

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

**AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN**  
**ÖNLENMESİNDE SEPRAFİLM VE LORNOKSİKAMIN**  
**ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr.Yılmaz ER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2009**

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

**AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN**  
**ÖNLENMESİNDE SEPRAFİLM VE LORNOKSİKAMIN**  
**ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Yılmaz ER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Ömer TOPÇU**

**SİVAS**  
**2009**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

.../.../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez yazım kılavuzuna" göre hazırlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR.....   |      |
| .....iii□□  |      |
| ÖZET.....   | iv   |
| İNGİLİZCE ÖZET.....   | v    |
| KISALTMALAR VE SİMGELER.....  | vi   |
| TABLolar.....   | vii  |
| ŞEKİLLER VE RESİMLER.....   | viii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....   | 4    |
| 2.1. Yapışıklık Gelişiminin Patofizyolojisi.....                        | 5    |
| 2.1.a. Periton Histolojisi Ve Embriyolojisi.....                        | 5    |
| 2.1.b. Periton Hasarlanması, Yapışıklık Oluşumu, Mezotelyal Onarım..... | 6    |
| 2.1.c. Yapışıklık Oluşumunun Morfogenezi.....                           | 6    |
| 2.2. Karın İçi Yapışıklıkların Etyolojisi.....                          | 10   |
| 2.2.a. Cerrahiye Bağlı Doku Travması.....                               | 10   |
| 2.2.b. Yabancı Cisimler.....  | 10   |
| 2.2.c. Büyüme Faktörleri.....   | 10   |
| 2.2.d. İskemi.....  | 11   |
| 2.2.e. Peritoneal Defektler.....  | 11   |
| 3.YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....                     | 12   |
| 3.1. Cerrahi Teknik.....  | 12   |
| 3.2. Farmakolojik Maddeler.....   | 13   |
| 3.3. Fizik Bariyerler.....  | 16   |
| 4.GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 19   |
| 5.BULGULAR.....   | 26   |
| 6.TARTIŞMA.....   | 31   |
| 7.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....   | 34   |
| 8.KAYNAKLAR.....  | 35   |

## TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlığım sürecinde cerrahi sanatını öğrenmemde bana emeği geçen tüm hocalarıma ve tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileri ile bana destek olan Doç.Dr.Ömer TOPÇU' ya teşekkür ederim.

İstatistik çalışmalarımnda katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca yorucu ve yoğun geçen asistanlık eğitimim sırasında benden desteğini esirgemeyen ailem'e teşekkür ederim.

## ÖZET

Karın ameliyatlarından sonra oluşan karın içi yapışıklıklar ve buna bağlı gelişen barsak tıkanıklığı, kronik pelvik ağrı, infertilite ve sonraki ameliyatlardaki cerrahi yaralanma, cerrahlar için önemli bir problemdir.

Bu deneysel çalışmadaki amaç, yapışıklık modeli kullanılarak intraperitoneal uygulanan hyaluronik asit ve karboksimetilsellüloz içeren bioresorbable membran (Seprafilm®) ile hem intraperitoneal hem de intramüsküler (i.m.) olarak uygulanan non-selektif Cox inhibitörünün (Lornoksikam) antiadeziv etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Laparotomi sonrası çekumda abrazyon yapılan sıçanlarda; Grup-1'e karın içine 2 ml serum fizyolojik (SF), Grup-2'ye karın içine 0.113 mg/kg/ml Lornoksikam'dan 2 ml verilerek, Grup-3'e karın duvarı altına 10x30 mm'lik Seprafilm® uygulanarak karınları kapatıldı. Grup-4'e ise karın kapatıldıktan sonra 5 gün süreyle i.m. 0.113mg/kg/ml Lornoksikam'dan 2x1 ml uygulandı. Ameliyattan 14 gün sonra bütün sıçanların karınları bilateral subkostal kesi ile tekrar açıldı. Yapışıklıklar, makroskopik olarak nair sınıflaması, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık skorlarına göre değerlendirildi.

Nair sınıflaması ve adezyon şiddet sınıflamasına göre; Seprafilm® ve i.m uygulanan Lornoksikam grupları ile SF grubu arasındaki fark anlamlı bulundu. İntraperitoneal uygulanan Lornoksikam ile SF grubu arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. Seprafilm® ile i.m. uygulanan Lornoksikam grubu arasındaki fark anlamsız bulunmuştur.

Daha ekonomik olması ve analjezik etkisinin de olması nedeniyle, i.m. Lornoksikam ameliyat sonrası oluşabilecek yapışıklıkların önlenmesinde tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Karın içi yapışıklık, Lornoksikam, Seprafilm

## SUMMARY

Intraabdominal adhesions and development of intestinal obstruction, chronic pelvic pain, infertility and surgical injury in following operations as a result is an important problem for the surgeons.

The aim of this study is to compare anti-adhesive efficiency between intraperitoneal administered hyaluronic acid and carboxymethyl cellulose (Seprafilm®) bioresorbable membrane which contains and non-selective cox inhibitor (Lornoxicam) which can be both administered intraperitoneal and intramuscular (i.m.) by using adhesive model.

Rats which abrasion made in the cecum; 2 ml intra-abdominal serum physiologic(SF) administered to Group 1, 0.113mg/kg/ml 2 ml Lornoxicam administered to Group 2, 10x30 mm Seprafilm® applied under abdominal wall to Group3 and abdomens were closed. In Group 4, 0.113mg/kg/ml 2x1 ml i.m. Lornoxicam administered for 5 days after abdomen sutured. 14 days after the operation with bilateral subcostal insizyon abdomens of all rats are opened and Nair classification which is done macroscopically evaluated by severity of adhesion and adhesive generality scores.

According to Nair and adhesion severity classification; difference between Seprafilm® and i.m. administered Lornoxicam groups and SF was found significant. Difference between intraperitoneal administered Lornoxicam group and SF group was found insignificant. Difference between Seprafilm® group and i.m. administered Lornoxicam group was found insignificant.

As it is both more economic and has analgesic affect, i.m. Lornoxicam could be preffered in order to prevent postoperative adhesions.

Keywords: Intra-abdominal adhesion, Lornoxicam, Seprafilm



**KISALTMALAR VE SİMGELER**

ASG: Adezyon Skarlama Grubu

Cox: Siklooksijenaz

EGF: Epidermal Growth Faktör

FDA: Food Drug Administration

IL : İnterlökin

NSAİ: Non-steroidal Antiinflamatuvar

PDGF: Trombosit kökenli Büyüme Faktörü

PG: Prostaglandin

PPA: Plazminojen aktivator aktivitesi

PPİ: Plazminojen aktivator inhibitörü

SF: Serum Fizyolojik

TGF: Transforming growth faktör

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

tPA: Doku plazminojen aktivatorü

**TABLULAR****Sayfa**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 4.1:</b> Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların sınıflaması.....  | 21 |
| <b>Tablo 4.2:</b> Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların sınıflaması.....  | 21 |
| <b>Tablo 4.3:</b> Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların.....<br>Skorlaması.  | 22 |
| <b>Tablo 5.1:</b> Nair skalasına göre grupların dağılımı.....   | 27 |
| <b>Tablo 5.2 :</b> Yapışıklık şiddet skorlamasına göre grupların dağılımı.....  | 27 |
| <b>Tablo 5.3 :</b> Yapışıklık yaygınlık skorlamasına göre grupların dağılımı.....   | 28 |
| <b>Tablo 5.4 :</b> Grupların; Nair, Yapışıklık şiddet, Yapışıklık yaygınlık.....<br>Sınıflamasına göre ortalama değerlerinin karşılaştırılması. | 28 |

## RESİMLER VE ŞEKİLLER

|                  |   | Sayfa |
|------------------|---|-------|
| <b>Şekil 1.1</b> | : Karın içi yapışıklık oluşum mekanizması   | 8     |
| <b>Şekil 5.1</b> | : Nair sınıflamasına göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik   | 29    |
| <b>Şekil 5.2</b> | : Yapışıklık şiddetine göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik   | 29    |
| <b>Şekil 5.3</b> | : Yapışıklık yaygınlığına göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik  | 30    |
| <b>Resim 4.1</b> | : 2 cm lik medyan laparotomi sonrası abrazyon yapılmış sıçan çekumu   | 23    |
| <b>Resim 4.2</b> | : Hiç yapışıklık yok  | 23    |
| <b>Resim 4.3</b> | : Çekum ile ince barsak arasında bir adet kalın vasküler, travmatize alanın %25'inden azını tutmuş yapışıklık bantı görülmekte                    | 24    |
| <b>Resim 4.4</b> | : Çekum ile ince barsak arasında iki adet kalın vasküler, travmatize alanın %26-50'sini tutmuş yapışıklık bantları görülmekte                     | 24    |
| <b>Resim 4.5</b> | : Çekumla ile organlar arasında ikiden fazla, ince ve kalın vasküler travmatize alanın %50'sinden fazlasını tutmuş yapışıklık bantları görülmekte | 25    |
| <b>Resim 4.6</b> | : Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde tüm barsakların kitle oluşturması görülmekte  | 25    |

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Karın içi ameliyatlarından sonra oluşan yapışıklıklar ve bunlara bağlı gelişen barsak tıkanıklığı cerrahlar için önemli bir problemdir. Bu yapışıklıklar sonraki ameliyatlarda da cerrahi yaralanma riskini artırır. Jinekolojik hastalarda da görülen pelvik yapışıklıklar; kronik pelvik ağrı, infertilite ve intestinal tıkanıklık gibi ciddi sorunlara neden olabilen önemli problemlerden biridir. Karın içi yapışıklıkların en büyük nedeni laparotomiler ve karın içi enfeksiyonlardır. Cerrahide sağlanan maksimum aseptik koşullar, antibiyotik kullanımı, dikkatli cerrahi tekniklere rağmen karın içi yapışıklıklar en sık karşımıza ince barsak tıkanıklığı ve kadınlarda infertilite semptomları ile ortaya çıkar. Ameliyat sonrası dönemde oluşan bu yapışıklıklar sonraki abdominal ve pelvik ameliyatlarda yaralanma riskini de artırır.

Karın ameliyatlarından sonra, karın içi yapışıklık gelişme olasılığı %67-93 arasındadır(1,2). İntraabdominal ameliyat geçiren hastalarda barsak tıkanıklığı oranı %0.3-10.7 arasındadır(3). Batı ülkelerinde barsak tıkanıklığının en sık nedeni ameliyat sonrası yapışıklıklardır. İntraabdominal yapışıklıkların diğer sonuçları ise infertilite(%15-20), kronik ağrı, disparoni, ektopik gebeliktir. Ayrıca relaparatomilerde ameliyat süresinde artma, kanama artışı, komşu organ yaralanması gibi etkileri de mevcuttur(4,5). Laparatomilerden sonra oluşan intraabdominal yapışıklıklar oluşturduğu ikincil problemlere ek olarak ciddi bir ekonomik yüke de neden olur(6). 1988 yılında ameliyat sonrası yapışıklıklar Amerika Birleşik Devletlerinde 1.3 milyar dolarlık bir maliyet oluşturmuştur(7).

