

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI
BAŞKAN: PROF. DR. ONUR BİLGİN

OPERASYONA SEKONDER ADEZYON PROFLAKSİNDE
SEPRAFİLM, ADEPT, INTERCEED, GORE-TEX PRECLUDE
MEMBRANE VE SPRAY-GEL'İN KARŞILAŞTIRILMASI :
RAT MODELİ

UZMANLIK TEZİ
DR. CEM YAŞAR SANHAL

DANIŞMAN
DOÇ. DR. TEKSİN ÇIRPAN

İZMİR – 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
GİRİŞ	1
I. GENEL BİLGİLER	2
Abdominal Adezyonların Önemi, İnsan Sağlığıyla İlişkisi ve Adezyonlara Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	2
Adezyon Patogenezi	4
Postoperatif Onarım ve İnflamasyonda Biokimyasal Mediatorler	9
İnflamatuvar Hücre Göçü	10
Akut İnflamasyonun Lipid Mediatorleri	10
Doku Tamir Hücreleri	11
Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	12
TGF – β ve Reseptörler	14
Adezyon Önleyici Ajanlar	15
Solid Bariyerler	16
Seprafilm	16
Interceed	17
Gore Preclude Peritoneal Membran	17
Diğer Solid Adezyon Bariyerleri	18
Sıvı ve Jel Bariyerler	18
Adept	18
Spray – Gel	19
Diğer Stratejiler	19
II. GEREÇ VE YÖNTEM	21
III. BULGULAR	29
IV. TARTIŞMA	33
V. SONUÇ	41
VI. KAYNAKLAR	43

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Onur Bilgin'e ve tüm değerli hocalarıma Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı eğitimimdeki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Teksin Çırpan'a çalışmanın her aşamasındaki yardımları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize ilgi ve destekleri için teşekkür ederim. Yoğun çalışma süreci içinde bana her zaman destek olan başta sevgili eşim Ebru'ya ve bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme teşekkür ederim.

**OPERASYONA SEKONDER ADEZYON PROFLAKSİSİNDE SEPRAFİLM,
ADEPT, INTERCEED, GORE – TEX PRECLUDE MEMBRANE VE SPRAY-
GEL’İN KARŞILAŞTIRILMASI : RAT MODELİ**

GİRİŞ

Adezyon oluşumu, cerrahi travmanın çeşitli sistemleri tetiklemesiyle gelişen bir süreçtir. Bu süreçteki her basamak, adezyon proflaksisi için potansiyel bir hedefdir. ABD ve Avrupa’da adezyon önlenmesi için kullanılan ve lisansı olan ürünler sadece fiziksel bariyerlerdir. Bu ajanlar, hasarlı dokuları çevre dokulardan ayırarak, adezyogenezin erken basamaklarından biri olan fibrin köprülerinin oluşumunu engellerler. Solid ajanlar ve jeller belli bir alanı hedef alırlarken sıvı formlar tüm abdominal kaviteyi kaplayarak fonksiyon görürler.

Günümüzde en sık kullanılan ürünler içinde Seprafilm (karboksimetilsellüloz ve hyalüronik asitten oluşan solid adezyon bariyeri), Interceed (okside-rejenere edilmiş sellülozdan oluşan solid adezyon bariyeri), Adept (%5’lik ikodekstrin izotonik solüsyonu içeren sıvı adezyon bariyeri), Gore – Tex Preclude Membrane (ekspanse olmuş politetrafloroetilenden oluşan solid adezyon bariyeri) ve Spray – Gel (püskürtülebilen ve birleşince dokuda jel formuna dönüşen iki adet polietilen glikol çözeltisinden oluşan jel adezyon bariyeri) vardır.

Bu ajanlara yönelik araştırmalar var olsa da, literatürde bu beş ajanın hepsinin birden karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Çalışmamızda, yukarıda bahsettiğimiz bu beş adezyon bariyerinin etkinliklerini rat modeli oluşturarak karşılaştırmayı amaçladık.

I-GENEL BİLGİLER

ABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNEMİ, İNSAN SAĞLIĞIYLA İLİŞKİSİ VE ADEZYONLARA BAĞLI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Cerrahi müdahaleler adezyonların primer sebepleridir (1-4). Adezyonlar insan vücudunun birçok bölgesinde görülmekte ve sıklıkla abdominal, jinekolojik, dental, torasik ve kardiyak girişimler sonrasında oluşmaktadır (5-8). Çalışmalar sonucunda, abdominal cerrahi geçiren hastaların % 93'ünün postoperatif dönemde adezyonla karşı karşıya geleceği gösterilmiş ve bu durumun da halk sağlığı açısından ciddi bir sorun ortaya çıkardığı belirtilmiştir (3-4). Bu adezyonların bir bölümü de, yaratacakları medikal sorunlar nedeniyle, adezyolizis amaçlı ikinci bir operasyona neden olmaktadır. 1994 yılında A.B.D'de yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların %1'inin yatış endikasyonunun postoperatif adezyonlar olduğu saptanmış ve toplam tedavi maliyetinin yaklaşık olarak 1,5 milyar dolar olduğu belirtilmiştir (9). Bu durum, adezyon formasyonunun önlenmesinin, ülkelerin sağlık harcamalarının azaltılmasındaki önemini belirtmektedir.

Literatür incelendiğinde kadın infertilitesi ve kronik pelvik ağrı abdominal adezyonların yaygın komplikasyonları olarak görülse de barsak obstrüksiyonları en yüksek insidansa sahip komplikasyondur (9).

Postoperatif periton adezyonları, nonspesifik abdominal şikayetlerden barsak obstrüksiyonuna kadar geniş spektrumlu klinik problemlere yol açabilir. Barsak obstrüksiyonu intraperitoneal adezyonların sebep olduğu en ciddi komplikasyondur; hayati tehlike ve acil cerrahi girişim gereksinimi yaratabilir. Her ne kadar infertilite nedeniyle yapılan cerrahi girişimlerden sonra travma ve kan kaybını en aza indirmek için gayret

edilse de, kadınların % 71-96'sında adezyon oluşumu görülür (10). Barsak obstrüksiyonlarının sebebi % 30-41 oranında postoperatif adezyonlardır ve bunların % 65-75'i ince barsak obstrüksiyonu şeklindedir (11). Yapılan tüm cerrahi girişimlerin % 1'i ve tüm laparatomilerin de % 3'ü, peritoneal adezyonların sebep olduğu komplikasyonların tedavisi için yapılmaktadır. Adezyoliz yapıldıktan sonraki rekürrens oranı ise % 11-21'dir. 750 vakanın postmortem olarak incelendiği bir çalışmada; daha önce ameliyat geçirmemiş olguların % 28'inde peritoneal adezyon saptanmış, daha önce ameliyat geçirmiş olgularda ise bu oranın % 67 olduğu görülmüştür (12). Apendektomi gibi küçük operasyonlar sonrası adezyon oranı % 51 iken, büyük cerrahi operasyonlar sonrası bu oran % 93 olarak bulunmuştur. 1447 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada ise çoğu barsak obstrüksiyonunun adezyonlara bağlı olarak geliştiği ve hastaların % 86'sında geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü olduğu saptanmıştır (13). Barsak adezyonları insan hayatını tehdit eden patolojilerdir. Basit bir obstrüksiyon sonrası mortalite %3-5 iken, strangulasyon, nekroz ve perforasyon sonrası bu oran %30'lara kadar yükselmektedir (3).

Adezyon ve pelvik ağrı arasındaki ilişki uzun zamandan beri sorgulanmaktadır. Bu ilişkiyi destekleyecek bulgular gün geçtikçe artmaktadır. Yaklaşık 1000 hastanın yer aldığı 11 çalışmanın irdelendiği bir derlemede; kronik pelvik ağrı olgularında en sık görülen etyolojik faktörün % 40 oranı ile adezyonlar olduğu bildirilmiştir(14). Adezyonların cerrahi olarak ayrılmasının ağrıya azalmaya yol açtığı konusunda da elde edilen veriler artmaktadır. Kronik pelvik ağrı nedeniyle yapılan adezyoliz ile hastaların % 80'inin şikayetlerinde azalma saptanmıştır (14). Diğer bir çalışmada da kronik pelvik ağrısı olan ve adezyon dışında ek laparoskopik bulgusu olmayan 45 hasta incelenmiş ve yapılan laparoskopik adezyoliz sonucu hastaların % 47'sinde ağrının kaybolduğu gözlenmiştir (15).

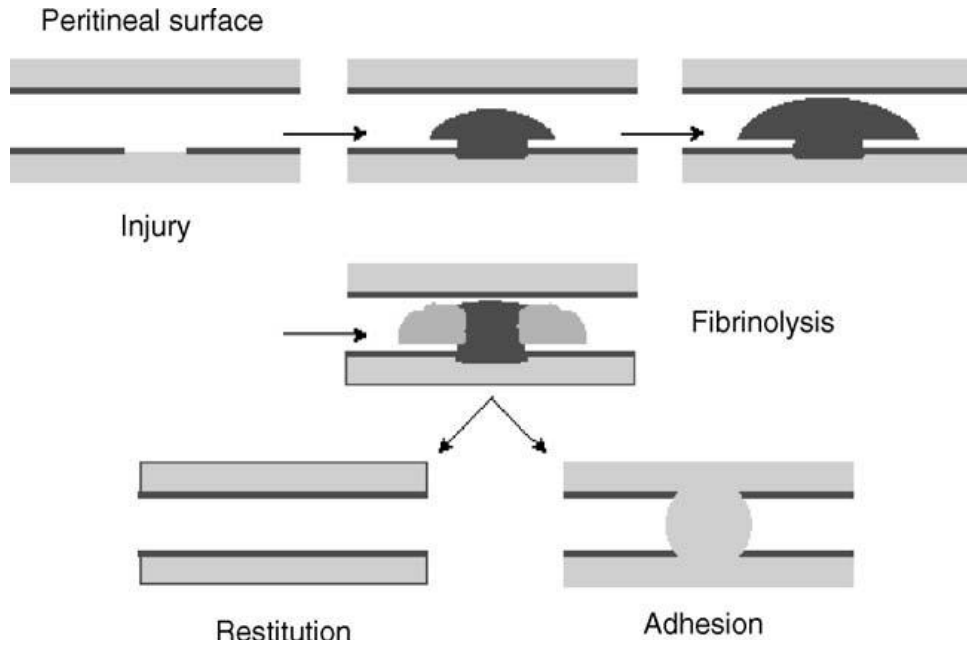
Kadın infertilitesi vakalarının önemli bir kısmını (% 30-40) tubal faktör oluşturur. Tubal infertilitenin sebepleri arasında enfeksiyona bağlı tubal hasar, apendisit ve endometriozla bağlı yapışıklıklar ve cerrahi sonrası oluşan adezyonlar sayılabilir. Kadın infertilitesi vakalarının % 15-20'sinden adezyonlar sorumlu tutulmaktadır (11). Pelvik cerrahiye takiben kadınların % 75'inde adezyonlar gelişir. Fertilité düzeltici cerrahinin amacı fimbria ve overler arasındaki normal anatomik ilişkiyi kurmak ve fimbriyanın ovumu yakalamasını sağlamaktır. Yapılan cerrahi girişim normal anatominin tekrar oluşmasını sağlasa da, fertilité açısından tubal mukoza fonksiyonunun önemi göz ardı edilmemelidir. Yapılan bir çalışmada periadneksiyel yapışıklıklar ile gebelik oranları arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir . İnfertilitesi bulunan ve periadneksiyel yapışıklık tespit edilen 47 hastaya rekonstrüktif tubal cerrahi uygulanmıştır. Yapışıklığı daha hafif olanlarda daha fazla olmak üzere bu hastalarda artan oranda gebelikler elde edilmiştir (16).

