



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**POLİETİLEN GLİKOL VE SEPRAFİLM' İN AMELİYAT SONRASI BATIN
İÇİ YAPIŞIKLIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Boran Cihat KARAKUŞ

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2012



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**POLİETİLEN GLİKOL VE SEPRAFİLM' İN AMELİYAT SONRASI BATIN
İÇİ YAPIŞIKLIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Boran Cihat KARAKUŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Mustafa TURAN

SİVAS

2012

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2012 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tez Yazım Kılavuzu" na göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Metin ŞEN

Üye: Prof. Dr. Mustafa TURAN

Üye: Doç. Dr. Ömer TOPÇU

Bu tez 30/04/2012 tarih ve 2012/8 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasının yapılmasındaki desteklerinden dolayı sayın hocalarıma ve aileme teşekkür ederim.

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoőgörüleri ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teővik eden tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım sırasında ve tezimin yapılmasında bana her türlü yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Boran Cihat KARAKUŞ

ÖZET

Karın içi yapışıklıklar abdominal organları birbirine veya karın duvarına bağlayan fibröz bantlardır. Karın içindeki her türlü cerrahi girişim sonrası gelişebilirler. Bu yapışıklıklar aslında yara iyileşmesi'nin bir yan etkisidir. Karın içi yapışıklıklar hasta için morbidite ve bazen mortalite sebebi, sağlık sistemi için de mali yüküdür. Karın içi operasyon geçiren hastalarda oluşan yapışıklıkların ortalama %64-97 arasında değiştiği, açık cerrahi girişimler sonrası bu oranın laparoskopik girişimlere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Ameliyat sonrası dönemde karın içi yapışıklıkların önlenmesinde aralarında cerrahi teknik, kimyasal ilaçlar, bariyerler olmak üzere çok sayıda yöntem denenmiştir, ancak hiçbir yöntem yapışıklığı tam olarak ortadan kaldıramamıştır

Bu deneysel çalışmada karboksimetil selüloz ve hyaluronik asit içeren bioemilebilir membran (Seprafilm®), polietilen glikol polimerinden oluşan ve sıvı formlu (Coseal®) ve Serum Fizyolojik'in batın içi yapışıklıkları önlemedeki etkilerini görmek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 21 adet Wistar-Albino tipi ratlar 7'şerli 3 gruba ayrıldı median laparotomi sonrası çekal abrasyon yapıldı. Serum Fizyolojik grubuna 2 ml SF, polietilen glikol grubuna 2 ml Coseal ve Seprafilm grubuna'da 2x2 cm'lik Seprafilm yerleştirilerek batınlar kapatıldı. Ameliyat sonrası 14. günde ratların batınları açıldı ve Nair sınıflaması, yapışıklık şiddeti sınıflaması ve yapışıklık yaygınlık sınıflamasına göre puanlar verilerek değerlendirme yapıldı. Karın içi yapışıklıklarda en fazla azalma Seprafilm ve Polietilen Glikol gruplarında gözlemlendi ve istatistiki olarak bu iki grup arasında farklılık yoktu.

Sonuç olarak re-sternotomilerde ve kardiak re-operasyonlarda yapışıklık önleyici ve vasküler anastomoz koruyucu amaçlı kullanılan Polietilen Glikol polimeri (Coseal®) batın içi yapışıklıkları azaltmak amaçlı da kullanılabileceği görüldü.

Anahtar kelimeler: karın içi yapışıklık, seprafilm, polietilen glikol polimeri (Coseal)

ABSTRACT

Intra-abdominal adhesions are the fibrous bands that connect the abdominal organs to each other or to the abdominal wall. They may develop after any kind of interventions in abdomen. In fact, these adhesions are the side effects of wound healing. Intra-abdominal adhesions are the causes of morbidity and sometimes mortality, and also financial burden to the healthcare system. It is observed that the rate of adhesions variate approximately between 64-97% in patients who underwent intra-abdominal operations and the ratio is to be higher in open surgical procedure than those of the laparoscopic interventions. Several methods has been tested such as surgical techniques, chemical drugs, barriers to prevent postoperatively intraabdominal adhesion, but any of these methods could not eliminate the adhesions.

In this experimental study, the aim was to compare the effect of preventing intra-abdominal adhesions of carboxymethylcellulose and biabsorbable membrane containing hyaluronic acid (Seprafilm[®]) and liquid form of consisting polyethylene glycol (Coseal[®]) and serum physiologic.

In this experimental study, 21 Wistar- Albino rats which were divided in three groups, each group compose of 7 rats, were performed cecal abrasion after median laparotomy. 2 ml saline to the Serum Physiologic group, 2 ml Coseal to the polyethylene glycol group and Seprafilm 2x2 cm to the Seprafilm group were placed and then. The abdomens were closed. In post-operative 14' th day, the abdomens of rats were opened and the assesments were conducted as giving scores according to the Nair classification, the classification of adhesion severity and the classification of adhesion extensiveness. The maximum reduction of the intra-abdominal adhesions were observed in Seprafilm and polyethylene groups and statistically there was no difference between these two groups.

Finally, polyethylene glycol polymer (Coseal) using for preventive purposes in re-sternotomy and cardiac re-operations can also be used to reduce the intra-abdominal adhesions.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar VE GRAFİKLER.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karın İçi Ameliyat Sonrası Yapışıklıklar.....	3
2.2. Peritonun Mikroskopik Yapısı ve Fizyolojisi	6
2.3. Peritonun Makroskopik Yapısı	7
2.4. Peritonun İyileşmesi.....	7
3. YAPIŞIKLIK OLUŞUM MEKANİZMASI	8
4.YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER.....	9
4.1. Cerrahi Teknik	12
4.2. Farmakolojik Maddeler	12
4.3. Fiziksel Materyaller	13
4.3a. Çalışmada Kullanılan Mekanik Materyaller	15

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	22
7. TARTIŞMA	29
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR:	34

TABLOLAR VE GRAFİKLER

Tablo 1: Yapışıklık Oluşumunu Azaltmada En Sık Denenen Biyolojik Müdahale Yöntemleri.....	11
Tablo 2: Yapışıklık Azaltmada En Sık Denenen Materyaller.....	14
Tablo 3 : Nair Skalasına Göre Karın İçi Yapışıklıkların Skorlaması:.....	18
Tablo 4 : Yapışıklık Şiddetine Göre Karın İçi Yapışıklık Skorlaması.....	18
Tablo 5 : Tutulan Alanın Yaygınlığına Göre Karın İçi Yapışıklıkların Skorlanması	19
Tablo 6: Grupların Batın İçi Yapışıklık Oranlarının Basit Karşılaştırılması	22
Tablo 7: Serum Fizyolojik Grubunun Batın İçi Yapışıklık Değerleri.....	22
Tablo 8: Polietilen Glikol Grubunun Batın İçi Yapışıklık Değerleri	23
Tablo 9: Seprafilm Grubunun Batın İçi Yapışıklık Değerleri.....	23
Tablo 10: Serum fizyolojik ve Polietilen Glikol Gruplarının Batın İçi Yapışıklık Değerlerinin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 11: Serum Fizyolojik ve Seprafilm Gruplarının Batın İçi Yapışıklık Değerlerinin Karşılaştırılması	26
Tablo 12: Polietilen Glikol ve Seprafilm Gruplarının Batın İçi Yapışıklık Değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 13: Grupların Tutulan Alanın Şiddetine Ve Yapışıklıkların Yaygınlığına Göre Karşılaştırılması.....	27

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Serum Fizyolojik Kullanılan Grupta Karşılaşılan Yapışıklık Grade'lerinin Sıklığı.....	24
Grafik 2: Seprafilm Kullanılan Grupta Karşılaşılan Yapışıklık Grade'lerinin Sıklığı	24
Grafik 3: Polietilen Glikol Kullanılan Grupta Karşılaşılan Yapışıklık Grade'lerinin Sıklığı.....	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Yapışıklık oluşum mekanizması	5
---	---

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1:** Çekal Abrasyon Görünümü..... 17
- Resim 2:** Çekal Abrasyon Sonrası Rat Batını İçerisine Polietilen Glikol (Coseal®)
Verilmesi. 17
- Resim 3:** Çekum ve Batın Ön Duvarı Arasında İnce ve Vasküler Olmayan
Yapışıklık 19
- Resim 4:** Çekum İnce Barsak ve Batın Önduvarı Arası İnce ve Vasküler Olmayan
İki Adet Yapışıklık. 20
- Resim 5:** Çekum ve İnce Barsaklar Arası Kalın ve Vasküler Yapışıklık..... 20
- Resim 6:** Çekum, İnce Barsak, Mide ve Karın Duvarı Arası Kalın,Vasküler
Gonglemere Yapışıklık..... 21

SİMGELER VE KISALTMALAR

TGF-β	Transforming büyüme Faktörü - β
ECM	Ekstrasellüler matriks
t-PA	Doku – plasminojen aktivatörü
u-PA	Ürokinaz – plasminojen aktivatör
NK-1	Neurokinin-1
SP	Substance P
ICAM	İntraselüler adezyon molekülü
VCAM	Vasküler sellüler adhesyon molekülü
IL	İnterlökin
TNF-α	Tümör nekrozis faktör – α
INF-γ	İnterferon – γ
MMP	Matriks metallo proteinaz
TIMP	Doku matriks metallo proteinaz inhibitörü
PG	Prostoglandin
PMN	Polimorfonüveli nötrofiller
PDGF	Trombositler tarafından salınan büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
rtPA	Rekombinant doku plasminojen aktivatörü
HA/CMC	Hyaluronik asit/karbksimetilsellüloz
SF	Serum Fizyolojik
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaç
HA	Hyaluronik asit
COX	Siklooksijenaz
ROS	Reaktif oksijen türevleri
HMG-Co-A-I	3 Hidroksi-3-metil glutaril coenzim A-Inhibitor
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
CTGF	Bağ dokusu büyüme faktör
CD	Cluster of differantion
CMC	Karbksimetil selüloz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağdaş cerrahinin temelleri atıldığından bu yana batın içi operasyonlar sonrası oluşan yapışıklıklar cerrahlar için büyük sorun oluşturmaya devam etmektedir. Cerrahide birçok yeni yaklaşım ve gelişime rağmen ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarının önlenmesi için halen etkin bir yöntem bulunmamaktadır. Yapışıklık, gerek hastanın yaşam kalitesini etkilemesi, gerek morbidite ve mortaliteyi, gerek maliyeti artırması açısından halen güncelliğini korumaktadır. Batın içi operasyon geçiren hastalarda oluşan yapışıklık oranının %64 ile %97 arasında değiştiği, açık cerrahi girişimler sonrası bu oranın laparoskopik girişimlere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (1,2). Toplumda yaşam beklentisinin artması, gelişen teknik yöntemler ve düzenli sağlık taraması programları nedeni ile ameliyat olan hasta sayısı artmaktadır. Buna paralel olarak oluşabilecek ameliyat sonrası yapışıklık sayısı da orantılı şekilde artmaktadır. Bu durum topluma ve sağlık sistemine sosyal ve ekonomik olarak anlamlı bir yük getirmektedir (3).

