çözeltilerin yüksek viskoziteli olmaları ve peritondan yavaş uzaklaştırılmaları etkinliklerini arttırmaktadır (109).

Halofuginone tip 1 kollajen sentezi inhibitörüdür. Sıçanlarda intraperitoneal ya da oral olarak uygulandığında adezyon sayısı ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (115).

Nitrik oksit L-arjininden sentezlenir. Nitrik oksidin damar genişletici etkisi, trombosit çökmesini engelleyici etkisi ve nötrofilin dokulara sızmasını önleyici etkisi vardır. Sıçanlarda karın kapatılmadan önce ve takip eden üç gün karın içine nitrik oksit kaynağı olarak L-arjinin verildiğinde, adezyon oluşumu anlamlı olarak azalmıştır (116).

Sodyum sitrat kalsiyum bağlayıcı özelliği ile pıhtılaşmayı birden fazla seviyede engellemektedir. Karaciğerde 10 - 15 dakika kadar kısa sürede metabolize olduğu için yaygın kullanım alanı bulamamıştır (125).

Mehta; kalsiyumun, mast hücreleri ve lökositlerin yüzeyindeki kimyasal araçların sentez ve salınmasında rol oynadığını kanıtlamıştır (157). Holtz deneklerde oluşturduğu periton hasarının kalsiyum antagonistleriyle yapışıklık oluşmadan iyileştiğini göstermiştir (158). 1980'li yıllarda Chand kalsiyum antagonistlerinin sıçanlarda periton mast hücrelerinden histamin salınımını aktif olarak azalttığını göstermiştir (54).

E vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Hücre zarı dayanıklılığını artırarak etki gösterir. Ayrıca trombosit çökmesini ve pıhtı oluşumunu engelleyip tromboplastin ve fibrin yapımını baskılamaktadır. Diğer bir etkisi de yüksek dozda verildiğinde yapışıklıkları artırdığı bilinen A vitaminin etkilerini tersine çevirir. Kagoma'nın yaptığı hayvan deneylerinde ameliyat öncesi yüksek doz uygulandığında etkili olduğu görülmüştür (159).

Taurolidin sistemik olduğu gibi lokal olarak da kullanılabilir (160-163). Cerrahi girişimlerde periton lavajı amacıyla uygulanabilir. Böylelikle tümoral gelişimi önleyici, antiadeziv ve antimikrobiyal etkisinden faydalanılabilir. Üstelik taurolidin lavaj amaçlı kullanımında hiçbir yan etki bildirilmemiştir (160, 164).

5-flourourasil yapışıklıkları önlemede etkili bulunmuştur. Ancak yüksek dozda kullanılmasının gereği; yara ayrılması, zedelene kolon segmentinde gangrene yol açması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (165).

Önceki çalışmalarda 4 santigrat derece soğuk salinin peritona uygulanmasıyla adezyonlarda azalma olmuş ancak hipotermiye bağlı ölümler meydana gelmiştir. Heng-Fu Lin ve ark. yaptığı çalışmada peritona verilen 4, 10 ve 15 santigrat derece salin çözeltilerinin adezyonları azalttığı ve arada fark olmadığı buna ek olarak 10 ve 15 santigrat derecelerde mortalite oluşmadığı tespit

edilmiştir. Mekanizma olarak iltihabi reaksiyonun azalması, fibrin oluşumuna neden olan maddelerin ortadan kalkması, bağırsak anslarının birbirinden uzak tutulması ve serozal yüzeylerden fibrinin uzaklaşması öngörülmüştür (127).

Peritonun adezyonsuz iyileşmesi için fibrin oluşturucu ve çözücü mekanizmaların denge içinde çalışması gerektiğini bilmekteyiz. Açık veya laparoskopik cerrahilerde peritonun yıkanması adezyon oluşumunu azaltmada halen popülerliğini koruyan bir yöntem olarak görülmektedir. Diğer bir yöntem de ameliyat sonrası periton içine 300 – 500 cc kadar kristaloid uygulamasıdır. Ancak burada çözelti 24 saat içinde emilmekte ve mezotel hücre tabakasının eski halini alması için gerekli 3 – 5 günlük süreye ulaşmamaktadır. Panahi ve ark. yaptığı çalışmada toksik olmayan nitrik oksit sentezleyen enzimi inhibe ederek antioksidan etkileri olduğu bilinen metilen mavisinin adezyonları artırdığı görülmüştür (135).

Kılıç ve ark.'nın yaptığı çalışmada deneysel ventral herni modelinde polipropilen yama kullanımına bağlı gelişebilecek peritoneal adezyonların önlenmesinde dimetil sülfoksit ve eklem sıvısı etkileri araştırılmış; deneklere orta hat deri insizyonu yapıp linea alba üzerinde 2 cm defekt oluşturulup daha önce daire şeklinde hazırlanan polipropilen yama yerleştirilmiş ve 10. gün yapılan laparotomide DMSO ve eklem sıvısı verilen gruplarda adezyonlarda azalma olduğu tespit edilmiştir. Dimetil sülfoksitin fibrinolitik etkisi, eklem sıvısının yüzeyler arası kaygan bir bariyer oluşturması adezyon azaltıcı etkilerin gözlenmesinde etken olarak düşünülmüştür (166).

Diklofenak sodyumun toraks cerrahisinde plevral yapışıklıklar üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (149, 150).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde (DHÜ) gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan (AKHADYEK) çalışma projesiyle birlikte başvurularak onay alındı.

Çalışmada kullanılan denekler DHÜ'nden sağlandı. Ağırlıkları 200-250 gr arasında olan 41 adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Sham grubunda 10, intraperitoneal safra taşı (ST) grubunda 10, oral elajik asit kontrol grubunda (Kontrol) 10 ve intraperitoneal safra taşı bırakılan ve oral elajik asit uygulanan (ST+EA) grubunda 11 adet rat olmak üzere dört grup oluşturuldu.

Cerrahi işlemler için standart cerrahi aletler kullanıldı. Çalışmada kullanılan elajik asit, (Ellagic Acid E2250) Sigma Aldrich İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den sağlandı. Çalışmada histopatolojik değerlendirme için, 10. günde yapılan relaparatomide adezyon gelişen ratlarda adezif bant etkilenen organlarla beraber ve gelişmeyenlerde ise parietal peritonla beraber çekum anterioru rezeke edilerek alındı. Örneklerin histopatolojik incelemesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi

3.2. Yöntem

Çalışmada kullanılan tüm ratlar deney öncesi bir hafta boyunca aynı laboratuvar ortamında tutuldular. Standart sıçan yemi ve su ile beslenerek, kafesler içerisinde beşerli gruplara ayrıldılar. Çalışma için 50 mg/kg ketamin ve 12.5 mg/kg ksilazin ile anestezi sağlandı. Tüm ratların batın derisi tıraş edilip povidon iyodür ile silinerek aseptik şartlar oluşturulmaya çalışıldı.

