

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BİRİNCİ GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
BÖLÜM BAŞKANI: Doç. Dr. Acar Aren

**DENEYSEL ADEZYON MODELİNDE,
PERİTONEAL KAVİTE İÇİNE KONULAN
SIVILARIN VİSKOZİTELERİNİN
PERİTONEAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Fatih Başak
GENEL CERRAHİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2007

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BİRİNCİ GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
BÖLÜM BAŞKANI: Doç. Dr. Acar Aren

**DENEYSEL ADEZYON MODELİNDE,
PERİTONEAL KAVİTE İÇİNE KONULAN
SIVILARIN VİSKOZİTELERİNİN
PERİTONEAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Fatih Başak
GENEL CERRAHİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Erhan Ayşan

İSTANBUL – 2007

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgöröleri ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliőtirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PERİTON EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	2
2.2. TERMİNOLOJİ	4
2.3. ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ	5
2.4. ADEZYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ	15
2.5. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ÖN ÇALIŞMA.....	31
3.2. YÖNTEM.....	32
3.3. MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	36
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

HES	: Hidroksi etil nişasta
vHES	: Yoğun (viskoz) hidroksi etil nişasta
PPA	: Postoperatif peritoneal adezyon
PDGF	: Platelet derived growth faktör
TGF- β	: Transforming growth faktör beta
FGF	: Fibroblast growth faktör
EGF	: Epidermal growth faktör
IL-1	: Interlökin-1
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörleri
PGE2	: Prostoglandin E2
rt-PA	: Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü
PRAP-1	: Polyclonal Rabbit Antibody Against PAI-1
HA-CMC	: Hyaluronik asit karboksimetil selüloz membran
D	: Viskozite
Δp	: Küre ve sıvı dansite farkları
g	: Yerçekimi ivmesi
a	: Küre çapı
v	: Kürenin sıvı içindeki düşme hızı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ostwald deneyi sonucunda elde edilen ortalama süre ve göreceli viskozite değerleri.....	32
Tablo 2: Evans Modeli.....	33
Tablo 3: Grupların adezyon skorları ve istatistik analizleri.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Adezyon modeli oluşturulan çekumda adezyon görülmemektedir (evre 0).	34
Şekil 2: Çekum ile omentum arasında evre 1 adezyon mevcut.	34
Şekil 3: Çekum ile ince barsak arasında evre 2 adezyon mevcut.	35
Şekil 4: Çekum ile ince barsak arasında evre 3 adezyon mevcut.	35
Şekil 5: Mukozal yüzeyde ülserasyon ve ülser zemininde iltihabi granülasyon mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x100 büyütme.	39
Şekil 6: Serozal kalınlaşma ve serozada iki adet mikro apse odağı mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x40 büyütme.	39
Şekil 7: Nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, ülser ve kapiller proliferasyon mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x100 büyütme.....	40
Şekil 8: Fibrinöz eksuda ve serozal ödem mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen- eosin, x100 büyütme.	40

ÖZET

Peritoneal kavite içine uygulanan sıvıların fiziksel bir özelliği olan viskozitelerinin postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla deneysel çalışma planlandı. Otuzaltı adet Wistar albino dişi sıçan (ortalama ağırlık 160 ± 30 g, ortalama 6.5 aylık, out-bred üretim) üç eşit gruba ayrıldılar. Her grupta standart adezyon modeli oluşturuldu. Daha sonra grup-1'e peritoneal kavite içine 3ml izotonik sodyum klorür (relatif viskozite değeri:1), grup-2'ye 3ml standart %6 hidroksi etil starch (HES) (relatif viskozite değeri: 2.9), grup-3'e ise 3ml, suyu azaltılarak yoğunlaştırılmış standart HES (relatif viskozite değeri: 249.7) solüsyonları konuldu. Tüm sıçanlar postoperatif 10.gün sakrifiye edilerek oluşan adezyonlar evrelendirildi. Yoğun HES grubunda 9 denekte grade-3 (%75), 3 denekte grade-2 (%25); az yoğun HES grubunda 1 denekte grade-3 (%8,3), 6 denekte grade-2 (%50), 5 denekte grade-1 (%41,6); izotonik sodyum klorür grubunda 9 denekte grade-3 (%75), 3 denekte grade-2 (%25) adezyonlar gelişti. Yoğun HES ve izotonik sodyum klorür gruplarının adezyon skorları birbirine eşittir ($p=1$), HES grubunun adezyon skoru ise anlamlı düzeyde daha azdır ($\chi^2:18.23$, $p<0.001$). Sonuç olarak, mekanizması henüz anlaşılamayan bir şekilde, peritoneal kavite içine konulan sıvıların viskozitesinin yükselmesi bilinmeyen kritik bir değere kadar peritoneal adezyon oluşumunu azaltabilmektedir.

İNGİLİZCE ÖZET

Title

In the experimental adhesion model, effect of viscosities of the fluids that are added into the peritoneal cavity on preventing peritoneal adhesions.

Abstract

Purpose of this study is to asses the effectiveness of fluids viscosities applied into the peritoneal cavity to prevent postoperative peritoneal adhesions. Thirty six Wistar albino female rats (average weight $160\pm 30g$, average 6.5 months, out-bred production) were divided into three equal groups. A standard adhesion pattern was formed in each group. After then, 3 ml isotonic sodium chloride solution (relative viscosity value: 1) was added into the peritoneal cavity in group 1; 3 ml standard 6% hydroxy ethyl starch solution (HES) (relative viscosity value: 2.9) was added into the peritoneal cavity in group 2; and a standard HES solution that was concentrated by dehydration (relative viscosity value: 249.7) was added into the peritoneal cavity in group 3. All rats were sacrificed in postoperative day 10 and the adhesions that formed were staged. In group 3, grade-3 adhesions developed in 9 (75%) rats, grade-2 developed in 3 (25%) rats; in group 2, grade-3 developed in 1 (8.3%) rat, grade-2 developed in 6 (50%) rats, grade-1 developed in 5 (41.6 %) rats. In the group 1, grade-3 adhesions developed in 9 (75%) rats, and grade-2 developed in 3 (25%) rats. The adhesion scores of group 3 and group 1 were equal to each other ($p=1$), while the adhesion score in group 2 was significantly less ($\chi^2:18.23$, $p<0.001$). In conclusions, increasing the viscosity of fluids that are inserted in the peritoneal cavity may reduce the formation of postoperative peritoneal adhesions till a critical value of unknown viscosity is achieved. The mechanism of this process remains unclear.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) abdominal cerrahinin çok ciddi bir problemidir ve en sık nedeni geçirilmiş ameliyatlardır. Tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında PPA'lar oluşmakta ve bunların %3'ünde intestinal obstrüksiyon gelişmektedir (1, 2). Ayrıca kadın infertilitesinin %15-20 nedeni de PPA'lardır (3, 4). Sorunun çözümü için birçok madde ve/veya teknik denenmiş, ancak etkin bir çözüm sağlanamamıştır. PPA'ların önlenmesinde en sık başvurulan yöntemler arasında periton içine çeşitli sıvıların uygulaması gelir (1).

Bir sıvının akmasına direnç gösteren iç kuvvetine viskozite denir. Biz bu çalışmada, viskozitesi yüksek sıvıların geç absorbe olma, yüzeyler arasında tabaka oluşturma, deperitonize yüzeylerin temasını önleme süreçleri sonunda PPA'ları önleyici etki oluşturabileceği hipotezini kurduk. Nitekim invitro çalışmalar göstermiştir ki, yüksek viskoziteli bir ortamın iki yanında bulunan hücre ya da hücre gruplarının birbirine doğru olan hareketi gecikmekte ve viskozite düzeyine bağlı olarak birleşme (adezyon) ya hiç oluşmamakta ya da geç gerçekleşmektedir (5). Bu çalışmada, peritoneal kavite içine aynı sıvının farklı viskozitelerdeki formları konularak viskozite ile anti-adhezif etki arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİTON EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Coeloma transvers intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batın içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) yaklaşık 50cc serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar (6).

Peritoneum etimolojik olarak çepçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2m²'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (7).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyolunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasiyla daha da hızlanır (8).

Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyaframanın alt düzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (9).

2.2. TERMİNOLOJİ

- 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 yok edilmesi
- Adezyotomi** : Yapışıklıkları ayırma; bu amaçla yapılan ameliyat
- Viskozite** : Bir akışkanın akmasına direnç gösteren iç kuvveti; ağırlık

2.3. ADEZYON FIZYOPATOLOJİSİ

2.3.1. Periton Hasarı ve İyileşme Mekanizması

Peritoneal yaralanma ile birlikte mezotel altındaki mikrovasküler yapı da hasar görür. Bunu serum ve hücrel elemanların damar dışına çıkması takip eder. Böylece defekt fibrinden zengin inflamatuvar bir eksuda ile doldurulur (1, 10 – 12). Oluşan fibrin birikimi bir taraftan normal doku onarımı için gerekli bir madde iken diğer taraftan bu fibrin birikiminin çözülmesi, cerrahi ya da inflamasyondan önceki şartların sağlanması için gereklidir (12). Bu eksuda üç saat gibi kısa bir sürede pıhtılaşır. Bu şekilde oluşan adezyonlar normalde birkaç gün içinde yıkılırlar. Adezyon eğer üç gün veya daha uzun süre kalırsa eksuda içinde fibroblastik proliferasyon gelişir ve fibröz adezyon oluşumuna yol açar (13, 14). Eksudadaki ana hücreler monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositlerdir (1, 13). Fibrinöz eksuda oluşumundan 12 saat sonra fibrin lifleri arasında pek çok polimorf nüveli lökositler görülür, bunlar da daha sonra makrofajlar ile yer değiştirir (10). Yaralanmadan 48 saat sonra yara yüzeyi fibrin çatı ile desteklenen makrofaj tabakası ile örtülür. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa fibrinoliz başlar ve başlangıçta yara tabanında bulunan primitif mezotelial hücreler adacıklar oluşturarak mezotel tamirini sağlar. Sonraki 2-5 gün içinde yaralanan periton reepitelize olur ve eş zamanlı olarak da makrofajlar azalır (10, 11).

Hızlıca iyileşen peritonun kaynağı tartışmalıdır. Başlıca üç görüş vardır. Birinci görüş; yeni periton yara tabanından yukarı doğru göç eden fibroblastlardan gelişmektedir. İkinci görüş; yüzeydeki adacık oluşturmuş hücreler yaralanma bölgesine degen komşu sağlam peritondan kopup gelmektedir. Üçüncü görüş; peritonda serbestçe yüzen mezotelial hücrelerin yaralanma bölgesine yapıştığıdır. Ayrıca serbest dolaşan monosit ve makrofajların da bu bölgeye yapışarak mezotel hücrelerine dönüştüğü düşünülmektedir (1). Raftery yaptığı bir çalışmada, makrofajları polystyren ile işaretlemiş ancak yeni mezotel hücrelerinde ya da fibroblastlarda bu işareti saptayamamıştır. Ayrıca periton sıvısındaki serbest mezotel hücrelerinin sayısı oldukça azdır ve çok azı canlı kalabilmektedir. Bu otöre göre yeni mezotelin hangi hücre grubu olduğu bilinmemekle birlikte, subperitoneal perivasküler bağ dokusundaki kök hücrelerin dönüşümüyle oluşmaktadır (15). Bu bulguyu Ellis ve arkadaşlarının çalışmaları da desteklemektedir (11).

