

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA İNTRAABDOMİNAL ADEZYON
FORMASYONU ÜZERİNE İNTRAPERİTONEAL
N-ASETİLSİSTEİN'İN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tansu ALTINTAŞ

İZMİR -2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA İNTRAABDOMİNAL ADEZYON FORMASYONU ÜZERİNE İNTRAPERİTONEAL N-ASETİLSİSTEİN'İN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tansu ALTINTAŞ

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Sedat KARADEMİR

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Proje Fon Saymanlığı tarafından
2011.KB.SAĞ.029 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Öncelikle asistanlığım boyunca çalışmalarımda ve bu tezi tamamlamamda büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, değerli hocam Prof. Dr. Sedat KARADEMİR'e içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sürecinde histopatolojik kesitleri değerlendiren sevgili hocam Prof. Dr. Özgül SAĞOL'a ve Dr. Anıl AYSAL'a, tezimin deney kısmında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Dr. Abdullah İNAL'a ve Çiğdem ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm hocalarıma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, beş yıl boyunca birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim

Bu günlere gelmemde bana karşı maddi, manevi yardımlarını esirgemeyen aileme ve hiçbir zaman esirgemediği sevgisi, sonsuz desteği ve özverilerinden dolayı sevgili eşim Orhan ALTINTAŞ'a en içten teşekkürler.

Dr.Tansu ALTINTAŞ

Eylül 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TABLO LİSTESİ	3
ŞEKİL LİSTESİ	4
RESİM LİSTESİ.....	5
KISALTMALAR.....	6
ÖZET.....	7
ABSTRACT.....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.Periton.....	14
2.2.Adezyon Fizyopatolojisi.....	16
2.3.Yapışıklıkta Rol Oynayan Faktörler.....	20
2.4.N-Asetilsistein.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Histopatolojik Değerlendirme.....	30
4.2. Makroskopik Değerlendirme.....	32
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR.....	38

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 3.1. Adezyon şiddeti sınıflaması.....	28
Tablo 3.2. Histolojik skarlama kriterleri.....	29
Tablo 4.1. Gruplara göre oluşturulan hasarlanmanın histopatolojik değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4.2. Gruplara göre deneklerin makroskopik adezyon değerlendirilmesi...	32

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Fibrinolitik sistem.....	19
Şekil 2.2. Serbest oksijen radikali oluşum ve yıkımında temel enzimatik reaksiyonlar.....	19
Şekil 2.3. NAS' nin moleküler yapısı	24

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Resim 4.1.	Kontrol grubu olguda histolojik görüntü (H&E)(x20).....	31
Resim 4.2.	İntraperitoneal NAS uygulanan olguda histolojik görüntü (H&E)(x10).....	31
Resim 4.3.	Kontrol grubundaki deneğin Grade 1 adezyon görünümü.....	33
Resim 4.4.	Kontrol grubundaki deneğin Grade 2 adezyon görünümü.....	33
Resim 4.5.	Kontrol grubundaki deneğin Grade 3 adezyon görünümü.....	34
Resim 4.6.	NAS grubundaki deneğin Grade 0 adezyon görünümü.....	34
Resim 4.7.	NAS grubundaki deneğin Grade 0 adezyon görünümü.....	35
Resim 4.8.	NAS grubundaki deneğin Grade 1 adezyon görünümü.....	35
Resim 4.9.	NAS grubundaki deneğin Grade 1 adezyon görünümü.....	36

KISALTMALAR

NAS	: N-asetilsistein
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
PAi	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
TNF	: Tümör nekrozis faktör
LB4	: Lökotrien-B4
Pg E2	: Prostoglandin- E2
ROS	: Reaktif oksijen çeşitleri
O₂	: Oksijen
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
OH	: Hidroksil radikali
H₂O	: Su
SOR	: Süperoksit radikali
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GSH	: İndirgenmiş glutatyon
®	: Kayıtlı
ml	: Mililitre
g	: Gram
mm	: Milimetre
°C	: Santigrat derece

ÖZET

Sıçanlarda intraabdominal adezyon formasyonu üzerinde intraperitoneal N-asetilsistein'in etkisi.