ADEZYON PATOGENEZİ

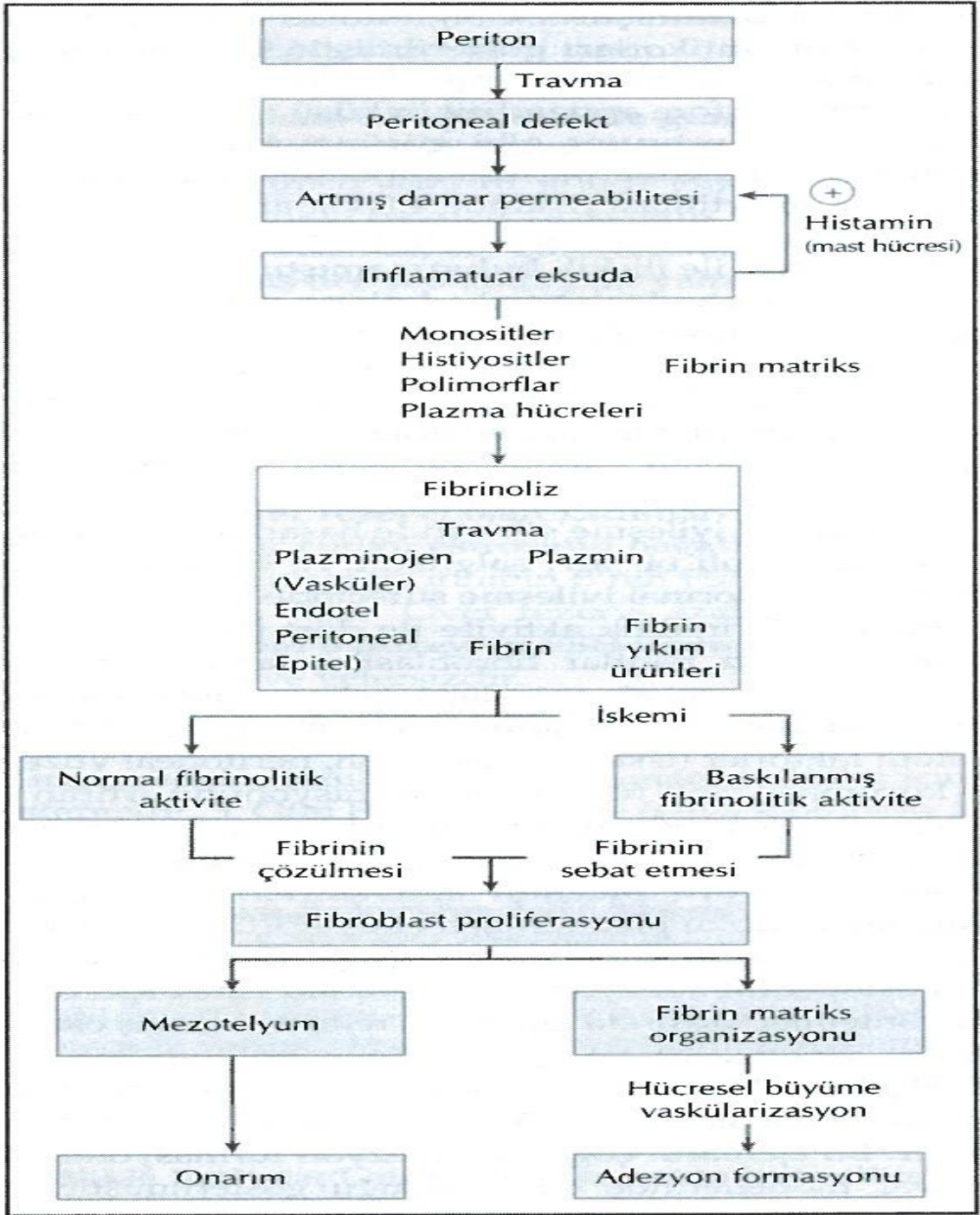
Adezyonun önlenmesi için öncelikle adezyonun oluşum mekanizması anlaşılmalıdır. Serozal yüzeyler devamlılıklarını mezotelyal hücreler sayesinde sürdürmektedirler. Bu hücreler oluşturdukları fosfolipid tabanlı yapı sayesinde ortamda kayganlık, anti-adezyon ve anti-trombotik etkiler sağlarken, salgıladıkları sitokinlerle de doku onarımında ve ekstrasellüler matriks yenilenmesinde rol alırlar (17). Mezotelyal yüzeylerde hasar oluşunca, koagülasyon kaskadı fibrin deposisyonu yapar. Fibrin monomerleri polimerize olarak yara iyileşmesinde öncü bir fibrin ağı yaparlarken, adezyon oluşumu için de bir doku köprüsü oluştururlar. Hasarlı alan vasküler bölge ya da peritoneal sıvıdan göç eden inflamatuvar hücreler tarafından invaze edilir. Polimorfonükleer nötrofiller (PMNL) ilk olarak peritonda görülürler ve 1-2 gün bu ortamda kalırlar (18). PMNL 'den

kısa süre sonra ise makrofajlar belirirler ve peritoneal sıvıda baskın hücre grubunu oluştururlar. İlk 24 saat sonrasında makrofajlar yaralanan kısma gelirler, peritoneal sıvıdaki makrofaj konsantrasyonu postoperatif 5-6. günlerde en yoğundur (18). Yaklaşık olarak 3. günde mezotelyal hücreler peritoneal makrofajların üstlerini örtmeye başlarlar ve makrofajlar yaranın daha derin kısmına itilirler (19). Normal yara yeri iyileşmesi gerçekleşirse, hasarlı bölge yüzey alanından bağımsız olarak, 7 – 10. günlerde mezotelyal hücrelerden oluşan bir tabakayla kaplanır (2).

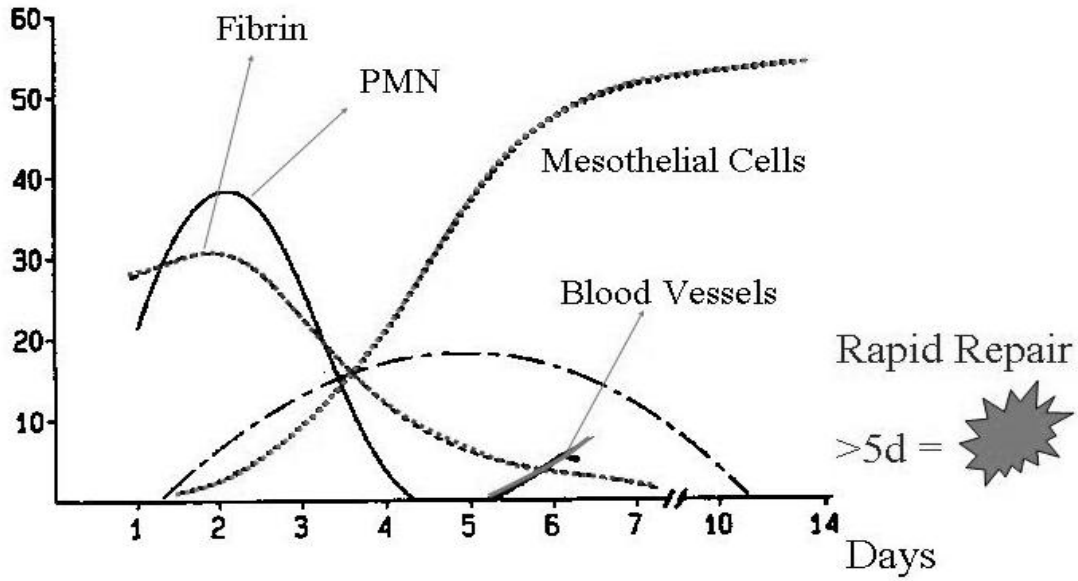
Peritonda meydana gelen hasar veya yangı; fibrinöz eksüda oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda serözal yüzeyler birbirine yapışır. Daha sonra iyileşme iki türlü olabilir: Fibrinöz eksüda absorbe olabilir (ve böylece adezyon formasyonu meydana gelmez) veya bu eksüda fibroblastlarca invaze edilerek kolajenlerin depolanıp organize olmasıyla kalıcı fibröz adezyon oluşabilir (Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3).



Şekil 1. Adezyon Patogenezi



Şekil 2. Peritondaki hasar sonrası iyileşme sürecinin şematik gösterimi



Şekil 3. Peritoneal İyileşme

Bir çok çalışmada geniş peritoneal defektlerin adezyon formasyonu meydana gelmeden iyileşeceği gösterilmiştir (20,21,22). Fakat yara kenarları sütürler aracılığıyla yan yana getirilirse, adezyon oluşumunda artış gözlenmiştir. Radikal pelvik operasyonlar sonrası meydana gelen geniş periton defektlerinin, suture edilmeden bırakıldığında adezyon formasyonu oluşmadan iyileştiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada sıçanların pariyetal peritonlarında cerrahi olarak geniş defektler oluşturulmuş, daha sonra bunların düzgün bir seroza katmanı oluşturarak iyileştiği ve çoğu hayvanda adezyon oluşmadığı gösterilmiştir. Ancak bu defektler suture edildiğinde adezyon oluşumunda belirgin bir artış izlenmiştir. Yapılan incelemede adezyondan suture edilen dokuya doğru ilerleyen ince kan damarları bulunmuştur (20). Buna göre, adezyon oluşumu periton defektinin suture edilmesi sonucu oluşan devaskularize dokuyu beslemeye yönelik neovaskularizasyon sürecinin bir parçası olabilir. İskemiye bağlı adezyon kavramını sıçan modelinde inceleyen bir çalışmada hayvanların ince barsak mezenterlerindeki damarlar kesilerek devaskularize edilmiştir. Eğer iskemik barsak segmenti polietilen ile sarılıp adezyonların gelişmesi önlenirse

etkilenen barsak segmentinin 24 saat içinde nekroza uğradığı görülmüştür. Adezyonların oluşmasına izin verildiğinde ise barsak segmentinin kritik bir düzeye kadar canlı kalmaya devam ettiği izlenmiştir. Buna göre adezyon oluşumunun etyopatogenezinde, devaskularizasyon ve iskeminin rolü olabileceği öne sürülmüştür (21,22).

Adezyon formasyonu ile ilgili diğer mekanizma ise peritonun fibrinolitik aktivitesiyle ilişkilidir. Periton hasarı sonucu yüzeylerin birbirine yapışmasını sağlayan fibrinöz eksüda oluşur. Bu eksüdanın fibroblastlar tarafından invaze edilmeden ortadan kaldırılması, kalıcı fibröz adezyon oluşumuna engel olur. Mezotelyal hücrelerin, hem fibrinolitik aktiviteleri ile, hem de epitel benzeri tek tabaka şeklinde hasarlı yüzeyleri örterek, adezyon formasyonunu önlediklerini ileri sürülmüştür. Yara iyileşmesi sürecinde peritoneal fibrinolitik aktivitenin defekt bölgesinde yavaşça arttığı, peritoneal rejenarasyonun tam olduğu 8. günde ise normal mezoteldekinden daha fazla seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (23). Normal periton, plazminojen aktive edici etkiye sahiptir. Bu fibrinolitik aktivite, periton üzerinde oluşan fibrin birikimlerini çözerek adezyon oluşumunun engellenmesine katkıda bulunmaktadır. Periton hasarı, peritonit yada doku iskemisi gibi durumların fibrinolitik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (24).

Fibrinolitik aktivitedeki kilit enzim plazmindir. Plazminin öncül molekülü olan plazminojeni aktif hale çeviren iki tip plazminojen aktivatörü (PA) vardır; bunlar doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörüdür. Makrofajlar ürokinaz salgılayıp aktif plazmin açığa çıkarırlar, böylece hücre bağımlı fibrinolizi gerçekleştirirler (25).

Tavşan modelinde yapılan bir çalışmada peritoneal makrofajlar tarafından üretilen plazminojen aktivatörünün, operasyon sonrası ilk 5 gün boyunca düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu durum, oluşturulan hasar sonrası yara bölgesindeki hücrelerden plazminojen aktivatör inhibitörü salınımı ile açıklanabilir (26). Peritoneal makrofajlar

postoperatif 1-3. günlerde ürokinaz inhibitörü salınımı gerçekleştirirler. Erken dönemde görülen bu fibrinoliz inhibisyonunun nedeni, vasküler hemostaz ve peritoneal tamir için gerekli olan fibrin depolanmasının sağlanması olabilir. Fibrin depolanması, cerrahi hasara bağlı olarak erken akut inflamasyon döneminde başlar. Sonraki dönemde görülen fibrinolitik aktivite artışı ile birlikte, fibrin depositlerinin çözülmesi sağlanmaktadır. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda sistemik uygulanan traneksamik asit ile fibrinoliz inhibe edildiğinde, adezyon oluşumunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Doku plazminojen aktivatörü içeren bir jelin lokal olarak uygulanması ise adezyon oluşumunu azaltmıştır (27).

POST-OPERATİF ONARIM VE İYİLEŞMEDE BİOKİMYASAL MEDIATÖRLER

Adezyon formasyonu, koagülasyon ve vasküler hemostazın sağlanması sırasında fazla fibrin depolanması sonucu oluşmaktadır (28). Fazla fibrinin temizlenmesi, travma sonrası oluşan hücreyel çevreye bağlıdır. Cerrahi sonrası fibrinoliz ve tamiri engelleyecek çeşitli sorunlar oluşmaktadır: Doku yapısı ve vasküler bütünlük bozulmuştur, yüzeydeki hücreler yok olmuştur ve hasar bölgesinde yabancı maddeler mevcuttur. Ayrıca, her cerrahi travma sonrası fibrin depolanmasıyla sonuçlanacak olan yangısal bir süreç başlamaktadır.

İnflamatuar yanıtın başlaması; dokuda oluşan mediatörlerin damar duvarı, yangısal hücreler ve plazma faktörleri ile etkileşimi sonucu olmaktadır. Doku hasarını takiben, doku mast hücreleri ve vasküler duvardan potent vazoaaktif mediatörlae salınır; bu durum kısa süreli bir vazokonstriksiyon oluşturur. Bunun ardından prekapiller arterioller dilate olur ve kapiller yatağa olan kan akımında artış meydana gelir. Bu olayları postkapiller venüllerdeki permeabilite artışı takip eder. Permeabilitedeki bu artışla birlikte serum ve proteinler damar yatağından yangısal bölgeye geçer. Kapiller kan akımı inflamatuvar yanıtın önemli bir komponentidir.

