

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

**RAT UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE POSTOPERATİF ADEZYONUN
ÖNLENMESİNDE HEPARİN VE N-ASETİLSİSTEİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FATMA TEKDEMİR

ANKARA 2012

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

RAT UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE POSTOPERATİF ADEZYONUN
ÖNLENMESİNDE HEPARİN VE N-ASETİLSİSTEİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. FATMA TEKDEMİR

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ESRA AKTEPE KESKİN

ANKARA 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	ii
TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 Periton.....	5
4.1.1 Peritoneal sıvı.....	7
4.1.2 Peritoneal iyileşme.....	8
4.1.3 Mezotelyal rejenerasyon	12
4.1.4 Visseral ve parietal periton karşılaştırması.....	13
4.2 Adezyon Formasyonu	14
4.2.1 Adezyon patogenezi.....	17
4.2.2 Adezyon oluşumunda rol oynayan faktörler	19
4.2.2.1 İskemi.....	19
4.2.2.2 İnflamasyonun rolü	19
4.2.2.3 Fibrinolitik sistem	20
4.2.2.4 Proteazlar ve proteaz inhibiötrleri.....	23
4.2.2.5 Growth faktörler	25
4.2.2.6 Adezyon molekülleri ve hücreselel kemotaktik mediatörler.....	26

4.2.2.7 Pro ve antinflamatuar sitokinler.....	26
4.3 Adezyon Önlemede Kullanılan Yöntemler	27
4.3.1 Cerrahi Yaklaşım.....	28
4.3.2 Cerrahi Teknik.....	29
4.3.3 Cerrahi Adjuvanlar.....	31
4.3.3.1 Fibrinolitik ajanlar.....	31
4.3.3.2 Antikoagülanlar.....	31
4.3.3.3 Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar.....	32
4.3.3.4 kortikosteroidler ve antihistaminikler.....	33
4.3.3.5 GnRH Agonistleri	34
4.3.3.6 Progesteron-estrogen.....	34
4.3.3.7 Antibiyotikler.....	34
4.3.3.8 Pentoksifilin	35
4.3.3.9 Taurolidin.....	35
4.3.4 Mekanik Bariyerler	36
4.3.4.1 Peritoneal solüsyonlar.....	37
4.3.4.1.1 Kristaloidler.....	37
4.3.4.1.2 Dekstran.....	37
4.3.4.1.3 Karboksimetilselüloz.....	38
4.3.4.1.4 Hiyaluronik asit.....	38
4.3.4.1.5 Hiyaluronik asit ile kombine fosfat tamponlu tuzlar.....	38

4.3.4.2 Solid Bariyerler.....	39
4.3.4.2.1 Ototog peritoneal Transplantlar.....	39
4.3.4.3 Sentetik Bariyerler.....	39
4.3.4.3.1 Potitetrafloretillen membran(Gore-tex).....	39
4.3.4.3.2 ORC-Okside rejenere selüloz(İnterceed).....	40
4.3.4.3.3 HA CMC(Seprafilm).....	40
4.4 N-asetilsistein.....	41
5. GEREÇ VE YÖNTEM	42
6. BULGULAR.....	51
7.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	56
8.KAYNAKLAR	61

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Peritoneal İyileşme Mekanizması

Tablo 2: Fibrinolitik aktiviteyi, koagölasyon ve inflamasyonu etkileyen faktörler

Tablo 3. Adezyonların Yüzdesi Skorlandırılması

Tablo 4. Adezyon Şiddetinin skorlandırılması

Tablo 5: Adezyon Sıklığının Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 6. Adezyon Şiddeti ve Adezyon Sıklığının Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 7 : Adezyon Şiddetinin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 8. İnflamasyon ve Fibrozis Skorlarının gruplara göre dağılımı

Şekil 1: Adezyon sıklığının gruplar arasındaki dağılımı

Şekil 2: Adezyon Şiddetinin gruplara göre dağılımı

Şekil 3: İnflamasyon skorlarının gruplara göre dağılımı

Şekil 4: Fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı

KISALTMALAR LİSTESİ

ECM : Ekstraselüler matriks

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

HA: Hiyaluronik asit

HE : Hematoksilen-Eozin

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

IL-10 : İnterlökin-10

LB4 : Lökotrien-B4

MMP : Matriks metalloproteinaz

NAC: N-asetil sistein

PAA : Plazminojen aktivatör aktivitesi

PAİ : Plazminojen aktivatör inhibitörü

PDGF: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

PMN: Polimorfonükleer Lökositler

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü- β

uPA: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör

1.ÖZET

Peritoneal cerrahi sonrası gelişen adezyon formasyonu postoperatif barsak obstruksiyonu, infertilite ve kronik pelvik ağrının major sebebidir. Bu çalışmada rat uterin horn modelinde postoperative adezyon formasyonunu önlemede N-asetilsistein ve heparin ve N-asetilsistein ile heparinin kombine etkilerini belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ağırlıkları 180-220 gr arasında, Wistar-Albino cinsi 24 adet dişi rat 4 eşit gruba bölündü ve laparotomi uygulandı. Ratların sağ uterin horn antimezenterik yüzüne koterizasyon yapılarak adezyon oluşturuldu. Grup A kontrol grubuna ilaç uygulanmadı. Grup B'ye N-asetilsistein, grup C'e heparin, grup D'e N-asetilsistein ve heparin intraperitoneal olarak uygulandı. 14 gün sonra adezyonlar makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmeye tabi tutuldu.

Sonuç olarak, heparin postoperatif adezyonları azaltmada etkilidir. Ancak N-asetilsisteinin ve bu ilaçların kombine kullanımının adezyon azaltıcı etkisi gösterilememiştir.

ANAHTAR KELİMELER: İntraperitoneal adezyon, N-asetilsistein, Heparin,Utrin horn, Rat Model

2.ABSTRACT

Adhesion formation after peritoneal surgery is a major cause of postoperative bowel obstruction, infertility, and chronic pelvic pain. In this study, we aimed to compare the possible individual effects of 2 N-acetylcysteine and heparin and the combined effects of N-acetylcysteine and heparin on postoperative adhesion formation in a rat surgical model. Wistar-Albino 24 fe male rats, weight range between 180-220 gr, divided into 4 groups and the rats underwent laparotomy. The antimesenteric surfaces of right uterin horn was coterized and subsequently adhesions devoloped. Group A were given any drugs. Group B N-acetylcysteine, in Group C heparin, in Group D N-acetylcystein with heparin, were given by intraperitoneally. 14 days later adhesions were investigated by macroscopic and hystopathologic methods.

In conclusion, heparin is effective to decrease postoperative adhesion formation. But N-acetylcysteine ant the combinations of these agents do not show any additional effect to decrease adhesion formation.

KEYWORDS: Intraperitoneal adhesion, N-acetylcystein , Heparin, Uterin horn, Rat model

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Adezyon formasyonu peritoneal hasar sonrası ortaya çıkan hücresel, immunolojik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörleri içeren dinamik ve kompleks bir süreçtir. (1) Pelvik organların kendi aralarında veya abdominal duvar ile arasında oluşan bu fibröz bantların major komplikasyonları, intestinal obstrüksiyon, pelvik ağrı ve sekonder infertilitedir.(2)(3) Dens adezyonların varlığı relaparotomi sırasında da teknik zorluklara neden olmaktadır.

Adezyonları önlemek için bugüne kadar pekçok yöntem ve farmakolojik ajan kullanılmıştır. Cerrahi teknikte değişiklikler, hipoksinin azaltılması, inflamatuvar yanıtın en aza indirilmesi ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunu sağlayıcı pekçok çalışma yapılmıştır ve bu konuda ki araştırmalar devam etmektedir. Tüm bunlara rağmen adezyon oluşumu azaltılmış fakat tamamen elimine edilememiştir.

Travma ve stress gibi inflamatuvar olayları başlatan durumlarda immunolojik hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri salınır. Oksidatif stresin pek çok diğer hastalıkta olduğu gibi benzer biçimde adezyonu arttırıcı yönde rol aldığı tespit edilmiştir. N-asetil sistein(NAC) thiol grubu bir antioksidandır. NAC'nin oksidatif stres, anjogenez ve inflamasyon gibi önemli hücresel yollar üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. (4)

Heparin mukopolisakkarid yapısında (glikozaminoglikan) bir maddedir. Fibrinolitik sistem üzerindeki etkileri ile adezyon önleme üzerine pek çok yararlı etkisi mevcuttur. Plazmin inhibitörü olan antitrombin 3'e bağlanarak onu katalize eder ve

plazminin yıkılımını azaltır. Aynı zamanda plazminojen aktivatör aktivitesini(PAA) arttırmakta ve makrofajlardan plazminojen salınımını uyarmakta ve fibrinolizi arttırmaktadır. Sonuç olarak fibrin koagülasyonunu inhibe etmesi nedeni ile intraperitoneal adezyonları engellediği gösterilmiştir.

Bu deneysel çalışmamızda NAC ve heparinin ve beraber uygulanımının postoperatif intraabdominal adezyon oluşması üzerine etkilerinin belirlenmesi ve etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1 Periton

Karın boşluğu ve içindeki organların yüzeyini kaplayan periton, embriyonun mezoderm tabakasından oluşmaktadır. Plevra ve perikardiumla karşılaştırıldığında vücuttaki en büyük seröz zar olan peritonun, yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, vücut yüzeyine yakındır. Karın boşluğunun iç yüzünü döşeyen diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplayan bölümüne parietal periton, organları saran bölümüne de visseral periton denir. Parietal periton total peritoneal yüzeyin %20'sini, visseral periton ise %80'ini oluşturmaktadır. (5)

Peritoneal membran mezothelyum denilen tek katlı yüzeyinde mikrovilluslar olan ve ince lumbrikan yapıda sıvı üreten skuamöz epitelden oluşmaktadır.(5) Peritoneumun iki bölümü arasındaki boşluğa cavitas peritonealis denilir. Aslında karın organları karın boşluğunun tümünü doldurmaları nedeniyle burası bir boşluktan ziyade, ince bir aralık şeklindedir. Bu aralıkta peritoneumun birbirine temas eden yüzeylerini kayganlaştırarak rahat hareket etmelerini sağlayan periton sıvısı yer alır.

İntrauterine hayatın erken dönemlerinde peritoneum karın boşluğunu döşeyen geniş bir kese şeklinde görülür. Bu dönemde organ taslakları peritoneum kesesinin dışındaki ekstraperitoneal bağ dokusu içinde bulunurlar. Daha sonraki dönemlerde organlar geliştikçe bu peritoneum kesesi içerisine değişik oranlarda gömülerek karın boşluğuna doğru uzanırlar. Embriyonik gelişim esnasında büyüyen organlar karın boşluğunun hemen hemen tamamını doldururlar. Bu nedenle kavitas peritonealis denilen potansiyel aralıkta çok az miktarda sıvı bulunur. Kavitas peritonealis erkekte

dışarı ile bağlantısı olmayan kapalı bir kese şeklindedir. Kadınlarda ise tuba uterine, uterus ve vajina yoluyla anatomik olarak dışarı ile bağlantısı vardır. (1)

Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Histolojik olarak bağ doku ve mezotelden oluşan 2 katlı yapıdadır. Bağ dokusu yada sub-mezotelyal tabaka; glikoprotein, glukozaminoglikan, proteoglikan, farklı kollajen yapıda fibrin demetleri, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve değişen miktarlarda yağ hücreleri içerir.(6) Subserözal yüzeyde kan damarları, lenfatikler ve sinirler yer alır.(7) Parietal peritonda özelleşmiş termo, kemo ve mekano reseptörler bulunurken organ yüzeylerini kaplayan visseral periton özelleşmiş reseptörler yerine sadece gerilmeye yanıt veren reseptörler içerir.(8) Mikroskopik düzeyde incelendiğinde mezotel hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi cisimciği olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. (9)(10)

(11)Peritonun en benzersiz özelliği çok ince bir yapıya sahip olmasıdır. Mezotelyal hücreler birbirine gevşek bağlantı köprüleri ile bağlıdır. Bu nedenle periton travmaya aşırı hassastır.(11) Minimal mobilizasyon ve hasar durumunda peritoneal yüzey zedelenir ve adezyon oluşumu tetiklenir.(12) Peritonun önemli diğer bir özelliği travma sonrası uniform ve hızla re-mezotelizasyonun gerçekleşmesidir. Peritoneal iyileşmenin hızı peritoneal yaranın büyüklüğünden bağımsızdır. Hasarın boyutu ne olursa olsun peritoneal re-mezotelizasyon 5-7 gün içinde tamamlanır.(5)(13) Komşu mezotelyal hücrelerden migrasyon, subperitoneal konnektif doku hücrelerinde metaplazi ve peritoneal mezotelyal hücrelerde transformasyon ile tüm peritoneal defekt alanı aynı anda mezotelize olur. Oysaki cilt yaralarında epitelizasyon yara kenarlarından

başlayarak derece derece ilerler.(11)(12) Hertzler, 1919 yılında peritoneal iyileşmenin cilt iyileşmesinden farklı olduğunu göstermiştir. Peritoneal bir defekt oluştuğunda tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan derece derece epitelize olmadığını ortaya koymuştur. (14)

Mezotel ve submezotel tabaka inflamatuvar sürece katkısı olan maddeleri üreten farklı hücresel komponentleri içerir. Böylece mezotelyum; adezyon moleküllerini, kemotaktik faktörleri, interlökinleri, TNF-alfa ve TGF β üretebilir.(15) Mezotelyal hücreler içerdiği plazminojen aktivatör (PA), plazminojen aktivatör inhibitör(PAI) ile fibrinolitik sürece de katılır ve inflamatuvar aşamalara uygun olarak bu faktörlerin mezotel ve submezotel tabaka arasında dağılımını düzenler.(16)

4.1.1 Peritoneal sıvı

Peritoneal kavite az miktarda(ortalama 10 cc) seröz sıvı içerir. Menstrüel siklus gibi fizyolojik durumlarda, ya da asit gibi patolojik durumlarda miktarı ve yapısı değişebilir. Normal peritoneal sıvı plazma proteinlerinin çoğunu içerir. İntraperitoneal inflamatuvar olaylarda, intraoperatif ve postoperatif dönemde, adezyon oluşum sürecinde fibrinojen devreye girer. Diğer aktif proteinler ise sitokinler, interlökinler, interferon gama, TNF alfa, TGF β , ve VEGF'dir. (1) Periton yarı geçirgen bir zar yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir. Plazma ile peritoneal kavite arasındaki geçiş iki yönlüdür. Peritoneal sıvı diyafram alt yüzünde yer alan lenfatiklere doğru drene olur.

4.1.2 Peritoneal İyileşme

Peritoneal iyileşme süreci cerrahları özellikle ilgilendirir. Peritoneal kaviteye göç eden immün ve inflamatuvar hücreler, visseral pariyetal peritondaki mezotelyal hücreler ve submezotelyal dokuya göç eden fibroblastlarla bunların salgıladıkları ürünler, bu olaylardaki peritoneal cevapta anahtar regülatörlerdir. Peritoneal iyileşme; normal fizyolojik onarım ve adezyon oluşumu şeklinde 2 mekanizmayla sonuçlanabilir.

İlk iyileşme mekanizmasında; mezotelyal hücreler defekt alanında re-epitelize olur. Visseral ve pariyetal periton arasında ufak farklılıklar olmakla birlikte komplet peritoneal rejenerasyon, zedelenme sonrası 8 gün içerisinde gerçekleşir.(17)

İkinci mekanizmada; inflamasyon yada cerrahi travma kimyasal mediatörlerin salınımını başlatır. Zedelenmiş iki peritoneal yüzey arasında inaktif fibrinojen fibrin matrixe dönüşür ve bu bölgeye lökositler, eritrositler, plateletler, mast hücreleri yığılır. (18) Bu aşamada peritoneal fibrinolitik aktivite devreye girer ve TPA(doku plazminojen aktivatör) ve UPA(ürokinaz plazminojen aktivatör) etkisi ile inaktive plazminojenden plazmin oluşur ve fibrin matrixi yıkarak birinci mekanizmaya benzer şekilde iyileşme ile sonuçlanır. Bunun tam aksine lokal fibrinoliz yetersiz olursa fibrin matrix organize olarak adezyon oluşumu ile sonuçlanır.(17)

