

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE
HYALURONİK ASİT VE KARBOKSİMETİL
SELÜLOZ KULLANIMININ KARIN İÇİ
ADHEZYONLARI ÖNLEME ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKHAN LAP**

SAMSUN – 2015

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE
HYALURONİK ASİT VE KARBOKSİMETİL
SELÜLOZ KULLANIMININ KARIN İÇİ
ADHEZYONLARI ÖNLEME ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKHAN LAP**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.B.BÜLENT GÜNGÖR**

Tezin Savunma Tarihi:05.05.2015

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Dr.Gökhan LAP Tarafından Hazırlanan;

İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE HYALURONİK ASİT VE KARBOKSİMETİL SELÜLOZ KULLANIMININ KARIN İÇİ ADHEZYONLARI ÖNLEME ÜZERİNE ETKİLERİ

başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 24.04.2015 tarihinde yapılan sınav ile tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr.Kenan ERZURUMLU
OMÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

JÜRİ ÜYELERİ : Doç.Dr.Bahadır Bülent GÜNGÖR
OMÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof.Dr.Mahmut BAŞOĞLU
OMÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd.Doç.Dr.Gökhan Selçuk ÖZBALCI
OMÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI BAŞKANI

Prof.Dr.Kenan ERZURUMLU

Asistanlığım süresince eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarıma, tezime katkılarından dolayı başta tez danışmanım Doç.Dr.B.Bölent GÜNGÖR olmak üzere bölümümüz öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.G.Selçuk ÖZBALCI ve Yrd.Doç.Dr.Kađan KARABULUT'a, Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Seda GÜN'e, Mühendislik Fakóltesi Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Naci MURAT'a, OMÜ Deney Hayvanları Araştırma Merkezi çalışanlarına, asistanlığım süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathane çalışanlarına, beni bugünlere getiren anne ve babama, bu zorlu asistanlık sürecinde bana sabır gösterip desteğini esirgemeyen eşime teşekkürü bir borç bilirim.

DR.GÖKHAN LAP

RESİMLER

Resim 1 : HA-KMS içeren kullanıma hazır kit

Resim 2 : Çekal ligasyon puncture yöntemi

Resim 3 : 1. gruptan re-laparotomi görünümü

Resim 4 : 2. gruptan re-laparotomi görünümü

Resim 5 : 3. gruptan re-laparotomi görünümü

Resim 6 : 4. gruptan re-laparotomi görünümü

TABLULAR

Tablo 1: Laparotomi sonrası “second look laparoscopy” lerde tespit edilen pelvik adezyonlar.

Tablo 2: Adezyon gelişim mekanizması özeti

Tablo 3: Fibrinolitik sistem

Tablo 4: Belli başlı adezyon nedenleri ve korunma çareleri

Tablo 5: Knightly skorum sistemine göre gruplara düşen rat sayıları

Tablo 6: Nair skorum sistemine göre gruplara düşen rat sayıları

Tablo 7 : Patolojik inceleme sonucunda fibrozis durumuna göre rat sayıları

Tablo 8 : Patolojik inceleme sonucunda inflamasyon durumuna göre rat sayıları

Tablo 9: Gruplarda her iki skorum sistemi ve patolojik değerlendirme sonuçlarına göre adezyon değerlendirmesi

Kabul ve Onay.....	i
Teşekkür.....	ii
İçindekiler.....	iii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Cerrahi Adezyonların Klinik Önemi.....	3
2.2.Periton Embriyolojisi, Anatomisi Ve Fizyolojisi	5
2.3. Adezyon Oluşumunda Morfogenez.....	7
2.4. Adezyon Oluşumunda Sepsis ve İskeminin Rolü.....	10
2.5. Adezyonların Önlenmesi.....	11
2.6. Adezyonun Oluşmasını Engellemek İçin Kullanılan Yöntemler ...	13
2.7. Adezyolizis.....	23
2.8. Hyaluronik asit hidrosimetilselüloz	23
3. Gereç ve Yöntem.....	24
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Düzenegi.....	24
3.2. Cerrahi İşlemler.....	26
3.3. Analitik İşlemler	27
3.4.Adezyonların Değerlendirilmesi.....	30
3.5. İstatistiki Analiz.....	31
4. Bulgular.....	31
4.1. Adezyonların Değerlendirilmesi.....	31
4.2. Kesi Yeri Enfeksiyonu.....	34
4.3. Mortalite.....	34
5.Tartışma	35
6.Sonuç.....	42
7. Özet.....	42
8. <i>SUMMARY</i>	44
9. Kaynaklar.....	

1. GİRİŞ VE AMAC

Peritoneal adezyonlar abdominal cerrahinin çok ciddi bir problemi olup karın içi organların cerrahiye bağılı olarak ya da peritonit, endometriozis, kemoterapi, radyasyon ve kanser nedeni ile oluşan fibröz bantlarla, kendi aralarında veya karın duvarına yapışmalarıdır (1) Abdominal operasyonlardan sonra intraabdominal adezyon gelişme olasılığı %67-93 arasındadır. Bunların %3'ünde intestinal obstrüksiyon gelişmektedir (2).

Postoperatif peritoneal adezyonların (PPA) oluşumunda mekanik travma, venöz staz, bakteriyel kontaminasyon ve iskemi sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanı sıra cerrahi eldivenlerdeki pudralar, cerrahi materyallerden kopan mikroskobik boyuttaki parçaların oluşturduğu granülomların çevresindeki reaksiyonel dokular, iskemiye yol açan dikişler, devaskularizasyon gibi işlemler sonucu postoperatif adezyonlar oluşur (3).

PPA, üst batın laparotomilerinden sonra %93-100 arasında, alt batın laparotomilerinden sonra %67-93 oranında gelişmektedir (5). Bunlar ince barsak obstrüksiyonunun en büyük sebebidir (6). Ayrıca tüm infertilite vakalarının %15-20'si adezyonun overler, uterus ya da tüpler üzerindeki etkilerine ikincil olarak oluşur (7) .

Komplikasyonlar arasında kronik pelvik ağrı (%91'lere varan oranda), üreter obstrüksiyonu ve idrar yapma problemleri de sayılabilir. İntraperitoneal adezyonlar kanser tedavisinde kullanılan intraperitoneal tedavi ajanlarının etkinliğini de azaltabilirler (4,8).

PPA'nın oluşturduğu başka bir sorun ise re-laparatomiler sırasında oluşan iatrojenik barsak yaralanmalarıdır. Krabben ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tekrar ameliyat edilen ve adezyonları gidermeye yönelik cerrahi işlem uygulanan 270 hasta retrospektif olarak incelenmiş, %19 hastada istenmeyen barsak kesileri gerçekleştiği bulunmuştur. Bu hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalış, parenteral nutrisyon ihtiyacı ve acil re-laparotomi oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (9).

İnsanlara sağlık hizmeti sunulurken yapılan laparatomiler sonucu oluşan intraabdominal adezyonlar oluşturduğu ikincil problemlere ek olarak ciddi bir ekonomik yükede neden olur. Amerika 'da 1994 yılında 303.836 hastaya adezyolizis uygulanmıştır. Bunların çoğu sindirim ve kadın genital sistemine aittir. Toplam harcama ise 1.3 milyar dolar olarak saptanmıştır (10).

Dikkatli cerrahi tekniğin, cerrahi dokuların az travmatize edilmesinin, serozal defektlerin tamirinin ve iyi hemostazın postoperatif adezyonların önlenmesindeki rolü önemlidir (11). Ancak tüm bu önlemlerin alınması bile adezyonları tam olarak engelleyememektedir.

Cerrahinin tek tedavi seçeneği olduğu birçok hastalık vardır. Yani cerrahiden kaçınmak mümkün değildir. Bu yüzden adezyonların önlenmesi amaç edinilmelidir. Cerrahi yapışıklıklardan korunmak amacı ile bugüne kadar birçok ajan denenmiştir. Peritoneal eksudada fibrin birikimi sodyum sitrat, heparin ve diğer antikoagulanlar ile önlenmeye çalışılmıştır. Oluşmuş olan fibrinin tripsin, pepsin, papain ve hyaluronidaz gibi enzimlerle ve streptokinaz, ürokinaz, streptodornaz gibi fibrinolitik ajanlarla sodyum risonilat gibi tuzlarla ve periton lavajı ile mekanik olarak uzaklaştırılması denenmiştir. Fibrin kaplı barsak duvarının birbirine temasını engellemek için karın içi oksijenle şişirilmiş ya da izotonik NaCl solüsyonu, parafin, zeytin yağı, lanolin, konsantre dekstroz solüsyonu, dana gözünün vitreus sıvısı, selüloz, jelatin, amnion sıvısı, çeşitli makromoleküler solüsyonlar ve silikon ile doldurulmuştur. Hasarlı periton bölgesi okside selüloz, amnion membranı, yağlı ipek, gümüş folyo, altın tabakalar, dana peritonu, serbest omentum grefti ile kaplanmıştır. Enemalar ile sık dışkılama sağlanmıştır. Hastaya ağızdan demir tozu verilerek karın üzerinde mknatis gezdirilmiş ve bu şekilde fibrin kaplı barsakların birbirinden uzaklaşacağı bile düşünülmüştür. Adrenokortikotropik hormonlar, streoidler ve sitotoksik ajanlar ile fibroblastik proliferasyon önlenmesine çalışılmıştır. Adezyon oluşumu kaçınılmazsa barsaklara plikasyon yapılarak kontrollü yapışıklıkların oluşturulması düşünülmüştür (2,12,13).

Adhezyonları önlemek amaçlı kullanılan yöntemlerden güncel olanların başlıcaları; peritoneal bariyerler, kristaloid solüsyonları, heparin, antibiyotikler, antihistaminikler, kalsiyum kanal blokörleri, kortikosteroidler, doku plazminojen aktivatörleri, çeşitli non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve dekstran olarak sayılabilir . Vitamin E ninde hyaluronik asit karboksimetil selüloz gibi postoperative adezyonları önleyici etkisi mevcuttur (14) .

Bu ajanların bazıları adezyon oluşumu aşamasındaki olayları önlemeye, bazıları oluşan adezyonun ortadan kaldırılmasına yardımcı olmak üzere kullanılmıştır.

Birçok deneysel ve klinik çalışmaya rağmen, yapışıklıkların önlenmesi için her cerrahın kabul edebileceği ve bir diğerine göre belirgin derecede etkili olan bir yöntem henüz tarif edilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı; çekal ligasyon ve puncture (ÇLP) modelinde hyaluronik asit – karboksimetil selüloz (HA-KMS) kullanımının karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliğini kontrollü hayvan deneyi ile araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 CERRAHİ ADEZYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ

Postoperatif karın içi adezyon oluşumu, yol açtığı komplikasyonlar ve getirdiği mali yük nedeniyle cerrahide en önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir. İntra-peritoneal adezyon oluşma insidansı genel cerrahi ameliyatlarından sonra değişik serilerde %90 ‘ ın üzerinde ve açık jinekolojik cerrahiden sonra ise %60-90 arasında olarak bildirilmiştir (15). Yine daha önce cerrahi geçiren hastalarda infertilite için yapılan “second look laparoscopy” lerde, pelvik adezyonlar değişik serilerde yüksek oranlarda bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Laparotomi sonrası “second look laparoscopy” lerde tespit edilen pelvik adezyonlar.

Araştırmacı	İlk prosedürden sonra geçen süre	Hasta sayısı	Adezyonları olan hasta sayısı	Adezyonları olan hasta oranı %
Diamond et al (1997)	1-12 hafta	106	91	86
	4-16 hafta	20	15	75

DeChemey ve Mezer (1984)	1-3 yıl	41	31	76
	6-8 hafta	31	22	71
Surreyve ve Friedman (1982)	≥ 6 ay	6	5	83
Pittawat et al (1985)	4-6 hafta	23	23	100
Trimbos-Kemper et al (1985)	8 gün	188	104	55
Daniell ve Pittaway (1983)	4-6 hafta	25	24	96

Weibel ve Majno tarafından yapılan bir çalışmada, trafik kazasında ölenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi geçirenleri %67'sinde adezyonlar olduğu saptanmıştır. Bu rakam majör cerrahi geçirenlerde %76 iken, birden çok ameliyat olanlarda %93'e kadar çıkmaktadır (16). Benzer olarak Menzeis ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin

%93'ünde adezyon saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10,4'ünde (%9,5 inflamatuvar, %1 konjenital) adezyon saptamışlardır (2).

İntra-peritoneal adezyonların en önemli komplikasyonu intestinal obstrüksiyondur. İntestinal obstrüksiyonların sebebi olarak, değişik serilerde %29-74 oranında adezyonlar gösterilmektedir (4,5,6). %30 hastada adezyonla beraber strangüstasyon rapor edilmiştir. Adezyonların neden olduğu komplikasyonlara bağlı hastaneye yatışlar tüm genel cerrahi yatışlarının % 1'ini, tüm laparotomilerin ise %3'ünü oluşturmaktadır (17). Adezyonlara bağlı intestinal obstrüksiyonlarda ve buna bağlı mortalite oranları anlamlı şekilde yükselmektedir (18).

Abdominal adezyonların insidansını tahmin etmek, bu adezyonların önlenmesi ve adezyonlara bağlı komplikasyonların tedavisine yönelik yaklaşımları belirlemek üzere İngiltere'de genel cerrahlar arasında bir anket düzenlenmiş ve ankete katılan cerrahların tamamına yakınının adezyona bağlı ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle yılda en az 2 hasta ameliyat ettiği belirlenmiştir. Bu cerrahların yaklaşık üçte biri, adezyonla ilgisi olmayan laparotomilerde, her yıl 5'ten fazla hastada adezyonların bir sorun oluşturduğunu bildirmişlerdir (19). Bu veriler, İngiltere'de yıllık tahmini 12-14 bin adezyonla ilişkili klinik sorun insidansı anlamına gelmektedir.

Ayrıca yine daha önce belirttiğimiz gibi re-laparotomiler sırasında oluşan istenmeyen barsak kesileri, infertilite, abdominal ve pelvik ağrı, üreter obstrüksiyonu, idrar yapma problemleri ve yol açtıkları mali yük adezyonların diğer istenmeyen sonuçlarıdır.

