

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

AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN  
ÖNLENMESİNDE KLORHEKSİDİN GLUKONAT,  
LORNOKSİKAM, SEPRAFİLM VE METİLEN MAVİSİNİN  
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

**Dr. Selahattin SAYKILI**

**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2008**

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

**AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN**  
**ÖNLENMESİNDE KLORHEKSİDİN GLUKONAT,**  
**LORNOKSİKAM, SEPRAFİLM VE METİLEN MAVİSİNİN**  
**ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Selahattin SAYKILI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr.Metin ŞEN**

**SİVAS**

**2008**

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

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Yapışıklık Gelişiminin Patofizyolojisi.....	5
2.1.a. Periton Histolojisi ve Embriyolojisi.....	5
2.1.b. Periton hasarlanması,Yapışıklık oluşumu, Mezotelyal onarım.....	6
2.1.c. Yapışıklık Oluşumunun Morfogenezi.....	6
2.2 Karın İçi Yapışıklıkların Etyolojisi.....	10
2.2.a. Cerrahiye bağlı doku travması.....	10
2.2.b. Yabancı cisimler.....	10
2.2.c. Büyüme faktörleri.....	10
2.2.d. İskemi.....	11
2.2.e. Peritoneal defektler.....	11
3.YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	12
3.1. Cerrahi Teknik.....	12
3.2. Farmakolojik maddeler.....	13
3.3. Fizik Bariyerler.....	16
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
5.BULGULAR.....	26
6-TARTIŞMA.....	30
7-SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	34
8-KAYNAKLAR.....	36

## TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlığım sürecinde cerrahi sanatını öğrenmemde bana emeği geçen başta Prof.Dr.Metin ŞEN olmak üzere tüm hocalarıma, tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileri ile bana destek olan Prof.Dr. Metin ŞEN'e ve Doç.Dr. Ömer TOPÇU'ya teşekkür ederim.

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

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

## ÖZET

Karın ameliyatlarından sonra oluşan karın içi yapışıklıklar ve bunlara bağlı gelişen intestinal tıkanıklık, kronik pelvik ağrı, infertilite, sonraki ameliyatlarda cerrahi yaralanma cerrahlar için önemli bir problemdir

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklık oluşumunu önlemek için çeşitli maddelerle bir çok çalışma yapılmıştır. Bu deneysel çalışmadaki amaç, yapışıklık modeli kullanılarak hyaluronik asit ve karboksimetilselüloz içeren bioresorbable membran(seprafilm®), nonselektif Cox inhibitörü (Lornoksikam), metilen mavisi(1mg/kg) ve klorheksidin glukonatın farklı konsantrasyonlarda antiadeziv etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Laparotomi sonrası çekumda abrezyon yapılan ratlarda; sham grubuna herhangi bir işlem yapılmadan, serum fizyolojik grubuna 2ml serum fizyolojik, klorheksidin glukonat gruplarına %0,04 ve %0,004'lük klorheksidin glukonat solüsyonundan ikişer ml, lornoksikam grubuna 0,5 mg/ml lornoksikam solüsyonundan 2ml, Metilen mavisi grubuna 1mg/kg Metilen mavisi solüsyonundan 2ml verilerek, seprafilm grubuna 3x1 cm seprafilm konularak karınları kapatıldı. Ameliyat sonrası 14. gün bütün ratların karınları tekrar açılarak, Nair sınıflaması, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık sınıflamalarına göre puanlar verilerek değerlendirme yapıldı. Klorheksidin glukonat solüsyonlarının yapışıklık oluşumunu azalttığı fakat antiadeziv etkisinin yeterli olmadığı görüldü. Ameliyat sonrası yapışıklık önleyici etkisi en iyi sonuç sırasıyla; seprafilm, lornoksikam, metilen mavisi grubunda anlamlı düzeyde etkin olarak bulundu. Tedavi grupları arasında yapışıklık oluşumunu önlemede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Klorheksidin glukonat periton lavajı gereken kist hidatik ve komplikasyonlarında yapışıklık oluşumunu azalttığı için güvenle kullanılabilir. Lornoksikam, en az yapışıklık oluşturan seprafilm'e eşdeğer bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Karın içi yapışıklık, Klorheksidin glukonat, Lornoksikam, Seprafilm, Metilen mavisi

## SUMMARY

### **Comparison of the Effectiveness of Chlorhexidine Gluconate, Lornoxicam, Seprafilm and Methylene Blue in Prevention of Postoperative Adhesions (An Experimental Study)**

Intraabdominal adhesions after abdominal surgery and intestinal obstruction, chronic pelvic pain, infertility and surgical injuries on latter operations related to these adhesions are serious problems for surgeons.

Many studies have been made with different substances on preventing post surgical intraabdominal adhesions. In this experimental study the aim is to compare the antiadhesive effectiveness of bioresorbable membrane containing hyalurinic acid and carboxymethylcellulose(seprafilm®), nonselective Cox inhibitor (Lornoxicam), methylene blue (1mg/kg), and chlorhexidine gluconate in different concentrations using an adhesion model.

Caeceal abrasion was made after the rat's underwent laparotomy; nothing was made in the sham group, in the saline group 2 ml of saline, in the chlorhexidine gluconate group 2 ml each of %0,04 and %0,004 concentrations of chlorhexidine gluconate, in the lornoxicam group 2 ml of 0,5 mg/ml solution, in the methylene blue group 2ml of 1 mg/kg methylene blue solution, in the seprafilm group 3x1 cm of seprafilm was used and the abdomen closed. 14 days after surgery relaparotomy was made and evaluation was made by giving points according to Nair classification, adhesion severity and adhesion broadness classifications. We found that chlorhexidine gluconate solutions reduced the formation of adhesions but its antiadhesive effects was not enough. Best antiadhesive effects after laparotomy was found significantly effective in; seprafilm, lornoxicam and methylene blue groups, respectively. There was no statistically significant difference in the treatment groups in the antiadhesive effect.

Chlorhexidine gluconate may be used safely in cyst hydatid and its complications where peritoneal lavage is required while it reduces adhesion formation. Lornoxicam was found to be equivalent to seprafilm which forms the least adhesions.

Key words: intraabdominal adhesion, chlorhexidine gluconate, lornoxicam, seprafilm, methylene blue.

**KISALTMALAR VE SİMGELER**

ASG	Adezyon Skorlama Grubu
Cox	Siklooksijenaz
Chx-Glu	Klorheksidin Glukonat
EGF	Epidermal growth faktör
FDA	Food Drug Administration
IL	İnterlökin
NSAI	Non-Steroid Antiinflamatuvar
PDGF	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PG	Prostaglandin
PPA	Plazminojen aktivator aktivitesi
PPİ	Plazminojen aktivator inhibitörü
SF	Serum Fizyolojik
TGF	Transforming growth faktör
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
tPA	Doku plazminojen aktivatorü



**TABLolar**

<b>TABLO</b>	<b>TANIMLAMA</b>	<b>SAYFA</b>
Tablo 4.1:	Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların sınıflaması.....	21
Tablo 4.2:	Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların sınıflaması.....	21
Tablo 4.3:	Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların ..... skorlaması.	22
Tablo 5.1:	Grupların; Nair, Yapışıklık şiddet, Yapışıklık yaygınlık..... sınıflamasına göre ortalama değerlerinin karşılaştırılması.	27

## RESİMLER VE ŞEKİLLER

ŞEKİL/RESİM	TANIMLAMA	SAYFA
Şekil 1.1:	Karın içi yapışıklık oluşum mekanizması.....	8
Şekil 5.1:	Nair sınıflamasına göre grupların ortalama puanlarını ..... gösteren grafik.	28
Şekil 5.2:	Yapışıklık şiddetine göre grupların ortalama puanlarını..... gösteren grafik.	28
Şekil 5.3:	Yapışıklık yaygınlığına göre grupların ortalama puanlarını..... gösteren grafik.	29
Resim 4.1:	2 cm lik medyan laparotomi sonrası abrazyon yapılmış rat..... çekumu.	22
Resim 4.2:	Çekum ince barsak arasında bir adet kalın vasküler,..... travmatize alanın % 25'inden azını tutmuş yapışıklık bantı görülmekte.	23
Resim 4.3:	Çekum ince barsak arasında iki adet kalın vasküler,..... travmatize alanın %26-50'sini tutmuş yapışıklık bantları görülmekte.	23
Resim 4.4:	Çekumla organlar arasında ikiden fazla,ince ve kalın..... vasküler travmatize alanın %50'sinden fazlasını tutmuş yapışıklık bantları görülmekte.	24
Resim 4.5:	Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde tüm ..... barsakların kitle oluşturması görülmekte.	24
Resim 4.6:	Hiç yapışıklık yok.....	25

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

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

Karın ameliyatlarından sonra, karın içi yapışıklık gelişme olasılığı %67-93 arasındadır(1,2). İntraabdominal ameliyat geçiren hastalarda barsak tıkanıklığı oranı %0,3-10,7 arasındadır(3). Batı ülkelerinde barsak tıkanıklığının en sık nedeni ameliyat sonrası yapışıklıklardır. İntraabdominal yapışıklıkların diğer sonuçları ise infertilite (%15-20), kronik ağrı, disparoni, ektopik gebeliktir. Ayrıca reoperasyonlarda ameliyat süresinde artma, kanama artışı, komşu organ yaralanması gibi etkileri de mevcuttur(4,5). Laparatomilerden sonucu oluşan intraabdominal yapışıklıklar oluşturduğu ikincil problemlere ek olarak ciddi bir ekonomik yüke de neden olur(6). 1988 yılında ameliyat sonrası yapışıklıklar Amerika Birleşik Devletlerinde 1.2 milyar dolarlık bir maliyet oluşturmuştur(7).