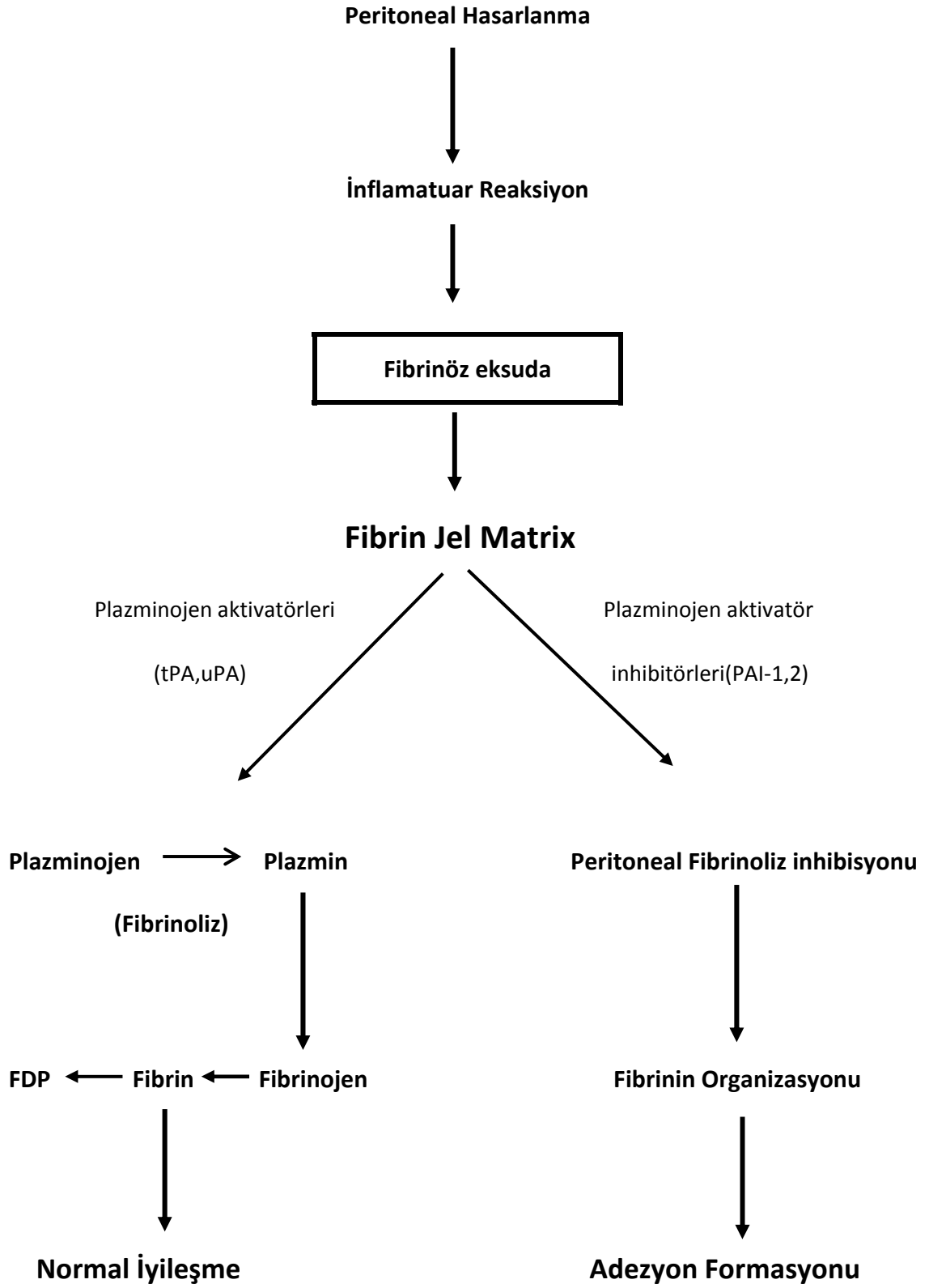
Herhangi bir zamanda mezotelyal hücrelerde mitoz oranı % 0.16-5 iken, peritoneal zedelenme sonrası artan büyüme faktörleri ve sitokinlerde artışa bağlı olarak bu oran %30-60 lara yükselmektedir.(19) Cerrahi, inflamasyon yada iskemi sonucu oluşan peritoneal hasar mezotelyal hücrelerde deskuamasyon oluşturur. Açığa

çıkan alanda hücrel infiltrasyon, sero-anjinöz eksuda oluşumu ile karakterize inflamatuvar reaksiyon başlar.(20) Hasarlanan alandaki mezotelyal hücreler ve hücum eden inflamatuvar hücrelerin ürettiği mediatörler vasküler permeabiliteyi ve PMN, monositlerin ve lökositlerin migrasyonunu arttırır. (10) Bu akut faz yanıtında anahtar rol üstlenen mediatörler; kemoatraktanlar(IL-8, MCP-1), sitokinler(TNF-alfa, IL-1 β ve IL-6) ve büyüme faktörleri(TGF- β , IGF-1, PDGF)dir.

Hasarlanan bölgeye ilk giden PMN'dir ve 1-2 gün hasarlı alanda bulunurlar. Daha sonra makrofajlara dönüşecek olan monositler gelir ve yaralanan yüzeye yapışır. Makrofajlar ve mezotelyal hücreler tarafından eksprese edilen doku faktörü(TF) hücrel mediatörlerin üretimini arttırarak ekstrinsek koagülasyon kaskadını aktive eder. Sonuçta geçici fibrinöz matrix oluşur.(10) Bu fibrin matrix organize olur ve giderek yerini fibroblast, makrofaj ve dev hücreler içeren dokuya bırakır.

Hasarlanan iki peritoneal yüzey arasında şekillenen fibrin bantlar fibrinoliz ile parçalanır. Fibrinolizi başlatan plazmin, makrofajlar ve peritoneal mezotelyal hücrelerde üretilir. Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörleri olan TPA ve UPA cerrahi sonrası adezyon formasyonuna karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörleri aracılığı ile meydana gelen aktif enzim plazmin; fibrin jel matriksini adezyon formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür.(21) Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrar, yeterli değilse konnektif doku formasyonuna ve adezyon gelişimine yol açar. Dengeyi sağlamak amacı ile TPA, plazminojen aktivatör inhibitör 1 ile inhibe edilir. Travma ve inflamasyon alanlarında plazminojen aktivatör inhibitörün

(PAI) yükselmiş seviyeleri, TPA ve UPA etkisini engeller. İntra abdominal cerrahi sonucu TPA ve PAI-1 arasındaki dengede bozulma nedeni ile fibrinolitik aktivitede azalma ve fibrin eksuda oluşumunda artış gözlenir. Sonuçta PAI, TPA ve UPA'nın aktifleştirdiği plazminin fibrin jel matrisi ortadan kaldırma özelliğini engellemiş olacaktır. Bu durum adezyon gelişimi ile sonuçlanır. (22)(23)



Tablo 1: Peritoneal İyileşme Mekanizması (17)

4.1.3 Mezotelyal rejenerasyon

Periton içi organların serozal yüzeyi ve parietal periton mezotelyal hücreler tarafından döşenmiştir. Peritoneal inflamasyon, iskemi, infeksiyon ve cerrahi sebepli doku travması bu hücreleri submezotelyal bağ dokusunu korunmasız bırakarak hasar verebilir veya öldürebilir. (24)

Raftery ratlar üzerinde yaptığı çalışmada elektron mikroskobu kullanarak parietal ve visseral periton rejenerasyonunu, peritoneal defektin iyileşme sürecini incelemiştir. (6)

- Hasardan 12 saat sonra ilk olarak fibrin demetleri ve PMN'ler tespit edilir. Yaranın tabanında yüzeyine kıyasla çok daha az hücre infiltrasyonu görülür. (25)
- 24-36. saatte süperfisial alanda çoğunluğunu makrofajlar oluşturduğu hücre sayısı giderek artar. Fibrin ve makrofaj demetleri yara yüzeyine doğru çıkıntı yapar. Bu aşamada yara tabanı nispeten asellülerdir.
- 2. gün yara yüzeyi tek kat fibrin iskeleti ve makrofaj ile kaplanmış haldedir. Yara yüzeyinde ilaveten 2 tip hücre daha görülmektedir. Bunlar yara tabanında az sayıda bulunan primitif mezenşimal hücreler ve desmosom ve tight junctionlar ile bağlantılı adacıklar şeklinde mezotelyal hücrelerdir.
- 3 gün sonra yara yüzeyindeki primitif mezenşimal hücrelerin sayısı artar, en baskın hücre tipi hala makrofajlardır. Yara tabanında mezotelyal hücreler ve proliferen fibroblastlar dağınık olarak bulunur. 3. gün yara yüzeyi ve yara tabanında hücresel içerik benzer hale gelmiştir.

- 4-5. gün bazı alanlarda desmosom ve tight junctionlar ile birbiriyle bağı tek katlı mezotelyal hücreler ile döşenerek iyileşme tamamlanmıştır.
- 5-6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı belirgin azalarak yerini mezotelyal hücrelere bırakır.
- Cerrahi sonrası 7. gün mezotelyal hücrelerin altında bazal membran belirginleşir.
- 8. gün tüm yara yüzeyi mezotelyal hücreler ile örtülüdür.
- 10. gün tek katlı mezotelyal tabaka sürekli yapıda bir bazal membrana üzerine oturur. Yara tabanındaki fibroblastlar yara uzun aksına paralel olarak dizilir ve fibroblastlar arasında kollajen demetleri oluşur.

4.1.4 Visseral ve parietal periton karşılaştırması

Visseral periton iyileşirken parietal peritondan ufak farklılıklar içerir. (25)(26) Raftery ışık mikroskop ile karaciğerin çekum ve parietal peritondan 1 gün daha erken mezotelyal tabaka ile kaplandığını göstermiştir.(6) Karaciğerde mezotel hücreleri altında düzensiz bazal membran 5. günde şekillenirken, parietal periton ve çekumda cerrahiden 7. Gün sonra bile hala şekillenmemiştir. Raftery bu durumu yorumlarken, karaciğerin yeni mezotelyumun oluşumu için substrat sağladığını varsaymıştır. (6)(25)

- Hasar sonrası 5. gün visseral periton ile parietal periton arasında onarımda ki farklılıklar oldukça belirgindir. Parietal peritonda yara yüzeyinde uniform, çok sayıda mikrovillus içeren, tight junctionlar ile bağı proliferen fibroblastlar yer alır. Visseral peritondaki yara yüzeyinde devamlı tabaka halinde tight junction

ve desmozomlarla bağlantılı mezotelyal hücreler yer alır. Ayrıca karaciğeri kaplayan hücrelerin altında bazı alanlarda bazal membran bulunur. Bazal membran visseral peritonun altında bulunabilir fakat parietal peritonun altında yoktur.

- Hasarın 7. Günü hem visseral hem parietal periton yüzeyi mezotelyal hücreler ile kaplanmıştır. Mezotelyal tabakanın altında bazal membran çoğunlukla şekillenmiştir fakat aralıklar hala belirgindir. Bazal membrandaki yoğun kollajen köprüler primer olarak fibroblastlardan şekillenir. 8. Gün her iki periton tipinde bazal membran yapısı bütünlük kazanır.

4.2 Adezyon Formasyonu

Normal fizyolojik peritoneal iyileşme sürecinin bozulması ve devaskülarize dokulara yeniden oksijen ve besin maddelerinin sağlanması için ortaya çıkan yeniden yapılanma adezyon formasyonu ile sonuçlanır. Peritoneal onarım sonucu ortaya çıkan major klinik problem intrabdominal ve pelvik adezyonlardır.(25) İntraabdominal adezyonlar farklı peritoneal yüzeyler arasında oluşan bağlantılardır.(27) Abdominal cerrahi geçirmiş hastaların yaklaşık %85'inde (%55-%100) postoperatif adezyon oluşmaktadır.(28)(22) Adezyona bağlı barsak obstruksiyonunda mortalite oranı %6-15dir. (29)(30)

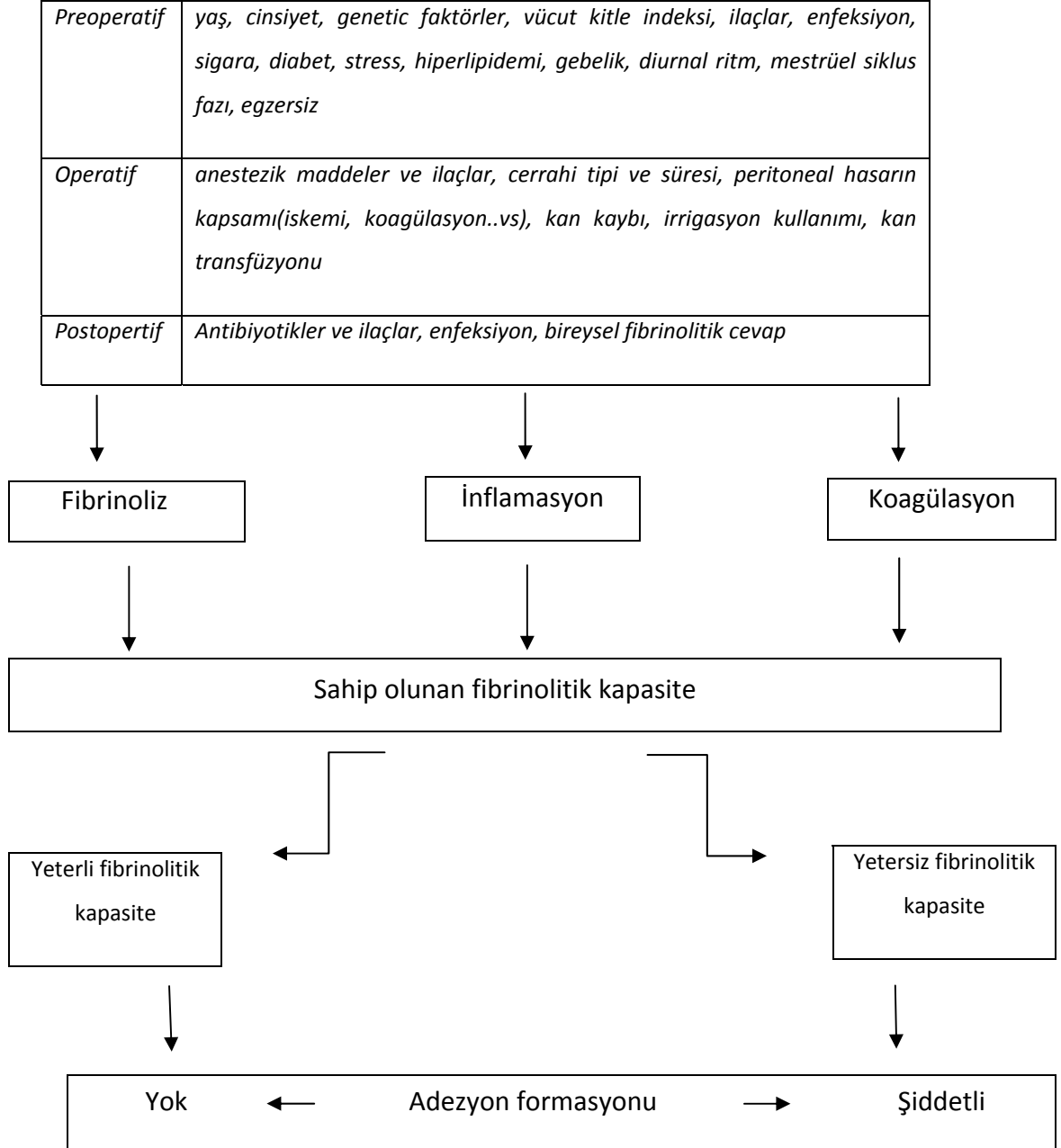
Peritonun farklı nedenlerle hasarlanması, inflamasyon ve sonrasında peritoneal koagülatif bir mekanizmanın tetiğini çeker. Fibrinolitik mekanizmalarda azalma yada aşırı fibrin birikimine yol açan faktörler adezyon formasyonu ile sonuçlanır. Peritoneal hasara neden olan faktörler arasında infeksiyon, radyasyon, travma, iskemi, Kesici,

mekanik veya termal hasar, yabancı cisim reaksiyonları ve endometriozis artıkları sayılabilir.(31)

Adezyon formasyon patogenezini araştırmak amacı ile hayvanlar ve insanlar üzerinde 50 yılı aşkın zamandır pek çok deneysel çalışma yapılmaktadır. Peritoneal inflamatuvar yanıt, prokoagulan aktivite, fibrin yok etme kapasitesindeki bireysel farklılıklar adezyon oluşumunu belirlediği tespit edilmiştir. Cerrahi öncesi, cerrahi sırasında ve sonrasında bu mekanizmaları etkileyen pek çok faktör mevcuttur.(5) Cerrahi öncesi faktörler arasında; yaş,(32)'(33) cinsiyet ve diğer genetik faktörler,(34) obezite,(35) kullanılan ilaçlar,(36)'(37)'(38)'(39) geçirilen enfeksiyon,(40)'(38) sigara ve alkol kullanımı,(41) diabet, hiperkolesterolemi,(42) stres,(34) gebelik,(43) menstrüel siklusun evresi(44), diürinal ritim(45) gibi pek çok faktör vardır. Cerrahi sırasında ise operasyon süresi ve tipi, (46)'(47) irrigasyon kullanımı, anestezi(48) ve antibiyotik gibi kullanılan ilaçlar ve kan transfüzyonu(49) inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolitik mekanizmalarda değişikliğe neden olarak adezyon oluşumu ile sonuçlanan mekanizmaları tetikler. (5) Cerrahi sonrası ise medikasyon ve enfeksiyon fibrinolitik cevabı etkiler.

Peritoneal yüzeylerin cerrahi travmaya maruz kalması sonucu devreye giren yara iyileşme mekanizmaları; fibrinöz eksuda, sitokin üretimi, hücresel migrasyon, vasküler ve fibrinolitik aktivitenin baskılanması adezyon oluşumunu başlatmaktadır.(20) Travma sonrası inflamasyona bağlı salınan mediatörler, özellikle histamin vasküler geçirgenliği artırır. Normal iyileşme sürecinde fibrin matrix fibrinolizis ile ortadan kaldırılır. Fibroblast proliferasyonu sonucu remezotelizasyon

gerçekleşir. Fakat travmaya bağlı oluşan iskemi durumunda fibrinolitik aktivite baskılanır ve oluşan fibrin yıkılamaz. Fibrin bantlar ödem fibroblastlar infiltre olur ve fibrin organizasyonu adezyon ile sonuçlanır.



Tablo 2: Fibrinolitik aktiviteyi, koagülasyonu ve inflamasyonu etkileyen faktörler (5)

4.2.1 Adezyon Patogenezi

İki hasarlı peritoneal yüzeyin birbiri ile teması sonucu adezyon oluşumu meydana gelir. (25; 50) Adezyon 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-jel matriks" ile başlatıldığı anlaşılmıştır (21), (25) İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bantlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu bant ve köprüler de adezyonları oluşturur.(51)

Cerrahi travma sonucu azalan kan akımı nedeni ile ortaya çıkan iskemi, fibrin jel matrix oluşumunun başında gelir. Zamanla bu matrix yerini makrofaj, fibroblastlar ve kök hücreleri içeren vasküler granülasyon dokusuna bırakır.

Büyük ölçüde peritonun, oluşan fibrini eritebilme yeteneğini azaltan yada aşırı fibrin birikimine yol açan faktörler adezyon oluşumuna sebep olur. Bu faktörler; travma, iskemi, yabancı cisim reaksiyonları, enfeksiyon ve endometriozis artıklarıdır.

Dizerega ve Rodgers ratlar üzerine yaptıkları deneylerde ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu kullanarak postoperatif adezyon formasyonu incelemiş ve histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır.(26) Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin jel matriks ile başlamıştır. Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. 1-3 günlerde primer olarak PMN lökositlerin bulunduğu beraberinde makrofaj, eozinofiller, eritrositler peritoneal hasar sonucu oluşan deskuamasyona bağlı nekrotik hücreleri içeren fibrin matrix oluşur. 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 ağıdaki lökositler içinde predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, fibroblastlar ve birkaç adet mast hücreleri içermektedir. 7. Gün kollajen ve fibroblastlar adezyonun predominant komponentini oluşturur. Bununla beraber endotel hücreleri arasında küçük vasküler yataklarda oluşur. Mast hücrelerinin sayısı 2 hf ile 2 ay arasında giderek artar. Bu süreç boyunca adezyonda görülen hücreler kollajen fibrilleri ve makrofajlardır. 2 haftadan sonra nadiren makrofaj ve lenfositlere rastlanır.(25) Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında iç şeklinde organize olmuştur. Sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısına olgunlaşmıştır. (52) Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür.

