



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

AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE
TAUROLİN, SEPRAFİLM VE MESOFOLUN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Oruç Numan GÖKÇE

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP

FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE
TAUROLİN, SEPRAFİLM VE MESOFOLUN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Oruç Numan GÖKÇE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kürşat KARADAYI

SİVAS

2009

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun 12/03/2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez yazım kılavuzu"na göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

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

Başkan: Doç.Dr.Ayhan KOYUNCU

Üye : Prof.Dr. Mustafa TURAN

Üye : Doç.Dr. Kürşat KARADAYI

Yukarıda imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

.....// 2009

DEKAN
Prof.Dr.Mehmet ŞENCAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER VE RESİMLER	vi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1.a Yapışıklık oluşumu ile ilgili temel bilgiler	7
2.1.b Yapışıklık oluşumu	9
2.2 karın içi yapışıklıkların etiyolojisi	17
2.2.a Cerrahiye balı doku travması	17
2.2.b Yabancı cisimler	18
2.2.c İskemi	19
2.2.d Peritoneal defektler	19
2.2.e Kanama	20
2.2.f Laparotomi insizyonu	20
2.2.g Kimyasallar	20
2.2.h İnfeksiyon	20
2.2.ı Hemostatik ajanlar	20
2.2.i Isı	21
3 YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER	22
3.1 Cerrahi teknik	23
3.2 Farmakolojik maddeler	25
3.3 Fizik bariyerler	31
3.3.a Bariyer solusyonlar	34
3.3.b Doğal fizik bariyerler	36
3.3.c Sentetik fizik bariyerler	36
3.3.d Gen terapisi	42
4 GEREÇ VE YÖNTEM	43
5 BULGULAR	47
6 TARTIŞMA	56
7 SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
8 KAYNAKLAR	66

TEŞEKKÜR

Uzmanlık dalı olarak Genel cerrahi bölümünü seçmem konusunda bana ilham kaynağı olan ve zorlu eğitim döneminde destek ve bilgilerini esirgemeyen Cumhuriyet Üniversitesi Genel cerrahi Anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İstatistik çalışmalarında zaman ve bilgisini benimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR a teşekkür ederim.

Hayatımın tüm dönemlerinde beni destekleyen, yolumu aydınlatan aileme ise özellikle zorluklar ve fedakarlıklarla dolu eğitim sürecine gösterdikleri sabır, anlayış ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Karın ameliyatlarından sonra oluşabilen karın içi yapışıklıklar ve buna bağlı komplikasyonlar (örneğin: karın ağrısı, barsak tıkanıklığı, infertilite) sağlık sistemi için ciddi problemlerdir. Karın içi yapışıklık varlığında yapılan girişimler kendi başlarına birer morbidite nedenidir.

Ameliyat sonrası dönemde karın içi yapışıklıkların önlenmesinde aralarında cerrahi teknik, kimyasal ilaçlar, bariyerler olmak üzere çok sayıda yöntem denenmiştir ancak hiçbir yöntem yapışıklığı tam olarak ortadan kaldıramamıştır. Bu deneysel çalışmada Taurolin (Taurolin %2), Karboksimetilsellüloz ve Hyaluronik asit içeren bioabsorbable membran (Seprafilm) ve laktid-kapronolakton kopolimer içeren bioabsorbable membran (Mesofol) un yapışıklık önleyici etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada amacımız karın içi yapışıklıklar konusunda etkin olduğu bilinen ve pek çok çalışmada kullanılmış olan Seprafilm ile yine yapışıklık önleyici bir membran olan ancak karın içi yapışıklıklardaki etkinliği araştırılmamış olan Mesofol ün ve ayrıca yine etkinliği konusunda farklı yorumlar bulunan ve ekonomik bir alternatif olabilecek Taurolin in etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılmasıdır.

Otuz adet Wistar tipi albino rat 6 şarlı 5 gruba ayrıldı. median laparotomi sonrası çekal abrasyon yapıldı. Sham grubuna hiçbir işlem yapılmamıştır, serum fizyolojik grubuna 2 ml serum fizyolojik, Taurolin grubuna 2ml Taurolidin %2, Seprafilm grubuna 2x2 cm Seprafilm, Mesofol grubuna 2x2 cm Mesofol konularak karınlar kapatıldı. Ameliyat sonrası 14. günde ratların karınları açıldı ve Nair sınıflaması, yapışıklık şiddeti sınıflaması ve yapışıklık yaygınlık sınıflamasına göre puanlar verilerek değerlendirme yapılmıştır. Mesofol ve Seprafilm gruplarında karın içi yapışıklıklarda en fazla azalma görülmüştür. Mesofol ve Seprafilm in etkinlikleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Mesofol Seprafilm kadar etkilidir. Mesofol kullanım kolaylığı nedeni ile de önerilebilir.

Anahtar kelimeler: karın içi yapışıklık, Seprafilm, Mesofol, Taurolin

SUMMARY

Intraabdominal adhesions, and their complications (such as: abdominal pain, intestinal obstruction, and infertility) may occur after abdominal operations, and are a severe problem for the health system. Surgical interventions made in the presence of intraabdominal adhesions are a morbidity cause for their own.

Many studies with surgical technique, chemicals, barriers have been made in the effort of preventing intraabdominal adhesions. In this experimental study the antiadhesive effects of Taurolin (Taurolidin 2%), bioresorbable membrane containing Hyaluronic acid and Carboxymethylcellulose (Seprafilm) and bioresorbable membrane containing lactide, caprolactone copolymer (Mesofol) has been tested.

Our aim in this study was to assess and compare the effects of Seprafilm which is often studied and effectiveness is known with another membrane Mesofol which has not been studied in intraabdominal adhesions and Taurolin which has been studied but no consensus exists.

Thirty Wistar albino rats were divided into 5 groups of 6 rats each. Caecal abrasion was made after median laparotomy. Nothing was made in the sham group, in the saline group 2 ml of saline, in the taurolin group 2 ml Taurolin 2% was added. In the Seprafilm group 2x2 cm of Seprafilm, in the Mesofol group 2x2 cm Mesofol was inserted. On the postoperative 14th day relaparotomy was made and evaluation was made by giving points according to Nair classification, adhesive severity classification and adhesion breadth classifications. We found that Mesofol and Seprafilm decreased intraabdominal adhesions. There was no significant difference between Mesofol and Seprafilm.

As a result Mesofol is as effective as Seprafilm. Mesofol could be advised because of easiness in usage.

Key words: intraabdominal adhesions, Seprafilm, Mesofol, Taurolin

KISALTMALAR VE SİMGELER

PAI	Plasminojen aktivatör inhibitör
TGF- β	Transforming büyüme Faktörü - β
ECM	Ekstrasellüler matriks
t-PA	doku – plasminojen aktivatörü
u-PA	ürokinaz – plasminojen aktivatör
NK-1	Neurokinin-1
SP	Supstance P
ICAM	İncrasellüler adhesyon molekülü
VCAM	Vasküler sellüler adhesyon molekülü
IL	İnterlökin
TNF- α	Tümör nekrozsiz faktör – α
INF- γ	İnterferon – γ
MMP	Matriks metallo proteinaz
TIMP	Doku matriks metallo proteinaz inhibitörü
PG	Prostoglandin
PMN	Polimorfonüveli nötrofiller
PDGF	Trombositler tarafından salınan büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
rtPA	Rekombinant doku plasminojen aktivatörü
HA/CMC	Hyaluronik asit/karbksimetilselüloz
SF	Serum fizyolojik
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaç
HA	Hyaluronik asit
COX	Siklooksijenaz
ROS	Reaktif oksijen türevleri
HMG-Co-A-I	3 Hidroksi-3-metil glutaril coenzim A-Inhibitor
ACE	Anjiotensim dönüştürücü enzim
CTGF	Bağ dokusu büyüme faktör
CD	Cluster of differantion
CMC	Karboksimetil selüloz
e-PTFE	Expanded Polytetrafluoroethylene
ORC	Oksijenize regenerize selüloz
PTFE	Polytetrafluoroethylene
SC	Subcutan
GBP	Great Britain Pound

TABLÖLAR

TABLO	TANIMLAMA	SAYFA
2.1.b-1	Peritoneal doku onarımı ve yapışıklık oluşumuna karılan biyolojik olaylar	12
2.1.b-2	Yerleşik peritoneal yapışıklıklarla ilişkili peritoneal sıvıdaki faktörlerdeki değişikliklerin bir özeti	16
3.1	Yapışıklık oluşumunu azaltmada en sık denenen biyolojik müdahale yöntemleri	24
3.2	Yapışıklık azaltmada en sık denenen bariyerler	33
4.1	Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması	45
4.2	Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlaması	45
4.3	Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması	45
5.1	Nair sınıflamasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması verileri	47
5.2	Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması verileri	49
5.3	Yapışıklıkların şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlaması verileri	50

RESİMLER VE ŞEKİLLER

ŞEKİL/RESİM	TANIMLAMA	SAYFA
Şekil 5.1	Nair sınıflamasına göre karın içi yapışıklıkların ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı	48
Şekil 5.2	Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıklarının gruplara göre dağılımı	49
Şekil 5.3	Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlamasında gruplar arası ortalamaların dağılımı	51
Resim 5.1	Median laparotomi sonrası abrasyon için hazırlanmış rat çekumu	52
Resim 5.2	Çekum ile incebarsak arasında birden fazla ve damarlanma olan yapışıklık	52
Resim 5.3	Tek ve vasküler olmayan yapışıklık	53
Resim 5.4	Karın duvarı ile bir organı tutan yapışıklık	53
Resim 5.5	Travmatize alanın %50 sinden fazla olan yapışıklık	54
Resim 5.6	Organ ve dokular arası yapışıklık	54
Resim 5.7	Mesofol uygulanmış ratta 14 gün sonra tam resorbe olmamış film	55
Resim 5.8	Yapışıklık önleyici bariyerin yerleştirilmesi	55

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumda yaşam beklentisinin artması, gelişen teknik yöntemler ve düzenli sağlık taraması programları nedeni ile ameliyat olan hasta sayısı artmaktadır. Buna paralel olarak oluşabilecek ameliyat sonrası yapışıklık sayısı da orantılı şekilde artmaktadır. Bu durum topluma ve sağlık sistemine sosyal ve ekonomik olarak anlamlı bir yük getirmektedir.

Hem ameliyat sonrası yapışıklıkların oluşması hem de dişi üreme sistemi organlarında yapılan rekonstruksiyon ameliyatları sonrası yapışıklıkların rekürrensi çözümlenmemiş sorunlardır(1).

Yapışıklıklarda duyuşal sinir lifleri olduğu gösterilmiştir. Yapışıklık olan her hastada ağrı olmamaktadır bu nedenle ağrının yapışıklıktaki önemi tam olarak anlaşılammıştır(2).

Karın içi yapışıklık olan hastalarda klinik genellikle kolik tarzda karın ağrısı, kusma, karında distansiyon ve azalmış gayta veya gaz pasajı şeklindedir(3). Yapışıklığın istenmeyen etkileri barsaklarla sınırlı değildir. Kadınlarda sekonder infertiliteye kronik abdominal ve pelvik ağrıya neden olabilir. Yapışıklıklar peritoneal dializi olanaksız kılabilir, yine intraperitoneal kemoterapi kullanımını da kısıtlayabilir. Yapışıklık genellikle laparoskopik yaklaşımları zorlaştırır veya olanaksız kılar. Açık reoperatif cerrahide yapışıklıkların cerrahi olarak açılması nedeni ile ameliyat süresi genellikle uzar. Reoperatif cerrahide yaklaşık %20 lik insidans ile iyatrojenik enterotominin bilinen komplikasyonlarındanıdır. Yine hastanede ve yoğunbakımda yatış süresinin uzaması sık görülür. İskoçyada yapılan geniş tabanlı bir çalışmada 10 yıllık bir dönemde hastaneye tekrar yatışların %5,7'si doğrudan yapışıklıkla ilişkilidir ve bu yatışların %3,8'i cerrahi müdahale gerektirmiştir(4).

Yapışıklığı önlemede hedef normal iyileşmeyi bozmadan yapışıklıkların insidans, şiddet, yaygınlık ve olumsuz sonuçlarını azaltmak veya ortadan

kaldırmaktır(4). Karın içi yapışıklıkların oluşumunu önlemek amacı ile pek çok yöntem denenmiştir, bunların arasında sistemik olarak verilen ilaçlardan ameliyat sonrası karın içerisine uygulanan sıvı bariyerlerden yapışıklık oluşumu için yüksek riskli olarak görülen yerlere yerleştirilen karı bariyerlere kadar uzanan bir yelpazede çeşitli yöntemler vardır. Oluşmuş olan yapışıklıkların tedavisinde ise şu an tek yöntem cerrahi adesyolizdir. Adesyolizis tipik olarak ince barsak tıkanıklığı, ağrı veya infertilite gibi komplikasyonlar geliştiğinde uygulanır. Çünkü cerrahi olarak uzaklaştırılan yapışıklıklar çoğunlukla yeniden oluşur(4).

Karın içi yapışıklıklar ve kısırılık karın içi ameliyatlarından sonra oluştuğu bilinen komplikasyonlardır. Adesyonların oluşumu ile ilgili temel bilgiler hayvan deneyleri ile elde edilmiştir. İlaveten yapışıklıkları önlemekle ilgili ajanlar deneysel çalışmalarda kolaylıkla incelenebilir(5).

Bu çalışmada amacımız karın içi yapışıklıklar konusunda etkin olduğu bilinen ve pek çok çalışmada kullanılmış olan Seprafilm ile yine yapışıklık önleyici bir membran olan ancak karın içi yapışıklıklardaki etkinliği araştırılmamış olan Mesofolün ve ayrıca yine etkinliği konusunda farklı yorumlar bulunan ve ekonomik bir alternatif olabilecek Taurolin etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılmasıdır.

2- GENEL BİLGİLER

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

Hastaların yaklaşık yarısı konservatif tedavi yöntemleri ile düzelir. Eğer nazogastrik drenaj ve intravenöz sıvı desteği şeklindeki konservatif yöntemlerle düzelme olmaz ise laparotomi gerekir(3). Ameliyat sonrası yapışıklıklar tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında oluşur ve inflamatuvar işlemler ile peşinden gelen iyileşmenin sonucudur. Çoğu yapışıklık semptomatik değildir ama tam veya tam olmayan ince barsak tıkanıklığına ve ağrıya neden olabilir(2).

Yapışıklık nedeni ile hastaneye tekrar yatırılan hastaların önemli bir kısmında ilk cerrahi işlem bir organ alanında yapılırken etki başka bir alanda görülmüştür(6).

Yapışıklıkların en kötü komplikasyonu ince barsak tıkanıklığıdır, ama yapışıklıklar sıkıntı hissi, ağrı, işe-okula devamsızlık, aktivitede azalma, ileri dönemde malabsorbsyon ve diğer gastrointestinal komplikasyonlar gibi pek çok morbiditeye neden olabilir(7).

Postoperatif karın içi yapışıklıklar pelvik ağrı, infertilite, barsak tıkanıklığı ve üreter tıkanıklığının bir nedeni olabilir(8). Herhangi bir tip karın cerrahisi kaynaklı postoperatif intraperitoneal yapışıklıklar ve bantlar postoperatif ince barsak tıkanıklığının ana sebebidir ve bir yaşam boyu etkileri sürer. Peritoneal kavitenin her ne tarz bir cerrahi için olursa olsun hasarlarının neredeyse %95'inde tıkanıklık yapma potansiyeline sahip yapıların (yapışıklık veya bant) oluşumuna yol açar. Bu yapılar ince barsak tıkanıklığının en sık nedenidir. Yapışıklık nedenli incebarsak tıkanıklığı tüm laparotomilerin %3'ünde oluşur. %1 ilk postoperatif yılda meydana gelir. Ameliyat edilmiş postoperatif yapışıklığa bağlı incebarsak tıkanıklığı sonrası 3 yıl ve daha uzun sürede literatürde geniş aralıklı rekürrens riskinin (%8,7 ila %53) devam ettiği bildirilmiştir(9).

İncebarsak tıkanıklığı riski apandektomi için %1-10, açık kolesistektomi sonrası %4, barsak cerrahisi sonrası %10-25 olarak tahmin edilmektedir(4).

Total-subtotal kolektomi sonrası 1 yıllık kümülatif ince barsak tıkanıklığı riski %11 dir, 10 yılda ise %30 a çıkar(10). Ellis ve ark. yaptığı açık erişkin pelvik veya abdominal cerrahisi sonrasında 10 yıllık dönem için yapışıklığa bağlı nedenlerle hastaneye tekrar yatış veya yapışıklık nedeni ile komplikasyon ve tekrar abdominal veya pelvik cerrahi oranını 2.1 kez olarak bulmuştur(11).

Hugh ve ark. yaptığı bir çalışmada ileum nedeni ile cerrahi yapılan hastalar 5 yıllık dönemde hastaneye yeniden yatış konusunda (%9,2) en yüksek orana sahiptir. Toplum tabanlı bu çalışma çocukların alt karın ameliyatları sonrası hastaneye yapışıklık nedeni ile yeniden yatış için yüksek riskli olduğunu göstermiştir(7).

Karın içi ameliyatı geçiren hastalarda %93'e varan oranda yapışıklık olmaktadır(12). Jinekolojik ameliyatlardan sonra second-look laparoskopisi ile belirlenen ameliyat sonrası yapışıklık oranı %50-95 arasında tahmin edilmektedir(1).

Karın içi yapışıklıklar ameliyat sonrasında ince barsak tıkanıklığı, pelvik ağrı, kısırlık ve karın ağrısı gibi nedenlerle yaklaşık %5 oranında tekrar yatış nedenidir(12).

Tingstedt ve ark. yaptığı 102 hastalık, median takip süresi 14 yıl olan bir çalışmada (ortalama 12,4; 1-29 yıl arası). İlk ameliyat sonrası hasta başına ortalama 2.7 atak bulundu. Yapışıklık nedeni ilk ameliyattan önce çeşitli ameliyatlardan yapılmış olan hastalarda yüzde 61 ile (%59.8) en sık alt gastrointestinal sistem cerrahisi sebeptir(2). Çalışmalar karın içi yapışıklıkların barsak tıkanıklığına bağlı hastaneye yeniden yatışların %50-70 inden, tüm kadın kısırlıklarının %15-20 sinden sorumlu olduğunu göstermiştir(13).

Karın içi yapışıklıkların bir diğer olumsuz etkisinde maliyeti ile ilişkilidir 1994 te Amerika Birleşik Devletlerinde yapışıklıklarla doğrudan ilişkili hastane masrafları yıllık 13 milyar \$ olarak tahmin edilmiştir. İsviçrede bu rakan 13 milyon dolar olarak tahmin edilmektedir(4).

Tingstedt B. ve ark. yaptığı çalışmada yatan hastalarda kişi başı tedavi masrafı 6702 € olarak bulunmuştur, yazarın çalıştığı hastanede mide kanseri için tedavi masrafları ise 7345 € dur. Bu çalışma 270000 nüfuslu bir merkezde yapılmıştır ve ölüm, olası infertilite, rehabilitasyon gibi ek masraflar göz önüne alınmaksızın

yıllık 1198781 € luk bir değere ulaşacak şekilde hesaplanabilir(2). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yapışıklık ile ilgili komplikasyonlar nedeni ile ilgili 400000 den fazla adesyoliz işlemi yapılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerindeki bir çalışmada 1988 de alt abdominal adesyolizis için 281982 yatış ile 948727 yatış günü tespit edilmiştir. Aynı yıl için yapışıklık nedeni ile yatışların bütçeye maliyeti 11799 milyon \$ tutmuştur(14). Finlandya da yapılan bir çalışmada yapışıklıkların mali yükü rektal kanserinki kadar bulunmuştur. Önceden geçirilen ameliyat sayısı arttıkça yapışıklık nedenli ince barsak obstruksiyonu rekürrens oranı artar(2). Karın içi yapışıklıklar sonraki ameliyatların süresinde uzama ve bu ameliyatların riskli olmasına neden olur(12).

Karın içi yapışıklıkların morbiditeye bağımsız etki ettikleri belgelenmiştir ve ulusal sağlık bütçelerine belirgin etkileri vardır(2).

Yapışıklık olan bir karını eksplere etmek için gerekli süre 15 dk. İle 4 saat arasında değişmektedir(11).

Yapışıklık ile ilişkili komplikasyonlar nedeni ile pek çok hastanın yatışının yapılması cerrahlara ve sağlık hizmeti sağlayanlara yatak kapasitesi, sağlık hizmeti ücreti, uzamış tedavi süreleri, daha karmaşık cerrahi işlemler ve bekleme listelerinde artmış baskı şeklinde ilave sorunlar getirir(15).