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

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

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

Yapışıklık bariyerleri konusunda yoğun çalışmalar yapılmış olup bu gruptaki ürünlerden olan hyalürik asit ve karboksimetilsellülozun (Seprafilm®) (Genzyme Corp.Cambridge, Massachusetts. ABD) kimyasal derivasyonları ile elde edilen bir yapışıklık önleyici bariyerdir. Bu membranın uygulandıktan sonraki 24 saat içinde jele dönüştüğü, peritoneal iyileşme fazı esnasında hasarlı dokuların fizik ayrımını sağlayarak yapışıklık oluşumunu önlediği, 7.gün peritoneal kaviteden reabsorbsiyonla emildiği ve 28. gün vücuttan tamamen atıldığı bildirilmiştir. Hyalürik asit ve karboksimetilsellülozun (Seprafilm®) karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(12,13).

Siklooksijenaz(Cox) inhibitörlerinin; nonsteroidal antiinflamatuvar madde olarak, metilen mavisi'nin ise serbest oksijen radikallerinin üretimini engelleyerek ameliyat sonrası yapışıklık gelişiminin azaltılmasında kullanılabileceği bildirilmiştir (14,15). Cox1 ve Cox 2 inhibitörü olan lornoksikam ile ilgili yapılan bir çalışmada, lornoksikamın anlamlı derecede karın içi yapışıklık oluşumunu engellediği bildirilmiştir(16). Klorheksidin glukonat(Chx-Glu) antiseptik bir maddedir ve yapılan deneysel çalışmada kist hidatik tedavisinde en etkin skolisidal madde olduğu gösterilmiştir(17). Ayrıca Chx-Glu solüsyonunun toksik olmadığı ve yapışıklık oluşumunu artırmadığı bildirilmiştir(18).

Bu deneysel çalışmada yapışıklık modeli kullanılarak daha önce yapılan çalışmalarda antiadeziv etkinliği gösterilmiş hyaluronidaz ve karboksimetil selüloz içeren bioresorbable membran(sepafilm®), nonselektif Cox inhibitörü(Lornoksikam), metilen mavisi(1mg/kg) ve yapışıklık modeli kullanılmadan sadece laparotomi yapılan çalışmada antiadeziv etkinliği gösterilen klorheksidin glukonatın farklı konsantrasyonlarda antiadeziv etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2- GENEL BİLGİLER

Yapışıklık, komşu organ ve yapılar arasında gelişen fibröz bantlara denir. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar, cerrahi girişimlerden sonra periton yüzeylerinin birbirine yapışmasıdır. Bu yapışıklıklar organlar arasında oluşabileceği gibi, organlarla karın duvarı arasında da oluşabilir(4,19). Periton insan vücudunun en büyük seröz zarıdır, yaklaşık 2 metrekarelik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, Kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer, peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır(20).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin çekirdek morfolojisi; stoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş bir golgi aparatına sahip olması, peritonun en önemli fonksiyonlarından olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Peritondan salgılanan sıvının temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler; albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta glukurinidaz, n-asetil, b-d glukoz aminidaz ve hyalüronik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipitlerin en önemli dipalmitol fosfoditil kolin, etanolamin ve sfingomyelindir. Bu maddelerin kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipitler, prostaglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve benzeri cisimlerle kolayca yıkılabilir. Ameliyat lambalarından yayılan ışığın lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipitleri yıktığı bilinmektedir(21)

Karın içi yapışıklıklar en sık ameliyatlara ikincil olarak oluşurlar(22,23). Başta intestinal tıkanıklık olmak üzere atipik karın ağrıları, intestinal disfonksiyon, infertilite gibi birçok klinik probleme sebep olurlar. Karın içi yapışıklıkların sebep olduğu en önemli morbidite intestinal tıkanıklıklardır. Batı ülkelerinde intestinal tıkanıklıkların en sık sebebi ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklardır(24,25).1988 yılında ABD’de karın içi yapışıklık nedeniyle 281.982 hasta hastaneye

yatırılmıştır(115.5/100.000 kişi). En sık yatırılan yaş grupları 26-50 ve 65 yaş üstüdür. Kadınlar erkeklerden 6 kat daha fazla oranda hastaneye kabul edilirken, beyaz ırkta oran biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaneye yatışların indirekt maliyetler hariç hastane ve cerrah maliyetleri 1.2 milyar USD'dir (7). Bu rakamlar intraabdominal yapışıklıkların sebep olduğu morbiditelerin ekonomik maliyetini göstermek bakımından oldukça önemlidir. Yüzyılın ilk yarısındaki çalışmalarda intestinal tıkanıklıkların %7'si ameliyat sonrası yapışıklıklara bağlı iken, günümüzde gelişen cerrahi ve anestezi teknikleri nedeniyle abdominal ameliyatların sayısının artması, inguinal herni gibi diğer tıkanıklık sebeplerinin elektif olarak giderilmesi nedeniyle bu oran oldukça artmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada intraabdominal yapışıklığa bağlı intestinal tıkanıklık oranı %16 olarak bulunmuştur(26). Ancak bu oran gelişmiş ülkelerde çok daha yüksek olarak bildirilmiştir. Appendektomi ve jinekolojik ameliyatlar, ameliyat sonrası yapışıklıklara sebep olan cerrahi işlemler içinde en sık neden olarak gösterilirken bazı yazarlar kolorektal cerrahinin en sık sebep olduğunu bildirmektedir(24,25).

## **2.1. Yapışıklık Gelişiminin Patofizyolojisi**

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

İntauterin hayatın 4. haftasında, coelom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmaı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplıyan seröz zara periton adı verilir. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar. Peritonun yüzeyini mezotel hücreler kaplar. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya interselüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada kollejen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar(13). Normal fizyolojik koşullarda periton boşluğunda mm<sup>3</sup>'te hücre sayısı 3000'den az, transüda karakterinde yaklaşık 50ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Bu sıvının kompleman aracılı antibakteriel

aktivitesi vardır. Hücrelerin çoğunu deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir membran yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir. Periton salgılama ve emilim özelliği devamlılık göstermektedir. Bu yarı geçirgen zar sayesinde saatte yaklaşık 500 ml kadar ekstrasellüler sıvının değişimi gerçekleşir(27).

### **2.1.b. Periton hasarlanması, Yapışıklık oluşumu, Mezotelyal onarım:**

Yapışıklık oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi, peritonun çok ince bir yapıya sahip olması, diğeri ise; uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur (28).

Cerrahiye bağlı serozal travma, inflamasyon, ödem ve neovaskülarizasyona neden olur. Yaralanmadan 12 saat sonra polimorfonükleer lökosit ve diğer inflamasyon hücreleri fibroblastlar tarafından oluşturulan fibrin ağ arasında birikmeye başlar. Birinci gün zedelenmiş periton yüzeyinde iyi şekillenmiş fibrin bir yatak, tek sıra makrofaj, mezotelyal ve öncü mezenkimal hücreler görülür. Üçüncü gün yara yüzeyinde öncü mezenkimal hücreler artarken; dördüncü günde primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle temas konumuna gelir. Beş ile sekizinci günler arasında mezotelyal hücrelerin bir katman oluşturmasıyla yüzey iyileşmesi tamamlanır(29,30)

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

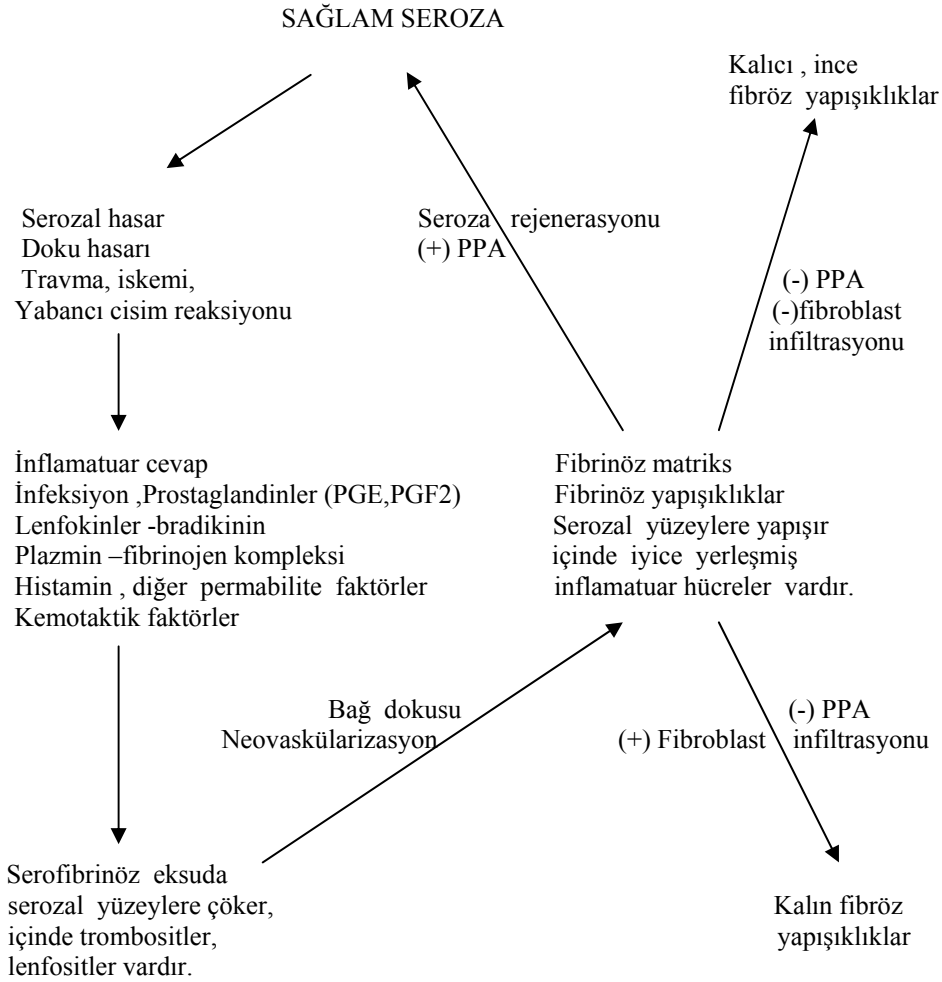
Yapışıklık oluşumunun patofizyolojisi geniş olarak araştırılmış ve bu sürecin kanama olgusundan bağımsız olarak doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak “fibrin gel matriksi” ile başlatıldığı anlaşılmıştır (31). Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa



Faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek insolubl hale geçerek fibrin-jel matriksi oluşturur(32). Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bandlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu band ve köprüler de yapışıklığın aslını oluşturur. Milligan ve Raftery (30), ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile başlamıştır(33). Yapışıklıklar 1-3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde, yapışıklıkların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü gün civarında fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast ve bununla birlikte kollajen mevcuttur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağdaki lökositler içinde predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu 5-10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar yapışıklıklar içinde sıraya dizilmişlerdir ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında iğ şekilli halinde organize olmuştur. sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısına olgunlaşmıştır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür(33).