Bir çok araştırmacı ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesi amacıyla bir çok deneysel ve klinik çalışmalar yapmıştır. Karın içi yapışıklıkların peritonda iskemik alanda fibrinolitik aktivitenin azalması ve enfeksiyon nedeni ile oluştuğu öne sürülmektedir(8,9). Peritonun travması, inflamasyonu ya da başka bir iritatan madde ile teması sonrası küçük damarlarda geçirgenlik artışı ile peritonda seröz karakterde sıvı birikimi olur. Saatler içerisinde eksüda sırasıyla koagulum,

fibrin ve fibrin ağı oluşumuna dönüşürken, en sonunda fibroblastik aktivite ile yapışıklık halini alır(10).

Karın içi girişimlerde uygun cerrahi teknik, minimal invaziv cerrahi, cerrahi sırasında dokulara az travma, aşırı kuruma ve ısınmayı önleme ve peritona mümkün olduğunca az suture koymak oluşabilecek yapışıklıkları önlemede etkili olabilir. Uygun cerrahi tekniğin dışında intraabdominal girişimlerde oluşabilecek yapışıklıkları önlemede son yıllarda farmakolojik maddeler ve fiziksel bariyerler üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. Kullanılan maddeler arasında pepsin, steroidler, heparin, aprotinin, dekstran, tripsin, povidon, nonsteroidal antiinflamatuvarlar (NSAİ), streptokinaz, ürokinaz, vitamin E, kalsiyum kanal blokörleri, antihistaminikler, kolşisin, selüloz, jelatin, amnios mayi, sıvı parafin, gümüş ve altın tabakalar, silikon sayılabilir. Ancak tüm bu çalışmalara rağmen herkes tarafından kabul görmüş bir yöntem yoktur(11).

Yapışıklık önleyici bariyerler konusunda birçok çalışma mevcuttur. Seprafilm® (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts. ABD) hyalürik asit ve karboksimetilsellülozun kimyasal derivasyonlarından elde edilen bir yapışıklık önleyici bariyerdir. Bu membranın uygulandıktan sonraki 24 saat içinde jele dönüştüğü, peritoneal iyileşme fazı esnasında hasarlı dokuların fizik ayrımını sağlayarak yapışıklık oluşumunu önlediği, 7. gün peritoneal kaviteden reabsorbsiyonla emildiği ve 28. gün vücuttan tamamen atıldığı bildirilmiştir. Seprafilm® karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(12,13).

Siklooksijenaz (Cox) inhibitörlerinin; NSAİ madde olarak ameliyat sonrası yapışıklık gelişiminin azaltılmasında kullanılabileceği bildirilmiştir(14). Cox1 ve Cox2 İnhibitörü olan Lornoksikam ile ilgili yapılan bir çalışmada, Lornoksikam' ın anlamlı derecede karın içi yapışıklık oluşumunu engellediği bildirilmiştir(15).

Bu deneysel çalışmada, yapışıklık modeli kullanılarak intraperitoneal uygulanan hyalürik asit ve karboksimetilsellüloz içeren bioresorbable membran

(Septrafilm®) ile hem intraperitoneal hem de intramüsküler (i.m.) olarak uygulanan non selektif Cox inhibitörünün (Lornoksikam) antiadeziv etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2-GENEL BİLGİLER

Yapışıklık komşu organ ve yapılar arasında gelişen fibröz bantlara denir. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar, cerrahi girişimlerden sonra periton yüzeylerinin birbirine yapışmasıdır. Bu yapışıklıklar organlar arasında oluşabileceği gibi, organlarla karın duvarı arasında da oluşabilir(4,16). Periton insan vücudunun en büyük seröz zarıdır, yaklaşık 2 metrekarelik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, interstisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarıgeçirgen bir membran özeliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer, peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır(17).

Mikroskobik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin çekirdek morfolojisi; stoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş bir golgi aparatına sahip olması, peritonun en önemli fonksiyonlarından olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Peritondan salgılanan sıvının temel yapı maddesi fosfolipitlerdir. Diğer komponentler; albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta glukurinidaz, n-asetil, b-d glukozaminidaz ve hyaluronik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipitlerin en önemlileri dipalmitolfosfotidilkolin, etanolamin ve sfingomyelindir. Bu maddelerin kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipitler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz benzeri cisimlerle kolayca yıkılabilir. Ameliyat lambalarından yayılan ışığın lipid peroksidasyonu yoluyla fosfolipitleri yıktığı bilinmektedir(18).

Karın içi yapışıklıklar en sık ameliyatlara ikincil olarak oluşurlar(19,20). Başta barsak tıkanıklığı olmak üzere atipik karın ağrıları, barsak disfonksiyonu, infertilite gibi birçok klinik probleme sebep olurlar. Karın içi yapışıklıkların sebep

olduğu en önemli morbidite barsak tıkanıklıklarıdır. Batı ülkelerinde intestinal tıkanıklıkların en sık sebebi ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklardır(21,22). 1988 yılında ABD’de karın içi yapışıklık nedeniyle 281.982 hasta hastaneye yatırılmıştır(115.5/100.000 kişi). En sık yatırılan yaş grupları 26-50 arası ve 65 yaş üstüdür. Kadınlar erkeklerden 6 kat fazla oranda hastaneye kabul edilirken, beyaz ırkta oranın biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaneye yatışların indirekt maliyetler hariç hastane ve cerrahi maliyetleri 1.2 milyar USD’dir(7). Bu rakamlar intraabdominal yapışıklıkların sebep olduğu morbiditelerin ekonomik maliyetini göstermek bakımından oldukça önemlidir. Yüzyılın ilk yarısındaki çalışmalarda intestinal tıkanıklıkların %7’si ameliyat sonrası yapışıklıklara bağlı iken, günümüzde gelişen cerrahi ve anestezi teknikleri nedeniyle abdominal ameliyatların sayısının artması, inguinal herni gibi diğer tıkanıklık sebeplerinin elektif olarak giderilmesi nedeniyle bu oran oldukça artmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada intraabdominal yapışıklığa bağlı barsak tıkanması oranı %16 olarak bulunmuştur(23). Ancak bu oran gelişmiş ülkelerde çok daha yüksek olarak bildirilmiştir. Apendektomi ve jinekolojik ameliyatlar, ameliyat sonrası yapışıklıklara sebep olan cerrahi işlemler içinde en sık neden olarak gösterilirken bazı yazarlar kolorektal cerrahinin en sık sebep olduğunu bildirmektedir(21,22).

## **2.1.Yapışıklık Gelişiminin Patofizyolojisi**

### **2.1.a.Periton Histolojisi Ve Embriyolojisi:**

Intrauterin hayatın 4. haftasında, coelom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmayı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton adı verilir. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar. Peritonun yüzeyini mezotel hücreler kaplar. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya intersellüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada kollojen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar(13). Normal fizyolojik koşullarda periton boşluğunda



mm<sup>3</sup>'te hücre sayısı 3000' den az, transüda karakterinde yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Bu sıvının kompleman aracılı antibakteriyel aktivitesi vardır. Hücrelerin çoğunu deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Enfeksiyon olduğunda polimorf nüveli nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir membran yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir. Periton salgılama ve emilim özelliği devamlılık göstermektedir. Bu yarı geçirgen sayesinde saatte yaklaşık 500 ml kadar ekstrasellüler sıvının değişimi gerçekleşir(24).

### **2.1.b. Periton Hasarlanması, Yapışıklık Oluşumu, Mezotelyal Onarım:**

Yapışıklık oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi, peritonun çok ince bir yapıya sahip olması, diğeri ise uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur(25). Cerrahiye bağlı serozal travma, inflamasyon, ödem ve neovaskülarizasyona neden olur. Yaralanmadan 12 saat sonra polimorfonükleer lökosit ve diğer inflamasyon hücreleri fibroblastlar tarafından oluşturulan fibrin ağ arasında birikmeye başlar. Birinci gün zedelenmiş periton yüzeyinde iyi şekillenmiş fibrin bir yatak, tek sıra makrofaj, mezotelyal ve öncü mezenkimal hücreler artarken; dördüncü günde primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbiriyle temas konumuna gelir. Beş ile sekizinci günler arasında mezotelyal hücrelerin bir katman oluşturmasıyla yüzey iyileşmesi tamamlanır(26,27).

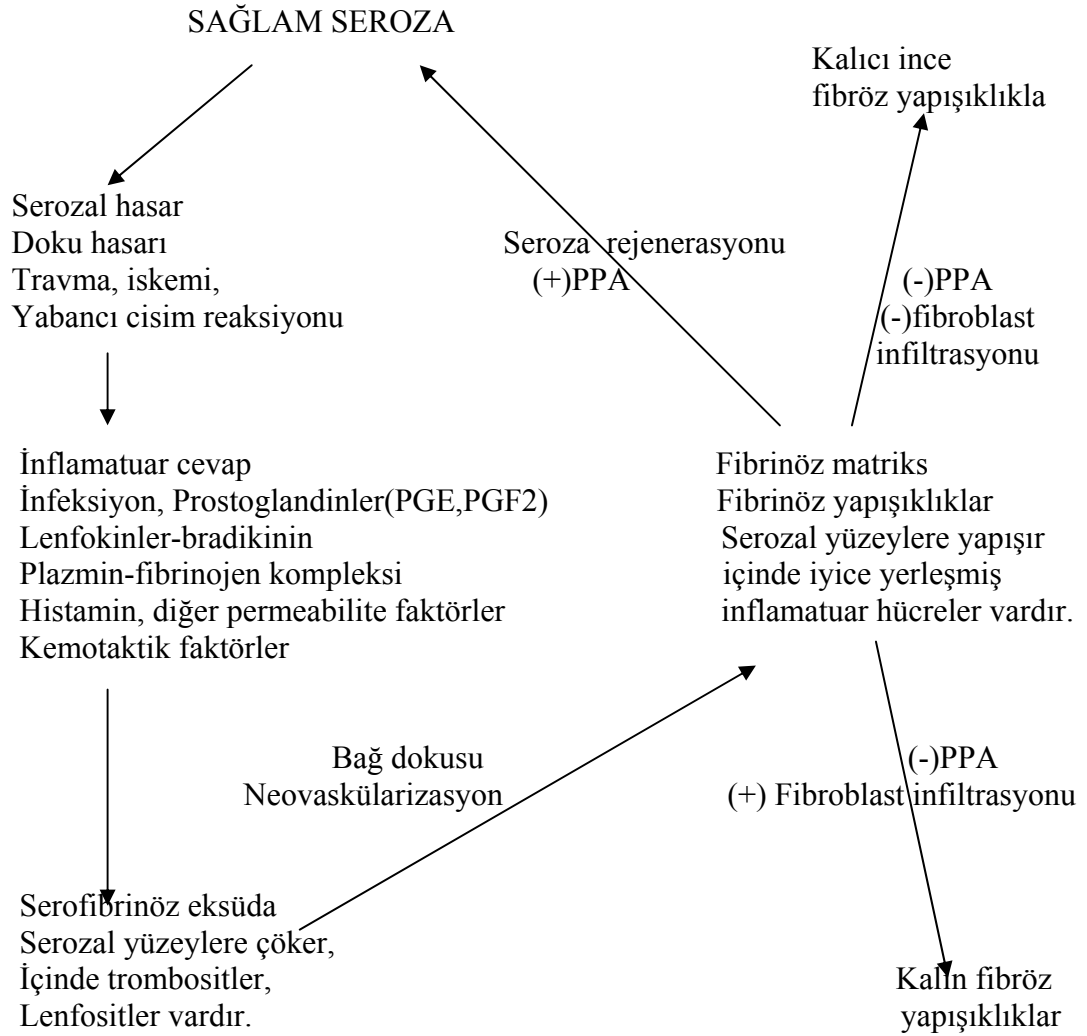
### **2.1.c. Yapışıklık Oluşumunun Morfogenezi:**

