

**T.C. FIRAT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ**

**ANABİLİM DALI**

**MİTOMYCİN C İLE HYLAN-GF 20, MİTOMYCİN C İLE BAL VE  
HYLAN-GF 20 İLE BAL KOMBİNASYONUNUN LAPAROTOMİZE  
RATLARDA ADEZYON OLUŞMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet SARAÇ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Cemalettin CAMCI**

**ELAZIĞ-2006**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Özge Ardıçoğlu

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cemalettin Camcı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Danışman

**Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan'a daha sonra çok değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Doğru, Doç. Dr. Ziya Çetinkaya, Doç. Dr. Cemalettin Camcı, Yrd. Doç. Dr. Nurullah Bülbüller, Yrd. Doç. Dr. Erhan Aygen, Yrd. Doç. Dr. Refik Ayten'e sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Genel Cerrahi Kliniğinin tüm personeline teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	4
3.1. Yapışıklıkların Önemi.....	6
3.2. Yapışıklıkların Oluşum Mekanizmaları.....	9
3.2.1.Peritoneal Yapışıklık Oluşumundaki Moleküler Olaylar.....	10
3.2.1.1.İnflamatuvar Mediyatörler ve Yapışıklık Gelişimi.....	11
3.2.1.2. Kemokin ve Sitokinlerin Rolü.....	15
3.2.2. Anjiyogenez ve Peritoneal Yapışıklık.....	18
3.2.3.Peritoneal Doku Tamiri.....	20
3.2.3.1. Büyüme Faktörlerinin Rolü.....	21
3.2.3.2. Sitokinlerin Rolü.....	22
3.2.4. Yapışıklık Gelişiminde Doku Yeniden Yapılanması.....	24
3.2.4.1. Fibrinolitik Sistemin Rolü.....	27
3.2.4.2. Matriks Metalloproteinazların Rolü.....	29
3.3. Yapışıklıkların Önlenmesi İçin Strateji Ve Yöntemler.....	30
3.3.1. Cerrahi Teknikler.....	31
3.3.1.1 Doku Hasarı.....	31

3.3.1.2 Peritona Konan Dikişler.....	31
3.3.1.3. Yabancı Materyaller.....	32
3.3.1.4 Spançlar.....	33
3.3.1.5. İntraperitoneal Kan Depozitleri.....	33
3.3.1.6. Minimal İnvaziv Cerrahi.....	33
3.3.2. Farmakolojik Destekleyici Tedavi.....	34
3.3.2.1. Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAID).....	35
3.3.2.2. Glikokortikoid ve Antihistaminik Tedavi.....	35
3.3.2.4. Progesteron/Östrojen.....	35
3.3.2.4. Antikoagülanlar.....	36
3.3.2.5. Fibrinolitikler.....	36
3.3.2.6. Antibiyotikler.....	37
3.3.3. Adjuvan Bariyer Tedavisi.....	37
3.3.3.1. Bariyer Solüsyonları.....	38
3.3.3.1.1. Kristaloitler.....	38
3.3.3.1.2. %32 Dextran 70.....	39
3.3.3.1.3. Hyaluronik Asit (HA).....	39
3.3.3.1.4. HA ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar (HA-PBS).....	40
3.3.3.1.5. Karboksimetilselüloz.....	40
3.3.3.2. Katı Bariyerler.....	40
3.3.3.2.1. Otolog Peritoneal Transplantlar.....	40
3.3.3.2.2. Sentetik Katı Bariyerler.....	41
3.3.3.2.2.1. Gore-tex.....	41
3.3.3.2.2.2. Interceed.....	42
3.3.3.2.2.3. Seprafilm (HA-CMC).....	43

3.4 MİTOMYCİN C, BAL ve HYLAN GF- 20 HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	44
3.4.1 MMC.....	44
3.4.2. BAL.....	45
3.4.3. HYLAN-GF 20.....	46
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	48
4.1. Deneklerin Hazırlanması.....	48
4.2.Deneklerin Gruplara Ayrılması.....	48
4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem.....	49
4.4. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	50
5. BULGULAR.....	51
6. TARTIŞMA.....	56
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	70

## TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Cerrahi teknikler.....	31
Tablo-2: İlaçlar.....	34
Tablo-3: Bariyerler.....	38
Tablo-4: Yapışıklıkların skorlandırılması.....	50
Tablo-5: Yapışıklık skorlarının gruplara göre dağılımı.....	51
Tablo-6: Grupların yapışıklık skorları arasındaki farkların istatistiksel olarak Değerlendirilmesi.....	52

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil-1:** Peritoneal hasarın erken dönemindeki olayların şematik gösterilmesi.....11
- Şekil-2:** Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan anjiyogenezisi düzenleyen sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin şematik gösterilmesi.....12
- Şekil-3:** Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan fibinolizisi düzenleyen sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar ve yapışıklık moleküllerinin şematik gösterilmesi.....18
- Şekil-4:** Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan sitokinler, kemokinler ve yapışıklık molekülleri tarafından regüle edilen fibrinolitik sistem ve matriks metalloproteinazların şematik gösterilmesi.....26
- Şekil-5:** Büyüme faktörleri, sitokiler, kemokinler, eikosanoidler, proteazlar ve yapışıklık molekülleri tarafından düzenlenen fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun artması sonucunda oluşan yapışıklık gelişiminin şematik gösterilmesi.....28
- Şekil-6:** Yapışıklık skoru ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....52
- Şekil-7:**Yapışıklık skoru 3 olan bir rattaki yapışıklıkların görünümü (Grup 1'e ait).54
- Şekil-8:** Yapışıklık skoru 0 olan bir rattın görünümü (Grup 2'ye ait).....55
- Şekil-9:** Yapışıklık skoru 1 olan bir rattın görünümü (Grup 3'e ait).....55



## KISALTMALAR LİSTESİ

MMC: Mitomycin C

VWF: von Willebrand faktör

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

TGF- $\alpha$ : Transforming growth faktör alfa

HB-EGF: Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü

TGF: Transforming growth faktör beta

PF4: Trombosit faktör 4

LTB-4: Lökotrien B-4

PGE2: Prostaglandin E2

PAF: Trombosit aktivator faktörü

EGF: Epidermal büyüme faktörü

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa

PGE1: Prostaglandin E1

PGI2: Prostasiklin 2

LTC-4: Lökotrien C-4

LTD-4: Lökotrien D-4

BLTR: Lökotrien B-4 reseptörü

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

MCP-5: Monosit kemoatraktan protein-5

MIP-1 $\alpha$ : Makrofaj inflamatuvar protein 1  $\alpha$

MIP-1 $\beta$ : Makrofaj inflamatuvar protein 1  $\beta$

RANTES: Regulated upon activation normal T-cell- expressed and secreted

SDF-1: Stromal hücre kaynaklı faktör-1  
IP-10: İnterferon-indükleyici protein-10  
MIP-2: Makrofaj inflamatuvar protein-2  
Gro- $\alpha$ : Growth-related onkogen  $\alpha$   
IL-3: İnterlökin-3  
IL-4: İnterlökin-4  
GM-CSF: Granülosit makrofaj-cell sitümülated faktör  
IL-10: İnterlökin-10  
IL-13: İnterlökin-13  
IFN $\gamma$  : İnterferon  $\gamma$   
Th 2: T helper-2  
IL-8: İnterlökin-8  
HA: Hyaluronik asit  
ECM: Ekstrasellüler matriks  
MMP: Matriks metalloproteinaz  
TIMP: Metalloproteinazların doku inhibitörleri  
VEGF: Vasküler epidermal büyüme faktörü  
FGF-1: Fibroblast büyüme faktörü-1  
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1  
TPA: Doku plazminojen aktivatörü  
UPA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü  
PAIs: Plazminojen aktivatör inhibitörleri  
FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü-2  
PA: Plazminojen aktivatörü  
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

KGF: Keratinosit büyüme faktörü

M-CSF: Makrofaj cell sitümulating faktör

INF- $\alpha$ : İnterferon - $\alpha$

PDGF- $\alpha$ : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- $\alpha$

TGF- $\beta$ 1: Transforming büyüme faktörü beta1

TGF- $\beta$ 2: Transforming büyüme faktörü beta2

TGF- $\beta$ 3: Transforming growth faktör beta3

NK: Natural killer

Th1: T helper 1

Th2: T heper 2

AIIt: Anexin II heterotetrameri(plazminojen reseptörü)

## 1.ÖZET

Ameliyat sonrası yapışıklıklar önemli ancak henüz çözümlenmemiş problemdir. Devam eden çalışma ve gelişmelere rağmen en iyi ihtimalle yapışıklık oluşumu insidansı düşürülmüş ancak yapışıklık gelişimi tamamen engellenememiştir. Yapılan bazı çalışmalarda MMC, Hylan GF-20 ve Balın yapışıklıkları azalttıkları gösterilmiştir. Bu çalışma; Mitomycin C ile Hylan GF-20, Mitomycin C ile Bal ve Hylan GF-20 ile Bal kombinasyonun laparatomize ratlarda yapışıklık oluşması üzerine etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 70 adet erkek rat 7 eşit gruba bölündü. Ratların çekum duvarında ve sağ alt kadranda batın ön duvarındaki peritonda abrazyon oluşturulduktan sonra; Grup 1'e %0.9 NaCl, Grup 2'ye Mitomycin C, Grup 3'e Hylan GF-20, Grup 4'e Bal, Grup 5'e Mitomycin C ile Hylan GF-20, Grup 6'ya Mitomycin C ile Bal ve Grup 7'ye Hylan GF-20 ile Bal intraperitoneal olarak uygulandı.

Yapışıklık gelişimi skoru açısından kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ( $p<0.001$ ) İlaç uygulanan bütün gruplarda yapışıklık gelişimi azalmıştı. Ancak kombine gruplar kendi aralarında ve tekli gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak Mitomycin C, Hylan GF-20 ve Bal kullanımı laparotomize ratlarda yapışıklık gelişimini azaltmaktadır. Ancak bunların kendi aralarında kombine edilmelerinin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkilerine bir katkı sağlamadığı tesbit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Yapışıklık , Mitomycin-C, Hylan GF-20, Bal

## **2. ABSTRACT**

### **THE EFFECT AND COMPARISON OF COMBINED USED OF MITOMYCINE-C WITH HYLAN-GF 20, MITOMYCINE C WITH HONEY AND HONEY WITH HYLAN-GF 20 ON THE DEVELOPMENT OF ADHESION FORMATION IN LAPAROMIZED RATS**

Postoperative adhesions are still unsolved important problems. Although there are some studies and advancements in this issue, the incidence of adhesion formation has been decreased but not totally solved. Some studies have been showed that Mitomycine, Hylan GF-20 and honey can decrease adhesion formation. This study; was planned to aim to compare the adhesion formation effects of Mitomycin C with Hylan GF-20, Mitomycin C with honey and Hylan GF-20 with honey combinations in the laparotomized rats .

Wistar-Albino 70 male rats, weight range between 180-220 gr, divided into 7 groups. After abrasion formation in the rats' caecum wall and in the peritoneal surface at the localization of right lower quadrant of anterior abdominal wall; in Group 1 0.9% NaCl, in Group 2 Mitomycin C, in Group 3 Hylan GF-20, in Group 4 honey, in Group 5 Mitomycin C with Hylan GF-20, in Group 6 Mitomycin C with honey and in Group 7 Hylan GF-20 with honey were given intraperitoneally.

There were statistically significant differences between control group and the study groups according to adhesion formation scale ( $p < 0.001$ ). In all groups that agents were used adhesion formation was decreased, but when the groups comparing the agents used, there was no statistically significant difference.

Mitomycin C, Hylan GF-20 and Honey usage in the laparotomized rats decrease adhesion formation. But the combinations of these agents do not show any additional effect to decrease adhesion formation .

**Key words:** Adhesion, Mitomycin-C, Hylan GF-20, Honey

### 3.GİRİŞ

Yapışıklık (adezyon) karın içi organların cerrahiye bağlı ya da peritonit, endometriozis, kemoterapi, radyasyon ve kanser nedeni ile oluşan fibröz bantlarla, kendi aralarında ya da karın duvarına yapışmalarıdır (1).

İnsanlarda, intraabdominal müdahalelerin oluşumundan beri ameliyat sonrası yapışıklık gelişimi bir problem olmuştur. Yapışıklık gelişimini önlemek için kullanılan çeşitli cerrahi sonrası araçlarının gelişimiyle beraber, cerrahi enstrumentasyon ve tekniklerindeki büyük gelişmelere rağmen bu gün hala periton içi yapışıklıklar büyük bir klinik kaygı olarak kalmaktadır.

Karın içi yapışıklıklar; barsak tıkanıklığı, kronik pelvik ağrı ve infertilite dışında üreteral tıkanıklığa, mesane disfonksiyonuna ve disparaneuya neden olabilirler. Kanser tedavisinde kullanılan ve periton içine uygulanan tedavi ajanlarının periton boşluğunda homojen yayılımını engelleyerek etkilerini kısıtlayabilirler. Daha sonra yapılacak ameliyatlara güçlük teşkil edebilir ve organ delinmesi riskini arttırabilirler (2-4).

Halsted prensipleri olarak bilinen; dikkatli cerrahi tekniğin, dokuların cerrahi esnasında az travmatize edilmesinin, iyi yapılmış olan kanama kontrolünün ameliyat sonrası yapışıklıkları önlemedeki rolü önemlidir (5). Yapışıklıkları önlemek için bugüne kadar bir çok ajan denenmiştir. Bunların başlıcaları; farmakolojik ajanlar (Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar-NSAID, kortikosteroidler, antihistaminikler, progesteron/östrojen, antikoagulan, fibrinolitik, antibiyotikler) ve peritoneal bariyerlerdir (6).

Hyaluronik asit, sodyum D-glukronat ve N-asetil-D-glukozaminin tekrarlayan disakkarid ünitelerinden oluşan lineer bir polisakkarididir (7). Hylan GF-20 ortopedik cerrahide eklem içi yapışıklıkları azaltmaya ve eklem yüzeylerindeki

kayganlığı arttırmaya yönelik olarak kullanılan bir sıvı bazlı hyalüronik asit türevidir (8,9). Hylan GF-20 ile yapılan bazı çalışmalarda yapışıklık gelişimini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (10,11).

Mitomycin C (MMC) antimetabolik bir ajan olup fibroblast proliferasyonunu fibroblastik büyüme faktörünü inhibe ederek engellemektedir. Bu fikirden yola çıkılarak yapılan deneysel bir çalışmada MMC'nin postoperatif intraabdominal yapışıklıkları anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (12).

Bal geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Antifungal, sitostatik, antiinflamatuvar ve yara iyileşmesini güçlendirici etkisi bulunmaktadır (13). Yapılan deneysel bir çalışmada balın postoperatif intraabdominal yapışıklıkların gelişimini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (13).

Bazı çalışmalarda Hylan GF-20, MMC ve Bal'ın intraperitoneal olarak yalnız uygulandığında, laparotomize ratlarda yapışıklık gelişimini anlamlı oranda azalttıkları gösterilmiştir. Fakat yapışıklık gelişimi tamamen engellenememiştir.

Bu deneysel çalışmanın amacı; MMC ile Hylan GF-20, MMC ile Bal ve Hylan GF-20 ile Bal kombinasyonun laparotomize ratlarda adezyon oluşması üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.



### 3.1. Yapışıklıkların Önemi

Periton, kendi adı ile bilinen boşluğu saran seröz bir zarıdır. Tamamen ya da kısmen periton ile sarılı bulunan karın içi organlar, intraperitoneal organlar olarak kabul edilir.

Abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan yapışıklıklar, daha sonra neden oldukları barsak tıkanıklıkları, infertilite, pelvik ağrı ve daha sonraki cerrahi girişimleri güçleştirmesi nedeni ile günümüzde genel cerrahların ve jinekologların önde gelen sorunlarından biridir. En mükemmel cerrahi teknikleri bile, tek başına yapışıklıkları önleyememekte az ya da çok yapışıklık oluşmaktadır (6).

Yapışıklıkların bilinen en sık nedeni geçirilmiş ameliyatlardır (1,2). Yapışıklıklar, edinsel ve konjenital olarak sınıflandırılabilir. Edinsel yapışıklıklar da inflamatuvar ve ameliyata sekonder diye sınıflandırılabilir (2).

Abdominopelvik cerrahinin az yapıldığı 19. yüzyılın ilk yarısında, yapışıklıklara bağlı barsak tıkanıklıkları, tüm intestinal tıkanıklıkların az bir kısmını (%7-30) oluşturmaktaydı (1). Yine, operasyonların az yapıldığı geri kalmış ülkelerde de bu oranlar geçerlidir, ancak gelişmiş toplumlarda bugün karın ameliyatları çok sık yapılmaktadır. Buna paralel olarak barsak tıkanıklıklarının nedenleri içinde yapışıklıkların sıklığı giderek artmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda barsak tıkanıklığı nedenleri içerisinde, yapışıklıkların görülme oranı %64-91 olarak bulunmuştur(14,15).

Weipel ve Majno tarafından daha önce karın ameliyatı geçiren kadavralar üzerinde yapılan bir çalışmada, olguların %67'sinde karın içi yapışıklıklara rastlanmıştır (1). Yine benzer olarak Menzies ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde yapışıklık saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10.4'ünde yapışıklık (%9.5'i inflamatuvar, %1'i konjenital) saptamışlardır (2).

İnflamasyona bağlı yapışıklıkların çoğunluğu akut apandisit (%42) ve divertikülide (%14.5) bağlıyken, diğer nedenler arasında ise pelvik inflamasyon, kolesistit ve Crohn Hastalığı göze çarpmaktadır (16).

Büyük olgu serilerinin analizlerinde tüm barsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve tüm ince barsak tıkanıklıklarının üçte ikisinden karın içi yapışıklıkların sorumlu olduğu görülmektedir (17,18). Kolonda gelişen yapışıklıklar daha azdır bunun en önemli nedeni kolon mezenterinin kısa olmasıdır. Bu nedenle kolon lümeni kolayca açılmaz, sonuçta kolondaki yapışıklığa bağlı gelişen tıkanık, ince barsakta görülenin %2-10'u kadardır (19).