3.2.1. Adezyon modeli

Adezyon modelini uygulamak için ratlara anesteziyi takiben 3 cm'lik orta hat insizyonu yapıldı. Batın içerisinde adezyon olup olmadığı kontrol edildi ve çekum incelendi. Kolesistektomi sonrası hastalardan toplanan ortalama 5 mm parçalara ayrılarak etanol içerisinde dezenfekte edilen safra taşları adezyon

oluşturmak için kullanıldı. Batın duvarı ve cilt 3/0 ipek dikişlerle devamlı surette kapatıldı (55, 137).

3.2.2. Sham grubu

Sham grubunu oluşturmak için, anestezi sonrası 3 cm'lik orta hat insizyonunu takiben adezyon olmadığı tespit edilen 10 adet rat, batın katları devamlı olarak 3/0 ipek sütürlerle kapatılarak takibe alındı.

3.2.3. İntraperitoneal safra taşı grubu (ST)

Bu gruba giren 10 adet rata adezyon olup olmadığı kontrol edilip herhangi bir ilaç tatbik edilmeden sağ alt kadrana safra taşı bırakıldı ve batın katları kapatıldı.

3.2.4. Oral elajik asit grubu (Kontrol)

Oral elajik asit grubuna giren 10 adet rata 100 mg/kg dozda elajik asit verilip laparotomi yapıldı. Adezyon olup olmadığı kontrol edildikten sonra batın katları kapatıldı. 10. güne kadar 100 mg/kg/gün dozda elajik asit gavaj yoluyla verildi.

3.2.5. İntraperitoneal safra taşı ve oral elajik asit grubu (STEA)

İntraperitoneal safra taşı ve elajik asit grubuna giren 11 adet rata 100 mg/kg dozda elajik asit verilip laparotomi yapıldı, adezyon olup olmadığı kontrol edildikten sonra sağ alt kadrana safra taşı bırakıldı ve batın kapatıldı. Onuncu güne kadar 100 mg/kg/gün dozda elajik asit gavaj yoluyla verildi.

3.2.6. Sakrifikasyon ve değerlendirme

Postoperatif dönemde takip edilen dört gruba giren ratlardan anestezi sonrası veya takip süresince kaybedilen olmadı. Helsinki sözleşmesine uygun olarak 10. günde tüm ratların yüksek doz eterle sakrifiye edilmelerini takiben U insizyon yapılarak maksimum görüş sağlanacak şekilde batın açıldı. Ardından aşağıda tanımlanan sınıflandırmalarla, adezyonlar kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirme, iki ayrı kişi tarafından, daha önce kendilerine anlatılan sınıflandırmaya uygun şekilde çift kör olarak gerçekleştirildi (71, 72).

Tablo 3.1. Evans modeli (50).

	Skor
Adezyon yok	0
Spontan ayrılabilen ince adezyonlar	1
Traksiyonla ayrılabilen sıkı adezyonlar	2
Diseksiyonla ayrılabilen yoğun adezyonlar	3



Resim 3.1. Evans 0 adezyon.



Resim 3.2. Evans 1 adezyon.



Resim 3.3. Evans 2 adezyon.



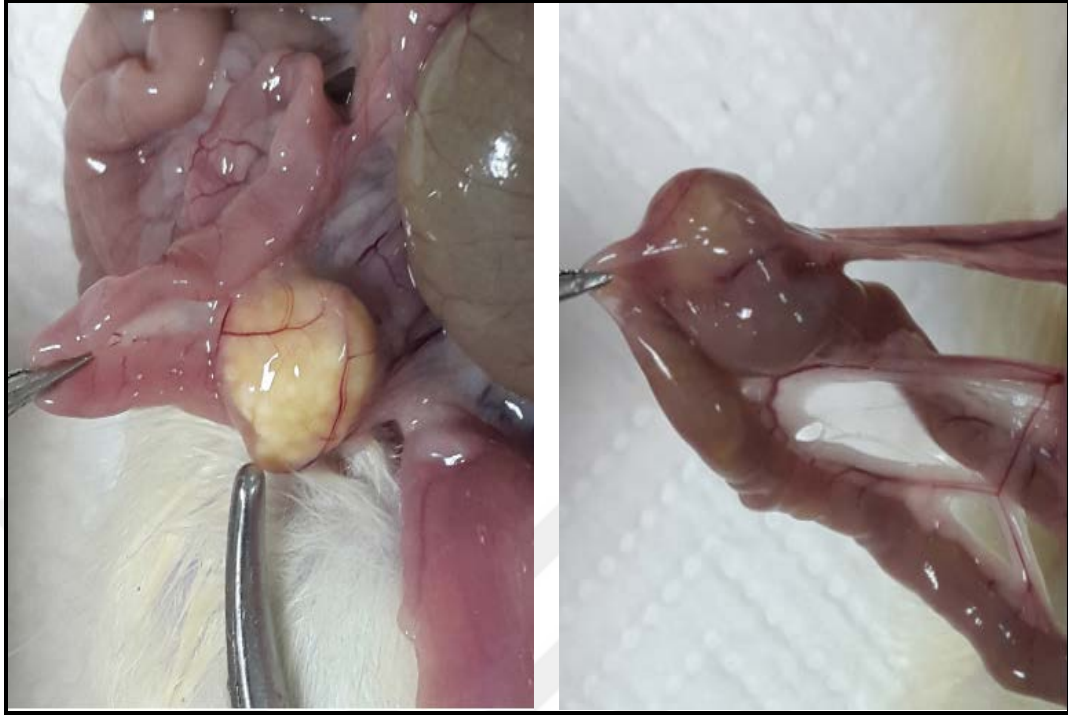
Resim 3.4. Evans 3 adezyon.

Tablo 3.2. Periton içi adezyon yaygınlığı (%) ve skorlaması (38).

	Skor
Adezyon yok	0
< %25	1
< %50	2
< %75	3
> %75	4

Tablo 3.3. Adezyonlarda safra taşı görünürlüğü (38).

	Skor
Görülen taş yok	0
Kavitede serbest halde	0
Traksiyonla ayrılabilen yapışık taşlar	1
Ancak zorlu diseksiyonla ayrılabilen yapışık taşlar	2



Resim 3.5. Taş görünürlük skor 1.

Resim 3.6. Taş görünürlük skor 2.

Tablo 3.4. Adezif bant sayısı (Nair ve ark.) (153).

	Skor
Yok	0
1 adet organlar veya karın duvarı arası	1
2 adet organlar veya karın duvarı arası	2
3 ve daha fazla, organlar ve karın duvarı arası	3
Karın duvarına organın kendisi yapışıksa	4

Makroskopik değerlendirmeyi takiben adezyon gelişen ratlarda bantla birlikte etkilenen organlar eksize edilirken, gelişmeyenlerde çekum anterior duvarı ve parietal periton cilt hariç tüm katları içerecek şekilde patolojik örnekleme için çıkarıldı. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fikse edildi. Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara gömüldü. 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. İncelemeyi yapan patolog piyeslerin hangi gruptan alındığını bilmiyordu.

Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler Zühlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmeye tabi tutuldular (Tablo 3.5) (73).

Tablo 3.5. 'Zühlke' mikroskopik adezyon sınıflandırması (73).

Grade 1	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibrilleri.
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri.
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri.
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Değerlendirme

Tablo 4.1. Evans sınıflamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları.