Abdominal cerrahiyi takiben oluşan adezyonlar ile barsak obstrüksiyonları arasındaki bu yakın ilişki ve intraabdominal yapışıklıkları en aza indirmenin cerrahi sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltıcı olumlu etkisini düşünmek cerrahları yapışıklık oluşmasından kaçınmaya zorlamıştır. Bu düşünce ile araştırmacılar, adezyon oluşumunun mekanizması üzerine eğilmişler, bunu ortaya koymak için çeşitli çalışmalar yapmışlardır.

2.2 PERİTON EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Coeloma transvers intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batın içi organların çoğunun yüzeylelerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) yaklaşık 50 cc serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar (20).

Peritoneum etimolojik olarak çepeçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2m²'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (21).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyaluronik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve

benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasiyla daha da hızlanır (22).

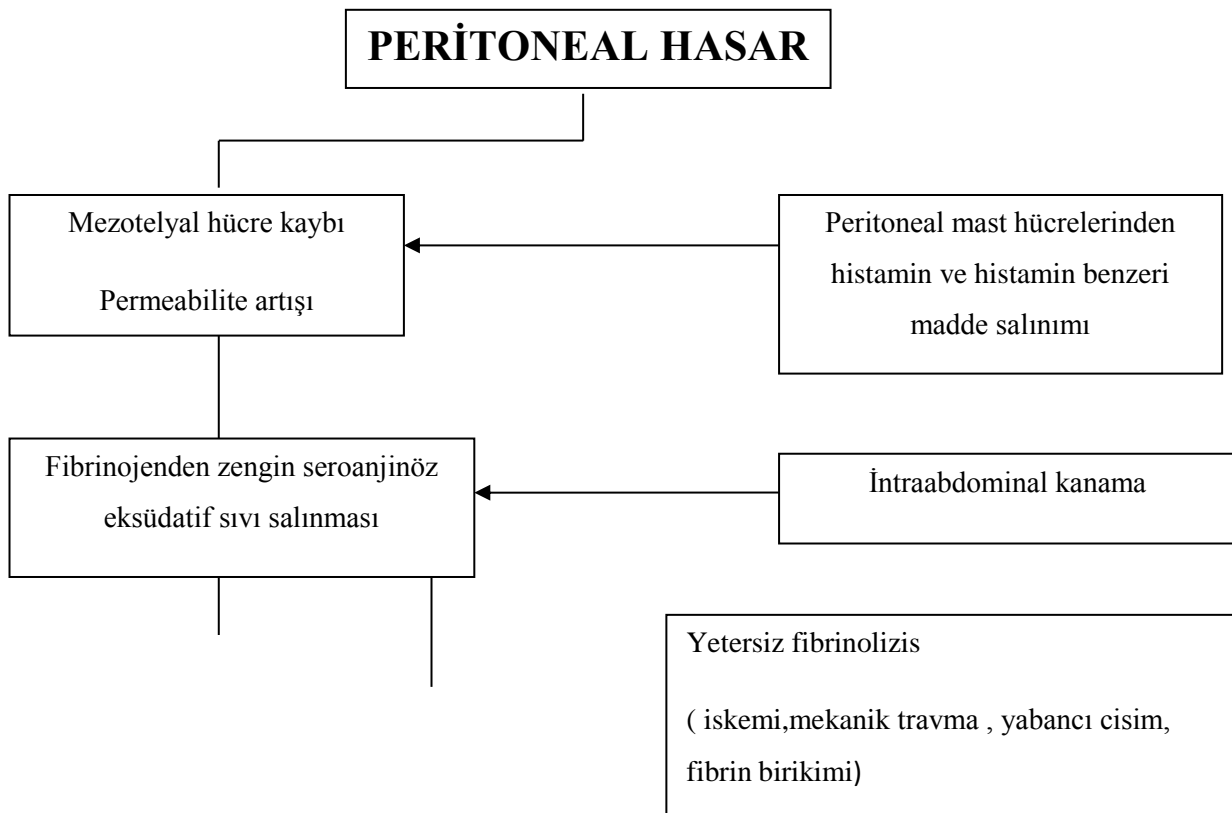
Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyafragmanın alt düzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (23).

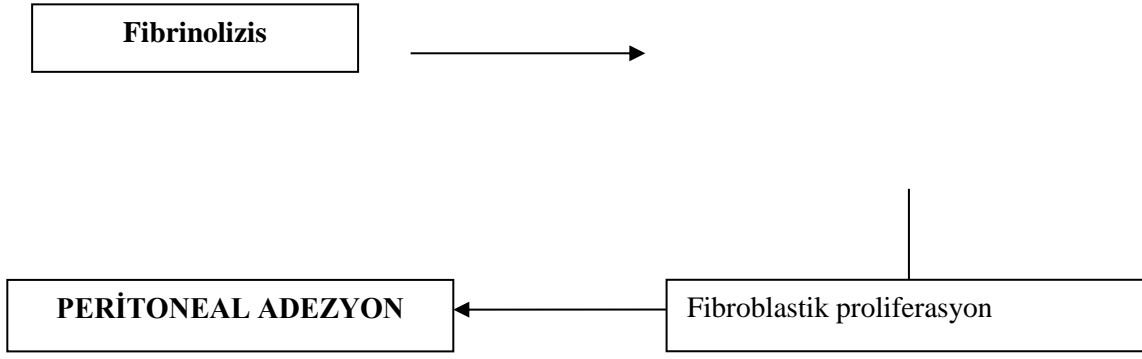
2.3. ADEZYON OLUŞUMUNDA MORFOGENEZ

Cerrahi sonrası adezyonların önlenmesinde patofizyolojinin anlaşılmasının rolü tartışmasıdır. Işık ve elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda periton dokusunun zedelenmesi ardından gelişen olaylar aydınlatılmıştır.(Tablo2) Milligan ve Raftery, ışık ve elektron mikroskobisi tekniklerini kullanarak ratlarda yaptıkları çalışmada cerrahi sonrası gelişen adezyonların histolojik ve morfolojik özelliklerini tanımlamışlardır (24). Deneysel peritoneal abrazyon ve stripping teknikleri kullanarak periton defektleri oluşturmuşlar ve karaciğer, çekum ve ileoçekal bileşkede gelişen adezyonları karşılaştırmışlardır.

Adezyon oluşmasında peritoneal hasarın rolü:

Tablo 2: Adezyon gelişim mekanizması özet olarak görülmektedir (25).





Adezyon oluşumu koagülasyon oluşumundaki gibi tipik bir fibrin matrisi meydana gelmesi ile başlar. İlk üç günde değişik hücreler içeren fibrin matrisi gözlenir. Bu matris kademeli olarak makrofaj, fibroblast ve dev hücreler içeren bir vasküler granülasyon dokusuyla yer değiştirir. Erken dönemde mezotel hücrelerinin adezyon yüzeyine tutunduklarına dair hiçbir delil yoktur. Dördüncü günde fibrinin çoğu kaybolur ve büyük oranda fibroblast ve kollajen görülür. Dördüncü günün sonunda makrofajlar baskın lökositler olarak birkaç fibroblast ile fibrin ağının içinde yer alır. Beşinci günde fibrin ağ kollajen, fibroblastlar ve mast hücrelerinin üzerine tutunduğu organize demetler içerir hale gelir. Ek olarak endotel hücreleri içeren küçük vasküler kanallar görülür. Takip eden beş günde fibroblastlar adezyon içerisinde kümelenir, kollajen birikimi ve organizasyonu giderek artar. İkinci haftada fibroblastlar dominant olup hücreler azalır. 1-2 ay sonra kollajen fibrilleri farklı demetlere organize olurlar. Bu fibriller arasında iğsi şekilli fibroblastlar ve nadir makrofajlar bulunur.

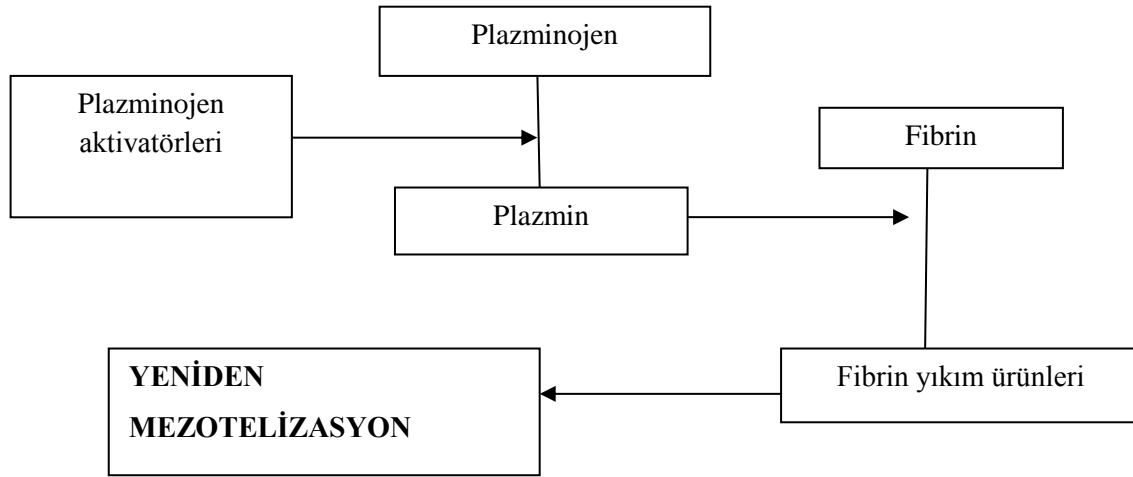
Yani peritoneal hasarı takip eden 3-4. günde adezyonlar organize olmaya başlar, 7-8 günde ise adezyonlar gözle görülür hale gelir. İkinci hafta civarında ise adezyonların histolojik yapısı tamamlanır ve sonunda küçük kalsifiye alanlar da içeren fibröz bir bant şeklinde adezyonlar oluşur. Olgun adezyonlar, kan damarları ve elastin içeren mezotel ile çevrili fibrillerdir. Altı ay sonra bile ışık mikroskobu ile adezyonlar içinde hemosiderin içeren makrofajlar izlenebilir (15,26).

Periton, epitelizasyon veya granülasyon dokusu gelişimi yerine, alttaki mezenşimal dokudan gelen mezotel hücreleri ile yenilenir. Peritoneal defektin yüzeyi üçüncü günde ince bir hücre tabakası ile örtülüdür. İçindeki aktif mezotelyal hücreler sürekli çoğalır. Beşinci günde çevredeki normal periton ile birleşerek bütünlüğü sağlar. Beşinci günden itibaren mitotik aktivite azalır ve periton matürasyonu tamamlanır (24). Kabul edilen görüş, travmatik peritonun onarımında en temel kaynağın makrofaj olduğudur. Yapılan çalışmalarla, yeni oluşan mezotelin büyük ve küçük defektlerde aynı hızla genişlediği gösterilmiştir.

Mezotel hücre tabakasında hasar yapan her travma fibröz yapışıklıklara yol açmaktadır. Buna karşın eğer mezotel sağlamsa fibrin rezorbe olmakta ve yapışıklıklar gelişmemektedir (3).

Normal periton fibrinolitik aktiviteye sahiptir. Mezotel ve submezotelyal hücreler içinde bulunan fibrinolitik sistem aktivatörü mezotel hasarı ile birlikte açığa çıkar. Kan ve fibrinli eksuda içindeki plazminojen aktivatörlerinin, sonuçta plazminojeni fibrin parçalayan bir proteaz olan plazmine dönüştürdüğü gösterilmiştir (25,27). (Tablo 3)

Tablo 3: Fibrinolitik sistem (25,27)



Bu bilgilerin ışığında adezyon oluşmasını fibrin birikimi ile fibrinolitik sistem arasındaki rekabet belirler diyebiliriz. Yara iyileşmesinin üçüncü gününden itibaren fibrinolitik aktivite başlar ve sekizinci günde maksimuma ulaşır. Oluşan fibrini parçalayan enzim plazmindir. Plazminojenden doku plazminojen aktivatörünün etkisiyle oluşur. Bu sayede erken dönemde oluşan adezyonlar, plazminin fibrini parçalamasıyla lizise uğrarlar. Fibrinoliziste, diğer proteazlar da rol oynayabilir. Üç günden fazla sebat eden fibrin alanları fibroblastların göçüne ve bu alanların içinde çoğalmalarına yol açar ve böylece kalıcı adezyonlar oluşmaya başlar (25,27).

Periton yüzeyinin mekanik abrazyonu bu sistemin aktivitesini günlerce bozar. Plazminojen aktivatör sistemi hücre membranına bağlı olduğu için ve PAI endotel hücrelerinde bulunduğu için, endotel hücrelerini hasara uğratan her travma fibrinolizi azaltır ya da bozar (28).

2.4. ADEZYON OLUŞUMUNDA SEPSİS VE İSKEMİNİN ROLÜ

Sepsis intraabdominal adezyon oluşumunda en önemli faktörlerden biridir. İnflamasyon antikoagülasyon mekanizmalarının inhibisyonuna yol açar. Trombomodulin, heparin seviyelerinde azalma, α -1 antitripsin seviyesinde ise artma olur. Koagülan maddeler uyarılır. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesi düşer ve abdominal fibrinolitik aktivite azalır. Karın içinde fibrin birikerek adezyon ve abse gelişimine sebep olur (29).

İlk defa Ellis tarafından iskemik dokunun adezyon formasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Ellis yaptığı çalışmalarda, peritoneal defektin kendisinin değil, aksine reperitonizasyonun adezyon oluşumuna yol açtığı sonucuna varmıştır. Daha sonra çok sayıda araştırmacı, iskemik peritonun fibrin eritebilme yeteneğini kaybettiğini bildirmişlerdir (30,31). Bu, iskemik bölgedeki plazminojen aktivatör aktivitesinin azalması nedeniyle olmaktadır. Fibrinolitik aktivitenin kaybolma hızı ve bozulma süresi hasarın tipine bağlıdır, dahası iskemik doku komşu normal doku tarafından sağlanacak fibrinolizisi de durdurabilir.