Hasarlı yüzey üzerinde fibrin pıhtı oluşur. Fibrin pıhtı ve fibrinöz eksuda absorbe olmazsa fibroblast proliferasyonu ile organize olur ve kollojenaz yapışıklıkları oluşturur(34).

Karın içi yapışıklık gelişimindeki bulgular Şekil 1.1.'de görülmektedir(34).



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

Yapışıklık oluşumunda önemli olan peritonu örten yüzeysel tabakadır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara olan duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri yapışıklık oluşumunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizma ile birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda mediatör salınır; lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar (33,35). Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ), kollajenaz, elastaz, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-

E2 (PgE2), prostoglandin PgF2 $\alpha$  gibi çeşitli mediatörleri salar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler, sitokinler ve diğer makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal remezotelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (34,36).

Yapışıklık oluşumunda fibrin matriks organizasyonu önemlidir. Bu matriks birkaç adımda oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Bir araya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matriksi ile kaplanırken yapışıklık oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir(35). Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), cerrahi sonrası yapışıklık oluşmasına karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörü aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürokinaz doku plazminojen aktivatör, fibrin jel matriksini yapışıklık oluşumu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse konnektif doku formasyonuna ve yapışıklık gelişimine yol açabilirler. Plazminojen aktivatör inhibitörün (PAI) yükselmiş seviyeleri, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engeller. Sonuçta doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matriksini ortadan kaldırma özelliği engellenmiş olacaktır(31,36). Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır(36). Bireysel faktörler; beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar adezyon oluşumunu etkilerler(6).

## **2.2 Karın İçi Yapışıklıkların Etyolojisi:**

Karın içi yapışıklıkların etyolojisi multifaktöriyeldir. Cerrahiye bağlı doku travması, iskemi, relaparatomiler, infeksiyon, yabancı cisimler, inflamatuvar reaksiyonlar başlıca rolü oynarlar(37).

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

Karın ameliyatları sırasında periton; termal, elektiriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Travma nedeni ile yüzeysel mezotelyal tabakada kayıp meydana gelir. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp yapışıklık oluşumunu hızlandırır (31,36).

### **2.2.b. Yabancı cisimler:**

Pudra, sütür materyalleri, kullanılan örtü ve tamponlardan dökülen parçalar, sindirim sisteminden çıkan materyaller karın içi yapışıklıkların büyük bir kısmında var olmakta ve sorumlu tutulmaktadırlar. Bilinenin aksine pudralı eldivenler ameliyat öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerin kümeleşmesine neden olarak daha yoğun doku reaksiyonuna neden olarak yapışıklık gelişimini kolaylaştırır. İnsanlarda karın içi yapışıklıklarla yabancı cisimlerin ilişkisini ortaya koymak amacıyla bir çalışma yapılmış ve yapışıklık nedeni ile ameliyat edilen hastaların periton irrigasyon sıvısının incelenmesi sonucunda %80 tampon parçacıkları, %3 nişasta, %2 cerrahi dikiş malzemeleri, %2 cerrahi maskelere ait poliester fiberler ve talk pudrası bulmuşlardır(29).

### **2.2.c. Büyüme faktörleri:**

Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, “Transforme Edici Büyüme Faktörü-β (TGF-β)”, “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, IL-1,ve TNF vardır. Prostaglandinler (özellikle PGE 2), normal ve anormal mezotel onarımında

rol oynarlar. IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir (35). TGF- $\beta$ , en yoğun olarak trombositlerde bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretimini sağlayarak, ince yapışıklıkları kalın yapışıklıklara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (38).

#### **2.2.d. İskemi:**

İskemik dokuların yapışıklık oluşumuna yol açtığı, ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir(39). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Mezotelyum devamlılığı ve fibrin absorpsiyonu yapışıklık oluşumunun önlenmesini sağlar. Serozal hasarlanmadan 24-48 saat sonra oluşan erken, ince fibröz yapışıklıklar genellikle yoğun yapışıklıklara dönüşmez hatta kendi kendine gerileyebilir. Doku iskemisi vasküler fibrinöz yapışıklıkların gelişebilmesi için güçlü ve yeterli bir uyarıdır. Bir yapışıklığın gerileyip gerilemeyeceği, organize olup olmayacağı lokal fibrinolitik sistemin bütünlüğü ile ilişkili bulunmuştur. Lokal plazminojen aktivitesi lokal fibrinolitik sistemi oluşturmaktadır(13,34).

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

Geniş peritoneal defektler, eğer her hangi bir müdahalede bulunulmazsa yeni peritonun proliferasyonu ile adezyon gelişmeden iyileşebilmektedir. Defektin tüm yüzeyi hep birden endotelize olmaktadır, peritonun kenarlarından ilerleyerek defekti kapatması şeklinde değildir. Ratlarda yapılan çalışmalarda peritona herhangi bir müdahale yapılmadan beklenen deneklerde hemen hemen hiç yapışıklığa rastlanmadığı buna karşın ipek kullanılarak periton onarımı yapılan deneklerin yaklaşık %90' ında yapışıklık meydana geldiği izlenmiştir(35,39).

Yapışıklık önlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınma, yabancı

cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktaları teşkil eder(40).

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

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

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

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

Laparoskopik yöntemler ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az yapışıklık oluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopi kesileri yapışıklığı azaltmışsa da kullanılan aletler intraabdominal travmaya neden olabilmektedir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, yapışıklık oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşabilmektedir(41). Bir diğer konu da yapışıklıkların ayrılması uygulamasıdır. Barsak tıkanıklığı yapan veya peritona girişi engelleyen yapışıklıkta eksizyon uygulanır. Deneysel çalışmalarda, ayrılmış yapışıklıkların yeniden oluşumu %90-100 arasındadır. Genel olarak tam tersi düşünülse de bu özellik nedeniyle bazı yayınlarda sadece tıkanıklığa neden olan yapışıklıkların ayrılması uygun görülmektedir(42).

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

granülomasının, bu pudranın giyildiği eldiven kullanıldığı zaman %5 oranında görüldüğünü göstermiştir. Ellis (40), iki kez yıkanan eldivenlerdeki nişasta pudranın tamamen yok olmadığını göstermiştir.

### 3.2. Farmakolojik maddeler:

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

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

Travma geçirmiş peritoneal bölgede vasküler geçirgenliği, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engelleyen kortikosteroid ve antihistaminikler, inflamatuvar cevabı azaltırlar. Ayrıca fibrin ve kollajen birikimini engelleyerek yapışıklık oluşumunu azaltırlar. İntraperitoneal cerrahide glikokortikoidlerin klinik kullanımı farklı sonuçlar vermiştir. Kortikosteroidlerle istenilen oranda yapışıklık önlemede başarılı olunamamıştır. Peritoneal cerrahinin sürekli kullanılan dozlardaki kortikosteroidde verilen töröpatik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun sebebi olarak gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda kullanımı ise, diğer organ sistemlerindeki etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Klinik çalışmalarda yararı olmadığını göstermiştir(43).

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

E vitamini, antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre

hasarına engel olabilmektedir. Yüksek doz E vitamini uygulanan sıçanlarda daha az karın içi yapışıklık geliştiği, ameliyat sonrası yapışıklığın sıklık ve şiddetinde anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (44,45).

Bir mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat, mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler. Disodyum kromoglikatın kullanımı, intestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonu önleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (46).

İntraabdominal yapışıklık oluşumunun ilk basamağı fibrin birikimidir. Fibrin oluşuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) lokal karın içi uygulanmasıyla yapışıklık profleksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı bildirilmektedir (47,48).

Metilen mavisi; Ehrlich tarafından 1891'de ilk sentetik antimalarial madde olarak keşfinden bu yana(49) klinik tıbbın pek çok farklı alanında kullanılmıştır. Bunlar arasında septik şok, renal taş, methemoglobinemi ve ensefalopati yer almaktadır(50,51). Son çalışmalarda metilen mavisinin karın içi uygulanan ameliyat sonrası yapışıklıklardan korunmada etkili bir madde olduğu gösterilmiştir(52,53,54). Karın içi metilen mavisi uygulamasının abdominal cerrahide yapışıklık oluşumunu etkili bir biçimde azalttığı gösterilmiştir (55).

Yapılan çalışmalar metilen mavisinin serbest oksijen radikal gelişiminin önlenmesinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir(56,57).

Non-Steroid Antiinflamatuvarlar(NSAI); ameliyat sonrası yapışıklık gelişiminin önlenmesinde çalışılmış maddelerden birisidir. NSAI'ler iki yolla etki göstermektedirler. Bunlar siklooksijenaz (Cox) ve lipoksijenaz yoludur. Cox enzim aktivitesi ile membran fosfolipidlerinden prostoglandin (PG) sentezi, lipoksijenaz yoluyla da lökotrienlerin sentezi inhibe edilmektedir. Klasik NSAI'ler Cox nonspesifik ajanlar olup her iki enzimide inhibe ederler. Cox-2 selektif maddeler, klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanlarda Cox-2 inhibisyonu yaparken artan dozlarda insan ve hayvanlarda Cox-1 inhibisyonuna neden olurlar(meloksikam, nabumetane, nimesulid). Cox-2 spesifik ajanlar maksimum



terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı Cox-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlardır(selekoksib, rafekoksib). Cox-2 selektif ve spesifik ajanlar Cox-1'i inhibe etmeden enflamatuar alanda görülebilen ve indüklenbilir Cox-2 inhibisyonu yapmaktadırlar. Cox-1 daha çok mide, barsak, böbrek ve trombositlerde bulunmaktadır, buna karşılık Cox-2 makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından yapılmaktadır. NSAI ler PG leri inhibe edici etkiye sahiptirler. Böylece karın içi salınan PG lerin yapışıklık yapıcı etkilerini engellerler(15). NSAI ilaçların trombosit agregasyonunu, lökosit göçünü, fagositozu ve lizozom salınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir(37).