DENEK	SHAM	KONTROL	ST	ST+EA
1	1	0	3	1
2	0	0	3	1
3	0	0	3	1
4	0	0	3	2
5	0	0	3	2
6	2	0	3	1
7	2	0	3	1
8	2	0	3	1
9	0	0	3	1
10	0	0	3	1
11				1

Tablo 4.2. Periton içi adezyon yaygınlığı skorlamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları.

DENEK	SHAM	KONTROL	ST	ST+EA
1	1	0	2	1
2	0	0	2	1
3	0	0	2	1
4	0	0	2	2
5	0	0	2	1
6	1	0	2	1
7	1	0	2	1
8	1	0	2	1
9	0	0	2	1
10	0	0	2	1
11				1

Tablo 4.3. Adezyonlarda safra taşı görünürlüğü skorlamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları.

DENEK	SHAM	KONTROL	ST	ST+EA
1	0	0	2	1
2	0	0	2	1
3	0	0	2	1
4	0	0	2	2
5	0	0	2	1
6	0	0	2	1
7	0	0	2	1
8	0	0	2	1
9	0	0	2	1
10	0	0	2	1
11				1

Tablo 4.4. Adezif bant sayısı skorlamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları.

DENEK	SHAM	KONTROL	ST	ST+EA
1	1	0	2	1
2	0	0	1	1
3	0	0	1	1
4	0	0	2	1
5	0	0	2	2
6	1	0	2	1
7	1	0	3	1
8	1	0	3	1
9	0	0	1	3
10	0	0	1	1
11				1

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Makroskopik değerlendirmede her gruptan grade 0 olan denekler histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmadılar ve mikroskopik olarak grade 0 kabul edildiler. Daha sonra istatistiksel değerlendirme yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede Zühlke sınıflandırması kullanılarak elde edilen skorlar Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Zühlke sınıflamasına göre mikroskopik değerlendirme sonuçları.

DENEK	SHAM	KONTROL	ST	ST+EA
1	3	0	3	2
2	0	0	3	1
3	0	0	4	3
4	0	0	3	2
5	0	0	3	2
6	3	0	4	3
7	3	0	3	1
8	3	0	3	2
9	0	0	3	1
10	0	0	3	1
11				1

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Makroskopik ve mikroskopik sonuçlara Kruskal Wallis testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmalarda tüm gruplar arası anlamlı fark ($p < 0.01$) bulunması üzerine gruplara Bonferroni Dunn ikili karşılaştırma testi uygulandı. Deneyde kullanılan dört ayrı adezyon skorlama sistemine göre ikili gruplar halinde karşılaştırmalar yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup “p” değerinin 0.05’den küçük olması “anlamlı” olarak yorumlanmıştır. Sonuçlar aşağıdadır, anlamlı değerler sarı ile boyalı olarak gösterilmiştir.

4.3.1. Evans skorlamasına göre analiz sonuçları

Evans skorlama sistemine göre kontrol – safra taşı + elajik asit, kontrol – safra taşı, sham – safra taşı ve safra taşı - safra taşı + elajik asit grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Sham grubunda minimum .00 maksimum 2.00, safra taşı + elajik asit grubunda minimum 1.00 maksimum 2.00 değerlerine ulaşıldı.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
kontrol-sham	7,450	5,111	1,458	,145	,870
kontrol-st+ea	-14,364	4,994	-2,876	,004	,024
kontrol-st	-28,000	5,111	-5,478	,000	,000
sham-st+ea	-6,914	4,994	-1,384	,166	,997
sham-st	-20,550	5,111	-4,021	,000	,000
st+ea-st	13,636	4,994	2,731	,006	,038

Şekil 4.1. Sarı ile boyalı alanlarda anlamlı fark ($p<0.05$) gözlendi.

4.3.2. Adezyon yüzdesi skorlamasına göre analiz sonuçları

Adezyon yüzdesi skorlama sistemine göre kontrol – safra taşı + elajik asit, kontrol – safra taşı ve sham – safra taşı grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Sham grubunda minimum .00 maksimum 1.00, safra taşı + elajik asit grubunda minimum 1.00 maksimum 2.00 değerlerine ulaşıldı.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
kontrol-sham	6,000	5,031	1,193	,233	1,000
kontrol-st+ea	-16,136	4,915	-3,283	,001	,006
kontrol-st	-27,500	5,031	-5,466	,000	,000
sham-st+ea	-10,136	4,915	-2,062	,039	,235
sham-st	-21,500	5,031	-4,273	,000	,000
st+ea-st	11,364	4,915	2,312	,021	,125

Şekil 4.2. Sarı ile boyalı alanlarda anlamlı fark ($p<0.05$) gözlendi.

4.3.3. Taş görünürlük skorlamasına göre analiz sonuçları

Taş görünürlük skorlama sistemine göre sham – safra taşı + elajik asit, sham – safra taşı ve kontrol – safra taşı + elajik asit grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Safra taşı + elajik asit grubunda minimum 1.00 maksimum 2.00 değerlerine ulaşıldı.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
sham-kontrol	,000	4,941	,000	1,000	1,000
sham-st+ea	-15,955	4,827	-3,305	,001	,006
sham-st	-25,500	4,941	-5,161	,000	,000
kontrol-st+ea	-15,955	4,827	-3,305	,001	,006
kontrol-st	-25,500	4,941	-5,161	,000	,000
st+ea-st	9,545	4,827	1,977	,048	,288

Şekil 4.3. Sarı ile boyalı alanlarda anlamlı fark ($p<0.05$) gözlemlendi.

4.3.4. Adezyon sayısı skorlamasına göre analiz sonuçları

Adezyon sayısı skorlama sistemine göre kontrol – safra taşı + elajik asit, kontrol – safra taşı ve sham – safra taşı grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Sham grubunda minimum .00 maksimum 1.00, safra taşı grubunda minimum 1.00 maksimum 3.0 ve safra taşı + elajik asit grubunda minimum 1.00 maksimum 3.00 değerlerine ulaşıldı.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
kontrol-sham	6,600	4,990	1,323	,186	1,000
kontrol-st+ea	-18,864	4,875	-3,869	,000	,001
kontrol-st	-23,900	4,990	-4,790	,000	,000
sham-st+ea	-12,264	4,875	-2,515	,012	,071
sham-st	-17,300	4,990	-3,467	,001	,003
st+ea-st	5,036	4,875	1,033	,302	1,000

Şekil 4.4. Sarı ile boyalı alanlarda anlamlı fark ($p<0.05$) gözlemlendi.

