

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN
ÖNLENMESİNDE BAL VE KARBOKSİMETİLSELÜLOZ
(SEPRAFİLM) KULLANIMININ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif EMRE

TEZİ DANIŞMANI
Prof. Dr. Çağatay ÇİFTER

ANKARA-2007

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR	IV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
PERİTONUN YAPISI VE İYİLEŞMESİ	6
PERİTONUN MAKROSKOPİK YAPISI	7
PERİTONUN MİKROSKOPİK YAPISI	9
PERİTONUN FİZYOLOJİSİ	10
PERİTONUN İYİLEŞMESİ	11
ADEZYON OLUŞUM MEKANİZMASI	14
YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER	20
Cerrahi Stratejiler	21
Farmakolojik Stratejiler	21
Fiziksel Bariyerler	23
ÇALIŞMADA KULLANILAN MEKANİK BARİYERLER	25
1.BAL	25
2.SEPRAFİLM	33
3.MATERYAL VE METOD	35
PROSEDÜR VE GRUPLAMA	37
İNTRAABDOMİNAL ADEZYON SKORLAMASI	42
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	44
4.BULGULAR	46
MAKROSKOPİK ADEZYON SKORU AÇISINDAN BULGULAR	47

İNFLAMASYON SKORU AÇISINDAN BULGULAR	50
FİBROZİS SKORU AÇISINDAN BULGULAR	56
6.TARTIŞMA VE SONUÇ	59
7.ÖZET	68
8.KAYNAKLAR	70

ÖNSÖZ

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında,bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkıları olan,her konuda destekve yardımlarını gördüğüm mesleklerinde samimiyet içtenliklerine haz duyduğum başarılarına imrendiğim, sayın hocalarım; Prof.Dr.Mustafa Şare, Prof.Dr.Erhan Onuk, Prof.Dr.Atilla Engin, Prof.Dr.Ertan Tatlıcıoğlu, Prof.Dr.Mehmet Oğuz, Prof.Dr.Şekip Kantarcı, Prof.Dr.Erdal Yılmaz, Prof.Dr.Orhan Bayram, Prof.Dr.Zafer Ferahköşe, Prof.Dr.Şükrü Bozkurt, Prof.Dr.Emin Ersoy, Prof.Dr.Nusret Akyürek, Prof.Dr.Ömer Şakrak, Prof.Dr.Bülent Aytaç, Prof.Dr.Ercüment Tekin, Prof.Dr.Bülent Menteş, Prof.Dr.Ferit Taneri, Prof.Dr.Ekmel Tezel, Doç.Dr.Aydın Dalgıç, Doç.Dr.Ziya Anadol, Doç.Dr.Abdülkadir Bedirli Öğretim Gör.Osman Yüksel, Öğretim Gör.Bülent Salman, Öğretim Gör.Mustafa Kerem, Öğretim Gör.Sezai Leventoglu'na teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam süresince bana yön veren tez hocam Prof.Dr.Çağatay Çifter'e ve yine çalışmam süresince benden yardımlarını esirgemeyen sevgili ağabeyim Öğretim Gör.Murat Akın ve Öğretim Gör.İpek Işık Gönül'e teşekkürü borç bilirim.

Yine uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başasistanlarım Uğur Emre, Otay İrkörücü, Kenan Yusufzade, Seda Bozkurt, İlker Pala, Hande Demir, Ayça Gültekin, Bahadır Ege, Tolga Şahin, Melike Karen'e ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum eşkıdemlilerim Hasan Bostancı, Cem Azılı, Tugan Tezcaner ile diğer asistan arkadaşlarıma, genel cerrahi servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire ve personeline asistanlığım süresince göstermiş oldukları anlayış ve hoşgörülerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzun süren tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme, tüm hayatım boyunca bana

maddi manevi destek olan ve rehberlik eden sevgili ağabeyim Doç.Dr. İsmet Emre'ye ve sevgili eşim Rabia Emre'ye teşekkür ederken, yeterince kendisiyle ilgilenemediğim kızım Elif Beyza Emre'den de özür dilerim.

KISALTMALAR

ACE	: Angitensin Converting Enzim
DPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
G.Ü.T.F	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
H&E	: Hematoksilen Eozin
İL-10	: İnterlökin 10
İÜ	: İnternational Ünite
LT B4	: Lökotrien B4
NaCl	: Sodyum Klorür
N	: Azot
O	: Oksijen
PAA	: Plazminojen Aktivatör Aktivitesi
PGE2	: Prostoglandin E2
SPSS	: Statistical Package For Sicienses
TGF-B	: Transforming Growht Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal operasyonlar sonrası oluşan adezyonlar farklı disiplinlerden cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir. Cerrahide birçok yeni yaklaşım ve gelişime rağmen ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarının önlenmesi için halen etkin bir yöntem bulunmamaktadır. Adezyonlar karın ameliyatlarına ve inflamatuvar değişikliklere ikincil olabildiği gibi nadiren de olsa konjenital olabilmektedir. İntraabdominal operasyon geçiren hastalarda oluşan adezyonların bazı serilerde %90'larla bazı serilerde %60'larla ifade edildiği, ortalama %64-97 arasında değiştiği, açık cerrahi girişimler sonrası bu oranın laparoskopik girişimlere oranla arttığı görülmüştür (1,33).

Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir çalışmada, daha önce bir kez karın içi operasyon geçirmiş olguların %67'sinde, birden fazla operasyon geçirilmiş olguların ise %93'ünde adezyona rastlandığı bildirilmiştir (82).

Farklı çalışmalarda karın içi cerrahi girişimlerle adezyon oluşumu arasındaki doğrudan ilişki ortaya konmuş ve günümüzde intestinal obstrüksiyonun en önemli nedeninin önceden geçirilmiş ameliyatlara bağlı adezyonlar olduğu belirtilmiştir (72,90).

Yine kadın infertilitesinin de %30'undan karın içi yapışıklıklar sorumlu tutulmaktadır. Adezyon gelişmesi, rekonstruktif pelvik cerrahide başarısızlığın önde gelen bir nedenidir. Kadınlarda görülen kronik pelvik ağrıların da önemli bir kısmının adezyonlara bağlı olabileceği görüşü birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (44,79,85).

Postoperatif adezyonlar, cerrahlar için reoperasyon durumlarında; karın içine ulaşma süresini artırması, abdominal kavitenin eksplorasyonunu zorlaştırması ve abdominal organların yaralanma riskini arttırması nedeni ile de önemli bir sorundur. Adezyon oluşumu ve komplikasyonlarının tedavisinin ABD'de 1998 yılındaki maliyeti 1.6 milyar dolardır. Adezyonlara bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik yalnız A.B.D'de yılda 400.000 adezyolizis operasyonu uygulanmaktadır (18,47,64).

Bu nedenle adezyon oluşumunu azaltmak amacıyla bir çok deneysel çalışma yapılmış, adezyon önleyici olabileceği düşünülen farklı maddeler kullanılmıştır. Aprotinin/metilen mavisi(33), heparin/hiperbarik oksijen(3), standart heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin/defibrotide(86), doku plazminojen aktivatörleri(15), sodyum karboksimetilsellüloz/düşük molekül ağırlıklı heparin(79), hyaluronik asid hydrogels(85), interceed, amnion membranı, surgicel, goreteks cerrahi membran(4), fibrin glue, dekstran, hyaluronik asid-cellulose(44), ferrik hyaluronat gel(17), bal(6,28,38,43), L-

Arginin(10), Vasküler endotelyal büyüme faktörü(4), flavonoid(1,87), metalloproteinase-9/transformik growth faktör beta(14), karbondioksit(59), oktreotid(32), kimaz inhibitörleri(62), ACE inhibitörleri(9), kalsiyum kanal blokörleri(4), pentoksifilin, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(4), steroidler(4), antihistaminikler(4), vitamin A ve fosfolipidlerin etkinlikleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır (15).

Sonuç olarak; bugün hiçbir ajanın adezyon önlemede kesin ve tam etkili olduğu ispatlanamamıştır.

Bu çalışmadaki amaç; geçmişte de yara iyileşmesinde güvenle kullanılan bir ajan olan balın adezyonu önleyici etkisini araştırmaktır. Bal; steril olup, bakterilerin birçoğunun çoğalmasını önler. Bu çalışmada balın düşük pH'sı, hipertonisitesi, yara iyileşmesindeki iyileştirici özelliği ve fiziksel özellikleri açısından yara iyileşmesi sonrası oluşan postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde etkili olup olmadığının araştırılması ve halen bariyer etkisi nedeniyle klinikte kullanımı olan karboksimetilselüloz membran (seprafilm) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Karın içi ameliyatlardan sonra komplikasyon olarak adezyonların oluşumu uzun süreden beri bilinmektedir. Karın ameliyatı geçirmiş hastaların postmortem incelemelerinde %67 oranında adezyona rastlanmaktadır. Birden fazla karın içi operasyon geçirenlerde %93 oranında, daha önce karın içi ameliyat geçirmemiş olan hastalarda ise %28 oranında intraabdominal adezyona rastlanmıştır. Ve bunların çoğunda geçirilmiş bir intraabdominal enfeksiyon hikayesi vardır. Günümüzde antibiyotik profilaksisine bağlı intraabdominal enfeksiyon oranında azalış adezyon oluşumunda kısmi bir azalma sağlamıştır (82).

Postoperatif intraperitoneal adezyonların gelişiminin engellenmesi ya da istenmeyen etkilerinin azaltılması için antibiyotik profilaksisine önem verilmesi adezyon oluşumunu azaltırken, cerrahi prosedürlerin ve reoperasyonların sıklığının giderek artışının neticesinde adezyon ve buna bağlı komplikasyon oranları değişmemektedir (33).

Adezyonlar , özellikle intestinal obstrüksiyonların neden olduğu morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahların, kronik pelvik ağrılar ve infertilite nedeniyle de jinekologların karşısına sorun olarak çıkmaktadır (49).

Tüm karın ameliyatlarının %90'dan fazlasının adezyona neden olduğu tahmin edilmektedir (57-58). Cerrahi nedenlerle hastaneye başvuran hastaların %1-3'ünde adeziv obstrüksiyon tespit edilmektedir ve bunlar cerrahi departmanlarda yapılan laparatomilerin %1'ini oluşturmaktadır (56).

İngiltere'de her yıl cerrahlar tarafından yapılan intraabdominal adezyonlara bağlı problemlerden dolayı 12000 ile 14000 kadar hasta tedavi edilmektedir (74). İrlanda'dan tek merkezli prostpektif bir çalışmada intraabdominal adezyonların yol açtığı problemler nedeniyle hastaneye başvuran 59 hasta için 720.000 US doları harcandığı bildirilmektedir (45). İskoç Ulusal Sağlık Servisi'nin verilerine göre 1986 yılında açık abdominal veya pelvik cerrahiye giden hastalar 10 yıl izlenmiştir. Hastaların %5,7'si hastaneye tekrar adezyonların yarattığı problemler nedeniyle başvurmuştur. Bunların büyük çoğunluğu ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilmiştir (23). Benzer bir çalışma 1994 yılı içinde yapılmıştır ve bu oran %5,6 olarak bulunmuştur. Her iki çalışma arasında belirgin bir fark tespit edilememiştir. Yalnız son on yılda laparoskopik ameliyatların rutine girmiş olması unutulmamalıdır. Yıllar ilerledikçe artan laparoskopik ameliyatlara rağmen adezyon nedeniyle doktora başvuran hasta yüzdesinde beklenen azalma olmamıştır.

Karın alt kadrana yapılan cerrahi girişimler adeziv ince barsak obstrüksiyonu yaratma açısından daha ön plana çıkmaktadır. Bunun nedeni belki

de cerrahi diseksiyon esnasında daha geniş bir peritoneal alanın yaralanmasıdır (56,58).

Birçok çalışmada; ilk operasyon ile adezyona bağlı obstrüksiyon gelişmesi arasındaki süre benzerdir. Adezyona bağlı operasyon sonrası ince barsak obstrüksiyon riski literatürde raporlanmış ilk 3 yıl içinde %8,7 ile %53 arasında tespit edilmiştir (26).

İntraabdominal adezyon oluşumundaki preoperatif risk faktörleri ; yaş, cinsiyet, fiziksel performans, yapılmış olan cerrahi girişim sayısı, cerrahi girişimin yapılacağı alan, girişimin yapılacağı intestinal segment (foregut , midgut, hindgut) ve diğer abdominal organlarla beraber genital trakta yönelik eşzamanlı girişimler olarak belirlenmiştir. Bu 7 risk faktöründen 2 ve üzerinde risk faktörünün hastada bulunması postoperatif komplikasyon oranını artırır (26).

PERİTONUN YAPISI VE İYİLEŞMESİ

Mezotel: Peritonun toplam alanı yaklaşık 1.8 m²'dir. Tek tabaka mezotelyal hücrelerden oluşmuştur. Altında destekleyici tabaka olarak oldukça vaskülarize gevşek bağ dokusu bulunur. Mezotelyal hücreler mikrovilluslar

bulundururlar, bunlar mezotelyal hücrelerin yüzey alanını büyük ölçüde artırır. Mikrovillusların dansitesi, tüm periton kavitesi boyunca farklılık gösterir. Mezotelyal hücre metabolizmasındaki değişiklikler ve hücre şişmesi, bu hücre tabakası boyunca oluşan difüzyonu etkileyebilir.

Mezotelyal hücreler kubik ve yassı hücreler olmak üzere iki tiptir. bunlardan komşu kubik hücreler arasında yarıklar vardır, peritonitte bu yarıklar arasındaki çap artar. Mezotelyal hücrelerin altında gevşek kollojen fibrillerden oluşan bir bazal membran vardır; bu membran küçük moleküllerin difüzyonuna az bir direnç gösterir. Bazal membranın üzerini örttüğü bağ dokusu içerisinde kollojen ve diğer bağ dokusu proteinleri, elastik fibriller, fibroblastlar, yağ hücreleri, mast hücreleri, endotelyal hücreler, eozinofiller, makrofajlar ve lenfositler bulunur. Kapillerler peritoneal dökseyici tabaka içerisinde dallanırlar ve daha küçük dallara ayrılırlar. Ayrıca zengin bir lenfatik ağı mevcuttur(83).

Periton sıvısı; periton serozasından salgılanır, lenfatik sıvının özelliklerine sahiptir. Diyafragmatik lenfatik kanallar, periton sıvısının torasik kanal boyunca venöz dolaşıma girişı için pasaj sağlar.