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

Peritoneal tamir sırasında hücrel olayların, kısmen kemotaktik ve immun stimulan olarak fonksiyon gösteren sitokinlerce düzenlendiği görülmektedir. İnterlökin-6 (IL-6), transforming growth faktör-alfa (TGF- $\alpha$ ), epidermal growth faktör(EGF), transformig growth faktör-beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin-1 alfa'nın (IL-1 $\alpha$ ) yapışıklık oluşturucu etkisinin bulunduğu tesbit edildi. Aksine IL-6, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve IL-1 e karşı oluşan antikorlar ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azaltırlar(58,59).

Klorheksidin glukonat; gram (+) ve gram (-) bakteri ve fungusları içeren geniş bir spektrum etkinliğine sahip antiseptik bir maddedir. Chx-Glu'nun %0,05 lik konsantrasyonunun yapılan deneysel peritonit modellerinde(60,61) ve klinik çalışmalarda (62) düşük toksik profile sahip olduğu gösterilmiştir. Klorheksidin glukonat'ın %0,04 konsantrasyonu 5 dk.da %100 in vitro skolosidal etkili ve in vitro periton hidaditozun da %100 etkili olduğu kanıtlanmış en güçlü skolosidal maddedir(17). Klorheksidin glukonat düşük konsantrasyonlarda ve kısa sürede etkili, dilüsyondan etkilenmeyen, protoskoleksleri tamamen öldürebilen, toksik

olmayan, düşük vizkoziteli, kolay elde edilebilen, hazırlanması kolay ve ucuz bir maddedir(17). Yapılan bir çalışmada klorheksidin glukonat solüsyonu ile yapılan periton yıkamasının toksik olmadığı ve karın içi yapışıklığı anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir(18). Ayrıca farklı skolisidal maddelerin değerlendirildiği deneysel çalışmada, en az toksik olan ve en az yapışıklığa neden olan skolisidal madde %0.04 Chx-Glu bulunmuştur(63). Dünya Sağlık Örgütü'nün ideal skolisidal madde kriterlerine(64) en uygun madde Chx-Glu'dur.

**Diğer İlaçlar:** L-arjinin ve pentoxfylline, peritoneal defekt oluşturan hayvan modelinde, ameliyat sonrası yapışıklıkları önlemede, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur(65). Fosfotidilkolin; yapışıklık oluşumunda peritoneal yüzey fosfolipid tabaka kaybında görev alabilir. Bu tabaka, peritoneal yüzeylerde lübriköz olarak görev yapar ve deneysel olarak eriyebilen fosfotidilkolin kullanımının, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Sfingolipid ve galaktolipid kullanımının da cerrahi sonrası yapışıklığı önlediği gösterilmiştir. Ameliyat sonrası barsak motilitesini arttıran ilaçların, hayvanlarda yapışıklık oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi; batın içi erken peristaltizm ile erken oluşacak fibröz yapışıklıkların engellenmesi ile göstermiştir (66). Halofujinon; Kollajen tip 1 sentez inhibitörü olan halofujinon hayvan modeli üzerinde kullanılmış ve yapışıklıkları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (67).

### 3.3. Fizik Bariyerler:

Antiadeziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar. Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler. İdeal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanı sıra inflamasyona neden olmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, yapışıklık ve enfeksiyona neden olmamalıdır (68).

#### **Bariyer Solüsyonlar:**

1. Karboksimetilselüloz
2. Hyalüronik asit

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

**Sentetik Solid Bariyerler:**

1. Otolog Peritoneal Transplantlar
2. Hyalüronik asit ve karboksimetilselüloz (Seprafilm®)
3. Politetrafluoroetilen
4. Oksidize-rejenere Selüloz

Kristaloidler; yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık % 80'inde, kristaloid uygulaması sonrasında yapışıklık geliştiği gözlenmiştir. Ringer Laktat solüsyonunun ise deneysel hayvan modellerinde intraperitoneal uygulanmasının yapışıklığı önlediği gözlenmiştir. %32 Dextran 70 uygulama sırasında lokal fibrin konsantrasyonunu azaltan %32 Dextran 70'in izlem çalışmalarında karın içi yapışıklıkları önlediği kanıtlanamamıştır(68). Hyalüronik Asit; serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde olabilen serozal sıyrılma ve benzeri hasarlardan korur. Bununla birlikte hasarlanmadan sonra kullanıldığı durumlarda etkili değildir(13). Karboksimetilselüloz hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırır, aynı zamanda travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adezyon oluşumuna engel olur (13). Politetrafluoroetilen; küçük porlar ile hücrel transmigasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir. Travmatize dokuların üzerine yerleştirildiğinde adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (69).

Hyalüronik asit ve karboksimetilselüloz (Seprafilm®): ABD'de Food Drug Administration(FDA) onayı almış, Hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD) 1990' ların başından bu yana ameliyat sonrası yapışıklıkları azaltmak amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır(70). Hyalüronik asit, doğal olarak oluşan anyonik bir polisakarittir. Konnektif doku, deri, kıkırdak ve sinovyal sıvıda bulunur. Hücre dışı matriksin ana bileşenidir. Oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahip, hidrofilik yapıdadır. Serozal yüzeyleri kaplama ve yağlama

özelliğine sahip viskoelastik bir yapıya sahiptir(70). Karboksimetilselüloz anyonik bir polisakkarittir. Polimeri daha hidrofilik yapan grupları içeren bir sellüloz türevidir. Hyalüronik asit ve karboksimetilselüloz (Seprafilm®) şiddetli ameliyat sonrası yapışıklıkların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun bir materyaldir. Hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır.Yaklaşık 1 dakikadan daha az sürede sulanır, 2 dakikadan daha az sürede ağırlığının 8 katı su tutabildiği gösterilmiştir. Hacim artışına karşın 10 dakikada 6.4'ten 0 atmosfere düşen basınç dokuya hasar veren herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Hyalüronik asit komponenti vücuttan 28 gün içinde tamamen temizlenir, karboksimetilselüloz ise vücuttan daha az oranda temizlenir. Farmakolojik işleyişin tersine daha düşük sistemik yan etki riskiyle birlikte daha yüksek bir etkinlik izlenir(71,72). Hyalüronik asit ve karboksimetilselüloz (Seprafilm®) uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki yapışıklığa yol açan oluşumları engeller. Hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) ortamda kan olduğunda bile kullanılabilir. Abdominopelvik kaviteye, karın kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Membran kuru tutulmalı, cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Uygulanana kadar dokular ile temas olmamalıdır. Çok merkezli klinik bir çalışmada, hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) ülseratif kolit veya familyal polipozis koli nedeniyle total kolektomi, ileoanal anastomoz geçiren hastalarda ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkları laparaskopi ile değerlendirmiştir. Hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl (Seprafilm®) kullanılan hastaların %51'inde hiç yapışıklık olmazken, hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) kullanılmayanlarda yapışıklık gelişme oranı %6 düzeyinde kalmıştır (72). Seprafilm'in en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır .

#### 4- GEREÇ VE YÖNTEM

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde hyaluronik asit ve karboksimetilsellüloz içeren bioesorbabl membran (Seprafilm®), metilen mavisi, lornoksikam, klorheksidin glukonat solüsyonlarının etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amacıyla yapılan bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında çalışma öncesi 05.07.2007 tarih ve 107 sayılı hayvan etik kurulu izni alınarak 01.08.2007-15.08.2007 tarihleri arasında yapıldı.

Bu çalışmada deney hayvanları olarak ağırlıkları 250-350gr (ortalama 300gr) arasında değişen 70 adet Wistar-Albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 21-23 C oda ısısında tutularak, standart yem ve şehir suyu ile beslendiler.

Deneysel hayvanları rastgele her grupta 10 adet olacak şekilde 7 gruba ayrıldı.

1. Grup : Sham (n=10)
2. Grup : %0,9 NACI ( Serum Fizyolojik )(kontrol grubu)(n=10)
3. Grup :%0,04 Klorheksidin glukonat (n=10)
4. Grup : %0,004 Klorheksidin glukonat (n=10)
5. Grup :Lornoksikam 0,5mg/ml(Cox-1,Cox-2 İnhibitörü )(n=10)
6. Grup :Seprafilm (Hyalüronik asit ve karboksimetilsellüloz) (n=10)
7. Grup :Metilen mavisi 1mg/kg(n=10)

n:Denek sayısı

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

Ratlar 10'arlı gruplar halinde karınları açıldıktan sonra çekumları açığa çıkarılıp 15 no'lu bistüri kullanılarak çekum ön duvarı travmatize edildi. Bu işlem yapılırken sadece serozal yaralanma oluşturuldu travmatize yerde perforasyon ve

aşırı kanama oluşmamasına özen gösterildi. Karın insizyonu tek tabaka halinde 3/0 nonabsorbable suturele devamlı olarak kapatıldı. Karın kapamanın son aşamasından önce gruplara sırasıyla şu işlemler uygulandı.

Grup-1'e çekal abrezyon uygulanıp karın kapatıldı.(Sham grubu)

Grup-2'e çekal abrezyonu takiben karın içi 2 ml serum fizyolojik (SF) verilerek karınları kapatıldı.

Grup-3'e çekal abrezyonu takiben karın içi %0,04 Klorheksidin glukonat solüsyonundan 2 ml verilerek karınları kapatıldı.

Grup-4'e çekal abrezyonu takiben karın içi %0,004 Klorheksidin glukonat solüsyonundan 2 ml verilerek karınları kapatıldı.

Grup-5'e çekal abrezyonu takiben karın içi 0,5 mg/ml Lornoksikamdan 2ml verilerek karınları kapatıldı.

