



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBE RAT UTERİN HORN MODELİNDE,  
RATIN KENDİ AMNİYOTİK MEMBRANIN,  
ADEZYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Yrd. Doç. Dr. Abdullah BOZTOSUN**

**Dr. Ahmet Emin MUTLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2011**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi  
Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe  
girmiştir.

## TEŞEKKÜR

Hayatının büyük kısmını mesleğine, bilime, öğrencilerine, asistanlarına adanmış olan ve hekimlik mesleğinin onurunu ve yerleşmiş törelerini birkez daha bana gösteren, bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, sabır ve özveri gerektiren; aynı derecede de zevkli cerrahi mesleğini bana öğreten ve sevdiren, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ali YANIK'a sonsuz teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretimime önemli katkıları olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, deneyimlerini bizlerle paylaşan, uzmanlık eğitimimde büyük desteğini gördüğüm, değerli hocam sayın Prof. Dr. Ali ÇETİN'e ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. Meral ÇETİN'e, Doç. Dr. Ayşe Gonca YENİCESU'ya ve Yrd. Doç. Dr. Figen KÖSEOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bizlere bilimsel ve araştırmacı ruhu, paylaşmayı aşıl原因an, özverili, çalışkan ve kendini mesleğine adanmış olan ve uzmanlığında büyük paya sahip olan değerli abim sayın Yrd. Doç. Dr. Abdullah BOZTOSUN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında patolojik değerlendirmelerde bana yardımcı olan ve çok büyük katkısı bulunan hocam sayın Prof. Dr. Fahrettin GÖZE'ye ve diğer patoloji çalışanlarına teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin başlangıcından bitimine kadar olan sürede her türlü finansal desteği sağlayan Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP)'a teşekkürü bir borç bilirim.

Deneysel çalışmamı yürüttüğüm Kayseri Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya DEKAM Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarında bulunan sayın Abdul Celil ÜNVER ve ekibine bana gösterdikleri gülyüz, dostane yardımları için ne kadar teşekkür etsem azdır.

Zorlu cerrahi eğitim süresi içinde cerrahinin zorluklarını birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kadın-doğum kliniğinin tüm hemşirelerine, tüm personellerine teşekkür ederim.

İyi günümde kötü günümde her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime ve bugüne kadar hayatımın her anında bana her türlü destek ve

hoşgörüyü gösteren sevgili eşim *Dr. Demet MUTLU*'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Ahmet Emin MUTLU*

## ÖZET

### **Gebe Rat Uterin Horn Modelinde, Ratın Kendi Amniyotik Membranın, Adezyonlar Üzerine Etkisi**

Postoperatif adezyon oluşmasını azaltmak için çok çeşitli ajanlar denenmiş, ancak henüz yeterli etkinlikte bir ajan bulunamamıştır. Bu çalışmada amniotik membranın adezyon oluşmasındaki etkisi rat uterin horn modelinde araştırılacaktır. 40 gebe ratın 8'ine sadece sezaryen yapılacak. 8 rata sezaryen yapılacak ve insizyon hattı üzerine kendi amniyotik membranı örtülecek. 8 rata sezaryen yapılacak ve insizyon hattı üzerine DMAH damlatılacak. 8 rata sezaryen yapılacak ve insizyon hattı üzerine metilen mavisi püskürtülecek. 8 rata sezaryen yapılacak ve insizyon hattı üzerine Seprafilm© kapatılacak. Dört hafta sonra ratlar sakrifiye edilerek uterin horn üzerindeki adezyonlar yaygınlık ve şiddet yönünden derecelendirilecek.

**Anahtar Sözcükler:** Adezyon, amniotik membran, rat, uterin horn, sezaryen

## ABSTRACT

### **Effect Of Amnion Membrane Of Rat Itself On Adhesion In Pregnant Rat Horn Model**

A wide variety of agents have been tested in attempts to decrease postsurgical adhesion formation. In this study, we will examine the effect of amniotic membrane on adhesion formation in a rat uterine horn model. 40 rats in only 8's will make to only cesarean section. In 8 rats, will make to cesarean section and than the amniotic membrane will cover on section. In 8 rats, will make to cesarean section after that, LMWH will delivere on section. In 8 rats, will make to cesarean section after than metilen blue will to repulse on section. In 8 rats, will make to cesarean section after than Seprafilm© will cover on section. Rats will sacrifice 4 weeks later, adhesions on uterin horn will scored extend and tenacity.

**Key Words:** Adhesion, amniotic membrane, rat, uterine horn, cesarean section

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>NSAİ</b>	:Non Steroid Anti İnflamatuvar
<b>t-PA</b>	:Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>TNF</b>	:Tümör Nekrozing Faktör
<b>IL:</b>	:İnterlökin
<b>PAI</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler Matriks
<b>TGF</b>	:Transforming Growth Faktör
<b>ICAM</b>	:İntersellüler Adezyon Molekülü
<b>FSH</b>	:Folikül Stimüle edici Hormon
<b>PMN</b>	:Polimorfo Nükleer lökosit
<b>uPA</b>	:Ürokinaz tipi Plazminojen Aktivatörü
<b>PA</b>	: Plazminojen Aktivatörü
<b>MMP</b>	:Matriks Metalloproteinaz
<b>TIMP</b>	:Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
<b>GnRH</b>	:Gonadotropin Releasing Hormon
<b>mRNA</b>	:Mesenger Ribo Nükleik Asit
<b>CAM</b>	: Hücre Adezyon Molekülleri
<b>IG</b>	:İmmünglobülin
<b>VCAM</b>	:Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri
<b>RGD</b>	:Arjinin-Glisin-Aspartat
<b>MCP</b>	:Monosit Kemoatraktan Protein
<b>IFN</b>	:İnterferon
<b>C/S</b>	:Sezaryen Section

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar	ix
RESİMLER	x
GRAFİKLER	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POSTOPERATİF ADEZYON	3
2.2. ADEZYON OLUŞUMUNDA PATOGENEZ	5
2.3. ADEZYON OLUŞUMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.4. PERİTON	8
2.5. PERİTONEAL YARALANMA VE TAMİR	10
2.6. İNTRAPERİTONEAL ADEZYONLARDAN KAYNAKLANAN KOMPLİKASYONLAR	17
2.7. YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER ve STRATEJİLER	19
2.7.1. Cerrahi Teknikler	20
2.7.2. Yardımcı Farmakolojik Tedaviler	22
2.7.3. Yardımcı Bariyer Tedaviler	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Çiftleştirme ve Gebelik süreci	35
3.2. Cerrahi İşlem	36
3.3. Histopatolojik inceleme	41
3.4. İstatistiksel İncelemeler	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	56



6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	62

**TABLULAR**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> ‘Nair’ Modifiye makroskopik adezyon klasifikasyonu.	41
<b>Tablo 2.</b> ‘Zühlke’ Modifiye mikroskopik adezyon klasifikasyonu.	42
<b>Tablo 3.</b> Gruplara göre makroskopik adezyon skorlaması.	43
<b>Tablo 4.</b> Gruplara göre mikroskopik adezyon skorlaması.	47
<b>Tablo 5.</b> Makroskopik Değerlendirme Skorlarının Gruplara Dağılımı.	51
<b>Tablo 6.</b> Makroskopik Adezyon Açısından Grupların İstatistiksel Karşılaştırmaları ve p değerleri.	52
<b>Tablo 7.</b> Mikroskopik Değerlendirme Skorlarının Gruplara Dağılımı.	53
<b>Tablo 8.</b> Mikroskopik Adezyon Açısından Grupların İstatistiksel Karşılaştırmaları ve p değerleri.	54
<b>Tablo 9.</b> ANOVA test sonuçları.	55

## RESİMLER

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 1.</b> Ratlarda uterin horn ön yüzündeki kesiyi kapatmak için kullanılan Seprafilm® Adezyon Bariyeri.	33
<b>Resim 2.</b> Ratlarda uterin horn ön yüzündeki kesinin üzerine püskürtülen Metilen Mavisi.	33
<b>Resim 3.</b> Ratlarda uterin horn ön yüzündeki kesinin üzerine püskürtülen Clexane® 4000 Anti-XA IU.	34
<b>Resim 4.</b> Ratlarda uterin horn ön yüzündeki kesiyi kapatmak için kullanılan plasental amniyon membranı örtülmesi.	34
<b>Resim 5.</b> Işık mikroskopunda ratın vajinal smear örneğindeki spermiler.	35
<b>Resim 6.</b> Steril operasyon için povidon iyot ile temizlik.	37
<b>Resim 7.</b> Uterin horn orta kısmının antimezenterik ön yüzüne açılan insizyon.	38
<b>Resim 8.</b> Gebelik ürünlerinin uterusta dışarı çıkarılması ve fetus.	38
<b>Resim 9.</b> Uterus içerisi boşaltıldıktan sonra ön yüzün primer onarılması.	39
<b>Resim 10.</b> Amniyon membranının hazırlanması.	39
<b>Resim 11.</b> Grup 3 düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması sonrası ratda oluşan vajinal kanama.	40
<b>Resim 12.</b> Grade 0 adezyon olan denek (Grup 5:Amnion membran grubu).	44
<b>Resim 13.</b> Grade 1 adezyon olan denek (Grup 4: Seprafilm® grubu).	44
<b>Resim 14.</b> Grade 2 adezyon olan denek (Grup 3: Metilen mavisi grubu).	45
<b>Resim 15.</b> Grade 3 adezyon olan denek (Grup 3: Clexane® grubu).	45
<b>Resim 16.</b> Grade 4 adezyon olan denek (Grup 4: Sezaryen kontrol grubu).	46
<b>Resim 17.</b> Seprafilm® grubunda histopatolojik görünüm: Grade 1.	47
<b>Resim 18.</b> Kontrol grubunda histopatolojik görünüm: Grade 2.	48
<b>Resim 19.</b> Metilen mavisi grubunda histopatolojik görünüm: Grade 3.	48
<b>Resim 20.</b> Clexane® grubunda histopatolojik görünüm: Grade 4.	49
<b>Resim 21.</b> Amnion membran grubunda histopatolojik görünüm: Grade 0.	49
<b>Resim 22.</b> Amnion membran grubunda histopatolojik görünüm: Müsifaj.	50

**GRAFİKLER**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Grafik 1.</b> Makroskopik Açıdan Adezyon Bariyerlerinin Gruplara Göre Dağılım Yüzdelerinin Grafiği.	52
<b>Grafik 2.</b> Mikroskopik Açıdan Adezyon Bariyerlerinin Gruplara Göre Dağılım Yüzdelerinin Grafiği.	55

## 1. GİRİŞ

Abdominal ve pelvik ameliyatlarda sonrasında peritoneal adezyon oluşumu oldukça sıktır ve dikkate değer morbidite kaynağıdır. İntraperitoneal adezyon görülme sıklığı abdominal ameliyatlarda %67 ila %93 arasında değişir ve açık jinekolojik pelvis girişimlerinde %97'e varan görülme sıklığı vardır. Hastaların %80'den fazlasında yara ile omentum arasında adezyon meydana gelir ve hastaların %50'sinde bu adezyonlar barsakları da tutabilir (1).

Postoperatif adezyonların neden olduğu barsak obstrüksiyonları ile ilişkili iş yükü ve maliyetler oldukça yüksektir. Bu nedenle, adezyonların oluşumunu önlemeye veya en aza indirmeye yönelik yeni çalışmalara gereksinim söz konusudur (2).

Pelvik adezyonlar pelvik inflamasyon, endometriyozis ve cerrahi travmanın bir sonucu olabilir. Özellikle, fertilitenin iyileştirilmesi veya korunması için gerçekleştirilen cerrahi adezyolizis sonrası adezyonların nüksü önemli bir kaygıdır (3).

Adezyonların infertilite haricindeki diğer sonuçları kronik abdominal ağrı gelişimi, disprenü ve barsak obstrüksiyonunu kapsar (4). Cerrahi sonrası ilk birkaç haftada yapılan ikinci laparoskopide pelvik adezyon görülme sıklığı %50 ila %100 arasında bildirilmektedir ve en sık adezyon oluşan alan overdir (5).

Bu sorunlar nedeni ile adezyon oluşumunu ve reformasyonunun önlemek için çok çeşitli yardımcı tedaviler önerilmiştir. Bu tedavilerin büyük kısmı tutarsız sonuçlar sergilemiştir (6). Peritoneal travmanın olduğu bölgede inflamasyonu azaltma çabası ile kortikosteroidler kullanılmıştır ve sonrasında kalsiyum kanal blokörleri ve antihistaminiklerin anti-adeziv özellikleri incelenmiştir. Çok daha yeni çalışmalarda NSAİ ilaçlar, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve seçici immünsupresifleri (TNF-alfa, IL-1 antikorları) incelemektedir (7).

Peritonun mezotelyal yüzeyinin cerrahi travması submezotelyal matriksi ortaya çıkarır ve bir iyileşme süreci başlatır. Koagülasyon kaskadı aktive olur; sonucunda fibrin birikimi ve ardından fibrinolizis meydana gelir. Fibrin birikimi lehine bir dengesizlik ortaya çıktığında, çeşitli ilişkisiz doku yüzeyleri arasında köprüler gelişebilir ve adezyonlar oluşabilir (8). Bu dengesizlik ile ilişkili faktörler

cerrahi travma, enfeksiyon, iskemi ve talk veya eldiven pudrası, abdominal gazlı bezlerden kaynaklanan pamuk ve tek kullanımlık kağıt materyallerden kaynaklanan fiberler gibi yabancı cisimlere maruziyetten oluşur (9).

Adezyon oluşumunun önlenmesinde temel yaklaşımlar cerrahi tekniğin ayarlanması, yabancı cisim maruziyetinden kaçınma ve adjuvan tedavi uygulamalarından oluşur (1). Diğer etkin önlemler dokulara özenli davranılması, dokuların nemli tutulması ve seroza hasarını azaltmak için mikro veya atravmatik enstrümanların kullanılmasını kapsar (10). Diğer yandan bu amaçla kullanılan, adjuvan tedavi genel olarak iki ana kategoriye ayrılır. İlki aşırı fibrin oluşumunu önleyen ilaçların uygulanmasıdır. İkincisi ise yara iyileşmesinin erken döneminde seroza yüzeyinin mekanik bariyerler ile ayrılmasıdır (8).

Adezyon önleyici bariyerler ve maddelerin klinik ve deneysel olarak kullanımı günümüzde önem arz etmektedir. Çalışmamızda, postoperatif morbidite ve mortalite artışının önemli bir nedeni olan adezyonların önlenmesi için daha önceden denenmiş bazı ilaçları (fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar, anti-enflamatuar ajanlar, antibiyotikler, metilen mavisi gibi); bazı doku bariyerleri (hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan membran, , okside edilmiş rejenere selüloz, synvisc, polyethyleneglycol/polylactic acid films, *Adcon-P*, vb.) ile amniotik membranın karşılaştırılması planlanmıştır (3, 6).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POSTOPERATİF ADEZYON

Postoperatif adezyonlar jinekolojik cerrahlar, jinekolojik onkologlar ve kadın infertilitesi ile uğraşan klinisyenler için önemli bir başlıktır. Jinekologlar ilerde adezyon oluşumu ile sonuçlanabilecek durumların tedavisinde önemli bir role sahiptir. Jinekolojik ve obstetrik olaylar intraperitoneal adezyonların en büyük kaynağıdır. Jinekologlar intestinal obstrüksiyon bulunan tüm kadınların %20'sinden fazlasını tedavi ederler. Abdominal histerektominin postoperatif adezyonlar ile ilişkili intestinal obstrüksiyonlara neden olan girişimler arasında en sık uygulanan girişimler olduğu bildirilmiştir. Myomektomi, özellikle uterus arka duvarında gerçekleştirilen insizyonlardan sonra olmak üzere, adneksiyal adezyonlar ile üst düzey bir ilişkiye sahiptir (11). Over kanseri gibi jinekolojik malignitelerin cerrahi tedavileri, inatçı tümör büyümesi veya postoperatif adezyonlar nedeni ile sıklıkla barsak obstrüksiyonu ile birliktedir (12).

Radikal histerektomi ve pelvik eksentrasyon gibi büyük pelvik cerrahilerin postoperatif adezyonlara ve takiben ince barsak obstrüksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir (13). Adezyonların görülme sıklığı postoperatif radyoterapi ile artabilir (14). Postoperatif adezyonların, over kanseri tedavisinde intraperitoneal olarak verilen kemoterapötiklerin yetersiz dağılımına bağlı olduğu da öne sürülmektedir (15).

Üreme çağındaki kadınlarda pelvik ağrı ve infertilitenin en sık nedenlerinden biri olan endometriyozis, konservatif cerrahi girişimler ve ovaryan endometriyomaların eksizyonunu takip eden fibröz adezyon oluşumu ile ilişkilidir (16). Fibröz adezyonlar, sıklıkla periton yüzeyinin endometriyotik implantasyonu ve sekretuar ürünlerin oluşturduğu kronik irritasyona yanıt olarak meydana gelir (16).

Kadın infertilitesinin %15 ila %20'sinde neden adezyonlardır (17). Laparotomi ile adezyonların çözülmesini takiben, öncesinde infertil olan kadınlarda gebelik oranları %38 ila %52 artmıştır (18). Paraovaryan, peritubal adezyonlar muhtemelen overler çevresindeki adezyonlara overlerin sıkışması ile folliküler büyümeyi inhibe eder (19). İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi gibi yardımcı

üreme teknolojileri sırasında, şiddetli inflamasyon sonrası adezyonların bulunduğu hastaların büyük kısmında ovülasyon indüksiyonunun azaldığı bulunmuştur (20). Peritubal adezyonların yanı sıra intratubal adezyonlar da tuba hareketlerini ve ovum geçişini etkileyebilir. Embriyonun uterusu ulaşmasının yavaşlaması veya önlenmesi infertiliteye veya ektopik gebeliğe neden olabilir. Ektopik gebeliklerin, peritubal veya intratubal adezyonların muhtemel bir sekeli olduğu öne sürülmektedir. İnfertilite sadece tubal disfonksiyona bağlı değil aynı zamanda ektopik gebeliklerin laparotomi veya laparoskopi ile tedavisini takiben oluşan adezyonlara da bağlı olabilir (21).

Kronik pelvik ağrı, intraperitoneal adezyonların sekellerinden biridir (22). Postoperatif veya pelvisin inflamatuvar reaksiyonlarından kaynaklanan pelvisin adezif hastalıkları ve endometriyozis, pelvik ağrı bulunan kadınlarda en yaygın gözlenen morfolojik değişikliklerdendir (22). Bunların peritonun ağrı reseptörlerini uyaran pelvik organların hareket ve genişleme yeteneklerini sınırlayan gerginlik artışı, gerilim ve pelvik organların traksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (23, 24). 11 çalışmanın analizi adezyonların, pelvik ağrıdan yakınan hastalardaki en yaygın patoloji olduğunu göstermiştir (18). Adezyonlar ile ağrı arasındaki ilişki olguların %60-90'ında adezyolizisi takiben ağrının yok olması veya azalması tarafından da desteklenmektedir (22).

### ***Laparoskopi***

Laparoskopi sonrası adezyon oluşumu için dikkate değer işler yapılmıştır. Endoskopik tekniklerin gelişimi ile birlikte laparoskopik cerrahi daha az reaksiyon ve adezyona yol açacak şekilde seroza yüzeylerinde daha az travmaya yol açıyor gibi görünmektedir. Ama, diğer yandan laparoskopik enstrümanlar laparotomide cerrahın elleri tarafından yapılabilecek benzer oranda intraabdominal travmaya neden olduğu görülmektedir (25). Laparotomi ile pelvik üreme cerrahisi sonrası erken dönemde yapılan ikinci inceleme laparoskopisi, mikro-cerrahi teknikleri, yardımcı cerrahi teknikler ve lazer kullanımına rağmen, hastaların %55-100'ünde hem yeni oluşmuş hem de nüks etmiş postoperatif adezyonları göstermiştir (26). Laparoskopik adezyoliziste laparotominin sağlayabildiğinden daha fazla adezyonlarda azalma olduğu görülmemektedir (26). Ancak bir tavşan çalışmasında adezyonların laparoskopi ile çözülmesinin adezyon skorlarında daha fazla azalma ile birlikte



olduğu öne sürülmüştür (27). Laparoskopik girişim sonrası yeni adezyonların oluşumunun, olguların %12'sinde (laparotomi sonrası %50) meydana geldiği bildirilmiştir (28, 29). Bununla birlikte, laparoskopik pelvik üreme cerrahisinin, laparotomi girişimlerine kıyasla daha az oranda nüks ve yeni adezyon oluşumu ile sonuçlandığını gösteren çeşitli hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar mevcuttur (16). Yeni adezyonlar, ilk laparotomide pelviste adezyon olmadığı saptanan bölgelerde ikinci inceleme laparoskopisi sırasında gözlenmiştir. Adezyon oluşumunda laparoskopinin faydaları, laparotomiye kıyasla laparoskopik cerrahi sonrası periadneksiyal adezyonların anlamlı oranda daha az görüldüğü, ektopik gebeliklerin cerrahi tedavisinde gösterilmiştir (30). Aynı zamanda, laparoskopik myomektomi sonrasında, aynı ameliyatın laparotomi ile yapılmasına kıyasla daha az adezyon oluştuğu görünmektedir (31, 32).

## **2.2. ADEZYON OLUŞUMUNDA PATOGENEZ**

Periton iyileşmesi deriden farklıdır. Derinin reepitelizasyonu derideki yaranın periferinden merkezine doğru epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşir. Aksine, peritondaki mezotelizasyon eş zamanlı olarak ve yaranın büyüklüğünden bağımsız olarak, daha sonra hücre tabakalarına dönüşecek olan mezotelyal hücre adacıklarından gelişen yeni mezotelyum ile gerçekleşir (33). Sonuç olarak, derideki büyük yaraların reepitelizasyonu daha küçük yaralara kıyasla daha uzun sürer. Büyük periton yaralarının remezotelizasyonu küçük yaralar kadar hızlıdır ve paryetal peritonda 5-6 gün ve terminal ileumu kaplayan visseral periton ve paryetal peritonun mezotelyal tabakasında 5-8 gün içerisinde gerçekleşir (18).

Adezyon oluşumunda anahtar bölge peritonun iç yüzey döşemesidir. Periton yüzeyinin inceliği ve duyarlılığının yanı sıra 5-8 gün içerisinde gerçekleşen hızlı remezotelizasyon adezyon oluşumundaki önemli faktörlerdir (18). Periton hasarı veya inflamasyonu cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir durum oluşumunu tetikler ve bu durum yaralanma alanında bir dizi olaya yol açan birden çok kimyasal habercinin serbestleşmesine neden olur (34). Lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar zincirinde majör rol oynar. Cerrahi öncesinde periton boşluğunda makrofajlar ve büyük miktarda fibronojene sahip plazma proteinlerini içeren az miktarda sıvı mevcuttur (35).

Cerrahi takiben, makrofajlar sayı ve işlev olarak artar (25). Cerrahi sonrasında bu makrofajlar, sürekli bulunan makrofajlardan tamamı ile farklıdır ve siklooksijenaz ve lipooskijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), kollajenaz, elastaz, interlökinler ve TNF, lökotrien B4, ve prostaglandin E2 gibi değişik maddeler salgılayabilirler (34,35).

Cerrahi sonrasında, intraperitoneal makrofajlar hasarlı yüzeye yeni mezotelyal hücrelerini çağırır. Daha sonra bu mezotelyal hücreler sitokinlere ve makrofajlar tarafından salgılanan diğer medyatörlere yanıt olarak hasarlı alan üzerinde en sonunda peritoneal re-mezotelizasyonu sağlayacak hücre tabakalarına proliferasyon olacak küçük adacıkları oluştururlar (36).

Fibrin jel matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda temel bir öneme sahiptir. Bu matriks, fibrinojenin fibrin monomerine, daha sonra çözünebilir fibrin polimerine ve son olarak cerrahi sırasında yıkama çözeltileri ile dokunun yıkanmasına bağlı olarak çözünmeyen fibrin polimerlerine dönmesinden oluşan birçok basamakta meydana gelir (18). Bu son ürün fibrin jel matriksi oluşturmak üzere fibronektin dahil proteinler ile etkileşir. Bu son etkileşimde bir dizi farklı amino asit rol oynar ve adezyonun önlenmesi üzerinde çok daha yeni araştırmaların temelini oluşturur. Fibrin jel matriks lökositler, eritrositler, plateletler, endotel, epitel, mast hücreleri ve hücrel cerrahi atıkları içerir. Fibrin jel, matriks ile kaplandığı sırada karşı karşıya gelen hasarlı iki periton yüzeyi bir adezyon oluşturabilir; adezyon sadece cerrahi hasar sırasında değil takip eden 3-5 gün içerisinde de meydana gelebilir (18).