PERİTONUN MAKROSKOPİK YAPISI

Periton kavitesi; mezotelyal seröz membran tarafından sınırlanan potansiyel boşluktur. Periton abdominopelvik duvarı dökseyen ve karın içi

organları saran seröz bir membrandır. Yukarıda diyafragmadan aşağıda, en kaudal kısmında, pelvise kadar uzanır. Periton kavitesi ön tarafta, ön abdominal kasların arka yüzüyle sınırlanmıştır. Arkada ise peritoneal döşeme; aorta, vena cava, üreterler ve böbrekleri de içine alan retroperitoneal organları yüzeyel olarak örter. Anterior ve posterior periton tabakalarının tümüne pariyetal periton denir. Karın ön, arka ve yan duvarlarını, diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplar. Karın içi organların ve mezenterlerin yüzeylerini kaplayan peritona visseral periton denir. Barsakları örten periton barsakların serozasıdır (42).

Peritonun genişliği vücut yüzeyine eşittir. Peritoneal kavitede yaklaşık 50 cc transüda karakterinde sıvı vardır. Periton sıvısının dansitesi 1010, protein konsantrasyonu 3 gr/dl'den az ve lökosit miktarı $3000/\text{mm}^3$ 'den azdır. Bu sıvı peritonun normal kaydırıcı fonksiyonuna yardımcıdır ve kompleman aracılıklı antibakteriyel aktivitesi ve fibrinojensiz pıhtı oluşturma yeteneği vardır. Peritoneal akış yönü pelvis tabanından ağırlıklı olarak diafragmanın alt yüzünde yer alan lenfatiklere doğrudur (11,61).

Pariyetal periton, visseral peritondan daha kalındır. Peritoneal döşeme içerisinde yoğun bir şekilde incelerek dallanan, zengin bir kapiller ağa sahiptir. Bu damarsal destek pariyetal peritonun daha derin yapılardan, viabilitesi değişmeden kolaylıkla serbestleştirilmesini sağlar (42).

PERİTONUN MİKROSKOPİK YAPISI

Periton bir bazal membran üzerine yerleşmiş tek tabaka mezotelyal hücrelerden oluşmuştur. Bazal membranın altında ise iyi vaskülarize bağ dokusu vardır. Mezotelyum kubik hücreler ve basit squamöz hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. Fibroelastik dokudan oluşan ve ince bir tabaka olan bazal membran 400–700 Å olup fibroblastları, histiyositleri, mast hücrelerini ve lenfositleri içerir (11,61). Mikroskopik düzeyde periton hücrelerinin çekirdek morfolojisi; stoplazmalarında bol miktarda granüler endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş bir golgi cisimciğine sahip olması peritonun en önemli fonksiyonlarından biri olan sekresyon yeteneğine işaret etmektedir. Sekrete edilen sıvının temel yapısını fosfolipitler oluşturmaktadır. Diğer komponentler albumin, globulin, kolesterol, asit fosfataz, lipoproteinler, B glukronidaz ve hyaluronik asitten oluşmaktadır. Yapısında bulunan fosfolipitlerin başlıcaları fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipitler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrattırlar. Ameliyathane lambalarının lipid peroksidasyonu yoluyla fosfolipitleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem esnasında serozal yüzeylerin kurumasıyla daha da hızlanır (27,30,31).

PERİTONUN FİZYOLOJİSİ

Periton tek kat halinde mezotelyal hücrelerin örttüğü, vasküler yapıdan zengin, kollojen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren konnektif doku tabakasından oluşur. Erişkin insanlarda peritonun ortalama yüzeyi $1,8 \text{ m}^2$ 'dir. İnflamatuvar olaylar sonucunda (diffüz peritonit), periton kalınlığında 1 mm'lik bir artış yaklaşık 1.8 litre sıvının birikimi ile sonuçlanır (42). Peritonun yaklaşık 1 m^2 'lik kısmı su, elektrolitler ve makromoleküllere karşı pasif, yarı geçirgen bir zar gibi davranır. Sıvıların peritoneal kavite ile plazma arasındaki geçişi iki yönlüdür. Küçük moleküller peritondan difüzyonla geçer. Transport daha çok pasif olmakla beraber aktif transportta vardır (70). Normal şartlarda periton içerisinde 50 ml'den az, protein içeriği ve yoğunluğu düşük olan, mm^3 'te 3000'in altında hücre içeren, peritoneal kavitede dinamik olarak dolaşan sıvı bulunur (5,19). İzoosmolar sıvılar 30–40 ml/saat hızla peritoneal kaviteden absorbe olurlar. Bu absorpsiyon hızı gravitasyon (postür), peritoneal sıvının tonisitesi gibi faktörler tarafından etkilenir (75).

Peritoneal emilim peritoneal kan akımından pek etkilenmez ise de intraabdominal basınçta artma, ısı artışı, dehidratasyon, şok, portal hipertansiyon emilimi artırır (70). Travma veya peritonit sonrası mezotelyal tabakadaki mast hücrelerinden histamin ve diğer vazoaktif aminler salınarak vasküler permeabilite artışına neden olur. Bu da periton boşluğuna proteinden

zengin plazma, fibrinojen, tromboplastin ve doku plazminojeni aktive edici faktörlerin salınımına yol açar. Periton iritasyonundan sonra adezyon oluşumundan sorumlu tutulan fibrinojenin fibrine dönüşümünde özellikle doku plazminojen aktivatörünün önemi büyüktür (52,81).

PERİTONUN İYİLEŞMESİ

Peritoneal kavitedeki herhangi bir inflamatuvar olay, lokal peritoneal iritasyon ve mezotel hücrelerin kaybıyla sonuçlanır. Mezotelyal döşemedeki defektin, muhtemelen komşu mezotelyal döşeyici hücrelerin ‘metastazı’ ile tamir edildiği düşünülmektedir. Göç eden mezotelyal hücrelerin kaynağı bilinmemektedir. Ancak olası üç kaynak öne sürülmüştür. Birincisi mezotelyal hücrelerle yer değiştiren submezotelyal kök hücreleri, ikincisi periton sıvısı içindeki monosit ve makrofajların mezotelyal hücrelere farklılaşması, üçüncüsü ise yara kenarlarındaki ya da periton sıvısı içindeki sağlam mezotelyal hücrelerin çoğalmasındır (83). Peritoneal defektler her yerde eş zamanlı olarak iyileşir. Büyük bir peritoneal defekt, küçük bir defekt ile aynı zamanda iyileşir.

Rat peritonunun normal iyileşmesinin belirlendiği çalışmalarda aşağıdaki gelişmeler meydana gelmektedir:

Doku hasarını takiben 12. saatte fibrin içcikleri içinde çok sayıda polimorf nüveli lökosit belirlenmiştir. 2. gün yara yüzeyi fibrin iskeletiyle

desteklenen tek tabaka makrofaj buna ek olarak ilkel mezenkim hücreleri ve küçük mezotel hücre kümeleri ile örtülmüştür. 3. gün ilkel mezenkimal hücre sayısı artar. 4. gün birbirleriyle temas haline geçerler. 5. gün yara tek tabaka mezenkim hücreleriyle kaplıdır. Bazal membran ise 7. gün parçalı iken 8. gün sürekli bir tabaka halini alır. Periton yaralanma gerçekleşikten hemen sonra hızla iyileşmeye başlar. Hayvan modellerindeki gözlemler peritoneal iyileşme hızının peritoneal yaranın büyüklüğünden bağımsız olduğunu göstermektedir (65,66).

Normal koşullar altında sağlam mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörü salgılayarak peritoneal boşluk içerisinde fibrinolitik aktivite gösterirler. Mezotelyal hücre hasarı ve aktif inflamasyon olduğunda plazminojen aktivatör kaybına bağlı olarak lokal fibrinolitik aktivite suprese olur (36,68).

Peritoneal iyileşmenin hızı peritoneal yaranın büyüklüğü ile ilişkisizdir. İnsanlarda da hayvan deneylerinde olduğu gibi remezotelizasyon tüm peritoneal yara boyunca simultane olarak başlar. 3 gün içerisinde konnektif doku hücreleri yarayı sarar. 5. günden sonra submezotelyal kök hücrelerinden köken alan mezotelyal hücreler arasında tam bir devamlılık oluşur. 8. gün bazal membranın devamlılığının sağlanması ile peritoneal yara tamamen kapanmış olur (67).

Periton iyileşme peryodu dört basamak halinde özetlenebilir:

I-Peritoneal zedelenme özellikle, sekresyonu artan prostaglandin E_2 ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinin artışına yol açar.

II-Damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine seroanginöz, proteinden zengin bir eksuda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşır. Oluşan fibrinöz yapı zedelenme bölgesine yapışarak inflamatuvar hücrelerce infiltre edilir.

III-Normal iyileşme olacaksa bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri absorbe edilir. Bu absorpsiyon mekanizması mezoteliyal ve submezoteliyal vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. PAA inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve 8. günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

IV-Peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezotelyal hücre ile örtülmüş olur. İyileşme süreci tüm defekt boyunca multifokal olarak oluşur (29,40).

ADEZYON OLUŞUM MEKANİZMASI

Peritoneal adezyonların oluşum mekanizması arasında; intakt peritonun mekanik, kimyasal, termal ajanlarla zedelenmesi, ve ameliyat eldivenlerden dökülen pudra gibi yabancı cisimler, enfeksiyon gibi faktörler tarafından etkilenmesi ve iskemi bulunmaktadır.

Peritoneal mezotelyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki konnektif dokuya zarar verici etki yapar ve burayı peritoneal sıvı ile temaslı hale getirir. Bu yaralanmalar esnasında inflamatuvar bir cevap meydana gelir. Hiperemi, sıvı eksüdasyonu, lökositlerin ve plateletlerin peritoneal kaviteye göçü başlar. Bu durum peritoneal sıvıda LTB4 ve PGE2 seviyesinin artması ve plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) inhibisyonu ile sonuçlanır. LTB4 ve PGE2 adezyogenezi stimüle ederken PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır. Sonuçta denge; adezyon oluşması lehine değişir.

Peritoneal yaralanma aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olan fibrin oluşması ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Degradasyon gerçekleşirse rejenerasyon adezyonsuz olarak mezotelyal hücrelerce tamamlanır. Eğer fibrin yıkımı yeterli olmaz ise bu fibrin adezyon oluşumu için gerekli matriksi sağlar. Fibrin üretimi fazla ise peritoneal plazminin fibrin yıkma kapasitesi aşılmış olacağından fibröz matriks oluşur.

Fibrinöz eksüdatın çözülmesinde yetersiz kalınırsa fibrinöz adezyonlar ilerleyerek fibröz ağ örtüsüne dönüşür. Fibrösitlerin göçü ve kollojen birikimiyle bu fibrin örtüsü büyüyerek kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz adezyonlara dönüşür ve bu adezyonlar kalıcıdır.

Ameliyat esnasında karın içi organlarda meydana gelen doku hasarı, kaba ve kötü cerrahi teknik, vasküler zedelenme ve doku iskemisi, peritoneal ve serozal yüzeylerin tamiri, peritoneal kavitede kan varlığı, yabancı cisimler adezyon riskini arttıran faktörler olarak değerlendirilmektedir.

Deneysel oluşturulan yaralanmalarda fibrinolitik aktivite yaralanmadan en az üç gün sonra, mezotelyal bütünlüğün sağlanmasından önce bulunmuştur. Yaralanmadan sekiz gün sonra fibrinolitik aktivite normal değerlerinden daha yüksek düzeylere ulaşır. Hipoksi ile birlikte fibroblastlar tarafından fibröz adezyonlar oluşturulur ve anjiyogenez ve kollajen sentezi için bir stimülasyon oluşur. Tam olarak gelişen fibröz adezyonlar peritoneal yaralanmadan 10 gün sonra görülür ve iki ile üç haftada maksimum düzeye erişir. Bu akut bir olaydan sonra iki ile dört hafta içinde reoperasyonun zorluğunu açıklamaktadır. Zamanla fibröz adezyonlarda remodelling oluşur ve genellikle ilerleyici olarak fibröz adezyonlarda bir zayıflama oluşur. Komplikasyon olarak enterokütanöz fistül gibi intraabdominal kontaminasyon olan hastalarda, eğer ameliyat 10 ile 120 gün arasında yapılacak olursa mortalite

% 20 oranında, eğer 10 günden önce ya da 120 günden sonra yapılırsa mortalite %10 oranında görülmektedir (77).

Adezyon oluşum patofizyolojisi daha çok karın içinde oluşan yapışıklıklar için araştırılmış olmasına rağmen bütün cerrahi yapışıklıkların aynı patofizyolojik olaylar sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Yara iyileşmesinde önemli rolü olan fibrinin yıkımı yapımıyla birlikte ilerler. Enzimatik çözünmeyle gerçekleşen yıkım lokal salınan fibrinolitik faktörlerin etkisiyle oluşur ve yaralanmayı takip eden günlerde yapışıklık gelişmeden süreci normale çevirir. Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma fibrinolitik aktiviteyi azaltır ve dolayısıyla yapışıklık görülme olasılığı artar. Bu uyarılar doku plazminojen aktivatör (DPA) düzeyini azaltmakta ve DPA etkisini ortadan kaldıran plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) tip1 ile tip2'nin düzeylerini arttırmaktadır. Böylelikle fibrozis gelişmekte ve fibroblast hücre yoğunluğu artmaktadır (69,80).

Peritoneal yüzeyde oluşturulan travma sonrası fibrin birikimi 12 saat içinde ortaya çıkar. Yeni mesotelyal hücreler başlangıç yaralanmadan 2–3 gün sonra gelişmeye başlar. Peritonun devamlılığı 7 ila 9 gün içinde normal olarak tamamlanır (21).

Postoperatif yapışıklılar periton ya da serozanın yaralanması ve mast hücrelerinin aktivasyonu, histamin ve vazoaktif kininlerin salınımı sonucu oluşurlar. Bu maddeler sonucunda kapiller permeabilite artar ve seröanjinoz vasıfta sıvı birikimi olur. Bu sıvı absorbe edilmediği zaman komşu organlar arasında ya da peritoneal yüzey ile organlar arasında fibröz köprüler oluşur (39).

