

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zeki HOŞCOŞKUN

**SEPRAFİLM® VE ICODEXTRİN'İN
İNTRAABDOMİNAL YAPIŞIKLIKLAR ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Muhammed Şaban YILMAZ

EDİRNE-2013

TEŐEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkıları olan, sayın hocalarım; Prof. Dr. Aydın Altan, Tez Yöneticisi Hocam Prof. Dr. Zeki Hoşcoşkun, Prof. Dr. İrfan Coőkun, Prof. Dr. Cengiz Erenoğlu, Doç. Dr. Ahmet Rahmi Hatipoğlu, Doç. Dr. A. Cem İbiő, Doç. Dr. Atakan Sezer, Doç. Dr. Tamer Sağıroğlu, Yrd. Doç. Dr. Doğan Albayrak'a, çalıőmalarım süresince benden yardımlarını esirgemeyen hocam tez danıőman yardımcısı Doç. Dr. Serhat Oğuz'a, Doç. Dr. Tülin Yalta, Yrd. Doç. Dr. Nuray Can ve Doç. Dr. Necdet Süt'e, tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli sevgili eőim Zeynep Yılmaz'a, tüm hayatım boyunca bana maddi manevi destek olan ve rehberlik eden sevgili babacığım Hüseyin Yılmaz'a teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PERİTONUN YAPISI VE İYİLEŞMESİ	4
PERİTONUN MAKROSKOPİK YAPISI	5
PERİTONUN MİKROSKOPİK YAPISI	5
PERİTONUN FİZYOLOJİSİ	6
PERİTONUN İYİLEŞMESİ	7
YAPIŞIKLIK OLUŞUM MEKANİZMASI	8
YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER	11
ÇALIŞMADA KULLANILAN MEKANİK BARIYERLER	14
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	21
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	32
ÖZET	34
SUMMARY	36
KAYNAKLAR	38
EKLER	

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzim
DPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
H&E	: Hematoksilen Eozin
İL-10	: İnterlökin 10
İÜ	: İnternational Ünite
LT B4	: Lökotrien B4
N	: Azot
NaCl	: Sodyum Klorür
O	: Oksijen
PAA	: Plazminojen Aktivatör Aktivitesi
PAİ	: Plazminojen Aktivatör İnhibitor
PGE2	: Prostaglandin E2
PSA	: Post Surgical Adhesion
SF	: Serum Fizyolojik
TÜTF	: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
TGF-B	: Transforming Growth Faktör - Beta

GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal operasyonlardan sonra oluşan yapışıklıklar, cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir. Cerrahide birçok yeni uygulamalara rağmen ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesi için halen etkili bir yöntem bulunmamaktadır. Yapışıklıklar nadiren konjenital olabilmektedir. Karın içi operasyon geçiren hastalarda oluşan yapışıklıkların bazı serilerde %90'larla bazı serilerde %60'larla ifade edildiği, ortalama %64-97 arasında değiştiği, açık cerrahi operasyonlar sonrası bu oranın laparoskopik girişimlere oranla yüksek olduğu görülmüştür (1,2).

Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir araştırmada, daha önce bir kez intraabdominal operasyon geçirmiş olguların %67'sinde, birden fazla operasyon geçirmiş olguların ise %93'ünde karın içi yapışıklıklara rastlandığı bildirilmiştir (3).

Farklı çalışmalarda intraabdominal cerrahi girişimlerle yapışıklık oluşumu arasındaki ilişki ortaya konmuş ve günümüzde intestinal obstrüksiyonun en önemli nedeninin daha önceden geçirilmiş operasyonlara bağlı yapışıklıklar olduğu belirtilmiştir (4,5).

Kadınlarda infertilitenin %30'undan karın içi yapışıklıkların sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Karın içi yapışıklıkların gelişmesi, rekonstruktif pelvik cerrahide başarısızlığın önde gelen nedenlerinden biridir. Kadınlarda görülen kronik pelvik ağrılarında önemli bir kısmının karın içi yapışıklıklara bağlı olabileceği görüşü birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (6-8).

Postoperatif yapışıklıklar, cerrahlar için reoperasyon durumlarında; karın içine ulaşma süresini arttırması, abdominal kavitenin eksplorasyonunu güçleştirmesi ve abdominal organların yaralanma riskini arttırması nedeni ile önemli bir sorundur. Yapışıklık oluşumu ve

komplasyonlarının tedavisinin ABD’de 1998 yılındaki maliyeti 1.6 milyar dolardır. İntraabdominal yapışıklıklara bağı oluşan komplasyonlara yönelik yalnız A.B.D’de yılda 400.000 adezyolizis operasyonu uygulanmaktadır (9-11).

Bu nedenle karın içi yapışıklıkları önlemek için birçok deneysel çalışma yapılmış, yapışıklıkları önleyici olabileceği düşünölen farklı maddeler kullanılmıştır. Aprotinin/ metilen mavisi, heparin/ hiperbarik oksijen, standart heparin/ düşük moleköl ağırlıklı heparin/ deoksiribonökleikasit, doku plazminojen aktivatörleri (DPA), sodyum karboksimetilsellöloz/ düşük moleköl ağırlıklı heparin, hyaluronik asid hydrogels, oksidize rejenere sellöloz, amnion membranı, oksidize selöloz polimeri, gore-teks cerrahi membran, fibrin glue, dekstran, hyaluronik asid-cellulose, ferrik hyaluronat gel, bal, L3 arginin, vasköler endotelial büyüme faktörü, flavonoid, metalloproteinase-9/ transformik growth faktör beta (TGF-B), pentoksifilin, karbondioksit, oktreotid, kimaz inhibitörleri, Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, antihistaminikler, vitamin A ve fosfolipidlerin etkinlikleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır (1,2,6-8,12-27).

Karboksimetilsellöloz ve icodextrin’in itraabdominal yapışıklıklar üzerine olan etkilerini ayrı ayrı araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Bu çalışmaların çoğunda karboksimetilsellöloz ve icodextrinin itraabdominal yapışıklıkları önlediğine dair sonuçlar vardır. Fakat iki etkeni birbiriyle karşılaştıran ya da iki etkenin birlikte kullanıldığı bir çalışma literatür taramasında bulunamamıştır. Bu projede deneysel olarak oluşturulmuş itraabdominal yapışıklık modelinde her iki etkenin etkilerini incelemek, birbiriyle karşılaştırmak ve birlikte uygulayarak olası olumlu veya olumsuz etkileşimlerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Karın içi ameliyatlardan sonra komplikasyon olarak karın içi yapışıklıklarla oldukça sık karşılaşılmaktadır. İntraabdominal ameliyat geçiren hastaların postmortem incelemelerinde %67 oranında karın içi yapışıklıklara rastlanmaktadır. Birden fazla karın içi operasyon geçirenlerde %93 oranında, daha önce karın içi ameliyat geçirmemiş olan hastalarda ise %28 oranında karın içi yapışıklıklara rastlanmıştır. Bunların çoğunda geçirilmiş karın içi enfeksiyon hikayesi vardır. Günümüzde antibiyotik profilaksisine bağlı intraabdominal enfeksiyon oranında azalış karın içi yapışıklık oluşumunda kısmi bir azalma sağlamıştır (3).

Operasyonlardan sonra karın içi yapışıklıkların engellenmesi yada istenmeyen etkilerinin azaltılması için antibiyotik profilaksisine önem verilmesi karın içi yapışıklık oluşumunu azaltırken, cerrahi prosedürlerin ve reoperasyonların sıklığının giderek artışının neticesinde karın içi yapışıklık ve buna bağlı komplikasyon oranları değişmemektedir (2).

Karın içi yapışıklıklar, özellikle intestinal obstrüksiyonların neden olduğu morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahların, kronik pelvik ağrılar ve infertilite nedeniyle de jinekologların karşısına sorun olarak çıkmaktadır. Tüm karın ameliyatlarının %90'dan fazlasının karın içi yapışıklıklara neden olduğu tahmin edilmektedir. Cerrahi nedenlerle hastaneye başvuran hastaların %1-3'ünde karın içi yapışıklığa bağlı obstrüksiyon tespit edilmektedir ve bunlar cerrahi departmanlarda yapılan laparatomilerin %1'ini oluşturmaktadır (28-31).

İskoç Ulusal Sağlık Servisi'nin verilerine göre 1986 yılında açık karın içi veya pelvik cerrahiye giden hastalar 10 yıl izlenmiştir. Hastaların %5,7'si hastaneye tekrar karın içi

yapışıklıkların neden olduğu problemler nedeniyle başvurmuştur. Bunların büyük çoğunluğu ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilmiştir (32).

Son on yılda yaygınlaşan laparoskopik ameliyatlara rağmen karın içi yapışıklıklar nedeniyle doktora başvuran hasta yüzdesinde beklenen azalma olmamıştır. Karnın alt kadrantlarına yapılan cerrahi girişimler karın içi yapışıklıklara bağlı ince barsak obstrüksiyonuna neden olma açısından daha ön plana çıkmaktadır. Bunun nedeni belki de cerrahi girişim sırasında daha geniş bir peritoneal alanın yaralanmasıdır (30,31).

Birçok çalışmada; ilk operasyon ile karın içi yapışıklıklara bağlı obstrüksiyon gelişmesi arasındaki süre benzerdir. Karın içi yapışıklıklara bağlı operasyon sonrası incebarsak obstrüksiyon riski ilk 3 yıl içinde %8,7 ile %53 arasında rapor edilmiştir (33).

Karın içi yapışıklık oluşumundaki preoperatif risk faktörleri; yaş, cinsiyet, fiziksel performans, yapılmış olan cerrahi girişim sayısı, cerrahi girişimin yapılacağı alan, girişimin yapılacağı intestinal segment (foregut, midgut, hindgut) ve diğer karın içi organlarla beraber genital yollara yönelik eşzamanlı girişimler olarak belirlenmiştir. Bu 7 risk faktöründen 2 ve üzerinde risk faktörünün hastada bulunması postoperatif komplikasyon oranını artırmaktadır (33).

PERİTONUN YAPISI VE İYİLEŞMESİ

Mezotel

Peritonun toplam alanı yaklaşık 1,8 m²'dir. Tek tabaka mezotelyal hücrelerden oluşmuştur. Altında destekleyici tabaka olarak oldukça vaskülarize gevşek bağ dokusu bulunur. Mezotelyal hücreler mikrovilluslar bulundurlar, bunlar mezotelyal hücrelerin yüzey alanını büyük ölçüde artırır. Mikrovillusların dansitesi, tüm periton kavitesi boyunca farklılık gösterir. Mezotelyal hücre metabolizmasındaki değişiklikler ve hücre şişmesi, bu hücre tabakası boyunca oluşan difüzyonu etkileyebilir.

Mezotelyal hücreler kubik ve yassı hücreler olmak üzere iki tiptir. Bunlardan komşu kubik hücreler arasında yarıklar vardır, peritonitte bu yarıklar arasındaki çap artar. Mezotelyal hücrelerin altında gevşek kollojen fibrillerden oluşan bir bazal membran vardır; bu membran küçük moleküllerin difüzyonuna minimal direnç gösterir. Bazal membranın üzerini örttüğü bağ dokusu içerisinde kollojen ve diğer bağ dokusu proteinleri, elastik fibriller, fibroblastlar, yağ hücreleri, mast hücreleri, endotelyal hücreler, eozinofiller, makrofajlar ve lenfositler

bulunur. Kapillerler peritoneal dōşeyici tabaka içerisinde dallanırlar ve daha kk dallara ayrılırlar. Ayrıca zengin bir lenfatik ağ bulunur (34).