Peritonun fibrinolitik aktivitesinin adezyogenez patogenezinde önemli bir rol oynadığı varsayımı öne sürülmüştür (37). Mezotelyal hücrelerde bulunan tPA cerrahi sonrası adezyon oluşumuna karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden tPA ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ile oluşturulan plazmin, fibrin jel matriksi adezyon oluşumu üzerinde hiçbir etkiye sahip olmayan fibrin parçalanma ürünlerine dönüştürür. Eğer lokal fibrinoliz yeterli ise, fibrinöz adezyonlar lizise uğrar; eğer yeterli değilse, bağ dokusu oluşumuna ve adezyon gelişimine yol açabilir (37). Hayvan çalışmalarında düşük fibrinolitik aktivite ile artmış adezyon oluşumu arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir. Tavşanlarda plazminojen aktivatör aktivitesindeki cerrahi kaynaklı azalma ve rekombinant tPA ile

fibrinolitik aktivitenin düzelmesinin hem hasarlı barsakta hem de paryetal peritonda fibrinöz adezyon oluşumunu önlediğinin gösterilmesi adezyon oluşumunda fibrinolizin önemli rolünü doğrulamaktadır (37).

Cerrahi yaralanma sırasında sık meydana gelen yetersiz kan akımı ve azalan doku oksijenlenmesi fibrinolizi inhibe eder ve fibrinolitik aktiviteyi azaltarak fibrovasküler adezyon gelişimine yol açan fibroproliferatif yapının devam etmesine izin verir (18, 38).

Periton defektlerine greft veya sütür uygulanmasının neden olduğu iskemi, basınç, ezilme, soyulma gibi mekanik etkileri ile retraktör kullanımı, peritona çok fazla müdahale, yabancı cisim varlığı (pudra), inflamasyonun indüklediği peritonit, intraperitoneal kan ve serozanın kuruması gibi diğer birçok travmatik faktör fibrinolizisi inhibe edebilir ve adezyon oluşumuna neden olabilir (37, 39, 40).

Son olarak adezyonlar, kollajen, elastin lifleri ve kan damarları içeren ve mezotelyal hücreler ile döşenmiş olabilen fibröz bantlar ile olgunlaşacaktır (41).

### **2.3. ADEZYON OLUŞUMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ**

Yüksek riskli hastaların tespit edilmesi, adezyon önleyici stratejilerin geliştirilmesi ve kullanılması, ve ayrıca da bu hastaların elektif bir abdominal cerrahi öncesinde adezif ince barsak tıkanıklığı gelişimi hakkında bilgilendirilmelerine olanak sağlar. Adezif ince barsak tıkanıklığı ile ilişkili en önemli risk faktörlerinin, cerrahinin türü ve periton hasarının genişliği olduğu bilinmektedir. Kolon ve rektum cerrahileri, ince barsak, apendiks ve idrar kesesi için yapılan cerrahiler ile karşılaştırıldıklarında adezyon ilişkili sorunlar açısından daha yüksek riske sahiptirler (42). Total kolektomi ve ileal poş anal anastomoz cerrahisi en yüksek adezyon ilişkili sorun oluşturan cerrahidir ve toplamda adezif ince barsak tıkanıklığı insidansı %19.3 tür. Diğer yüksek riskli cerrahiler jinekolojik cerrahileri (%11.1) ve açık kolektomiyi (%9.5) kapsar. Genel olarak, apendektomiyi bu kuralın dışında tutmak kaydı ile, açık cerrahiler laparoskopik cerrahilere göre daha yüksek adezyon ilişkili sorun oluşturma riski taşırlar (43).

Diğer olası risk faktörleri 60 yaşından genç olmak, 5 yıl içinde relaparotomi, peritonit geçirmiş olmak, multiple laparotomi, acil cerrahi, omental rezeksiyon ve özellikle ateşli silah olmak üzere penetran abdominal yaralanmayı kapsar (44, 45).

Bazı çalışmalar ince barsak tıkanıklığının tekrar etmesi üzerine olası risk faktörlerini incelemişlerdir. Adezyolizis gerektiren ince barsak tıkanıklıklarının sayısının artmasının ilerde yeniden ince barsak tıkanıklığı ile başvuru olasılığının artmasına yol açtığını gösteren kanıtlar mevcuttur (46, 47). Aynı çalışmalar cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilen ilk atağın da rekürrens için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Adezif ince barsak tıkanıklığı olan ve 5 yıllık takip süreli 286 hasta ile yapılan bir çalışma, rekürrens için 40 yaşın altında olmayı, keçeleşmiş adezyonların bulunmasını ve ilk atağın cerrahisi sırasında cerrahi bir komplikasyon gelişmesini bağımsız risk faktörleri olarak saptamıştır (48).

#### **2.4. PERİTON**

Periton, plevra ve perikard boşluklarının seröz membranları benzer embriyolojik köklere sahiptir ve bir mezotelyal hücre tabakası ile döşelidir. Submezotelyal tabaka farklı tip kollajen, glikoproteinler (laminin, fibronektin gibi), glikozaminglikanlar ve proteoglikanlardan yapılmış olan ekstraselüler matriksten (ECM) oluşur. Subseröz boşlukta damar yapıları ve lenfatikler bulunur. Mezotelyum ve submezotelyal tabakadan sıvının diffüzyonu ve rezorpsiyonu serbest bir şekilde gerçekleşir (49).

Mezotelyal hücreler bazal membrana gevşek bir şekilde tutunmuştur ve en küçük bir travma ile kolayca ayrılabilir (50). Mikrovilluslara sahiptirler. Mezotelyal hücrelerin çekirdekleri büyük ve belirgindir, sitoplazmanın büyük kısmını kaplar (51). Kromatinin nükleer membranın içi yüzünde dar, yoğun bantlar oluşturduğu periferik bölgenin dışında kromatin düzenli bir dağılıma sahiptir (52). Mezotelyal hücreler in vivo olarak uyarıldıklarında IL-1, IL-6 ve IL-8, TNF-alfa ve TGF- $\beta$  salgırlar (53, 54). Mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatörü inhibitörü salgılayarak fibrinolitik sürece katkıda bulunabilir (55-57). İn vitro uyarıldığında mezotelyal hücreler tarafından ICAM-1 ekspresyonu da

tanımlanmıştır (58). Hiyaluronik asit ve prostaglandinler de in vitro olarak mezotelyal hücreler tarafından sentezlenebilir (59, 60).

### ***Periton sıvısı***

Periton sabit bir şekilde periton sıvısı ile temas eder. Bu sıvı gastrointestinal kanal ve mesanenin normal fonksiyonunda ve kadın genital kanalında fallop tüplerinin hareketlerinde ve oosit tutulmasında önemli bir rol oynar. Periton sıvısı batın boşluğunda dolaşır ve lenfatik sistem yolu ile toraks kavitesindeki plevra sıvısı ve vasküler sistem ile devamlılığa sahiptir. Moleküller periton boşluğuna transüstasyon, eksüstasyon veya kolaylaştırılmış taşınma veya lenfatik sistem yolu ile girebilir veya çıkabilir (49).

Periton sıvısındaki hücresel medyatörlerin peritoneal iyileşmede aktif rol alması olasıdır. Bu hücresel medyatörler periton sıvısının makrofajlar gibi hücresel bileşenlerinin yanı sıra mezotelyal hücreler tarafından da üretilebilir. Hareketli yapısı nedeni ile periton sıvısı büyük bir yüzey alanındaki inflamatuvar yanıtı modüle edilebilir (49).

Periton sıvısındaki östrojen ve progesteron konsantrasyonları foliküler faza kıyasla luteal fazda daha yüksektir (61). Oral kontraseptif kullanan kadınlar ve postmenopozal kadınlar, düzenli menstrüasyon döngüleri olan kadınlara kıyasla daha düşük hacimde ( $4,2 \pm 2,3$  ml) periton sıvısına sahiptir. Periton sıvısı hacmi foliküler faz boyunca giderek artar, luteal fazda en yüksek seviyesine ulaşır ve sonra düşer (62). Endometriyozis gibi pelvik bir patoloji varlığında, periton sıvısının hacmi tüm menstrüasyon boyunca anlamlı şekilde artar (63). Ovaryan steroidogenezi ve hipofizer FSH üretimini modüle eden dimerik bir protein olan İnhibin A periton sıvısında foliküler faza kıyasla luteal fazda anlamlı oranda artmıştır (64).

Periton sıvısının fibrinolitik özellikleri de menstrüasyon döngüsü sırasında değişiklik sergiler (65). Luteal faz sırasında, periton sıvısındaki plazminojen ve PAI anlamlı şekilde foliküler fazdaki seviyesinin üstüne çıkar (66).

Periton sıvısı çok sayıda lökosit ve az sayıda makrofaj, eozinofil ve bazofil içerir (67). Bununla birlikte, periton sıvısındaki hücre popülasyonları peritoneal ortama bağlı olarak değişebilir. Erken foliküler fazda, peritoneal lökosit sayısı artar.

Endometriyozis gibi patolojik durumlarda periton sıvısında makrofajların sayısı artar (68). Enfeksiyon sırasında da makrofajların sayısı çok yüksek oranda artar (69).

Bu yüzden normal pelviste periton sıvısının hacmi ve bileşimi büyük oranda menstrüasyon döngüsünün evresine ve dolayısı ile ovülasyon sürecine bağlıdır. Bunun ötesinde, periton sıvısının içeriği ve hacmi, pelvik patoloji varlığında değişebilir (49).

### ***Peritoneal iyileşmenin hücresel bileşenleri***

Peritoneal lökositler, mezotelyal hücreler ve makrofajlar peritoneal iyileşmenin önemli bileşenlerindedir. Peritoneal iyileşme hücresel infiltrasyon ve hasarlı alanda mezotelyal hücrelerin çoğalma yanıtı ile karakterizedir. İlk yaralanmaya yanıt olarak, peritonun makrofaj ve mezotelyal hücreler gibi sakinleri inflamatuvar yanıtta sorumlu diğer hücrelerin oluşturduğu sonraki yanıtı düzenleyen ve yöneten hücresel medyatörleri üretir. İnflamasyona yanıt olarak gelişen hücresel yanıtın kinetiğinde hasarlı peritonda en erken ortaya çıkan ve 1-2 süre ile ortamda kalan hücre polimorfonükleer nötrofillerdir (70). Bunu daha sonra makrofajlara farklılaşan ve yara yüzeyine yapışan monositlerin alana girmesi takip eder. 3.günde, mezotelyal hücreler yara yüzeyindeki peritoneal makrofajları kaplamaya başlar ve makrofajlar yara daha derinlere gömülür (50, 71).

4-7.günlerde, periton yüzeyindeki baskın hücre mezotelyal hücrelerdir. Ameliyat sonrası 5.günde, peritoneal sıvıdaki ana hücre tipi makrofajdır. Bu mezotelyal hücreler daha sonra yara tabanına doğru çoğalır ve çok sayıda hücre adacığı oluşturur. Bu adacıkların birleşmesi, büyük yaraların da küçük yaralar ile aynı sürede iyileşmesini mümkün kılar. Bu tür iyileşme yara iyileşmesinin kenarlardan başladığı ve daha büyük yaraların daha uzun sürede iyileştiği derideki yara iyileşmesinden çok farklıdır (49).

## **2.5. PERİTONEAL YARALANMA VE TAMİR**

Periton hasarının, yaranın tabanında damarların yetersiz çoğalması veya eğer yeterli çoğalma olmuş ise, bu damarlar içindeki yetersiz kan akımına bağlı olarak iskemiye yol açtığı öne sürülmüştür (50, 72). Adezyon bantlarının peritonunun temas eden her iki yüzeyinin birden yaralandığı ameliyatlarda sonrası oluşması daha olasıdır

(73). Periton travma/hasarı sonrasında, hasarlı alana kan sağlayan damarlarda geçirgenlik artar, ardından inflamatuvar hücrelerin en sonunda fibrin matriks oluşumuna yol açan eksüdasyonu gerçekleştirir. Fibrin jel matriks kademeli olarak organize olur ve fibroblast, makrofaj ve dev hücreleri içeren doku ile yer değiştirir. Bu fibrin matriks fibrin bantlar oluşturarak hasarlı iki periton yüzeyini birbirine bağlar. Bu fibrin bantlar fibrinolizis ile daha küçük moleküller olan fibrin yıkım ürünlerine parçalanabilirler. Periton iyileşmesinin kusurlu olduğu durumlarda iskemi, fibrinolitik aktivitede azalma ile sonuçlanır ve dolayısı ile fibrin bantlar yıkılamaz (74). Fibrin bantların zaman içerisinde organize olması adezyonların kalıcı hale gelmesine neden olur. Adezyon dokusu makrofajlar, eozinofiller, eritrositler, doku artıkları, mast hücreleri ve fibroblastların bir karışımıdır. Hücre popülasyonu adezyon dokusunun olgunlaşması ile birlikte değişir; 1-3.günler arasındaki ilk hücre tipi temel olarak PMN lökositler ve 5-7.günler arasındaki hücre tipi ise fibroblastlardır (74). Adezyon dokusu aynı zamanda sinir lifleri ve endotelial hücrelerin küçük vasküler kanallarını içerir (74-76).

#### ***Fibrinolitik sistem***

Adezyon oluşumu/reformasyonundaki fibrinolizisin rolü iyileşme süreci sırasında oluşan fibrin pıhtıların yıkılmasıdır. Zimojen öncülü plazminojen tPA ve uPA adı verilen doku plazminojen aktivatörleri ile plazmine dönüştürülür (77). PA endoproteinaz ailesinden bir serin proteinazdır. Diğer endoproteinazlar sistein proteazlar, aspartil proteinazlar ve metalloproteinazlardır. Plazmin makrofajlar veya periton boşluğunu döşeyen mezotelyal hücreler tarafından üretilebilir (78). Plazminin temel rolü fibrinin yıkılmasıdır. Bu süreci karşılamak için her ikisi de glikoprotein olan, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve PA-2 hem tPA hem de uPA yı farklı derecelerde inhibe ederek bu sistemin aktivatör ve inhibitörleri arasındaki aktif etkileşmelere katkıda bulunur. Patolojik adezyon oluşum sürecinde, fibrinolitik süreç değişir ve adezyonların oluşumu ve sürekliliğini mümkün kılar (49).

Porter ve arkadaşları insan peritonunda plazminojen aktivatör aktivitesinin varlığını ilk tanımlayan araştırmacılarıdır ve sonraki çalışmalar plazminojen aktive eden etkinin mezotelyumda yerleştiğini göstermiştir (79, 80). Hem hayvan deneylerinde hem de insan çalışmalarında periton sıvısında fibrinolitik aktivitenin varlığı da saptanmıştır (81, 82). Çalışmalar fibrinolitik aktivite arasında belirgin bir

türler arası farklılık olduğuna işaret etmektedir ve bu durum kısmen plazminojen inhibitörlerinin konsantrasyonlarındaki farklılıklara bağlı olabilir PAI aktivitesi normal insan periton hücrelerinde belirlenmiştir (83, 84).

İnflamasyonlu periton dokusunda, peritoneal plazminojen aktivatörlerinin etkinliği anlamlı oranda düşmüştür (79, 84-87). Holmdahl ve arkadaşları peritoniti olan ve olmayan hastalarda laparotomi sırasında periton doku örnekleri elde etmiştir (84). Peritonunun iki farklı tabakasında (mezotelyum ve submezotelyum) PA ve PAI protein ekspresyonlarını belirlemek için immünohistokimiyayı kullanmıştır. Normal mezotelyal tabakada, tPA, uPA ve PAI-1 proteinleri mevcutken, submezotelyal tabakada PAI-1 ve uPA mevcuttur ama tPA bulunmaz. İnflamasyonlu peritonda, mezotelyumdaki tPA ekspresyonu büyük oranda düşerken, submezotelyal tabakada PAI-1 ekspresyonu yoğunlaşmıştır. tPA'nın submezotelyumda değil mezotelyumda ekspresyonu, tPA'nın periton boşluğunda fibrinin klirensinden sorumlu olduğunu düşündürür. Yazarlar cerrahi/travma sırasında mezotelyumdaki yaralanmanın tPA kaynağını silebileceğini ve PAI-1'i açığa çıkarabileceğini, dolayısı ile de elde edilen periton örneklerindeki saptanmış yüksek PAI-1 den sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (49).

Laparotomi uygulanan hastaların adezyon ve periton dokularından biyopsi işlemi gerçekleştirilmiştir (88). Bu hastalar çeşitli derecelerde adezyonlara sahipti ve cerrahi sırasında adezyonların şiddeti puanlanmıştı. Hafif veya orta düzeyde adezyon gelişen hastalara kıyasla daha şiddetli adezyonu olan bireylerde sadece adezyon dokusunda değil aynı zamanda adezyona bitişik periton alanlarında da PAI-1 ekspresyonlarının yüksek olduğu ve tPA aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur (89). Bu bulgular postoperatif adezyon dokusunun fibrin yıkım yeteneğinin azaldığını düşündürür (90). Aynı zamanda peritonda PAI-1 ekspresyonunun yüksek olduğu bireylerin adezyon oluşumu/reformasyonu açısından artmış riske sahip olduklarını öne sürmüşlerdir. Diğer çalışmalar da hasarlı peritonda adezyon oluşumunun şiddeti ile azalan fibrinolitik aktivite arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (91).

Adezyonların varlığında, mezotelyumdaki fibrinolitik aktivite azalır, ama periton sıvısında fibrinolitik aktiviteye ilişkin veriler çelişkilidir; bazıları endometriyoziste adezif hastalıkla birlikte PA da azalma bildirirken, bazıları PA veya



inhibitörü olan PAI-1 aktivitesi açısından fark olmadığını bildirmektedir (81, 82, 92, 93).

Adezyon oluşumu/reformasyonunda fibrinolitik sistemin aşikar bir rolü vardır. Aynı zamanda fibrinolitik sistem, özellikle MMP lar ve inhibitörleri olan TIMP lar arasında olmak üzere diğer proteinazlar ile karşılık etkileşimlere sahiptir. MMP ve TIMP ekstraselüler matriksin yeniden modellenmesinde önemli oyuncularlardır (49).

### ***Proteazlar ve proteaz inhibitörleri***

MMP lar ECM in çeşitli bileşenlerini yıkabilen bir enzim ailesidir; katalitik etkileri için çinkoya gereksinim duyarlar ve TIMP adı verilen doku kökenli inhibitörler tarafından etkileri dengelenir. Bugüne dek 17 farklı MMP tanımlanmıştır. Beş grup MMP'in yara iyileşmesinde rolü olduğu fark edilmiştir: kollajenazlar (MMP-1, 8 ve 13), jelatinazlar (MMP-2 ve 9), stromelizin (MMP-3, 7 ve 10), membran tipi metalloproteinaz (MMP-14 ve 17) ve diğer matriks metalloproteinazları (MMP-12). MMP, ECM'in tüm bileşenlerini yıka kapasitesine sahiptir. Bu güne dek 4 TIMP tanımlanmıştır: TIMP-1-4. MMP ve TIMP in rölatif konsantrasyonları ve sonuçla oluşan proteolitik aktivite normal ve patolojik durumlar için önemlidir. MMP menstrüasyon, ovülasyon, implantasyon ve uterus, meme ve prostat involüsyonu dahil üreme süreçlerinde rol oynar (94). Bu proteinazlar ve inhibitörlerini yara iyileşmesindeki önemi de iyi bilinmektedir. Kusurlu MMP ve TIMP ekspresyonunu endometriyozis ve adezyon oluşumu/reformasyonu dahil bir çok jinekolojik durumla ilişkilidir (95-98).

### ***MMP ve TIMP: fibrinoliziste ve adezyon oluşumu/reformasyonundaki önemleri***

Plazmin latent MMP'ı aktiveleştirebilir. İnsan paryetal peritonunun ve birçok intraperitoneal organın seroza dokusunun MMP ve TIMP eksprese ettiği gösterilmiştir (97). Adezyon ile sonuçlanan cerrahi manipülasyonun periton sıvısında hem PA/PAI hem de MMP/TIMP dengesini değiştirdiği gösterilmiştir (98). Cerrahi öncesinde GnRH agonist tedavi uygulanmasının cerrahi sonrası adezyon oluşumunu azalttığı ve bu durumun periton sıvısında artan PAI ve TIMP aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99). PA/PAI ve MMP/TIMP sistemindeki bu dengedeki

değişikliğin fibrinolizis ve ECM yeniden modellenmesini değiştiren, daha az invaziflik sergileyen bir fenotipe kaymayı indüklediği ve dolayısı ile GnRH agonist tedavisini takiben cerrahi sonrası adezyon oluşumunda gözlenen azalma için olası bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (49).

### ***TGF-β'nin rolü***

Periton iyileşmesi ve adezyon oluşumunda latent TGF-β plazmin tarafından aktifleştirilir (100). Bu aktif formunda, TGF-β sadece fibrinolitik sistem ve ECM ile etkileşmekle kalmaz aynı zamanda adezyon oluşumunda rol alan birçok başka hücrel medyatörlerle de etkileşir. Normalde plateletler, makrofajlar ve yara sıvısında bulunur (101-102). Normal yara iyileşmesinde anahtar bir faktördür ve aynı zamanda peritoneal yara iyileşmesinde doku fibrozisinin güçlü bir indükleyicisidir (103). İnflamatuvar yanıtın akut fazı sırasında, peritoneal makrofajlar ve/veya mezotelyal hücreler TGF-β üretirler (104). Fibroblastik hücrelerin kollajen ve fibronektin üretimini uyararak ECM sentezine katkıda bulunabilir (105).

Paryetal periton ve pelvik organların serozal yüzeylerinde TGF-β aşırı ekspresyonunun yanı sıra periton sıvısında TGF-β konsantrasyonlarındaki artış hem insanlarda hem de hayvanlarda adezyon görülme sıklığındaki artış ile ilişkilidir (106-108). İmmünohistokimyasal boyama kullanarak Chegini ve arkadaşları ratlarda cerrahi olarak indüklenen adezyon dokusunda çeşitli TGF-β izoformlarının varlığını göstermiştir. Bunun ötesinde 5 gün süre ile günlük TGf-β verilen ratlarda kontrollere kıyasla anlamlı oranda daha fazla adezyon gelişmiştir (109).

İn vitro bir modelde, hücre/pıhtı testlerini kullanan Tietze ve arkadaşları; TGF-β'nin mezotelyal hücrelerde PAI-1 mRNA ekspresyonunu artırırken, tPA mRNA ekspresyonunu azalttığını ve sonucunda fibrinolitik aktiviteyi azalttığını göstermiştir (110). İnsan mezotelyal hücrelerine TGF-β uygulanması in vitro olarak MMP-1 i azaltırken, TIPM-1 mRNA ekspresyonunu artırır (111). Bununla birlikte, in vivo ortamda TGF-β'nin az üretilmesi homozigot kontrollere kıyasla heterozigot TGF-β alleli taşıyan transjenik ratlarda adezyon oluşumunda artış ile ilişkilidir (112). Literatür TGF-β'nin MMP ve TIPM, PAI ve PA ini transkripsiyon düzeyinde değişik yönlerde düzenleyebileceğini ve ECM üretimini artırabileceğini göstermektedir. Bu yüzden, peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu üzerinde oldukça büyük bir etki gösterir (49).

### ***Adezyon molekülleri ve kemotaktik hücre sel medyatörler***

Periton boşluğunu döşeyen mezotelyal hücreler hücre adezyon molekülleri (CAM) ekspresyonu ve kemotaktik sitokin üretimi yolu ile adezyon oluşum sürecinde önemli bir rol oynarlar. Selektinler, integrinler ve IG gen ailesi adezyon reseptörleri dokular tarafından seçici olarak eksprese edilirler ve inflamatuvar odağa lökositlerin tutunması ve göçünün farklı basamaklarına aracılık edilmesine yardım ederler (49).

### ***Hücre adezyon molekülleri***

Mezotelyal hücreler ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerini eksprese eder (58). Adezyon reseptörlerinin integrin ailesi de adezyon oluşum sürecinde önemlidir. Erişkinlerde çeşitli hücre tipleri integrin adezyon reseptörleri eksprese ederler (113). İntegrinler proteinler ile Arg-Gly-Asp (RGD) tripeptid dizisi üzerinden etkileşir. Bu tripeptid dizisi birçok proteinde ve fibronektin, platelet glikoprotein IIb/IIIa reseptör, laminin içeren hücrelerde ve lökositlerde çekirdek hücre-bağlayıcı dizi olarak işlev görür (114). İntegrin adezyon molekül reseptörünün aktivasyonu MMP ve çeşitli sitokinlerin genetik ekspresyonlarında derin etkilere sahiptirler (115). Dolayısı ile integrinler adezyon oluşma sürecini şu yollarla artırır:

- 1) Platelet aktivasyonunu, koagülasyon sürecini ve fibrin birikimini aktive edere;
- 2) İnflamatuvar süreci hızlandırarak ve
- 3) Mezotelyal hücrelerin fibrin ve ECM e tutunmalarını güçlendirerek.