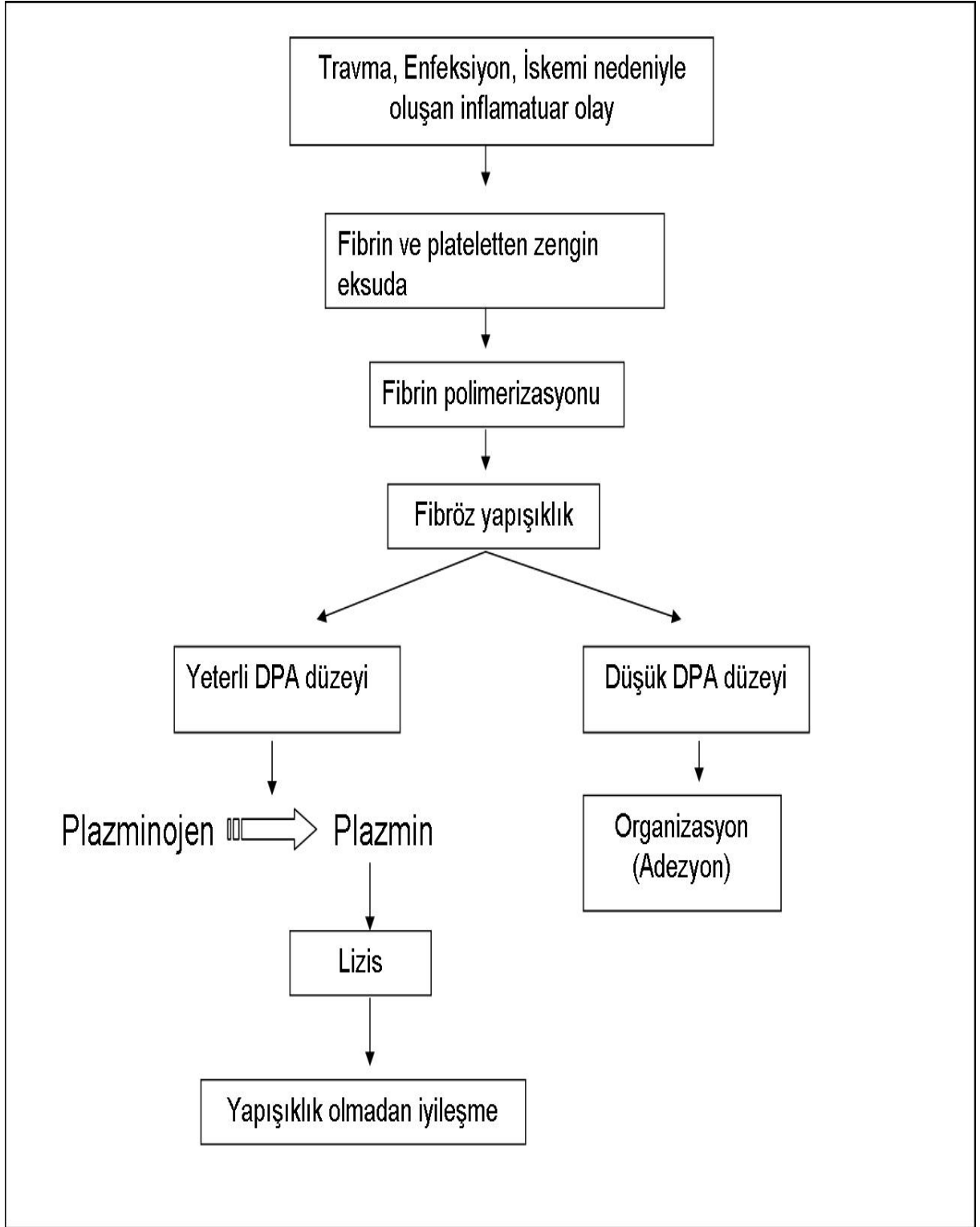
Laparoskopik total ekstraperitoneal yaklaşım ile peritonun karın duvarından diseksiyonu da intraabdominal adezyonlara neden olmaktadır. Adezyon oluşumu periton dokusunun kanlanması bozulması sonucu oluşan iskemi, inflamasyon ve baskılanmış peritoneal fibrinolitik aktivite ile açıklanabilir (35).

Sonuç olarak; normalde peritoneal dokular, yaralanma sonrası hızla iyileşir ve adezyona neden olmaz. Ancak bu normal dengenin bozulması ile adezyonlar oluşur. Travma ve inflamasyonun visseral ve parietal peritonda fibrin birikimine neden olduğu bilinmektedir. Oluşan bu fibrin tamamen absorbe edilebileceği gibi organize olup fibröz adezyonların gelişimine de yol açabilir (23,24). Normal periton fibrin depozitlerini eritip yok etme kapasitesine sahiptir. Peritonun mezotelyum ve submezotelyumunda plazminojen aktivatörleri mevcuttur ancak aktivite, peritoneal travma ile baskılanmakta ve adezyon oluşumu gelişmektedir (8,36).

Yapışıklılıkların oluşumunu önleyen en önemli doğal korunma mekanizması ‘fibrinolitik sistem’ yani doku plazminojen aktivatorü (DPA)’dür. DPA, mezotelyal hücrelerde bol miktarda bulunan inaktif plazminojeni, aktif plazminojene çevirir. Plazmin de fibrinjel matriksin fibrine ayrılmasını sağlar ve böylece yapışıklık oluşumu engellenir. Eğer lokal fibrinolizis yeterli ise, fibrinöz yapışıklıklar erir ve normal doku iyileşmesi tamamlanır. Lokal fibrinoliz yetersiz kalırsa, kalıcı yapışıklıklar oluşur. Fibrinolitik aktivitenin azalması ile yapışıklığın artması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir.

Yapışıklık oluşum mekanizması şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1 : Adezyon oluşum mekanizması



YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE GENEL PRENSİPLER

Adezyon olumunun patofizyolojisi tanımlandıktan sonra patofizyolojide rol alan farklı basamaklara etkili olabilen tedavi stratejileri geliştirilmiştir. İlk olarak 1942 yılında Boys adezyonların azaltılması için beş maddelik bir yaklaşım önermiştir,

1. Peritoneal travmanın azaltılması ya da peritonun korunması
2. Seröz eksuda pıhtılaşmasının engellenmesi
3. Biriken fibrinlerin parçalanması
4. Mezotel regenerasyonu olana kadar yüzeylerin ayrı tutulması
5. İnflamatuar reaksiyonun engellenmesi (7).

Aslında 1942 yılında önerilen yaklaşımlar aynı şekilde kalmıştır ve önemini sürdürmektedir. Cerrahi sonrası ortaya çıkan yapışıklıkların barsak tıkanıklığı, infertilite ve kronik pelvik ağrılar, ikincil operasyonlara gereksinmenin artması ve bunun getirdiği iş gücü ve ekonomik kayıplar gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır (53,60).

Yapışıklıkların önlenmesi için fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar, anti-inflamatuar ajanlar, antibiyotikler, surfaktan gibi maddelerin kullanımı

üzerinde durulmuş ve çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte bu ve benzeri ajanların çoğunun tek başına etkinlikleri oldukça sınırlıdır (13,53).

Cerrahi Stratejiler

İdeal olarak iyi cerrahi teknik; mümkün olduğunca dokuyu koruyarak (minimal invaziv), adezyojenik inflamatuvar reaksiyonları başlangıçta engellenmelidir. Peritoneal yüzeyler yabancı cisimler ile az temas ettirilmeli, organ manipülasyonları en az düzeyde olmalı, çok titiz ve dikkatli bir hemostaz sağlanmalıdır. Pudrasız eldiven kullanımı, reaksiyonu az olan sütür materyallerinin kullanımı adezyon riskini azaltır.

Farmakolojik Stratejiler

Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçlar ya enflamatuvar olaylara yada oluşturan etkenlere (enfeksiyon, endotoksin, eksüda v.s.) yöneliktir. İlaç kullanımında bazı sorunlar vardır. Etken maddenin en çok ihtiyaç olan yerde olması gerekir. Yapışıklığa en yatkın alanlar iskemik bölgelerdir ve buralarda kan akımı kesilir. Aynı zamanda periton zarının absorpsiyon gücü fazladır ve kullanılan ilaçların yarı ömrü kısadır. İlacın yapışıklığa spesifik olup normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir (63,76).

Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçların başında nonsteroid antienflamatuar ilaçlar gelir. Bunların arasında ibuprofen, tolmetin ve oxyphenbutazon en yaygın olarak bilinenleridir. Sistemik ve bazende intraperitoneal kullanılırlar. Antienflamatuar ilaçlardan bir diğer grupta steroidlerdir. Klinik ve deneysel etkinliği kuşkulu olup, immünsüpresyon ve yara iyileşmesini geciktirme gibi yan etkileri vardır (20,71).

Transforming growth factor cerrahi sonrası peritoneal adhezyon oluşumunda önemli bir rol oynar (12).

Medroksiprogesteron asetat, E vitamini, doku plazminojen aktivatörü (D-PA), antihistaminikler, interferon, düşük molekül ağırlıklı heparin, transforming growth factor beta (TGF-B), pentoxifylin, İL-10 galaktolipid gibi birçok ajan intraperitoneal yapışıklığın oluşumunun engellenmesi amacıyla kullanılmıştır (2,41,48,54).

Fibrin birikintileri yapışıklık oluşumunun bir parçasıdır. Bu nedenle fibrinolitik ajanların kullanılması iyi bir fikir gibi görünmektedir. Ancak fibrinolitik kullanımı yara iyileşmesini bozarken, kanamaya da yol açabilir. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda tek doz 50.000 IU intraperitoneal streptokinaz uygulanmış; intraperitoneal tek doz 50.000 IU streptokinaz kullanımının

kanama, yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlara neden olmadan yapışıklık gelişimini engellemede etkili olduğu bulunmuştur (51).

Aynı zamanda kristalloid solüsyonları da yapışıklıkların önlenmesi amacıyla kullanılabilir (37).

Yapılan deneysel bir çalışmada da barsak serozal yaralanmalarında fibrin glue uygulamasının yapışıklık oluşumunu azaltmadığı gösterilmiştir (34).

Fiziksel Bariyerler

Yapışıklık oluşumu mekanik olarak homojendir ve travmatize peritonun diğer peritoneal yüzeyler ve omentum ile karşı karşıya gelmesi sonucunda oluşur. İdeal fiziksel bariyer şu özellikleri taşımalıdır;

- Yara iyileşmesini etkilememeli
- Vücut tarafından kabul edilebilirliği yüksek olmalı
- Fibrozis oluşumunu uyarmamalı
- Adezyonu oluşumunun başlangıç fazında stabil kalmalı ve bu fazdan sonra metabolize olmalı
- Sızdıran yüzeylerde (Vücut sıvıları ve kan varlığında) etkili olabilmeli.

- Kullanımı kolay olmalı
- Bioresorbable olmalı
- Bakteriyal çoğalmaya engel olmalı
- Pahalı olmamalı
- Laparoskopik olarak yerleştirilebilmeli (88).

Ancak şu anda ideal bir bariyer metodu geliştirilememiştir.

Yapışıklığı engelleyici fiziksel bariyerler iki ana grupta toplanabilir:

1.Sıvı bariyerler

2.Membran bariyerleri

Postoperatif adezyonların engellenmesi amacıyla bir çok mekanik bariyer kullanılmıştır. Bunlar;

- Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan membran(27,44,64)
- Politetrafloroetilenden geliştirilen membran(89)
- Okside edilmiş rejenere selüloz(surgicel)(44)
- N, O - carboxymethyl chitosan(88)

- Synvisc(47)
- Polyethyleneglycol/polylactic acid films(73)
- Human amniotic membran (83)
- TNP-470(16)
- Fibrin Glue (Fibrin sealant)(34)
- PLLA–PEG copolymer films (53).

ÇALIŞMADA KULLANILAN MEKANİK BARIYERLER

1. Bal

Eski tarihlerden beri bal birçok kültürde tıbbi özelliklerinden dolayı kullanılmıştır. Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığına dair birçok dergilerde bilgiler verilmektedir. Bilinmeyen özellikleri de mevcuttur. Buna karşın testlerle desteklenen tıbbi raporlar azdır.

Balın kesin kompozisyonu, arının özü topladığı bitki çeşitliliğine bağlıdır. Fakat tüm balların temel içeriği aynıdır. Balın ortalama bileşimi;

Nem, rutubet: %7.2

Glukoz: %31.28

Fruktoz: %38.19

Sukroz: %1.31

Disakkarit (Maltoz) : %7.31

Yüksek şekerler: %1.5

Serbest glukonik asit: %0.43

Glukonolakton: %0.14

Total glukonik asit: %0.57

Toz: %0.169

Nitrojen: %0.041

Mineral ve vitamin oldukça düşüktür. Balın %95'inden fazlası karbonhidrat yani katıdır. Ayrıca yüksek şeker karışımı vardır. Bunlar nektarda bulunmaz ama olgunlaşma sürecinde ve arının depo enzimleriyle balın asitlerini oluştururlar. Balda baskın olan glukonik asittir. Olgunlaşma evresinde glukoz oksidaz aktivitesi arılar tarafından tüm ballara verilir. Ve bu enzim bakteriyel hareketi en aza indirir. Glukoz oksidaz oldukça önemlidir. Çünkü aktivitesi

sadece bozulmalara karşı nektarın olgunlaşmasını stabilize etmekle kalmayan mikrosidal etkiye de sahip hidrojen peroksit üretimine neden olur(46).

Balın mikrosidal etkisi tartışmalıdır. İnhibin denilen madde ile bakterileri inhibe ettiği bildirilmiştir. Yine balın antibakteriyel aktivitesinden hidrojen peroksidin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür(46).

Hem antibakteriyel aktivitesi hem de hidrojen peroksit ışıkla parçalanır. White ve ark. balın glukoz oksidazı tarafından üretilen hidrojen peroksidazın bakterilere karşı inhibitör madde olarak hareket ettiğini bildirmiştir. Balın kendisinde de bakterilerde olduğu gibi katalaz aktivitesi bulunur ve bu hidrojen peroksidi parçalar. Ama katalaz yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarında aktifken fizyolojik durumda aktivitesi düşüktür. Antimikrobiyal etkiyi inhibe edecek olan katalaz miktarı oldukça yüksektir. Antiseptik olarak kullanılan hidrojen peroksitin etkinliği bal da bulunandan azdır. Hidrojen peroksit hızlı bir şekilde su ve oksijene yıkılır. Üretimi ve yıkımı sürekli. Hidrojen peroksit konsantrasyonu sıcaklık, şeker konsantrasyonu gibi koşullar altında stabil kalır ve zararlı mikroorganizmalara karşı onların metabolizmalarını bozan biyokimyasal mekanizmalarla karşılık verir. Aynı sistem ameliyatlarda için de düşünülmüştür. Su ile dilue edilen bal uygulaması bu nedenledir. Bal yaralarının (wound dressing) pansumanında mikrobisidal olarak başarıyla kullanılmıştır.

Lavie, balda *B. subtilis*, *B. alvei*, *E. coli*, *P. pyocyaneus*, *Salmonella* ve *S. aureus*'un gelişimi inhibe eden ışığa hassas, ısıda stabil bir grup antimikrobiyal faktör buldu. Bunun tersine *Saccharomyces* ve *Zygosaccharomyces* gibi şeker tolerant (osmofilik) funguslar balda yaşayabilen mikroorganizmalardır (46).