Ameliyat sonrası yapışıklıklar, cerrahlar için reoperasyon durumlarında, karın içine ulaşma süresini artırması, batın içi'nin eksplorasyonunu zorlaştırması ve batın içi organların yaralanma riskini arttırması nedeni ile önemli bir sorundur (4-6). Farklı çalışmalarda, karın içi cerrahi girişimlerle yapışıklık oluşumu arasındaki doğrudan ilişki ortaya konmuş ve günümüzde barsak tıkanıklığının en önemli nedeninin önceden geçirilmiş ameliyatlara bağlı yapışıklıklar olduğu belirtilmiştir (7,8). Karın içi yapışıklık olan hastalarda klinik genellikle kolik tarzda karın ağrısı, kusma, karında distansiyon ve azalmış gayta ve gaz geçişi şeklindedir (9). Yapışıklığın istenmeyen etkileri barsaklarla sınırlı değildir. Kadınlarda sekonder infertiliteye, kronik karın ve pelvik ağrıya neden olabilir. Yapışıklıklar periton dializini de olanaksız kılabilir. Yapışıklık genellikle laparoskopik yaklaşımları zorlaştırır veya olanaksız kılabilir (10). Ancak, ameliyat sonrası batın içi yapışıklık önlemede bugüne kadar hiçbir ajanın kesin ve tam etkili olduğu ispatlanamamıştır.

Bu çalışmada karın içi yapışıklıklar konusunda etkin olduğu bilinen ve pek çok çalışmada kullanılmış olan Seprafilm ile yine yapışıklık önleyici bir membran olan ve çoğunlukla kardiovasküler cerrahi sonrası oluşabilecek yapışıklıkları önlemek amaçlı kullanılan ve bir Polietilen Glikol polimeri olan (Coseal[®])'ın karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliğini araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karın İçi Ameliyat Sonrası Yapışıklıklar

Karın içi yapışıklıklar; dokular veya organlar arasında bağlantı oluşturan fibröz bantlar olarak bilinir. Peritonun hasara karşı oluşturduğu dinamik, fibroproliferatif ve inflamatuvar bir savunma mekanizmasıdır (11).

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar klinik olarak semptomatik hale geldiklerinde tedavi edilmeye çalışılır. Tedavi çeşitleri arasında konservatif ve cerrahi girişimler yer alır.

Hastaların yaklaşık yarısı konservatif tedavi yöntemleri ile, diğer yarısı ise cerrahi tedavi ile düzelir. Eğer nazogastrik drenaj ve intravenöz sıvı desteği şeklindeki konservatif yöntemlerle düzelme olmaz ise laparotomi gerekir (9). Tüm karın ameliyatlarının %90'dan fazlasının yapışıklıklara neden olduğu tahmin edilmektedir (12,13). Cerrahi nedenlerle hastaneye başvuran hastaların %1-3'ünde yapışıklığa bağlı barsak tıkanıklığı tespit edilmektedir ve bu vakalar cerrahi kliniklerde yapılan laparatomilerin %1'ini oluşturmaktadır (14). Yapışıklıkların çoğunda geçirilmiş bir batın içi enfeksiyon hikayesi vardır. Günümüzde antibiyotik proflaksisine bağlı intraabdominal enfeksiyon oranında azalış yapışıklık oluşumunda kısmi bir azalma sağlamıştır (15). Yapışıklık oluşumunun yaygınlığı hastalar arasında değişir. Yapışıklık oluşumunu en çok etkileyen faktörler geçirilen ameliyatların tipi, büyüklüğü ve gelişen ameliyat sonrası komplikasyonlardır. Yapışıklık oluşumuna etkisi olduğu bilinen bir diğer faktör de batın içi yabancı cisimlerdir ki bunların arasında; mesh, eldiven pudrası, dikiş materyali ve dökülmüş safra taşları sayılabilir (16). Batın içi yapışıklık oluşumuna neden olan diğer etkenler; travma, termal hasar, enfeksiyon, iskemi, abrazyonlar, intestinal içerik, batın içi yıkama sıvıları, ameliyathane lambalarının aşırı ısı yayması ve radyoterapi gibi nedenlerdir (17).

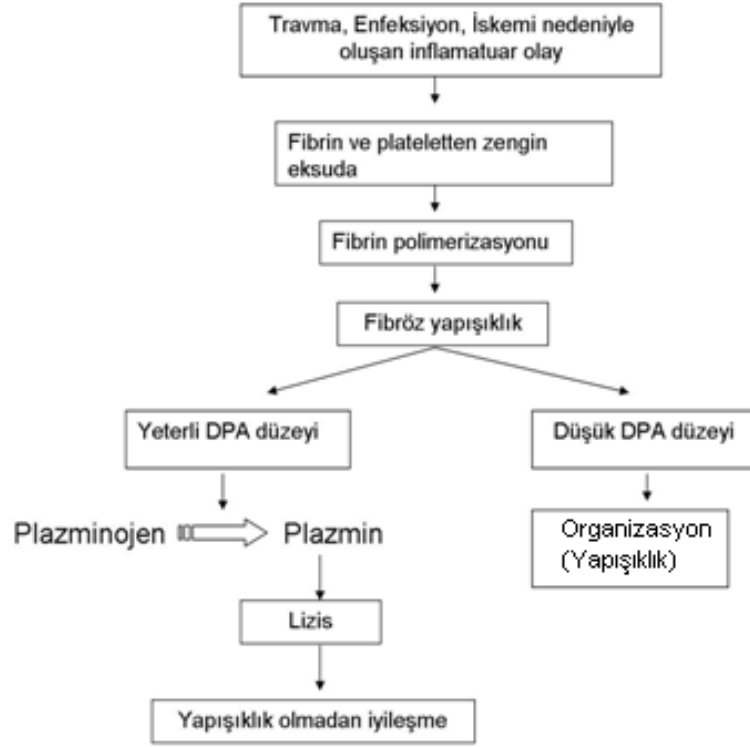
Peritonun bütünlüğünü bozan bütün cerrahi girişimlerden sonra yapışıklık meydana gelebilir. Ama oluşan bu yapışıklık serozal bir yüzeyde zor görülebilen bir skar dokusu olabileceği gibi, tüm çevre dokuları içine alan yoğun bir oluşum

şeklinde de görülebilir. Peritoneal kavite; herhangi bir cerrahi işlem sonrası yapışıklık veya bant oluşumu potansiyeline sahiptir. Bu yapılar ince barsak tıkanıklığının en sık nedenidir (18). Karnın alt kadranlarına yapılan cerrahi girişimler yapışıklığa bağlı ince barsak tıkanıklığı yaratma açısından daha ön plana çıkmaktadır. Bunun nedeni belki de cerrahi diseksiyon esnasında daha geniş bir peritoneal alanın yaralanmasıdır (13,14). Karın içi yapışıklıkların bir diğer olumsuz etkisi de maliyeti ile ilişkilidir. 1994 te Amerika Birleşik Devletlerinde yapışıklıklarla doğrudan ilişkili hastane masrafları yıllık 1,6 milyar \$ olarak belirlenmiştir (16).

Yapışıklık oluşumunu tam olarak anlamak için, periton travması sonrasında oluşan normal mezotelyal hücre cevabını incelemek gerekir. Peritoneal yara iyileşmesi hem epitelizasyon şekli, hem de fibrin birikiminin etkileri ile ciltte gerçekleşen yara iyileşmelerinden ayrılır. Serozal yaralanma sonrasında, hasar gören mezotelyum, koagülasyonu aktive eder. Travmatize doku üzerinde fibrin tabakası oluşur. Cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunun ana basamağı olan fibrin birikimi, peritonda fibrin oluşumu ile yıkımı arasında dengesizlik sonucu meydana gelir. Fibrin, filamentöz bir protein olup lökosit, eritrosit ve trombositlerin dokuya yapışmasına neden olur. Normal mezotelyal doku cevabında, mezotelyal hücreler yara bölgesine göç ederler. Oluşan fibrin, fibrinolizise uğrar. Serozal hasar sonrası mast hücreleri tarafından histamin ve diğer medyatörlerin salınımıyla damar geçirgenliği artar, peritonda plazma eksudasyonu olur ve fibrin oluşmaya başlar. Fakat cerrahi işlem esnasında oksijenizasyon azalır. Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin düzeyi artar ve neticede fibrinolitik aktivite azalır. Tüm bunların sonucunda fibröz yapıdan oluşan yapışıklıklar ve band yapısı karşımıza çıkar (19-22).

Hayvan çalışmalarında IL-1 ve IL-6'nın yapışıklık oluşumunda en önemli mediyatörlerden olduğu gösterilmiştir. Yine erken intraoperatif dönemde IL-1 ve TNF-alfa seviyesi yüksek seyreden hastalarda, yapışıklık oluşumunun daha sık olduğu gösterilmiştir (23-26).