Tüm laparotomilerin %1'inde 1 yıl içinde, %3'ünde cerrahiden sonraki herhangi bir dönemde yapışıklığa bağlı tıkanıklık gelişir (18-20). Tüm ince barsak tıkanmalarının %60-70'i karın içi yapışıklıklara bağlıdır (20). Yapışıklıklara bağlı tıkanıklıkların cerrahi tedavisi (adezyolizis) sonrası %11-21 vakada nüks gelişmektedir (21). Relaparotomi yapılan hastaların %21'inde ameliyat sırasında yapışıklıklara bağlı barsak delinmesi oluşur (22). Karın içi yapışıklıklara bağlı tıkanıklıkların cerrahi tedavi mortalitesi yayınlanmış iki seride %6-8 ve %13 olarak bildirilmiştir (23,24).

İnce barsak tıkanıklığı nedeni ile laparotomi uygulanan 238 olguluk bir seride hastalarda ateş, lökositoz, taşikardi, bölgesel hassasiyet bulgularından biri varsa cerrahi tedavinin geciktirilmemesi ve bu bulgulardan hiçbirini yoksa güvenle tıbbi tedavi yapılabileceği sonucuna varılmıştır (25). Wilson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada konservatif tedavi ile cerrahi tedavi arasında nüks gelişimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir (18).

Barsak tıkanmasında oluşan bakteriyel olaylar hakkındaki bilgiler, yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi, kalp-akciğer desteğinin ve beslenme

desteğinin gelişmesi ile günümüzde basit barsak tıkanıklıklarındaki mortalite oranını %50'den %5-10'lara düşürmüştür. Bununla birlikte strangüle tıkanıklıklarda mortalite oranı aynı şekilde düşmemiştir ve %20-40'luk değeri hala daha korumaktadır (25).

Cerrahiye bağlı yapışıklıkların en sık nedenleri arasında apendektomi ve jinekolojik ameliyatlardan sayılmaktadır (16).

Jinekolojik operasyonun boyutu veya cerrahi sebebinin kanser olması, ameliyat sonrası barsak tıkanıklığı ile doğru orantı gösterir. Benign hastalık nedeni ile jinekolojik ameliyat geçiren ancak histerektomi yapılmayan hastalarda, yapışıklığa bağlı barsak tıkanıklığı insidansı yaklaşık %0.3 iken, bu oran histerektomi yapılanlarda ortalama 10 kat artarak %2-3'e çıkmaktadır. Postoperatif barsak tıkanıklığı en sık over kanseri nedeni ile *sitoredüktif* cerrahi uygulanan hastalarda meydana gelen yapışıklıklar sonucudur ve bu bir çalışmada %22 olarak bildirilmiştir. Radikal histerektomi sonrası radyasyon tedavisi alan hastalarda da barsak tıkanıklığı oranı %20'ye çıkmaktadır(3).

Jinekolojik cerrahi sonucu ortaya çıkan yapışıklıklar en sık omentum ile ince barsak distali arasında gelişir. Bu nedenle bu tür jinekolojik ameliyatlardan sonra ince barsak tıkanıklıklarının en sık görülme yeri ileumdur (3).

Pelvik organların serbestçe hareketini kısıtlayan yapışıklıklar kronik pelvik ağrının bir nedeni olarak suçlanmışlardır. Bununla uyumlu olarak kronik pelvik ağrısı olanların %20-50'sinde pelvik yapışıklıklar saptanmıştır (4,25). Ancak ilginç olarak yapışıklıkların yaygınlığı ile pelvik ağrının mevcudiyeti ve şiddeti arasında kantitatif hiçbir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte kronik pelvik ağrının tedavisi için yapışıklıkların giderilmesi halihazırda önerilen bir tedavi yöntemidir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, asemptomatik infertilite hastaları ile kronik pelvik ağrısı

bulunan hastaların laparoskopik olarak gözleminde, yapışıklıkların yoğunluğu veya lokalizasyonları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (4).

Yapışıklıklar; barsak tıkanıklığı, kronik pelvik ağrı ve infertilite dışında üreteral tıkanıklığa, mesane disfonksiyonuna ve disparaneuya neden olabilirler. Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan ve intraperitoneal uygulanan terapötik ajanların periton boşluğunda homojen yayılımını engelleyerek etkilerini kısıtlayabilirler. Daha sonra yapılacak operasyonlara güçlük teşkil edebilir ve organ delinmesi riskini arttırabilirler (2-4).

### **3.2. Yapışıklıkların Oluşum Mekanizmaları**

Anatomik olarak periton, bağ dokusu üzerinde tek sıra halinde yerleşmiş mezotel hücrelerinden oluşmuş mezenkimal bir dokudur. Kan damarları, kollajen ve elastin lifleri, fibroblast, makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri ve yağ hücrelerini içerir (27,28).

Yapışıklık oluşumu, büyük ölçüde peritonun, oluşan fibrini eritebilme yeteneğini azaltan ya da aşırı fibrin birikimine yol açan faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; travma, iskemi, yabancı cisim reaksiyonları, enfeksiyon ve endometriozis artıklarıdır (29). Karın içi yapışıklıkların tümü cerrahiye bağlı değilse de çoğunluğu ameliyat sırasındaki peritoneal travmaya bağlıdır (1,2).

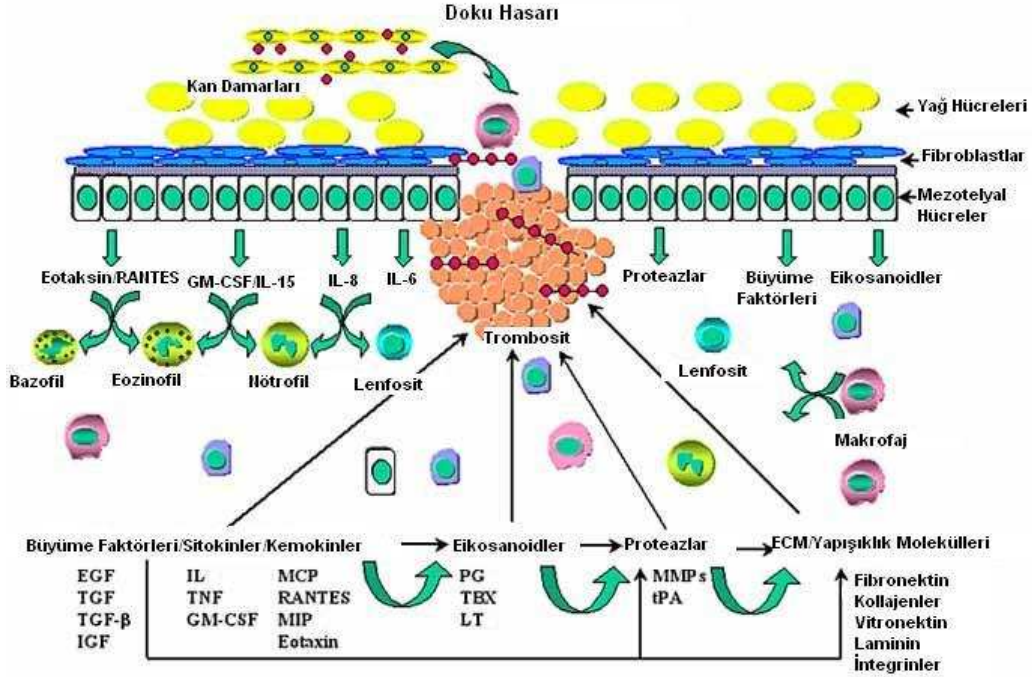
### 3.2.1.Peritoneal Yapışıklık Oluşumundaki Moleküler Olaylar

İntraperitoneal organların serozal yüzeyi ve paryetal periton mezotelyal hücreler tarafından oluşturulur. Birlikte ele alındığında bu iki yüzey insan vücudunun en büyük yüzeyi olan deri alanına hemen hemen eşittir. Peritoneal inflamasyon, iskemi, infeksiyon ve cerrahi sebeple oluşan doku travması bu hücreleri korunmasız bırakarak hasar verebilir veya öldürebilir (Şekil 1-2) (30).

Hücre ve doku hasarı; defektif alanın tamirinin ilerlemesini sağlayan fevkalade morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler, hücre ve doku hasarının başlangıcıyla bağlantılıdır. Ancak bu oluşumun düzenlenmesi bozulduğu zaman yara iyileşmesinin sonucu aşırı doku (keloid) veya skar oluşumuna sebep olur. Aksine fetal yaralar kusursuza yakın şekilde ve skarsız iyileşir (30).

İnflamatuar cevap, hücre büyümesi ve farklılaşması, damar gelişimi (anjyogenez), hücre dışı ortam döngüsü, dokunun yeniden oluşumu ve apoptozisi (kontrollü hücre ölümünü) kapsayan dinamik olayların üst üste eklenmesi, diğer dokularda olduğu gibi peritoneal doku hasarı iyileşmesine de öncülük eder. Peritoneal yara tamirinin birçok fazı esnasında ve dermal yara iyileşmesini andıran bu aktiviteler özgül mekanizmalar tarafından regüle edilirken; iki temel farklılık göz önüne alınmalıdır. İlk olarak dermal yara iyileşmesi içe yönelik değil yüzeyeldir, dolayısıyla yara iyileşme hızı lezyonun boyutuna bağlıdır. Diğer yandan; peritoneal yaraların progenitör hücrelerin altında yattığı mezotelyal hücrelerin kenardan yaranın merkezine doğru hareketi ve mezotelyal hücrelerin yaraya ekilmesi sonucu diğer kısımlarda ayrılma meydana geldiği ve başkalaşım yoluyla iyileştiği düşünülmektedir (31). İkinci olarak peritoneal yaralar; periton sıvısındaki inflamatuvar, immün ve mezotelyal hücreler tarafından ve yaradaki çeşitli hücreler tarafından sentezlenen maddelere devamlı olarak maruz kalır. Bundan dolayı bu

moleküllerin lokal salınımı ile başlatılan direkt ve indirekt otokrin/parakrin geri besleme düzenlemesi; peritoneal iyileşme ve yapışıklık gelişiminin önemli bir komponentidir (30).

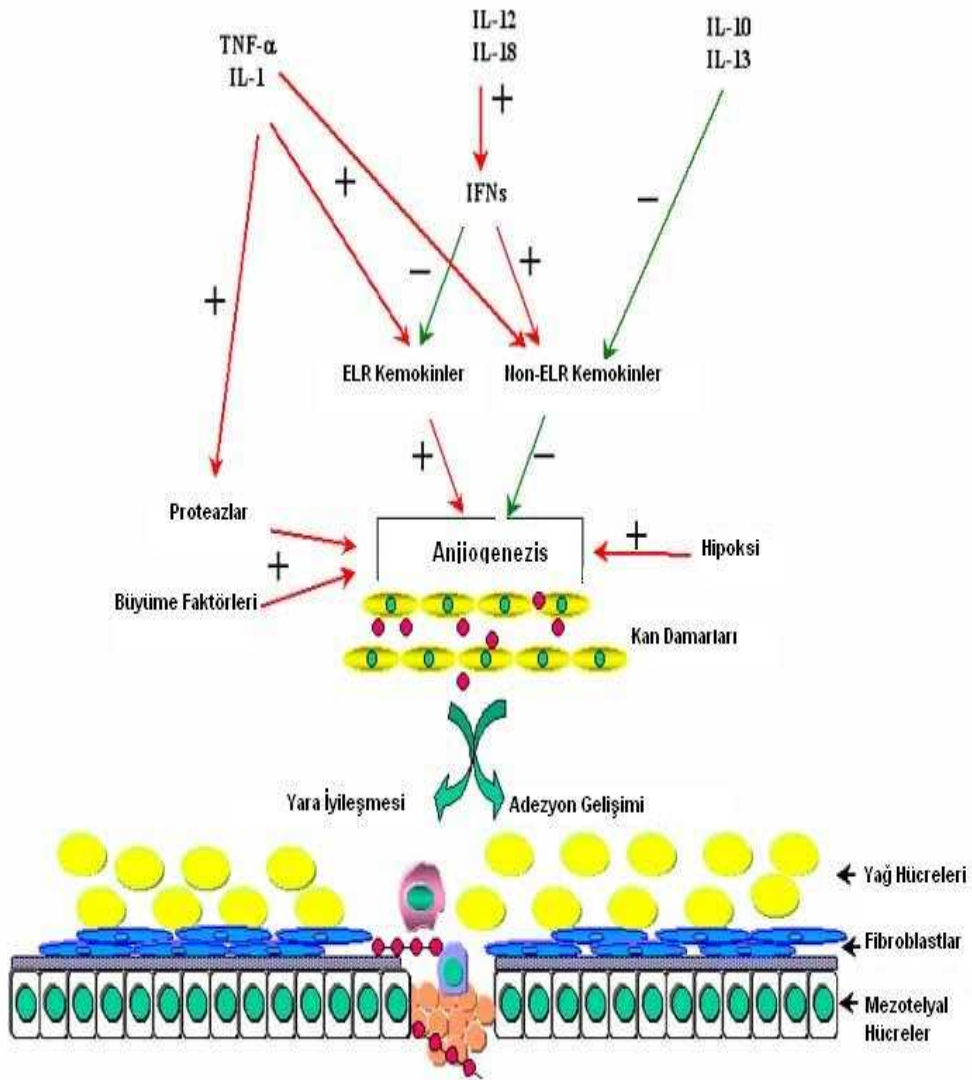


**Şekil-1:** Peritoneal hasarın erken dönemindeki olayların şematik gösterilmesi (30)

### 3.2.1.1. İnflamatuvar Mediyatörler ve Yapışıklık Gelişimi

Peritoneal inflamasyon ve bunun anahtar regülatörleri hakkındaki bilgilerin çoğu, pelvik inflamatuvar hastalığı ve periton diyalizinden dolayı peritoneal inflamasyonu olan hastalarla yapılan klinik ve temel bilimsel araştırmalardan elde edilmiştir(32). Periton diyalizi yapışıklık gelişiminin sebeplerinden biridir(32). Yapılan çalışmalar defektli alanın iyileşmesinde, enfeksiyona cevapta veya hücresel/dokusal iyileşmede görev alan bu moleküllerin tanımlanmasında yardımcı olmuştur(30-33). Peritoneal boşluğa göç eden immün ve inflamatuvar hücreler, visseral paryetal peritondaki mezotelyal hücreler ve submezotelyal dokuya göç eden fibroblastlarla bunların salgıladıkları ürünleri; bu olaylardaki peritoneal cevapta anahtar düzenleyicilerdir (30-33). Bu moleküllerin tek ve birleşik hareketleri; hem

inflatuar cevap, peritoneal yara iyileşmesi, hem de yapışıklık gelişimini başlatır, artırır ve kontrol eder (Şekil1-2) (30).



**Şekil-2:** Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan anjiyogenezi düzenleyen sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin şematik gösterilmesi (30)

Peritoneal yaralanma durumunda; koagülasyon ve trombosit agregasyonu aşırı kan kaybını önlemek için başlatılır. Hasarlı hücrelerden salınan bir doku prokoagulan faktör olan Hageman Faktör hücre yüzey aktivasyonu yapar; buna ek olarak aktive trombositlerden ve vasküler endotelial hücrelerden salınan hücre

membran yüzey koagülasyon faktörleri ve fosfolipidler; bu olayı başlatır ve peritoneal defektlerin iyileşmesini sağlar (34-36). Aynı zamanda doku tamirinin başlaması gerektiğinden pıhtılar erimelidir. Pıhtı oluşumu ve eritilmesi prostasiklin, tromboksan, lökotrien, antitrombin III, protein C, plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörleri gibi eikozanoidler olan intrinsik ana maddeler tarafından düzenlenir (34-40). Geç dönemde inflamatuvar ve immün hücrelerin infiltre ve aktive ettiği, trombositler tarafından hazırlanan çeşitli çözünebilir faktörlerin lokal salınımıyla düzenlenebilir. Trombositler oldukça aktif bir substrat ağını yara çevresine salırlar, bunlar yapışkan özellikte olup trombosit agregasyonu için bağlayıcı gibi davranan fibrinojen, fibronektin, trombospondin, von-Willebrand faktör ve Faktör VIII'dir. VWF ve Faktör VIII aynı zamanda fibriler kollajenin integrin ve sonraki trombosit aktivasyonunu oluşturarak trombosit kümeleşmelerinin oluşumunu indükler (35-38). Aktive trombositler aynı zamanda lökosit kemotaktik faktörler, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), *Transforming Growth Factor Alfa* (TGF- $\alpha$ ), Heparin Bağlayan Epidermal Growth Faktör (HB-EGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) vs. salgırlar (41,42). Hücre dışı ortamın erken bir formunu oluşturan fibrin pıhtısı; inflamatuvar hücrelerin yaraya göçünü sağlayan bu faktörlerin bir çoğunu içerir. Periferik kandaki nötrofil ve monositlerin infiltrasyonundan kaynaklanan lokal inflamatuvar reaksiyonun indüksiyonu, yumuşak doku tamirinde önemli bir basamaktır. Dokulara makrofaj toplanması trombosit kaynaklı sitokinlere ek olarak diğer kemotaktik faktörlerin bir kısmı tarafından desteklenir. Bu faktörler endotelial hücreleri ve aktive nötrofillerden salınan fibrinojenin trombine yıkımından oluşan fibrinopeptidleri, plazmin tarafından hazırlanan fibrin yıkım ürünleri; trombosit faktör 4 (PF<sub>4</sub>), eikozanoidler (LTB<sub>4</sub> ve PGE<sub>2</sub>) ve trombosit aktivatör faktör'ü (PAF) içerir (43).



İnflamatuvar hücrelerin yaraya toplanması, aynı zamanda fibrin, fibronektin ve vitronektin gibi fibrin pıhtısında bulunan moleküller ve bu molekülleri tanıyan integrinler ile kolaylaştırılır (38-40). Aktive olup makrofajlara dönüşen infiltratif monositlerde; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, eikozanoidler ve proteazların major kaynağıdır (41,42).