Çözünmeyen organik asitler, hücre membranında çözünerek ve oksidatif fosforilasyon ile hücresel geçirgenlikte değişiklikleri indükleyerek balın antimikrobiyal aktivitesinde rol oynarlar. Balın antimikrobiyal kapasiteli flavonoid gruba dahil bir madde ekstre edilmiştir. Balın anti bakteriyel aktivitesinden balın çiçek kaynağının sorumlu olabileceği bildirilmiştir (46).

Ticari olarak bal *Apis mellifera* türlerince üretilir. Bazı çalışmalarda Afrikan bal arıları (*A. mellifera*) ve Brezilya'da Melliponinae tarafından üretilen balın antibakteriyel aktivitesi ve fizikokimyasal özellikleri karşılaştırılmıştır. Her iki bal tipinde de %5–25 konsantrasyonlarında 7 bakteri izolatu test edilmiştir. *Bacillus stearothermophilus* çok hassas, *E. coli* en az hassas bulunmuştur. Balın sınıflandırılması kaynağı olan çiçeğe bağlıdır. Mimoza ve Eucalyptus Afrikan bal arıları tarafından üretilen ballar daha geniş antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Saf bal *Salmonella* ve *Shigella* enteropatojenik *E. coli* içeren birçok enteropatojenler üzerinde bakteriyosidal aktiviteye sahiptir. *In vitro* *Helicobacter pylori* izolatlarının %20 bal solusyonuyla inhibe olduğu görülmüştür. Bir klinik çalışmada 30 ml bal günlük diyetle 3 kez uygulanmış ve

hastaların % 66 sında etkili düzelme, % 17 sinde hastalıkta gerileme, bulunmuştur. Kansızlık çeken hastaların %50'sinden fazlasında da düzelme olmuştur (46) .

Bir klinik çalışmada çocuk yaştaki görülen gastroenterit tedavisinde standart elektrolit içeren glukoz oral rehidrasyon solusyonu ile 50 ml /L bal verilen hastaların iyileşme sürelerinin kısaldığını bulunmuştur. Balın *Salmonella*, *Shigella* ve *E.coli* gibi mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyel gastroenteritli hastalarda diare süresini kısalttığı bulunmuştur (Glukoz ve fruktozun her biri 111 mmol/L olacak şekilde). Balın yüksek şeker içeriğinin barsaklardan sodyum ve suyun emilimini artırmakta kullanabileceği önerilmiştir (46) .

Klinik ve hayvan çalışmaları balın gastrik asit salgısını azalttığını göstermiştir. İlave olarak günlük diet desteğiyle balın kullanımı gastrik ülseri tedavi etmiştir. 600 gastrik ülser hastasının yaklaşık %80'nin oral olarak bal desteğiyle tedavi edildiği rapor edilmiştir. Radyolojik denemelerle bal alan hastaların %59'unda ülserin iyileşme gösterdiği görüldü. Hayvan deneyleri, kg başına 0,5 gr etanol ile birlikte balın sıçanların midesine verilmesinin alkolik oksidasyonu artırdığını göstermiştir. Son hayvan çalışmaları deri altı ya da oral olarak alınan baldan önce oral olarak verilen etanolün, pH daki değişimi

indüklediği ve gastrik ülserle karşı koruyucu etki yaptığını göstermiştir. Kontrollü klinik deneylerde akut alkol zehirlenmelerinin tedavisinde fruktoz kullanımı araştırılmış küçük bir miktarın kandaki etanol oranının düşmesini hızlandırdığı bulunmuş ve fruktozun alkolik zehirlenme sürecini kısaltmada yararlı olabileceği kararına varılmıştır(91).

Islak ya da hafif nemli pansuman dokuların iyileşmesini geciktirir. Kuru pansuman ise yüzeye yapışma ve acı –ağrıya neden olur. Yağlı pansuman yüzey salgılarını ve serbest kaçışları engeller ve komşu deri yüzeylere yayılma, istenmeyen ya da toksik etkilere neden olabilir. Bal yaraların iyileşmesinde etkilidir. Çünkü sulu değil, non toksik, kendisinden steril, bakterisidal, besleyici, kolayca uygulanır ve diğer pansumanlardan daha kullanışlıdır. Bal ile yaraların tedavisi uygulamadan sonraki 7–10 gün içinde olur. Bakteriyolojik olarak sterildir ve dokuların sağlıklı granülasyonunu sağlar. Vulva kanseri operasyonları sonrası hastalara günde iki kez saf balla tedavi uygulanmış, yaraların 3–6 gün bakteriyolojik olarak steril olduğu görülmüştür. İn vitro bakteri kültürü çalışmalarında dilue edilmemiş balın bakteri gelişimini desteklemediği görülmüştür. *Proteus mirabilis*, *P.aeruginosa* vs. hepsi hassastır(46).

Genel olarak ıslak yara ve apse oyuklarının balla doldurulması bazen hint yağı ile pansuman edilmesinin bazı avantajları vardır. Birincisi, sıklıkla geleneksel tedavi yöntemlerinde görülen çapraz enfeksiyon, balın enfeksiyon ajanlarına olan kimyasal bariyer ve mekanik formundan dolayı engellenir. İkincisi, yama yapılan dokunun uyumunu hızlandırır. Buna karşı antibiyotik uygulanmasını takip eden doku uyumunda kararsızdır. Üçüncüsü tedavi süresini kısaltır. Balın *Pseudomonas* ve *Staphylococcus*'un bazı türlerine karşı olan antibiyotik ve gentamisin gibi antibakteriyel ajanlardan daha etkili olduğu bulunmuştur (46) .

Dekubitis ülserli olup geleneksel tedavilere cevabı düşük olan 59 hastaya bir çalışmada 15–30 ml taze bal günlük dietle uygulanmış, bu hasta yaralarından 58 inden (*E.coli*, *S.aureus*, *P.mirabilis*) *in vitro* de bala hassas olan bakteriler izole edilmiştir. Bir diğer bakteri *P.pyocyanea* *in vitro* testlerde tamamen lizis (parçalanma) olmamış ama *in vivo* sterilize edilmiştir. *Mycobacterium ulcerans* ile enfekte bacak ülserli bir hastada bal uygulamasının *in vitro* testlerde etkili olmadığı ve mycobakterilerin bala resistans olduğu görülmüştür. Bunun nedeni bu bakterilerin hücre duvarlarındaki yüksek yağ içeriğinin, baldaki ısıya ve ışığa değişken bakteriyosidal madde olan inhibinin penetrasyonunu ve bakterinin dehidrasyonunu engellemesidir(91).

Balın kimyasal debridman özelliğinin fournier gangreni ve dekubitus ülserinde büyük avantajları olduğu rapor edilmiştir.

Bir diğer klinik çalışmada antiseptik savlon ve balın kullanılışı yaralı (wound) 50 hastayla karşılaştırılmış, bal ile temizlenen yaraların %60' ının, salvonla temizlenenlerin %36' sının aynı periyotta 6 gün içinde iyileştiği görülmüştür. Yaradan *P.mirabilis*, *Staphylococcus*, , *enterococci*, *E.coli*, *Haemophilus*, *Pseudomonase*, *Klebsiella* ve *koliform* bakterilerileri izole edilmiştir (46) .

Son yıllardaki ilgili raporlarda yara, ülser, deri grefti korunumunda balın sterilitesi ve kalıntılarının medikal kullanımının önemi üzerine Postmes ve ark. dikkat çekmişlerdir. Onlar pestisitle ya da ilaçlarla muamele edilmemiş patojensiz bal kovanlarından alınan balın kullanılmasını önermişlerdir. Bu çalışmada bal örneklerinin antibakteriyel özelliklerinin 1 yıldan daha fazla stabil kaldığı bulunmuştur(91).

Yaygın olarak balın antibakteriyel aktivitesinin tedavi amaçlı kullanımından daha iyi değerlendirilebileceği önerilmektedir. Ancak balı aktivitesinin düşmesine karşın ışıktan korumak gereklidir(91).

Diabetik diyetle tatlandırıcılara gerek vardır. Fruktoz sindirim sisteminde glukozdan daha yavaş emildiği ve karaciğer tarafından daha hızlı tolere edildiği

için alınımından sonra kan şekeri çok az miktarda artış gösterir. Bornet ve ark Tip II diabetiklerde kahvaltıda bal ya da sukrozun ilave bir akut hiperglisemiye ve isoglukosidik artışa neden olmadığını göstermişler. Ek olarak Katsilambros ve ark. yağlı besinlere balın ilavesinin yüksek trigliserit ve yüksek insulin serum konsantrasyonu ile sonuçlandığı için balın Tip II diabetikler için uygun bir tatlandırıcı olabileceğini işaret ettiler (46).

2.Seprafilm

Bariyer oluşturmak için kullanılan bir ajandır. Seprafilm absorbe edilebilen bir membran yapısındadır. İlk olarak 1996 yılında piyasaya çıkmıştır. Hyaluronik asit içerir. Bu bağ dokusu içinde, siynovial sıvıda ve umbilikal korda bulunan glikozaminoglikan yapısında bir maddedir. Hyaluronik asit ve karboksimetilsellülozun kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiş bioresorbable bir membrandır. Fiziksel bir bariyer rolü görür. Abdominal kaviteye yerleştirildikten sonra hızla yapışkan bir jel haline dönüşür. İçeriğindeki hyaluronik asit 4 hafta sonra vucuttan atılır. Karboksimetilselüloz daha hızlı bir şekilde vucuttan atılır.

Yapılan bir çok deneysel çalışma seprafilmin adezyon oluşumunu anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Seprafilm ile ilişkili iki önemli insan çalışması

yapılmıştır. Bunlar jinekolojik cerrahi ve genel cerrahi ile ilgili çalışmalardır. Her iki çalışmada da adezyonların azaltıldığını gösterebilmek için second-look laparoskopi yapılmıştır. Toplam 183 hastayı içeren bu çalışmalarda hastalara restoratif proktokolektomi yapılmış ve ileal J poş anastomoz ile birlikte ileostomi açılmıştır. Çalışmaların sonucunda seprafilmin abdominal organların karın ön duvarına olan adezyonlarını önlemede oldukça etkili olduğu bulunmuştur ve herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır (27,42,78).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'nde yapılmıştır. Projemiz Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından incelenmiş etik kurul yönergelerine uygun görülerek onaylanmıştır (08.06.2007 / 55–9196). Araştırmada Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) yetiştirilen ortalama ağırlıkları 250 ± 20 gr arasında değişen 30 adet dişi Wistar Albino tipi rat kullanıldı. Hayvanlar standart rat yemi ve su ile yem ve su devamlı hazır olacak şekilde (ad-libitum) beslendiler. Cerrahi işlemden önce tüm hayvanlar 12 saat süre ile aç ve susuz bırakıldılar. Ratlar standart polikarbonat kafeslerde bakıldı.

Ürün temini: Bu çalışmada **+M31266410303**, **ŞŞ801010804NP3993+** bandrollü Seprafilm Single Site adhesion barrier(resim 1) ve Medihoney (Europe) Ltd P.O.Box 66 Richlands QLD Australia 4077 temin edilen *<93499613>* bandrollü antibakterial wound gel 20 gr kullanılmıştır(resim 2).

Resim 1: Çalışmada kullanılan seprafilm.



Resim 2: Çalışmada kullanılan Antibakteriyel yara jeli.



PROSEDÜR VE GRUPLAMA

Otuz rat randomize olarak ortalama ağırlıkları ve sayıları eşit olacak şekilde onarlı üç gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibiydi:

Grup 1: Kontrol (Adezyon) grubu (2ml/rat %0.09'luk NaCl)

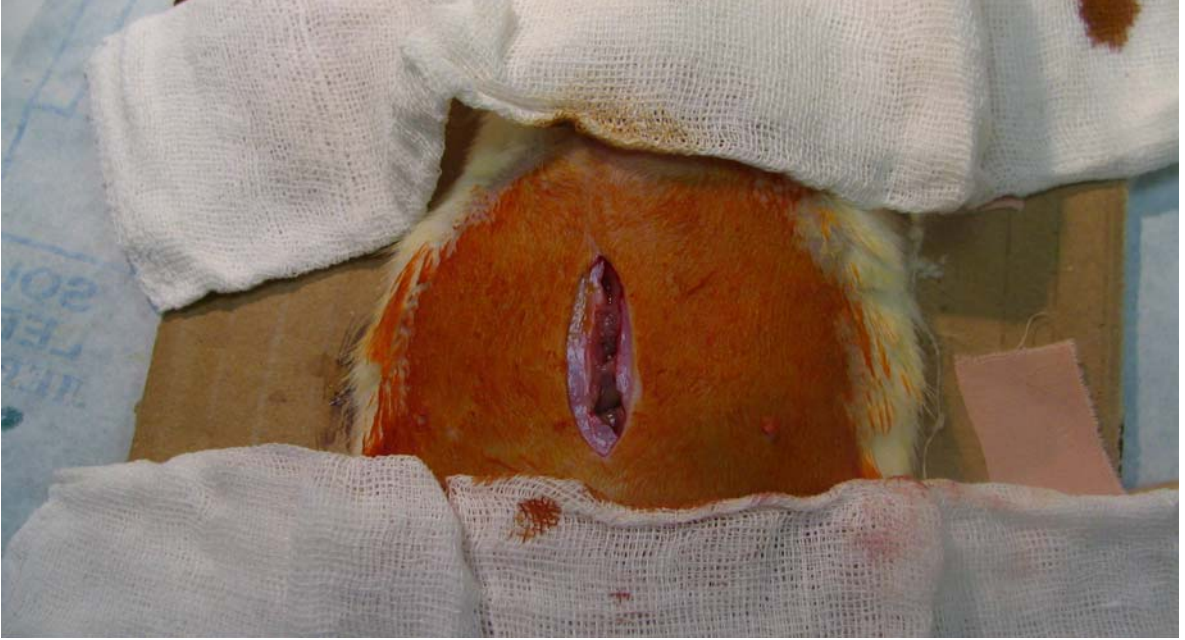
Grup 2: Adezyon oluşumunu önlemek için karboksimetilselüloz membran (Seprafilm) kullanılan grup (1.5 cm²/rat)

Grup 3: Adezyon oluşumunu önlemek için bal kullanılan grup (1.5gr bal/rat)

12 saatlik açlık sonrası ratlar, 15.dk eter kabında anestezi altına alındı. Anestezi için ketamin hidroklorid (alfamine %10, Alfasan International B.V, Ege Vet) 75 mg/kg olacak şekilde intramusküler uygulandı. Anestezi etkin olduktan sonra cerrahiye başlandı. Gruplara verilen madde dozları literatürde daha önce benzer çalışmalarda kullanılan miktarlara göre belirlendi (6).