Periton sıvısı; periton serozasından salgılanır, lenfatik sıvının özelliklerine sahiptir. Diyafragmatik lenfatik kanallar, periton sıvısının torasik kanal boyunca venöz dolaşıma girişı için pasaj sağlar.

PERİTONUN MAKROSKOPİK YAPISI

Periton kavitesi; mezotelyal seröz membran tarafından sınırlanan potansiyel boşluktur. Periton abdominopelvik duvarı dōşeyen ve karın içi organları saran seröz bir membrandır. Yukarıda diyafragmadan başlar, aşığıda en kaudal kısmında pelvise kadar uzanır. Periton kavitesi n tarafta, n abdominal kasların arka yüzüyle sınırlanmıştır. Arkada ise peritoneal dōşeme; aorta, vena cava, üreterler ve böbrekleri de içine alan retroperitoneal organları yüzeyel olarak örter. Anterior ve posterior periton tabakalarının tümüne pariyetal periton denir. Karın n, arka ve yan duvarlarını, diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplar. Karın içi organların ve mezenterlerin yüzeylerini kaplayan peritona visseral periton denir. Barsakları rten periton barsakların serozasıdır (35).

Pariyetal periton, visseral peritondan daha kalındır. Peritoneal dōşeme içerisinde yoğun bir şekilde incelerek dallanan, zengin bir kapiller ağa sahiptir. Bu damarsal destek pariyetal peritonun daha derin yapılardan, viabilitesi değişmeden kolaylıkla serbestleştirilmesini sağlar (35).

Peritonun genişliği vücut yüzeyine eşittir. Peritoneal kavitede yaklaşık 50 cc transüda karakterinde sıvı vardır. Periton sıvısının dansitesi 1010 g/L, protein konsantrasyonu 3 gr/dl'den az ve lökosit miktarı 3000/mm³'den azdır. Bu sıvı peritonun normal kaydırıcı fonksiyonuna yardımcıdır ve kompleman aracılıklı antibakteriyel aktivitesi ve fibrinojensiz pıhtı oluşturma yeteneği vardır. Peritoneal akış yönü pelvis tabanından ağırlıklı olarak diafragmanın alt yüzünde yer alan lenfatiklere doğrudur (36,37).

PERİTONUN MİKROSKOPİK YAPISI

Periton bir bazal membran üzerine yerleşmiş tek tabaka mezotelyal hücrelerden oluşmuştur. Bazal membranın altında ise iyi vaskularize bağ dokusu vardır. Mezotelyum kubik hücreler ve basit squamöz hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. Fibroelastik dokudan oluşan ve ince bir tabaka olan bazal membran fibroblastları, histiyositleri, mast hücrelerini ve lenfositleri içerir (36,37).

Periton hücrelerinin stoplazmalarında bol miktarda granüler endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş bir golgi cisimciğine sahip olması, peritonun en önemli fonksiyonlarından biri olan sekresyon yeteneğine işaret etmektedir. Sekrete edilen sıvının temel yapısını fosfolipitler oluşturmaktadır. Diğer komponentler albumin, globulin, kolesterol, asit fosfataz, lipoproteinler, B glukronidaz ve hyaluronik asitten oluşmaktadır. Yapısında bulunan fosfolipitlerin başlıcaları fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipitler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrattırlar. Ameliyathane lambalarının lipid peroksidasyonu yoluyla fosfolipitleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem esnasında serozal yüzeylerin kurumasiyla daha da hızlanır (38-40).

PERİTONUN FİZYOLOJİSİ

Periton tek kat halinde mezotelyal hücrelerin örttüğü, vasküler yapıdan zengin, kollojen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren konnektif doku tabakasından oluşur. Erişkin insanlarda peritonun ortalama yüzeyi 1,8 m²'dir. İnflamatuvar olaylar sonucunda (diffüz peritonit), periton kalınlığında 1 mm'lik bir artış yaklaşık 1,8 litre sıvının birikimi ile sonuçlanır (35).

Peritonun yaklaşık 1m²'lik kısmı; su, elektrolitler ve makromoleküllere karşı pasif, yarı geçirgen bir zar gibi davranır. Sıvıların peritoneal kavite ile plazma arasındaki geçişi iki yönlüdür. Küçük moleküller peritondan difüzyonla geçer. Transport daha çok pasif olmakla beraber aktif transportta vardır. Peritoneal emilim peritoneal kan akımından pek etkilenmez ise de intraabdominal basınçta artma, ısı artışı, dehidratasyon, şok, portal hipertansiyon durumlarında emilim artmaktadır (41).

Normal şartlarda periton içerisinde 50 ml'den az, protein içeriği ve yoğunluğu düşük olan, milimetreküpte 3000'in altında hücre içeren, peritoneal kavitede dinamik olarak dolaşan sıvı bulunur. İzoosmolar sıvılar 30–40 ml/saat hızla peritoneal kaviteden absorbe olurlar. Bu absorpsiyon hızı gravitasyon (postür), peritoneal sıvının tonisitesi gibi faktörler tarafından etkilenir (42-44).

Travma veya peritonit sonrası mezotelyal tabakadaki mast hücrelerinden histamin ve diğer vazoaktif aminler salınarak vasküler permeabilite artışına neden olur. Bu da periton boşluğuna proteinden zengin plazma, fibrinojen, tromboplastin ve doku plazminojeni aktive edici faktörlerin salınımına yol açar. Periton irritasyonundan sonra yapışıklık oluşumundan

sorumlu tutulan fibrinojenin fibrine dönüşümünde özellikle DPA'nın önemi büyüktür (45,46).

PERİTONUN İYİLEŞMESİ

Peritoneal kavitedeki herhangi bir inflamatuvar olay, lokal peritoneal irritasyon ve mezotel hücrelerin kaybıyla sonuçlanır. Mezotelyal döşemedeki defektin, muhtemelen komşu mezotelyal döşeyici hücrelerin 'metastazi' ile tamir edildiği düşünülmektedir. Göç eden mezotelyal hücrelerin kaynağı bilinmemektedir. Ancak olası üç kaynak öne sürülmüştür. Birincisi mezotelyal hücrelerle yer değiştiren submezotelyal kök hücreleri, ikincisi periton sıvısı içindeki monosit ve makrofajların mezotelyal hücrelere farklılaşması, üçüncüsü ise yara kenarlarındaki ya da periton sıvısı içindeki sağlam mezotelyal hücrelerin çoğalmasındır. Peritoneal defektler her yerde eş zamanlı olarak iyileşir. Büyük bir peritoneal defekt, küçük bir defekt ile aynı zamanda iyileşir (34).

Rat peritonunun normal iyileşmesinin belirlendiği çalışmalarda aşağıdaki gelişmeler meydana gelmektedir:

Doku hasarını takiben 12. saatte fibrin iğcikleri içinde çok sayıda polimorf nüveli lökosit belirlenmiştir. İkinci gün yara yüzeyi fibrin iskeletiyle desteklenen tek tabaka makrofaj buna ek olarak ilkel mezenkim hücreleri ve küçük mezotel hücre kümeleri ile örtülmüştür. Üçüncü gün ilkel mezenkimal hücre sayısı artar. Dördüncü gün birbirleriyle temas haline geçerler. Beşinci gün yara tek tabaka mezenkim hücreleriyle kaplıdır. Bazal membran ise yedinci gün parçalı iken sekizinci gün sürekli bir tabaka halini alır. Periton yaranın gerçekleştiği hemen sonra hızla iyileşmeye başlar. Hayvan modellerindeki gözlemler peritoneal iyileşme hızının peritoneal yaranın büyüklüğünden bağımsız olduğunu göstermektedir (47,48).

Normal koşullar altında sağlam mezotelyal hücreler DPA salgılayarak peritoneal boşluk içerisinde fibrinolitik aktivite gösterirler. Mezotelyal hücre hasarı ve aktif inflamasyon olduğunda plazminojen aktivatör kaybına bağlı olarak lokal fibrinolitik aktivite suprese olur (49,50).

Peritoneal iyileşmenin hızı peritoneal yaranın büyüklüğü ile ilişkisizdir. İnsanlarda da hayvan deneylerinde olduğu gibi mezotelyalizasyon tüm peritoneal yara boyunca simultane olarak başlar. 3 gün içerisinde konnektif doku hücreleri, yarayı sarar. Beşinci günden sonra submezotelyal kök hücrelerinden köken alan mezotelyal hücreler arasında tam bir devamlılık

oluşur. Sekizinci gün bazal membranın devamlılığının sağlanması ile peritoneal yara tamamen kapanmış olur (51).

Periton iyileşme peryodu dört basamak halinde özetlenebilir:

I-Peritoneal zedelenme özellikle, sekresyonu artan Prostaglandin E2 (PGE2) ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinin artışına yol açar.

II-Damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine seroanginöz, proteinden zengin bir eksuda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşır. Oluşan fibrinöz yapı zedelenme bölgesine yapışarak inflamatuvar hücrelerce infiltre edilir.

III-Normal iyileşme olursa bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri absorbe edilir. Bu absorpsiyon mekanizması mezotelyal ve submezotelyal vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. PAA inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve sekizinci günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

IV-Peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezotelyal hücre ile örtülmüş olur. İyileşme süreci tüm defekt boyunca multifokal olarak oluşur (52,53).

İNTRAABDOMİNAL YAPIŞIKLIK OLUŞUM MEKANİZMASI

Peritoneal yapışıklıkların oluşum mekanizmasında; intakt peritonun mekanik, kimyasal ve termal ajanlarla zedelenmesi, ameliyat eldivenlerinden dökülen pudra gibi yabancı cisimler, enfeksiyon gibi faktörler tarafından etkilenmesi ve iskemi gibi sebepler bulunmaktadır (54).

Peritoneal mezotelyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki konnektif dokuya zarar verici etki yapar ve burayı peritoneal sıvı ile temaslı hale getirir. Bu yaralanmalar sırasında inflamatuvar bir cevap meydana gelir. Hiperemi, sıvı eksüdasyonu, lökositlerin ve plateletlerin inflamatuvar peritoneal kaviteye göçü başlar. Bu durum peritoneal sıvıda lökotrien B4 (LTB4) ve PGE2 seviyesinin yükselmesi ve PAA inhibisyonu ile sonuçlanır. LTB4 ve PGE2 adezyogenezisi stimüle ederken, PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltmaktadır (54).

Sonuçta denge; yapışıklık oluşması lehine değişir. Peritoneal yaralanma aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olan fibrin oluşması ile sonuçlanan

pıhtılaşma yollarını aktive eder. Degradasyon gerçekleşirse rejenerasyon yapışıklık olmadan mezotelyal hücrelerce tamamlanır. Eğer fibrin yıkımı yeterli değilse bu fibrin yapışıklık oluşumu için gerekli matriksi sağlar. Fibrin üretimi fazla ise peritoneal plazminin fibrin yıkma kapasitesi aşılmış olacağından fibröz matriks oluşur. Fibrinöz eksüdatın çözülmesi yetersizse fibrinöz yapışıklıklar ilerleyerek fibröz ağ örtüsüne dönüşmektedir. Fibrösitlerin göçü ve kollojen birikimiyle bu fibrin örtüsü büyüyerek kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz yapışıklıklara dönüşür (54).

Ameliyat sırasında karın içi organlarda oluşan doku hasarı, kaba ve kötü cerrahi uygulama, vasküler hasar ve doku beslenmesinin bozulması, peritoneal ve serozal yüzeylerin tamiri, peritoneal boşlukta kan bulunması, yabancı cisimler yapışıklık oluşma potansiyelini yükselten sebepler arasında sayılmaktadırlar (54).