Mezotel onarımı sırasında, makrofaj ve lenfositler bir takım büyüme faktörleri üretirler. Bu maddeler fibroblast proliferasyonu ve kollojen sentezini düzenler. Bunlar platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), interlekin-1 (IL-1) ve tumor necrosis factor- α (TNF- α)'dır. PDGF ve TGF- β fibroblast kollojen sentezini artırır. FGF ve EGF'nin mitojenik etkisi in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca TGF- β plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 sekresyonunu artırır. Tüm bu maddeler kollojen sentezini ve hücrel proliferasyonu artırarak adezyon oluşumunu kolaylaştırır. Fibroblast proliferasyonu ile ilgili olmayan farklı bir yolla prostoglandinler, özellikle prostoglandin E₂ mezotel onarımında rol oynar (16).

İnflamatuvar eksudanın çözümlenmesinde fibrinoliz merkezi bir rol oynar, böylece adezyon riskini azaltır. Bu süreç muhtemelen yaralanma bölgesindeki mezotel hücreleri ile başlatılır, çünkü fibrinolitik aktivite mezotel hücrelerinde gösterilmiştir. Normal fibrinoliz için yeterli kan akımı olması şarttır. Periton yaralanma bölgesinde iskemi varsa fibrinoliz engellenir ve fibrin hücresel matrikste organize olur (1, 13). Adezyon gelişiminde fibroblast artışı, neovaskularizasyon ve son olarak da doku organizasyonu olur. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa peritondaki büyük yaralanmalar bile adezyonsuz iyileşebilir. Yaralanma bölgesindeki kan akımını azaltan maddeler adezyonu arttırır. Isı hasarı, infeksiyon, yabancı cisim reaksiyonları (örneğin dikiş veya meş), radyasyon endarteriti ve fibrin yıkımını engelleyen diğer maddeler adezyonu arttırır (10).

2.3.2. Adezyon Oluşumunda Fibrinolizin Rolü

Plazmin fibrin pıhtılarını yıkmakla sorumlu olan enzimdir. Karın boşluğunda fibrinoliz, plazminin lokal aktivitesine bağlıdır (16). 1968 yılında mezotel yüzeylerinin, damar endoteli ve diğer dokulardan farklı bir fibrinolitik aktivatör aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (14). Plazminojenin plazmine dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile stimüle edilir. Bu enzim endotel ve mezotel hücrelerinden kaynaklanır.

Normal peritondaki fibrinolitik aktivite mezotel ve submezotelial dokudaki damarlarda yerleşik olan plazminojen aktivatörlerine bağlıdır. Bu aktivatörler kanda ve fibrinöz eksudada bulunan plazminojeni plazmine çevirir (17, 18). Endometriozis plazminojen aktivatör aktivitesini azaltmaktadır. Endometriozisde ki adezyonlar bu şekilde açıklanmaktadır (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 boşluğundaki plazminojen submezotelial kan damarlarını endotelinde konsantre olmuştur ve az miktarda da mezotelin kendisinde bulunur. Fibrinolitik sistem oldukça karmaşıktır. Periton yüzeyinin mekanik abrazyonu bu sistemin aktivitesini günlerce bozar. Plazminojen aktivatör sistemi hücre membranına bağlı olduğu için ve PAI endotel hücrelerinde bulunduğundan dolayı, endotel hücrelerini hasara uğratan her travma fibrinolizi azaltır ya da bozar (23).

Gervin ve arkadaşları, köpeklerde gazlı bez ile abrazyon uygulanan peritonda fibrinolitik aktivitenin azaldığını saptamışlardır. Düşük fibrinolitik aktivite bulunan abrazyon bölgelerinde adezyonlar gözlenmiştir. 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 inflamasyonda bu aktivitenin azaldığını saptadılar (24). Vipond ve arkadaşları da insan inflame peritonunda fibrinolitik sistem aktivatör ve inhibitörlerini çalıştılar. tPA'nın peritondaki primer fizyolojik plazmin aktivatörü olduğunu ve inflamasyonda gözlenen fonksiyonel fibrinolitik aktivitede düşüşün PAI-1 ile sağlandığı sonucuna vardılar (19).

Goor ve arkadaşları tarafından sıçanlarda oluşturulan fokal peritonit modelinde, periton sıvısındaki tPA değerlerinde hafif artış, PAI'da ise çok belirgin bir artış saptanmıştır. Böylece abdominal fibrinolizdeki azalmanın temel nedeninin PAI'daki 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 ölçümlerinde periton sıvısındakiler kadar sağlıklı olmayacağını ifade etmişlerdir (22).

Scott-Coombes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, postoperatif peritoneal fibrinolitik cevabı araştırmışlardır. Bu çalışmada, inflamatuvar olmayan bir hastalık nedeniyle laparotomi yapılan hastaların drenlerinden postoperatif iki, altı, 24 ve 48 saat sonra peritoneal sıvı örnekleri alarak incelenmiştir. Lökosit sayısında erken dönemde yükselme saptanmıştır. tPA aktivitesi erken dönemde düşük ancak 48. saatte yükselmiştir. Bununla birlikte PAI aktivitesinde dramatik bir artış gözlenmiştir (17).

“Adezyon gelişimi azalmış fibrinolitik kapasite ile ilgilidir” görüşü genel bir düşünce olmuştur. Bununla birlikte Bakkum ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Peritoneal fibrinolitik aktiviteyi inceledikleri bir sıçan adezyon modelinde postoperatif birinci günde total fibrinolitik aktivite ve tPA aktivitesi hafifçe artmış ve üç ve sekizinci günlerde ve birinci ayda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Fibrinolitik 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).

2.3.3. İskemi ve Adezyon

İskemik dokuya neden olan her etkenin adezyon gelişimine neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İskemik periton fibrini yıkabilme kabiliyetini kaybeder. Ayrıca iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkımını da azaltır (13). Bir çalışmada köpeklerde dalak hilusu bağlandığında birkaç hafta sonra dalağın omental adezyonlarla sıkıca sarılarak fibröz bir nodüle dönüştüğü saptanmıştır. Deneysel göstermiştir ki adezyonlar iskemik dokuda vasküler greft görevi yapmaktadır. Bu açıdan en önemli vasküler kaynak omentum majustur (1, 25). Bezler tarafından yapılan bir çalışmada barsak mezosundaki arter ve ven sağlam bırakılarak lenfatikler bağlandığında adezyon oluşmadığı saptanmıştır. Arter ya da ven bağlandığında adezyon oluşmaktadır. Sadece ven bağlandığında bu daha da belirgindir (26).

2.3.4. Lenfatik Dolaşım ve Adezyon

Peritoneal kavite içindeki moleküller iki yolla absorbe olur; peritoneal kan kapillerleri ve lenfatikler. Kan kapillerleri sıvı, elektrolit ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin absorpsiyonunu sağlar. Lenfatik kanallar ise büyük molekül ağırlıklı partiküllerin transportunu sağlar. Gerek mezenkimal hücre hasarı oluşması ve gerekse bunun onarılması sırasında ortaya çıkan nekrotik doku, inflamatuvar hücre, fibrin, fibrin yıkım ürünleri ve diğer partiküller ortamdan lenfatik akım ile uzaklaştırılır. Aysan ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada diyafragmatik lenfatiklerin blokajının tek başına adezyon oluşturmazken, adezyon modeli oluşturulan sıçanlarda gelişen adezyonların şiddetini belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir (27).

2.3.5. Yabancı Cisimler ve Adezyon

Peritonda inflamatuvar cevap oluşturan tek etyolojik faktör iskemi değildir. Peritonu tahrip eden maddeler peritonda granülom oluşumuna neden olarak fibröz adezyonlar oluşturur. Burada ilk değinilecek şey talk pudrasıdır. Talk pudrası eldivenlerin yapışmasını engellemek için kullanılır ve magnezyum silikat içerir. Sıçan peritonuna izotonik NaCl solüsyonu 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 fibröz adezyon oluşumu gözlenir (1).

Talk pudrası yerine 1940'lardan beri nişasta pudrası (starch powder) kullanılmaktadır. Bu pudra nişasta partikülleri ve kümeleşmeyi önleyici magnezyum oksitden oluşmaktadır (28). İlk zamanlarda nişastanın peritonda tamamen emildiği iddia edilmiştir. Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda nişasta pudrasının, talka benzer ama ondan daha az granümatöz reaksiyon oluşturduğu saptanmıştır (1, 28). Yine başka bir çalışmada nişasta pudrasının in vitro insan mezotel hücrelerinde fibrinolitik aktiviteyi azalttığı saptanmıştır (29).

Renz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nişasta pudrasına maruz kalan sıçan peritoneal makrofajları (in vivo) ve insan monositleri (in vitro) yüksek miktarlarda TNF- α , IL-1, PGE₂, tromboksan B₂ ve hidrojen peroksit salgıladıkları saptanmıştır. bu inflamatuvar maddelerin salınımı makrofajların progresif olarak ölümüne yol açmıştır. Bu bilgi, nişasta pudrası partiküllerinin başlattığı postoperatif peritonit ve daha sonra granülom oluşumunun en azından bir bölümünün makrofaj kaynaklı sitokin ve reaktif oksijen bileşiklerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Sıçan peritonuna nişasta verilerek oluşturulan modelde, 2-4 gün içinde monosit ve makrofajların peritoneal kaviteye aşırı miktarda göç ettiği gözlenmiştir. Bu göçü lenfosit göçü takip etmektedir. Hücre sayılarının ancak iki hafta sonra normale döndüğü ve beş - yedi hafta sonra ise peritoneal kavitede pek çok granülom oluştuğu saptanmıştır (30).

Pudralı eldivenlerin yıkanması nişasta partikülü sayısını azaltmakla birlikte, eldivenin dış yüzeyi nişastadan tamamen temizlenmemektedir. Ayrıca pudranın içindeki magnezyum oksit de uzaklaştırıldığı için kalan nişasta partiküllerinde kümeleşme görülmektedir. Böylece eldivenler yıkansa da bir miktar pudranın peritona bulaşmasını engellemek imkansız gibi görülmektedir. Eldivenin delinmesi de bulaşmayı arttırmaktadır. Karın cerrahisinde olduğu gibi periton yaralanması ve pudra, az miktarda bile olsa, bir arada iken adezyon oluşumu artmaktadır (28).