İnflamatuvar Hücre Göçü

İnflamasyon mekanizmasının temel bileşenlerinden biri de inflamatuvar hücrelerin doku hasarı olan bölgeye gelmeleridir. PMN lökositler, monositler ve eozinofiller kemik iliğinde yapılır ve kana karışırlar. Cerrahi travma sonrası periton boşluğunda ilk görülen hücreler PMN lökositlerdir, bunlar 1-2 gün kadar kalırlar, eğer enfeksiyon yok ise kaybolurlar. Daha sonra monositlerde artış gözlenir. 5. günden sonra predominant hücreler makrofajlardır (29). Bu makrofajlardan salınan monokinlerin, doku tamir hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı görülmüştür. Makrofajlardan salınan bu faktörler arasında interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozan faktör (TNF), makrofaj kaynaklı büyüme faktörü- β (MDGF- β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) sayılabilir. Tamir için doku hücrelerinin proliferasyonu, ekstraselüler matriks sekresyonu ve doku remodelling'i gerekmektedir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) doku tamir hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, G0 fazda arrest olan hücrelerin proliferatif faza geçmesini sağlar. IL-1 doku tamir hücrelerinin protein sentezini artırır ve remodelling sürecinde rol alır. TGF- β doku tamir hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (20).

Akut İnflamasyonun Lipid Mediatörleri

Akut inflamasyon; eikozanoidler (Araşidonik asit metabolitleri) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) tarafından düzenlenmektedir. Fosfolipaz A2 etkisiyle hücre membranından PAF'ın öncül molekülleri ve araşinodik asit salınır. Araşidonik asit, siklooksijenaz enzimi ile prostoglandin ve tromboksan'a dönüşür. Lipooksijenaz enzimi etkin olduğunda ise lökotrienler ve lipooksinler ortaya çıkar. Prostoglandinler (PG) lokal

olarak etki gösterirler, sistemik olarak hızlı bir şekilde metabolize edilirler. Prostaglandin-E (PGE) vazodilatasyon yapar, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve düz kas kontraksiyonunu sağlar. Prostaglandin-F (PGF) vazokonstriksiyon yapar. Vasküler tonusun ayarlanması ve trombosit agregasyonunun düzenlenmesinde ise karşılıklı etki gösteren Prostaglandin-I (PGI) ve Tromboksan-A2 (TXA2) rol alır; hemostaz sağlanmasında bu iki mediatörün dengeli salınımı önemlidir. PG sentezi inflamasyon olan bölgede artar ve adezyon oluşumunda artışa neden olur. PG sentezini engelleyen non-steroid antiinflamatuar (NSAII) kullanımı ise adezyon oluşumunu azaltır.

Lökotrienler ise (LT) araşidonik asitlerden lipooksijenaz enziminin etkisiyle oluşur ve akut inflamasyonun bazı basamaklarında önemli rol oynarlar. LTB₄, PMN lökositlerin kemotaksisini düzenler. LTC₄ ve LTD₄ vasküler permeabilityyi artırır.

PAF hem akut inflamasyon hem de hipersensitivite bozukluklarının patogeneğinde görev alır. PAF ayrıca endotoksik şok, vaskülit ve arteriel trombozda rol oynar. PAF; PMN lökositlerin migrasyon ve ekstravasküler alana geçiş gibi birçok fonksiyonunu düzenler, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu sağlayarak fibrin depolanması ve koagülasyon aşamalarında rol alır (31).

Doku Tamir Hücreleri

Peritoneal defektlerin tamirinin tüm yüzeyde aynı anda olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden geniş defektler küçük defektler ile aynı zamanda iyileşir. Hasardan 4 gün sonra periton hasarının yüzeyinde doku tamir hücreleri bulunur. Bunlar yara tabanında çoğalırlar ve bağ dokusu matriksini üretirler. Bu hücrelerdeki protein ve kollajen sentezi ile 5-7. günlerde en üst düzeye ulaşır (32). Makrofajlar, diğer fonksiyonlarının yanı sıra, yara iyileşmesi aşamalarında da görev alırlar. Peritoneal hasardan sonra makrofajlar hasar olan

bölgeye gelirler ve diferansiye olurlar. Doku iyileşmesi sürdükçe peritoneal makrofajlar değişik fonksiyonlar gösterirler. Makrofajlardan salınan interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozan faktör (TNF), makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) peritoneal iyileşmenin geç safhalarında etkili olmaktadır.

Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

Periton boşluğundaki organların peritoneal ve serozal yüzeyleri; fibroblast, makrofaj ve kan damarları içeren mezotelyal ve submezotelyal dokudan oluşur. En optimal cerrahi girişimler sonrasında bile bu yüzeylerde yaralanmalar meydana gelir. Bunun sonucunda da birkaç gün içerisinde fibrinolitik mekanizmalarla absorbe olan minör adezyon oluşumlarına yol açan bir inflamatuvar cevap ortaya çıkar (33). Ancak doku travması genişse ve hasarın iyileşmesi doğru şekilde olmazsa, serozal yüzeyler ile periton arasında kalıcı adezyonlar oluşabilir. Peritoneal adezyonlara yol açan faktörler arasında; fibrinolitik aktivitenin yetersizliği, inflamasyon sonucu oluşan eksudanın fibroblastlar tarafından infiltre edilerek ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması sayılabilir. Bu fibröz adezyonlar intestinal obstrüksiyon, kronik pelvik ağrı veya infertilite gibi postoperatif komplikasyonlara neden olabilir. Uterus, fallop tüpleri ve overleri içeren adezyonların oluşturduğu infertilite, tüm infertilitenin % 15-20 sini oluşturur (11,34).

Normal peritoneal doku onarımı ve fibröz adezyon oluşumundaki olaylar, mikroskobik ve moleküler düzeyde incelenmiştir. Bu olaylar, yaradaki farklı hücre türleri arasındaki haberleşmeyi sağlayan çeşitli biyolojik sinyallerle düzenlenir. Normal peritoneal iyileşme, bu sinyaller ve hücreler arasındaki koordinasyon ile mümkün olur.

Sinyallerdeki bozukluk kesinti şeklindeyse iyileşme güçlüğüne, aşırı aktivite şeklindeyse adezyon oluşumuna sebep olabilir.

Doku travması ya da endometrioz gibi periton boşluğunda inflamasyon yaratan bir durum varlığında, hem periton sıvısında hem de hasar bölgesindeki makrofajların sayısı anlamlı olarak artış gösterir (35,36). Bu makrofajlar aktif haldedir ve birçok madde sentezleyip salgırlar (37,38). Bunlar arasında epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörleri (ILGF), platelet derive büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interlökinler ve doku nekroz faktörü- β (TNF- β) sayılabilir. Bu maddeler hasar bölgesindeki hücrel cevapları lokal olarak yönetirler. Travma sonrası oluşan inflamasyon, hücre mobilizasyonu ve farklılaşması, apoptoz, anjiogenez, doku rejenerasyonu gibi olaylar makrofajlardan salınan bu maddeler tarafından düzenlenir (35,39).

Hasarlı bölgede ortaya çıkan büyüme faktörleri ve sitokinlerin, peritoneal doku tamiri ve adezyon oluşumundaki basamakları doğrudan etkilediği deneysel bir çalışmada gösterilmiştir. Bu maddelerin in vitro koşullarda fibroblastlar üzerinde mitojenik etkisi olduğu saptanmıştır (40).

Birçok farklı uyaranlara yanıt olarak makrofajlardan IL-1 ve TNF gibi sitokinler salınır. Peritondaki hasar sonrası iyileşme sürecinde bu sitokinler rol almaktadır. IL-1 salınması ile fibroblastlar ve endotelial hücrelerin kollajen, kollajenaz ve prostoglandin yapımında artış gözlenir (41). IL-1, mezotelyal hücrelerdeki doku plazminojen aktivitesinde azalmaya yol açar; doku plazminojen aktivatör inhibitörü ise artış gösterir. Bunun net etkisi, mezotelyal hücrelerin fibrinolitik aktivitesinde azalmadır. Yapılan

deneysel çalışmalarda postoperatif dönemde veya radyasyon sonrası IL-1 verilmesinin, adezyon oluşumunu artırdığı gösterilmiştir.

Postoperatif dönemde peritoneal makrofajlardan IL-1 salınımının zaman içerisinde değişiklik gösterdiği, tavşan modeli üzerinde gösterilmiştir (42). IL-1 düzeyi postoperatif 14. günde artmaktadır. TNF salınımı ise yine aynı dönemde en üst düzeye ulaşmaktadır. Bu durumda peritoneal makrofajlardan TNF ve IL-1 salınımı peritoneal iyileşmenin geç dönemlerinde artmakta ve daha çok remodelling ile ilgili gibi görünmektedir. Hasar görmüş peritonda ilk gözlenen hücreler PMN lökositlerdir, eğer enfeksiyon yoksa bunlar takip eden 1-2 gün içerisinde kaybolurlar. Bundan sonra monosit infiltrasyonu izlenir, daha sonra ise monositler makrofajlara dönüşür. Hasar sonrası 4.-7. günlerde yara yeri yüzeyinde ağırlıklı olarak görülen hücreler mezotelyal hücrelerdir. Postoperatif 5. günden sonra peritoneal sıvıda ağırlıklı olarak görülen hücreler ise hasarın rezolüsyonunda kilit rol oynayan makrofajlardır.

TGF- β ve Reseptörleri

Büyüme faktörleri ve sitokinler içinde özellikle transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve reseptörlerinin, peritoneal doku onarımı ve adezyon oluşumunun birçok basamağında önemli görevleri olduğu ileri sürülmüştür. TGF- β ailesi polipeptid yapıdadır ve 5 izoformu tanımlanmıştır. TGF- β biyolojik olarak inaktif formda salgılanır ve reseptörlerine bağlanıp etki gösterebilmesi için önceden aktive edilmesi gereklidir. İn vivo koşullarda TGF- β 'yi aktive eden faktörler henüz bilinmemektedir; ancak in vitro koşullarda asidifikasyon, ısınma ve plazmin inaktif durumdaki TGF- β 'yi aktive eder (43). Hücre yüzeyleri üzerinde Tip I, II ve III şeklinde tanımlanmış üç tip reseptörü mevcuttur.

TGF- β fibroblastlar ve inflammatuar hücreler için kemotaktiktir; anjiogenez, hücre çoğalması/farklılaşması ve ekstraselüler matriks dönüşümünde görev alır (44). TGF- β ,

yüzeyinde tip 1 reseptör bulunduran bazı hücrelerde ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezini ve birikimini sağlarlar. Doku hasarının başlangıç döneminde ilk olarak trombosit kaynaklı TGF- β kullanılır hale gelir; bu kaynak yara yerinden kaybolduktan sonra ise makrofajlar ve fibroblastlar, doku iyileşmesini sürdürecektir olan TGF- β 'yı salgırlar. Mezotel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin hepsinde TGF- β reseptörleri mevcuttur (39).

Fare modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada periton duvarı ve uterin boynuzda hasar meydana getirilmiştir. Oluşan adezyonlardaki çeşitli hücrelerin, TGF- β ve bunun reseptörlerini oluşturduğu izlenmiştir (45). Sağlam dokuya kıyasla yara yerinde TGF- β seviyesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İnflamatuar hücreler en yüksek seviyede TGF- β içerir. Yine bir fare modelinde uterin boynuzda hasar oluşturulmuş ve sonrasındaki 5 gün boyunca periton içerisine TGF- β verilmiştir. Kontrollere kıyasla çalışma grubunda adezyon oluşumu daha fazla bulunmuştur. Ayrıca TGF- β kullanılan grupta, histolojik olarak, adezyon bölgesindeki inflammatuar hücreler ve fibroblastlar daha yoğun olarak izlenmiştir (46). TGF- β 'nın fibroblastları uyarıcı ve mezotel hücrelerini inhibe edici etkisi mevcuttur. Periton içerisine uygulanan TGF- β ; fibroblastların migrasyon ve proliferasyonunu sağlarken ekstraselüler matriksin sentez ve depolanmasını uyarır (47).

ADEZYON ÖNLEYİCİ AJANLAR

Cerrahi adezyon oluşumu yeni bir sorun olmamasına rağmen, günümüz itibarıyla eldeki veriler incelendiğinde adezyon oluşumunda kesin etkileri olan bir yöntemin olmadığı görülmektedir (1,2). Adezyon önlenmesi için kullanılabilir yöntemler 3 ana grupta incelenmiştir.

1- Solid Bariyerler

Solid bariyerler klinik başarısı en yüksek olan ve ABD’de adezyon önlenmesine yönelik en sık kullanılan ajanlardır. Solid bariyerlerin adezyon şiddetini azaltmada bazı etkileri gösterilirken ve adezyon insidansını azaltabilecek özelliklerinin olduğu yorumları yapılmıştır (48,49). Solid bariyerlerin adezyon proflaksisindeki olası mekanizması iki doku arasında fiziksel bir bariyer oluşumuyla başlar. Klinisyenler cerrahi girişim bölgesini kapatmadan önce yapışma ihtimali olan iki doku arasına solid bariyeri yerleştirirler. ABD’de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı iki solid adezyon bariyeri mevcuttur. Bunlar Seprafilm (Genzyme Corporation) ve Interceed’tir (Johnson and Johnson). Seprafilm ‘abdominal yada pelvik laparotomi geçiren hastalarda, abdominal duvar ve altındaki vissera ve uterus ve etrafındaki yapılar arasında oluşacak post-operatif adezyon insidans, alan ve şiddetini azaltmaya yardımcı ürün’ olarak FDA onayı almıştır (50). Interceed’in onayı ise ‘Laparotomik yolla gerçekleştirilen jinekolojik pelvik girişimlerde, mikrocerrahi prensiplere bağlı kalınarak sağlanan hassas hemostaz sonrası post-operatif pelvik adezyon insidansını azaltıcı yardımcı araç’ şeklinde Seprafilm’e göre bir miktar dar çerçevede tanımlanmıştır (52). Bu iki ürünün kullanımları sonrasında elde edilen bilgiler daha üstün yöntemlerin tasarlanmalarında kullanılmaktadır.