Yapışıklık oluşumunun patofizyolojisi geniş olarak araştırılmış ve bu sürecin kanama olgusundan bağımsız olarak doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak “fibrin gel matriksi” ile başlatıldığı anlaşılmıştır(28). Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeyden açığa çıkar. Bu fibrin

polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa Faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek insolubl hale geçerek fibrin-jel matriksi oluşturur(29). Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bandlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu band ve köprüler de yapışıklığın aslını oluşturur. Milligan ve Raferty(27), ışık ve elektron mikroskopi teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile başlamıştır(30). Yapışıklıklar 1-3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde, yapışıklıkların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü gün civarında fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollojen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollojen depolaması ve organizasyonu 5-10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar yapışıklıklar içinde sıraya dizilmişlerdir ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollojen fibriller, aralarında iç şekilli halinde organize olmuştur. Sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısına olgunlaşmıştır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür(30).

Hasarlı yüzey üzerinde fibrin pıhtı oluşur. Fibrin pıhtı ve fibrinöz eksüda absorbe olmazsa fibroblast proliferasyonu ile organize olur ve kollojenöz yapışıklıkları oluşturur(31).

Karın içi yapışıklık gelişimindeki bulgular Şekil 1.1.' de görülmektedir(31).



**Şekil 1.1.** Karın içi yapışıklık oluşum mekanizması, PPA: Plazminojen aktivatör aktivitesi ; (-): azalmış aktivite, (+): artmış aktivite.

Yapışıklık oluşumunda önemli olan peritonu örten yüzeyel tabakadır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri yapışıklık oluşumunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizma ile birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda mediatör salınır; lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar (30,32). Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; sikloosijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, PAİ, kollojenaz, elastaz, IL-1, IL-6, TNF, LB4, PGE2, PGF2 $\alpha$  gibi çeşitli mediatörleri salar. Ameliyat sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni

mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler, sitokinler ve diğer makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal remezotelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (31,33).

Yapışıklık oluşumunda fibrin matriks oluşumu önemlidir. Bu matriks birkaç adımda oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektininde içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitelyum ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Bir araya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matriksi ile kaplanırken yapışıklık oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir(32). Mezotelyal hücrelerde bulunan tPA, cerrahi sonrası yapışıklık oluşmasına karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörü aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürokinaz doku plazminojen aktivatör, fibrin jel matriksini yapışıklık oluşumu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse konnektif doku formasyonuna ve yapışıklık gelişimine yol açabilirler. Plazminojen aktivatör inhibitörün (PAI) yükselmiş seviyeleri, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engeller. Sonuçta doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matriksini ortadan kaldırma özelliği engellenmiş olacaktır(28,33). Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi engellemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapımın sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır(33). Bireysel faktörler; beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar adezyon oluşumunu etkilerler(6).

## **2.2 Karın İçi Yapışıklıkların Etiyolojisi:**

Karın içi yapışıklıkların etiyolojisi multifaktöriyeldir. Cerrahiye bağlı doku travması, iskemi, relaparatomiler, infeksiyon, yabancı cisimler, inflamatuvar reaksiyonlar başlıca rolü oynarlar(34).

### **2.2.a Cerrahiye Bağlı Doku Travması:**

Karın ameliyatları sırasında periton; termal, elektiriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Travma nedeni ile yüzeysel mezotelyal tabakada kayıp meydana gelir. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp yapışıklık oluşumunu hızlandırır(28,33).

### **2.2.b. Yabancı Cisimler:**

Pudra, sütür materyalleri, kullanılan örtü ve tamponlardan dökülen parçalar, sindirim sisteminden çıkan materyaller karın içi yapışıklıkların büyük bir kısmında var olmakta ve sorumlu tutulmaktadır. Bilinenin aksine pudralı eldivenler ameliyat öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerin kümeleşmesine neden olarak daha yoğun doku reaksiyonuna neden olarak yapışıklık gelişimini kolaylaştırır. İnsanlarda karın içi yapışıklıklarla yabancı cisimlerin ilişkisini ortaya koymak amacıyla bir çalışma yapılmış ve yapışıklık nedeni ile ameliyat edilen hastaların periton irrigasyon sıvısının incelenmesi sonucunda %80 tampon parçacıkları, %3 nişasta, %2 cerrahi dikiş malzemeleri, %2 cerrahi maskelere ait poliester fiberler ve talk pudrası bulmuşlardır(26).

### **2.2.c. Büyüme faktörleri:**

Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollojen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; ‘‘Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)’’, TGF- $\beta$ , ‘‘Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)’’, IL-1, ve TNF vardır. Prostaglandinler (özellikle PGE 2), normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar. IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir(32). TGF-B en yoğun olarak

trombositlerde bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince yapışıklıkları kalın yapışıklıklara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (35).

#### **2.2.d. İskemi:**

İskemik dokuların yapışıklık oluşumuna yol açtığı ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir(36). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Mezotelyum devamlılığı ve fibrin absorpsiyonu yapışıklık oluşumunun önlenmesini sağlar. Serozal hasarlanmadan 24-48 saat sonra oluşan erken, ince fibröz yapışıklıklar genellikle yoğun yapışıklıklara dönüşmez hatta kendi kendine gerileyebilir. Doku iskemisi vasküler fibrinöz yapışıklıkların gelişebilmesi için güçlü ve yeterli bir uyarıdır. Bir yapışıklığın gerileyip gerilemeyeceği, organize olup olmayacağı lokal fibrinolitik sistemin bütünlüğü ile ilişkili bulunmuştur. Lokal plazminojen aktivitesi lokal fibrinolitik sistemi oluşturmaktadır(13,31).

#### **2.2.e. Peritoneal defektler:**

Geniş peritoneal defektler, eğer herhangi bir müdahalede bulunulmazsa yeni peritonun proliferasyonu ile adezyon gelişmeden iyileşebilmektedir. Defektin tüm yüzeyi hepbirden endotelize olmaktadır, peritonun kenarlarından ilerleyerek defekti kapatması şeklinde değildir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda peritona herhangi bir müdahale yapılmadan beklenen deneklerde hemen hemen hiç yapışıklığa rastlanmadığı buna karşın ipek kullanılarak periton onarımı yapılan deneklerin yaklaşık %90' ında yapışıklık meydana geldiği izlenmiştir(32,36).

Yapışıklık önlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı maniplasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona

bağlı kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktaları teşkil eder(37).

### **3.YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

Karın içi yapışıklıkların oluşumunun önlenmesi için pek çok kimyasal madde denenmiştir. Yapışıklık oluşumunu engellemeyi amaçlayan yöntemler üç başlık altında incelenebilir:

1. Cerrahi teknik
2. Farmakolojik maddeler
3. Doku bariyerleri

#### **3.1. Cerrahi Teknik:**

Laparoskopik yöntemler ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az yapışıklık oluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopi kesileri yapışıklığı azaltmışsa da kullanılan aletler intraabdominal travmaya neden olabilmektedir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, yapışıklık oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karışılabilir(38). Bir diğer konuda yapışıklıkların ayrılması uygulamasıdır. Barsak tıkanıklığı yapan veya peritona girişi engelleyen yapışıklıkta eksizyon uygulanır. Deneysel çalışmalarda, ayrılmış yapışıklıkların yeniden oluşumu %90-100 arasındadır. Genel olarak tam tersi düşünülse de bu özellik nedeniyle bazı yayınlarda sadece tıkanıklığa neden olan yapışıklıkların ayrılması uygun görülmektedir(39).

Travmayı en aza indirmek için; dokuları çok dikkatli tutmak, yüzeyleyin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koter ve laseri uygun olarak kullanmak gerekir. İskemiye azaltmak ve bu amaçla da mümkün olduğunca peritoneal açıklıkları dikiş ile kapatmamak gerekir. Cerrahi tekniğin iyileştirilmesinde çok önemli bir aşama olan bu durum, uzun bir süredir bilinmesine rağmen İsveç'te yapılan bir araştırma, cerrahların hala %85' nin peritona dikiş koyduğunu göstermiştir(11). Gazlı bez, talk veya nişasta eldiven pudrası, emilmeyen dikişlerin yapışıklığı artırdığı eskiden beri bilinmektedir. Yapılan bir çalışma nişasta granülomasının, bu pudranın giyildiği eldiven kullanıldığı zaman %5 oranında

görüldüğü gösterilmiştir. Ellis (37), ilk kez yıkanan eldivendeki nişasta pudranın tamamen yok olmadığını göstermiştir.

### **3.2. Farmakolojik maddeler:**

Farmakolojik madde olarak; fibrinolitik maddeler (Streptokinaz, Ürokinaz, Hyalüronidaz, Kimotripsin, Tripsin, Pepsin, Plazminojen aktivatörleri), antikoagülanlar (Heparin, Sitrat, Okzalatlara), anti-inflamatuarlar (Kortikosteroidler, NSAİ maddeler, Antihistaminikler, Progesterone, Kalsiyum kanal blokörleri, Kolşisin), antibiyotikler (Tetrasiklinler, Sefalosporinler) yapışıklık gelişimini önleyici adjuvan maddelerdir.