Klingman tarafından pelvik ağrısı olan 17 kadın incelendiğinde 10 kadında pelvik adezyonlarda sinir lifleri olduğu tespit edilmiş.(53) Adezyonun içerdiği sinir lifi sayısı ile pelvik ağrı arasında korelasyon bulunmadığı gibi, mezotelyal proliferasyon, kalsifikasyon, ödem, vaskülarizasyon, inflamasyon, fibroblastik proliferasyon ve kollejenizasyonla da ilişkili bulunmamıştır.(25) Tulandi ve arkadaşları da diğer hastalıklarla herhangi bir ilişki tespit edemezken endometriozisli hastalarda benzer sonuçlar bulmuşlardır. (54)

4.2.2 Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

4.2.2.1 İskemi

İskemi, adezyon oluşumunu başlatan en önemli faktördür. Tüm peritoneal yaralanmalar lokal iskemiye neden olurlar(5)Akut oluşan strese bağlı adrenerjik sinir stümulasyonu sonucu salgılanan norepinefrin splanknik kan akımını azaltır. Bu intestinal iskemi durumu postoperatif adezyon etyolojisinde önemli bir faktördür. (55)(56)(57) İntestinal iskemi/reperfüzyon intestinal kaslarda moleküler ve hücrel inflamatuvar cevabı arttırır ve müsküler kontraksiyon azalır. (58) İntestinal motilitede bu azalma adezyon gelişimini arttırmaktadır. (55)Ayrıca hipoksiye bağlı peritoneal fibroblastalarda fibrinolitik aktivite azalır. İyileşme sürecinde fibroblastlardaki bazal mRNA seviyesinde artış gözlenir. Koagülatör faktörler, bazı sitokinler ve ekstrasellüler matrix komponentleri ve yeniden yapılanmada yardımcı bazı proteolitik enzimlerin üretimi artar. (13), (59)

4.2.2.2 İnflamasyonun rolü

İnflamatuvar sistem, koagulasyon ve fibrinolitik sistemin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.(40)(60) Travma yada enfeksiyona yanıt olarak gelişen akut inflamasyon durumu koagülasyon sistemini ve fibrin depolanmasını başlatır. Fibrin depolanması bakterilerin etrafını kuşatarak yeniden oluşacak bakteri saldırısını önlemek için oluşan fizyolojik savunma mekanizmasının bir parçasıdır. İnflamatuvar reaksiyonun sonucu olarak ortaya çıkar. (5)

Peritonun fizyolojik ve kimyasal irritasyonu, non bakteriyel inflamasyon ve serofibrinöz eksudasyon ile sonuçlanır.(61)(62) Cerrahi sırasında bu fibrinden zengin eksuda doku yaralanmasına bağlı hemostatik sürecin ve normal doku onarımının aşamalarının bir parçasını oluşturmaktadır.

Mezotelyal hücreler lokal savunmada ve adezyon oluşumunda çok önemli role sahiptir. Bir taraftan; koagülasyon sürecini başlatmada anahtar role sahip doku faktörlerini sentezlerken, diğer taraftan tPA ve uPA ve inhibitörleri olan PAI-1 üretimini sağlayarak plazma bağımsız fibrinolitik sistemde onarım aşamasında yer alır. IL-1 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar mediatörler tarafından TPA ekspresyonu azalırken, prokoagülatör doku faktörlerinin ve antifibrinolitik PAI-1'in ekspresyonu artmakta dolayısıyla fibrin depolanmasına eğilimi arttırmaktadır.(63)(64)

4.2.2.3 Fibrinolitik sistem

Fibrinolitik sistem fizyolojik ve patofizyolojik sistemde rol alan bir dizi proteolitik enzimi içermektedir. Hemostatik denge, doku remodelingi, tümör invazyonu, angiogenez ve replüksiyon gibi pek çok süreçte rol almaktadır. (65) Plazminojen aktivatör sistemin ana enzimi olan plazmin fibrinojeni fibrine dönüştürür. Plazminojeni plazmine dönüştüren tPA ve uPA enzimleridir. tPA ve uPA aktiviteside plazminojen aktivatör inhibitörleri(PAI) 1-3 tarafından inhibe edilir. Adezyon formasyonda lokal peritoneal fibrinolitik aktivitenin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.(21)(66) Bu nedenle fibrinolitik sistemi anlamak önemlidir.

Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. trombin ile reaksiyona girerek fibrine dönüşür. Adezyonlar için gerekli prekürsör fibrinöz eksudadır. Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda büyük önem taşır. Doku onarımı, hemostaz ve inflamasyon fibrin üretimi ile sonuçlanır.(2) Fibrin üretimi koagülasyon kaskadının sonucudur. Koagülasyon kaskadının aktive olması ile protrombin(faktör II) trombine(faktör IIa) dönüşür. Trombin, fibrinojeni fibrin monomerine dönüştürür. Daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksin yapısında; lökositler, eritrositler, trombositler, endotel, epitel ve mast hücreleri, hücresele ve cerrahi debrisler bulunmaktadır.

Fibrinin azaltılması fibrinolitik sistem tarafından düzenlenir. Fibrinolitik sistemin aktive olması için doku plazminojen aktivatör tPA ve uPA tarafından bir proenzim olan plazminojen plazmine dönüşür. Fibrin plazmin tarafından yıkılır ve fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. (67),(68) Primer plazminojen aktivatörü olan tPA , tüm dokular ve aynı zamanda mezotelyal hücreler ve makrofajlar tarafında üretilir. Egzersiz, hiperkoagülabilité, venöz oklüzyon, histamin ve bazı vazoaktif ilaçlar endotelyal hücrelerden akut tPA salınımını stimüle eder. uPA ise ilk olarak insan idrarından izole edilmiştir.(69) Böbrek, akciğer, mesane, plasenta, epidermal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlarda bulunur. Plazminojen aktivatör kapasitesi sınırlıdır.(70) , (71)

Fibrinolitik sisteminde dengede tutulması gerekmektedir. α 2-antiplazmin primer fizyolojik plazmin inhibitörüdür. Fibrinolizin regülasyonunda önemli role sahiptir. (72) α 2-antiplazminin plazminine yüksek affinitesi vardır.(5) (73)

Plazminojen aktivator inhibitörleri de regülasyonda önemli rol oynamaktadır. 3 tip PAI tespit edilmiştir.(65) PAI-1 en güçlü ve en önemli tPA ve uPA inhibitörüdür.(74)(75) Endotelial hücreler, mezotelial hücreler, makrofajlar, plateletler ve fibroblastlarda üretilir ve salgılanır. Endotelial hücre kültürlerinde trombin, endotoksin, İL-1 ve TNF-alfa tarafından üretimi ve salınımının arttığı görülmüştür. (76), (77), (78) Cerrahi ve inflamasyon durumlarında akut faz reaktanı gibi görev alır ve üretimi artar.(79) Plazminojen aktivatorleri olan tPA ve uPA, PAI-1 tarafından hızla inaktive edilir. PAI-2 ilk olarak insan plasentasından izole edilmiştir. PAI-1'e kıyasla daha yavaş olarak her iki plazminojen aktivatoründe inhibe eder fakat fibrinolitik sistemin düzenlenmesindeki önemi tam olarak tespit edilememiştir. (80)

Tüm mezotelial hücreler fibrinolitik aktiviteye sahiptir. Doku plazminojen aktivator ve plazminojen aktivator inhibitör arasındaki denge adezyon oluşumunda belirleyici rol oynamaktadır. (20)(23) Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapımın sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır. (23) Cerrahi sonrası peritoneal eksuda da ilk 6 saat plazminojen aktivator sistem aktivasyonu azalmışken, 24-48 saat tamamen ortadan kalkmıştır. (81) Cerrahi sonrası tPA konsantrasyonunda geçici azalma ve PAI-1 ve PAI-2 konsantrasyonunda artışa bağlı fibrinolitik aktivite azalır. İnsan mezotelial hücre kültürlerinde PAI-1 ve PAI-2 seviyelerinin bakteriyel lipopolisakaridler ve interlökin 1 ve TNF gibi inflamatuvar mediatörler ile arttığı gözlenmiştir.(25) Whawell ve arkadaşları inflamasyon sonrası peritondan salgılanan benzer moleküllerin PAI-2 stimüle ettiğini ve abdominal

kavitede adezyon formasyonu oluşturacak fibrin depositlerin lizisini inhibe ettiğini göstermiştir.(82)

Peritoneal eksuda volümü hastalar arasında büyük varyasyonlar gösterir. Peritonun cerrahiye yanıtı bifazik olarak gerçekleşir. Erken dönemde plazminojen aktivatör aktivitesi azalır, ikinci olarak tPA konsantrasyonu azalır. Bununla beraber PAI-1 ve PAI-2 konsantrasyonunda dramatik artış fibrinolitik aktivitede kayıpla sonuçlanır.(83) Endojen PAI'ler, özellikle PAI-2 farklılıkları TPA aktivitesinde farklılıklara neden olarak bireysel adezyon formasyonuna yatkınlığın sebeplerinin başında yer alabilir.(25) Beslenme durumu, diyabet,lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler adezyon oluşumunu etkilerler.(23)

4.2.2.4 Preteazlar ve proteaz inhibitörleri

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriks proteinlerinin ve bazal membran komponentlerinin yıkımından sorumlu ekstraselüler endoproteinaz ailesidir. Kalsiyum ve çinko bağımlı olarak çalışırlar. Her bir MMP'nin kendine özgü substratı bulunur. Substratlarına göre MMP'ler altı grupta sınıflandırılırlar. (84)

1. Kollajenazlar; MMP-1, MMP-8 ve MMP-13'ün oluşturduğu gruptur. interstisyel dokuda kollajen tip I,II ve III'ün degradasyonunda rol alırlar. Diğer MMP'ler ve proteinazların yardımıyla jelatin form oluştururlar.
2. Jelatinazlar; MMP-2 ve MMP-9 bu grubu oluştururlar. Tip IV kollajenaz adı da verilir. Denatüre kollajen ve jelatinlerin yıkımından sorumludurlar.

3. Stromelizinler; MMP-3 ve MMP-10 bu grubu oluştururlar. Laminin, fibronektin ve non-fibriler kollajenin degradasyonundan sorumludurlar.
4. Matrilizinler; MMP-7 ve MMP-26'dan oluşurlar. Stromelzinler gibi fibronektin, laminin, Bazal membran tip IV kollajeni gibi ekstraselüler matriks komponentlerinin yıkımından sorumludurlar.
5. Membran tip MMP'ler; MMP-14, MMP-15, MMP-16 ve MMP-24 bu gruba dahil olanlarıdır. Bunlar tip 1 transmembran proteinleri olup, MMP-17 ve MMP-25 glikozil fosfotidil-inositol döngüsünün üyelerindedirler. Bu enzimler birçok ekstraselüler proteini yıkma kapasitesine sahiptirler.

MMP aktiviteleri, TIMP ve α - makroglobulin gibi spesifik doku inhibitörleri ve nonspesifik plazma inhibitörleri tarafından da kontrol edilmektedir. TIMP ailesi, TIMP1-4 şeklinde dört tip protein içerir.

Parietal periton ve bazı intraperitoneal organların serözal yüzeyinden MMP ve TIMP salgılandığı gösterilmiştir. Peritoneal hasar sonrası serözal yüzeylerden salgılanan MMP ve TIMP ekspresyonunun adezyon formasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir. (16),(85) Cerrahi manüplasyon sonucu peritoneal sıvıda bulunan PA/PAI ve MMP/TIMP dengesindeki değişikliklerin adezyon formasyonu ile sonuçlandığı görülmüştür. (86)

4.2.2.5 Growth Faktörleri

Peritoneal normal doku onarımı ve fibröz adezyonların oluşumu bu aşamalarda rol alan olaylar mikroskopik düzeyde genişçe araştırılmıştır. Ancak adezyon oluşumunda moleküler boyuttaki mekanizmalar ve rol alan faktörler tam aydınlatılamamıştır. Fibrinolitik mekanizmaların yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması intraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan başlıca mekanizmalardır. Bu işlemler hasarlı alandaki farklı hücre türleri arasında etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyallerle düzenlenir. Bu sinyallerin oluşmasında bir bozulma, iletiminde kesinti olması veya aşırı sinyal oluşma durumu; peritoneal iyileşmede bozulma ya da aşırı doku oluşumuna (adezyon) yol açar.

Peritoneal membranda akut hasarlanma durumunda migrasyon kapasitesine sahip olmaları nedeni ile peritoneal mezotelyal hücreler tamir amaçlı olarak bu alana göç eder. Bu alana göç eden hücreler tarafından salınan lokal mediatörler sinyal üretiminde rol almakta hücrel adezyon ve migrasyona katkı sağlamaktadır.

Mezotelial hasar onarımı sırasında lenfosit ve makrofajlar, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu sağlayan büyüme faktörlerini sentezlerler. EGF hücre proliferasyonu, DNA sentezi ve yara iyileşmesinde önemli role sahiptir.(55) Hücrel adezyon ve migrasyonu arttırarak peritoneal membranların iyileşmesine de katkı sağlamaktadır. (87)

İnflamasyon durumunda peritoneal makrofajlar ve mezotelyal hücrelerden üretilen TGF- β fibroblastik hücrelerden kollajen ve fibronektin üretimini arttırarak ECM sentezine katkıda bulunur. Serozal yüzeyler ve parietal peritondan aşırı üretimi adezyon formasyonunda artışla ilişkili bulunmuştur. (15), (88) TGF- β 'nın MMP, TIMP, PAI-1 ve tPA salınımını transkripsiyon düzeyinde etkileyerek ECM üretimini sağlamaktadır. (16) Böylece peritoneal iyileşme ve adezyon formasyonunda önemli etkisi olduğu gösterilmiştir.

White ve arkadaşları kültür ortamında hipoksik şartlarda normoksik şartlara göre peritoneal fibroblastlarda TGF- β 1, VEGF, ve tip I kollajen mRNA ve protein seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir.(89) Aynı ortama eklenen TGF- β 1'in doz bağımsız olarak TGF- β 1, VEGF, ve tip I kollajen ekspresyonunu arttırdığıda tespit edilmiştir.

4.2.2.6 Adezyon molekülleri ve hücrel kemotaktik mediatörler

Mezotelyal hücrelerden salınan interselüler adezyon molekül-1(ICAM-1) ve vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1) ve hücrel kemotaktik mediatörler olan integrinler, selektinler ve immunglobulinler inflamatuvar yanıtta ve adezyon formasyonunda anahtar role sahiptir.(16), (90)

4.2.2.7 Pro ve Antiinflamatuvar Sitokinler

Peritoneal sıvıda bulunan sitokin profilinde değişikliklerin adezyon oluşumuyla ilişkisi çalışmalarla gösterilmiştir. Akut inflamasyonda proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 , IL-6, IL-8 ve TNF- α miktarı artar. (91), (92) İnflamasyona bağlı salınan kemotaktik

mediatörleri hücrel infiltrasyon takip eder. İnflamasyon alanına gelen aktive makrofajlar tarafından da üretilen IL-1 ve TNF- α salınımı devam eder. IL-6'da makrofajlardan salınır ve inflamasyon süreci boyunca IL-1 salınımını artırır.(93) Plasminin de IL-1, IL-6 ve TNF- α salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Abdominal cerrahi sonrası proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α artış olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinler adezyon formasyon/reformasyonunda rol almaktadır. (94)

IL-10 ve IFN- γ antiinflamatuvar sitokinlerdir, endometriozis ve adezyon durumlarında peritoneal sıvıda düşük konsantrasyonda tespit edilmiştir. (95) Farelerde intraperitoneal IL-10 verilmesinin adezyonu azalttığı gösterilmiştir. (96)

4.3 Adezyonları Önlemede Kullanılan Yöntemler

Adezyonu engellemede temel yaklaşımlar; uygun cerrahi teknik, intraabdominal yapılara yönelik travmanın azaltılması, adezyonları önlemeye yönelik adjuvanları içermektedir. (97) Peritoneal travmayı minimize indiren yaklaşımlar ve yabancı cisimlerin abdominal kaviteye girişini engelleyen metodlar adezyon gelişimini azaltabilir. Diğer efektif yaklaşımlar; ciddi travmayı önlemek için barsakların nazik şekilde tutulması, dokuların irrigasyon ile nemli tutulması, geniş abdominal yaralar ve gereksiz diseksiyonlardan kaçınılması ve serozal yaralanmaları azaltmak için mikro ve travmatik malzemelerin kullanılmasını içermektedir.

İnsanlarda adezyon önleyici mekanizmalar 3 ana başlık altında incelenebilir.(17)

1. Cerrahi yaklaşım: laparoskopi, laparotomi
2. Cerrahi teknik: konvensiyonel, mikrocerrahi
3. Cerrahi adjuvanlar

4.3.1 Cerrahi Yaklaşım

Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ile intrabdominal cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az yapışıklık oluşturacağı düşünülmüştür. Laparoskopik cerrahinin avantajları

1. Parietal peritonun insizyonunda azalma (98)
2. Yabancı cisimlere(talk pudrası, pamuk, gazlı bez parçacıkları, tüy..vs) daha az maruz kalma (22)
3. Daha az doku travması ve kanama(98)
4. Operatif bölgeden uzak dokuların maniplasyonunda azalma (99)
5. Erken dönen barsak motilitesi(98)
6. Ortamın nemli olması ve doku yüzeylerinin kurumaması.(100)

Butün bu avantajlarına rağmen laparoskopi sonrası adezyon oluşumu azalmışsada tamamen elimine edilememiştir. (101) (102) Fakat laparotomiye oranla adezyon sıklığı belirgin olarak azalmıştır.(103),(104)(105) Bu durum operasyon alanına yabancı cisim girişinin azalması, doku manüplasyonunun daha az olması ve minimal peritoneal travma ile açıklanmaktadır. (94) Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda da yapışıklık oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşılabilir. Bu nedenle laparoskopik adezyolizis sadece fonksiyon kaybına neden olan yapışıklıkların

giderilmesi durumunda uygun görülmektedir. (106)Nezhat ve arkadaşları tarafından laparotomi sonrası pelvik ağrısı olan 48 hastaya laparoskopik enterolizis uygulanmış(107) ve hastalar postoperatif 2hf ile 5 yıl sonuna kadar takip edilmiştir. Laparoskopik enterolizis sonrası hastaların pelvik ağrılarında belirgin düzelme olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca aynı hastalarda postoperatif 5 yıl içerisinde yeni bir müdahaleye gerek olmadığı, uzun dönem fayda sağladığı gösterilmiştir.