Hayvanlar gruplar halinde sırası ile karın orta hatları traş edildikten sonra %10'luk povidon iyot solüsyonu ile temizlendi ve semisteril koşullarda periton boşluğuna 3 cm'lik orta hat insizyonu ile girildi (Resim 3).

Resim 3: Deneklere uygulanan 3 cm.lik orta hat insizyonu.



İşlem esnasında steril pudrasız eldiven ve cerrahi aletler kullanıldı. Terminal ileum ve çekum mobilize edilip ıslak spanca yatırıldı (Resim 4).

Resim 4: Terminal ileum ve çekum (mekanik hasar öncesi).



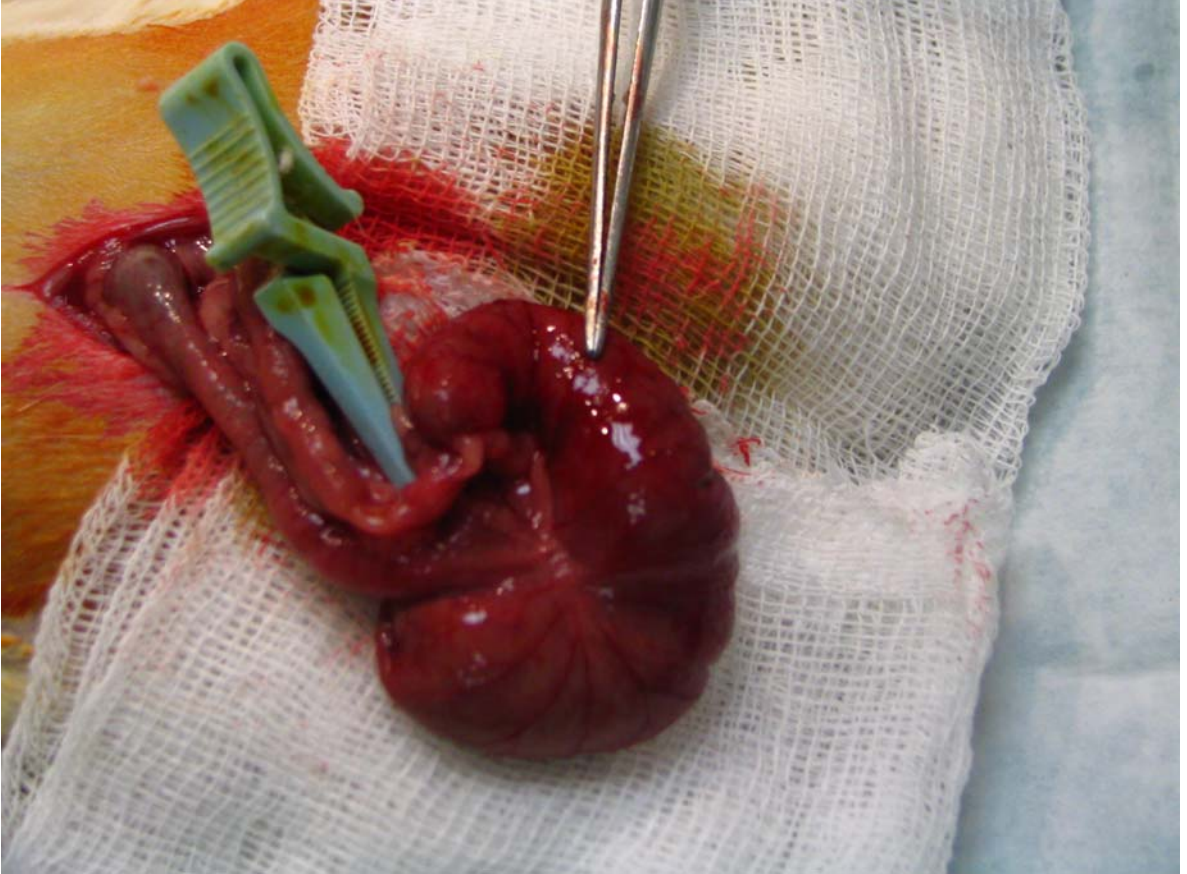
Terminal ileumun 10 cm'lik segmenti, çekum ve çekum proksimalinden oluşan segment sıkıştırıldı ve ıslak spanc ile üzerinde peteşiler ve serozal abrazyon oluşturuldu (Resim5,6).

Resim 5 ve 6: Islak spanc ile çekum üzerinde mekanik hasar oluşturulması.



Daha sonra ileoçekal arter 1 dk boyunca geçici iskemi için klemplendi (Resim 7).

Resim 7: ileoçekal arterinin klemplenmesi.



Grup 1’de serozal abrazyonu ve klemlemeyi takiben 2 ml serum fizyolojik (%0.9 NaCl) instilasyonundan sonra karın 3/0 prolene suture (Eticon,UK) ile iki tabaka kapatıldı (Resim 8).

Resim 8: Operasyon sonrası karnın kapatılmış hali.



Grup 2’de serozal abrazyonu ve klemlemeyi takiben 1.5 cm²/rat seprafilm terminal ileum, çekum ve çekum proksimalinden oluşan segmentide kaplayacak şekilde barsakların üzerine yayıldı. Ardından 2 ml serum fizyolojik (%0.9 NaCl) instilasyonundan sonra karın 3/0 prolon suture (Eticon,UK) ile iki tabaka kapatıldı.

Grup 3’te serozal abrazyonu ve klemlemeyi takiben 1.5 gr bal/rat terminal ileum, çekum ve çekum proksimalinden oluşan segment dahil tüm

intrabdominal yüzeylere sürüldü. Ardından 2 ml serum fizyolojik (%0.9 NaCl) instilasyonundan sonra karın 3/0 prolene sütür (Eticon,UK) ile iki tabaka kapatıldı.

Cerrahi sonrası hayvanlar ayrı ayrı gruplar halinde kafeslerine konuldu. Hayvanlar daha sonra standart beslenme ve yaşama ortamında 7 gün takip edildi.

İNTRAABDOMİNAL ADEZYON SKORLAMASI

7 gün sonra ratlar 75 mg /kg ketamin hidroklorid yapılarak anestezi altında işleme alındı. İyi bir görüş sağlayabilmek için karın ön duvarına ters-U şeklinde bir insizyon yapılarak karın ön duvarı kaldırıldı ve karın içerisindeki tüm adezyonlar incelenip kayıt edildi ve sınıflandı (Resim 9). Makroskobik sınıflamada Mazuşi sınıflaması kullanıldı(55). Oluşan yapışıklıklar zarar verilmeden çıkarılarak %10'luk formalin solüsyonu içinde tespit edilip histopatolojik değerlendirme için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Örnekleme sonrası anestezi altında iken, intrakardiyak kan alınması ile hipotansif kollaps sonucu ratlar kurban edildi.

Yapışıklıkların skorlaması makroskopik olarak tablo'1de görüldü gibi Mazuşi ve arkadaşlarının önerdiği 0–4 arası puanlanan yapışıklık skorlama sistemi kullanılarak yapıldı (55).

Resim 9: Ters U insizyonu.



Tablo 1: Makroskopik adezyon değerlendirme skorlaması (Mazuji ve ark.)

Skor	Bulgular
0	Hiç adezyon yok
1	İnce veya dar, kolaylıkla ayrılabilen adezyon
2	Bir alanda sınırlı kalın adezyon
3	Kalın ve geniş bir alana dağılmış adezyon
4	Kalın ve geniş adezyonlar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan adezyonlar

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Yapışıklık oluşumu incelemesi için hasarlı ileum ve çekumun fibröz bantları ve peritonu içine alan kesitler alınarak, spesmenler % 10'luk formalin ile fiske edildi ve standart takibe alındı. Dehidrate edilen ve parafinlere gömülen spesmenler 1 mm kalınlığında ve H&E ile boyanarak ışık mikroskopunda fibrozis ve inflamasyon açısından değerlendirildi (Tablo 2,3). Histopatolojik

incelemede fibroblast hücre yoğunluğu (Tablo 2) ve inflamasyon skorum sistemi (Tablo 3) kullanılarak incelendi (42).

Tablo 2: Fibrozis değerlendirme skorum (Hooker ve ark.).

Skor	Değerlendirme
0	Fibrozis yok
1	Minimal ,gevşek
2	Orta derecede
3	Florid,yoğun

Tablo 3: İnflamasyon değerlendirme skorum (Hooker ve ark.).

Skor	Değerlendirme
0	İnflamasyon yok
1	Büyük hücreler, nadir dağınık lenfosit ve plazma hücreleri
2	Büyük hücrelerle birlikte artmış sayıda lenfositler, nötrofil, eozinofil, plazma hücreleri
3	Çok sayıda miks inflamasyon hücresi, mikroabse varlığı

4.BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken incelemeler için tanımlayıcı istatistiksel metod olan frekans sayımı ve yüzde kullanılmıştır.

Gruplar arası farkı tespit etmede Kruskal-Wallis varyans analizi, farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmede de Mann-Whitney U nonparametrik test kullanılmıştır.

$p<0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

$p<0,001$: İstatistiksel olarak ileri derecede anlamlı

*Not: Adezyon skoru a, enflamasyon skoru b, fibrozis skoru c olarak kodlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplara göre adezyon, enflamasyon ve fibrozis skor dağılımı

	Adezyon grubu	Seprafilm grubu	Bal grubu
a (Adezyon skoru)	3.3	0.6	1.5
b (Enflamasyon skoru)	2.3	1.1	1.3
c (Fibrozis skoru)	1.9	0.9	1.1

Makroskopik Adezyon Skoru Açısından Bulgular;

Makroskopik adezyon açısından inceleme sonucunda:

Adezyon grubunda; 5 (%50) denekte 4 skoru,
3 (%30) denekte 3 skoru,
2(%20) denekte 2 skoru gözlenmiştir. Adezyon grubunda sadece 2,3 ve 4 skorlarına rastlandı.

Seprafilm grubunda; 6(%60) denekte 1 skoru,
4(%40)denekte0 skoru gözlenmiştir. Seprafilm grubunda 2,3 ve 4 skorlarına rastlanmadı.

Bal grubunda; 5(%50) denekte 2 skoru,
5(%50) denekte 1 skoru gözlenmiştir. Bal grubunda 0,3 ve 4 skorlarına rastlanmadı.

Grupların makroskopik adezyon skorlarına göre dağılımı tablo 11’de bulunmaktadır.

Tablo 5: Makroskopik adezyon değerlendirme skorunun gruplar arası dağılımı.

MAKROSKOPİ	Adezyon grubu %(n=10)	Seprafilm grubu	Bal grubu
0. Hiç adezyon yok	-	4(%40)	-
1.İnce veya dar, kolaylıkla ayrılabilen adezyon	-	6(%60)	5(%50)
2.Bir alanda sınırlı kalın adezyon	2(%20)	-	5(%50)
3.Kalın ve geniş bir alana dağılmış adezyon	3 (%30)	-	-
4.Kalın ve geniş adezyonlar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan adezyonlar	5 (%50)	-	-
TOPLAM	10(%100)	10(%100)	10(%100)

Resim 10: Bir alanda sınırlı kalın adezyon (Grade 2).



Resim 11: Kalın ve daha geniş bir alana dağılmış adezyon (Grade 3).



Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve adezyon gruplarının karşılaştırılmasında adezyon skoru $p<0.000$ olduğundan anlamlı fark vardır. Seprafilm kullanımı makroskopik adezyonu oluşumunu adezyon grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaltmaktadır .

Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve bal gruplarının karşılaştırılmasında adezyon skoru $p<0.003$ olduğundan anlamlı fark vardır. Seprafilm kullanımı makroskopik adezyonu oluşumunu bal kullanımı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaltmaktadır.

Mann-Whitney test sonuçlarına göre adezyon grubu ve bal grubunun karşılaştırılmasında $p<0.000$ olduğundan anlamlı fark vardır. Bal kullanımı makroskopik adezyon oluşumunu adezyon grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaltmaktadır.

İnflamasyon Skoru Açısından Bulgular

İnflamasyon açısından inceleme sonucunda:

Adezyon grubunda; 7 (%70) denekte 3 skoru,
2 (%20) denekte 1 skoru,

1(%10) denekte 0 skoru gözlenmiştir. Adezyon grubunda sadece 2 skoruna rastlanmadı.

Seprafilm grubunda; 2(%20) denekte 3 skoru,

1(%10)denekte2 skoru

3(%30) denekte 1skoru

4(%40) denekte 0 skoru gözlenmiştir.

Bal grubunda ; 2(%20) denekte 3 skoru,

2(%20) denekte 2 skoru,

3(%30) denekte 1 skoru,

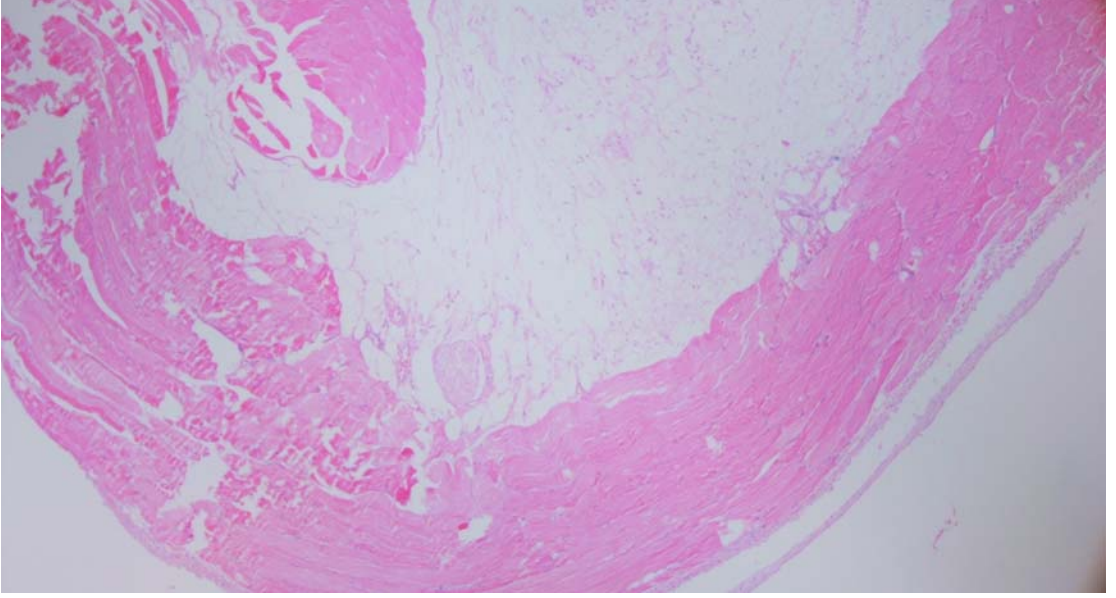
3(%30) denekte 0 skoru gözlenmiştir.