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

Bununla birlikte eğer ek bir periton yaralanması yok ise yabancı cisimlerin tek başlarına adezyon oluşturması daha zordur (13).

2.3.6. Kanama ve Adezyon

Ryan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada peritoneal yaralanma az olsa bile ortamda taze kan varlığı adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Peritoneal yaralanma olmadığı durumlarda pıhtılaşmış kanın adezyona yol açabileceği saptanmıştır (31).

2.3.7. Peritonun Dikilmesi ve Adezyon

Bir çalışmada periton defektlerinin yaklaştırma amacıyla dikilmesi adezyona neden olabileceği saptanmıştır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir (13).

Elkins ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada hayvanlar dört gruba ayrılmış; periton eksizyonu, periton koterizasyonu, çizgisel insizyon ve dikişle yaklaştırma uygulanmıştır. Daha sonra alınan örneklerin histolojik 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. Peritoneal koterizasyon ve dikiş ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı, derin submezotelial dokuda kanama ve nekrozun olduğu gözlenmiştir. Böylece periton yaralanmalarının dikiş materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (32).

Yine sıçan ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritoneal 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 pflanensteil 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).

2.3.8. İnfeksiyon ve Adezyon

Bakteriler dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılar ve inflamatuvar eksudaya yol açarlar. Ek olarak bu salgılanan maddeler dokunun kan akımını azaltır ve iltihabi hücreleri bu bölgeye çekerler. Böylece fibrinöz adezyonlar oluşur ancak genellikle geri emilirler. Üç günden daha uzun süren adezyonlar fibroblastik proliferasyonu davet eder (13).

2.3.9. İntestinal Sağma ve Adezyon

Özellikle ileus nedeniyle yapılan laparotomilerden sonra genişlemiş ince barsakların dekompresyonu gerekir. Bunun birçok avantajları vardır; abdominal kompartman basıncının düşürülmesi, laparotomi insizyonunun daha az gergin olarak kapatılması, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi, intestinal perfüzyonun arttırılması, intestinal motilite ve absorpsiyon fonksiyonlarının düzenlenmesi ve aspirasyon pnömonisi riskinin azaltılması. İntestinal sağma barsak dekompresyonu amacıyla uygulanan ve en çok taraftar bulan yöntemdir. Aysan ve arkadaşları tarafından yapılan bir deneysel çalışmada; intestinal sağma işleminin peritoneal adezyonlara, barsak çaplarında artışa, ileusa ve peritoneal kontaminasyona neden olabileceği tespit edilmiştir. Olabildiğince kısa segmentlere ve daha az travmaya neden olacak şekilde yapılması önerilmektedir (35).

2.3.10. Safra Taşları ve Adezyon

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).

Zorluoglu 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 bir çalışmada periton içine yerleştirilen safra taşlarının özellikle pelvik bölgede adezyonları arttırdığı tespit edilmiştir (38).

2.3.11. Karın Duvarı Defekti ve Adezyon

Cerrahi adezyonlar doku iskemisi, kötü hemostaz ve yabancı cisim reaksiyonu gibi pek çok faktöre bağılı olarak oluşabilir. Bazı karın ameliyatlarında ameliyat sonunda karın duvarı primer olarak kapatılamayabilir. Bu tür defektlerde protez yama kullanmak gerekebilir. Bu tip materyaller içinde en sık kullanılanı polipropilen yamadır (39). Polipropilen yama diğerk sentetik materyallere göre daha ucuzdur. Ancak polipropilen yama peritoneal yüzeylerle temas halinde ise yabancı cisim reaksiyonu oluşturur ve adezyon hemen hemen kaçınılmazdır. Bu adezyonlar ile barsak obstrüksiyonları, sonraki laparotominin zorlaşması ve enterokütan fistül gibi komplikasyonlara yol açar. Politetrafloretilen gibi materyaller ile adezyon oluşumu daha azdır ancak bu materyallerin dokuya kaynaşmaları zayıftır ve pahalıdırlar (40).

2.4. ADEZYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ

Weibel ve Majno tarafından yapılan bir çalışmada, trafik kazasında ölenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi geçirenleri %67'sinde adezyonlar olduğu saptanmıştır. Bu rakam majör cerrahi geçirenlerde %76 iken, birden çok ameliyat olanlarda %93'e kadar çıkmaktadır (41). Benzer olarak Menzeis ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde adezyon saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10,4'ünde (%9,5 inflamatuvar, %1 konjenital) adezyon saptamışlardır (2).

Karın cerrahisinin az yapıldığı dönemlerde adezyonların da önemi yeterince bilinmiyordu. 1932'de yapılan kapsamlı bir çalışmada barsak obstrüksiyonu 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). Büyük olgu serilerinin analizinde tüm barsak obstrüksiyonlarının üçte birinden ve tüm ince barsak obstrüksiyonlarının üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir (2, 41 – 43, 45, 46).

Kolonik adezyonlar daha az görülmektedir. Bunun en önemli nedeni kolon mezenterinin kısa olması nedeniyle kolon lümeni kolay açılanamamasıdır. Sonuçta kolonun adezif obstrüksiyonu ince barsakta görülenin %2-10'u kadardır (10).

Ülkemizde bu konuda yapılmış yeterli araştırma yoktur. Yazıcı ve arkadaşları barsak obstrüksiyonu nedeniyle laparotomi uygulanan 225 olguluk bir seride %42 adezyon, %19 kanser, %14 volvulus ve %7 boğulmuş fitik saptamışlardır (47).

Adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarının cerrahi tedavisi (adezyoliz) sonrası %11-21 oranında nüks görülmektedir (42). Relaparotomi yapılan hastaların %21'inde ameliyat sırasında barsak perforasyonu oluşmaktadır (48). Adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarının cerrahi tedavi mortalitesi %6-13 olarak bildirilmiştir (44, 45).

Wilson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarında konservatif tedavi 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 obstrüksiyonla başvurduğu ve bu olgular içinde önceki laparotomilerinin %3.3'ünün adezyon nedeniyle yapıldığı saptanmıştır. Adezyona bağlı gelişen obstrüksiyonların %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. Apandektomi ve jinekolojik ameliyatlara cerrahiye bağlı adezyonların en sık nedenleri arasındadır (1, 46).

Abdominal histerektomiye bağlı adezif ince barsak obstrüksiyonu insidansı %2.8 olarak tespit edilmiştir. Bu oran radikal histerektomide %5, cerrahi sonrası radyoterapi uygulanırsa %20'ye ulaşır. Over kanseri nedeniyle ameliyat geçirmiş ve barsak obstrüksiyonu saptanan olguların %22'sinde adezyona bağlı obstrüksiyon gelişmiştir. Jinekolojik cerrahi ya da pelvik malignite nedeniyle cerrahi geçirenlerde en çok adezyon gelişen yapılar omentum ve distal ince barsaktır (10).

Adezyon pelvik organların serbestçe hareket etmelerini engelleyerek kronik pelvik ağrıya neden olur. Kronik pelvik ağrıdan yakınan hastaların %20-50'sinde adezyon saptanmıştır. Pelvik cerrahi geçirenlerin %55-100'ünde adezyon oluşmaktadır. Adezyon gelişenlerin %50'sinde kronik pelvik ağrı, %15-25'inde ise infertilite geliştiği saptanmıştır (49).

Amerika'da 1994 yılında 303.836 hastaya adezyoliz uygulanmıştır. Bunların çoğu sindirim ve kadın genital sistemine aittir. Toplam harcama ise 1.3 milyar dolar olarak saptanmıştır (43).

2.5. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ

Adezyonları önlemede üç temel basamak vardır (35).

1. Peritoneal travmanın önlenmesi
2. Travmayla oluşan yaranın ya da peritoneal mezotelial hücre hasarının hızla onarılması
3. Travmayla oluşan yaranın hızla iyileşmesini değil, çevre dokulara temas etmeden iyileşmesinin sağlanması

2.5.1. Cerrahi Tekniğin Önemi

Peritonda iskemik dokuya sebep olunmaması en önemli prensiptir. Peritoneal yüzeyler her zaman birbirine yaklaştırılmak zorunda değildir. Eğer gerekli görülüyorsa az sayıda dikiş konulmalı ve gerginlik oluşturulmamalıdır. Gereksiz yere dokuların ezilmesi, ligasyonu 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).

2.5.2. İdeal Antiadezif Nasıl Olmalı

1. Peritoneal mezotelial hücrelere zarar vermemeli. Yani tam intakt olmalı.
2. Peritoneal yara iyileşmesini hızlandırmalı. Bu kesin şart değildir ama yararlıdır.
3. Tam olarak absorbe olabilmeli.
4. Doğru dozda uygulanmalı. İdeal bir antiadezif düşük ya da yüksek doz uygulanırsa yararsız olabilir. Hatta yüksek dozlarda absorbe olmadan granülomlar oluşturarak daha çok adezyona neden olabilir.
5. Absorbsiyon süresi hızlı olmamalı (48 – 72 saat) ve çok yavaş da olmamalı (granülom riski).
6. Yüzeyler arasında seperasyon sağlayabilmeli.
7. Seperasyon sağlayabilecek kritik bir viskoziteye sahip olmalıdır (35).

2.5.3. Adezyon Önleyici Maddeler

Peritoneal eksuda da fibrin birikimi sodyum sitrat, heparin ve diğer antikoagulanlar ile önlenmeye çalışılmıştır. Oluşmuş olan fibrinin tripsin, pepsin, papain ve hyaluronidaz gibi enzimlerle ve streptokinaz, streptodornaz gibi fibrinolitik ajanlarla sodyum risonilat gibi tuzlarla ve periton lavajı ile mekanik olarak uzaklaştırılması denenmiştir. Fibrin kaplı barsak duvarının birbirine temasını engellemek için karın içi oksijenle şişirilmiş yada izotonik NaCl solüsyonu, parafin, zeytin yağı, lanolin, konsantre dekstroz solüsyonu, dana gözünün vitreus sıvısı, amnion sıvısı, çeşitli makromoleküler solüsyonlar ve silikon ile doldurulmuştur. Hasarlı periton bölgesi okside selüloz, amnion membranı yağlı ipek, gümüş folyo, dana peritonu, serbest omentum grefti ile kaplanmıştır. Kartik ve enemalar ile sık dışkılama sağlanmıştır. Hastaya ağızdan demir tozu verilerek karın üzerinde mıknatıs gezdirilmiş ve bu şekilde fibrin kaplı barsakların birbirinden uzaklaşacağı bile düşünülmüştür. Adrenokortikotropik hormonlar, streoidler ve sitotoksik ajanlar ile fibroblastik proliferasyon önlenmesine çalışılmıştır. Adezyon oluşumu kaçınılmazsa barsaklara plikasyon yapılarak kontrollü yapışıklıkların oluşturulması düşünülmüştür (2. 22,45).