Ek olarak peritoneal makrofajlar, nötrofiller, T hücreleri, mast hücreleri ve mezotelyal hücreler bu moleküllerin çoğunun kaynağıdır. Yani bu moleküller tek tek veya aralarındaki hareketleriyle peritoneal yarayı düzenler ve sonunda doku tamiriyle sonuçlanan faza ilerlemesini sağlarlar. Yara içine salınan sitokin ve kemokinlerin çoğu; koagülasyon kaskadında ve inflamatuvar cevapta gerekli faktörler olan eikozanoidler ve proteazların üretimini düzenlerler (38-42).

TGF- $\beta$ , Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve TNF- $\alpha$ 'nın, yapışıklık gelişiminde anahtar bir hücre tipi olan fibroblastlar üzerindeki uyarıcı etkileri siklooksijenaz inhibitörleriyle artırılır, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub> varlığında azalır (41). Ek olarak eikozanoidler çeşitli hücre tiplerinde sitokin ve büyüme faktörlerinin hücre içi medyatörleri gibi görev yaparlar. Eikozanoid üretimindeki ve reseptör sayısındaki artış, yapışıklık gelişimindeki artışla ilişkilidir ve İbuprofen, İndometazin ve Meklofenamat gibi NSAID'ların kullanımıyla inhibe olmaları da yapışıklık gelişimini azalttıklarının ispatıdır. Bunların yanında insandaki etkisini göstermek için yapılan sınırlı çalışmalar karışık sonuçlara sahiptir. Periton diyalizi nedeniyle peritoneal inflamasyonu olan hastalardan elde edilen kanıtlar ve in-vitro çalışmaların sonuçları, infeksiyon veya cerrahi travma sonrası, peritoneal boşlukta eikozanoid yapımını baskılayan ajanların kullanımını, yapışıklıkların önlenmesi amacıyla desteklemektedir (44). Bununla birlikte sürekli periton diyalizi alan hastalardaki peritonit sırasında intraperitoneal İndometazin kullanımının, periton geçirgenliğini

bazı makromoleküllere karşı azalttığı, ancak bu makromoleküllerin diğer fonksiyonel peritoneal parametreleri değiştirmediği bildirilmiştir (45).

Nötrofil, makrofaj ve eozinofillere etkili kemoatraktanlar olan lökotrienlerin çeşitli inflamatuvar süreçlerin patogeneziyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Cerrahi kaynaklı yaralar, iyileşme ve peritoneal yapışıklık gelişimi sırasında, prostaglandin, tromboksan, 5-siklooksijenaz, LTB-4, LTC-4 ve LTD-4'ün salınımında artış görölmektedir (44). Diğer kemoatraktan reseptörlerle birlikte lökositlerin ve kısmen eozinofillerin inflame peritona toplanması ve/veya birikiminde LTB-4 ve BLTR (LTB-4 reseptörü)'nin rol oynadığı açıktır (46).

### **3.2.1.2. Kemokin ve Sitokinlerin Rolü**

Kemokinler lökositlere karşı potent kemoatraktan aktivitesi olan ve inflamasyonu, anjiyogenezi, hematopoezi ve enfeksiyona konak cevabı düzenyen küçük polipeptitlerdir (47,48). Sıklıkla rastlanan kemokinler; monosit kemoatraktan proteinler (MCP), makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP), eotaksin, "*Regulated upon Activation Normal T-cell- Expressed and Secreted*" (RANTES), stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1), IFN-indükleyici protein-10(IP-10) ve Growth-Related Onkogen- $\alpha$  (Gro- $\alpha$ )'yı içerir(40,41).

Peritoneal biyolojideki özellikle yapışıklık gelişimine öncülük eden inflamatuvar cevapla alakalı in-vitro ve in-vivo çalışmalar kemokinlerin kritik rolüne işaret etmektedir (32). İnflamasyon bölgesindeki endotel hücre retraksiyonuna yanıt olarak salınan plazma kaynaklı fibrinojenin; peritoneal makrofaj salınımını ve MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-2 ve MCP-1 dahil olmak üzere bir çok kemokinin salınımını başlattığı gösterilmiştir (49). Peritoneal hasarın başlatılmasını takiben LTB-4 üretilmesi ile kemokinlerin hareketlenmesi gerçekte ve bu kemokinler hasar bölgesine nötrofil göçüne aracı olmaktadır (50).

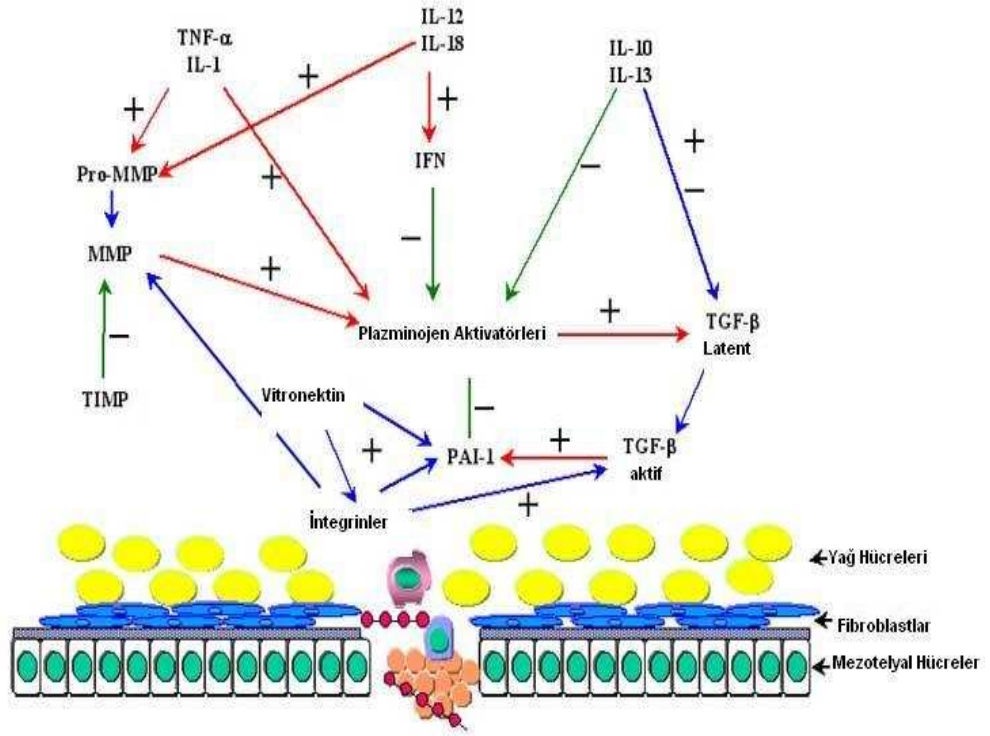
IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10 ve IL-13 mezotelyal hücrelerce salınan ve periton sıvısında bulunan sitokinlerdir, ayrıca konak savunma reaksiyonunun kronik evresini düzenleyen kemokinlerin makrofajlardan salınımını da sağlarlar. Bunlara ek olarak, MCP-1 ve MIP-1 $\alpha$  salınımı, IL-3 ve GM-CSF ile indüklenirken, IL-4 ve IFN $\gamma$  ile inhibe edilir (51,52).

IL-13 potent anti-inflamatuar aktivitesi olan bir Th2 sitokinidir ve koruyucu etkisini inflamatuvar sitokin ve kemokinleri baskılama yoluyla yapmaktadır (53). Antiinflamatuvar özelliklere sahip bir başka sitokin de IL-10'dur ve bu sitokin; MCP-1, MCP-5, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-2, IP-10, RANTES ve IFN $\gamma$ 'nın salınımını etkili bir biçimde inhibe etmektedir (54).

İnsan peritoneal fibroblastlar MCP-1 ve IL-8'i salar ve bunların salınımı, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerle ve peritoneal makrofaj toplanmasıyla ilişkilidir (55). IL-1  $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , IFN- $\gamma$  veya bunların kombinasyonu MCP-1, RANTES, IP-10 ve GRO $\alpha$ 'nın salınımını arttırmaktadır (56). Bu gözlemler inflamatuvar ve immün yanıtta sitokin ve kemokinlerin aralarındaki kompleks hareketlerin önemini göstermektedir ve bunların peritoneal çevredeki hareketleri peritoneal inflamasyona, iyileşmeye ve yapışıklık gelişimine yol açabilir (52).

Hyaluronik asit (HA) ve onun deriveleri; membranlar, jeller ve solüsyonlar gibi biyolojik olarak indirgenebilir materyaller, yapışıklık gelişimini önlemek için yaygın olarak kullanılır (57,58). Deneysel olarak üretilmiş HA parçacıkları, insan mezotelyal hücrelerinde MCP-1 ve IL-8 salınımını arttırdığı gösterilmiştir (30). Bundan dolayı, periton diyalizi hastalarında peritoneal kavitede artmış HA seviyeleri ve biyolojik olarak indirgenebilir HA kaynaklı aletler, uzamış inflamasyona neden olan kemokinlerin lokal üretimini değiştirebilir (30). Ek olarak peritoneal inflamasyon esnasında nötrofil elastaz üretilirken peritoneal doku yaralanmasının

olduğu bölgede makrofajlarca MCP-1 retimi olur ve bu makrofajlar serin proteaz inhibitörü olan fenilmetilsulfonyl floridle inhibe edilir (59). Bunlar gösteriyor ki; Ekstrasellüler matriks (ECM) indirgenmesine ek olarak proteazlar, peritoneal iyileşme ve yapışıklık gelişiminde zayıflamaya neden olan makrofajlarca üretilen kemokinlerin salınmasını stimüle edebilir. Azaltılmış nötrofil infiltrasyonuyla başlayan inflamatuvar reaksiyonun çözülmesi aynı zamanda tamir sürecinin anlaşılması için de gereklidir. Doku nötrofilleri, apoptotik hale geldikleri ve makrofajlarca fagosite edildikleri dokuda ve pıhtı içinde tuzaklanırlar (30). Mezotelyal ve diğer yara çevresi hücreleri tarafından salınan GM-CSF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi birkaç sitokin peritoneal sıvıda bulunur ve makrofajlarca nötrofil geri alımını kolaylaştırır (30).



**Şekil-3:** Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan fibrinolizisi düzenleyen sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar ve yapışıklık moleküllerinin şematik gösterilmesi (30)

### 3.2.2. Anjiyogenez ve Peritoneal Yapışıklık

Anjiyogenez kendini sınırlayan ve tam anlamıyla kontrollü bir olgu olup sıralı bir şekilde oluşur. Yeni damar oluşumu için, vasküler bazal membranın ve intersitisyel matrisin hasarlanmasına, endotelial hücrelerin migrasyon ve proliferasyonuna ve son olarak tubulogenez ve kapiller kıvrım oluşumuna ihtiyaç vardır (30). Anjiyogenezisi sağlayan faktörlerin salınımına yanıt olarak üretilen proteolitik enzimler, perivasküler matris ve doku stromasının parçalanmasının yanı sıra, endotelial hücrelerin göçü ve proliferasyonunu da sağlar. Anjiyogenez esnasında endotelial hücrelerin ilk migrasyon ve proliferasyonu fibronektinden

zengin olan ECM'de olur, oysa ileriki dönemde oluşan vasküler matürasyon lamininden zengindir (30). Bu süreç aynı zamanda integrinleri, ECM hücreleri arasındaki hareketleri arttıran hücre migrasyonunu, hücre farklılaşmasını ve diğer hücrel aktivite gerektirir (39,40,60).

Anjiyogenezin ilk kısımlarında endotel hücrelerdeki matriks metalloproteinazları (MMPs) ve serin proteazların artışı, fibronektin ve laminin gibi ECM komponentlerini azaltmak için önemlidir (35-40,61). Ayrıca bu proteazlar inaktif formda üretilir ve lokal işlevlerini başlatmak için aktive olmaları gerekir. Bu enzimlerin proteolitik aktiviteleri, doğal fizyolojik inhibitörler, MMPs'nin doku inhibitörleri (TIMPs) ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) tarafından düzenlenir (35-40, 61). IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ , GM-CSF, VEGF, FGFs, EGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF ve IGF-1 gibi sitokinler ve büyüme faktörlerinin; 1- MMPs, fibrinolitik sistem ve onların inhibitörlerini düzenleyebilme 2- Endotel hücre proliferasyonu ve göçünü düzenleyebilme özellikleri nedeniyle anjiyogenik faktörleri arttırdıkları düşünülmektedir (35-40, 61, 62). MMPs, tPA, uPA, TIMPs ve PAIs paryetal peritonda, peritoneal mezotelial hücrelerde, adezyon fibroblastlarında ve benzer diğer sistemlerde salgın ve bunların salgınını çeşitli sitokin ve büyüme faktörleriyle düzenlenir (34,37-41,60-62). İnsan peritoneal kapillerleri ve arteriyel endotel hücrelerinde; proteolitik hücreleri ve diğer inhibitörleri düzenleyecek VEGF ve diğer faktörlerin salgınını sağlar (63) (Şekil:2-3).

VEGF'in; koagülasyon, fibrinolitik ve anjiyogenik aktivitelere anahtar rol oynadığının bilinmesinden beri peritoneal yapışıklık gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (64). Peritoneal mezotelial hücreleri ve vasküler endotelial hücreleri; yapışıklık gelişimi sırasında peritoneal anjiyogenezin düzenlenmesinde rol alan VEGF ve FGF-2'nin salgınından sorumludur (63).

Fibroblast büyüme faktörü-1 (FGF-1) ve FGF-2 klasik sekretuar sinyal peptitlerine ihtiyaç duyar ve bunlar mekanik kaynaklı yaralanmanın bir sonucu olarak salınırlar (62).

Bu büyüme faktörlerinin anjiyogenik önemi mikrovasküler endotelial hücrelerdeki PA (uPA ve tPA) ve PAI-1'in salınımlarının değişmesine yansır ve VEGF endotelial hücrelerde von Willebrand faktör ve doku faktörlerinin salınımını uyarır. Bunların yanında VEGF, FGF, EGF ve TGF- $\alpha$  hem tek başına hem de sinerjistik etkilerle birlikte TGF- $\beta$ 'yı latent formundan aktif formuna çeviren PA salınımını stimüle eder (30,37,41). FGF-2 ve TGF- $\beta$  PA aktivitesi üzerinde ayrıca zıt bir etkiye de sahiptir. FGF; PAI-1 sentezi üzerinde nispeten az bir etki gösterir ve uPA salınımında potent bir indükleyici olarak rol oynar, oysa ki TGF- $\beta$  uPA sentezini azaltırken, PAI-1 sentezini ise arttırır (41). Keratinosit growth faktör (KGF) epitel hücreleri için yüksek mitojen aktiviteye sahiptir ve ayrıca uPA salınımını uyarır (62). M-CSF, GM-CSF, MCP-1 gibi sitokin ve kemokinler fibrinolitik sistemi düzenlerler (32,33,60).

Anjiyogenez ayrıca anjiyogenik faktörler ve onların inhibitörleri arasındaki dengeye de bağlıdır. TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$  gibi sitokinler ve çeşitli başka ajanlar anjiyogenetik supresörlerdir (65).

### **3.2.3.Peritoneal Doku Tamiri**

Hasarlı paryetal peritonun tamiri yaralanmadan hemen sonra hızlıca başlar. Hızlı şekilde yeni doku yapılanması; çeşitli büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinler ve bunların spesifik reseptörleri veya bağlayıcı proteinleri ile düzenlenmektedir. Bu sitokin ve büyüme faktörlerinin birçoğunun salınımı paryetal peritonda ve karın içi yapışıklıklarda gösterilmiştir. Bu moleküllerden herhangi birinin yara tamiri ve skar

dokusu gelişiminin sonuçlarını etkileyen normal fizyolojik veya patofizyolojik oluşumlara bağlamanın kanıtı; yara iyileşmesindeki lokal salınımlardır; bu da adı geçen maddelerin çeşitli peritoneal biyolojik aktivitelerdeki önemlerini göstermektedir. Ayrıca peritoneal mezotelyal hücreler ve yapışıklık fibroblastlarını hücrel aktivitelerinde görev alan sitokin ve kemokinlerle ilgili bilgiler kısıtlıdır, bunların intraselüler biyolojik aktivitelerini düzenleyen reseptör sinyal mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir (30).

### **3.2.3.1. Büyüme Faktörlerinin Rolü**

Peritoneal yara iyileşmesi ve yapışıklık oluşumu sırasında tanımlanan ilk büyüme faktörü EGF idi, takip eden diğer EGF ailesi üyelerinin karakterizasyonunda ise TGF- $\alpha$  ve HB-EGF ve bunların genel reseptörü olan EGF reseptörü bulunur (66). EGF ile ilgili yapılan çalışmalarda; paryetal periton ve yapışıklıklar da EGF salınımı ile çeşitli iyileşme hücreleri arasındaki ilişkilerin yaygın olduğu gösterilmiştir. Bu veri büyüme faktörlerinin EGF ailesi; peritoneal iyileşme esnasında geniş orandaki aktiviteleri potansiyel olarak etkileyebilir. Bu nedenle EGF; sinerjistik bir şekilde VEGF, IGF ve PDGF tarafından arttırılan mezotel ve yapışıklık fibroblastları için mitojen bir faktör olarak rol oynar (30).

Aktive TGF- $\beta$  integrinleri, ECM'i ve proteazları tıpkı fibrinolitik sistem, MMPs ve bunların inhibitörleri gibi düzenler (40,41). TGF- $\beta$ , hücre tipine ve spesifik mikroçevreye bağımlı olarak multipl biyolojik aktivitelere sahiptir. TGF- $\beta$  hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkiye sahiptir ve bunların mitojen aktivitesinin PDGF ve PDGF- $\alpha$  reseptörleri gibi büyüme faktörlerinin indüksiyonuna bağılı olarak direkt etki ettiği rapor edilmiştir (40). TGF- $\beta$  reseptörleri ayrıca EGF reseptörünün üretimini arttırır, ayrıca EGF'nin indüklediği TGF- $\beta$ 1 gen ekspresyonuyla sinerjistik etki gösterir ancak TGF- $\beta$ 2 ile göstermez.