### ***Kemotaktik sitokinler***

Mezotelyal hücreler aynı zamanda daha fazla inflamatuvar hücrenin olay yerine dahil olması için kimyasal gradiyent yaratma amacı ile IL-8, MCP-1 ve Rantes gibi kemotaktik sitokinleri de salgırlar (116, 117). IL-8 kuvvetli bir kemoatraktandır ve endometriyozisli olguların periton sıvısında artmıştır (54). Adezyonlar genel olarak hastalığın geç fazlarında daha şiddetli olmakla birlikte, IL-8 konsantrasyonları endometriyozis hastalığının erken fazlarında geç fazlarındakinden daha yüksektir (118). Bu durum IL-8'in rolünün hücrelerin olaya dahil edilmesi olduğu gerçeği ile açıklanabilir ve bu yüzden inflamatuvar yanıtın geç fazından ziyade erken fazında daha önemli bir role sahip olması beklenebilir. Mezotelyal hücreler yüzeylerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunun ve kemotaktik

sitokin salgılarını up-regülasyona uğratarak lökosit katılımının fenotipini kontrol etme yeteneğine sahiptir (119).

***Pro ve anti-inflamatuvar sitokinler(TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve IFN-gama)***

Bugüne dek ortaya çıkan deliller adezyon varlığında periton sıvısının sitokin profilinde değişiklik olduğunu düşündürmektedir. Adezyon oluşma sürecinde sitokinlerin rolünü daha kesin bir şekilde tanımlayabilmek için aşağıdaki durumlarda sitokin profilindeki değişimler önemlidir (49):

- 1) Adezyon oluşumuna yatkınlık oluşturabilecek bir durum olan akut inflamasyonda;
- 2) Adezyon oluşum süreci sırasında ve
- 3) Bir süre sonra daha belirgin olan adezyonlarda.

***Akut inflamasyon***

Akut inflamasyondaki periton sıvısı proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfanın konsantrasyonlarında artış sergiler (120-122). Peritondaki akut inflamasyonu çoğunluğu makrofajlar olmak üzere kemotaktik mekanizmalar ile hücrelerin peritona girişi takip eder. IL-1 ve TNF-alfa yara iyileşmesinin erken fazında önemli olan proinflamatuvar sitokinlerdir ve periton sıvısındaki aktif makrofajlar tarafından üretilirler (123-125). IL-6 makrofajlar tarafından eksprese edilir ve inflamatuvar süreç sırasında üretiminin up-regülasyonu IL-1 tarafından gerçekleştirilmektedir (126). Hem IL-1 hem de TNF-alfa IL-6 için güçlü indükleyicilerdir (127).

TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'nın fibrinolitik sistem ile etkileştiği bilinmektedir; bu sonucusu adezyon oluşum sürecinin önemli bir bileşenidir. Plazminin TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'yı mobilize ettiği ve serbestleştirdiği bilinmektedir (88, 128). TNF-alfa ve IL-1β tPA ekspresyonunun hem protein hem de mRNA düzeyinde down-regülasyona uğratabilir; bu şekilde inflamatuvar sürecin regülasyonuna yardımcı olabilir ve muhtemelen adezyon oluşumu ve reformasyonunun yaygınlığı ve şiddetini etkileyebilir (110, 129). Bununla birlikte çalışmalardan hiçbiri sitokin profilindeki bu değişiklikleri adezyon oluşumu/reformasyonu ile korele etme girişiminde bulunmamıştır.

***Kronik, önceden oluşmuş adezyonlar***

Adezyonu olmayan hastalara kıyasla cerrahi sırasında gösterilmiş bilinen adezyonu olan hastalarda sitokin profilinde değişiklik gösterilmiştir; bu durum adezyon varlığının bir sonucu veya ilk etapta adezyon oluşumuna yatkınlık oluşturan bir çevreyi temsil ediyor olabilir. Değişiklik gösteren herhangi bir sitokin profilinin yorumlanmasındaki güçlük düşünöldüğünde, bilinen adezyonları olan deneklerin periton sıvısındaki bir dizi sitokinin konsantrasyonlarına ilişkin önemli çelişkiler mevcuttur. Bazı çalışmalar bilinen adezyonları olan hastaların serum ve periton sıvısında TNF-alfa konsantrasyonlarını yüksek bulurken, diğerleri böyle bir yükselik göstermemiştir (130). Benzer şekilde IL-1'in deneysel rat modellerinde periton boşluğuna uygulanmasının adezyon oluşumuna katkı yaptığı gösterilmiş olsa da (131), adeziv hastalık bulunan hastaların periton sıvısında IL-1 konsantrasyonları artmamıştır (125).

IL-6'nın adezyojenik olduğu tutarlı bir şekilde bildirilmektedir. Ratların periton boşluğuna IL-6 uygulanmasının adezyon oluşumunu anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur (132). Benzer şekilde artmış IL-6 konsantrasyonlarının endometriyotik olmayan pelvik adezyonlar ile korelasyon gösterdiği de bulunmuştur (133).

Anti-inflamatuvar sitokinlerde olduğu gibi adezyon veya endometriyozis bulunan deneklerin periton sıvısında IL-10 ve INF-gama konsantrasyonlarının düşük olduğu ve ratlarda cerrahi sonrasına periton sıvısının düşük konsantrasyonlarda IL-10 içerdiği bildirilmiştir (108, 134). Periton içine IL-10 uygulanmasının ratlarda adezyonu azalttığı gösterilmiştir (134).

## **2.6. İNTRAPERİTONEAL ADEZYONLARDAN KAYNAKLANAN KOMPLİKASYONLAR**

Cerrahi sonrası adezyonlar ince barsak obstrüksiyonu, tekrar girişimlerde zorluk, kronik abdominal ve pelvik ağrı ve kadın infertilitesine neden olarak dünya çapında milyonlarca insanın yaşam kalitesini etkilemektedir (135-139). Cerrahi girişimler sonrası postoperatif adezyonların bulunduğu hastalarda komplikasyon ve riskler oldukça fazladır. Hastaların %80'inden fazlasında yara ile omentum arasında adezyonlar gelişir ve hastaların %50'sinde barsakları da kapsayabilir (140).

Majör batın cerrahilerinden sonra intraabdominal adezyonlar nerede ise kaçınılmazdır. Eski yaradan tekrar ameliyat oldukça güç, risklidir ve tehlikeli olma potansiyeline sahiptir. Ayrıca ameliyat, anestezi ve iyileşme süresi adezyon oluşumunu artırır ve hastada kan kaybı, mesane, enterokutanöz fistül ve hasarlı barsağın rezeksiyonunu içeren organ hasarı açısından ek riskler oluşturur (141).

Batı toplumlarında ince ve kalın barsak obstrüksiyonlarının en yaygın nedenidir. Tüm barsak obstrüksiyonlarının üçte biri ile yarısından ve ince barsak obstrüksiyonlarının %60 ila %70'inden sorumludur (136, 142). Konjenital veya inflamatuvar adezyonlar malrotasyon dışında nadiren intestinal obstrüksiyonlara neden olur (143). Bununla birlikte, ince barsak obstrüksiyonlarının %49 ila %74'üne, cerrahi sonrası adezyonlar neden olur (36, 139, 144). Adezyonlardan kaynaklanan ince barsak obstrüksiyonları genel cerrahi yatışlarının büyük kısmından sorumludur ve güncel cerrahi uygulamada kaçınılmaz girişimlerindedir. Tüm cerrahi yatışların yaklaşık %1 ve laparotomilerin %3'ü adezyon kaynaklı intestinal obstrüksiyonların sonucudur (140).

Pediyatrik hastalarda, adezyonlardan kaynaklanan barsak obstrüksiyonu en yaygın obstrüksiyonlardır; yeni doğanların %8'inde bu komplikasyon nedeni ile gelecekte laparotomi gereken batın cerrahileri yapılmaktadır (145).

Yoğun yumuşak doku adezyonları laparotomiden 72 saat sonra oluşacaktır. En yoğun ve vasküler hale geldikleri 10.gün ila 2 hafta arasında en yoğun hale gelir. Adezif obstrüksiyonların %20'sinden fazlası cerrahiden sonraki 1 ay içerisinde gelişir ve %40'a varan kısmı 1 yıl içerisinde oluşur (36). Adezyonların oluşturduğu obstrüksiyonlar genellikle bükülme veya açılanma veya barsağa baskı yapan dokunun oluşturduğu bantlar nedeni ile oluşur (146). Olguların %30'unda adezyonların neden olduğu strangülasyona bağlı ince barsağın lokal dolaşımında bozulma oluşur. Farklı cerrahilerden sonra strangüle veya gangrenöz obstrüksiyonla başvuran hastalarda toplam mortalite %6 ila %8 arasında değişir (33). Uzun dönem takipte, laparotomi uygulanan hastaların yaklaşık %5'inde adezif obstrüksiyonlar gelişir; bunların %10 ila %30'u ek ataklardan yakınıdır (142).

Konservatif veya cerrahi tedaviden sonra adezif obstrüksiyonların ne kadarının nüks ettiği bilinmese de, adezyonların barsak obstrüksiyonu açısından yaşam boyu risk oluşturduğu iyi bilinmektedir. Adezyona bağlı obstrüksiyonlar için

yapılan ameliyatlara bağlı yapılan laparotomilerden daha yüksek nüks olasılığı taşırlar. Obstrüksiyon nüks ettiğinde, adezyon dışı bir neden olasılığı düşüktür ve yeni çalışmalara göre cerrahi girişim olmaksızın tedavi daha geçerli görünmektedir (146). Cerrahi sonrası adezyon problemi hastanın yaşı, laparotomi sayısı ve cerrahi girişimin karmaşıklığı ile artmaktadır (33). Hastanın yaşadığı önceki atakların sayısı nüks için en güçlü prediktördür. Ameliyat stratejileri ikinci atağın ortaya çıktığı hastalarda yararlı gibi görünmektedir, ama ilk atak sırasında stabil olan hastalarda cerrahi-dışı tedaviler makul görünmektedir (147). Basit adezif obstrüksiyon, diğer obstrüksiyon formlarının aksine, olguların büyük kısmı cerrahi girişim olmaksızın düzelebilir. Yeni serilere göre, adezyonlardan kaynaklanan kısmi ince barsak obstrüksiyonu ataklarının %80'e varan kısmı ameliyat olmaksızın düzelmektedir (142).

Adezif obstrüksiyonlara sık neden olan ameliyatlara kolon ve rektum cerrahileri, jinekolojik girişimler ve elektif olmayan apendektomilerden oluşur. Adezyon oluşum riskinin görece olarak düşük olduğu hastalar küçük bir insizyon üzerinden elektif apendektomi uygulananlar veya Pfannenstiel insizyon yolu ile C/S uygulananlardır (143). Orta hat vertikal insizyon ile yapılan önceki laparotomiler, karın ön duvarındaki adezyonların sıklığını anlamlı şekilde artırır. Bu adezyonlar daha sonra laparoskopi kanülünün sokulması sırasında barsak veya omentum hasarına neden olabilir (148). İnce barsağı kapsayan adezyonlar obstrüktif olması daha olası olanlardır, ancak intestinal adezyonlar omentumu tutan adezyonlardan daha seyrek ortaya çıkma eğilimindedir. Adezif intestinal obstrüksiyonu olan hastaların büyük kısmının, ince barsak looplarının yapıştığı ve tıkanıldığı batının infrakolik kısmından ameliyat geçirdikleri bulunmuştur (143).

## **2.7. YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER ve STRATEJİLER**

Postoperatif cerrahide adezyonların gelişimini azaltma gereksinimi belirgindir. ABD'lerinde abdominopelvik peritoneal adezyolizis için 440 binden fazla girişim gerçekleştirilmekte ve yıllık 1,2 milyar dolar maliyetin yanı sıra hastalar açısından ciddi sağlık riskleri oluşturmaktadır (149). Adezyon gelişimine eğilim hastaya özgü gibi görünmektedir. Beslenme durumu, diyabet gibi hastalık durumları, lökosit ve

fibroblast fonksiyonlarını değiştiren eş zamanlı enfeksiyöz süreçler gibi çeşitli bireysel faktörler adezyon oluşumunu etkilemektedir (150).

Adezyonları önlemek için etkin yöntemlerin araştırılmasında, hem primer hem de sekonder postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde çeşitli klinik teknikler ve ajanlar ne sürülmüştür. Adezyonların nlenmesindeki temel yaklaşımlar cerrahi tekniğin düzeltilmesi, intraabdominal yapılarda travmanın sınırlanmasını ve adezyon oluşumunu azaltmak için yardımcı tedavilerin uygulanmasını kapsar (151). Cerrahi sonrası birleşik adezyonlar sadece cerrahi sırasında periton yüzeylerinin her iki temas yüzeyi travmatize olduğunda meydana gelir. Periton travmasını minimize eden ve batın içinden yabancı cisimleri uzaklaştıran yöntemler daha az adezyon gelişimini sağlayabilir. Fibrin için bir kaynak oluşturan ve aynı zamanda tromboplastinlerin serbestleşmesi ve takiben pıhtılaşma kaskatının aktivasyonu ile adezyon oluşumu ile sonuçlanan serbest kan ve iskemik dokulardan kaçınmak için dokulara nazikçe müdahalenin (Halstedian prensipleri) ve özenli hemostazın yapılması gereklidir. Diğer etkin önlemler ciddi travmayı azaltmak için barsaklara dikkatli ve nazik müdahale, yıkama ile dokuların nemli tutulması, geniş abdominal yaralardan kaçınılması ve seroza hasarını azaltmak için mikro-enstrümanlar ve atravmatik enstrümanlar kullanılmasından oluşur. Yardımcı tedaviler iki ana kategoriden oluşur: adezyon oluşturan inflamatuvar kaskatı değiştiren ajanların uygulanması ve yara onarımının erken evrelerinde bariyerler ile seroza yüzeylerinin ayrılması (152).

### **2.7.1. Cerrahi Teknikler**

Cerrahi girişimler sırasında periton yüzeysel mezotel tabakasının travması ile sonuçlanan ezilme, termal, elektrik, lazer, mekanik, hipoksik ve strangülasyon yaralanmalarına duyarlıdır. Altta yatan bağ dokusunun ve ilişkili mikrodamar yapısının bozulması inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkarır, fibrinolitik aktiviteyi baskılar ve adezyon oluşumunu teşvik eder (153). Cerrahlar laparoskopi veya laparotomi sırasında atravmatik, nazik ve kansız cerrahi prensipleri izlemelidir. Forsepsler, reraktrler ve klemler disseksiyon yapılması düşünülmeyen yapılar üzerine yerleştirilmemelidir; bu Şekilde serozal dendasyon ve vasküler travma azaltılabilir (153).

#### ***Peritoneal Sütur***



Dikkate değer deneysel kanıtlar peritoneal sütün adezyon oluşumunu artırdığına işaret eder (154). Periton defektlerine greft veya sütün uygulanması iskemi, devaskularizasyon ve nekrozu artırır, fibrinolitik aktivitede azalma ve adezyon oluşumunda artış eğilimi yaratır (155). Sütün materyalinin varlığı ve sütünlerin bir iskemi noktasına sıkılaştırılması adezyon oluşumunu artırır. Sütün materyalleri çeşitli derecelerde yabancı cisim reaksiyonları oluşturur. Monofilament sütünlere kıyasla, örgülü sütünler bakteri barındırabilen ve enfeksiyona neden olabilen mikroskopik gözenekler içerir. Hızla emilen bir katgüt sütün daha fazla doku reaksiyonuna neden olurken, poliglikolik asit türevleri ve monofilament sentetikler daha az reaktiftir (153). Birçok çalışma sütün ile paryetal peritonun kapatılması ve kapatılmaması arasında komplikasyonlar, yara iyileşmesi ve laparotomi insizyonlarına adezyonlar açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Güncel veriler peritonun kapatılmaması ile daha iyi sonuçlar alındığını desteklemektedir. Peritonun kapatılması iskemi ve adezyon oluşumunu indükleyebilir (144). Dolayısı ile batin yaralarının kapatılması sırasında, özellikle de postoperatif peritoneal adezyonlar ile sonuçlanabilen bakteriyel kontaminasyon veya enfeksiyon varlığında gereksizdir. Peritonun mezotelyal hücrelerden yeniden oluşumu 48-72 saat içerisinde gerçekleşir (156). Adezyon gelişimi riski yüksek olan alanlar omentum, periton flepleri, falsiform ligament veya broad ligament ile kapatılabilir. İnfertilite hastalarında ve doğurganlığın korunması arzulanan hastalarda adneksiyal veya peritubal adezyonları minimize etmek için peritonun 3-0 veya 4-0 reaktif olmayan sütünler ile önemli bir gerginliğe neden olmadan yaklaştırılması gerekli olabilir. Peritonun kapatılmaması uygulaması literatür tarafından desteklenmektedir (157-159).

### ***Yabancı Cisimler***

Eldiven pudrası (talk ve nişasta), cerrahi gazlı bezlerin tüyleri, sütünler ve sindirim kanalından çekilen materyaller peritoneal inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu inflamatuvar yanıtın birden çok yabancı cisim granülomu ile adezyon formasyonunun güçlendirmesi yabancı cisim, yabancı cisim granülomları ve adezyon oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürür. Pudrasız eldivenlerin kullanımı nişasta granülomları tarafından indüklenen adezyonları önleyebilir.

İlginçtir ki, pudralı eldivenlerin yıkanması nişasta granüllerinin kümeler oluşturmaya neden olarak daha yoğun doku reaksiyonuna yol açar (17).

### ***Süngerler***

Adezyon oluşumu ile periton kavitesinde sünger kullanımı arasında fark edilir bir ilişki vardır. Batın içinde sünger kullanımında yeni adezyon oluşumlarının önlenmesi için süngerler rutin olarak ıslatılmaktadır, ama bu tekniğin yararlarına ilişkin bir tartışma vardır (33). Barsakların ameliyat alanı dışına alınması gerektiğinde, travmatik bir torba kullanılması seroza hasarını azaltabilir (33).

### ***İntraperitoneal Kan Birikimleri***

Adezyonların oluşumunda intraperitoneal kan birikimlerinin varlığının rolü halen tartışmalıdır. Hayvan modellerinde büyük pıhtılar adezyon oluşturur, ama küçük pıhtılar periton hasarı olmayan durumlarda pıhtıya neden olmaz (160). Hemostaz zorunludur ve kan yıkama çözeltisi ile birlikte aspire edilmelidir. Eğer iğne uçlu elektrokoter yeterli hemostaz sağlamaz ise, dokuda strangülyasyondan kaçınmaya özel önem göstererek en küçük sentetik suture kullanılabilir (161).

### ***Minimal İnvazif Cerrahi***

Minimal invazif/laparoskopik cerrahi teknikler teşvik edilmelidir, çünkü laparotomi uygulanan hastalarda yeni adezyonlar daha sık oluşmaktadır. Laparoskopi ile adezyon reformasyonu meydana gelebilir ve laparoskopinin takip eden gebelik oranları anlamında laparotomi sırasında mikrocerrahi yöntemleri ile uygulanan adezyolizisten üstün olduğu gösterilememiştir. İnce barsak obstrüksiyonlarına yönelik girişimler sırasında barsak obstrüksiyonuna neden olan veya cerrahi engelleyen adezyonların ayrılması sağ duyulu bir tutum gibi görünmektedir (161).

### **2.7.2. Yardımcı Farmakolojik Tedaviler**

Farmakolojik ajanlar inflamatuvar sürecin (enfeksiyon, endotoksin, eksuda oluşumu gibi) ve/veya adezyon oluşumunun (koagülasyon, fibrin birikimi veya fibroblastik aktivite ve proliferasyon gibi) birçok nedenine veya bileşenine yöneltiler. Adezyon oluşumunda bu ajanların kullanılabilmesinden önce birçok engelin üstesinden gelmesi gereklidir. İlk olarak iskemik alanlar adezyon oluşumuna duyarlıdır, ama kan akımı ve dolayısı ile de sistemik ilaç uygulaması açısından sorunludurlar (151). İkinci olarak periton membranı intraperitoneal yoldan

uygulanan bir çok ajanın yarı ömrü ve etkinliğini sınırlayacak şekilde oldukça hızlı bir emilim mekanizmasına sahiptir. Üçüncü olarak, herhangi bir antiadeziv ajan adezyon oluşumu üzerinde spesifik olarak etki etmelidir ve normal yara iyileşme sürecini etkilememelidir; adezyon oluşumu ve remezotelizasyon süreçleri aynı olaylar zincirini (eksudasyonu koagülasyon, fibrin birikimi ve fibroblastik aktivite ve proliferasyon) kullanmaktadır (151).

### ***NSAİ İlaçlar***

NSAİ ilaçlar siklooksijenaz aktivitesini değiştirip prostaglandinler ve tromboksan dan oluşan son ürünlerin oluşumunu inhibe ederek arazi donik asit metabolizmasında değişikliğe yol açarlar (41). Tromboksan ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile NSAİ ilaçlar damar geçirgenliğini, plazmin inhibisyonunu, platelet agregasyonunu ve koagülasyonu azaltır ve makrofaj fonksiyonlarını artırır (151). NSAİ ilaçlar inflamasyonun birçok yönünü düzenler ve tamamında değilse de birçok hayvan modelinde peritoneal adezyon oluşumunu azaltırlar (162,163)

### ***Glikokortikoidler ve Antihistaminikler***

Kortikosteroid tedavisi damar geçirgenliğini azalması ve sitokin ve kemotaktik faktörlerin serbestleşmesi ile inflamatuvar yanıtı zayıflatırlar. Bu terapinin sonuçları karışıktır (151). Dekametazon, hidrokortizon ve prednizolon gibi kortikosteroidler tek başlarına veya prometazin gibi antihistaminiklerle birlikte intraperitoneal uygulamalarda araştırılmıştır (162-164). Sıklıkla glikokortikoidler ile birlikte kullanılan antihistaminikler fibroblast proliferasyonunu inhibe ederler (34). İmmünospresyon ve geciken yara iyileşmesi ile ilişkili potansiyel yan etkiler (enfeksiyon, insizyonel herni ve yaranın kapanmaması gibi) bu ajanların çok dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiğine işaret eder (151, 162-164).

### ***Progesteron/Östrojen***

Progesteron hayvan modellerinde adezyon oluşumunu azaltır. İnsan çalışmaları ya bu bulguyu doğrulayamamış ya da intramüsküler veya intraperitoneal medroksiprogesteron asetat uygulamalarında adezyon oluşumunu artırmıştır (162, 163). Östrojen hayvan modellerinde adezyonlarda artış ile birlikte dir. Hayvan çalışmalarında, yağ nekrozu ve fibrotik değişikliklerin anöstrojenik deneklerde daha az sıklıkta olduğu bulunmuştur. GnRH agonistlerine maruz kalan primatlar maruz

kalmayanlara kıyasla daha az adezyon geliştirmiştir; bu durum östrojenin adezyon oluşumunu teşvik ettiğini dűřündürür. Hipo-östrojenik durumun insanlarda daha az cerrahi sonrası adezyona yol açıp amadığı belirsizdir (165).

### ***Antikoagűlanlar***

Heparan sülfat içeren kristakolloid izotonik ile yıkama fibrin koagűlasyonunu inhibe ederek intraabdominal adezyon oluřumunu azaltır (34). Heparin bu řekilde kullanımı kanama ve gecikmiř yara iyileřmesi ile birlikte (155). Dűřük doz intraperitoneal heparin (2500/5000 U/l) ile yıkamanın adezyonların azaltılmasında yararlı olmadıđı gűsterilmiřtir (162, 163).