Grup-6'a çekal abrezyonu takiben karın duvarı altına 10x30 mm'lik hyalüronik asit ve karboksimetil selüloz içeren bioresorbable membran (Seprafilm®) uygulandı.

Grup-7'e çekal abrezyonu takiben karın içi 1mg/kg lık metilen mavisinden 2 ml verilerek karınları kapatıldı.

(Solüsyon ve çözeltiler SF yardımı ile hazırlandı)

Kullanılan ilaçlar SF Eczacıbaşı firmasından(İstanbul), Chx-Glu Drogsan firmasından(Ankara), Lornoksikam Abdi İbrahim firmasından(İstanbul), Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm® (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD)), metilen mavisi Sigma Chemical firmasından (St Louis, missouri,USA) temin edildi

**Ameliyat Sonrası İzlem ve Yapışıklıkların Değerlendirilmesi:** Hiç bir ratta 14 gün boyunca mortalite ve morbidite gelişmedi. Ratlar 14. gün servikal dislokasyon ile öldürüldü. Daha önceki karın orta hat kesi yerleri kontrol edildi ve önceki laparotomi bölgesinin üst kısmına gelmemesine dikkat edilerek karın transvers subkostal kesi ile açılarak periton boşluğu ve çekum değerlendirildi. Karın içi yapışıklıklar makroskopik olarak Nair(73)'in tanımladığı skalaya göre(tablo 4.1), Adezyon Skorlama Grubunun(ASG) yapışıklık skorlama sisteminde,

yapışıklıkların şiddetine göre(74,75) (tablo 4.2) ve yapışıklıkların yaygınlığına göre(76) (tablo 4.3) tanımlanmış skalalara göre değerlendirildi.

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 4.1 :** Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

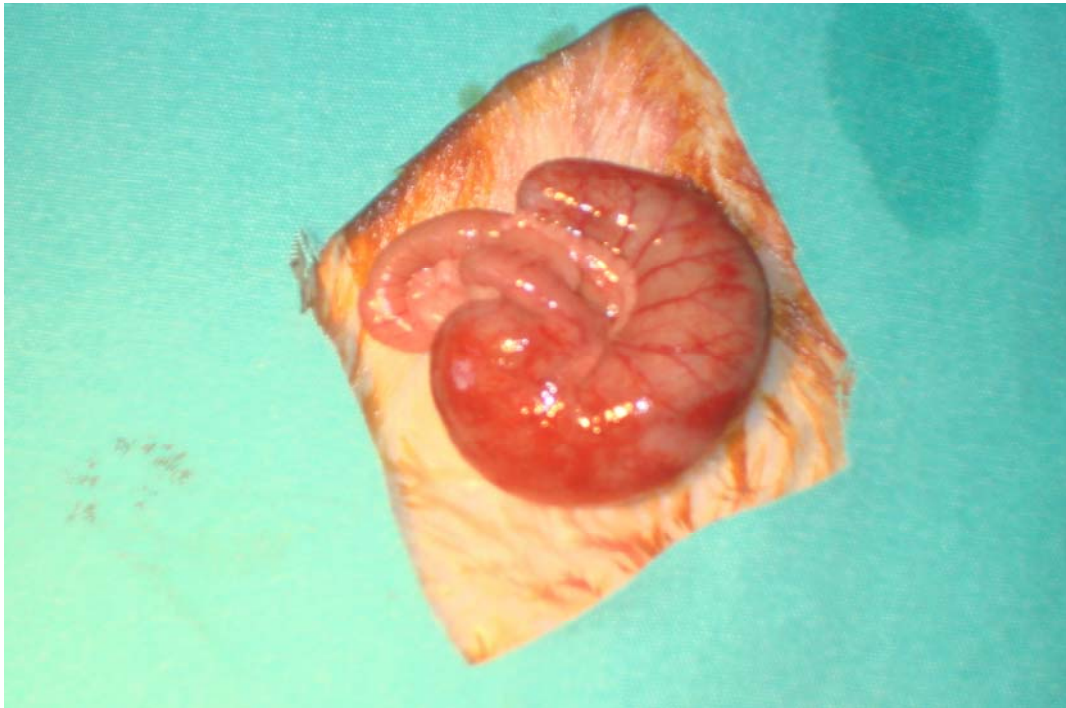
Grade	Yapışıklık Bantlarının Tanımı
0	Yapışıklık yok
1	İnce ve vasküler yapışıklık olması
2	Kalın ve vasküler yapışıklık olması
3	Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde yapışıklıkların olması

**Tablo 4.2 :** Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

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

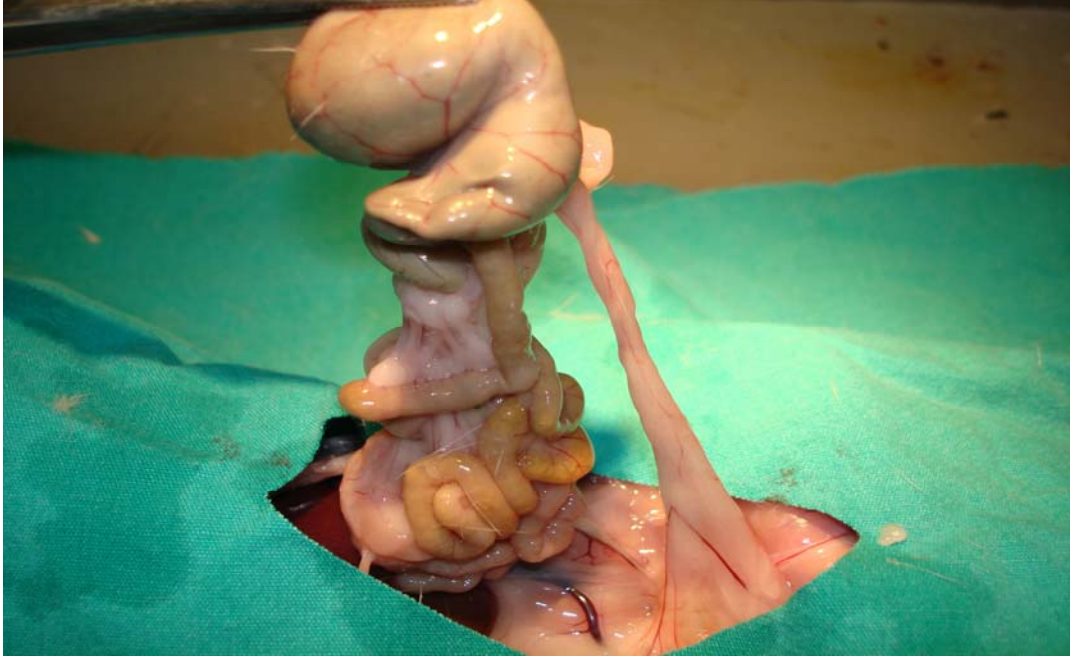
**Tablo 4.3 :** Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

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



**Resim 4.1 :** 2 cm lik medyan laparotomi sonrası abrazyon yapılmış rat çekumu





**Resim 4.2 :** Çekum ince barsak arasında bir adet kalın vasküler bant, travmatize alanın % 25'inden azını tutmuş yapışıklık bantı görülmekte.



**Resim 4.3 :** Çekum ince barsak arasında iki adet kalın vasküler ,travmatize alanın %26-50'sini tutmuş yapışıklık bantları görülmekte.



**Resim 4.4 :** Çekumla organlar arasında ikiden fazla, ince ve kalın vasküler, travmatize alanın %50'sinden fazlasını tutmuş yapışıklık bantları görülmekte.



**Resim 4.5 :** Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde tüm barsakların kitle oluşturması görülmekte.



**Resim 4.6 :** Hiç yapışıklık yok.

## 5-BULGULAR

Bu çalışmayı oluşturan 7 grupta bulunan 70 adet ratın hepsinde çalışma tamamlandı. Hiç bir ratta mortalite ve morbidite gelişmedi. Sham grubunda bulunan ratların tamamında yapışıklık gelişti. Serum fizyolojik grubunda bulunan 10 ratın 9'unda yapışıklık gelişti.

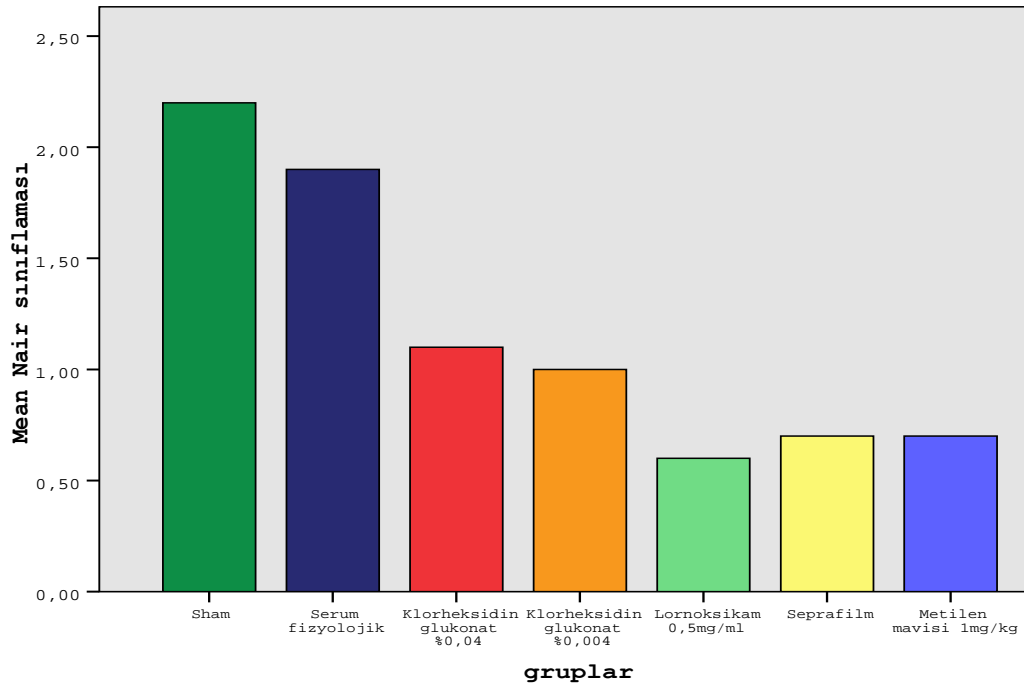
Çalışmaya alınan gruplar Nair skalasına göre sınıflama puanları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ )(şekil 5.1). Gruplara ait Nair skalası yapışıklık skorlama puanları ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında; sham grubu ile serum fizyolojik grubu arasında fark anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Sham grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ ). Serum fizyolojik grubu ile lornoksikam 0,5mg/ml grubu, serum fizyolojik grubu ile seprafilm grubu, serum fizyolojik grubu ile metilen mavisi 1mg/kg grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0,05$ ). Serum fizyolojik grubu ile %0,04 ve %0,004 klorheksidin glukonat grupları arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). %0,04 klorheksidin glukonat grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). %0,004 klorheksidin glukonat grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Lornoksikam 0,5mg/ml grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Seprafilm grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ )

Çalışmaya alınan gruplar yapışıklık şiddet puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ )(şekil 5.2). Gruplara ait yapışıklık şiddet puanları ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında; Sham grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ ). Serum fizyolojik grubu ile seprafilm grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunurken( $P<0.05$ ), serum fizyolojik grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). %0,04 Klorheksidin glukonat grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). %0,004 Klorheksidin glukonat grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Lornoksikam 0,5mg/ml grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Seprafilm grubu ile metilen mavisi 1mg/kg grubu arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $p>0.05$ ).

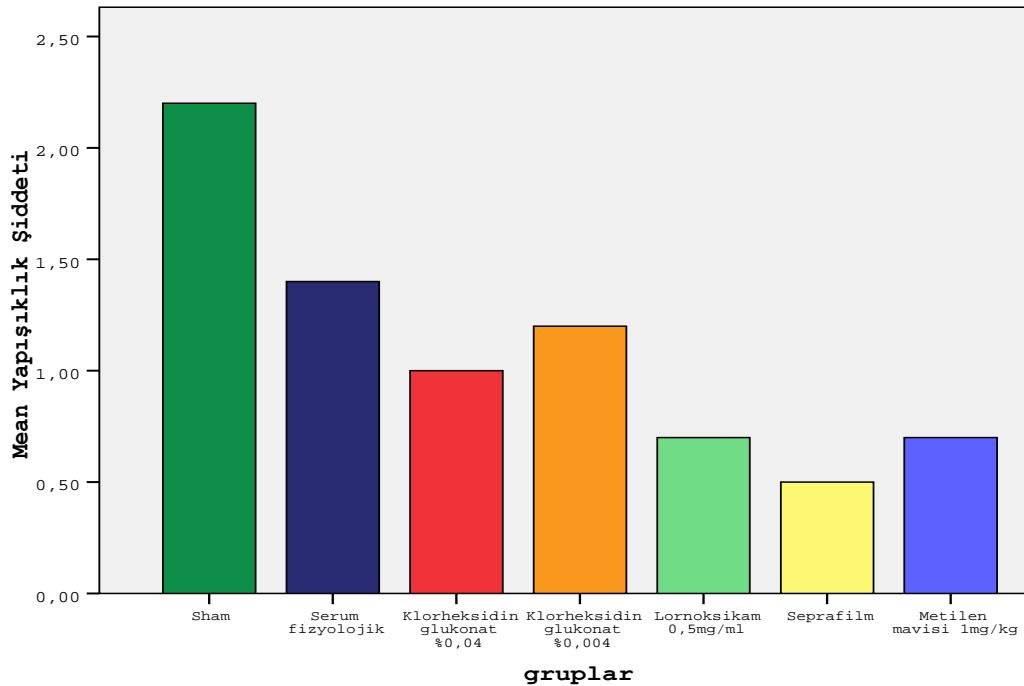
Çalışmaya alınan gruplar yapışıklık yaygınlık puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ )(şekil 5.3). Gruplara ait yapışıklık yaygınlık puanları ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında; Sham grubu ile serum fizyolojik grubu arasında fark anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ), Sham grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ ). Serum fizyolojik grubu ile lornoksikam 0,5mg/ml grubu, serum fizyolojik grubu ile seprafilm grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur( $P<0.05$ ). Serum fizyolojik grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). %0,04 Klorheksidin glukonat grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). %0,004 Klorheksidin glukonat grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Lornoksikam 0,5mg/ml grubu ile diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ). Seprafilm grubu ile metilen mavisi 1mg/kg grubu arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur( $P>0.05$ ).

GRUPLAR	Nair sınıflaması		Adezyon şiddet sınıflaması		Adezyon yaygınlık sınıflaması	
	X±S	Medyan	X±S	Medyan	X±S	Medyan
Sham	2.20±0.91	2.50	2.20±0.63	2.00	1.70±0.82	1.50
Serum fizyolojik	1.90±1.10	2.00	1.40±0.69	1.50	1.10±0.73	1.00
Klorheksidin Glukonat%0,04	1.10±0.99	1.00	1.00±0.81	1.00	0.60±0.69	0.50
Klorheksidin Glukonat%0,004	1.00±0.81	1.00	1.20±0.91	1.50	0.60±0.51	1.00
Lornoksikam 0,5 mg/ml	0.60±0.96	0.00	0.70±1.05	0.00	0.50±0.97	0.00
Seprafilm	0.70±0.94	0.00	0.50±0.70	0.00	0.30±0.48	0.00
Metilen mavisi 1mg/kg	0.70±0.82	0.50	0.70±0.82	0.50	0.50±0.52	0.50

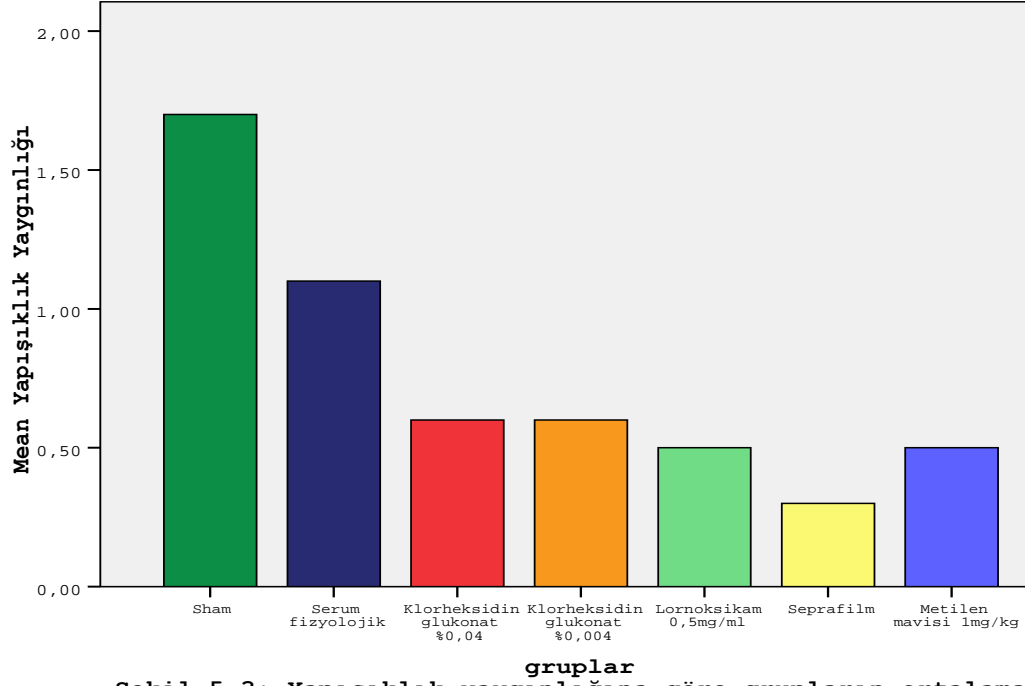
**Tablo 5.1 :** Grupların; Nair,Yapışıklık şiddet,Yapışıklık yaygınlık sınıflamasına göre ortalama değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5.1:Nair sınıflamasına göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik



Şekil 5.2:Yapışıklık şiddetine göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik



Şekil 5.3: Yapışıklık yaygınlığına göre grupların ortalama puanlarını gösteren grafik

## 6-TARTIŞMA

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

Yapışıklık oluşumunun aşamaları Milligan(30) tarafından yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Yapışıklık oluşumunda kollajen sentezi 3.günde başlamakta, 5-7. günlerde önemli boyutlara gelmekte ve 14. günde en üst düzeye çıkmaktadır. Daha sonra giderek azalmaktadır. Nishimura(77) yaptığı çalışmalarda 5-7. günlerde kollojen sentezinin önemli düzeylere çıktığını ve yapışıklık şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir.

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

Klorheksidin glukonat antiseptik bir maddedir ve yapılan deneysel çalışmada kist hidatik cerrahisinde en etkin skolisidal madde olduğu gösterilmiştir(17). Chx-Glu solüsyonu ile yapılan periton yıkamasının yapışıklık oluşumu ve sağkalım üzerine etkisini araştıran Topçu ve ark. nın yaptığı çalışmada sadece laparotomi yapılan ratlarda %0.4 ve %0.04'lük Chx-Glu solüsyonunun peritoneal yapışıklık oluşumunu önlemede etkin ve toksik olmayan bir madde olduğu tesbit edilmiştir(18). Başka bir deneysel çalışmada peritoneal lavaj yapılan bütün skolisidal maddeler içinde %0.04 Chx-Glu gerek düşük yapışıklık oluşumu gerekse düşük mortalite açısından en etkili skolisidal madde olarak bildirilmiştir(63).

Yapışıklık modeli oluşturularak yapılan bu çalışmada %0.04 ve %0.004 Chx-Glu solüsyonu gruplarında yapışıklıkların Nair sınıflama, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları sham grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. %0.04 ve %0.004 Chx-Glu grupları ile serum fizyolojik grubu ve diğer tedavi grupları arasındaki farklılık Nair sınıflaması, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık sınıflama puanlarına göre anlamsız bulunmuştur. Ayrıca her iki Chx-Glu grubu arasındaki farklılıkta anlamsız bulunmuştur.