Peritoneal yara iyileşmesi hem epitelizasyon şekli hem de fibrin birikiminin etkileri ile ciltte olandan ayrılır. Peritoneal yapışıklıklar organlar ve/veya dokular arasında oluşan anormal fibröz bantlar olarak tanımlanabilir. Yapışıklıklar edinsel veya konjenital olabilir, ancak çoğu peritoneal yaralanma sonrası edinilmiştir ve en sık neden abdominopelvik cerrahidir. Daha seyrek olarak yapışıklıklar;(4) bakterial peritonit, radyoterapi, kimyasal peritonit, yabancı cisim reaksiyonu, uzun dönem sürekli ambulator peritoneal dializ, endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalık,(16) intraperitoneal infeksiyon veya karın travması sonrası oluşabilir. yapışıklık oluşumunun birkaç çeşit hücre tipi, sitokinler, koagülasyon faktörleri ve proteazlardan oluşan, hep beraber doku bütünlüğünü sağlamaya çalışan yapısı son 15-20 yıldır anlaşılmaya başlanmıştır(4).

Yapışıklığın rolü yaralı alanı korumak, vasküler destek sağlamak ve defekt tamiri için gerekli olan inflamatuvar hücrelerin sekestrasyonunu sağlamaktır. Fibrinöz yapışıklıkların yaralanmanın akut fazında oluşması ve periton iyileşirken

çözümlemesi normaldir. Fibrin birikimi yönünde dengesizlik olması ile fibroblastlar ve kapillerler fibröz yapışıklığa invaze olur, kollojen depolanır ve fibröz yapışıklıklarda maturasyon ilerler(17).

Cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunun ana basamağı olan fibrin birikimi peritonda fibrin oluşumu ile yıkımı arasında dengesizlik sonucu oluşur. Fibrin trombin varlığında fibrinojenden oluşan bir proteindir ve fibrozis bir organ ya da dokuda fibrotik materyal birikimidir(18).

Postoperatif yapışıklıklar peritoneal kaviteye travma sonrası oluşur ve periton tamirine yönelik bir dizi biyokimyasal ve hücresele yanıtın bir sonucudur. Yapışıklıkların avantajlı etkileri olsa da karın cerrahisi sonrası ince barsak tıkanıklığının önde gelen nedenidir ve mortaliteye gidebilecek ciddi morbidite kaynağı oluşturabilirler(4).

Serozal yüzeyde inflamasyon veya hasarlanma genellikle yapışıklık oluşumunu başlatır. Hasarlanmış periton fibrinojenden zengin eksudayı absorbe edemez. İlâveten inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin sekresyonu, kompleman-koagülasyon kaskadının aktivasyonu fibrinojeni eksudadaki fibrine çeviren trombin'i oluşturur. Yaralanmanın ilk gününde yıkılamayan fibrin depozitleri fibröz bir forma fibroblastların fibrin matriksine gelmesi ile dönüşür(5).

Lökosit bağımlı inflamatuvar reaksiyonlar oksijen deriveli serbest radikaller ve metabolitleri ile hücresele ve doku hasarını arttırabilir. Serbest radikallerin yapışıklık oluşumunun ilk basamağı olabilecek olan çapraz bağı proteinlerin oluşumuna katkıda bulunduğu in-vitro olarak gösterilmiştir(19).

Lokal fibrinolitik aktivite yapışıklıkların erken döneminde önemlidir. Peritoneal fibrinolitik aktivatörler için mezotel majör bir kaynak olarak görülmektedir. Cerrahi işlemin erken döneminde artmış plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1, PAI-2) veya azalmış doku tipi plazminojen aktivatörü gözlenmiştir. Deneysel çalışmalarda uzun dönemde artmış doku tipi plazminojen aktivitesi gözlenmiştir. Transforming Growth Factor- β da yapışıklık oluşumunda önemli bulunmuştur(5).

Yapışıklık profilaksisinde fiziki ayırma katı veya mekanik bariyerlerle veya intraperitoneal sıvılarla sağlanabilir(20).

Laparotomi geçiren hastaların %93 inde yapışıklık gelişir ve yapışıklıklar %85'e varan oranda adezyolizis sonrası tekrar oluşur. Dahası tekrar oluşan yapışıklıklar yeni yapışıklıklardan daha yoğun ve ciddi olma eğilimindedir(14).

Karın içi yapışıklıklar barsak tıkanıklığı, fistül oluşumu , kronik karın ağrısı ve kadın infertilitesine neden olabilir(21).

Peritoneal yapışıklık ile kronik abdominal veya pelvik ağrı arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır(11). Kronik pelvik ağrı tedavisinde adezyolizis yapılmasının faydalı olduğunu belirten çalışmalar olmasına karşın laparotomi yapılmaması yönünde de yayınlar da vardır. Laparotomi ve adezyolizis yapılması ile cerrahi yapılmaması arasındaki randomize kontrollü klinik bir çalışmada postoperatif 9-12 aylık dönemde fark olmadığını gösteren bir çalışmada vardır(16). Laparotomi veya laparoskopide yapışıklığın bulunduğu taraf ile ağrının farklı taraflarda olması ve adezyolizis ile ağrının geçirilmesine yönelik işlemlerde hayal kırıklıkları karın içi yapışıklık ile ağrı arasında ilişki bulunmadığını düşünenleri için bir örnektir. Karın içi yapışıklık ve ağrı ilişkisini destekleyenlerden yana olan bulgular ise yapışıklıklarda sinir liflerinin bulunmasıdır(11).

Peritona bant ile yapışan organlar ile ağrı arasındaki ilişki kolorektal cerrahi sonrası mesane şikayetleri, vulvodini ve disperenü yü aydınlatır. Ağrı haritalama çalışmaları ve sinir lifleri ile “ağrı hormonları”nın gösterilmesi yapışıklığın ağrıya neden olmadığı görüşünde revizyona gidilmesi gerektiğini gösterir. Önceden geçirilmiş karın ameliyatı olan ve kontrol altına alınamayan karın ağrılı yedi hastanın beşinde laparoskopik adezyoliz ve emilebilen sodyumhyaluronat ve karboksimetilsellülozdan oluşan membran konulmada ağrının azalmasını sağlamıştır(11).

2.1.a Yapışıklık oluşumu ile ilgili temel bilgiler

Peritonun, plevranın ve perikardial boşlukların seröz membranları benzer embriyolojik kökenlidir ve mesotelyal hücrelerle döşelidir. Mesotelyal hücreler bazal membrana bağlıdır. Submezotelyal tabaka değişik tip kollojen, glukoprotein (ör:laminin, fibronektin), glukozaminoglikanlar ve proteoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriks (ECM) den oluşur. Subserözboşlukta vasküler yapılar ve lenfatikler bulunur. Mesotel ile submesotelyal stroma arasında sıvı difüzyonu ve

resorpsyonu serbestçe oluşur. Mesotelyal hücreler bazal membrana gevşek tutunur ve en hafif travma ile ayrılır(16).

Peritoneal boşluklardaki sıvı lökositler ve makrofajlar dahil olmak üzere birkaç hücre tipini içerir. Bu hücreler mesotel ile birlikte peritoneal iyileşmede rolü olan inflamatuvar yanıtı geniş yüzey alanlarında motive etmeye yarayan çeşitli hücreler maddeler salar. Postoperatif yapışıklık oluşumu inflamasyon, doku tamiri, angiogenesis ve innervasyonu kapsayan kompleks biyokimyasal olaylardan oluşur(4). Peritoneal epitelizasyon defektin tüm yüzeyi boyunca simultane olarak gelişir. Bu nedenle peritonun iyileşmesini hızlandırmak için dikiş ile yaklaştırılmasına gerek yoktur(20).

Periton travmatize olduğunda travma alanında oluşan kaba yaralanmış alanı birleştiren inflamasyon ve fibrin matriks oluşur(4). Fibrinöz yapışıklıklar normalde reversibledir ama yapışıklık olmayan peritoneal kavite iyileşmesi için depozitlerin tam yıkım ve uzaklaştırılması gerekmektedir. Fibrinin fizyolojik uzaklaştırılması fibrinolitik sistemce olur(4).

Peritona travma ve iskemi inflamatuvar yanıtı uyarır. Mesotelyal hücreler, lökositler ve makrofajlar bir dizi inflamasyon mediatörü salgılar. Histamin ve Serotonin gibi inflamatuvar vasküler permeabilitede ve sıvı değişiminde artışa neden olur. İnflamatuvar reaksiyonlarda yeni mesotelyal hücrelerin çağrışmasına neden olur. Hücreler t-PA sentezler ve böylece peritoneal boşluktaki kan pıhtılaşmaz. İnflamatuvar hücrelerde ve mesotelyal hücrelerde artış doku faktöründe artışa neden olur ki bu da trombin oluşumunu arttırabilir ve fibrinden zengin eksuda birikimine yol açabilir, buda yapışıklık oluşumunu arttırır. Fibrinden zengin eksuda yavaşça organize olmaya devam eder ve güçlü fibrin bant oluşumu ile sonuçlanır. Fibrin fibrin ürününün daha küçük parçalarına özellikle plazmin tarafından yıkılır. Doku plasminojen aktivatörü plasminojeni aktif form olan plasmine çeviren en önemli proteaz enzimlerindendir. Peritoneal hasar plasminojen aktivatör inhibitörlerde artışa ve t-PA aktivitesinde azalmaya neden olur. Fibrinolitik aktivitede azalmanın yapışıklık oluşumuna neden oluşu deneysel bir çalışmada gösterilmiştir. Fibrin matriks ilk 3 günde makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreler gibi farklı tür hücreler ile kaplanır. 4. güne fibrin matriksin çoğu fibroblast ve kollojen ile yer değiştirir. 5. günde fibrin organize olur ve ana içeriği kollojen fibriller, fibroblastlar ve mast

hücreleridir. Daha sonra yapışıklıkların organizasyonu devam eder ve fibröz bant oluşumu tamamlanmış olur(21).

2.1.b Yapışıklık oluşumu

Yaralanmayı takiben hemen kanama olur ve yaralı alandan sıvı sızıntısı ile sonuçlanan vasküler permeabilitede artış olur. Eş zamanlı olarak posttravmatik inflamasyon oluşur böylece inflamatuvar hücrelerce infiltrasyon olur, pro inflamatuvar sitokinler salınır ve kompleman ve koagülasyon kaskatları aktive olur(4).

Yapışıklık oluşumu cerrahi sırasında başlar ve hızla ilerler. Re-epitelizasyon 5-7 günde saptanır ve hasarlı yüzeyler appozisyon halinde kalır ise yapışıklık gelişir(15).

İlk haftada nötrofil migrasyonu ve fibrin proliferasyonuna bağlı inflamatuvar faz yapışıklık oluşumunu etkiler(22).

Yapışıklık oluşumu fibrin matriks ile başlar; hücreler elemanlar matrikste 1.-3. günde yoğunlaşırlar(5). en erken görülen hücreler ağırlıklı olarak polimorfokükler nötrofillerdir (PMN), bunlar 1-2 gün sebat eder. Bunu monosit infiltrasyonu izler, onlarda makrofajlara differansiye olur ve yara yüzeyine tutunur. 3. günde mesotelyal hücreler yara yüzeyinde peritoneal makrofajları kaplamaya başlar ve makrofajlar yarada daha derinlere gömülmeye başlar. Makrofajlar, granüositler ve dev hücrelerden oluşan vasküler granülasyon dokusu matriksin yerini alır. Hasarlanan peritonda 4-7. günde peritoneal yüzeyde baskın hücreler mesotelyal hücrelerdir 4. günden sonra fibrinin çoğu kaybolur, makrofajlar baskın lökositler olur. 5. günde endotel hücreler içeren küçük vasküler kanallar görülür. 5. günden sonra peritoneal sıvıdaki ana hücre tipi makrofajlardır. Sonra hücre adaları oluşturur. Bu adaların birleşmesi büyük yara yüzeylerinin küçük alanlar kadar çabuk iyileşmesine olanak sağlar(16). Beşinci. günden 10. güne doğru yapışıklıkla birlikte fibroblastlar oluşurken kollojen birikimi ve organizasyonu ilerler. İkinci haftada var olan hücrelerden fibroblastlar baskındır. Mezotel sıklıkla kan damarlar ve elastin de içeren bağ dokusu lifleri içeren iyi sınırlanmış yapışıklıkları sarar(5).

Peritoneal yaralanma mezotel kaybı ile serozal yüzeyde inflamatuvar yanıt oluşturur. PGE₂ ve histamin kaynaklı damarlarda permeabilite artışı inflamatuvar hücrelerden zengin seroanjinöz sıvı boşalmasına neden olur. Bu eksuda 3 saat gibi bir sürede koagüle olur. Normalde bu şekilde oluşan fibrinöz yapışıklıkların büyük

çoğunluğu birkaç gün içinde yıkılır. Eğer 3 gün veya daha uzun süre sebat ederlerse fibroblastik proliferasyon oluşabilir, buda yapışıklık oluşumuna neden olur.(23) Peritoneal yaralanma sonrası dört ila yedi gün sonrasında yaralanan peritoneal alanda re-epitelizasyon fibrin emilimi eşliğinde tamamlanır(20).

Fibrin ve inflamatuvar hücre içeren föbröz eksuda yavaşça fibrin matriks e olgunlaşır. Eğer bu matriks iki yüzey arasında köprüleşirse föbrinöz bir yapışıklık oluşur. Bu daha çok her iki yüzeyde yaralandığında oluşur. Bu köprüleşme ameliyattan/yaralanmadan 3 gün sonrasına kadar oluşabilir(12).

Yaralanmış peritoneal yüzeyden salının eksuda plazma proteinlerinden özellikle fibrinojenden zengindir. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu trombin oluşumunu ile sonuçlanır ki bu da fibrinojenin fibrine dönüşümü için gereklidir. Fibrin yaralı doku onarımında görev alır ve bir kere oluşturulduğunda peritoneal yüzeyler boyunca depolanır. Fibrin yapışkan bir maddedir ve komşu organların veya yaralı serozal yüzeylerin yapışmasına neden olur. Normal koşullarda yara iyileşmesinde fibrin matriks oluşumu geçicidir ve bu fibrinöz yapışıklıklar fibronolitik sistemden yaralanmadan sonraki 72 saatte lokal salınan proteazlarla degradasyona uğrar(4).

Fibrinoliz mesotelyal hücrelerin çoğalmasına izin verir ve kalıcı birleşmesini engelleyerek peritoneal hasarın 4 ila 5 günde onarılmasına olanak sağlar(4).

Fibrinoliz için uygun kanlanma önemlidir ve peritoneal yaralanma iskemi ile sonuçlandığından fibrinoliz etkilenir. Peritoneal hasarlanmadan sonraki 5 ila 7 günde fibrinoliz olmaz ise lokal fibrinolitik aktivite azalır ve fibrin matriks sebat eder. Bu durumda geçici olan fibrin matriks kollojen salınan fibroblastlar ve diğer onarım hücreleri matriksi infiltre ettikçe daha da organize olur. Oluşan “matür” yapışıklıklar sadece basit bağ dokusu değildir; çalışmalar zamanla kollojene ilaveten arteriol, venül, kapiller ve sinir lifleri içeren organize hücresel dokular olduğunu göstermiştir. Fibrinolitik sistemin peritoneal iyileşmede anahtar rolü vardır ve bu sistemin bozulması yapışıklık ile sonuçlanır. Dengenin sağlanması için fibrinolitik sistemin aktivatörleri kadar inhibitörleri de vardır. Fibrinolitik sistemde 2 majör aktivatör vardır; doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plasminojen aktivatörü (u-PA), her ikisinde plasminojeni plasmin'e aktive eder. Plasmin geniş etkili ekstrasellüler matrikste (ECM) bulun fibrin dahil çeşitli molekülleri degrade edebilen

bir proteazdır. t-PA peritoneal yaralanmaya bağlı üretilen plasminin %95 inden sorumludur. Fibrinoliz inhibitörü olarak etki eden ve plasminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) olarak refere edilen bir grup glikoprotein vardır. İki grup PAI vardır. PAI-1 ve PAI-2. PAI-1 plazmadaki dominant fibrinoliz inhibitörüdür. PAI-1 plasmin oluşumunu doğrudan tPA ve uPA ya bağlanıp inhibe ederek gösterir. Hem insan hem de hayvan çalışmaları fibrinolizdeki azalmada 2 majör değişikliğin aracılık ettiğini göstermiştir: lokal tPA aktivitesinde azalma ve lokal ve sistemik PAI-1 artışı (4).

Normal koşullarda peritoneal fibrinolitik kapasite koagülasyonu geçer. Cerrahi sonrası peritoneal fibrinolitik kapasitedeki azalmanın yapışıklık oluşumundaki temel neden olduğu düşünülmektedir(4).

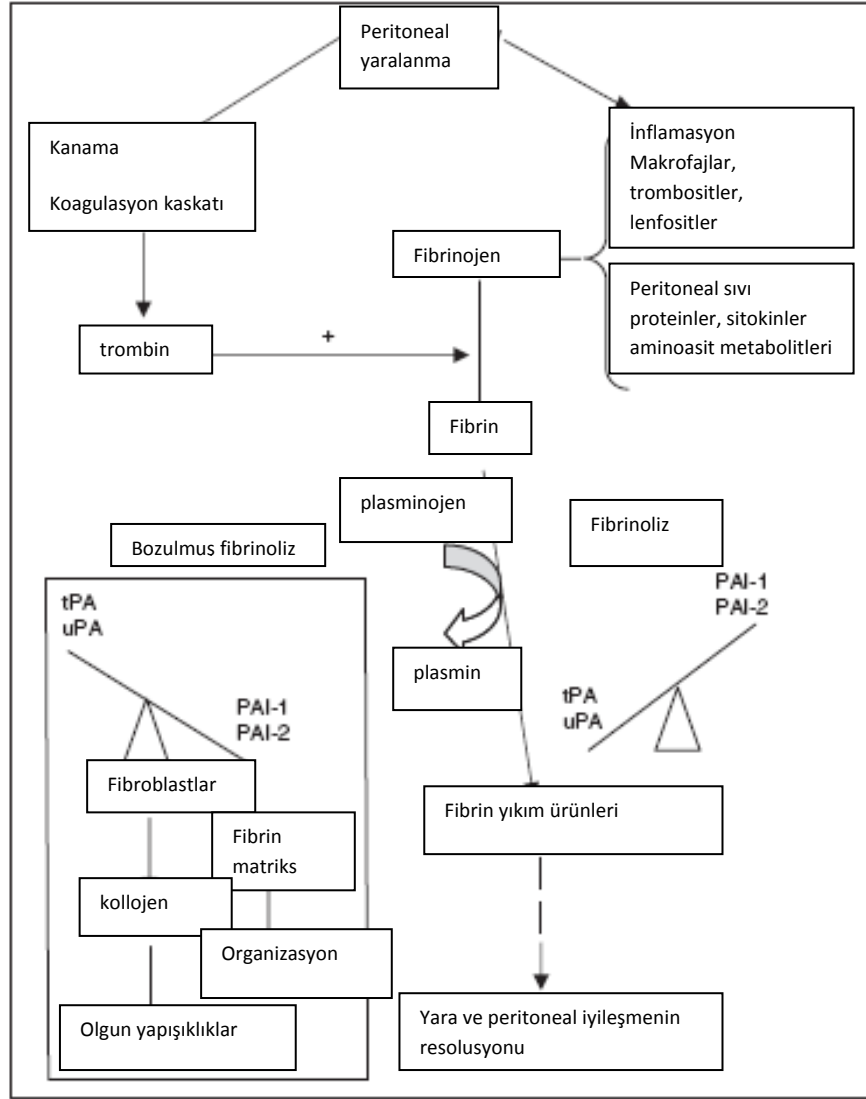
Cerrahi sonrası gelen makrofajlar normalde o bölgede bulunanlardan çok farklıdır ve siklooksijenaz ve lipopolisakkarit metabolitleri, plasminojen aktivatörü, plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI), kollojenaz, elastaz, interlökin 1 (IL) ve 6, tümör nekrosis faktör (TNF), Leukotriene B₄, prostoglandin E₂ gibi çeşitli maddeler salar(23).

Fibrinolitik aktivite değişiminde aracılık yapan spesifik biyokimyasal ve moleküler olaylar adınlatılmamış olsada sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve angiogenez faktörlerinin (ki hepside aktive makrofajlarda ve diğer inflamatuvar hücrelerden peritoneal yaralanmaya bağlı salınır) önemli düzenleyici role sahip olduğu görülmektedir(4).