Tansu ALTINTAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir – Türkiye

Tel: 0232 4122901

GSM: 0505 9303609

e-mail: tansu.cevizci@deu.edu.tr

Amaç: Adezyonlar, serosa ile çevrili normalde birbiri ile birleşmeyen fakat yaralanmalarını takiben iki yada daha fazla yüzeyler arasında meydana gelen anormal birleşmelerdir. İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık % 90'ında adezyon gelişebilir. Ancak bunların %20-30 kadarı klinik bir tablo yaratmaktadır. Adezyonların tedavisi çoğunlukla konservatif olarak sağlanabilse de klinik tablo, reoperasyonlar, barsak rezeksiyonları, komplike enterokütan fistüller, peritonit gelişimi gibi süreçlerle hastanın kaybına kadar gidebilmektedir.

Bu çalışma; sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonları önlemede bilinen antioksidan, antienflamatuar, fibrinolitik etkisi gibi bilinen özelliklere sahip N-asetilsisteinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yirmi adet erkek Wistar – Albino cinsi sıçan (250-350 gr) 2 gruba ayrılarak çalışıldı. Sıçanlarda anestezi intramusküler (i.m.) 50 mg/kg ketamin(Ketalar®, Pfizer) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® Bayer)

karışımı ile sağlandı. Steril şartlar altında karın boşluğuna 3 cm'lik bir insizyonla girildi. Tüm sıçanlarda kuru bir gazlı bez yardımı ile çekumun antimezenterik yüzeyi ve komşuluğundaki periton yüzeyine abrazyon yapıldı. Bu işleme yüzeylerde peteşial kanama odakları görülünceye kadar devam edildi. Birinci grup sıçanlara tek doz 1 ml. serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulanıp insizyon kapatıldı. İkinci grup sıçanlara 300 mg/kg NAC (ASIST %10 3 ML 300 MG Hüsnü Arsan İlaçları A.Ş.) intraperitoneal olarak verilip 3\0 ipek sütür ile devamlı dikişler ile insizyon kapatıldı. Yedi gün sonra tüm hayvanlar yüksek doz eterle sakrifiye edildi ve ilk cerrahi işlemde olduğu gibi tekrar ameliyata hazırlandı. Eski insizyon hattından batın boşluğuna girildi. Önce adezyonlar makroskopik olarak adezyon şiddet sınıflamasına göre 0-3 arasında derecelendirildi. Makroskopik sınıflama yapıldıktan sonra yaralanma oluşturulan çekum anterior duvarı ile pariyetal periton varsa adezyon bantları ile birlikte cilt hariç tüm katları içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksize edildi. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formolde fiske edildi ve parafin bloklara gömüldü. 3 mm kalınlığında kesitler lam üzerine alındı ve hemotoksilen-eosin boyası ile boyanarak ışık mikroskobunda histolojik bölüm skorlaması sistemine göre skorlandı.

İstatiksel analizde Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık değeri $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Visseral ve pariyetal periton yüzeylerine uygulanan hasarın histopatolojik incelemesinde oluşturulan hasarlanmanın şiddeti açısından her iki grubun homogen olduğu belirlendi (7,5[1:11] ve 8[7:11]; $p=0.353$). Makroskopik adezyon skorunun NAS uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (0[0:1] ve 2,5[1:3]; $p=0.000$). NAS grubundaki üç sıçanda Grade 1 adezyon saptanırken kalan yedi sıçanın hasarlanma alanında makroskopik adezyon gelişimine rastlanmadı (Grade 0). Buna karşılık, kontrol grubundaki tüm sıçanlarda makroskopik adezyon gelişimi gözlemlendi. Bunların bir tanesinde Grade 1, diğer dokuzu Grade 2 ve 3 şiddetindeki adezyonlardı.

Sonuç: Sıçan modelinde intraperitoneal NAS uygulanmasının postoperatif adezyon gelişimini önlemede etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: **Adezyon, N-Asetilsistein.**

ABSTRACT

Effects of intraperitoneal N-acetylcysteine on intrabdominal adhesion formation in rats.