Grupların inflamasyon skorlarına göre dağılımı tablo 6'da bulunmaktadır.

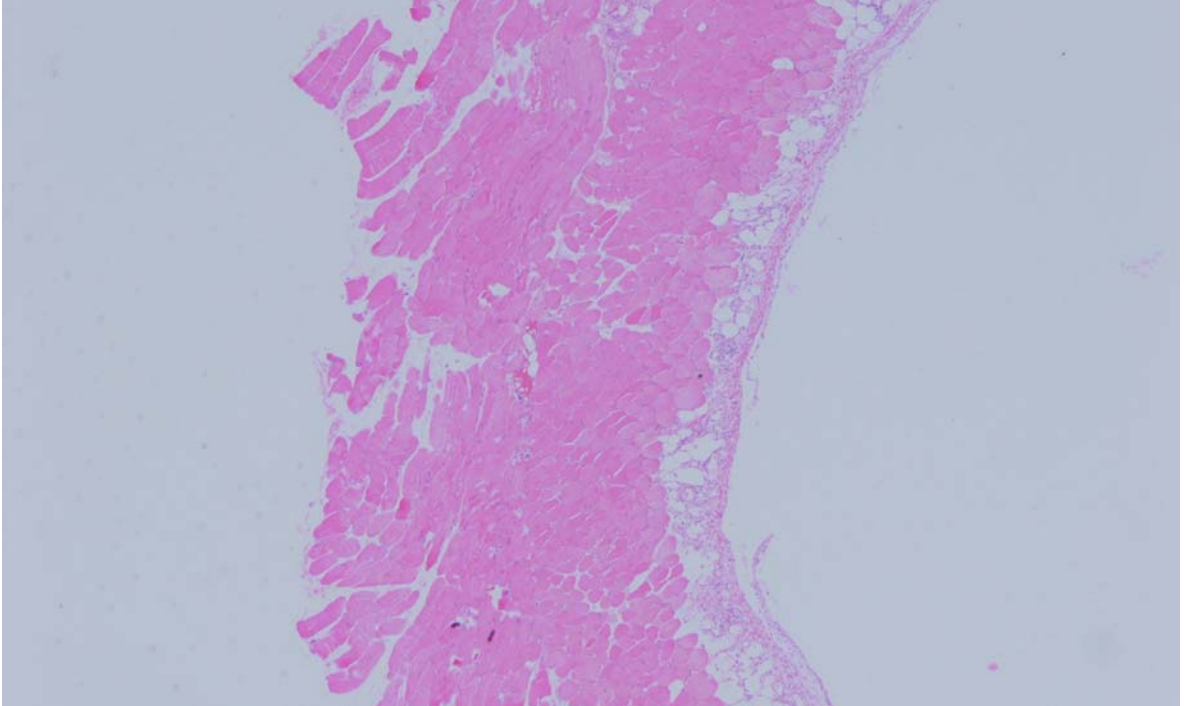
Tablo 6: İnflamasyon skorlarına göre gruplar arası dağılım.

İNFLAMASYON	Adezyon grubu	Seprafilm grubu	Bal grubu
0 İnflamasyon yok	1	4	3
1 Büyük hücreler,nadir,dağınık lenfosit ve plazma hücreleri	2	3	3
2 Büyük hücrelerle birlikte artmış sayıda lenfositler,nötrofil,eozinofil,plazmahücreleri	-	1	2
3 Çok sayıda miks inflamasyon hücresi, mikroabse varlığı	7	2	2
TOPLAM	10	10	10

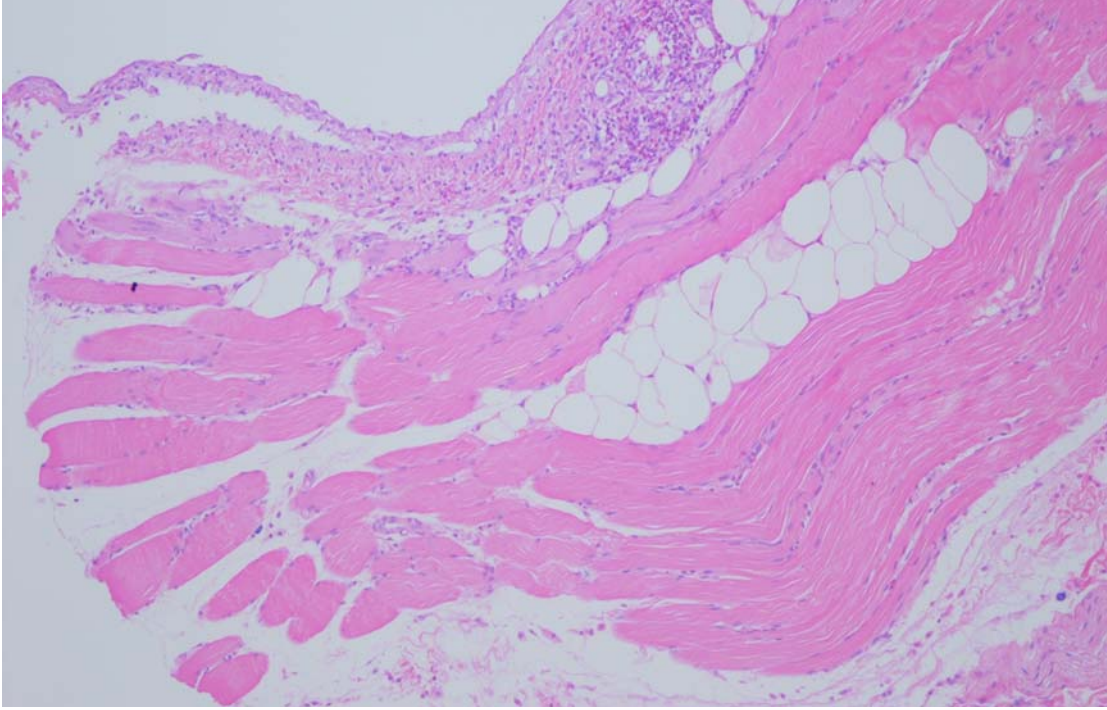
Resim 12: Resimde seprafilm grubundan bir deneğin kesitinde hiç inflamasyon bulgusu izlenmiyor (skor 0).



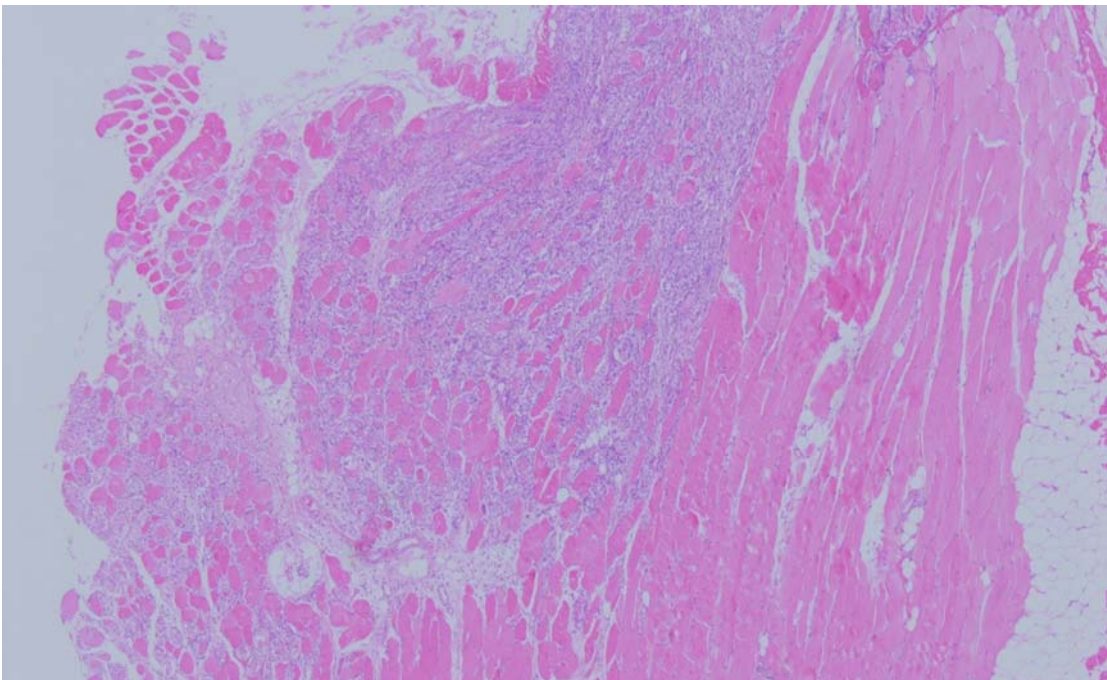
Resim 13 : Bal grubundan bir deneğin histopatolojik kesitinde nadir dağınık lenfosit ve plazma hücreleri (skor 1).



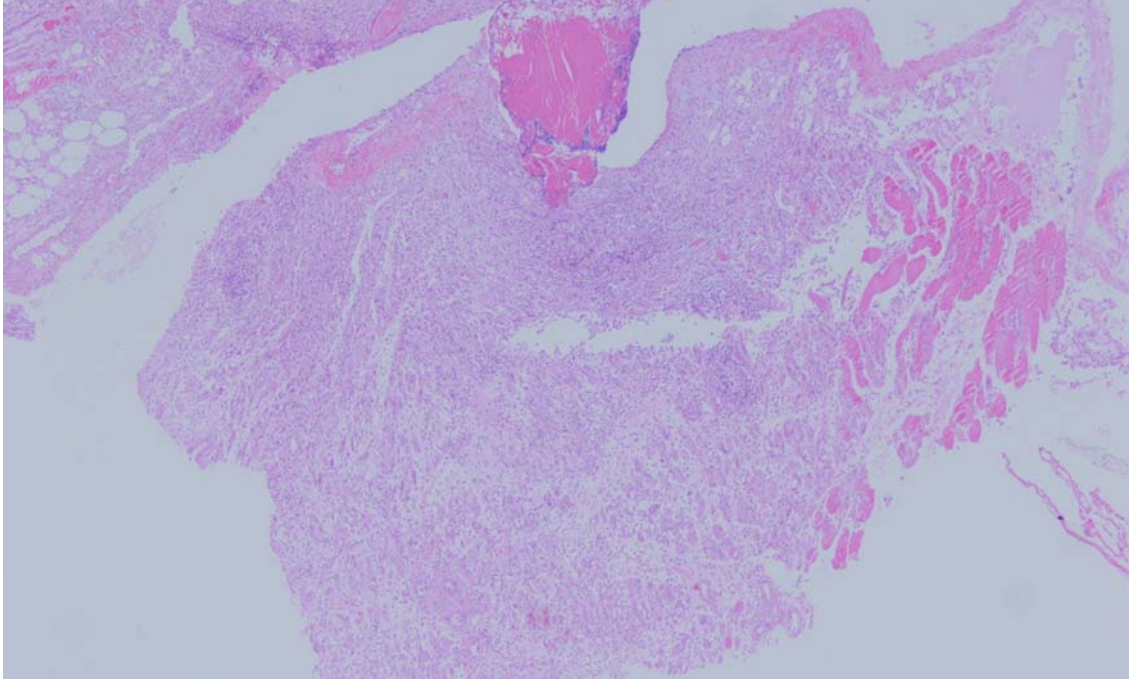
Resim 14: Bal grubundan bir deneğin histopatolojik kesitinde nadir dağınık lenfosit ve plazma hücreleri (skor 1).



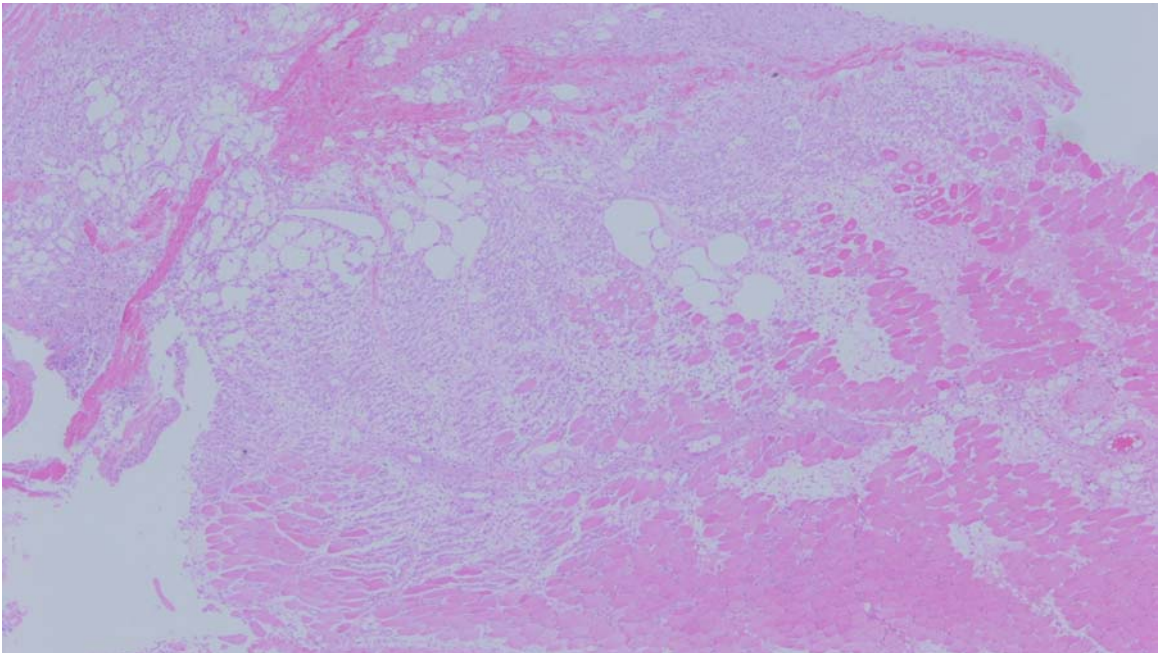
Resim 15: Bal grubunda bir denekte büyük hücrelerle birlikte artmış sayıda lenfositler, nötrofil, eozinofil, plazma hücreleri (Skor 2).



Resim 16: Bal grubuna ait bir kesitte çok sayıda miks inflamasyon hücresi (skor 3).



Resim 17: Adezyon grubuna ait bir kesitte çok sayıda miks inflamasyon



hücresi (skor 3).

Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve adezyon gruplarının karşılaştırılmasında inflamasyon skoru $p<0.036$ olduğundan anlamlı fark vardır.

Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve bal gruplarının karşılaştırılmasında inflamasyon skoru $p:0.665$ olduğundan istatistiksel fark saptanmamıştır.