### ***Fibrinolitikler***

Rekombinant tPA hayvan modellerinde lokal uygulama ile her ne kadar komplikasyonları artırmadan adezyonları azaltsa da, fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara neden olmaktadır (34). tPA kullanımı ile cerrahi sonrası adezyon profilaksisinde umut veren bir yaklaşım tanımlanmıştır. Rekombinant DNA teknikleri tPA üretimi ile birlikte yeni adezyon oluşumunun yanı sıra nüks adezyon oluşumunun önlenmesinde rtPA nın etkinliği hayvan modellerinde incelenmiştir. Daha önce tartışıldığı üzere, azalan plazminojen aktivatör aktivitesinin adezyon oluşumundaki muhtemel patogenetik faktör olduğuna inanılmaktadır (36). Deneysel modellerde, termal veya mekanik travma, iskemi veya adezyon oluşumuna yol açtığı bilinen inflamatuvar faktörlerin varlığında bu aktivite azalmaktadır (137). Tavřan modelinde, rtPA uygulaması adezyon oluşumunun azaltılmasında başarılı olsa da, insan deneklerde rtPA kullanımının gűvenliđi ve etkinliğini gűsterebilmek için araştırmalara devam edilmesi gereklidir. Klinik alışmalar ve hayvan çalışmalarından gelen kanıtlar tüm bu yaklaşımların sınırlı başarıya sahip olduğunu ve gűvenlik ve etkinlik olmaması ile engellendiğini ve postoperatif adezyon problemini tamamı ile özmeksizin çok sayıda yan etkiye sahip olduğunu dűřündürmektedir (166-168).

### ***Antibiyotikler***

Postoperatif enfeksiyonlar ve adezyon gelişimine karşı profilaksi olarak geniş spektrumlu antibiyotikler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Batın yıkama sıvılarındaki antibiyotikler gerçekte adezyon oluşumuna neden olmaktadır ve adezyonun önlenmesi için tek başlarına kullanımları önerilmez (162, 163).

### 2.7.3. Yardımcı Bariyer Tedaviler

Antiadezyon bariyerleri temel olarak iki ana kategoriye ayrılır: makromoleküler çözeltiler ve mekanik cihazlar. Son yıllarda her iki tip bariyerlerde adezyonun önlenmesinde gerçek ilerlemeler kaydetmiştir (41, 151). Güvenli ve etkin olmasının yanı sıra ideal bariyer inflamatuvar veya immünojenik olmamalıdır, kritik remezotelizasyon evresinde kalıcı olmalıdır, sütür veya stapler kullanılmaksızın yerleştirilebilmelidir, kan varlığında aktif olmaya devam etmelidir ve biyolojik olarak tamamen yıkılabilmelidir. Ayrıca, iyileşme ile etkileşmemeli, enfeksiyonu teşvik etmemeli ve adezyonlara neden olmamalıdır (152).

#### 1-Bariyer Çözeltileri

**Kristaloidler:** 24 saatten az sürede 500 mililitreye varan izozmolar sodyum klorür emilimi olan periton boşluğunda su ve elektrolitlerin emilimi oldukça hızlıdır (169). Peritoneal yüzeylerin remezotelizasyonu 5-8 gün aldığı için bir kristakolloid fibrin birikimi sürecinden ve adezyonun tam olarak oluşmasından önce emilmiş olmalıdır. Teorik bir bakış açısından, intraperitoneal kristaloid uygulamalarının adezyon oluşumunu önlemesi beklenmemektedir. Çalışmalar kristaloid uygulanan hastalarda adezyonun yeniden oluşum oranının yaklaşık %80 olduğunu göstermiştir (33, 170). İster laparotomi ister laparoskopi ile gerçekleştirilen cerrahilerde cerrahiden sonra periton boşluğunda büyük miktarlarda sıvının bırakılması konağın enfeksiyonu elimine etme yeteneğini büyük oranda azaltır. Artan batin içi hacim, E.colinin periton boşluğundan klirensini yavaşlatarak E.coli kümelenmesini artırır. Hayvan çalışmaları rat peritonuna bakteri ile kontamine sıvının verilmesinin 1 mililitreden 10 mililitreye çıkarılması ölümcül enfeksiyonu %20'den %60'a çıkardığını göstermiştir. Oponik proteinlerin seyrelmesi ve artan yüzey alanı ve intraperitoneal hacmin artışı ile fagosit-bakteri oranının azalmasının artan morbiditenin temelini oluşturduğu teorisi öne sürülmüştür. Fagosit-bakteri oranının azalması veya opsonin kaynağının seyrelmesi fagositozu azaltır. Cerrahi sonrası periton boşluğunda çok miktarda sıvı bırakılması hastanın ameliyat sonrası seyrine zararlı olabilir (33, 171).

Cerrahi sonrasında periton boşluğu asidiktir ve cerrahide kullanılan yıkama çözeltisi dikkate alınmalıdır (33, 171). Ringer laktat güvenli, ucuz, her zaman bulunan ve normal serumdan daha iyi tampon kapasitesine sahip bir çözeltilidir.

Laktatlı Ringer çözeltisinin hayvanlarda intraperitoneal uygulaması adezyon oluşumunu ve adezyonların tekrar oluşumunu azaltır (172, 173). Etki mekanizması belirsizdir, ama batın boşluğundaki çok miktarda Ringer laktatın varlığı hasarlı periton yüzeylerini ayırıyor ve adezyon oluşumunu önüyor gibi görünmektedir. Aynı zamanda Ringer laktatın fibroblast ve kapiller oluşumu için matriks olarak davranabilecek yeni oluşmuş fibrin eksudayı temizlemesi de olasıdır. Eğer fibrinoliz veya emilim ile uzaklaştırılmaz ise, bu ilk fibrin bir inflamatuvar yanıt, fibroblast proliferasyonu ve adezyonları oluşturur. Ama bu çözelti hızla emilir. Klinik koşullarda Ringer laktatın etkinliği kanıtlanmamıştır (173).

### ***%32 Dekstran 70***

%32 Dekstran 70 adezyonun önlenmesi için sık kullanılan bir çözeltidir. Dekstran çözeltisi ile intra-abdominal yapıların sıvı içinde salınması ile periton yüzeyleri birbirinden fizyolojik olarak ayrılır (41, 164). Seyrelme yolu ile dekstran lokal fibrin konsantrasyonunu azaltır, lokal plazminojen aktivatörlerini korur ve adezyon moleküllerinin polimorfonükleer nötrofil ekspresyonu ile etkileşir (36, 164). Dekstran çözeltisi yavaşça emilir ve sıvıları batın boşluğuna çeker. Bu da pıhtı oluşumunu azaltır (160). İlk gözlemlerin ardından yapılan takip çalışmaları adezyonlarda azalma ortaya koyamamıştır (41, 164). Bunun ötesinde, assit, kilo artışı, plevra effüzyonu, labial ödem, karaciğer fonksiyonunda anormallikler ve ender olmasına karşın DİC ve anafilaksi gibi önemli yan etkiler kaydedilmiştir (41). Yüksek moleküler ağırlıklı dekstran (%32 Dekstran 70) kullanımı popüler olmasına karşın sonuçlar tutarsızdır (41).

***Hyalüronik Asit (HA):*** HA doğal olarak meydana gelen bir glikozaminoglikandır ve bağ dokusu, deri, kıkırdak, vitreus ve sinovya sıvıları dahil ekstraselüler matriksin majör bileşenidir. HA biyolojik uygunluğa sahiptir, immünojenik veya toksik değildir ve biyolojik olarak emilebilir yapıdadır. Karboksi metilselüloza benzer şekilde, fizyolojik pH da negatif yüklüdür ve serbest çözünebilir (33). HA serozal yüzeyleri kaplar ve serozal ayrılma ve diğer tip yaralanmalarda belirli derecede koruma sağlar. Bununla birlikte, doku hasarı sonrası kullanımı etkisizdir (165, 175).

### ***Fosfatla Tamponlanmış Serum ile Kombine Edilmiş HA (HA-PBS):***

Adezyon oluşumunu önlemek için makro-moleküler bir çözelti içinde HA, PBS ile

kombine edilmiştir ve *Seperacoat* olarak anılır. HA-PBS, travmatize olduktan sonra yüzeyleri ayırmak için ameliyat sonrası kullanılmaktan ziyade periton yüzeylerini indirekt cerrahi travmadan korumak amacı ile ameliyat sırasında, disseksiyondan önce uygulanır (176). Hayvan modellerinde bu çözelti serozal hasarı, inflamasyonu ve cerrahi sonrası adezyonları etkili bir şekilde azaltmıştır (176). İnsan çalışmalarında HA-PBS çözeltisi, laparotomi ile yapılan karmaşık, çoklu pelvik girişimlerce indirekt olarak travmatize olan birden fazla alanda yeni adezyon oluşumu görülme sıklığını, büyüklüğünü ve şiddetini güvenli ve anlamlı bir şekilde azaltmıştır (177).

***Karboksi metilselüloz:*** Karboksi metilselüloz, selülozun bir türevidir. Glikozidik hidroksil gruplarının karboksimetilasyonu polimeri hidrofilik hale getirir. Fizyolojik pH da negatif yüklüdür ve serbest çözünebilir. Klirensi HA klirensinden daha belirsizdir, ama kendiliğinden kırılır. Karboksi metilselüloz açık yüzeyleri ayırarak ve travmatize periton yüzeylerinin bağımsız bir şekilde iyileşmesine olanak vererek işlevini görür (33, 165).

## **2-Katı Bariyerler**

***Otolog Periton Nakli:*** Deneysel çalışmalar paryetal periton lezyonlarının mikro-cerrahi ile uygulanan otolog periton nakilleri ile kaplanmasının ciddi adezyon oluşumunu tamamı ile önleyebileceğini göstermiştir. otolog periton nakli kullanılarak viseral periton adezyonlarının azalması daha da önemlidir. Bu durum jinekolojik cerrahiler sonrası adezyon oluşma riskinin paryetalden çok viseral peritondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Viseral periton genellikle cerrahinin sonunda ya otolog periton greftleri ya da sentetik bariyerler kullanılarak kapatılır. Sentetik bariyerlerin avantajları materyalin cerrahi olarak elde edilmesine gerek olmaması ve batının dışında boyutuna göre kesilebilmesi ve sütür olmaksızın uygulanabilmesidir (178).

***İnsan Amniyon Membranı:*** İnsan amniyonu birçok cerrahi durumda, epitelezasyonu artırmak amacı ile yüzey kaplaması (bacak ülserleri ve yaralar, radikal mastektomi sonrası boşluk içinin kaplanması, travmatik ülserler, yanık tedavisi) veya batın içi adezyonların önlenmesi, kraniyotomi ve beyin cerrahisi sonrası ödem ve adezyon oluşumunun önlenmesi için başarı ile kullanılmaktadır (179).

Amniyotik membran fetal kökenli bir dokudur ve üç majör tabakadan meydana gelir: tek katlı epitel, kalın bazal membran, ve avasküler mezenşim. Bazal membran kısımları, büyüme faktörleri, ve proteinaz inhibitörleri içerir (180, 181). Çalışmalar bu membranın antibakteriyel özelliklerle birlikte düşük immünite de gösterdiğini, epitelizasyonu ve yara iyileşmesini kontrol edebildiğini ve inflamasyonu, skar oluşumunu baskıladığını ve anjiogenezi düzenlediğini göstermektedir (182, 183). Amniyotik membran, yara tamiri, konjunktival defektlerin onarılması, oral kavite rekonstrüksiyonu ve postoperatif adezyonların önlenmesini de içeren çeşitli cerrahi girişimlerde kullanılmıştır (184, 185).

### **3-Sentetik Katı Bariyerler**

Travmatize yüzeylerde adezyon oluşumunu azaltmak çabası ile bir dizi doğal ve sentetik greft materyali kullanılmaktadır. Doğal materyaller periton, omentum, HA, yağ, amniyon ve amniyon+koryondan oluşmaktadır (25, 186). Geçmişte polivinil alkol filmler ve tantal yapraklar kullanılmıştır (187, 188). Yakın zamanda doku yüzeylerini ayırmak için ameliyatın sonunda travmatize dokular arasında yerleştirilen mekanik bariyerler ilgi odağı olmaya başlamıştır. Bu tür sentetik bariyerler Gelfilm ve Gelfoam, Silastic, PTFE meshler, Interceed ve Seprafilm'den oluşur (25, 189).

**Gore-Tex:** Genişletilmiş Politetrafloroetilen (PTFE) reaktif, trombojenik ve toksik olmayan, hücrel göçü ve doku yapışmasını önleyen mikrogözeneklere sahip sentetik bir dokumadır. PTFE kullanımı kontamine olmayan ameliyatlara sınırlıdır. Travmatize doku üzerine yerleştirildiğinde adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (190). Bir PTFE bariyer doku hasarının tipinden ve hemostaz sağlanıp sağlanmadığından bağımsız olarak adezyon oluşumunu ve adezyon reformasyonunu engeller. Genişletilmiş PTFE nin myomektomi sonrası adezyonları ve pelvis yan duvar adezyonlarını azalttığı randomize çalışmada gösterilmiştir (191). PTFE nin, okside-rejenere selüloza kıyasla yan duvardaki cerrahi sonrası adezyonlar ile daha az birlikte olduğu gösterilmiştir (192).

Laparoskopide PTFE kullanımı rahat değildir ve müdahale kolay değildir (165). PTFE nin aynı zamanda fiziksel olarak bağlanması gereklidir ve emilebilir değildir. Bu yüzden ya yerinde kalıcı olarak bırakılması ya da cerrahi olarak çıkarılması gereklidir. Adneksiyal anatominin bozulmadığı bir şekilde



yerleştirildiğinde PTFE bariyerin çıkarılıp çıkarılmayacağı belirlenmelidir. PTFE en düşük reaktifliğe sahip polimerlerden biridir ve bitişik peritonda çok az morfolojik değişikliğe yol açar veya değişiklik oluşturmaz ve in vivo yıllar sonra bile kimyasal ve biyolojik yıkıma direnç gösterir. Bununla birlikte, yabancı kapsül oluşumuna neden olur. PTFE aynı zamanda kalp cerrahisinde minimal adezyon oluşumu ve yabancı cisim reaksiyonu ile perikard yaması olarak başarı ile kullanılmaktadır (165, 190, 193). Çıkarma işlemi adezyon oluşumu ile sonuçlanabilecek bir miktar cerrahi travmaya neden olur. Laparoskopik çıkarma işlemi travmayı minimize edebilir. Bariyerin çıkarılmasından sonra PTFE membranının parçaları peritona ekli olarak kalır, ama hayvan modellerinde adezyon oluşumuna neden olmamıştır. Çıkarılma sırasında sütür alanlarında az miktarda kanama meydana gelebilirken, tam olmayan hemostaz PTFE bariyerlerinin etkinliğini değiştirmez. Teorik olarak, bariyerin çıkarılması olasılığı en fazla olan durum PTFE bariyerinin adezyon oluşumunu önlemek için yerleştirildiği myomektomi sonrası tekrar C/S yapılmasıdır (192).

**Interceed:** Oxidized Regenerated Cellulose (ORC), cerrahi sonrası adezyonların önlenmesi amacı ile onaylanmış tek adjuvandır (34). Hem hayvan hem de insan çalışmalarında ORC nin bir bariyer oluşturup ve bitişik hasarlı periton yüzeylerini fiziksel olarak ayırıp bu yüzeyler arasında adezyon gelişimini önleyerek adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (151). ORC adezyon oluşumu yeniden oluşumunu özenli cerrahi ile elde edilenin ötesinde bir azalma sağlıyor gibi görünmektedir (164). ORC açık yüzey alanını ve adezyon oluşumunu %20'lik bir aralıkta azaltır. Açık bir periton yüzeyine uygulandığında, 8 saat içerisinde jel haline gelir (194). ORC laparoskopi ile kolayca uygulanabilir, organın sınırlarını takip eder ve sütür gerektirmez.

ORC yerleştirilmeden önce tam hemostaz elde edilmesi zorunludur, çünkü intraperitoneal kan yararlı etkileri azaltabilir (195). Klinik gözlemler ORC uygulaması sırasındaki az miktarda kanın materyalin dokusuna kanın işlemesi ile sonuçlandığına işaret etmektedir. Fibroblastlar pıhtılaşmış kan çizgileri boyunca çoğalır ve ardından kollajen birikimi ve vasküler proliferasyon meydana gelir (33, 164). Bu durum adezyon bariyeri kullanımına rağmen adezyon görünümünü açıklamaktadır. ORC bariyerlerin etkinliği maksimize etmekteki en önemli adımlar intraperitoneal iritanların tam olarak ortamdaki uzaklaştırılması, yeterli hemostazın

sağlandığından emin olmak için ameliyat sahasının gözden geçirilmesi ve ORC bariyerinin yeterli büyüklükte kullanılmasından oluşur (41). Eğer hemostaz sağlanamamışsa, ORC bariyeri siyah veya kahverengimsi siyah bir renk alır (33). Bu durumda bariyer çıkarılmalı, hemostaz sağlanmalı ve yeni bir parça ORC bariyeri uygulanmalıdır (164, 189). ORC postoperatif pelvik adezyonların görülme sıklığını, yaygınlığını ve şiddetini azaltır ama oluşumunu önlemez (189). Bu kanıt ciddi endometriyozis bulunan kadınları da kapsayacak şekilde genişletilebilir (196). ORC nin heparin ile sinerjik çalıştığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde, heparin ile muamele edilmiş ORC adezyon bariyerlerinin uygulanması adezyon skorlarını anlamlı şekilde düşürmüştür. İnsan çalışmalarında da adezyonda azalma gözlenmiş olmasına karşın ORC ile tedavi edilemeyenler ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmaz (197). Bakteriyel çoğalmayı desteklemekten ziyade ORC in vivo olarak antibakteriyel özellikler sergiler (198). Interceed postoperatif adezyon gelişiminin önlenmesinde ve azaltılmasında önemli bir rol oynuyor ve yararlı etkilere sahip gibi görünmektedir (189, 199).

**Seprafilm:** Kimyasal olarak modifiye edilmiş iki anyonik polisakkarit olan sodyum hyaluronat (HA) ve karboksimetilselülozdan (CMC) oluşan biyoemilebilir, translusan bir membrandır. Seprafilm, adezyon oluşumunun muhtemel olduğu ilk birkaç gün boyunca adezogenik dokuları ayırmak için yerinde kalırken, uygulama sonrası 24 saat içerisinde jele dönen, immünojenik olmayan biyolojik olarak emilebilen bir membrandır. 28 gün içerisinde vücuttan temizlenir, dolayısı ile çıkarılması için ek operasyon gerektirmez. Güvenlidir ve adezyon görülme sıklığını, adezyonların yaygınlığını ve şiddetini güncel cerrahi uygulamalara kıyasla anlamlı oranda düşürür (200). HA-CMC ciddi postoperatif adezyon görülme sıklığı ve yaygınlığını azaltmakta etkin, toksik ve immünojenik olmayan, biyolojik uygunluğa sahip bir materyaldir. Yerleştirildikten yaklaşık 24 saat sonra hidrofilik bir jele dönüşür ve re-mezotelizasyon sırasında travmatize dokunun etrafında 7 güne varan süreler boyunca koruyucu bir örtü oluşturur. ORC ye benzer şekilde, HA bileşeni 28 gün içerisinde vücuttan tamamı ile temizlenirken, CMC bileşenin ortadan kaldırılması o kadar açık değildir. HA-CMC ortamda kan varken de kullanılabilir (201).

HA-CMC insizyon hattındaki postoperatif adezyonların görülme sıklığını %50'den fazla azaltır ve ortalama adezyon oranı laparotomi yapılan kontrollere kıyasla %40 daha düşüktür. HA-CMC alan hastalar aynı zamanda kontrollere kıyasla daha düşük şiddette adezyonlara sahiptir. Omentum, mide, ince barsak, karın duvarı ve mesane ile ilişkili insizyonel adezyonların görülme sıklığı orta hat insizyonu ve HA-CMC kullanımı ile ameliyat edilen hastalarda anlamlı oranda azalmaktadır (152). HA-CMC ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek pulmoner emboli ve intraperitoneal apse gelişimi bildirilmiştir, ama bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir (202). Bu komplikasyonların mekanizması bilinmemektedir. HA ve CMC nin klirensi arasındaki rölatif fark filmin parçalanmasına ve artan emboli ve apseye neden olabilir (33).

#### **4- Sentetik Sıvı Bariyer**

**Metilen Mavisi:** İnfertil vakalarda fallop tüplerini değerlendirmek için kullanılan metilen mavisi hem soluble guanilat siklaz izoenzimi (sGC) hemde inducible nitrik oksit sentetaz (iNOS) üzerine nonselektif inhibisyon yapar (203, 204). Oksijen radikallerinin üretimi önlenir. Bu da adezyon formasyonunda çok önemli olan inflamatuvar süreci ve daha fazla plazma membranının tahrip edilmesini önler. Kluger ve ark. metilen mavisini değişik konsantrasyonlarda çalışmış (%1-%0,125) en etkili konsantrasyonun %1'lik olduğunu tespit etmiştir (205).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulundan onay alınarak başlanmıştır. Çalışmada Wistar Albino türü ( 3 aylık, 250-300 gr.), inbreed dişi ve erkek ratlar kullanıldı. Deney öncesi ve süresince her hayvan ortalama 22 °C sıcaklıkta, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlıkta, standart laboratuvar yemi ve suya rahatça ulaşabilecekleri kafeste ve her kafeste 1 adet rat olacak şekilde barındırıldı. Denekler her biri sekiz ratdan oluşan 5 gruba ayrıldı.

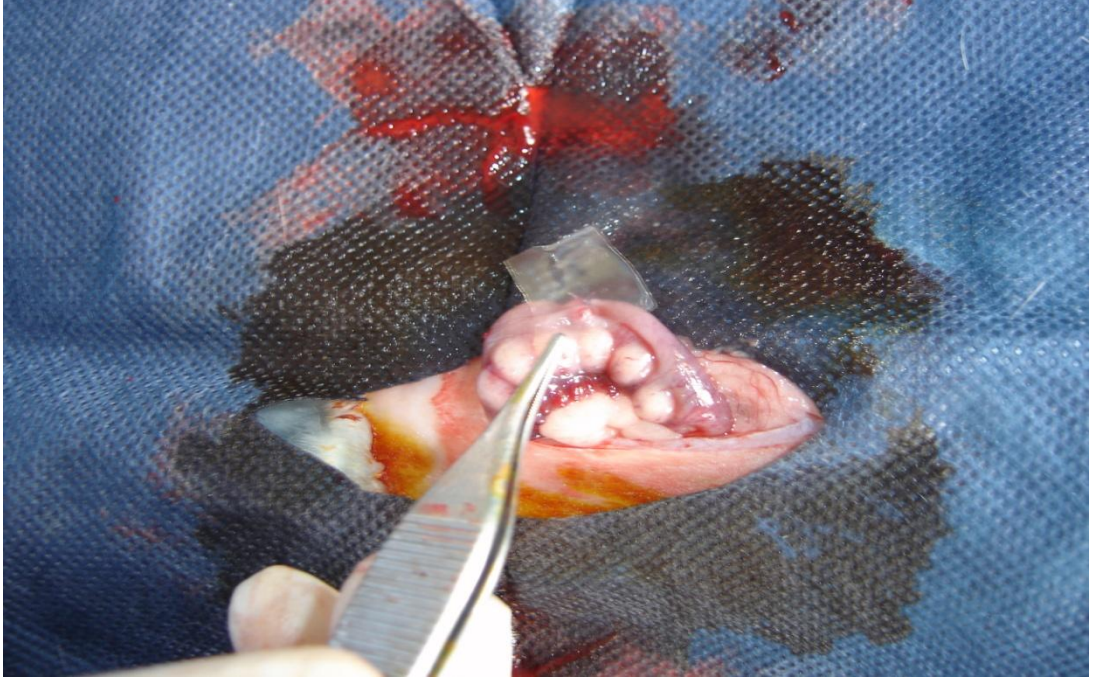
Kontrol Grubu : Sezaryen operasyonu yapılan grup (K)

Metilen Grubu : Sezaryen sonrası Metilen Mavisi kullanılan grup (M)

Heparin Grubu : Sezaryen sonrası Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin kullanılan grup (H)

Seprafilm Grubu: Sezaryen sonrası Seprafilm kullanılan grup (S)

Amnion Grubu: Sezaryen sonrası Amnion membranı kullanılan grup (A)



Resim 1. Ratlarda uterusun ön yüzündeki kesiyi kapatmak için kullanılan Seprafilm® Adezyon Bariyeri.