Deneyisel olarak yapılan hasarlarda fibrinolitik aktivite doku hasarından en az 3 gün sonra, mezotelyal bütünlüğün sağlanmasından önce bulunmuştur. Doku hasarından 8 gün sonra fibrinolitik aktivite normal değerlerinden daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Hipoksi ile birlikte fibroblastlar aracılığıyla fibröz yapışıklıklar oluşmakta ve anjiyogenez ve kollajen sentezi için bir uyarı oluşmaktadır. Tam olarak gelişen fibröz yapışıklıklar peritoneal hasarlanmadan 10 gün sonra görülür ve 2 ile 3 haftada en yüksek düzeylere ulaşmaktadır (54).

Zamanla fibröz yapışıklıklarda remodelling gelişmekte ve genellikle ilerleyici olarak fibröz yapışıklıklarda bir zayıflama oluşmaktadır. Komplikasyon olarak enterokütanöz fistül gibi karın içi kontaminasyon olan hastalarda, eğer ameliyat 10 ile 120 gün arasında yapılırsa mortalite % 20 oranında, eğer 10 günden önce ya da 120 günden sonra yapılırsa mortalite %10 oranında olmaktadır (54).

Yapışıklık oluşum patofizyolojisi daha çok karın içinde oluşan yapışıklıklar için araştırılmış olmasına rağmen, bütün cerrahi yapışıklıkların aynı patofizyolojik olaylar sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Yara iyileşmesinde önemli rolü olan fibrinin yıkımı yapımıyla birlikte ilerler. Enzimatik çözümlenmeyle gerçekleşen yıkım lokal olarak salınan fibrinolitik faktörlerle meydana gelir ve yaralanmayı takip eden günlerde yapışıklık gelişmeden süreci normale çevirir. Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma fibrinolitik aktiviteyi azaltır ve böylece yapışıklık görülme riski artar. Bu uyarılar DPA düzeyini azaltmakta ve DPA etkisini ortadan kaldıran plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) Tip1 ile Tip2'nin düzeylerini arttırmaktadır. Böylece fibrozis olmakta ve fibroblast hücreleri artmaktadır (55,56).

Peritoneal yüzeyde oluşturulan travma sonrası fibrin birikimi 12 saat içinde olmaktadır. Yeni mezotelyal hücreler, hasarlanmadan 2–3 gün sonra oluşur. Peritonun devamlılığı 7 ila 9 gün içinde normal olarak tamamlanır (57).

Ameliyat sonrası yapışıklıklar periton ya da serozanın yaralanması ve mast hücrelerinin aktivasyonu, histamin ve vazoaktif kininlerin salınımıyla olur. Bu maddeler sonucunda kapiller geçirgenlik artar ve seröanjinoz vasıfta sıvı birikimi olur. Bu sıvı emilemediği zaman komşu organlar arasında ya da peritoneal yüzey ile organlar arasında fibröz bantlar meydana gelir (58).

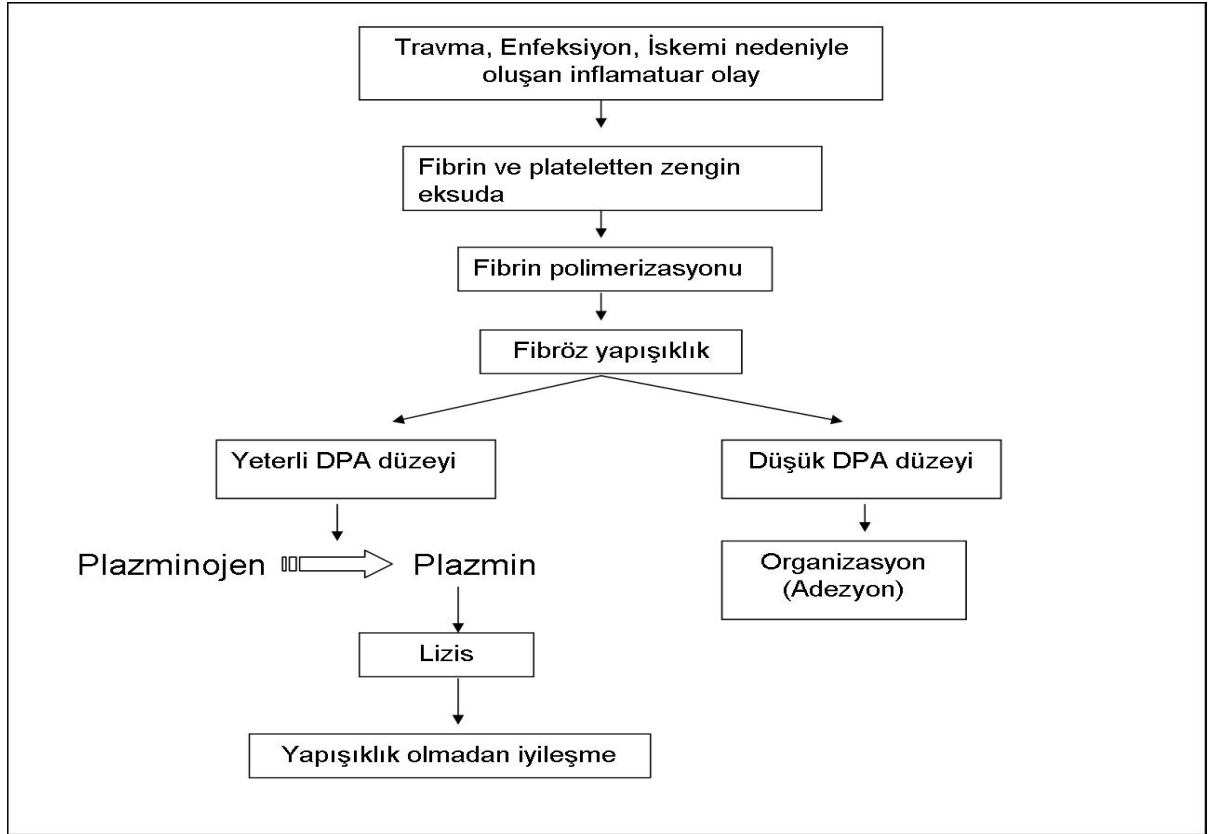
Laparoskopik total ekstraperitoneal yaklaşım ile peritonun karın duvarından diseksiyonu da karın içi yapışıklıklara neden olur. Yapışıklık oluşumu periton dokusunun kanlanmasının bozulması sonucu oluşan iskemi, inflamasyon ve baskılanmış peritoneal fibrinolitik aktivite ile açıklanır (59).

Sonuç olarak; normalde peritoneal dokular, yaralanma sonrası iyileşir ve yapışıklığa neden olmaz. Ancak bu normal dengenin bozulması ile yapışıklıklar oluşur. Travma ve inflamasyonun visseral ve parietal peritonda fibrin birikimine neden olduğu bilinmektedir. Oluşan bu fibrin tamamen emilebileceği gibi organize olup fibröz yapışıklıkların gelişimine de neden olabilir (32,60).

Normal periton fibrin depozitlerini eritip yok edebilir. Peritonun mezotelyum ve submezotelyumunda plazminojen aktivatörleri vardır ancak aktivite, peritoneal travma ile engellenir ve yapışıklık oluşumu gelişir (49,61).

Yapışıklıkların oluşumunu önleyen en önemli doğal korunma mekanizması “fibrinolitik sistem” yani DPA’dır. DPA, mezotelyal hücrelerde bol miktarda bulunan inaktif plazminojeni, aktif plazminojene çevirir. Plazmin de fibrin jel matrisin fibrine ayrılmasını sağlar ve böylece yapışıklık oluşumu engellenir. Eğer lokal fibrinolizis yeterli ise, fibrinöz yapışıklıklar erir ve normal doku iyileşmesi olur. Lokal fibrinoliz yetersiz olursa, kalıcı yapışıklıklar oluşur. Fibrinolitik aktivitenin azalması ile yapışıklığın artması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da ispatlanmıştır.

Yapışıklık oluşum mekanizması Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Yapışıklık oluşum mekanizması (62)

YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER

Yapışıklık olumunun patofizyolojisini tanımladıktan sonra patofizyolojide yer alan farklı basamaklara etkili olan tedavi yöntemleri bulunmuştur. İlk olarak 1942 yılında Boys ve Lehman (63) yapışıklıkların azaltılması için beş maddelik bir yaklaşım sunmuştur;

1. Peritoneal travmanın azaltılması ya da peritonun korunması
2. Seröz eksuda pıhtılaşmasının önlenmesi
3. Biriken fibrinlerin yıkılması
4. Mezotel regenerasyonu olana kadar yüzeylerin ayrı tutulması
5. İnflamatuvar reaksiyonun önlenmesi

Aslında 1942 yılında önerilen yaklaşımların aynı şekilde önemi devam etmektedir. Cerrahi sonrası ortaya çıkan yapışıklıkların barsak tıkanıklığı, kronik pelvik ağrılar ve infertilite, ikinci ameliyatlara gereksiniminin artması ve bunun getirdiği iş gücü ve ekonomik kayıplar gibi olumsuz etkileri vardır (64,65).

Yapışıklıkların önlenmesi için fibrinolitik ajanlar, anti-inflamatuar ajanlar, antikoagülanlar, surfaktan, antibiyotikler gibi maddelerin kullanımı üzerinde durulmuş ve birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte bu ajanların çoğunun tek başına etkinlikleri oldukça sınırlıdır (53,66).

Cerrahi Stratejiler

İdeal olarak iyi bir cerrahi teknik; olabildiğince dokuyu koruyarak (minimal invaziv), adezyojenik inflammatuar reaksiyonları başlangıçta önlemelidir. Peritoneal yüzeyler yabancı cisimler ile az karşılaşmalı, çok titiz bir hemostaz sağlanmalı, organ maniplüasyonları en az düzeye indirilmelidir. Pudrasız eldiven kullanımı, reaksiyonu az olan sütür materyalleri yapışıklık riskini azaltır (62).

Farmakolojik Stratejiler

Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçlar ya oluşturan etkenlere (enfeksiyon, endotoksin, eksüda v.s.) yada enflamatuar olaylara yöneliktir. İlaç kullanımında bazı sorunlar vardır. Etken maddenin en çok ihtiyaç olan yerde bulunması gerekir. Yapışıklığa en uygun alanlar iskemik bölgelerdir ve buralarda kan akımı azalır. Aynı zamanda periton zarının absorpsiyon gücü fazladır ve kullanılan ilaçların yarı ömrü azdır. İlacın yapışıklığa spesifik olması ve normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir (67,68).

Yapışıklıkları engellemek için kullanılan ilaçların başında nonsteroid antiinflammatuar ilaçlar gelir. Bunların arasında ibuprofen, tolmetin ve oxyphenbutazon en çok bilinenleridir. Sistemik ve intraperitoneal kullanılırlar. Antiinflammatuar ilaçlardan bir diğer grupta steroidlerdir. Klinik ve deneysel etkinliği kuşkuolu olup, yara iyileşmesini geciktirme ve immünsüpresyon gibi yan etkileri vardır (69,70).

Transforming growth factor cerrahi sonrası peritoneal yapışıklık oluşumunda önemli bir rol oynar. Medroksiprogesteron asetat, DPA, interferon, antihistaminikler, düşük molekül ağırlıklı heparin, E vitamini, transforming growht factor - beta (TGF-B), pentoxphyilin, interlökin 10 (İL-10), galaktolipid gibi birçok ajan intraperitoneal yapışıklığın oluşumunun engellenmesi amacıyla kullanılmıştır (71,72-75).