4.3.2 Cerrahi Teknikler

Pekçok araştırmacı postoperatif adezyon formasyonunda en önemli faktörün cerrahi teknik olduğunu kabul etmiştir. *Mikrocerrahi* ilk olarak 1967 yılında Swolin tarafından tanımlanmıştır. (108) Mikrocerrahide temel prensip periton ve organlara cerrahi travmayı minimize etmektir.(101) Büyütme, atravmatik davranma, iyi hemostaz, gereksiz iskemilerden kaçınma, anormal dokuların tam eksizyonu, klivaj planlarının iyi belirlenmesi, dokuların irrije edilmesi uyulması gerekli kurallardır. Abdominal cerrahi sonrası açılan peritonun dikişlerle kapatılmasının adezyonlar üzerine faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak travmaya uğramış periton yüzlerinin dikişle kapatılması peritoneal onarımı kolaylaştırılmaz. Birçok deneysel ve klinik çalışma ile peritoneal dikiş hatlarında çok daha fazla adezyon olduğu gösterilmiştir. İskemiye azaltmak ve bu amaçla da mümkün olduğunca peritoneal açıklıkları dikiş ile kapatmamak gerekir.(7)

Cerrahi sırasında periton; ezilme, termal, elektrik, lazer, mekanik, hipoksik ve strangülasyon injurisine yatkındır ve bu durum süperfisiyal mezotelyal tabakanın

hasarlanmasına neden olur. Alttaki konnektif doku ve ilişkili mikrovasküler yapıların bozulması inflamatuvar cevaba yol açar, fibrinolitik aktiviteyi baskılar ve adezyon oluşumuna neden olur. Cerrahlar gerek laparotomi gerekse laparaskopi esnasında atravmatik, yumuşak ve kanamasız prensiplere uymalı, serozal bütünlüğü azaltan ve vasküler travmaya yol açan ekartör ve klempler diseksiyonu düşünülmemeyen dokulara yerleştirilmemelidir.

Abdominal kavitede ki yabancı cisimlerin peritoneal yüzeyi irrite ederek inflamatuvar süreçleri başlattığı bilinmektedir. (109) Yabancı cisimle arasında gazlı bez, talk veya nişasta eldiven pudrası, emilmeyen dikişler sayılabilir. Cerrahi eldiven pudralarının peritoneal adezyonu arttırdığı gösterilmiştir. (109) (110) Dwivedi A.J. ve arkadaşlarıda lateksiz ve pudrasız eldiven kullanımının postoperatif adezyon insidansını güçlü bir şekilde azalttığını göstermiştir.(111) Peritoneal defektin sütür ile onarılması yada greftlenmesi; iskemi, devaskülarizasyon, ve nekrozisi arttırmakta ve azalmış fibrinolitik aktiviteyi predispoze ederek adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Peritonun sütüre edilmesinin doku hipoksisine neden olması ve kullanılan sütür materyalinin inflamatuvar cevabı arttırması nedeni ile peritonun kapatılmamasının adezyonu azalttığını belirten yayınlar da mevcuttur. (112) (113)(114) Bu konuda net bir görüş birliği yoktur. Peritonun kapatılmamasının geleneksel periton kapatılmasına göre adezyon gelişimi açısından bir üstünlüğü olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. (115)(116) Regina ve arkadaşlarının(117) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada peritonu açık bıraktıkları ve yaklaştırma yaptıkları iki ana grup oluşturmuştur. Aynı çalışmada aynı zamanda, periton yaklaştırması yapılan grupta farklı sütür materyallerinin sonuca etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda sütür materyal

çeşidinden bağımsız olarak peritoneal yaklaştırma yapılan grupta daha az adezyon oluştuğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sütür materyallerinin adezyon üzerine etkisinin doku hipoksisi ile karşılaştırıldığında çok düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir.

4.3.3 Cerrahi Adjuvanlar

4.3.3.1 Fibrinolitik ajanlar

İntraperitoneal fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hyalüronidaz, kimotripsin, tripsin, papain, pepsin fibrinolitik etki ile direkt fibrin yıkımını sağlarlar. İndirekt etki ile PAA stimüle ederler. Bu ajanların kullanımı yönelik hala yeterli insan çalışması yoktur. (17)

tPA(118) ve rekombinant tPA(119), (120) ile yapılan hayvan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Son zamanlarda ratlar üzerinde yapılan deneylerde antiproliferatif ilaçlar olan paklitaxel(121) ve kamptotesinin (122) adezyon formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

4.3.3.2 Antikoagülanlar (Heparin)

Heparin mukopolisakkarid yapısında bir maddedir. Heparinin adezyon önleme üzerine pek çok yararlı etkisi mevcuttur. Antitrombin III ile bağlanarak serin esteraz aktivitesini arttırarak fibrin depositlerin oluşmasını engeller. (123) İkinci olarak PAA direkt olarak arttırarak plazminojen aktivitesini ve dolayısıyla fibrinolizisi başlatır. (124) Üçüncü olarak makrofajlardan plazminojen salınımını uyarır. (125) Dördüncü olarak peritoneal iyileşmede rolü olan FGF bağlar. (126)

Bu konuda yapılan ilk çalışmalar heparinin adezyon önleyici dozunun hemarajiye neden olduğunu göstermiştir. Fakat intraperitoneal uygulamanın yada infüzyon şeklinde travmatize alana verilen heparinin yararlı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. (127)

İntraperitoneal heparin(123) ve düşük moleköl ağırlıklı heparin(128) uygulamasının adezyonsuz iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir. şahin ve Sağlam laparatomide sodyum karboksimetilselölöz üzerine heparin eklemiş ve bu kombinasyonun tek başına heparinden daha efektif olduğunu bulmuştur. (129) Başbuğ ve arkadaşlarının hayvan deneyinde de uterin hornlar üzerine preoperatif hiyaluronik asit uygulanmış, postoperatif aynı alana heparin ve düşük moleköl ağırlıklı heparin uygulanmış. Hem heparin hemde düşük moleköl ağırlıklı heparın uygulamasının tek başına hiyaluronik asit uygulamasına gore adezyonları belirgin azalttığı gösterilmiştir.(127) Her iki kombinasyonda da komplikasyon ve toksik etkiler görölmemiştir.

4.3.3.3 Non-Steroid Antiinflamatuvar Ajanlar

Bu grup ilaçlar doku hasarına bağlı inflamatuvar yanıtı azaltmak için kullanılır. Düşük doz aspirin kullanımının tromboksan A2 üzerindeki selektif etkileri nedeniyle adezyon oluşumunu azaltıcı olabileceği düşünölmüştür. (130) NSAID'ler ise siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostoglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. Prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek NSAID'ler vasköler permeabiliteyi, plazmin inhibitörünü, platelet agregasyonunu ve koagölasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar.

Genelde devaskularize edilen alanlar hipoksik olup adezyon oluşumunun en çok olduğu alanlardır. Sistemik verildiğinde iskemik alanlara rahat ulaşamamasından dolayı NSAİİ ilaçların lokal kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Hücrel fosfolipid depolarından araşidonik asit salınımını sağlayan fosfolipaz A2'nin aktivitesini etkileyerek inhibe eder, böylece prostoglandinlerin, lökotrienlerin, tromboksanların ve prostosiklinlerin oluşumu azalır. Lizozomal membranları stabilize ederek inflame dokuda lizozomların yıkılımını, proteolitik enzimlerle, hyalürinidazın lokal salınımını ve granüositlerden IL-1 salınımını engellerler. Le Grand ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada değerlendirdikleri NSAİİ'ler olan tolmetin, ibuprofen, aspirin, and indometazin değerlendirilmiş. Adezyon önleyici etkilerinin belirgin ve birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tromboksan sentetaz inhibitörleri(imidazol ve ridogrel) ve tromboksan A2 reseptör blokerlerinin adezyon oluşumunu azalttığını rapor edilmiştir.(131)

4.3.3.4 Kortikosteroid ve Antihistaminikler

Kortikosteroid tedavisi vasküler permeability ve sitokinlerle kemokinlerin serbestlenmesini azaltarak inflamatuvar yanıtı zayıflatır. Fakat klinikte immunsupresyon ve gecikmiş yara iyileşmesi etkilerinden dolayı kullanımı sınırlı kalmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan prometazin gibi antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Kortikosteroidler travma geçirmiş peritoneal bölgede vasküler geçirgenliği, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engeller ve inflamatuvar cevabı azaltırlar.

4.3.3.5 GnRH Agonistleri

Deneyisel ve klinik çalışmalar değişik etkilerle adezyon önleyici etkilere sahip olduklarını göstermiştir. Ratlarda GnRH agonistlerinin sebep olduğu hioestrojenik ortamın adezyon azaltıcı etkisi gösterilmiştir. VEGF ve FGF etkileyerek neoanjogenezi etkilemektedir. PAI düzeyini azaltarak antifibrinolitik aktiviteyi de önlediği gösterilmiştir. Postoperatif inflamasyonun derecesini de azaltmaktadır. Preoperatif ve postoperatif kullanımının giderek yaygınlaşmaya başlayacağı düşünülmektedir. (132)

4.3.3.6 Progesteron-Estrojen

Progesteronun immunsupresif ve antiinflamatuvar etkilerinden ötürü antiadeziv olarak kullanımı düşünülmüştür. (133) Medroksiprogesteron asetatın İntrensek fibrinolitik aktiviteyi azaltıcı , lokal inflamatuvar cevabın azalmasıyla yapışıklık gelişimini engellediği bildirilmiştir.(134),(135) deneysel hayvan modellerinde progesteronun adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir.(135),(136) Ancak medroksiprogesteron asetatın insan çalışmalarında intramuskuler ya da intraperitoneal uygulanmasının bu bulguları desteklemediği, aksine adezyon oluşumunu artırdığı izlenmiştir. (136) Estrojenin kullanıldığı deneysel çalışmalarda ise intraperitoneal adezyon formasyonunu ve peritoneal lökosit sayısını kontrol grubuna göre belirgin azalttığı tespit edilmiştir. (137)

4.3.3.7 Antibiyotikler

Geniş spektrumlu antibiyotikler, başlıca sefalosporinler postoperatif enfeksiyona karşı profilaktik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda İnteraperitoneal irrigasyon sıvısındaki tetrasiklinler veya sefalosporinler gibi

antibiyotikler adezyon formasyonuna arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle intraperitoneal kullanımı önerilmemektedir.(17) Öncel ve arkadaşlarının(138) deneysel çalışmasında postoperatif sistemik olarak kullanılan sefepim ve metronidazol kullanmıştır. Çalışma sonucunda sistemik antibiotik kullanımının adezyon formasyonunu yavaşlattığı ve şiddetini azalttığı belirtilmiştir.

4.3.3.8 Pentoksifilin

Sıklıkla periferik damar hastalıklarında kullanılan metilksantin derivativesidir.(139) Klinik olarak vasküler hastalıklarda kullanılan, cAMP/cGMPyi azaltan fosdiesteraz enzim inhibitörüdür. (140) (141) Hücre içi ikincil haberciler olan cAMP ve cGMP düzeyleri endotel ve inflamatuvar hücre migrasyonu, büyüme ve proliferasyonunda rol almaktadır. Pentoksifilin in vitro ortamda peritoneal mezotelyal hücre proliferasyonunu azattığı gösterilmiştir. (142) Pentoksifilin aynı zamanda plazma fibrinolitik aktivitesini arttırmaktadır. Plazma fibrinojen düzeylerini azaltır, platelet agregasyonunu önler, eritrosit ve lökosit fleksibilitesini arttırır. Pentoksifilin kanın viskozitesini azaltarak akım hızını arttırır. Lokal fibrinolitik aktiviteyi arttırdığı için intraperitoneal kullanımının adezyon oluşumunu azalttığı düşünülmektedir.

4.3.3.9 Taurolidin

Doğal bir aminoasit olan taurin derivativesidir. Bir metilen köprüsüyle iki molekül tauronamid ile üç molekül formaldehitin bağlanması sonucu oluşan iki halkalı bir yapıdır. (143)Kimyasal formulu $CH_2H_{16}N_4O_4S_2$ 'dir. %2' lik yoğunluğa kadar suda

çözünbilmektedir. Gram pozitif, gram negatif ve anaerob bakterilere, mantar ve parazitler karşı etkili geniş spektrumlu antibiyotiktir. İn vitro testlerle tümörisidal ve antiadeziv etkileri gösterilmiştir.(144)(145) Lokal sistemik veya cerrahi sırasında peritoneal lavaj şeklinde kullanılabilir. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. (143) Bu nedenle yoğun bakım üniteleri ve cerrahi kliniklerinde kullanılmaktadır.

4.3.4 Mekanik Bariyerler

1. Solusyonlar

- Kristaloidler
- %32 Dextran 70
- Karboksimetilsellüloz
- Hyaluronik asit
- HA-PBS/ Seprocoat

2. Solid Bariyerler

- Otolog Peritoneal Transplantlar

3. Sentetik Solid Bariyerler

- Politetrafloretillen Membran (Gore-tex)
- ORC (Okside Rejenere Selüloz) (Interceed)
- Hyaluronik Asit Karboksimetil Selüloz MembranHA-CMC (Seprafilm)

4.3.4.1 Peritoneal solüsyonlar

4.3.4.1.1 Kristaloidler

En sık kullanılan peritoneal solüsyonlar kristaloidlerdir. Hasarlı peritoneal yüzeylerdeki fibrini ve fibrinöz eksudayı dilüe etmek amaçlanmaktadır. Ringer laktat normal salin solüsyondan daha iyi tampon görevi görür. Hayvanlarda intraperitoneal ringer laktat kullanımının adezyon formasyon ve reformasyonunu azalttığı görülmüştür. (146) Ancak peritoneal sıvı emilim oranı 35 ml/saattir. Batın içine verilecek 500 ml solüsyon 14 saatte emilir. Postoperatif ilk 6 gün için en az 5 lt sıvıya ihtiyaç duyulması ve pratik kullanımı ortadan kaldırmaktadır.

4.3.4.1.2 Dekstran

Dextran suda eriyebilen bir glukoz polimeri olup aslında plazma genişletici olarak kullanılmaktadır. Birçok moleküler ağırlıkta üretilebildikleri halde araştırmalarda sıklıkla tercih edilen %30'luk dekstran 70'dir. Ticari olarak mevcut olan dekstran solüsyonu Hyskon[®], 70.000 dalton molekül ağırlıklı dekstranın %10'luk dekstroz içinde %32'lik solüsyonudur.

(Hyskon[®]) yüksek viskoziteli olması nedeni ile emilim süreci uzun olduğu için kullanılan bir solüsyondur. Silikon benzeri etki ile yüzeyleri kaplayarak yaralanmış yüzeylerin birbirine temasını önler. Buna ek olarak peritoneal boşluğa sıvı geçişine dolayısıyla geçici bir asit oluşumuna yol açarak barsakların bu asit içinde yüzmesine sebep olur. Dilüsyon süresince, dextran lokal fibrin konsantrasyonunu azaltır, lokal plazminojen aktivatörlerini hazırlar ve adezyon moleküllerinin nötrofil ekspresyonunu

engeller. Ancak bu sıvı geçişi nedeni ile bacakta ve vulvar bölgede dem görülebilir.(147) Plevral efüzyon ve karaciğer enzimlerinde artış yaptığıda görülmüştür. (148) Fakat bu komplikasyonlar geçicidir ve birkaç gün içerisinde geriler.

4.3.4.1.3 Karboksimetilsellloz

Hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırarak travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adezyon oluşumuna engel olur.(149) Dekstrandanda daha etkili olduğu bulunmuştur.

4.3.4.1.4 Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit yüksek molekl ağırlıklı, biyolojik olarak stabil, toksik olmayan ve bir polianyonik polisakkariddir. Tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit yapısındadır. Omurgalılarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında bulunur. Ekstrasellüler matriksi stabilize edici etkisi vardır. Karın boşluğuna konulan hyaluronik asit muhtemelen periton sıvısı ile aynı şekilde (diyafragmadaki stomalardan) emilmekte ve endojen hyaluronik asit ile aynı şekilde (temel olarak lenf sıvısı ve kan içinde, az miktarda da karaciğerde) yıkılmaktadır(150)

4.3.4.1.5 Hyaluronik Asit ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar(HA-PBS)

Hiyaluronik asidin adezyon formasyonunu önlemek için fosfat tamponlu salin ile birleştirilmesi ile oluşan makromoleküler bir solüsyondur (Sepracoat[®], Genzym, Cambridge, Massachusetts, ABD) . HA-PBS intraopertatif olarak uygulanır. Hasarlanmış peritoneal yüzeylerin temasını önlemekten ziyade; indirekt cerrahi travmadan korumak için kullanılır.(151) Burns ve arkadaşları hayvan modelinde kullandıkları bu

solüsyonun serozal hasarı, inflamasyonu ve cerrahi sonrası adezyonları azalttığını göstermişlerdir(152)

4.3.4.2 Solid Bariyerler

4.3.4.2.1 Otolog peritoneal transplantlar

Deneysel çalışmalar mikrocerrahi teknik kullanılarak oluşan parietal peritonda ki hasarlı yüzeyin otolog peritoneal transplantasyon ile kapatılmasının adezyon oluşumunu azalttığını göstermiştir.(153) Uterin seroza gibi visseral periton hasarlarında kullanımında adezyon şiddetinde azalma daha belirgindir. Bu durum visseral peritonun parietal peritondan daha yüksek adezyon riskine sahip olduğunu göstermektedir.