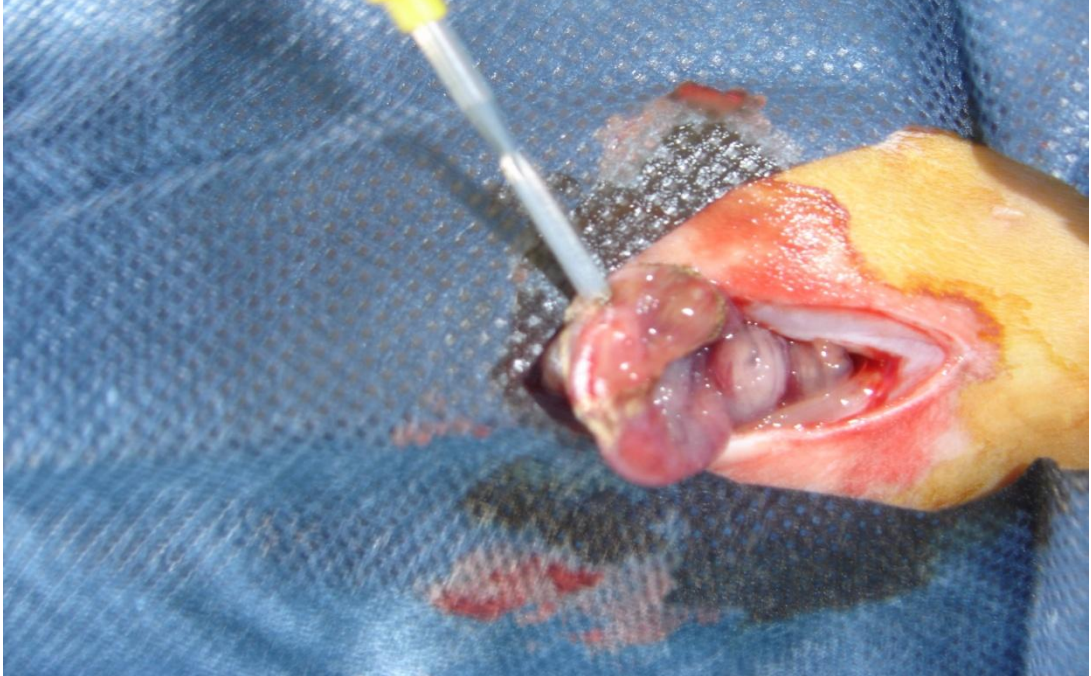


Resim 2. Ratlarda uterusun ön yüzündeki kesinin üzerine püskürtülen MetilenMavisi.





Resim 3. Ratlarda uterin horn ön yüzündeki kesinin üzerine püskürtülen Clexane® 4000 Anti-XA IU.



Resim 4. Ratlarda uterin horn ön yüzündeki kesiği kapatmak için kullanılan plasental amnion membranı örtülmesi.

### 3.1. Çiftleştirme ve Gebelik süreci

Çalışmanın başlangıcında 45 adet dişi ve 5 adet erkek Wistar Albino cinsi, inbreed erişkin rat Ankara İl'inde bulunan özel bir üretim merkezinden satın alındıktan sonra donanımlı araç vasıtası ve veteriner eşliğinde Kayseri Erciyes Üniversitesi DEKAM Laboratuvarı'na getirildi.

Toplamda 50 adet rat, ortalama 22°C sıcaklıkta, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık ortamda, standart laboratuvar yemi ve suya rahatça ulaşabilecekleri kafeslerde beslendi. Dişiler ve erkekler farklı kafeslerde olmak üzere, her kafese 3 adet dişi, 2 adet erkek yerleştirilerek 1 hafta süresince ortama alışmaları için barındırıldı.

Laboratuvara alışma süresinin sonunda, tek kafese 3 adet dişi ve 1 adet erkek rat konulduktan sonra akşam saat 17:00'de poligami yöntemi ile üremeleri için beklemeye alındı. Ertesi sabah saat 07:00'de kafeslerdeki dişilerin vajinal smear örnekleri alındı ve mikroskop altında 10'luk büyütmede incelendi. Canlı sperm gözlenen dişiler yarım günlük gebe olarak kayıt edildi ve farklı kafeslere yerleştirildi (Resim 5).

Sekiz günün sonunda 45 adet dişi rat gebelik takibine alındı. Herbir gebe rat kendine ait kafeslerde kayıt altına alınarak 21 gün boyunca standart oda sıcaklığı ve nemde laboratuvar yemi ile beslendi.



Resim 5. Işık mikroskopunda ratın vajinal smear örneğindeki spermeler.

### 3.2. Cerrahi İşlem

Gebelik yaşı 21 gün olan ratlara subkütan ketamine (90mg/kg) ve xylazine (3mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulanmasını takiben, steril şartlarda cerrahi girişim yeri traşlandıktan ve temizlendikten sonra abdomen bölgesi povidon iyot ile silindi (Resim 6). Deney sırasında ratların spontan solumaları sağlandı ve vücut sıcaklıkları 37 °C da tutmak için masa lambası kullanıldı. Steril delikli yeşil örtüldükten sonra, karın cildine 3 cm boyunda yapılan median insizyondan sonra cilt, kas ve fasya dokusu dekole edilerek standart boyutta defekt hazırlamak amacı ile röntgen filminden hazırlanan 3x3 cm boyutlarındaki şablon cilt altına yerleştirildi. Uzun eksenini vertikal yönde olacak şekilde karın duvarı tam kat kas, fasya ve periton geçilerek batın içerisine girildi. Batın içerisine girildikten sonra, fetusların bulunduğu uterin hornlar sırasıyla batın dışına çıkarıldı ve bütün gruplarda her iki uterin horn orta kısmının antimezenterik ön yüzüne 1 cm'lik insizyon açıldı (Resim 7). Gebelik ürünü olan fetüs ve plasenta çıkarıldıktan sonra, plasenta steril serum fizyolojikle yıkanıp kan pıhtıları ve doku artıklarından temizlendi (Resim 8). Koryon tabakasından ayrılan amniotik membran 2x1 (2cm<sup>2</sup>) boyutlarında kesilip, litresinde 1.000.000 IÜ. Penisilin ve 1 g. Streptomisin bulunan steril serum fizyolojik içerisinde kullanıma hazır halde bekletildi. Operasyona steril şartlarda devam edilerek, bikornus olan uterusu her bir horn üzerindeki 1 cm'lik insizyon hattı 5/0 vicryl ile primer onarıldıktan sonra grup 1'de sezaryen operasyonu sonrası batın katları kapatıldı, grup 2'de insizyon hattı üzerine 2cc %1'lik metilen mavisi püskürtüldü, grup 3'te insizyon hattı üzerine 2cc düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksoparin sodyum) püskürtüldü, grup 4'te insizyon hattı üzerine 2 cm<sup>2</sup> Seprafilm® adezyon bariyeri örtüldü, grup 5'te insizyon hattı üzerine 2 cm<sup>2</sup> genişliğinde hazırlanan ratın kendi amniotik membranı örtüldükten sonra batın katları kapatıldı (Resim 9). Seprafilm® dokuya yapışarak dokunun kendi şeklini aldığı için ek bir müdahaleye gerek duyulmadı. Amnion membranının pürüklü olan yüzeyi uterusdaki insizyona, kaygan ve düz olan yüzeyi ise dışa bakacak şekilde örtüldükten sonra dört köşesinden ince forseps ile tutularak koterize edildi ve böylelikle uterusu tespiti sağlandı. (Resim 10).

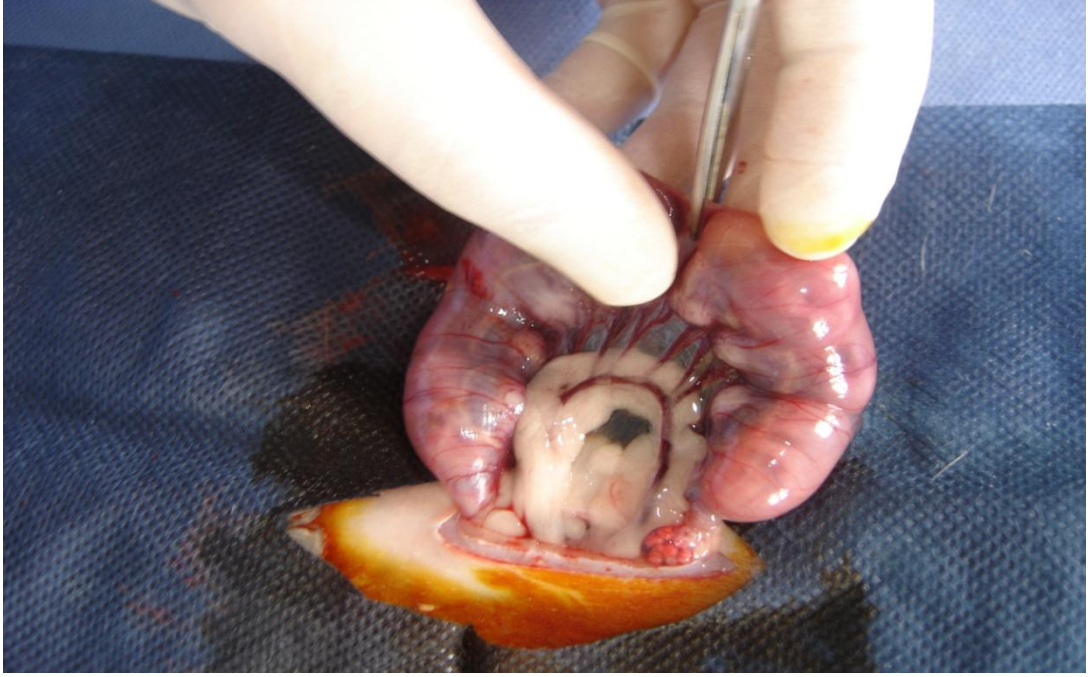


Batın katları olan kas ve fasya 5/0 vicryl ile suture edildikten sonra cilt 3/0 ipek ile tek tek suture edilerek sezaryen operasyonu tamamlandı. Kontrol grubunda bulunan grup 1'deki ratlardan 1 tanesi postoperatif 1. gün dehidratasyondan kaybedildi. Grup 2'de bulunan ratlardan 1 tanesi anestezi verildikten 30 dk sonra intraoperatif solunum arresti gelişerek ve 1 tanesi postoperatif 1. gün yoğun vajinal kanama nedeniyle öldü. Postoperatif uyandırma odasında, altında talaş olmayan kafeslerde uyandırma işlemi sırasında düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan grup 3'teki ratların hepsinin karın bölgesindeki suture edilen insizyon hattından ve vajinasından sızıntı şeklinde kanama olduğu izlendi. Grup 3'te bulunan ratlara postoperatif dönemde dehidratasyonu önlemek amacıyla erken dönemde cilt altına 5 cc serum fizyolojik enjekte edildi. Postoperatif 1. gün cilt altı 5 cc serum fizyolojik enjeksiyon işlemi tekrarlandı fakat postoperatif 1. gün 1 rat dehidratasyon nedeniyle öldü. Grup 4'te kayıp olmadı fakat grup 5'te 1 tane rat postoperatif 3. gün kaybedildi, otopsi ile ölüm nedeni bulunamadı (Resim 11).

Cerrahi uygulamalar steril bir ortamda ve mikrocerrahi prosedürle mikroskop altında yapıldı. Birinci ve ikinci laparatomiler aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi.



Resim 6. Steril operasyon için povidon iyot ile temizlik.



Resim 7. Uterin horn orta kısmının antimezenterik ön yüzüne açılan insizyon.

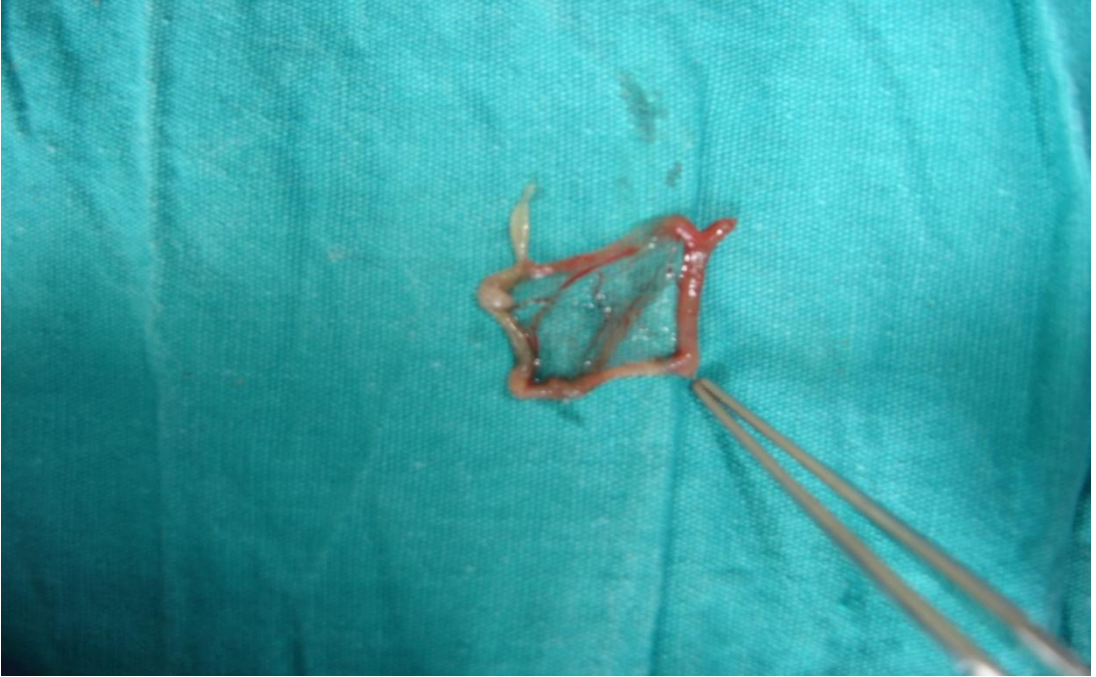


Resim 8. Gebelik ürünlerinin uterustan dışarı çıkarılması ve fetus.





Resim 9. Uterus içerisi boşaltıldıktan sonra n yzn primer onarılması.



Resim 10. Amnion membranının hazırlanması.



Resim 11. Grup 3 düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması sonrası ratda oluşan vajinal kanama.

Ratlara postoperatif dördüncü saatten itibaren standart laboratuvar yemi ve su verilmeye başlandı. Ratlar postoperatif 3. haftada 100 mg/kg Thiopentalin intrakardiak enjeksiyonu yöntemi ile sakrifiye edildi. İnsizyon hattına zarar vermemek amacıyla cilt fasya üzerinden dekole edildi ve bilateral subkostal insizyon ile karın ön duvarı, tam kat, açıklığı yukarı bakan U biçiminde açıldı. Karın içi organlar ile uterin horn ön yüzü arasındaki yapışıklıklar tüm denekler için makroskopik olarak Nair'in yapışıklık skora sistemiyle modifiye şekli ile çift kör olarak skorlandı ( Tablo 1).

**Tablo 1. 'Nair' Modifiye makroskopik adezyon klasifikasyonu.**

<b>Grade 0</b>	Adezyon yok <i>Belirgin olmayan adezyon</i>
<b>Grade 1</b>	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında tek bir adezif bant
<b>Grade 2</b>	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında iki adezif bant
<b>Grade 3</b>	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında ikiden fazla adezif bant veya batın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal anslara yapışıklık <i>Belirgin adezyon</i>
<b>Grade 4</b>	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında kalın ve kompleks adezif bant yada viseranın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

### 3.3. Histopatolojik inceleme

Makroskopik değerlendirmeyi takiben adezyon gelişen ratlarda, adezyon bant ile birlikte etkilenen organlar da eksize edilirken, adezyon gelişmeyenlerde uterin hornun tüm katlarını içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksizyon yapıldı. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fikse edildi. Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara gömüldü. Beş mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. İncelemeyi yapan patolog piyeslerin hangi gruptan alındığını bilmiyordu. Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler Zühlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmenin modifiye edilmiş skorlama sistemine tabi tutuldular (Tablo 2) (206, 207).

**Tablo 2. ‘Zühlke’ Modifiye mikroskopik adezyon klasifikasyonu.**

<b>Grade 0</b>	Yapışıklık yok, dokular arası reaksiyon oluşmamış
<b>Grade 1</b>	Zayıf konnektif doku, nadir hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibrilleri
<b>Grade 2</b>	Hücreler ve kapiller damarların az olduğu konnektif doku
<b>Grade 3</b>	Daha kalın konnektif doku, yoğun hücreler, daha yoğun ve kalın cidarlı damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri, nadir kollajen lifleri
<b>Grade 4</b>	Kalın veya nodüler granülasyon dokusu, yoğun kollojen lif ve düz kas lifleri

### 3.4.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken incelemeler için tanımlayıcı istatistiksel metot olan frekans sayımı ve yüzde kullanılmıştır. Makroskopik ve mikroskopik sonuçlara ANOVA testi uygulanmıştır. Makroskopik ve mikroskopik değerlere ANOVA testi sonrasında Post Hoc TUKEY çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır ve sonuçlar tablolar verilerek değerlendirilmiştir (Tablo 3-9).

\*: İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ )

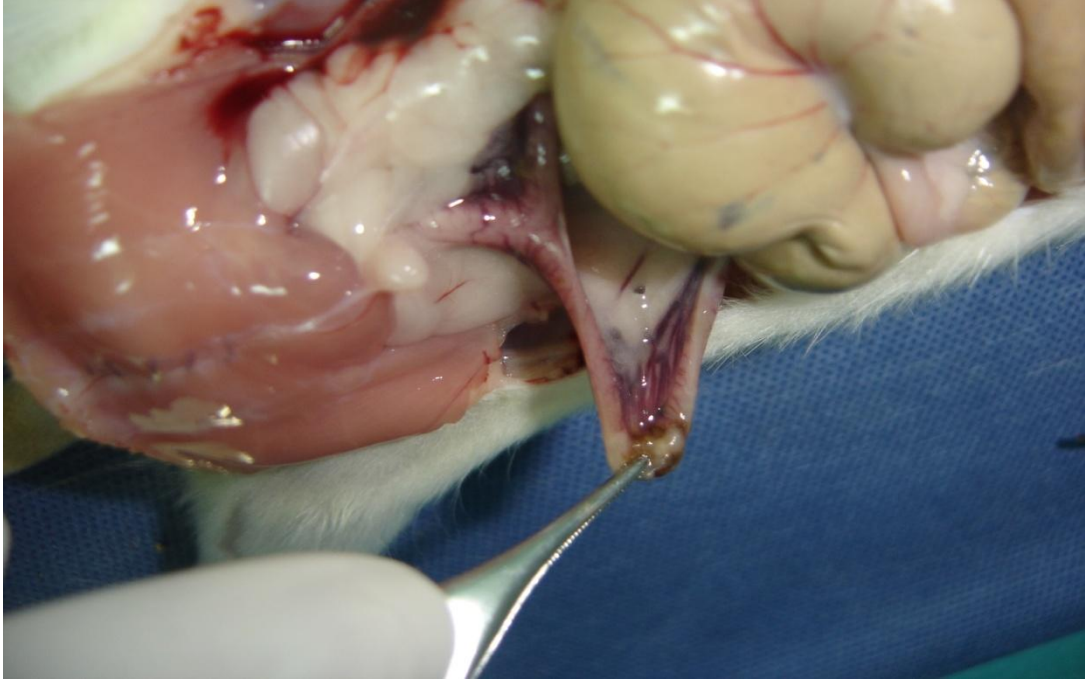
#### 4. BULGULAR

Makroskopik adezyon skorlaması Nair tarafından kullanılan skorlama sistemi modifiye edilerek değerlendirildi (Tablo 3) (Resimler 12-16).

Tablo 3. Gruplara göre makroskopik adezyon skorlaması.

<b>Denek</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Metilen M.</b>	<b>DMAH</b>	<b>Seprafilm</b>	<b>Amnion</b>
<b>1</b>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 2</i>
<b>2</b>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 0</i>
<b>3</b>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 4</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 3</i>
<b>4</b>	<i>Grade 4</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 4</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 1</i>
<b>5</b>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 3</i>
<b>6</b>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 1</i>
<b>7</b>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 2</i>
<b>8</b>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 4</i>	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 0</i>



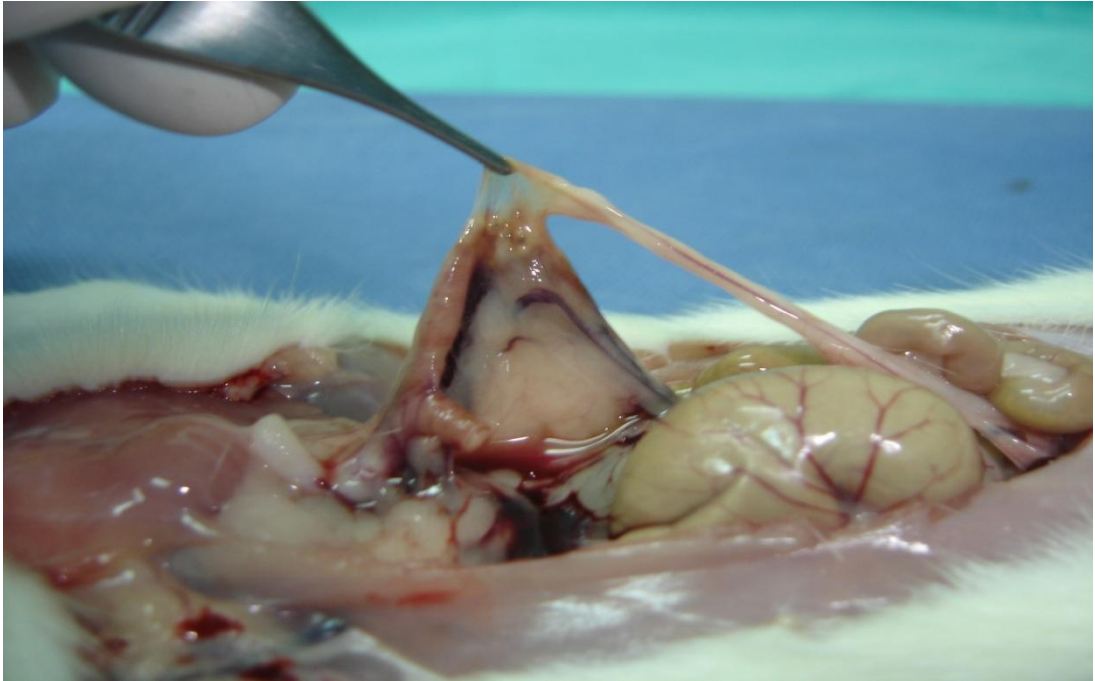


Resim 12. Grade 0 adezyon olan denek (Grup 5: Amnion membran grubu).

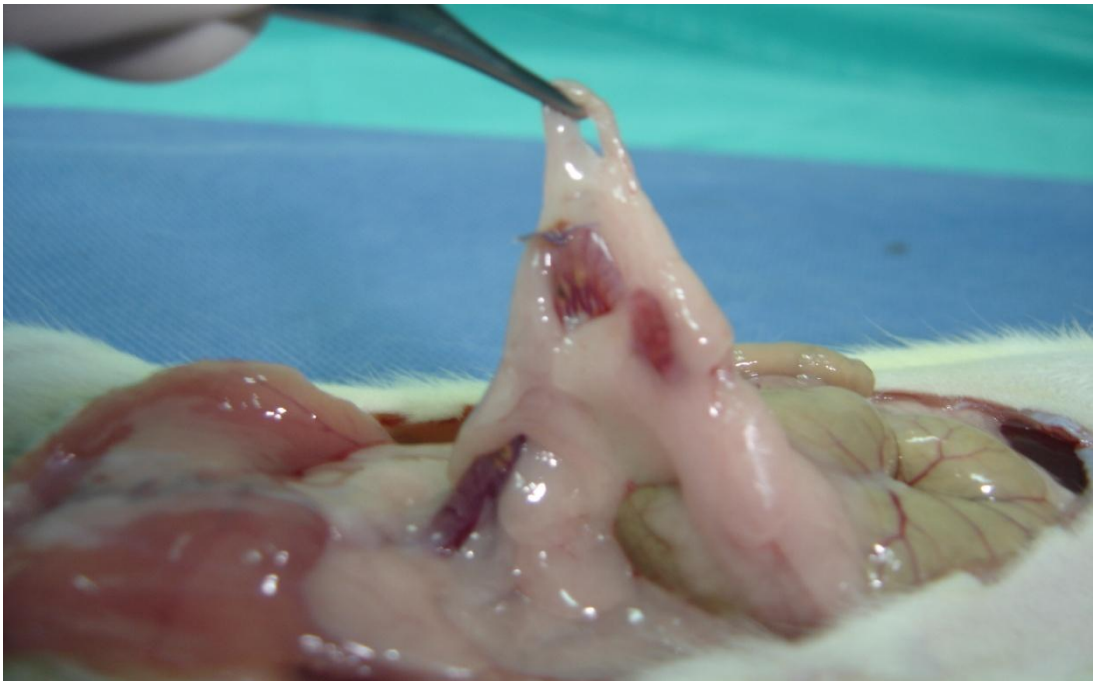


Resim 13. Grade 1 adezyon olan denek (Grup 4: Seprafilm® grubu).