2.5.3.1. Fibrinolitik Ajanlar ve Antikoagulanlar

2.5.3.1.1. Ürokinaz ve streptokinaz

Jewet ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada köpek, sıçan ve tavşanlarda intraperitoneal olarak uygulanan ürokinazla aktive edilmiş plazmin, streptokinaz, streptokinazla aktive edilmiş insan plazmini ve kloroformla aktive edilmiş sığır plazmininden hiç birisinin adezyon önlemede etkili olmadığı saptanmıştır (50). Yine sıçanlarda benzer bir çalışmada ürokinazın intraperitoneal, intragastrik ve intravenöz uygulamasının adezyon önlemede etkili olmadığı saptanmıştır (51).

Gervin ve arkadaşları mekanik abrazyon modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada, peritoneal fibrinolitik aktivitesi %50 ya da daha fazla azalan hayvanlarda ürokinaz solüsyonu ile lavajın adezyonları %80 oranında azalttığını saptamışlardır (14).

James ve arkadaşları sıçanlar ve tavşanlarda intraperitoneal streptokinaz uygulamasının adezyon üzerindeki etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmada bu yöntemin 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 (52).

2.5.3.1.2. Heparin ve Fibrinolizin

Fibrinolizin streptokinazla aktive edilmiş plazminojendir. Deneysel bir çalışmada intraperitoneal fibrinolizin ve heparinin adezyonları azalttığı saptanmıştır. Bu iki ajanın beraber kullanımında etki daha güçlü olmaktadır. (53).

Hau ve arkadaşları köpeklerde peritonit oluşturarak yaptığı deneysel bir çalışmada subkutan ya da intraperitoneal uygulanan heparinin fibrin birikimini azalttığı ve böylece bakterilerin temizlenmesinin daha kolay olduğunu öne sürmüştür. Heparinin deneysel peritonit modeli üzerindeki etki mekanizması açık değildir. En olası açıklama heparinin antikoagulan etki ile fibrin birikimini ve bakterilerin fibrin ile kaplanmasını önleyerek bakteriel organizmaların hem fagositik olarak yıkımı hem de nonfagositik olarak periton boşluğundan absorpsiyona duyarlılığını arttırdığıdır (54).

2.5.3.1.3. Rekombinant İnsan Doku Plazminojen Aktivatörü

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) şimdiye kadar tanımlanmış en etkili fibrinolitik ajandır. Streptokinaz ve ürokinazın trombolitik tedavide kullanılmasından sonra takip eden araştırmalar sonucunda ikinci kuşak plazminojen aktivatörleri (rt-PA, alteplase) ve üçüncü kuşak plazminojen aktivatörleri (mutant rt-PA, reteplase) bulundu. Bu plazminojen aktivatörlerinin streptokinaz ve ürokinazdan bir takım üstünlükleri vardır. Antijenik değildir ve immunolojik reaksiyon yapmazlar. Özellikle fibrin pıhtıları tarafından emilirler ve etkilerini sadece burada gösterirler. Kana karışımlar bile yan etkileri oldukça azdır ya da yoktur (12).

Doody ve arkadaşları tavşanlara intraperitoneal rt-PA vererek yaptıkları deneyde tüm dozlarda adezyonlarda anlamlı azalmalar gözlenmekle birlikte doza bağımlı etkiler bulunmuştur (55).

Menzeis ve Ellis'in tavşanlarda periton içine rt-PA vererek yaptıkları deneylerde kontrol grubunda adezyon oranı %80 iken çalışma grubunda %7 olarak saptamışlardır. Rekürren 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 (56, 57).

Evans ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada adezyonları önlemek amacıyla intraperitoneal rt-PA kullanılmıştır. Bu çalışmada rt-PA'nın adezyonları doza bağımlı olarak azalttığı saptanmıştır. ancak adezyonun azaldığı dozlarda yara iyileşmesi ve yarada hidroksiprolin seviyesinde anlamlı düşmeler saptanmıştır. Menzeis ve Ellis'in çalışmasındaki yara iyileşmesinin etkilenmemesi bu araştırmacıların rt-PA'yı jel formunda kullanmalarına bağlanmıştır (58).

2.5.3.1.4. PAI-1'e Karşı Poliklonal Tavşan Antikoru

PAI-1'e karşı poliklonal tavşan antikoru (Polyclonal Rabbit Antibody Against PAI-1, PRAP-1) PAI-1'i inhibe eden poliklonal antikorun Fab (Fragment for Antigen Binding) parçasıdır. Falk ve arkadaşları, intraperitoneal tek doz PRAP-1 uygulamasının PAI-1'i inhibe ederek fibrinolizi önemli ölçüde arttırdığı ve böylece cerrahi sonrası adezyon oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (59).

2.5.3.2. Antiinflamatuvar Maddeler

2.5.3.2.1. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Araşidonik asit salınımı sonucu trombosit agregasyonu oluşur. Araşidonik asit metabolitleri hem lipooksijenaz hem de siklooksijenaz yoluyla oluşur ve bu maddeler iltihabi cevabı düzenlerler. Bu enzimleri inhibe eden maddeler (örneğin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) PGE2 ve lökotrien sentezini düşürerek, trombositlerin agregasyonunu ve sekretuar aktivitesini, lökosit migrasyonunu, fagositozu ve de lizozom salgısını azaltarak adezyon oluşumunu azaltabilir (10, 13, 60).

Daha önce yapılan çalışmalarda prostoglandin sentezini baskılayan ilaçların cerrahi adezyon oluşumunu önleyebileceği gösterilmiştir. Bunlara örnek olarak beş dozluk rejimde sistemik olarak uygulanan ibuprofenin adezyon yaygınlığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (61). Yine bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç olan tolmetin ve tenoksikamin intraperitoneal uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır (60, 61). 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).

Holtz adezyoliz yapılan tavşanlarda ibuprofenin adezyon reformasyonunu önlemediğini bildirmiştir (62).

2.5.3.2.2. Steroidler

Kortikosteroidler peritoneal yaralanma sonrasında oluşan başlangıçtaki iltihabi cevabı azaltır. Damar permeabilitesindeki değişiklikleri azaltır, lizozom membranlarını stabilize eder, histamin ve diğer mediatörlerin salınımını ve etkilerini düzenler. Ayrıca hayvan çalışmalarında fibroblast göçü ve proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda hayvanlarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır (13). Adrenokortikotropik hormonun da sistemik uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (1).

2.5.3.2.3. İloprost

İloprost oral olarak kullanılan uzun etkili bir prostosiklin analogudur. Vazodilatatör, trombosit baskılayıcı, fibrinolitik ve sitoprotektif 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 (63).

2.5.3.2.4. Kolşisin

Grant ve arkadaşlarınca yapılan bir deneysel çalışmada kolşisinin mast hücrelerinden histamin salınımını azalttığı, fibroblastların mitotik aktivitesini ve kollojen salınımını azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmada intraperitoneal ve sistemik olarak uygulanan kolşisin steroidlerde saptanan mortalite ve morbiditelere neden olmadan adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (64).

2.5.3.2.5. Disodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum

Barsak duvarındaki mast hücrelerinin barsağın manipülasyonu sonrası degranüle olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan çekal abrazyon modelinde karın içine disodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum uygulandığında adezyonların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bilgiler de peritoneal adezyon oluşumunda mast hücrelerinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (65).

2.5.3.2.6. Octreotide

Octreotide uzun etkili bir somatostatin analogudur ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (insulin like growth factor) inhibe ettiği bilinmektedir. IGF-1'in ise adezyon oluşumunda önemli rolü olan fibroblast proliferasyonunu azaltıcı etkisi bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda intraperitoneal uygulanan octreotidin adezyonları azalttığı bildirilmiştir (66, 67).

2.5.3.2.7. Aprotinin

Aprotinin bir proteaz inhibitörüdür ve sığır akciğerinden elde edilir. Kallikrein ve plazmini inhibe eder. Aprotinin sadece fibrin yıkımını azaltmakla kalmaz pıhtılaşmayıda kolaylaştırır ve böylece fibrin oluşumunu artırır. En sık kullanımı kalp cerrahisinde kan kaybını azaltmak amaçlıdır. Aprotinin ayrıca lökosit infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunu önler. Aprotininin bu etkileri nedeni ile adezyonları arttıracığı düşünülebilir ancak deneysel çalışmalarda adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır (68). Bu sonuç aprotininin antiinflamatuvar etkilerine bağlanmıştır. kontrol grubu olmamakla birlikte 20 hastalık klinik bir çalışmada karın kapatılmadan önce intraperitoneal aprotinin uygulanmıştır. Yapılan ikinci ameliyatta adezyon oluşumun azaldığı bildirilmiştir (69).

2.5.3.3. Mekanik Seperasyon Amacıyla Uygulanan Akışkan Maddeler

Peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzey beş – sekiz gün içerisinde epitelize olur ve daha sonraki dönemde adezyon gelişme şansı azdır. Hasara uğramış yüzeyler arasındaki fiziksel bir bariyer bu erken dönemde yerinde kalırsa adezyonları önlemede etkili olacağı düşünülmektedir. Uzun yıllar adezyonu önlemek için izotonik NaCl, dekstroz ve özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları ile lavaj önerilmiştir. Ancak bu solüsyonların hızlıca emilmesi etkilerinin kaybolmasına yol açmaktadır. Daha önce denenmiş pek çok solüsyon yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olarak adezyonları arttırmıştır (13). Bununla birlikte periton dializi yapılan hastalarda da adezyonlar görülmektedir (1).

2.5.3.3.1. Dekstran

Dekstran suda çözünen bir glukoz polimeri olup aslında plazma genişletici olarak kullanılmaktadır. Adezyon önleme amacıyla kullanılan profilaktik solüsyonlar arasında en çok kullanılan ajan yüksek molekül ağırlıklı dekstran solüsyonlarıdır. Bir çok moleküler ağırlıkta üretilbildikleri halde araştırmacılar %30'luk dekstran 70 üzerinde durmuşlardır. Ticari olarak mevcut olan dekstran solüsyonu Hyskon ®, 70.000 dalton molekül ağırlıklı dekstranın %10'luk dekstroz içinde %32'lik solüsyonudur. Hyskon oldukça viskoz yapıdadır. Yüzeyleri kaplayarak silikonize edici etki gösterir ve belki bu şekilde yaralanmış yüzeylerin birbirine temasını önler. Buna ek olarak geçici bir assit oluşumuna yol açarak barsakların bu assit içinde yüzmesine (hydroflotation effect) sebep olur. Dekstranın bu etkilerle erken dönemde adezyon oluşumunu dolayısıyla kalıcı adezyon oluşumunu engellediği düşünülmektedir (70).