4.3.4.3 Sentetik Solid Bariyerler

4.3.4.3.1 Politetrafloretillen Membran (Gore-tex®)

Hücrel geçisi engelleyen 1µm'den daha küçük delikleri olan, polytetrafluoroethylene ile kaplı 0.1 mm kalınlığındaki bir maddedir.(4),(120) Nonreaktif, nonabsorbable ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayan, 8 yıl gibi uzun bir süre kalabilen bir maddedir. Antitrombojenik etkilidir.(17) Gore – Tex cerrahi membran, uygulanmadan önce iyi bir hemostaz sağlandıktan sonra yara yüzeyini her yerde 1 cm kadar geçecek şekilde kaplanmalıdır ve kenarlardan birer sütür ile tutturulmalıdır. Travmatize olmuş dokuya

postoperatif konduğunda adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir.(155)
Laparoskopik kullanımı zordur.

4.3.4. 3.2 ORC (Okside Rejenere Selüloz) (Interceed®)

Fiziksel bir bariyerin ideal olarak sahip olması gereken non reaktif olma, reepitelizasyonun kritik dönemi boyunca aktif olarak kalma ve sonra absorbe olma gibi özellikleri içeren bir adezyon bariyeridir. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında peritoneal yüzeyleri ayırdığı ve yüzeyler arasında bariyer oluşturarak adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Peritoneal bir yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir.(97) ORC laparoskopiyile kolaylıkla uygulanabilir ve sütür konulmasına ihtiyaç duymaz. Ancak kullanımının öncesinde iyi bir hemostaz sağlanması şarttır.(7) İnterceed uygulaması postoperatif pelvik adezyonların insidansını, büyüklüğünü ve şiddetini azaltır, ancak önlemez. (153)

4.3.4. 3.3 Hyaluronik Asit Karboksimetil Selüloz Membran HA-CMC (Seprafilm®)

Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbe olabilen membran yapıda bir materyaldir. Non-toksik, non-immünojenik yapıda olup, uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve hasarlı dokuyu remezotelizasyon sırasında 7 gün boyunca koruyan bir tabaka sağlar. Uygulanma sırasında cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışarak adezyon oluşumunu engeller. Seprafilm® ortamda kan olduğunda bile kullanılabilir.(156) Abdominopelvik kaviteye, batin kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Membran kuru tutulmalı, cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Uygulanana kadar dokular ile temas etmemelidir, temas etmesi halinde hafif

irrigasyon ile kaydırılabilmektedir. Adezyon insidansını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.(157) Yüksek maliyet nedeni ile ülkemizde kullanımı yaygınlaşmamıştır.

4.4 N-asetil sistein(NAC)

N-asetil sistein(NAC) doğal bir aminoasit olan L- sisteinin N-asetillenmiş formudur. Yaygın olarak respiratuar hastalıklarda mukolitik ajan olarak kullanılır. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, -OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek, konjugasyon veya redüksiyon yoluyla serbest radikalleri temizler. NAC'nin oksidatif stres oluşturulan deneysel modellerde iskemik reperfüzyonu önlemekten(158)(159) tümörogenesi değiştirmeye(160) kadar uzanan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların NAC'nin oksidatif stres, anjogenez ve inflamasyon gibi önemli hücresel yollar üzerine etkilerinden dolayı olduğu muhtemeldir. (4)

Oksidatif stresin pek çok diğer hastalıkta olduğu gibi benzer biçimde adezyonu arttırıcı yönde rol aldığı bulunmuştur.(161)(162) Postoperatif peritoneumda oksidatif stres düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. (163) Hayvan deneylerinde, allapurinol, alfa-tokoferol, melatonin gibi oksidatif stresi azaltan ajanların intraperitoneal olarak verilmesi durumunda intraperitoneal adezyonun azaltıldığı tespit edilmiştir. (164) (165) Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda, oksidatif stresi azaltmak için direkt veya indirekt verilen ajanların fibrinolitik aktiviteyi arttırarak adezyonları azalttığını ve altta yatan mekanizmaların birbiri ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. (130, 133) Fibrozis modeli oluşturularak yapılan bazı deneysel çalışmalarda da NAC'ın antifibrotik özellikleri olduğu gösterilmiştir.(167)(168)

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu tarafından 201-22049 no'lu karar ile onay almış 09-25.08.2011 tarihlerinde Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi(GÜDAM) hayvan laboratuvarında yapılmıştır. 24 adet Wistar albino türü, ortalama 150-200 gr ağırlığında, üreme çağında, gebe olmayan dişi sıçan çalışmaya alınmıştır. Sıçanlar deney sonuna kadar standart oda ısısında (21-23 C°) ve %60-65 nem olan ortamda tutulmuştur. Sıçanların bakımında standart fare yemi ve şehir içme suyu kullanılmıştır. Çalışmanın hiçbir dönemde antibiyotik kullanılmamıştır.

Gruplarda yer alacak sıçan sayısı adezyonlarla ilişkili deneysel çalışmalar göz önüne alınarak tespit edilmiş, toplam 24 tane sıçan, her grupta 6 sıçan olmak üzere rastgele 4 gruba ayrılmıştır.

Grup A: Laparotomi sonrası intraperitoneal 3 cc % 0,9 salin

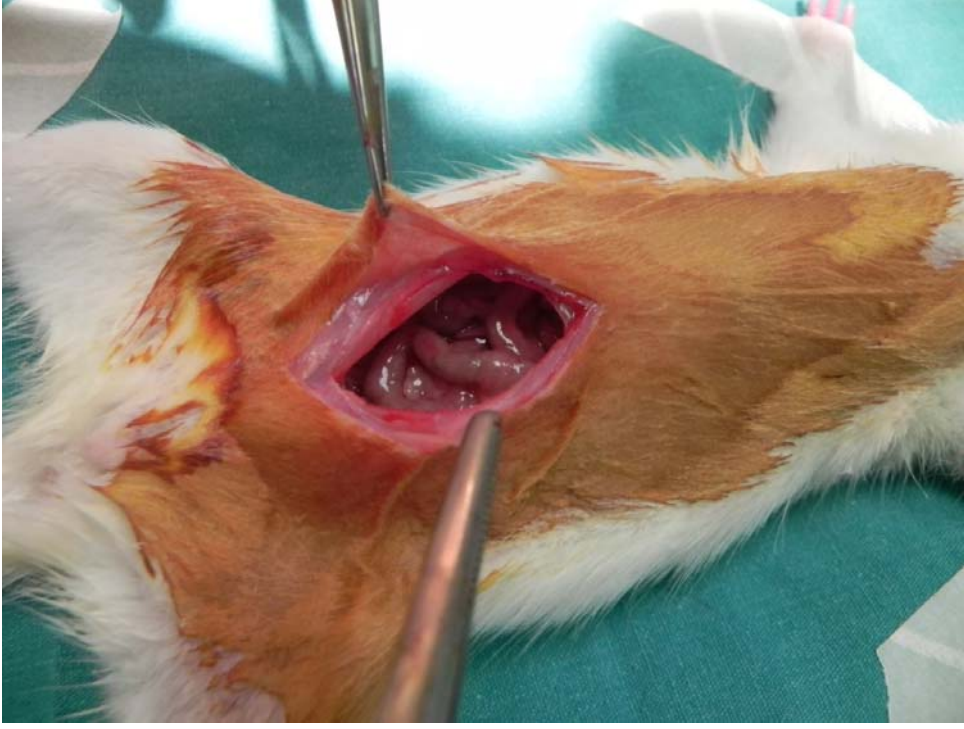
Grup B: Laparotomi sonrası intraperitoneal 200 mg/kg NAC (Asist ®, Sanofi Aventis, İstanbul/Türkiye) içeren 3 cc salin

Grup C: Laparotomi sonrası intraperitoneal 150 IU/ml heparin (Nevparin®, Mustafa Nevzat, İstanbul/Türkiye) içeren 3 cc salin

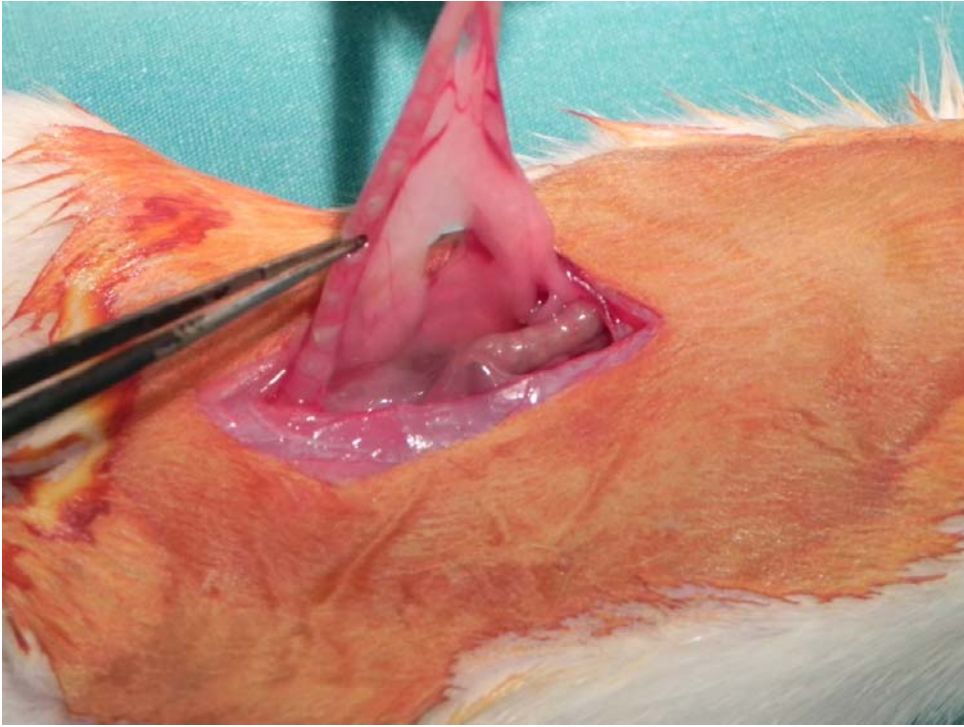
Grup D: Laparotomi sonrası intraperitoneal 200 mg/kg NAC-150IU/ml heparin içeren 3 cc salin uygulanmıştır.

Hayvanlar operasyon öncesi anestezi sağlamak için periton boşluğuna Ketalar (Ketamin hidrokloride, 80 mg/kg – Eczacıbaşı, İstanbul/Türkiye) ve Alfazyne %2 (Xylazine hidroklorür, 10 mg/kg – Alfasan International B.V. Woerden/Hollanda)

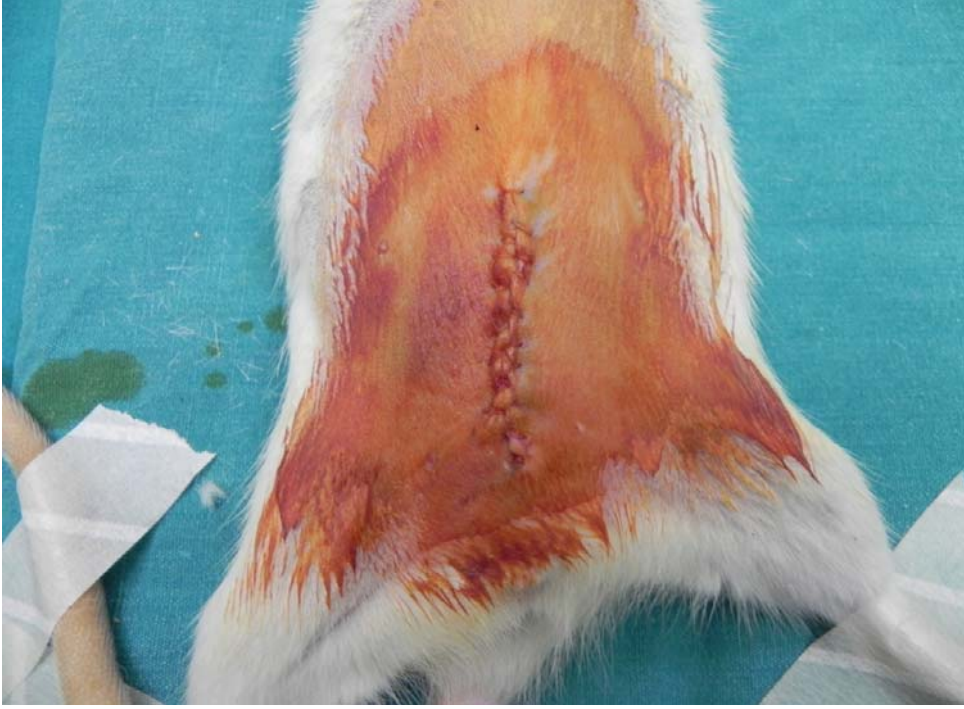
kullanılmıştır. Anestezi sonrası operasyon öncesi sıçanların abdominal bölgeleri traş edilip, povidon iyodürle üç kez boyanarak cilt yüzeyi temizliği sağlanmıştır. Nonsteril şartlarda 3 cm'lik alt abdominal orta hat insizyonla batına giriş sonrası çevre dokulara minimal temasla uterin boynuzlar bulunarak, Başbuğ ve arkadaşları (169) tarafından tanımlanan yöntem tercih edilmiştir. Bu amaçla sağ boynuzun yaklaşık 2 cm'lik antimezenterik yüzeyine, bipolar elektrokoter cihazı ile (EK 160 Üzümcü ®, Ankara/Türkiye) 8 MHz frekansta 10 farklı noktaya termal hasar uygulanmıştır. Travmatize edilen alanlarda aşırı kanamadan kaçınılarak hasar sonrası intraperitoneal ilaç uygulamaları yapılmıştır. İşlem sırasında boynuzların hava ile temas süresi 5 dakikayı geçmemiştir. Batın ön duvarı 2.0 vicryl ile tek kat devamlı, cilt ise 4.0 vicryl ile tek kat devamlı şekilde kapatılmıştır. Uterin boynuzlara termal hasar ve intraperitoneal ilaç uygulaması standart şekilde aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Operasyondan sonra tüm hayvanların aynı laboratuvarında $\sim 22\pm 2$ °C'de, 12 saat karanlık - 12 saat aydınlık sikluslarında, istedikleri kadar su ve standart fare yemi ile barınmaları sağlanmıştır.



Resim 1 : Batının açılması



Resim 2: Sağ uterin boynuzun koterizasyonu



Resim 3 : Batının kapatılması

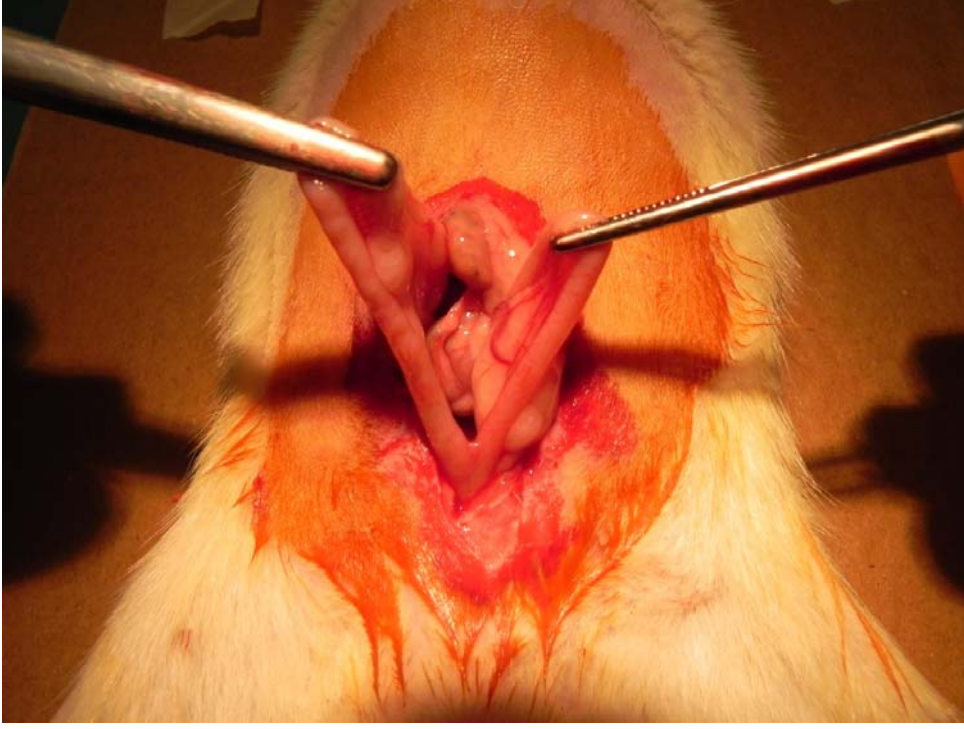
İlk operasyon sonrası 3. gün C grubundan bir sıçan batın içi abse nedeni ile ex olmuştur. 14 gün sonra sıçanlara tekrar genel anestezi uygulanarak, operasyonda ne gibi bir uygulama yapıldığını bilmeyen, aynı klinikteki başka bir araştırmacı tarafından relaparotomi yapılmıştır. Aynı araştırmacı tarafından batın içi adezyonları belirlemek için daha önce *Linsky* ve arkadaşları (170) tarafından tariflenmiş olan adezyon skorlama sistemi kullanılmıştır.(Tablo 3-4) Hiçbir sıçanda sakrifikasyon uygulanmayı gerektirecek şiddette adezyon izlenmemiştir. Adezyon belirlenen sıçanlardan, histopatolojik değerlendirme amacı ile adezyon alanını total olarak içerecek şekilde doku örneği alınmıştır. Hemostaz kontrolünü takiben batın tekrar kapatılmıştır. Hayvanlar Gazi Üniversitesi hayvan laboratuvarına doğal ortamında iyileşmeye bırakılmıştır.