Tansu ALTINTAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir – Türkiye

Tel: 0232 4122901

GSM: 0505 9303609

e-mail: tansu.cevizci@deu.edu.tr

Purpose: Adhesions are abnormal fusions of two or more serosal surfaces after injury and seen approximately 90 % after abdominal surgery. 20 to 30 % of these may cause clinical significance. Although adhesions generally can be treated conservatively; worsening clinical course with recurrent surgeries, bowel resections, complicated enterocutaneous fistulas and peritonitis may lead to mortality of the patient.

This study aims to search effects of N-Acetylcysteine which has previously proven to be antioxydant, anti-inflammatory and fibrinolytic on intrabdominal adhesions in experimental rat model.

Material and Method: Twenty male Wistar-Albino rats weighing 250-350 gr were separated into two groups. Surgery was performed under intramuscular 50 mg/kg Ketamine (Ketalar®, Pfizer) and 10 mg/kg Xylazine hydrochloride (Rompun® Bayer) general anesthesia. Under sterile conditions a 3-cm-median incision was used to reach abdominal cavity. Antimesenteric surface of ceacum and peritoneal surface nearby had been abraded by dry tamps until superficial pethecia developed. Intraperitoneal 1 ml 0.09% NaCl solution and intraperitoneal 300 mg/kg

NAC (ASIST %10 3 ML 300 MG Hüsnü Arsan İlaçları A.Ş.) were administered to Group 1 and Group 2 respectively and incisions were closed with continuous 3/0 silk sutures. All the rats were sacrificed on postoperative day 7 with high doses of ether anesthesia. After sacrifice abdomens were incised as before and macroscopic adhesion scoring (0-3) was assessed. If present, adhesions and related organs were excised. In case of absence of adhesions cecum anterior wall and parietal periton (excluding skin) was excised for pathologic examination. Specimens were fixated in 10 % formaldehyde and waxed in paraffin blocks. Three-mm sections were stained with hematoxylin-eosin and scored with histologic scoring system under light microscope.

Mann-Whitney-U test was used for statistical analysis and $p < 0.05$ value is accepted as significant.

Findings: Histopathological evaluation revealed that both groups were homogeneous in terms of severity of peritoneal damage for visceral and parietal surfaces (7,5[1:11] ve 8[7:11]; $p = 0.353$). Macroscopic adhesions scores were significantly lower in NAC group compared with control group (0[0:1] ve 2,5[1:3]; $p = 0.000$). In NAC group three rats had grade 1 adhesion while remaining seven rats had no adhesion at all in peritoneal abrasion field (grade 0). On the other hand, all rats in control group had macroscopic peritoneal adhesions. One of them was grade 1 and remaining nine were grade 2 or 3 adhesions.

Conclusion: Considering the results of this study intraperitoneal NAC may be useful in preventing postoperative abdominal adhesions.

Key Words: **Adhesion, N-Acetylsysteine.**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal ve pelvik adezyonlar peritoneal yüzeylerdeki defektlerin skarlaşması sırasında oluşan patolojik birleşmelerdir(1). Adezyonlar defektli veya iskemik yüzeylerde dokunun bütünlüğünün devamını sağlayan vücudun bir savunma mekanizmasıdır. Cerrahi sonrası hastaların %90' ında adezyon meydana gelmiştir(2). Ancak bunların %20-30 kadarı klinik bir tablo yaratmaktadır (47).

Adezyonlar ağrı, barsak tıkanıklığı, perforasyon, infertilite ve hatta ölüme neden olabilirler (2). Bu kadar sık karşılaşılan ve ciddi sonuçları olan postoperatif adezyon formasyonu modern tıbbın henüz çözemediği bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

İntraabdominal yapışıklıkların önlenmesinde bir çok farmakolojik ajan ve fiziksel bariyerler denenmiş ancak hiçbiri kesin çözüm olamamıştır.