Yapışıklık oluşumunda ve inflamatuvar sürecin çeşitli dönemlerinde kullanılabilirler. Farmakolojik olarak yapışıklık alanına ulaşmak kolay ve başarılı olmayabilir, ilaçların sistemik dağılımından fayda görmeyebilirler. Çünkü hasarlı ve iskemik peritoneal alanlar yapışıklık oluşumuna yatkın ancak yeterli kanlanmadan yoksundurlar.

Travma geçirilmiş peritoneal bölgede vasküler geçirgenliği, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engelleyen kortikosteroid ve antihistaminikler, inflamatuvar cevabı azaltırlar. Ayrıca fibrin ve kollojen birikimini engelleyerek yapışıklık oluşumunu azaltırlar. İntraperitoneal cerrahide glikokortikoidlerin klinik kullanımı farklı sonuçlar vermiştir. Kortikosteroidlerle istenilen oranda yapışıklık önlemede başarılı olunamamıştır. Peritoneal cerrahinin sürekli kullanılan dozlardaki kortikosteroide verilen töropatik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun sebebi olarak gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda kullanımı ise, diğer organ sistemlerindeki etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Klinik çalışmalar yararının olmadığını göstermiştir(40).

Holtz(4), kalsiyum antagonistleri ile kalsiyum bloke edildiğinden, peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienin sekresyonunu inhibe ederek, peritoneal yapışıklığın engellendiğini belirtmektedir.



E vitamini, antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarına engel olabilmektedir. Yüksek doz E vitamini uygulanan sıçanlarda daha az karın içi yapışıklık geliştiği, ameliyat sonrası yapışıklığın sıklık ve şiddetinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir(41,42).

Bir mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat, mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler. Disodyum kromoglikatın kullanımı, intestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonu önleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir(43).

İntraabdominal yapışıklık oluşumunun ilk basamağı fibrin birikimidir. Fibrin oluşuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) lokal karın içi uygulanmasıyla yapışıklık profilaksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı bildirilmektedir (44,45).

Metilen mavisi; Ehrlich tarafından 1891'de ilk sentetik antimalarial madde olarak keşfinden bu yana(46) klinik tıbbın pek çok farklı alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında septik şok, renal taş, methemoglobinemi ve ensefalopati yer almaktadır(47,48). Son çalışmalarda metilen mavisinin karın içi uygulanan ameliyat sonrası yapışıklıklardan korunmada etkili bir madde olduğu gösterilmiştir(49,50,51). Karın içi metilen mavisi uygulamasının abdominal cerrahide yapışıklık oluşumunu etkili bir biçimde azalttığı gösterilmiştir(52).

Yapılan çalışmalar metilen mavisinin serbest oksijen radikal gelişiminin önlenmesinde oldukça önemli olduğunu göstermiştir(53,54).

Non-steroid Antiinflamatuvarlar(NSAI); ameliyat sonrası yapışıklık gelişiminin önlenmesinde çalışılmış maddelerden birisidir. NSAI'lar iki yolla etki

göstermektedirler. Bunlar Cox ve lipooksijenaz yoludur. Cox enzim aktivitesi ile membran fosfolipitlerinden PG sentezi, lipooksijenaz yoluyla da lökotrienlerin sentezi inhibe edilmektedir. Klasik NSAI' lar Cox nonspesifik ajanlar olup her iki enzimide inhibe ederler. Cox-2 selektif maddeler, klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanlarda Cox-2 inhibisyonu yaparken artan dozlarda insan ve hayvanlarda Cox-1 inhibisyonuna neden olurlar (meloksikam, nabumetane, nimesulid). Cox-2 spesifik ajanlar maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı Cox-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlardır (selekoksib, rafekoksib). Cox-2 selektif ve spesifik ajanlar Cox-1'i inhibe etmeden enflamatuvar alanda görülebilen ve indüklenabilir Cox-2 inhibisyonu yapmaktadırlar. Cox-1 daha çok mide, barsak, böbrek ve trombositlerde bulunmaktadır, buna karşılık Cox-2 makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından yapılmaktadır. NSAI lar PG leri inhibe edici etkiye sahiptirler. Böylece karın içi salınan PG lerin yapışıklık yapıcı etkilerini engellerler(14). NSAI ilaçların trombosit agregasyonunu, lökosit göçünü, fagositozu ve lizozom salınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir(34).

Lornoksikam NSAI ların oksikam grubunun yeni bir üyesidir. Klinik çalışmalarda güçlü antiinflamatuvar ve analjezik etkiler göstermektedir. Farklı kimyasal maddelerden olan Cox-1 ve Cox-2 üzerindeki inhibitör etkilerini değerlendiren invitro çalışmalarda, Lornoksikam her iki enziminde en güçlü inhibisyonunu oluşturmuştur. Cox-1 ve Cox-2 yi inhibe ederek inflamasyon mediatörleri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe ederler. Bütün inflamatuvar olaylara karşı etkilidir. Siklooksijenaz izoenziminin inhibisyonu lökotrienlerin oluşumunda artışa neden olmaz.

Peritoneal tamir sırasında hücresel olayların, kısmen kemotaktik ve immün sitimülan olarak fonksiyon gösteren sitokinlerce düzenlendiği görülmektedir. IL-6, TGF- $\alpha$ , EGF, TGF- $\beta$  ve IL-1 $\alpha$  yapışıklık oluşturucu etkisinin bulunduğu tespit edildi. Aksine IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1' e karşı oluşan antikorlar ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azaltırlar(55,56).

**Diğer İlaçlar:** L-arjinin ve pentoxfylline, peritoneal defekt oluşturulan hayvan modelinde, ameliyat sonrası yapışıklıkları önlemede, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur(57). Fosfotidilkolin; yapışıklık oluşumunda peritoneal yüzey fofolipid tabaka kaybında görev alabilir. Bu tabaka, peritoneal yüzeylerde lübriköz olarak görev yapar ve deneysel olarak eriyebilen fofotidilkolin kullanımının, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Sfingolipid ve galaktolipid kullanımının da cerrahi sonrası yapışıklığı önlediği gösterilmiştir. Ameliyat sonrası barsak motilitesini artıran ilaçların, hayvanlarda yapışıklık oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi; batın içi erken peristaltizm ile erken oluşacak fibröz yapışıklıkların engellenmesi ile göstermiştir(58). Halofujinon; Kollojen tip 1 sentez inhibitörü olan halofujinon hayvan modeli üzerinde kullanılmış ve yapışıklıkları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür(59).

### **3.3. Fizik Bariyerler:**

Antiadeziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar. Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler. İdeal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanı sıra inflamasyona neden olmamalı, non-immünojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, yapışıklık ve infeksiyona neden olmamalıdır(60).

#### **Bariyer Solüsyonlar:**

1. Karboksimetilselüloz
2. Hyalüronik asit
3. Hyalüronik asit-Fosfat tamponlu Salin
4. Kristaloidler
5. %32 Dextran 70

#### **Sentetik Solid Bariyerler:**

1. Otolog Peritoneal Transplantlar
2. Hyalüronik asit ve karboksimetilselüloz (Septraflim®)
3. Politetrafluoroetilen

#### 4. Oksidize-rejenere Selüloz

Kristaloidler; yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %80'inde, kristaloid uygulaması sonrasında yapışıklık geliştiği gözlenmiştir. Ringer Laktat solüsyonunun ise deneysel hayvan modellerinde intraperitoneal uygulanmasının yapışıklığı önlediği gözlenmiştir. %32 Dextran 70 uygulama sırasında lokal fibrin konsantrasyonunu azaltan %32 Dextran 70' in izlem çalışmalarında karın içi yapışıklıkları önlediği kanıtlanamamıştır(60). Hyalüronik Asit; serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde olabilen serozal sıyrılma ve benzeri hasarlardan korur. Bununla birlikte hasarlanmadan sonra kullanıldığı durumlarda etkili değildir(13). Karboksimetilsellüloz hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırır, aynı zamanda travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adezyon oluşumuna engel olur(13). Politetrafluoroetilen; küçük porlar ile hücrel transmigasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir. Travmatize dokuların üzerine yerleştirildiğinde adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (61).

Hyalüronik asit ve karboksimetilsellüloz (Seprafilm®): ABD'de Food Drug Administration (FDA) onayı almış, Seprafilm® (Genzyme Cop. Cambridge, Massachusetts, ABD) 1990' ların başından bu yana ameliyat sonrası yapışıklıkları azaltmak amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır(62). Hyalüronik asit doğal olarak oluşan anyonik bir polisakarittir. Konnektif doku, deri, kıkırdak ve sinovyal sıvıda bulunur. Hücre dışı matriksin ana bileşenidir. Oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahip, hidrofilik yapıdadır. Serozal yüzeyleri kaplama ve yağlama özelliğine sahip viskoelastik bir yapıya sahiptir(62). Karboksimetilsellüloz anyonik bir polisakarittir. Polimeri daha hidrofilik yapan grupları içeren bir selüloz türevidir. Seprafilm® şiddetli ameliyat sonrası yapışıklıkların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili nontoksik, nonimmünojenik ve biyolojik olarak uygun bir materyaldir. Seprafilm® uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır. Yaklaşık 1 dakikadan daha az sürede sulanır, 2 dakikadan daha az sürede ağırlığının 8 katı su tutabildiği gösterilmiştir. Hacim

artışına karşın 10 dakikada 6.4'ten 0 atmosfere düşen basınç dokuya hasar veren herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Hyalüronik asit komponenti vücuttan 28 gün içinde tamamen temizlenir, karboksimetilsellüloz ise vücuttan daha az oranda temizlenir. Farmakolojik işleyişin tersine daha düşük sistemik yan etki riskiyle birlikte daha yüksek bir etkinlik izlenir(63,64). Seprafilm® uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki yapışıklığa yol açan oluşumları engeller. Seprafilm® ortamda kan olduğunda bile uygulanabilir. Abdominopelvik kaviteye, karın kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Memran kuru tutulmalı, cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Uygulanana kadar dokular ile temas olmamalıdır. Çok merkezli klinik bir çalışmada, Seprafilm® kullanılan hastaların %51'inde hiç yapışıklık olmazken, Seprafilm® kullanılmayanlarda yapışıklık gelişme oranı %6 düzeyinde kalmıştır(64). Seprafilm' in en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır.