Resim 14. Grade 2 adezyon olan denek (Grup 3: Metilen mavisi grubu).



Resim 15. Grade 3 adezyon olan denek (Grup 3: Clexane® grubu).



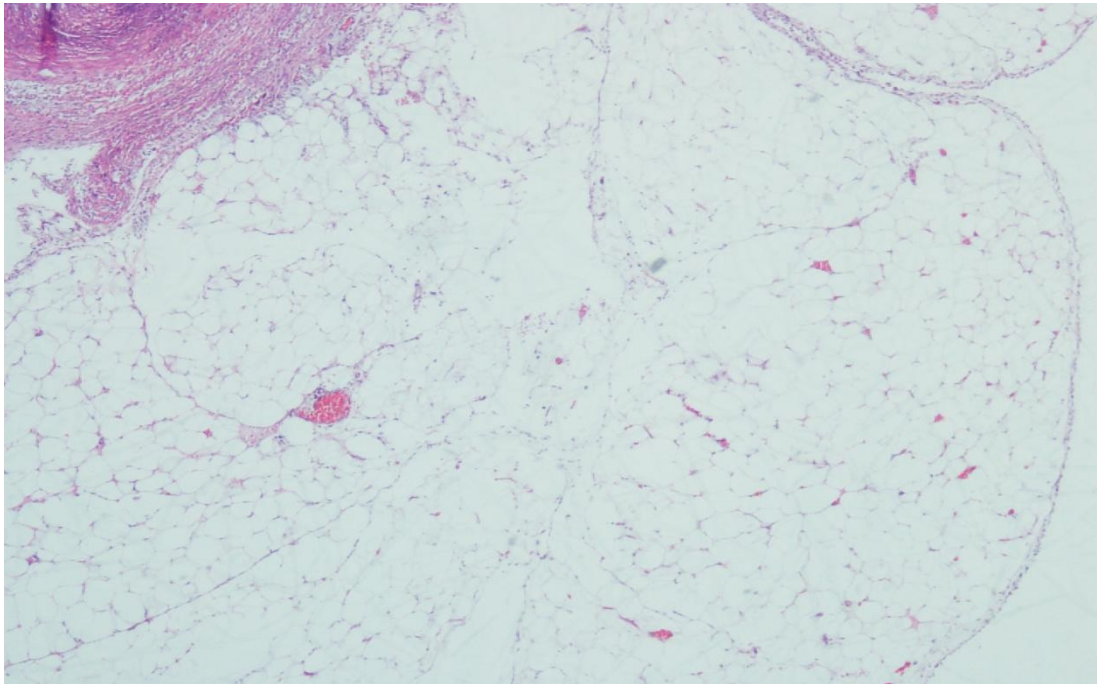
Resim 16. Grade 4 adezyon olan denek (Grup 4: Sezaryen kontrol grubu).

#### 4.1. Patoloji

Histopatolojik değerlendirmede Zühlke adezyon sınıflandırması kullanılarak modifiye şekilde değerlendirildi (Tablo 4) (Resim: 16-20).

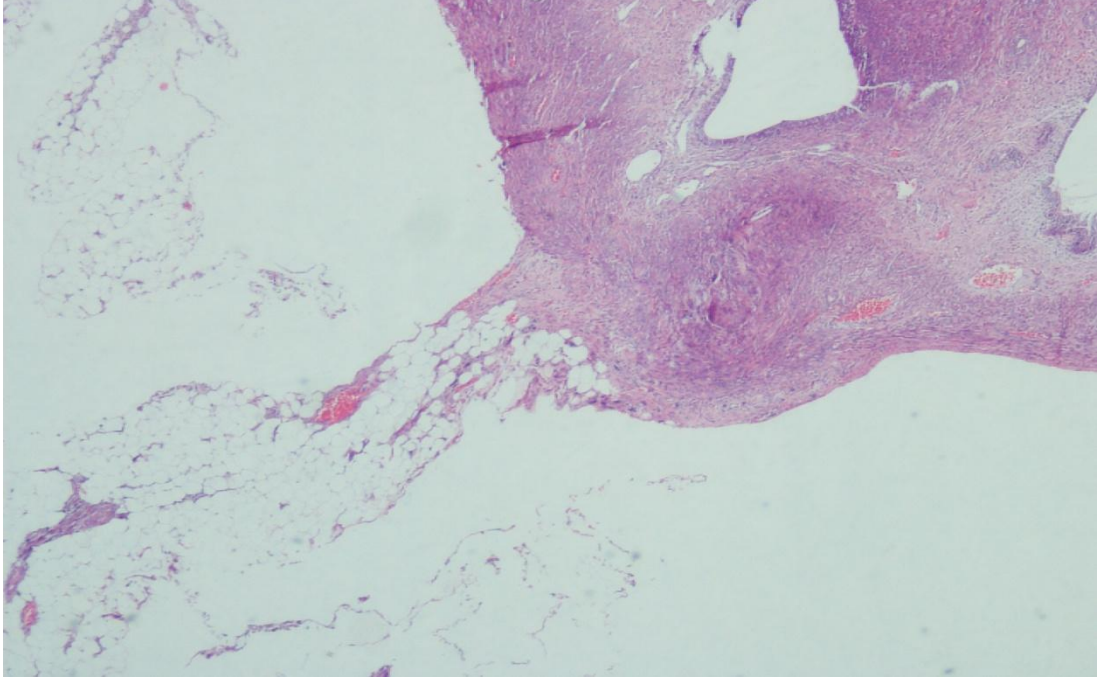
Tablo 4. Gruplara göre mikroskopik adezyon skorlaması.

Denek	Kontrol	Metilen M.	DMAH	Seprafilm	Amnion
1	Grade 3	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2
2	Grade 1	Grade 3	Grade 3	Grade 2	Grade 1
3	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 3	Grade 3
4	Grade 3	Grade 2	Grade 4	Grade 1	Grade 0
5	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 2	Grade 2
6	Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 2	Grade 1
7	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 2
8	Grade 3	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 0

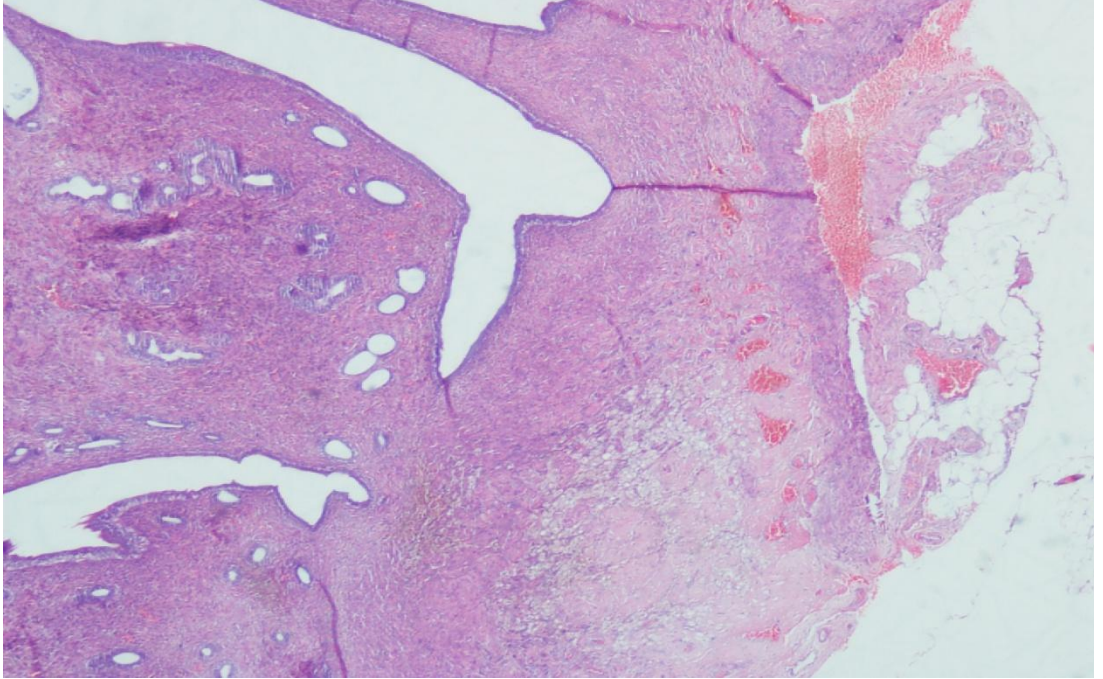


Resim 17. Seprafilm® grubunda histopatolojik görünüm: Grade 1 zayıf konnektif doku, nadir hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibrilleri (HEx40).

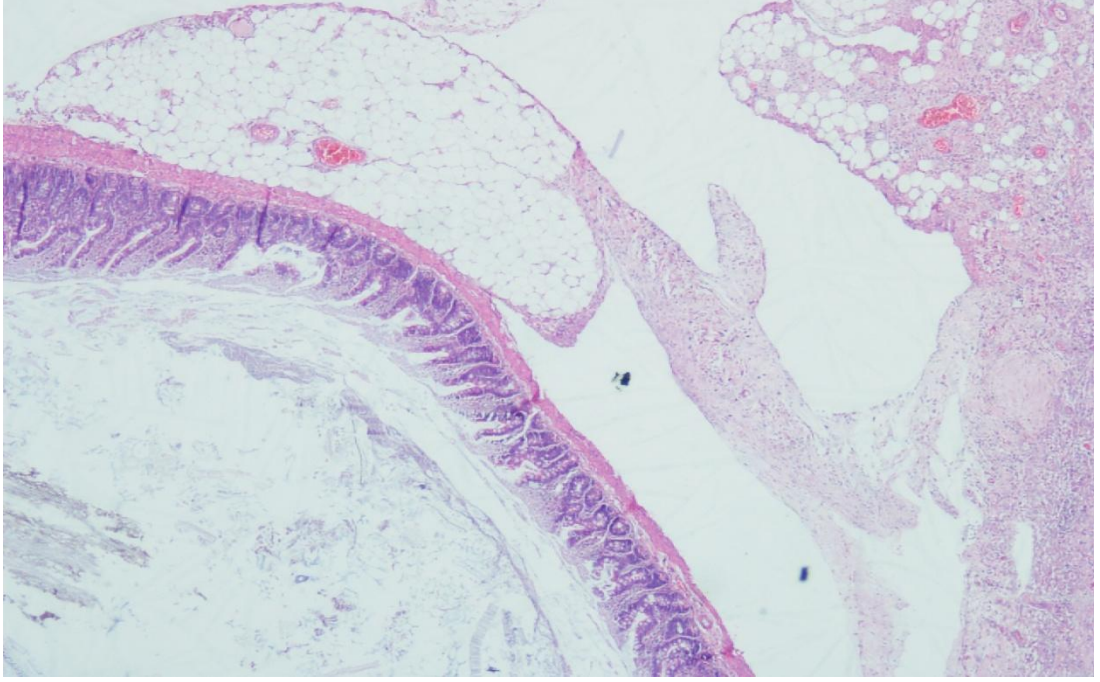




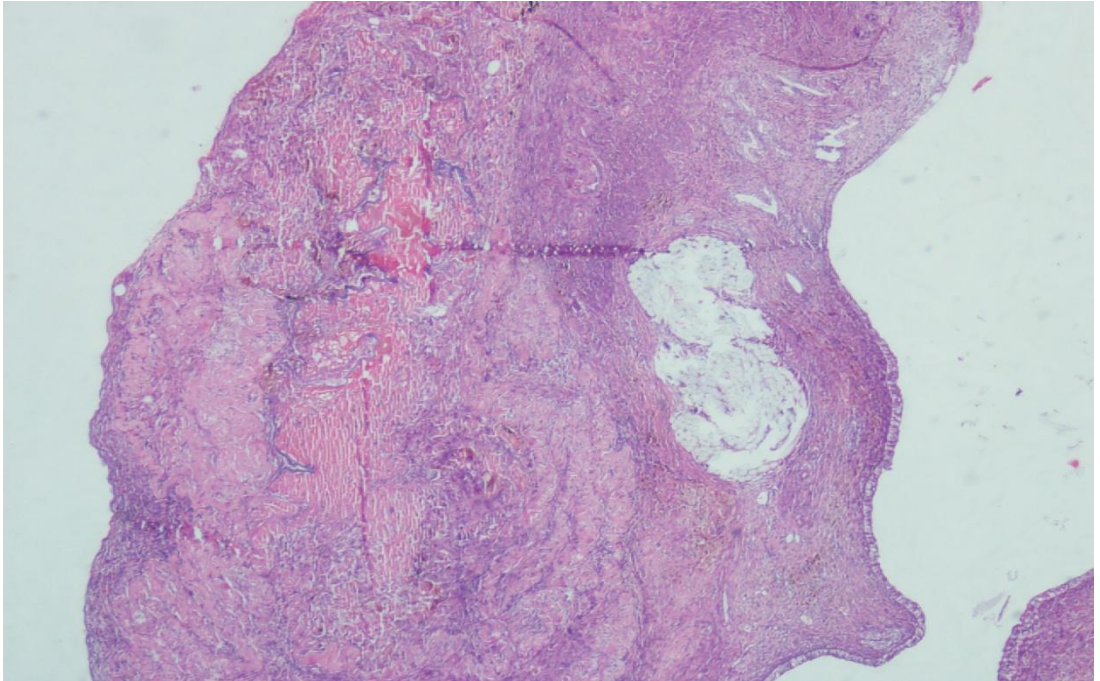
Resim 18. Kontrol grubunda histopatolojik görünüm: Grade 2 hücreler ve kapiller damarların az olduğu konnektif doku (HEx40).



Resim 19. Metilen mavisi grubunda histopatolojik görünüm: Grade 3 Daha kalın konnektif doku, yoğun hücreler, daha yoğun ve kalın cidarlı damarlar (HEx40).

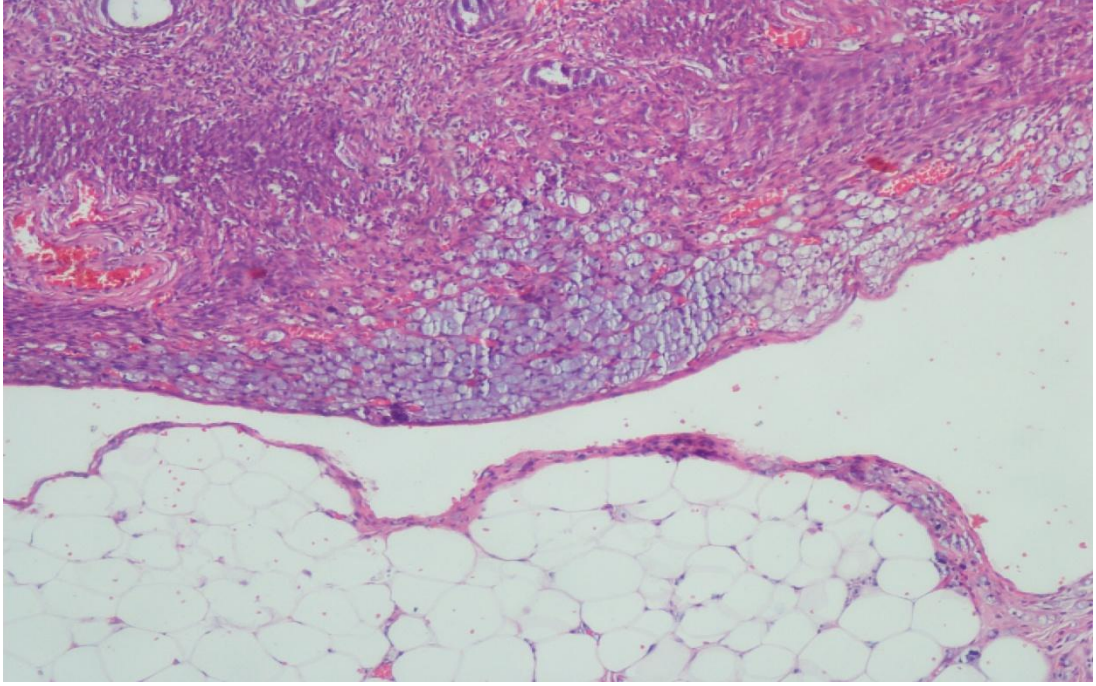


Resim 20. Clexane® grubunda histopatolojik görünüm: Grade 4 Kalın veya nodüler granülasyon dokusu ve komşu organ ile adezyon (HEx40).



Resim 21. Amnion membran grubunda histopatolojik görünüm: Grade 0 yapışıklık yok, dokular arası reaksiyon oluşmamış (HEx40).





Resim 22. Amnion membran grubunda histopatolojik görünüm: Grade 0 Yapışıklık yok, müsin içeren makrofaj toplulukları (müsifaj) (HEx100).

#### **A- Makroskopik Adezyon Değerlendirmesi**

Makroskopik adezyon açısından inceleme sonucunda; sadece sezaryen yapılan kontrol grubunda; 4 (%50) denek 2 skoru, 3 (%37,5) denek 3 skoru ve 1 (%12,5) denek ise 4 skoru göstermiştir. Metilen mavisi grubunda; 6 (%75) denek 2 skoru, 2 (%25) denek 3 skoru göstermiştir. Bu grupta sadece skor 2 ve skor 3 tespit edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin grubunda; 4 (%50) denek 2 skoru , 3 (%37,5) denek 4 skoru ve 1 (%12,5) denek 3 skoru göstermiştir. Seprafilm® grubunda; 3 (%37,5) denek 1 skoru, 3 (%37,5) denek 3 skoru ve 2 (%25) denek 2 skoru göstermiştir. Amnion membran grubunda; 2 (%25) denek 0 skoru, 2 (%25) denek 1 skoru, 2 (%25) denek 2 skoru ve 2 (%25) denek 3 skoru göstermiştir. Grupların dağılımı Tablo 5’de bulunmaktadır.

Tablo 5. Makroskopik Değerlendirme Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı.

MAKROSKOPİ	GRUP					TOPLAM
	Kontrol	Metilen	DMAH	Seprafilm	Amnion	
0 Adezyon yok	-	-	-	-	2 (%25)	2
1 Tek bir adezif bant	-	-	-	3 (%37,5)	2 (%25)	5
2 İki adezif bant	4 (%50)	6 (%75)	4 (%50)	2 (%25)	2 (%25)	18
3 Belirgin Adezyon	3 (%37,5)	2 (%25)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	11
4 Kompleks Adezyon	1 (%12,5)	-	3 (%37,5)	-	-	4
<b>TOPLAM</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>40</b>

Grupların makroskopik adezyon skorları açısından ikili karşılaştırmaları sonucunda adezyon bariyeri kullanılan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olup, bazı gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

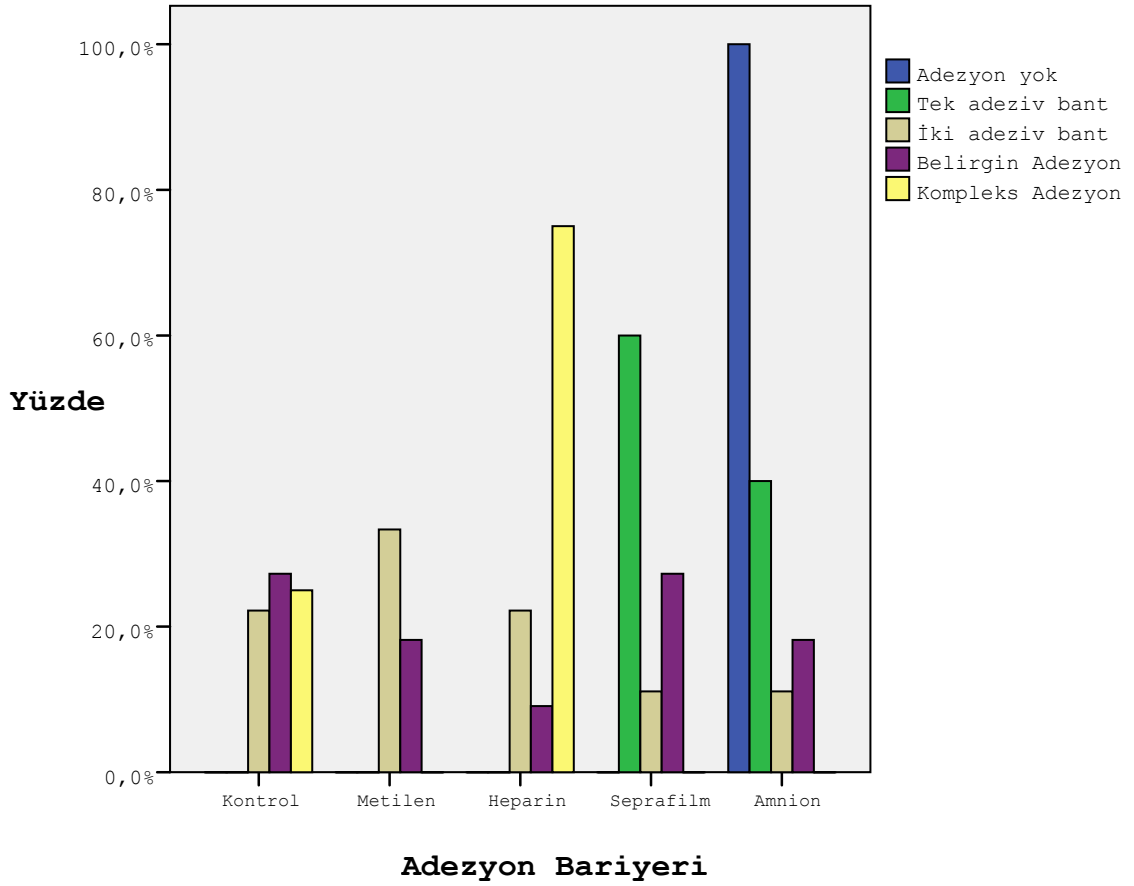
Amnion membran grubu ile düşük molekül ağırlıklı heparin grubu makroskopik adezyon skorları açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Amnion membran grubu ile kontrol grubu, metilen mavisi grubu ve seprafilm grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Amnion membran grubu makroskopik adezyon incelemesi açısından diğer gruplardan farklı bulunamamış olup, düşük molekül ağırlıklı heparin grubundan farklı olan grup olarak bulunmuştur.

Grupların makroskopik adezyon skorları açısından kendi içlerinde gösterdikleri istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 6'de ve dağılım Grafik 1'de bulunmaktadır.

Tablo 6. Makroskopik Adezyon Açısından Grupların İstatistiksel Karşılaştırmaları ve p değerleri.

	Metilen	DMAH	Seprafilm	Amnion
Kontrol	0,918	0,980	0,637	0,113
Metilen	-	0,637	0,980	0,465
DMAH	0,637	-	0,312	0,032*
Seprafilm	0,980	0,312	-	0,799
Amnion	0,465	0,032*	0,799	-

\* : İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ )



Grafik 1. Makroskopik Açısından Adezyon Bariyerlerinin Gruplara Göre Dağılım Yüzdeilerinin Grafiği.



### B- Mikroskopik Adezyon Değerlendirmesi

Mikroskopik adezyon açısından inceleme sonucunda; kontrol grubunda; 4 (%50) denek 3 skoru, 3 (%37,5) denek 2 skoru ve 1 (%12,5) denek ise 1 skoru göstermiştir. Metilen mavisi grubunda; 5 (%62,5) denek 3 skoru, 3 (%37,5) denek 2 skoru göstermiştir. Bu grupta sadece skor 2 ve skor 3 tespit edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin grubunda; 4 (%50) denek 3 skoru , 3 (%37,5) denek 2 skoru ve 1 (%12,5) denek 4 skoru göstermiştir. Seprafilm® grubunda; 4 (%50) denek 2 skoru, 3 (%37,5) denek 1 skoru ve 1 (%12,5) denek 3 skoru göstermiştir. Amnion membran grubunda; 2 (%25) denek 0 skoru, 2 (%25) denek 1 skoru, 3 (%37,5) denek 2 skoru ve 1 (%12,5) denek 3 skoru göstermiştir. Grupların dağılımı Tablo 7’da bulunmaktadır.

Tablo 7. Mikroskopik Değerlendirme Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı.