Tablo 3. Adezyonların sıklığının skorlandırılması

0	Adezyon yok
1	Travmatize alanın %25'inde adezyon
2	Travmatize alanın %50'sinde adezyon
3	Travmatize alanın tümünde adezyon

Tablo 4. Adezyon şiddetinin skorlandırılması

0	Ayrılmaya direnç yok
0,5	Orta şiddette direnç var
1	Keskin disseksiyona gerek var



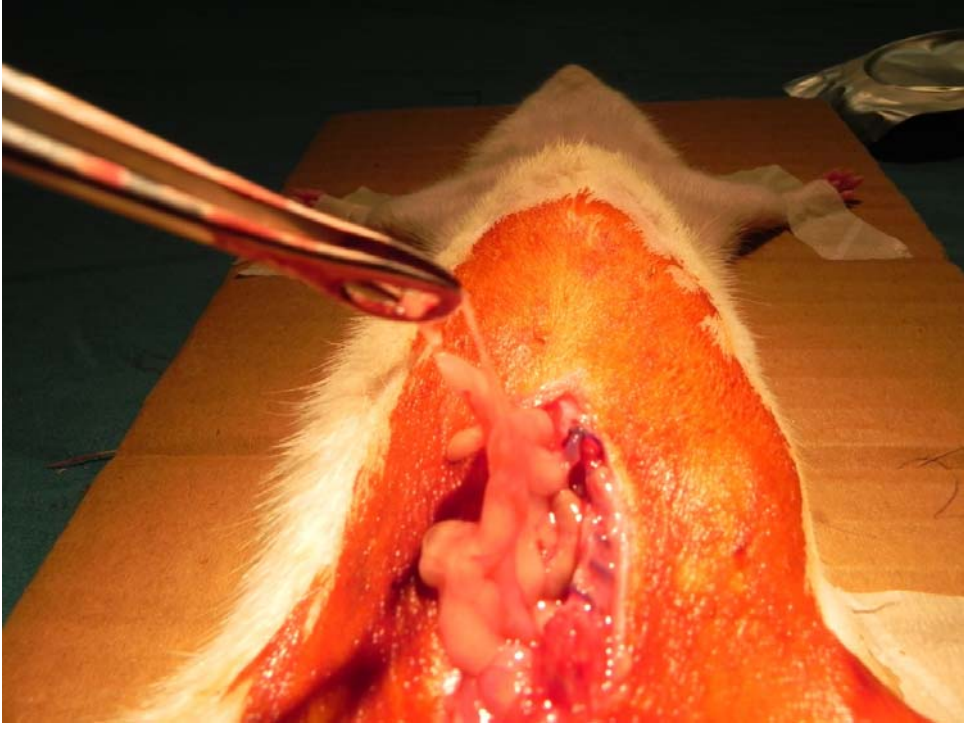
Resim 4: Adezyon yok



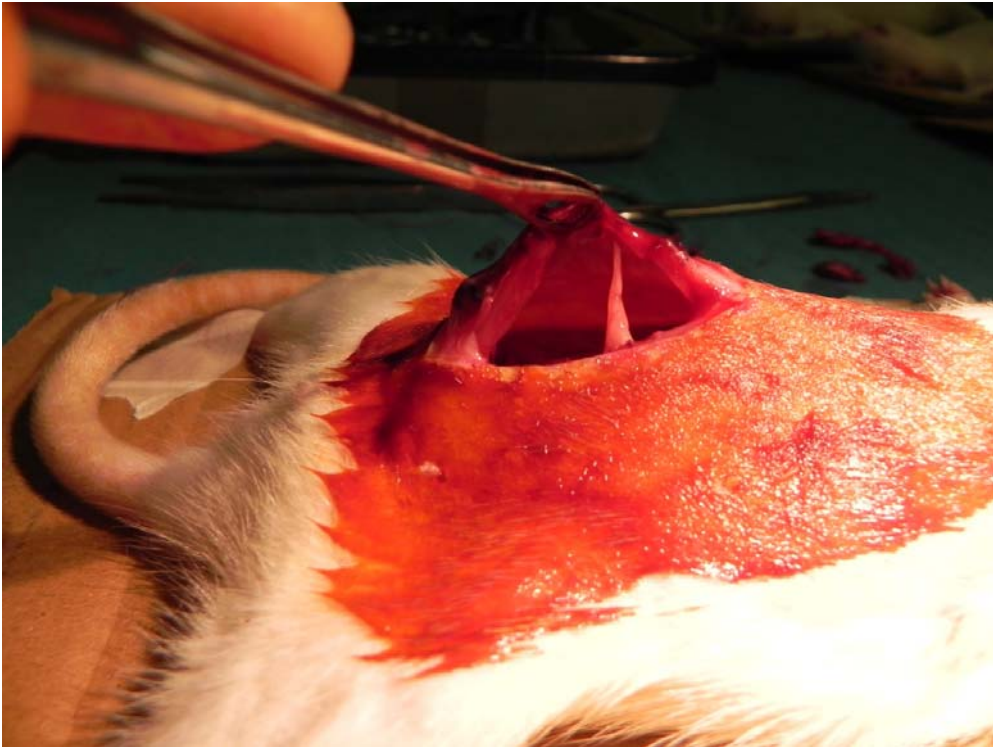
Resim 5: Uterin boynuzların %25'inini kaplayan adezyon

Histopatolojik inceleme için alınan dokular grup adı ve numarası belirtilerek %10 formol bulunan ayrı ayrı plastik patoloji kaplarına konulmuş, incelenmek üzere Fatih Üniversitesi Hastanesi Patoloji laboratuvarına teslim edilmiştir. Tüm preparatlar aynı araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Her bir örnek %10'luk formalin içinde tespit edilmiş, daha sonra parafinle bloklama işlemine tabi tutulmuş ve 5 µm kalınlığında kesitler yapılmıştır. Hematoksilen eozin boyası ile boyanmış, adezyonlardaki inflamasyon ve fibrozis değerlendirilmiştir. Hiç inflamasyon olmaması 0, lenfosit, plazma hücreleri ve dev hücreler içermesi 1, bunlara ilaveten eozinofil ve nötrofil görülmesi 2, daha fazla inflamatuvar hücre ve mikroabse görülmesi 3 şeklinde skorlanmıştır. Adezyonlardaki inflamasyon ve fibrözis değerlendirilmesi subjektif olarak olarak 0, 1, 2, 3, değerleri verilerek skorlanmıştır. Fibrozis değerlendirilirken; hiç fibrozis yok 0, minimal fibrozis 1, orta dercede fibrozis 2 ve dens fibrozis 3 olarak değerlendirilmiştir.

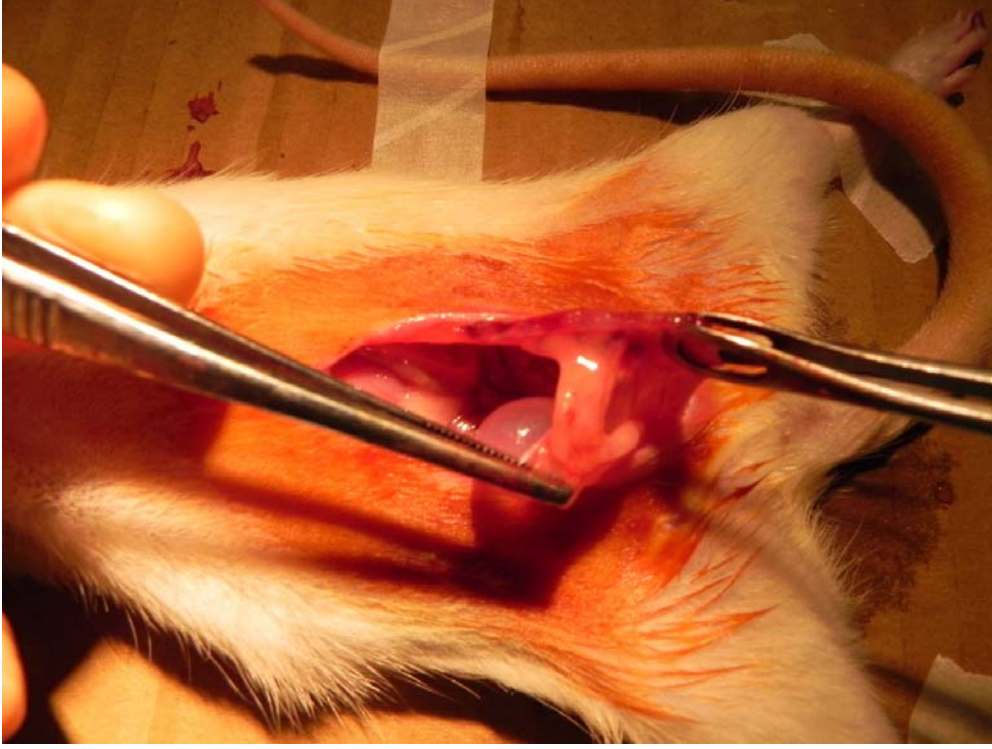
Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiş, gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği **Kruskal Wallis** testi ile incelenmiştir. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Resim 6: Uterin boynuzların tamamını kaplayan adezyon



Resim 7 : Ayırmaya direnç göstermeyen adezyon



Resim 8: Keskin diseksiyon gerektiren adezyon

6.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 24 adet wistar albino türü sıçan dahil edilmiş, sıçanlar rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar A, B, C, D olarak isimlendirilmiş, sırayla kontrol, NAC, heparin ve NAC+heparin uygulaması yapılmıştır. İlk laparotomi sonrası C grubundan 1 adet sıçan ex olmuş, diğer gruplarda herhangi bir sorunla karşılaşılmamıştır. Tablo 5’de gruplara göre adezyon sıklığının dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5: Adezyon Sıklığının Gruplara Göre Dağılımı

Adezyon Skorları	0	1	2	3
	(n)	(n)	(n)	(n)
Grup A	0	2	1	3
Grup B	0	2	2	2
Grup C	3	2	0	0
Grup D	3	2	1	0

n: denek sayısı

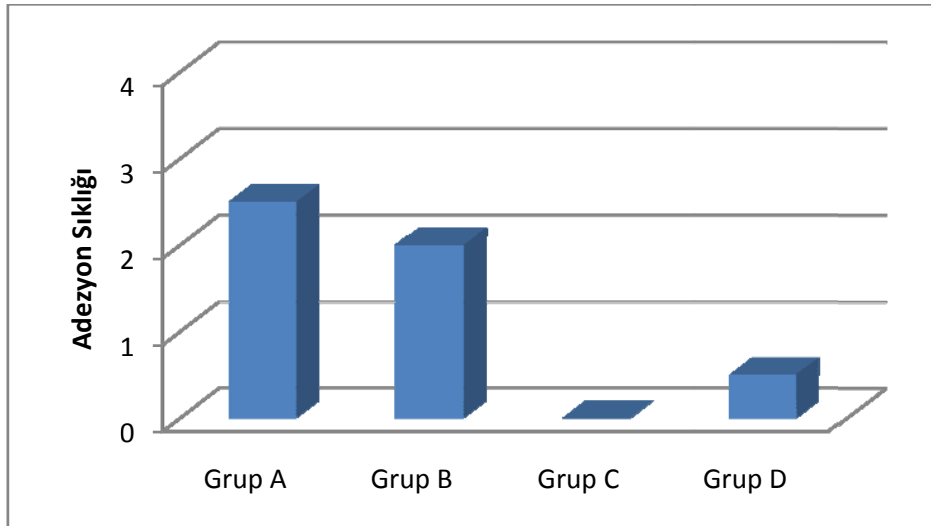
Adezyon sıklığı açısından gruplar kıyaslandığında Grup A ve B’ye göre C ve D gruplarında adezyon sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulundu($p < 0,001$). Diğer gruplar arasında adezyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi($p > 0,05$). Grupların birbirleriyle kıyaslanması tablo 6’da ve şekil 1’de gösterilmiştir

Tablo 6. Adezyon Şiddeti ve Adezyon Sıklığının Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler	Adezyon Şiddeti	Adezyon Yüzdesi
Grup A	1 (1-1) ^{a,b}	2,5 (1-3) ^{a,b}
Grup B	1 (1-1) ^{c,d}	2 (1-3) ^{c,d}
Grup C	0 (0-1) ^{a,c,e}	0 (0-1) ^{a,c}
Grup	0,25 (0-1) ^{b,d,e}	0,5 (0-2) ^{b,d}
p-değeri	0,008	0,010

Tablo 6’da ki adezyon sıklığı ve şiddeti median (min-max)şeklinde belirtilmiştir.

- a Grup A ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),
- b Grup A ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),
- c Grup B ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),
- d Grup B ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),
- e Grup C ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$)



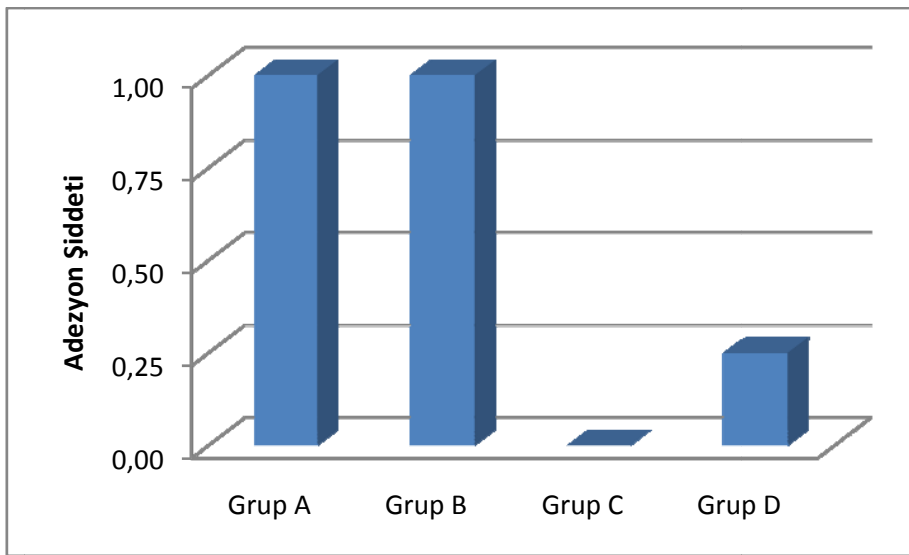
Şekil 1: Adezyon sıklığının gruplar arasındaki dağılımı

Tablo 7 : Adezyon Şiddetinin Gruplara Göre Dağılımı

Adezyon Şiddeti	0	0,5	1
	(n)	(n)	(n)
Grup A	0	1	5
Grup B	0	1	5
Grup C	3	2	0
Grup D	3	1	2

(n: denek sayısı)

Adezyon şiddeti açısından gruplar kıyaslandığında A ve B gruplarına göre C ve D gruplarında adezyon şiddeti anlamlı olarak daha düşük bulundu($p<0,001$). Ayrıca, C grubuna göre D grubunda adezyon şiddeti anlamlı olarak daha büyük bulundu ($p<0,001$). Adezyon şiddetinin gruplara göre dağılımı Tablo 5’de, grupların kıyaslanması Tablo 6’da, ve Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2: Adezyon şiddetinin gruplara göre dağılımı

Tablo 8. İnflamasyon ve Fibrozis Skorlarının gruplara göre dağılımı

Değişkenler	İnflamasyon	Fibrozis
Grup A	1,5 (1-2) ^{a,b}	1 (1-2) ^{a,b}
Grup B	1,5 (1-3) ^{c,d}	1,5 (1-2) ^{c,d}
Grup C	0 (0-2) ^{a,c}	0 (0-0) ^{a,c,e}
Grup D	0 (0-2) ^{b,d}	0,5 (0-2) ^{b,d,e}
p-değeri	0,031	0,003

Tablo 8’de ki inflamasyon ve fibrozis değerleri median (min-max)şeklinde belirtilmiştir.

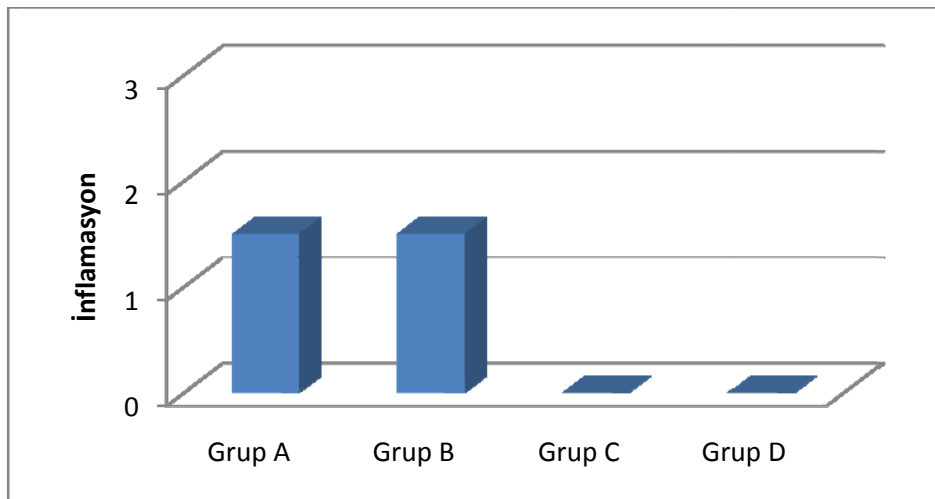
a Grup A ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),

b Grup A ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),

c Grup B ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),

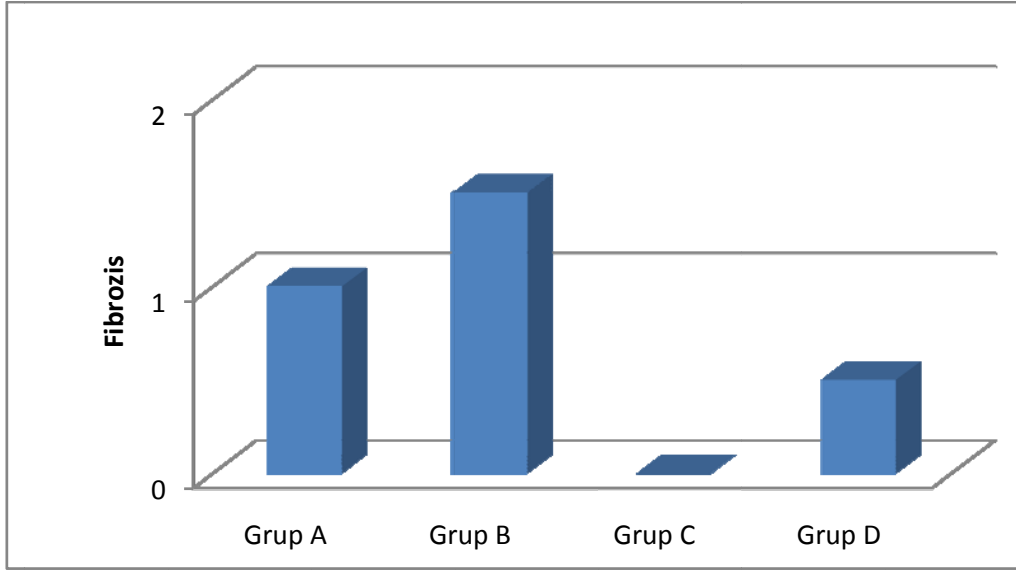
d Grup B ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$),

e Grup C ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).