Mann-Whitney test sonuçlarına göre adezyon grubu ve bal grubunun karşılaştırılmasında inflamasyon skoru $p:0.059$ olduğundan istatistiksel fark saptanmamıştır.

Fibrozis Skoru Açısından Bulgular

Fibrozis açısından inceleme sonucunda:

Adezyon grubunda; 3 (%30) denekte 3 skoru,
4 (%40) denekte 2 skoru,
2(%20) denekte 1 skoru,
1(%10) denekte 0 skoru gözlenmiştir.

Seprafilm grubunda; 1(%10) denekte 2 skoru,
7(%70)denekte 1 skoru

2(%20) denekte 0 skoru gözlenmiştir. Bu grupta skor 3 e rastlanmadı.

Bal grubunda; 1(%10) denekte 3 skoru,

1(%10) denekte 2 skoru

6(%60) denekte 1 skoru,

2(%20) denekte 0 skoru gözlenmiştir.

Grupların fibrozis skorlarına göre dağılımı tablo 7’de bulunmaktadır.

Tablo 7: Grupların Fibrozis skorlarına göre dağılımı.

FİBROZİS	Adezyon grubu	Seprafilm grubu	Bal grubu
0 Fibrozis yok	1	2	2
1 Minimal ,gevşek	2	7	6
2 Orta derecede	4	1	1
3 Florid,yoğun	3	-	1
TOPLAM	10	10	10

Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve adezyon gruplarının karşılaştırılmasında fibrozis skoru $p<0.016$ olduğundan anlamlı fark vardır.

Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve bal gruplarının karşılaştırılmasında fibrozis skoru $p:0.688$ olduğundan istatistiksel fark bulunamamıştır.

Mann-Whitney test sonuçlarına göre adezyon ve bal gruplarının karşılaştırılmasında fibrozis skoru $p:0.063$ olduğundan istatistiksel fark saptanamamıştır.

Kruskal Wallis Test'ine göre 3 grup kendi arasında karşılaştırıldığında inflamasyon skoru, adezyon skoru ve fibrozis skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark vardır.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Geçirilmiş ameliyatlara bağlı intraabdominal adezyonlar; yol açtığı reoperasyonlar, morbidite ve mortaliteyi arttırmasının yanı sıra ek maliyet getirmesi nedeniyle de önemli bir sorundur. Bu problemin çözümü için araştırmalar devam etmektedir, ancak birçok olumlu sonuç alınmasına karşın, henüz kesin sonuç alıcı bir yöntem geliştirilememiştir.

Yıllar ilerledikçe cerrahi tekniklerdeki iyileştirmeler ve teknolojik olanakların artışına karşın adezyon oluşumu önlenememiştir. Adezyonların gelişimi, ameliyat sırasında mümkün olduğunca dokunun korunarak, organ maniplasyonları en az düzeyde tutularak, ortamda bulunan yabancı cisimlerin peritonla teması azaltılarak, titiz ve dikkatli bir hemostaz sağlayarak, eldiven ve sutur seçimine dikkat edilerek en aza indirilebilir. Ancak, tüm temel cerrahi kuralların tam uygulanması yine de bu sorunu ortadan kaldıramamıştır.

Adezyon oluşum patofizyolojisi daha çok karın içinde oluşan yapışıklıklar için araştırılmış olmasına rağmen bütün cerrahi yapışıklıkların aynı patofizyolojik olaylar sonrasında geliştiği kesin gibidir. Patofizyolojisi belirlenen bu probleminin çözümünün halen bulunamaması düşündürücüdür.

Adezyon oluşmadan önceki dönemde herhangi bir aşamada etkili

olabilecek bir ajanın adezyon nedeniyle oluşan komplikasyonları önlemede sağlayacağı yarar çok açıktır.

Bu konuyu araştırmayı tercih etmemizin nedeni; literatürde adezyon oluşumunu önlemek amacıyla yapılan bir çok deneysel çalışmada kesin bir çözümün elde edilememiş olmasıdır.

Biz bu çalışmada; geçmişte de yara iyileşmesinde güvenle kullanılan bir ajan olan balın adezyonu önleyici etkisini araştırdık. Steril olup Gram(-) ve Gram(+) bakteri çoğalmasını önlediği gösterilen balın düşük pH'sı, hipertonsitesi, yara iyileşmesindeki iyileştirici özelliği ve fiziksel özellikleri açısından iyileşme sonrası oluşan postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde koruyucu etkisini halen bariyer etkisi nedeniyle kullanılmakta olan karboksimetilselüloz membran (seprafilm) ile karşılaştırdık. Seprafilm, hyaluronik asit ve karboksimetilselülozun kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiş bioresorbable bir membrandır. Oluşturduğu fiziksel bariyer nedeniyle adezyon oluşumunu engeller. Abdominal kaviteye yerleştirildikten sonra hızla yapışkan bir jel haline dönüşür. İçeriğindeki hyaluronik asit 4 hafta sonra vücuttan atılır. Karboksimetilselüloz daha hızlı bir şekilde vücuttan atılır. Yapılan bir çok deneysel çalışma seprafilmin adezyon oluşumunu anlamlı derecede azalttığını göstermiştir.

Bal ile karboksimetilselüloz membran (seprafilm)ni karşılaştırmamızın nedeni, seprafilmin adezyon önleyici etkisinin bir çok çalışmada gösterilmesine rağmen kullanıldığı alana lokal kalması, buna karşın tüm abdomene yayılabilen balın daha etkili bir ajan olabileceğini düşünmemiz ve bu etkileri görmek istememizdi.

Daha önceden periton yapışıklıkları oluşturmak için hasarlı uterus boynuz modeli, periton hasar modeli, ileal transeksiyon modeli, kolon anastomoz modeli, bakteriyel peritonit modeli ve klempleme modeli gibi çeşitli modeller oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda uyguladığımız klempleme modeli bu çalışma için uygun bir modeldir, çünkü oluşturulan hasar iki aşamalıdır. Birinci aşama direkt spanç ile mekanik serozal barsak duvarı hasarı , ikinci aşama ise damarın klempe edilip iskemik hasar oluşturulmasıdır. Biz bu modeli, karındaki cerrahi yöntemlere benzerliği nedeniyle tercih ettik.

Çeşitli araştırmacılar yapışıklıkları sınıflamak için farklı kriterler kullanmışlardır. Biz Mazuji ve arkadaşlarının kullandığı adezyonları 0 ile 4 arası skorlayan makroskopik adezyon skorumu, histopatolojik incelemede Hooker ve arkadaşlarının kullandığı 0 ile 3 arası skorlanan fibrozis değerlendirme skorlamasını ve yine Hooker ve arkadaşlarının kullandığı inflamasyon değerlendirme skorlamasını kullandık. Bu yöntemin basitliği ve

uygunluğu tercih nedenimizdi.

Bu alışmada; Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve bal gruplarının karşılaştırılmasında adezyon skoru açısından anlamlı fark vardır. Seprafilm kullanımı makroskopik adezyon oluşumunu bal kullanımı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu farkın nedeninin, oluşturduğumuz adezyon modelinden kaynaklandığı düşünülebilir. Balın klinik kullanımında antimikrobiyal etkisi ön planda olduğundan gelişebilecek peritonit gibi inflamatuvar bir olay varlığında adezyonu önlemede seprafilminden daha etkin olup olamayacağını bilmiyoruz. Bizim sonuçlarımız kısa dönemde alınmış sonuçlar olup balın uzun dönemde adezyon oluşumu üzerine etkileri farklı olabilir. Daha uzun dönemli bir çalışma, bu etkilere ışık tutabilir.

Bu çalışmada araştırılan diğer konu ise adezyon grubu ve bal grubunun karşılaştırılmasıydı. İki grubun sonuçları arasında anlamlı fark vardı. Bal kullanımı makroskopik adezyon oluşumunu adezyon grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaltmaktadır. Bunun nedeni balın peritonun iyileşme sürecinde enfeksiyon ajanlarına karşı kimyasal bariyer oluşturması olabilir. Balın iyileşme sürecinde, zedelenen periton yaprakları arasında fiziksel bir bariyer oluşturması da etken olabilir.

Çalışmamızda bir diğer karşılaştırma seprafilm ve adezyon grupları arasında yapılmıştı. Bu iki grup arasında sonuçlar bakımından adezyon

açısından anlamlı fark bulundu. Seprafilm kullanımı makroskopik adezyon oluşumunu adezyon grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu sonuç, literatürde seprafilm ile yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Seprafilm grubunda görülen yapışıklıklar daha çok retroperiton ve karın içindeki diğer organlar arasında yoğunlaşırken adezyon grubunda karın ön duvarı ile abrazyon oluşturulan çekum ve terminal ileum arasındaydı. Bu dikkat çekici gözlemden yola çıkılarak şu sonuca varılabilir; seprafilm reoperasyon durumlarında karın önduvarı ile barsaklar arasında oluşan adezyonları engellediğinden karına komplikasyonsuz ulaşım olasılığını arttırabilir. Bu da klinikte önemli bir avantaj sağlayabilir.

Seprafilm ve adezyon gruplarının karşılaştırılmasında fibrozis skoru açısından anlamlı fark saptandı. Bu sonuç literatür bilgileri ile uyumludur. Adezyon grubunda fibrozis skorunun % 70' inin skor 3 ve skor 2'den oluşurken seprafilm grubunda bu oranın % 10 olması adezyonların maturasyonu açısından anlamlıdır. Bu durum seprafilm grubunda oluşan adezyonların maturasyonunu tamamlayamamış olduğunu gösteren anlamlı bir bulgu olabilir.

Seprafilm ve bal gruplarının karşılaştırılmasında fibrozis skoru açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu durum her iki ajanın da mekanik bariyer oluşturarak peritoneal mezotelyal hücre yüzeyinin hasarı sonrasında

alttaki konnektif dokunun peritoneal sıvı ile teması hale gelmesiyle oluşan inflamatuvar cevabı engellediğini düşündürmektedir.

Adezyon ve bal gruplarının karşılaştırılmasında fibrozis skoru açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Makroskopik adezyonu oluşumunu adezyon grubuna nazaran etkin bir şekilde engellediğini istatistiksel olarak saptadığımız balın, fibrozis gelişimini engelleyememesi ilginçtir. Oysa ki balın hipertoniitesi, higroskopisi ve düşük Ph'sı nedeniyle fibrinöz jel matriks oluşumunu engelleyerek fibrozis gelişimini azaltacağını düşünmüştük. Bunun değişik nedenleri olabilir. Bizim çalışmamıza en yakın araştırmalardan biri olan Aysan ve ark. balın postoperatif adezyon gelişimi üzerine etkilerini araştırırken makroskopik adezyon skorlaması ve ve morfolojik inceleme yapmalarına rağmen ayrı bir fibrozis skorlaması yapmamışlardır(6). Literatürde balın postoperatif adezyon gelişimine etkisi araştırılırken fibrozis skorlaması yapılan başka bir çalışmaya rastlamadık. Belki 7 günlük süre balın fibrin azaltıcı etkisinin başlaması için yeterli olmayabilir. Ya da kullanılan bal miktarı yetersiz olabilir.

Seprafilm ve adezyon gruplarının karşılaştırılmasında inflamasyon skoru açısından anlamlı fark vardır. Bu sonuç literatürle uyumludur.

Seprafilm ve bal gruplarının karşılaştırılmasında inflamasyon skoru açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Her iki yönteminde bariyer yöntemi olması inflamasyon oluşumunu aynı mekanizma ile engellediklerini düşündürmektedir. Bu mekanizma periton sıvısının hasarlı mezotel hücrelerinin altındaki konnektif dokuda bulunan inflamatuvar hücrelerle temasını engellemeleri sonucunda olabilir. Özellikle mezotelyal hasar sonrası gecirgenliği artan bazal membranda yerleşmiş makrofajlardan sitokin salınımının olmaması neticesinde inflamasyon gelişimi engellenmiş olabilir.

Adezyon grubu ve bal grubunun karşılaştırılmasında inflamasyon skoru açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu sonuç belki p'nin sınırda olması ile açıklanabilir ancak histopatolojik fark yine de istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Mann-Whitney test sonuçlarına göre seprafilm ve adezyon gruplarının karşılaştırılmasında adezyon , inflamasyon ve fibrozis skorunda anlamlı fark olduğundan seprafilm kullanımının adezyon oluşumunu engelleğini söyleyebiliriz. Seprafilm kullanımı ile ilgili birçok araştırma da benzer sonuç vermiştir (27,64).

Seprafilm ve bal grubunun karşılaştırılmasında sadece adezyon skorunda istatistiksel olarak fark olup inflamasyon skoru ve fibrozis skorunda fark

olmaması sürenin kısalığı yada bal dozunun yetersizliği ile açıklanabilir. Ama böyle olup olmadığını bilmiyoruz. Belki de bal enfekte olmamış karın ameliyatlarında adezyonları önlemede gerçekten seprafilm kadar etkili olmayabilir. Enfekte karın ameliyatı modeli oluşturularak tekrarlanacak deneysel çalışmalarda balın antibakteriel etkileri de ön plana çıkarak inflamasyon ve fibrozis skorunda da anlamlı azalmalar oluşturulabileceği düşünülebilir. Bu doğrultuda daha uzun süreli ve daha farklı modellerle çalışmalar konuya ışık tutabilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada kullanılan modelde 7 gün sonunda bal, seprafilme yakın düzeyde makroskopik adezyonları önleyebilmektedir. Ancak inflamasyon ve fibrozis gelişimi üzerine 7 gün sonucunda seprafilm kadar etkili olamamaktadır. Bu sonuç sürenin kısa oluşu ya da bal dozuyla ilgili olabilir. Bekli de bal adezyonların önlenmesinde enfekte karın ameliyatlarında daha etkilidir. Bu karanlık noktaların daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalarla aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

7. ÖZET

İntraabdominal adezyonlar sıklıkla geçirilen abdominal ameliyatlardan sonrası oluşan, abdominal organları birbirine ve/veya karın duvarına bağlayan fibröz bantlardır. İyileşmenin major bir komplikasyonudur. İntestinal obstrüksiyon, infertilite ve kronik pelvik ağrılar nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite oluşturmaktadır. Adezyonlar için gerçekleştirilen reoperasyonlar ciddi komplikasyonlarla sonuçlanma riski bulunan girişimlerdir. Her operasyonun riski bir öncekinden fazladır.

Adezyon oluşumunu engellemek amacıyla bugüne kadar çok sayıda adezyon önleyici materyal araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir. Bu gün hiçbir ajanın adezyon önlemede kesin ve tam etkili olduğu ispatlanamamıştır.