MİKROSKOPİ	GRUP					TOPLAM
	Kontrol	Metilen	DMAH	Seprafilm	Amnion	
<b>0</b> Reaksiyon yok	-	-	-	-	2 (%25)	2
<b>1</b> Zayıf konnektif doku	1 (%12,5)	-	-	3 (%37,5)	2 (%25)	6
<b>2</b> Hücreler ve kapiller damarlar az	3 (%37,5)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	4 (%50)	3 (%37,5)	16
<b>3</b> Daha kalın konnektif doku, yoğun hücreler	4 (%50)	5 (%62,5)	4 (%50)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	15
<b>4</b> Kalın veya nodüler granülasyon dokusu	-	-	1 (%12,5)	-	-	1
<b>TOPLAM</b>	8	8	8	8	8	40

Grupların mikroskopik adezyon skorları açısından ikili karşılaştırmaları sonucunda adezyon bariyeri kullanılan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olup, bazı gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Adezyon bariyerleri arasında anlamlı fark bulunan gruplarda, amnion membran grubu ile metilen mavisi grubu mikroskopik adezyon skorları açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Amnion membran grubu ile düşük molekül ağırlıklı heparin grubu mikroskopik adezyon skorları açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Amnion membran grubu mikroskopik adezyon incelemesi açısından, Seprafilm® grubundan farklı bulunamamıştır.

Grupların mikroskopik adezyon skorları açısından kendi içlerinde gösterdikleri istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 8'de ve dağılım Grafik 2'de bulunmaktadır.

Tablo 8. Mikroskopik Adezyon Açısından Grupların İstatistiksel Karşılaştırmaları ve p değerleri.

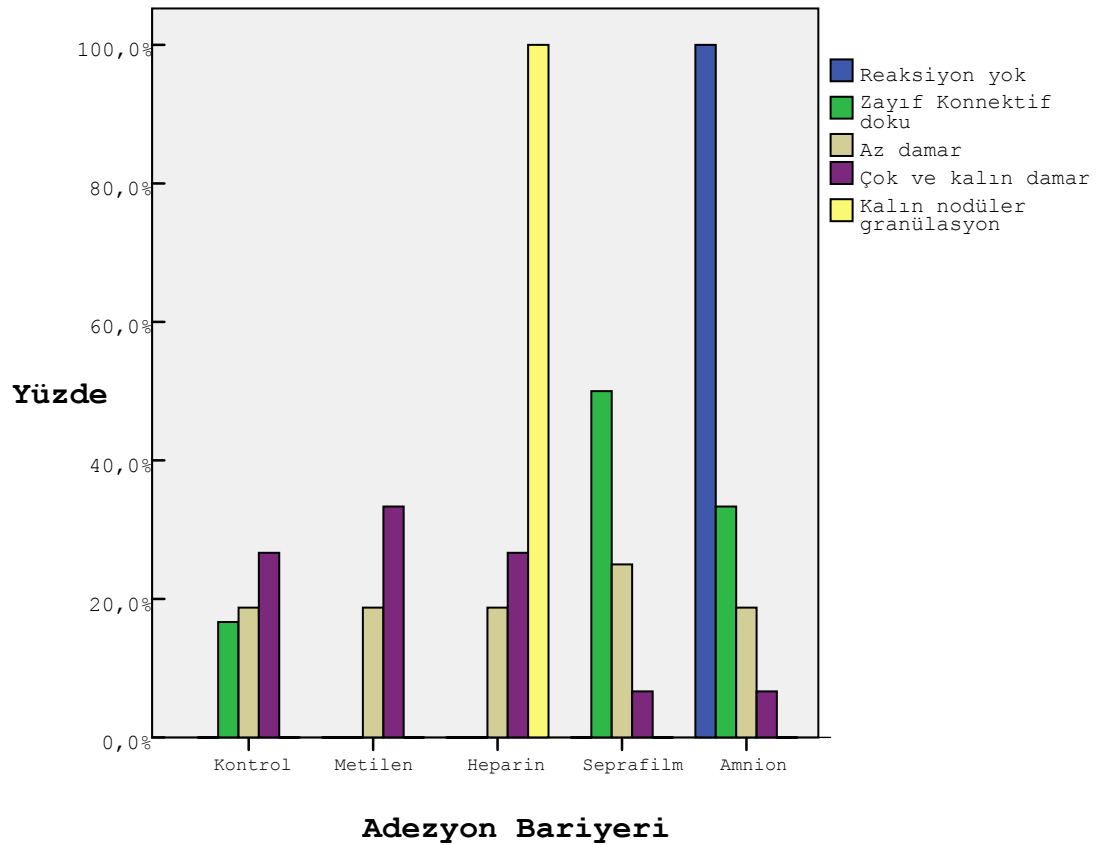
	Metilen	DMAH	Seprafilm	Amnion
Kontrol	0,965	0,864	0,490	0,091
Metilen	-	0,997	0,176	0,020*
DMAH	0,997	-	0,091	0,009*
Seprafilm	0,176	0,091	-	0,864
Amnion	0,020*	0,009*	0,864	-

\* : İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ )

Tablo 9. ANOVA test sonuçları.

		N	Ortalama	Standart Sapma	Sonuç
Mikroskopik Görünüm	Kontrol	8	2,3750	0,74402	KW=12.92 P=0,012 *
	Metilen	8	2,6250	0,51755	
	Heparin	8	2,7500	0,70711	
	Seprafilm	8	1,7500	0,70711	
	Amnion	8	1,3750	1,06066	
Makroskopik Görünüm	Kontrol	8	2,6250	0,74402	KW=7,38 P=0,117
	Metilen	8	2,2500	0,46291	
	Heparin	8	2,8750	0,99103	
	Seprafilm	8	2,0000	0,92582	
	Amnion	8	1,5000	1,19523	

\* :p&lt;0,05 önemli



Grafik 2. Mikroskopik Açıdan Adezyon Bariyerlerinin Gruplara Göre Dağılım Yüzdelerinin Grafiği.

## 5. TARTIŞMA

İntraabdominal adezyon oluşumu, peritoneal hasar ile tetiklenen vasküler geçirgenlik ve fibrinden zengin eksudanın artması ile başlar. Normal şartlar altında bu reaksiyonların sonucu olarak oluşan fibrin, peritoneal mezotelyal plazminojen aktivatörü yolu ile lizise uğramalıdır. Ancak mezotelyal hücrelerin bu özellikleri cerrahi travma, iskemi veya inflamasyonun bir sonucu olarak bozulmaktadır. Ek olarak peritoneal hasar, endotelyal, mezotelyal ve inflamatuvar hücrelerden salınan plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 nin de artışına yol açmaktadır. Bu durum plazminojen aktivatör aktivitesinin azaltılması yolu ile adezyon oluşumunu daha da artırmaktadır (208).

Normal şartlarda fibrinolitik aktiviteye izin verilir ve fibroblast aktivitesi yeniden mezotelyoma oluşması ile sonuçlanır. Ancak cerrahi travmada bulunan iskemik şartlar altında, fibrinolitik aktivite baskılanır ve fibrinin akıcı olmasına yol açar. Fibrin bantları bir kez fibroblastlar ile infiltre edildiğinde, adezyonlar olarak organize olurlar (24). Adezyonun önlenmesi için kurgulanan stratejilerde bu patofizyolojik sürecin değişik basamakları hedef alınır. Bu amaçla antiinflamatuvar ajanlar, antioksidanlar, antikoagülanlar, fibrinolitikler ve biyoemilir fiziksel bariyerler kullanılmıştır (209-213).

Amniyotik membran peritoneal adezyonları engellemesi için avantaj oluşturacak çeşitli özelliklere sahiptir. Fiziksel ajanlar adezyonların önlenmesi için, peritoneal iyileşmenin kritik safhalarında hasarlı yüzeylerin karşı karşıya gelmelerini engellemek amacı ile kullanılırlar. Rat modellerinde bu sürenin yaklaşık 7 gün sürdüğü gösterilmiştir (214).

Bizim çalışmamızda denekler 21. günde sakrifiye edildi. Grup 5 te, yani amniyotik zar içeren gruplarda yapılan histolojik değerlendirmeler, amniyotik zarların serozal yüzeylerle entegre olduklarını ve greft tarafından neovaskülarizasyonun başladığını gösterdi. Amniyotik zarın yer değiştirmeksizin hasarlı yüzey üzerinde kalmasının daha iyi sonuçlar elde edilmesinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Kelekeci ve ark da amniyotik zarın adezyonlar üzerindeki etkisini incelemiştir ve amniyotik zarın konulduğu hasarlı yüzey üzerinden kaydığı

deneklerde adezyon skorlarında kötüleşme olduğunu ve amniyotik zarın hasarlı yüzey üzerinde sabitlenmesi ile daha iyi adezyon skoru sonuçları elde edilebileceğini bildirmektedir (215).

Benzer şekilde Young ve ark da amniyotik zarın kaygan bir yapısı olduğunu belirtmişler ve hasarlı yüzey üzerine 7/0 poliglaktin sütür ile tespit edilmesini önermişlerdir. Ayrıca zarı yerleştirirken maternal tarafın hasara karşı yerleştirilmesi ve fetal tarafında abdominal boşluğa karşı yerleştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (216). Biz, zarın yerleştirilmesi sırasında sütürün gerekli olduğuna katılmamaktayız, çünkü sütür kullanımının kendisinde adezyon oluşumunu tetikleyebilir. Mezenterik kenara yakın yerleştirilmiş amniyotik membran uçları grup 5'teki tüm deneklerde dört köşesinden ince uçlu forseps yardımıyla koterize edilerek tespit edilmiştir ve zarın kayması bu yolla engellenmiştir. Ayrıca maternal tarafın hasara karşı yerleştirilmesinin de çok önemli olduğuna inanmaktayız. Bu şekilde serozal hasarın iyileşmesi artmaktadır ve neovaskülarizasyon iyileşmeye katkı sağlamaktadır. Bizim görüşlerimizin aksine kornea üzerine nakledilen amniyotik membranın neovaskülarizasyonu baskıladığını belirten yayınlar da mevcuttur (217, 218).

İnsan amniyotik zarının antianjiojenik aktivitesi ile ilgili olarak, bazal membranda yerleşik pigment epitel kökenli faktörün korneadaki endotel hücre büyümesini baskılamakta önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (218). Bizim çalışmamızda amniyotik zarın maternal tarafında vaskülarizasyonun arttığı gözlemlenmiş olmakla birlikte, fetal tarafa komşu adezyonların histolojik incelemesinde heparin grubu ve metilen mavisi grubu ile karşılaştırıldığında neovaskülarizasyon baskılanmıştır. Bu durum bize amniyotik membranın uygulandığı yüzeye göre neovaskülarizasyonun da farklılık gösterdiğini düşündürmektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda amnion membranı gebe ratlardan elde edildikten sonra allogreft olarak uterin horn ön yüzüne örtülmek sureti ile adezyon bariyeri olarak kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda makroskopik olarak; amnion membran grubunda; 2 (%25) denek 0 skoru, 2 (%25) denek 1 skoru, 3 (%37,5) denek 2 skoru ve 1 (%12,5) denek 3 skoru göstermiştir. Makroskopik adezyon skoru açısından incelendiğinde kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamış olup, heparin grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Hiyalüronik asit/karboksimetilselüloz (Seprafilm) cerrahide en geniş çapta test edilmiş adezyon önleyici ajandır. Yedi gün içerisinde emilir ve vücuttan 28 günde atılır (219). Sistemik veya spesifik komplikasyonlar bakımından güvenli olduğu pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur (abdominal abse, anastomoz kaçağı, uzamış ileus, yara sepsisi gibi). Bu çalışmalardan bir tanesi abdominal ve pelvik cerrahi yapılan 1791 hastadan oluşmuştur (220). Filmin anastomoz hattının doğrudan üzerine yerleştirilmesi durumunda yüksek anastomoz kaçağı insidansı oluşturabileceği hakkında halen tartışmalar vardır (220). Postoperatif adezyon oluşumunu ve yaygınlığını azaltmakta etkin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Becker ve ark prospektif, randomize, çok merkezli, çift kör bir çalışmada, değerlendirilmesi mümkün olan 175 hasta üzerinde Seprafilm ve kontrol gruplarını karşılaştırmışlardır (221). Hastalar kolektomi ve ilioanal poş prosedürü geçirmişlerdir. Adezyonların insidansı, yaygınlığı ve ciddiyeti laparoskopik olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeyi ilk cerrahiden 8-12 hafta sonra iliostomi kapatılması için yapılan laparoskopide kör bir gözlemci yapmıştır. Seprafilm grubu belirgin derecede daha az adezyon göstermiştir ve var olan adezyonlar daha az ciddiyet göstermiştir (221).

Çalışmamızda da deneysel olarak oluşturulan gebe ratın sezaryen ameliyatı sonrası uterin horn ön yüzüne seprafilm uygulamalarına göre makroskopik ve mikroskopik adezyon oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadığı tespit edildi. Seprafilm ve heparin grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak en fazladır.

Seprafilmin jinekolojik hastalarda kullanımı ile ilgili veriler daha sınırlıdır. Diamon ve ark prospektif randomize kör bir çok merkezli çalışmada, miyomektomi yapılan 127 kadın hastayı Seprafilm ve kontrol gruplarına ayırmıştır. Adezyonların insidansı, ciddiyeti ve yaygınlıkları ilk girişimden ortalama 23 gün sonra ikinci bir laparoskopi ile incelenmiştir. Uterus yüzeyine yapışıklık gösteren alanların ortalama sayısı olarak ölçülen insidans Seprafilm grubunda belirgin olarak daha düşüktür. Ayrıca adezyonların ciddiyeti ve yaygınlığıda yine tedavi grubunda daha azdır (222).

Çalışmamızda mikroskopik adezyon skoru açısından değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak fark daha önemli gösterilmektedir ( $p<0,05$ ). Grupların ikişerli karşılaştırılmaları sonucunda bu farkın, amnion membranı ile heparin grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,009$ ) olmasından kaynaklandığı bulunmuştur.

Düşük molekül ağırlıklı heparin bariyerinin, postoperatif yapışıklığın sıklığı, genişliği ve şiddeti üzerinde önemli azaltmalar yaptığı ve etkili olduğu gösterilmiştir (223, 224). Reid ve ark. over yapışıklıklarına bağlı adezyolizis uygulanan yada over kisti nedeniyle kistektomi uygulanan 40 kadın hastayı inceledikleri prospektif klinik çalışmalarında; bir taraftaki overi TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose ile kapladıktan ve diğer taraftaki overi TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose ile kapladıktan sonra o tarafa heparin solüsyonu sıkıştırdılar (225). Yaptıkları second look laparoskopide TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose +heparin uygulanan tarafta 40 hastanın 21'inde (% 52,5) adezyon tespit etmişler. Sadece TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose kullanılan tarafta 40 hastanın 26' sında (% 65) adezyon tespit etmişler ve TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose kullanımına heparin eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda makroskopik adezyon skorlaması açısından incelendiğinde; amnion membran grubu ile heparin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Heparin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Uygulanan karın cerrahileri sonrası adezyon oluşumunu engellemek için günümüze kadar çok sayıda adezyon önleyici materyal araştırılmış ve araştırılmaya da devam edilmektedir. Açık cerrahide olduğu gibi videoendoskopik cerrahi uygulamalarında da adezyon bariyeri kullanımına ihtiyaç olabilmektedir. Özellikle laparoskopik cerrahi sırasında adezyon bariyerlerinin direkt olarak hasarlı olan yüzeye uygulanımı zordur ve kullanıma uygun fiziksel bariyerler kısıtlıdır.

Bu çalışmada, sezaryen operasyonları sonrasında cerrahi uygulanan bölgeye veya ek cerrahi yapılan alana, annenin gebelik ürünü sonrası çıkan plasental amniyon membranının örtülmesi ile adezyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Amnion membran örtülen alanda oluşan skar dokusu ile özellikle uterus alt segmentteki insizyon bölgesinin kuvvetlendirilmesi planlanmaktadır. Böylece geçirilmiş uterin cerrahi sonrası annenin ilerleyen yıllarda normal doğum yapma isteği giderek artırılmaya çalışılmıştır. Sezaryen operasyonu sonrası vajinal doğum indüksiyonunda intrapartum ve postpartum komplikasyonların daha az olacağı düşünülmektedir.

Karşılaştırmalı çalışmamızda makroskopik adezyon skorlaması ve mikroskopik adezyon skorlaması açısından “Amnion Membranı” ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat amnion membranı ile diğer adezyon bariyerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Özellikle düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının, hem makroskopik hemde mikroskopik skorlar sonucunda adezyonu artırdığı saptanmıştır. Püskürtmeli olarak uygulanan metilen mavisinin kontrol grubuna göre adezyonları artırmadığı fakat amnion membranı ile karşılaştırıldığında amnion membran bariyerinin daha üstün olduğu izlenmiştir.

Amnion membranının uygulandığı yüzeye sıkı bir şekilde yapıştığı, kalın kollajen ve fibrin dokusu oluşturduğu izlenmiştir. Bu etkisinden yararlanılarak uterin cerrahi uygulanan yada sezaryen operasyonu geçirmiş hastalarda insizyon üzerine amnion membranı örtterek dokunun daha kuvvetli ve sağlam iyileşebileceği sonucu çıkarılmıştır. Amnion membranını direkt olarak hasarlanmış yüzeye uygulamanın

adezyonları önlemede etkisinin olmadığı gözlenmiş olup, günümüzde güvenli, kolay uygulanabilir bir materyal olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Genel olarak postoperatif adezyonlar hayat kalitesi ve sağlık harcamalarına büyük etkileri olan ciddi bir sağlık sorunudur. Pudrasız eldiven kullanımı, gereksiz peritoneal diseksiyonun önüne geçilmesi, bağırsak içeriğinin veya safra taşlarının saçılımının önlenmesi ve geride bırakılan cerrahi materyal miktarının mümkün olduğunca az tutulması gibi genel intraoperatif teknikler, adezyon riskini azaltabilirler ve her hasta için uygulanmalıdırlar. Mümkün olan durumlarda laparoskopik teknikler seçilmelidir. Sonuç olarak amniyon membran uygulaması teknik kritik bir öneme sahiptir ve bu durum tedaviyi zorlaştırmaktadır. Yüksek riskli işlemlerde biyoemilir mekanik bariyerlerin kullanımı daha ön planda yer almalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1-Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18: 260–73.
- 2-J. PY Cheung, H. HL Tsang, J. JC Cheung, H. HY Yu, G. KK Leung and W. Lun Law, Adjuvant Therapy for the Reduction of Postoperative Intra-abdominal Adhesion Formation, Review Article. *Asian journal of surgery* vol 32 • no 3 • july 2009: 181-2.
- 3-Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility (Review), *The Cochrane Library* 2008, Issue 1: 2-15.
- 4-DiamondMP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, et al. Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertility & Sterility* 1991;55(2):389–94.
- 5-diZeregaGS. Contemporary adhesion prevention. *Fertility&Sterility* 1994;61(2):219–35.
- 6-Pijlman, B.M., Dörr, P.J., Brommer, E.J.P. and Vemer, H.M. (1994) Prevention of adhesions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 53, 155-163.
- 7-Bakkum, E.A., Trimbos, J.B. and Trimbos-Kemper, T.C.M. (1996) Postsurgical adhesion formation and prevention – recent developments. *Reprod. Med. Rev.*, 5, 1-13.
- 8-diZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:10–6.
- 9-Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006;132:3–12.
- 10-Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:32–9.

- 11-Tulandi T, Murray C, Guralnick M: Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213–215.
- 12-Krebs HB, Goplerud DR: Mechanical intestinal obstruction in patients with gynecologic disease: A review of 368 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:577–583.
- 13-Monk BJ, Solh S, Schuricht LC, et al: Adhesion- related complications of radical hysterectomy (abstract). *Proc 24th Annu Meet of the Felix Rutledge Society, Laguna Beach, June, 1993.*
- 14-Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, et al: Gastrointestinal complications associated with pelvic exenteration. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:325–332.
- 15-Markman M, Jones W, Lewis JL Jr, et al: Impact of laparotomy finding of significant intra-abdominal adhesions on the surgically defined complete response rate to subsequent salvage intraperitoneal chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:163–165.
- 16-Luciano AA: Prevention of postoperative adhesions; in Nezhat CR, Berger GS, Nezhat FR, et al. (eds): *Endometriosis: Advanced Management and Surgical Techniques*. New York, Springer, 1995, pp 193–199.
- 17-Luijendijk RW, de Lange DCD, Wauters CCAP, et al: Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996;223:242–248.
- 18-di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:10–16.
- 19-Mahadevan MM, Wiseman D, Leader A, et al: The effects of ovarian adhesive disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985;44:489–492.
- 20-Molloy D, Martin M, Speirs A, et al: Performance of patients with a ‘frozen pelvis’ in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987; 47:450–455.

21-Mecke H, Semm K, Freys I, et al: Incidence of adhesions in the pelvis after pelviscopic operative treatment of tubal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1985;28:202–204.

22-Duffy DM, di Zerega GS: Adhesion controversies: Pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996;41:19–26.

23-Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, et al: Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1984;64:672–674.

24-Punch MR, Roth RS: Adhesions and chronic pain: An overview of pain and a discussion of adhesions and pelvic pain. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:101–120.

25-Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107–122.

26-Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991;55:700–704.

27-Luciano AA, Maier DB, Koch EI, et al: A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol* 1989;74:220–224.

28-Diamond MP, Daniell JF, Feste J, et al: Adhesion reformation and de novo adhesion formation following reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987;47:864–866.

29-Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, et al: Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertil Steril* 1990;53:1008–1011.

30-Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, et al: Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: A randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991;55:911–915.

31-Nezhat CR, Nezhat FR, Silfen SL, et al: Laparoscopic myomectomy. *Int J Fertil* 1991;36: 275–280.

- 32-Hasson HM, Rotman C, Rana N, et al: Laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:884–888.
- 33-De Cherney AH, di Zerega 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.
- 34-di Zerega GS: The peritoneum: Postsurgical repair and adhesion formation; in Rock JA, Murphy AA, Jones HW (eds): *Female Reproductive Surgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 2–18.
- 35-Rodgers KE, di Zerega GS: Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 1993;6:9–23.
- 36-Menzies D: Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu Surg* 1992; 24:27–45.
- 37-Holmdahl L: The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:24–31.
- 38-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.
- 39-Ryan G, Grobety J, Majino G: Postoperative peritoneal adhesions: A study of mechanisms. *Am J Pathol* 1971;65:117–148.
- 40-Buckman R Jr, Buckman P, Hufnagel H, et al: A physiologic basis for the adhesion free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976;21:67–76.
- 41-di Zerega GS: Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219–235.
- 42-Parker MC, Ellis H, Moran BJ, et al. Postoperative adhesions: tenyear follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:822–30.
- 43-Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18:898 –906.

- 44-Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis* 2005;7:551–8.
- 45-Stewart RM, Page CP, Brender J, et al. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction. A cohort study. *Am J Surg* 1987;154:643–7.
- 46- Barkan H, Webster S, Ozeran S. Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. *Am J Surg* 1995;170:361–5.
- 47-Fevang BT, Fevang J, Lie SA, et al. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. *Ann Surg* 2004;240: 193–201.
- 48-Duron JJ, Silva NJ, du Montcel ST, et al. Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: a multicenter prospective study. *Ann Surg* 2006; 244:750 –7.
- 49-Y.C.Cheong, S.M.Laird, T.C.Li, J.B.Shelton, W.L.Ledger and I.D.Cooke. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update*, Vol.7, No.6 pp. 556-566, 2001.
- 50-Raftery, A. (1973) Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electronmicroscopical study. *Br. J. Surg.*, 60, 969-975.
- 51- Douvdevani, A., Raport, J., Konforty, A. et al. (1994) Human peritoneal mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta. *Kidney Int.*, 46, 993-1001.
- 52- Bachus, K., Doty, E. and Haney, A. (1995) Differential effects of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha, indomethacin, hydrocortisone, and macrophage co-culture on the proliferation of human fibroblasts and peritoneal mesothelial cells. *J. Soc. Gynecol. Invest.*, 2, 636-642.
- 53- Offner, F., Obrist, P., Stadlmann, S. et al. (1995) IL-6 secretion by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine*, 7, 542-547.