#### 4- GEREÇ VE YÖNTEM

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Seprafilm® ve Lornoksikam'ın etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında çalışma öncesi 06/11/2008 tarih ve 136 sayılı hayvan etik kurulu izni alınarak 03/01/2009 ile 01/08/2009 tarihleri arasında yapıldı.

Bu çalışmada deney hayvanları olarak ağırlıkları 250-350gr (ortalama 300gr) arasında değişen 32 adet Wistar-Albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 21-23 C oda ısısında tutularak, standart yem ve şehir suyu ile beslendiler.

Deney hayvanları rastgele her grupta 8 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

1. Grup: İntraperitoneal %0.9 NaCl, (kontrol grubu, n=8)
  2. Grup: İntraperitoneal Lornoksikam, (n=8)
  3. Grup: İntraperitoneal Seprafilm® , (n=8)
  4. Grup: Ameliyat sonrası 5 gün süreyle i.m. Lornoksikam (n=8)
- n=Denek sayısı

Denekler cerrahi girişim öncesi aç bırakılmadı. Tüm cerrahi prosedürler steril ortamda gerçekleştirildi. Sıçanlara i.m. olarak 10 mg/kg Xylazine Hydrochloride (Rompun, Bayer, İstanbul) ve 40 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Pfizer ilaçları Lmt.Şirketi, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulandı. Karın derisi traş edildi ve %10 povidon-iyot solüsyonu ile saha temizliğini takiben steril örtülerle örtüldükten sonra 2 cm lik median insizyonla laparotomi yapıldı.

Sıçanlar 8'erli gruplar halinde karınları açıldıktan sonra çekumları açığa çıkarılıp 15 no'lu bistüri kullanılarak çekum ön duvarı travmatize edildi. Bu işlem

yapılırken sadece serozal yaralanma oluşturuldu travmatize yerde perforasyon ve aşırı kanama oluşmamasına özen gösterildi. Grup-1'e çekal abrezyonu takiben karın içine 2 ml SF, Grup-2'ye çekal abrezyonu takiben karın içine 0.113mg/kg/ml Lornoksikam'dan 2 ml verilerek karınları kapatıldı. Grup-3'e çekal abrezyonu takiben karın duvarı altına 10x30 mm'lik Seprafilm® uygulanarak karınları kapatıldı. Grup-4'e çekal abrezyon uygulanıp karın kapatıldıktan sonra 5 gün süreyle 2x1ml (0.113mg/kg/ml) Lornoksikam i.m. uygulandı.

**Ameliyat Sonrası İzlem ve Yapışıklıkların Değerlendirilmesi:** Hiç bir sıçanda 14 gün boyunca mortalite ve morbidite gelişmedi. Sıçanlar 14. günün sonunda intraperitoneal olarak 200 mg pentotal Na verilerek sakrifiye edildi. Daha önceki karın orta hat kesi yerleri kontrol edildi ve önceki laparotomi bölgesinin üst kısmına gelmemesine dikkat edilerek karın bilateral subkostal kesi ile açılarak periton boşluğu ve çekum değerlendirildi. Karın içi yapışıklıklar makroskobik olarak Nair'in(65) tanımladığı skalaya göre(tablo 4.1), Adezyon Skorlama Grubunun(ASG) yapışıklık skorlama sisteminde, yapışıklıkların şiddetine göre(66,67) (tablo 4.2) ve yapışıklıkların yaygınlığına göre(68) (tablo 4.3) tanımlanmış skalalara göre değerlendirildi.

**Tablo 4.1 :** Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

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

**Tablo 4.2 :** Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlanması.

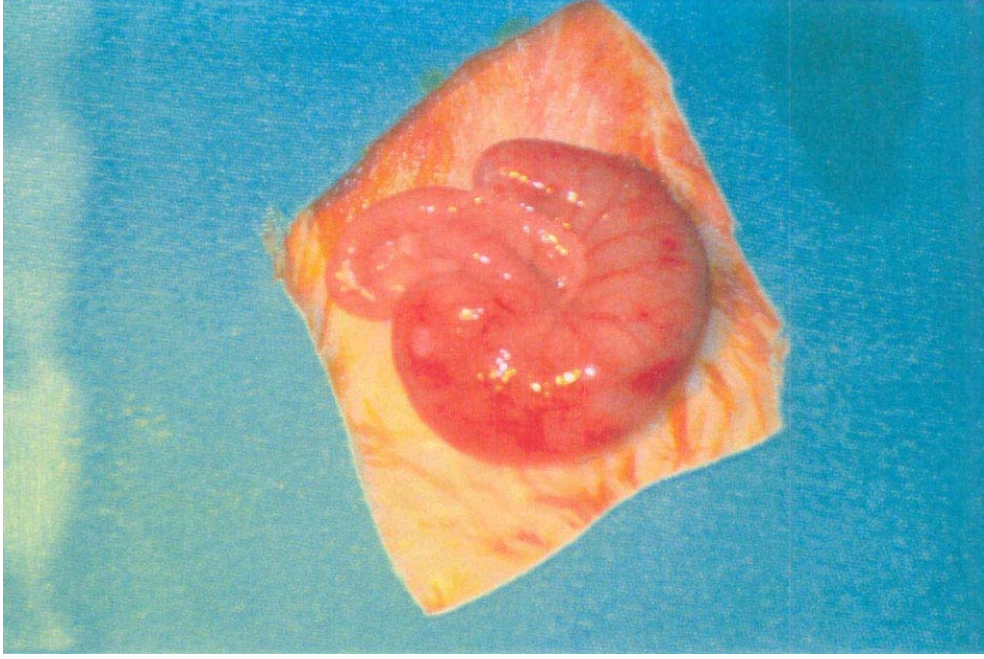
| Grade | Yapışıklık Bantlarının Tanımı  |
|-------|--|
| 0     | Yapışıklık yok   |
| 1     | İnce ve vasküler yapışıklık olması                                     |
| 2     | Kalın ve vasküler yapışıklık olması                                    |
| 3     | Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde yapışıklıkların Olması |



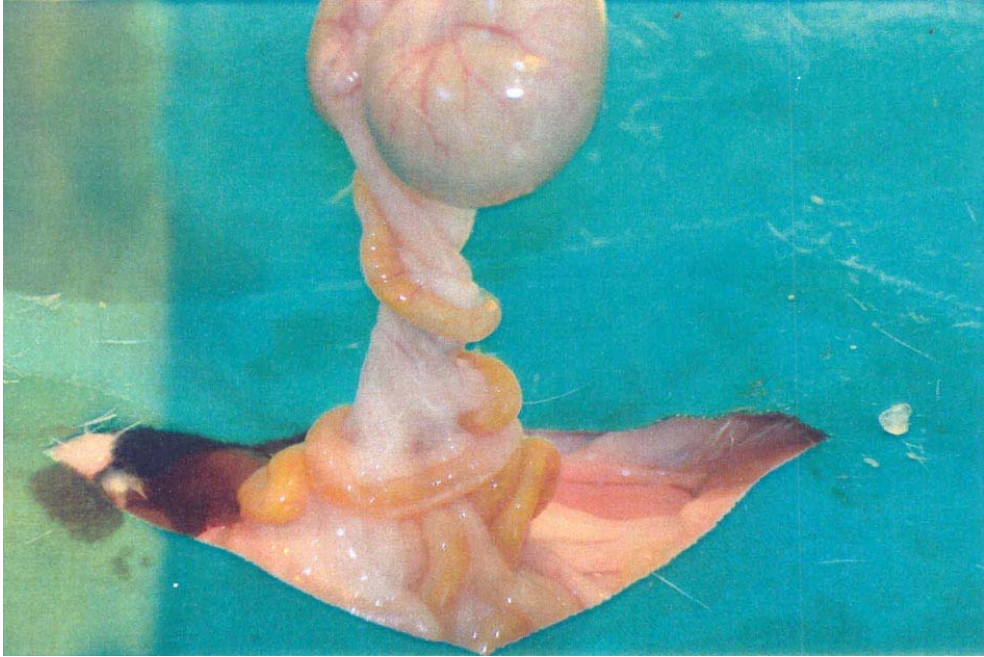
**Tablo 4.3 :** Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

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

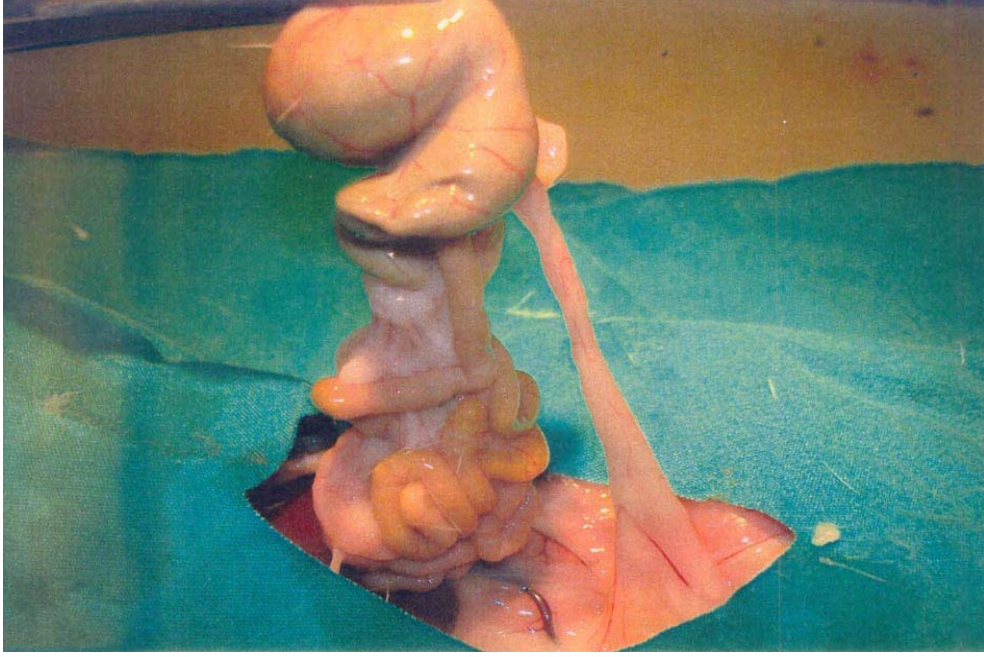
**İstatistiksel Değerlendirme:** Çalışmamızın verileri SSPS (ver:15,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal- Wallis ve Man Whitney U testleri kullanılmıştır. Veriler tablolarda ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır(tablo 5.1). P değerinin 0,05 den küçük olduğu durumlarda fark anlamlı kabul edildi.