Adezyona yol açabilen, periton zedelenmesini meydana getiren birçok etyolojik faktör mevcut olmakla birlikte bunların belli başlıları şu şekilde özetlenebilir (32);

1. Peritoneal zedelenme
2. Enfeksiyonlar
3. Kimyasal maddeler (safra, gastrointestinal içerik, idrar)
4. Bazı ilaçlar (metiserjid, bromokriptin)
5. İntraperitoneal patolojiler (endometriozis, hematosel)
6. Karın travmaları
7. Cerrahi travmalar

Cerrahi girişim süresince, fibrin lizisini engelleyerek kalıcı adezyonlara yol açan faktörlerin başında iskemi gelmektedir. Zedelenme yerinde ne kadar çok iskemik doku bulunursa, fibrinolizis o kadar çok bozulmaktadır. İskemik doku bozukluğu genellikle:

1. Fazla doku koagülasyonu
2. Fazla doku bağlanması
3. Fazla doku ezilmesi

4. Geniş devaskularizasyon

5. Doku abrazyonu sonucunda oluşmaktadır.

İskemik peritonda, plazminojen aktivatör aktivitesi azalmakta ve fibrin eritememektedir (31,33). Serozal yüzeyde, uzun süren bir ameliyatta meydana gelebilecek kuruma adezyona yol açabilmektedir. Bu adezyonlar genellikle 2-3 gün içinde lizise uğrayarak kaybolurlar. Ancak, kanla temas halinde lizis olmaz ve kalıcı adezyonlar oluşur. Trombositler, serozal inflamatuvar reaksiyonu stimüle eder ve fibroblastik proliferasyonu artırır. Dolayısıyla, serozal zedelenme olmasa da önceden oluşmuş büyük kan pıhtıları adezyon oluşmasına yol açabilmektedir (34).

2.5. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ:

Postoperatif adezyon oluşumunu önlemek için bugüne kadar bir çok yöntem denenmiştir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (32).

-Genel Kurallar:

1. Mümkün olduğunca az iskemik doku bırakılmalıdır.

2. Serozal yüzeylerin abrazyonuna izin verilmemelidir.

3. Sadece rezeke edilecek doku veya organlara dokunulmalı, çok gerekmedikçe diğer organların yüzeylerine ellenmemelidir. Bu hem barsakların gereksiz manüplasyonu ile mast hücrelerinden fazla miktarda mediatör salınımını, hem de daha fazla seroza hasarı oluşmasını engeller. Teknolojik gelişmeler ile laparoskopik ve endoskopik işlemlerin yapılması karın içi manüplasyonları en aza indirmiştir. Fakat bunlar adezyonun yaygınlığını ve şiddetini azaltmakla birlikte tamamen önleyememiştir (35).

4. Karın içerisinde tüm iskemik hadiseler yapışıklığa neden olmaktadır . Peritonu kapatmak için konacak süturlar gerginlik yapacaksa dikiş konmamalı, hemostaz tam yapıldıktan sonra periton açık bırakılmalıdır. Zaten peritonu dikilen hastalar ile dikilmeyen hastalar arasında yara enfeksiyonu, yara ayrılması ve insizyonel herni oluşumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (36).

5. Islak kompres kullanılmalı, kompresler yerleştirilirken serozada yırtık oluşmasına izin verilmemeli ve mümkün olduğunca az sayıda kompres kullanılmalıdır. Buna karşın, Down ve arkadaşları ister ıslak ister kuru olsun kompreslerin eşit derecede adezyon formasyonuna yol açtığını bildirmişlerdir. Barsak ile kompres arasına atravmatik torba konması gerektiğini savunan araştırmacılar da vardır (36).

6. Karın boşluğundaki kanın uzaklaştırılmasında, aspiratör kullanılması uygun olur. Kanın tamponlarla uzaklaştırılmaya çalışılması sırasında serozal zedelenmeler meydana gelebilir.
7. Dokular tutulurken ezici, travmatize edici aletler kullanılmamalı, bağlanmış büyük pediküllü dokular bırakılmamalıdır.
8. Eldiven pudralarının karına bulaşmasını önlemek için, ameliyatın başlangıcında ve ameliyat süresince eller sık sık yıkanıp durulanmalıdır. Delik eldivenle çalışılmamalıdır.
9. Çok iyi hemostaz yapılmalı, steril çalışılmalı ve postoperatif hematoma veya enfeksiyon olasılığı minimuma indirilmeli, gereksiz dren konulmasından kaçınılmalıdır.
10. Doku koruyucu ve mikroinvaziv cerrahi tekniklerin tercihi
11. Çalışma süresini, ısı ve ışık maruziyetinin en aza indirilmesi
12. Yamalar ve sutur materyalleri gibi yabancı cisimlerin alanının aza indirilmesi
13. Steril çalışma koşullarının sağlanması ve enfeksiyon riskinin azaltılması amaçlı gerekli antibiyoterapinin düzenlenmesi (36)

2.6 ADEZYONLARIN OLUŞMASINI ENGELLEMELİK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER:

2.6.1. Fibrinolitik ajanlar ve antikoagulanlar

2.6.1.1. Ürokinaz ve streptokinaz

Jewet ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada köpek, sıçan ve tavşanlarda intraperitoneal olarak uygulanan ürokinazla aktive edilmiş plazmin, streptokinaz, streptokinazla aktive edilmiş insan plazmini ve kloroformla aktive edilmiş sığır plazmininden hiç birisinin adezyon önlemede etkili olmadığı saptanmıştır (38). Literatürde ürokinazın intraperitoneal, intragastrik ve intravenöz uygulamasının adezyon önlemede etkili olmadığını savunan başka çalışmalarda vardır (39).

Gervin ve arkadaşları mekanik abrazyon modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada, peritoneal fibrinolitik aktivitesi %50 ya da daha fazla azalan hayvanlarda ürokinaz solüsyonu ile lavajın adezyonları %80 oranında azalttığını tespit etmişlerdir (40).

2.6.1.2. Heparin ve fibrinolizin

Fibrinolizin, streptokinazla aktive edilmiş plazminojendir. Deneysel bir çalışmada intraperitoneal fibrinolizin ve heparinin adezyonları azalttığı saptanmıştır. Bu iki ajanın beraber kullanımında etki daha güçlü olmaktadır (41).

Altun Özgüç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DMAH ve oktreotidin birlikte kullanımının adezyon şiddetinin azaltılmasında, mikroskobik olarak ajanların tek balşına kullanımına göre belirgin üstünlük taşıdığı tespit edilmiş. Adezyon yaygınlığı ve total adezyon skoru olarak değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna göre yine üstünken oktreotid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığını saptamıştır (42).

2.6.1.3. Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) şimdiye kadar tanımlanmış en etkili fibrinolitik ajandır. Streptokinaz ve ürokinazın trombolitik tedavide kullanılmasından sonra takip eden araştırmalar sonucunda ikinci kuşak plazminojen aktivatörleri (rt-PA, alteplase) ve üçüncü kuşak plazminojen aktivatörleri (mutant rt-PA, vreteplase) bulundu. Bu plazminojen aktivatörlerinin streptokinaz ve ürokinazdan bir takım üstünlükleri vardır. Antijenik değildir ve immunolojik reaksiyon yapmazlar. Özellikle fibrin pıhtıları tarafından emilirler ve etkilerini sadece burada gösterirler. Kana karışmalar bile yan etkileri oldukça azdır ya da yoktur (43).

Evans ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada adezyonları önlemek amacıyla intraperitoneal rt-PA kullanılmıştır. Bu çalışmada rt-PA'nın adezyonları doza bağımlı olarak azalttığı saptanmıştır. Ancak adezyonun azaldığı dozlarda yara iyileşmesi ve arada hidroksiprolin seviyesinde anlamlı düşmeler saptanmıştır. Menzeis ve Ellis'in çalışmasındaki yara iyileşmesinin etkilenmemesi bu araştırmacıların rt-PA'yı jel formunda kullanmalarına bağlanmıştır (44).

2.6.1.4. PAI-1'e Karşı Poliklonal Tavşan Antikoru

PAI-1'e karşı poliklonal tavşan antikoru (Polyclonal Rabbit Antibody Against PAI- 1, PRAP-1) PAI-1'i inhibe eden poliklonal antikorun Fab (Fragment for Antigen Binding) parçasıdır. Falk ve arkadaşları, intraperitoneal tek doz PRAP-1 uygulamasının PAI-1'i inhibe ederek fibrinolizi önemli ölçüde arttırdığı ve böylece cerrahi sonrası adezyon oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (45).

2.6.2. Antiinflamatuvar Maddeler

2.6.2.1. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Araşidonik asit salınımı sonucu trombosit agregasyonu oluşur. Araşidonik asit metabolitleri hem lipooksijenaz hem de siklooksijenaz yoluyla oluşur ve bu maddeler iltihabi cevabı düzenlerler. Bu enzimleri inhibe eden maddeler (örneğin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) PGE2 ve lökotrien

sentezini düşürerek, trombositlerin agregasyonunu ve sekretuar aktivitesini, lökosit migrasyonunu, fagositozu ve de lizozom salgısını azaltarak adezyon oluşumunu azaltabilir (46).

Radikal histeroktomi yapılan domuzlara ameliyat öncesi ve ameliyattan 72 saat sonrasına kadar intramüsküler ketorolak uygulanmış ve kontrol grubuna göre adezyonlarda %87 azalma tespit edilmiştir (46).

Fikret Ezberci, Ertan Bülbüloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bakteriyel peritonitis modelinde tenoksikamın post-operatif adezyonları önlediği görülmüş. Aynı zamanda sistemik antibiyotikler gibi ilaçlarla kombine edildiğinde adezyon şiddetini daha da azaltacağını belirtmiştir (47).

Hemmat Maghsoudi ve Behnam Askary nin yaptığı çalışmada piroksikamın intraperitoneal inflamasyonu inhibe ettiği ve konsantrasyon düzeyine bağlı olarak adezyon oluşumun yoğunluğu ve frekansını etkilediği görülmüştür. Çalışmada 10-12.5 ml lik 0.1 ya da 0.2 mg /ml piroksikam çözeltisinin PPA gelişimini azalttığı görülmüştür (48).

2.6.2.2. Steroidler

Kortikosteroidler peritoneal yaralanma sonrasında oluşan başlangıçtaki iltihabi cevabı azaltır. Damar permeabilitesindeki değişiklikleri azaltır, lizozom membranlarını stabilize eder, histamin ve diğer mediatörlerin salınımını ve etkilerini düzenler. Ayrıca hayvan çalışmalarında fibroblast göçü ve proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda hayvanlarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır (11).

Adrenokortikotropik hormonun da sistemik uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir .

2.6.2.3. İloprost

İloprost oral olarak kullanılan uzun etkili bir prostosiklin analogudur. Vazodilatatör, trombosit baskılayıcı, fibrinolitik ve sitoprotektif etkileri prostosikline eşit ya da daha fazladır. Farelerde ameliyattan 30 dakika önce başlanıp sekiz saat arayla dokuz doz uygulanan iloprostun adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (49).

2.6.2.4. Kolşisin

Kolşisin antihistaminik ve antimitotik etkileri nedeniyle potansiyel bir adezyon önleyici ajan olarak düşünülmüştür. Bu nedenle yapılan bir çalışmada D- penisilamin ve kolşisin karşılaştırılmış ve ikisinin de adezyon önlemede etkileri olduğu belirlenmiştir (50).

2.6.2.5. Disodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum

Barsak duvarındaki mast hücrelerinin barsağın manipülasyonu sonrası degranüle olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan çekal abrazyon modelinde karın içine disodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum uygulandığında adezyonların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bilgiler de peritoneal adezyon oluşumunda mast hücrelerinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (51).

2.6.2.6. Octreotide

Octreotide uzun etkili bir somatostatin analogudur ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (insulin like growth factor) inhibe ettiği bilinmektedir. IGF-1'in ise adezyon oluşumunda önemli rolü olan fibroblast proliferasyonunu azaltıcı etkisi bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda intraperitoneal uygulanan octreotidin adezyonları azalttığı bildirilmiştir (52).

2.6.2.7. Aprotinin

Aprotinin bir proteaz inhibitörüdür ve sığır akciğerinden elde edilir. Kallikrein ve plazmini inhibe eder. Aprotinin sadece fibrin yıkımını azaltmakla kalmaz pıhtılaşmayı da kolaylaştırır ve böylece fibrin oluşumunu artırır. En sık kullanımı kalp cerrahisinde kan kaybını azaltmak amaçlıdır. Aprotinin ayrıca lökosit infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunu önler. Aprotininin bu etkileri nedeni ile adezyonları arttıracığı düşünülebilir ancak deneysel çalışmalarda adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır (53). Bu sonuç aprotininin antiinflamatuvar etkilerine bağlanmıştır.

2.6.3. Mekanik Seperasyon Amacıyla Uygulanan Akışkan Maddeler

Peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzey 5-8 gün içerisinde epitelize olur ve daha sonraki dönemde adezyon gelişme şansı azdır. Hasara uğramış yüzeyler arasındaki fiziksel bir bariyer bu erken dönemde yerinde kalırsa adezyonları önlemede etkili olacağı düşünülmektedir. Uzun yıllar adezyonu önlemek için izotonik NaCl, dekstroz ve özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları ile lavaj önerilmiştir. Ancak bu solüsyonların hızlıca emilmesi etkilerinin kaybolmasına yol açmaktadır. Daha önce denenmiş pek çok solüsyon yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olarak adezyonları artırmıştır . Bununla birlikte periton dializi yapılan hastalarda da adezyonlar görülmektedir (1).

2.6.3.1. Dekstran

Dekstran suda çözünen bir glukoz polimeri olup aslında plazma genişletici olarak kullanılmaktadır. Adezyon önleme amacıyla kullanılan profilaktik solüsyonlar arasında en çok kullanılan ajan yüksek molekül ağırlıklı dekstran solüsyonlarıdır. Bir çok moleküler ağırlıkta üretilenler halde araştırmacılar %30'luk dekstran 70 üzerinde durmuşlardır (54).

Ticari olarak mevcut olan dekstran solüsyonu Hyskon ®, 70.000 dalton molekül ağırlıklı dekstranın %10'luk dekstroz içinde %32'lik solüsyonudur. Hyskon oldukça viskoz yapıdadır. Yüzeyleri

kaplayarak silikonize edici etki gösterir ve belki bu şekilde yaralanmış yüzeylerin birbirine temasını önler. Buna ek olarak geçici bir asit oluşumuna yol açarak barsakların bu asit içinde yüzmesine (hydroflotation effect) sebep olur.