Sonuç olarak safra taşı - safra taşı + elajik asit grupları arasında anlamlı farkın Evans skorlama sisteminde bir başka deyişle daha çok adezyon kuvvetinin ve direncinin ölçüldüğü sistemde olduğunu görmekteyiz. Taş görünürlük skorlama sisteminde adezyon derecelerinde düşme ve makroskopik olarak belirgin azalma saptansa da safra taşı - safra taşı + elajik asit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Adezyon yaygınlığı ve yüzdesi olarak baktığımızda; safra taşı – safra taşı + elajik asit grupları arasında yaygınlığın azaldığı gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Adezyon sayılarına baktığımızda makroskopik olarak azalma tespit etmemize rağmen safra taşı - safra taşı + elajik asit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

4.3.5. Zühlke mikroskopik skorlamasına göre analiz sonuçları

Histopatolojik değerlendirmede oral elajik asit verilen gruplarda bağ doku kalınlığının azaldığı daha zayıf bir konnektif dokuya geçildiği görüldü ancak istatistiksel analizde anlamlı fark gözlenmedi. Sham grubunda minimum 0 maksimum 3.00, safra taşı grubunda minimum 3.00 maksimum 4.00 ve safra taşı + elajik asit grubunda minimum 1.00 maksimum 3.00 değerlerine ulaşıldı.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
kontrol-sham	9,600	5,078	1,891	,059	,352
kontrol-st+ea	-14,591	4,961	-2,941	,003	,020
kontrol-st	-25,600	5,078	-5,041	,000	,000
sham-st+ea	-4,991	4,961	-1,006	,314	1,000
sham-st	-16,000	5,078	-3,151	,002	,010
st+ea-st	11,009	4,961	2,219	,026	,159

Şekil 4.5. Sarı ile boyalı alanlarda anlamlı fark ($p < 0.05$) gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Laparotomi sonrası gelişen adezyonlar bağırsak, omentum ve karın duvarı arasında veya periton yüzeyi ile herhangi bir yer arasında oluşan fibrotik bantlar olarak tanımlanmaktadır.

Adezyonlar fizyolojik yara iyileşmesinin bir sonucu olarak periton yüzeyinde travma, iskemi, enfeksiyon ve yabancı cisimlere karşı oluşan enflamasyona bağlı geçirgenlik artışı, hücre göçü ve fibrin birikimi ile karakterize durumlardır. Hasar sonrası iltihabi sürecin başlamasıyla ödem ve hiperemi artışıyla fibrinden zengin eksuda ile serozal yüzeyler arasında fibröz bantlar meydana gelmektedir. Sonrasında ise mezotelyal hücreler fibrinin ortamdaki uzaklaştırılması için plazminojen aktivatörlerini salgılamakta ve fibrinolitik sistem devreye girmektedir. Adezyonlar fibrin oluşturucu ve fibrin yıkıcı aktivite arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşmaktadır (140).

Periton hasarı olan bölgede damarsal geçirgenliğin artışı, yerel sitokin artışı ve pıhtılaşma mekanizmalarının devreye girmesi nötrofil, makrofaj ve fibroblast göçünü artırıp bu bölgede fibrinojenden zengin sıvının aşırı birikimine neden olmakta, sonuç olarak olgun ve fibröz adezyonlar meydana gelmektedir (127).

Adezyon mekanizması, hasar sonrası enflamatuvar faz, fibrin çözülme fazı, fibröz faz ve yeniden şekillenme olarak 4 faz olarak kabul görmektedir (128).

Adezyon oluşumu sekonder yara iyileşmesi olarak kabul edilmektedir. Mezotel dokusunun hasara uğramasıyla ortamda sitokin artışı ve buna bağlı sinyal mekanizmalarında artış görülmekte bu durumun oluşmasında sistemik ve genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. TNF- alfa ilk bulunan sitokinlerden olup, özellikle TGF-beta, yara iyileşmesi ve granülasyon dokusunun oluşumunda önemli rolü bulunmaktadır. Adezyon dokusunun beslenmesi için gerekli kapiller gelişimi VEGF tarafından sağlanmaktadır. Bu faktör daha çok mast hücrelerince salgılanmakta, dokuda nötrofil ve monosit birikimine bağlı olarak düzeylerinde artış görülmektedir. VEGF monoklonal antikoları, kanser hücrelerine karşı kullanılmış olup adezyonlar üzerine etkileri bildirilmiştir (124).

Adezyonlar intestinal tıkanıklıklara, atipik karın ağrılarına, intestinal ve enterokutan fistül oluşumuna, tekrarlı laparotomilerde zorluklara, kadınlarda

kısırlığa, ameliyat süresinin uzamasına, iş yükü artışına ve buna bağlı sağlık giderlerinin artışına sebep olmaktadır. Son yıllarda bu problemin önüne geçebilmek için cerrahi teknikler, mekanik bariyerler ve birçok madde üzerinde çalışmalar devam etmektedir ve ancak halen yeteri kadar etkin bir yöntem bulunamamıştır. Birçok çalışma enfeksiyonu ve fibroblastik aktiviteyi azaltmaya yönelik olarak sürdürülmektedir. Araştırmalarda anahtar nokta fibrin yıkımı olarak düşünülmektedir (51).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası olası komplikasyonlar; sistik kanaldan safra kaçağı, koledok yaralanması, biloma, koledokta rezidü taş varlığı ve safra kesesinin perforasyonu olarak sıralanabilir. Kolesistektomi sonrası karın içinde kaybolan taşların yol açtığı komplikasyonlar uzun süre farkedilemeyebilir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda safra taşlarının kontamine olsun ya da olmasın karın içi adezyonlara ve apseye yol açtığı gösterilmiştir.

İleri yaş, erkek cinsiyet, akut kolesistit, pigment taşları, taş sayısının fazlalığı (>15), çaplarının büyüklüğü (>1.5 cm) gibi faktörler safra kesesi perforasyonu ve taşların dağılmasına yol açan predispozan faktörler olarak sıralanabilir. Kolesistektomi esnasında saçılan taşların dışarı alınması için her türlü çaba gösterilmelidir. Bunun için açık cerrahiye dönülüp dönülmemesi tartışmalıdır (70).

Ameliyat sonrası adezyonlar erişkinlerde en sık karşılaşılan incebağırsak tıkanıklığı sebebi olarak karşımıza çıkmaya devam etmekte, hayat kalitesini düşürmekte ve ciddi sağlık harcamalarına sebep olmaktadır. Laparotomi yapılan hastaların %90'ında adezyonlar görülmekte, mortalite %3'den %30'a değişen rakamlarla ifade edilmektedir.

Artmış deneyime rağmen çoğunlukla zorlu bir laparoskopik kolesistektomi sırasında karın boşluğuna safra ya da safra taşlarının dağılması halen cerrahlar için ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde laparoskopik kolesistektomi akut kolesistitle başvuran hastalara atağın ilk 72 saatinde sıkça uygulanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak günlük pratiğimizde eskisine oranla daha zorlu laparoskopik kolesistektomilerle karşı karşıya kalmaktayız. Böyle bir durumda gelişebilen safra bulaşı peritonun serum fizyolojikle yıkanması ve aspirasyonu sonrası önlenilmekte ancak peritona

dağılan safra taşlarının temizlenmesi her zaman için kolay olmamaktadır. Çoğu cerrah bu durumu olağan olarak değerlendirse de ileriki yıllarda karşımıza komplikasyon olarak çıkabilmektedir. Bu tür komplikasyonlarla ilgili vaka bildirimleri son yıllarda artış göstermiştir. Akut kolesistitli olgularda bakteriyel bulaş riskinin daha yüksek olduğu öngörülmektedir. Bu tip vakalarda dağılan safra taşlarının temizlenmesi daha da önem kazanmaktadır (37, 137, 138).