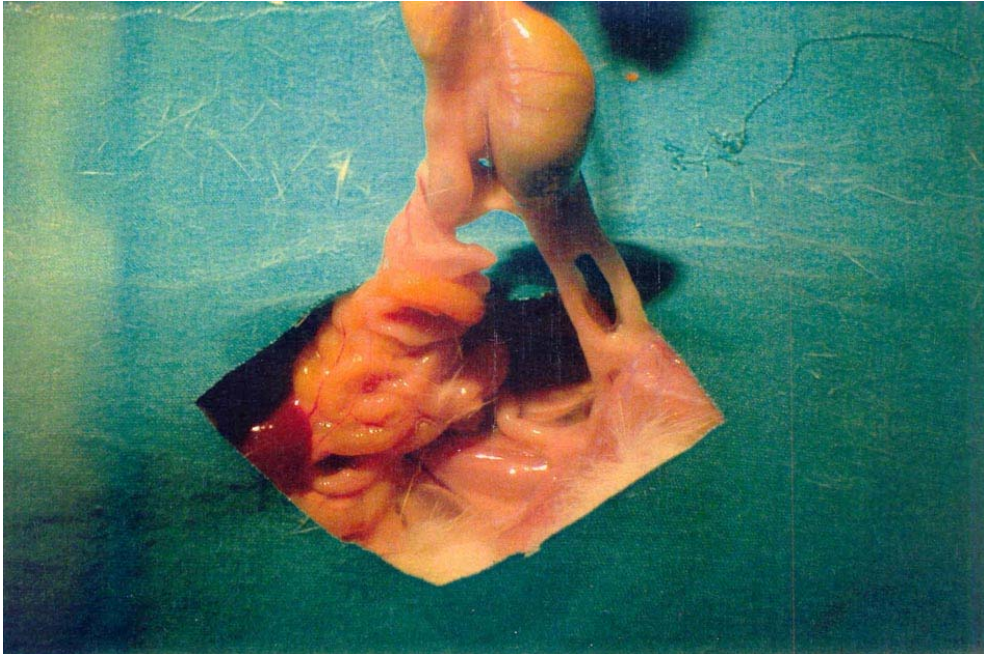
**Resim 4.1** : 2 cm lik medyan laparotomi sonrası abrezyon yapılmış sıçan çekumu



**Resim 4.2** : Hiç yapışıklık yok.



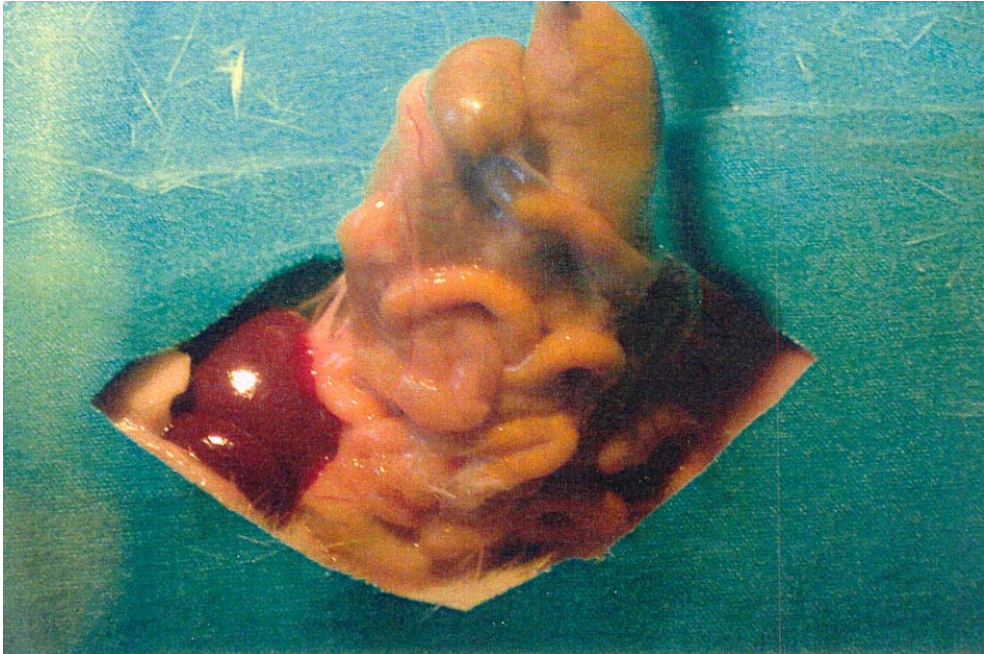
**Resim 4.3** . Çekum ince barsak arasında bir adet kalın vasküler bant, travmatize alanın %25'inden azını tutmuş yapışıklık bantı görülmekte.



**Resim 4.4** : Çekum ile ince barsak arasında iki adet kalın vasküler, travmatize alanın %26-50'sini tutmuş yapışıklık bantları görülmekte.



**Resim 4.5 :** Çekumla ile organlar arasında ikiden fazla, ince ve kalın vasküler, travmatize alanın %50'sinden fazlasını tutmuş yapışıklık bantları görülmekte.



**Resim 4.6 :** Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde tüm ince barsakların kitle oluşturması görülmekte.

## 5-BULGULAR

Bu çalışmayı oluşturan 4 grupta bulunan 32 adet sıçanın hepsinde çalışma tamamlandı. Hiçbir sıçanda mortalite ve morbidite gelişmedi. SF grubunda bulunan 8 sıçanın 7'sinde yapışıklık gelişti.

Çalışmaya alınan gruplara ilişkin Nair skalasına göre sınıflama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 5.1). Gruplara ait Nair skalası yapışıklık skorlama puanları ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında; SF grubu ile intraperitoneal Lornoksikam grubu arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. SF grubu ile Seprafilm grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur. SF grubu ile i.m. Lornoksikam grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur. Seprafilm ile i.m. Lornoksikam grubu arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Çalışmaya alınan gruplar yapışıklık şiddet puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ( $P<0.05$ ) (Tablo 5.1). Gruplara ait yapışıklık şiddet puanları ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında; SF grubu ile intraperitoneal Lornoksikam grubu arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. SF grubu ile Seprafilm grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur. SF grubu ile i.m. Lornoksikam grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur. Seprafilm ile i.m. Lornoksikam grubu arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Çalışmaya alınan gruplar yapışıklık yaygınlık puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur( $p>0.05$ ).

**Tablo 5.1 :** Nair skalasına göre grupların dağılımı

|            | İntraperitoneal SF grubu | İntraperitoneal Lornoksikam grubu | İntramusküler Lornoksikam grubu | Seprafilm grubu |
|------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Grade 0    | 1                        | 3                                 | 6                               | 4               |
| Grade 1    | 2                        | 3                                 | 1                               | 3               |
| Grade 2    | 3                        | 2                                 | 1                               | 1               |
| Grade 3    | 2                        | 0                                 | 0                               | 0               |
| Grade 4    | 0                        | 0                                 | 0                               | 0               |
| Rat sayısı | 8                        | 8                                 | 8                               | 8               |

**Tablo 5.2 :** Yapışıklık şiddet skorlamasına göre grupların dağılımı

|            | İntraperitoneal SF grubu | İntraperitoneal Lornoksikam grubu | İntramusküler Lornoksikam grubu | Seprafilm grubu |
|------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Grade 0    | 1                        | 3                                 | 6                               | 4               |
| Grade 1    | 2                        | 3                                 | 1                               | 3               |
| Grade 2    | 5                        | 2                                 | 1                               | 1               |
| Grade 3    | 0                        | 0                                 | 0                               | 0               |
| Rat sayısı | 8                        | 8                                 | 8                               | 8               |

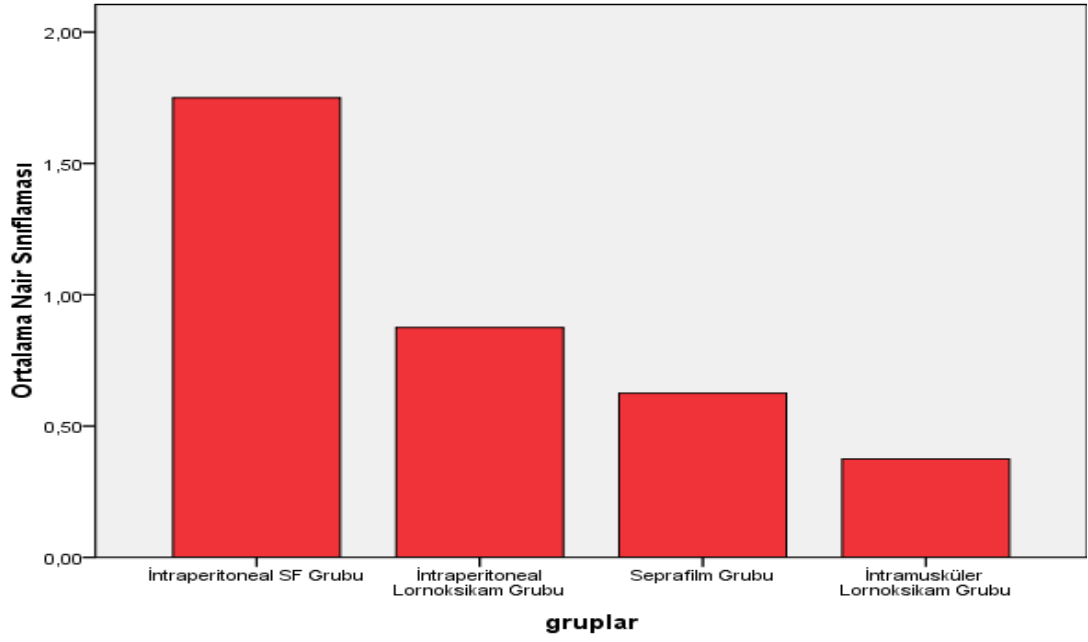
**Tablo 5.3 :** Yapışıklık yaygınlık skorlamasına göre grupların dağılımı

|            | İntraperitoneal SF grubu | İntraperitoneal Lornoksikam grubu | İntramusküler Lornoksikam grubu | Seprafilm grubu |
|------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Grade 0    | 1                        | 3                                 | 6                               | 4               |
| Grade 1    | 4                        | 3                                 | 1                               | 3               |
| Grade 2    | 3                        | 2                                 | 1                               | 1               |
| Grade 3    | 0                        | 0                                 | 0                               | 0               |
| Rat sayısı | 8                        | 8                                 | 8                               | 8               |