Dekstranın bu etkilerle erken dönemde adezyon oluşumunu dolayısıyla kalıcı adezyon oluşumunu engellediği düşünülmektedir (55).

Plazma ya da dekstran gibi makromoleküler solüsyonların sıçan diyafragma alt yüzeyindeki lakünalardan hızla emildiği bilinmektedir. Öyle ki her üç – beş saatte bir plazma hacmine eşit miktarda sıvı periton boşluğundan uzaklaştırılır. Bu yüzden karın içine verilen makromoleküler solüsyonlar periton boşluğunda ancak geçici bir süre bulunurlar (1). Dekstranın molekül ağırlığına ve kullanılan konsantrasyona bağlı olarak karın içinde kaldığı süre değişir. DiZigera ve Hodgen dekstroz içinde çözülmüş %32'lik dekstran 70'in (Hyskon ®) maymun peritonunda beş güne kadar kaldığını ancak yedinci günden sonra tamamen emildiğini saptamıştır (56).

Dekstran 70'in yan etkileri geçici kilo alımı, asit, vasküler ödem, plevral efüzyon, koagulopati, hipertansiyon, allerjik reaksiyonlar ve anafilaksidir (55).

Yapılan bir çalışmada hidrazidle modifiye edilmiş karboksimetil dekstran ve aldehid ile modifiye edilmiş karboksimetilselulozun peritoneal adezyonları önlemedeki etkinliği gösterilmiş. Aynı zamanda dekstran esaslı hidrojellerin avantajının yavaş bozulma oranı ve düşük maliyeti olduğu belirtilmiştir (54).

Yapılan başka bir çalışmada ise ratlarda çekal abrazyon veya çekum enterotomi + primer onarım modelinde chitosan-dextran (CD) jeli kullanılmış. CD nin karın duvarı yara iyileşmesi ve enterotomi onarım alanı iyileşmesine olumsuz etki oluşturmadan adezyon oluşumunda önemli oranda azalma sağladığı bildirilmiştir (57).

2.6.3.2. Povidone

Laparotomi sırasında elle manipülasyon ya da gazlı bezin peritona değmesi peritonun temel yaralanma mekanizmasıdır. Eğer tüm dokunulan yüzeyler temastan önce povidone gibi hidrofilik bir polimerle kaplanırsa bu hasarın azalacağı düşünülmektedir. Eğer periton yüzeylerinin korunması adezyon oluşumunda önemli bir faktörse, povidone gibi hidrofilik polimerler yüzeyleri kaplayarak nemli kalmalarını sağlayacak ve adezyon oluşumunu azaltacaktır. Dokuda hasar oluştuğunda ise yüzey bu madde ile kaplanarak yüzeylerin birbiri ile teması engellenecek ve adezyonsuz iyileşme gerçekleşecektir. Yüksek molekül ağırlıklı ve konsantre polimer solüsyonlarının yüksek vizkoziteli olmaları ve peritondan yavaş uzaklaştırılmaları etkinliklerini arttırmaktadır (58).

Yapılan bir çalışmada çekum abrazyonu ve subserozal hemoraji uygulanan ratlarda povidone iyotun intraabdominal adezyonları önleme üzerine etkileri araştırılmış. Fakat potansiyel kullanım için anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (59).

2.6.3.3. Amnion Sıvısı

Püvy varlığında fibrinin oluşmaması gözlemi fibrinin lökositlerce sindirildiğini düşündürmüştür. Ayrıca sezeryan olgularında diğer laparotomilerden daha az adezyon gözlenmiştir ve amnion kesesi ile fetüs arasında adezyon oluşmamaktadır. Amnion sıvısı adezyonları önlemede hiperlökositoz mekanizmasının kullanılması amacıyla denenmiştir. Ancak deneysel çalışmalarda amnion sıvısının böyle bir etkisi saptanmamıştır (43).

2.6.3.4. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit biyolojik olarak stabil, toksik olmayan ve yüksek molekül ağırlıklı bir polianyonik polisakkariddir. Yapısında tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit üniteleri bulunur. Omurgalılarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında bulunur. Ekstrasellüler matriksi stabilize edici etkisi vardır. Karın boşluğuna konulan hyaluronik asit muhtemelen periton sıvısı ile aynı şekilde (diyafragmadaki stomalardan) emilmekte ve endojen hyaluronik asit ile aynı şekilde (temel olarak lenf sıvısı ve kan içinde, az miktarda da karaciğerde) yıkılmaktadır (60).

Yapılan bir çalışmada ratlarda çekal ligasyon ve puncture modelinde ACL (auto-cross-linked) hyaluronik asit polisakkarid jel kullanılmış olup apse oluşum ve intraabdominal adezyon oluşumunu geriletmediği görülmüştür (60).

Tavşanlarda intraperitoneal uygulanan hyaluronik asit'in adezyonları azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmada düşük molekül ağırlıklı ve düşük vizkoziteli hyaluronik asitin daha etkili olduğu saptanmıştır (61).

2.6.3.5. N,O-karboksimetil Sitosan

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

Ayrıca başka bir çalışmada N,O-karboksimetil Sitosanın tavşan kardiyak yaralanma modelinde yapışıklık oluşumunun şiddetini azalttığı belirlenmiştir ve N,O-karboksimetil Sitosanın biyofiziksel bariyer olarak etki gösterdiği düşünülmüştür (62).

2.6.3.6. Halofuginone

Halofuginone kollojen tip 1 sentezi inhibitörüdür. Sıçanlarda intraperitoneal ya da oral olarak uygulandığında adezyon sayısı ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (63) .

2.6.3.7. Nitrik Oksit

Nitrik oksit sentaz tarafından L-argininden sentezlenir. Nitrik oksitin vazodilatator etkisi, trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi ve nötrofil infiltrasyonunu önleyici etkisi vardır. Sıçanlarda karın kapatılmadan önce ve takip eden üç gün karın içine nitrik oksit kaynağı olarak L-arginin verildiğine adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (64).

2.6.4. Mekanik Seperasyon Amacıyla Uygulanan Absorbe Olabilen Katı Maddeler

2.6.4.1. Politetrafloretilen Membran

Politetrafloretilen biyomateryaller içinde en inert maddelerden biridir. Bu materyalin etki mekanizması yaralanan yüzeyleri birbirinden ayırarak ayrı ayrı iyileşmesini sağlamaktır. Myomektomi yapılan 27 kadın üzerinde yapılan bir klinik çalışmada politetrafloretilen membranın adezyonları anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. Bu modelde politetrafloretilen membran myomektomi sonrası uterusun posterior kısmı ve fundusunu saracak şekilde yerleştirilerek tespit edilmiştir. Hastalara iki– altı hafta sonra laparoskopi yapılmış ve membran çıkarılmıştır. Adezyonların anlamlı olarak az görüldüğü saptanmıştır. Bu hastalara 18 ay içinde ikinci kez laparoskopi yapılmış ve membranın çıkarıldığı alanlarda tekrar adezyon oluşmadığı saptanmıştır (65). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde periton üzerine konulan politetrafloretilen membranın mezotel hücrelerini etkilemeden iyileşmeye izin verdiği ve adezyonları engellediği saptanmıştır (66).

2.6.4.2. Okside Rejenere Selüloz

Okside rejenere selüloz peritona dikiş gereksizinden yapışır ve enzimatik olarak makrofajlar tarafından yıkılarak dokulardan uzaklaştırılır. Diamond ve arkadaşları heparinle kombine uygulanan okside rejenere selülozun tek başına kullanımına göre adezyon oluşumunu daha fazla azalttığını saptamışlardır . Honey ve Doty tarafından farelerde yapılan bir çalışmada okside rejenere selülozun peritonda lokalize hasar oluşturarak de novo adezyon gelişimine yol açtığını bildirilmiştir (66).

2.6.4.3. Karboksimetil Selüloz

Karboksimetil selüloz bir polisakkarid olup sodyum monoklor asetatın selüloza reaksiyonundan hazırlanır. Sıçan peritonuna uygulanan %1’lik karboksimetil selüloz solüsyonunun adezyonları azalttığı saptanmıştır (67).

Karboksimetil selülozun adezyon oluşumunu azaltma mekanizması açık değildir. Karın içine konulduğunda çevresine su çeker ve periton temasını önler. Buna suda yüzme etkisi “hydroflotation

effect” denir. Ek olarak karboksimetil selüloz serozal yüzeyleri kaplayarak yaralanan dokunun diğer yüzeylere temasını engeller. Buna da “sliconizing effect” denmektedir. Diğer öne sürülen mekanizma fibroblastik aktivitenin bozulmasıdır (68).

Sıçanlarda oluşturulan ventral herni modelinde polipropilen yama ile barsaklar arasına karboksimetil selüloz membran konulduğunda adezyonların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte histolojik değerlendirmede yara iyileşmesinde bozulma görülmüştür (68).

2.6.4.4. Hyaluronik Asit Karboksimetil Selüloz Membran

Hyaluronik asit karboksimetil selüloz membran (HA-KMS) biyolojik olarak absorbe edilebilen, hyaluronik asit ve karboksimetil selülözün kimyasal olarak modifiye edilmiş bir şeklidir. Cerrahi kapama öncesinde potansiyel adezyon oluşabilecek dokular arasına konulur. Becker ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada kolektomi, ileal poş – anal anastomoz ve diversiyon ileostomisi yapılan ülseratif kolit ya da familyal polipozisli 183 hasta incelenmiştir. Karın kapatılmadan önce hastalar randomize edilerek bir gruba orta hat insizyonu altına HA-KMS yerleştirilmiştir. İleostomi kapatılırken (12. hafta) laparoskopi uygulanmış ve orta hat adezyonlarının insidensi, yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda hastaların %94’ünde adezyon gelişirken HA-KMS grubunda adezyon insidansının yarıya indiği, yaygınlık ve şiddetinin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (69,70).

Eroğlu ve arkadaşları sıçanlarda kolon rezeksiyonu, anastomoz ve sonrasında radyoterapi vererek oluşturdukları modelde HA-KMS’nin adezyonları azalttığını ve t-PA’yı arttırdığını saptamışlardır (71).

Sıçanlarda HA-KMS’nin polipropilen yamaya olan adezyonları azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak polipropilen yamanın adezyon olmayan bölümlerini 30 gün içerisinde yeni bir periton tabakası kaplamaktadır. Elektron mikroskopik incelemelerde bu yüzeyin fibrinolitik kapasitesi olan mezotel hücrelerinden oluştuğu gösterilmiştir. Bu aşamadan sonra gelecekte yamaya tekrar adezyon oluşma şansı azdır (72).

Medina ve ark. (73) tam ve kısmi kolon anastomozu yapılan tavşanlarda HA-KMS bariyeri barsak anastomozu çevresine sararak kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Ameliyattan sonraki 7. ve 14. günlerde gerek ortalama anastomoz basınçları gerek de anastomoz çevresi yapışıklık oluşumu açısından her iki grup arasında fark olmadığını göstermişlerdir.

Buna karşın, prospektif, randomize, kontrollü ve uluslararası çok merkezli bir klinik çalışmada, çoğunluğu inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan ve abdominopelvik cerrahi uygulanan 1791 hastada, HA-KMS uygulanan grup (n:882) ile kontrol grubu (n:909) arasında akciğer embolisi ve abse insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, anastomoz çevresine HA-KMS sarılan olgularda daha sık fistül, anastomoz kaçağı, abdominopelvik abse ve sepsisin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada anastomozun HA-KMS ile sarılmasından kaçınılması gerektiği sonucuna varılmıştır (74). Bu yüzden inflamatuvar barsak hastalığı olan veya radyoterapi alan anastomozlu hastalarda, Hiyaluronik asit/Karboksimetil selüloz bariyerlerinin daha seçici olarak kullanılması uygun olacaktır.

2.6.5. Barsak Plikasyonu Teknikleri

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

Tablo 4: Belli başlı adezyon nedenleri ve korunma çareleri(31)

<u>Adezyon Nedeni</u>	<u>Adezyondan Korunma Çaresi</u>
1-Doku hasarı	1.Doku travması minimize
2-İnflamatuvar cevap	2.Azalmış inflamatuvar cevap Kortikosteroid Antihistaminikler Antiprostoglandin Dekstran
3-Serofibrinöz eksuda	3.Fibrin depolanmasını önleme Antikoagülanlar

Peritoneal lavaj

Dekstran

4-Fibrinöz matriks ve adezyon kaldırmak

4.Fibrin matriksini ve fibrin depozitlerini

Proteolitik enzimler(deneysel)

Fibrinolitikler(deneysel)

5-Kalıcı adezyon

5.Adezyolizis

İdeal Antiadezif Nasıl Olmalı

1. Peritoneal mezotelyal hücrelere zarar vermemeli. Yani tam intakt olmalı.
2. Peritoneal yara iyileşmesini hızlandırmalı. Bu kesin şart değildir ama yararlıdır.
3. Tam olarak absorbe olabilmeli.
4. Doğru dozda uygulanmalı. İdeal bir antiadezif düşük ya da yüksek doz uygulanırsa yararsız olabilir. Hatta yüksek dozlarda absorbe olmadan granülomlar oluşturarak daha çok adezyona neden olabilir.
5. Absorbsiyon süresi hızlı olmamalı (48 – 72 saat) ve çok yavaş da olmamalı (granülom riski).
6. Yüzeyler arasında seperasyon sağlayabilmeli.
7. Seperasyon sağlayabilecek kritik bir viskoziteye sahip olmalıdır (75).

2.7. Adezyolizis:

Adezyon eksizyonu veya insizyonu barsak obstrüksiyonuna neden olan veya cerrahın peritoneal kaviteye girişini engelleyen sebepleri ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Cerrahların %48'i adezyonlarla ilgili bir komplikasyon yoksa adezyonlara karışmamaktadır. Cerrahların %17'si laparotomi esnasında adezyonlara bağlı komplikasyon olmadığı durumlarda bile adezyolizis uygulamaktadırlar. Cerrahların %31'i tam ince barsak adezyolizisinin faydalı olduğu görüşündedir. Ancak önemli araştırmalar göstermiştir ki ayrılmış adezyonlar %90-100 oranında yeniden oluşurlar. Bu deneysel bulgular ve cerrahi riskler göz önüne alındığında, sadece obstrüksiyona neden olan adezyonları ayırmak daha akılcı gibi görünmektedir (76).