Yapışıklık oluşum mekanizması şekil-1’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Yapışıklık oluşum mekanizması

Yapışıklık oluşumunu önlemek amacıyla sistemik ve lokal olarak uygulanan birçok ilaç kullanılmıştır. Ayrıca travmaya uğramış dokular arasına çeşitli maddelerden yapılmış bariyer yerleştirmek, batın içi yapışıklık oluşumunu önlemeye yönelik diğer bir girişimdir. Postoperatif yapışıklıkların engellenmesi amacıyla birçok materyal kullanılmıştır. Bunlar;

- Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan membran (27-29).
- Politetrafloroetilenden geliştirilen membran (30).
- Okside edilmiş rejenere selüloz (Surgicel®) (29).
- N, O - carboxymethyl chitosan (31).
- Synvisc (36).
- Polyethyleneglycol/polylactic acid film (32).

- Human amniotic membran (33).
- TNP-470 (34).
- Fibrin Glue (Fibrin sealant) (35).
- PLLA–PEG copolymer film (36).

Bu ürünler arasında yapışıklık önleyici özelliği ispatlanmış olan, klinik deneyimi ve kullanımı en yaygın olan ürün Hyalüronik asit ve karboksimetil sellülozdan oluşan membrandır (Seprafilm®).

2.2. Peritonun Mikroskopik Yapısı ve Fizyolojisi

Periton abdominopelvik duvarı döşeyen ve karın içi organları saran seröz bir membrandır. Yukarıda diyafragmadan aşağıda en kaudal kısmında pelvise kadar uzanır. Periton kavitesi ön tarafta, ön abdominal kasların arka yüzüyle sınırlanmıştır. Arkada ise peritoneal döşeme; aorta, vena cava, üreterler ve böbrekleri de içine alan retroperitoneal organları yüzeyel olarak örter (36). Peritonun toplam alanı yaklaşık 1.8 m²'dir. Tek tabaka mezotelyal hücrelerden oluşmuştur. Altında destekleyici tabaka olarak oldukça vaskülarize gevşek bağ dokusu bulunur. Bu bağ dokusu vasküler yapıdan zengin, kollajen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren bağ doku tabakasıdır (33).

Mezotelyal hücreler mikrovilluslar bulundururlar, bunlar mezotelyal hücrelerin yüzey alanını büyük ölçüde artırır. Mikrovillusların dansitesi, tüm periton kavitesi boyunca farklılık gösterir. Mezotelyal hücre metabolizmasındaki değişiklikler ve hücre ödemi, bu hücre tabakası boyunca oluşan difüzyonu etkileyebilir.

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

hücreleri, mast hücreleri, endotelial hücreler, eozinofiller, makrofajlar ve lenfositler bulunur. Kapillerler peritoneal döşeyici tabaka içerisinde dallanırlar ve daha küçük dallara ayrılırlar. Ayrıca zengin bir lenfatik ağ mevcuttur (37).

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

2.3. Peritonun Makroskopik Yapısı

Ön ve arka periton tabakalarının tümüne pariyetal periton denir. Karın ön, arka ve yan duvarlarını, diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplar. Karın içi organların ve mezenterlerin yüzeylerini kaplayan peritona viseral periton denir. Barsakları örten periton barsakların serozasıdır (38).

Peritonun genişliği vücut yüzeyine eşittir. Peritoneal kavitede yaklaşık 50 cc transüda karakterinde sıvı vardır. Periton sıvısının dansitesi 1010, protein konsantrasyonu 3 gr/dl'den az ve lökosit miktarı 3000/mm³'den azdır. Bu sıvı peritonun normal kayganlaştırıcı fonksiyonuna yardımcıdır ve kompleman aracılıklı antibakteriyel aktivitesi ve fibrinojeniz pıhtı oluşturma yeteneği vardır (39,40).

2.4. Peritonun İyileşmesi

Periton iyileşme periyodu dört basamak halinde özetlenebilir:

- I- Peritoneal zedelenme özellikle, sekresyonu artan prostaglandin E2 ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinin artışına yol açar.
- II- Damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine seroanginöz, proteinden zengin bir eksuda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşır. Oluşan fibrinöz yapı zedelenme bölgesine yapışarak inflamatuvar hücrelerce infiltre edilir.
- III- Normal iyileşme olucaksa bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri emilir. Bu emilim mekanizması mezotelial ve submezotelial vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. PAA inaktif plazminojeni

fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve 8. günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

- IV- Peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezotelyal hücre ile örtülmüş olur.

İyileşme süreci tüm hasarlı hat boyunca çok odaklı olarak oluşur (41,42).

3. YAPIŞIKLIK OLUŞUM MEKANİZMASI

Peritoneal adezyonların oluşum mekanizması arasında; peritonun mekanik, kimyasal, termal ajanlarla zedelenmesi, yabancı cisimler, enfeksiyon gibi faktörler tarafından etkilenmesi ve iskemi bulunmaktadır

Yapışıklık oluşumu cerrahi sırasında başlar ve hızla ilerler. Peritoneal mezotelyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki bağ dokuya zarar verici etki yapar ve burayı peritoneal sıvı ile temastı hale getirir. Bu yaralanmalar esnasında inflamatuvar bir cevap meydana gelir. Hiperemi, sıvı eksüdasyonu, lökositlerin ve plateletlerin peritoneal kaviteye göçü başlar. Bu durum peritoneal sıvıda LT-B4 ve PG-E2 seviyesinin artması ve Plazminojen Aktivatör Aktivitesinin (PAA) inhibisyonu ile sonuçlanır. LT-B4 ve PG-E2 adezyogenezisi stimüle ederken PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır.

Sonuçta denge; yapışıklık oluşması lehine değişir. Peritoneal yaralanma aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olan fibrin oluşması ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Degradasyon gerçekleşirse rejenerasyon yapışıklıksız olarak mezotelyal hücrelerce tamamlanır. Eğer fibrin yıkımı yeterli olmaz ise bu fibrin yapışıklık oluşumu için gerekli matriksi sağlar. Fibrin üretimi fazla ise peritoneal plazminin fibrin yıka kapasitesi aşılmış olacağından fibröz matriks oluşur Fibrinöz eksüdatın

çözülmesinde yetersiz kalırsa fibrinöz yapışıklıklar ilerleyerek fibröz ağ örtüsüne dönüşür. Fibrösitlerin göçü ve kollajen birikimiyle bu fibrin örtüsü büyüyerek kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz yapışıklıklara dönüşür ve bu yapışıklıklar kalıcıdır. Tam olarak gelişen fibröz yapışıklıklar peritoneal yaralanmadan 10 gün sonra görülür ve iki ile üç haftada maksimum düzeye erişir. Yapışıklıkların oluşumunu önleyen en önemli doğal korunma mekanizması ‘‘fibrinolitik sistem’’ yani doku plazminojen aktivatörü (DPA)’dür. DPA, mezotelyal hücrelerde bol miktarda bulunan inaktif plazminojeni, aktif plazminojene çevirir. Plazmin de fibrinjel matriksin fibrine ayrılmasını sağlar ve böylece yapışıklık oluşumu engellenir. Eğer lokal fibrinolizis yeterli ise, fibrinöz yapışıklıklar erir ve normal doku iyileşmesi tamamlanır. Lokal fibrinoliz yetersiz kalırsa, kalıcı yapışıklıklar oluşur (43).

4.YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER

Literatürde ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkları önlemek için kullanılan madde ve tekniklerle ilgili birçok yayın bulunmaktadır (44,45). Yapışıklık oluşumunun patofizyolojisi tanımlandıktan sonra patofizyolojide rol alan farklı basamaklara etkili olabilen tedavi stratejileri geliştirilmiştir. İlk olarak 1942 yılında Boys ve ark. adezyonların azaltılması için beş maddelik bir yaklaşım önermiştir (46).

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

Aslında 1942 yılında önerilen bu yaklaşımlar halen önemini sürdürmektedir. Günümüzde yapışıklığı azaltmak için ana prensipler: peritona travmanın azaltılması, mikrocerrahi veya endoskopi gibi minimal travmatik cerrahi teknikleri, farmakolojik yapışıklık profilaksisi, endojen doku greftlemesi ve eksojen bariyerler fibrin oluşum ve yıkım dengesine tıbbi müdahale ve karın

içinde organların başka yapılara yapışıklık oluşturup köprüleşmelerinin bariyerlerle engellenmesidir (47,48). Yapışıklıkların önlenmesi için fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar, anti-inflamatuar ajanlar, antibiyotikler, surfaktan gibi maddelerin kullanımı üzerinde durulmuş ve çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte bu ve benzeri ajanların çoğunun tek başına etkinlikleri oldukça sınırlıdır (49,50). Yapışıklığı önleme yolu toksik olmamalı ve yara anastomoz iyileşmesi gibi diğer iyileşme işlemleri ile etkileşmemeli, peritoneal immün fonksiyonlar ile de etkileşmemelidir.

Yapışıklık önleyici sistem hedef alana kolay uygulanabilmeli, tercihen biyolojik olarak yıkılabilmeli ve işlevini tamamladığında peritoneal boşluktan temizlenmelidir.

Tablo 1: Yapışıklık Oluşumunu Azaltmada En Sık Denenen Biyolojik Müdahale Yöntemleri (51).

Biyolojik Müdahale	Beklenen Etki	Klinik Deney	Yapışıklıkta Azalma	Sorunları Azaltma*
Anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
COX-2	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Antikoagulanlar (Heparin)	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
LMWH	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Metilen mavisi	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Allopürinol	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Vitamin E	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Proteolitik ajanlar (Tripsin)	Kabul edilebilir	Hayır	Hayır	Hayır
Pepsin	Kabul edilebilir	Hayır	Hayır	Hayır
Hipertonik glukoz	Kabul edilebilir	Evet	Değişken	Hayır
Streptokinaz	Değişken	Evet	Değişken	Hayır
Ürokinaz	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
rt-PA	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
PRAP-1	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Fibrinoliz müdahaleleri	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
TGF- β antikorları	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Diğer (Antibiyotikler)	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Kemoterapötikler	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
İmmün modülasyon	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
GnRH	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Aprotinin (Trasylol®)	Değişken	Evet	Evet	Hayır
Anjiogenez inhibitörleri	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Nitrik oksit	İyi	Hayır	Hayır	Hayır

* Sorunları azaltma incebarsak tıkanıklığı, infertilite oranları ve pelvik ağrı olarak alınmıştır.