Fibrin birikintileri yapışıklık oluşumunun bir parçasıdır. Bu sebeple fibrinolitik ajanların kullanılması iyi bir fikir gibi görünmektedir. Ancak fibrinolitik kullanımı yara iyileşmesini bozarken, kanamaya da neden olabilir. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda tek doz

50.000 IU intraperitoneal streptokinaz uygulanmış, intraperitoneal tek doz 50.000 IU streptokinaz kullanımının kanama, yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlara neden olmadan yapışıklık gelişimini önlemede etkili olduğu bulunmuştur (76).

Aynı zamanda kristalloid solüsyonları da yapışıklıkların engellenmesi amacıyla kullanılabilir. Yapılan başka bir deneysel çalışmada da barsak serozal yaralanmalarında fibrin glue uygulamasının yapışıklık oluşumunu azaltmadığı gösterilmiştir (77,78).

Fiziksel Bariyerler

Yapışıklık oluşumu mekanik olarak homojendir ve hasarlı peritonun diğer peritoneal yüzeyler ve omentum ile karşılaşması sonucunda oluşur. İdeal fiziksel bariyer şu özellikleri taşımaktadır (79);

- Vücut tarafından kabul edilebilirliği yüksek olmalı
- Fibrozis oluşumunu uyarmamalı
- Yara iyileşmesini etkilememeli
- İntraabdominal yapışıklık oluşumunun başlangıç fazında stabil kalmalı ve bu fazdan sonra metabolize olmalı
- Kullanımı kolay olmalı
- Sızdıran yüzeylerde (Vücut sıvıları ve kan varlığında) etkili olabilmeli.
- Bioresorbable olmalı
- Bakteriyal çoğalmaya engel olmalı
- Pahalı olmamalı
- Laparoskopik olarak yerleştirilebilmeli

Ancak günümüzde ideal bir bariyer metodu bulunamamıştır.

Postoperatif yapışıklıkları önleyici mekanik bariyerler iki ana grupta toplanabilir (62).

- 1) Sıvı bariyerler
- 2) Membran bariyerleri
 - Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan membran
 - Politetrafloroetilenden geliştirilen membran
 - Okside edilmiş rejenere selüloz (Surgicel®)
 - N, O - carboxymethyl chitosan
 - Synvisc
 - Polyethyleneglycol/polylactic acid films

- Human amniotic membran
- Fibrin Glue (Fibrin sealant)

ÇALIŞMADA KULLANILAN MEKANİK BARIYERLER

1.Karboksimetilselüloz (Seprafilm®)

Bariyer oluşturmak için kullanılan bir ajandır. Seprafilm® absorbe edilebilir bir membran yapısındadır. İlk olarak 1996 yılında piyasaya çıkmıştır. Hyaluronik asit içerir. Bu bağ dokusu içinde, sinoviyal sıvıda ve umbilikal kordda bulunan glikozaminoglikan yapısında bir maddedir. Karboksimetilselüloz ve hyaluronik asitin kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiş bioresorbable bir membrandır. Fiziksel bir bariyer rolü görmektedir. Abdominal kaviteye yerleştirildikten sonra hızla yapışkan jel haline dönüşmektedir. Hyaluronik asit 4 hafta sonra vucuttan atılmaktayken karboksimetilselüloz daha hızlı bir şekilde vucuttan atılır (62).

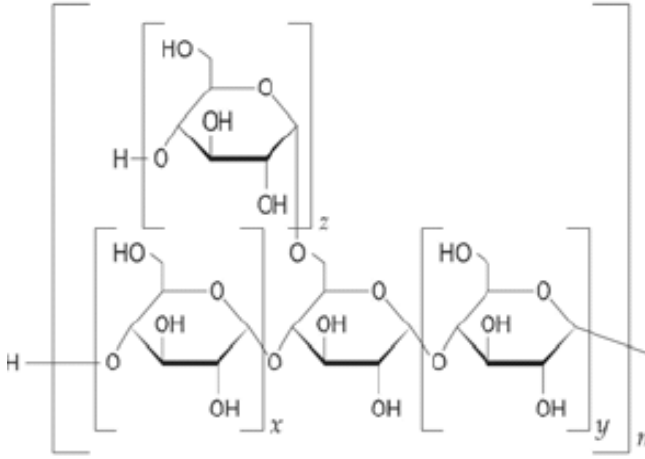
Yapılan birçok deneysel çalışmada Seprafilm® yapışıklık oluşumunu anlamlı derecede azaltmaktadır. Seprafilm® ile ilişkili olarak jinekolojik cerrahi ve genel cerrahi ile ilgili iki önemli insan çalışması yapılmıştır. Her iki çalışmada da intraabdominal yapışıklıkların azaltıldığını gösterebilmek için second-look laparoskopi yapılmıştır. Toplam 183 hastayı içeren bu çalışmalarda hastalara proktokolektomi yapılmış ve ileal J poş anastomoz ile birlikte ileostomi açılmıştır. Çalışmaların sonucunda Seprafilm® abdominal yapışıklıkları önlemede etkili olduğu bulunmuştur ve herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır (35,38,62,78).

2.Icodextrin (%4) Solüsyonu (Adept®)

Icodextrin, buğday nişastasının hidrolizi ve zar seperasyon tekniği ile parçalara ayrılmasıyla oluşan bir alfa 1- 4 işaretli glukoz polimeridir. Flotasyonla doku yüzeylerini birbirinden ayrı tutarak ameliyat alanında ve alan dışında yapışıklık gelişimine bariyer rolü ile engel olmaktadır (79).

İnvitro çalışmalarda; insan peritoneal mezotelyal hücreleri hiperozmolar periton diyaliz solüsyonu ile DPA sentezini uyararak profibrinolitik stimülasyona uğradığı gösterilmiştir. %4'lük icodextrin'in hem invivo hem de invitro çalışmalarda post surgical adhesion (PSA)' u istatistiksel olarak önlediği bildirilmiştir (80).

Icodextrin'in kimyasal yapısı Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 2. Icodextrin'in kimyasal yapısı (79)

1980'li yıllarda glukoz polimerleri periton diyalizinde ozmotik ajan olarak kullanıma girmiştir. Bu solüsyonlar serumla izo-ozmotik olup (282 mosm/kg) kolloid ozmoz yoluyla ultrafiltrasyon sağlamaktadır. İlk kez 1994'te, %7,5'lük ticari olarak üretilen icodextrin solüsyonunun; pH'sı 5.3, Na: 133 mmol/L, Cl: 97mmol/L, Ca: 1,75 mmol/L, Mg: 0,25 mmol/L'dir (79).

Peritoneal membrandan emildikten sonra, amilaz aracılığıyla 1-4 bağları hidrolize olur ve *dextrin*; *maltoz*, *izomaltoz*, *maltotrioz* ve *maltotetroz* gibi oligosakkaritlere dönüşür. Icodextrin ve metabolitleri organlarda depolanmayıp toksik etki oluşturmamaktadır. Glukoz polimerleri, değişik zincir uzunluklarındaki bağlı glukoz artıkları içeren yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritlerdir. Kimyasal bağları glukoz moleküllerinin farklı özelliklerini belirlemektedir. Hidrolize olmuş nişastanın parçalanması ile elde edilen ve 16800 D molekül ağırlığında bir glukoz polimeri olan icodextrin, ağırlıklı olarak 1- 4 glukozidik bağlar içermektedir (81-83).

Icodextrin glukoz içeren solüsyonlara oranla fagositik fonksiyonları daha az inhibe etmektedir. Glukoz bazlı solüsyonlarla karşılaştırıldığında periton proteinlerini düşük oranda glikoziller ve neticesinde peritoneal fibrozis gelişimini azaltır (84).

Laparoskopik jinekolojik cerrahi işlemlerde icodextrinin %4'lük solüsyon lavajıyla fibrozis oranının azaldığı görülmüştür (85). İntra-abdominal yapışıklıklar major karın ameliyatları sonrası çoğu olguda görülmektedir, bu durum hasta ve sağlık çalışanları için ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Icodextrin %4'lük solüsyonunun çok merkezli ARIEL (Adept Registry for Clinical Evaluation) klinik çalışmalarında rutin genel cerrahi ameliyatların da yapışıklık azaltıcı ajan olarak etkili olduğu gösterilmiştir (86).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde yapılmıştır. Projemiz Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenmiş, etik kurul yönergelerine uygun görülerek onaylanmıştır (05.04.2013 / 2013–31) (Ek 1).

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilmiş ve standart laboratuvar koşullarında ($22 \pm 0^{\circ}\text{C}$, 12 saat aydınlık/ karanlık siklusunda) tutulan, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, ortalama ağırlıkları 200 ± 20 gr arasında değişen, erişkin, 32 adet Sprague Dawley cinsi sıçandan ağırlıkları birbirine yakın olanlar aynı grupta olacak şekilde 4 grup oluşturulması planlandı. Hayvanlar standart rat yemi ve su ile, yem ve su devamlı hazır olacak şekilde beslendiler. Cerrahi işlemden önce tüm hayvanlar 12 saat süre ile aç ve susuz bırakıldılar. İntraabdominal yapışıklık oluşturma modeli olarak çekal abrazyon modeli uygulandı (62).

Bu çalışmada karboksimetilselüloz (Seprafilm®) ve %4 icodextrin (Adept®) kullanılmıştır.

Makroskopi ve fibrozis skorlarının gruplara göre değerleri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Makroskopi ve fibrozis skorlarının normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Gruplar arasında Makroskopi ve fibrozis skorları açısından fark olup olmadığını karşılaştırmada Kruskal Wallis test kullanıldı, anlamlı farklılık saptandığında farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için meanrankpost-hoc test kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Biyoistatistik ve Tıbbi

Bilişim Anabilim Dalı'nda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20,0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

PROSEDÜR VE GRUPLAMA

Erişkin 32 adet Sprague Dawley cinsi sıçandan ağırlıkları birbirine yakın olanlar aynı grupta olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Gruplar aşağıdaki gibiydi.

Kontrol (Yapışıklık) Grup (n=8)

Laparotomi sonrası intraabdominal yapışıklık oluşturma modeli uygulandıktan sonra 3 ml serum fizyolojik (SF) intraperitoneal yoldan verildi; batın kapatıldı ve 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Seprafilm® grup (n=8)

Laparotomi sonrası intraabdominal yapışıklık oluşturma modeli uygulandıktan sonra 1,5 cm² Seprafilm® abrazyon bölgesine uygulandı; batın kapatıldı ve 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Icodextrin grup (n=8)

Laparotomi sonrası intraabdominal yapışıklık oluşturma modeli uygulandıktan sonra 3 ml %4 icodextrin intraperitoneal yoldan verildi; batın kapatıldı ve 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Kombine grup (n=8)

Laparotomi sonrası intraabdominal yapışıklık oluşturma modeli uygulandıktan sonra 1,5 cm² Seprafilm® abrazyon bölgesine uygulandı ve 3 ml %4 icodextrin intraperitoneal yoldan verildi; batın kapatıldı ve 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Tüm sıçanlar bir gün öncesinden aç bırakıldı (ameliyat sırasında midenin boş olması amaçlanmıştır) ve sadece su ile beslenmesine izin verildi. 12 saatlik açlık sonrası denekler ketamin ve xylazin anestezisi altında karnı traşlandıktan sonra povidin iyodine boyanıp periton boşluğuna 3 cm'lik orta hat insizyonu ile girildi. İşlem esnasında steril pudrasız eldiven ve cerrahi aletler kullanıldı. Terminal ileum ve çekum mobilize edilip ıslak spanca yatırıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Terminal ileum ve çekum (mekanik hasar öncesi)

Terminal ileumun 10 cm'lik segmenti, çekum ve çekum proksimalinden oluşan segment sıkıştırıldı ve ıslak spanc ile üzerinde peteşiler ve serozal abrazyon oluşturuldu. Daha sonra ileoçekal arter 1 dk boyunca geçici iskemi için kleplendi (Şekil 4).