SEPRAFILM

Hyaluronik asit (HA); N-asetil D-glikozamin ve D-glukuronik asit tekrarlarından oluşan bir glikozaminoglikandır. HA ekstraselüler matriksin önemli bir bileşenidir. Karboksimetil selüloz (CMC) ise, daha fazla hidrofilik hale getirmek amacıyla, selülozun hidroksil grubuna karboksimetil eklenmiş olan formudur. Seprafilm bu iki anyonik

polisakkaritten (HA ve CMC) oluşan steril, translüsen, vücut tarafından resorbe edilebilen bir adezyon bariyeridir. Bu polimerler, aktifleyici ajanlarla modifiye edilmiştir. Seprafilm karşılıklı doku yüzeylerini ayıran geçici etkili bir bariyerdir. Normal doku onarımı sürecinde adezyon oluşturabilen dokuları birbirinden ayırır. Yerleştirildikten sonraki 24-48 saat içerisinde membran yapısı, hidrate edilmiş jel haline dönüşür ve bu jel bir hafta içerisinde yavaşça resorbe edilir. Bileşenlerin tümü 28 günden daha az bir sürede vücuttan temizlenir (53,54,55).

INTERCEED

Interceed; okside-rejenere edilmiş sellülozdan oluşan ve vücut tarafından 1-2 haftada emilebilen, tek başına uygulanarak etkinlik sağlanabilme amacıyla tasarlanmış bir adezyon bariyeridir (51). Interceed, normal doku onarımı sürecinde karşılıklı doku yüzeylerinin, adezyon formasyonu oluşturmalarını engellemek amacıyla birbirinden ayırır. Yara iyileşmesine engel olmadığı ve enfeksiyon için zemin hazırlamadığı gösterilmiştir. Ayrıca epitelizasyon tamamlanıncaya kadar dokuda varlığını devam ettirebilmektedir (2).

GORE PRECLUDE PERITONEAL MEMBRAN

Gore Preclude Peritoneal Membrane ekspanse olmuş politetrafloroetilenin (ePTFE) istisnai bir konfigürasyonudur. ePTFE tüm medikal polimerler içinde en inert ve yaşamla uyumlu olan moleküllerden biridir. Genişletilmiş (expanded) yapısı yumuşaklığı sağlarken, küçük porları (1 mikron) selüler içe büyümeyi ve doku bağlanmasını minimalize eder. Uygulama için adezyon önlenmesi hedeflenen bölgeye sütürasyonu gereklidir. Emilmez. Laparoskopik yolla yerleştirilmesi zordur (56,57).

DİĞER SOLİD ADEZYON BARIYERLERİ

Silikon elastomer, kollajen membran, polinilalkol membran, poligamaglutamik asit, hyaluronat film ve polilaktik asit film bariyerleri Seprafilm, Interceed ve Gore Preclude Membrane dışındaki diğer solid adezyon bariyerlerinden birkaçıdır. Bunlardan bazıları hayvan modellerinde Seprafilm ve Interceed'den daha üstünmüş gibi gözükseler de, insan çalışmalarında henüz yeterli kanıtlar elde edilememiştir (58,59,60,61,62,63) .

2- Sıvı ve Jel Bariyerler

Günümüze kadar yapılan araştırmalar, sıvı ve jel adezyon bariyerlerinin abdominal adezyon önlenmesinde yeterli performanslarının olmadığını göstermiştir. Bu grupta FDA onayı olan tek ürün ise Adept'tir.

ADEPT

Sıvı bir adezyon bariyeri olan Adept (Baxter,USA), % 4'lük ikodekstrin solüsyonudur. ABD'de FDA onayı olan tek sıvı adezyon bariyeridir. Adept, laparoskopik olarak uygulanabilen, non-visköz ve izo-ozmotik bir solüsyondur. FDA onayı laparoskopik jinekolojik endikasyonla yapılan operasyonlar içindir. Enfeksiyon ve mısır nişastası allerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Aynı zamanda laparotomik insizyon, bağırsak rezeksiyonu veya appendektomi içeren prosedürlerde de kullanımı kontrendikedir. Bu durumlarda kullanılırsa dehissans, kutanöz fistül oluşumu, anastomoz kaçağı, ileus ve peritonit gelişebilir. Bu dezavantajlar kullanımını oldukça dar bir alana sınırlandırmıştır (64).

SPRAY-GEL

Spray - Gel iki sentetik sıvı prekürsörden oluşur; bunlar birbiriyle karıştığında hızla çapraz bağlar oluşturup polimerize olarak dokuda solid, ince, esnek, dokuya yapışan ve emilebilir bir hidrojel oluştururlar. Polimerizasyon için herhangi bir enerji kaynağı gerekmez ve reaksiyon saniyeler içerisinde tamamlanır. Her iki prekürsör solüsyon % 90'a varan oranlarda su içerir. İlk prekürsör, terminal elektrofilik ester grupları (N-hidroksisüksinimid) bulunduran modifiye polietilen glikol (PEG) polimeri içerir. İkinci prekürsörde ise PEG polimeri nükleofilik amin grupları içerir. Ayrıca ikinci prekürsör metilen mavisi ihtiva eder; bu renklendirici sayesinde kullanılan hidrojelin doku üzerinde görülmesi sağlanır. Metilen mavisi uygulamadan sonraki saatler içerisinde hidrojelin dışına difüze olur ve vücuttan atılır. Prekürsörler doku üzerine basınçlı hava yardımıyla aplikatör vasıtasıyla spreyci şeklinde püskürtülür. Hem laparoskopik, hem de açık cerrahi girişimlerde kullanılabilir. Uygulandığı bölgeye yaklaşık 5 gün boyunca yapışık kalacak şekilde formüle edilmiştir. Bu sürenin sonunda hidroliz süreci ile parçalanır; serbest kalan suda çözünebilir haldeki PEG molekülleri (<20 KDa ağırlığında) peritonda emilime uğrar ve renal klirens ile vücuttan uzaklaştırılır. Spray - Gel sitotoksisite, genotoksisite, hemolitik potansiyel, sensitizasyon ve irritasyon açısından birçok testi başarıyla geçmiştir. Yara iyileşmesini etkilemez, enfeksiyon zemini yaratmaz ve insan dozunun 30 katına kadar toksik olmadığı gösterilmiştir (65,66).

3- Diğer Stratejiler

Abdominal adezyon önlenmesinde diğer bir grup ise, operasyonu gerçekleştiren cerrahi ekibin adezyon oluşumuna etkisini sınırlamak veya adezyonları noninvazif

yöntemlerle tedavi etmektir. Bunlar arasında laparoskopi, hiperbarik oksijen, hücresel adezyon önleme stratejileri, farmasötikler ve diğer kombinasyon ürünleri gelmektedir (67,68,69,70,71).

II- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü çalışmanın protokolü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun onayı alınarak hazırlanmıştır. 230 – 270 gram arasında değişen ağırlıkları olan Wistar ratları uygun laboratuvar koşulları altında (sıcaklık 21 ± 2 °C, nem $\%55 \pm \%10$, 12 saat ışık – 12 saat karanlık) barındırılmışlardır. Bütün operasyonlar aynı cerrah tarafından, steril şartlarda, pudrasız eldivenler kullanılarak yapılmıştır. Hayvanlar standart protokollere uygun şekilde ketamin (100 mgr/kg) ve ksilazin (5 mgr/kg) ile intraperitoneal anestezi almıştır. 5 cm'lik vertikal orta hat kesisi sonrasında , ratın sağ abdominal tarafında kalan parietal peritonda 3 x 0.5 cm'lik alan cetvel yardımıyla ölçülerek ve parietal periton abrazyonu tekniğine uygun şekilde 1 dakika süresince bisturi ucu ve gauze (gaz) spanç sürtülmesi ile travmatize edilmiştir (72). Hasar şiddetini arttırmak amacıyla abraze alanın 1. ve 3. cm'ne 3-0 Vicryl ile birer adet separe suture konulmuştur (Resim 1).

Etik Kuruldan alınan onaya uygun olarak her gruba 7 hayvan dahil edilmiştir . 6 grup sırasıyla Seprafilm, Interceed, Gore Preclude Membrane, Adept, Spray-Gel ve kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

- Seprafilm ve Interceed gruplarında hasarlı bölgelerin üzerine 4 x 2 cm'lik yamalar direkt olarak uygulanmıştır (Resim 2).

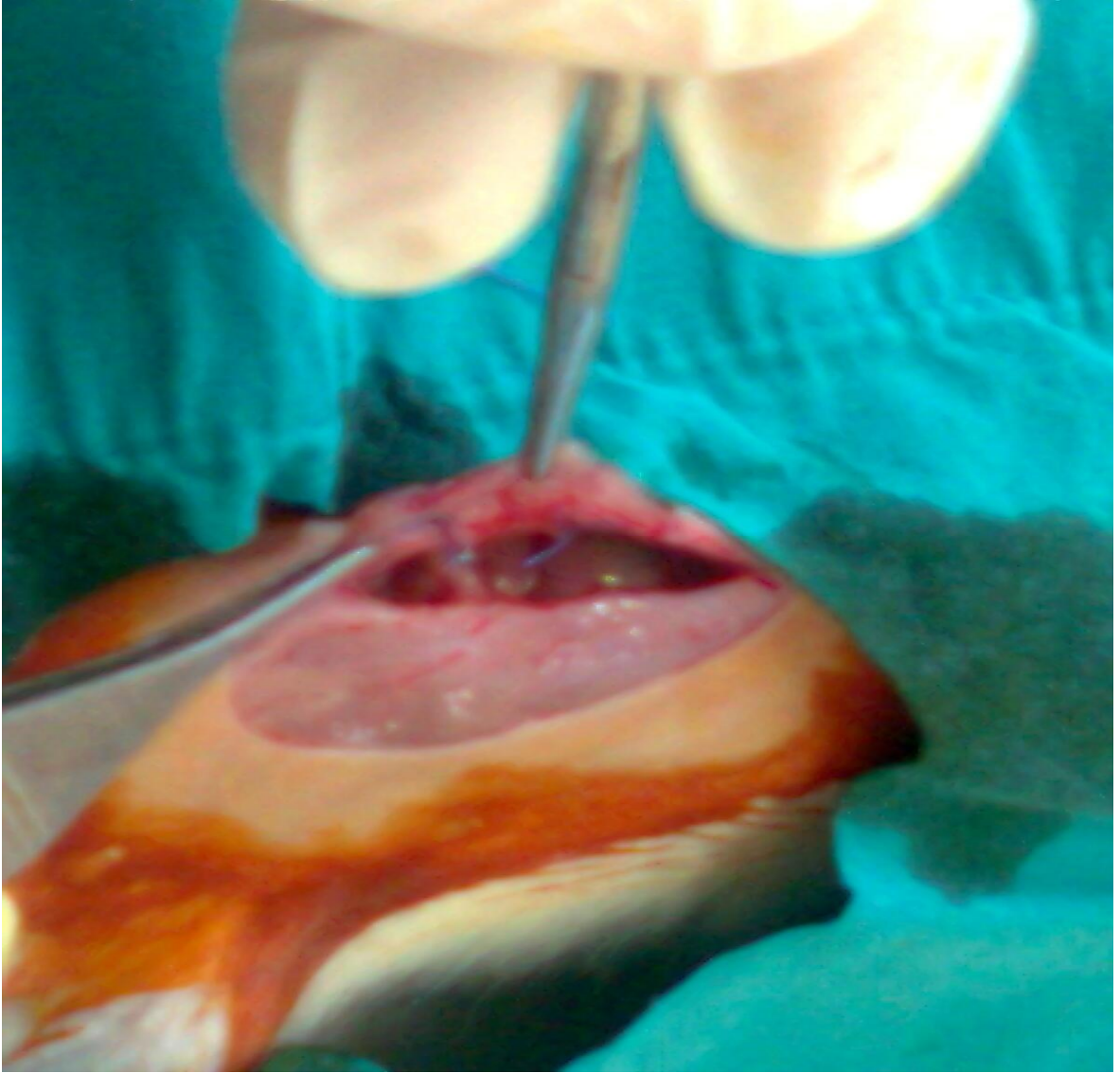
- Gore Preclude Membrane grubunda ise benzer şekilde hazırlanan 4 x 2 cm'lik yamalar, hasarlı bölgenin her bir köşesine 5-0 Prolene suture ile sabitlenerek hasarlı bölgeyi kapatacak şekilde yerleştirilmiştir (Resim 3).

- Adept grubunda abdomen kapatılırken son düğümden hemen önce intraperitoneal olarak 7.5 ml Adept solusyonu tatbik edilmiştir (73,74).

- Spray-Gel grubunda ise, iki prekürsör solüsyon, üretici firmanın uygulama kiti kullanılarak hasarlı bölgenin üzerine 2 cc püskürtülmüştür. Uygulama sonrası Spray-Gel 2 mm kalınlığında visköz bir jel oluşturarak hasarlı alanı tamamen kaplamıştır (Resim 4).