Hidropik safra kesesinin iğne ile aspirasyon ve dekompresyonu, dişli aletlerin kullanılmaması, aşırı traksiyondan ve koterizasyondan kaçınılması ve son olarak da safra kesesinin torba içerisinde ve yeterli bir insizyonla dışarı alınması önerilmektedir (38).

Birçok çalışma antienflamatuar ve antioksidan maddelerin adezyonları azalttığını göstermektedir. Allahverdi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, çok güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkileri olduğu bilinen elajik asit ve antienflamatuar etkili diklofenak sodyumun adezyonlar üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Oksidatif stresin göstergesi malondialdehit düzeylerinin düştüğü, glutasyon düzeylerinin ise yükseldiği sonuç olarak da adezyonların azaldığı bu çalışmada tespit edilmiştir.

Elajik asit bir fenolik asit türevi ceviz, havuç, domates, nar, üzüm, yaban mersini, böğürtlen ve çilek gibi bitkilerde bolca bulunan bir maddedir. Lipid peroksidasyonu yaptığı, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve bunları besleyici damar oluşumunu engellediği bilinmektedir (148, 149, 150).

Oral yoldan verilen elajik asidin karın içi yapışıklıkları gözle görülür şekilde azalttığı gözlenmiştir. Sham grubunda dahi klinik pratikte de çokça karşılaştığımız insizyon bölgesine uzanan bantlar gözlenmiştir. Oral elajik asit verilen grupta bu tür bir adezyona rastlanmamıştır. Periton içine bırakılan safra taşlarının elajik asit verilen grupta tamamen serbest halde olmadığı ancak sadece safra taşı bırakılan gruba göre belirgin ölçüde gözle görülür hale geldiği, üzerinde daha ince bir dokunun yerleştiği saptanmıştır. Tüm adezyon skorlarında belirgin derecelerde düşüş, periton içinde bulanıklık yaratan fibrinöz maddenin azaldığı gözlenmiş, periton içinde berrak bir görünüm elde edilmiştir. Safra taşı bırakılan grupta gördüğümüz ancak traksiyonla ayrılabilen adezif bantların oral elajik asit verilen grupta kolaylıkla ayrılabilindiğini gözlemledik. Sham grubunda görülen

adezyonların kontrol grubunda görülmemesinden yola çıkarak; safra taşı ile adezyon oluşturulup oral elajik asit verilen gruplarda adezyon kuvvetinde, bağ dokuda azalmanın da sağlanması bize elajik asidin adezyon oluşumunun her aşamasında bize yardımcı olabilecek bir madde olarak görülebilmesine olanak sağlamaktadır.

Ayrıca histopatolojik değerlendirmede safra taşı bırakılan gruplarda kalın granülasyon dokusunun oluştuğu, hücreden fakir ortamın hüküm sürdüğü ve serozal yüzeylerin birbirine yapıştığı izlendi. Safra taşı bırakılıp on gün boyunca oral elajik asit verilen grupta kalın bağ dokusunun yerini hücreden ve damarlanmadan zengin ince bağ dokusunun aldığı gözlemlendi.

Bu etkinin oluşmasında elajik asidin enflamasyonu ve hücre çoğalmasını baskılayıcı, fibrin yıkıcı aktiviteyi artırıcı etkisinin rol oynadığı düşünülmüştür. Uygulama esnasında herhangi bir yan etkinin görülmemesi de elajik asidi güvenilir kılmaktadır.

Günlük hayatta sıkça karşılaştığımız birçok meyve ve sebze bulunan elajik asidin henüz olası yan etkilerini tam olarak bilmemekteyiz. Hangi dozda ne zaman kullanmamız gerektiği henüz yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Bağırsak tıkanıklıkları, kısırlık ve kronik pelvik ağrının önemli bir kısmının sebebi olan adezyonları azaltmada yeni bir umut olarak görülmektedir (151).

6. SONUÇLAR

Günümüzde karın içi adezyonların önlenmesinde dikkatli ve titiz cerrahi tekniğin uygulanması üzerinde özellikle durulmakta; laparoskopik cerrahinin olası adezif komplikasyonları azalttığı düşünülmektedir.

Laparoskopik kolesistektomi esnasında safra kesesinin perforasyonu, peritona safra ve safra taşı bulaşı halen sıklıkla karşılaştığımız bir problem olmaya devam etmektedir.

Bu durumda peritonun yıkanması ve safra taşlarının dışarıya alınması için azami gayretin gösterilmesi gerekmektedir.

Adezyonlar özellikle ince bağırsak tıkanıklıklarına, kısırlığa, tekrarlayan karın ağrılarına; kolesistektomi sırasında peritona dağılan safra taşları gittikçe artan oranda komplikasyonlara neden olmaktadır. Günümüze kadar adezyonları engellemeye yönelik birçok çalışma yapılmış olup halen net bir sonuç elde edilememiştir.

Elajik asit makroskopik olarak tüm skorlama derecelerinde azalmaya sebep olmuştur. Adezyonun ilk oluşumundan sağlam bir bant veya granülasyon dokusu halini almasına kadar tüm aşamalarda katkısının olduğu düşünülmüştür. Evans skorlama sistemine göre safra taşı ve safra taşı + oral elajik asit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede adezyonlarda azalmaya sebep olmuştur. Bu da elajik asidin birçok düzeyde adezyonları azalttığı ancak adezyonların direncini ve sağlamlığını belirgin düzeyde azalttığı yönünde yorumlanabilir.

Elajik asit biyolojik aktif bir madde olarak vücudun birçok yerinde olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte adezyonları da azaltıcı etkileri ışığında daha birçok araştırmaya konu olacak gibi gözükmektedir.

7. ÖZET

Safra Taşına Bağlı Batın İçi Yapışıklıklarda Elajik Asidin Etkisi

Laparoskopik kolesistektomi, semptomatik safra kesesi taşı hastalığında halen gold standart olarak kabul görmektedir. Ancak bu ameliyat sırasında safra kesesi sıklıkla perfore olmaktadır. Safra kesesi perforasyonu ve safra taşlarının dağılması daha önceleri önemsenmese de son çalışmalarda bildirildiği üzere birçok komplikasyona yol açabileceği bilinmektedir. Bunlardan birisi de safra taşlarının intraabdominal adezyonlara sebep olmasıdır. Etyopatogenezinde lokal artmış iltihabi cevabın olduğu, çalışmalarla ortaya konmuştur. İntraabdominal adezyonları önlemede sistemik antibiyotikler, hyalüronik asit, trimetazidin, pulmoner sürfaktanlar gibi birçok ajan denenmiş ve etkileri araştırılmıştır. Biz bu çalışmada antikanserojen, antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik ve antimutajenik etkileri bildirilmiş olan ahududu, çilek, ceviz ve nar gibi meyvelerde çokça bulunan elajik asidin intraabdominal adezyonlardaki etkisini araştırdık. Peritona bırakılan safra taşlarının mezotel ile tamamen örtüldüğü, çoğunlukla yerleştiği incebağırsak mezosunda yoğun yapışıklık oluşturduğu, bazı deneklerde incebağırsak anslarını gato haline getirdiği görüldü. Oral yoldan verilen elajik asidin gözle görülür şekilde adezyonları azalttığı ve tüm adezyon skorlarında düşüşe sebep olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Safra taşı, adezyon, elajik asit.