Bu çalışmadaki amaç; geçmişte de yara iyileşmesinde güvenle kullanılan bir ajan olan balın postoperatif adezyonların önlenmesinde etkili olup olmadığını araştırmak ve halen bariyer etkisi nedeniyle klinikte kullanımı olan karboksimetilselüloz membran (seprafilm) ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra yapılmıştır. 10'arlı 3 grup halinde toplam 30 adet Wistar Albino tipi (dişi) rat kullanılmış, tüm ratlarda klempleme ve serozal abrazyon modeli ile adezyon oluşturmaya çalışılmıştır.

Her grupta oluşan adezyonlar Mazuji ve arkadaşlarının kullandığı adezyonları 0 ile 4 arası skorlayan, makroskopik adezyon skorlama yöntemiyle, histopatolojik incelemede Hooker ve arkadaşlarının kullandığı 0 ile 3 arası skorlanan fibrozis değerlendirme skorlamasıyla ve yine Hooker ve

arkadaşlarının kullandığı inflamasyon değerlendirme skorlamasıyla değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; bal ve seprafilm tek başına kullanıldıklarında adezyon oluşumunu azaltmaktadırlar.Ancak adezyon oluşumunu seprafilm grubunun bal grubundan daha fazla azalttığı görülmüştür. Buna rağmen seprafilmin yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi barsakların kendi aralarında ve diğer organlarla olan yapışıklıkları tam olarak engellemediği bu çalışmada da gösterilmiştir. Bal inflamasyon ve fibrozisi 7 gün içinde engelleyememiştir. Daha sonraki çalışmalarda, enfekte bir karında balın inflamasyon ve fibrozisi önlemede daha etkin olup olmadığı araştırılabilir. Bu nedenle daha geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: İntroabdominal adezyon, Bal, Seprafilm

8. KAYNAKLAR

1. Alataş E, Kafkaslı A: Adezyonların oluşumunun önlenmesinde intraperitoneal Flavonoid (Daflon 500 mg) tedavisinin rolü. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 6;1-5, 1999
2. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A, Moomhala S, Goh PM, Chan ST: Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An Incisional Hernia Model in Rats. J Surg Res 68;126-132, 1997
3. Arıkan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakuşak 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. Am J Surg 189;155-60, 2005
4. Arslan M, Pata Ö, Erdem Ö, Dilek U, Yazıcı G, Çamdeviren H, Kaplanoglu M, Dilek S: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü'nün (VEGF) postoperatif adezyon oluşumundaki yeri ve deneysel hayvan modelinde adezyon oluşumunun önlenmesi. Türk Fertilite Dergisi 13;265-271, 2005
5. Autio V: The spread of intraperitoneal infection . Acta Chir Scand Suppl 321;1-31, 1964
6. Aysan E, Ayar E, Aren A, Cifter C: The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol 104;152-5, 2002
7. Boys F, Lehman EP: Heparin in the prevention of peritoneal adhesions: report of progres. Ann Surgery 112;969-74, 1942
8. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS: A unifying pathogenetic mechanism in the ethiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 20;1-5, 1976
9. Bulbuler N, İlhan YS, Kirkil C, Cetiner M, Gogebakan O, İlhan N: Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions?. J Surg Res 125; 94-7, 2005
10. Cantürk NZ, Vural B, Cantürk Z, Esen N, Yücesoy S: L-Arginin'in nötrofiller üzerinden postoperatif adezyona etkileri. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi 6;155-159, 2000
11. Carter D, True L, Otis CN: Serous membranes: Hystology for pathologists. Sternberg SS (Ed) Springer, New York 1992, s.499-514
12. Chegini N, Gold LI, Williams RS, Masterson BJ : Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in surgically induced pelvic adhesions in the rat. Obstet Gynecol 83;449-54, 1994
13. Chen Y, Hills B.A.: Surgical Adhesions: Evidence for Adsorption of Surfactant to Peritoneal Mesothelium. Aust. N.Z. J. Surg. 70;443-47, 2000

14. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Li TC, Ledger WL, Cooke ID: Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions. *Fertil Steril* 79;1168-75, 2003
15. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID: The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod* 17;1039-1045, 2002
16. Chiang SC, Cheng CH, Moulton KS, Kasznica JM, Moulton SL: TNP-470 Inhibits Intraabdominal Adhesion Formation. *J Pediatr Surg* 35;189-96, 2000
17. Detchev R, Bazot M, Soriano D, Darai E: Prevention of de nova adhesion by ferric hyaluronate gel after laparoscopic surgery in an animal model. *JSLS* 8;263-8, 2004
18. Dinsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW: Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 191;131-136, 2000
19. Dixon CT, Rixford EL: Cytologic response to peritoneal irritation in man : a protective mechanism. *Am J Surg* 25:504-506, 1934
20. diZerega GS: Contemporary adhesion Prevention. *Fertil Steril* 61;219-235, 1994
21. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK: Evaluation of the spraygel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertil Steril* 75;411-6, 2001
22. Duron JJ, Silva NJ, du Montcel ST, Berger A, Muscari F, Hennet H, Veyrieres M, Hay JM: Adhesive postoperative small bowel obstruction: Incidence and risk factors of recurrences after surgical treatment . *Ann Surg* 244;750-7, 2006
23. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM: Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 353;1476-1480, 1999
24. Ellis H: The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 133;497-511, 1971
25. Felemovicius I, Bonsack ME, Hagerman G, Delaney JP: Prevention of Adhesions to Polypropylene Mesh. *J Am Coll Surg* 198; 543-48, 2004
26. Felton RJ, Tugle DW, Milewicz AL, Shock CK, Taylor DV, Perkins TA, Tunell WP: High mortality with an intraabdominal antiadhesive in the rat. *Curr Surg* 47;444-6, 1990

27. Gemici K, Çifter Ç: Mide visseral periton hasarı üzerine bioresorbabl HA membran uygulamasının postoperatif adezyon oluşumuna etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara, 2001
28. Gethin G, Cowman S: Case series of use of Manuka honey in leg ulceration. *Int Wound J* 2;10-5, 2005
29. Gomel V, Urman B, Gurgan T: Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 41;35-41, 1996
30. Gotloib L: Anatomy of peritoneal membrane: Witching proceeding 1st course on peritoneal dialysis. 1982, s.17-26
31. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA: Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Bull Perit Dial* 5:109-113, 1985
32. Günal O, Deniz M, Aslaner A, Ghadouri S: Deneysel ameliyat sonrası karın içi, yapışıklık modelinde Oktreotidin portal ven ve periton sıvısı sitokin düzeylerine etkisi. *J Med Sci* 26;252-257, 2006
33. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ: Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 19:51-55, 2005
34. Günerhan Y, Köksal N, Gündüz Ç, Peker Ö: Barsak seroza yaralanmalarında dikiş ve fibrin glue uygulanmasının inflamasyon ve yapışıklık üzerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi* 2;97-101, 2000
35. Halverson AL, Barrett WL, Bhanot P, Phillips JE, Iglesias AR, Jacobs LK, Sackier JM : Intraabdominal adhesion formation after preperitoneal dissection in the murine model. *Surg Endosc* 13:14-16 , 1999
36. Hau T, Payne WD, Simmons RL: Fibrinolytic activity of peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 148;415-8, 1979
37. Hellebrekers BW, Trimpos-Kemper GC, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimpos JB : Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Hum Reprod* 15;1358-63, 2000
38. Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N: Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential: *J Antimicrob Chemother* 58;773-7, 2006
39. Hill-West JL, Dunn RC, Hubbell JA : Local release of fibrinolytic agents for adhesion prevention. *J Surg Res* 59;759-763, 1995
40. Hiyama DT, Bennion RS: Peritonitis and intraperitoneal abscess: Maingot's Abdominal Operations. İkinci baskı. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) Appleton&Lange, Stanford 1997, s.633-654

41. 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. *J Surg Res* 70;138-43, 1997
42. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK: Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in the rat model of ventral hernia repair with polypropylen mesh. *Surgery* 125;211-6, 1999
43. Ingle R, Levin J, Polinder K: Wound healing with honey- a randomised controlled trial. *S Afr Med J* 96; 831-835, 2006
44. İto T, Yeo Y, Highley GB, Bellas E, Benitez A, Kohane D: The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronik acid and cellulose derivatives. *Biomaterials* 28;975-983, 2007
45. Jeekel H : Cost implikations of adhesions as highlighted in European study. *Eur J Surg Suppl* 579:43-45, 1997
46. Jeffrey AE, Echazarreta CM: Medical uses of honey. *Rev Biomed* 7:43-49, 1996
47. Johns DA, Ferland R, Dunn R: Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10;334-8, 2003
48. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA : The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg* 120;949-51, 1985
49. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E: Immunohistochemical demonstration of nevre fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 82; 566-8, 1993
50. Kotan Ç, Gül A: Karın içi adezyonlarının oluşumu ve önlenmesi. *Van Tıp Dergisi* 5:253-257, 1998
51. Köksal N, Matur R, Kurt R: İntraperitoneal tek doz streptokinaz kullanımının ameliyat sonrası yapışıklık, koagülasyon ve yara iyileşmesine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi* 3;117-21, 2000
52. Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ: Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J Surg Res.* 59;344-8, 1995
53. Lee JH, Go AK, Oh SH, Lee KE, Yuk SH: Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer films. *Biomaterials* 26;671-678, 2005
54. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM: Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 165;127-30, 1993
55. Mazuji MK, Kalambaheti K, Pawar B: Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg* 89;1011-5, 1964

56. Menzies D, Ellis H :Intestinal obstruction forms adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 72;60-3, 1990
57. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Surg Annu* 24;27-45, 1992
- 58.Menzies D, Parker M, Hoare R, Knight A : Small bowel obstruction due to postoperative adhesions : treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions. *Ann R Coll Surg Engl* 83;40-6, 2001
59. Miyano G, Yamataka A, Doi T, Okawada M, Takano Y, Kobayashi H, Lane G J, Miyano T: Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents intraperitoneal adhesions after laparotomy in rats. *J Pediatr Surg* 41;1025-1028, 2006
60. Nyhus LM, Pollak R: Epigastric, umbilical and ventral hernias: Current Surgical Therapy İkinci baskı. Cameron JL., BC Decker(Ed), WB Saunders, Philadelphia, 1992, s. 536-554
61. Odar İV:Anatomi Ders Kitabı (Güneş Kitabevi Ankara). 1997, s.25-26
62. Okamoto Y, Takai S, Myazaki M: Significance of chymase inhibition for prevention of adhesion formation. *Eur J Pharmacol* 484; 357-359, 2004
63. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensus SS, Vural S, Gezen CF, Cincin TG, Olcay E: The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 101;52-5, 2001
- 64.Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW: Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *Am J Surg* 187;304-8, 2004
65. Raftery AT: Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat* 115;375-92, 1973
66. Raftery AT: Regeneration of parietal and visceral peritoneum: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 60;969-75, 1973
- 67.Raftery AT: Regeneretion of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 60;969-75, 1973
68. Raftery AT: Effect of peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 13;397-401, 1981
- 69.Reijnen MM, Bleichrodt RP, van Goor H: Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *Br J Surg* 90; 533-41, 2003
70. Renvall SY: Peritoneal methabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand supp* 503;1-48, 1980

71. Risberg B: Adhesion preventive strategies. *Eur J surg* 577:32-39, 1997
72. Risberg B: Adhesions Preventive strategies. *Eur J Surg* 577;32-39, 1997
73. Rodgers K, Cohn D, Hotovely A, Pines E, Diamond MP, diZerega G : Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertil Steril* 69;403-8, 1998
74. Scot-Coombes DM, Vipond MN, Thompson JN: General Surgeons attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 75;123-8, 1993
75. Shear L, Swartz C, Shinaberger JA, Barry KG: Kinetics of Peritoneal fluid absorption in adult man. *N Engl J Med* 272;123-127, 1965
76. Skinner KC, Colt MJ, Caever RC, Bur JW: The evaluations of HAL-F biresorbable membrane for prevention of post surgical adhesion formation in two animal models. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Post Surgical Adhesions and Gynecologic Surgery*. Palm Beach, Florida 1992, s.52
77. Solomkin SJ, Wittman W, West MA, Barie PS :Intraabdominal infections: Principles of Surgery 7.baskı. Schwartz S.I (ed) McGraw-Hill Companies, New York 1999, S. 1515-1550
78. Szabo A, Haj M, Waxsman I, Eitan A: Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in Rats. *Eur Surg Res* 32;125–128, 2000
79. Şahin Y, Sağlam A, Turan R: Rat uterus horn modelinde sodyum karboksimetilselüloz ve düşük molekül ağırlıklı heparinin adezyon önleyici etkisi. *Türkiye klinikleri J Gynecol Obst* 2:201-204, 1992
80. Thompson J : Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Dig Surg* 15;153-7, 1998
81. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HA: Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg*. 76:382-4, 1989
82. Weibel MA, Majno G: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 126:345-53, 1973
83. Wittman DH, Walker AP, Condon RE: Peritonitis and intraabdominal infection: Principles of Surgery, 6. baskı. Schwartz S, Shires G, Spencer F (eds) McGraw-Hill, New York 1991, S. 1449-1483
84. Wittman DH, Walker AP, Condon RE: Peritonitis and intraabdominal infection: Principles of Surgery, 6. baskı. Schwartz S, Shires G, Spencer F (eds) McGraw-Hill, New York 1991, S. 1449-1483

85. Yeo Y, Highley GB, Bellas E, Ito T, Marini R, Kohane S: In Situ Cross-linkable hyaluronic acid hydrogels prevent post-operative abdominal adhesions in a rabbit model. *Biomaterials* 27; 4698-4705, 2006
86. Yetkin G, Kaya A, Mihmanlı M, İşgör A, Arıkan Y: Postoperatif abdominal adezyonların önlenmesinde standart heparin , düşük molekül ağırlıklı heparin,ve defibrotide'nin karşılaştırılması. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 4:240-244, 1998
87. Yılmaz HG, Tacyildiz İH, Keles C, Gedik E, Kilinc N: Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats. *Fertil Steril* 84;1083-8, 2005
88. Zhou J, Elson C, Lee TD: Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N, O - carboxymethyl chitosan. *Surgery* 135;307-12, 2004
89. Zieren J, Neuss H, Ablassmaier B, Müller JM: Adhesions after intraperitoneal mesh repair in pigs: Prolene'' vs. Vypro''. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 12;249-52, 2002
90. Zorluoğlu A, Yılmazlar T, Koru N, Kaya E, Şavkın B , Kızıl A: Adheziv incebarsak tıkanıklığı. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1:1-5, 1991
91. Zostmes T, Van den Bougard AE, Hazen M. Honey for wounds, ulcers and skin graft preservation. *Lancet* 341;756-7, 1993