Spesifik sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yapışıklık oluşumunu başlatmadan sorumlu genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Örnekler arasında neurokinin-1 (NK-1) reseptörü, transforming growth factor beta (TGF- β), substance P (SP), intracellüler adesyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adesyon molekülü (VCAM-1) genleri vardır. Bu genlerden her biri tarafından transkripsiyonu yapılan mRNA düzeylerinde artış erken cerrahi sonrası travmalı ratların peritoneal dokusunda bulunmuştur(4).

Yapışıklık oluşumundaki potansiyel rolleri için birkaç proinflanuar interlökin çalışılmıştır. İn-vivo olarak IL-1 β nın insan mesotelyal hücrelerinde PAI-1 salınımını uyardığı gösterilmiştir. Substance P peptidlerin taşıkinin ailesine ait bir neuropeptittir buna NK reseptörleri de aittir. NK-1 reseptörlerine bağlanmadaki

yüksek afinite nedeni ile SP nin intracellüler adesyon moleküllerinin (ICAM-1 ve VCAM-1 gibi) ekspresyonunda birkaç hücre tipinde TGF- β ya etki ettiği gösterilmiştir, bunların hepsinin yapışıklık oluşumuna etkisi vardır(4).



Tablo 2.1.b-1 peritoneal doku onarımı ve yapışıklık oluşumuna katılan biyolojik olaylar. PAI-1: plasminojen aktive edici inhibitör grup 1, tPA: doku plasminojen aktivatörü, uPA: ürokinaz benzeri plazminojen aktivakörü.

İnsanda ve cerrahi olarak indüklenen hayvan modellerinde peritoneal sıvının ve yapışıklık dokusunun analizi; sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve proteazların ekspresyonunda lokal değişikliklerin yapışıklık oluşumunda anahtar fonksiyona sahip olduğunu düşündürüyor(24).

Doku yaralanması fibroblastlar gibi çeşitli yara yücrelerinde aşırı çoğalma ve göçe neden olacak şekilde göreceli olarak yaygın ise bu yanıt genellikle peritoneal fibrozis ile sonuçlanan bir kaskatı başlatır(24). Sitokinlerdeki en dikkat çekici değişiklikler interlökinlerin (IL), tümör nekrozis faktör (TNF- α), transforming growth factor beta (TGF- β), IL-10, ve IFN- γ dır, bunlar sırası ile inflamatuvar ve immün yanıtı düzenler, doku fibrozisini artırır ve antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilidir. Bu sitokinler ayrıca serin proteazları ör: plasminojen aktivatörleri (PA) ve matrix metalloproteinazları (MMP) ve onların inhibitörleri plasminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) ve MMP doku inhibitörleri (TIMP) ekspresyonunu, böylece fibrin birikimini ve yıkımını inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların kemotaktik göçünü, hücre büyüme ve farklılaşmasını, anjiogenezi ve ekstrasellüler matrix birikimini düzenler.(24) İşlem iyileşmeye ve/veya fibrozis ve peşinden fibronektin, hyaluronik asit, çeşitli glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar içeren ekstrasellüler matriks birikimi ile devam eder. Bu birikim büyüme faktörleri ve sitokinlerce (TGF- β , EGF ve VEGF) düzenlenir ve sürdürülür. İlk haftadan sonra ve bir aya kadar matriks remodellinge uğrar ve revaskularizasyon oluşur(11). Çalışmalar TGF- β nın etki mekanizmasının PAI-1 in lokal regülasyonu ile olduğunu gösterir(4).

Peritoneal yapışıklıkta TGF- β olumsuz etkir. Kanıtlar yapışıklık olan hastaların ve cerrahi olarak indüklenmiş yapışıklık oluşumu modellerindeki hayvanların peritoneal sıvılarında ve yapışıklık dokusunda artmış TGF- β konsantrasyonunun gösterilmesidir(24). Peritoneal kavitenin serozal yüzeyini örten peritoneal mesotelial hücreler karşılıklı gelen yüzeylerden komşu organlara yapışmasını önleyen koruyucu bir bariyer oluşturur(24).

İntraperitoneal organların serozal dokusu ve yapışıklıklarda TGF- β 1 ve TGF- β 3 mRNA ekspresyonunun 1-1000 kat aralığında arttığı gösterilmiştir. TGF- β 1 yapışıklık oluşumunda TGF- β 3'e göre daha önemli bir role sahip olabilir(24).

TGF- β nın aktif formu fibroblastlar ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler için potent bir kemotaktik ajandır, anjiogenezi, hücre proliferasyonunu ve differansiyasyonunu kolaylaştırır, fibroblastlarda ekstrasellüler matrix ve integrin birikimini uyarır, yaraya göçlerini belirgin olarak etkiler. TGF- β ayrıca anjiogenezi, hücre proliferasyonu, ECM ekspresyonu, birikimi ve dönüşümünde önemli olan proteazların ekspresyonunu düzenler. Bunların arasında fibrinolitik sistem, MMP ve

inhibitörleri, PAI ve TIMP vardır. Fibroblast ve peritoneal mesotelyal hücrelerde TGF- β MMP-1'i inhibe eder, TIMP-1 ekspresyonunu uyarır ve PAI-1 ekspresyonunu arttırarak plasmin oluşumunu önler, karşılıklı gelmemiş ECM birikimine izin verir. Paryetal periton, peritoneal organların serozal yüzeyi, yapışıklıklar ve peritoneal sıvıda TGF- β 1, MMP, TIMP, tPA ve PAI-1 ekspresyonu yara iyileşmesinin erken aşamasında olur(24).

Fibrinöz yapışıklıklar fibrinolitik aktivite uygun ise lizise uğrar, aksi durumda bağ dokusu oluşur ve yapışıklıklar oluşur. Peritoneal onarımın erken aşamasında fibrin oluşumu ile fibrinoliz arasında dengesizlik yapışıklık oluşumunda ana belirleyici olarak azalmış fibrinolitik aktivitenin yapışıklık oluşumunu arttırdığını gösteren yayınlarda olduğu gibi birkaç yayında belirtilmiştir. Doku plazminojen faktör (t-PA) ve ürokinaz gibi fibrinoliz uyarıcılarının ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) gibi fibrinoliz inhibitörlerinin de yapışıklık patogenezinde rolü gösterilmiştir. Patolojik fibroziste anahtar mediatör olan TGF- β da yapışıklık patogenezinde önemlidir(12).

Zimojen prekürsör plasminojen doku plasminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz benzeri plasminojen aktivatörü (uPA) dan oluşan plasminojen aktivatörlerince (PA) plasmin'e dönüştürülür. PA lar endoproteaz ailesine ait olan serin proteazlardır. Diğer endoproteazlar arasında sistein proteinaz, aspartil poroteinaz ve metalloproteinazlar vardır. Plasmin makrofajlar veya peritoneal kaviteyi döşeyen mesotelyal hücrelerce üretilebilir. Plasmin in temel rolü fibrin yıkımıdır. Bu işleme karşıt yönde etki etmek üzere plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve PAI-2 vardır. Her ikisinde glukoproteindir ve hem tPA hem de uPA yı farklı derecelerde inhibe ederler. Yapışıklık oluşumun patolojik işlevinde fibrinolitik aktivite değişime uğramıştır ve yapışıklıkların sebat etmesine izin verir(16).

Fibrinolitik sistemin yapışıklık oluşumu/reformasyonunda belirgin rolü vardır. Fibrinolitik sistem ile diğer proteinazlar arasında etkileşim vardır, özellikle metalloproteinazlar (MMP) ve inhibitörleri arasında. Metalloproteinazların doku inhibitörü (TIMP) dır. MMP ve TIMP her ikisinde ECM'in remodellinginde önemlidir(16).

MMP ler ECM nin farklı bileşenlerini yıkabilen bir enzim ailesidir. Katalitik aktiviteleri için çinkoya ihtiyaç duyarlar ve aktivitelerine TIMP denen doku kaynaklı

inhibitörlerce karşı gelinir. Yara iyileşmesinde beş grum MMP vardır. Kollojenaz (MMP-3, -8, -13), jelatinaz (MMP-2 ve -9), stomelisinler (MMP-3, -7, -10, -11), membran tip metalloproteinazlar (MMP-14, -17) ve diğer matriks metalloproteinazlar (MMP-12)(16).

Yapışıklık oluşumu ile sonuçlanan cerrahi manupilasyonun hem PA/PAI ve MMP/TIMP dengelerinin her ikisinde peritoneal sıvıda değişirir(16).

Mesotelyal hücreler intercellüler adhseyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vascular adhesion molekülü-1 (VCAM-1) gibi adesyon molekülleri salar. Yapışıklık oluşumunda yapışıklıkların integrin ailesinde önemlidir. İntegrinin adesyon molekülü reseptörü aktivasyonunda farklı sitokinler ve MMP nin genetik ifadesi üzerinde önemli etkileri vardır. İntegrinler böylece yapışıklık oluşumu işlevini şu şekillerde etkiler (i) platellet agregasyonunun aktivasyonu, koagulasyon işlemi ve fibrin birikimi, (ii) inflamatuvar işlemin hızlanması ve (iii) mesotelyal hücrelerin fibrin ve ECM ye yapışmasını arttırmak(16).

Mesotelyal hcreler IL-8, monositik kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemotaktik sitokinler de salar. Pro ve anti inflamatuvar sitokinlerde (ör:TNF- α , IL-1, -6, -8 ve IFN- γ) yapışıklık durumunda peritoneal sıvıda değişiklikler oluşur. Akut inflamasyonda peritoneal sıvıda artmış pro inflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α konsantrasyonu görülür. Peritonda akut inflamasyonu kemotaktik mekanizmalar aracılığı ile baskın olan makrofajlar olmak üzere yoğun miktarda hücre göçü ile sonuçlanır TNF- α , IL-1 ve IL-6 nın fibrinolitik sistem ile etkileştiği bilinmektedir. Sonraki yapışıklık oluşumunda önemlidir(16).

Literatürde 2001 yılına kadar yapışıklık oluşunu esnasında sitokin değişimini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Yinede yerleşmiş yapışıklıklarda peritoneal sıvıdaki bir dizi sitokinin konsantrasyonları ile ilgili ciddi fikir ayrılıkları vardır(16).

Hipofibrinolitik aktivite ve artmış yapışıklık oluşumu arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir. Cerrahi travmaya bağlı azalmış plazminojen aktivatör aktivitesi ve rekombinant tPA (rtPA) ile fibrinolitik aktivasyon da düzelme fibrin oluşumunu önlediği gösterilmiştir, bu da yapışıklık oluşumunda fibrinoliz in önemli bir rolü olduğunu doğrular(20).

PAI-1 fibrin yıkımını plazminojen aktivatörleri ile inaktif kompleks oluşturarak (tPA/PAI-1 kompleksi) inhibe eder. Ivarsson ve ark. random peritoneal

biyopsiler ile karşılaştırıldığında yapışıklık dokusunda artmış tPA/PAI-1 kompleks düzeyleri bildirmiştir. Yine aynı yazarlar cerrahi esnasında da peritoneal dokuda artmış tPA/PAI-1 düzeyi göstermiştir. Bu nedenle tPA/PAI-1 kompleksi cerrahi sonrası yapışıklık gelişimini öngörmeyi sağlayacak bir belirleyici olarak kabul edilebilir(20).

Mezotelyal hücreler endotelyal hücreler gibi peritoneal dokunun ana fizyolojik plazminojen aktivatörü olan doku plazminojen aktivatörü (tPA) üretebilir. Plazmin ve fibrinoliz tPA ve ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) tarafından aktive edilir. tPA ve uPA, plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI) tip 1 ve tip 2 tarafından inhibe edilir. Sonuç olarak yaralanmış peritonda yapışıklık oluşumunun ana patogenezi mekanizması PAI-1 ve PAI-2 artarken tPA ve uPA azalmasıdır(25).

Tablo 2.1.b.2 Yerleşik peritoneal yapışıklıklarla ilişkili peritoneal sıvıdaki faktörlerdeki değişikliklerin bir özeti. ↑:artmış konsantrasyon, ↓:azalmış konsantrasyon, ↔:değişiklik yok, TGF-β:Transforming büyüme faktörü β, TNF-α:Tümör nekroz faktörü α, INF-γ:Interferon γ, IL:interlökin, MMP:matrix metalloproteaz, TIMP:metalloproteazların doku inhibitörleri, VEGF:vasküler endotelyal büyüme faktörü, PA:plasminojen, PAI:plasminojen aktivatör inhibitör.(16)

Peritoneal sıvıdaki sitokinler	İnsan, hayvan veya in-vitro çalışmalar
Büyüme faktörleri	
TGF-β	↑
VEGF	↑
Metalloproteinazlar ve onların doku inhibitörleri	
MMP	↑
TIMP	↑
Pro- ve anti- inflamatuvar sitokinler	
TNF-α	↔
INF-γ	↑
IL-1	↔
	↑
IL-6	↑
IL-8	↑
IL-10	↔
Fibrinolitik faktörler	
PA	↑
	↔
	↓
PAI	↓
	↑

2.2 KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN ETİOLOJİSİ

Peritoneal hasar cerrahi işlemin yapıldığı alanda ve doku ile organ retraksiyonunun sonucu olarak ameliyat sahasından uzak alanlarda da oluşabilir. Peritona cerrahi travma farklı şekillerde olabilir; kesme, abrasyon, iskemi, diseksiyon ve koagulasyon(4). Yapışıklık oluşumunu pek çok faktör etkileyebilir. Bunların arasında mekanik travma, kimyasal iritasyon, serozal kuruma, karın içine kanama, iskemi, infeksiyon ve yabancı cisimler vardır(5). Mekanik travma ve yabancı cisimler karın içi yapışıklık nedenleri arasında başta sayılması gerekenlerdir ancak kimyasal hasarlanma, radyasyon, alerjik reaksiyonlar ve iskemik hasar da yaralanmaya ve peşinden yapışıklık oluşumuna neden olabilir(12).

Yapışıklık oluşumunun yaygınlığı hastalar arasında değişir. Yapışıklık oluşumunu en çok etkileyen faktörler olunan ameliyat tipi, büyüklüğü ve gelişen postoperatif komplikasyonlardır. Yapışıklık oluşumuna etkisi olduğu bilinen bir diğer faktör de intraperitoneal yabancı cisimlerdir ki bunların arasında; mesh, eldiven pudrası, sütür materyali ve dökülmüş safra taşları sayılabilir. Mekanizmadan bağımsız olarak peritonun cerrahi travmaya yanıtı aynıdır(4). Karın içi yapışıklıkların en önemli nedeni önceki ameliyatlardır (%80-90), bunu inflamatuvar nedenler izler (%5-20), onları da konjenital yapışıklıklar (%2-5) izler(22). Duran ve ark. yaptığı çalışmada 40 yaş altı hastalarda ve dens yapışıklık olan hastalarda rekürrens riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur(9).

2.2.a Cerrahiye Bağlı Doku Travması

Yapışıklıklar tüm intraperitoneal organlar ve yaralanmış seroza katmanları arasında oluşabilir ama en sık omentum ile yara arasında oluşur(11).

Bir çalışmada visseral peritoneal yaralanma sonrasında ciddi yapışıklık oranı %43.3 bulunurken paryetal periton yaralanmalarından sonra bu oran %8.3 bulunmuştur. Bu visseral peritonda belirgin olarak daha yüksek yapışıklık dokusu potansiyeli olduğunu gösterir(1).

Önceden var olan yapışıklıklar rekürrens için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu tür yapışıklıkların ayrılması daha zordur ve oluşan travmanın boyutu doğal olarak daha fazla inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bunun sonucu azalmış intraperitoneal fibrinolitik aktivite yapışıklık oluşumunu ve rekürrensi kolaylaştırabilir. Yapışıklığa bağlı postoperatif ince barsak tıkanıklığının hem paryetal peritoneal travma (insizyon ve alan) hem de barsak serozası yaralanmasına bağlı olduğu düşünülebilir(9).

Peritoneal defektlerin ve pelvik tabanın hızla reperitonealize olduklarından açık bırakılması ve anastomozların etrafına omentumun sarılması gerektiği de vurgulanmaktadır. Karın kapatılmasında omentum laparotomi insizyonun altına çekilmelidir. Bu inflamatuvar yanıtın azalmasına ve fibrin birikiminde azalmaya yol açar(12).

Laparoskopik tekniklerin yapışıklık önlemede beklenen verimi göstermediği görülmüştür(12). Laparoskopik tekniklerin yeni yapışıklık oluşumunu azaltıcı etkisi var gibi görünmekteyken tekrar yapışıklık oluşumunda böyle bir etkisi yoktur(12).

Yapışıklığın önlenmesinde cerrahi travmanın minimize edilmesi, iyi kanama kontrolü, dokulara nazik davranılması, yabancı cisimlerin mümkünse az kullanılması önemlidir(12).

2.2.b Yabancı Cisimler

Yapışıklık oluşturduğu bilinen yabancı maddeler arasında eldiven pudrası (magnesium sitrat, talk ve nişasta), dikiş maddeleri, gazlı bez ve greftler (prolen, gore tex), kateter ve tüpler bulunmaktadır(5).

Cerrahi eldivenler cerrahi işlemlerin önemli ve gerekli bir parçasıdır. Ne var ki cerrahi eldivenlerdeki nişastalı pudranın granülatöz peritonit, yapışıklık oluşumu ve enfeksiyona eğilimin artması gibi etkiler yapabileceği bildirilmiştir. Hasarlanmış peritoneal yüzey ile nişasta pudrası teması inflamasyonu ve yapışıklık oluşumunu artırır(22). Karın içi yapışıklıklar için en çok suçlanan ajanlardan birisi cerrahi eldivenlerdeki nişasta pudrasıdır. Talk pudrası karın içi yapışıklıklara neden olur. Pudraya bağlı yapışıklıkları önlemek için nişasta pudrası kullanılmaya başlanmıştır ancak etkinliği beklendiği kadar olmamıştır(22).

Bir diğer yabancı cisim de ameliyatta kullanılması belkide kaçınılmaz olan sütür materyalleridir. İpek, katküt ve prolen ile karşılaştırıldığında, polyglycolic asit

ve polyglactin daha az yabancı cisim reaksiyonu oluşturur. Devamlı dikiş tek tek dikiş tekniği ile karşılaştırıldığında daha az yapışıklığa neden olduğu gözlenmiştir(5).

Buckman ve ark. peritoneal greftlerin peritonun fibrinolitik potansiyelini azalttığını göstermiştir. Bu fibrinolitik aktivite artmış yapışıklık oluşumundan sorumludur(1).

Drenaj tüpleri ve intraperitoneal kateterler karın içi cerrahisi sonrası yaralı yere yakın yerleştirildiğinde özellikle uzun süre peritoneal kavitede kaldı ise yapışıklık oluşumunu uyarabilir(26).

Postoperatif yapışıklıkların büyük çoğunluğunda yabancı cisimler saptanmıştır. Bunlar arasında: Cerrahi eldiven yüzeyel pudrası, paket artıklarından veya kıyfetlerden keten tiftiği, disposable kağıt ürünlerden ahşap lifler ve dikiş malzemeleridir. Ancak güncel çalışmalar peritoneal hasarlanma olmaması durumunda yabancı cisimlerin nadiren yapışıklık nedeni olduğunu göstermiştir(23).

2.2.c İskemi

Dokularda iskemi geliştiğinde o alanda fibrinolitik aktivite de azalma olur ve yapışıklık oluşumuna eğilim artar(23). Ellis'e göre peritoneal defekt dikiş ile kapatılırsa yaygın yapışıklık oluşur. Sebep olarak sıkı dikişe bağlı sekonder iskemi düşünülmektedir(5).

Yapışıklıkları önlemede serbest peritoneal greftlerin veya serbest omental greftlerin uygulanması da kontraendikedir. Hassas hemostaz da; ezilme, bağlama veya koterizasyon ile zarar gören dokunun azaltılması için gereklidir.(23) Koagülasyon peritoneal kaviteyi döşeyen mesotelial hücrelere ve altta yatan bağ dokusuna toksiktir(4).

İğne uçlu elektrokoter uygun hemostaz sağlamaz ise doku boğulmasını önlemek için küçük gauge li sentetik suture kullanılmalıdır(23).