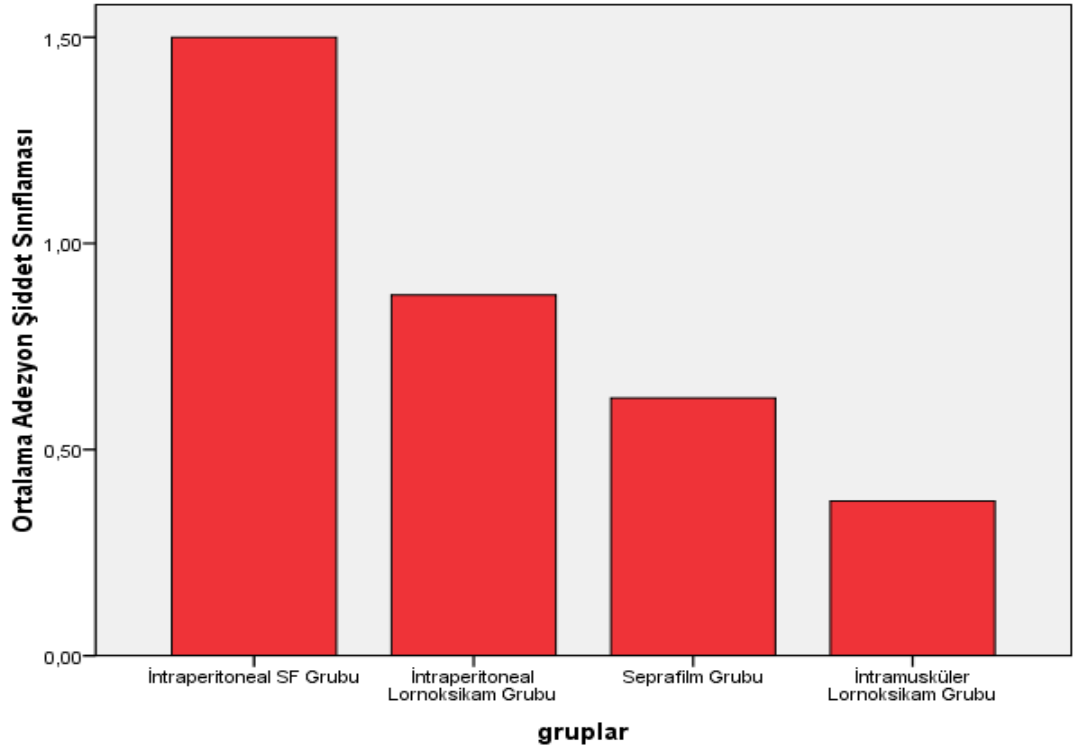
**Tablo 5.4 :** Grupların;Nair,Yapışıklık şiddet, Yapışıklık yaygınlık sınıflamasına göre ortalama değerlerinin karşılaştırılması

| Gruplar                     | Nair sınıflaması                        |         | Adezyon şiddet sınıflaması              |         | Adezyon yaygınlık sınıflaması           |         |
|-----------------------------|---|---------|---|---------|---|---------|
|                             | X±S                                     | Ortanca | X±S                                     | Ortanca | X±S                                     | Ortanca |
| SF                          | 1.76±1.0                                | 2.00    | 1.50±0.76                               | 2.00    | 1.25±0.70                               | 1.00    |
| İntraperitoneal Lornoksikam | 0.88±0.83                               | 1.00    | 0.88±0.83                               | 1.00    | 0.87±0.83                               | 1.00    |
| Seprafilm                   | 0.62±0.74                               | 0.50    | 0.62±0.74                               | 0.50    | 0.62±0.74                               | 0.50    |
| İntramusküler Lornoksikam   | 0.37±0.74                               | 0.00    | 0.37±0.74                               | 0.00    | 0.37±0.74                               | 0.00    |
| Sonuç                       | KW=8.53<br>P=0.036<br>p<0.05<br>anlamlı |         | KW=7.95<br>P=0.048<br>p<0.05<br>anlamlı |         | KW=5.72<br>P=0.126<br>p>0.05<br>önemsiz |         |

**Şekil 5.1:** Nair sınıflamasına göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik

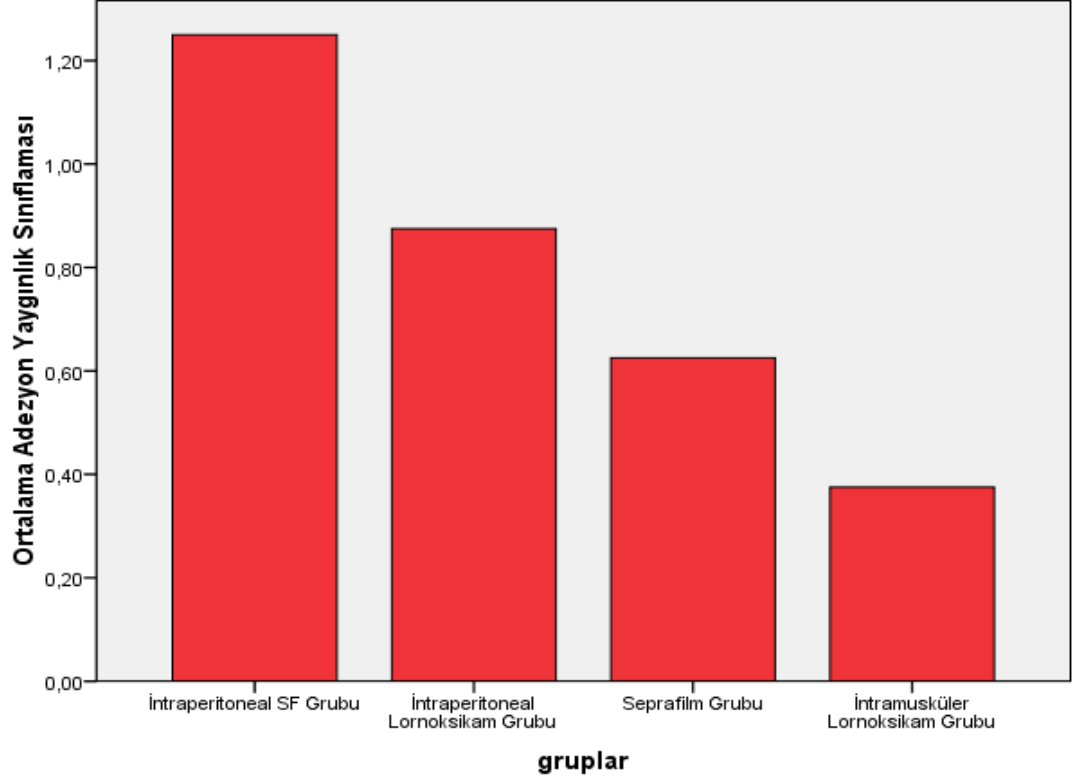


**Şekil 5.2:** Yapışıklık şiddetine göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik





**Şekil 5.3:** Yapışıklık yaygınlığına göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik



## 6-TARTIŞMA

Ameliyat sonrası yapışıklıklar; abdominal ve jinekolojik cerrahi sırasında ve sonrasında morbidite ve mortaliteyi artıran majör problemlerden birisidir. Ameliyat sonrası yapışıklıklar ve komplikasyonlarının getirdiği ekonomik yük yapışıklıkların engellenmesine yönelik daha fazla araştırmanın yapılmasını gerektirmektedir.

Yapışıklık oluşumunun aşamaları Milligan(27) tarafından yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Yapışıklık oluşumunda kollojen sentezi 3. günde başlamakta, 5-7. günlerde önemli boyutlara gelmekte ve 14. günde en üst düzeye çıkmaktadır. Daha sonra giderek azalmaktadır. Nishimura(69) yaptığı çalışmalarda 5-7. günlerde kollojen sentezinin önemli düzeylere çıktığını ve yapışıklık şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir.

Bu nedenle çalışmamızda kollojen sentezinin en üst düzeyde olduğu 14. günde yapışıklık skorlarının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Lornoksikam, oksikam grubunun bir üyesi olan NSAİ maddedir. Yapışıklık gelişimini önleyici farmakolojik aktivitesi Cox-1 ve Cox-2 inhibisyonu ile ilgilidir. Cox-1 ve Cox-2 nin inhibisyonu, inflamasyon öncesi PG'lerin üretimini azaltır ve enflamasyonda faydalı etkiler sağlayabilir(70). İnflamasyon serum ve hücrel elementlerin ekstravazasyonuna yol açan peritoneal yaralanmaya ilk cevaptır. Prostaglandinler (PGF2a ve PGE) gibi çeşitli inflamatuvar mediatörlerin yapışıklık gelişim sürecinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir(71).

Ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azaltmak amacı ile cerrahi hasara uğramış dokularda fibrin eksuda oluşumunu azalttığı düşünülen antiinflamatuvar maddeler de kullanılmıştır. Kortikosteroidler ve NSAİ ilaçlar bu konuda araştırılmış antiinflamatuvar maddelerdir. NSAİ ilaçlar değişik dokularda araşidonik asit

metabolizmasını siklooksijenaz enzim aktivitesini etkileyerek değiştirirler ve son ürün olan prostoglandin ve tromboksan yapımını azaltırlar. NSAİ'lerin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkileri ile ilgili olarak yapılan çalışmada, i.m. uygulanan ketorolak'ın (non-selektif cox inhibitörü) yapışıklıkları azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir(72). NSAİ bir ajan olan meklofenamat (non-selektif cox inhibitörü) %32'lik dekstran-70 solüsyonu ile kombine şekilde hayvan modelinde kullanıldığında yapışıklık gelişimini engellediği gösterilmiştir(73). Non-selektif Cox inhibitörü olan İbuprofen' in tedavi almamış kontrol grubundaki hayvanlardaki yapışıklık gelişimi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yapışıklık gelişimini engellediği gösterilmiştir(74). Yapılan başka bir çalışmada peroperatif intramuskuler ve postoperatif intraperitoneal selektif Cox-2 inhibitörü (nimesulid) uygulamasının sıçanlarda kontrol grubuna göre ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini anlamlı şekilde önlediği, i.m. ve intraperitoneal uygulama arasında yapışıklık oluşumunu önlemede farklılık olmadığı gösterilmiştir(14). Bizim çalışmamızda intraperitoneal olarak uygulanan Lornoksikam' ın yapışıklık oluşumunu önlemede anlamlı derecede etkili olmadığı ancak i.m. verildiğinde etkili olduğu görülmüştür. Başka bir yapışıklık model çalışmasında nonselektif Cox-1 ve Cox-2 inhibitörü Lornoksikam' ın anlamlı derecede karın içi yapışıklık oluşumunu önlediği gösterilmiştir(15).