Plazma ya da dekstran gibi makromoleküler solüsyonların sıçan diyafragma alt yüzeyindeki lakünalardan hızla emildiği bilinmektedir. Öyle ki her üç – beş saatte bir plazma hacmine eşit miktarda sıvı periton boşluğundan uzaklaştırılır. Bu yüzden karın içine verilen makromoleküler solüsyonlar periton boşluğunda ancak geçici bir süre bulunurlar (1). Dekstranın molekül ağırlığına ve kullanılan konsantrasyona bağlı olarak karın içinde kaldığı süre değişir. DiZigera ve Hodgen dekstroz içinde çözülmüş %32'lik dekstran 70'in (Hyskon ®) maymun peritonunda beş güne kadar kaldığını ancak yedinci günden sonra tamamen emildiğini saptamıştır (71).

Fabri ve arkadaşları ince barsakta abrazyon ve anastomoz yaparak oluşturdukları modellerde dekstran 70'in adezyonu anlamlı olarak azalttığını ancak bu dekstran 70 uygulanan grupta yüksek mortalite oranlarının olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda görülen apselerin yerine çalışma grubunda yaygın peritonitin daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu etkilerden dekstranın peritoneal defans mekanizmalarını bozması, küçük anastomoz kaçaklarının sınırlanamaması peritona geçen sıvıların sıvı açığı oluşturması, absorbe olan dekstranın volüm yüklenmesi ve ardından da ozmotik diürez ile dehidratasyona neden olması sorumlu tutulmuştur (72).

Mayer ve arkadaşları viskoz makromoleküllerin plazminojen aktivatör aktivitesine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre viskoz makromoleküllerin adezyonu azaltıcı etkileri için iki olası mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi periton üzerindeki polimer örtünün t-PA'nın karın içine dökülmesini önlemesi, ikincisi fibrin pıhtıların periton yüzeylerine ulaşmasını engellemesidir (73).

Dekstran 70'in yan etkileri geçici kilo alımı, asit, vasküler ödem, plevral efüzyon, koagulopati, hipertansiyon, allerjik reaksiyonlar ve anafilaksidir (70).

2.5.3.3.2. Povidone

Laparotomi sırasında elle manipülasyon ya da gazlı bezin peritona değmesi peritonun temel yaralanma mekanizmasıdır. Eğer tüm dokunulan yüzeyler temastan önce povidone gibi hidrofilik bir polimerle kaplanırsa bu hasarın azalacağı düşünülmektedir. Eğer periton yüzeylerinin korunması adezyon oluşumunda önemli bir faktörse povidone gibi hidrofilik polimerler yüzeyleri kaplayarak nemli kalmalarını sağlayacak ve adezyon oluşumunu azaltacaktır. Dokuda hasar oluştuğunda ise yüzey bu madde ile kaplanarak yüzeylerin birbiri ile teması engellenecek ve adezyonsuz iyileşme gerçekleşecektir. Yüksek molekül ağırlıklı ve konsantre polimer solüsyonlarının yüksek vizikoziteli olmaları ve peritondan yavaş uzaklaştırılmaları etkinliklerini arttırmaktadır (74).

Bu teorilerden yola çıkarak sıçanlar ve köpeklerde yapılan bir deneysel çalışmada intraperitoneal povidone ve dekstran uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Elektron mikroskopik incelemelerde de cerrahi manipülasyondan önce bu maddelerle kaplanan peritoneal yüzeylerin hasara uğramadığı gösterilmiştir (74).

Diğer suda çözülen polimerler olan hidroksietil nişasta, polivinil alkol ve polietilenglikol de bu tür uygulamalar için ümit vericidir (75, 76).

2.5.3.3.3. Amnion Sıvısı

Püvy varlığında fibrinin oluşmaması gözlemi fibrinin lökositlerce sindirildiğini düşündürmüştür. Ayrıca sezeryan olgularında diğer laparotomilerden daha az adezyon gözlenmiştir ve amnion kesesi ile fetüs arasında adezyon oluşmamaktadır. Amnion sıvısı adezyonları önlemede hiperlökositoz mekanizmasının kullanılması amacıyla denenmiştir. Ancak deneysel çalışmalarda amnion sıvısının böyle bir etkisi saptanmamıştır (12).

2.5.3.3.4. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit biyolojik olarak stabil, toksik olmayan ve yüksek molekül ağırlıklı bir polianyonik polisakkariddir. Yapısında tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit üniteleri bulunur. Omurgalılarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında bulunur. Ekstrasellüler matriksi stabilize edici etkisi vardır. Karın boşluğuna konulan hyaluronik asit muhtemelen periton sıvısı ile aynı şekilde (diyaframadaki stomalardan) emilmekte ve endojen hyaluronik asit ile aynı şekilde (temel olarak lenf sıvısı ve kan içinde, az miktarda da karaciğerde) yıkılmaktadır (77).

Hyaluronik asit periton dahil bir çok dokuda aşırı bağ dokusu gelişimine neden olmadan iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Organların intraperitoneal uygulanan hyaluronik asit solüsyonu içinde yüzmeleri ve hyaluronik asit'in organ yüzeylerini kaplayıcı özelliğinin adezyon önleyici etkisinde rol aldığı düşünülmektedir (77, 78).

Reijnen ve arkadaşlarının sıçanlarda infeksiyon ortamında çekal ligasyon puncture modelinde hyaluronik asit ve hyaluronik asit – karboksimetilsellüloz'un adezyon üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak jeneralize peritonit ortamında hyaluronik asit'in kontrol grubu ve hyaluronik asit – karboksimetilsellüloz grubuna göre adezyonları ve apse oluşumunu anlamlı derecede azalttığını saptamışlardır (77).

Tavşanlarda intraperitoneal uygulanan hyaluronik asit'in adezyonları azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmada düşük molekül ağırlıklı ve düşük vizikoziteli hyaluronik asit'in daha etkili olduğu saptanmıştır (78).

2.5.3.3.5. N,O-karboksimetil Sitosan

N,O-karboksimetil sitosan hyaluronik asit ile yapısal benzerlikleri olan uzun zincirli bir polisakkariddir. Sıçanlarda karın kapatılmadan önce uygulandığında adezyonun hem insidansını hem de yoğunluğunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (79).

2.5.3.3.6. Halofuginone

Halofuginone kollojen tip 1 sentezi inhibitörüdür. Sıçanlarda intraperitoneal ya da oral olarak uygulandığında adezyon sayısı ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (80).

2.5.3.3.7. Nitrik Oksit

Nitrik oksit sentaz tarafından L-argininden sentezlenir. Nitrik oksitin vazodilatator etkisi, trombosit agregasyonunu ihibe edici etkisi ve nötrofil infiltrasyonunu önleyici etkisi vardır. Sıçanlarda karın kapatılmadan önce ve takip eden üç gün karın içine nitrik oksit kaynağı olarak L-arginin verildiğine adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (81).

2.5.3.4. Mekanik Seperasyon Amacıyla Uygulanan Absorbe Olabilen Katı Maddeler

2.5.3.4.1. Politetrafloretilen Membran

Politetrafloretilen biyomateryaller içinde en inert maddelerden biridir. Bu materyalin etki mekanizması yaralanan yüzeyleri birbirinden ayırarak ayrı ayrı iyileşmesini sağlamaktır. Miyomektomi yapılan 27 kadın üzerinde yapılan bir klinik çalışmada politetrafloretilen membranın adezyonları anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. Bu modelde politetrafloretilen membran myomektomi sonrası uterusun posterior kısmı ve fundusunu saracak şekilde yerleştirilerek tespit edilmiştir. Hastalara iki – altı hafta sonra laparoskopi yapılmış ve membran çıkarılmıştır. Adezyonların anlamlı olarak az görüldüğü saptanmıştır. Bu hastalara 18 ay içinde ikinci kez laparoskopi yapılmış ve membranın çıkarıldığı alanlarda tekrar adezyon oluşmadığı saptanmıştır (82). Elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde periton üzerine konulan politetrafloretilen membranın mezotel hücrelerini etkilemeden iyileşmeye izin verdiği ve adezyonları engellediği saptanmıştır (83).

2.5.3.4.2. Okside Rejenere Selüloz

Okside rejenere selüloz peritona dikiş gerekmeksizin kendiliğinden yapışır ve enzimatik olarak makrofajlar tarafından yıkılarak dokulardan uzaklaştırılır. Diamond ve arkadaşları heparinle kombine uygulanan okside rejenere selülozun tek başına kullanımına göre adezyon oluşumunu daha fazla azalttığını saptamışlardır (84).

Honey ve Doty tarafından farelerde yapılan bir çalışmada okside rejenere selülozun peritonda lokalize hasar oluşturarak de novo adezyon gelişimine yol açtığını bildirilmiştir (83).

2.5.3.4.3. Karboksimetil Selüloz

Karboksimetil selüloz bir polisakkarid olup sodyum monoklor asetatın selüloza reaksiyonundan hazırlanır. Sıçan peritonuna uygulanan %1'lik karboksimetil selüloz solüsyonunun adezyonları azalttığı saptanmıştır (85).

Karboksümetil selülozun adezyon oluşumunu azaltma mekanizması açık değildir. Karın içine konulduğunda çevresine su çeker ve periton temasını önler. Buna suda yüzme etkisi “hydroflotation effect” denir. Ek olarak karboksümetil selüloz serozal yüzeyleri kaplayarak yaralanan dokunun diğer yüzeylere temasını engeller. Buna da “sliconizing effect” denmektedir. Diğer öne sürülen mekanizma fibroblastik aktivitenin bozulmasıdır (86).

Sıçanlarda oluşturulan ventral herni modelinde polipropilen yama ile barsaklar arasına karboksümetil selüloz membran konulduğunda adezyonların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. bununla birlikte histolojik değerlendirmede yara iyileşmesinde bozulma görülmüştür (86).

2.5.3.4.4. Hyaluronik Asit Karboksümetil Selüloz Membran

Hyaluronik asit karboksümetil selüloz membran (HA-CMC) biyolojik olarak absorbe edilebilen, hyaluronik asit ve karboksümetil selülozun kimyasal olarak modifiye edilmiş bir şeklidir. Cerrahi kapama öncesinde potansiyel adezyon oluşabilecek dokular arasında konulur. Becker ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada kolektomi, ileal poş – anal anastomoz ve diversiyon ileostomisi yapılan ülseratif kolit ya da familyal polipozisli 183 hasta incelenmiştir. Karın kapatılmadan önce hastalar randomize edilerek bir gruba orta hat insizyonu altına HA-CMC yerleştirilmiştir. İleostomi kapatılırken (12. hafta) laparoskopi uygulanmış ve orta hat adezyonlarının insidensi, yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilmiş. Kontrol grubunda hastaların %94’ünde adezyon gelişirken HA-CMC grubunda adezyon insidansının yarıya indiği, yaygınlık ve şiddetinin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (87).