- Kontrol grubuna ise herhangi bir anti-adezif materyal uygulanmamıştır.

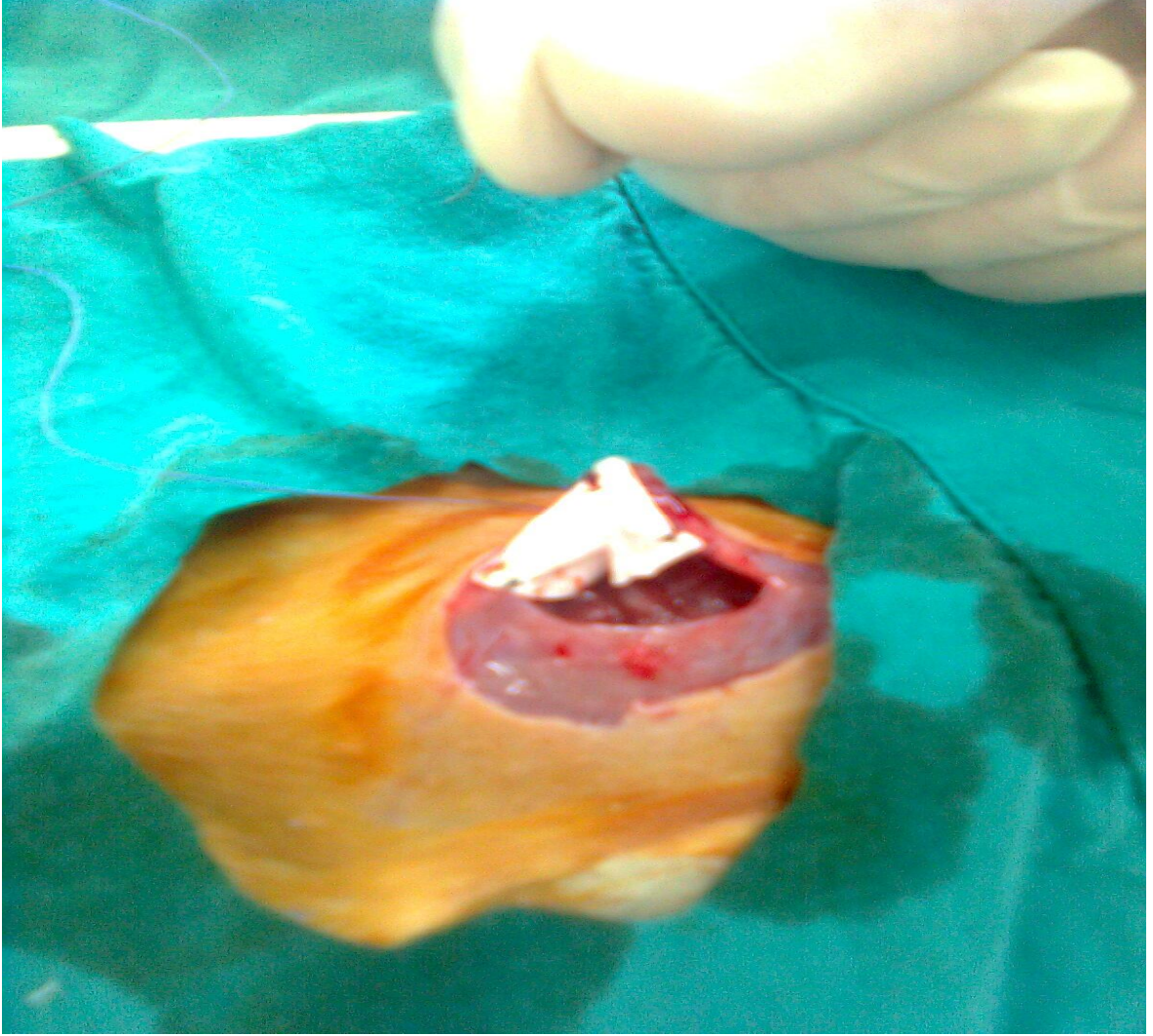
Bu işlemler sonrasında orta-hat kesisi 3-0 Vicryl Rapide ile iki tabaka halinde kapatılmıştır. Operasyon sonrası ratlara analjezik olarak buprenorfin (0.05/kg) subkütan yolla uygulanmış ve sonrasında laboratuarda gözlem altına alınmışlardır.



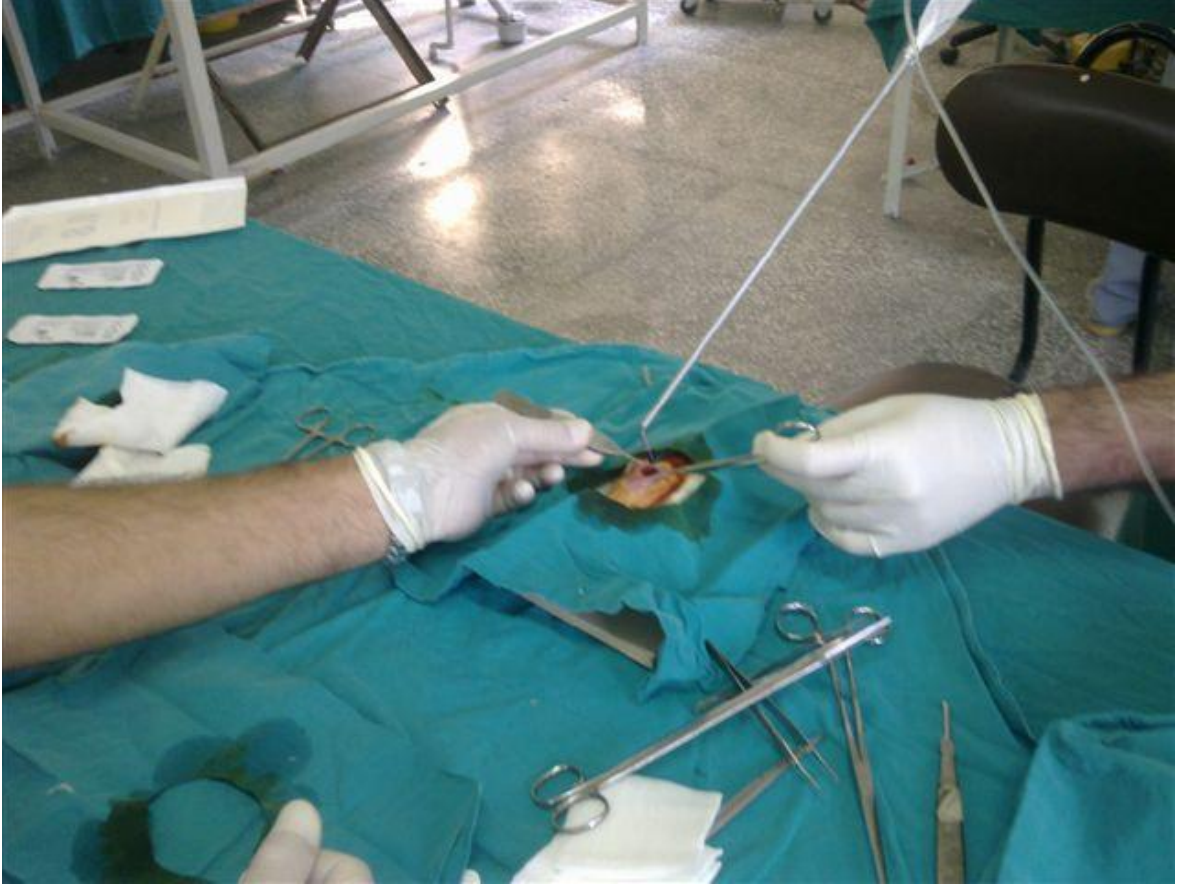
Resim 1. Parietal Periton Abrazyonu ve Sütürasyonu



Resim 2. Interceed uygulaması



Resim 3. Gore Preclude Membrane uygulaması



Resim 4. Spray – Gel uygulaması

Adezyon skorlaması amacıyla ratlar postoperatif 21. günde intraperitoneal olarak uygulanan ketamin (100 mgr/kg) ve ksilazin (5 mgr/kg) anestezisi sonrasında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmişlerdir. Adezyon miktarı esasen tamamiyle nitel özellikte olan bir skor hesaplama yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntemde adezyonlarının genişliklerinin milimetre (mm) olarak toplamı cerrahi olarak hasarlanan saha genişliğine (mm) bölünmüştür (75). Aynı zamanda hiç adezyonu olmayan ratlar da not edilmiştir. Yine daha önceki çalışmalarda kullanılmış olan ve adezyonun genişlik, kalınlık ve derecesine göre toplam adezyon skorunun belirlendiği bir diğer hesaplama yöntemide kullanılmıştır (76) (Ör: Resim 5) (Tablo 1,2,3,4) .



Resim 5. Gore – Tex Preclude Membran ve post-operatif adezyon görünümü

Tablo 1. Adezyon genişliği

	Tanım
1	Hasarlı bölgenin % 0 - 25'inde adezyon mevcut
2	Hasarlı bölgenin % 25-50'sinde adezyon mevcut
3	Hasarlı bölgenin % 50'sinden fazla kısmında adezyon mevcut

Tablo 2. Adezyon kalınlığı

	Tanım
0	Adezyon yok
1	İnce adezyon, ayırmak için hafif traksiyon yeterli
2	Ayırmak için orta derecede traksiyon gerekli
3	Kalın ve sıkı adezyon, ayırmak için keskin diseksiyon gerekli

Tablo 3. Adezyon derecesi

	Tanım
0	Adezyon yok
1	İnce avasküler adezyon
2	Vasküler / opak adezyon
3	Kalın yada diğer organlara yapıştıran adezyon

Tablo 4. Toplam adezyon skoru (Toplam skorun 6'nın üzerinde olması ciddi adezyon olarak değerlendirilmiştir)

	Tanım
≤ 6	Hafif adezyon
> 6	Ciddi adezyon

İstatistiksel değerlendirmeler Microsoft SPSS 11.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki, adezyonlu sahaların cerrahi olarak hasarlanan sahaya göre oranı, Kruskal-Wallis testi ile incelenmiş, grupların kendi aralarındaki farkları için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve $p < 0.005$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Adezyonsuz alan insidansı, adezyon genişliği, adezyon kalınlığı, adezyon derecesi ve total adezyon skoru arasındaki farklar ise ki-kare testiyle değerlendirilmiştir

III- BULGULAR

Kontrol ve çalışma grupları adezyonlu alan oranı, adezyonsuz alan insidansı, adezyon genişliği, adezyon kalınlığı, adezyon derecesi ve toplam adezyon skoru açısından incelenmiş ve sonuçlar Tablo 5-6-7-8-9 ve 10’da belirtilmiştir.

Tablo 5. Adezyonlu Saha Oranı (Toplam adezyonlu saha genişliği [mm] / Hasarlanan saha genişliği[mm])

Tedavi Grubu (N=42)	Ortalama \pm SD	Median (Min-Max)
Kontrol (N=7)	0.54 \pm 0.33	0.45 (0.22 – 0.92)
Seprafilm (N=7)	0.11 \pm 0.11	0.12 (0.00 - 0.30)
Interceed (N=7)	0.23 \pm 0.12	0.22 (0.00 - 0.38)
Gore – Tex (N=7)	0.21 \pm 0.10	0.22 (0.00 – 0.30)
Adept (N=7)	0.55 \pm 0.09	0.60 (0.44 – 0.66)
Spray – Gel *** (N=7)	0.03 \pm 0.05	0.00 (0.00 – 0.12)

*** Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farkı gösterir (p<0.005)

Grupların adezyonsuz alan insidansı, adezyon genişliği, adezyon kalınlığı, adezyon derecesi ve total adezyon skorları arasındaki farkları incelenirken verilerin güvenilir şekilde karşılaştırılabilmesi ve sonuç çıkarılabilmesi için gerekli ‘minimum expectant count – minimum beklenen toplam’ değerine ulaşamamış ve p değerleri hesaplanamamıştır. Veriler p değeri hesaplanmadan Tablo 6-7-8-9 ve 10’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Adezyonu olmayan ratların insidansı

Tedavi Grubu	Adezyon Alan İnsidansı
Kontrol	0 / 7 (% 0)
Seprafilm	3 / 7 (% 42.9)
Interceed	1 / 7 (% 14.3)
Gore –Tex	1 / 7 (% 14.3)
Adept	0 / 7 (% 0)
Spray – Gel	5 / 7 (% 71.4)

Tablo 7. Adezyon Genişliği

Tedavi Grubu (N=42)	% 0-25	%25-50	>%50
Kontrol (N=7)	3 / 7 (% 42.9)	1 / 7 (% 14.3)	3 / 7 (% 42.9)
Seprafilm (N=7)	6 / 7 (% 85.7)	1 / 7 (% 14.3)	0 / 7 (% 0)
Interceed (N=7)	4 / 7 (% 57.1)	3 / 7 (% 42.9)	0 / 7 (% 0)
Gore – Tex (N=7)	4 / 7 (% 57.1)	3 / 7 (% 42.9)	0 / 7 (% 0)
Adept (N=7)	0 / 7 (% 0)	3 / 7 (% 42.9)	4 / 7 (% 57.1)
Spray – Gel (N=7)	7 / 7 (% 100)	0 / 7 (% 0)	0 / 7 (% 0)