Şekil 3: İnflamasyon skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar inflamasyon skorları açısından kıyaslandığında A ve B gruplarına göre C ve D gruplarında inflamasyon skorlarının anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$) olduğu tespit edildi. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplara göre inflamasyon skorlarının dağılımı Tablo 8’de ve şekil 3’de özetlenmiştir.



Şekil 4: Fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı

A ve B gruplarına göre C ve D gruplarında fibrozis skorları anlamlı olarak daha düşük bulundu($p<0,001$). Ayrıca, C grubuna göre D grubunun fibrozis skorları anlamlı olarak daha büyük bulundu($p<0,001$). Gruplara göre fibrozis skorlarının dağılımı Tablo 8’de ve Şekil 4’de özetlenmiştir.

7.TARTIŞMA ve SONUÇ

Postoperatif adezyonlar, infertilite, abdominal ve pelvik ağrı, barsak obstrüksiyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açması nedeni ile önemi giderek artan bir durumdur. Adezyon oluşumunu başlatan mekanizmalar içinde en büyük yeri abdominal cerrahi almaktadır. Relaparatomilerin artmasından sonra postoperatif adezyonların sıklığı ve önemi daha net anlaşılmıştır. Adezyon gelişimini önlemek için yapılan araştırmaların temelinde peritoneal hasarı önlemek yada sınırlamak, koagülasyonu önlemek, oluşan fibrini uzaklaştırmak, fibrin kaplı peritoneal yüzeylerin birbiri ile temasını engellemek yer almaktadır.

Fibröz yapışıklıklar, peritonun travmaya cevabının bir sonucu olarak gelişir. Bilinen ve en çok üzerinde durulan adezyon oluşum mekanizmasının fibrinolitik sistemde yetersizlik olduğu düşünülmektedir.(28)(98)(105) Fibrinolizisin yetersizliği iki mekanizma ile oluşabilir. Birincisi aşırı fibrin üretimi, ikincisi ise fibrinolitik sistemin yetersizliğidir. Fibrinolitik sistemde rol alan ve major olarak peritoneal mezotelyal hücrelerden salınan TPA ve PAI-1 peritoneal fibrinoliziste önemli bir role sahiptir. (171) Travma ve inflamasyon adezyon formasyonunu başlatıcı durumlar olarak kabul edilmiştir. (172) Doku iskemisinin de fibrinolitik aktiviteyi olumsuz etkileyerek adezyon mekanizmasında rol aldığı gösterilmiştir.(173) Devam eden çalışma ve gelişmelere rağmen adezyon oluşum insidansını düşürülmüş ancak tamamen elimine edilememiştir.

DeneySEL çalışmalarda adezyon modeli oluşturmak için pek çok yöntem kullanılmıştır. Lokal periton eksizyonu(174), abrazyon(175), iskemik hasar(176), termal

hasar(177),peritoneal kavite içine yabancı cisim konulması (örneğin; talk pudrası) (176), bakteriyel kontaminasyon(175) vs. sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir. Çalışmamızda adezyon oluşturma amacı ile bir çok deneysel çalışmada uygulanmış ve etkinliği gösterilmiş termal hasar yöntemini tercih edilmiştir.

Heparin, fibrinolitik etkileri bilinen ve antikoagülan olarak kullanılan bir ajandır. Adezyon oluşumunu azalttığı belirlenen pek çok çalışma mevcuttur. Ancak tüm bu çalışmalarda heparin kullanımına bağlı en büyük sorun hemoraji olmuştur. Çalışmamızda heparin dozu belirlenirken 2011 yılında Kement ve arkadaşları (178) tarafından yapılan deneysel çalışma referans alınmıştır. Bu çalışmada heparin için intraperitoneal güvenle kullanılabileceği belirtilen doz aralığı 125-250 IU olarak belirtilmiştir. Bu nedenle heparin dozu 150 IU olarak belirlenmiştir.

Heparinin intraperitoneal uygulanımı ve adezyon üzerine etkilerine yönelik çok çalışmalar incelendiğinde birbirine yakın sonuçlar rapor edilmiştir. Tayyar ve arkadaşları(179) heparin ve amniotik membranı beraber kullanmış, Şahin ve Sağlam(180) ise sodyum karboksimetilselüloz ile heparini kombine etmeyi seçmiştir. Kombine kullanımlarının heparinin tek başına kullanımından daha belirgin adezyon azaltıcı olduğunu tespit edilmiştir. Başbuğ ve arkadaşlarıda(127) deneysel hayvan modelinde heparin ile hiyaluronik asiti (HA) beraber kullanmıştır. Çalışma sonucunda HA ile kombine olarak kullanılan heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının HA'nın adezyon azaltıcı etkisine katkısı olduğunu tespit etmişlerdir. Bahadır ve arkadaşlarının(181) ise heparin, taurolidin ve seprafilmı kıyasladıkları çalışmalarında en iyi sonuçlar heparin grubunda olmakla birlikte tüm ajanlar adezyon önlemede etkin bulunmuştur. Ancak heparin grubunda intraabdominal kanamaya bağlı

mortalite oranı yüksek olarak gözlenmiştir. Başka bir deneysel çalışmada heparin preoperatif ve postoperatif medroksiprogesteron asetat(MPA) ile kombine edilmiş, sonuçta MPA'nın adezyon azaltmadaki etkisinde heparin ile kombine edilmesinin ilave bir katkısı olmadığı gösterilmiştir.(135) 1940 yılında Lehman ve arkadaşları(182) tarafından yapılan geniş çaplı deneysel çalışma sonucunda heparinin intraperitoneal kullanımının adezyon formasyon ve reformasyonunu önlediği tespit edilmiştir. Heparinin deneysel çalışmalarda adezyon önleyici etkisi tespit edilmesine rağmen, Jansen RP'nin(183) 92 hastayı kapsayan çalışmasında, operasyon sonrası intraperitoneal heparinli irrigasyon solüsyonu uygulanmış, daha sonra kontrol için laparoskopi yapılan hastalarda heparin kullanımının adezyon gelişimini önlemede önemli bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda da deneysel çalışmalara benzer şekilde heparinin kullanılan grupta adezyon skorlarında diğer gruplara kıyasla anlamlı farklılık ($p<0.001$) izlenmiştir. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde de heparin grubunda inflamasyon ve fibrozis derecesi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$) bulunmuştur.

Antiadeziv olarak değerlendirdiğimiz diğer ajanımız NAC'dir. NAC, yaygın olarak respiratuar hastalıklarda mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikallerini tutarak antioksidan moleküllere dönüştürür. NAC'nin peritoneal adezyonlar üzerinde etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Pata ve arkadaşları(184) hayvan modelinde intramusküler olarak NAC kullanmış ve NAC'nin adezyon şiddetini azalttığını tespit etmişlerdir. Fakat bu çalışmada NAC sadece intramusküler olarak kullanılmıştır. Chu ve arkadaşları(171) bu çalışmadan yola çıkarak intraperitoneal ve oral olarak NAC verilmesinin adezyon üzerine etkisini araştırmışlar.

Bu çalışma aynı zamanda NAC'nin intraperitoneal kullanıldığı tek çalışma olması nedeni ile dikkat çekmiştir. 92 tane fare kullanarak yaptıkları çalışmalarında salin içerisinde 150 mg/kg NAC intraperitoneal ve preoperatif, operatif ve postoperatif günlerde 2 defa 1200 mg/kg oral olarak NAC uygulamışlardır. Çalışma sonucu NAC'nin intraperitoneal uygulamasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adezyonu % 53 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada NAC'nin peritoneal fibrinolitik aktiviteyi arttırdığı, oksidatif stresi ise azalttığı gösterilmiştir. Peitoneal mRNA aktivitesinde incelendiği çalışmada NAC'e bağlı değişen mRNA sentezi sonucu TPA/PAI-1 oranında artış ve dolayısıyla fibrinolitik sistemin aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Oral olarak NAC kullanımının ise adezyon önleyici etkisi tespit edilememiştir. Çalışmamızda Chu ve arkadaşlarına(171) benzer şekilde intraperitoneal uygulama tercih edilmiştir. Uygulanan NAC dozu 200 mg/kg olarak yükseltilmiştir. Ancak çalışmamızda NAC'nin diğer çalışmalardan farklı olarak adezyonu azaltmada etkisi olmadığı, adezyon şiddeti ve skorunun kontrol grubu ile benzer olduğu tespit edilmiştir.

NAC+heparin grubuna bakıldığında adezyon skoru tek başına heparin kullanılan gruba göre anlamlı daha büyük ($p<0.05$) bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmede de inflamasyon derecesi arasında heparin grubu ile NAC-heparin grubunda benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. Ancak fibrozis derecesi, NAC-heparin grubunda heparin grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda adezyon azaltıcı etkileri tespit edilen NAC'nin çalışmamızda ortaya çıkan farklı sonuçlarının arttırdığımız ilaç dozu ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, heparinin intraperitoneal adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda ki tek kısıtlama wistar albino türü farelerdeki adezyon önleyici heparin dozunun insanlardaki dozlara nasıl dönüştürülebileceğinin tam olarak bilinmemesidir. NAC'nin ise adezyon oluşturmada etkisiz olduğu, hatta kombine uygulamada heparin uygulamasına göre yüksek adezyon görülmesinde NAC'nin katkısı olabileceği düşünülmüştür. NAC'nin intraperitoneal etkilerinin diğer çalışmalardan farklı sonuçlanmasının verilen ilaç dozu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Arttırılan NAC dozunun bu sonuç üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Duron J-J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2007 Oct;9 Suppl 2:14-24.
2. Irkorucu O, Ferahköşe IZ, Memiş IL, Ekinci IÖ, Murat II. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study. 2009;64(2):143-148.
3. Holsti M a, Chitnis T, Panzo RJ, Bronson RT, Yagita H, Sayegh MH, Tzianabos AO. Regulation of postsurgical fibrosis by the programmed death-1 inhibitory pathway. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950) 2004 May;172(9):5774-81.
4. De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM. Mechanisms of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. Carcinogenesis 2001;22(7):999-1013.
5. Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. The British journal of surgery 2011 Aug;[cited 2011 Sep 1]
6. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study . British Journal of Surgery 1973;60(4):293-299.
7. DiZerega GS. Contemporary adhesion prevention. Fertility and Sterility 1994;61(2):219-235.
8. Hollinshead WH. Anatomic pathways for pain from the upper part of the abdomen. Proceedings of the staff meetings Mayo Clinic 1953;28(15):385-394.
9. Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. Blood Purif. 1989;7(2-3):74-85.

10. Van der Wal JBC, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2007 Oct;9 Suppl 2:9-13.
11. Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treatment and Research* 2007;134(6319):1-19.
12. DiZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *The European journal of surgery Supplement Acta chirurgica Supplement* 1997;(577):10-16.
13. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and Sterility* 1984;41(4):497-507.
14. Hertzler AE. *The peritoneum*. 1919.
15. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Bennett B, McLean FW, Diamond MP, Holmdahl L, Burns J. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Human reproduction Oxford England* 2001;16(6):1291-1300.
16. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update* 2001;7(6):556-566.
17. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010 Jun;150(2):111-8.
18. El-Mowafi DM, Diamond MP. Are pelvic adhesions preventable? *Surgical Technology International* 2003;11:222-235.
19. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model. *The American journal of pathology* 2002;160(2):681-692.

20. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Digestive Surgery* 1998;15(2):153-157.
21. Holmdahl L, Eriksson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surger* 1996;119(6):701-705.
22. Luijendijk RW, De Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Paillet JL, Camprodon BR, Holmdahl L, Van Geldorp HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Annals of Surgery* 1996;223(3):242-248.
23. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surger* 1998;123(5):539-544.
24. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Frontiers in bioscience a journal and virtual library* 2002;7:e91-e115.
25. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human reproduction update* 2001;7(6):547-55.
26. Fukasawa M, Campeau JD, Yanagihara DL, Rodgers KE, DiZerega GS. Regulation of proliferation of peritoneal tissue repair cells by peritoneal macrophages. *The Journal of surgical research* 1990;49(1):81-87.
27. Ten Raa S, van den Tol MP, Sluiter W, Hofland LJ, van Eijck CHJ, Jeekel H. The role of neutrophils and oxygen free radicals in post-operative adhesions. *The Journal of surgical research* 2006 Nov;136(1):45-52.
28. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surgery Annual* 1992;24:27.
29. Menzies D, Parker M, Hoare R, Knight A. Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110

- hospital admissions. *Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England* 2001;83(1):40-46.
30. Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. *The European journal of surgery Supplement Acta chirurgica Supplement* 1997;(579):43-45.
 31. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, van Blitterswijk C a, Bakkum E a, Trimbos JB. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000 Jun;15(6):1358-63.
 32. Diamantis T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, Samiotaki F, Vernadakis S, Bongiorni C, Tsagarakis N, Marikakis F, Bramis I, Bastounis E. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology Amsterdam Netherlands* 2007;12(6):561-570.
 33. Boldt J, Hüttner I, Suttner S, Kumle B, Piper SN, Berchthold G. Changes of haemostasis in patients undergoing major abdominal surgery--is there a difference between elderly and younger patients? *British Journal of Anaesthesia* 2001;87(3):435-440.
 34. Lee KW, Lip GYH. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(19):2368-2392.
 35. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Thrombosis Research* 2009;123 Suppl : S46-S49.
 36. Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thrombosis and haemostasis* 1997;78(1):315-326.
 37. Eilertsen AL, Sandvik L, Mowinckel MC, Andersen TO, Qvigstad E, Sandset PM. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT),

- tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thrombosis Research* 2007;120(3):371-379.
38. Sato Y, Kaji M, Metoki N, Yoshida H, Satoh K. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in patients receiving antiparkinsonian agents. *Journal of the Neurological Sciences* 2003;212(1-2):55-58.
 39. Hemelaar M, Van Der Mooren MJ, Rad M, Kluft C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Fertility and Sterility* 2008;90(3):642-672.
 40. Levi M, Van Der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2005;15(7):254-259.
 41. Levi M, Nieuwdorp M, Van Der Poll T, Stroes E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis* 2008;34(1):26-32.
 42. Alessi M-C, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis* 2008;99(6):995-1000.
 43. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis* 2003;29(2):125-130.
 44. Dörr PJ, Brommer EJ, Dooijewaard G, Vemer HM. Parameters of fibrinolysis in peritoneal fluid and plasma in different stages of the menstrual cycle. *Thrombosis and haemostasis* 1993;70(5):873-875.
 45. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(21):2195-2207.

46. López Y, Páramo JA, Valentí JR, Pardo F, Montes R, Rocha E. Hemostatic markers in surgery: a different fibrinolytic activity may be of pathophysiological significance in orthopedic versus abdominal surgery. 1997.
47. Siemens HJ, Brueckner S, Hagelberg S, Wagner T, Schmucker P. Course of molecular hemostatic markers during and after different surgical procedures. *Journal of Clinical Anesthesia* 1999;11(8):622-629.
48. Rosenfeld B a, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler B a. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79(3):435-43.
49. Levy JH. Massive transfusion coagulopathy. *Seminars in Hematology* 2006;43(1 Suppl 1):S59-S63.
50. Haney AF, Doty E. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertility and Sterility* 1994;61(4):767-775.
51. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions;. *The Journal of surgical research* 1976;20(1):1-5.
52. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *The British journal of surgery* 1974;61(4):274-280.
53. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstetrics and gynecology* 1993;82(4 Pt 1):566-568.

54. Tulandi T, Chen MF, Al-Took S, Watkin K. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstetrics and gynecology* 1998;92(5):766-768.
55. Uguralp S, Akin M, Karabulut a B, Harma B, Kiziltay A, Kiran TR, Hasirci N. Reduction of peritoneal adhesions by sustained and local administration of epidermal growth factor. *Pediatric surgery international* 2008 Feb;24(2):191-7.
56. Murata P, Kase Y, Tokita Y, Takeda S SH. Intestinal ischemia/ reperfusion injury aggravates talc-induced adhesions in rats. *J Surg Res.* 2006 Sep;135(1):45-51. Epub 2006 May 2.
57. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. *Br J Surg.* 1962 Jul;50:10-6.
58. Hierholzer C, Kalff JC, Audolfsson G, Billiar TR TD, AJ B. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1999;68:1244–1254.
59. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Seminars in Reproductive Medicine* 2008;26(4):313-21.
60. Levi M. Infection and inflammation and the coagulation system — *Cardiovasc Res.* *Cardiovascular Research* 2003;60(1):26-39.
61. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1992;12(1):14-27.
62. Coles GA, Topley N. Long-term peritoneal membrane changes. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2000;7(4):289-301.
63. Camerer E. Cell biology of tissue factor, initiator of blood coagulation . *Thrombosis Research* 1996;81(1):1-41.

64. Haslinger B, Kleemann R, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor- α -activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney international* 2003 Jun;63(6):2065-74.
65. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R EA. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem*. 2008;15(9):923-9.
66. Hellebrekers BW, Emeis JJ, Kooistra T, Trimbos JB, Moore NR, Zwinderman KH T-KT. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril*. 2005;Jan;83(1)::122-9.
67. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thrombosis and haemostasis* 1980;43(2):77-89.
68. Collen D, Lijnen HR. Molecular basis of fibrinolysis, as relevant for thrombolytic therapy. *Thrombosis and haemostasis* 1995;74(1):167-171.
69. Williams JRB. The fibrinolytic activity of urine. *Br J Exp Biol* 1951;32:530–537.
70. Lu HR, Wu Z, Pauwels P, Lijnen HR, Collen D. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator (t-PA), single-chain urokinase-type plasminogen activator (u-PA) and K1K2Pu (a t-PA/u-PA chimera) in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19(6):1350-1359.
71. Runge MS, Quertermous T, Haber E. Plasminogen activators. The old and the new. *Circulation* 1989;79(2):217-224.
72. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987 Feb;69(2):381-7.
73. C. Kluft NL, Kluft C LN. Demonstration of two forms of α 2-antiplasmin in plasma by modified crossed immunoelectrophoresis. *Thromb Res* 1981;21:65–71.