Alponat ve arkadaşları HA-CMC kullandıkları sıçan ventral herni modelinde adezyonları anlamlı olarak azalttığını ve yara iyileşmesini bozmadığını saptamışlardır (88).

Eroğlu ve arkadaşları sıçanlarda kolon rezeksiyonu, anastomoz ve sonrasında radyoterapi vererek oluşturdukları modelde HA-CMC’nin adezyonları azalttığını ve t-PA’yı arttırdığını saptamışlardır (89).

Sıçanlarda HA-CMC'nin polipropilen yamaya olan adezyonları azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak polipropilen yamanın adezyon olmayan bölümlerini 30 gün içerisinde yeni bir periton tabakası kaplamaktadır. Elektron mikroskopik incelemelerde bu yüzeyin fibrinolitik kapasitesi olan mezotel hücrelerinden oluştuğu gösterilmiştir. Bu aşamadan sonra gelecekte yamaya tekrar adezyon oluşma şansı azdır (40).

2.5.3.5. Barsak Plikasyonu Teknikleri

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖN ÇALIŞMA

Çalışmada peritoneal kavite içine, molekül ağırlığı 450.000 dalton, osmolaritesi 309 mOsm/l olan %6 hidroksi etil starch (HES) süspansiyonunu (Plasma Steril®, Fresenius Kabi Co.) kullanıldı. 1000ml HES süspansiyonu 150ml kalıncaya kadar dehidrate edilerek daha viskoz (vHES) bir formu elde edildi. Daha sonra çalışmada kullanılacak sıvıların göreceli viskozitelerini belirlemek amacıyla “Ostwald Göreceli Viskozite Deneyi” yapıldı (90): Uzunluğu bir metre, iç çapı 3mm olan üç adet plastik boru dik konuma getirilerek altlarına bir musluk takıldı. Her boru çalışmada kullanılacak sıvılarla doldurulduktan sonra her birinin içine ağırlığı 1g, çapı 1mm olan metal küre atıldı. Metal kürenin tüm boruyu kat etme süresi kaydedildi. Her sıvı için işlem altışar kez tekrar edildi ve sıvıların ortalama göreceli viskoziteleri bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Ostwald deneyi sonucunda elde edilen ortalama süre ve göreceli viskozite değerleri

	Süre	HES Göreceli Viskozite	%0.9NaCl Göreceli Viskozite
vHES	1573.3sn	84.5	249.7
HES	18.6sn	1	2.9
%0.9 NaCl	6.3sn	0.33	1

3.2. YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı etik kurulundan onam alındı. Denek sayısı, çalışma öncesi bir biyoistatistik uzmanı ile görüşülerek belirlendi ve 36 adet Wistar albino dişi sıçan (ortalama ağırlık 160 ± 30 g, ortalama yaş; 6.5 ay, out-bred üretim) üzerinde çalışıldı. Tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgü ile kapalı olan deney hayvanı üretim kafeslerinde yaşatılan sıçanlar deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yem ile beslendiler.

Sıçanlar üç eşit gruba ayrıldı ve bir gecelik açlıktan sonra Eter içeren kavanoz içinde 45-60 sn tutularak anestezi başlatıldı. Anestezinin devamı 75 mg/kg dozda intramusküler Ketamin ile sağlandı.

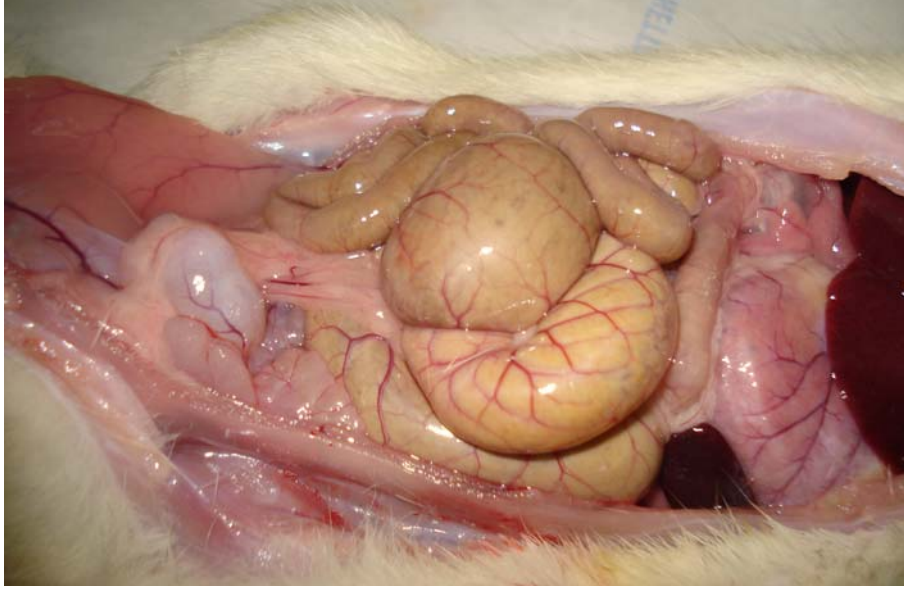
İnsizyonun uygulanacağı karın orta hattı traş edildikten sonra povidon iyod ile antisepsi sağlandı. 3 cm'lik vertikal orta hat insizyonu ile peritoneal kaviteye girildi. Çekum ve terminal ileum bulunarak ıslak bir gazlı bez üzerine konuldu. Kuru bir gazlı bezle çekum ve 2 cm'lik terminal ileuma scraping yapıldı. Bu işleme yüzeylerde peteşiyel kanama odakları ortaya çıkıncaya kadar devam edildi (scraping model) (91).

Tüm sıçanlara yukarıdaki işlemler aynı sıra ile uygulandı. Daha sonra vHES grubundaki (n=12) sıçanların periton boşluğuna 3ml vHES süspansiyonu, HES grubundaki sıçanların periton boşluğuna 3ml HES süspansiyonu ve %0.9NaCl grubundaki sıçanların periton boşluğuna da 3ml %0.9NaCl süspansiyonu konuldu. İnsizyon 000 propilen ip kullanılarak devamlı dikiş tekniğiyle kapatıldı. Postoperatif 24. saatte yapılan kontrol sonrası sıçanlar olağan yemleriyle beslenmeye başlandılar.

Tüm sıçanlar postoperatif 10. gün uzun süreli (en az 10 dk) eter inhalasyonu ile sakrifiye edildiler. Tüm adezyonları görebilmek ve doğru evreleme yapabilmek amacıyla periton boşluğuna “ters U” insizyonu ile girildi. Oluşturulan karın ön duvarı flebi adezyonlara zarar vermeden kaudale doğru çekildi. Adezyonlar Evans modeline uygun olarak 0, 1, 2 ve 3 şeklinde evrelendirildi (Tablo 2, Şekil 1 – 4) (58).

Tablo 2: Evans Modeli

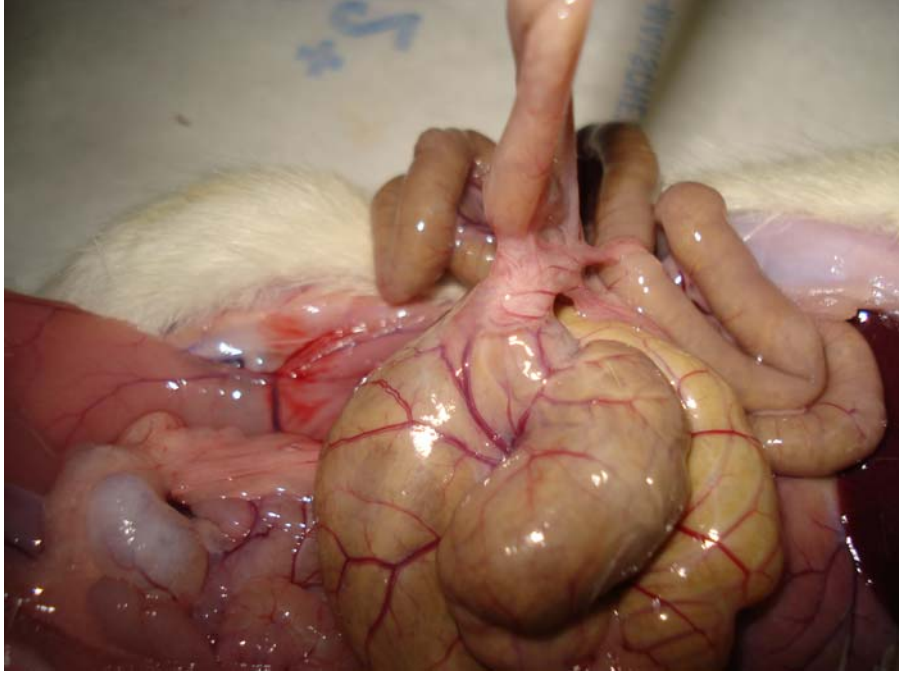
Adezyon Evresi	Tanım
0	Adezyon yok
1	Spontan ayrılan
2	Traksiyonla ayrılan
3	Diseksiyonla ayrılan



Şekil 1: Adezyon modeli oluşturulan çekumda adezyon görülmemektedir (evre 0).



Şekil 2: Çekum ile omentum arasında evre 1 adezyon mevcut.



Şekil 3:Çekum ile ince barsak arasında evre 2 adezyon mevcut.



Şekil 4:Çekum ile ince barsak arasında evre 3 adezyon mevcut.