Tablo 8. Adezyon Kalınlığı

Tedavi Grubu (N=42)	Adezyon Yok	İnce Adezyon	Orta Adezyon	Kalın Adezyon
Kontrol (N=7)	0 / 7 (% 0)	2 / 7 (% 28.6)	2 / 7 (% 28.6)	3 / 7 (% 42.9)
Seprafilm (N=7)	3 / 7 (% 42.9)	3 / 7 (% 42.9)	1 / 7 (% 14.3)	0 / 7 (% 0)
Interceed (N=7)	1 / 7 (% 14.3)	4 / 7 (% 57.1)	2 / 7 (% 28.6)	0 / 7 (% 0)
Gore – Tex (N=7)	1 / 7 (% 14.3)	6 / 7 (% 85.7)	0 / 7 (% 0)	0 / 7 (% 0)
Adept (N=7)	0 / 7 (% 0)	2 / 7 (% 28.6)	3 / 7 (% 42.9)	2 / 7 (% 28.6)
Spray – Gel (N=7)	5 / 7 (% 71.4)	2 / 7 (% 28.6)	0 / 7 (% 0)	0 / 7 (% 0)

Tablo 9. Adezyon Derecesi

Tedavi Grubu (N=42)	Adezyon Yok	Avasküler Şeffaf Adezyon	Vasküler / Opak Adezyon	Kalın yada diğer organlara yapıştıran adezyon
Kontrol (N=7)	0 / 7 (% 0)	3 / 7 (% 42.9)	1 / 7 (% 14.3)	3 / 7 (% 42.9)
Seprafilm (N=7)	3 / 7 (% 42.9)	2 / 7 (% 28.6)	1 / 7 (% 14.3)	1 / 7 (% 14.3)
Interceed (N=7)	1 / 7 (% 14.3)	2 / 7 (% 28.6)	3 / 7 (% 42.9)	1 / 7 (% 14.3)
Gore – Tex (N=7)	1 / 7 (% 14.3)	4 / 7 (% 57.1)	2 / 7 (% 28.6)	0 / 7 (% 0)
Adept (N=7)	0 / 7 (% 0)	1 / 7 (% 14.3)	3 / 7 (% 42.9)	3 / 7 (% 42.9)
Spray – Gel (N=7)	5 / 7 (% 71.4)	1 / 7 (% 14.3)	1 / 7 (% 14.3)	0 / 7 (% 0)

Tablo 10. Toplam Adezyon Skoru

Tedavi Grubu (N=42)	Hafif Adezyon (Toplam Adezyon Skoru ≤ 6)	Ciddi Adezyon (Toplam Adezyon Skoru > 6)
Kontrol (N=7)	3 / 7 (% 42.9)	4 / 7 (% 57.1)
Seprafilm (N=7)	7 / 7 (% 100)	0 / 7 (% 0)
Interceed (N=7)	7 / 7 (% 100)	0 / 7 (% 0)
Gore – Tex (N=7)	7 / 7 (% 100)	0 / 7 (% 0)
Adept (N=7)	3 / 7 (% 42.9)	4 / 7 (% 57.1)
Spray – Gel (N=7)	7 / 7 (% 100)	0 / 7 (% 0)

IV- TARTIŞMA

Operasyon sonrası meydana gelen adezyonları azaltmak amacıyla cerrahi yöntemler iyileştirilmeye çalışılmıştır. Mikroinvaziv cerrahi, laparoskopi ve iyi cerrahi teknikler kullanılarak doku hasarı en aza indirilmiş ve daha iyi hemostaz sağlanmıştır. Ancak bu yöntemler tek başına adezyonların engellenmesinde yeterli olamamıştır. Bu yüzden adezyon oluşumunu azaltmak için zaman içerisinde, iyi cerrahi tekniğe ek olarak, birçok farklı ajan denenmiştir. Bu ajanların, periton iyileşmesinde kritik dönem olan 1 haftalık süreçte, adezyon oluşumuna sebep olan bazı basamakları engellemesi beklenmiştir.

İyileşme süresince yüzeyleri birbirinden ayrı tutarak yapışıklık oluşumunu engelleyen adezyon bariyerleri son dönemlerde en yaygın olarak kullanılan ajanlardır. İdeal bir adezyon bariyeri; yara iyileşmesine engel olmamalı, enfeksiyon için zemin hazırlamamalı, fibrozise engel olmalı, normal iyileşme süresi boyunca dokuda varlığını devam ettirebilmeli, yabancı madde reaksiyonu yaratmamalı, iyileşme sonrası vücuttan kolayca uzaklaştırılabilmeli, endoskopik teknikler için de kullanılabilir olmalıdır. Ayrıca bir adezyon bariyerinin etkisini tam olarak gösterebilmesi için, operasyondan sonraki peritoneal iyileşme süresi boyunca yerini koruması, yani zaman içerisinde kullanıldığı hasarlı yüzeyin üzerinden yer değiştirmemesi önemlidir. Bu sayılan özelliklerden daha fazlasına sahip olan ajan adezyon oluşumunu önlemede daha başarılı olacaktır.

Solid bariyerler klinik başarısı en yüksek saptanan ve ABD’de adezyon önlenmesinde en sık kullanılan ajanlardır. Solid bariyerlerin adezyon şiddetini azaltmada bazı etkileri gösterilmiş ve belki de adezyon insidansını azaltabilecek özelliklerinin olduğu yorumları yapılmıştır (48,49). Solid bariyerinin adezyon proflaksisindeki olası mekanizması iki doku arasında fiziksel bir bariyer oluşturulmasıyla başlar. Klinisyen

cerrahi girişim bölgesini kapatmadan önce yapışma ihtimali olan iki doku arasına solid bariyeri yerleştirmektedir.

Solid bariyerlerden biri olan Seprafilm'in birçok yararı saptanmasına rağmen kullanımının halen birçok limitasyonu bulunmaktadır. Son dönemde yapılan bir piyasa araştırmasında Seprafilm'in market payının % 58 olduğu belirlenmiştir (77). Karboksimetilsellüloz ve hyalüronik asitin kombinasyonu ile oluşan ve vücut tarafından emilebilen bir solid yaprak ajan olan Seprafilm tek uygulama için dizayn edilmiştir. Hakkında en çok araştırma yapılmış ve en çok kullanılan adezyon bariyeri olmasına karşın, etkinliğine yönelik tartışmalar halen devam etmektedir. Fare, rat, tavşan ve köpek modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda kısmi etkinlik saptanmıştır (78,79,80). Ek olarak, 5000'den fazla hastanın dahil edildiği randomize, kontrollü bir insan çalışmasında Seprafilm'in abdominal ve pelvik adezyonların insidans, derece, yaygınlık ve güçlerinde kısmi azalma yaptığı saptanmıştır (49,50,81,82,83). Aynı zamanda pediatrik hasta grubunda da test edilen ve etkinliği gösterilen yeni bir adezyon bariyeridir (84). Buna rağmen bütün çalışmalar Seprafilm kullanımını desteklememektedir. Birçok araştırmacı Seprafilm'in insanda adezyonların sadece derecesinde gerileme yaptığını, insidansında bir değişiklik yapmadığını ortaya koymuşlardır (85,86). 15 randomize kontrollü çalışmayı derleyen bir başka makalede; Seprafilm'in kontrol grubuna göre adezyon önlenmesinde herhangi bir üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır (87). Birçok randomize kontrollü insan çalışmasıyla çelişse de, elde ki verilerin büyük bir kısmı Seprafilm'in adezyon ciddiyetinde azalma yaptığını ve özellikle barsak ile abdominal duvar arasındaki adezyon insidansında gerileme yapabileceğini desteklemektedir. Seprafilm adezyon önlenmesinde referans ürün olarak gösterilse de, ürünün adezyon oluşumu için kesin çözüm olduğunu belirten yazar sayısı halen çok azdır (88).

Seprafilm'in bio-uyumluluğu ve yara iyileşmesine olan etkisi de halen çelişkilidir. Rat ve tavşan modellerinde yara iyileşmesine negatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir (78,79). Birçok insan çalışması bu sonuçları desteklese de, 5 olgu bildirimini ciddi inflamatuvar reaksiyon gelişimini rapor etmişlerdir (89,90,91). Birçok araştırmacının Seprafilm'in bakteriyel ortam varlığında kullanımı ile ilgili çekinceleri olmuştur. Bir grup rat modelinde bakteriyel peritonit mevcudiyetinde artmış adezyon oluşumunu göstermişlerdir (91). Bugüne kadar ki çalışmalarda, insanlarda Seprafilm kullanımının enfeksiyon gelişiminde anlamlı artış yaptığı saptanmamıştır (50,81,86). Yine barsak anastomozu yapılan olgularda enfeksiyon oluşumu ve peritonit oluşumuna yatkınlık açısından çelişen görüşler vardır (92,93). Bu klinik limitasyonların yanında Seprafilm'in özellikle ameliyathane şartlarında kullanımında da sıkıntılar mevcuttur. Birçok yazar Seprafilm'in oldukça kırılğan-bükülgen ve yapışkan olduğunu belirtmişlerdir (1,2,48). Bu özellik, ürünün uygulanmasını oldukça zorlaştırmakta ve kullanımını sadece laparotomi ile sınırlamaktadır (1,2,31). Bütün bu kısıtlamalara rağmen Seprafilm halen barsak anastomozu operasyonları haricinde ki intra-abdominal girişimlerde standart anti-adezif tedavi seçeneği ve etkinlik çalışmalarında da referans noktasıdır. Bizde çalışmamızda Seprafilm kullanımı esnasında materyali tutarken ve dokuya yerleştirirken özellikle kendi içine kıvrılma ve yapışması konusunda zorluk yaşadık. Adezyon proflaksisinde de kısmi etkinliğinin olduğunu gördük. Uygulama esnasında ve post-op izlemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadık.

Interceed'in de Seprafilm'e benzer yararları olduğu gibi, kullanım kısıtlılıkları da vardır. Interceed okside rejenere selülozdan yapılmış olan ve uygulama sonrası 1 - 2 haftalık bir süreçte vücut tarafından emilen, tek uygulamalık bir solid adezyon bariyeridir (2). Seprafilm'e benzer şekilde halen etkinliğine dair şüpheler ve tartışmalar vardır. Birçok hayvan modeli adezyon önlenmesinde Interceed kullanımını önersele de bir kısım çalışma

karşıt sonuçlar bildirmiştir (58,94,95). İnsan çalışmaları genel olarak Interceed'in adezyon derece, yaygınlık ve insidansını azalttığını belirtmişlerdir (49,96,97,98). Yedi insan çalışmasını konu alan 389 hastalık bir metaanalizde bariyerin sadece adezyonun yaygınlık ve derecesini azalttığı, adezyon insidansına ise etkisinin olmadığı saptanmıştır (99). Buna zıt olarak, 15 randomize kontrollü insan çalışması incelendiğinde Interceed'in adezyon insidansını azalttığı ve pelvik operasyonlarda Seprafilm'e üstün olduğu görülmektedir (62). Ancak yine de çok az yazar adezyon önlenmesinde Interceed'in kesin çözüm olduğunu belirtmektedirler.

Literatür çoğunlukla Interceed'i bio-uyumluluğu olan ve yara iyileşmesini etkilemeyen bir adezyon bariyeri olarak rapor etmektedir. Geniş klinik çalışmaların çoğu Interceed kullanımının yan etkilerde artış yapmadığını göstermektedir (87,100). Buna rağmen fare çalışmaları materyalin aşırı bir lökosit reaksiyonu yarattığını ve mezotelyal hücre birikintisine yol açabileceğine işaret etmektedir (63,101). Bu yanıt adezyon oluşumunu arttırabilir ya da azaltabilir. Bu nedenle Interceed'in üretici firması ürünün peritoneal enfeksiyon varlığında kullanılmaması konusunda hekimleri uyarmaktadır (52). Bir rat modelinde bakteriyel peritonitin adezyon oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (91).

Interceed'in de ameliyathane kullanımının bazı zorlukları vardır. Dikkatli şekilde tutulması ve taşınması gerekli olan Interceed, Seprafilm'e göre daha rahat taşınabilen ve doku konturlarına sutur gerekmeden iyi uyum sağlayabilen bir adezyon bariyeridir (1,57). Üretici firma komşu dokuların (overler, tubalar) Interceed'le kaplanması ya da ürünün kıvrılması, katlanması gibi durumlarda ürünün adezyon formasyonunu arttırabileceğini bildirmiştir (52). Dahası kan infiltrasyonunun ürünün anti - adezif etkisini azalttığı, dolayısıyla tam bir hemostaz sonrası ve kanın ortamdaki temizlenmesinden sonra yerleştirilmesinin şart olduğu belirtilmiştir (1,2,48,52,57). Aynı zamanda fazla miktarda olan peritoneal sıvının da ortamdaki temizlenmesi gerekmektedir. Dokunun kurutulması

adezyon bariyeri uygulaması için gerekli şartlardan biridir, ancak bu işlemin kendisi de adezyon oluşumunu artırır. Interceed sadece açık cerrahi girişimler için FDA onayı almıştır. Laparotomi harici (örn: laparoskopi) adezyon miktarını kontrol grubuna göre arttırdığı gösterilmesine rağmen bazı cerrahlar laparoskopide de bu ürünü kullanmaktadırlar (102). Bütün bunlar Interceed kullanımını ve performansını etkileyen kısıtlamalardır. Biz de çalışmamızda Interceed'i dokuya uygularken herhangi bir sorunla karşılaşmadık. Adezyon profilaksisinde de kısmi etkin olduğunu gördük. Uygulama esnasında ve post - op izlemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadık.