2.8. Hyaluronik asit – karboksimetil selüloz (HA-KMS)

Hyaluronik asit beta 1-3 bağılı N-asetil D-glukozamin ve beta 1-4 bağılı D-glukuronik asidin tekrarından oluşan doğal bir glikozaminoglikandır ve normal olarak sinovyal ve vitröz sıvılarda, göbek kordonu, deri, kıkırdak ve ligament dokularında bulunur. Hyaluronik asit non-immunojenik, non toksik ve doğal olarak bioabsorbablardır. Karboksimetil selüloz ise monokloroasetat ve selülozdan yapılan bir polisakkarit olup, kozmetik, yiyecek ve ilaç sanayiinde kullanılmaktadır (77). Hem hyaluronik asit hem de karboksimetil selüloz polimerleri fizyolojik pH da (-) yüklüdür. Oranların iyonik yapısı polimeri kolayca çözünür hale getirir. Modifiye hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz işlenerek bioabsorbabl jel oluşturulmuştur. HA-KMS birleşimi toksik olmayan, bağışıklık sistemini uyarmayan ve biyolojik olarak uyumlu bir materyaldir. Yeniden mezotelizasyon esnasında 7 güne kadar travmatize doku etrafını kaplayarak korunmayı sağlamaktadır. İntraabdominal enfeksiyon riskini arttırmaz. Bu birleşim nonmutajen, nonpirojen ve non-toksik özellik taşımaktadır. Antijenik ve alerjik etkiye sahip değildir. Bir ay içinde hyaluronik asit bileşeni vücuttan tamamen temizlenmektedir. Ayrıca, HA-KMS birleşimi karın içinde kan varlığında da kullanılabilir (77-80).

Bu çalışmada amacımız, bu ajanın septik peritonitte laparotomi sonrası adezyon gelişimine etkisini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları ve deney düzeneği:

Bu çalışma 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada 40 adet 250-350 gr ağırlığında Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Bunlar standart hayvan yemi ve su ile beslendiler. Tüm deneysel işlemler oda ısısında yapıldı.

HA-KMS içeren kullanıma hazır kit BETATECH Medikal tarafınca temin edildi. (Resim 1)



Resim 1 : HA-KMS içeren kullanıma hazır kit

Anestezi olarak tüm hayvanlara intraperitoneal olarak 80 mg/kg ketamin hydrochloride (Ketalar®, Parke-Davis, Eczacıbaşı) ve 8 mg/kg xylazine hydrochlorür (Rompun®, Bayer) verildi. Abdomen derisi traşlandıktan ve Povidon-iodin ile temizliği yapıldıktan sonra karın steril olarak örtüldü ve hayvanlar aseptik cerrahi için hazırlandı. Tüm deneyler steril şartlarda yapıldı.

Deney hayvanları 4 gruba ayrıldı.

Grup 1 kontrol grubu

Grup 2 hyaluronik asit – karboksimetil selüloz grubu

Grup 3 çekal ligasyon ve puncture grubu

Grup 4 çekal ligasyon ve puncture ve hyaluronik asit – karboksimetil selüloz grubu

3.2. Cerrahi işlemler

İlk ameliyat:

1. gruptaki hayvanlara Sham operasyonu yapıldı. Yani 3 cm lik orta hat kesisini takiben çekum ortaya kondu, manipule edildi ve takiben hayvanların karınları 3/0 ipek sütür ile kapatıldı.
2. gruptaki hayvanlara Sham operasyonunu takiben HA-KMS uygulandı. Bunun için orta hat kesisi ve çekumun ortaya konmasının ardından materyal uygun şekilde karına sıkıldı ve karın içi organlar ve peritoneal yüzeyle temas edecek şekilde uygulandı. Takiben karın 3/0 ipek sütür ile kapatıldı.
3. gruptaki hayvanlara daha önce kendini kanıtlamış bir sepsis modeli olan çekal ligasyon ve puncture modeli (81) uygulandı ve bu sayede sepsis oluşturuldu. Çekum karın dışına alındı. Feçes çıkan kolondan distale doğru sıvandı. Çekum 3/0 vicryl ile ileoçekal valvin altından pasajı engellemeyecek şekilde bağlandı. Daha sonra çekum 26 gauge'lik insülin enjektörü iğnesi ile birkaç yerinden delindi. Abdominal insizyon 3/0 ipek sütür ile kapatıldı.



Resim 2 : çekal ligasyon puncture yöntemi

4. gruptaki hayvanlara ise Çekal ligasyon ve puncture uygulandıktan sonra HAKMS içeren materyal uygulandı. Çekum karın dışına alındı. Feçes çıkan kolondan distale doğru sıvandı. Çekum 3/0 vicryl ile ileoçekal valvin altından pasajı engellemeyecek şekilde bağlandı. Daha sonra çekum 26 gauge'lik insülin enjektörü iğnesi ile birkaç yerinden delindi. Sonrasında materyal tüm karın içi organlar ve peritonla temas edecek şekilde uygulandı.(Resim 6) Sonra abdominal insizyon yine 3/0 ipek suture ile kapatıldı.

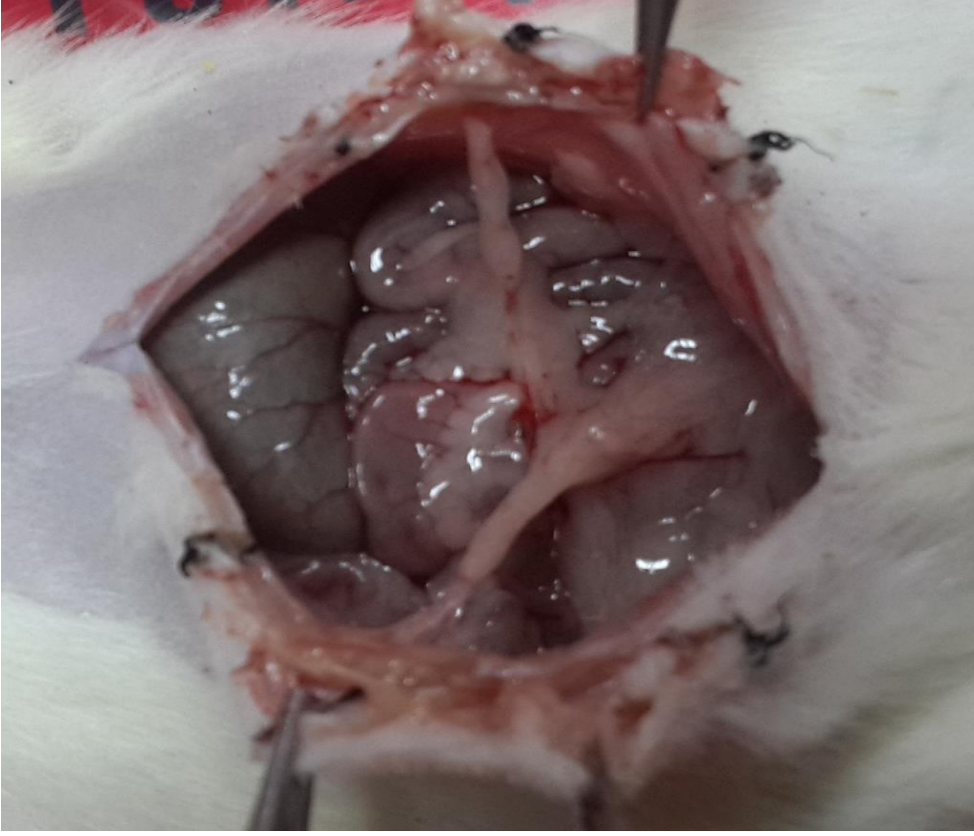
İkinci ameliyat:

İkinci ameliyatlar her bir grup için 10. günde yapıldı. Bu süre içinde tüm ratlar oda ısısında korundular ve standart deney hayvanı yemi ve su ile beslendiler. Ameliyatlarda yine intraperitoneal olarak 80 mg/kg ketamin hydrochloride (Ketalar®, Parke-Davis, Eczacıbaşı) ve 8 mg/kg xylazine hydrochlorür (Rompun'S, Bayer) verilerek sağlanan anestezi kullanıldı. Re-laparotomiler sonrası adezyonlar, mortalite ve kesi yeri enfeksiyonları değerlendirildi ve hayvanlar yüksek doz anestezi madde ile sakrifiye edildiler.

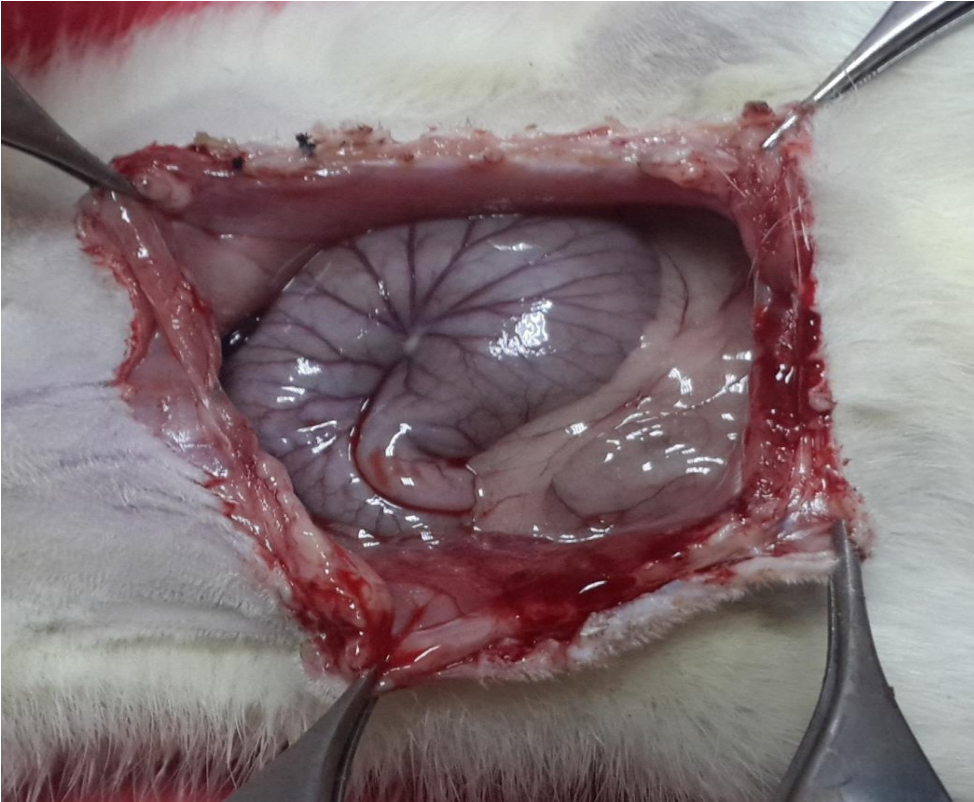
2. ameliyat öncesinde grup 1 ve 2 den mortalite izlenmedi. Grup 3 ten 1, grup 4 ten 2 rat öldü.

3.3. Analitik işlemler:

Intra-abdominal adezyonlar, her grubun mortalite sayıları ve kesi yeri enfeksiyonları kaydedildi.



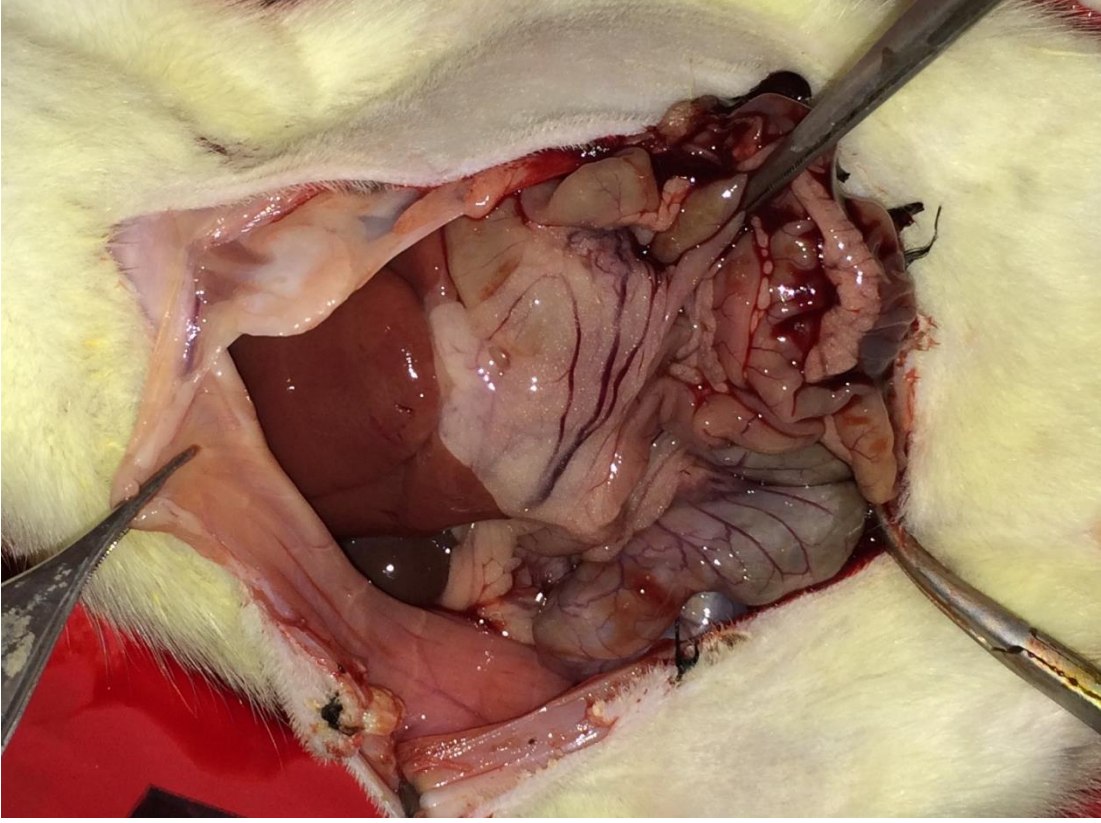
Resim 3 : 1. gruptan re-laparotomi görünümü



Resim 4 : 2. gruptan re-laparotomi görünümü



Resim 5. 3. gruptan re-laparotomi görünümü



Resim 6. 4. gruptan re-laparotomi görünümü

3.4. Adezyonların değerlendirilmesi:

Adezyon formasyonu açısından karşılaştırmalar Nair ve Knightly'nin adezyon skor skalalarına göre yapıldı ve sonuçlar bunlara göre değerlendirildi (Tablo 5- 6) (82-84).