4.1. Cerrahi Teknik

Yapışıklığın önlenmesinde titiz cerrahi tekniğin uygulanması gerekliliği savunulmuştur. Bu uygulamalar pek çok vakada etkili olmasa da terk edilmemelidir. Çünkü bu tür girişimler cerrahi ile ilişkili komplikasyon gelişimini etkiler. Önerilen yöntemler arasında peritoneal yabancı cisimlerin azaltılması, dokulara dikkatli davranılması, mümkün olduğu kadar az koter ve ekartör kullanılması, hassas hemostaz ile dikkatli diseksiyon ve iskeminin önlenmesi vardır (52). Her ne kadar mikrocerrahi tekniklerinin kullanılması yapışıklık oluşumunu tamamen ortadan kaldırmasa da azaltmıştır (47). Laparoskopik cerrahi sonrası açık cerrahiye göre klinik çalışmalarda ve çoğu deneysel çalışmalarda yapışıklık oluşumunda azalma tespit edilmiştir (52).

4.2. Farmakolojik Maddeler

Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçlar ya inflamatuvar olaylara ya da oluşturan etkenlere (enfeksiyon, endotoksin, eksüda v.s.) yöneliktir. İlaç kullanımında bazı sorunlar vardır. Etken maddenin en çok ihtiyaç olan yerde olması gerekir. Yapışıklığa en yatkın alanlar iskemik bölgelerdir ve buralarda kan akımı kesilir. Aynı zamanda periton zarının absorpsiyon gücü fazladır ve kullanılan ilaçların yarı ömrü kısadır. İlacın yapışıklığa spesifik olup normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir (53,54).

Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçların başında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gelir. Bunların arasında ibuprofen, tolmetin ve oxyphenbutazon en yaygın olarak bilinenleridir. Sistemik ve bazen de batın için de kullanılırlar. Anti-inflamatuvar ilaçlardan bir diğer grup da steroidlerdir. Klinik ve deneysel etkinliği kuşkulu olup, immünsüpresyon ve yara iyileşmesini geciktirme gibi yan etkileri vardır (55,56). Aynı zamanda kristalloid solüsyonları da yapışıklıkların önlenmesi amacıyla kullanılabilir (63).

Medroksiprogesteron asetat, E vitamini, Doku Plazminojen Aktivatörü (D-PA), antihistaminikler, interferon, düşük molekül ağırlıklı heparin, Transforming Growth Factor Beta (TGF-B), pentoxphyilin, IL-10 galaktolipid gibi birçok ajan

batın içi yapışıklığın oluşumunun engellenmesi amacıyla kullanılmıştır (57-61). Fibrin birikintileri yapışıklık oluşumunun bir parçasıdır. Bu nedenle; fibrinolitik ajanların kullanılması iyi bir fikir gibi görünmektedir. Ancak fibrinolitik kullanımı yara iyileşmesini bozarken, kanamaya da yol açabilir.

Yapılan bir çalışmada sıçanlarda tek doz 50.000 IU batın içi streptokinaz uygulanmış; batın içi tek doz 50.000 IU streptokinaz kullanımının kanama, yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlara neden olmadan yapışıklık gelişimini engellemede etkili olduğu bulunmuştur (62).

Yapılan deneysel bir çalışmada da barsak serozal yaralanmalarında fibrin glue uygulamasının yapışıklık oluşumunu azaltmadığı gösterilmiştir (64).

4.3. Fiziksel Materyaller

İdeal fiziksel bariyer şu özellikleri taşımalıdır;

- Yara iyileşmesini etkilememeli.
- Vücut tarafından kabul edilebilirliği yüksek olmalı.
- Fibrozis oluşumunu uyarmamalı.
- Yapışıklık oluşumunun başlangıç fazında stabil kalmalı ve bu fazdan sonra metabolize olmalı.
- Sızdıran yüzeylerde (Vücut sıvıları ve kan varlığında) etkili olabilmeli.
- Kullanımı kolay olmalı.
- Bioemilebilir olmalı.
- Bakteriyal çoğalmaya engel olmalı.
- Pahalı olmamalı (65).

Bariyerler jel veya membran formunda mevcuttur ve hasarlı veya yaralı, yapışma riski olan yüzeyleri ayırarak etkiler. Bu ajanlar etkilerini lokal olarak uygulandıkları alanda gösterir ve peritoneal kavitede uzak alanlarda etkileri yoktur (52). Fizik bariyerler yapışıklık oluşumunda erken bir basamak olan fibrin köprülerin oluşumunu önler, bu işlemi travmatize alanları çevre dokulardan ayırarak yaparlar. Solid ajanlar ve jeller travmatize alanı özgün şekilde izole

ederler. Bunun karşılığı olarak sıvı ajanlar tüm karın boşluğunu kaplar ve travmatize dokuyu yüzdürme ile ayırır (66).

Tablo 2: Yapışıklık Azaltmada En Sık Denenen Materyaller(48).

Materyeller	Beklenen etki	Klinik deney	Yapışıklıkta azalma	Sorunları* azaltma
Polisakkaritler	Değişken	Evet	Evet	Hayır
Dekstran 70a	Evet	Evet	Evet	Hayır
CMC	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
ORCb	Evet	Evet	Evet	Hayır
Icodextrin 4%^c	Evet	Evet	Evet	Hayır
Mantar polisakkaritleri	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Hyaluronik asit (HA)	İyi	Evet	Evet	Hayır
HA+CMC^e	Evet	Evet	Evet	Hayır
Gliserol-HA+CMC	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Çapraz bağli ferik HAF	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Fosfolipidler	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Doymamış fosfolipidler	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Polietilenglikol	İyi	Evet	Evet	Hayır
Fibrin yapıştırıcılar	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Diğerleri	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Kollojen filmler^j	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
CMC+polietilenk	İyi	Evet	Evet	Hayır
Polilaktik asit	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoaktif polipeptidler	İyi	Hayır	Hayır	Hayır

* Sorunları azaltma incebarsak tıkanıklığı, infertilite oranları ve pelvik ağrı olarak alınmıştır.

4.3a. Çalışmada Kullanılan Mekanik Materyaller

Seprafilm®

İlk olarak 1996 yılında piyasaya çıkmıştır. Hyaluronik asit içerir. Bu bağ dokusu içinde, eklemler arası sıvıda ve umbilikal korda bulunan glikozaminoglikan yapısında bir maddedir. Hyaluronik asit ve karboksimetil sellülozun kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiş bioemilebilir bir membrandır (67). Uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra hidrofilik jele dönüşür. Travmatize dokunun etrafında yaklaşık 7 gün süren koruyucu kılıf yapar (68). Seprafilm örtüleri cerrahi işlemin sonunda yapışıklık oluşması muhtemel alanlara kapamadan hemen önce uygulanır. Sonraki 24 ila 48 saatte jel şeklini alır, yavaşça 7 günde resorbe olur ve 28 günde tamamen atılır. Seprafilm kullanımı ile yapışıklık oluşumunda hem hayvan hem de insan çalışmalarında belirgin azalma gözlenmiştir (52). Hayvan modellerinden oluşan bir çalışmada ve iki büyük prospektif randomize kontrollü çok merkezli çalışmada Seprafilm; postoperatif yapışıklıkların insidansını, yaygınlığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltmıştır (69).

Batın içi yapışıklıkları önlemede en popüler ürün Seprafilm'dir. Ancak bir yaprağı ortalama 100 İngiliz sterlini'dir ve her ameliyatta ortalama 3-4 yaprak kullanılmaktadır. Pahalı olmasının yanı sıra diğer dezavantajı anastomoz ayrılması ve apse oluşumu riskinde artıştır (51). Seprafilm'in diğer bir dezavantajı hassas membranıdır keskin açılarla büküldüğünde kırılma eğilimindedir (70).

Polietilen Glikol polimeri (Coseal®)

Bu polimer; iki sentetik yüksek molekül ağırlıklı hidrojel olan polietilen glikol ve bir sıvı sodyum fosfat tamponun birleşmesiyle oluşur. Son yıllarda yapışıklık önleyici amaçlı özellikle re-sternotomi ve kalp-damar cerrahi prosedürlerinde kullanılan bu polimerin sıvı ve spreylenebilir formları mevcuttur. Yapılan randomize-kontrollü çalışmalarda polimerin re-sternotomilerde yapışıklığı azaltıcı etkisi tespit edilmiş olup ulaşılabilindiği kadarıyla batın içi alanda yapışıklık önleyici etkisine dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır.(71)

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yürütülmüştür.

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde; Serum Fizyolojik, Hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz dan oluşan bioemilebilir membran olan Seprafilm ve iki sentetik yüksek molekül ağırlıklı hidrojel olan Polietilen Glikol ve bir sıvı sodyum fosfat tamponun birleşmesiyle oluşan Polietilen Glikol polimerinin (Coseal®) etki düzeylerinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Bu çalışma öncesinde 15.03.2011 tarih ve 240 sayılı Deneysel Hayvan Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Bu çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 175-240 gr (ortalama 200 gr) arasında değişen 21 adet Wistar-Albino tipi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 21-23 derecede oda ısısında tutularak standart yem ve su ile beslendiler.

Deneysel hayvanları rastgele her grupta 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı:

1. Grup: %0.9 NaCl (Serum Fizyolojik) (n=7)
2. Grup: Seprafilm (n=7)
3. Grup: Polietilen Glikol polimeri (Coseal) (n=7)

Cerrahi işlemden önce tüm hayvanlar 12 saat süre ile aç ve susuz bırakıldılar.