Bazı çalışmalarda Seprafilm ve Interceed haricindeki diğer adezyon bariyerleri adezyon önlenmesinde ideal ajanlar olarak değerlendirilmemektedirler. Birçok çalışma Seprafilm ve Interceed'e göre daha üstün başarılar rapor etseler de, insan çalışmaları halen çok az sayıdadır. Seprafilm ve Interceed'e alternatif olabilecek solid adezyon bariyerlerinden sadece 'expanded politetrafluoroetilene (ePTFE)' insanlarda test edilmiştir, ancak örneklem büyüklüğü oldukça küçüktür. Araştırmacılar Seprafilm ya da Interceed'e göre daha yüksek olan başarı oranını mantıksal bir temele oturtmakta zorlanmaktadırlar. En sık yapılan önerme farklı bir materyalin etkili olabileceğidir. Ancak, bununla ilgili hayvan modeli çalışmaların hiçbirinde biyoyararlılık veya yara iyileşmesi incelenmemiştir. Birçok çalışmada göreceli olarak daha az inflamatuvar yanıt yaratan bio-materyaller kullanılmıştır. Nihayetinde solid adezyon bariyerleri adezyon patogenezinin hücresel yada moleküler adımlarını hedef almamaktadırlar. Solid adezyon bariyerleri kabaca iki doku arasında sadece bariyer görevi olan ürünlerdir. Bu stratejilerin ameliyathane ortamında kullanım sıkıntıları vardır. Bütün solid adezyon bariyerlerinin uygun kullanımı için hasarlı alan net olarak ortaya çıkarılmalı ve tam olarak kaplanmalıdır. Ancak abdominal ve pelvik kavitenin kompleks geometrisi, bu ürünlerin uygulamalarını zorlaştırmakta ve daha fazla doku travması riski yaratmaktadırlar (1,2,48). Yakın dönem atlarda ve ratlarda yapılan

çalışmalar pan-abdominal adezyon profilaksisinin site - spesifik tedavilere göre daha fazla yararlı olduğunu göstermiştir (103,104).

Bazı bariyerler laparoskopik uygulama için daha elverişli olsa da solid adezyon bariyerleri için bu durum geçerli değildir. Neredeyse hiçbiri laparoskopik uygulama için uygun değildir (1,105). Bu bariyerlerin bir alt grubunda ise tutma ve uygulama zorlukları vardır. Örnek olarak ePTFE dokuda çözünmediği için dokuya dikilerek uygulanmalıdır. Aynı zamanda cerrah hastayı ek bir operasyonla uygulanan bariyerin çıkarılması gerektiği konusunda bilgilendirmelidir (48,106,107). Bütün bu kısıtlamalar solid adezyon bariyerlerinin kullanımı için engel oluşturmakta ve daha fazla araştırmaya gereksinim yaratmaktadırlar. Biz de çalışmamızda Gore–Tex Preclude Membran'ı uygularken, materyali 5-0 prolene sütürlerle peritona fikse ettik. Uygulama anında ve post-op izlemde herhangi bir komplikasyon yaşamadık. Adezyon profilaksisinde ise kısmi etkinliği olduğunu gördük.

Günümüzde sıvı ve jel adezyon bariyerleri abdominal ve pelvik adezyon profilaksisinde geçerli yöntemler gibi görünmemektedirler. Bu gruptaki FDA onaylı tek ürün % 4'lük ikodekstrin olan Adept'tir (64). Adept laparoskopik olarak uygulanabilen izosmotik ve nonvisköz bir üründür. ABD'de FDA onaylı endikasyonu laparoskopik jinekolojik cerrahilerdir (64). Laparotomi insizyonu, barsak rezeksiyonu, appendektomi gibi operasyonlarla, enfeksiyon ve mısır nişastası allerjisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Bu durumlarda kullanılırsa hastalarda dehissens, cilt fistülü oluşumu, anastomoz kaçağı, ileus ve/veya peritonit gelişebilir (64). Birçok araştırmacı, hayvan çalışmalarında, diğer sıvı ya da jel adezyon bariyerlerinin etkinliklerini saptadıklarını bildirmelerine rağmen insan çalışmaları bu durumu desteklememektedir (108). Aynı zamanda konuyla ilgili kontrollü, randomize çalışmalarda sayıca yetersizdir. Yapılan çalışmalarda birçok ajan Seprafilm'e üstün bulunmakla birlikte, bu ürünlere yönelik insan

çalışmaları yoktur (108). Bu tip bariyerlerin, doku geometrisine daha iyi uyum sağladıkları için, solid bariyerlere göre daha etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Ancak yine de adezyon formasyonunun hücrel ve moleküler basamaklarına etki edemezler (108).

Sıvı veya jel adezyon bariyerlerinin çoğunun bio-uygunluğu iyi düzeyde olmasına rağmen bazıları peritonda doku reaksiyonu yaparak yara iyileşmesini etkileyebilmektedir. Bakteriyel periyonit varlığında adezyon oluşumu ve abse formasyonu tetiklenebilir. Şekerlere metabolize edilen materyal içeren ürünlerde bu riskler daha fazladır (109). Genel olarak bu stratejilerin bio-uygunluklarını ve yara iyileşmesine etkilerinin olmadığını gösterecek yeterlilikte veri elimizde yoktur. Buna rağmen solid bariyerlere göre uygunluk kriterlerini daha rahat karşılamaktadırlar (109). Jel formlar tek seferde kullanım ile etkin olabilseler de, sıvı formlarda etkinlik tek kullanımda pek olası değildir. Jeller ve sıvı bariyerler büyük ihtimalle hasarlı dokuları birbirlerinden ayırabilecek kadar uzun süre hasarlı bölgede lokalize olamamaktadırlar. Peritonun çok gelişmiş bir absorpsiyon kapasitesi vardır. Uygulanan sıvının hacminden bağımsız olarak periton, uygulanan sıvıyı 1 – 2 günde absorbe etmektedir. Birçok araştırmacı tarafından adezyon oluşumu için postoperatif 7 -10 günlük bir sürenin gerektiği belirtildiği için, anti-adezif tedavide birçok defa fazla miktarda volum uygulaması gereklidir (2). Bu uygulama hastanede kalış süresini uzatır. Yapılan bir çalışmada ürünün etkinliğinin hasarlı bölgede kalış süresinin fazlalığıyla orantılı olduğunu belirtmiştir (58). Diğer adezyon bariyerlerinin solid adezyon bariyerlerine göre diğer avantajları bio-uygunluklarının daha iyi olması ve çıkarılmaları için ikinci bir operasyon gerektirmemeleridir. Aynı zamanda açık ya da laparoskopik girişimlerde daha rahat uygulanabilirler. Reolojik (sıvı alışkanlığı) özellikleri doğru olarak saptanırsa, birçoğu laparoskop veya başka bir cerrahi enstrüman ile uygulanabilir. Günümüzde çok az yayın adezyon bariyerlerinin reolojik özelliklerini ele almaktadır (58, 110). Sıvıların uygulandıkları ortamda uzun süre kalmaya meyilli olmadıkları için, jel

formların peroperatuvar belirgin uygulama avantajları vardır. Jellerin geniş bir alana dağılma özellikleri vardır ve hasarlı alanın net olarak ortaya çıkarılması da önkoşul değildir. Jeller kompleks doku geometrilerine uygunluk sağlayabilirler ve abdominal organların tümüne yönelik adezyon proflaksisinde etkili olabilirler. Jel ve sıvı adezyon bariyerlerini inceleyen bir çalışma da ürün etkinliğinin hasarlı dokuyu kaplayabilme özelliğiyle doğru orantılı olduğunu belirtilmiştir (58). İn vivo ortamda polimerize olabilen, fotopolimerize jeller gibi ürünler, doğal dokunun geometrisinin etkili şekilde kaplanabilmesi için ümit vaat etmektedirler. Dahası, eğer jel spray şeklinde kullanılabilirse cerrah dokuyu elleme ve kaldırma gibi ek travma getirecek hareketleri yapmak durumunda kalmamaktadır. Buna rağmen adezyon proflaksisi için operasyondan önce uygulanan jeller cerrahi prosedürü negatif şekilde etkilerler. Sonuç olarak jel formların solid adezyon bariyerlere göre net avantajları vardır, ancak daha fazla araştırmayla günlük kullanım için uygun hale getirilebilirler.

Biz de çalışmamızda Adept ve Spray – Gel uygulamalarında herhangi bir güçlükle karşılaşmadık. Her iki bariyerin de operasyon sonrasında görülen komplikasyonları olmadı. Adept etkin gibi gözükmesine de , Spray – Gel’in kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamı anti-adezif özelliği olduğunu gördük.

Abdominal ve pelvik adezyon proflaksisi için birçok çalışma ve araştırma mevcut olsa da, literatür halen kesin tedavi için belirli bir yöntem önermemektedir.

V- SONUÇ

Rat modeli üzerinde yapılan bu çalışma, adezyon bariyerlerinden olan Seprafilm, Interceed, Gore–Tex Preclude Membrane, Adept ve Spray–Gel’in etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Adezyonlar değerlendirilirken kantitatif ve gözlemsel kriterler kullanılmıştır. Bunlar;

1- Adezyon genişliklerinin milimetre (mm) olarak toplamının cerrahi olarak hasarlanan sahanın genişliğine (mm) bölünmesiyle elde edilen **adezyonlu saha oranı**,

2- Adezyon genişliklerinin yüzde olarak hesaplandığı **adezyon genişlik skoru**,

3- Adezyonların olduğu bölgeden ayrılabilme kolaylığını saptamada kullanılan **adezyon kalınlık skoru**,

4- Adezyonların vasküler durumunu saptamada kullanılan **adezyon derece skoru**,

5- Adezyon genişlik, kalınlık ve derece skorlarının toplamı alınarak hesaplanan **toplam adezyon skoru**,

6- Adezyonu olmayan ratların belirlenmesiyle elde edilen **adezyonsuz rat insidansıdır**.

Adezyon miktarı, esasen, **adezyonlu saha oranı** denilen ve tamamiyle nitel özellikte olan bir skor hesaplama yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntemde adezyonlu sahaların teker teker genişliklerinin (mm) toplamı, hasarlanan sahanın genişliğine (mm) bölünmüştür. Bu şekilde hesaplanan veriler incelendiğinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az adezyon oluşturan adezyon bariyeri Spray–Gel olarak tespit edilmiştir.

Adezyonsuz rat insidansı, adezyon genişlik skoru, adezyon kalınlık skoru ve adezyon derece skoru ve toplam adezyon skoru arasındaki farklar ki-kare testiyle incelenmiştir. Ancak verilerin güvenilir şekilde karşılaştırılabilmesi ve sonuç

çıkarılabilmesi için gerekli ‘minimum expectant count – minimum beklenen toplam’ değerine ulaşlamamış ve p değerleri hesaplanamamıştır.

Sonuç olarak yapılan çalışmada;

1- Spray–Gel, adezyon proflaksisinde, operasyona sekonder oluşan adezyon miktarı açısından, kontrol grubuna göre, istatikselsel olarak anlamlı derecede etkin bulunmuştur,

2- Seprafilm, Interceed, Gore–Tex Preclude Membrane ve Adept’in, kontrol grubuna göre, istatikselsel olarak anlamlı olmasa da, adezyon formasyonunu önleyici etkinlikleri vardır,

3- Çalışılan adezyon bariyerlerinin birbirleri arasında yapılan karşılaştırmada ise, başarıları arasında istatikselsel olarak anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır.

Kontrol grubuna göre antiadezif etkinliğini istatikselsel olarak anlamlı şekilde en yüksek saptadığımız Spray–Gel, uygulandığı dokunun üzerine hemen yapışması nedeniyle operasyondan sonra kullanıldığı cerrahi sahadan başka bir bölgeye yer değiştirmemektedir; bu durum da ajanın antiadezif etkiyi sağlamasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca kullanımının kolaylığı, geniş yüzeylere rahatlıkla uygulanabilmesi ve uygulamada kullanılan aplikatörün laparoskopik cerrahide de uygulanabilir olması, bu adezyon bariyerinin ek avantajları gibi gözükmemektedir.

VI- KAYNAKLAR

1. Al-Jaroudi D, Tulandi T. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:360.
2. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006;132:3.
3. Ellis H. The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:5.
4. Ozel H, Avsar FM, Topaloglu S, et al. Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies. *Wound Repair Regen* 2005;13:358.
5. Ayed AK, Chandrasekaran C, Sukumar M. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax: Clinicopathological correlation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:221.
6. Nkere UU. Postoperative adhesion formation and the use of adhesion preventing techniques in cardiac and general surgery. *Asaio J* 2000;46:654.
7. Vrijland WW, Jeekel J, van Geldorp HJ, et al. Abdominal adhesions: Intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc* 2003;17:1017.
8. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FC, Jr., et al. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (ADCON-L). *Spine* 1997;22:1440-1446.
9. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al. Abdominal adhesiolysis: Inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998;186:1.
10. Diamond MP, Daniel JF, Feste J, Surrey MW. Adhesion reformation and denovo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47: 864-866.
11. Soules MR, Dennis L, Bosarge A, Moore D. The prevention of postoperative pelvic adhesion: an animal study comparing barrier methods with dextran 70. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 829-834.
12. Weibal MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: a postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345-353.
13. DeFrances CJ, Podgornik MN. 2004 National Hospital Discharge Survey. In: U.S.D. o. H. a. H. Services. Center for Disease Control and Prevention, 2006.
14. diZegara GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1997; 163: 10-16.