Şekil 4. İleoçekal arterinin klemlenmesi

Kontrol grubuna çekal abrazyon modeli uygulandıktan sonra 3 cc serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi ve daha sonra karın 3/0 prolene suture ile iki tabaka halinde kapatıldı. Seprafilm® grubuna çekal abrazyon modeli uygulandıktan sonra abrazyon alanı 1,5 cm² Seprafilm® ile örtüldü ve daha sonra karın 3/0 prolene suture ile iki tabaka halinde kapatıldı. Icodextrin grubuna çekal abrazyon modeli uygulandıktan sonra 3 ml %4 icodextrin intraperitoneal olarak verildi ve daha sonra karın 3/0 prolene suture ile iki tabaka halinde kapatıldı. Kombine gruba çekal abrazyon modeli uygulandıktan sonra hem abrazyon alanı 1,5 cm² Seprafilm® ile örtüldü hem de 3 ml %4 icodextrin intraperitoneal olarak verildi ve daha sonra karın 3/0 prolene suture ile iki tabaka halinde kapatıldı.

Cerrahi sonrası hayvanlar ayrı ayrı gruplar halinde kafeslerine konuldu. Hayvanlar daha sonra standart beslenme ve yaşama ortamında 10 gün takip edildi.

İNTRAABDOMİNAL YAPIŞIKLIK SKORLAMASI

Onuncu günün sonunda ketamin ve xylazin anestezisi altında rat karnı traşlandıktan sonra povidin iyodine boyanıp orta hat insizyonu ile karına girildi. Yapışıklıkların skorlaması makroskopik olarak Tablo 1’de Mazuji ve ark.’nın (87) önerdiği 0–4 arası puanlanan yapışıklık skorlama sistemi kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Makroskopik yapışıklık değerlendirme skorlaması

Makroskopik yapışıklık değerlendirme skorlaması	
0	Hiç yapışıklık yok
1	İnce veya dar, kolaylıkla ayrılabilen yapışıklık
2	Bir alanda sınırlı kalın yapışıklık
3	Kalın ve geniş bir alana dağılmış yapışıklık
4	Kalın ve geniş yapışıklıklar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan yapışıklıklar

Oluşan yapışıklıklar zarar verilmeden çıkarılarak %10’luk formalin solüsyonu içinde tespit edilip histopatolojik değerlendirme için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’na gönderildi. Örnekler Hematoksilin-Eozin Boyama (H&E) ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendi. Fibroblastik aktivite ve fibrozun miktarının belirlenmesi aynı patolog tarafından incelendi.

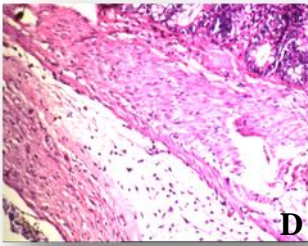
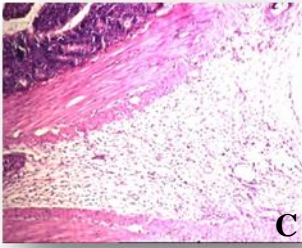
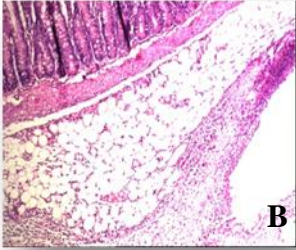
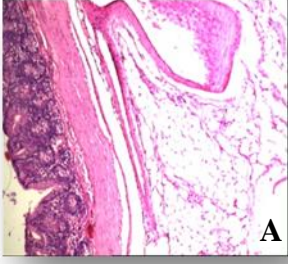
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Yapışıklık oluşumu incelemesi için hasarlı ileum ve çekumun, fibröz bantları ve peritonu içine alan kesitleri alınarak, spesmenler %10’luk formalin ile fiske edildi ve standart takibe alındı. Hooker ve ark.’nın (35) önerdiği yöntemle Tablo 2’de dehidrate edilen ve parafinlere gömülen spesmenler 1 mm kalınlığında ve H&E ile boyanarak ışık mikroskopunda fibrozis açısından değerlendirildi.

Tablo 2. Fibrozis değerlendirme skorlaması

Fibrozis değerlendirme skorlaması	
0	Fibrozis yok
1	Minimal, gevşek
2	Orta derecede
3	Yoğun fibrozis

Işık Mikroskopunda fibrozis görünümü Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Işık Mikroskopunda Fibrozis Görünümü (H&EX 40)

A; Skor 0; Fibrozis yok

B; Skor 1; İnce kollajen lifler

C; Skor 2; Vasküler yapılardan fakir yaygın fibrozis

D; Skor 3; Kalın kollajen bantlar

BULGULAR

Makroskopik Yapışıklık Skoru Açısından Bulgular

Makroskopik olarak yapışıklık bantlarını gruplara göre değerlendirdiğimizde;

Kontrol grubunda; 1 denekte 4 skoru, 3 denekte 3 skoru, 4 denekte 2 skoru gözlenmiştir. Kontrol grubunda sadece 2, 3 ve 4 skorlarına rastlanmış olup 0 ve 1 skoruna rastlanmamıştır.

Seprafilm® grubunda; 5 denekte 1 skoru, 3 denekte 2 skoru gözlenmiştir. Seprafilm® grubunda 3 ve 4 skorlarına rastlanmadı.

Icodextrin grubunda; 2 denekte 0 skoru, 6 denekte 1 skoru gözlenmiştir. Icodextrin grubunda 2, 3 ve 4 skorlarına rastlanmadı.

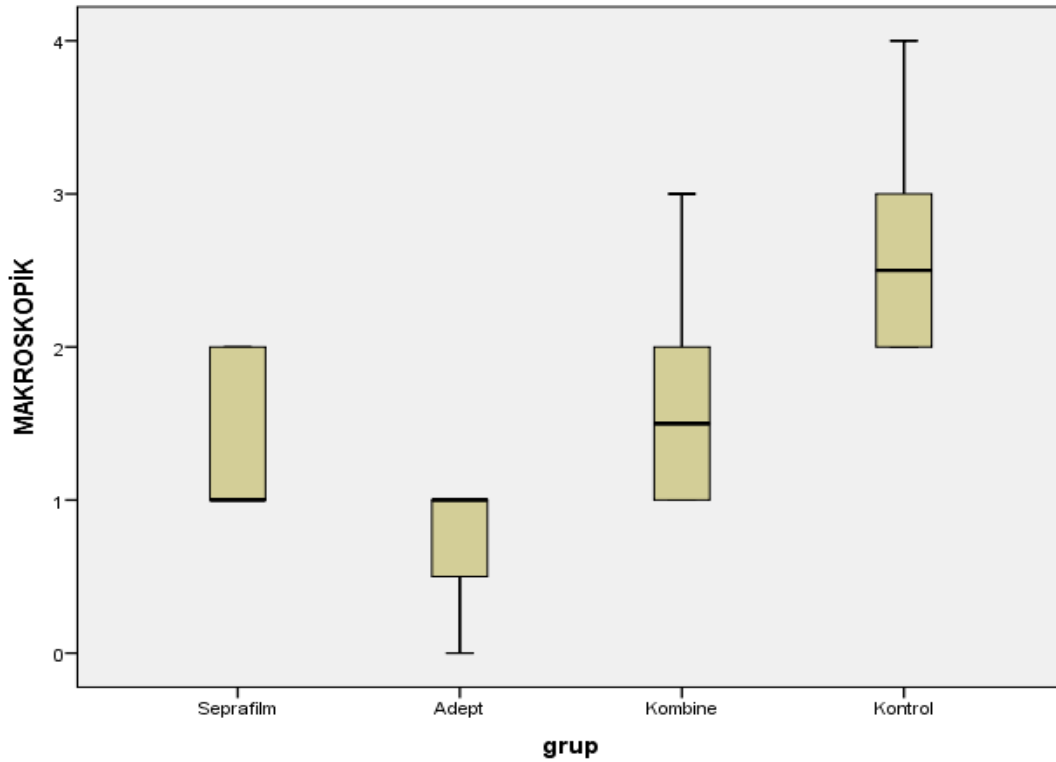
Kombine grubunda; 4 denekte 1 skoru, 3 denekte 2 skoru, 1 denekte 3 skoru izlenmiştir. Kombine grubunda 4 skoruna rastlanmadı.

Grupların makroskopik olarak yapışıklık skorlarına göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Makroskopik yapışıklık değerlendirme skorunun gruplar arası dağılımı

Yapışıklıkları Değerlendirme Skoru		Kontrol Grubu (n=8)	Seprafilm® Grubu (n=8)	Icodextrin Grubu (n=8)	Kombine Grubu (n=8)
0	Hiç yapışıklık yok	-	-	2(%25)	-
1	İnce veya dar, kolaylıkla ayrılabilen yapışıklık	-	5(%62,5)	6(%75)	4(%50)
2	Bir alanda sınırlı kalın yapışıklık	4(%50)	3(%37,5)	-	3(%37,5)
3	Kalın ve geniş bir alana dağılmış yapışıklık	3(%37,5)	-	-	1(%12,5)
4	Kalın ve geniş yapışıklıklar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan yapışıklıklar	1(%12,5)	-	-	-

Grupların makroskopik yapışıklık skorlarının şema halinde gösterimi Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Gruplara göre yapışıklık bantlarının makroskopik olarak gösterimi

Uyguladığımız çekal abrazyon modeli ile yapışıklık bantları oluşturma başarılı olmuştur. Kontrol grubunda ortalama skor dağılımı $2,625 \pm 0,744$ değerindedir.

Seprafilm[®] grubunda ortalama skor dağılımı $1,375 \pm 0,518$ değerindedir.

Icodextrin grubunda ortalama skor dağılımı $0,75 \pm 0,463$ değerindedir.

Kombine grubunda ortalama skor dağılımı $1,625 \pm 0,744$ değerindedir.

Grupların makroskopik olarak yapışıklık bantlarının ortalama skor dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplara göre makroskopik olarak yapışıklık bantlarının ortalama skor dağılımı

Yapışıklık skoru	Kontrol grubu	Seprafilm[®] grubu	Icodextrin grubu	Kombine grubu
x \pm standart sapma	$2,625 \pm 0,744$	$1,375 \pm 0,518$	$0,75 \pm 0,463$	$1,625 \pm 0,744$

Seprafilm[®] grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Seprafilm[®] grubu makroskopik olarak yapışıklık bantlarını azaltmaktadır ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,0791$).

Icodextrin grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Icodextrin grubunun makroskopik olarak yapışıklık bantlarını istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur ($p=0,0005$).

Icodextrin grubunu Seprafilm[®] grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,8782$). Ancak icodextrin grubunun Seprafilm[®] grubuna göre yapışıklık bantlarını daha fazla azalttığı görüldü.

Kombine grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kombine grubu makroskopik olarak yapışıklık bantlarını azaltmaktadır ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,3008$).

Kombine grubunu seprafilm[®] grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=1,0000$). Ancak Seprafilm[®] grubunun kombine grubuna göre yapışıklık bantlarını daha fazla azalttığı görüldü.