Cerrahi tekniğin öneminin vurgulanmasının yanı sıra, bazı materyaller bu amaçla denenmekte ve kullanılmaktadır. Klinik ilerleme sağlanmıştır ve politetrafluroetilen ve Oksidize-Rejenere Selüloz pelvik ve jinekolojik cerrahide kullanıma girmiştir(61). Diğer taraftan mekanik bir bariyer olan Seprafilm®, bu preparatlar içerisinde etkinliği en belirgin olanlardandır. 1990'lı yıllarda Foot Drug Administration(FDA) onayı almasından sonra ABD' de yoğun olarak kullanılmaktadır(64). Seprafilm® uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süreyle kalır(63,64).

Bu çalışmada Seprafilm® grubu ve i.m. Lornoksikam gruplarında yapışıklıkların Nair sınıflama ve yapışıklık şiddet puanları SF grubu ve intraperitoneal Lornoksikam grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Çalışmamızda nair sınıflaması ve yapışıklık şiddet sınıflamasına göre Seprafilm® ile intramusküler olarak uygulanan Lornoksikam arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Seprafilm® etkinliği kanıtlanmış antiadeziv bir bariyerdir. Çalışmamızda i.m. olarak uygulanan Lornoksikam'ın yapışıklık gelişimini önlemede en az seprafilm® kadar etkili olduğu görülmüştür. Daha ekonomik olması ve ameliyat sonrası analjezik etkisinin de olması nedeniyle, i.m. Lornoksikam antiadeziv madde olarak tercih edilebilir.

## 7-SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sıçan çekumunda abrezyon yaparak oluşturduğumuz karın içi yapışıklık çalışmasında, intraperitoneal SF grubu, i.m. Lornoksikam grubu, intraperitoneal Lornoksikam grubu ve intraperitoneal Seprafilm® gruplarının yapışıklık önleyici etkileri karşılaştırıldı ve şu sonuçlara ulaşıldı;

Nair sınıflaması ve yapışıklık şiddet sınıflamasına göre;

- 1- Seprafilm® ve i.m. Lornoksikam grupları ile SF grubu arasındaki fark anlamlı bulundu.
- 2- Seprafilm® ile i.m. uygulanan Lornoksikam grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.
- 3- SF grubu ile intraperitoneal Lornoksikam grubu arasında anlamlı fark görülmedi.

Tüm gruplara ait adezyon yaygınlık değerleri karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur.

Sonuç olarak farklı maddelerin antiadeziv etkilerinin değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı bu deneysel çalışmada; İ.m. olarak uygulanan Lornoksikam ile antiadeziv etkinliği daha önceki deneylerde de kanıtlanmış olan Seprafilm® arasında antiadeziv etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Daha ekonomik olması ve ameliyat sonrası analjezik etkisinin de olması nedeniyle i.m. Lornoksikam antiadeziv madde olarak tercih edilebilir.

## 8-KAYNAKLAR

1. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL, Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001;18:260-73.
2. Fuzun M, Kaymak E, Harmancioğlu O, Astarcioglu K. Principal causes of mechanical bowel obstruction in surgically treated adults in western Turkey. *Br J Surg* 1991; 78:202-3.
3. Mc. Entee G. Current spectrum of intestinal obstruction *Br J Surg*: 1987;74:976.
4. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and Sterility* 1984;41:497-507.
5. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstructions. In: Zuidema GD, Nyhus LM, editors. *Schakelford's surgery of alimentary tract*. Volume 5. Philadelphia: WB Saunders, 1996:375-416.
6. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000;87:467-71.
7. Nancy Fox Ray, John W. Larsen, Robert J. Stilman. Economic impact of hospitalization for lower abdominal adhesiolysis in the USA in 1988. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993;176:271-6.
8. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions how big is the problem. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-63.
9. Scott-Coombes DM, Vipond MN, Thompson JN. General surgeon's attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:123-128.
10. Monk B, Berman M, Montz F.J. Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gyn* 1994;170:1396-1404.

11. Risberg B. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg* 1997;577:32-39.
12. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (Half-f): a blinded, prospective, multicenter clinical study. *Fertil Steril*, 1996;66(6):904-10.
13. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the of adhesion prevention barriers. *Sur Clin North Am* 1997;77:671-88.
14. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Human reproduction* 2001;16(8): 1732-1735.
15. Duman M, Topçu Ö, Koyuncu A, Aydın C, Göktaş S, Şen M. Lornoksikam'ın postoperatif yapışıklık oluşumu üzerine etkisi. *Ankara Cerrahi Der.* 2005; 7(1):1-5.
16. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the SpreyGel™ adhesion barrier in the cat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertility and sterility* 2001;75:411-416.
17. Gotloib L. Anatomy of the peritoneal membran in wictig proc 1. course on peritoneal dialysis. P17. 1982.
18. Graham GR, Torchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal affluent of CAPD patient. *Perit Dial Bull* 1985;5:109-111.
19. William A. Tito, Michael G. Sarr. İntestinal Obstruksiyon. İn: George Zuidema Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*, WB Saunders, 1996;Vol 5:375-416.
20. Harold Ellis, Acute İntestinal Obstruction. İn: Seymour I. Schwartz and harold Ellis, *Maingot's Abdominal Operation*. D.Appleton-Century Com, 1990;Vol:905-32.
21. Peter J Mucha, Small İntestinal obstruction. *Surg. Clin. North Am.* 1987;67:597-620.

22. Peter J. Fabri, Alexander Rosemurgy, Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg. Clin North Am.* 1991;71:131-46.
23. Abud Kebudi, Adnan işgör, Akın Kaya, akut mekanik intestinal obstruksiyon *Ulusal Travma Dergisi*, 1995;1:110-2.
24. Way LW: *Current surgical diagnosis and treatment*. 1. Edition, 1988; Chapter 23:404-421.
25. Chanvit Tanhiphat, Soottipom Chittmitrapap et al. Adhezive Small bowel obstruction. *Am. J. Surg.* 1987;154:283-7.
26. Duron JJ, Ellian N, Oliver O: Post-operative peritoneal adhesion and foreign bodies. *Eur J Surg*, 1997;579:15-16.
27. Milligan DW, Raftery AT: Observation on the Pathogenesis of peritoneal adhesion: A light and electron microscopical study. *Br J Surg*, 1982;61: 274-80.
28. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996;119:701-5.
29. Rodgers KE, di Zerega GS, Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery *J Invest. Surg* 1993;6:9-23.
30. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesothelial reepithelization. In: DeCherney AH, Polon ML. Editors. *Reproductive Surgery* Chicago: Year Book Medical Publishers 1983;31-47.
31. Stangel JJ, Nispet JD, Settles H: Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J ReprodMed*, 1984;29:143-156.
32. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:10-6.
33. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma *Surgery* 1998;13:539-44.
34. Drollette CM, Badwy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesion. *J Reprod Med*, 1992;32:107-122.



35. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates collagenmatrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Sc USA* 1988;85:597-620.
36. Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Br J. Surg*, 1962;50:10-13.
37. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998;1:9-11.
38. Menzies D: Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992;24:29-45.
39. Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991;55:700-4.
40. Replogle RL, Johnson R, Gross RE : Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966;163:580-8.
41. Erdener A, Çetinkurşun S, İlhan H, Ulman İ: Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 1989;5:29-31.
42. Çağlıküleççi M, Özarmağan S, Günay K: Postoperatif adezyonların önlenmesinde povidon, hyskon, Ca, vitamin E'nin yeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 1993;7;31-33.
43. Elkins TE; Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL: A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987;70:225-8.
44. Mohler M, Hollenback S, Nguyen T. Et al: Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator (r-tPA) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thromb Heamost* 1987;58:270.

45. Door PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN: Prevention of postoperative adhesions by tissue plasminogen activator (t-PA) in the rabbit Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;37:287.
46. Guttman P, Erlich P. Ueber die wirkung des methylene blue beimalaria Berlin Klin Wochschr 1881;39:953-6.
47. Wainwright M, Crossley KB. Methylene blue therapeutic dye for all seasons J Chemother 2002;14:431-43.
48. Clifton J II, Leikin JB. Methylene blue Am J Ther 2003;10:289-91.
49. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, et al Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. Am J Surg 1988; 175:30-2.
50. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Abraham R, ET AL. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. Eur J Surg 2000;166:568-71.
51. Cetin M, Ak D, Duran B, et al. Use of methylene blue and N,O-carboxymethylchitosan to prevent postoperative adhesions in a rat uterine horn model fertil Steril 2003;80:698-701.
52. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagöl H, Renda N, Oz M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomosis wound healing. Can J Surg 2006;49:321-328.
53. Kelner MJ, Bagnell R, Hale B, Alexander NM. Methylene blue competes with paraquat for reduction in the presence of heme proteins. Arch Biochem Biophys 1988;262(2):422-426.
54. Kelner MJ, Bagnell R, Hale B, Alexander NM. Potential of methylene blue to block oxygen radical generation in reperfusion injury. Basic Life Sci 1988;49:895-898.
55. Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V. Effects of interleukin-6 and neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. Am Surg 1996;62(7):569-572.

56. Hershlag A, Otterness IG, Bliven ML. The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:771-774.
57. Kaleli B, Özden A, Aybek Z: The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation *Acta Obstet gynecol Scand* 1998;77(4):377-80.
58. Treutner KH, Brtram P, Lerch MM: Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J. Sturg. Res.* 59(6):1995;764-71.
59. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J: Halofuginone-an inhibitor of collagen type I Synthesis prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann. Surg.* 1998;227(4);575-82.
60. Di Zeraga GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions; crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5:463-78.
61. Haney AF, Doty ED. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose but not expanded polytetrafluoroethylene. *Fertil Steril* 1992;57:20-8.
62. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg.* 1997;577:40-8.
63. Salum MR, Lam DTY, Wexter SD, Pikarsky A, Baig MK, ET AL. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm®) have possible short-term beneficial impact? *Dis Colon Rectum* 2001;44C706-12.
64. 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.
65. Nair SK, Bhat KI, Aurora LA. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Sur* 1974;108:849-53.
66. Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1995;169:154-160.

67. Diamond MP. Surgical aspects of infertility. In Scirana JW (ed) *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper & Row 1995;pl-26.
68. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, Zerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987;32:17-20.
69. Nishimura K, Nakamura M, Dizerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983;34:219-225.
70. Crofford LJ. Cox-1 and Cox-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997;24(49):15-19.
71. Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP. Prostaglandins a role in adhesions formation. An experimental study. *Acta obstet Gynecol* 1990;69(4):339-341.
72. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, Fowler JM. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol* 1993;48(1):76-79.
73. Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW. Inhibition of adhesion reformation in the rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostoglandin and leukotriene production. *Fertil Steril* 1994;62(6):1262-1265.
74. Siegler AM, Kontopulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril*, 1980;34(1):46-49.