15. Mueller MD, Tschudi J, Herrmann U, Klaiber C. An evaluation of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. *Surg Endosc* 1995; 9: 802.
16. Caspi E, Halperin Y, Bukovsky I. The importance of periadnexial adhesions in tubal reconstructive surgery for infertility. *Fertil Steril* 1979; 31: 296-300.
17. Ksiazek K, Piwocka K, Brzezinska A, et al. Early loss of proliferative potential of human peritoneal mesothelial cells inculture: The role of p16INK4a-mediated premature senescence. *J Appl Physiol* 2006;100:988
18. diZerega GS. The peritoneum and its response to surgical injury. *Prog Clin Biol Res* 1990;358:1.
19. Haney AF. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: Evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertil Steril* 2000;73:988
20. Ellis H. The etiology of postoperative abdominal adhesions. An experimental study. *Br J Surg* 1962; 50: 10-16.
21. Cheong YC, Laird SM, Li TC, et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 556.
22. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, et al. Pathogenesis of Intraabdominal and pelvic adhesion development. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 289.
23. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973; 129: 80-88.
24. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabbren M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *University of Goteborg* 1996; 119(6): 701-705.
25. Drapler JC, Pett JF. Involvement of prostoglandins in lipopolysaccharide mediated regulation of plasminogen activator synthesis by inflammatory macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1984; 6: 834-850.
26. Fukosava M, Campeau JD, Girgis W, Bryant SM, Rodgers KE, diZerega GS. Production of protease inhibitors by postsurgical macrophages. *J Surg Res* 1989; 46: 256-261.
27. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497-507.
28. diZerega GS, Rodgers KE. Intraoperative adhesions. In the peritoneum. New York: Springer-Verlag 1992; 274-307.

29. Shimanuki T, Nakamura RM, diZerega GS. A kinetic analysis of peritoneal fluid cytology and arachidonic acid metabolism after abrasion and reabrasion of rabbit peritoneum. *J Surg Res* 1986; 41: 245-251
30. Roberts AB, Anzano MA, Wakefield LM, Roche NS, Stern DF, Sporn MB. Type B transforming growth factor: a bifunctional regulatory of cellular growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 199.
31. Golan A, Bernstein T, Wexler S, Neuman M, Buvosky I, David MP. The effect of prostoglandins and aspirin: an inhibitor of prostoglandin synthesis on adhesion formation in rats. *Human Reprod (Eynsham)* 1991; 6: 251-254.
32. diZegera GS, Rodgers KE. Fibroblast and tissue repair cells. In the peritoneum. New York: Springer-Verlag 1992; 22-36.
33. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 362-366.
34. Diamond MP, Hershlag A. Adhesion formation / reformation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 358: 23-33.
35. Cromack DT, Porras-reyer B, Mustoe TA. Current concepts in wound healing: growth factor and macrophages interaction. *J Trauma* 1990; 30: 129-133.
36. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 1-14.
37. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages Express TGF and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science* 1988; 41: 708-712.
38. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-326.
39. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993; 166: 74-81.
40. Rodger KE, diZegera GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 1993; 6: 9-23.
41. Postleithwaite AE, Lachman LB, Mainadri CL, Kang AH. Interleukin-1 stimulation of collagenase production by cultured fibroblasts. *J Exp Med* 1983; 157: 801-806.
42. Abe H, Rodgers KE, Ellefson D, diZegera GS. Kinetics of Interleukin-1 and tumor necrosis factor secretion by rabbit macrophages recovered from the peritoneal cavity after surgery. *J Invest Surg* 1991; 4: 141-151.

43. Sato Y, Tsuboi R, Lyons R, Moses H, Rifkin DB. Characterization of the activation of latent TGF- β by co-culture of endothelial cells and pericytes or smooth muscle cells: a self regulatory system. *J Cell Biol* 1990; 111: 757-763.
44. Wrana JL, Attisano L, Weiser R, Ventura F, Massaglia J. Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature* 1994; 370: 341-347.
45. Chegini N, Gold LI, Williams RS, Masterson BJ. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF- β 1, TGF- β 2 and TGF- β 3 in surgically induced adhesion in the rat. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 449-454.
46. Williams SR, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res.* 1991; 52: 65-70.
47. Fukosama M, Yanagihara DL, Rodgers KE, diZegera GS. The mitogenic activity of peritoneal tissue repair cells: control by growth factors. *J Surg Res* 1989; 47: 45-51.
48. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Hum Reprod Update* 2001;7:577.
49. Ait Menguellet S, Collinet P, Cosson M, et al. [Barrier agents for adhesion prevention after gynecologic surgery.]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:290.
50. Genzyme Biosurgery Seprafilm Adhesion Barrier: Chemically Modified Sodium Hyaluronate/Carboxymethylcellulose Absorbable Adhesion Barrier. In Genzyme Corporation (Ed.), Cambridge, MA: 2004.
51. Kling J. Genzyme's Seprafilm gets FDA marketing nod. *Nat Biotechnol* 1996;14:572
52. Johnson and Johnson GYNECARE INTERCEED (TC7) Absorbable Adhesion Barrier In J. a. Johnson (Ed.).
53. Altuntas I, Tarhan O, Delibas N. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh and increases peritoneal hydroxyproline. *Am Surg* 2002;68:759.
54. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, et al. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:50.
55. Bulbuller N, Sapmaz E, Akpolat N, et al. Effect of a bioresorbable membrane on postoperative adhesions and wound healing. *J Reprod Med* 2003;48:547.
56. W.L. Gore and Associates Inc. Gore Preclude Peritoneal Membrane: unique configuration of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)
57. Baakdah H, Tulandi T. Adhesion in gynecology complication, cost, and prevention: A review. *Surg Technol Int* 2005;14:185.

58. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995;117:663.
59. Rodgers K, Cohn D, Hotovely A, et al. Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertil Steril* 1998;69:403
60. Edwards GA, Glattauer V, Nash TJ, et al. In vivo evaluation of a collagenous membrane as an absorbable adhesion barrier. *J Biomed Mater Res* 1997;34:291.
61. Weis C, Odermatt EK, Kressler J, et al. Poly(vinyl alcohol) membranes for adhesion prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;70:191
62. Lee MW, Hung CL, Cheng JC, et al. A new anti-adhesion film synthesized from polygalacturonic acid with 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide crosslinker. *Biomaterials* 2005; 26:3793.
63. Schug-Pass C, Sommerer F, Tannapfel A, et al. Does the additional application of a polylactide film (SurgiWrap) to a lightweight mesh (TiMesh) reduce adhesions after laparoscopic intraperitoneal implantation procedures? Experimental results obtained with the laparoscopic porcine model. *Surg Endosc* 2008;22:2433.
64. FDA. U.S. Adept Adhesion Reduction Solution (4% Icodextrin) - P050011. In United States FDA 2006.
65. 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: 411-416.
66. Ferland R, Mulani D, Campbell PK. Evaluation of a sprayable polyethylene glycol adhesion barrier in a porcine efficacy model. *Hum Reprod* 2001; 16: 2718-2723.
67. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18:898.
68. Arikian S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005;189:155.
69. Lucas PA, Warejcka DJ, Zhang LM, et al. Effect of rat mesenchymal stem cells on development of abdominal adhesions after surgery. *J Surg Res* 1996;62:229.
70. Gehlbach DL, O'Hair KC, Parks AL, et al. Combined effects of tissue plasminogen activator and carboxymethylcellulose on adhesion reformation in rabbits. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:172.

71. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al. Synergistic effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55:389.
72. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, Davis W, Thahr K. In Search of the Best Peritoneal Adhesion Model: Comparison of Different Techniques in a Rat Model. *Journal of Surgical Research* -, 1–6 (2009) (Article in Press).
73. Verco SJ, Peers EM, Brown CB, et al. Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: Preclinical studies. *Hum Reprod* 2000;15:1764.
74. van den Tol P, ten Raa S, van Grevenstein H, et al. Icodextrin reduces postoperative adhesion formation in rats without affecting peritoneal metastasis. *Surgery* 2005;137:348.
75. 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.
76. Ordonez JL, Dominguez J, Evrard V. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum Reprod* 1997;12:2654-2657.
77. Frost, and Sullivan U.S. Markets for Hemostats - Tissue Sealants- Tissue Adhesives and Adhesion Prevention Products In December 2004.
78. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Yavuz N, et al. Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: An incisional hernia model in rats. *Am Surg* 1997;63:818.
79. Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, et al. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg Suppl* 1997;40.
80. Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery* 2000;128:86.
81. Beck DE. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:49.
82. Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS, et al. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res* 2002;63:10.
83. Khaitan L, Scholz S, Houston HL, et al. Results after laparoscopic lysis of adhesions and placement of seprafilm for intractable abdominal pain. *Surg Endosc* 2003;17:247.

84. Inoue M, Uchida K, Miki C, et al. Efficacy of Seprafilm for reducing reoperative risk in pediatric surgical patients undergoing abdominal surgery. *J Pediatr Surg* 2005;40:1301.
85. Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: A randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235:193.
86. Mohri Y, Uchida K, Araki T, et al. Hyaluronic acid-carboxycellulose membrane (Seprafilm) reduces early postoperative small bowel obstruction in gastrointestinal surgery. *Am Surg* 2005; 71:861.
87. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, et al. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD000475.
88. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. CD005080.
89. Remzi FH, Oncel M, Church JM, et al. An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application. *Am Surg* 2003;69:356.
90. David M, Sarani B, Moid F, et al. Paradoxical inflammatory reaction to Seprafilm: Case report and review of the literature. *South Med J* 2005;98:1039.
91. Kayaoglu HA, Ozkan N, Hazinedaroglu SM, et al. An assessment of the effects of two types of bioresorbable barriers to prevent postoperative intra-abdominal adhesions in rats. *Surg Today* 2005;35:946.
92. van Oosterom FJ, van Lanschot JJ, Oosting J, et al. Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane surrounding an intraperitoneal or subcutaneous jejunojunostomy in rats. *Eur J Surg* 2000;166:654.
93. Erturk S, Yuceyar S, Temiz M, et al. Effects of hyaluronic acidcarboxymethylcellulose antiadhesion barrier on ischemic colonic anastomosis: An experimental study. *Dis Colon Rectum* 2003;46:529.
94. Baysal B. Comparison of the resorbable barrier interceed (TC7) and preoperative use of medroxyprogesterone acetate in postoperative adhesion prevention. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:126.
95. Ortega-Moreno J. Effects of TC7 associated to 32% dextran 70, heparin and carboxymethylcellulose in adhesion prevention in the rat. *Arch Gynecol Obstet* 1993;53:27.

96. Franklin RR. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. Ovarian Adhesion Study Group. *Obstet Gynecol* 1995;86:335.
97. Sekiba K. Use of Interceed(TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. *Obstet Gynecol* 1992;79:518.
98. Sekiba K. Use of INTERCEED (TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion formation in infertility and endometriosis surgery. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:221.
99. Wiseman DM, Trout JR, Franklin RR, et al. Metaanalysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy. *J Reprod Med* 1999;44:325.
100. Wiseman D, Lyachovetsky Y, Keidan I, et al. The effect of tranexamic acid in fibrin sealant on adhesion formation in the rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;68:222.
101. 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.
102. Fda Pma Final Decisions Rendered for May 1999. In FDA1999Wiseman D, Lyachovetsky Y, Keidan I, et al. The effect of tranexamic acid in fibrin sealant on adhesion formation in the rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;68:222.
103. Gorvy DA, Barrie Edwards G, Proudman CJ. Intra-abdominal adhesions in horses: A retrospective evaluation of repeat laparotomy in 99 horses with acute gastrointestinal disease. *Vet J* 2008;175:194.
104. Lim R, Morrill JM, Lynch RC, et al. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *J Gastrointest Surg* 2009;13:35-41.
105. Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, et al. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: A multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2001;76:595.
106. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, van Blitterswijk CA, et al. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Hum Reprod* 2000;15:1358.
107. Gonzalez R, Rodeheaver GT, Moody DL, et al. Resistance to adhesion formation: A comparative study of treated and untreated mesh products placed in the abdominal cavity. *Hernia* 2004;8:213.

108. Rajab TK, Chir MB, Wallweiner M, Planck C, et al. A Direct Comparison of Seprafilm, Adept, Intercoat, and Spraygel for Adhesion Prophylaxis. *Journal of Surgical Research* 2010; 161:246–249.
109. Sites CK, Jensen BA, Glock JL, et al. Transvaginal ultrasonographic assessment of Hyskon or lactated Ringer's solution instillation after laparoscopy: Randomized, controlled study. *J Ultrasound Med* 1997;16:195.
110. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, et al. Prevention of adhesion formation with intraperitoneal administration of tolmetin and hyaluronic acid. *J Invest Surg* 1997;10:367.