8. ABSTRACT

The Effect of Ellagic Acid on Intraabdominal Adhesions Caused by Gallstones

Laparoscopic cholecystectomy is already known as the gold standard method in the treatment of symptomatic gallbladder stone disease. Though, during this operation gallbladder is often being perforated. As we know but don't care really much, the perforation of the gallbladder and the spilled off gallstones cause many problems as confirmed in recent studies. One of these complications is the gallstones cause intraabdominal adhesion formation. Studies confirmed that local increased inflammation get involved in the etiopathogenesis. Many agents like systemic antibiotics, hyaluronic acid, trimetazidine, pulmonary surfactants were examined to prevent intraabdominal adhesions and searched for other effects. In this study we examined the effects of ellagic acid on intraabdominal adhesions which is included in many fruits like raspberry, strawberry, walnut and pomegranate. As a result we had seen that gallstones dropped in abdomen were closed around with mesothelium, occasionally placed at the meso of the small intestines and caused dense adhesions and also in some of the reagents there was gator formation around the small intestines. It is noted that oral ellagic acid showed a visible decrease in adhesion formation and decreased the levels in all of the adhesion score systems.

Key words: Gallstone, adhesion, ellagic acid.

9. KAYNAKLAR

1. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497-511.
2. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions - how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60-3.
3. Hershalg A, Diamond MP, DeCherney AH. Adhesiolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 395-8.
4. Afyez JA. An assessment of the role of operative laparoscopy in tuboplasty. *Fertil Steril* 1983; 39: 476-9.
5. Folger R, Weiss L, Glaves D, Subjeck JR, Harlos JP. Translational movements of macrophages through media of different viscosities. *J Cell Sci* 1978; 31: 245-57.
6. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1963; 106: 892-7.
7. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981; 29: 201-2.
8. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material intraperitoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial* 1985; 5: 109.
9. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 20: 1-5.
10. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1396-403.
11. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88.
12. Coakley FV, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999; 54(9): 563-74.
13. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497-507.

14. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973; 125: 80-8.
15. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241-3.
16. Bozkurt Y, Fırat U, Atar Murat. The Protective Effect of Ellagic Acid Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Male Rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 202; 18(5): 823-8.
17. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414-7.
18. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397-401.
19. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335: 1120-2.
20. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018-22.
21. Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1997; 577: 10-6.
22. Van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1046-9.
23. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery* 1980; 88: 41-7.
24. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76: 382-4.
25. Myllärniemi H, Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 1968; 55: 605-8.
26. Belzer FO. The role of venous obstruction in the formation of intra-abdominal adhesions: an experimental study. *Br J Surg* 1967; 54: 189-90.

27. Aysan E, Kurt G, Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study. *Lymphology* 2004; 37: 134-40.
28. Jagelman DG, Ellis H. Starch and intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg* 1973; 60: 111-4.
29. Whawell SA, Thompson JN. Cytokine-induced release of plasminogen activator inhibitor-1 by human mesothelial cells. *Eur J Surg* 1995; 5: 315-8.
30. Fredriksson F, Christofferson RH, Carlsson PO, Lilja HE. Locally increased concentrations of inflammatory cytokines in an experimental intraabdominal adhesion model. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49: 1480-4.
31. Ryan GB, Grobéty J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-48.
32. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225-8.
33. Holmdahl L, al-Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg Res* 1994; 26: 248-56.
34. Tulandi T, Hum HS, Gelfand MM. Closure of laparotomy incisions with or without peritoneal suturing and second-look laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 536-7.
35. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: experimental model. *ANZ J Surg* 2005; 75: 322-5.
36. Agalar F, Sayek I, Agalar C, Cakmakçi M. Factors that may increase morbidity in a model of intra-abdominal contamination caused by gallstones lost in the peritoneal cavity. *Eur J Surg* 1997; 163: 909-14.
37. Zorluoğlu A, Özgüç H, Yilmazlar T, Güney N. Is it necessary to retrieve dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 1997; 11: 64-6.
38. Hansen KA, Lowman L, Fiedler EP, Tho SP. Pelvic adhesion formation after intraperitoneal installation of gallstones in a rabbit model. *Fertil Steril* 1999; 72: 868-72.

39. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh – a randomized, controlled study. *Surgery* 1999; 125: 211-6.
40. Dinsmore RC, Calton WC Jr, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 131-6.
41. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241-3.
42. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147-53.
43. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 1-9.
44. Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. *Eur J Surg Suppl* 1997; 579: 43-5.
45. De Cherney AH, diZerega 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.
46. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Br J Surg* 1998; 85: 1294-8.
47. Yazıcı Y, Devecioğlu S, Aykar E. İleusların ve bağırsak tıkanmalarının etyopatogenezi (863 olgunun analizi). *GATA Bülteni* 1978; 20: 275-90.
48. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-80.
49. Diamond M. Prevention of Adhesions. In *Operative Gynecology*. Ed: Gershenson DM, DeCherney AH, Curry SL. WB Sanders Company: Philadelphia 1973; 147-58.
50. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229-32.

51. Okur MH, Aydogdu B, Arslan MS Intra-peritoneal administration of Ecballium elaterium diminishes postoperative adhesions. *Acta Cir Bras* 2014; 29(10): 639-43.
52. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animals. *Br J Surg* 1973, 60: 969-75.
53. Buckman RF, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis or the adhesion free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976; 21: 67-76.
54. Chand N, Diamantis W, Sofia RD. Inhibition of allergic and non allergic histamine secretion from rat peritoneal mast cells by calcium antagonists. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 899.
55. di Zerega GS, Rodgers KE. *The peritoneum* New York, Springer – Verlag 1992.
56. Hertzler AE, *The peritoneum*. St. Louis: DV Mosby 1919: 20-69.
57. Tanphiphat C, Chittmittrapap S. Adhezive Small bowel obstruction. *Am J Surg* 1987; 154: 283-7.
58. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm beoresorbable membrane. *Eur J Surg* 1997; 577: 40-8.
59. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5.
60. Rodgers KE, di Zerega GS, Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery *J Invest Surg* 1993; 6: 9-23.
61. 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.
62. Buckman RF, Woods M, Sargendt L. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 201-5.
63. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. *Eur Surg Res* 1987; 13: 397-401.
64. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274-80.

65. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesothelial re-epitelization. In: De Cherney AH, Polon ML. Editors. Reproductive Surgery Chicago: Year Book Medical Publishers 1983; 31-47.
66. Chung Dr, Chitnis T, Panzo RJ, Kasper DL, Sayegh MH, Tzinabos AO. CD4+ T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. *J. Exp. Medicine* 2002;195(11):1471-8
67. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor Necrosis Factor α : Marker for peritoneal adhesion formation. *J Sur Gres* 1995; 58: 516-8.
68. Kehinde A. Abidogun, Ayo O. Olawo and David K. Chui Sequelae of spilled 'pelvic' gallstones after laparoscopic cholecystectomy in women: case report and literature review. *Gynaecological Endoscopy* 1999; 8: 301-5.
69. Hazrah P, Oahn KTH, Tewari M, Pandey AK, Kumar K, Mohapatra TM, Shukla HS. The frequency of live bacteria in gallstones. *HPB (Oxford)* 2004; 6(1): 28–32.
70. R.J.L.F. Loffeld The consequences of lost gallstones during laparoscopic cholecystectomy *The Netherlands Journal of Medicine* 2006; Vol 64, No 10.
71. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-2.
72. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-10.
73. Luijendijk RW, De Lange DCD, Wauters CCAP, Hop WCJ, Duron JJ, Paillet JL, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-8.
74. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery 1996; 119: 701-5.
75. 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.
76. Vатtem DA, Shetty K. Biological functionality of ellagic acid: A review. *J Food Biochem* 2005; 29: 234-66.