Kombine grubunu icodextrin grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,2915$). Ancak icodextrin grubunun kombine grubuna göre yapışıklık bantlarını daha fazla azalttığı görüldü.

Makroskopik olarak yapışıklık bantlarının gruplar arası çoklu karşılaştırılmalarında P değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $P<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

Tablo 5. Makroskopik olarak yapışıklık bantlarının gruplar arası çoklu karşılaştırılmalarında P değerleri

Gruplar	Seprafilm [®]	Icodextrin	Kombine	Kontrol
Seprafilm [®]	-	0,8782	1,0000	0,0791
Icodextrin	0,8782	-	0,2915	0,0005
Kombine	1,0000	0,2915	-	0,3008
Kontrol	0,0791	0,0005	0,3008	-

*Kruskal-Wallis test: $H(3, N=32) = 18,32169$ $p = 0,0004$

**Data; Yapışıklık bantları

Fibrozis Skoru Açısından Bulgular

Histopatolojik olarak fibroz bantlarını gruplara göre değerlendirdiğimizde; kontrol grubunda; 5 denekte 2 skoru, 3 denekte 3 skoru gözlenmiştir. Kontrol grubunda 0 ve 1 skoruna rastlanmamıştır.

Seprafilm[®] grubunda; 3 denekte 2 skoru, 4 denekte 1 skoru, 1 denekte 0 skoru gözlenmiştir. Seprafilm grubunda 3 skoruna rastlanmadı.

Icodextrin grubunda; 2 denekte 2 skoru, 4 denekte 1 skoru, 2 denekte 0 skoru gözlenmiştir. Icodextrin grubunda 3 skoruna rastlanmadı.

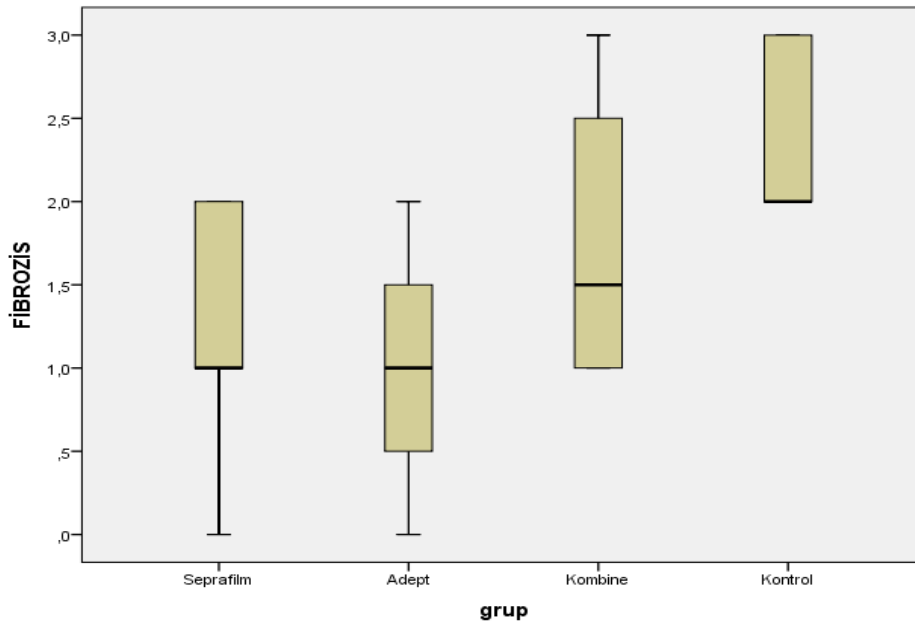
Kombine grubunda; 2 denekte 3 skoru, 2 denekte 2 skoru, 4 denekte 1 skoru gözlenmiştir. Bu grupta 0 skoruna rastlanmadı.

Grupların histopatolojik olarak fibrözis skorlarına göre dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Grupların Fibrozis skorlarına göre dağılımı.

Histopatolojik Değerlendirme Skoru		Kontrol Grubu (n=8)	Seprafilm® Grubu (n=8)	Icodextrin Grubu (n=8)	Kombine Grubu (n=8)
0	Fibrozis yok		1 (%12,5)	2 (%25)	
1	Minimal, gevşek		4 (%50)	4 (%50)	4 (%50)
2	Orta derecede	5 (%62,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	2 (%25)
3	Yoğun fibrozis	3 (%37,5)			2 (%25)

Grupların histopatolojik olarak fibrozis skorlarının şema halinde gösterimi Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Gruplara göre fibröz bantlarının histopatolojik olarak gösterimi

Uyguladığımız çekal abrazyon modeli ile fibrozis bantlarını oluşturma başarılı olmuştur. Kontrol grubunda ortalama skor dağılımı $2,375 \pm 0,518$ değerindedir.

Seprafilm® grubunda ortalama skor dağılımı $1,25 \pm 0,707$ değerindedir.

Icodextrin grubunda ortalama skor dağılımı $1 \pm 0,756$ değerindedir.

Kombine grubunda ortalama skor dağılımı $1,75 \pm 0,886$ değerindedir.

Grupların histopatolojik olarak fibrozis bantlarının ortalama skor dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7.Gruplara göre histopatolojik olarak fibrozis ortalama skor dağılımı

Fibrozis skoru	Kontrol grubu	Seprafilm[®] grubu	Icodextrin grubu	Kombine grubu
x ± standart sapma	2,375±0,518	1,25±0,707	1±0,756	1,75±0,886

Seprafilm[®] grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Seprafilm[®] grubu histopatolojik olarak fibröz bantlarını azaltmaktadır. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,0791).

Icodextrin grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Icodextrin grubunun histopatolojik olarak fibröz bantlarını istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (p=0,0162).

Icodextrin grubunu Seprafilm[®] grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü (p=1,0000). Ancak icodextrin grubunun Seprafilm[®] grubuna göre fibröz bantlarını daha fazla azalttığı görüldü.

Kombine grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Kombine grubu histopatolojik olarak fibröz bantlarını azaltmaktadır. Ancak istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,7928).

Kombine grubunu Seprafilm[®] grubuyla karşılaştırıldığında; Kombine grubunun Seprafilm[®] grubuna göre fibröz bantlarını daha az azalttığı görülmüş olup istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,0000).

Kombine grubunu icodextrin grubuyla karşılaştırıldığında; Kombine grubunun icodextrin grubuna göre fibröz bantlarını daha az azalttığı görülmüş olup istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,8135).

Histopatolojik olarak fibrozis bantlarının gruplar arası çoklu karşılaştırılmalarında P değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak P<0.05 değeri kabul edilmiştir.

Tablo 8. Histopatolojik olarak gruplar arası çoklu karşılaştırılmalarının P değerleri

Gruplar	Seprafilm®	Icodextrin	Kombine	Kontrol
Seprafilm®	-	1,0000	1,0000	0,0791
Icodextrin	1,0000	-	0,8135	0,0162
Kombine	1,0000	0,8135	-	0,7928
Kontrol	0,0791	0,0162	0,3008	-

* Kruskal-Wallis test: $H(3, N=32) = 11,69915$ $p = 0,0085$

**Data; Fibrozis

TARTIŞMA

Geçirilmiş ameliyatlara bağlı karın içi yapışıklıklar; morbidite ve mortaliteyi arttırmasının yanı sıra, yol açtığı reoperasyonlar ve ek maliyet getirmesi nedeniyle de önemli bir sorundur. Bu sorunun çözümü için araştırmalar devam etmektedir. Araştırmalar neticesinde birçok olumlu sonuç alınmasına karşın, yapışıklıkları kesin olarak engelleyen bir yöntem geliştirilememiştir. Zaman ilerledikçe cerrahi tekniklerdeki iyileştirmeler ve teknolojik olanakların artışına karşın, karın içi yapışıklık oluşumu devam etmektedir. Karın içi yapışıklıkların oluşumu, ameliyat esnasında mümkünse dokunun korunarak, organ maniplasyonları en az düzeye indirilerek, yabancı cisimlerin peritonla teması azaltılarak, iyi bir hemostaz sağlayarak, eldiven ve sutur seçimine dikkat edilerek en aza indirilebilir. Fakat tüm temel cerrahi kurallar tam uygulansa bile bu sorun kaldırılamamıştır (2-5).

Yapışıklık oluşum patofizyolojisi daha çok karın içinde oluşan yapışıklıklar için araştırılmış olmasına rağmen bütün cerrahi yapışıklıkların aynı patofizyolojik olaylar sonrasında geliştiği kesin gibidir. Patofizyolojisi belirlenen bu problemin çözümü halen bulunamamıştır (6).

Yapışıklık oluşmadan önceki dönemde herhangi bir aşamada etkili olabilecek bir ajanın, yapışıklık nedeniyle oluşan komplikasyonları önlemede yarar sağlayacağı çok açıktır.

Bu konuyu araştırmayı tercih etmemizin nedeni; literatürde yapışıklık oluşumunu önlemek amacıyla yapılan birçok deneysel çalışmada kesin bir çözümün elde edilememiş olması, aynı zamanda karboksimetilselüloz ve icodextrini karşılaştıran bir araştırmanın olmayışdır.

Daha önceki çalışmalarda periton yapışıklıkları oluşturmak için hasarlı uterus boynuz modeli, periton hasar modeli ve çekal abrazyon modeli gibi çeşitli modeller oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda uyguladığımız çekal abrazyon modeli bu çalışma için uygun bir modeldir. Oluşturulan hasar iki aşamalıdır. Birinci aşama direkt spanç ile mekanik serozal barsak duvarı hasarı, ikinci aşama ise damarın klempe edilip iskemik hasar oluşturulmasıdır. Biz bu modeli, karındaki cerrahi yöntemlere benzerliği nedeniyle tercih ettik (62,88-91).

Uyguladığımız çekal abrazyon modeli makroskopik olarak yapışıklık bantlarının oluşumunda ve histopatolojik olarak fibröz bantlarının oluşumunda oldukça etkili olduğu görüldü. Bu sonuç önceki çalışmalar ile de uyumlu idi (62).

Çeşitli araştırmacılar yapışıklıkları sınıflamak için farklı kriterler kullanmışlardır. Biz makroskopik olarak yapışıklık bantlarını skorlamada Mazuji ve ark.'nın (87) kullandığı, yapışıklıkları 0 ile 4 arası skorlayan makroskopik yapışıklık skorlama yönteminin tercih ettik. Histopatolojik incelemede ise Hooker ve ark.'nın (35) kullandığı fibröz bantlarını 0 ile 3 arası skorlayan fibrozis değerlendirme skorlamasını kullandık. Bu yöntemlerin basitliği ve uygunluğu tercih nedenimizdi.

Bu çalışmamızda postoperatif peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde; metabolitleri organlarda depolanmayıp toksik etki oluşturmayan icodextrin ile, düşük pH'sı, hipertonsitesi, yara iyileşmesindeki iyileştirici özelliği ve fiziksel özellikleri açısından, koruyucu etkisini halen bariyer etkisi nedeniyle kullanılmakta olan karboksimetilselüloz membran (Seprafilm®) ile karşılaştırdık.

Seprafilm®, hyaluronik asit ve karboksimetilselülözün kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiş bioresorbable bir membrandır. Oluşturduğu fiziksel bariyer nedeniyle yapışıklık oluşumunu engeller. Abdominal kaviteye yerleştirildikten sonra hızla yapışkan bir jel haline dönüşmektedir. İçeriğindeki hyaluronik asit 4 hafta sonra vücuttan atılmaktadır. Karboksimetilselüloz daha hızlı bir şekilde vücuttan atılmaktadır (62).