Nair Adezyon Skor Skalası

- 0 Adezyon yok
- 1 Tek bir bant varlığı (Karın içi organlar arasında ya da bir karın içi organ ile karın duvarı arasında)
- 2 İki bant varlığı (Ya karın içi organlar arasında ya da karın içi bir organ ile karın duvarı arasında)
- 3 İki banttan fazla bant varlığı (Karın içi organlar arasında veya karın içi organlar ile karın duvarı arasında) veya karın duvarına yapışıklık olmadan tüm bağırsakların tek bir kitle halinde olması
- 4 Karın içi organların bantların sayı ve büyüklüğüne bakmadan karın duvarına direkt olarak yapışması

Knighly Adezyon Skor Skalası

- 0 Adezyon yok
- 1 Tek, ince, kolay ayrılabilen adezyon
- 2 Az sayıda, gerginliği az, zayıf adezyonlar
- 3 Çok sayıda parietal uzantılar içeren visseral adezyonlar
- 4 Çok sayıda mezenter, bağırsak ve omentumu içeren, abdominal duvara uzanan sıkı adezyonlar

Patoloji hekimince yapılan mikroskopik değerlendirme:

Skor	fibrozis	inflamasyon
0	yok	yok
1	minimal	dev hücreler, lenfositler, plazma hücreleri
2	orta	dev hücreler, eosinofil, nötrofil
3	yoğun	birçok inflamatuvar hücreleri, mikroabse

3.5. İstatistiki analiz:

İstatistiki analiz independent-samples Kruskal-Wallis testleri ile yapıldı. İntra-abdominal adezyonlar açısından gruplar arasındaki farklar değerlendirildi. Bu sonuçlara göre genel itibariyle sepsis modelinde adezyonların anlamlı oranda fazla olduğu ve knightly skorlamasına göre ise sepsis modelinde uygulanan hyalüronik asit – karboksimetil selülozun anlamlı derecede adezyonları önlediği görülmüştür. Aynı zamanda sham grubu ile hyalüronik asit karboksimetil selüloz uygulanan grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. İstatistik değerlendirme 19 Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Naci MURAT tarafından gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Adezyonların değerlendirilmesi:

Skorlama sistemlerine göre gruplara düşen rat sayıları Tablo 5 ve 6'de gösterilmiştir. Her iki skorlama sistemi arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 5: Knightly skorlama sistemine göre gruplara düşen rat sayıları

	GRUP 1 (SHAM)	GRUP 2 (HA-KMS)	GRUP 3 (ÇLP)	GRUP 4 (ÇLP+HA-KMS)
KNIGHTLY 0	2	5	0	2
KNIGHTLY 1	3	4	0	1
KNIGHTLY 2	3	1	1	4
KNIGHTLY 3	2	0	4	1
KNIGHTLY 4	0	0	4	0

Tablo 6: Nair skorlama sistemine göre gruplara düşen rat sayıları

	GRUP 1 (SHAM)	GRUP 2 (HA-KMS)	GRUP 3 (ÇLP)	GRUP 4 (ÇLP+HA-KMS)
NAIR 0	2	5	0	2
NAIR 1	3	4	0	1
NAIR 2	3	1	1	4
NAIR 3	2	0	8	1
NAIR 4	0	0	0	0

Tablo 7 : Patolojik inceleme sonucunda fibrozis durumuna göre rat sayıları

	GRUP 1 (SHAM)	GRUP 2 (HA-KMS)	GRUP 3 (ÇLP)	GRUP 4 (ÇLP+HA-KMS)
0	4	3	0	3

1	3	4	1	0
2	3	3	6	4
3	0	0	2	1

Tablo 8 : Patolojik inceleme sonucunda inflamasyon durumuna göre rat sayıları

	GRUP 1 (SHAM)	GRUP 2 (HA-KMS)	GRUP 3 (ÇLP)	GRUP 4 (ÇLP+HA-KMS)
0	1	0	0	0
1	3	4	0	3
2	4	5	1	1
3	2	1	8	4

Tablo 9: Gruplarda her iki skorum sistemi ve patolojik değerlendirme sonuçlarına göre adezyon değerlendirmesi

GRUP		KNIGHTLY	NAIR	İNFLAMASYON	FİBROZİS
1	N	10	10	10	10
	Median	1.5	1.5	2	1
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	2
2	N	10	10	10	10
	Median	0,5	0,5	2	1
	Minimum	0	0	1	0
	Maximum	2	2	3	2
3	N	9	9	9	9

	Median	3	3	3	2
	Minimum	2	2	2	1
	Maximum	4	3	3	3
4	N	8	8	8	8
	Median	2	2	2,5	1,5
	Minimum	0	0	1	0
	Maximum	3	3	3	2

Çalışmamızda 4 ayrı grupta anlamlılık çalışılmış olup bu çalışmada independent-samples Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Çalışmamızda $p \leq 0.05$ olması halinde anlamlılık kabul edilmiştir.

Knighly skorlamasına göre 1. ve 3. grup arasında ($p=0.025$)

2. ve 3. grup arasında ($p=0.001$)

3. ve 4. grup arasında ($p=0.042$)

Nair skorlamasına göre 1. ve 3. grup arasında ($p=0.046$)

2. ve 3. grup arasında ($p=0.001$)

Patolojik inflamasyona göre 1. ve 3. grup arasında ($p=0.021$)

2. ve 3. grup arasında ($p=0.012$)

3. ve 4. grup arasında ($p=0.032$)

Patolojik fibroze göre 1. ve 3. grup arasında ($p=0.030$)

anlamlılık görülmüştür.

4.2. Kesi yeri enfeksiyonu

Deney süresini tamamlayan 37 adet deney hayvanından hiçbirinde kesi yeri enfeksiyonu gelişmedi.

4.3. Mortalite:

Ratlar genelde erken dönemde, postoperatif ilk 5 günde septik komplikasyonlardan öldüler. Beklenildiği gibi çekal ligasyon ve puncture yapılan gruplarda (Grup 3 ve 4) mortalite gözlemlendi. Grup 1 ve 2 de ise mortaliteye rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Karın içi yapışıklıkların en sık nedeni geçirilmiş abdominal operasyon ve enfeksiyondur. Bunları radyasyon, kimyasal ve alerjik reaksiyonlarla doku iskemisi izler. Abdominal kavite mezotelial hücrelerden oluşan periton membranıyla kaplıdır. Bu membranın bir şekilde hasar görmesi adezyon oluşumuna yol açan olaylar zincirinin ilk basamağıdır. Peritoneal hasar; mekanik, kimyasal, termal etkiler ya da yabancı cisim ve enfeksiyon varlığına ikincil olabilir(85). Hasarlı alana fibrinden zengin bir eksudasyon olur. Fibrinler bu bölgeye temas eden diğer peritoneal yüzeyler arasında bantlar oluştururlar. Fibrin bantlar ve bunlar arasındaki boşluğu dolduran hyaluronik asitten zengin matriks, kollajen sentezi için oldukça uygun bir ortam sağlar. Kollajenin sentezlenmesi ile gerçek adezyonlar meydana gelir (86,87).

Adezyonların yara iyileşmesi sonucu geliştiğini ilk kez Hertzler 1919 yılında tespit etmiştir. Adezyonlar üzerinde elektron mikroskobu ile ilk ultrastrüktürel çalışmayı 1968 yılında Shade ve Williamson geliştirmişlerdir (24). Halende çeşitli araştırmalar ile adezyonların oluşum mekanizmaları üzerinde çalışmalar yapılmakta ve multifaktöryel bir hadise ile oluşması nedeniyle etkin çözümler aranmaya devam edilmektedir.

Operasyon sırasında peritondaki hasara neden olan etken ne olursa olsun enfeksiyon olmadığı koşula inflamatuvar yanıt benzerdir. İnflamasyonun şiddetini belirleyen ise hasarlı dokunun ve implante olan yabancı cismin miktarıdır (88). Bu nedenle cerrahi prensiplere titizlikle uyulması, postoperatif adezyonları önlemek için en önemli kuraldır. Operasyon sırasında, doku manüplasyonunu en aza indirmeye çalışmak, iyi hemostaz sağlamak, reaksiyonu az sütur materyali kullanmak, bol yıkama yapmak, enfeksiyona karşı profilaksi uygulamak, termal hasarı önlemek ve yabancı cisimlerden korunmak postoperatif adezyon oluşumunu önemli derecede azaltmakta fakat tam olarak önleyememektedir (36). Laparoskopik uygulamalar ve mikrocerrahi tekniklerinin avantajları gösterilmiş olmasına rağmen bunlar da adezyon oluşumunun önlenmesinde yeterli olamamaktadırlar (89,90). Bizim çalışmamızda da mümkün olduğu kadar steril şartların sağlanmasına, kesinin küçük tutulmasına, gereksiz manüplasyonlardan kaçınılmasına, uygun sutur seçimi gibi cerrahi önlemleri aldık.

Tüm bunlar araştırmacıları adezyon oluşmasını engelleyecek ilaç ve bariyerlerin bulunmasına yönlendirmiştir. Araştırmacılar ilk zamanlarda adezyon oluşumunun fizyopatolojisini ortaya koymak yerine bir çok madde ve bariyeri deneme yoluna gitmiştir. Bu nedenle ilaç olarak zeytinyağından rekombinant t-PA ve bariyer olarak sıvı parafinden karboksi metil selülozla kadar çok çeşitli maddeler içeren bir literatür karşımıza çıkmaktadır (40,41). Adezyonun inflamatuvar bir olay olduğu anlaşıldıktan sonra araştırmacılar inflamasyonun çeşitli basamaklarında etkili olan ilaçlar hakkında çalışmalar yapmışlardır. Bu ilaçlardan bazıları adezyonları önlemede etkili bulunmakla birlikte genel cerrahi pratiğinde hayati öneme sahip yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri ve sistemik komplikasyonları nedeniyle klinik kullanıma girememişlerdir (40,91). Bu nedenle şimdi adezyonları önleyen hem de sistemik komplikasyonları olmayan ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemeyen maddeler araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda kullandığımız HA-KMS bilindiği gibi sistemik ve lokal komplikasyonu olmayan bir maddedir. Aynı zamanda farklı çalışmalarda ve farklı ajanlarla karşılaştırılmış ve bunlarda pozitif sonuç alınanların yanısıra olumsuz sonuçlarında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır.

Zedelenmiş dokular arasına fiziksel bariyer uygulanması uzun zamandır postoperatif adezyon gelişiminin önlenmesi için önerilmektedir. Wiseman adezyon bariyerinin özelliklerini tanımlarken; yara iyileşmesini engellemeyecek, enfeksiyonu ve fibrozis oluşumunu tetiklemeyecek, endoskopik teknikle uygulanabilecek, kan akımı varlığında etkinliğini koruyabilecek, emilebilir özellikte olacak bir sistem olması gerektiğini

belirtmiştir (92). Daha öncesinde bu bariyerler absorbe olabilen katı membranlar şeklinde kullanılmış olup şimdilerde bunun yerini sıvı ve jel formasyonlar almaya başlamıştır. Bizim çalışmamızda kullanılan HA- KMS nin de aynı şekilde membran formu ile jel formu bulunmakta olup aralarındaki fark açısından yapılmış bir çalışma henüz yoktur. Çalışmaların çoğu membran formu ile uygulanmıştır.

Günümüze kadar geliştirilmiş olan bariyerlerin çoğu sıvı, jel veya katı tabakalar şeklindedir. Sıvı solüsyonlar, abdominal ve pelvik organları yaygın bir şekilde kaplamakta, ancak çoğunlukla terapotik etkinlik için gerekli süre(En az 3 gün) bitmeden ortamdan temizlenmektedir. Ferrik hyaluronate hydrogel gibi jeller, akışkanlıkla organları kaplamaktadır. Abdominal kaviteden temizlenme süreleri solüsyonlarınkinden daha uzun sürmekte, buna karşın lokal olarak travmatize dokuya bağlanmaları güçlü olamamaktadır. Kendi kullandığımız maddeden hazırlanan film yüzeyler daha dayanıklı olmakla birlikte uygulanma alanından migrasyonlarının engellenmesi şarttır. Buna ek olarak bu film ve tabakaların endoskopik işlemle uygulanması garantili bir yöntem değildir. Sonuç olarak günümüzde mevcut olan adezyon bariyerlerinin çoğunluğu Wiseman tarafından ortaya konmuş anahtar karakteristik özelliklerin bir veya daha fazlasına sahip değildir (92-95).

Nitekim, in vitro çalışmalar göstermiştir ki, yüksek vizkoziteli bir ortamın iki yanında bulunan hücre ya da hücre gruplarının birbirine doğru olan hareketi gecikmekte ve vizkozite düzeyine bağlı olarak birleşme (adezyon) ya hiç oluşmamakta ya da geç gerçekleşmektedir (96). Deneysel olarak postoperatif peritoneal adezyon (PPA) oluşturmak için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasında; abrasyon, lokal periton eksizyonu, iskemik hasar , peritoneal kavite içine yabancı cisim konulması (örneğin; talk pudrası) , termal hasar , bakteriel kontaminasyon sayılabilir.

Biz bu çalışmamızda kendini kanıtlamış olan sepsis modeli çekal ligasyon ve puncture modelini kullandık. Adezyon önleyici madde olarak ise HA-KMS içeren jel kullandık.