77. Schnüriger B, Barmparas G, Bernardino C. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *The American Journal of Surgery* 2011; 201: 111–21.
78. Malini P, Kanchan G, Rajadurai M. Antidiabetic efficacy of ellagic acid in streptozotocin induced Diabetes mellitus in albino Wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2011; 4: 124-8.
79. Goswami SK, Vishwanath M, Gangadarappa SK, Razdan R, Inamdar MN. Efficacy of ellagic acid and sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction. *Pharmacogn Mag* 2014; 10(Suppl 3): 581–7.
80. Tasaki M, Umemura T, Maeda M, Ishii Y, Okamura T, et al. Safety assessment of ellagic acid, a food additive, in a subchronic toxicity study using F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1119-24.
81. di Zerega, G. Fertil Steril: Contemporary adhesion prevention. 1994; 61: 219-35.
82. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992; 24: 29-45.
83. Diamond MP, Daniel JF, Feste J. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47: 864-6.
84. Pari L, Sivasankari R. Effect of ellagic acid on cyclosporine A-induced oxidative damage in the liver of rats. *Fundamental&Clinical Pharmacology* 2008; 22(4): 395–401.
85. Al-Obaidi MMJ, Al-Bayaty FH, Al Batran R, Hassandarvish P, Rouhollahi E. Protective effect of ellagic acid on healing alveolar bone after tooth extraction in rat—a histological and immunohistochemical study. *Archives of Oral Biology* 2014; 59(9): 987–99.
86. Ellis H. The etiology of postoperative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50: 10.
87. James DC, Ellis H, Hugh TB. The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. *J Pathol Bacteriol* 1965; 90: 279-87.
88. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1962; 52: 250-8.

89. Hau T, Simmons RL. Heparin in the treatment of experimental peritonitis. *Ann Surg* 1978; 187: 294-8.
90. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203-12.
91. Thresiamma KC, Kuttan R. Inhibition of liver fibrosis by ellagic acid. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 1996; 40(4): 363–6.
92. Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med* 1989; 82: 534-5.
93. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 362-6.
94. Al-Obaidi MM, Al-Bayaty FH, Al Batran R, Hussaini J, Khor GH. Impact of ellagic acid in bone formation after tooth extraction: an experimental study on diabetic rats. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 908098. doi:0.1155/2014/908098. Epub 2014 Nov 18.
95. Rodgers K, Girgis W, diZerega GS, Johns DB. Intraperitoneal tolmetin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits. *Int J Fertil* 1990; 35: 40-5.
96. Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983; 34: 219-26.
97. Thresiamma KC, George J, Kuttan R. Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced genotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 431–4.
98. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N. Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1817-20.
99. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983; 40: 369-72.
100. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993; 165: 127-30.

101. Lai HS, Chen Y. Effect of octreotide on postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 678-81.
102. Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Can J Surg* 2000; 43: 43-7.
103. Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg.* 1998; 175: 137-41.
104. Mooney RA. Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (trasylol). *J Int Med Res* 1976; 4: 360-3.
105. Wagaman R, Ingram JM, Rao PS, Saba HI. Intravenous versus intraperitoneal administration of dextran in the rabbit: effects on fibrinolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 464-70.
106. DiZerega GS, Hodger GD. Prevention of postoperative tubal adhesions. Comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 173-8.
107. Fabri PJ, Ellison EC, Anderson ED, Kudsk KA. High molecular weight dextran-effect on adhesion formation and peritonitis in rats. *Surgery* 1983; 94: 336-41.
108. Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Palti Z. Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: a potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 957-63.
109. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 1980; 115: 776-80.
110. Narayanan BA, Geoffroy O, Nixon DW. P53/p21 (WAF1/CIP1) expression and its possible role in G1 arrest and apoptosis in ellagic acid treated cancer cells. *Cancer Lett* 1999; 136: 215-21.
111. Constantinou A, Stoner GD, Mehta R, Rao K, Runyan C, Moon R. The dietary anticancer agent ellagic acid is a potent inhibitor of DNA topoisomerases in vitro. *Nutr Cancer* 1995; 23(2): 121-30.
112. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA, van Goor H. Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999; 134: 997-1001.

113. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau J. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril* 1997; 67: 553-8.
114. Hassoun EA, Walter AC, Alsharif NZ, Stohns SJ. Modulation of TCDD-induced fetotoxicity and oxidative stress in embryonic and placental tissues of C57BL/6J mice by vitamin E succinate and ellagic acid. *Toxicology* 1997; 124: 27-37.
115. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F. Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg* 1998; 227: 575-82.
116. Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taşkıran D. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999; 31: 465-70.
117. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995; 63: 1021-6.
118. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane). *Fertil Steril* 1992; 57: 202-8.
119. Khanduja KL, Gandhi RK, Pathania V, Syal N. Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced lung tumorigenesis by ellagic acid and quercetin in mice. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 313-8.
120. Coşkun İ, İrfanoğlu ME. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC)'un etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 93-6.
121. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: an incisional hernia model in rats. *J Surg Res* 1997; 68: 126-32.
122. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306.

123. Aidoo KE, Hendry R, Wood BJB. Solid state fermentation. *Adv Appl Microbiol* 1982; 28: 201–37.
124. Cahill RA, Redmond HP. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation. *World J Gastroenterol* 2008; 14(31): 4861–6.
125. Major B, Yedgar S, Harvitz A. Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activity: a potential mechanism to reduce postoperative adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 957-9.
126. 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; 55-64.
127. Heng-Fu Lin, Cheng-Yi Wu, Meng-Che Wu. Hypothermia decreases Postoperative intra-abdominal adhesion formation. *The American Journal of Surgery* 2014; 208: 419-24.
128. Holmdahl L, Kotseos K, Bergstrom M. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery* 2001; 129: 626–32.
129. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An incisional hernia model in rats. *J Surg Res* 1997; 68: 126-32.
130. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Yavuz N. Prevention of adhesions by seprafilm, an absorbable adhesion barrier: An incisional hernia model in rats. *Am Surg* 1997; 63: 818-9.
131. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA. Prevention of intraabdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999; 134: 997- 1001.
132. Suzuki Y, Yamaguchi T. Effects of hyaluronic acid on macrophage phagocytosis and active oxygen release. *Agents Actions* 1993; 38: 32-7.
133. Urman B, Victor G, Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 1991; 56: 563-7.