Biz bu çalışmada N-asetilsistein'in (NAS) antioksidan, fibrinolitik, antienflamatuar etkisi gibi bilinen özelliklerinden yola çıkarak postoperatif adezyon formasyonu üzerindeki etkisini araştırmak istiyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

İntraabdominal adezyonların en yaygın nedeni geçirilmiş cerrahi işlemlerdir. İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık %90'ında adezyon gelişebilir. Adezyon gelişimine neden olan temel faktörler doku ezilmesi, enfeksiyon, sütürlerin sıkı atılmasına bağlı olarak dokularda iskemi oluşması, yabancı cisimler (iplik parçası , pamuk , operasyon eldivenindeki talk ve barsak içeriği) olarak sıralanmıştır (3-7).

İntraabdominal adezyonlar sıklıkla asemptomatik olsa da barsak obstrüksiyonu, artmış barsak perforasyonu, fistül gelişimi, kronik abdominopelvik ağrı, kadınlarda infertilite, üreteral obstrüksiyon ve reoperatif cerrahide operasyon süresinin uzaması, postoperatif kanama riski gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ne yazık ki adezyonlar abdominopelvik cerrahinin kaçınılmaz sonuçlarıdır (11-18).

İntestinal obstrüksiyonların etiyolojisine yönelik ilk yayınlarda; Vick (1932), intestinal obstrüksiyonların %7'sinin adezyon nedeniyle geliştiğini belirtirken; Mc Iver (1932), etiyolojide %30 oranında adezyonları, %44 oranında ise strangüle hernileri sorumlu tutmuştur(8).

Menzies, intraabdominal cerrahi prosedürün uygulandığı %79 ile %93 hastada intraabdominal adezyon geliştiğini bildirmiştir(19).

Günümüzde gelişmiş ülkelerde kasık fıtıklarının erken dönemde onarılması, fıtığa bağlı yaşanan obstrüksiyonların oranını azaltırken, abdominal cerrahinin sıklığının artması, akut ince barsak obstrüksiyonlarının etiyolojisinde adezyonların oranını giderek arttırmaktadır(9,10).

Bu kadar sık karşılaşılan ve ciddi sonuçları olan postoperatif adezyon formasyonunu önlemek için özellikle peritonun yapısını ve iyileşmesini anlamamız gerekir.

2.1. Periton

Periton, vaskülarize konnektif dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zardır ve visseral ve pariyetal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. Fetusta lateral mezoderm; somatik ve splanknik tabakalara ayrılarak primitif coelomdan periton gelişir.

Splanknik mezoderm barsakları örterken, somatik mezoderm karın duvarının iç yüzeyini örter. Barsağı asan çift kat mezoderm tabakasına mezenter denir. Barsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki coelomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır(20-22). Periton karın duvarının iç yüzeyini, diyafragmayı, retroperitoneal ve pelvik yüzeyleri örter ve peritoneal kavite meydana gelir.

Periton ek olarak intraabdominal organların yüzeyini de kaplar(21). Erişkin bir erkekte kapladığı yüzey 1.8 m²' dir. Periton, kapalı bir boşluk oluştururken; kadınlarda fallop tüplerinin müköz membranlarıyla devam eder(21).

Normal şartlarda peritoneal boşlukta 50 ml'den az steril sıvı vardır ve özellik olarak lenf sıvısına benzemektedir. İçerdiği protein miktarı düşüktür ve mm³'te 3000'den az hücre içerir. Mezotelyal hücrelerin salgıladığı bu sıvı ile abdominal visseral yüzeyler sürtünmeden serbestçe hareket edebilir(20-21).

Periton boşluğundaki sıvıda kompleman, lizozim ve çeşitli hücreler peritonitte önemli rol oynarlar. Peritoneal makrofaj, eozinofil, bazofil ve mast hücreleri dolaşımdaki monositlerden gelişir. Bazofil ve mast hücrelerindeki granüllerde ise bol miktarda histamin vardır(23).

Mezotelyal hücreler fibrinolitik etkileri nedeniyle, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörleri salgırlar ve periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Ancak travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında, mezotelyal hücrelerin fibrinolitik aktivitesi çok azalır. Diğer taraftan olumsuz etkilenmiş hücrelerden salınan tromboplastinler de pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Neticede fibrin

yapımı ve fibrinöz yapışıklık oluşumu artar. Enfeksiyon sınırlanır, fakat fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak abse oluşumuna kolaylık sağlar(21-23).