Sonuç olarak TGF- $\beta$  yapışıklık fibroblastları ve mezotelyal hücreler gibi hücrelerde kendi salınımını arttırmaktadır(40,67,68). TGF- $\beta$ 1'in salınımının arttığı birkaç hastalık; pulmoner fibrozis, glomerülonefrit, karaciğer sirozu ve deri skarlaşmasıdır (41). TGF- $\beta$ 1 geninin kaybı, degranüle trombositlerden TGF- $\beta$ 1 salınımı veya infiltratif makrofajlardan ve fibroblastlardan sekresyonu doku tamirinin ne başlangıcı için ne de devamı için kritik olmadığını ve de endojen TGF inflamasyonu ve kötü yara iyileşmesini arttırdığını göstermektedir (69). Mezotelyal hücreler ve yapışıklık fibroblastlarıyla oluşan yapışıklıklar TGF- $\beta$  salınımının ana yerleridir, TGF- $\beta$ 'nın yükselmiş seviyeleri cerrahi yapışıklığı olan hastaların yapışık dokularında veya peritoneal sıvılarında gözlenmiştir(30). TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 3 paryetal peritonun serozasından, uterusun, overlerden, omentumdan, ince ve kalın barsaklardan salınır. Yapışıklığı olan vakalarda yapışıklık yeri hasarsız peritona göre anlamlı olarak fazla TGF- $\beta$ 1 salınımına neden olur. Bu dokularda TGF- $\beta$  salınımının farklılığının bilindiğinden beri; yüksek bazal TGF- $\beta$  salınımı olan dokularda diğer dokulara göre daha fazla yapışıklık gelişimine yatkın olduğunu görmekteyiz (30).

### **3.2.3.2. Sitokinlerin Rolü**

İnterlökinler peritoneal yara iyileşmesinin ve yapışıklık gelişiminin başka bir grup anahtar düzenleyicileridir. IL-1'in proinflamatuvar bir sitokin olduğu ve IL-1- $\alpha$  ve IL-1- $\beta$ 'nin yara iyileşmesinin erken dönemi sırasında salgılandığı düşünülmektedir. Bu sitokinler mezotelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından da salınmaktadır ve peritoneal sıvıda da tespit edilebilirler, yara iyileşmesinin doku fibrozisine neden olan fazlarına etki ederler (31,33,67).

IL-2 aktive T-helper hücrelerce sentezlenir ve T, NK ve B hücreleri için mitojendir. Ek olarak IL-2; IFN- $\gamma$ , IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF üretimini de uyarır. Mezotelyal hücrelerin IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 salgıladıkları gösterilmemiştir (70).

Ancak bir insan mezotelyal hücre çizgisi bu sitokinleri salınımına neden olur ve bu sitokinler peritoneal sıvıda tespit edilmiştir (32,33).

IL-4; T hücreleri, mast hücreleri ve bazofillerce üretilir ve Th-1 hücrelerinin gelişimini baskılar. IL-4'ün bağ dokusu fibroblastlarını uyardığı, IL-6 üretimini sağladığı ve IL-1 ile IL-8 ve TNF- $\alpha$  salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca IL-4'ün yara iyileşmesinde anahtar bir sitokin olduğu düşünülmektedir (71).

IL-6 endotelial hücre proliferasyonu ve VEGF salınımı üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir, peritonitte ve ameliyat sonrası peritoneal yaralanmayı takiben oluşan yapışıklık gelişiminde artmış IL-6 salınımı gösterilmiştir (32,33).

Kemokin ailesine ait olan IL-8 nötrofillerin temel kemotaktik faktörüdür. Bu hücre yüzey endotelial lökosit yapışıklık molekülleri ve intraselüler yapışıklık molekülleri gibi yapışıklık moleküllerini artırır ve bu yapışıklık molekülleri ise nötrofillerin endotelial hücrelere yapışması ile bunların damar duvarına göçünü sağlar. IL-8 paryetal peritondan ve yapışıklık olan dokularda salınır, ayrıca mezotelyal hücrelerden salınımı IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından düzenlenir (32,33).

IL-10; Th-2 hücreleri tarafından üretilir ve IL-10 salınımı yaralanma sonrası hızlıca doruk seviyeye ulaşır ve 24 saat içinde normal sınırlara döner, ancak belirli bir süre sonra tekrar yükselir. IL-10'un; MCP-1, MIP-1- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın doku yaralanmasını takiben artışını inhibe ettiği gösterilmiştir (30). IL-10 peritoneal yara iyileşmesi süresince salınmaktadır, ayrıca yapışıklık gelişimi insidansını düşürmede etkili olduğu da gösterilmiştir (72).

IL-13; anahtar bir anti-inflamatuar sitokindir ve IL-4'le yakın ilişkilidir. Esas olarak T hücreleri, mast hücreleri ve aktive bazofiller tarafından üretilir. IL-13'ün anti-inflamatuar aktivitesi IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8 ve IL-6 gibi inflammatuar sitokinleri inhibe eden özelliğine bağlıdır (73).

IL-15; biyolojik aktivitelerinin birçoğunu IL-2 ile paylaşan önemli bir sitokindir ve mezotelyal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinden salgılanmaktadır. IL-15 lokal doku inflamatuvar yanıtının ve adaptif immünitinin anahtar bir düzenleyicisidir, ayrıca kısmen NK hücre proliferasyonu, sitotoksisite, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretiminiyle ilişkilidir (74).

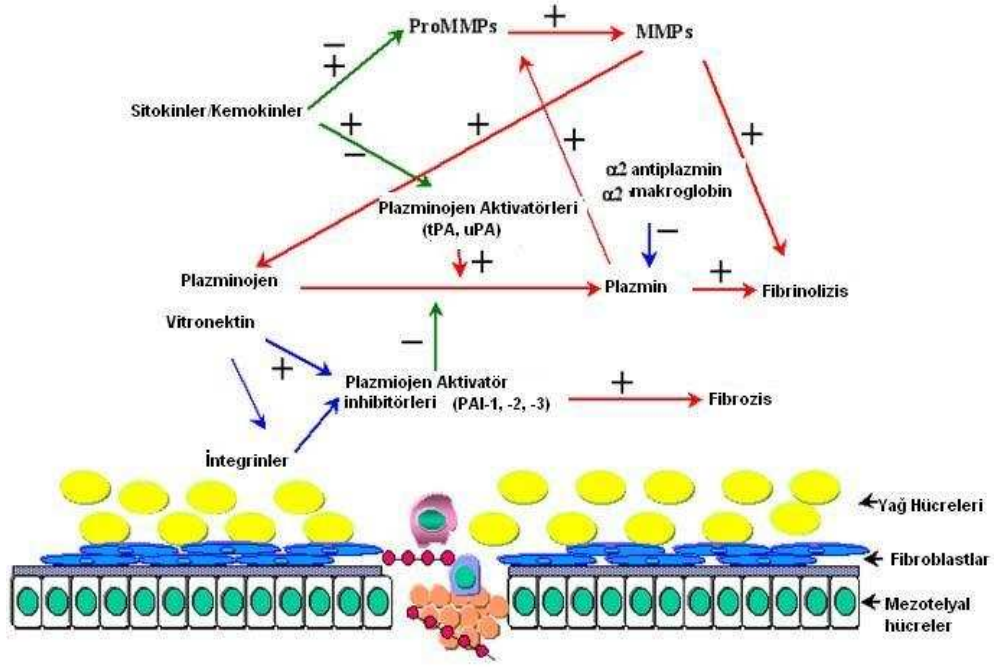
#### **3.2.4. Yapışıklık Gelişiminde Doku Yeniden Yapılanması**

Ekstrasellüler Matriks (ECM) depositleri ve doku yeniden modellenmesi normal yara iyileşmesinin bütün fazlarında yani; hücre migrasyonu, büyüme ve başkalaşım, anjiogenez ve doku fibrosisinde kritik öneme sahiptir (61,67). Yara iyileşmesi boyunca, yara hücreleri ECM ile dinamik bağlantı içindedirler ve integrinler tarafından yürütülen etkileşim ve iletişim süresince yukarıdaki işlemleri düzenleyen hücreler arası sinyaller gönderirler. Ek olarak, yara hücreleri; kollajenaz, fibronectin, nitranectin, laminin, elastin ve proteoglikan gibi hücre iyileşmesi işlemine izin veren birçok proteolitik enzim sentezler ve salgırlar (67).

Doku zedelenmesinden hemen sonra, fibriller kollajenin kana karışması ECM'i düzenleyen; agregasyon ve trombositlerin aktivasyonu, kemotaktik faktörlerin salgısı, büyüme faktörlerinin salgısı gibi basamakları tetikler. ECM'in major yapıtaşlarından olan fibronectin; hücre migrasyonu ve kollajen depositleri ve daha sonraki re-epitelizasyon ve yara kontraksiyonunun düzenlemesi için bir yapı iskelesi gibi yara içerisinde depolanır (67). Kollajenlerin proteolitik yıkımı ve küçük fragmanlardaki fibronectin inflamatuvar hücreleri ve fibroblastları hasarlı alanın içine çeker. Hasarlı fibronectin fragmanları aynı zamanda MMPs ve PA salgısını uyarır ve proteoglikan konsantrasyonunu artırır (30). Bu fragmanlar aynı zamanda çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgısını da uyarmaktadır (30). Bu sitokinlerin birçoğu proteazları ve ECM yapılanmasını düzenler. Bu sitokinlerin hareketlerinin

nötralizasyonu, fibronektin fragment-aracılı MMP-3 salgısını ve baskılanmış proteoglikan sentezini azaltır. Şekil-4’de gösterildiği gibi ECM yapıtaşları boyunca etkileşimler, proteazlar ve sitokinler, yara iyileşme işlemi süresince ortaya çıkan inflamatuvar tepki, anjiyogenez ve doku tamirine kritik olan geri besleme mekanizması boyunca düzenlenir (30) (şekil 4).

ECM’nin peritoneal çevrede; yara iyileşmesi ve yapışıklık gelişmesi süresince olan rolü ve yeniden yapılanması hakkında çok az bilgi vardır (30,68). Kollajen tip 1, kollajen tip 3 ve fibronektin peritoneal duvarda yerleşmiştir ve bunların sentezlenmesi peritoneal mezotelyal hücreler ve yapışıklıkdaki fibroblastlarda görülmüştür. TGF- $\beta$ , insan yapışıklık fibroblastındaki fibronektin ve prokollajen 1 sentezini artırır, halbuki TGF-  $\beta$  mezotelyal hücrelerde kollajen 1 üzerindeki sınırlı etkiye sahip olup asıl olarak kollajen tip 3 sentezini uyarır (30). TGF- $\beta$ ’nın fazla üretimi artmış yapışıklık gelişim insidansı ile ilişkilidir (30). Peritoneal mezotelyal hücreler, birçok peritoneal organın serozal yüzeyi ve pariyetal periton da  $\alpha$  ve  $\beta$ 3 gibi integrinler sentezlenir (30). Bu integrinler özellikle fibronektin ve nitronektini bağlar, peritoneal serozal doku ve mezotelyal hücreler tarafından salınır ve TGF-  $\beta$  tarafından düzenlenirler (63).



**Şekil-4:** Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan sitokinler, kemokinler ve yapışıklık molekülleri tarafından regüle edilen fibrinolitik sistem ve matriks metalloproteinazların şematik gösterilmesi (30)

ECM yapı taşları ayrıca büyüme faktörleri ve sitokinlerin düzenlenmesinde de önemlidir. TNF- $\alpha$  ve PDGF salınımları ECM proteinlerinin varlığına bağlı olduğu in-vitro deneylerde gösterilmiştir (30).

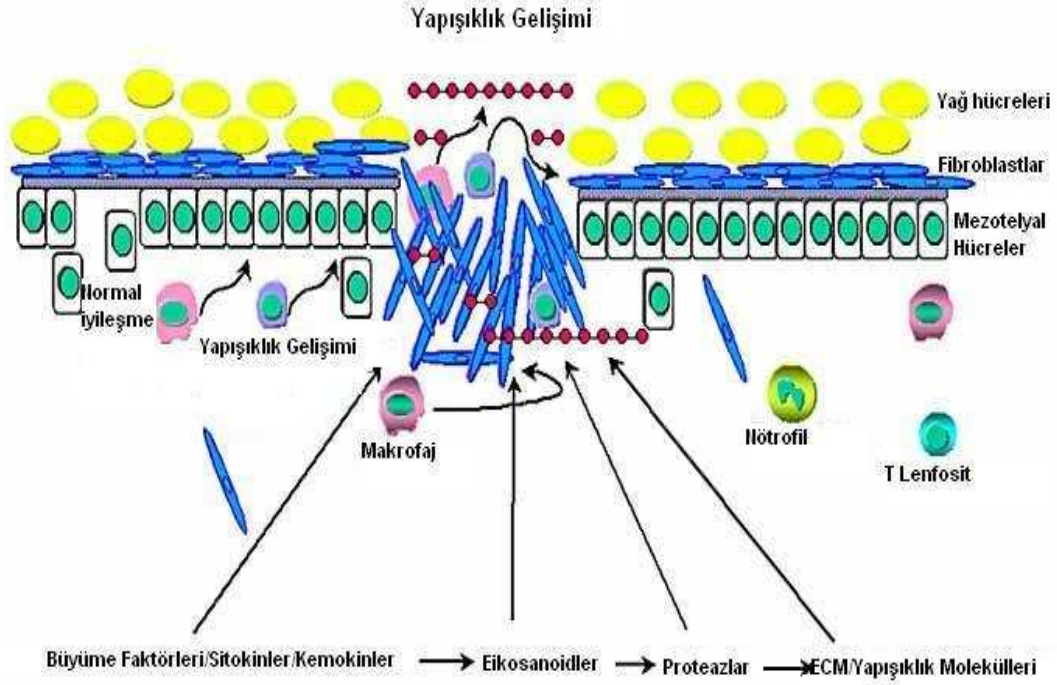
Doku yeniden modellenmesi ve fibrozis indüksiyonu; sadece fibroblastın kemotatik ihtiyacının yükseltilmesi ve ECM proteinlerinin artırılması tarafından değil, aynı zamanda ECM'i parçalayan proteolitik enzimlerin farklılaşmasının düzenlenmesi esnasında da oluşmaktadır. Yara tamiri işlemindeki ilk olay fibrinden zengin eksudanın geçici matrikste depolanmasıdır (32,61,67). Bu matriks; yara iyileşmesinin başlatılmasındaki anahtar elementleri içeren farklı maddeleri içerir; fakat bu matriksin çözünmesi, iyileşme sürecinin devamlılığı için gereklidir (67). Fibrinolitik sistemin ve MMP'lerin yapıtaşları, ECM proteolizi için gerekli birçok süreci düzenlemek için farklı yollarla birlikte hareket ederler (37,67).

### 3.2.4.1. Fibrinolitik Sistemin Rolü

Plazmin ECM komponentlerini parçalayan ve fibrini yıkan serin proteaz bir enzimdir. Proenzimleri tPA ve uPA olup, PAIs'in alt ünitesi olan PAI-1 tarafından inhibe edilir (37). Yara hücreleri içeren farklı hücre tipleri fibrinolitik sistemin yapıtaşlarının salınımına neden olurlar (37). Peritoneal küçük yara deliklerinde makrofajlar tPA, PAI-1 ve onların reseptörlerini üretir, fakat karın içinde fibrinolitik aktiviteye asıl katılımcı mezotelyal hücre olarak ortaya çıkar (32,33). Mezotelyal hücreler temel olarak fibrinolizis aktivatörlerini salarlar; zıt olarak onların inhibitörleri farklı dokular içinde geniş bir şekilde dağıtılmıştır (32,33). Gen hedefleme yöntemiyle yara iyileşmesini de içeren fizyolojik ve patolojik olaylardaki fibrinolitik yapıtaşlarının rollerini destekleyen önemli kanıtlar elde edilmiştir. Plazminojen eksikliği zarar görmüş keratinosit migrasyonuna bağlı olarak kısmi bir şekilde geciken yara iyileşmesi ile birlikte sıkı trombozise neden olur. Plazminojen ve fibrinojenin birlikte eksikliği, fibrinojenin hücrel çevreden atılması, plazminojen eksikliği ile alakalı hasarı azaltır ve iyileşmeyi düzgünleştirir (75,76). Vitronektin yetmezliği durumunda uPA ve tPA aktivitesinde bir artış gözlenir (30). Ek olarak, tPA bağlayan anexin II heterotetrameri (AII<sub>t</sub>), plasminojen ve plasmin, plasminojenin plasmine tPA bağımlı olarak dönüşümünü uyarır ve AII<sub>t</sub> endotelyal hücrelerin ekstrasellüler yüzeylerindeki plasminojen için anahtar fizyolojik reseptördür (30) (Şekil-4).

Doku travması, iskemi ve enfeksiyon gibi yapışıklık gelişiminin insidasyonunu arttıran olaylar, tPA aktivitesindeki hızlı düşüş nedeniyle indirgenmiş peritoneal fibrinolitik aktivite ve operasyon sonrası oluşan PAI-1 üretimindeki artış ile ilişkilidir (32,77). PAI-1'in salınımının artması ve azalmış tPA aktivitesi

adezyolizden sonraki yapışıklıkların yeniden oluşumundaki artmış insidansı açıklayabilir (30).



**Şekil-5:** Büyüme faktörleri, sitokiller, kemokinler, eikosanoidler, proteazlar ve yapışıklık molekülleri tarafından düzenlenen fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun artması sonucunda oluşan yapışıklık gelişiminin şematik gösterilmesi

### 3.2.4.2 Matriks Metalloproteinazların Rolü

Fibrinolitik sisteme ek olarak, çinko-bağımlı endopeptidaz ailesi olan MMP'lar grup olarak, yeni granülasyon dokusu ve dokunun yeniden modellenmesini kontrol eden ECM'in temel bütün yapı taşlarını parçalayabilirler. MMP ailesinin 28 üyesi tanımlanmıştır. (61,67,78). MMP'ların katalitik aktiviteleri fizyolojik inhibitörleri olan TIMP'leri (tissue inhibitör metalloproteinaz) tarafından kontrol edilir (61,79). MMP'lar; sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkileri tarafından düzenlenir. TIMP'lerinin salınımları birçok dokuda yaygındır ve MMP'ların salınımı ile koordine bir şekilde düzenlenirler. MMP'lar inaktif proenzimler olarak üretilir ve aktivasyon gereksinimi vardır. Bu da plazmin, tripsin, ve nötrofil elastaz gibi serin proteazlar ile sağlanır (61,78,79). Eksizyonel doku tamirinin; inflamasyon, granülasyon, erken doku şekillenmesi fazları esnasında MMP'ların salınımları en üst seviyeye ulaşır (80).