3.3. MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Terminal ileum ve çekum duvarları, yüzeylerinde bulunan adezyonlarla birlikte eksize edildi. Piyesler formol içinde fikse edildi. Dehidratasyondan sonra parafine batırıldı. 5mm'lik kesitler alındı ve hematoksilin eosin ile boyandılar.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 programı kullanılarak yapılmış olup, veriler chi-square testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve “p” değerinin 0.05'den küçük olması “anlamlı”, 0.001'den küçük olması ise “ileri derecede anlamlı” olarak yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

vHES ve %0.9 NaCl gruplarının adezyon skorları birbirine eşittir ($p=1$), HES grubunun adezyon skoru istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde daha azdır ($\chi^2:18.23$, $p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların adezyon skorları ve istatistik analizleri

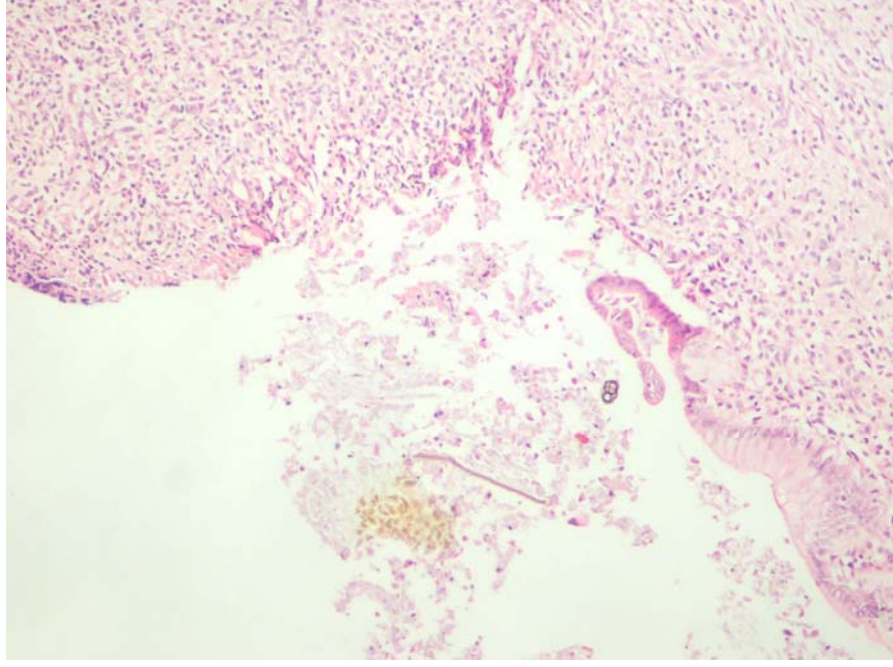
Adezyon Şiddeti	vHES Grubu	HES Grubu	%0.9 NaCl Grubu	İstatistik Analiz (Chi-Square Test)
Evre 1	0 (%0)	5 (%41,7)	0 (%0)	$\chi^2:11,61$ $p=0,003$
Evre 2	3 (%25)	6 (%50)	3 (%25)	$\chi^2:2,25$ $p=0,32$
Evre 3	9 (%75)	1 (%8,3)	9 (%75)	$\chi^2:14,26$ $p=0,0008$
Toplam	12 (%100)	12 (%100)	12 (%100)	-

4.1. MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

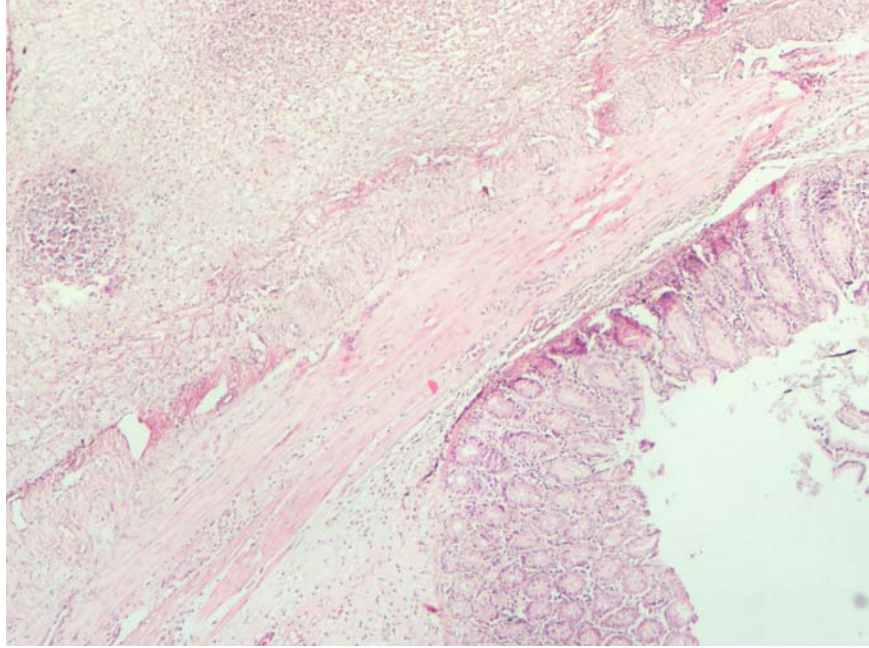
Işık mikroskobu ile yapılan histopatolojik değerlendirmede HES grubunda; peritoneal yüzeylerde fibrinous eksuda, serozada kalınlaşma, ödem, nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, yer yer kapiller proliferasyonlar ve mikroapse odakları ile submezotelyal alanda kalınlaşma, submukozada ödem görüldü.

vHES grubunda ise; peritoneal yüzeylerdeki fibrinous eksuda ve serozal ödem daha fazlaydı. İltihabi hücre infiltrasyonu HES grubuna göre histiyositden daha yoğun özellik gösteriyordu.

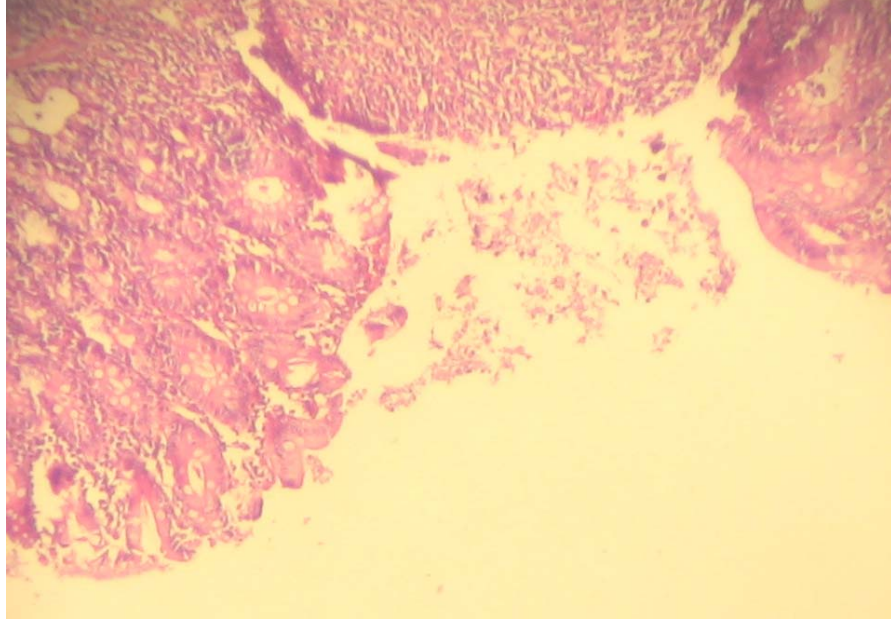
Bu gruptaki deneklerde de yer yer mikro abse odakları ve kapiller proliferasyon mevcuttu. Submezotelial ve submukozal bulgular HES grubuna benzer özellikler taşımaktaydı (Şekil 5 – 8).



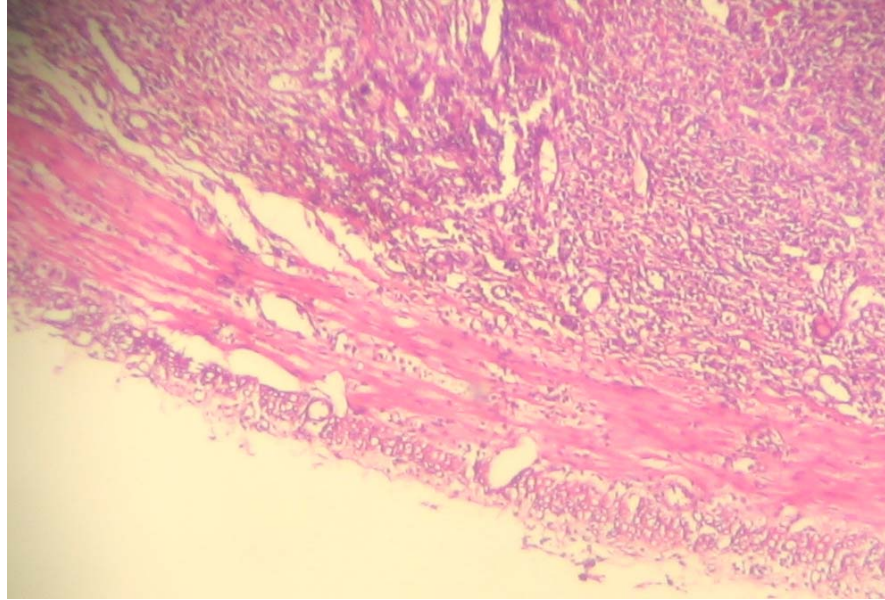
Şekil 5:Mukozal yüzeyde ülserasyon ve ülser zemininde iltihabi granülasyon mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x100 büyütme.



Şekil 6:Serozal kalınlaşma ve serozada iki adet mikro apse odağı mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x40 büyütme.



Şekil 7: Nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, ülser ve kapiller proliferasyon mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x100 büyütme



Şekil 8: Fibrinöz eksuda ve serozal ödem mevcut. Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x100 büyütme.

5. TARTIŞMA

Bir akışkanın akmasına direnç gösteren iç kuvvetine viskozite (ağdalık) denir. Bir akışkan ne kadar yavaş akıyorsa o kadar viskoz kabul edilir. Viskoziteye etkili üç faktör vardır; sıcaklık, akışkanın yoğunluğu ve ortamın basıncı. Her üç faktör viskoziteyle doğrudan ilişkilidir. Yani sıvının sıcaklığı ve/veya yoğunluğu ve/veya basıncı arttığında viskozitesi artar, bu faktörler azaldığında viskozite de azalır (90, 92). Çalışmamızda tüm sıvıları otoklavda normal vücut sıcaklığı olan 36°C'a kadar ısıttık ve her deneme öncesi tüpü 36°C'deki, %0.9 NaCl ile yıkadık.

Viskozite birimi SI sisteminde metre-kare başına newton-saniyedir (N.s/m²). Çok sık kullanılan bir birim sistemi ise "Poise (P)"dir. 1P; SI sisteminin 1/10'u kadardır (90, 93).

Bir sıvının spesifik viskozitesi şu formülle hesaplanır:

$$\Omega = 2(\Delta p).g.a^2 / 9v$$
 (Δp = Küre ve sıvı dansite farkları, g = Yerçekimi ivmesi, a = Küre çapı, v = Kürenin sıvı içindeki düşme hızı)

Bunun için "viskometre" adı verilen çeşitli kompleks cihazlar geliştirilmiştir. Sıvıların birbirlerine görece viskozitelerini belirlemek ise daha kolaydır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem "Ostwald Göreceli Viskozite Deneyi"dir. "Ön çalışma" bölümünde ayrıntılı olarak tanımlandığı gibi, bu deney birden çok sıvının birbirlerine göre olan viskozite farklarını ortaya koymada kullanılır (90).