Tüm cerrahi prosedürler steril ortamda gerçekleştirildi. Ratlara 3 mg/Kg IM Xylazine (Rompun 2%, Bayer, İstanbul, Türkiye) ve Ketamin HCl 90 mg/Kg IM (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lamert, İstanbul, Türkiye) kullanılarak anestezi sağlandı. Ratlar 7'şerli gruplar halinde ayrıldı ve aynı cerrah tarafından karın derisi traş edildi. %10 Povidon-İyot solüsyonu ile saha temizliğini takiben steril örtü ile örtüldükten sonra 2 cm'lik orta hat laparotomi ile karınları açıldıktan sonra çekumları açığa çıkarıldı ve 15 No'lu bistüri kullanılarak çekum ön duvarı travmatize edildi. İşlem esnasında steril pudrasız eldiven ve cerrahi aletler kullanıldı. Bu işlem yapılırken sadece serozal yaralanma oluşturuldu, travmatize

yerde perforasyon ve aşırı kanama olmamasına özen gösterildi. Barsaklar karın içerisine tekrar yerleştirildikten sonra gruplara sırası ile şu işlemler yapıldı:

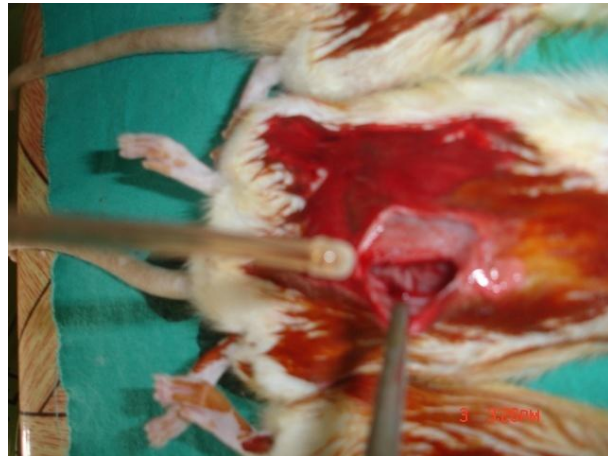
Grup 1'e çekal abrasyonu takiben karın içerisine 2 ml Serum Fizyolojik (SF) verilerek karınları kapatıldı.

Grup 2'ye çekal abrasyonu takiben karın içerisine 2 ml polietilen glikol polimeri(Coseal) verilerek karınları kapatıldı.

Grup 3'e çekal abrasyonu takiben karın duvarı altına 2x2 cm' lik hyaluronik asit ve karboksimetil sülülöz içeren bioresorbable membran (Seprafilm) uygulandı.



Resim 1: Çekal Abrasyon Görünümü.



Resim 2: Çekal abrasyonu sonrası rat batını içerisine Polietilen Glikol (Coseal®) verilmesi.

Ameliyat sonrası izlem ve yapışıklıkların değerlendirilmesi: Hiçbir sıçanda 14 gün boyunca mortalite ve morbidite görülmedi. Sıçanlar 14. Gün sonunda yüksek dozda (20 mg/kg) sodyum pentobarbital kullanılarak sakrifiye edildi. Daha önceki karın orta hat kesi yerleri kontrol edildi ve önceki laparotomi bölgesinin üst kısmına gelmemesine dikkat edilerek karın alt kısmından “U”şeklinde bir kesi ile laparotomi yapıldı ve periton boşluğu ve çekum değerlendirildi. Karın içi yapışıklıkları makroskopik olarak Nair (72)’in tanımladığı skalaya göre (Tablo 3.), yapışıklıkların şiddet ve yaygınlığına göre değerlendirilmesinde ise Adezyon Skorlama Grubu nun (ASG) yapışıklık skorlama sistemlerinden (Tablo 4-5.) yararlanılarak gruplar ayrı ayrı değerlendirildi (73-76).

Tablo 3 : Nair Skalasına Göre Karın İçi Yapışıklıkların Skorlaması:

Grade	Yapışıklık Bantlarının Tanımı
0	Hiç yapışıklık yok
1	Organlar arasında veya organ ile karın duvarı arasında yalnız bir yapışıklık bandının olması
2	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında iki adet bant olması
3	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında ikiden fazla bant olması veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın tüm barsakların kitle oluşturması
4	Yapışıklık bantlarının sayısı ve yaygınlığına bakılmaksızın bir organın karın duvarına yapışık olması

Tablo 4 : Yapışıklık Şiddetine Göre Karın İçi Yapışıklık Skorlaması

Grade	Yapışıklık Bantların Tanımı
0	Yapışıklık yok
1	İnce ve vasküler yapışıklık olması
2	Kalın ve vasküler yapışıklık olması
3	Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde yapışıklık olması

Tablo 5 : Tutulan Alanın Yaygınlığına Göre Karın İçi Yapışıklıkların Skorlanması

Grade	Yapışıklık Bantlarının Tanımı
0	Yapışıklık yok
1	Yapışıklık travmatize alanın %25'inden az bir alanı kaplıyorsa
2	Yapışıklık travmatize alanın %26-50'sini kaplıyorsa
3	Yapışıklık travmatize alanın %50'sinden fazlasını kaplıyorsa



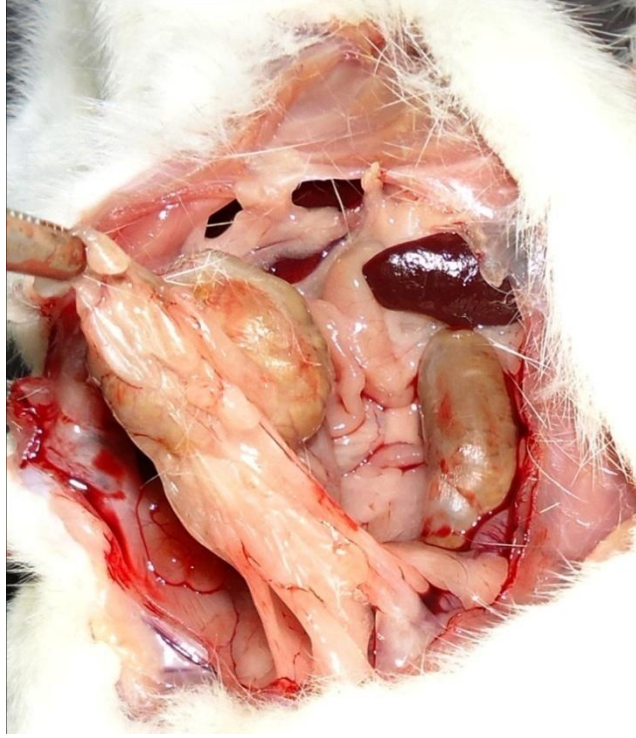
Resim 3: Çekum ve batın ön duvarı arasında İnce ve vasküler olmayan yapışıklık .



Resim 4: Çekum ince barsak ve batın öndüvarı arası ince ve vasküler olmayan iki adet yapışıklık.



Resim 5: Çekum ve ince barsaklar arası kalın ve vasküler yapışıklık.



Resim 6: Çekum, ince barsak, mide ve karın duvarı arası kalın, vasküler gonglemere yapışıklık.

6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızın istatistiki verileri Cumhuriyet Üniversitesi İstatistik Bölümünde SPSS (version. 14, 0) programına yüklenmiştir verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda \pm standart hata, ortanca, denek sayısı şeklinde belirtilip yanılma düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Tablo 6: Grupların Batın İçi Yapışıklık Oranlarının Basit Karşılaştırılması

Gruplar:	SF (n=7)	Polietilen Glikol (n=7)	Seprafilm (n=7)
Ortalama yapışıklık Grade:	2,00	1,14	0,71
Ortanca yapışıklık Grade:	2,00	1,00	1,00
En sık karşılaşılan yapışıklık Grade:	2,00	1,00	0

Yöntemlerin batın içi yapışıklığa olan etkilerini görselleştirmek için her gruba ait ayrı ayrı yapışıklık mod, medyan değerleri ve bar grafiklerden faydalanılmıştır. Böylelikle gruplar arasındaki üstünlük derecesi basit olarak tabloda gösterilmiştir.

Tablo 7: Serum Fizyolojik Grubunun Batın İçi Yapışıklık Değerleri.

GRADE	SIKLIK	YÜZDE
1	1	14,3
2	5	71,4
3	1	14,3
TOPLAM	7	100

SF grubunda Nair skalasına göre Grade 0 ve 4 yapışıklığa rastlanılmadı.

Tablo 8: Polietilen Glikol Grubunun Batın İçi Yapışıklık Değerleri

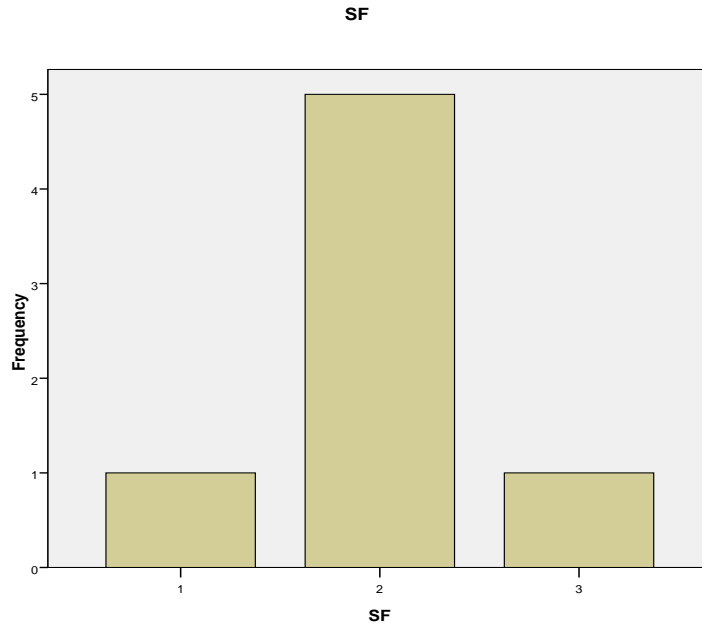
GRADE	SIKLIK	YÜZDE
1	6	86
2	1	14
TOPLAM	7	100

Polietilen Glikol grubunda Nair skalasına göre Grade 0,3,4, yapışıklığa rastlanılmadı.