Hyaluronik asit beta 1-3 bağlı N-asetil D-glukozamin ve beta 1-4 bağlı D-glukuronik asidin tekrarından oluşan doğal bir glikozaminoglikandır ve normal olarak sinovyal ve vitröz sıvılarda, göbek kordonu, deri, kıkırdak ve ligament dokularında bulunur. Hyaluronik asid non-immunojenik, non toksik ve doğal olarak bioabsorbablardır. Karboksimetil selüloz ise monokloroasetat ve selülozdan yapılan bir polisakkarit olup, kozmetik, yiyecek ve ilaç sanayiinde kullanılmaktadır (77). Hem hyaluronik asid hem de karboksimetil selüloz polimerleri fizyolojik pH da (-) yüklüdür. Oranların iyonik yapısı polimeri kolayca çözünür hale getirir. Modifiye hyaluronik asid ve karboksimetil selüloz

işlenerek bioabsorbabl jel oluşturulmuştur. HA-KMS birleşimi toksik olmayan, bağışıklık sistemini uyarmayan ve biyolojik olarak uyumlu bir materyaldir. Yeniden mezotelizasyon esnasında 7 güne kadar travmatize doku etrafını kaplayarak korunmayı sağlamaktadır. İntraabdominal enfeksiyon riskini arttırmaz. Bu birleşim nonmutajen, nonpirojen ve non-toksik özellik taşımaktadır. Antijenik ve alerjik etkiye sahip değildir. Bir ay içinde hyaluronik asit bileşeni vücuttan tamamen temizlenmektedir. Ayrıca, HA-KMS birleşimi karın içinde kan varlığında da kullanılabilir (77-80).

Gago ve ark. , HA-KMS birleşiminin, normal peritoneal yapı, yapışıklık fibroblastları ve insan mezotelyal hücreleri üzerinde bir etkisinin olmadığını ortaya çıkarmışlardır. HA-KMS kullanımının ameliyat sonrası yapışıklıkları azaltıcı etkisinin, epitelyal rejenerasyon sırasında peritoneal yüzeyleri fiziksel bariyer gibi ayırmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (74,78).

Bunun aksine, HA-KMS'nin fibroblast aktivitesini ve proliferasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da vardır. Karboksimetil selüloz solüsyonunun yaralanan peritoneal yüzeylerde fibrin depolanmasını önleyerek ve yara iyileşmesi esnasında inflamatuvar hücreler ve bunlara bağlı faktörlerin hareketini inhibe ederek yapışıklığı önleyici etki gösterdiği ileri sürülmüştür (77).

Çalışmaların çoğunda HA-KMS hakkında yara iyileşmesi sürecinde bildirilen bir yan etki yoktur. HA-KMS ile tedavi edilen bazı hastalarda akciğer embolisi ve karın içi abse oluşumu sıklığının arttığı ileri sürülmektedir. Bu komplikasyonların mekanizması bilinmemekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bildirilmektedir (74,77). Çalışmamızda karın içi abse oluşumu görülmemiş olup ölen ratlarında akciğer embolisi yüzünden değil, sepsis nedeniyle öldüğü düşünülmüştür. Bu nedenle ratlarda komplikasyon ayırt edilmemiştir.

Aynı zamanda sepsis modeli oluşturduğumuz grupta ölen hayvan sayısının sepsis modeli + HA-KMS uygulanan gruptaki ölen hayvan sayısına göre daha az olması nedeniyle anastomoz kaçaklarında HA-KMS kullanımının inflamasyona sekonder yapışıklıkları önlemesi ile anastomoz kaçağının kapanmasını engellediği düşünülebilir.

Yapışıklıkların oluşumu, anastomoz yapılan hastalarda, yara iyileşmesi açısından önemli olup, morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Anastomoz kaçağı nedeniyle barsak içeriğinin karın boşluğuna temas ettiği olgularda, anastomoz çevresi yapışıklıkların kaçağı önleyici veya sınırlayıcı etkisi olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında yara iyileşmesinin inflamatuvar dönemi

sırasında, yapışıklık oluşumunu önleyici maddelerin kullanılması, yaygın peritonit, abse ve sepsise eğilimi arttırabilmektedir. Çalışmamızda kullanılan ratlara yapılan re-laparotomilerde çoğunda çekal bölgenin oldukça inflame görünümde olduğu, HA-KMS uygulanmayan grup ile uygulanan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görülmektedir.

Kolon anastomozu uygulanan ratlarda, karboksimetil selüloz, siklosporin ve aprotinin gibi antiadheziv maddelerin etkisi, anastomoz patlama basıncı ve doku hidroksiprolin (HP) düzeyi ile değerlendirilir (73). Bu tip antiadheziv maddelerin kullanımının anastomotik dokuda hem patlama basıncını ve hem de doku HP düzeyini kontrol grubuna (saline) göre önemli ölçüde azalttığı ileri sürülmektedir. Karboksimetil selülozun yara iyileşmesindeki olumsuz etkisinin fibroblast aktivitesini ve proliferasyonunu azaltmasına ve inflamatuvar hücrelerin hareketinin inhibisyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (97). Ama biraz önce de belirttiğimiz gibi bu farklılık bizim çalışmamızda anlamlı değildir.

Hidroksiprolin düzeylerini değerlendiren başka çalışmalarda HA-KMS kullanılan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunmamıştır (73,97).

Adezyonu önlemede genel olarak bakıldığında iki önemli başlık mevcuttur. Bunlar ;

1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi: Cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve ameliyat sahasına yabancı madde girmesinden kaçınılması, cerrahi travmayı azaltmak için dokulara nazik davranmak, yüzeylerin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koteri uygun kullanmak gereklidir. Batın bölgesinde anatomiye sadık kalarak ve sabırla çalışmak intraperitoneal bölgeye ulaşmak için geçilecek katları özenle ve sırayla geçmek önemlidir.

2. Yapışıklığı önleyici maddeler: Ameliyat sonrası yapışıklığın önlenmesindeki temel prensipler fibrin oluşumunun önlenmesi, oluşan fibrinin ortadan kaldırılması, visseral yüzlerin mekanik olarak ayrılması ve fibroblastik proliferasyon ile kollajen sentezinin inhibisyonudur (98).

Çalışmamız yapışıklık önleyici maddeler açısından anlam taşımaktadır. Ve bu yönde tarafımıza bilgi sunmuştur.

İntra abdominal sepsis ve adezyonların mortalite ve morbiditesi düşünüldüğünde çalışmamızda alınan sonuçların ve literatürdeki diğer çalışmaların gerekliliği gözler önüne serilmektedir. Literatürde

kullandığımız HA-KMS farklı sepsis modellerinde ve klinik kullanımlarda farklı oranlarda adhezyonu önleme üzerine etkileri araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir.

Örneğin; Masato Kusunoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada neoadjuvan radyoterapi almış rektum karsinomu hastalarına yapılan radikal rezeksiyon + ileostomi açılması sonrası HA-KMS uygulanmış ve operasyon sonrasında da sistemik kemoterapi uygulanmış. Bu hastalarda ileostomi kapatılması sırasında yapılan incelemede HA-KMS nin abdominal adezyonları önleme konusunda başarılı olduğu ve adjuvan tedavinin onkolojik sonuçları üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığı belirtilmiştir (99).

Yasuhiko ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HA-KMS kullanılan grup ile kontrol grubu arasında gastrointestinal cerrahi sonrası ince barsak obstrüksiyonu gelişimini anlamlı derecede azalttığı fakat cerrahi kesi yeri enfeksiyonu oluşumunun engellenmesinde anlamlı faydası olmadığı anlaşılmıştır (100).

Ayrıca 2001 yılında yapılan başka bir çalışmada peritonit modelinde hyaluronik asit ve karboksimetil selülozun ayrı ayrı kullanımı araştırılmıştır. Hyaluronik asit ve karboksimetil selülozun ayrı ayrı kullanımında da adezyonları ve abse oluşumunu her ikisinin de azalttığı / önlediği görülmüştür. (101)

Sodyum karboksimetil selüloz (S-KMS) ile hyaluronik asit-karboksimetil selüloz (HA-KMS) etkinliğini karşılaştırmak amaçlı yapılan bir çalışmada ise atlar kullanılmıştır. Toplam 18 atla yapılan çalışmada tüm atlara laparotomi yapılarak 2 adet jejunal anastomoz uygulanmış. Kontrol gurubundaki 3 atta anastomozla ilişkili adezyon görülmüş. Laparotomi + 2 jejunal anastomoz sonrasında S-KMS ve HA-KMS uygulanan atlarda anastomozla ilişkili adezyon görülmemiş. Ayrıca ortalama serozal granülasyon dokusu kalınlığı, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyon skorları ve anastomoz patlama basınçları karşılaştırıldığında 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Ve S-KMS ve HA-KMS nin yapışıklığı önlerken anastomoz üzerine olumsuz etki oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (102).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda çıkan olumlu sonuçların yanı sıra yeterli başarının sağlanamadığı çalışmalarda literatürde olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız hyaluronik asit- karboksimetil selüloz postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber laparotomilerde bulguların beklenildiği gibi HA-KMS kullanılan gruplardaki karşılaştırmada belirgin olarak adezyon şiddetinin az olduğu tarafımızca görülmüştür. Fakat sham modelinde HA-KMS kullanımının PPA ları önlemede başarılı olmaması beklenen bir sonuç olmamıştır. Bunun

sebebi olarak ise istatistiksel olarak derecelendirmenin objektif olmaması ve adezyon skalalarının görsel olarak sınıflandırılmasının olabileceği düşünülmüştür.

Her ne kadar uzun süredir kullanılsa da çıkan farklı sonuçlar nedeniyle standardizasyonun halen sağlanamadığı ve bu skalaların farklı kişilerin değerlendirmelerinde farklı sonuçlar doğurabileceği görülmektedir. Aynı zamanda istatistiki olarak değerlendirme yapılırken adezyon skalasındaki derecelere göre genel puanlama yapılarak bir sonuca varılması nedeniyle çalışmanın tam olarak objektif şekilde sunabilmesi imkansızdır. Bu da göz önünde bulundurularak tarafımızca yapılan sübjektif değerlendirmelerde HA-kms kullanımının her grupta anlamlı derecede PPA önlemede etkin olduğu görülmüştür.

Tabi ki yapılacak geniş çaplı ve farklı çalışmalar yapılmaya devam edeceği bilinse de alınan farklı sonuçlar nedeniyle adhezyonu önleme konusunda başarısı halen tartışılmaktadır ve tartışılmaya devam edecektir.

6. SONUÇ

Bizim çalışmamızda intraabdominal sepsis oluşturmak için daha önce kendini kanıtlamış bir model olan çekal ligasyon ve puncture tekniğini kullandık. Çalışmada adezyonları postoperatif 10. günde değerlendirdik. Literatürde, yapılan çoğu hayvan çalışması örneklerinde bu sürenin adezyon oluşumu için yeterli olduğu doğrulanmaktadır.

Çalışma sonuçlarına göre genel itibariyle sepsis modelinde adezyonların anlamlı oranda fazla olduğu ve knightly skorlamasına ve patolojik inflamasyona göre ise sepsis modelinde uygulanan HA-KMS nin anlamlı derecede adezyonları önlediği görülmüştür. Fakat sham grubu ile HA-KMS uygulanan grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

7. Özet:

İntraabdominal Sepsis Modelinde “hyaluronik asit – karboksimetil selüloz” Kullanımının Karın İçi Adezyonları Önleme Üzerine Etkileri

Giris: Postoperatif intra-abdominal adezyonlar, önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu adezyonlar barsak obstrüksiyonu, kronik pelvik ağrı, infertilite ve artan sağlık harcamalarını kapsayan çeşitli medikal problemlere yol açar. Adezyon formasyonun önlenmesinde en etkili yol titiz cerrahi teknik olmasına rağmen yeterli değildir.

Bu amaçla bir çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. HA-KMS nin cerrahi sonrası intra-abdominal adezyon oluşumunu engellediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, bu ajanın septik peritonitte laparotomi sonrası adezyon gelişimine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmada 250-350 gr ağırlığında Wistar-Albino ratları kullanılmıştır. Dört gruba ayırdığımız 40 adet ratta yaptığımız çalışmada

1. gruba Kontrol grubu; laparotomi ve Sham operasyonu,
2. gruba laparotomi, Sham operasyonu ve HA-KMS
3. gruba laparotomi ve çekal ligasyon ve puncture,
4. gruba laparotomi, çekal ligasyon ve puncture ve HA-KMS uygulandı.

Intra-abdominal sepsis, seçilen gruplarda çekumun 26 gauge'lik iğneyle delinmesi ile oluşturuldu. 10 gün sonra tüm hayvanlar sakrifiye edildi. Sonuçlar Nair ve Knightly'nin skorlama sistemlerine ve patolojik olarak inflamasyon ve fibrozis derecelerine göre değerlendirildi. İstatistiksel analiz independent-samples ve Kruskal-Wallis testiyle yapıldı.

Bulgular: HA-KMS nin intraperitoneal kullanımı ile postoperatif intraperitoneal adezyon formasyonunu istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azalttığı saptandı. Ayrıca mortalite ve kesi yeri enfeksiyonu gelişimini olumlu olarak etkilediği saptandı.

Sonuç : Vital dokulara ve özellikle peritoneal mezotelial hücrelere toksik etki oluşturmayan HA-KMS gibi vizkoz sıvılar, periton travması (örneğin; laparotomi) sonrası batın içine sıkılarak peritoneal yüzeyler ve intraabdominal organlar arasında bariyer etkisi oluşturulursa, travmanın etkisini

önleyerek/azaltarak PPA oluşumu azaltabilir. Bu verilerin daha güvenilir olması için vital dokulara toksik olmayan, yüksek vizkoziteye sahip sıvılarla yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Peritoneal adezyonlar, İntraabdominal Sepsis, Peritonit, Hyalüronik asit – Karboksimetil selüloz, Bioabsorbabl Bariyer.

8.Summary

The effects of “hyaluronic acid – carboxymethyl cellulose” Use to Prevent

Intraabdominal Adhesions at intraabdominal Sepsis Model

Introduction: Postoperative intra-abdominal adhesions are important causes of morbidity and mortality. These adhesions create various medical problems including intestinal obstruction, chronic pelvic pain, infertility and increased health expenses. Although the most effective measure in the prevention of adhesion formation is delicate surgical technique, it is not solely sufficient. Therefore, several pharmacological agents are in use. Hyaluronic acid carboxymethyl cellulose solution is proven to prevent intra-abdominal adhesions after surgery. The aim of this study is to determine the effectiveness of this agent on adhesion formation alter laparotomy in septic peritonitis.