134. Y Yu, Z Wang, C Liu and C Chen Ellagic acid inhibits IL-1 β -induced cell adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells *British Journal of Nutrition* (2007), 97, 692–698
135. Panahi F, Sadraie SH, Khoshmohabat H. Macroscopic and pathological assessment of methylene blue and normal saline on postoperative adhesion formation in a rat cecum model. *International Journal of Surgery* 2012; 10: 537-41.
136. Johnston S, O'Malley K, McEntee G. The need to retrieve the dropped stone during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 167: 608–10.
137. Aytakin F, Tekin K, Kabay B, Erdem E, Erbis H. Role of a hyaluronic-acid derivative in preventing surgical adhesions and abscesses related to dropped bile and gallstones in an experimental model. *The American Journal of Surgery* 2004; 188: 288–93.
138. Soybir GR, Koksoy F, Polat C. The effects of sterile or infected bile and dropped gallstones in abdominal adhesions and abscess formation. *Surg Endosc* 1997; 11: 711–3.
139. Oncel M, Kurt N, Remzi FH. The Effectiveness of Systemic Antibiotics in Preventing Postoperative, Intraabdominal Adhesions in an Animal Model. *J Surg Res* 2001; 101(1): 52-5.
140. Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions by N, Ocarboxymethylchitosan. *Surgery* 1996; 120(5): 866–70.
141. Rogerio AP, Fontanari C, Borducchi E, Keller AC, Russo M, Soares EG et al. Anti-inflammatory effects of *Lafoensia pacari* and ellagic acid in a murine model of asthma. *Eur J Pharmacol* 2008; 580(1–2): 262–70.
142. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Expanded polytetrafluoroethylene (Gore- Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC+7) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995; 63: 1021-6.
143. Haney AF, Doty E. Expanded- polytetrafluoroethylene but not oxidized regenerated cellulose prevents adhesion formation and reformation in a Mouse uterine horn model of surgical injury. *Fertil Steril* 1993; 60: 550- 8.

144. Ellis H. Acute intestinal obstruction. In: Seymour I. Schwartz and Harold Ellis, Maingot's Abdominal Operation. D. Appleton- Century Com 1990; 905-32.
145. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7] but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane). Fertil Steril 1992; 57: 202-8.
146. Lee WJ, Ou HC, Hsu WC, Chou MM, Tseng JJ, Hsu SL. Ellagic acid inhibits oxidized LDL mediated LOX-1 expression, ROS generation and inflammation in human endothelial cells. J Vasc Surg 2010; 52(5): 1290–300.
147. Chao PC, Hsu CC, Yin MC. Anti-inflammatory and anticoagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. Nutr Metab (Lond) 2009; 6: 33.
148. Rosillo MA, Sanchez-Hidalgo M, Ca´rdeno A, de la Lastra CA. Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease. Biochem Pharmacol 2011; 82(7): 737–45.
149. Lisete R, Teixeira LR, Vargas FS, Acencio M, Antonangeio L, Vaz MAC, Marchi E. Influence of antiinflammatory drugs (methylprednisolone and diclofenac sodium) on experimental pleurodesis induced by silver nitrate or talc. Chest 2005; 128(6): 4041–5.
150. Lardinois D, Vogt P, Yang L, Hegyi I, Baslam M, Weder W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs decrease the quality of pleurodesis after mechanical pleural abrasion. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25(5): 865–71.
151. Allahverdi TD, Allahverdi E, Yayla S. The Comparison of the Effects of Ellagic Acid and Diclofenac Sodium on Intra-Abdominal Adhesion: An In Vivo Study in the Rat Model. Int Surg 2014; 99: 543–50.
152. Girish C, Pradhan SC. Hepatoprotective activities of picroliv, curcumin, and ellagic acid compared to silymarin on carbontetrachloride-induced liver toxicity in mice. J Pharmacol Pharmacother 2012; 3(2): 149–55.
153. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Arch Surg 1974; 108: 849–53.

154. Adrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental E. coli peritonitis. *Surgery* 1980; 88(1): 41-8.
155. Hau T, Payne W, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 415-8.
156. Hassal AK. Reduction of wound sepsis after appendicitis: a report of a double blind trial of Taurolin wound irrigation after appendectomy. *Pharmatherapeutica* 1981; 2: 672-7.
157. Mehta J. Influence of Calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am J Cardiol* 1985; 55: 158.
158. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241-3.
159. Kagoma P, Burger NS, Levenson MS. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions on mice. *Arch Surg* 1985; 120: 949-51.
160. Braumann C, Ordemann J, Kilian M, Wenger FA, Jacobi CA. Local and systemic chemotherapy with taurolidine and taurolidine/heparin in colon cancer-bearing rats.
161. Braumann C, Ordemann J, Wildbrett P, Jacobi CA. Influence of intraperitoneal and systemic application of taurolidine and taurolidine/heparin during laparoscopy on intraperitoneal and subcutaneous tumour growth in rats. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18(5): 547-52.
162. Gortz G. Local antiseptic and anti-endotoxin measures in intraabdominal infections. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382 (4 Suppl 1): 37-42.
163. Rosman C, Westerweld GJ, Kooi K, Bleichrodt RP. Local treatment of generalized peritonitis in rats; effects on bacteria, endotoxin and mortality. *Eur J Surg* 1999; 165(11): 1072-9.
164. Jacobi CA, Wildbrett P, Muller JM. Influences of different gases and intraperitoneal instillation of antiadherent or cytotoxic agents on peritoneal tumour cell growth and implantation with laparoscopic surgery in a rat model. *Surg Endosc* 1999; 13(10): 1021-5.
165. Goldman LI, Rosemond GP. 5- Fluorouracil inhibition of experimental peritoneal adhesions. *Am J Surg* 1967; 113: 491.

166. Kılıç K, Kılıç N, Kılıç E. A Comparison of the Efficacy of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) and Synovial Fluid in the Prevention of Peritoneal Adhesions: Experimental Rabbit Model, *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19 (Suppl-A) 27–32. DOI: 10.9775/k/fd.2012.7511
167. Thulstrup PM, Thormann T, Spanget-Larsen J, Bisgarrd HC. Interaction between ellagic acid and calf thymus DNA studied with flow liner dichorism UV–VIS spectroscopy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 265: 416–21.
168. Priyadarsini KI, Khopde SM, Kumar SS, Mohan H. Free radical studies of ellagic acid, a natural phenolic antioxidant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002; 50: 2200–6.
169. Shudheer AR, Muthukuramaram S, Devipriya N, Menon VP. Ellagic acid, a natural polyphenol protects rat peripheral blood lymphocytes against nicotine-induced cellular and DNA damage in vitro: with the comparison of N-acetylcysteine. *Toxicology* 2007; 11–21.
170. Hirose M, Nishikawa A, Shibutani M, Imai T, Shirai T. Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2002; 39: 271-8.
171. Devipriya N, Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Effect of ellagic acid, a natural polyphenol, on alcohol-induced prooxidant and antioxidant imbalance: a drug dose-dependent study. *Singapore Medical Journal* 2007; 48(4): 311–8.
172. Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, Yamakoshi J, Koga T. Inhibition effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 2005; 69: 2368–73.
173. Rogerio AP, Fontanari C, Melo MC, Ambrosio SR, de Souza GE, Pereira PS, et al. Anti-inflammatory, analgesic and anti-oedematous effects of Lafoensia pacari extract and ellagic acid. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1265–73.