Peritoneal serozal yüzeylerde ve fibröz yapışıklıklarda MMP ve TIMP salınımı gösterilmiştir. Ancak fibröz yapışıklıklarda özellikle TIMP-1 seviyesi peritoneal serozal yüzeylere oranla belirgin olarak yüksek olarak tesbit edilmiştir (81). Fibröz yapışıklıklardaki bu TIMP-1 salınımının artışı, TGF- $\beta$ 1 ve integrin salınımı ile paraleldir (41,61). Salınımı kısmi olarak TGF- $\beta$  ve diğer sitokinler tarafından düzenlenen proteolitik enzimler, ECM yıkılması ve yapışıklık gelişimi üzerinde etkili olabilirler(30) (Şekil-4 ve 5).



### 3.3. Yapışıklıkların Önlenmesi İçin Strateji Ve Yöntemler

Postoperatif cerrahi yapışıklık gelişimini azaltmak gerekliliği aşikardır. A.B.D’de her yıl 440.000’den fazla abdomiopelvik peritoneal adezyoliz gerçekleştirilmekte ve bu da hastalar için yüksek sağlık riski oluşturmakta, 1.2 milyon dolardan fazla maliyete yol açmaktadır (6). Yapışıklığa yatkınlık çeşitli kişisel faktörlere bağlıdır, örneğin; beslenmeye, DM gibi hastalıklar, lökosit ve fibroblast fonksiyonlarını bozan çeşitli infeksiyöz durumlar yapışıklık oluşumunu etkilemektedir (6).

Yapışıklık önlemek için etkili metodları araştırmada, ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini engellemek için çeşitli klinik teknikler ve ajanlar geliştirildi. Yapışıklığı engellemede temel yaklaşımlar; uygun cerrahi teknik, intraabdominal yapılara yönelik travmanın azaltılması, yapışıklıkları önlemeye yönelik maddeleri içermektedir (82). Cerrahi sonrası yapışıklıklar yalnızca birbirine temas eden iki yüzeyin her ikisinin de cerrahi sırasında travmatize olmasıyla oluşur. Peritoneal travmayı en aza indiren yaklaşımlar ve yabancı cisimlerin karın içi boşluğa girişini engelleyen metotlar yapışıklık gelişimini azaltabilir. Diğer efektif yaklaşımlar; ciddi travmayı önlemek için barsakların nazik şekilde tutulması, dokuların devamlı nemli tutulması, gereksiz diseksiyonlardan kaçınılması ve serozal yaralanmaları azaltmak için mikro ve atravmatik malzemelerin kullanılmasını içermektedir. Destekleyici tedavi iki ana kategoriye ayrılmaktadır; yapışıklık oluşumuna yol açan inflamatuvar hadiseyi bozan ilaçların uygulanması ve yara iyileşmesinin erken safasında bariyer yöntemler ile serozal yüzeylerin temasının engellenmesidir (83).

### **3.3.1. Cerrahi Teknikler**

Cerrahi teknikler ile yapışıklık oluşumu arasındaki ilişkiler Tablo 1’de gösterilmiştir (6).

Tablo-1 Cerrahi teknikler

- 
1. Doku hasarı
  2. Peritona konan dikişler
  3. Yabancı Materyal
  4. Spançlar
  5. İntraperitoneal Kan Depozitleri
  6. Minimal İnvaziv Cerrahi
- 

#### **3.3.1.1 Doku Hasarı**

Cerrahi sırasında periton; ezilme, termal, elektrik, lazer, mekanik, hipoksik ve strangülasyon hasarına yatkındır ve bu durum yüzeyel mezotelyal tabakanın hasarlanmasına neden olur. Alttaki bağ doku ve ilişkili mikrovasküler yapıların bozulması inflamatuvar cevaba yol açar, fibrinolitik aktiviteyi baskılar ve yapışıklık oluşumuna neden olur. Cerrahlar gerek laparotomi gerekse laparaskopi esnasında atravmatik, yumuşak ve kanamasız prensiplere uymalı, serozal bütünlüğü bozan ve vasküler travmaya yol açan ekartör ve klemler diseksiyonu düşünülmeyen dokulara yerleştirilmemelidir (6).

#### **3.3.1.2 Peritona konan dikişler**

Birçok deneysel çalışmada peritona konan dikişlerin yapışıklık gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (84). Peritoneal defektin dikilmesi ya da greftlenmesi iskemi,

devaskularizasyon, ve nekrozu arttırmakta ve azalmış fibrinolitik aktiviteye neden olarak yapışıklık oluşumunu arttırmaktadır (85). Dikiş materyallerinin varlığı değişik derecelerde yabancı cisim reaksiyonlarına neden olur. Örgülü dikiş materyalleri monoflaman sütürlerle kıyaslandığında mikroskopik düzeyde gözenekler içerdiğinden bakteriler için barınak oluşturmakta ve enfeksiyona yol açabilmektedirler. Katgut sütürler hızlıca absorbe edilmekte, önemli doku reaksiyonlarına neden olmakta iken monoflaman poliglikolik asit deriveleri ve sentetik monoflamanlar daha az doku reaksiyonuna neden olmaktadır (6). Yapılan bazı çalışmalarda ikinci bakı laparoskopi ile değerlendirilen laparotomi kesisindeki pariyetal peritonun dikilmesi veya dikilmemesi durumunda yara iyileşmesi ve komplikasyonlar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak günümüzdeki veriler peritonun kapatılmamasını desteklemektedir. Peritoneal kapama iskemi ve yapışıklık gelişimini uyarmaktadır. Özellikle intraperitoneal bakteriyel kontaminasyon veya enfeksiyon varlığında ameliyat sonrası peritoneal yapışıklık ile sonuçlanabileceğinden dolayı abdominal yaraların peritoneal kapatılmasından kaçınılmalıdır. Peritoneal mezotelyal hücrelerin geri büyümesi 48-72 saatte olur. Yapışıklık gelişimi için yüksek riskli alanlar omentum, peritoneal flepler ya da falsiform bağ ile kapatılabilir (86).

### **3.3.1.3.Yabancı Materyaller**

Eldiven tozu, cerrahi paketlerin tozları, dikişler ve gastrointestinal yoldan sıçrayan maddeler peritoneal inflamatuvar reaksiyona yol açar. Bu inflamatuvar yanıt yapışıklık gelişimini multipl yabancı cisim granülomlarıyla potansiyalize eder. Tozsuz eldiven kullanmak tozla indüklenen yapışıklık oluşumunu önleyecektir. İlginç olarak, tozlu eldivenler yıkandığında toz granüllerinin kümelenmesine öncülük ederek hassas doku reaksiyonu oluşturur (87).

#### **3.3.1.4 Spançlar**

Peritoneal boşluktaki yapışıklık gelişimi ve spanç kullanımı arasında bir ilişki olduğu farkedilmiştir. Spançların ıslatılması yeni yapışıklık gelişmesini önlemek için uygulanmaktadır, ancak bu tekniğin faydalarına dair tartışmalar mevcuttur. Barsağın operatif alanın dışına çıkarılması gerektiğinde atravmatik bir paket kullanılması, seroza hasarını azaltabilir (23).

#### **3.3.1.5 İntraperitoneal Kan Depozitleri**

Intraperitoneal kan depozitlerinin varlığında yapışıklıkların artması hala tartışmalıdır. Hayvan modellerinde büyük pıhtılar yapışıklık üretir, ancak küçük pıhtılar peritoneal hasar yoksa yapışıklık üretimine neden olmaz (88). Hemostaz gereklidir ve kan yıkama solüsyonuyla ortamdan uzaklaştırılır. Eğer iğne uçlu koter ile yeterli hemostaz sağlanamazsa, doku strangülasyonunu önleme düşüncesiyle en ince sentetik dikişler kullanılmalıdır (6).

#### **3.3.1.6 Minimal İnvaziv Cerrahi**

Yeni gelişen yapışıklıkların laparotomi olmuş hastalarda daha sık olmasından beri; minimal invaziv/laparoskopik cerrahi teknikleri kullanmak yapışıklığı önlemede çözüm için cesaretlendirici olabilir. Laparoskopiyle yapışıklık gelişimi tekrar oluşabilir ve laparoskopinin mikrocerrahi adezyolize üstün olduğu gösterilmemiştir (6).

### 3.3.2. Farmakolojik Destekleyici Tedavi

Farmakolojik ajanlar (Tablo2) inflamatuvar hadisenin ve/veya yapışıklık gelişiminin (koagülasyon, fibrin depolanması gibi) çeşitli etkilerine ve basamaklarına uygulanabilir. Bazı engeller, ilaçların yapışıklık önlenmesinde kullanılmadan önce baskın gelmektedir. İlk olarak iskemik bölgeler yapışıklık gelişimi için eğilimlidir ancak, kan akımı yoktur ve bu yüzden sistemik ilaç yararlanımı yoktur. İkincisi; peritoneal membran aşırı bir hızlı absorpsiyon mekanizmasına sahiptir, bunu da periton içine uygulanan ajanların etkinliğini ve yarılanma ömrünü sınırlandırarak yapar. Üçüncüsü; herhangi bir yapışıklık önleyici ajan yapışıklık gelişimine ve normal olmayan yara iyileşmesine karşı spesifik olarak etki etmek zorundadır; bu yapışıklık gelişimi ve normal iyileşme aşamaları ile aynı basamakları kullanır (eksudasyon, koagülasyon, fibrin depozisyonu ve fibroblastik aktivite ve proliferasyon) (82).

Tablo-2 İlaçlar

- 
1. NSAID
  2. Kortikosteroidler
  3. Antihistaminikler
  4. Progesteron/Östrojen
  5. Antikoagulanlar
  6. Fibrinolitikler
  7. Antibiyotikler
-

### **3.3.2.1. Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAID)**

NSAID'lar siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araziidonik asit metabolizmasını bozar, prostaglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. NSAID'lar prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek, damarsal geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar. NSAID'lar birçok hayvan modelinde peritoneal yapışıklık gelişimini azaltmıştır (82,89).

### **3.3.2.2. Glikokortikoid ve Antihistaminik Tedavi**

Kortikosteroid tedavisi damarsal geçirgenliği ve sitokinlerle kemokinlerin serbestlenmesini azaltarak inflamatuvar yanıtı zayıflatır. Bu tedavide karışık sonuçlarla karşılaşılır (82). Deksametazon, hidrokortizon ve prednizolon gibi kortikosteroidler yalnız ve prometazin gibi antihistaminiklerle birlikte intraperitoneal uygulanmış ve yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (6). Sıklıkla kortikosteroidlerle birlikte kullanılan antihistaminikler, fibroblast proliferasyonunu inhibe eder. İmmünoşüpresyon ve gecikmiş yara iyileşmesiyle başlatılan potansiyel yan etkiler (enfeksiyon, insizyonel herni ve yara ayrılması gibi) göstermektedir ki; bu ajanlar oldukça dikkatli kullanılmalıdır (6,82,88).

### **3.3.2.4. Progesteron/Östrojen**

Progesteron hayvan modellerinde azalmış bir yapışıklık gelişimini gösterir. İnsan çalışmalarında bu bulguyu onaylamak mümkün olmadığı gibi gerek intraperitoneal gerekse intramusküler Medroksiprogesteron Asetat kullanılması ile yapışıklık gelişiminin arttığı görüldü. Östrojen hayvan modellerinde artmış yapışıklık

ile ilişkili olarak bulunmuş ve hayvan çalışmalarında yağ nekrozu ve fibrotik değişiklikler, anöstrojenik deneklerde daha az görülmüştür (6).

#### **3.3.2.4. Antikoagülanlar**

Heparin sülfat, fibrin pıhtılaşmasını inhibe ederek karın içi yapışıklığı azaltır. Ancak heparinin bu kullanımı beklenmeyen kanamalar ve gecikmiş yara iyileşmesiyle birlikte (90). Düşük molekül ağırlıklı heparinin intraabdominal uygulanması yapışıklık gelişimini azaltır ve heparin gibi hemoraji ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olmaz (90).

#### **3.3.2.5. Fibrinolitikler**

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açar, bununla beraber; rekombinant tPA (rtPA) lokal olarak uygulandığında hayvan modellerinde komplikasyon oranlarını arttırmadan yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (88,91). Cerrahi sonrası yapışıklık profilaksisinde umut verici bir yaklaşım tPA kullanımıyla tanımlanmıştır. rtPA'nın etkinliği rekombinant DNA teknikleriyle tPA üretimi ile hayvan çalışmalarında tekrarlayan yapışıklık gelişimi araştırılmıştır. Azalmış plazminojen aktivatör aktivitesinin yapışıklık gelişiminde muhtemel patojenik faktör olduğuna inanılmaktadır. Deney modellerinde bu aktivite; termal veya mekanik travma, iskemi ve yapışıklık gelişimine öncülük ettiği bilinen inflamatuvar faktörlerin varlığında azalır. Bununla beraber rtPA uygulanması bir tavşan modelinde çalışıldığında yapışıklık gelişiminin azaltılmasında başarılı olmuştur. Devam eden araştırmalar; insan deneklerde rtPA kullanımının güvenilirliği ve etkinliğini ortaya koymalıdır. Klinik ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler gösteriyor ki; güven, etkinlik ve ameliyat sonrası yapışıklık gelişim problemi ortadan kaldırılmaksızın, tüm bu yaklaşımlar yüksek maliyet oranı ile birlikte olup, yalnızca sınırlı başarıya sahiptir (6,21,91).

### **3.3.2.6. Antibiyotikler**

Geniş-spektrumlu antibiyotikler ameliyat sonrası infeksiyon ve yapışıklık gelişimine karşı profilaktik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. İntra-abdominal yıkama sıvısındaki antibiyotikler aslında yapışıklık gelişimine yol açar ve yapışıklık önlenmesinde tek ajan olarak önerilmemektedirler (6).

### **3.3.3. Adjuvan Bariyer Tedavisi**

Yapışıklık önlenmesi için kullanılan bariyerler temel olarak 2 ana gruba ayrılırlar: makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler (Tablo 3). Geçmiş yıllarda her iki tip bariyer de yapışıklık önlenmesinde gerçek bir ilerleme göstermiştir (6,89). İdeal bariyer, güvenli ve efektif olmanın yanında non-inflamatuvar, non-immünojenik, yeni mezotelyal hücrelerin gelişimi süresince sütür veya stapler olmayan yerde kalan, kanın varlığında aktif kalan ve tamamen biyolojik olarak indirgenebilir olmalıdır. Ek olarak; iyileşmeyi engellememeli, infeksiyonu artırmamalı ve yeni yapışıklıklara neden olmamalıdır (6).



### Tablo-3 Bariyerler

#### Solüsyonlar

---

1. Kristaloidler
  2. %32 Dextran 70
  3. Hyaluronik Asit
  4. HA-PBS/ Sepracoat
  5. Karboximetilsellüloze
- 

#### KatıBariyerler

- 1.Otolog Peritoneal transplantlar
  2. PTFE (Gore-Tex)
  3. Okside Rejenere Selüloz (ORC) (Interceed)
  4. HA-CMC (Seprafilm)
- 

### **3.3.3.1 Bariyer Solüsyonları**

#### **3.3.3.1.1. Kristaloidler**

Peritoneal boşluktan su ve elektrolit Emilimi hızlıdır, 500 ml'ye kadar olan isoosmolar sodyum klorid 24 saatten daha az bir sürede emilir (6). Çünkü peritoneal yüzeyde yeni mezotelyal hücreler oluşumu 5-8 gün sürer, fibrin depozisyonu ve yapışıklık gelişimi aşamalarından önce kristaloid bir solüsyon absorbe edilmiş olmalıdır. İntraperitoneal kristaloid yüklenmesinin yapışıklık gelişimini engellemesi beklenmez. Çalışmalar kristaloid yüklemesi alan hastaların yaklaşık %80'inde tekrar yapışıklık gelişimi olduğunu göstermiştir (23,92).

Cerrahi sonrası peritoneal boşluk asidiktir ve cerrahide kullanılan yıkama solüsyonu verilmesi düşünülebilir (23). Ringer laktat güvenli, ucuz, kolay ulaşılabilir ve normal tuza göre daha yüksek etki kapasitesine sahiptir. İntraperitoneal Ringer

laktat yüklenmesi hayvan modellerinde yapışıklık gelişimini azatlığı gösterilmiştir (93,94). Etki mekanizması açık değildir. Ancak karın içi boşlukta büyük hacimde ringer laktat varlığında peritoneal yüzeyleri ayırır ve yapışıklık gelişimini önler. Ayrıca ringer laktatın yeni oluşmuş fibrin eksüdatını da temizlemesi muhtemeldir. İlk fibrin, fibrinoliz veya absorpsiyonla ortadan kalkmamışsa inflamatuvar bir yanıt üretir, fibroblast proliferasyonu olur ve yapışıklık gelişimi oluşur. Ringer laktatın etkinliği klinik olarak ispatlanabilmiş değildir (95).

#### **3.3.3.1.2. %32 Dextran 70**

Yapışıklık önlenmesinde %32 dextran 70 sık kullanılan bir solüsyondur. Dextran solüsyonuyla intraabdominal organların yüzdürülmesi peritoneal yüzeylerde mekanik bir ayrılmaya sebep olur (89). Dilüsyon süresince, dextran lokal fibrin konsantrasyonunu azaltır, lokal plazminojen aktivatörlerini hazırlar ve yapışıklık moleküllerinin polimorfonükleer nötrofil salınımını engeller. Dextran solüsyonu yavaşça emilir ve sıvı karın boşluğuna yönlendirilir. Bu ayrıca pıhtı oluşumunu da azaltır (6). İlk gözlemleri takip eden çalışmalar, yapışıklıklarda bir azalma göstermiştir. Bununla beraber, asit, kilo alımı, plevral effüzyon, labial ödem, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve ne kadar nadir de olsa DIC ve anafilaksi gibi anlamlı yan etkiler tespit edilmiştir (89).