Yapılan birçok deneysel çalışma Seprafilm® yapışıklık oluşumunu anlamlı derecede azalttığını göstermiştir (11,35,38,62,78). Seprafilm® bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem makroskopik olarak yapışıklık oluşumunu, hem de histopatolojik olarak fibroz bantlarının oluşumunu azaltmaktadır ve daha önce belirtilen çalışmalarla da bu bulgular uyumludur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bizim çalışmamızda bulunmamıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda icodextrin grubu ile ilgili farklı sonuçlar alınmıştır. Yiğitler ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada icodextrin ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında; icodextrinin makroskopik olarak yapışıklık bantlarını azalttığı ancak

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, histopatolojik olarak ise fibroz bantlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir. Koç ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada icodextrinin makroskopik olarak yapışıklık bantlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir. Klink ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmada ise icodextrinin makroskopik olarak yapışıklık bantlarını azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise icodextrinin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında; icodextrinin hem makroskopik olarak yapışıklık bantları oluşumunu hem de histopatolojik olarak fibröz bantlarının oluşumunu anlamlı olarak azalttığı görüldü. Bu durum icodextrin grubunda oluşan yapışıklıkların maturasyonunu tamamlayamamış olduğunu gösteren anlamlı bir bulgu olabilir.

Seprafilm® grubu ve icodextrin grubu karşılaştırıldığında; icodextrin grubunun makroskopik olarak yapışıklık bantlarını ve histopatolojik olarak fibröz bantlarını daha fazla azalttığı görüldü. Ancak bu iki grubun hem makroskopik olarak, hem de histopatolojik olarak karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Seprafilm® grubu kombine grup ile karşılaştırıldığında; Seprafilm® grubunun hem makroskopik olarak yapışıklık bantları oluşumunu hem de histopatolojik olarak fibröz bantlarının oluşumunu daha fazla engellediği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu farkın nedeninin, oluşturduğumuz yapışıklık modelinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Icodextrin grubunun kombine grup ile olan karşılaştırılmasında; Icodextrin grubunun hem makroskopik olarak yapışıklık bantları oluşumunu hem de histopatolojik olarak fibröz bantlarının oluşumunu daha fazla engellediği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Kombine grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; Kombine grubunun makroskopik olarak yapışıklık bantlarını ve histopatolojik olarak fibröz bantlarını azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ancak kombine grubunun icodextrin ve Seprafilm® tek başına kullanımı kadar etkili olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak; bu çalışmada icodextrinin tek başına kullanımı makroskopik olarak yapışıklık bantları oluşumunu ve histopatolojik olarak fibroz bantlarının oluşumunu anlamlı derecede azalttığı ve Seprafilm®'den ve kombine gruptan daha etkili olduğu görülmüştür. Kombine grubun ise yapışıklıkları engellemede Seprafilm® ve icodextrin kadar etkili olmadığı görülmüştür.

Bu alışma sonucuna göre karın içi yapışıklıklarda ilk planda tercihimiz icodextrin kullanımı olabilir. Çünkü hem maliyetinin daha az olması hem de etkinliğinin daha fazla olması avantaj olarak görülmektedir. Bizim alışmamızda Seprafilm® ve icodextrinin birlikte kullanımından elde edilen sonuçların etkin olmadığı görülmüştür.

Ayrı ayrı icodextrin ve Seprafilm® ile birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar alınmış olmasına rağmen literatürde bu iki grubu karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımızın yeni yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

Postoperatif dönemde batın içi yapışıklıklar önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunu çözmek amaçlı birçok deneysel çalışma yapılmasına karşın kesin bir çözüm elde edilememiştir. Bu çalışmamızda erişkin 32 adet Sprague Dawley cinsi sıçanda intraabdominal yapışıklık oluşturma modeli uyguladıktan sonra Seprafilm® ve icodextrin materyallerini kullanarak intraabdominal yapışıklığı önlemeye yönelik çalışma yaptık. Çalışmamızın sonunda aşağıdaki sonuçlara ulaştık;

1. Seprafilm® ve icodextrin gruplarının karşılaştırılmasında makroskopik olarak yapışıklık bantlarının ve histopatolojik olarak fibröz bantlarının oluşumunu icodextrin daha fazla azaltmaktadır. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Seprafilm® kullanımı makroskopik olarak yapışıklık bantlarının ve histopatolojik olarak fibröz bantlarının oluşumunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaltmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
3. Icodextrini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda makroskopik olarak yapışıklık bantları ve histopatolojik olarak fibröz bant oluşumunu anlamlı derecede azaltmaktadır.
4. Kombine grub kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kombine grubun makroskopik olarak yapışıklık bantları ve histopatolojik olarak fibröz bantların oluşumunun azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ayrıca Seprafilm® ve icodextrin gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise kombine grubun, makroskopik

olarak yapışıklık bantları ve histopatolojik olarak fibröz bant oluşumunu engellemede Seprafilm® ve icedextrinin ayrı ayrı kullanımı kadar etkili olmadığı görülmüştür.

ÖZET

İntraabdominal yapışıklıklar sıklıkla geçirilen abdominal ameliyatlardan sonrası oluşan, karın içi organları birbirine ve/veya karın duvarına bağlayan fibröz bantlardır. İyileşmenin major bir komplikasyonudur. Karın içi yapışıklıklar intestinal obstrüksiyon, kronik pelvik ağrılar ve infertilite nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite oluştururlar. Yapışıklıklar için gerçekleştirilen reoperasyonlar adezyolizis sırasında batın içi organ yaralanması, lümenli organların perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. Her operasyonun riski bir öncekinden daha fazladır.

Karın içi yapışıklık oluşumunu engellemek amacıyla bugüne kadar çok sayıda yapışıklık önleyici materyal araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir. Bugün hiçbir materyalin yapışıklık önlemede kesin ve tam etkili olduğu kanıtlanamamıştır.

Bu çalışmadaki amaç; karın içi yapışıklıkları önlemede güvenle kullanılan bir ajan olan icodextrinin postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde ne kadar etkili olduğunu araştırmak ve halen bariyer etkisi nedeniyle klinikte kullanımı olan karboksimetilselüloz membran (Seprafilm®) ile karşılaştırarak hangisinin daha etkili olduğunu bulmak ve ikisinin birlikte kullanımının nasıl bir etki oluşturacağını araştırmaktır.

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Sekizerli 4 grup halinde toplam 32 adet erişkin Sprague Dawley cinsi sıçandan ağırlıkları birbirine yakın olanlar aynı grupta olacak şekilde 4 grup kullanılmış, tüm ratlarda klempleme ve serozal abrazyon modeli ile yapışıklık oluşturulmaya çalışılmıştır.

Her grupta oluşan yapışıklıklar Mazuji ve arkadaşlarının kullandığı, yapışıklıkları 0 ile 4 arası skorlanan makroskopik yapışıklık skorlama yöntemiyle, histopatolojik incelemede

Hooker ve arkadaşlarının kullandığı, 0 ile 3 arası skorlanan fibrozis değerlendirme skorlamasıyla değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; icodextrin ve Seprafilm® tek başına ve birlikte kullanıldıklarında yapışıklık oluşumunu azaltmaktadırlar. Ancak yapışıklık oluşumunu icodextrin grubunun Seprafilm® grubundan daha fazla azalttığı ve ikisinin birlikte kullanıldığında yapışıklığı azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Buna rağmen Seprafilm® yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi barsakların kendi aralarında ve diğer organlarla olan yapışıklıkları tam olarak engellemediği bu çalışmada da gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İntraabdominal yapışıklık, Icodextrin, Seprafilm®

ICODEXTRIN AND SEPRAFILM[®] COMPARISON OF THE EFFECTS OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS

SUMMARY

Intraabdominal adhesions are the fibrous bands which attach the abdominal organs to each other and/ or to abdominal wall, are usually seen in patients who had several abdominal surgical operations. It is a major complication of surgical wound healing. Intraabdominal adhesions increase morbidity and mortality by causing infertility, intestinal obstruction and chronic pelvic pain. Surgical operations, such as adhesiolysis, which are performed to treat adhesions also cause serious complications like solid organ injury, hollow organ perforation.

In order to avoid abdominal adhesions many materials are searched and continuing to be searched. However none of these materials is proven to be completely effective

Main aim in this work is to investigate how effective "icodextrin" is to prevent post op abdominal adhesions and to compare icodextrin with carboksimethylcellulose membrane (Seprafilm[®]) in order to find out which one is more effective.

This research is done after Trakya Universitesi Faculty of Medicine ethics assembly's approval. 4 groups, each of which consists of 8, of adult rats whose breed is Sprague Dawley are arranged according to rats' weights. Serosal abrasion and clamping is used in all rats in order to create adhesions.

In all of the groups adhesions are scored by using Mazuji classification which gives scores between 0 to 4, is a macroscopic adhesion classification method. Histopathologic study is done by using Hooker's classification which gives scores between 0 to 3.

In conclusion icodextrin and Seprafilm[®] decrease adhesion however, icodextrin decreases adhesion more in comparison to Seprafilm[®]. When both of them are used together, it decreases the adhesion but there is no statistically meaningful difference. Just like the the previous works in this study it is also shown that Seprafilm[®] doesn't avoid adhesions between intestines completely.

Keywords: Intraabdominal adhesions, Icodextrin, Seprafilm[®]

KAYNAKLAR

1. Alataş E, Kafkaslı A. Adezyonların oluşumunun önlenmesinde intraperitoneal Flavanoid (Daflon 500 mg) tedavisinin rolü. Turgut Ozal Tıp Med Cent 1999: 6;1-5.
2. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. F. Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi 2005;19.51-5.
3. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. Am J Surg 1973: 126:345-53.
4. Risberg B. Adhesions Preventive strategies. Eur J Surg 1997;577;32-9.
5. Zorluoğlu A, Yılmazlar T, Koru N, Kaya E, Şavkın B, Kızıl A. Adheziv incebarsak tıkanıklığı. Kolon Rektum Hast Derg 1991;1;1-5.
6. İto T, Yeo Y, Highley GB, Bellas E, Benitez A, Kohane D. The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronik acid and cellulose derivatives. Biomaterials 2007;28;975-83.
7. Şahin Y, Sağlam A, Turan R. Rat uterin horn modelinde sodyum karboksimetilselüloz ve düşük molekül ağırlıklı heparinin adezyon önleyici etkisi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1992;2;201-4.
8. Yeo Y, Highley GB, Bellas E, Ito T, Marini R, Kohane S. In Situ Crosslinkable hyaluronic acid hydrogels prevent post-operative abdominal adhesions in a rabbit model. Biomaterials 2006;27;4698-705.
9. Dinsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. J Am Coll Surg 2000;191;131-6.