74. Kruithof EK, Tran-Thang C, Ransijn A BF. Demonstration of a fast acting inhibitor of plasminogen activators in human plasma. *Blood*. 1984 Oct;64(4):907-13.
75. Van Mourik JA, Lawrence DA LD. Purification of an inhibitor of plasminogen activator (antiactivator) synthesised by endothelial cells. *J Biol Chem*. 1984 Dec 10;259(23):14914-21.
76. Colucci M, Paramo JA, Collen D. Generation in plasma of a fast-acting inhibitor of plasminogen activator in response to endotoxin stimulation. *Journal of Clinical Investigation* 1985;75(3):818-824.
77. Nachman RL, Hajjar KA, Silverstein RL, Dinarello CA. Interleukin 1 induces endothelial cell synthesis of plasminogen activator inhibitor. *The Journal of Experimental Medicine* 1986;163(6):1595-1600.
78. Van Hinsbergh VW, Kooistra T van den BE, Princen HM, FiersW EJ. Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo in Human of Plasminogen Cells In Vitro and in Rats. *Blood* 1988;72:1467-1473.
79. De Boer JP, Abbink JJ, Brouwer MC, Meijer C, Roem D, Voorn GP, Lambers JW, Van Mourik JA, Hack CE. PAI-1 synthesis in the human hepatoma cell line HepG2 is increased by cytokines--evidence that the liver contributes to acute phase behaviour of PAI-1. *Thrombosis and haemostasis* 1991;65(2):181-185.
80. Kopitar M, Rozman B, Babnik J, Turk V MD, TC. W. Human leucocyte urokinase inhibitor – purification, characterization and comparative studies against different plasminogen activators. *Thromb Haemostas*. 1985;54:750–755.
81. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *The British journal of surgery* 1995;82(3):414-417.

82. Whawell SA, Scott-Coombes DM, Vipond MN, Tebbutt SJ, Thompson JN. Tumour necrosis factor-mediated release of plasminogen activator inhibitor 1 by human peritoneal mesothelial cells. *The British journal of surgery* 1994;81(2):214-216.
83. Holmdahl L. The plasmin system, a marker of the propensity to develop adhesions. (In *peritoneal surgery*. Springer- Verlag, New York. 2000.
84. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Research* 2003;92(8):827-39.
85. Chegini N, Zhao Y, Kotseos K, Ma C, Bennett B, Diamond MP, Holmdahl L, Skinner K. Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology* 2002;109(9):1041-1049.
86. Sharpe-Timms KL, Keisler LW, McIntush EW, KD. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril*. 1998;Jun;69(6):1128-34.
87. Leavesley DI, Stanley JM, Faull RJ. Epidermal growth factor modifies the expression and function of extracellular matrix adhesion receptors expressed by peritoneal mesothelial cells from patients on CAPD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999;14(5):1208-1216.
88. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *Journal of Surgical Research* 1992;52(1):65-70.
89. White JC, Jiang ZL, Diamond MP, Saed GM. Macrophages induce the adhesion phenotype in normal peritoneal fibroblasts. *Fertility and Sterility* 2011;96(3):758-763.e3.

90. Liberek T, Topley N, Luttmann W, Williams JD. Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells: role of intercellular adhesion molecule-1. *Journal of The American Society Of Nephrology* 1996;7(2):208-217.
91. Brauner A, Hylander B, Wretling B. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 1996;27(3):402-408.
92. Zemel D, Koomen GC, Hart AA, Ten Berge IJ, Struijk DG, Krediet RT. Relationship of TNF-alpha, interleukin-6, and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1993;122(6):686-696.
93. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *International Reviews of Immunology* 1998;16(3-4):249-284.
94. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Human reproduction Oxford England* 2002;17(4):1039-1045.
95. Chegini N, Rong H, Bennett B, Stone IK. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 1999;6(3):153-157.
96. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *The Journal of surgical research* 1997 Jul;70(2):138-43.

97. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *The European journal of surgery Supplement Acta chirurgica Supplement* 1997;(577):32-39.
98. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surgical Endoscopy* 2004;18(6):898-906.
99. Schäfer M, Krähenbühl L, Büchler MW. Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery. *Digestive Surgery* 1998;15(2):148-152.
100. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *The Journal of reproductive medicine* 1992;37(2):107-121; discussion 121-122.
101. Kavic SM, Kavic SM. Adhesions and adhesiolysis: the role of laparoscopy. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2002;6(2):99-109.
102. Royds J, O'Riordan J, Eguare E, O'Riordain D, Neary P. Laparoscopic Surgery for Complicated Diverticular Disease: a single centre experience. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2011 Dec;4295(01):0-4.
103. Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, Luciano AA. Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertility and Sterility* 1990;53(6):1008-1011.
104. Maier DB, Nulsen JC, Klock A, Luciano AA. Laser laparoscopy versus laparotomy in lysis of pelvic adhesions. *The Journal of reproductive medicine* 1992;37(12):965-968.
105. Diamond MP, Daniell JF, Feste J, Surrey MW, McLaughlin DS, Friedman S, Vaughn WK, Martin DC. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertility and Sterility* 1987;47(5):864-866.

106. Sato Y, Ido K, Kumagai M, Isoda N, Hozumi M, Nagamine N, Ono K, Shibusawa H, Togashi K, Sugano K. Laparoscopic adhesiolysis for recurrent small bowel obstruction: long-term follow-up. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54(4):476-479.
107. Nezhat FR, Crystal R a, Nezhat CH, Nezhat CR. Laparoscopic adhesiolysis and relief of chronic pelvic pain. [Internet]. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2000;4(4):281-5.
108. Swolin K. 50 fertility operations. I. Literature and methods. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1967;46(2):234-250.
109. van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen ME, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel J. Glove powder promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth. *The British journal of surgery* 2001 Sep;88(9):1258-63.
110. Kamffer WJ, Jooste EV, Nel JT, De Wet JI. Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation. An appeal for the use of powder-free surgical gloves. *South African medical journal* 1992;81(3):158-159.
111. Dwivedi AJ, Kuwajerwala NK, Silva YJ, Tennenberg SD. Effects of surgical gloves on postoperative peritoneal adhesions and cytokine expression in a rat model. *American journal of surgery* 2004 Nov;188(5):491-4.
112. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstetrics and gynecology* 1987;70(2):225-228.
113. McDonald MN, Elkins TE, Wortham GF, Stovall TG, Ling FW, McNeeley SG. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *The Journal of surgical research* 1988;59(3):344-348.

114. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary? Obstetrical gynecological survey 1994;49(12):817-822.
115. Al-Took S, Platt R, Tulandi T. Adhesion-related small-bowel obstruction after gynecologic operations. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999;180(2 Pt 1):313-315.
116. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Jarrell JF, McInnes RA, Wrixon W, Simpson CW. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy in women with minimal and mild endometriosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991;162(2):790-791.
117. Whitfield RR, Stills HF, Huls HR, Crouch JM, Hurd WW. Effects of peritoneal closure and suture material on adhesion formation in a rabbit model. American journal of obstetrics and gynecology 2007 Dec;197(6):644.e1-5.
118. Dörr PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN, Veldhuizen RW, Rolland R. Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. European Journal Of Obstetrics Gynecology And Reproductive Biology 1990;37(3):287-291.
119. Montz FJ, Fowler JM, Wolff AJ, Lacey SM, Mohler M. The ability of recombinant tissue plasminogen activator to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in the dog model. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991;165(5 Pt 1):1539-1542.
120. Vipond MN, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Thompson JN, Dudley HA. Experimental adhesion prophylaxis with recombinant tissue plasminogen activator. Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England 1994;76(6):412-415.

121. Jackson JK, Skinner KC, Burgess L, Sun T, Hunter WL, Burt HM. Paclitaxel-loaded crosslinked hyaluronic acid films for the prevention of postsurgical adhesions. *Pharmaceutical Research* 2002;19(4):411-417.
122. Cashman J, Burt HM, Springate C, Gleave J, Jackson JK. Camptothecin-loaded films for the prevention of postsurgical adhesions. *Inflammation research official journal of the European Histamine Research Society et al* 2004;53(8):355-362.
123. Fukasawa M, Girgis W diZerega G, Fukasawa M, Girgis W, DiZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil* 1991;Sep-Oct;36(5):296-301.
124. Andrade-Gordon P, Strickland S. Interaction of heparin with plasminogen activators and plasminogen: effects on the activation of plasminogen. *Biochemistry* 1986;25(14):4033-4040.
125. Orita H, Campeau JD, Gale JA, Nakamura RM, diZerega GS. Differential secretion of plasminogen activator activity by postsurgical activated macrophages. *The Journal of surgical research* 1986;41(6):569-573.
126. Markwardt F, Klöcking HP. Heparin-induced release of plasminogen activator. *Haemostasis* 1977;6(6):370-374.
127. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Kaya E, Narin F, Oktem O. Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1998 May;78(1):109-12.
128. Arikan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakusak A, Uzun H, Kemik O, Daduk Y, Aydın S, Purisa S. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *American journal of surgery* 2005;189(2):155-160.

129. Sahin Y, Saglam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. 1994.
130. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Human reproduction (Oxford, England)* 1998 Jun;13(6):1486-9.
131. LeGrand EK, Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, Dizerega GS. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *Journal of investigative surgery the official journal of the Academy of Surgical Research* 2011;8(3):187-194.
132. AE. S. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynecol Endocrinol.* 2004;Jul;19(1)::51-5.
133. Beauchamp PJ, Quigley MM, Held B. Evaluation of progestogens for postoperative adhesion prevention. *Fertility and Sterility* 1984;42(4):538-542.
134. Nayel SA, El Habashy MA, Banna NE, Sehrawy SA. Effect of medroxyprogesterone acetate on peritoneal adhesion. *AsiaOceania journal of obstetrics and gynaecology AFOG* 1988;14(1):27-29.
135. Sağol S, Ozşener S, Dinçer O, Yilmaz H, Karadadas N. The effect of medroxyprogesterone acetate and heparin in the prevention of postsurgical adhesion formation in the rat uterine model. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 1999;25(4):287-293.
136. Montanino-Oliva M, Metzger DA, Luciano AA. Use of medroxyprogesterone acetate in the prevention of postoperative adhesions. *Fertility and Sterility* 1996;65(3):650-654.

137. Bozkurt S, Yuzbasioglu MF, Bulbuloglu E, Gul M KI. Prevention of postoperative peritoneal adhesions by administration of estrogen. *J Invest Surg.* 2009;Jul-Aug;22:263-7.
138. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensu SS, Vural S, Gezen CF, Cincin TG, Olcay E. The Effectiveness of Systemic Antibiotics in Preventing Postoperative , Intraabdominal Adhesions in an Animal Model. *Journal of Surgical Research* 2001;55:52-55.
139. Tarhan OR, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2006 Jul;209(3):249-55.
140. Mendes JB, Campos PP, Rocha MA, Andrade SP. Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis , inflammation , and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice. *Life Sciences* 2009;84(15-16):537-543.
141. Lin S-L, Chen Y-M, Chien C-T, Chiang W-C, Tsai C-C, Tsai T-J. Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *Journal of The American Society Of Nephrology* 2002;13(12):2916-2929.
142. Hung K-Y, Huang J-W, Chen C-T, Lee P-H, Tsai T-J. Pentoxifylline modulates intracellular signalling of TGF-beta in cultured human peritoneal mesothelial cells: implications for prevention of encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18(4):670-676.
143. Akkuş A, Gülmen M, Cevik A, Bildik N, Sad O, Oztürk E, Barışık NO. Effect of peritoneal lavage with taurolidine on primary colonic anastomosis in a rat model of secondary peritonitis. *Surgery today* 2006 Jan;36(5):436-40.[cited 2012 Jan 21]

144. Braumann C, Ordemann J, Kilian M, Wenger FA, Jacobi CA. Local and systemic chemotherapy with taurolidine and taurolidine/heparin in colon cancer-bearing rats undergoing laparotomy. *Clinical experimental metastasis* 2003;20(5):387-394.
145. Jacobi CA, Wildbrett P, Volk T, Müller JM. Influence of different gases and intraperitoneal instillation of antiadherent or cytotoxic agents on peritoneal tumor cell growth and implantation with laparoscopic surgery in a rat model. *Surgical Endoscopy* 1999;13(10):1021-1025.
146. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertility and Sterility* 1992;57(1):199-201.
147. Tulandi T. Transient edema after intraperitoneal instillation of 32% dextran 70. A report of five cases. *The Journal of reproductive medicine* 1987;32(6):472-474.
148. Weinans MJ, Kauer FM, Klompaker IJ, Wijma J. Transient liver function disturbances after the intraperitoneal use of 32% dextran 70 as adhesion prophylaxis in infertility surgery. *Fertility and Sterility* 1990;53(1):159-161.
149. DeCherney AH, DiZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *The Surgical clinics of North America* 1997;77(3):671-688.
150. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA, Van Goor H. Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Archives of surgery* 1999;134(9):997-1001.
151. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. 1998.

152. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y, Goldberg EP. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *The Journal of surgical research* 1995;59(6):644-652.
153. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Digestive surgery* 2001 Jan;18(4):260-73.
154. Saravelos HG, Li TC. Physical barriers in adhesion prevention. *The Journal of reproductive medicine* 1996;41(1):42-51.
155. Haney AF, Doty E. Expanded-polytetrafluoroethylene but not oxidized regenerated cellulose prevents adhesion formation and reformation in a mouse uterine horn model of surgical injury. *Fertility and Sterility* 1993;60(3):550-558.
156. Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *The European journal of surgery Supplement Acta chirurgica Supplement* 1997;(577):40-48.
157. Tarhan ÖR, Eroglu A, Çetin R, İnce A, Bülbül M AA. Effects of seprafilm on peritoneal fibrinolytic system. *Fibrinolysis* 2005;690-692.
158. Ege T, Eskiocak S, Edis M, Duran E. The role of N-acetylcysteine in lower extremity ischemia/reperfusion. *The Journal of cardiovascular surgery* 2006;47(5):563-568.
159. Kabali B, Girgin S, Gedik E, Ozturk H, Kale E, Buyukbayram H. N-acetylcysteine prevents deleterious effects of ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomosis in rats. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes* 2009;43(1):8-12.

160. Balansky R, Ganchev G, Iltcheva M, Steele VE, De Flora S. Prenatal N-acetylcysteine prevents cigarette smoke-induced lung cancer in neonatal mice. *Carcinogenesis* 2009;30(8):1398-1401.
161. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. NIH Public Access. October 2009;390(3):191-214.
162. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology* 2009 Mar;7(1):65-74.
163. Heydrick SJ, Reed KL, Cohen PA, Aarons CB, Gower AC, Becker JM, Stucchi AF. Intraperitoneal administration of methylene blue attenuates oxidative stress, increases peritoneal fibrinolysis, and inhibits intraabdominal adhesion formation. *The Journal of surgical research* 2007;143(2):311-319.
164. Rijhwani A, Sen S, Gunasekaran S, Ponnaiya J, Balasubramanian KA, Mammen KE. Allopurinol reduces the severity of peritoneal adhesions in mice. *Journal of Pediatric Surgery* 1995;30(4):533-537.
165. Hatipoğlu A, Türkyılmaz Z, Mert S. The Effects of Melatonin on Postoperative Intraabdominal Adhesion Formation. *Yonsei Medical Journal* 2007;48(4):659-664.
166. Reed KL, Heydrick SJ, Aarons CB, Prushik S, Gower AC, Stucchi AF, Becker JM. A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intra-abdominal adhesion formation decreases oxidative stress in the peritoneum. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2007;293(3):G544-G551.
167. Maksimchik YZ, Lapshina EA, Sudnikovich EY, Zabrodskaya SV, Zavodnik IB. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine against acute carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats. *Liver* 2008;(August 2006):11-18.

168. Pereira-Filho G, Ferreira C, Schwengber A, Marroni C, Zettler C MN. Role of N-acetylcysteine on fibrosis and oxidative stress in cirrhotic rats. *Arq Gastroenterol.* 2008;Apr-Jun;45:156-62.
169. Ozçelik B, Serin IS, Basbug M, Uludag S, Narin F, Tayyar M. Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. *Human reproduction Oxford England* 2003;18(8):1703-1706.
170. 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. *The Journal of reproductive medicine* 1987;32(1):17-20.
171. Chu DI, Lim R, Heydrick S, Gainsbury ML. N-acetyl- L -cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses. *Surgery* 2011;149(6):801-812
172. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *The Journal of reproductive medicine* 1996;41(1):35-41.
173. Buckman RF, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *The Journal of surgical research* 1976;21(2):67-76.
174. De Vries Reilingh TS, van Goor H, Koppe MJ, Bodegom ME HT, RP. B. Interposition of polyglactin mesh does not prevent adhesion formation between viscera and polypropylene mesh. *J Surg Res.* 2007 Jun 1;140(1):27-30.
175. Adibelli MA, Ozcan AH, Kismet K, Erel S, Kilicoglu B, Gollu A AM. Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intra-abdominal adhesions? *Acta Chir Belg.* 2006 Sep-Oct;106(5):578-80.

176. Zhang ZL, Xu SW ZX. Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 28;12(28):4572-7.
177. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M Mİ. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;
178. Kement M, Censur Z, Oncel M, Buyukokuroglu ME GF. Heparin for adhesion prevention: comparison of three different dosages with Seprafilm in a murine model. *Int J Surg*. 2011;9(3) Epub :225-8.
179. Tayyar M, Turan R AD. The use of amniotic membrane plus heparin to prevent postoperative adhesions in the rabbit. *Tokai J Exp Clin Med*. 1993 Jun;18(1-2):57-60.
180. Sahin Y. SA. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:70.
181. Bahadir I, Oncel M, Kement M SY. 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;Dec;50(12):2209-14.
182. Lehman EP, Boys F. The prevention of peritoneal adhesions with heparin: an experimental study. *Ann Surg*. 1940 Mar;111(3):427-35.
183. Jansen RP. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;Feb;166(2):154-60.
184. Pata O, Yazici G, Apa DD, Tok E, Oz U, Kaplanoğlu M, Aban M, Dilek S. The effect of inducible nitric oxide synthase on postoperative adhesion formation in rats.

European Journal Of Obstetrics Gynecology And Reproductive Biology
2004;117(1):64-69.