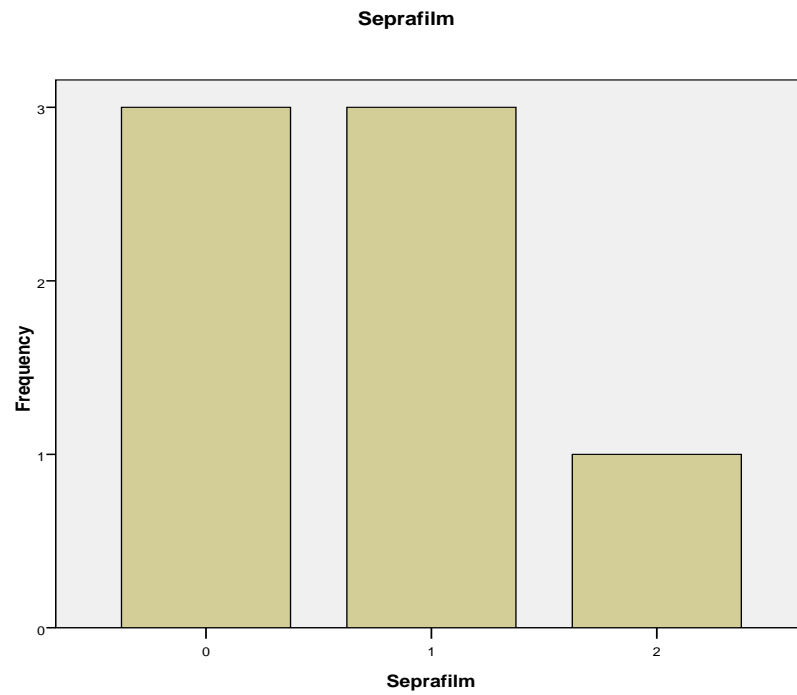
Tablo 9: Seprafilm Grubunun Batın İçi Yapışıklık Değerleri

GRADE	SIKLIK	YÜZDE
0	3	42,9
1	3	42,9
2	1	14,3
TOPLAM	7	100,0

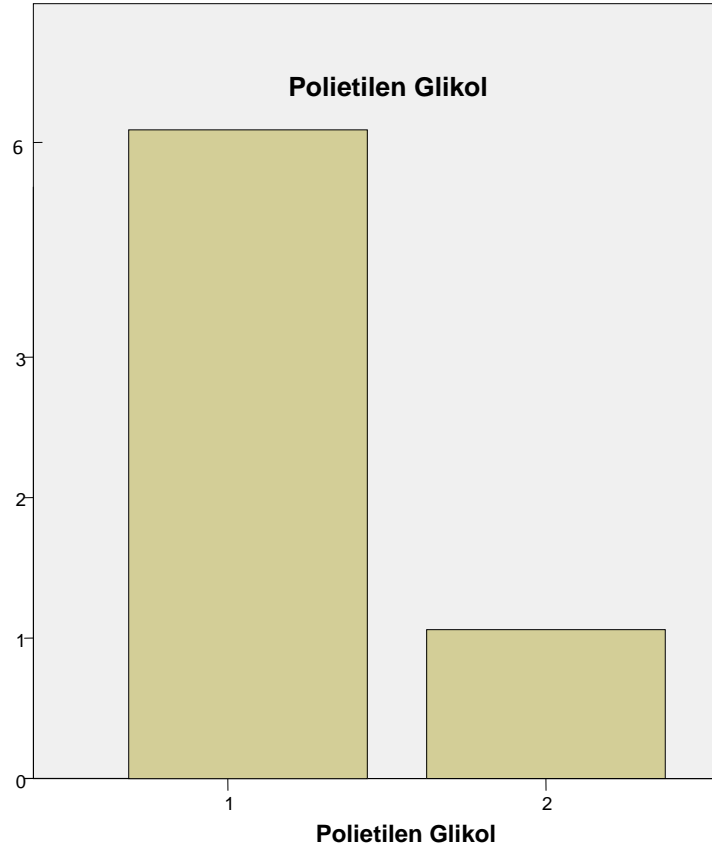
Seprafilm grubunda Nair skalasına göre Grade 3 ve 4 yapışıklığa rastlanılmadı.



Grafik 1: Serum Fizyolojik kullanılan grupta karşılaşılan yapışıklık grade'lerinin sıklığı



Grafik 2: Seprafilm kullanılan grupta karşılaşılan yapışıklık Grade'lerinin sıklığı



Grafik 3: Polietilen glikol kullanılan grupta karşılaşılan yapışıklık Grade'lerinin sıklığı.

Grupların batın içi yapışıklık grade değerlerine göre alınan verilerin Kruskal-Wallis istatistik analiz yöntemi ile değerlendirildiğinde; gruplar arasında batın içi yapışıklık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($P_{\text{tablo}} > P_{\text{hesap}} 0,05 < 0,012$) görülmüştür. Gruplar arası batın içi yapışıklık düzeylerinin ikili karşılaştırılmalarında Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır.

Tablo 10: Serum fizyolojik ve Polietilen Glikol Gruplarının Batın İçi Yapışıklık Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	Serum Fizyolojik (n=7)	Polietilen Glikol (n=7)	İstatistiksel Sonuç
Batın içi yapışıklık düzeyi (Grade)	2.00 ± 0,21	1,14 ± 0,14	p = 0,011 (p<0,05)

Gruplar arası batın içi yapışıklık düzeylerinin Grade değerleri ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Serum Fizyolojik ve Polietilen Glikol Gruplarının batın içi yapışıklık değerlerinin karşılaştırılması sonrası her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu (p< 0,05) görülmüştür.

Tablo 11: Serum Fizyolojik ve Seprafilm Gruplarının Batın İçi Yapışıklık Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	Serum Fizyolojik (n=7)	Seprafilm (n=7)	İstatistiksel Sonuç
Batın içi yapışıklık düzeyi (Grade)	2.00 ± 0,21	0,71 ± 0,28	p = 0,006 (p<0,05)

Serum Fizyolojik ve Seprafilm gruplarının batın içi yapışıklık değerlerinin karşılaştırılması sonrası her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu (p<0,05) görülmüştür.

Tablo 12: Polietilen Glikol ve Seprafilm Gruplarının Batın İçi Yapışıklık Değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Polietilen Glikol (n=7)	Seprafilm (n=7)	İstatistiksel sonuç
Batın içi yapışıklık düzeyi (Grade)	1,14 ± 0,14	0,71 ± 0,28	p = 0,125 (p>0,05)

Polietilen Glikol ve Seprafilm Gruplarının batın içi yapışıklık değerlerinin karşılaştırılması sonrası her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı (p>0,05) görülmüştür.

SF kullanılan grup ile Polietilen Glikol ve Seprafilm kullanılan gruplar arasında batın içi yapışıklık oranları istatistiksel olarak farklılıklar göstermekte olup Seprafilm kullanılan grupta en az, SF kullanılan grupta ise en çok batın içi yapışıklık ile karşılaşmaktadır.

Tablo 13:Grupların Tutulan Alanın Şiddetine Ve Yapışıklıkların Yaygınlığına Göre Karşılaştırılması

	n	Ortalama Yapışıklık Grade	Standart Sapma	Ortanca Yapışıklık Grade
SF	7	2	±0,21	2
Polietilen Glikol	7	1,14	±0,14	1
Seprafilm	7	0,71	±0,28	1

Tutulan alanın şiddetine ve yapışıklıkların yaygınlığına göre ratlarda yaptığımız değerlendirmede tespit edilen değerler Nair sınıflamasına göre bulunan değerler ile paralel idi.

Grupların batın içi yapışıklık şiddet ve yaygınlık grade değerlerine göre alınan verilerin Kruskal-Wallis istatistik analiz yöntemi ile değerlendirilmesinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu (Ptablo>Phesap 0,05<0,012) görüldü. Grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı; SF kullanılan grubun sonuçlarına göre Polietilen Glikol ve Seprafilm

gruplarının sonuçları daha iyiydi ve istatistiksel olarak farklılıklar göstermekteydi. Polietilen Glikol ve Seprafilm kullanılan gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

7. TARTIŞMA

Karın içi yapışıklık hasta, cerrah ve toplum için önemli bir sorun kaynağıdır. Cerrahinin ilk uygulandığı günlerden beri, bütün cerrahlar en mükemmel ve kusursuz ameliyat yöntemi arayışındadırlar. Fakat cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere rağmen yapışıklık oluşumu, cerrahinin önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Genel cerrahi ameliyatları sonrası %67–93 arasında karın içi yapışıklık sıklığı görülürken, jinekolojik ameliyatlardan sonra %97'lere varan oranlarda yapışıklık sıklığı görülebilir (14,76). Hastanın ameliyat sayısı arttıkça bu oran da artmaktadır. Batın cerrahisinde yapılan ameliyatların %3'ü yapışıklık oluşumu nedeniyledir (14).

Yapışıklıkların gelişimi, ameliyat sırasında mümkün olduğunca dokunun korunarak, organ hasarları en az düzeyde tutularak, ortamda bulunan yabancı cisimlerin peritonla teması azaltılarak, titiz ve dikkatli bir hemostaz sağlayarak, eldiven ve dikiş malzemesi seçimine dikkat edilerek en aza indirilebilir. Ancak, tüm temel cerrahi kuralların tam uygulanması yine de bu sorunu ortadan kaldıramamıştır (77).

Yapışıklık oluşumu sonrası birçok komplikasyonlar görülebilir. Yapışıklık nedeniyle ameliyat süresi uzar, cerrahi görüş alanı azalır. Yapışıklık gelişen hastalarda, karına tekrar giriş süresi daha uzun olmaktadır. İstenmeyen organ yaralanmaları meydana gelebilir. Kadın infertilitesinin %15–20 nedeni yapışıklılardır (78). Yapışıklık oluşumunda ayrıca bir dizi biyolojik olay da gerçekleşir. Fibrinojenden fibrin oluşumu ve bu fibrinin yıkımı arasındaki dengenin bozulması veya yetersizliği en önemli mekanizma olarak görünmektedir.

Mekanik travma, iskemi ve enfeksiyon; peritoneal plazminojen aktivatörlerini inhibe eder. Salınan mediyatörlerin etkisiyle damar geçirgenliği artar, inflamatuvar hücreler hasar bölgesine göç eder. Nötrofil ve makrofajların hasar bölgesine göçünü takiben, fibroblastlar ve mezenkimal hücreler, yara bölgesine gelirler. Hasar, mezenkimal hücre proliferasyonu ile epitelizasyon veya

granülasyon yoluyla onarılır. Böylece aşırı fibrin birikimi sonucunda, yapışıklık oluşumu meydana gelir (78-80).