PPA'ları önlemek amacıyla farklı mekanizmalar üzerinden etki eden bir çok madde denenmiştir (41). Bu maddelerin etki mekanizmalarından biri de peritoneal yüzeyler arasında mekanik bariyer oluşturmaktır. Bu amaçla peritoneal kavite içine çeşitli maddeler konularak çalışmalar yapılmıştır. Bunların bir bölümü absorbe olmayan katı (sığır peritonu, amniyon zarı vs), bir bölümü vücut sıcaklığında sıvılaşıarak absorbe olabilen katı (hyaluronic asid deriveds, oxidized celluloses) maddeler olup daha büyük bir bölümü ise sıvı (zeytin yağı, soya yağı, glukozlu, nişastalı sıvılar, gliserol, vs) maddelerdir (88, 94, 95).

Aslında bu maddelerin tümünün etki mekanizması peritoneal fizyolojinin taklididir. Şöyle ki, intact peritoneal kavite içinde yer alan doğal antiadezif mekanizmalardan biri de peritoneal yüzeyler arasında, mezotealial hücrelerden salgılandığı varsayılan, viskoz bir sıvının yer almasıdır. İşte biz de çalışmamızda bu doğal mekanizmayı taklit etmek istedik. Bu amaçla tercih etmemiz gereken sıvı, bütünlüğü bozulmuş periton zarının onarım sürecine zarar vermemeli ve aynı zamanda hasarlı yüzeyin diğer yüzeylerle temasını önleyecek düzeyde de viskoz olmalıydı. Üstelik birkaç gün süreyle absorbe olmadan peritoneal kavite içinde de kalması gerekiyordu. Çünkü peritoneal hasar daima peritonun bütünlüğünü bozan bir travma sonrası gelişir ve PPA'lar travma sonrasındaki 5-7 gün içinde oluşurlar (96). Kurduğumuz hipoteze göre, yüksek viskoziteli sıvının peritoneal lenfatikler tarafından absorpsiyonu güçleşecekti. Böylece peritoneal kavite içinde uzun süre kalan sıvı, hasarlı peritoneal yüzeylerin birbiri ile temasını önleyerek bu yüzeylerin birbirine adezyonunu engelleyebilecekti.

PPA'ların önlenmesinde viskozitenin önemini ortaya koyabilmek için geniş bir sıvı skalasını tarayarak objektif bir değerlendirme yapmak istedik. Seçilecek sıvılar aynı fiziksel özelliklere sahip olmalı ama viskozitesi belirgin farklılıklar göstermeliydi. Proteolitik ajanlar, fibrinolitik maddeler, steroidler ve heparinler arasında belirgin viskozite farklılıkları yoktur. Üstelik bu başlıklar altında yer alan, benzer fiziksel özelliklere sahip madde sayısı da fazla değildir. Yağların viskozitesi yüksektir, üstelik birçok farklı değerde viskoziteye sahip yağlar vardır. Ancak aynı yağın farklı viskoziteli türleri yoktur. Farklı viskoziteye sahip farklı türden yağların bu amaçla denenmesi ise spesifik özelliklerinin farklı olması nedeniyle uygun olmayacaktır. Biz bu çalışmada kolloid sıvıları kullanmayı tercih ettik. Çünkü büyük moleküller içerdiklerinden kristalloid sıvılara göre daha viskozdukları ve üstelik ısıtmak suretiyle su kaybettirilerek viskoziteleri kolayca yükseltilebilir.

Bu amaçla HES sıvısını tercih ettik. 1000ml orijinal HES'i ısıtarak hacmini 150ml'ye kadar düşürdük ve böylece viskozitesini orijinal formundan 84.5 kat, kontrol sıvısı olarak kullandığımız %0.9NaCl'den ise 249.7 kat arttırdık.

PPA'ların evrelendirilmesi amacıyla farklı sınıflamalar kullanılabilir (80, 97 – 99). Evans'ın tanımladığı evrelendirme adhezyonları serozal yüzeylere yapışma şiddetine göre 0, 1, 2, 3 şeklinde sınıflandırmaktadır (58). PPA'lara bağlı komplikasyonların gelişmesinde bu yapışma şiddetinin etkisi büyük rol oynamaktadır. Bu gerçekçi yanı ve ayrıca pratik uygulanım sağlaması nedenlerinden dolayı çalışmamızda adhezyon evrelemesini Evans modeline göre yaptık.

6. SONUÇLAR

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HES, PPA'ları ileri derecede anlamlı oranda azalttı ($p<0.001$) ancak vHES ile kontrol grubu arasında hiçbir fark olmadı.

Bu noktada iki önemli soru karşımıza çıkmaktadır:

1- Viskozite artışı için kritik bir değerden söz edilebilir mi? Yani PPA'ları önlemek için peritoneal kavite içine konulacak sıvının viskozitesi hangi değere kadar yarar sağlamakta ve hangi değerden sonra etkisini yitirmektedir? Bizce bu soruyu yanıtlayabilmek için; aynı sıvının derecelendirilmiş viskozite değerleriyle yapılacak yeni deneysel çalışmalara gereksinim vardır.

2- Viskozitesinin belirgin düzeyde artışı hangi mekanizmayla PPA oluşumu üzerinde %0.9 NaCl kadar etkisiz olabilmektedir? Elimizde bunu açıklayacak kanıt olmadığını düşünsek, yanıtın büyük olasılıkla peritoneal lenfatiklerle ilgili olduğunu öne sürmekteyiz. Çünkü, nişasta gibi makromoleküler maddeleri zaten peritoneal kapiller damarlar absorbe edemezler. Dolayısıyla bunların peritoneal kavite içinden uzaklaştırılmasından sorumlu olan peritoneal lenfatikler olmalıdır. vHES sıvısı çok yoğun miktarda makro molekül içerdiği için absorpsiyon süresi azalmış ve belki de kanallarda tıkanmalar gelişmiş olabilir. Peritoneal kavite içinde uzun süre kalan sıvı yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak PPA oluşumunu tetiklemiş olabilir.

Sonuç olarak, mekanizması henüz anlaşılamayan bir şekilde peritoneal kavite içine konulan sıvıların viskozitesinin yükselmesi bilinmeyen kritik bir değere kadar PPA oluşumunu azaltabilmektedir.

7. 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 assesment 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 inperitoneal 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;170:1396-1403.

11. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 1965;52:471-6.
12. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
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. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg* 1973;60:293-9.
16. Rougier JP, Guia S, Hagège J, Nguyen G, et al. PAI-1 secretion and matrix deposition in human peritoneal mesothelial cell cultures: transcriptional regulation by TGF-beta 1. *Kidney Int* 1998;54:87-98.
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, et al. 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. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg* 1993;80:107-9.
22. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ, et al. 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, et al. 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. Holmdahl L. Mechanisms of adhesion development and effects on wound healing. *Eur J Surg Suppl* 1997;579:7-9.
30. Renz H, Gemsa D. Effects of powder on infection risks and associated mechanisms. *Eur J Surg Suppl* 1997;579:35-8.
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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. DeCherney 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 barsak tıkanmalarının etyopatogenezi (863 olgunun analizi). *GATA Bülteni* 1978;20:275-90.

48. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, et al. 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;147-158.
50. Jewett TC, Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB. Effects of fibrinolytic enzymes on experimentally induced peritoneal adhesions. *Surgery* 1965;57:280-4.
51. Rivkind AI, Lieberman N, Durst AL. Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. *Eur Surg Res* 1985;17:254-8.
52. James DC, Ellis H, Hugh TB. The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. *J Pathol Bacteriol* 1965;90:279-87.
53. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery*. 1962;52:250-8.
54. Hau T, Simmons RL. Heparin in the treatment of experimental peritonitis. *Ann Surg* 1978;187:294-8.
55. Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC Jr. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989;51:509-12.
56. Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med* 1989;82:534-5.
57. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:362-6.
58. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, et al. 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.
59. Falk K, Björquist P, Strömquist M, Holmdahl L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1. *Br J Surg* 2001;88:286-9.
60. Rodgers K, Girgis W, diZerega GS, Johns DB. Intraperitoneal tolmetin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits. *Int J Fertil* 1990;35:40-5.

61. 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.
62. Holtz G. Failure of a nonsteroidal anti-inflammatory agent (ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril* 1982;37:582-3.
63. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, et al. Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1817-20.
64. 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;40:369-372.
65. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993;165:127-30.
66. Lai HS, Chen Y. Effect of octreotide on postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:678-81.
67. Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, et al. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Can J Surg* 2000;43:43-7.
68. Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg*. 1998;175:137-41.
69. Mooney RA. Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (trasylol). *J Int Med Res* 1976;4:360-3.
70. 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.
71. DiZerega GS, Hodger GD. Prevention of postoperative tubal adhesions. Comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:173-8.
72. 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.
73. Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Palti Z, et al. 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.

74. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 1980;115:776-80.
75. Arakawa T, Timasheff SN. Mechanism of poly(ethylene glycol) interaction with proteins. *Biochemistry* 1985;24:6756-62.
76. Falk K, Holmdahl L, Halvarsson M, Larsson K, et al. Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg* 1998;85:1153-6.
77. 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.
78. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau J, et al. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril* 1997;67:553-8.
79. Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, et al. Prevention of postsurgical adhesions with N,O-carboxymethyl chitosan: examination of the most efficacious preparation and the effect of N,O-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. *Surgery* 1997;121:314-9.
80. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, et al. Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg* 1998;227:575-82.
81. Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taşkıran D, et al. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999;31:465-70.
82. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995;63:1021-6.
83. 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.
84. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, et al. Synergistic effects of interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991;55:389-94.

85. oşkun İ, İrfanoğlu ME. Ratlarda karın ii yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC)'un etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992;8:93-6.
86. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A, et al. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: an incisional hernia model in rats. *J Surg Res* 1997;68:126-32.
87. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
88. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Yavuz N, Goh PM. Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: an incisional hernia model in rats. *Am Surg* 1997;63:818-9.
89. Eroğlu A, Demirci S, Kurtman C, Akbay A, et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. *Colorectal Dis* 2001;3:33-7.
90. Halliday D, Resnick R, Walker J. Ch. 16 in *Fundamentals of Physics*, 5th ed. New York: Wiley, 1996.
91. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JI. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in rat. *Fertil Steril* 1984;41:926-8.
92. Tritton DJ. *Physical Fluid Dynamics*, 2nd ed. Oxford, England: Clarendon Press, pp. 52-53 and 59-60, 1989.
93. Feynman R P, Leighton RB, Sands M. Ch. 41 in *The Feynman Lectures on Physics*, Vol. 2. Redwood City, CA: Addison-Wesley, 1989.
94. Tayyar M, Turan R, Ayata D. The use of amniotic membrane plus heparin to prevent postoperative adhesions in the rabbit. *Tokai J Exp Clin Med* 1993;18:57-60.
95. Dunn R; Lyman MD; Edelman PG; Campbell PK. Evaluation of the SprayGel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertil Steril* 2001;75:411-6
96. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:56-62.

97. Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TD. Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions by N,O-carboxymethyl chitosan. *Surgery* 1996;120:866-70.
98. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, et al. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg* 1985;120:949-51.
99. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, et al. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998;175:30-2.