Bakteriyel peritonitte, peritoneal kaviteyi bakterilerden temizleyebilecek üç mekanizma vardır; diyafragmatik lenfatiklerle bakterilerin direkt absorpsiyonu, periton boşluğuna kemotaksis yoluyla göç eden makrofajlar ve polimorfonükleer granülositler tarafından bakterilerin fagositozla yıkımı ve enfeksiyonun abse olarak sınırlandırılması(24).

Diyafragmadaki lenfatiklerle drenaj tendinöz diyafragmadaki lenfatiklerle olur ve bu bakterilerin peritoneal boşluktan uzaklaştırılmasında başlıca mekanizmadır. Dunn ve arkadaşları, hayvanlarda intraperitoneal bakterilerin yarısının, fiziksel olarak diyafragmatik yolla, diğer 1/3'ünün ise makrofajlarca gerçekleştirilen fagositozla uzaklaştırıldığını göstermişlerdir. Bu iki mekanizma peritoneal boşluğun bakterilerden temizlenmesinde ilk aşamayı oluşturmaktadır. Bu iki mekanizma yeterli olmazsa, nötrofil birikimini uyaran inflamatuvar cevap başlar ve enfeksiyonu sınırlar ya da içine alır(21-23).

1919 yılında peritoneal iyileşmenin cildin iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir. Ciltte ise epidermalizasyon yara kenarlarından başlarken, peritonda bir defekt oluştuğunda, tüm yüzey eşzamanlı olarak epitelize olmaya başlar. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve proliferer olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de küçükleri kadar hızlı proliferer olur.

İyileşme sürecindeki bu hız yalnızca dört bir yandan gelişen yeni mezotel sayesinde değil, alttaki konnektif dokunun hızlı differansiyasyonu sayesinde de gerçekleşmektedir. Hem terminal ileumu kaplayan visseral mezotelyumun, hem de pariyetal peritonun mezotelyal yaprağının reepitelizasyonu 5-8 gün sürerek iyileşme tamamlanmaktadır(25-26).

2.2. Adezyon Fizyopatolojisi

Adezyonlar komşu organlar arasında oluşan fibröz bantlardır. Adezyonlar defektli veya iskemik yüzeylerde dokunun bütünlüğünün devamını sağlayan vücudun bir savunma mekanizmasıdır(2).

Cerrahi, enfeksiyonlar, enflamatuvar patolojiler, kimyasal irritasyonlar, endometriozis ve benzeri durumlar adezyonlara neden olur(1). En sık sebep geçirilmiş operasyonlardır ve adezyolizis yapılan bölgelerde tekrar yeni adezyonlar oluşur. Adezyon oluşması veya engellenmesinde rol oynayan peritonun çok ince bir yapıya sahip olması ve uniform şekilde hızla epitelizasyona uğraması iki önemli özelliğidir. Peritonun ince ve narin yapısı, travmalara karşı yüzeyinin çok hassas olmasına neden olur. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur. Yetişkinlerde peritoneal re-epitelizasyon beş-yedi günde tamamlanır(34).

Hertzler, peritonda bir defekt meydana geldiğinde tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri defektlerindeki gibi yara kenarlarından epitelize olmadığını göstermiştir(35,36).

Postoperatif adezyon formasyonunu önlemek için öncelikle postoperatif adezyon oluşum mekanizmasını anlamamız gerekir.

Adezyon oluşumu;

- Serozal hasar,
- Lokal enflamatuvar yanıtın artması, vasküler geçirgenliğin ve enflamatuvar eksudanın artışı,
- Süperoksit, peroksidaz ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikal oluşumları ve bu oluşumların hücre zarında hasara yol açması,
- Koagulasyon sisteminin (fibrin oluşumu) ve fibrinolitik sistemin (fibrin yıkımı) aktive olması ve ikisi arasındaki dengede oluşan imbalans intraperitoneal adezyonların oluşmasında iç içe geçmiş mekanizmalardır(1,2,27-31).

Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü serbestleştirilmesi ile yapışıklık oluşumunun başlangıç noktasıdır. İlk dört saatte peritona oluşan defekt nötrofiller tarafından kaplanır. Epitelizasyonun tamamlanması yaklaşık bir haftada tamamlanır(37,39).

Mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden (tPA) zengin oldukları için periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrinolitik etkiyle peritonitin engellenmesinde katkı sağlar. Hasarlı mezotelyal ve mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminler damar geçirgenliğini artırarak bölgedeki sıvı alışverişini kolaylaştırır(37,39).

Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise hasarlı bölgedeki fibrinojeni fibrine dönüştürür. Fibrin hasarlı periton alanlarını ve gastrointestinal yırtıkları kapatabilir. Fibrin plazmin gibi fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için fibrin bölgesel olarak birikir ve kalıcı adezyonlar meydana gelir (37,39).

Fibrinolitik aktivitenin artması ile yapışıklığın azalması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir(40,41). Fibrin jel matriks beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Fibrin jel matriks birkaç adımda oluşur; ilk olarak fibrinojenin fibrin monomerine dönüşür, daha sonra çözünür fibrin polimeri meydana gelir. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir(45).

İki periton yüzeyi arasında fibrin jel matriks oluşunca, birbirlerine doğru bandlar ve köprüler meydana getirirler. Bu band ve köprüler de yapışıklığın temelini oluşturur. Milligan ve Raftery, ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sonucunda oluşan fibrin jel matriks ile başlamıştır.

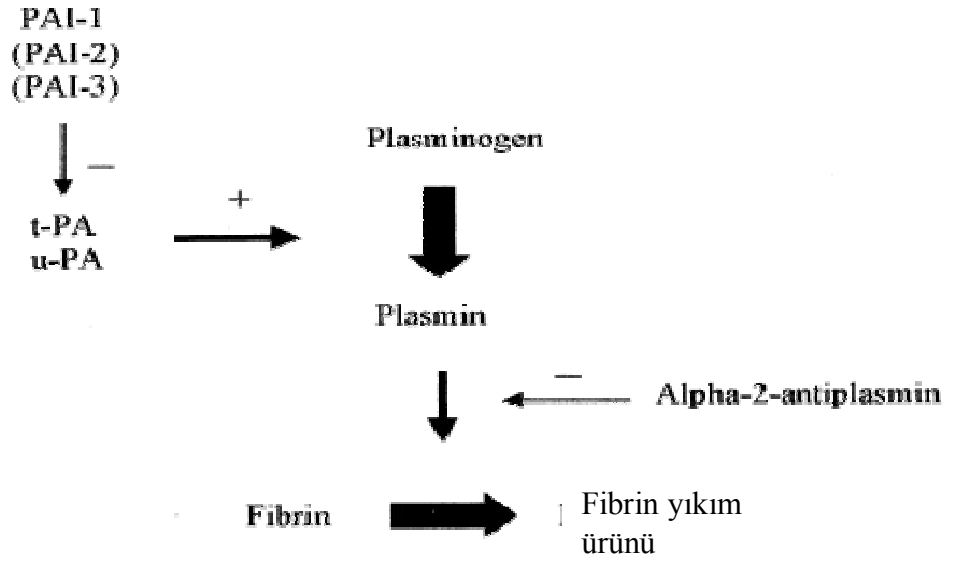
İlk birinci-üçüncü günde ortamda fibrin matriks ile çeşitli hücreler bulunmektedir. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir.

Dördüncü günde fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine bol miktarda fibroblast ve bununla birlikte kollajen mevcuttur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağda dominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net olarak görülen kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Beş-onuncu günler arasında kollajen depolanması ve organizasyonu gelişirken, ikinci haftada dominant hücre fibroblastlardır ve yapışıklıklar içinde sıraya dizilmişlerdir.