#### **3.3.3.1.3. Hyaluronik Asit (HA):**

HA ekstraselüler matriksin ana elemanı olup doğal bir glikozaminogliklan'dır. Bağ dokusunda, deride, kıkırdakta, vitröz sıvıda ve sinoviyal sıvıda bulunur. HA non-immünojen, non-toksik ve doğal bioabsorbabl'dır (7). Karboksimetilselüloz gibi fizyolojik pH'ta negatif yüklenir ve serbest olarak çözünebilir (23). HA serozal yüzeyleri kaplar ve serozal yüzeyleri kuruluktan ve diğer tip doku hasarlarından korur (95,96).

#### **3.3.3.1.4. HA ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar (HA-PBS)**

HA yapışıklık gelişimini önlemek için PBS ile makromoleküler bir solüsyonda birleştirilir ve buna Sepracoat® (Genzyme, Cambridge, Mass) adı verilir. HA-PBS intraoperatif olarak diseksiyona başlamadan önce uygulanır ve travmadan sonra peritoneal yüzeylerin ayrılmasından ziyade; indirekt cerrahi travmadan korumak için kullanılır (97). Hayvan modellerinde bu solüsyon serozal hasarı, inflamasyonu ve cerrahi sonrası yapışıklıkları azalttığı gözlenmiştir (97). Laparotomi ile jinekolojik pelvik yaklaşımlarda multipl travmatize edilen hastalar üzerinde HA-PBS denenmiş ve yeni yapışıklık oluşum insidansını, boyutunu ve şiddetini anlamlı ve güvenli olarak azalttığı tesbit edilmiştir (57).

#### **3.3.3.1.5. Karboksimetilselüloz:**

Karboksimetilselüloz bir selüloz derivativesidir. Glikosidik hidroksil gruplarının karboksimetilasyonu polimeri hidrofilik yapar. Fizyolojik pH'ta negatif yüklenir ve serbestçe çözünebilir. Karboksimetilselüloz yüzeylerin ayrılması yoluyla iş görür bunu da travmatize peritoneal yaprakların ayrı iyileşmesini sağlayarak yapışıklık gelişimini azaltır (23,95).

#### **3.3.3.2. Katı Bariyerler**

##### **3.3.3.2.1. Otolog Peritoneal Transplantlar**

Deneysel çalışmalarda; paryetal peritondaki lezyonların mikrocerrahi yoluyla otolog peritoneal transplantlarla kapatmak şiddetli yapışıklık oluşumunu önleyebileceği gösterilmiştir (98). Visseral peritoneal yapışıklıkların otolog peritoneal transplantlar kullanılarak uterin serozanın yaralanması durumunda daha anlamlı düşüşler görülmüştür. Bu da, jinekolojik cerrahi sonrası visseral peritondaki yaralanmadan dolayı yapışıklık gelişim riski, paryetal peritondakine göre daha fazla

olduğunu göstermektedir. Visseral periton genellikle cerrahinin sonlanmasıyla, hem otolog peritoneal greftlerle hem de sentetik bariyerle kaplanabilir (98).

### **3.3.2.2.2. Sentetik Katı Bariyerler**

Doğal ve sentetik greft materyallerinin bir çoğu travmatize yüzeylerde yapışıklık gelişimini önlemek için kullanılmaktadır. Doğal materyaller; periton, omentum, HA, yağ, amnion zarıdır (29). Sentetik materyaller; polivinil alkol film ve tantalum kağıdı olup geçmişte kullanılmıştır (6). Son zamanlarda ilgi; doku yüzeylerini ayırmak için cerrahi sonunda travmatize dokuya mekanik bariyerler konulmasına odaklandı. Bu sentetik bariyerler; Gelfilm®, Gelfoam®, Surgicell®, Silastic®, politetrafloretillen meşleri (PTFE, Gore-Tex®), Interceed (TC7) ® ve Seprafilm®-sodyum hyaluronat ve karboksimetilselüloz kimyasal olarak üretilmiş biyolojik olarak kendi kendine eriyebilen membran (HA-CMC)'lardır(29).

#### **3.3.3.2.2.1. Gore-tex**

Genişletilmiş PTFE non-reaktif, anti-trombojenik, non-toksik sentetik üretim olup hücrel transmigasyon ve doku yapışmasını inhibe eden gözenekleri vardır. Travmatize olmuş dokuya uygulandığında yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (99). Bir PTFE bariyeri doku hasarının tipine veya hemostaz sağlanmış olmasına bakılmaksızın yapışıklık gelişimini önler. Genişletilmiş PTFE'nin postmiyomektomi yapışıklıklarını ve pelvik yan duvar yapışıklıklarını azalttığı gösterilmiştir (100).

PTFE'nin laparoskopide kullanımı kolay değildir (95). PTFE'nin ayrıca fizyolojik ve non-absorbable bir alanda tutulması gerekmektedir. Bundan dolayı hem sürekli olarak bu yerde bırakılmalıdır hem de cerrahi olarak çıkarılmalıdır. PTFE en az reaksiyona sebep olan polimerlerden biridir ve peritonda morfolojik değişikliklere az yol açar ya da yol açmaz ve in-vivo birkaç yıldan sonra bile kimyasal ve biyolojik

bozulmaya karşı koyar. PTFE ayrıca kardiyovasküler cerrahide de başarıyla kullanılmıştır, burada perikardiyal yama olarak kullanılarak minimal yapışıklık gelişimi ve minimal yabancı cisim reaksiyonu gibi istenen sonuçlar elde edilmiştir (95,99).

#### **3.3.3.2.2.2. Interceed:**

Okside Rejenere Selüloz (ORC) hem hayvan hem de insan çalışmalarında peritoneal yüzeyleri ayırarak ve aralarında bariyer oluşturarak yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir. ORC'nun yapışıklık gelişimini önlemenin ötesinde ince cerrahi teknik elde etmeyi sağladığı görülmektedir. ORC yüzey alanını ve yapışıklık gelişimini %20 oranında azaltır. Peritoneal bir yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir (82). ORC laparoskopiyle kolaylıkla uygulanabilir, organ sınırlarını takip eder ve tespit edilmeye ihtiyaç duyulmaz (6).

ORC peritoneal yüzeye uygulanmadan önce tam bir hemostazın sağlanması gereklidir, nitekim intraperitoneal kan varlığı etkisini azaltır (101). Klinik gözlemler göstermektedir ki; ORC konduğu esnadaki küçük miktardaki kanama, materyalin büzülmesine neden olmaktadır. Fibroblastlar pıhtılaşmış kanın kenarlarında ortaya çıkar ve kollajen birikimiyle vasküler proliferasyon ortaya çıkarırlar (23). Bu da yapışıklık bariyeri olmaksızın yapışıklık görülmesini açıklar. ORC bariyerlerinin etkinliğini en fazla yapmanın en önemli adımları; periton içi sıvıları temizlemek, yeterli hemostaz elde edildiğinden emin olmak için operatif alanı araştırmak ve yeterli büyüklükte bir ORC parçasını kullanmaktır. Hemostaz yeterince sağlanamadığında ORC siyaha veya kahve-siyah renge döner. Bu tür olgularda materyal alınmış olmalı, hemostaz sağlanmalı ve yeni bir ORC parçası uygulanmalıdır (23,89). ORC; ameliyat sonrası yapışıklıkların insidansını,

büyükliğini ve şiddetini azaltır, ancak önlemez. “Interceed” ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azaltmada önemli bir rol oynar(6).

### **3.3.3.2.2.3. Seprafilm (HA-CMC)**

HA-CMC; ameliyat sonrası şiddetli yapışıklıkların önlenmesinde kullanılan non-toksik, non-immünojenik, biyolojik olarak uyumlu bir maddedir. Uygulandıktan yaklaşık 24 saat sonra hidrofilik jel haline gelir ve hasarlı dokuyu yeni mezotelyal hücrelerin oluşumu sırasında 7 gün boyunca koruyan bir tabaka sağlar. ORC gibi HA komponenti de vücuttan 28 gün içinde temizlenir; daha az temizlenen ise CMC komponentidir. “Interceed”den farklı olarak HA-CMC kan varlığında kullanılabilir (102). HA-CMC; insizyon hattındaki ameliyat sonrası yapışıklık insidansını %50’den fazla azalttığı gözlenmiştir. Laparotomi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında ise yapışıklık oranı %40’ın altında olarak tespit edilmiştir. HA-CMC’ye cevap veren hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ayrıca daha hafif şiddette yapışıklıklara sahip olduğu gözlenmiştir. Omentum, mide, ince barsak , karın duvarı ve dalakla ilişkili kesiye bağlı yapışıklıkların en önemli sebebi orta hat insizyonu olup HA-CMC uygulanan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. HA-CMC ile tedavi edilen hastalarda yüksek bir pulmoner emboli ve intraperitoneal apse tespit edilmiştir ancak, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (58,83). Bu komplikasyonların mekanizmaları bilinmemektedir. HA ve CMC’nin temizlenmesindeki relatif değişiklikler film fragmentasyonuna ve artmış emboliye ve apse riskine neden olabileceği belirtilmiştir (23).

### 3.4. MMC, BAL ve HYLAN GF- 20 HAKKINDA GENEL BİLGİLER

#### 3.4.1 MİTOMYCİN C (MMC)

MMC, *Streptomyces cuspidatus*'tan üretilmiştir ve başlangıçta aminoglikozid antibiyotik gibi kullanılmış, 1983'den beri de antineoplastik ajan olarak insanlarda güvenle kullanılmaktadır (103). Alkilleyici ajan gibi davranarak DNA çapraz-bağlarını kırmak yolu ile ve yüksek konsantrasyonlarda protein ve RNA sentezini inhibe ederek antineoplastik etki göstermektedir (104). Genitoüriner sistemin transisyonel tümörleri ve yaygın adenokarsinomların tedavisi için geleneksel olarak kullanılan sistemik bir kemoterapötik ilaçtır (105).

MMC'nin en iyi bilinen etkilerinden biri fibroblast proliferasyonunu inhibe etmesidir (106). Son 20 yıldır MMC'nin skar dokusunu azaltabilme yeteneği araştırılmaktadır ve bu özelliğini fibroblast proliferasyonunu engellemek yolu ile göstermekte olduğu bildirilmektedir (103). İnsan fibroblast kültürlerinde MMC'nin düşük konsantrasyonlarda antiproliferatif etkisi ortaya çıkarken bu hücrelere karşı öldürücü etkileri yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkar (103).

MMC göz cerrahide rutin olarak kullanılmaktadır. Otolaringolojik yaklaşımlarda; nazolakrimal kanal tıkanıklığının engellenmesi, üst solunum yolu darlığının engellenmesi, dış kulak yolunda skar gelişiminin önlenmesi ve laringotrakeal rekonstriksiyon için MMC kullanıldığı rapor edilmiştir (107). MMC insanlarda topikal olarak güvenle kullanılmıştır. Trabekülotomi, strabismus cerrahisi, dacriyosistorinostomi açılması ve optik sinir dekompresyonu gibi oftalmolojik cerrahi işlemlerde başarı ile kullanılmıştır (103).

Anıl Çubukçu ve ark yaptıkları bir çalışmada 0.5-1 mg/kg dozunda MMC'ın intraperitoneal olarak kullanımı ile yapışıklık gelişimini etkili oranda azalttığı

gösterilmiştir (6). Ayrıca adezyolizis yapılan ratlarda da yapışıklığın yeniden oluşumu MMC kullanımı ile etkili bir şekilde azalmıştır (108).

### **3.4.2. BAL**

Bal çok eski çağlardan bu yana güvenilirlikle kullanılan bir ajandır. Steril olup hem Gram (+) hemde Gram (-) bakterilerin üremesini engeller (109). Çünkü çeşitli kimyasal aktif ajanlardan oluşmuştur. Aynı zamanda higroskopisite (sıvı emen özellik), düşük pH ve hipertonsite gibi fiziksel özellikleri hızlı yara iyileştirme etkisinden sorumlu tutulmaktadır (109-111). Bal; antifungal, sitostatik, anti inflamatuvar etkiler ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olması gibi geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir (13,112,113). Hatta bazı çalışmalarda antitümoral ve antimetastatik özellikleri olduğu da gösterilmiştir (113-115). İçerdiği kafeik asit, benzoik asit ve esterleri, fenolik asit ve esterleri, flavanoid glikonlar, balmumu, inhibin ve katalaz yara iyileşmesini hızlandırıcı etkiden sorumlu olabilir. Bu komponentlerden inhibin ve katalazın epitelyal büyümede etkisi gösterilmiştir (109-111,116).

Balın bir başka özelliği de onun spesifik fiziksel nitelikleridir. Bunlardan üçü dikkate değerdir. Higroskopisite, hipertonsite ve düşük pH. Higroskopi ödemi azaltır ve yaranın derinleşmesini önleyen akışkan bir bariyer oluşturur (110). Diğer taraftan hipertonsite antibakterial ve antifungal özelliklerden sorumludur (117).

Erhan Aysan ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada intraperitoneal olarak uygulanan balın ameliyat sonrası yapışıklıkları anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (13).



### 3.4.3. HYLAN-GF 20

HA yapısında tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukoronik asit üniteleri bulunan doğal bir glikozaminogliklan'dır (7). Ekstraselüler matriksin ana maddesi olup; bağ dokusunda, deride, kıkırdakta, vitröz sıvıda ve sinoviyal sıvıda bulunur. HA non-immünojen, non-toksik ve doğal biyolojik olarak emilebilirdir. Karboksimetilselüloz gibi fizyolojik pH'ta negatif yüklü olur ve serbest olarak çözünebilir (23). HA serozal yüzeyleri kaplar ve serozal yüzeyleri kuruluştan ve diğer tip doku hasarlarından korur (95,96).

Hyaluronik asitin ECM'i stabilize edici etkisi bulunmaktadır. Karın boşluğuna konulan HA muhtemelen periton sıvısı ile aynı şekilde emilmekte ve endojen HA ile aynı şekilde yıkılmaktadır (118). HA periton dahil olmak üzere pek çok dokuda aşırı bağ dokusu gelişimine neden olmadan iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Organların, intraperitoneal olarak uygulanan HA solüsyonu içinde yüzmeleri ve HA'in organ yüzeylerini kaplayıcı özelliğinin yapışıklıkları önleyici etkisinde rol aldığı düşünülmektedir (118,119). Bunların yanı sıra HA makrofaj, lenfosit, ve nötrofil kümelenmesini de azaltmaktadır. HA'in peritoneal yapışıklıklar dışında subkütan doku, kemik, tendon, ve gözde de yapışıklığı azalttığı bilinmektedir (119).

Hylan GF-20 ortopedik cerrahide eklem içi yapışıklıkları azaltmaya ve eklem yüzeylerindeki kayganlığı arttırmaya yönelik olarak kullanılan bir sıvı bazlı hyalüronik asit türevidir (8,9). Reijnen ve arkadaşları, %0.4'lük hyalüronik asit solüsyonlarının ratlarda postoperatif adezyon gelişimini anlamlı oranda azalttığını göstermişlerdir (118). Hylan GF-20 ile yapılan bazı çalışmalarda da benzer şekilde yapışıklık gelişiminin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (10,11).

Bazı çalışmalarda Hylan GF-20, Mitomycin C ve Bal'ın intraperitoneal olarak yalnız uygulandığında, laparatomize ratlarda adezyon gelişimini anlamlı

oranda azaltıkları gösterilmiştir, fakat yapışıklık gelişimini tamamen engellemek mümkün olmamıştır.

Bu deneysel çalışmanın amacı Mitomycin C ile Hylan GF-20, Mitomycin C ile Bal ve Hylan GF-20 ile Bal kombinasyonlarının laparatomize ratlarda yapışıklık oluşması üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

## 4.GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1 Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurulun onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 70 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar beşerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç ve susuz bırakıldı.

### 4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler herbiri on rattan oluşan yedi gruba ayrıldı:

**Grup 1:** Kontrol grubu; Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal 5 ml %0,9 NaCl solusyonu uygulanan grup,

**Grup 2:** Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal 1 mg/kg Mitomycin-C 5 ml %0.9 NaCl içinde uygulanan grup,

**Grup 3:** Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal Hylan GF-20 (%4 luk solusyonunda 1 cc dozunda) uygulanan grup,

**Grup 4:** Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve bu alanın üzerini kaplayacak şekilde bire bir oranında %0.9 NaCl ile dilüe edilmiş bal solusyonundan 2 ml intraperitoneal uygulanan grup (ilk etapta Erhan Aysan ve arkadaşlarının uyguladığı şekilde saf bal solusyonundan 5 ml intraperitoneal uygulandı fakat tüm ratların uygulamadan kısa bir süre sonra ölmesi üzerine bu ratlar çalışma dışı bırakılıp bu gruba yukarıdaki şekilde uygulama yapıldı ve ratların yaşadığı gözlenerek deneye bu şekilde devam edildi)

**Grup 5:** Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal 1mg/kg Mitomycin-C 5 ml %0.9 NaCl içinde + Hylan GF-20 (%4 luk solusyonunda 1 cc dozunda) uygulanan grup,

**Grup 6:** Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal 1mg/kg Mitomycin-C 5 ml %0.9 NaCl içinde + abrazyon oluşturulan alanın üzerini kaplayacak şekilde birebir oranında %0.9 NaCl ile dilüe edilmiş bal solusyonundan 2 ml intraperitoneal uygulanan grup,

**Grup 7:** Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal Hylan GF-20 (%4 luk solusyonunda 1 cc dozunda) ve abrazyon oluşturulan alanın üzerini kaplayacak şekilde birebir oranında %0.9 NaCl ile dilüe edilmiş bal solusyonundan 2 ml intraperitoneal uygulanan grup.