Çalışmamızda, %0.04 ve %0.004'lük Chx-Glu solüsyonları yapışıklık oluşumunu artırmayıp sham grubuna göre anlamlı olarak her üç sınıflama



grubunda da yapışıklık oluşumunu azaltmıştır. Ancak klorheksidin glukonat gruplarının serum fizyolojik(kontrol) grubuna göre yapışıklığı önlemedeki farklılığı anlamlı olmadığı için istatistiksel anlamlılık içeren yeterli derecede antiadheziv özellik görülmemiştir.

Lornoksikam, oksikam grubunun bir üyesi olan NSAİ maddedir. Yapışıklık gelişimini önleyici farmakolojik aktivitesi Cox-1 ve Cox-2 inhibisyonu ile ilgilidir. Cox-1 ve Cox-2 nin inhibisyonu, inflamasyon öncesi PG'lerin üretimini azaltır ve enflamasyonda faydalı etkiler sağlayabilir(78). İnflamasyon serum ve hücrel elementlerin ekstrasvazasyonuna yol açan peritoneal yaralanmaya ilk cevaptır. Prostaglandinler(PGF2a ve PGE) gibi çeşitli inflamatuvar mediatörlerin yapışıklık gelişim sürecinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir(79)

Ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azaltmak amacı ile cerrahi hasara uğramış dokularda fibrin eksüda oluşumunu azalttığı düşünülen antiinflamatuvar maddeler de kullanılmıştır. Kortikosteroidler ve NSAİ ilaçlar bu konuda araştırılmış antiinflamatuvar maddelerdir. NSAİ ilaçlar değişik dokularda araziidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz enzim aktivitesini etkileyerek değiştirirler ve son ürün olan prostaglandin ve tromboksan yapımını azaltırlar. NSAİ'lerin yapışıklık gelişimini azaltıcı etkileri ile ilgili olarak yapılan çalışmada, Montz ve ark.'nın domuzlarda yaptıkları çalışmalarda; intramuskuler uygulanan ketorolak'ın yapışıklıkları azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir(80). Yapılan başka bir çalışmada NSAİ bir ajan olan meklofenamatın %32'lik dekstran -70 solüsyonu ile kombine şekilde hayvan modelinde kullanıldığında yapışıklık gelişimini engellediği gösterilmiştir(81). Siegler ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; ibuprofen'in tedavi almamış kontrol grubundaki hayvanlardaki yapışıklık gelişimi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yapışıklık gelişimini engellediği gösterilmiştir(82). Yapılan bir çalışmada preoperatif intramuskuler ve postoperatif intraperitoneal selektif Cox-2 inhibitörü (nimesulid) uygulamasının ratlarda kontrol grubuna göre ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini anlamlı şekilde önlediği, intramuskuler ve intraperitoneal uygulama arasında yapışıklık oluşumunu önlemede farklılık olmadığı gösterilmiştir(15). Başka bir yapışıklık model çalışmasında nonselektif Cox-1 ve Cox-2 inhibitörü lornoksikam'ın anlamlı derecede karın içi yapışıklık oluşumunu önlediği gösterilmiştir(16)

Çalışmamızda lornoksikam uygulanan ratlarda karın içi yapışıklık gelişiminde belirgin bir azalma bulunmuştur. Bu çalışmada lornoksikam grubunda yapışıklıkların Nair sınıflama, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları sham grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Lornoksikam ile serum fizyolojik grupları arasındaki farklılık Nair sınıflamasında ve yapışıklık yaygınlık sınıflamasında anlamlı bulunurken, yapışıklık şiddet sınıflamalarında anlamsız bulunmuştur. Lornoksikam ile diğer tedavi grupları arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur. .

Cerrahi tekniğin öneminin vurgulanmasının yanı sıra, bazı materyaller bu amaçla denenmekte ve kullanılmaktadır. Klinik ilerleme sağlamıştır ve politetrafluoroetilen ve Oksidize-Rejenere Sellüloz pelvik ve jinekolojik cerrahide kullanıma girmiştir(69). Diğer taraftan mekanik bir bariyer olan ve hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan biabsorbabl membran(Seprafilm®), bu preparatlar içerisinde etkinliği en belirgin olanlardandır. 1990'lı yıllarda Foot Drug Administration(FDA) onayı almasından sonra ABD'de yoğun olarak kullanılmaktadır(70). Hyalurinidaz ve karboksimetil selüloz içeren bioresorbabl membran (Seprafilm® ) uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır(71,72).

Bu çalışmada hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) grubunda yapışıklıkların Nair sınıflama, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları sham ve serum fizyolojik grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Seprafilm® ile diğer tedavi grupları arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur.

Hyalurinidaz ve karboksimetilselüloz içeren bioresorbabl membran (Seprafilm®), çalışmamızda Nair sınıflama, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları açısından üç sınıflamada da sham ve serum fizyolojik grupları ile istatistiksel olarak farklılıkları anlamlı bulunan tek gruptur.

Metilen mavisi ameliyat sonrası yapışıklık gelişiminin önlenmesinde çalışılmış maddelerden bir tanesidir. Metilen mavisinin yapışıklık gelişimini önleyici etkisinin süperoksit radikallerinin oluşumunu engellemesiyle olduğu düşünülmektedir(14,52)

Kluger ve ark. ameliyat sonrası yapışıklıkları etkili düzeyde engelleyebilen, karın içi uygulanan metilen mavisinin minimum dozunu bulmak için yaptıkları çalışmada indüklenmiş karın içi yapışıklıkları önlemek için en etkili metilen mavisi konsantrasyonlarının %1 lik olduğunu bildirmişlerdir. Onlar bu çalışmalarında ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde daha düşük metilen mavisi konsantrasyonlarının daha az etkili olduğunu ve daha yüksek konsantrasyonlarının ise istenmeyen etkilere neden olabileceğini belirtmişlerdir(14).

Raşa ve ark. yapışıklık oluşumunda metilen mavisinin etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, düşük doz(1mg/kg) metilen mavisinin yapışıklığı önlediği, artan dozlarda (5mg/kg) yapışıklık önleyici etkinin ortadan kalktığını hatta 9mg/kg dozunda metilen mavisinin yapışıklık oluşumunu artırdığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada allopurinolün yapışıklık oluşumunu artırması nedeniyle metilen mavisinin koruyucu etkisinin bu maddenin serbest oksijen radikallerini azaltıcı etkisine bağlı olmadığı düşünülmüş ancak etki mekanizması aydınlatılamamıştır(83).

Bu çalışmada metilen mavisi grubunda yapışıklıkların Nair sınıflama, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları sham grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Metilen mavisi ile serum fizyolojik grupları arasındaki farklılık sadece Nair sınıflamasında anlamlı bulunurken, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık sınıflamalarında anlamsız bulunmuştur. Metilen mavisi ile diğer tedavi grupları arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur. Bulgularımız metilen mavisi ile yapışıklık gelişiminde belirgin azalma bulunan çalışmalarla uyumludur(14,16,52-55,83).

Sonuç olarak; farklı maddelerin antiadeziv etkilerinin değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı bu deneysel çalışmada kullanılan maddeler arasında; antiadeziv özelliği en güçlü olan madde seprafilm'dir. Lornoksikam'da seprafilmle hemen hemen aynı güçlü etkiyi göstermiştir. İki madde mali özellikleri açısından değerlendirildiğinde lornoksikam daha ekonomik olduğu için tercih edilebilir. Ayrıca en etkin skolosidal madde olan Chx-Glu'nun yapışıklık oluşumunu kontrol ve sham grubuna göre azalttığı için de kist hidatik cerrahisinde ve peritoneal yıkamada güvenle uygulanabilir.

## 7-SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Rat çekumunda abrezyon yaparak oluşturduğumuz karın içi yapışıklık çalışmasında, klorheksidin glukonat'ın %0.04 ve %0,004' lük solüsyonları, Cox-1 ve Cox-2 inhibitörü lornoksikam 0,5 mg/ml solüsyonu, hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioreabsorbabl membran (Seprafilm® ) ve metilen mavisi 1mg/kg gruplarının yapışıklık önleyici etkileri karşılaştırıldı ve şu sonuçlara ulaşıldı;

1- Tüm tedavi gruplarında Nair sınıflama, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları sham grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulundu.

2- Klorheksidin glukonat'ın %0,04 ve %0,004' lük solüsyonlarının yapışıklık önleyici etkisi sadece sham grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunup, serum fizyolojik(kontrol) grubu ve diğer tedavi grupları arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur. %0,04 ve %0,004' lük Chx-Glu solüsyonları arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur.

3- Lornoksikam 0,5mg/ml solüsyonunun yapışıklık önleyici etkisi sham grubuna göre her üç sınıflama grubunda da anlamlı bulundu. Serum fizyolojik (kontrol) grubuna göre Nair sınıflama ve yapışıklık yaygınlık puanları açısından anlamlı derecede düşük bulunurken, yapışıklık şiddet puanları ve diğer tedavi grupları arasındaki farklılık anlamsız bulundu. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklığı önleyici etkisi çalışmadaki tüm tedavi grupları arasında yapışıklık puanları açısından en iyi ikinci madde olarak bulundu.

4- Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioreabsorbabl membran (Seprafilm®) sham ve serum fizyolojik(kontrol) gruplarına göre Nair sınıflaması, yapışıklık şiddet ve yapışıklık yaygınlık puanları açısından anlamlı olarak düşük bulundu. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklığı önleyici etkisi tüm tedavi grupları arasında en iyi madde olarak tesbit edildi.

5- Metilen mavisi 1mg/kg solüsyonu sham grubuna göre her üç yapışıklık sınıflamasında da anlamlı derecede yapışıklık önleyici etkisi bulundu. Serum fizyolojik(kontrol) grubuna göre, sadece Nair sınıflama puanları anlamlı derecede düşük bulundu.