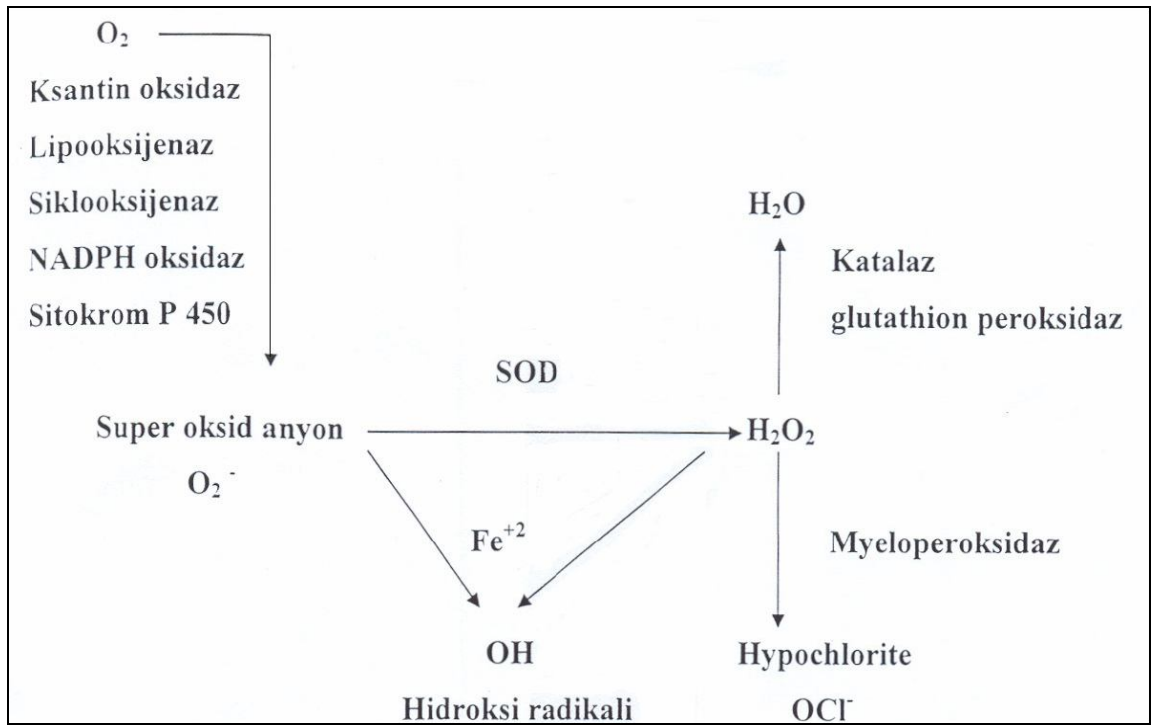
Travmadan bir veya iki ay sonra kollajen fibriller iğ şeklinde organize olmuştur. Sonuçta fibröz band olgunlaşmıştır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür(42,43).

Peritoneal hasar sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar ve siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü(PAI), kollajenaz, elastaz, interlekin-1(IL-1), interlekin-6(IL-6), tümör nekrozis faktör(TNF), lökotrien-B₄(LB₄), prostaglandin-E₂(PgE₂) gibi çeşitli mediatörleri salar.

Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, defektli yüzeyde yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Sitokinler ve diğer makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak bu mezotelyal hücreler küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler hasarlı bölgede peritoneal remezotelizasyonu sağlayacak mezotelyal hücre katmanlarını oluşturlar(36-44).



Şekil 2.1. Fibrinolitik sistem



Şekil 2.2. Serbest oksijen radikali olusum ve yıkımında temel enzimatik reaksiyonlar.

Mezotelyal hücrelerden salınan t-PA, cerrahi sonrası adezyon formasyonunu önlemede önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden

doku plazminojen aktivatörü aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü, fibrin jel matriksini adezyon formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür(**Şekil 2.1.**) (37).

Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse konnektif doku oluşumuna ve adezyon gelişimine neden olurlar (37-39).

Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen dokularda kanlanmanın ve oksijenasyonunun bozulması ve fibrinolizisi engellemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Sonuç olarak fibrinoproliferasyon süreklilik kazanmakta ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır(39,44).

Hücre içi mitokondrilerde moleküler oksijenin (O_2) suya (H_2O) dönüşümü sırasında reaktif oksijen çeşitleri (ROS) ortaya çıkmaktadır. Bunlar süperoksit radikalleri (SOR), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH) içermektedir. Süperoksit, peroksidaz ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikaller, doymamış yağ asitlerine oksitlenmektedir. Bu oluşum da hücre zarında hasara yol açarak adezyon oluşumuna sebep olur(33).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi hücrelerde çok sayıda antioksidan mekanizması mevcuttur(9). Oksidatif stres oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Hücrelerdeki antioksidan defans sistemlerinden biride glutatyondur(32).