2.2.d peritoneal defektler

Genel olarak alt karın, pelvis veya her ikisinde yapılan işlemler ve geniş peritoneal yüzeyde hasarlanmaya neden olan lezyonların yapışıklığa neden olduğu gösterilmiştir(4). Hayvan deneylerinde visseral periton yaralanması sonrası yapışıklıklar paryetal periton yaralanması sonrası olanlara göre daha fazladır(11).

2.2.e Kanama

Kanama ve karın içi infeksiyon yapışıklık oluşumunu artırır(11). Kanamanın özellikle abrasyon varlığında yapışıklığa neden olduğu Ryan ve ark. yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir(5).

2.2.f Laparotomi insizyonu

Yapışıklık oluşturmak için yapılan çalışmalarda karın içine girmede çeşitli teknikler kullanılır, en sık kullanılanı orta hat kesisidir. Bir deneysel çalışmada göbüküstü ve göbükaltı orta hat laparotomisi, sağ subkostal laparotomi, göbükaltı sağ transrektal laparotomi yapışıklık yönünden karşılaştırılmıştır ve göbük altı sağ transrektal laparotomide diğerlerine göre daha çok yapışıklık bulunmuştur(5).

Paryetal peritonda kas yaralanmaları varlığında yapışıklık oluşumu artar(5).

Transvers veya pfannenstiel kesi sonrası yapışıklıklar orta hat kesisi ile karşılaştırıldığında daha azdır (%25 e %70)ve obstetrik nedenli cerrahi sonrası jinekolojik endikasyonlarda yapılanlara göre daha azdır(11).

2.2.g Kimyasallar

İodin ve alkol gibi kimyasal iritanlar yapışıklık oluşumunu artırır(5).

Laparoskopik işlemlerde yapılan CO₂ insufflasyonu intraperitoneal alanda kurumaya yol açar. Ayrıca CO₂ nin mesotelal hücrelere doğrudan etkiside vardır(12).

2.2.h infeksiyon

1701 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %22 sinde divertikülit, crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi benign infeksiyöz olaylarla ilişkili cerrahi olmayan nedenlerle yapışıklık görülmüştür(11). İnfeksiyon ile yapışıklık arasında ilişki vardır. Yapışıklık oluşumundan korunmak için infeksiyona karşı profilaksi önemlidir(4).

2.2. ı hemostatik ajanlar

Karın içi cerrahisinde topikal hemostatik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan birkaçının yapışıklık önleyici etkisi üzerinde çalışmalar vardır. Arista AH

pudra tarzı bitkisel kökenli nişasta türevidir. BioGlue iki bileşenli cerrahi adesiftir. FloSeal Bovine derifiye jelatin matrix ve bovin derive trombin bileşenlerinden oluşur ve uygulanmadan hemen önce karıştırılarak hazırlanır. Surgicel Beyaz örgülü kumaştır, rejenere selülozlun kontrollü oksidasyonu ile hazırlanır. Tisseel iki tane kendiliğinden aktive olan bileşiğin karıştırılması ile yapılır. Konsantre fibrinojen ile aprotinin ve kalsiyum klorid ile trombinin karışımıdır. CoSeal Farklı iki polietilen glikol polimerinin esnek, suya dayanıklı bir kaplama için karıştırılması ile yapılır. Arista ve CoSeal yapışıklık oluşumunu en çok engelleyenlerdir, Surgicel, FloSeal, Tisseel yapışıklıkları arttırmadığı, BioGlue nun ise yapışıklık oluşumunu arttırdığı bulunmuştur. Aristanın ilaveten cerrahi alanlarda inflamasyonu kısıtlayıcı etkisinde olduğu gösterilmiştir(27).

2.2. i ısı

Sıcak serum fizyolojik ile ıslatılan kompreslerin kullanımı (45°C üzeri), intraperitoneal yapışıklığı belirgin artırır. Smit 35 °C a ısıtılmış serum fizyolojinin oda ısısındaki Serum Fizyolojikten daha az yapışıklık oluşturduğunu göstermiştir (23). Yapışıklık oluşumunu önlemede önerilenler arasında aşırı ısıtılmış irigasyon sıvılarının kullanılmasından kaçınmak da vardır(4).

3- YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Karın içi yapışıklıklar genellikle erken postoperatif dönemde oluşur, bu nedenle çalışmaların çoğu bu dönemde kullanılacak ürünler üzerine yoğunlaşmaktadır(17).

Günümüzde yapışıklığı azaltmak için ana prensipler: peritona travmanın azaltılması, mikrocerrahi veya endoskopi gibi minimal travmatik cerrahi teknikleri, farmakolojik yapışıklık profilaksisi, endojen doku greftlemesi ve eksojen bariyerler fibrin oluşum ve yıkım dengesine tıbbi müdahale ve karın içinde organların başka yapılara yapışıklık oluşturup köprüleşmelerinin bariyerlerle engellenmesidir. Ameliyat sonrası gastrointestinal motilitenin prokinetik ajanlarla uyarılması sonrası hem yapışıklık tipinin hem de sayısının daha az olması ilginç bir deneysel bulgudur. Bu ajanlar sıklıkla bazı fast track cerrahi protokollerinin parçasıdır ve ameliyattan hemen sonra kullanılır(1,11,12).

Yapışıklığı önleme yolu toksik olmamalı ve yara anastomoz iyileşmesi gibi diğer iyileşme işlemleri ile etkileşmemeli, peritoneal immün fonksiyonlar ile de etkileşmemelidir(12).

Yapışıklık önleyici sistem hedef alana kolay uygulanabilmeli (ör: yaralı peritona). Tercihen biyolojik olarak yıkılabilmeli ve işlerini tamamlandığında peritoneal boşluktan temizlenmelidir(12).

Yapışıklıkların oluşumunu ve yeniden oluşumunu önlemek için pek çok yardımcı tedavi yöntemi önerilmiştir. Ne varki bu tedavi yöntemlerinin pek çoğu tutarsız sonuçlar göstermiştir. Peritoneal travma alanındaki inflamatuvar reaksiyonu azaltmak amacı ile kortikosteroidler kullanılmıştır, sonra kalsium kanal blokörleri ve antihistaminiklerin yapışıklık önleyici özellikleri üzerinde çalışılmıştır. Daha güncel çalışmalar non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), doku plasminojen aktivaörü (t-PA) ve selektif immünosupresörler (ör: tümör necrosis factor alfa ve interlökin-1) ile ilgilidir(28). Günümüze kadar klinik ve hayvan çalışmaları ile karın içi yapışıklık

oluşumunu önlemek için interlökinler, kortikostereoidler, dekstran, antihistaminikler, salin, antisitokin ajanları, nitrik oksit, hyaluronik asit, octreotid, platellet aktivatör reseptör antagonistleri, polyanyonik polisakkaritler ve fizik barrierler gibileri çalışılmıştır(22).

Postoperatif yapışıklığı azaltmak ve t-PA düzeylerini arttırmak için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Örnekleri arasında antimikrobialler ve hyaluronik asit ve karboksimetilsellüloz gibi fizik bariyerler vardır(21).

Yapışıklık oluşumunu azaltmada en etkin yöntem dokulara kibar diseksiyon, hassas hemostaz, fazla termal hasarın önlenmesi, uygun yıkama, eldiven pudrası ve emilmeyen dikiş malzemesinden kaçınmak ve enfeksiyonun önlenmesi gibi bileşenleri içeren uygun cerrahi yöntem kullanımıdır(8).

Yapışıklık önlemede kullanılan yöntemler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir, bunlardan biri mekanizmasına göre (peritoneal hasarı azaltanlar, fibrinolizi arttıranlar, kollojen birikimini önleyenler, yapışıklık oluşumunda barrier olarak görev yapanlar) birde diğeride kullanılan yöntemlere göredir(4). Bu çalışmada kullanılan yöntemde budur.

3.1 Cerrahi teknik

Yapışıklığın önlenmesinde titiz cerrahi tekniğin uygulanması gerekliliği savunulmuştur. Bu uygulamalar pek çok vakada etkili olmasa da terk edilmemelidir çünkü bu tür girişimler cerrahi ile ilişkili komplikasyon gelişimini etkiler. Önerilen yöntemler arasında peritoneal yabancı cisimlerin azaltılması (ör: sadece gerektiği kadar dikiş materyali kullanılması, cerrahi öncesi eldivenin pudrasını yok edilmesi için yıkama), dokulara dikkatli davranılması, mümkün olduğu kadar az koter ve ekartör kullanılması, hassas hemostaz ile dikkatli diseksiyon ve iskeminin önlenmesi vardır(4). Her ne kadar mikrocerrahi tekniklerinin kullanılması yapışıklık oluşumunu tamamen ortadan kaldırmasa da azaltmıştır(1). Laparoskopik cerrahi sonrası açık cerrahiye göre klinik çalışmalarda ve çoğu deneysel çalışmalarda yapışıklık oluşumunda azalma tespit edilmiştir(4).

Tablo.3.1 Yapışıklık oluşumunu azaltmada en sık denenen biyolojik müdahale yöntemleri(12).

Biyolojik müdahale	Madde	Beklenen etki	Klinik deney	Yapışıklık ta azalma	Sorunları azaltma? ¹
Anti inflamatuvar ilaçlar	NSAİİ	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	COX-2	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Antikoagulanlar	Heparin	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	LMWH	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	Metilen mavisi	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	Allopürinol	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	Vitamin E	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Proteolitik ajanlar	Tripsin	Kabul edilebilir	Hayır	Hayır	Hayır
	Pepsin	Kabul edilebilir	Hayır	Hayır	Hayır
	Hipertonik glukoz	Kabul edilebilir	Evet	Değişken	Hayır
	Streptokinaz	Değişken	Evet	Değişken	Hayır
	Ürokinaz	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	rt-PA	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	PRAP-1	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Fibrinoliz müdahaleleri	Pentoksifilin	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	TGF- β antikorları	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Diğer	Antibiyotikler	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	Kemoterapötikler	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	İmmün modülasyon	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	GnRH	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	Aprotinin (Trasylol®)	Değişken	Evet	Evet	Hayır
	Anjiogenez inhibitörleri	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	Nitrik oksit	İyi	Hayır	Hayır	Hayır

¹Sorunları azaltma incebarsak tıkanıklığı, infertilite oranları ve pelvik ağrı olarak alınmıştır.

3.2 Farmakolojik maddeler

Karın içi yapışıklıkların önlenmesine yönelik yapılan araştırmalarda çeşitli maddeler kullanılmıştır. Bunların arasında Serum fizyolojik, Ringer Laktat solusyonu, Sefazolin, Taurolin vardır(20).

Fibrin oluşumunu ve yıkımını dengelemek yara iyileşmesine olumsuz etkiler göz ardı edildiğinde dahi zordur(12).

Kristalloidler: Yapışık oluşumunu azaltmak için en popüler yaklaşım açık veya kapalı cerrahide kristalloid sıvılarla yıkamadır. Yaygın olarak kullanılan diğer bir yöntem ise peritoneal kaviteye 300 ila 500 ml kristalloid sıvının cerrahi işlem sonrasında verilmesi ile karın içi ve pelvik organların “yüzdürülmesi” dir(15). Bu yöntem uzun süre kullanılmıştır. Hidroflotasyon ile etki ettikleri öne sürülmüştür. Uygulanan sıvı yaklaşık 35 ml/saat hızı ile emilir. Etkin olabilmeleri için yapışıklık oluşumundaki kritik süre olan ilk 36 saatte kullanılmaları gereklidir(12).

Serum Fizyolojik: Serum fizyolojinin yapışıklığın üzerine etkileri farklıdır. Birkaç çalışma serum fizyolojinin peritoneal yapışıklık oluşumuna etkisi olmadığını bulmuştur ama yapışıklık önleyici etkisi olduğunu bulan çalışmalar da vardır(20).

Polisakkaritler: Ameliyat alanına Dekstran 70 verilmesi 1980 lerin başında deneysel olarak yapışıklık oluşumunu önlemede olumlu etki göstermiştir ancak bazı klinik çalışmalarda ise klinik iyileşme gözlenmezken asit ve koagulopati gibi ciddi yan etkiler görülmüştür(12).

Antibiyotikler: Enfeksiyonun karın içi yapışıklığa neden olduğu bilinmektedir. Daha az intraperitoneal enfeksiyonun daha az intraperitoneal yapışıklığa neden olacağı düşünülerek intraabdominal antibiyotik uygulaması yapılmıştır, ancak antibiyotik bizzat kendisinin yapışıklığa neden olabileceği de görülmüştür(23).

Taurolin: Taurolidin [bis(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazin-4-yl)methane] yarı esensiyel bir aminoasit olan Taurin in derivesidir, CO₂ ve H₂O ya kısa sürede

yıkılır. Antibakteriyel, antiendotoksik ve tumorisidal etkileri birkaç çalışmada verifiye edilmiştir. Dahası Taurolidin'in tümör nekrosis faktör alpha ve interlökin 1 ve 6 nin sentezini etkileyebileceği ve anjiogenezi azaltabileceği öne sürülmüştür. Taurolidine %2 nin antibakterial ve antiendotoksik özelliklerinin lipopolisakkaritlerin irreversible inaktivasyonu ile olduğu gösterilmiştir ve bakterial ve fungal peritonit için adjuvan yıkama solusyonu olarak önerilmiştir. Taurolidin %2 malign hücrelerin peritoneal tutunmasına karşı etkin bulunmuştur. İlaveten Taurolidin'in abdominal yapışıklık oluşumunu %50 ye varan oranlarda azalttığı ve HA tedavisine üstün olduğu da bildirilmiştir(29). Taurolidin temelde peritoneal sepsiste antiseptik bir ajan olarak önerilmektedir ve deneysel olarak intraperitoneal tümör büyümesini önlemek için kullanılmıştır. Deneysel çalışmalar Taurolidin'in antiadesif olarak kullanılabilirliğini göstermiştir, sebebi muhtemelen antimikrobial ve antiproliferatif etkisidir(30). Pek çok deneysel ve klinik çalışma taurolidin'in patojen mikroorganizmalar üzerine anlamlı antiadheran etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar veriler akıllı karıştırıcı olsa da muhtemelen peritoneal yapışıklık oluşumunu önleyebilir. Taurolidin'in etkinliği ile ilgili veriler azdır(20). Taurolidin'in çalışmamıza katılma nedeni budur.

Erpek ve ark. polipropilen mesh'e yapışıklıkları önlemek için taurolidin'in etkinliğini araştırmışlar ve taurolidin'in Seprafilm kadar etkin olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle fiyat-performans karşılaştırmasını göz önüne alarak Taurolidin'in kullanımını önermişlerdir(8).

Kaptanoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Taurolidin'in heparin'den daha etkili bulunmuştur(8).

Taurolidine/Heparin: Optiz ve ark. sıçanlarda laparoskopik çekum rezeksiyonunda yapışıklık önleyici interceed/intergel ile Taurolidin/heparin'in intraperitoneal tümör büyümesine ve lokal rekürrensi üzerine etkisini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada lokal rekürrens hiçbir tarafından etkilenmemiştir. Ancak Taurolidin/heparin'in intraperitoneal metastazların toplam şiddet ve sayısını azaltmıştır. İntraperitoneal uygulama sonrası Taurolidin/heparin'in intraperitoneal tümör büyümesinde belirgin azalma sağlamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada

Taurolidine/heparin grubunda interceed/intergel grubuna göre daha az yapışıklık oluşmuştur(31).

İnflamasyonun yapışıklığı başlattığı/arttırdığı bilinmektedir ancak antiinflamatuvar ve steroidlerin etkinliği klinik olarak denenmemiştir.

Antiinflamatuvar ajanlar: Yapışıklık oluşumunda inflamasyonun rolü göz önüne alındığında inflamatuvar yanıt yapışıklık oluşumuna müdahale etmek için uygun bir basamak olarak görünmektedir. Antiinflamatuvar ilaçlar deneysel olarak test edilmiştir, bunların arasında kortikosteroidler, antihistaminikler, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve COX-2 inhibitörleri vardır. Bazılarında deneysel sonuçlar alınmıştır ancak klinik çalışmalarda ilaç uygulama zorluğu ve yara iyileşmesinde anti-inflamatuvar ilaç kullanımının fizibilitesi konusunda soru işaretleri vardır(12).

Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Vasküler permeabilityi azaltır, plasmin inhibisyonu, plateller agregasyon ve koagülasyonu azaltır ve makrofaj fonksiyonlarını artırır. NSAİİ ler yara iyileşmesini bozar ve kanama riskini artırır(23). NSAİİ ler prostoglandin sentezi ile etkileşir ve başlangıçtaki inflamasyonu azaltır. NSAİİ lerle ilgili çalışmalar yapışıklık önleme etkinliği konusunda farklı farklıdır ve kanama riski nedeni kullanımları tartışmalıdır(4).

Glukokortikoidler: Kortikosteroid tedavisi vasküler permeabilityi azaltarak ve sitokinlerin kemotaktik faktörleri serbestleştirmesini azaltarak inflamatuvar yanıtı azaltır. İmmün supresyon ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi etkileri vardır(23). Kortikosteroidler gibi immünomodulatorlerin etkinliği yapışıklık önlemede tartışmalıdır hatta bazı çalışmalarda kötü sonuçlar vermiştir(4).

Leuprolide Asetat : Bir dopamin salınım agonistidir, uzun dönem kullanımda anti östrojenik etkileri vardır ve yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir(32).

Progesteron/Östrojen: Progesteron hayvan çalışmalarında yapışıklık oluşumunu azaltırken insan çalışmalarında medroksiprogesteronasetatın intramüsküler veya intraperitoneal kullanımı bunu doğrulamamış hatta yapışıklık oluşumunda artış gözlenmiştir. Ne östrojen ne de gonadotropin-releasing hormon yapışıklık oluşumunu önlememiştir ancak kontrol grubuna göre hayvanlarda daha az

yapışıklık olmuştur(23). Progestrin özellikle medroksiprogesteronasetatin belirgin antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri var gibi görünmektedir. Medroksiprogesteronasetatin antikor üreimini azalttığı ve insan mixed lenfosit kültürlerini ve lökosit göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir(32). Medroksiprogesteronasetat i.m. injeksiyon sonrası serumda 30 dk da tespit edilir ve en yüksek değere 2-3 haftada ulaşır. Etkin doku seviyesine ulaşması için ameliyattan birkaç gün önceden kullanılması gerekir(32). Bu nedenle kullanımına sınırlama gelmektedir.

Antikoagulanlar: Heparin deriveleri ve düşük molekül ağırlıklı heparin detaylı olarak çalışılmıştır. Deneysel sonuçlar iyidir ama etkin dozlarda kanama ve yara iyileşmesinde gecikme görülmüştür, bu heparin vermek için Ringer Laktat kullanılan insanlarda da görülmüştür. İnterceed (oksidize rejenere selüloz) kullanılarak heparin verildiğinde yapışıklık önleyici etki artarken yan etkiler azalmıştır ancak randomize klinik çalışmalarda etkinlik görülmemiştir(12).

Heparin teorik olarak fibrin oluşumunu önler, fibrin yapışıklık oluşumunun ana etkenidir. Ne varki yüksek kanama riski heparinin klinik kullanımını azaltmaktadır(30).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH): pek çok yazar LMWH in standart tedavi dozlarında intraoperatif subkutan veya intraperitoneal uygulandığında cerrahi sonrası yapışıklığı azalttığını öne sürmüştür(12).

Proteolitik ajanlar: Pepsin ve Tripsin 1930 larda kullanılmıştır ancak peritonite neden oluşu önemli bir dezavantajdır. Hipertonik glukozun t-PA sentezi stimülasyonu aracılığı ile fibrinolitik etkisi vardır ancak klinik sonuçlar farklılık göstermektedir(12).

Streptokinaz, ürokinaz ve plasmin deneysel çalışmalarda test edilmiş ve umut vaad etmiştir. Hatta bir klinik çalışmada streptokinaz yara iyileşmesi bozulmadan yapışıklıkta azalma sağlamıştır ama klinikte kullanılmamıştır. Proteolitik ajanlarda dönüm noktası rekombinan insan t-PA (rt-PA) kullanılması ile olabilir(12). Streptokinaz ve sentetik doku plazminojen aktivatörleri her ne kadar hayvan modellerinde yapışıklık azaltılmasında başarılı olsalar da rekombinan doku

plasminojen aktivatörü (rt-PA) belirgin fiyat ve intraperitoneal kullanım zorunluluğu yanı sıra kanama riski de kullanımını kısıtlar(4).

Fibrinolitik ajanlar: Hemorajik komplikasyonlara neden olmuştur, lokal uygulandığında ise tPA hayvan modellerinde komplikasyon artışı olmadan yapışıklığı azaltmıştır(23).