Bu konuyu araştırmayı tercih etmemizin nedeni; literatürde karın içi yapışıklık oluşumunu önlemek amacıyla yapılan bir çok deneysel çalışmada kesin bir çözümün elde edilememiş olmasıdır. Polietilen Glikol (Coseal®) ile karboksimetil selüloz membrandan oluşan Seprafilm karşılaştırmamızın nedeni, Seprafilm yapışıklık önleyici etkisinin bir çok çalışmada gösterilmesine rağmen kullanıldığı alana lokal kalması, buna karşın sıvı formu nedeni ile tüm karın içine yayılabilen Polietilen Glikol'ün daha etkili bir ajan olabileceğini düşünmemizdir.

Bu çalışmada tek bir cerrah tarafından oluşturulan karın içi yapışıklıklar farklı üç yapışıklık skorum sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ratlarda çalışmayı tercih etmemizin nedeni rat modellerinin yaygın olması, bu modellerde tecrübenin yaygın olması ve deneylerin tekrarlanabilir olmasıdır. Yapışıklığı önlemede antiinflamatuvar ajanlar, antikoagulanlar, antioksidanlar, fibrinolitikler ve mekanik bariyerler gibi çeşitli ajanlar kullanılmış olsa da ideal bir çözüm henüz bulunamamıştır. Şu an yapışıklık oluşumunu klinik olarak %100 etkin şekilde önlediği gösterilen farmakolojik bir ajan yoktur (84). Yapışıklık nedeni ile oluşabilecek komplikasyonlar sosyal ve ekonomik yük düşünüldüğünde tüm ameliyatlardan sonra uygulanabilecek etkin ve ekonomik olarak uygun bir ajanın veya çeşitli ihtiyaçlara uygun olabilecek ajanların geliştirilmesi gereklidir. Uzun yaşam beklentisi olan, ameliyat geçiren çocuk ve gençlerin yapışıklık oluşumu için artmış risk grubunda olduğu kabul edilebilir. Yapışıklıkların hasta, toplum ve sosyal güvenlik sistemlerine getirdiği yük, göz önüne alındığında profilaksi için öncelikli olarak bu gruba giren hastaların ve relaparotomi planlanan hastaların aday olduğu belirtilebilir.

Yapışıklık oluşumu hasar sonrası 24–48 saatte oluşmaya başlar ve mezotelizasyon 7–10 gün sonra tamamlanmış olur (30,81,82). Ameliyat sonrası 10. ve 14. günler yapışıklık oluşumu açısından en yoğun günler olarak bildirilmiştir (69).

Bu çalışmada Serum Fizyolojik, Polietilen Glikol ve Seprafilm'in karın içi yapışıklıklar üzerine etkileri araştırılmıştır. Tüm sınıflama sistemlerinde Seprafilm ve Polietilen Glikol karın içi yapışıklıkların azaltılması konusunda etkili bulunmuştur. Seprafilm ile Polietilen Glikol arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte Seprafilm grubunda Polietilen Glikol grubuna göre daha başarılı sonuçlar belirlenmiştir. Seprafilm; toksik olmayan, şeffaf bioemilebilir bir membrandır. Dokuların karşılıklı gelmesini engelleyerek etki etmektedir ve 28 günde tamamen vücuttan atılmaktadır (52,68). Seprafilm'in film gibi yapısı özellikle laparoskopik cerrahideki kullanımını kısıtlayabilir, bu nedenle sıvı yapışıklık önleyiciler laparoskopik cerrahide daha uygun olabilir. Yine seprafilm'in yeterli yapışıklık önleyici etkiyi gösterebilmesi için birden fazla yaprak kullanılmasının gerekliliği ve yüksek maliyeti, kullanımını kısıtlamaktadır (51,83).

Çalışmamızda kullandığımız serum fizyolojik karın içi ameliyatlarında çeşitli amaçlarla sık olarak kullanılan kristalloid bir çözeltilidir. Kolay bulunan ve ucuz bir maddedir. Kristalloidler yüzdürme ile etki eder. Kullanılan yöntemlerden biri peritoneal kaviteye 300 ila 500 ml kristalloid sıvının cerrahi işlem sonrasında verilmesi ile karın içi ve pelvik organların "yüzdürülmesi" dir (77). Uygulanan sıvı yaklaşık 35 ml/saat hızı ile emilir. Etkin olabilmeleri için yapışıklık oluşumundaki kritik süre olan ilk 36 saatte kullanılmaları gereklidir. Su ve elektrolitlerin peritoneal kaviteden emilimi 24 saatten kısa sürede 500 ml isoosmolar sodyum klorid emilimi ile hızlıdır. Peritoneal yüzeyin mezotel oluşturması 5 ila 8 gün sürdüğünden fibrin birikiminden ve yapışıklık oluşumunun tamamlanmasından önce kristalloid sıvı emilecektir. Bu nedenle karın içi kristalloid uygulamasının suda yüzdürme ile yapışıklık oluşumunu önlemesi beklenmez (51). Bizim çalışmamızda çekal abrazyon sonrası karın içerisine serum fizyolojik verilmesinin ratlarda karın içi yapışıklık oluşumunun azaltılması yönünde istatistiki olarak anlamlı bir etki görülmemiştir.

Çalışmamızda özellikle araştırdığımız Polietilen Glikol (Coseal®) ise; bioemilebilir ve biouyumludur. Sıvı formu mevcut olup, karın içi yapışıklıkların

önlenmesine yönelik bir çalışılma tespit edilememiştir. Re-sternotmilerde ve kardiyak re-operasyonlarda ameliyat alanına uygulanarak yapışıklığı azaltıcı etkisi gözlenmiştir (71). Çalışmamızda çekal abrasyon sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Polietilen Glikol kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir başarı tespit edilmiştir. Bu da Coseal'ın karın içi yapışıklıkların önlenmesi amacı ile kullanılabilir önemli bir ürün olabileceğini göstermektedir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Wistar-Albino tipi ratların çekumunda abrasyon oluşturarak karın içi yapışıklıkların önlenmesi ile ilgili olarak yaptığımız bu çalışmada; Serum Fizyolojik, Polietilen glikol, hyaluronik asit ve karboksimetil selülozdan oluşan bioemilebilir membran (Seprafilm®)'den oluşan gruplar yapışıklık önleyici etkileri yönünden karşılaştırıldı ve şu sonuçlara ulaşıldı:

- 1) Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde; Nair sınıflaması, yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkları skorlaması ve tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıklar skorlamasında Polietilen Glikol ve Seprafilm gruplarında Serum Fizyolojik grubuna göre istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.
- 2) Seprafilm kullanılan grupta en az, Serum Fizyolojik (SF) kullanılan grupta ise en çok batın içi yapışıklık ile karşılaşmıştır. SF ile Polietilen Glikol grupları karşılaştırıldığında Polietilen Glikol grubunda daha az, SF ile Seprafilm grupları karşılaştırıldığında Seprafilm grubunda daha az karın içi yapışıklık oranı gözlenmiştir.
- 3) Seprafilm ve Polietilen Glikol gruplarının sonuçları karşılaştırıldığında ise, Seprafilm sonuçlarının daha iyi ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.
- 4) Re-sternotomilerde ve kardiak re-operasyonlarda yapışıklık önleyici ve vasküler anastomoz koruyucu amaçlı kullanılan Polietilen Glikol polimeri Coseal®'in batın içi yapışıklıkları azaltma amaçlı da kullanılabileceği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR:

1. Alataş E, Kafkaslı A. (1999). Adezyonların oluşumunun önlenmesinde intraperitoneal Flavanoid (Daflon 500 mg) tedavisinin rolü. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, Bölüm. 6, sayfa 1-5.
2. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. (2005). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. Bölüm.19, sayfa 51-55.
3. Attard JA, MacLean AR. (2007). Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*; 50, 291-300.
4. Dinsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW. (2000). Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg*; 191, 131-136.
5. Johns DA, Ferland R, Dunn R. (2003). Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*; 10, 334-338.
6. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW (2004). Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *Am J Surg*; 187, 304-308
7. Risberg B. (1997). Adhesions Preventive strategies. *Eur J Surg*; 577, 32-39.
8. Zorluoğlu A, Yılmazlar T, Koru N, Kaya E, Şavkın B , Kızıl A. (1991). Adheziv incebarsak tıkanıklığı. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi*. Bölüm. 1, sayfa 1-5.
9. Millar AJW. (2006). Abdominal shake for early postoperative adhesive obstruction. *Journal of Pediatric Surgery*; 41, 2098– 2100.
10. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN, Parker MC, Wilson MS, Manziés D, Guire AM, Lower AM, Harthorn RJS, Brien F Butchan S, Crowe AM. (1999).

- Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study; 353, 1476-1480.
11. Ellis H. (1997). The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg*; 577, 5-9.
 12. Menzies D. (1992). Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Surg*; 24, 27-45.
 13. Menzies D, Parker M, Hoare R, Knight A. (2001). Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions. *Ann R Coll Surg Engl*; 83, 6-40.
 14. Menzies D, Ellis H. (1990). Intestinal obstruction forms adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*; 72, 3-60.
 15. Weibel MA, Majno G. (1973). Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg*; 126, 345-353.
 16. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN, Parker MC, Wilson MS, Manzies D, Guire AM, Lower AM, Harthorn RJS, Brien F Butchan S, Crowe AM. (1999). Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 353, 1470-1480.
 17. Marks G, Mohiuddin M. (1983). The surgical management of the radiation-injured intestine. *Surg Clin North Am*; 63, 81-96.
 18. Manesh AK, Ardakani JV, Behjati HR, Nylund GN, Delbro D. (2006). The Effect of Opioids on the Development of Postoperative Intra-Abdominal Adhesions. *Digestive Diseases and Sciences*; 51, 560-566.
 19. Lower AM, Hawathorn RJS, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, Crowe AM. (2004). Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24046 patients. *Human Reproduction*; 19, 1877-1885.