### **4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem**

Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0.25ml/100 gr vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml konsantrasyonunda Ketamin HCL (Ketalar® Flakon, Eczacıbaşı) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCL (Rhompon® Flakon, Bayer) ratların sağ arka bacağından intramuskuler olarak uygulandı. Anesteziden sonra karın traşları yapılarak hayvanlarda operasyon sahası %10 Povidon İodine ile temizlendi. Yalnızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü.

Karında 4 cm'lik vertikal orta hat insizyonu yapılarak cilt, cilt altı, linea alba, ve periton açıldı ve çekum çıkarıldı, 1 cm<sup>2</sup> serozal alan peteşiyal kanamalar belirene kadar spanç ile fırçalanarak abrazyon yapıldı. Ayrıca abrazyon oluşturulan çekumun karşı tarafındaki abdominal duvarın sağ tarafına fırçalama yöntemi ile tekrar 1 cm<sup>2</sup>'lik peritoneal abrazyon oluşturuldu.

Yukarıda belirtilen şekilde ajanlar intraperitoneal olarak uygulandıktan sonra batın periton, cilt altı ve cilt birlikte 4/0 ipek sütürlerle devamlı olacak şekilde kapatıldı.

#### 4.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Operasyondan 7 gün sonra genel anestezi altında, grupları bilmeyen ayrı bir cerrah tarafından her iki kosta yayının altından olacak şekilde ters U kesi ile batın açıldı ve ciddiyetine göre adezyonlar 4 grupta skorlandırıldı (Tablo 4) (120).

Tablo 4. Yapışıklıkların skorlandırılması

0	Yapışıklık yok
1	İnce, avasküler, künt diseksiyonla kolayca açılır
2	Sınırlı damarlanma, agresif künt diseksiyonla açılır
3	İyi damarlanmış keskin diseksiyonla açılır

Çalışma sonucunda her grupta elde edilen yapışıklık skorları arasındaki farklar, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama değer  $\pm$  Standart Sapma (S.S.) olarak verildi. Verilerin analizi Windows için SPSS ver. 11.0 programı kullanılarak yapıldı. p değeri  $<0,05$  olanlar anlamlı, p değeri  $<0,001$  olanlar yüksek anlamlı olarak kabul edildi.

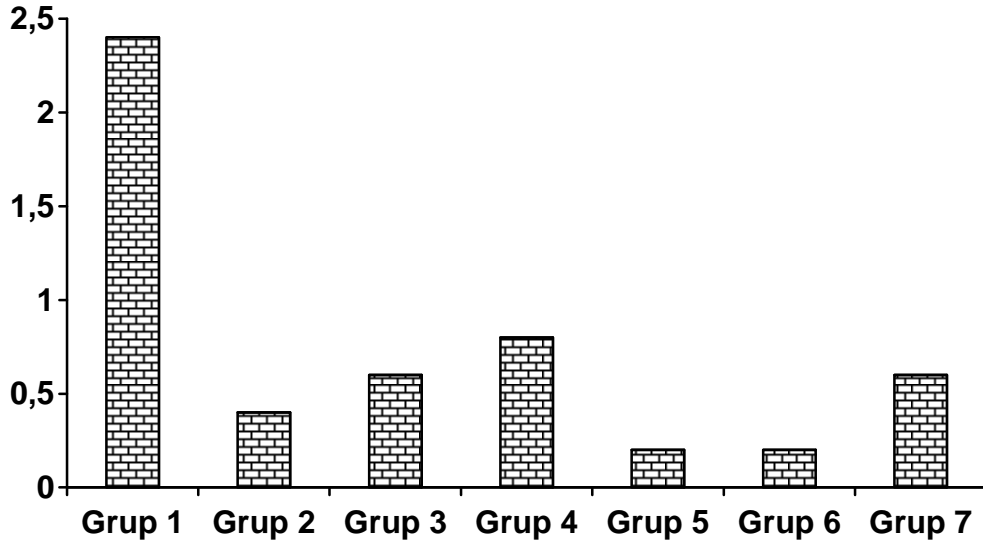
## 5.BULGULAR

Yapışıklık gelişimi yönünden grupların yapışıklık skorları Tablo-5 de, yapışıklık skor ortalama değerleri Şekil-6 da, yapışıklık ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel değerlendirilmesi ise Tablo-6 da görülmektedir.

**Tablo-5:** Yapışıklık skorlarının gruplara göre dağılımı

Yapışıklık Skorları	0	1	2	3
<b>Grup 1 (n=10)</b>	0	1	4	5
<b>Grup 2 (n=10)</b>	6	4	0	0
<b>Grup 3 (n=10)</b>	5	4	1	0
<b>Grup 4 (n=10)</b>	4	4	2	0
<b>Grup 5 (n=10)</b>	8	2	0	0
<b>Grup 6 (n=10)</b>	8	2	0	0
<b>Grup 7 (n=10)</b>	5	4	1	0

Tablo-5 de görüldüğü gibi, Grup 1’de yapışıklık skoru 0 olan hiç rat yokken, yapışıklık skoru 1 olan 1 rat, 2 olan 4 rat, 3 olan 5 rat vardı (Şekil-7). Grup 2’de, yapışıklık skoru 0 olan 6 rat, 1 olan 4 rat varken, yapışıklık skoru 3 olan hiç rat yoktu (Şekil-8). Grup 3’de, yapışıklık skoru 0 olan 5 rat, 1 olan 4 rat, 2 olan 1 rat varken, yapışıklık skoru 3 olan hiç rat yoktu(Şekil-9). Grup 4’de, yapışıklık skoru 0 olan 4 rat, 1 olan 4 rat, 2 olan 2 rat varken, yapışıklık skoru 3 olan hiç rat yoktu. Grup 5’de, yapışıklık skoru 0 olan 8 rat, 1 olan 2 rat varken, yapışıklık skoru 2 ve 3 olan hiç rat yoktu. Grup 6’da, adezyon skoru 0 olan 8 rat, 1 olan 2 rat varken, adezyon skoru 2 ve 3 olan hiç rat yoktu. Grup 7’de yapışıklık skoru 0 olan 5 rat, 1 olan 4 rat, 2 olan 1 rat varken, yapışıklık skoru 3 olan hiç rat yoktu.



**Şekil-6:** Yapışıklık skoru ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil-6'da da görüldüğü gibi, yapışıklık skoru ortalama değeri Grup 1'de;en yüksek, Grup5 ve Grup 6'da ise en düşük olarak bulundu.

**Tablo-6:** Grupların yapışıklık skor ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup7
<b>Grup 1</b>	p<0.001	p<0.001	p=0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
<b>Grup 2</b>		p>0.5	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.5
<b>Grup 3</b>			p>0.5	p>0.05	p>0.05	p=1.0
<b>Grup 4</b>				p>0.05	p>0.05	p>0.5
<b>Grup 5</b>					p=1.0	p>0.05
<b>Grup 6</b>						p>0.05

Yapışıklık gelişimi skoru açısından kontrol grubu ile intraperitoneal ilaç uygulanan gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek anlamlı derecede fark vardı (Tablo-6). Buna göre Mitomycin C, Hylan GF-20, Bal, MitomycinC+Hylan GF-20, Mitomycin C+Bal, Hylan GF-20+Bal uygulanan ratlarda yapışıklık gelişimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmaktaydı.

Yapışıklık gelişimi skoru açısından tekli gruplar (Mitomycin C, Hylan GF-20, Bal) kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p>0.5$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.5$ ) (Tablo-6). Buna göre adezyon oluşumunu engelleyici etkisi bakımından tekli grupların birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Yapışıklık gelişimi skoru açısından Mitomycin C ile; Mitomycin C + Hylan GF-20 ve Mitomycin C + Bal kombinasyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ) (Tablo-6). Buna göre Mitomycin C' nin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkisini, Bal veya HylanGF-20 kombinasyonu arttırmamıştır.

Yapışıklık gelişimi skoru açısından Bal ile; Mitomycin C+ Bal ve Hylan GF-20 + Bal kombinasyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p>0.5$ ) (Tablo-6). Buna göre Bal'ın yapışıklık gelişimini azaltıcı etkisini Mitomycin C veya Hylan GF-20 kombinasyonu arttırmamıştır.

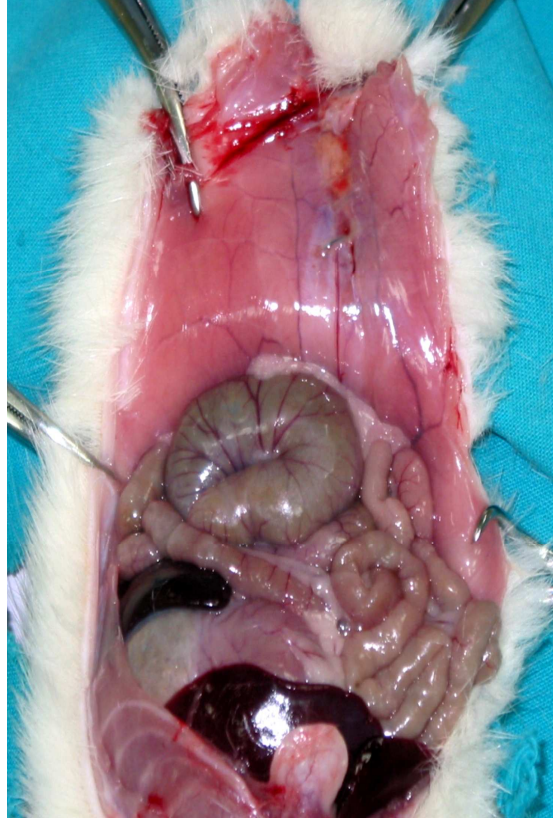
Yapışıklık gelişimi skoru açısından Hylan GF-20 ile; Mitomycin C + Hylan GF-20 ve Hylan GF-20+Bal kombinasyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=1.0$ ) ( Tablo-6). Buna göre Hylan GF-20'nin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkisini Mitomycin C veya Bal kombinasyonu arttırmamıştır.



Kombine gruplar (Mitomycin C + Hylan GF-20, Mitomycin C + Bal ve Hylan GF-20 + Bal) kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=1.0$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ) (Tablo-6). Buna göre Mitomycin C + Hylan GF-20, Mitomycin C + Bal ve Hylan GF-20 + Bal kombinasyonlarının yapışıklık gelişimini azaltıcı etkileri açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur.



**Şekil-7:**Yapışıklık skoru 3 olan bir rattaki yapışıklıkların görünümü (Grup 1'e ait).



**Şekil-8:** Yapışıklık skoru 0 olan bir rattın görünümü (Grup 2'ye ait).



**Şekil-9:** Yapışıklık skoru 1 olan bir rattın görünümü (Grup 3'e ait)

## 6.TARTIŞMA

İnsanlarda, intraabdominal girişimlerin oluşumundan beri amliyat sonrası yapışıklık gelişimi bir problem olmuştur. Yapışıklık gelişimini önlemek için kullanılan çeşitli cerrahi sonrası araçlarının gelişimiyle birlikte cerrahi enstrumentasyon ve tekniklerindeki büyük gelişmelere rağmen bu gün hala karın içi yapışıklıklar büyük bir klinik kaygı olarak kalmaktadır.

Yapışıklıklar; infertilite oluşumunda, kronik abdominal/pelvik ağrı ve barsak tıkanıklığında anahtar etkiye sahiptirler ve bu organların en önemli fizyolojik fonksiyonlarını bozan ve çoğunlukla ameliyat sonrası oluşan bir morbidite sorunudur. Yapışıklık ile ilişkili komplikasyonlara maruz olmayan hastalar için tekrar operasyon gerekliliği durumunda yapışıklık varlığı operasyon zamanını uzatabilir, veya barsak, mesane, kan damarları ve diğer bölgelerdeki yapışıklıklara bağlı yaralanma riskini artırır.

Geçen 20 yıl boyunca abdominal/pelvik cerrahiye maruz kalan hastalardaki klinik gözlemlerde; batın içi yapışıklık gelişiminin hastaların %60 ile %100'ünde görüldüğü tahmin edilmiş ve onaylanmıştır. Ayrıca bu gözlemler yapışıklık gelişiminin tekrarlama oranı ve cerrahinin sıklığı arasındaki karşılıklı ilişkiyi de ortaya çıkarmıştır. Cerrahi sayısındaki artış ile yapışıklık gelişiminde de artış görülmektedir (30).

Fibröz yapışıklıklar, peritonun yaralanmaya cevabının bir sonucu olarak gelişir. Periton bir kimyasal maddeye, iskemiye veya mekanik travmaya maruz kaldığında inflamatuvar bir reaksiyon başlar. Mast hücrelerinin yıkılması ve vazoaktif aminlerin salınması kan damarlarının permeabilitesini artırır ve zengin bir eksüda salınmasını uyarır. Koagulum oluşumunu, fibrin ve fibrin ağı oluşumu takip eder. Bu fibrin makrofajlar, fibroblastlar ve mezenkimal hücrelerle kaplanır ve granulasyon

dokusu gelişir. Peritoneal fibrinolizis aktivitesi olmadığı zaman fibrin çözülemez. Üç günden uzun süre çözülmeyen fibrinöz yapışıklıklarda fibroblastik dönüşüm ve peritoneal yapışıklık gelişimi ile sonuçlanır(91).

Adezyon gelişimini önlemek için yapılan bütün büyük girişimler 1942 yılında 5 başlık altında toplandı ve bunlar hala günümüzdeki araştırmaların temelini oluşturmaktadır (12). Bu girişimler:

1. Başlangıçtaki peritoneal hasarı önlemek ya da sınırlandırmak;
2. Seröz eksudanın koagülasyonunu önlemek;
3. Biriken fibrini uzaklaştırmak ya da eritmek;
4. Yeni mezotelyal hücreler oluşana kadar fibrin kaplı peritoneal yüzeylerin birbirine olan temasını engellemek
5. Fibroblastik proliferasyonun inhibisyonunu sağlamak.

Yapışıklıkları önlemek için bugüne kadar birçok ajan denenmiştir. Bunların başlıcaları; farmakolojik ajanlar (NSAID, kortikosteroidler, antihistaminikler, progesteron/östrojen, antikoagulan, fibrinolitik, antibiyotik) ve peritoneal bariyerlerdir (6). Devam eden çalışma ve gelişmelere rağmen en iyi ihtimalle yapışıklık gelişiminin insidansını düşürülmüş ancak yapışıklık gelişimi tamamen engellenememiştir.

MMC, *Streptomyces cuspidatus*'tan üretilmiştir ve başlangıçta aminoglikozid antibiyotik gibi kullanılmış, 1983'den beri de antineoplastik ajan olarak insanlarda güvenle kullanılmaktadır (103). Alkilleyici ajan gibi davranarak DNA çapraz-bağlarını kırmak yolu ile ve yüksek konsantrasyonlarda protein ve RNA sentezini inhibe ederek antineoplastik etki göstermektedir (104).

MMC'nin en iyi bilinen etkilerinden biri fibroblast proliferasyonunu inhibe etmesidir (106). Son 20 yıldır MMC'nin skar dokusunu azaltabilme yeteneği

araştırılmaktadır ve bu özelliğini fibroblast proliferasyonunu engellemek yolu ile göstermektedir (103). İnsan fibroblast kültürlerinde MMC'nin düşük konsantrasyonlarda antiproliferatif etkisi ortaya çıkarken bu hücrelere karşı öldürücü etkileri yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır (103).

Çalışmamızda laparatomize ratlarda intraperitoneal MMC kullanımı ile yapışıklık gelişimi kontrol grubuna göre yüksek anlamlı oranda azaldığını bulduk ( $p<0.001$ ) (Tablo-6). Bu bulgularımız Anıl Çubukçu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile de uygunluk göstermektedir (6). Yapılan diğer bir çalışmada da yapışıklık oluşturulan ratlarda adezyolizis sonrası yapışıklık tekrar gelişiminin MMC kullanımı ile etkili bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (108).

HA yapısında tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukoronik asit üniteleri bulunan doğal bir glikozaminoglikan'dır (7). Ekstraselüler matriksin major bir komponenti olup; bağ dokusunda, deride, kıkırdakta, vitröz sıvıda ve sinoviyal sıvıda bulunur. HA non-immünojen, non-toksik ve doğal bioabsorbabl'dır. Karboksimetilselüloz gibi fizyolojik pH'ta negatif yüklenir ve serbest olarak çözünebilir (23). HA serozal yüzeyleri kaplar ve serozal yüzeyleri kuruluştan ve diğer tip doku hasarlarından korur (95,96).

HA periton dahil olmak üzere pek çok dokuda aşırı bağ dokusu gelişimine neden olmadan iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Organların, intraperitoneal olarak uygulanan HA solüsyonu içinde yüzmeleri ve HA'in organ yüzeylerini kaplayıcı özelliğinin yapışıklığı önleyici etkisinde rol aldığı düşünülmektedir (118,119). Reijnen ve arkadaşları %0.4'lük hyalüronik asit solüsyonlarının ratlarda ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini anlamlı oranda azalttıklarını göstermişlerdir(118).

Ayşe Filiz Avşar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Hylan GF-20'nin intraperitoneal kullanımı ile yapışıklıkları anlamlı oranda azalttıklarını

göstermişlerdir(10). Yine Faruk Aytekin ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada da Hylan GF-20'nin ameliyat sonrası yapışıklıkları anlamlı oranda azalttıkları gösterilmiştir(11).

Çalışmamızda laparatomize ratlarda intraperitoneal Hylan GF-20 kullanımı ile yapışıklık gelişimi kontrol grubuna göre yüksek anlamlı oranda azaldığını bulduk ( $p<0.001$ ) (Tablo-6). Bu bulgularımız Hylan GF-20 ile yapılan diğer çalışmalar ile uygunluk göstermektedir (10,11).

Bal çok eski çağlardan bu yana güvenilirlikle kullanılan bir ajandır. Balın higroskopisite, düşük pH ve hipertonsite gibi fiziksel özellikleri hızlı yara iyileştirme etkisinden sorumlu tutulmaktadır (109-111). Bal; antifungal, sitostatik, anti inflamatuvar etkiler ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olması gibi geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir (13,112,113). Hatta bazı çalışmalarda antitümoral ve antimetastatik özellikleri olduğu da gösterilmiştir(113-115). İçerdiği kafeik asit, benzoik asit ve esterleri, fenolik asit ve esterleri, flavanoid glyconlar, balmumu, inhibin ve katalaz yara iyileşmesini hızlandırıcı etkiden sorumlu olabilir. Bu komponentlerden inhibin ve katalazın epitelyal büyümede etkisi gösterilmiştir (109-111,116).