Halofuginone tip I kollojen sentezini inhibe eder. Fibrin matrikste kollojen birikimini azaltarak kalıcı fibröz yapışıklık oluşumunu önler. Başka kritik matriks proteinlerinin sentezine yapabileceği etkiler ve dolayısı ile normal yara iyileşmesini olumsuz etkileme potansiyeli nedeni ile güvenilirliği konusunda endişe oluşmuştur(4).

Reaktif Oksijen Türevleri (ROS) savaşçıları: Deneysel olarak anlamlı sonuçlar alınmış olsada ikna edici sonuçlar yoktur. Denenen maddeler arasında Metilen Mavisi, Allopürinol ve Vitamin E vardır. Klinik çalışma verisi ise yoktur(12).

Metilen Mavisi: Dinç ve ark. metilen mavisinin peritoneal yapışıklığı azalttığını öne sürmüştür ancak anastomoz patlama basıncında, yara iyileşmesinin erken döneminde geçici nitrikoksit yolağı inhibisyonu ile ciddi bozulmaya neden olur(23).

Melatonin (N-asetil-5-Metoksi-triptamin) çok potent ve etkin endojen serbest radikal savaşçısıdır. Melatonin hücrelerin subsellüler kompartmanına yüksek difüzyon kapasitesi ile kolayca girebilir. Etkisini reseptörler aracılığı ile veya hücre içine girerek reseptör olmadan gösterebilir, bu da onu en güçlü antioksidanlardan biri yapar. Melatonin endotel hücreleri, eritrositleri, platelletleri ve fibroblastları kapsayan ökaryotik hücreler üzerine toksik olduğu gösterilmiş olan serbest oksijen radikallerinin çok potent bir savaşçısıdır. Koruyucu etki melatoninin özellikle hidroksil radikali olmak üzere serbest radikal savaşçısı olduğu gösterilmiştir olar indol yapısı nedeni ile olabilir. Sıçanların fallop tüplerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları HA/CMC membran ile melatoninin antiadhesif etkilerinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir(19).

Vitamin E: Vitamin E nin antioksidan, antiinflamatuvar, antikoagulan ve antifibroblastik etkisi vardır ve kollojen oluşumunu azaltır. Bazı yazarlar vitamin E nin yapışıklık azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir(23).

3-Hidroksi-3-Metil Glutaril Coenzim A redüktaz inhibitörleri (HMG-Co-A-I): Lovastatin ve Atrovastatin “insan mesotel inkübasyonunda t-PA y1 artırır ve PAI-1 i artırır.(23) Simvastatinin pek çok klinik çalışmada fibrinolitik kaskatı geliştirdiği ve t-PA aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir(21). t-PA düzeyinin artırılmasının karın içi yapışıklıkları azaltıcı etkisi vardır.

Fibröz tamire müdahale: yapışıklık oluşumunu azaltmak için bir diğer yöntemdir. pentoksifilin kollojen ve glukozamin sentezini engeller. Pentoksifilin fibrinolizi azaltır ama fonksyonları komplekstir(12).

Pentoksifilin: Metilksantin derivesidir, plasma fibrinolitik aktivitesini artırır, plasma fibrinojen düzeylerini azaltır, platellet agregasyonunu inhibe eder ve eritrosit ve lökosit esnekliğini artırır. Pentoksifilinin karın içi yapışıklıkları azaltıcı etkisi vardır(23).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri: TGF- β nın bir dizi görevi arasında yara iyileşmesi ve fibrozis te vardır. t-PA y1 down regüle eder ve PAI-1 i artırır. TGF- β ya karşı antikor kullanarak ve TGF- β y1 ACE inhibitörleri kullanılarak yapışıklıkta azalma gösterilmiştir(12).

Anjiogenezis inhibitörleri: Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve fibrozis ile anjiogenezis arasındaki ilişki geç dönem yapışıklık oluşumunun önlenmesinde CTGF de araştırmaya değer hale getiriyor. İnsan yapışıklarının histolojik incelemesinde kollojen lifleri, adipöz doku parçaları ve vasküler belirteçler gözlenmiştir. Vasküler marker CD 105 ekspresyonu daha fazla immatür damarı işaret eder, vasküler growth factor A ise anjiogenez inhibitörlerinin kullanımı için bir potansiyel gösterir. Greene ve ark. celecoxib in yapışıklık önleyici etkisini anjiogenez aracılığı ile gösterdiğini bulmuştur(12).

Diğer tıbbi girişimler: 5-FU ve Mitomisin-C gibi kemoterapötiklerde değerlendirilmiştir ve yapışıklık oluşumunu azalttıkları gösterilmiştir. İmmün

modulator ilaçlar (IL-4 ve IL-10) 1990 larda denenmiştir muhtemelen anti-inflamasyon ile etkirler. Hydroöstrojen uygulaması ile hormon modülasyonu aracılığı ile yapışıklıklar azaltılmaya çalışılmıştır. Simvastatinin intraperitoneal yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir(12).

Opioid reseptör(lerinin) yapışıklık oluşumundaki yerinin aydınlatılması selektif ligantlar kullanımına ve yapışıklık önlemede farmakolojik stratejilere olanak sağlayabilir. Khorram-Manesh ve ark. sıçanlarda yaptığı bir çalışmada yapışıklığın boyu, kalınlığı ve ciddiyeti arasında kontrol grubu ile morfin bağımlısı grup ve kontrol grubu ile opioit bağımlısı grup arasında sırası ile belirgin farklılık bulmuştur. Ne var ki son iki grup arasında yapışıklığın konumu, boyu, sayısı ve yapışıklığın ayrılabilirliği, kalınlığı ve derecesi arasında fark yoktur(10).

3.3 Fizik Bariyerler

Bariyer tekniği ile mezotelyal rejenerasyon sırasında travmatize alanlar birbirinden ayrı tutulur, böylece komşu yapıların yapışması ve yapışıklık oluşumu azaltılmış olur(28).

Biyolojik olarak yıkılabilen fizik bariyerler mezotelyal tamir ve iyileşme döneminde doku oppozisyonunu sınırlayarak yapışıklık oluşumunu önlemede başarı ile kullanılmıştır(18).

Bariyerler jel veya membran formunda mevcuttur ve hasarlı veya yaralı, yapışma riski olan yüzeyleri ayırarak etkirler. Bu ajanlar etkilerini lokal olarak uyguladıkları alanda gösterir ve peritoneal kavitede uzak alanlarda etkileri yoktur. İdeal bir ajan şu an yoktur ancak ideal bir bariyer antiadesif olmalı, vücutla uyumlu olmalı, yabancı cisim reaksiyonu oluşturmamalı, travmatize alana tutunabilmeli, sızıntı olan yüzeye etkimeli, laparoskoptan uygulanabilmeli, uygun fiyat yara iyileşmesini etkilememeli, bakterial çoğalmayı desteklememeli, reepitelizasyonun kritik aşamalarında varlığını sürdürmeli ve travmatize alanı tamamen kavramalı, ayrıca sonradan çıkarılması gerekmeyen geçirgen veya yarı geçirgen bir yapıya sahip olmalı.(4,33). Fizik bariyerler yapışıklık oluşumunda erken bir basamak olan fibrin köprülerin oluşumunu önler, bu işlemi travmatize alanları çevre dokulardan ayırarak yaparlar. Solid ajanlar ve jeller travmatize alanı özgün şekilde izole ederler. Bunun

karşılığı olarak sıvı ajanlar tüm karın boşluğunu kaplar ve travmatize dokuyu yüzdürme ile ayırır(34).

Komşu dokuların birbirine köprüleşip yapışıklık bantlarının oluşmasını farklı stratejilerle önleyen “bariyerler” son yıllarda büyük ilgi toplamıştır. Bariyerler “hidroflotasyon” oluşturarak yapışıklık oluşturmaya meyilli alanları ayırırlar ve yapışıklık oluşacağı düşünülen hasarlı peritoneal alanlara uygulananlar olarak ayrılabilir(12).

Postoperatif yapışıklığı önlemek için pek çok girişim yapılmıştır ama sadece bariyer yöntemleri yapışıklık insidans ve şiddetini azaltabilmiştir(35).

Mevcut solid adesyon barrierleri hasarlı dokular arasında kalıcı fibröz köprüler oluşumunu önlemek amacı ile mekanik bir bariyer oluşturur. Örnekleri arasında oksidize regenere selüloz (Interceed), Hyaluronik asit karboksimetilsellüloz dan oluşan Seprafilm ve ekspanse edilmiş polyetrafluoroerhylene den oluşan (ePTFE) olan non absorbable bir bariyer vardır, bu bariyerler sadece kısmi olarak etkindir ve cerrahi sonrası yapışıklıklar kalan vakaların en az %20-%50 sinde oluşur(33).

Tablo 3.2 Yapışıklık azaltmada en sık denenen bariyerler(11).

Barrierler	Maddeler	Beklenen etki	Klinik deney	Yapışıklıkta azalma	Sorunları azaltma? ¹
Polisakkaritler	Kristalloid solusyonlar	Değişken	Evet	Evet	Hayır
	Dekstran 70 ^a	Değişken	Evet	Evet	Hayır
	CMC	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	ORC ^b	İyi	Evet	Evet	Hayır
	Icodextrin 4% ^c	İyi	Evet	Evet	Hayır
	Mantar polisakkaritleri	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Hyaluronik asit (HA) ve deriveleri	HA ^d	İyi	Evet	Evet	Hayır
	HA+CMC ^e	İyi	Evet	Evet	Op.SBO↓? ESBO↓?
	Gliserol-HA+CMC	İyi	Evet	Evet	Hayır
	Çapraz bağlı ferik HA ^f	İyi	Evet	Evet	Hayır
Fosfolipidler	Fosfotidil kolin	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	Doymamış fosfolipidler	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Polietilenglikol	PEG ^g	İyi	Evet	Evet	Gebelik↑?
Fibrin mühürleyiciler	Fibrin mühürleyiciler ^h	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
Diğerleri	PTFE ⁱ	Değişken	Hayır	Hayır	Hayır
	Kollojen filmler ^j	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
	CMC+polietilen ^k	İyi	Evet	Evet	Hayır
	Polilaktik asit	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoaktif polipeptidler	pL+pG	İyi	Hayır	Hayır	Hayır
^a Hykson [®] , ^b Interceed [®] , ^c Adept [®] , ^d Incert [®] , ^e Hyagel [®] , ^f Seprafilm [®] , ^g Intergel [®] , ^h Spreygel [®] , ⁱ Adhibit [®] , ^j Tisseel [®] , ^k Preclude Gore-Tex [®] , ^l ColCys [®] , ^m Oxiplex [®] , ¹ Sorunları azaltma incebarsak tıkanıklığı, infertilite oranları ve pelvik ağrı olarak alınmıştır					

Tang ve ark. ilk ameliyatta yapışıklık önleyici barrier konulan ve konulmayan hastaların ileostomisini kapamak için gereken sürede fark bulmamıştır ancak adesyon skorları bariyerli grupta daha düşük bulunmuştur ve stomalar bariyerli grupta daha kolay kapatılmıştır. Stomaları kapatılan pediatrik grupta yapışıklık önleyici barrier kullanılmayanlarda kullanılanlara göre yapışıklık diseksiyonu süresinde %100 lük artış gözlenmiştir(11).

3.3.a Bariyer Solusyonlar

Bariyer solusyonlara örnek olarak Hyskon™ ve Ringer laktat gibi intraabdominal uygulanan sıvılar verilebilir(28).

Hyskon: (%32 Dekstran 70) anaflaktik şok, labial ödem, generalize pıhtılaşma sorunları gibi ciddi yan etki potansiyeli nedeni ile terk edilmiştir(28).

Klinik çalışmalar Ringer laktat ın hiçbir faydası olmadığını göstermiştir(28).

ADEPT: isoosmolar, %4 icodekstrin solusyonudur (Glukozun α -1,4 bağlı dekstrin polimeri) ve hayvan modellerinde yapışıklık oluşumunun ciddiyet ve yaygınlığını azaltır(23). Adept amilaz ile yıkılır, karın boşluğunda amilaz olmaması nedeni ile icodekstrin karın boşluğunda lenfatik sistem tarafından emilene kadar 3-5 gün süre ile kalır. İcodextrin hızlıca oligosakritlere ayrılır(36). Ancak pelvik yapışıklıkla ilgili bir metaanaliz karın içi yapışıklık için kullanılmasını önermemiştir(12). Korell in bir çalışmasında ise etkin ve güvenilir olduğu görüşülmüştür(35).

Adept doğrudan uygulanabilir ama laparotomi yaralarından dışarı sızdığı gözlenmiştir. Sonuç olarak Adept daha küçük yaralar ve irrigasyon sistemi ile kolayca uygulanabilirliği nedeni ile laparoskopik cerrahi için en uygundur(34).

Hyaluronik asit ve deriveleri: Hyaluronik asit (HA) sinovial sıvı ve peritoneal sıvı gibi çeşitli dokularda bulunan bir glukozaminoglikandır. Tek başına HA, karboksi metil sellüloz (CMC) ile HA kombinasyonu ve çapraz bağlı ferik HA nın hepsi yapışıklık önlemede etkilidirler ancak (12) HA nın yapışıklık önleme mekanizması halen aydınlatılmamıştır(36).

Hyalobarrier: Doku kaplayıcı bir solusyondur ve saflaştırılmış hyaluron ile yoğunluklu, viskoziteli ve adesif özellikli selektif bariyer oluşturur. İntraabdominal olarak 3-7 gün kalır, kayganlaştırıcı etkisi vardır(23).

Fosfolipidler: Cerrahi ile surfaktan tabakası hasarlandığında yapışıklık oluşumunu önlemenin bir yolu fosfolipid ekleyerek kaygan tabakanın tekrar oluşturulması olabilir. Deneysel çalışmalar başarılı olmuştur. Özellikle fosfotidilkolin hem “normal” durumlu modellerde hemde peritonitli modellerde etkinken yara iyileşmesi ve anastomoz üzerine olumsuz etkisi olmamıştır(12). Fosfolipidler atık peritoneal diyaliz sıvısında sürfaktana benzer yapı olarak tanımlanmıştır. Önceden çeşitli şekillerde yapılmış çalışmalarda anlamlı yan etkisi olmaksızın etkinlikleri gösterilmiştir. İnsan mesotelyal hücrelerinin bu surfaktan benzeri yapıyı hızlıca sentezleyip saldığı bulunmuştur. Fosfolipidler zwitterionlardır, iyonları quaternerdir. Bu özellik serozal defektlerin iyileşmesi sırasında tüm visseral ve paryetal peritonun az miktarda sıvı ile kaplanmasına olanak sağlar. Klinik çalışmalar etkinliği arttırmak için daha yüksek dozlara gerek kalmadan sadece 70 mg/kg vücut ağırlığı düzeyinin faydalı etkiler için yeterli olduğunu göstermiştir(37).

Biyoaktif polipeptidler: Kuvvetli pozitif şarjlı poly-Lysine (pL) negatif şarjlı veya nötral yaralı peritoneal yüzeye baplanır ve sonrasında positif şarjlı poly-L-glutamate (pG) ile karşıt negatif şarjlı bir matrix oluşturur. pL nin lipid bilayerlerden göç ettiği bilinir, bu da pL-pG kompleksinin yaraya tutunmasını artırır. pL-pG bileşiği deneysel olarak yapışıklıkları peritoneal makrofajlara veya peritoneal immün fonksiyona belirgin etkisi olmadan önlemiştir(12).

Sodyum Hyaluronat (NaH): Çok visküz bir polimer solusyondur, yüksek molekül ağırlıklı göreceli konsantre olmuş iyonik polisakkarittir. Doku ön kaplayıcı barrier olarak kullanılmıştır(32).

İntergel: %5 ferrik hyaluronat jelden oluşan bir üründür ve laparotomi aracılığı ile konservatif pelvik cerrahide yapışıklık önleyici bir solusyon olarak tanıtılmıştır(33).

Sepracoat: Seprafilmdeki aynı bileşenleri içeren bir solusyondur. Sepracoat ın peritoneal kavitedeki yapışma önrü kısadır ve yeni yapışıklık oluşumu özerine orta derecede etkilidir ki bu da geniş çaplı kullanımını kısıtlar(4).

3.3.b Doğal Fizik Bariyerler

Peritoneal ve serozal lezyonların otolog peritoneal transplantlarla kaplama ile yapışıklıkların önlenmesi yönünde çeşitli çalışmalar yapılmıştır(1). Diethelm ve ark. yaptığı bir araştırmada istatistiki olarak anlamlı olmasa dahi otolog peritoneal greft konulan hayvanların hiçbirinde anlamlı yapışıklık gelişmemiştir(1).

Peritoneal greft ile ilgili deneysel çalışmalar paryetal peritonun defekterinin mikrocerrahi ile hazırlanmış otolog peritoneal greftlerle kaplanmasının ciddi yapışıklık oluşumunu tamamen önleyebileceğini göstermiştir(23).

Preclude Peritoneal Membrane (perikardium ve peritoneum) fare, rat, tavşan ve maymundaki yapılan pek çok yapışıklık önleme çalışmasında etkin bulunmuştur. yıkılmayan bir üründür ve ideal olarak ikinci bir ameliyat ile çıkarılması gerekir(28).

Shelhigh Dome Pericardial Patch No-React Treated: sığır/domuz perikardından yapılmıştır, gluteraldehid ve heparin ile No-React Treated yıkama denilen bir yöntemle muamele edilmiştir. Kardiovasküler cerrahide kalıcı perikard replasmanı ve nöroşürjide dura tamirinde kendini kanıtlamıştır(33).

İncebarsak intestinal submukozası: Domuz kökenlidir ve genel yumuşak doku tamiri ve doku rekonstruksiyonu için piyasadadır. Bir çalışmada ince barsak submukozasından oluşan bariyerin ameliyat sonrası yapışıklıklarda ciddi azalma yaptığı gösterilmiştir, malzeme iyi tolere edilmiştir(38).

3.3.c Sentetik Fizik Bariyerler

Heterolog bariyerler otolog bariyerlere bir alternatiftir. Bu bariyerlerin etkinlikleri ile ilgili olarak literatürde fikirbirliği yoktur. Alloplastik bariyerler kolay kullanılabilir, biyolojik olarak inert olmalı, iyileşme işlemi boyunca yapısını korumalı ama sonrasında tamamen emilmelidir. Surgicel, jelatin süngerler ve membranlar, silastic, cerrahi ipek, gazlı bez ve lastikli padler , parafin ve folyo

kullanılmış olmakla birlikte koruyucu etkileri konusunda fikirbirliği yoktur(1). Sentetik bariyerlerin avantajı; elde edilmeleri için cerrahiye gerek olmaması ve karın dışında istenen boyutta kesilebilmeleri ve dikiş olmaksızın uygulanabilmeleridir(1,23).

Bariyerler karboksimetisellüloz, Interceed™ (oksidize rejenere selüloz), Poloxamer 407, Polyactive (polietilen glikol ve polybutyleneterphthate co polimerinden oluşur), PRECLUDE Peritoneal Membrane(expanded polytetrafluoroethylene), fibrin glue (Tissucol) ve Seprafilm (Hyaluronik asit ve karbolsimetilsellülozun kimyasal olarak modifiye edilmiş halini temel alan bioresorbable membran) şeklinde solid maddelerden oluşabilir(28).

Mesofol (Laktid-Kaprolakton-kopolimer): Yeni absorbe edilebilen bir materyaldir(39). Film 40µm kalınlığındadır ve 25°C da yumuşak ve esnek bir hal alır. Böylece ayrılmak istenen dokulara uyarlanabilir. Şeffaf, bioresorbable ve biocompatible bir maddedir, kaslar, tendonlar veya sinirler arasında bu anatomik yapılar arasında scar dokusu nedeniyle yapışıklık önlenmesi amacı ile yerleştirilebilir karın dışı yapışıklıkların önlenmesinde kullanılmıştır(40). D,L-Lactide-ε-caprolacton çeşitli cerrahi uygulamalarda tanıtılmıştır. Kemik yenilenmesinde doku yapı iskelesi olarak, vasküler protezlerde ve duramater replasmanlarında kullanılmıştır. Son uygulamada cerrahiden 12 hafta sonra spinal korda yapışıklık görülmemiştir. Subcutan pozisyonda 2 ayda yıkılan hidroksikaproik asit in siklik esterlerlerinden yapışmış amorf bir kopolimerdir(39). İnvitro testlerde mesofolun mikroorganizmalara ve büyük moleküllere karşı degradasyon başlayana kadar ki bu da yapışıklık oluşumundan sonra olur geçirgen olmadığı gösterilmiştir. Preklinik değerlendirmeler invitro ve invivo olarak 4 ila 6 haftalık bir yıkım dönemini gösterir. Anatomik koşullar uygun tespiti izin vermiyor ise emilebilen dikiş malzemesi ile tespit edilebilir(40).