Material and Methods: Wistar-Albino rats weighting 250-350 gr were used in this study. 40 rats were grouped in four;

group 1 (control) laparotomy and Sham operation,

group 2 laparotomy, Sham operation and hyaluronic acid carboxymethyl cellulose,

group 3 laparotomy, cecal ligation and puncture,

group 4 laparotomy, cecal ligation and puncture and hyaluronic acid carboxymethyl cellulose

In selected groups, intra-abdominal sepsis was achieved by perforating the cecum with a 26 gauge needle. Alter 10 days, all animals were sacrificed. The results were evaluated according to score

systems of Nair and knightly and pathologic fibrosis and inflammation grade. Independent-samples and Kruskal-Wallis tests were used for statistical analyses.

Results: The intraperitoneal administration of hyaluronic acid carboxymethyl cellulose has statistically significantly decreased the intraperitoneal adhesion formation. Additionally it has also been shown to reduce mortality and wound infection.

Conclusion : Vital tissues and especially peritoneal mesothelial cells to the toxic effects to create HA - KMS as viscous fluid , peritoneal trauma (for example, if laparotomy) after abdominal into squeezing the peritoneal surface and the abdominal organs between barrier effect is created, preventing/lowering the effects of trauma may reduce the PPA formation . This data is non- toxic to the vital tissue to be more reliable , there is a need for new studies with high viscosity liquids .

Key Words: Peritoneal Adhesions, Intra-abdominal Sepsis, Peritonitis, Hyaluronic acid carboxymethyl cellulose, Bioabsorbable Barrier.

Kaynaklar

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2008; 90: S144-9
2. 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
3. Ellis H. The cause and prevention of intestinal adhesion. *Ann Chir Gyn* 1983 ; 72:237-238
4. Kayaoğlu HA, Özkan N, Hazinedaroğlu SM et. al. An assessment of the effects of two types of bioresorbable barriers to prevent postoperative intra-abdominal adhesions in rats. *Surg Today* 2005; 35: 946-950
5. Ouaiissi M, Gaujoux S, Veyrie N, Deneve E, Brigand C, Castel B, Duron JJ, Rault A, Slim K, Nocca D. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg* 2012; 149:104-114
6. O'Connor DB, Winter DC. The role of laparoscopy in the management of acute small bowel obstruction: a review of over 2000 cases. *Surg Endosc* 2012; 26: 12-17
7. Adrian M Lower, Robert JS Hawthorn et. al. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynecological operations: an assessment from the surgicak and clinical adhesions research study . *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:855-862
8. Ten Broek RP, Issa Y, Van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, Bakkum EA, Rovers MM, Van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ* 2013; 347 : f5588
9. Krabben AA, Dijkstra FR et. al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87:467-471
10. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, et al. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 186:1-9.

11. Diamond MP, Wexner SD, DiZereg GS, Korell M, Zmora O, Van Goor H, Kamar M. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference. *Surg Innov* 2010; 17: 183-188
12. Nehez L, Vödrös D, Axelsson J, Tingstedt B, Lindman B, Andersson R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions : Effect of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1118-1123
13. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane database Syst Rev* 2006; CD001298
14. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate /carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cirurgica Brasiliare*. 2008; vol 23 36-41
15. Dietrich A, Bouzidi M, Hartwig T, Schütz A, Jonas S. Rapamycin and a hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane did not lead to reduced adhesion formations in a rat abdominal adhesion model. *Arqs Gynecol Obstet* 2012; 285: 1603-1609
16. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982;69:241-3.
17. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72:60-63
18. Kawamura H, Yokota R, Yokota K, Watarai H, Tsunado Y, Yamagami H, Hata T, Tanaka K, Masuko H, Ishizu H, Okada K, Adachi T, Kondo Y. A sodium hyaluronate carboxymethylcellulose bioabsorbable membrane prevents postoperative small bowel adhesive obstruction after distal gastrectomy. *Surgery Today* 2010; 40: 223-227
19. Scott-Coombes, Thomson JN, Vipond MN. General surgeons attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75:123-128
20. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesionformation. *Am J Surg* 1963;106:892-7.

21. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981;29:201-2.
22. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial* 1985;5:109.
23. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976;20:1-5.
24. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 1971; 58:382-384
25. Kiyak Caglayan E, Caglayan K, Erdoğan N, Cinar H, Güngör B. Preventing intraperitoneal adhesions with linezolid and hyaluronic acid/ carboxymethylcellulose: a comparative study in cecal abrasion model. The American Journal of Surgery 2014; vol 208 106-111
26. Pestieau SR, Marchettini P, Stuart OA, Char D, Sugarbaker PH. Prevention of intraperitoneal adhesions by intraperitoneal lavage and intraperitoneal 5-Fluorouracil: experimental studies. *Int Surg* 2002; 87: 194-200.
27. Porter JM, Mc Gregor FH et. al. Fibrinolytic activity of mesothelial surfaces. *Surg Forum* 1969; 20 : 80-84
28. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental E. coli peritonitis. *Surgery* 1980;88:41-7.
29. Esmon CT, Fukudome K, Mather T. Inflammation, sepsis and coagulation . *Haematologica* 1999; 84:254-259
30. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation: an experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397-401
31. Vipond MN, Whawail SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335:1120-1124
32. Harold E. Prevention of intra-abdominal adhesions. *General Surgery* 1992; 1: 97-99
33. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T et.al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76:382-384

34. Holtz G. Adhesion formation and prevention. In John J Stengel (ed) Infertility Surgery: A multimethod approach to female reproductive surgery. New Jersey Appleton and Lange 1990;29-36
35. Krahenbühl L, Schafer M, Kuzinkovas V et. al. Experimental study of adhesion formation in open and laparsocopic fundoplication. Br J Surg 1998; 85: 826-830
36. DeCheyney AH, DiZerega SG. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. The Surg Clin North Am 1997; 77: 671-688
37. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg H, Hackethal A. Intraabdominal adhesions: Definition, Origin, Significance in Surgical Practice, and Treatment Options . Dtsch Arztebl Int. 2010 Nov; 107(44): 769–775.
38. Jewett TC, Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB. Effects of fibrinolytic enzymes on experimentally induced peritoneal adhesions. Surgery 1965;57:280-4.
39. Rivkind AI, Lieberman N, Durst AL. Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. Eur Surg Res 1985;17:254-8.
40. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. Am J Surg 1973; 125: 80-8
41. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. Surgery. 1962;52:250-8.
42. Altun Ö, Tayyar Tanay A, Tayyar A, Özgün T, Öztürk F, Tayyar M. The effect of low molecular weight heparin and octreotide in an experimental uterine horn adhesion model 2012; 34: 307-313
43. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertil Steril 2000;74:203-12.
44. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, et al. Dose dependency and woundhealing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. Am J Surg 1993;165:229-32.
45. Falk K, Björquist P, Strömqvist M, Holmdahl L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1. Br J Surg 2001;88:286-9.

46. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1396-1403.
47. Ezberci F, Bulbuloglu E, Cıragıl P, Gul M, Belge Kurutas E, Bozkurt S, Kale T. Intraperitoneal Tenoxicam to Prevent Abdominal Adhesion Formation in a Rat Peritonitis Model. *Surgery Today* 2006; 36: 361-366
48. Hemmat Maghsoudi, Behnam Askary. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. *Saudi J Gastroenterol*. 2008; 14(4): 198–201.
49. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, et al. Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1817-20.
50. Nikeghbalian S, Atefi S, Kazemi K, Roshan N, Tanideh N, Jalaeian H. Effect of oral D-penicillamine vs. colchicine on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. *Fertility and Sterility* 2007; 88:1187-1189
51. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993;165:127-30.
52. Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, et al. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Can J Surg* 2000;43:43-7.
53. Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg*. 1998;175:137-41.
54. Itoa T, Yeoa Y, Highleya CB, Bellasa E, Kohane DS. Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions. *Biomaterials*. 2007; 28 :3418–3426
55. Wagaman R, Ingram JM, Rao PS, Saba HI. Intravenous versus intraperitoneal administration of dextran in the rabbit: effects on fibrinolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:464-70.
56. DiZerega GS, Hodger GD. Prevention of postoperative tubal adhesions. Comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:173-8.
57. Chris I. W. Lauder, M.R.C.S.(Ed), Giuseppe Garcea, M.D., Andrew Strickland, F.R.C.S., and Guy J. Maddern. Use of a Modified ChitosaneDextran Gel to

Prevent Peritoneal Adhesions in a Rat Model. *Journal of Surgical Research*. 2011; 171: 877-882

58. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 1980;115:776-80.
59. Adibelli MA, Ozcan AH, Kismet K, Erel S, Kilicoglu B, Gollu A, Akkus MA. Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intra-abdominal adhesions? *Acta Chirurgica Belgica*. 2006; 106(5):578-580.
60. Cornelis J.J.M. Sikkink, Ben de Man, Robert P. Bleichrodt, Harry van Goor. Auto-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel Does Not Reduce Intra-Abdominal Adhesions or Abscess Formation in a Rat Model of Peritonitis. *Journal of Surgical Research*. 2006; 136: 255–259
61. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau J, et al. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril* 1997;67:553-8.
62. Zhou J, Liwski RS, Elson C, Lee TDG. Reduction in postsurgical adhesion formation after cardiac surgery in a rabbit model using N,O-carboxymethyl chitosan to block cell adherence. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008; vol 135: 777-783
63. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, et al. Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg* 1998;227:575-82.
64. Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taşkıran D, et al. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999;31:465-70.
65. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995;63:1021-6.
66. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane). *Fertil Steril* 1992;57:202-8.
67. Çoşkun İ, İrfanoğlu ME. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC)'un etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992;8:93-6.

68. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G: Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update*, 13, 379394, 2007.
69. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
70. Demirkıran AE, Erpek H, Çakır C, Kozacı D, Tunçyürek P. The effects of hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane on adhesions and anastomotic healing after Hartmann colostomy closure. *Turkish Journal of Surgery*. 2009; 25(1) 15-20
71. Eroglu A, Demirci S, Kurtman C, Akbay A, et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. *Colorectal Dis* 2001;3:33-7.
72. Dinsmore RC, Calton WC Jr, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 2000;191:131-6.
73. Medina M, Paddock HN, Connolly RJ, et. al. Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. *J Invest Surg* 1995; 8: 179-186.
74. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominal/pelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1310-1319.
75. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: experimental model. *ANZ J Surg* 2005;75:322-5.
76. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg* 1973;60:293-9.
77. 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.
78. Gago LA, Saed GM, Chauhan S, et al. Seprafilm (modified hyaluronic acid and carboxymethylcellulose) acts as a physical barrier. *Fertil Steril* 2003; 80: 612-616.

79. Eroglu A, Demirci S, Kurtman C, Akbay A, Eroglu N., "Prevention of intraabdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy", *Colorectal Dis.* 2001 Jan;3(1):33-7
80. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimbos JB, "Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat.", *Hum Reprod.* 2000 Jun; 15(6):1358-63.
81. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock-A review of laboratory models and a proposal. *J Surg Research* 1980; 29: 189-201
82. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzymes in the prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108:849-853
83. Knightly J, Agostini D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1982; 52:250
84. Tüzüner A, Kuzu MA, Akin B, Karaca S, Hazinedaroğlu SM. The effect of hyaluronan-based agents on adhesion formation in an intraabdominal sepsis model. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49: 1054-1062
85. Gomel V, Urman B, Gürkan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41:35-41
86. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007; 14: 15- 22.
87. 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.
88. Holmdahl L, Ivarsson ML. The rule of cytokines, coagulation and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-1019
89. Hazar E, Şen M, Çiftel S, Tuncer E. The efficiency of methylene blue against postoperative adhesions: An experimental study. *Cumhuriyet Med J* 2013; 35: 389-399
90. Gomel V. From microsurgery to laparoscopic surgery: A progress. *Fertil Steril* 1995; 63: 464-468
91. Falk K, Björquist P, Strömqvist M, Holmdahl L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1. *Br J Surg* 2001; 88:286-289
92. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the SprayGel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertil Steril* 2001; 75:411-416

93. Ferland R, Mulani D, Campbell PK. Evaluation of a sprayable polyethylene glycol adhesion barrier in a porcine efficacy model. *Human Reproduction* 2001; 16: 2718-2723
94. Metler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive K, Jacobs VR. Prospective clinical trial of SprayGel as a barrier to adhesion formation: An interim analysis. *The Journal of American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2003; 10: 339-344
95. Johns DA, Ferland R, Dunn R. Initial feasibility study of sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 334-338
96. Folger R; Weiss L; Glaves D; Subject JR; Harlos JP. Translational movements of macrophages through media of different viscosities. *J Cell Sci* 1978; 31: 245- 257.
97. van Oosterom FJ, van Lanschot JJ, Oosting J, et al. Hyaluronic acid/ carboxymethylcellulose membrane surrounding an intraperitoneal or subcutaneous jejunojunostomy in rats. *Eur J Surg* 2000; 166: 654-658.
98. Skrabut EM et al. "Seprafilm bioresorbable membrane and seprafilm II adhesion barrier:an evaluation of their effect on normal wound healing".4th international conference on postoperative healing & adhesions.Ford lauderdale, abstract, 1999
99. Kusunoki M, Ikeuchi H, Yanagi H, Noda M, Tonouchi H, Mohri Y, Uchida K, Inoue Y, Kobayashi M, Miki C, Yamamura T. Bioabsorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane in surgery for rectal carcinoma: A prospective randomized clinical trial. *Surgery Today* 2005; 35:940-945
100. Yasuhiko M, Keiichi U, Toshimitu A, Yasuhiro I, Hitoshi T, Chikao M, Masato K. Hyaluronic acid – Carboxymethylcellulose membrane (seprafilm) reduces early postoperative small bowel obstruction in gastrointestinal surgery. *The American Surgeon*. 2005; vol 71 : 861-863
101. Reijnen MPJ, Skrabut EM, Postma VA, Burns JW, van Goor H. Polyanionic polysaccharides reduce intra-abdominal adhesion and abscess formation in a rat peritonitis model. *Journal of Surgical Research*. 2001; vol 101 : 248-253
102. Müller E, Harmon BG, Hay WP, Amoroso LM. Effects of carboxymethylcellulose and a hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane on healing of intestinal anastomoses in horses. *American journal of veterinary research*. 2000; vol 61: 369-374