- 54- Arici, A., Tazuke, S., Attar, E. et al. (1996) Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol. Hum. Reprod.*, 2, 40-45.
- 55- Berborowicz, A., Rodela, H., Karon, J. et al. (1997) In vitro stimulation of the effect of peritoneal dialysis solution on mesothelial cells. *Am. J. Kidney Dis.*, 29, 404-449.
- 56- van Hinsburgh, V., Kooistra, T., Scheffer, M. et al. (1990) Characterisation and fibrinolytic properties of human omental tissue mesothelial cells. Comparison with endothelial cells. *Blood*, 75, 1490-1497.
- 57- Sitter, T., Spannagl, M., Schiffel, H. et al. (1995) Imbalance between intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during peritonitis of CAPD patients: the role of mesothelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 677- 683.
- 58- Liberek, T., Topley, N., Luttmann, W. et al. (1996) Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells: role of intercellular adhesion molecule-1. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 7, 208-217.
- 59- Yung, S., Coles, G. and Davies, M. (1996) IL-1 beta, a major stimulator of hyaluronan synthesis in vitro of human peritoneal mesothelial cells:relevance to peritonitis in CAPD. *Kidney Int.*, 50, 1337-1343.
- 60- Topley, N., Peterson, M., Mackenzie, R. et al. (1994) Human peritoneal mesothelial cell prostaglandin synthesis: induction of cyclooxygenase mRNA by peritoneal macrophage derived cytokines. *Kidney Int.*, 46, 900-909.
- 61- Padilla, S., Galle, P., Ellegood, J. et al. (1986) Plasminogen in peritoneal fluid: possible nonsteroidal indicator of ovulation. *Fertil. Steril.*, 46, 1071-1076.
- 62- Koninckx, P., Renaer, M. and Brosens, I. (1980) Origin of peritoneal fluid in women: an ovarian exudation product. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 87, 177-183.
- 63- Drake, T., Metz, S., Grunert, G. et al. (1980) Peritoneal fluid volume in endometriosis. *Fertil. Steril.*, 34, 280-281.



- 64- Florio, P., Luis, S., Vigano, P. et al. (1998) Healthy women and patients with endometriosis show high concentrations of inhibin A, inhibin B, and activin A in peritoneal fluid throughout the menstrual cycle. *Hum. Reprod.*, 13, 2606-2611.
- 65- Boukaert, P., Van Wersch, J. and Schellekens, L. (1984) Haemostatic and fibrinolytic properties of peritoneal fluid in the menstrual cycle. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 91, 256-259.
- 66- Dorr, P., Dooijewaard, G. and Vemer, H. (1993) Parameters of fibrinolysis in peritoneal fluid and plasma in different stages of the menstrual cycle. *Thromb. Haem.*, 70, 873-875.
- 67- Haney, A. (1999) Peritoneal fluid. In DiZerega, G. (ed.), *Peritoneal Surgery*. Springer-Verlag, New York, pp. 39-49.
- 68- Syrop, C. and Halme, J. (1987) Cyclic changes of peritoneal fluid parameters in normal and infertile patients. *Obstet. Gynecol.*, 69, 416-418.
- 69- Olive, D., Haney, A. and Weinberg, J. (1987) The nature of exudate associated with infertility: peritoneal fluid and serum lysozyme. *Fertil. Steril.*, 48, 802-806.
- 70- diZerega, G.S. (1990) The peritoneum and its response to surgical injury. In diZerega, G.S., Malinak, L., Diamond, M. and Linsky, C. (eds), *Treatment of Post Surgical Adhesions*. Wiley-Liss, New York, pp. 166-171.
- 71- Haney, A. (2000) Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertil. Steril.*, 73, 988-995.
- 72- Ellis, H. (1962) The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. *Br. J. Surg.*, 50, 10-16.
- 73- Haney, A. and Doty, S. (1994) The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil. Steril.*, 61, 767-775.

- 74- Milligan, D. and Raftery, A. (1974) Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesion: a light and electron microscopical study. *Br. J. Surg.*, 61, 270-280.
- 75- Kligman, I., Drachenberg, C., Papadimitriou, J. et al. (1993) Immunohistochemical demonstration of nerve fibres in pelvic adhesions. *Obstet. Gynecol.*, 82, 566-568.
- 76- Tulandi, T., Chen, M., Al-Took, S. et al. (1998) A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstet. Gynecol.*, 92, 766-768.
- 77- Jones, P. and Werb, Z. (1980) Degradation of connective tissue matrices by macrophages. III. Influence of matrix composition on proteolysis of glycoprotein, elastin and collagen by macrophages in culture. *J. Exp. Med.*, 152, 1527-1536.
- 78- van de Poll, T., Levi, M., Buller, H. et al. (1991) Fibrinolytic response to tumour necrosis factor in healthy subjects. *J. Exp. Med.*, 175, 729-732.
- 79- Porter, J., McGregor, G., Mullen, D. et al. (1969) Fibrinolytic activity of the mesothelial surfaces. *Surg. Forum*, 20, 80-82.
- 80- Raftery, A. (1979) Regeneration of the peritoneum: a fibrinolytic study. *J. Anat.*, 129, 659-664.
- 81- Pattinson, H., Koninckx, P., Brosens, I. et al. (1981) Clotting and fibrinolytic activities in peritoneal fluid. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 88, 160-166.
- 82- Batzofin, J., Holmes, S., Gibbons, W. et al. (1985) Peritoneal fluid plasminogen activator activity in endometriosis and pelvic adhesive disease. *Fertil. Steril.*, 44, 277-279.
- 83- Pugatch, E. and Poole, J. (1969) Inhibitor of fibrinolysis from mesothelium. *Nature*, 221, 269-270.
- 84- Holmdahl, L., Falkenberg, M., Ivarsson, M. et al. (1997) Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *A.P.M.I.S.*, 105, 25-30.

- 85- Hau, T., Payne, W. and Simmons, R. (1979) Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 148, 415-418.
- 86- Raftery, A. (1981b) Method of measuring fibrinolytic activity in a single layer of cells. *J. Clin. Pathol.*, 34, 625-629.
- 87- Thompson, J., Paterson-Brown, S., Harbourne, T. et al. (1989) Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: a possible mechanism of adhesion formation. *Br. J. Surg.*, 76, 382-384.
- 88- Ivarsson, M., Holmdahl, L., Falk, P. et al. (1998) Characterisation and fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 58, 195-203.
- 89- Buckman, R., Buckman, P., Hufnagel, H. et al. (1976) A physiological basis for the adhesion-free healing of deperitonealised surfaces. *J. Surg. Res.*, 21, 67-76.
- 90- Raftery, A. (1981a) The effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. *Eur. Surg. Res.*, 13, 379-401.
- 91- Vipond, M., Whawell, S., Scott-Coombes, D. et al. (1994a) Experimental adhesion prophylaxis with recombinant tissue plasminogen activator. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 76, 412-415.
- 92- Ohtsuka, N. (1980) Study of pathogenesis of adhesions in endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.*, 32, 1758-1766.
- 93- Malick, J. (1982) The etiology of endometriosis. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 81, 407-412.
- 94- Hulboy, D., Rudolph, L. and Matrisian, L. (1997) Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol. Hum. Reprod.*, 3, 27-45.
- 95- Sharpe-Timms, K., Keisier, L.W., McIntush, E.W. et al. (1998a) Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil. Steril.*, 69, 1128-1134.

- 96- Carolien, A., Koks, M., Groothuis, P. et al. (2000) Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in antegradely shed menstruum and peritoneal fluid. *Fertil. Steril.*, 73, 604-612.
- 97- Chegini, N., Zhao, Y. and Kotseos, K. (1998) Comparative analysis of matrix metalloproteinase (MMP-1), tissue inhibitor of MMP (TIMP-1) and MMP/TIMP-1 complex expression in intraperitoneal environment and their relation to adhesion development (abstract). *Fertil. Steril.*, 70 (Suppl.), 26.
- 98- Sharpe-Timms, K., Zimmer, R., Jolliff, W. et al. (1998b) Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil. Steril.*, 69, 916-923.
- 99- Wright, J. and Sharpe-Timms, K. (1995) Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models for adhesion formation and endometriosis. *Fertil. Steril.*, 63, 1094-1100.
- 100- Sato, Y. and Rifkin, D. (1989) Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of latent transforming growth factor-beta-1 like molecule by plasmin during co-culture. *J. Cell Biol.*, 109, 309-315.
- 101- Assoian, R., Fleurdelys, B. and Stevenson, H. (1987) Expression and secretion of type 2 beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 84, 6020-6024.
- 102- Cromack, D., Sporn, M., Roberts, A. et al. (1987) TGF-beta levels in rat wound chambers. *J. Surg. Res.*, 42, 622-628.
- 103- Border, W. and Noble, N. (1994) Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 331, 1286-1289.

- 104- Offner, F., Feichtinger, H., Stadlmann, S. et al. (1996) TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am. J. Pathol.*, 148, 1679-1688.
- 105- Ignatz, R. and Massague, J. (1986) TGF-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J. Biol. Chem.*, 261, 4337-4345.
- 106- Williams, R.S., Rossi, A.M., Chegini, N. et al. (1992) Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J. Surg. Res.*, 52, 65-70.
- 107- Chegini, N., Gold, L., Williams, S. et al. (1994) Localisation of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3 in surgically induced pelvic adhesions in rat. *Obstet. Gynecol.*, 83, 449-454.
- 108- Chegini, N., Rong, H., Bennett, B. et al. (1999) Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J. Soc. Gynecol. Invest.*, 6, 153-157.
- 109- Chegini, N. (1997) The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta) *Eur. J. Surg.*, 577, 17-23.
- 110- Tietze, L., Elbrecht, A., Schauerte, C. et al. (1998) Modulation of pro and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta 1, tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta. *Thromb. Haemost.*, 79, 362-370.
- 111- Chunfeng, M., Tarnuzzer, R. and Chegini, N. (1999) Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor-beta. *Wound Repair Regen.*, 7, 477-485.
- 112- Krause, T., Katz, D., Wheeler, C. et al. (1999) Increased levels of surgical adhesions in TGF-beta1 heterozygous mice. *J. Invest. Surg.*, 12, 31-38.

- 113- Damjanovich, L., Albelda, S., Mette, S. et al. (1992) Distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 6, 197-206.
- 114- Werb, Z., Tremble, P., Behrendtsen, O. et al. (1989) Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression. *J. Cell. Biol.*, 109, 877-889.
- 115- Miyakes, S., Yagita, H., Maruyama, T. et al. (1993) Beta-1 integrin-mediated interaction with extracellular matrix proteins regulates cytokine gene expression in synovial fluid cells of rheumatoid arthritis patients. *J. Exp. Med.*, 177, 863-868.
- 116- Zeillemakerm, A., Mul, F., Hoyneck van Papendrecht, A. et al. (1995) Polarised secretion of interleukin-8 by human mesothelial cells: a role in neutrophil migration. *Immunology*, 84, 227-232.
- 117- Fear, H., Williams, J. and Topley, N. (1997) Staphylococci direct leukocyte recruitment across mesothelium via IL-8 dependent and independent mechanisms. *Kidney Int.*, 52, 1117-1118.
- 118- Gazvani, M., Christmas, S., Quenby, S. et al. (1998) Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to the stage of the disease. *Hum. Reprod.*, 13, 1957-1961.
- 119- Robson, R., Witowski, J., Loetscher, P. et al. (1997) Differential regulation of C-C and C-x-C chemokine synthesis in cytokine-activated human peritoneal mesothelial cells by IFN-gamma. *Kidney Int.*, 52, 1123.
- 120- Brauner, A., Hylander, B. and Wretlind, B. (1993) IL-6 and IL-8 in dialysate and serum from patients on CAPD. *Am. J. Kidney Dis.*, 22, 430-435.
- 121- Brauner, A., Hylander, B. and Wretlind, B. (1996) TNF-alpha, IL-1beta, and IL-1 receptor antagonist in dialysate and serum from patients on CAPD. *Am. J. Kidney Dis.*, 27, 402-408.

- 122- Zemel, D., Koomen, G., Hart, A. et al. (1994) Relationship of TNF-alpha, IL-6 and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in CAPD. *J. Lab. Clin. Med.*, 122, 686-696.
- 123- Lowry, S. (1993) Cytokines mediators of immunity and inflammation. *Arch. Surg.*, 128, 1235-1241.
- 124- Halme, J. (1986) Release of tumour necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 61, 1718-1725.
- 125- Mori, H., Sawairi, M., Nakagawa, M. et al. (1991) Peritoneal fluid IL-1 beta and TNF in patients with benign gynaecological disease. *Am. J. Reprod. Immun.*, 26, 62-67.
- 126- Hirano, T. (1998) IL-6 and its receptor: ten years later. *Int. Rev. Immunol.*, 16, 249-284.
- 127- Bauer, J., Ganter, U., Geiger, T. et al. (1988) Regulation of IL-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte-derived macrophages. *Blood*, 72, 1134-1140.
- 128- Whawell, S., Scott-Coombes, D., Vipond, M. et al. (1994) Tumour necrosis factor mediated release of plasminogen activator inhibitor-1 by human peritoneal mesothelial cells. *Br. J. Surg.*, 81, 214-216.
- 129- Sitter, T., Godde, M., Spannagl, M. et al. (1996) Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: in vivo and in vitro observations. *Fibrinolysis*, 10, 99-104.
- 130- Saba, A.A., Godziachvili, V., Mavani, A.K. et al. (1998) Serum levels of interleukin 1 and tumour necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in human after major abdominal surgery. *Am. Surg.*, 8, 734-737.
- 131- Hershlag, A., Otterness, I., Bliven, M. et al. (1991) The effect of IL-1 on adhesion formation in the rat. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163, 771-774.

- 132- Saba, A., Kaida, A., Godziachvili, V. et al. (1996) Effects of IL-6 and its neutralising antibodies on peritoneal adhesions formation and wound healing. *Am. Surg.*, 62, 569-772.
- 133- Buyalos, R.P., Funari, V.A., Azzizz, R. et al. (1992) Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil. Steril.*, 58, 302-306.
- 134- Holschneider, C., Cristoforoni, P., Ghost, K. et al. (1997) Endogenous versus exogenous IL-10 in post-operative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J. Surg. Res.*, 70, 138-143.
- 135- Badawy SZ, Iskander S: Omental reaction in cases of uterine perforation by the IUCD. *Contraception* 1974;10:73–77.
- 136- Eubanks S, Schauer PR: Laparoscopic surgery; in Sabiston DC, Lyerly HK (eds): *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, ed 15. Philadelphia, Saunders, 1997, pp 801–807.
- 137- Menzies D: Post-operative adhesions: Their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:147–153.
- 138-Suslavich FJ, Turner NA, King PS, et al: Intraabdominal adhesions: Intraoperative US. *Radiology* 1989;172:387–389.
- 139-Monk BJ, Berman ML, Montz FJ: Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1396–1403.
- 140- Menzies D, Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60–63.
- 141- Scovill W: Small bowel obstruction; in Cameron JL (ed): *Current Therapy in Surgery*. St. Louis, Mosby, 1995, pp 100–104.



- 142- Soybel DI: Ileus and bowel obstruction; in Greenfield LJ (ed): *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1997, pp 817–831.
- 143-Ellis H: The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:5–9.
- 144- Stricker B, Blanco J, Fox HE: The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females. *J Am Coll Surg* 1994;178:617–620.
- 145- Wilkins BM, Spitz L: Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. *Br J Surg* 1986;73:762–764.
- 146- Ottinger WL: Small bowel obstruction; in Morris PJ, Malt RA (eds): *Oxford Textbook of Surgery*. New York, Oxford University Press, 1994, pp 961–965.
- 147- Barkan H, Webster S, Ozeran S: Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. *Am J Surg* 1995;170:361–365.
- 148- Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB: Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:353–356.
- 149- Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ, et al: Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:271–276.
- 150- Montz FJ, Shimanuki T, di Zerega GS: Postsurgical mesothelial remesothelialization; in de Cherney AH, Polan ML (eds): *Reproductive Surgery*: Chicago, Year Book, Medical Publishers, 1986, pp 31–47.
- 151-Risberg BO: Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:32–39.
- 152-Beck DE: The role of Seprafilm® bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:49–55.

- 153-Rock JA: Infertility: Surgical aspects; in Yen SSC, Jaffe RB (eds): *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia, Saunders, 1991, pp 710–714.
- 154-Duffy DM, di Zerega GS: Is peritoneal closure necessary? *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:817–822.
- 155-Gomel V, Urman B, Gurgan T: Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41:35–41.
- 156-O’Leary DP, Coakley JB: The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:134–137.
- 157-Griffin A, Malinak L: Peritoneal closure. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:97–100.
- 158-Nygaard IE, Squatrito RC: Abdominal incisions from creation to closure. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:429–436.
- 159-Malinak LR, Young AE: Peritoneal closure: When and why. *Contemp Obstet Gynecol* 1997;42:102–112.
- 160-Diamond MP, De Cherney AH: Pathogenesis of adhesion formation/reformation: Application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery* 1987;8:103–107.
- 161-Frankfurter D, De Cherney AH: Pelvic adhesive disease. *Postgrade Obstet Gynecol* 1996; 16:1–5.
- 162-Gutmann JN, Diamond MP: Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention; in Azziz R, Murphy AA (eds): *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York, Springer, 1992, pp 55–64.
- 163-Gutmann JN, Penzias AS, Diamond MP: Adhesions in reproductive surgery; in Wallach EE, Zaccur HA (eds): *Reproductive Medicine and Surgery*. St. Louis, Mosby, 1995, pp 681–693.

- 164-Wiseman D: Polymers for the prevention of surgical adhesions; in Domb AJ (ed): Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy. New York, Wiley, 1994, pp 370–421.
- 165-Tulandi T: Adhesion prevention in laparoscopic surgery. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41:452–457.
- 166-Montz FJ, Fowler JM, Wolff AJ, et al: The ability of recombinant plasminogen activator to inhibit post-radial pelvic surgery adhesion in the dog model. *Am J Obstet Gynecol* 1991;43: 141–145.
- 167-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.
- 168-Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC Jr: Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989;51:509–512.
- 169-Shear L, Swartz C, Shinaberger J, et al: Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. *N Engl J Med* 1965;272:123–127.
- 170-Fayez JA, Schneider PJ: Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987;57: 1184–1188.
- 171-di Zerega GS, Campeau JD: Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions: Crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5:463–478.
- 172-Sahakian V, Rodgers R, Halme J, et al: Effects of carbon dioxide saturated normal saline and Ringer's lactate on postsurgical adhesion formation in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1993;82: 851–853.
- 173-Pagidas K, Tulandi T: Effects of Ringer's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992;57:199–201.

- 174-Tulandi T: Intraperitoneal instillates. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5:479–483.
- 175-Urman B, Gomel V, Jetha N: Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 1991;56:563–567.
- 176-Burns JW, Skinner K, Colt J, et al: Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res* 1995;59:644–652.
- 177-Diamond MP for the Sepracoat® Adhesion Study Group: Precoating with Sepracoat (HAL-C)® reduces post-operative de novo adhesion formation in a multicenter randomized placebo-controlled gynecologic clinical trial (abstract). *Soc Gynecol Invest*, Philadelphia, 1996.
- 178-Wallwiener D, Meyer A, Bastert G: Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? *Fertil Steril* 1998;69:132–137.
- 179-Matthews RN, Faulk WP, Bennett JP: A review of the role of amniotic membranes in surgical practice. *Obstet Gynecol Annu* 1982;11: 31–58.
- 180-Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/ amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *J Pharmacol Sci* 2007;105:215–28.
- 181-Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004;49:51–77.
- 182-Subrahmanyam M. Amniotic membrane as a cover for microskin grafts. *Br J Plast Surg* 1995;48:477–8.
- 183-Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999;179:325–35.

- 184-von Versen-Hoynck F, Hesselbarth U, Moeller DE. Application of sterilised human amnion for reconstruction of the ocular surface. *Cell Tissue Bank* 2004;5:57–65.
- 185-Szabo A, Haj M, Waxsman I, Eitan A. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats. *Eur Surg Res* 2000;32:125–8.
- 186-Badawy SZA, Baggish MS, El Bakry MM, et al: Evaluation of tissue healing and adhesion formation after an intra-abdominal amniotic membrane graft in the rat. *J Reprod Med* 1989; 34:198–202.
- 187-Pudenz RH, Odum GL: Meningocerebral adhesions: An experimental study of the effect of human amniotic membrane, amnioplastin, beef allantoic membrane, cargile membrane, tantalum foil, polyvinyl alcohol films. *Surgery* 1942;12:318–344.
- 188-Hiraizumi Y, Transfeldt EE, Fujimaki E, et al: Application of polyvinyl alcohol hydrogel membrane as anti-adhesive interposition after spinal surgery. *Spine* 1997;22:1418–1419.
- 189-Larsson B: Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynecologic surgery: A review of 13 clinical studies. *J Reprod Med* 1996;41:27–34.
- 190-Haney AF, Doty ED: Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed TC7) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex surgical membrane). *Fertil Steril* 1992;57:202–208.
- 191-The Surgical Membrane Study Group: Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: A multicenter clinical investigation. *Fertil Steril* 1992;57: 921–923.
- 192-Haney AF: Removal of surgical barriers of expanded polytetrafluoroethylene at secondlook laparoscopy was not associated with adhesion formation. *Fertil Steril* 1997;68:721–723.

193-Revuelta JM, Garcia-Rinaldi R, Val F: Expanded PTFE surgical membrane for pericardial closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:451–455.

194-Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al: Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991;55:389–394.

195-Linsky CB, Diamond MP, di Zerega GS, et al: Effect of blood on the efficacy of barrier adhesion reduction in the rabbit uterine horn model. *Infertility* 1988;11:273–280.

196-Li TC, Cooke ID: The value of an absorbable adhesion barrier, Interceed®, in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:335–339.

197-Reid RL, Hahn PM, Spence JE, et al: A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertil Steril* 1997;67:23–29.

198-Diamond MP, Wiseman DM, Linsky C: Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5: 485–508.

199-Interceed (TC7) Adhesions Barrier Study Group: Prevention of postsurgical adhesions by Interceed (TC7), an absorbable adhesion barrier: A prospective, randomized multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1989;51:933–938.

200-Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M: Prevention of postoperative abdominal adhesions by sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective randomized, doubleblind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183:297–306.

201-Diamond MP: Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): A blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1996;66:904–910.

- 202-Becker JM, Dayton MT, Faxio VW, et al: Prevention of post-operative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane. A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297–306.
- 203-Lomniczi A, Cebral E, Canteros G, McCann SM, Rettori V. Methylene blue inhibits the increase of inducible nitric oxide synthase activity induced by stress and lipopolysaccharide in the medial basal hypothalamus of rats. *Neuroimmunomodulation*. 2000;8(3):122-7.
- 204-Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD 3rd. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemia/reperfusion injury. *Biochem Pharmacol*. 1991 Jul 15;42(3):499-506.
- 205-Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Avraham R, Galili Y, Klausner J, Rabau M. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. *Eur J Surg*. 2000 Jul;166(7):568-71.
- 206-Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, Gower AC, Nicolaou M, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. *J Surg Res* 2002; 108: 165-172.
- 207-Ersoy G, Utkan Z, Gökgöz S, Gönüllü N, Dülger M. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde verapamil ve pentoksifilin'in etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 229-234.
- 208-Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Derveniz C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18:260–73.
- 209-Jackson EK. Intraperitoneal administration of adenosine inhibits formation of abdominal adhesions. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1390–6.
- 210-Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX–2 inhibitor. *Hum Rep* 2001;16:1732–5.
- 211-Su SH, Nguyen KT, Satasiya P, Greilich PE, Tang L, Eberhart RC. Curcumin impregnation improves the mechanical properties and reduces the inflammatory response associated with poly(L-lactic acid) fiber. *J Biomater Sci Polym Ed* 2005;16:353–70.

- 212-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;15:1358–63.
- 213-Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:153–7.
- 214-Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41:35–41.
- 215-Kelekci S, Uygur D, Yilmaz B, Sut N, Yesildaglar N. Comparison of human amniotic membrane and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane for prevention of adhesion formation in rats. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:355–9.
- 216-Young RL, Cota J, Zund G, Mason BA, Wheeler JM. The use of an amniotic membrane graft to prevent postoperative adhesions. *Fertil Steril* 1991;55: 624–8.
- 217-Kobayashi N, Kabuyama Y, Sasaki S, Kato K, Homma Y. Suppression of corneal neovascularization by culture supernatant of human amniotic cells. *Cornea* 2002;21:62–7.
- 218-Shao C, Sima J, Zhang SX, Jin J, Reinach P, Wang Z, et al. Suppression of corneal neovascularization by PEDF release from human amniotic membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 Jun;45:1758–62.
- 219-Reijnen MM, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intraabdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *Br J Surg* 2003;90:533–41.
- 220-Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1310–9.
- 221-Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, 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.
- 222-Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996;66:904–10.



223-Sorsby A., Symons HM. (1946): Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye. *Br. J. Ophthalmol.* 30: 337-345.

224-Muraine M., Descargeus G., Franck O., Villeroy F., Toubreau D., Menguy E., Martin J., Brasseur. (2001): Amniotic membrane graft in ocular surface disease. Prospective study with 31 cases. *J. Fr. Ophthal.* Oct; 24(8): 798-812.

225- Tancer MI., Katz M., Veridiano Np. (1979): Vaginal epithelialization with human amnion. *Obst. Gynecol.* Sep; 54(3): 345-9.