Mesofol kullanılan bir çalışmada yapışıklık eğilimi yüksek bulunmuştur ancak bu çalışmada uygulanan parça peritoneal lezyonlara yapışmamıştır. İlk ameliyatta peritoneal yüzeye yapışmama yönündeki eğilim belli olduğu halde ek travma ve dikiş ile ilave yabancı cisim katmamak için tespit dikişleri

kullanılmamıştır sonuç olarak pek çok yama veya residüsü otopside bulunamamıştır. Bu durum beklenmedik yapışıklık sonuçlarını açıklayabilir(39).

İnterceed TC7: Kullanılan ilk barrier ajandır, pek çok klinik çalışmada etkili bulunmuştur(32). Oksidize rejenere selülozdan yapılmıştır. “ilk jenerasyon” adezyon bariyeri olarak halihazırda rutin kullanımdadır. Karın boşluğundan 2 haftada emilir(23). Deneysel ve klinik modellerde iyi sonuçlar almıştır ve 1990 larda interceed olarak kullanılmıştır. Deneysel çalışmalar kan varlığında ve muhtemelen de infeksiyon eşlik ettiğinde kötü sonuçlar vermiştir. Bir metaanalizde interceed kullanımı ile yapışıklıkta azalma gösterilmiştir, ama infertilite cerrahisinde olası bir avantaj dışında ek fayda gösterilememiştir ve genel cerrahide bugün yaygın kullanım bulamamıştır(12). Yapılan bir çalışmada visseral peritoneal lezyonların tedavisinde kullanılmıştır ve kullanım sonrası yapışıklık oluşumunda klinik olarak anlamlı bir insidans azalması gözlenmiştir. İnterceed peritoneal greftlere uygun bir alternatif olarak yapışık profilaksisinde eş etkin olma ama özellikle laparoskopik cerrahide olmak üzere daha kolay kullanılabilir olması ile kendini ispatlamıştır(1). İnterceed in genel cerrahi işlemlerinde kullanımı hakkında bilgi yoktur. Kan birikiminin önlenemediği alanlarda kullanıldığında (ör:pelvik) yapışıklık oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir ki buda kabul edilmesini zorlaştırır(4).

Yıkılabilen İnterceed ve Poloxamer 407 sadece kuru, kanama olmayan yüzeylere uygulanabilir(28).

Karboksimetilsellüloz (CMC) deneysel çalışmalarda yapışıklık önleyici olarak gösterilmiştir ancak klinik çalışma yoktur. CMC ile LMWH ve t-PA taşıyıcı olarak kullanılmıştır ve kombinasyonlar deneysel olarak yapışıklık oluşumuna etki göstermiştir. CMC ile hyaluronik asit (Septrafilm) membranları ile CMC ile poliethilen asit ve kalsium klorid (Oxiplex/AP) membranlarda klinik çalışmalarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde etkin bulunmuştur(12).

HA tabanlı bileşikler barrier olarak çalışır ama aynı zamanda antiinflamatuvar etkileri, mezotelyal hücrelerin çoğalmasını arttırıcı etkileri ve ROS (Reactive Oxygen Species) savaçısı olarak etkileri vardır(12).

Seprafilm (Hyaluronik asit-karboksümetilsellüloz) non toksik biocompatible bir ajandır(39). Seprafilm steril bioresorbable, şeffaf bir üründür, sodyum hyaluronat ve karboksümetilsellüloz dan yapılmıştır ve dokuların opposisyonunu engelleyen bir bariyer olarak etki eder(30). Seprafilm'in yapışıklık önleyici etkisi daha çok membranın fiziki özellikleri (bariyer, hidrofloasyon ve silikonizasyon etkisi) ile gerçekleşiyor olabilir(25). Uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra hidrofilik jel e dönüşür. Travmatize dokunun etrafında yaklaşık 7 gün süren koruyucu kılıf yapar ve vücuttan 24 saatte temizlenir(39). Seprafilm örtüleri işlemin sonunda yapışıklık oluşması muhtemel alanlara kapamadan hemen önce uygulanır. Sonraki 24 ila 48 saatte jel şeklini alır, yavaşça 7 günde resorbe olur ve 28 günde tamamen atılır(4).

Birkaç hayvan deneyinde değerlendirilmiştir ve jinekolojik ve visseral cerrahide iki klinik çalışmada etkinliği gösterilmiştir(39). Seprafilm kullanımı ile yapışıklık oluşumunda hem hayvan hem de insan çalışmalarında belirgin azalma gözlenmiştir(4). Güncel bir çalışmada Seprafilm'in sadece relaparotomilerde kullanılmasındansa ilk ameliyatta ve ikinci ameliyatta kullanılması durumunda yapışıklığın şiddetini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Relaparotomi esnasında dens yapışıklık durumunda Seprafilm kullanımı yapışıklık şiddetini azaltmıştır. Relaparotomide hafif yapışıklık olması durumunda ise avantaj bulunmamıştır(13).

Hayvan modellerinden oluşan bir palette ve iki büyük prospektif randomize kontrollü çok merkezli çalışmada Seprafilm barrier postoperatif yapışıklıkların insidansını, yaygınlığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltmıştır(28).

Piyasadaki en popüler ürün Seprafilm dir. Nevarki pahalı bir üründür ve fiyat-etkinlik karşılaştırması yapan bir çalışma yoktur. Bir yaprağı ortalama 100 GBP dir ve yapışıklık önlemede ortalama 3,5 – 4,5 yaprak kullanılır. Fiyatın yanı sıra diğer dezavantajı anastomoz ayrılması ve apse oluşumu riskinde artırır ve paradoks inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili vaka raporlarında vardır(12).

Seprafilm'in dezavantajları arasında hassas membranı vardır ki keskin açılarla büküldüğünde kırılma eğilimindedir. Bu da onu laparoskopik kullanım için uygunsuz kılar. Ayrıca cerrahi eldivenlere yapışabilir ki bu da yerinin değişmesine neden olur ve kullanımı zahmetlidir çünkü arkasındaki kağıt filmi çıkarmak gerekir(33). Seprafilm kırılğan olduğundan ve ıslak doku ile bir kere temasa geçtikten sonra zor

ayrıldığından çok dikkatli kullanım gerektirir. Bu nedenle seprafilm için en uygunu açık ameliyatlardır(34).

Güncel yayınlarda Seprafilm uygulanması sonrası ciddi inflamasyon ve karın içi absede artış bildirilmiştir(39). Seprafilm anastomoz kaçağı, fistül, peritonit, abse ve sepsis gibi bazı ciddi komplikasyonların riskini arttırabilir. Bu özellikle seprafilm taze bir barsak anastomozu etrafına sarıldığında görülür(30). Güncel bir çalışmada yeni anastomoz etrafına Seprafilm sarılması durumunda anastomoz kaçağı olaylarında (ör: peritonit, fistül veya abse oluşumu veya her ikisi, anastomoz kaçağı ve sepsis) belirgin artış görülmüştür. Beck ve ark. yaptığı çalışmada şu sonuca varılmıştır: Peritoneal kavitede Seprafilm kullanımı güvenli görülmüşse de yeni anastomozlara yakın alanlarda kullanılmamalıdır(4).

Randomize klinik bir çalışmada biyoresorbable olan hyaluronik asit karboksimetilsellüloz membran kültür ortamı olarak etki etmiştir ve rektal kanserli hücrelerde tümör büyümesini uyarmıştır(18).

Seprafilm ile ilgili yapılan yeni bir yayında incebarsak tıkanıklığı konusunda uzun dönem avantajının beklenen kadar iyi olmadığı gösterilmiştir(30).

Polytetrafluoroethylene (PTFE): Küçük delikleri olan non reaktif, antitrombojenik non toksik sentetik bezdir, doku yapışmasını ve hücrel transmigasyonu önler(23).

Expanded Polytetrafluoroethylene (ePTFE): Çözülmeyen membranlar perikard ve peritonda deneysel olarak yapışıklığı önlemiştir. (PRECLUDE Peritoneal Membrane) bir klinik çalışmada cerrahi sonrası yapışıklığın azaltıldığı gösterilmiştir (Gore-Tex surgical membrane) ve raporlar ePTFE mesh in komposit bir mesh in (Dual-Mesh) bir parçası olarak fitik tamirinde daha az abdominal yapışıklık oluşturduğundan bahseder(12). Preclude Peritoneal Membrane expanded polytetrafluoroethylen (PTFE) den oluşur. PTFE bioabsorbable değildir ve yerinde tutulabilmek için dikilmesi gerekir ki buda özellikle ileride tekrar cerrahi planlanıyorsa pek istenen bir özellik değildir(4).

TachoCombH: Doku tutkalı kaplı kollojen süngeridir. Sneider ve ark. bir hayvan modelinde tüm yapışıklık skoru kriterlerinde anlamlı istatistiki azalma sağlamıştır(23).

Poly-DL-Lactide (PDLA): Önceden bariyer olarak peritoneal yapışıklıklar konusunda araştırılmamış emilebilen kopolimer sistemidir. Wallwiener ve ark. PDLA'nın yapışıklık önlemede Ringerlaktattan daha etkili olduğunu öne sürmüştür(23).

Spreygel: Spreygel (metilen mavisi boyalı polietilenglikol) iki bileşenli serozal yüzeyleri kaplamak için tasarlanmış bir sistemdir. Dokuya çok iyi yapışan bir jel e dönüşür. SpreyGel hem klinik çalışmalarda hem de hayvan çalışmalarında etkinlik göstermiştir(35). Polietilenglikol bileşimidir. İki sıvı öncünün eş zamanlı spreyleneşmesi ile oluşan hydrogel dir. Dokulara tutunup kaplayan bir jel oluşturur, bu arada köprüleşme ve yapışıklık oluşumunu önler. İyi deneysel sonuçları vardır. Ancak bir Cochrane-meta analizinde Spraygel in etkinliği gösterilememiştir(12).

Adhibit: SpreyGel in geliştirilmiş şeklidir. Tek bileşenlidir. Myomektomi cerrahisi geçiren tek kör randomize bir çalışmada ümit vaad edici sonuçlar vermiştir(12).

Fibrin mühürleyiciler (sealants): Fibrin genellikle iki bileşenden oluşur; fibrinojen ve trombin, bu da onları yapışıklık azaltılması için ilgi çekici kılar. Diğer bir neden kanamanın azaltılabilmesi olabilir ki bu arada kanamanın yapışıklık üzerine etkisi azaltılmış olur. Fibrin mühürleyiciler hem t-PA hem de PAI-1'i insan peritoneal hücrelerinde artırır, bu da yapışıklık önlemede bir avantaj olabilir(12).

Tissucol (fibrin glue) henüz yeni çalışma konusu olmuştur ve yapışıklık oluşumunu artırıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine Tissucol un yapışıklık azaltıcı etkisi olduğunu gösteren yayınlar da vardır. Sonuçta yapışıklık önleme konusunda etkinliği ile ilgili veriler kıttır(28).

Polilaktik asit polimerleri farklı ortopedik, nöroşirürjik ve maksillofasial cerrahi işlemlerde implant olarak kullanılmaktadır(18). Ersoy ve ark. yaptığı bir

çalışmada polilaktik asit yapışıklık oluşumunu ve inflamasyon gradelerini anlamlı olarak dūřürken fibrozis gradeleri farklı bulunmamıştır(18).

3.3.d. Gen Terapisi

Hepatosit büyüme faktörü (HGF), aralarında mesotelyal hücrelerinde olduğu hücrelere çeşitli etkileri vardır. Mesotelyal hücrelerin proliferasyonunu ve göçünü uyarabilir, fibrinolitik kapasite ve kollojen depolamasını azaltabilir. Liu ve ark. HGF geni içeren rekombine adenovirüsün lokal uygulamasının sıçanlardan oluşan bir modelde yapışıklık oluşumunu azalttığını göstermiştir(23).

4- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı na ait, üniversitemiz hayvan laboratuvarında yürütülmüş deneysel bir çalışmadır.

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Serum Fizyolojik Eczacıbaşı firmasından (İstanbul), Taurolidin %2 Geistlich Pharma AG firmasından (İsviçre), Hyalronik asit ve karboksimetilselüloz dan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm) (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD), Caprolactone/Lactide Film (Mesofol) (LCC. Merck Biomaterial. Darmstadt, Almanya) in etkilerinin karşılaştırılması amacı ile yapılan bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında çalışma öncesinde 06.11.2008 tarih ve 138 sayılı deney hayvan etik kurulu onayı alınarak yapıldı.

Bu çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 250-350 gr (ortalama 300 gr) arasında değişen 30 adet Wistar-Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 21-23°C oda ısısında tutularak standart yem ve şehir suyu ile beslendiler.

Deneysel hayvanları rastgele her grupta 6 adet olacak şekilde 5 gruba ayırdı.

1. Grup : Sham (n=6)
2. Grup : %0.9 NaCl (Serum Fizyolojik) (Kontrol grubu)(n=6)
3. Grup : Taurolidine (n=6)
4. Grup : Seprafilm (Hyaluronik asit ve karboksimetilselüloz)(n=6)
5. Grup : Mesofol (Caprolactone/Lactide Film)

Denekler cerrahi girişim öncesi aç bırakılmadı. Tüm cerrahi prosedürler steril ortamda gerçekleştirildi. Ratlara 3mg/Kg im Xylazine (Rompun 2%, Bayer, İstanbul, Turkey) ve Ketamin HCl 90 mg/Kg im (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lamert, İstanbul, Turkey) kullanılarak anestezi sağlandı. Ratlar 6 şarlı gruplar halinde ayırdı ve aynı cerrah tarafından karın derisi traş edildi ve %10 povidon-iyot solusyonu ile saha temizliğini takiben steril örtü ile örtüldükten sonra 2 cm lik median laparotomi ile karınları açıldıktan sonra çekumları açığa çıkarıldı ve 15 nolu bistüri kullanılarak

çekum ön duvarı travmatize edildi. Bu işlem yapılırken sadece serozal yaralanma oluşturuldu, travmatize yerde perforasyon ve aşırı kanama olmamasına özen gösterildi. Barsaklar karın içerisine tekrar yerleştirildikten sonra karın iki tabaka halinde kapatıldı. Karın duvarı 3/0 emilebilen dikiş malzemesi ile devamlı dikişlerle kapatılırken cilt 3/0 emilmeyen ipliklerle tek tek kapatıldı(16). Operasyondan sonra Caprofen (Rimadyl) (20 cc flakon Pfizer) 4 mg/Kg sc 3 gün süre ile uygulandı. Karın kapamasının son aşamasından önce gruplara sırası ile şu işlemler yapıldı.

Grup 1'e çekal abrasyon yapıp karın kapatıldı. (Sham frubu)

Grup 2'ye çekal abrasyonu takiben karın içerisine 2 ml serum fizyolojik (SF) verilerek karınları kapatıldı.

Grup 3'e çekal abrasyonu takiben karın içerisine 2 ml Taurolidin %2 verilerek karınları kapatıldı.

Grup 4'e çekal abrasyonu takiben karın karın duvarı altına 2x2 cm lik hyaluronik asit ve karboksimetil sülüloz içeren bioresorbable membran (Seprafilm) uygulandı.

Grup 5'e çekal abrasyonu takiben karın duvarı altına 2x2 cm lik Caprolactone/Lactide Film (Mesofol) uygulandı.

Ameliyat sonrası izlem ve yapışıklıkların değerlendirilmesi: Hiçbir sıçanda 14 gün boyunca mortalite ve morbidite görülmedi. Sıçanlar 14. gün sonunda yüksek dozda (20 mg/Kg) sodyum pentobarbital kullanılarak sakrifiye edildi. Daha önceki karın orta hat kesi yerleri kontrol edildi ve önceki laparotomi bölgesinin üst kısmına gelmemesine dikkat edilerek karın alt kısmından "U" şeklinde bir kesi ile karın açıldı ve periton boşluğu ve çekum değerlendirildi. Karın içi yapışıklıkları mikroskopik olarak Nair (41)'in tanımladığı skalaya göre (tablo 4.1). Adesyon Skorlama Grubunun (ASG) yapışıklık skorlama sisteminde, yapışıklıkların şiddetine göre (42) (43) (tablo 4.2) ve yapışıklıkların yaygınlığına göre (44) (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 ikiden fazla bant olması veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın tüm barsakların kitle oluşturması
4	Yapışıklık bantlarının sayısı ve yaygınlığına bakılmaksızın bir organın karın duvarına yapışık olması

Tablo 4.2 : Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

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

Tablo 4.3 : Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlanması

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

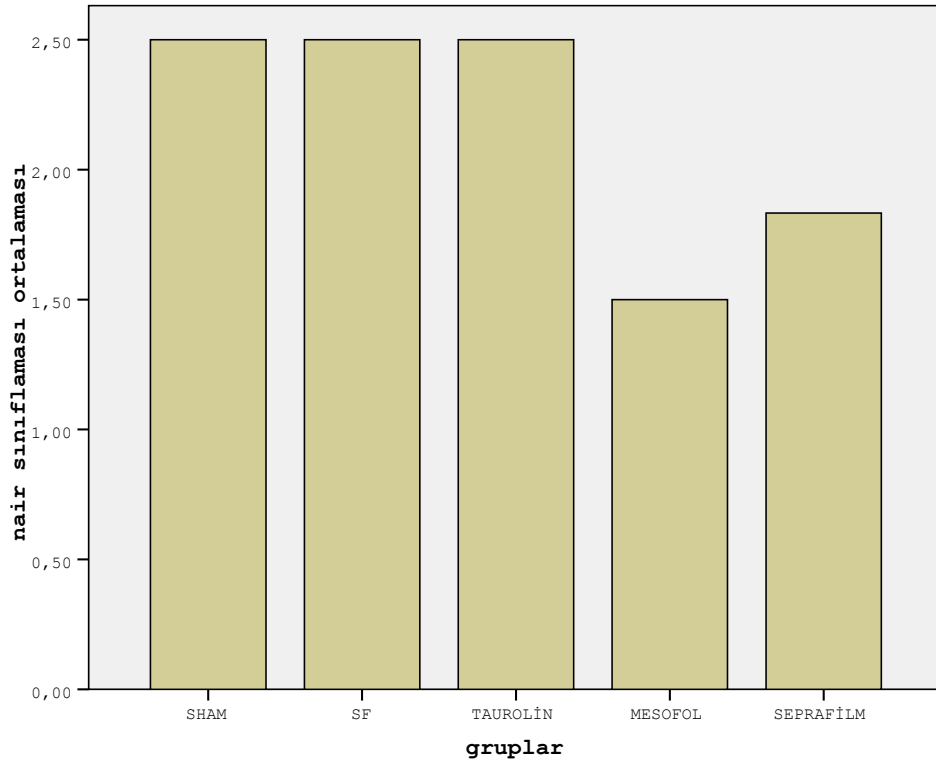
İstatistiksel yöntem: Çalışmamızın istatistiki verileri Cumhuriyet Üniversitesi Biyoistatistik Anabilimdalında SPSS (ver.14,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde kruskarwallis testi, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda artmetik ortalama , \pm standart sapma, median, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma yüzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

5- BULGULAR

Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Taurolin, Seprafilm ve Mesofol ün etkinliklerinin karşılaştırılması amacı ile yapılan bu deneysel çalışmada 30 adet Wistar tipi albino rat kullanılmıştır. Kullanılan ratların hiçbirinde morbidite ve mortalite gelişmemiştir. Tüm çalışma gruplarında çeşitli derecelerde yapışıklık gözlenmiştir.