Erhan Aysan ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada intraperitoneal olarak uygulanan balın postoperatif yapışıklıkları anlamlı oranda azalttıkları gösterilmiştir (13). Balın fiziksel özellikleri (özellikle hipertonsite) den dolayı geç emilmesi ve bu nedenle yüzeyler arasındaki mekanik teması engellemesi ve peritoneal hasarı takiben hızlı bir iyileşme süreci sağlamasından dolayı ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini anlamlı oranda azalttıkları öne sürülmüştür (13).

Çalışmamızda laparatomize ratlarda intraperitoneal bal kullanımı ile yapışıklık gelişimini kontrol grubuna göre yüksek anlamlı oranda azaldığını bulduk

( $p<0.001$ ) (Tablo-6). Bu bulgularımız Erhan Aysan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uygunluk göstermektedir(13). Erhan Aysan ve arkadaşları 5 ml saf bal solusyonunu intraperitoneal olarak uygulamış ve adezyon gelişiminin anlamlı oranda azaldığını gözlemlemişlerdir (13). Bizim çalışmamızda ilk etapta 5 ml saf bal solusyonu intraperitoneal olarak uygulandı. Ancak uygulamadan kısa bir süre sonra bütün ratların öldüğü görüldü. Ratların ölüm sebebi olarak; balın higroskopik ve hipertonic özelliğine bağlı olarak damar içinden peritoneal boşluğa sıvı çekilmesi ve uygulanan bal miktarında ratların ölümünde etkili olabileceği düşünüldü. Ölen ratlar çalışma dışı bırakılarak çalışmamıza bire bir oranında %0.9 NaCl ile dilüe edilmiş bal solusyonundan 2 ml intraperitoneal olarak uygulandı ve hiç ölen rat olmaması üzerine çalışmamıza bu şekilde devam edildi.

Mitomycin C, Hylan GF-20 ve Bal yalnız başlarına kullanılmaları ile yapışıklık gelişimi anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiş ancak adezyon gelişimi tamamen engellenememiştir. Kombinasyonlarının ek yararı olup olmayacağı düşüncesinden hareketle laparatomize ratlarda Mitomycin C + Hylan GF-20, Mitomycin C + Bal ve Hylan GF-20 + Bal kombinasyonlarının yapışıklık gelişimi üzerine olan etkilerini araştırdık. Kontrol grubuna kıyasla kombine gruplar yapışıklık gelişimini istatistiksel olarak anlamlı oranda azaltmaktadır (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo-6).

Tek başına Mitomycin C kullanımı; Mitomycin C + Hylan GF-20 ve Mitomycin C + Bal kombinasyonları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ) (Tablo-6). Buna göre Mitomycin C'nin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkisi Hylan GF-20 veya Bal kombinasyonu ile arttırılamamıştır. Dolayısıyla Mitomycin C'ye Hylan GF-20 veya Bal eklenmesi

yapışıklık gelişimini engellemesi açısından tek başına kullanılmasına bir üstünlük sağlamamaktadır.

Benzer şekilde tek başına Bal kullanımı; Mitomycin C+ Bal ve Hylan GF-20 + Bal kombinasyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p>0.5$ ) (Tablo-6). Buna göre Bal'ın yapışıklık gelişimini azaltıcı etkisini Mitomycin C veya Hylan GF-20 kombinasyonu arttırmamıştır. Dolayısıyla Bal'a Mitomycin C veya Hylan GF-20 eklenmesi yapışıklık gelişimini engellemesi açısından tek başına kullanmasına bir üstünlük sağlamadığı gözlenmiştir.

Yine tek başına Hylan GF-20 kullanımı; Mitomycin C + Hylan GF-20 ve Hylan GF-20+Bal kombinasyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=1.0$ ) (Tablo-6). Buna göre Hylan GF-20'nin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkisini Mitomycin C veya Bal kombinasyonu arttırmamıştır. Dolayısıyla Hylan GF-20'ye Mitomycin C veya Bal eklenmesi yapışıklık gelişimini engellemesi açısından tek başına kullanmasına bir üstünlük sağlamamaktadır.

Yapışıklık gelişimini azaltıcı etkileri bakımından tekli gruplar (Mitomycin C, Hylan GF-20, Bal) kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla  $p>0.5$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.5$ ) (Tablo-6). Buna göre yapışıklık gelişimini engelleyici etkisi bakımından tekli grupların birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Kombine gruplar (Mitomycin C + Hylan GF-20, Mitomycin C + Bal ve Hylan GF-20 + Bal) kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla  $p=1.0$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ) (Tablo-6). Buna göre Mitomycin C + Hylan GF-20, Mitomycin C + Bal ve Hylan GF-20 + Bal



kombinasyonlarının yapışıklık gelişimini azaltıcı etkileri açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Sonuç olarak Mitomycin C, Hylan GF-20 ve Bal kullanımı laparotomize ratlarda yapışıklık gelişimini azaltmaktadır. Ancak bunların kendi aralarında kombine edilmeleri yapışıklık gelişimini azaltıcı etkilerine bir katkı sağlamamıştır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg.* 1982;69:241-243,
2. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72:60-63.
3. Soo KC, Davidson T, Parker M, Paterson I, Paterson A. Intestinal obstruction in patients with gynaecological malignancies. *Ann Acad Med .* 1988;17:72-75.
4. Cunanan RG Jr, Courey NG, Lippes J. Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:589-591.
5. Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1991;3:369-374.
6. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001;18:260-273.
7. Lundorff P, van Geldorp H, Tronstad SE, Lalos O, Larsson B, Johns DB, diZerega GS. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum Reprod.* 2001;16:1982-1988.
8. Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:16-18.
9. Kahan A, Llew PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003;70:276-281.
10. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, Topaloglu S, Vatansev H, Belviranli M. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106:50-54.
11. Aytakin FO, Tekin K, Kabay B, Erdem E, Erbis H, Ozden A. Role of a hyaluronic-acid derivative in preventing surgical adhesions and abscesses related to dropped bile and gallstones in an experimental model. *Am J Surg.* 2004;188:288-293.
12. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN, Ozkan S, Ercin C. An experimental study evaluating the effect of Mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res.* 2001;96:163-166.
13. Aysan E, Ayar E, Aren A, Cifter C. The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:152-155.
14. DeSimone JM, Meguid MM, Kurzer M, Westervelt J. Indomethacin decreases carrageenan-induced peritoneal adhesions. *Surgery.* 1988;104:788-795.
15. Ellis H. Wound repair. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann R Coll Surg Engl.* 1978;60:219-221.
16. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;133:497-511.
17. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg.* 1998 ;186:1-9.

18. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Br J Surg.* 1998;85:1294-1298.
19. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:1396-1403.
20. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl.* 1997;5-9.
21. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993;75:147-153.
22. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999;353:1476-1480.
23. 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;77:671-688
24. Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. *Eur J Surg Suppl.* 1997;579:43-45.
25. Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg.* 1978; 187:189-193.
26. Stovall TG, Elder RF, Ling FW. Predictors of pelvic adhesions. *J Reprod Med.* 1989;34:345-348.
27. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg.* 1965;52:471-476.
28. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol.* 1987;70:225-228.
29. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med.* 1992;37:107-121
30. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Front Biosci.* 2002;7:91-115.
31. Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *J Anat.* 1979;129:659-664.
32. Topley N, Williams JD. Effect of peritoneal dialysis on cytokine production by peritoneal cells. *Blood Purif.* 1996;14:188-197.
33. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg.* 1999; 165:1012-1019.
34. Muller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids. *J Surg Res.* 2001;96:68-74
35. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell.* 1988;53:505-518.
36. Gaffney PJ. Fibrin degradation products. A review of structures found in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:594-610.
37. Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:226-236.
38. Bennett JS. Platelet-fibrinogen interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:340-354.
39. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost.* 2001;86:189-197

40. Holly SP, Larson MK, Parise LV. Multiple roles of integrins in cell motility. *Exp Cell Res.* 2000;261:69-74.
41. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1350-1358.
42. Iwamoto R, Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor: a juxtacrine growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11:335-344.
43. Fitzpatrick FA, Soberman R. Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest.* 2001;107:1347-1351.
44. Chegini N, Rong H. Postoperative exposure to glove powders modulates production of peritoneal eicosanoids during peritoneal wound healing. *Eur J Surg.* 1999;165:698-704.
45. Douma CE, de Waart DR, Zemel D, Struijk DG, Krediet RT. Prostaglandin inhibition by intraperitoneal indomethacin has no effect on peritoneal permeability during stable CAPD. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:803-808.
46. Tager AM, Dufour JH, Goodarzi K, Bercury SD, von Andrian UH, Luster AD. BLTR mediates leukotriene B(4)-induced chemotaxis and adhesion and plays a dominant role in eosinophil accumulation in a murine model of peritonitis. *J Exp Med.* 2000;192:439-446.
47. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol.* 2001;2:108-115.
48. Horuk R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12:313-335.
49. Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol.* 2001;167:2887-2894.
50. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Strieter RM, Kunkel SL. Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) protects mice in a model of acute septic peritonitis: cross-talk between MCP-1 and leukotriene B4. *J Immunol.* 1999;163:6148-6154.
51. Steinhilber ML, Hogaboam CM, Matsukawa A, Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Chemokine C10 promotes disease resolution and survival in an experimental model of bacterial sepsis. *Infect Immun.* 2000;68:6108-6114.
52. Orlofsky A, Wu Y, Prystowsky MB. Divergent regulation of the murine CC chemokine C10 by Th(1) and Th(2) cytokines. *Cytokine.* 2000;12:220-228.
53. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Evanoff HL, Strieter RM, Kunkel SL. Expression and contribution of endogenous IL-13 in an experimental model of sepsis. *J Immunol.* 2000;164:2738-2744.
54. Kopydlowski KM, Salkowski CA, Cody MJ, van Rooijen N, Major J, Hamilton TA, Vogel SN. Regulation of macrophage chemokine expression by lipopolysaccharide in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;163:1537-44.
55. Witowski J, Thiel A, Dechend R, Dunkel K, Fouquet N, Bender TO, Langrehr JM, Gahl GM, Frei U, Jorres A. Synthesis of C-X-C and C-C chemokines by human peritoneal fibroblasts: induction by macrophage-derived cytokines. *Am J Pathol.* 2001;158:1441-1550.
56. Visser CE, Tekstra J, Brouwer-Steenbergen JJ, Tuk CW, Boorsma DM, Sampat-Sardjoeapersad SC, Meijer S, Krediet RT, Beelen RH. Chemokines produced by mesothelial cells: huGRO-alpha, IP-10, MCP-1 and RANTES. *Clin Exp Immunol.* 1998;112:270-275.

57. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril*. 1998;69:1067-1074.
58. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*. 1996;183:406-407.
59. Ishihara K, Yamaguchi Y, Okabe K, Ogawa M. Neutrophil elastase enhances macrophage production of chemokines in receptor-mediated reaction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1999;103:139-147.
60. Kurz H. Physiology of angiogenesis. *J Neurooncol*. 2000;50:17-35.
61. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen*. 1999;7:423-432.
62. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001;2:3005.
63. Wiczak HP, Grow DR, Adams LA, O'Shea DL, Reece MT. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril*. 1998;69:511-516.
64. Rout UK, Oommen K, Diamond MP. Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. *Am J Reprod Immunol*. 2000;43:299-304.
65. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2000;5:40-46.
66. Chegini N, Simms J, Williams RS, Masterson BJ. Identification of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and epidermal growth factor receptor in surgically induced pelvic adhesions in the rat and intraperitoneal adhesions in the human. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:321-327
67. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-746.
68. Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen*. 1999;7:504-510.
69. Koch RM, Roche NS, Parks WT, Ashcroft GS, Letterio JJ, Roberts AB. Incisional wound healing in transforming growth factor-beta1 null mice. *Wound Repair Regen*. 2000;8:179-191
70. Jonjic N, Peri G, Bernasconi S, Sciacca FL, Colotta F, Pelicci P, Lanfrancone L, Mantovani A. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med*. 1992;176:1165-1174.
71. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:589-598
72. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res*. 1997;70:138-143.
73. Brombacher F. The role of interleukin-13 in infectious diseases and allergy. *Bioessays*. 2000;22:646-656.

74. Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood*. 2001;97:14-32.
75. Bugge TH, Kombrinck KW, Flick MJ, Daugherty CC, Danton MJ, Degen JL. Loss of fibrinogen rescues mice from the pleiotropic effects of plasminogen deficiency. *Cell*. 1996;87:709-719.
76. Carmeliet P, Collen D. Molecular genetics of the fibrinolytic and coagulation systems in haemostasis, thrombogenesis, restenosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:118-125.
77. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998;123:539-544.
78. Ravanti L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in wound repair. *Int J Mol Med*. 2000;6:391-407.
79. Vincenti MP. The matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) genes. Transcriptional and posttranscriptional regulation, signal transduction and cell-type-specific expression. *Methods Mol Biol*. 2001;151:121-148.
80. Soo C, Shaw WW, Zhang X, Longaker MT, Howard EW, Ting K. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:638-647.
81. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Ma C, McLean F, Diamond MP, Holmdahl L, Burns J; Pritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study Group. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil Steril*. 2001;76:1212-1219.
82. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:32-39.
83. Beck DE. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:49-55.
84. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary? *Obstet Gynecol Surv*. 1994;49:817-822
85. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*. 1996;41:35-41.
86. Nygaard IE, Squatrito RC. Abdominal incisions from creation to closure. *Obstet Gynecol Surv*. 1996;51:429-436.
87. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Paillet JL, Camprodon BR, Holmdahl L, van Geldorp HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg*. 1996;223:242-248.
88. Diamond MP, Decherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery*. 1987;8:103-107.
89. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril*. 1994;61:219-235.
90. Sagol S, Ozsener S, Dincer O, Yilmaz H, Karadadas N. The effect of medroxyprogesterone acetate and heparin in the prevention of postsurgical adhesion formation in the rat uterine model. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999;25:287-293.
91. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril*. 2000 Aug;74(2):203-12.

92. Fayez JA, Mutie G, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:1184-1188.
93. Sahakian V, Rogers RG, Halme J, Hulka J. Effects of carbon dioxide-saturated normal saline and Ringer's lactate on postsurgical adhesion formation in the rabbit. *Obstet Gynecol.* 1993;82:851-853.
94. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril.* 1992;57:199-201.
95. Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41:452-457
96. Urman B, Gomel V. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation and reformation in the rat model. *Fertil Steril.* 1991;56:568-570.
97. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y, Goldberg EP. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res.* 1995;59:644-652.
98. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? *Fertil Steril.* 1998;69:132-137.
99. 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;57:202-208.
100. The Surgical Membrane Study Group. Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: a multicenter clinical investigation. *Fertil Steril.* 1992;57(4):921-3.
101. Diamond MP., Linsky CB, Cunningham T, Constantine B, diZerega GS, DeCherney AH. A model for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier. *Microsurgery.* 1987;8:197-200.
102. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril.* 1996;66:904-910.
103. Aydin E, Uckan S, Ozdemir BH, Uyar P. Mitomycin C effect on fibrous adhesions of rabbit temporomandibular joint. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:672-676.
104. Arbag H, Avunduk MC, Ozer B, Ozturk K, Ulku CH. Increased expression of epidermal growth factor receptors in the tracheal epithelia after topical mitomycin-C in rabbits. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32:65-70.
105. Fattah A.H, Hamza A, GaafarA, Hamza M, Mourad Z. Inhalation mitomycin-C in management of laryngeal fibrosis: rationale, benefits, and pitfalls. *International congress series.* 2003;1240:831-837
106. Porter GT, Gadre SA, Calhoun KH. The effects of intradermal and topical mitomycin C on wound healing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:56-60.
107. Talmi YP, Orenstein A, Wolf M, Kronenberg J. Use of mitomycin C for treatment of keloid: a preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:598-601
108. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN. Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis. *Surgery.* 2002;131:81-84.

109. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg.* 1991;78:497-498.
110. Bergman A, Yanai J, Weiss J, Bell D, David MP. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *Am J Surg.* 1983;145:374-376.
111. Efem SE. Clinical observations on the wound healing properties of honey. *Br J Surg.* 1988;75:679-681.
112. Jeddar A, Kharsany A, Ramsaroop UG, Bhamjee A, Haffejee IE, Moosa A. The antibacterial action of honey. An in vitro study. *S Afr Med J.* 1985;67:257-258.
113. Rao CV, Desai D, Simi B, Kulkarni N, Amin S, Reddy BS. Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. *Cancer Res.* 1993;53:4182-4188
114. Gribel' NV, Pashinskii VG. The antitumor properties of honey. *Vopr Onkol.* 1990;36:704-709.
115. Hamzaoglu I, Saribeyoglu K, Durak H, Karahasanoglu T, Bayrak I, Altug T, Sirin F, Sariyar M. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. *Arch Surg.* 2000;135:1414-1417.
116. Efem SE, Udoh KT, Iwara CI. The antimicrobial spectrum of honey and its clinical significance. *Infection.* 1992;20:227-229.
117. Osato MS, Reddy SG, Graham DY. Osmotic effect of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 1999;44:462-464.
118. 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.
119. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau J, diZerega GS. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril.* 1997;67:553-558.
120. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg.* 1993;165:229-232.



## **8.ÖZGEÇMİŞ**

1973 yılında Malatya'da doğdum. İlk öğrenimimi Hidayet İlkokulu, orta öğrenimimi Atatürk Ortaokulu, lise eğitimimi ise Malatya Lisesinde tamamladım. 1992 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 1999 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra, Adıyaman Merkez Verem Savaş Dispanseri ve Malatya Merkez Sıtma Savaş Dispanserinde Pratisyen Hekim olarak çalıştım. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nı kazandım ve halen burada Genel Cerrahi Asistan Doktoru olarak görev yapmaktayım.