10. Johns DA, Ferland R, Dunn R. Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10;334-8.
11. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *Am J Surg* 2004;187;304-8.
12. Arıkan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakuşak A, Uzun H ve ark. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005;189;155-60.
13. Yetkin G, Kaya A, Mihmanlı M, İşgör A, Arıkan Y. Postoperatif abdominal adezyonların önlenmesinde standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotide'nin karşılaştırılması. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 1998;4;240-4.
14. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod* 2002;17;1039-45.
15. Arslan M, Pata Ö, Erdem Ö, Dilek U, Yazıcı G, Çamdeviren H ve ark. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü'nün (VEGF) postoperatif adezyon oluşumundaki yeri ve deneysel hayvan modelinde adezyon oluşumunun önlenmesi. *Türk Fertil Derg* 2005;13;265-71.
16. Detchev R, Bazot M, Soriano D, Darai E. Prevention of de nova adhesion by ferric hyaluronate gel after laparoscopic surgery in an animal model. *JLS* 2004;8;263-8.
17. 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(2):152-5.
18. Gethin G, Cowman S. Case series of use of Manuka honey in leg ulceration. *Int Wound J* 2005;2;10-5.
19. Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *J Antimicrob Chemother* 2006;58;773-7.
20. Ingle R, Levin J, Polinder K. Wound healing with honey- a randomised controlled trial. *S Afr Med J* 2006;96;831-5.
21. Cantürk NZ, Vural B, Cantürk Z, Esen N, Yücesoy S. L-Arginin'in nötrofiller üzerinden postoperatif adezyona etkileri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2000;6;155-9.
22. Yılmaz HG, Tacyildiz İH, Keles C, Gedik E, Kilinc N. Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats. *Fertil Steril* 2005;84;1083-8.
23. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and

transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions. *Fertil Steril* 2003;79:1168-75.

24. Miyano G, Yamataka A, Doi T, Okawada M, Takano Y, Kobayashi H. dioxide pneumoperitoneum prevents intraperitoneal adhesions after laparotomy in rats. *J Pediatr Surg* 2006;41:1025-8.
25. Günel O, Deniz M, Aslaner A, Ghadouri S. Deneysel ameliyat sonrası karın içi, yapışıklık modelinde Oktreotidin portal ven ve periton sıvısı sitokin düzeylerine etkisi. *J Med Sci* 2006;26:252-7.
26. Okamoto Y, Takai S, Myazaki M. Significance of chymase inhibition for prevention of adhesion formation. *Eur J Pharmacol* 2004;484:357-9.
27. Bulbulla N, İlhan YS, Kirkil C, Cetiner M, Gogebakan O, İlhan N. Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? *J Surg Res* 2005;125:94-7.
28. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 1993;82:566-8.
29. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Surg Annu* 1992;24:27-45.
30. Menzies D, Parker M, Hoare R, Knight A. Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83:40-6.
31. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction forms adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-3.
32. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
33. Felton RJ, Tugle DW, Milewicz AL, Shock CK, Taylor DV, Perkins TA et al. High mortality with an intraabdominal antiadhesive in the rat. *Curr Surg* 1990;47:444-6.
34. Wittman DH, Walker AP, Condon RE. Peritonitis and intraabdominal infection. In: Schwartz S, Shires G, Spencer F (Eds), *Principles of Surgery*, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1991. pp1449-83.
35. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in the rat model of ventral hernia repair with polypropylen mesh. *Surgery* 1999;125:211-6.
36. Carter D, True L, Otis CN. Serous membranes: Hystology for pathologists. Sternberg SS (Ed) Springer, New York 1992: s.499-514.
37. Odar V. *Anatomi Ders Kitabı*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997. s.25-6.

38. Irkorucu O, Ferahköşe Z, Memiş L, Ekinçi Ö, Akın M. Reduction Of Postsurgical Adhesions In A Rat Model: A Comperative Study. *Clinics* 2009;64(2)1423-8
39. Gotloib L: Anatomy of peritoneal membrane. Witching proceeding 1st course on peritoneal dialysis.1982, s.17-26.
40. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Bull Perit Dial* 1985;5:109-13.
41. Renvall SY. Peritoneal methabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand suppl* 1980;503;1-48.
42. Autio V. The spread of intraperitoneal infection. *Acta Chir Scand Suppl* 1964;321;1-31.
43. Dixon CT, Rixford EL. Cytologic response to peritoneal irritation in man: a protective mechanism. *Am J Surg* 1934;25;504-6.
44. Shear L, Swartz C, Shinaberger JA, Barry KG. Kineticts of Peritoneal fluid absorption in adult man. *N Engl J Med* 1965;272;123-7.
45. Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J Surg Res* 1995;59;344-8.
46. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E at al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989;76;382-4.
47. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopikal study. *J Anat* 1973;115;375-92.
48. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: a light and electron microscopikal study. *Br J Surg* 1973;60;969-75.
49. Hau T, Payne WD, Simmons RL. Fibrinolytic activity of peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148;415-8.
50. Raftery AT. Effect of peritoneal fibrinolytic actvity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981;13;397-401.
51. Raftery AT. Regeneretion of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electron microscopikal study. *Br J Surg* 1973;60;969-75.
52. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41;35-41.
53. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess: Maingot's Abdominal Operations. 2th ed. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (Eds) Appleton&Lange, Stanford 1997, s.633-54.

54. Solomkin SJ, Wittman W, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections: Principles of Surgery 7.baskı. Schwartz S.I (Ed) McGraw-Hill Companies, New York 1999, s. 1515-50.
55. Reijnen MM, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *Br J Surg* 2003;90;533-41.
56. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Dig Surg* 1998;15;153-7.
57. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the spraygel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertil Steril* 2001;75;4116.
58. Hill-West JL, Dunn RC, Hubbell JA. Local release of fibrinolytic agents for adhesion prevention. *J Surg Res* 1995;59;759-63.
59. Halverson AL, Barrett WL, Bhanot P, Phillips JE, Iglesias AR, Jacobs LK et al. Intraabdominal adhesion formation after preperitoneal dissection in the murine model. *Surg Endosc* 1999;13;14-6.
60. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133;497-511.
61. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the ethiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976;20;1-5.
62. Emre A. Ratlarda Deneysel Karın İçi Yapışıklıkların Önlenmesinde Bal ve Karboksimetilselüloz(Seprafilm®) Kullanımının Etkilerinin Araştırılması (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
63. Boys F, Lehman EP. Heparin in the prevention of peritoneal adhesions: report of progres. *Ann Surgery* 1942;112;969-74.
64. Lee JH, Go AK, Oh SH, Lee KE, Yuk SH. Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer films. *Biomaterials* 2005;26;671-8.
65. Nyhus LM, Pollak R. Epigastric, umbilical and ventral hernias: Current Surgical Therapy İkinci baskı. Cameron JL. BC Decker(Ed), WB Saunders, Philadelphia, 1992, s. 536-54.
66. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: a light and electron microscopikal study. *Br J Surg* 1973;60;969-75.
67. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensu SS, Vural S, Gezen CF ve ark.The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001;101;52-5.
68. Skinner KC, Colt MJ, Caever RC, Bur JW. The evaluations of HAL-F biresorbable membrane for prevention of post surgical adhesion formation in two animal models.

Proceedings of the 2nd International Symposium on Post Surgical Adhesions and Gynecologic Surgery. Palm Beach, Florida 1992, s.52.

69. DiZerega GS. Contemporary adhesion Prevention. *Fertil Steril* 1994;61;219-35.
70. Sümer A. Prolen Mesh Kullanımı Sonrası Oluşan Adezyonlara Oxidized Regenerated Cellulose, Polietilenglikol ve Hylan GF-20'nin Etkileri (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2005
71. Chegini N, Gold LI, Williams RS, Masterson BJ. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in surgically induced pelvic adhesions in the rat. *Obstet Gynecol* 1994;83;449-54.
72. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A, Moochhala S, Goh PM et al. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An Incisional Hernia Model in Rats. *J Surg Res* 1997;68;126-32.
73. 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;138-43.
74. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg* 1985;120;949-51.
75. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993;165;127-30.
76. Köksal N, Matur R, Kurt R. İntraperitoneal tek doz streptokinaz kullanımının ameliyat sonrası yapışıklık, koagülasyon ve yara iyileşmesine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 2000;3;117-21.
77. Hellebrekers BW, Trimpos-Kemper GC, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimpos JB. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Hum Reprod* 2000;15;1358-63.
78. Szabo A, Haj M, Waxsmann I, Eitan A. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in Rats. *Eur Surg Res* 2000;32;125-8.
79. Karancı T. Deneysel Spinal Epidural Fibrozis Üzerine Icodextrin'in Etkilerinin Araştırılması (tez). İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği; 2009.
80. Shelagh J.S.V, Elizabeth M.P, Colin B.B, Kathleen E.R, Norma R, Gere d. Development of anovel glucose polimer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Human reproduction vol* 2000;15(8);1764-72.
81. Prusick VR, Lint DS, Bruder J. Cauda Equina Syndrome as a complication of free epidural fat grafting. *J Bone Joint Surg* 1988;70-A(8):1256-8.

82. Kemaloğlu S, Ozkan U, Yılmaz F, Nas K, Gur A, Acemoğlu H ve ark. Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. *Spinal Cord* 2003;41:427-31.
83. Bryant MS, Bremer AM, Nyugen TQ. Autogeneic fat transplants in the epiduralspace in routine lumbar spine: MR imaging assesment. *AJNR* 1988;9:169-78.
84. Gerszten Peter C, Moosy, John J. İnhibition of Peridural Fibrozis after Laminectomy Using low-dose External beam Radiation in a Dog Model. *Neurosurgery* 2000;46(6):1478-85.
85. DiZerega G.S, Verco S.J.S, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D. et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Human reproduction* 2002;17(4);1031-8.
86. Menzies D, Hidalgo Pascual M, Walz MK, Duron JJ, Tonelli F, et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:375-82.
87. Mazuji MK, Kalambaheti K, Pawar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg* 1964;89;1011-5.
88. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, Muderris II. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:183-7.
89. Hellebrekers B, Trimboş-Kemper T, Trimboş J, Emeis J, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of post-operative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
90. Nair S, Bhat I, Aurora A. Role of proteolytic enzyme in the prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974;108; 849-53.
91. Krause TJ, Zazanis GA, McKinnon RD. Prevention of postoperative adhesions with the chitin derivate N-O-carboxymethylchitosan. *Wound Repair Regen* 1996;4:53-7.
92. Yiğitler C, Karakas DO, Kucukodacı Z, Cosar A, Gulec B, Akin ML. Adhesion-preventing properties of 4% icodextrin and canola oil: a comparative experimental study. *Clinics* 2012;67(11):1303-8.
93. Koç O, Dağ A, Öcal A, Dirlik M, Çömelekoğlu Ü, Gümüş T ve ark. Effect of abdominal adhesion-preventing 4% icodextrin solution on healing of bowel anostomoses. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013;19(4):305-12
94. Klink C, Schickhaus P, Binnebösel M, Jockenhoevel S, Rosch R, Tolba R et al. Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. *BMC Surgery* 2013;13:34

EKLER

Ek 1
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI


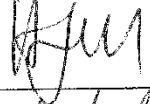
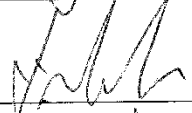
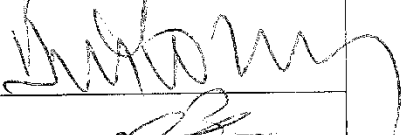
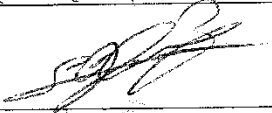

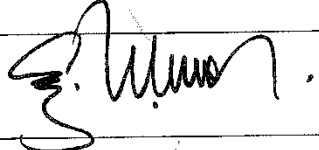

EDİRNE

Oturum Sayısı: 03

Karar Tarihi: 05.04.2013

KARAR NO: 2013.03.04

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr.Zeki Hoşoçkun'un yaptığı Araş. Gör. Dr. Muhammed Şaban Yılmaz'ın Tıpta uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2013/31 protokol nolu "Seprafilm ve Icodextrin'nin İntraabdominal Yapışıklıklar Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr.Hakan GÜRKAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Osman GÜLTEKİN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	