Tablo 5.1 Nair sınıflamasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması verileri

Gruplar	$\bar{x} \pm S$	Median
SHAM	2.50±0.54	2.50
Serum Fizyolojik	2.50±0.55	2.50
TAUROLİN	2.50±0.83	2.00
MESOFOL	1.50±9.54	1.50
SEPRAFİLM	1.83±0.98	1.50
SONUÇ	kw=9.77 p=0.045 p<0.05 önemli	

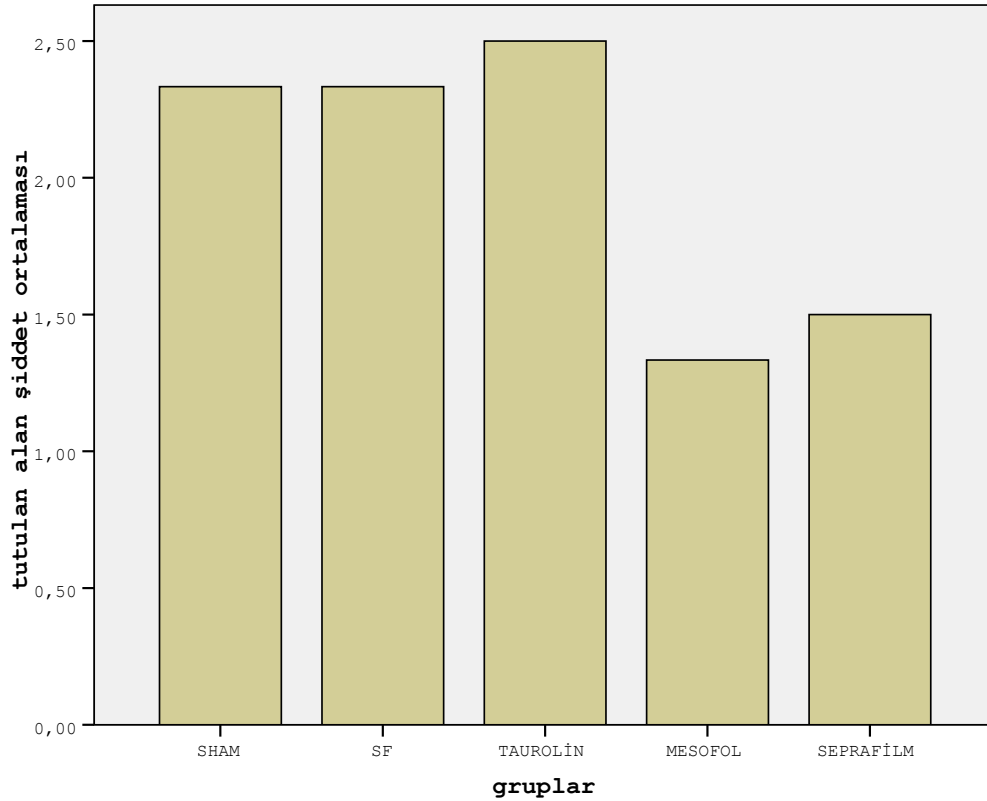


Şekil 5.1 Nair sınıflamasına göre karın içi yapışıklıkların ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı

Gruplara ait Nair sınıflamasına göre karın içi yapışıklıkların skorlamasında yapışıklık gradeleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait yapışıklık değerleri ikişerli olarak sham ile mesofol, sf ile mesofol, taurolin ile mesofol arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) diğer gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$). Sham grubu ile karşılaştırıldığında serum fizyolojik ve Taurolin yapışıklık oluşumunu azaltmamıştır. Mesofol ve Seprafilm'in her ikisinde yapışıklık oluşumunu azaltırken Mesofol ile Seprafilm arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Tablo 5.2 Tutulan alanın şiddetine göre göre karın içi yapışıklıkların skorlaması verileri

Gruplar	$\bar{x} \pm S$	Median
SHAM	2.33±0.51	2.00
Serum Fizyolojik	2.16±0.75	2.00
TAUROLİN	2.33±0.51	2.50
MESOFOL	1.33±0.51	1.00
SEPRAFİLM	1.50±0.54	1.50
SONUÇ	kw=14.50 p=0,006 p<0,05 önemli	

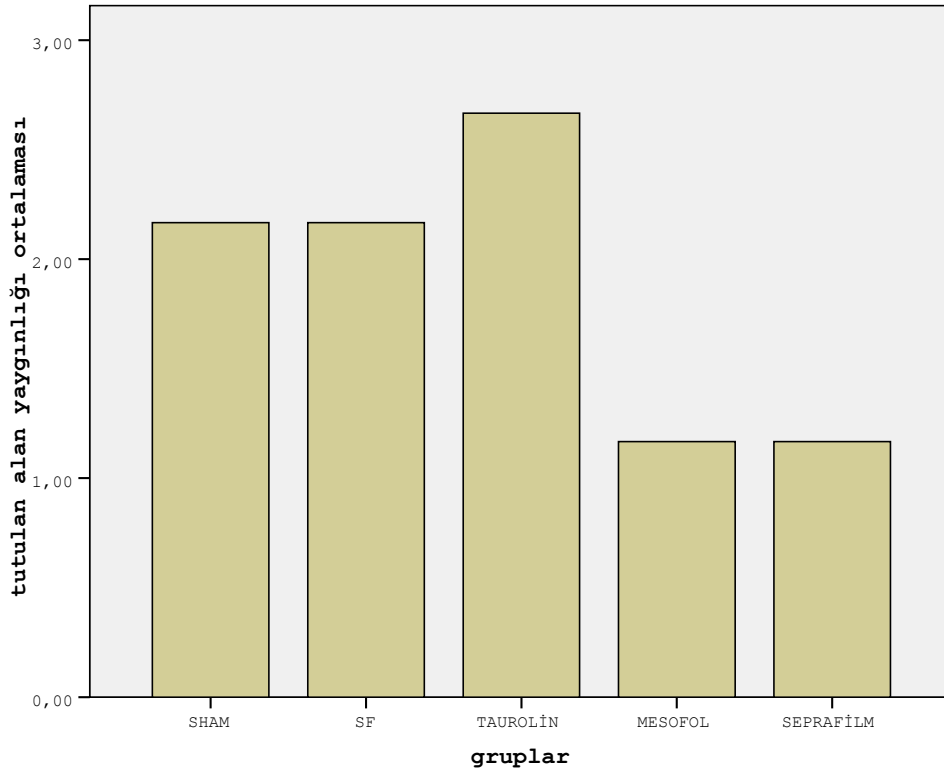


Şekil 5.2 Tutulan alanın şiddetine göre karın içi yapışıklıkların ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplara ait tutulan alanın şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlaması sınıflamasında yapışıklık gradeleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait yapışıklık değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında sham ile mesofol, serum fizyolojik ile mesofol, Taurolin ile Mesofol ve Seprafilm arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 5.3 Yapışıklıkların yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması verileri

Gruplar	$\bar{x} \pm S$	Median
SHAM	2.17±0.75	2.00
Serum Fizyolojik	2.16±0.76	2.00
TAUROLİN	2.66±0.51	3.00
MESOFOL	1.16±0.40	1.00
SEPRAFİLM	1.17±0,41	1.00
SONUÇ	kw=16.41 p=0,003 p<0,05 önemli	



Şekil 5.3 yapışıklık yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlamasında gruplar arası ortalamaların dağılımı

Gruplara ait yapışıklık yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması sınıflamasında yapışıklık gradeleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait yapışıklık değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında sahm ile Mesofol ve Seprafilm, serum fizyolojik ile Mesofol ve Seprafilm, Taurolin ile Mesofol ve Seprafilm arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).



Resim 5.1 Median laparotomi sonrası abrazyon için hazırlanmış rat çekumu



Resim 5.2: çekum ile ince barak arasında birden fazla ve damarlanma olan yapışıklık



Resim 5.3: tek ve vasküler olmayan yapışıklık



Resim 5.4: karın duvarı ve bir organı tutan yapışıklık



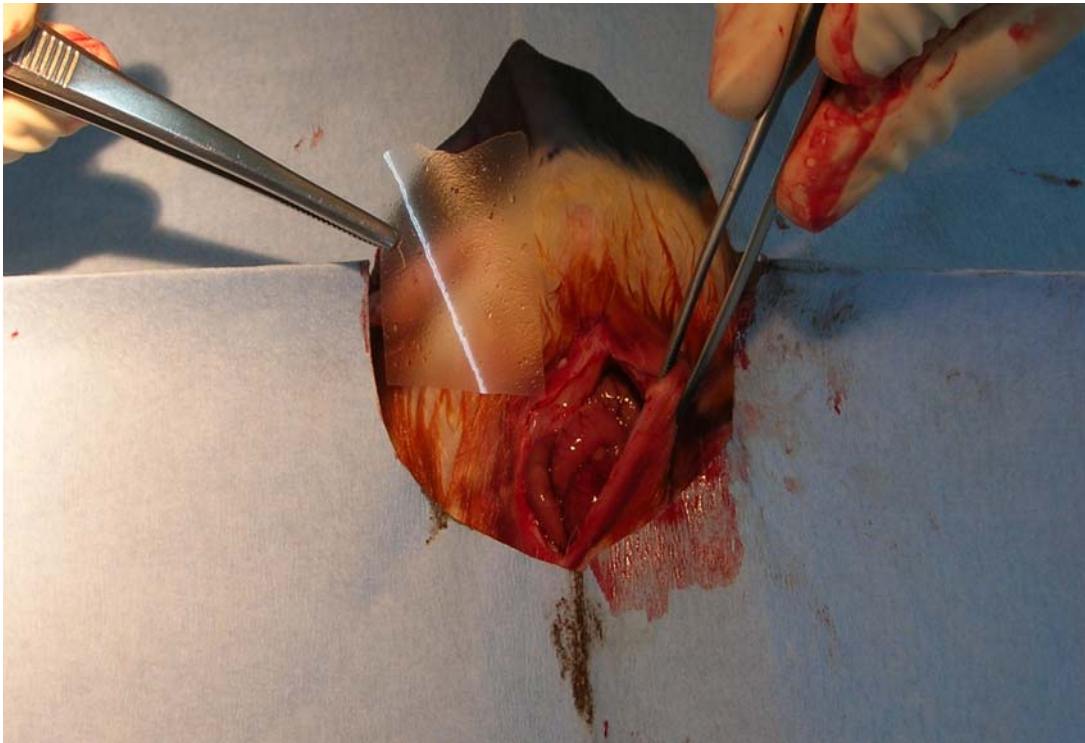
Resim 5.5: travmatize alanın %50 sinden fazla olan yapışıklık



Resim 5.6: organ ve dokular arası yapışıklık



Resim 5.7: Mesofol uygulanmış rat ta 14 gün sonra tam resorbe olmamış film



Resim 5.8: yapışıklık önleyici bariyerin yerleştirilmesi

6-TARTIŞMA

Karın içi yapışıklık hasta, cerrah ve toplum için önemli bir sorun kaynağıdır. Yapışıklıkların önlenmesi için pek çok yöntem denenmiştir. Hedef cerrahın yaptığı ameliyat türünden bağımsız olarak ameliyat sonrası dönemde yapışıklık oluşumunu ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve hatta mümkünse kaldırmaktır. Hedefe ulaşmak için denenilen yöntemler çok çeşitlidir.

Ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunda pek çok faktör etkilidir ve bu nedenle mücadelede önerilen/kullanılan yöntemler de bir o kadar çeşitlidir. Cerrahi travma, karın içi yabancı cisimler, kuruma, iskemi, karın içi kanama, kimyasallar ve infeksiyon etiolojide yer alan nedenler arasındadır. Yapışıklık oluşumunda ayrıca bir dizi biyolojik olay da gerçekleşir. Fibrinojenden fibrin oluşumu ve bu fibrinin yıkımı arasındaki dengeye etki üzerinde çalışılan bir başka koldur.

Bizim çalışmamızda Taurolin, Seprafilm ve Mesofol ün karın içi yapışıklıklar üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda birbirinden farklı 3 adet skorlama sistemi kullandık ki çalışmamız daha güvenli olsun. Tüm sınıflama sistemlerinde Seprafilm ve Mesofol karın içi yapışıklıkların azaltılması konusunda etkili bulunmuştur. Seprafilm ile Mesofol arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte Mesofol Nair sınıflamasında ve karın içi yapışıklıkların şiddeti sınıflamasında göreceli olarak Seprafilm'den daha başarılı sonuçlar vermiştir. Taurolidin ve Serum Fizyolojik ise çalışmamızda karın içi yapışıklık oluşumu üzerine istatistiki olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Çalışmamızda kullandığımız Serum Fizyolojik karın içi ameliyatlarında çeşitli amaçlarla sık olarak kullanılan kristalloid bir çözeltilidir. Kolay bulunan ve ucuz bir maddedir.

Kristalloidler yüzdürme ile etki eder. Kullanılan yöntemlerden biri peritoneal kaviteye 300 ila 500 ml kristalloid sıvının cerrahi işlem sonrasında verilmesi ile karın içi ve pelvik organların “yüzdürülmesi” dir(15). Uygulanan sıvı yaklaşık 35 ml/saat

hızı ile emilir. Etkin olabilmeleri için yapışıklık oluşumundaki kritik süre olan ilk 36 saatte kullanılmaları gereklidir(12). Su ve elektrolitlerin peritoneal kaviteden emilimi 24 saatten kısa sürede 500 ml isoosmolar sodyum klorid emilimi ile hızlıdır. Peritoneal yüzeyin intakt mezotel oluşturması 5 ila 8 gün sürdüğünden fibrin birikiminden ve yapışıklık oluşumunun tamamlanmasından önce kristalloid sıvı emilecektir. Bu nedenle intraperitoneal kristaloit uygulamasının suda yüzdürme ile yapışıklık oluşumunu önlemesi beklenmez(20).

Bu bilgilere karşın karın içi yapışıklıkları önlemek amacı ile karın kapatılmadan önce karın içerisine serum fizyolojik verme şeklinde uygulamalar görülmüştür. Turhan ve ark. yaptığı araştırmadan peritoneal kavitenin serum fizyolojik ile veya Taurolin ile lavajı sonrasında azalmış peritoneal yapışıklık bulmuştur. Bu gruplarda artmış t-PA ve t-PA aktivitesi düzeyleri her iki yıkama solusyonu ile peritonda artmış fibrinoliz göstergesidir. Yaptıkları çalışmada çözeltilerin hiçbiri peritoneal hidroksprolin düzeylerini etkilememiştir(20).

Hem peritoneal örneklerde hem de peritoneal sıvı veya yıkamada artmış PAI-1 düzeyleri artmış peritoneal yapışıklık insidansı ile ilişkilidir, muhtemelen en önemli belirleyici budur. Tarhan ve ark. yaptığı çalışmada ne serum fizyolojik ne de Taurolin peritoneal dokuda PAI-1 düzeylerini değiştirmemiştir(20).

Bizim çalışmamızda çekal abrazyon sonrası karın içerisine serum fizyolojik verilmesinin ratlarda karın içi yapışıklık oluşumu üzerine istatistiki olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

Taurolin (Taurolidin %2) çalışmamızda kullandığımız bir diğer etkidir. Taurin aminoasitinin bir derivativesidir. Antibakteriyel, antiendotoksik ve tümörosidal etkileri vardır. Taurolin in yine Tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 1 ve 6 nın sentezini de etkileyebileceği de öne sürülmüştür. Bir çalışmada Taurolidin in karın içi yapışıklık oluşumunu %50 ye varan oranda azaltabileceği de belirtilmiştir ve bu sonuç nedeni ile HA tedavisinden üstün olduğu savunulmuştur(29). Deneysel çalışmalar Taurolin in antiadesif olarak kullanılabilceğini göstermiştir, sebebi muhtemelen antimikrobial ve antiproliferatif etkisidir(30). Pek çok deneysel ve klinik çalışma taurolidinin patojen mikroorganizmalar üzerine anlamlı antiadheran etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar veriler akıl karıştırıcı olsa da

muhtemelen peritoneal yapışıklık oluşumunu önleyebilir. Taurolin in etkinliği ile ilgili veriler azdır(20). Taurolin in çalışmamıza katılma nedeni budur.

Erpek ve ark. polipropilen mesh'e yapışıklıkları önlemek için taurolidin in etkinliğini araştırmışlar ve taurolidinin Seprafilm kadar etkin olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle fiyat-performans karşılaştırmasını göz önüne alarak Taurolidinin kullanımını önermişlerdir(8).

Bizim çalışmamızda çekal abrazyon sonrası karın içerisine Taurolidin verilmesinin ratlarda karın içi yapışıklık oluşumu üzerine istatistiki olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

Seprafilm randomize kontrollü klinik çalışmalarda en sık çalışılmış yapışıklık önleyici üründür. Bu nedenle çalışmamızda kullandığımız ajanlardan biri seprafilmidir.

Seprafilm non toksik, şeffaf biyoresorbable bir membrandır. Doku oppozisyonunu engelleyerek etki etmektedir ve 28 günde tamamen vücuttan atılır(4,30,39). Seprafilm in etkin olduğunu gösteren yayınlar var olduğu gibi kullanımı konusunda dikkat edilmesi gereken noktalar da göze batmaktadır.

Seprafilmin film gibi yapısı özellikle laparoskopik cerrahideki kullanımını kısıtlayabilir, bu nedenle sıvı yapışıklık önleyiciler laparoskopik cerrahide daha uygun olabilir. Yine seprafilminin yeterli yapışıklık önleyici etkiyi gösterebilmesi için birden fazla yaprak kullanılmasının gerekliliğide ve kendisinin bedeli hastanede yatış ve ameliyat maliyetini arttırır(12,30).

Numanoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada pudrasız ediven kullanımının postoperatif yapışıklıkları önlemede; normal cerrahi koşullarda önceden cerrahi geçirmemiş, infeksiyon ve perforasyon olmayan durumlarda Seprafilm kullanımı kadar avantajlı olabileceği gösterilmiştir(22).

Seprafilmin hassas film gibi yapısı kullanımını açık ameliyatlara ile sınırlamaktadır (30). Çalışmamızda da be etkiyi gördük. Birlikte geldiği ambalajdan çıkartmaya çalışırken edivene yapışma eğiliminde idi. Yapıştığı bir yüzeyden ayırmak zor bu nedenle karın içerisine yerleştirirken çok hassas ve dikkatli olmak gerek.

Çalışmamızda çekal abrasyon sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde tüm sınıflamalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde azaltıcı etki göstermiştir.

Mesofol film şekilli fizik bariyer olarak etki eder. Daha önce karın içi yapışıklıkların önlenmesine yönelik çalışılmamış ancak farklı yerlerde etkinliği gösterilmiş bir maddedir.

Mesofol şeffaf, yumuşak bir filmidir. Bioresorbable ve biyocompatibledir. Kas, tendon, sinirler arasına yerleştirilerek scar dokusu ve buna bağlı yapışıklık oluşumunu önlemek amacı ile, kemik yenilenmesinde doku iskeleti olarak, damar protezlerde ve duramater replasmanında kullanılmıştır (39,40). Emilim ve vücuttan atılım süresi Seprafiminkinden uzundur, sbcutan pozisyonda 2 ayda yıkılmıştır(39). Yapı itibari ile dayanıklı olduğundan gerek görülmesi halinde emilebilen dikiş malzemesi ile istenilen yere tespit edilebilir.

Bizim çalışmamızda Mesofol çekal abrasyon sonrasında karın içine yerleştirildi. Mesofölü birlikte geldiği paketten çıkartmak oldukça rahat idi. Eldivenlere ya da ıslanmış cerrahi aletlere yapışması şeklinde bir sorun ile karşılaşılma. İstenilen boyuta kırılma olmadan rahatlıkla kesildi ve uygun alana yerleştirildi. Yanlışlıkla temas ettiği yüzeye yapışmadığından yeri kolaylıkla modifiye edilebildi. Dokunduğu yüzeye hemen yapışmamasının kullanımda yerleştirme kolaylığı getirmesi bir avantaj olmakla birlikte konulduğu yerden kayma da olabileceği göz önünde tutulmalı.

Çalışmamızda çekal abrasyon sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesi konusunda istatistiki olarak anlamlı şekilde azalma elde edilmiştir. Bu da Mesofölün karın içi yapışıklıkların önlenmesi amacı ile kullanılabilecek bir diğer alternatif olduğunu düşündürür.

Karın içi yapışıklıkların oluşumunu engellemek için çalışmamızda kullanılanlardan çok daha fazla sayıda yöntem vardır.

Karın içi yapışıklıkları önlemek amacı ile denenmiş maddelerden kristalloid sıvılar, polisakaritler, antibiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar, steroidler , hormonlar, antikoagulanlar, proteolitik ajanlar, ROS savaşçıları, farmakolojik yöntemlere örneklerdendir.

Karın içi yapışıklıkları önleme amacı ile kullanılan fizik bariyerler; solusyonlar, doğal bariyerler ve sentetik bariyerler olarak ayrılabilir. Solusyonlara

örnek olarak Adept, intergel verilebilirken doğal bariyerler arasında peritoneal ve serozal yüzeylerden alınan otolog transplanlar, Preclude Peritoneal Membrane vardır. Sentetik bariyerlere ise örnek olarak Mesofol, Seprafilm, PoliTetraFluoroEtilen (PTFE) verilebilir.