20. Fukasawa M, Yanagihara DL, Rodgers KE, DiZerega GS. (1989). The mitogenic activity of peritoneal tissue repair cells: control by growth factors. *J Surg Res*; 47, 45-51.
21. Kovacs EJ. (1991). Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today*; 12, 17-23.
22. Rodgers KE, diZerega GS. (1993). Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg*; 6, 9-23.
23. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. (1995). Tumor necrosis factor-alpha: a marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg*; 58, 516-518.
24. Hershlag A, Otterness IG, Bliven ML, Diamond MP, Polan ML. (1991). The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. *AM J Obstet Gynecol*; 165, 771-774.
25. Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, Ali MA, Dawe EJ, Silva YJ. (1995). Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg*; 61, 569-572.
26. Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, Silva YJ. (1998). Serum levels of Interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg*; 64, 734-737.
27. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. (2004). Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *Am J Surg*; 187, 304-308.
28. Gemici K, Çifter Ç. (2001). Mide visseral periton hasarı üzerine bioresorbabl HA membran uygulamasının postoperatif adezyon oluşumuna etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara.

29. İto T, Yeo Y, Highley GB, Bellas E, Benitez A, Kohane D. (2007). The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronik acid and cellulose derivatives. *Biomaterials*; 28, 975-983.
30. Gomel V, Urman B, Gurgan T. (1996). Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*; 41, 35-41.
31. Zhou J, Elson C, Lee TD. (2004). Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N, O - carboxymethyl chitosan. *Surgery*; 135, 307-312.
32. Rodgers K, Cohn D, Hotovely A, Pines E, Diamond MP, diZerega G. (1998). Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertil Steril*; 69, 403-408.
33. Wittman DH, Walker AP, Condon RE. (1991). Peritonitis and intraabdominal infection: Principles of Surgery, Schwartz S, Shires G, Spencer F (eds) McGraw-Hill, New York. Vol.6, 1449-1483.
34. Chiang SC, Cheng CH, Moulton KS, Kasznica JM, Moulton SL. (2000). TNP-470 Inhibits Intraabdominal Adhesion Formation. *J Pediatr Surg*; 35, 189-196.
35. Günerhan Y, Köksal N, Gündüz Ç, Peker Ö. (2000). Barsak seroza yaralanmalarında dikiş ve fibrin glue uygulanmasının inflamasyon ve yapışıklık üzerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi*; 2, 97-101.
36. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. (1999). Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in the rat model of ventral hernia repair with polypropylen mesh; 125, 211-216.
37. Wittman DH, Walker AP, Condon RE. (1991). Peritonitis and intraabdominal infection: Principles of Surgery, Schwartz S, Shires G, Spencer F (eds) McGraw-Hill, New York. Vol.6, 1449-1483.
38. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. (1999). Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in

- the rat model of ventral hernia repair with polypropylen mesh. *Surgery*; 125, 211-216.
39. Carter D, True L, Otis CN. (1992). Serous membranes: Hystology for pathologists. Sternberg SS (Ed) Springer, New York, p. 499-514.
 40. Odar. (1997). *Anatomi Ders Kitabı (Güneş Kitabevi Ankara)*, sayfa 25-26.
 41. Gomel V, Urman B, Gurgan T. (1996). Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*; 41, 35-41.
 42. Hiyama DT, Bennion RS. (1997). Peritonitis and intraperitoneal abscess: Maingot's Abdominal Operations. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) Appleton&Lange, Stanford. Vol.2, 633-654.
 43. Solomkin SJ, Wittman W, West MA, Barie PS. (1999). Intraabdominal infections: Principles of Surgery. Schwartz S.I (ed) McGraw-Hill Companies, New York. Vol.7, 1515-1550.
 44. Autio V. (1964). The spread of intraperitoneal infection . *Acta Chir Scand. Suppl.* 321, 1-31.
 45. Aysan E, Ayar E, Aren A, Cifter C. (2002). The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*; 104, 152-155.
 46. Boys F, Lehman EP. (1942). Heparin in the prevention of peritoneal adhesions: report of progres. *Ann Surgery*; 112, 969-974.
 47. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. (1998). Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? *Fertility and sterility®*; 68, 132-137.
 48. Tingstedt B, Isaksson K, Andersson A, Andersson R. (2007). Prevention of Abdominal Adhesions –Present State and What's beyond the Horizon? *Eur Surg Res*; 39, 259–268.
 49. Chen Y, Hills B.A. (2000). Surgical Adhesions: Evidence for Adsorption of Surfactant to Peritoneal Mesothelium. *Aust. N.Z. J. Surg*; 70, 443–447.

50. Lee JH, Go AK, Oh SH, Lee KE, Yuk SH. (2005). Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer films. *Biomaterials*; 26, 671-678.
51. Altuntas YE, Kement M, Oncel M, Sahip Y, Kaptanoglu L. (2008). The effectiveness of hyaluronan carboxymethylcellulose membrane in different severity of adhesions observed at the time of relaparotomies: an experimental study on mice. *Disease colon & rectum* . Vol. 51, 1562-1565.
52. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN, Parker MC, Wilson MS, Manzi D, Guire AM, Lower AM, Harthorn RJS, Brien F Butchan S, Crowe AM. (1999). Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* . 353, 1470-1480.
53. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Senu SS, Vural S, Gezen CF, Cincin TG, Olcay E. (2001). The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res*; 101, 52-55.
54. Skinner KC, Colt MJ, Caever RC, Bur JW. (1992). The evaluations of HAL-F biresorbable membrane for prevention of post surgical adhesion formation in two animal models. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Post Surgical Adhesions and Gynecologic Surgery*. Palm Beach, Florida. p. 52.
55. diZerega GS. (1994). Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril*;61, 219-235.
56. Risberg B. (1997). Adhesion preventive strategies. *Eur J surg*; 577, 32-39.
57. Chegini N, Gold LI, Williams RS, Masterson BJ. (1994). Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGFbeta 3 in surgically induced pelvic adhesions in the rat. *Obstet Gynecol*. Vol. 83, 449-454.
58. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A, Mochhala S, Goh PM, Chan ST. (1997). Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An Incisional Hernia Model in Rats. *J Surg Res*; 68, 126-132.

59. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. (1997). Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res*; 70, 138-143.
60. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. (1985). The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg*; 120, 949-951.
61. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. (1993). Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg*; 165, 127-130.
62. Köksal N, Matur R, Kurt R. (2000). İntraperitoneal tek doz streptokinaz kullanımının ameliyat sonrası yapışıklık, koagülasyon ve yara iyileşmesine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi. Bölüm. 3*, sayfa 117-121.
63. Hellebrekers BW, Trimpos-Kemper GC, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimpos JB. (2000). Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Hum Reprod. Vol. 15*, 1358-1363.
64. Günerhan Y, Köksal N, Gündüz Ç, Peker Ö. (2000). Barsak seroza yaralanmalarında dikiş ve fibrin glue uygulanmasının inflamasyon ve yapışıklık üzerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi. Bölüm. 2*, sayfa 97-101.
65. Zhou J, Elson C, Lee TD. (2004). Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N, O - carboxymethyl chitosan. *Surgery*; 135, 307-312.
66. Yoldemir T, Sagol S, Adakan S, Oztekin K, Ozsender S, Karadadas N. (2002). Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model. *Fertility and sterility*; 78, 335-339.
67. Gemici K, Çifter Ç. (2001). Mide visseral periton hasarı üzerine bioresorbabl HA membran uygulamasının postoperatif adezyon oluşumuna etkisi. *Uzmanlık tezi, Ankara*.

68. Klopp LS, Simon BJ, Bush JM, Enns RM, Turner AS. (2008). Comparison of a Caprolactone/Lactide Film (Mesofol) to Two Polylactide Film Products as a Barrier to Postoperative Peridural Adhesion in an Ovine Dorsal Laminectomy Model SPINE Lippincott Williams & Wilkins. Vol. 33, 1518–1526.
69. Hoffmann NE, Siddiqui SA, Agarwal S, McKellar SH, Kurtz HJ, Gettman MT, Ereth MH. (2009). Choice of hemostatic agent influences adhesion formation in a rat cecal adhesion model. *Journal of surgical research*. p. 1-5.
70. Van der Veen, Braumann C, Ablassmaier B, Führerr K, Jacoi A. (2003). The influence of adhesion prophylactic substances and taurolidine/heparin on local recurrence and intraperitoneal tumor growth after laparoscopic-assisted bowel resection of colon carcinoma in a rat model. *Sur Endosc*. Vol. 17, 1098-1104.
71. Carlo Pace Napoleone*, Guido Oppido, Emanuela Angeli, Gaetano Gargiulo. (2011). Coseal initial experience Resternotomy. *Pediatric cardiac surgery*.
72. Nair SK, Bhat KI, Aurora LA. (1974). Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative adhesions. *Arch Surg*. Vol. 108, 849-853.
73. Ryan CK, Sax HC. (1995). Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg*; 169, 154-160
74. Diamond MP. (1995). Surgical aspects of infertility. In Sciarna JE (ed) *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper & Row. p. 26.
75. Linksy CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, DiZegera GS. (1987). Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med*; 32, 17-20.
76. Shikata JI, Yamaoka I. (1977). The role of topically applied dexamethasone in preventing peritoneal adhesions: Experimental and clinical studies. *World J Surg*; 1, 389-395.
77. Müller SA, Treutner KH, Jörn H, Anurov M, Oettinger AP, Schumpelick V. (2005). Adhesion prevention comparing liquid and solid barriers in the rabbit

- uterine horn model. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive Biology*; 120, 222-226.
78. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Paillet JL. (1996). Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg*; 223, 242-248.
79. Menzies D. (1993). Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl*; 75, 147-153.
80. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. (1994). Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol*. Vol.170, 1396-1403.
81. DiZerega GS. (1997). Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Supply*; 577, 10-16.
82. DiZerega GS. (1996). Use of adhesion prevention barriers in ovarian surgery tubalplasty, ectopic pregnancy, endometriosis, adhesiolysis, and myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Vol. 8, 230-237.
83. Erpek H, Tuncyurek P, Soyder A, Boylu S. (2006). Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane barrier versus taurolidine for the prevention of adhesions to polkypropylene mesh. *Euro surgres*; 38, 414-417.
84. Erensoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M. (2008). Effect of polylactic acid film barrier on intra-abdominal adhesion formation. *Journal of surgical research*; 147, 148-152.