Bu çalışmada kullanılan Klorheksidin glukonatın yapışıklık önleyici etkisi mevcuttur. Fakat antiadeziv etkinliği yeterli değildir. Bu nedenle klorheksidin

glukonatın %0,04 ve %0,004'lük solüsyonlarının yapışıklık önleyici madde olarak değil, endikasyonu olan durumlarda (peritoneal hidatozis, rüptüre kist hidatik ..vs) güvenle periton yıkaması yapılabilecek bir madde olduğu bulundu.

## 8- KAYNAKLAR

1. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001;18: 260-73

2. Fuzun M, Kaymak E, Harmancıoğlu O, Astarıcıoğlu K. Principal causes of mechanical bowel obstruction in surgically treated adults in western Turkey. *Br J Surg* 1991; 78:202-3.

3. Mc. Entee G. Current spectrum of intestinal obstruction *Br J Surg*:1987; 74:976

4.Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and Sterility* 1984;41:497-507.

5. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstructions. In: Zuidema GD, Nyhus LM, editors. *Schakelford's surgery of alimentary tract*. Volume 5. Philadelphia: WB Saunders, 1996:375-416.

6. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87: 467-71.

7. Nancy Fox Ray, John W. Larsen, Robert J. Stilman. Economic impact of hospitalizasyon for lower abdominal adhesiolysis in the USA in 1988. *Surg. Gynecol. obstet.*1993,176:271-6

8.Menzies D, Ellis H. İntestinal obstruction from adhesions how big is the problem.*Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-63

9.Scott-Coombes DM, Vipond MN,Thompson JN.General surgeons' attitudes to te treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:123-128.

10.Monk B, Berman M, Montz F.J. Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gyn* 1994; 170:1396-1404.

11. Risberg B. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg* 1997; 577: 32-39.

12. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (Half-f): a blinded, prospective, multicenter clinical study. *Fertil Steril*, 1996; 66: 904-1051
13. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88
14. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Avraham R. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. *Eur J Surg* 2000; 166: 568-571.
15. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Human reproduction* 2001; 16(8): 1732-1735.
16. Duman M, Topçu Ö, Koyuncu A, Aydın C, Gökteş S, Şen M. Lornoksikam'ın postoperatif yapışıklık oluşumu üzerine etkisi. *Ankara Cerrahi Derg.* 2005; 7(1): 1-5
17. Püryan K, Karadayı K, Topcu O, et al. Can Chlorhexidine gluconate be an ideal scolocidal agent in the treatment of intraperitoneal hydatidosis. *World J Surg.* 2005;29:227-30
18. Topçu Ö, Duman M, Koyuncu A, Aydın C, Turan M, Şen M. Klorheksidin glukonat solüsyonu ile yapılan periton yıkamasının yapışıklık oluşumu ve sağ kalım üzerine etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005;21(1):11-14
19. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the SpreyGel™ adhesion barrier in the cat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertility and sterility* 2001;75:411-416.
20. Gotloib L. Anatomy of the peritoneal membrane in wictig proc 1. course on peritoneal dialysis. P17. 1982.
21. Graham GR, Torchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patient. *Perit Dial Bull* 1985;5:109-111.
22. William A. Tito, Michael G. Sarr. İntestinal Obstrüksiyon. İn: George Zuidema Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*, WB Saunders, 1996; Vol 5:375-416

23. Harold Ellis, Acute Intestinal Obstruction. In: Seymour I. Schwartz and Harold Ellis, Maingot's Abdominal Operation. D.Appleton-Century Com, 1990;Vol:905-32.
24. Peter J Mucha, Small intestinal obstruction. Surg. Clin .North Am.1987; 67:597-620
25. Peter J. Fabri, Alexander Rosemurgy, Reoperation for small intestinal obstruction. Surg. Clin North Am.1991,71:131-46
26. Abud Kebudi, Adnan İşgör, Akın Kaya, akut mekanik intestinal obstrüksiyon Ulusal Travma Dergisi ,1995,1:110-2
27. Way LW: Current surgical diagnosis and treatment. 1. Edition,1988; Chapter 23:404-421.
28. Chanvit Tanphiphat, Soottipom Chittmittrapap et al. Adhesive Small bowel obstruction. Am. J.Surg. 1987;154:283-7
29. Duron JJ, Ellian N, Oliver O: Post-operative peritoneal adhesion and foreign bodies. Eur J Surg, 1997;579: 15-16.
30. Milligan DW, Raftery AT: Observation on the Pathogenesis of peritoneal adhesion: A light and electron microscopical study. Br J Surg, 1982; 61: 274-80
31. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5
32. Rodgers KE, di Zerega GS, Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery J Invest. Surg 1993; 6: 9-23
33. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesothelial re-epithelization. In: DeCherney AH, Polon ML. Editors. Reproductive Surgery Chicago: year Book Medical Publishers 1983; 31-47
34. Stangel JJ, Nisbet JD, Settles H: Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. J Reprod Med, 1984;29:143-156.
35. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997; 577:10-6
36. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma Surgery 1998; 13: 539-44



37. Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesion. *J Reprod Med*, 1992; 32:107-122.
38. Montesano R, Oral L. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Sc USA* 1988; 85: 597-620
39. Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Br J. Surg*, 1962; 50:10-13
40. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 1: 9-11
41. Menzies D: Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992; 24 :29-45.
42. Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991; 55: 700-4.
43. Replogle RL, Johnson R, Gross RE. : Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966; 163: 580-8.
44. Erdener A, Çetinkuşun S, İlhan H, Ulman İ: Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 1989; 5: 29-31
45. Çağlıkülekcı M, Özarmağan S, Günay K: Postoperatif adezyonların önlenmesinde povidon, hyskon, Ca, vitamin E'nin yeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 1993; 7; 31-33
46. Elkins TE; Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL: A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225-8
47. Mohler M, Hollenback S, Nguyen T. Et al: Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator (t-PA) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thromb Haemost* 1987; 58: 270.
48. Door PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN: Prevention of postoperative adhesions by tissue plasminogen activator (t-PA) in the rabbit *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 287

49. Guttman P, Erlich P. Ueber die Wirkung des methylene blue bei malaria Berlin Klin Wochschr 1881;39:953-6
50. Wainwright M, Crossley KB. Methylene blue therapeutic dye for all seasons J Chemother 2002; 14:431-43
51. Clifton J II, Leikin JB. Methylene blue Am J Ther 2003;10:289-91
52. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, et al. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. Am J Surg 1988; 175:30-2
53. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Abraham R, et al. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. Eur J Surg 2000; 166:568-71.
54. Cetin M, Ak D, Duran B, et al. Use of methylene blue and N,O-carboxymethylchitosan to prevent postoperative adhesions in a rat uterine horn model fertil Steril 2003;80:698-701.
55. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, Renda N, Oz M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. Can J Surg 2006;49:321-328
56. Kelner MJ, Bagnell R, Hale B, Aleander NM. Methylene blue competes with paraquat for reduction by flavo-enzymes resulting in decreased superoxide production in the presence of heme proteins. Arch Biochem Biophys 1988;262(2):422-426
57. Kelner MJ, Bagnell R, Hale B, Aleander NM. Potential of methylene blue to block oxygen radical generation in reperfusion injury. Basic Life Sci 1988;49:895-898
58. Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V. Effects of interleukin-6 and neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. Am Surg 1996;62(7):569-572.
59. Hershlag A, Otterness IG, Bliven ML. The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:771-774.
60. Platt J, Jones RA, Bucknall RA. Intraperitoneal antiseptics in experimental bacterial peritonitis. Br J Surg 1984;71:626-8.

61. Celdran Uriarte A, Inerrea Lasheras P, Marijuan Martin JL, et al. Effect of povidone iodine and chlorhexidine on the mortality and bacterial clearance in the abdominal cavity of peritonitis. *J Hosp Infect* 1985;6:87-91
62. Vallance S, Waldron R. Antiseptic vs saline lavage in purulent and faecal peritonitis. *J Hosp Infect* 1985;6:87-91
63. Topcu O, Kuzu I, Karayalçın K. Effects of peritoneal lavage with scolicedal agents on survival and adhesion formation in rats. *World J Surg*, 2006;30: 127-33
64. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 1996;74:231-42
65. Kaleli B, Özden A, Aybek Z: The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation *Acta Obstet gynecol Scand* 1998; 77 (4): 377-80
66. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM: Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J. Sturg. Res.* 59(6):1995;764-71
67. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J.: Halofuginone-an inhibitor of collagen type I Synthesis prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann. Surg.* 1998;227 (4);575-82
68. Di Zerega GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions; crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5:463-78
69. Haney AF, Doty ED. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose but not expanded polytetrafluoroethylene. *Fertil Syeril* 1992; 57: 20-8
70. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg.* 1997; 577: 40-8
71. Salum MR, Lam DTY, Wexter SD, Pikarsky A, Baig MK, et al. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm®) have possible short-term beneficial impact? *Dis Colon Rectum* 2001; 44:706-12
72. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbable membrane: a

prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*, 1996; 183: 297-306

73. Nair SK, Bhat KI, Aurora LA. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974;108: 849-53.

74. Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1995;169:154-160

75. Diamond MP. Surgical aspects of infertility. In Sciarna JW (ed) *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper & Row 1995; pl-26

76. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32: 17-20.

77. Nishimura K, Nakamura M, Dizegara GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983;34:219-225.

78. Crofford LJ. Cox-1 and Cox-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997;24(49):15-19.

79. Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP. Prostaglandins-a role in adhesionsw formation. An experimental study. *Acta obstet Gynecol* 1990;69(4):339-341.

80. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, Fowler JM. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in porcine model. *Gynecol Oncol* 1993; 48(1):76-79.

81. Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW. Inhibition of adhesion reformation in the rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostoglandin and leukotriene production. *Fertil Steril* 1994;62(6):1262-1265.

82. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril*, 1980;34(1):46-49.

83. Raşa K, Erverdi N, Karabulut Z, Renda N, Korkmaz A. Peritonda adezyon oluşumuna metilen mavisinin etkisi. *Türk J Gastroenterol*, 2002;13:108-111.