Yapışıklıklar cerrahi travma ile başlatılan bir kaskatın sonucudur. Bu kaskattaki her basamak yapışıklık profilaksisinde potansiyel bir hedefdir(34). Yapışıklık oluşumu yaklaşık olarak iki haftada tamamlanmaktadır. İdeal olan yapışıklık önleyici yöntemin bu dönemde etki göstermesi gerekmektedir.

Yapışıklık oluşumu önlenmesinde pek çok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmacılar bir grup hayvanda yapışıklık sayısını saymıştır, pek çoğu subjektif skorlama sistemleri kullanmıştır. Bu sistemlerin çoğunda yapışıklık yeri, yüzdesi, vaskülaritesi ve kalınlığı kullanılır. Malesef mevcut sınıflama sistemlerinin hiçbirisi standardize edilmemiştir. Bu nedenle bir çalışma yapışık skorunda anlamlı değişiklik gösterirken yapışıklığın yaygınlığı gerçek klinik bir farkı yansıtmayabilir(45).

1930 lardan bu yana pek çok yapışıklık önleyici ajan denenmiştir. Pek çoğu iyi deneysel sonuçlar verdiği halde sadece birkaçı klinik uygulamaya gelebilmiştir. Yapışıklık önleyici sistem için deneysel modeller arasındada fark vardır bu da farklı çalışmaları değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı zorlaştırır(12).

Demirtürk ve ark. yaptığı çalışmada en sık kullanılan iki yapışıklık skorlama sistemini karşılaştırmış ve bu iki skorlama sistemi arasında anlamlı farklılık bulmuştur. İstatistiki olarak anlamlı olmasa bile aynı skorlama sisteminde gözlemciler arası farkın sonucu etkileyebileceği düşünülmüştür(45). Bizim çalışmamızda farklı üç adet yapışıklık skorlama sistemi tek bir cerrah tarafından kullanılarak oluşturulan karın içi yapışıklıklar değerlendirilmiştir. Bu sayede deneyin güvenilirliğinin artırılması amaçlanmıştır.

Hayvan modellerinde yapışıklık araştırılmasında birkaç sorun vardır. İlki uygun bir hayvan modeli yoktur. Sıçan ve tavşan gibi sık kullanılan modeller insandan ve birbirinden anatomik ve biyokimyasal olarak ayrılırlar. İkinci olarak hayvan modelinin insan modeline aktarılamsı açık değildir. Araştırmacının skorlama sistemine olan tecrübesi de sonuçlar üzerine etkilidir(45).

İnsanda yapışıklık önleme etkinliğini araştırmak için hayvan modellerinin uygun olmadığı bildirilmiştir. Yinede hayvan modellerinin tüm deneylerde aynı koşulları sağlama avantajı vardır(36).

Ratlarda çalışmayı tercih etmemizin nedeni rat modellerinin yaygın olması bu modellerde tecrübenin yaygın olması ve deneylerin tekrarlanabilir olmasıdır.

Diethelm ve arkadaşlarının yaptığı çalışma parietel peritonun lezyonlarının mikrocerrahi ile hazırlanan otolog peritoneal transplantlarla kaplanmasının ciddi peritoneal yapışıklık oluşumunu önleyebildiğini istatistiki olarak anlamlı olmasada göstermiştir. Visseral peritoneal lezyonlarda (ör: uterin tüp serozası yaralanmaları) yüksek derecede anlamlı fark bulunmuştur. İzole serozal lezyonlar yapışıklık oluşturmada düşük riskleri nedeni ile ellenmeden de bırakılabilir(1).

Yapışıklığı önlemede antiinflamatuvar ajanlar, antikoagulanlar, antioksidanlar, fibrinolitikler ve mekanik bariyerler gibi çeşitli ajanlar çalışıldı isede altın Standard henüz bulunmamıştır. Şu an yapışıklık oluşumunu klinik olarak etkin şekilde önlediği gösterilen farmakolojik ajan yoktur(18,19).

Yapışıklık önlenmesinde pek çok yöntem uygulanmıştır. Cerrahi travmayı azaltmaya yönelik uygulanan laparoskopik yöntem ki özellikle küçük pelvisin dar olması nedeni ile laparoskopik uygulama biraz zor olur, pudrasız ediven, hassas hazırlık ve hemostazın başarısı sınırlı olmuştur. Fibrinolitik ajanlar, non-stereoid anti inflamatuvar ilaçlar ve kortikostereoidler ciddi yan etki riski taşır. Yama şeklinde bariyerler lokal koruma için etkin görev yapıyorlar ama ekartör, örtü ve diseksiyon nedeniyle yaygın mesotelyal lezyonları örtmek için uygun değildir(39).

Şu an yapışıklık oluşumunda %100 etkin yöntem yoktur, yine bir kere oluştuklarında kalıcı olarak kaldırmanın da bir yolu yoktur(4). Kullanılan ideal yapışıklık önleyici sistem laparoskopik, açık cerrahi gibi tüm cerrahi tekniklerde kolay ve güvenilir şekilde uygulanabilmelidir. İstenen yere uygulandığında o alanda kalmalıdır.

Altın Standard henüz bulunamadığından tekli yöntemlerin yanı sıra kombinasyonlar da denenmiştir. Bunlara bir örnek Seprafilm ile heparin in birlikte kullanılmasıdır. Kaptanoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada heparin seprafilmin etkinliğini arttırmamıştır. Uygun etkinlik ve kombinasyonları için ileri çalışmaların

gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Şu ana kadar etkin kombinasyonlara örnek olarak Hialuronik asit ve Karboksimetilsellüloz dan oluşan Seprafilm verilebilir(8).

Karın içi organlar ile polipropylene mesh doğrudan temas içinde olacak şekilde kullanılması gerektiğinde HA/CMC membranın Taurolin'e yapışıklık önlemede bir üstünlük göstermemesi nedeni ile Taurolidine HA/CMC membrana göre fiyat performans açısından uygun bir alternatiftir(29). Bahadır ve ark. yaptığı bir çalışmada çekum ile incebarsak arasındaki yapışıklıkların oranı Seprafilm ve Taurolinde anlamlı olarak azalmış bulundu. Bu çalışmada yapışıklık önlemede Taurolin in Seprafilm kadar etkili olabileceği görülmüş ve bir alternatif olabileceği düşünülmüştür. Seprafilm ve Taurolin in etkinliğini karşılaştıran güncel bir çalışma mesh kaynaklı yapışıklığı önlemede kullandıklarında benzer etkileri olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle çalışmanın yazarları Taurolidin in Seprafilm e ekonomik bir alternatif olabileceğinden bahsetmiştir(30).

Yapışıklık nedeni ile oluşabilecek komplikasyonlar sosyal ve ekonomik yük düşünüldüğünde tüm ameliyatlardan sonra uygulanabilecek etkin ve ekonomik olarak uygun bir ajanın veya çeşitli ihtiyaçlara uygun olabilecek ajanların geliştirilmesi uygundur. O döneme kadar lokal etkili ajanlar veya sistemik ajanlar geliştirilebilir veya kullanılabilir. Ekonomik boyutuda göz önüne almak gerekli olmakla birlikte ilk ameliyattan sonra kolostomi kapatılması gibi ikinci bir ameliyata ihtiyaç duyulacak ise profilaktik kullanım ciddi olarak üzerinde düşünülmesi gereken bir konudur. Kullanılan yöntemlerin kombinasyonu en ideali olabilir. Vasküler permeabilite artışı ile inflamatuvar medyatörlerin salınımının ve inflamasyonun önlenmesi, cerrahi yöntemlerle cerrahiye bağlı doku travmasının azaltılması, iskemiden kaçınmak, yapışıklık potansiyeli olan yüzeylerin mekanik olarak birbirinden ayrılması verimli sonuçlar sağlayacaktır. Bariyer olarak kullanılan yöntem bakteri üremesine olanak sağlamamalı, tamamen biyocompatible olmalı, ileri dönemde çıkarılması gerekmeli ve ihtiyaç duyulan alana kolayca uygulanabilmeli.

Yapışıklık ayrıca ekonomik olarak ta yük oluşturur, bu yük 1994 te ABD de 1.3 milyar \$ olarak tahmin edilmekte. Yapışıklık önleyici ajanlar hasta başına 175 \$ tuttuğunda %26 dan daha yüksek oranda tekrar yatışta azalma sağlamalı ki 3 yıl içinde kendini amorti etsin. Ne varki elimizde şu an azalmış yapışıklıkların veya daha dar yapışıklıkların barsak tıkanıklığı nedeni ile azalmış hastaneye tekrar yatış

insidansı ile korole olduğu yönünde kanıt yoktur. Bu nedenle yapışıklık önleyici bariyerlerin yapışıklığı tam önleyebilmesi çok önemlidir(34).

Karın içi yapışıklıkların oluşması için geçen süre ile artan risk olduğu konusundaki bilgiler göz önüne alınırsa özellikle uzun yaşam beklentisi olan çocuk-genç ve iyi huylu hastalıklar nedeni ile ameliyat olan kişilerin armış riskte olduğu kabul edilebilir. Yapışıklıkların hasta-toplum ve sosyal güvenlik sistemlerine getirdiği yük göz önüne alındığında profikaksi için öncelikli olarak bu gruba giren hastaların ve relaparatomı planlanan hastaların aday olduğu belirtilebilir.

7- SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Wistar tipi albino ratların çekumunda abrasyon oluşturarak karın içi yapışıklıkların önlenmesi ile ilgili olarak yaptığımız çalışmada, Taurolin in(Taurolin %2), hyaluronik asit ve karboksimetil selülozdan oluşan bioreabsorbable membran (Seprafilm), laktid-kapronolakton kopolimer membran (Mesofol)dan oluşan gruplar yapışıklık önleyici etkileri yönünden karşılaştırıldı ve şu sonuçlara ulaşıldı;

1- Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde; Nair sınıflaması, yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkları skorlaması ve tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıklar skorlamasında Mesofol ve Seprafilm gruplarında sham grubun göre istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.

2- Taurolin %2 diğer gurplar ile karşılaştırıldığında: Nair sınıflamasına göre Taurolin ile Mesofol arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Taurolin ile sham grubu ve serum fizyolojik grupları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Taurolin in yapışıklık oluşumu üzerine istatistiki anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlamasına göre yapılan sınıflamada sham grubuna ve serum fizyolojik grubuna göre anlamlı fark bulunmazken Taurolin Seprafilm ve Mesofol ile karşılaştırıldığında fark önemli bulunmuştur ve karın içi yapışıklığı önlemede Taurolin etkisiz bulunurken Mesofol ile Seprafilm etkin bulunmuştur. Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıklar skorlamasında Taurolin ile sham ve serum fizyolojik grupları arasında fark bulunmazken Mesofol ile Seprafilm etkin bulunurken Taurolin etkin bulunmamıştır.

3- Seprafilm diğer çalışma grupları ile karşılaştırıldığında: Nair sınıflamasına göre Seprafilm ve Mesofol karın içi yapışıklıkları azaltırken Mesofol ile Seprafilm arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlamasına göre yapılan sınıflamada Seprafilm Taurolin den daha etkin bulunurken Mesofol ile etkinlikleri arasında fark bulunmamıştır. Tutulan alanın

yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlamasında Seprafilm karın içi yapışıklıkları azaltmada Taurolin ve serum fizyolojikten daha etkin bulunurken Mesofol ile arasında fark görülmemiştir.

4- Mesofol tüm çalışma gruplarında sham grubundan ve serum fizyolojik grubundan daha etkin bulunmuştur. Nair sınıflamasına göre Mesofol Taurolin den daha etkin bulunurken Seprafilm ile Mesofol arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlamasına göre yapılan sınıflamada Mesofol sham grubuna, Taurolin grubuna ve serum fizyolojik grubuna göre daha etkin bulunurken Mesofol ile Seprafilm arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıklar skorlamasında sham grubu ve serum fizyolojik grubuna ve Taurolin grubuna göre üstün bulunurken Seprafilm grubu ile arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmada kullanılan maddelerden Mesofol ve Seprafilm karın içi yapışıklıkların önlenmesinde etkindir. Taurolin karın içi yapışıklıklar üzerine istatistiki olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Mesofol ve Seprafilm arasındaki fark anlamlı bulunmamakla birlikte Mesofol ün Seprafilm e göre önemli bir üstünlüğü uygulama kolaylığıdır.

8- KAYNAKLAR

1. 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? *Fertility and sterility*® 1998;68:132-7
2. Tingstedt B, Isaksson J, Andersson R. Long-term follow-up and cost analysis following surgery for small bowel obstruction caused by intra-abdominal adhesions. *British Journal of Surgery* 2007; 94: 743–748
3. Millar AJW. Abdominal shake for early postoperative adhesive obstruction. *Journal of Pediatric Surgery*; 2006; 41:2098– 2100
4. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN, Parker MC, Wilson MS, Manziés D, Guire AM, Lower AM, Harthorn RJS, Brien F Butchan S, Crowe AM. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1470-80
5. Grant HW, Parker MC, Wilson SW, Menziés D, Sunderland G, Thompson J.N, Clark DN, Knight AD. Adhesions after abdominal surgery in children: *jpedsurg* 2007;09:038
6. Kaptanoglu L, Kucuk HF, Yegenoglu A, Uzun H, Eser M, Mentés CV, Kurt N. Effects of Seprafilm and Heparin in Combination on Intra-Abdominal Adhesions: *Eur Surg Res* 2008;41:203–207
7. Duron JJ, Da Silva NJ, Montcel ST, Berger A, Muscardi F, Henet H, Veyrieres M, Hay JM. Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment. *Ann surg* 2006;244:750-757
8. Attard JP, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention; *Can J Surg* 2007;50:291-300
9. Manesh AK, Ardakani JV, Behjati HR, Nylund GN, Delbro D. The Effect of Opioids on the Development of Postoperative Intra-Abdominal Adhesions. *Digestive Diseases and Sciences* 2006;51:560–65

10. Goor HV. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *colorectal disease* 2007;9;25-34
11. Tingstedt B, Isaksson K, Andersson A, Andersson R. Prevention of Abdominal Adhesions –Present State and What’s beyond the Horizon? *Eur Surg Res* 2007;39:259–268
12. Altuntas YE, Kement M, Oncel M, Sahip Y, Kaptanoglu L. The effectiveness of hyaluronan carboxymethylcellulose membrane in different severity of adhesions observed at the time of relaparotomies: an experimental study on mice. *disease colon & rectum* 2008;51;1562-1565
13. Tsuji S, Takajashi K, Yomo H, Fujiwara M, Kita N, Takebayashi K, Miyazaki K, Noda Y. Effectiveness of antiadhesion barriers in preventing adhesion after myomectomy in patients with uterine leiomyoma. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 2005;123;244-248
14. Lower AM, Hawathorn RJS, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, Crowe AM. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24046 patients. *Human Reproduction* 2004;19;1877–1885
15. Müller SA, Treutner KH, Jörn H, Anurov M, Oettinger AP, Schumpelick V. Adhesion prevention comparing liquid and solid barriers in the rabbit uterine horn model. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive Biology* 2005;120;222-226
16. Ozel H, Avsar FM, Topaloglu S, Sahin M. Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies. *wound rep reg* 2005;13:358-364
17. Cheong YC, Lairid TCL, Shelton JB, Ledger WL, Cook ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human reproduction update* 2001;7;556-566

18. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *J gastrointest surg* 2008;13:282-6
19. Erensoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M. Effect of polylactic acid film barrier on intra-abdominal adhesion formation. *Journal of surgical research* 2008;147:148-152
20. Demirbag S, Cetinkursun S, Tasdemir U, Ozturk H, Pekcan M, Yesildaglar N. Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model. *Human reproduction* 2005;7:2021-2024
21. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An Evaluation of Normal Saline and Taurolidine on Intra-Abdominal Adhesion Formation and Peritoneal Fibrinolysis. *Journal of Surgical Research* 2008;144:151–157
22. Kucuk HF, Kaptanoglu L, Kurt N, Uzun H, Eser M, Bingol S, Torlak OA, Akyol H. The role of Simvastatin on Postoperative Peritoneal Adhesion Formation in an Animal Model. *Eur Sur Res* 2007;39:98-102
23. Numanoglu V, Cihan A, Salman B, Uçan BH, Çakmak GK, Cesur A, Balabaloglu H, Ilhan MN. Comparison Between powdered gloves, powder-free gloves and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane on adhesion formation in a rat caecal serosal abrasion model. *Asian journal of surgery* 2007;30:96-101
24. Ergul E, Korukoglu B. Peritoneal adhesions. Facing the enemy. *international journal of surgery* 2008;6:253-260
25. Cheggini N, Kotseos K, Zhao Y, Bennet B, McLean FW, Diamod MP, Holmdahl L, Burns J. Differential expression of TGF- β 1 and TGF- β 3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Human reproduction* 2001;16:1291-1300
26. Tarhan OR, Eroglu A, Cetin R, Ince A, Bulbul M, Altuntas İ. Effects of Seprafilm on Peritoneal Fibrinolytic System. *ANZ J. Surg.* 2005;75:690–692

27. Zagrafoz. Adhesion formation and intraperitoneal catheters. Histologic findings in a rat model: *fertilsteril* 2005;83:516-8

28. Hoffmann NE, Siddiqui SA, Agarwal S, McKellar SH, Kurtz HJ, Gettman MT, Ereth MH. Choice of hemostatic agent influences adhesion formation in a rat cecal adhesion model. *Journal of surgical research* 2009: 1-5

29. Hellebrekers BW, Kemper GCMT, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimbos JBMZ. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human reproduction* 2000;15:1358-1363

30. Rajab TK, Chir B, Kraemer B, Planck C, Wallwiener M, Wallwiewer CW. A Direct Comparison of Seprafilm, Adept, Intercoat, and Spraygel for Adhesion Prophylaxis. *Journal of Surgical Research* 2008;1-4

31. Erpek H, Tuncyurek P, Soyder A, Boylu S. Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane barrier versus taurolidine for the prevention of adhesions to polypropylene mesh. *Eur sur gres* 2006;38:414-417

32. Bahadır I, Oncel M, Kement M, Sahip Y. Intra-abdominal use of taurolidine or heparin as alternative products to an antiadhesive barrier (Seprafilm®) in adhesion prevention: an experimental study on mice. *Dis colon rectum*;2007;50:2209-2214

33. van der Veen, Braumann C, Ablassmaier B, Führer K, Jacoi A. the influence of adhesion prophylactic substances and taurolidine/heparin on local recurrence and intraperitoneal tumor growth after laparoscopic-assisted bowel resection of colon carcinoma in a rat model. *Sur endosc* 2003;17:1098-1104

34. Yoldemir T, Sagol S, Adakan S, Oztekin K, Ozsender S, Karadadas N. Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model. *Fertility and sterility* 2002;78:335-339

35. Korell, Elek E. Adhesion prophylaxis in gynecological operations: international congress series 1271 2004;278-280

36. Pelosi MA, Pwlosi MA A new nonabsorbable adhesion barrier for myemectomy. *The american journal of surgery* 2002;184;428-432
37. Müller SA, Treutner KH, Jörn H, Anurov M, Oettinger AP, Schumpelick V. Adhesion prevention comparing liquid barriers in the rabbit uterine horn model. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive Biology* 2004;120;222-226
38. Sawada T, Hasegawa K, Tsukada K, Kawakami S. Adhesion preventive effect of hyaluronic acid after intraperitoneal surgery in mice *Human Reproduction* 1999;14;1470–1472
39. Klopp LS, Simon BJ, Bush JM, Enns RM, Turner AS. Comparison of a Caprolactone/Lactide Film (Mesofol) to Two Polylactide Film Products as a Barrier to Postoperative Peridural Adhesion in an Ovine Dorsal Laminectomy Model *SPINE Lippincott Williams & Wilkins* 2008;33;1518–1526
40. Macon AZ, Patton PE. Small-Intestinal Submucosal as an Adhesion Barrier in the Rabbit. *Fertility & Sterility PCR Abstracts* 2000;73;11
41. Nair SK, Bhat KI, Aurora LA. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-53.
42. Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1995; 169: 154-160
43. Diamond MP, Surgical aspects of infertility. In Sciarna JE (ed) *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper & Row 1995;pl-26
44. Linksy CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, DiZegera GS. Adhesion reudvtion in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32:17-20
45. Demirturk F, Aytan H, Caliskan AC. Comparison of the adhesion scoring systems used in animal models and assessment of interobserver reproducibility. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46: 356–359