2.3. Yapışıklıkta Rol Oynayan Faktörler

a. İskemi;

Intraperitoneal adezyon oluşumunu başlatan faktörlerden ilk tanımlananı iskemidir. Ellis ve ark. yapışıklığa yol açan asıl etkenin doku iskemisi olduğunu ortaya koymuştur.

Güncel alışmalar bu görüşün tamamen doğru olduğunu göstermiştir. Peritonda oksijenasyonu bozan her etkenin adezyon oluşumunu başlattığını göstermiştir(46-49).

Peritoneal yüzeylerde iskemik yada harabiyet sonrası, enflamasyon ile hücresel elemanların ve serumun ekstrasvazasyonunun başlamasıyla adezyon oluşumu başlar. Oluşan eksüda, yeterli plazminojen aktivatörü varlığında üç ile beş gün içinde fibrinolizisle ortadan kalkar(50).

b. Peritoneal Fibrinolitik Sistem;

Fibrinolitik enzim olan tPA, abdominal cerrahi sırasında mezotelyal hücreler tarafından aktif bir şekilde salınır. Hau ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada normal peritonun fibrinolitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir(51). Porter ise fibrinolitik sistem aktivatörünün mezotel ve submezotelyal kapiller hücreler içinde bulunduğunu, peritoneal yaralanma ile salınarak plazminojeni fibrin parçalayan plazmine dnstrdğn göstermiştir(52).

Fibrinolizis baskılandığında fibrinöz eksüda yok edilemeyip fibröz yapışıklıklar meydana gelmektedir. Peritonitlerde oluşan fibrin depozitleri akut dönemde bakterileri kaplayarak fibrin içerisinde hapseder. Buna bağlı olarak kısa bir zaman sonra fibrin plakların yerini intraperitoneal abseler yer alır ki bu geç dönemde mortaliteyi artıran önemli faktörlerden biridir(53).

c. Büyüme Faktörleri;

Mezotelyal hücreler hasar onarımı sırasında lenfosit ve makrofajlar, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, “Transforme Edici Büyüme Faktörü-β (TGFβ)”, “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, IL-1,ve TNF vardır.

Prostaglandinler (zellikle PGE 2), normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar(54-55).

IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatör olabilir(56). TGF- β nın fibrozisi uyardığı gösterilmiş olup, en yoğun olarak trombositlerde bulunur. Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince bantları daha kalın bantlara dönüştürürler(57).

d. Doku Hasarı;

Operasyonlarda, atravmatik, nazik ve iyi hemostaz sağlayan cerrahi teknikleri kullanmaya özen gösterilmelidir. Periton; termal, elektriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır.

Bu hasarlanmalar yüzeyel mezoteliyal tabakanın kaybına neden olur. Mezoteliyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması enflamatuvar yanıtın başlamasını tetikler. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır(37-39).

e. Peritoneal Sütür ve Yabancı Materyaller;

Cerrahi sonrası yapışıklıklar incelendiğinde bir nedende yabancı cisim olarak bulunmuştur. Cerrahi eldivenlerdeki pudralar, tampon lifleri ve sütür materyalleri en sık bulunan yabancı cisimlerdir. Ancak son çalışmalar ek peritoneal hasar yok ise yabancı cisimlerin nadiren adezyon oluşumuna neden olduğu şeklindedir. Ellis'in çalışmasında batın içine bırakılan serbest ipek sütür materyalinin adezyon oluşumuna neden olmadığı gösterilmiştir(58).

Ancak peritoneal defektlerin yaklaştırılması için kullanılan sütürlerin tansiyon ve iskemi oluşumuna bağlı olarak adezyon oluşumuna sebep olduğu görüldü(59).

2.4. N-asetilsistein

Mukolitik bir ajan olan N-asetil sistein, bir thiol molekülü olup L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun prekürsörüdür. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril

gruplarının kaynağıdır. OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler(32).

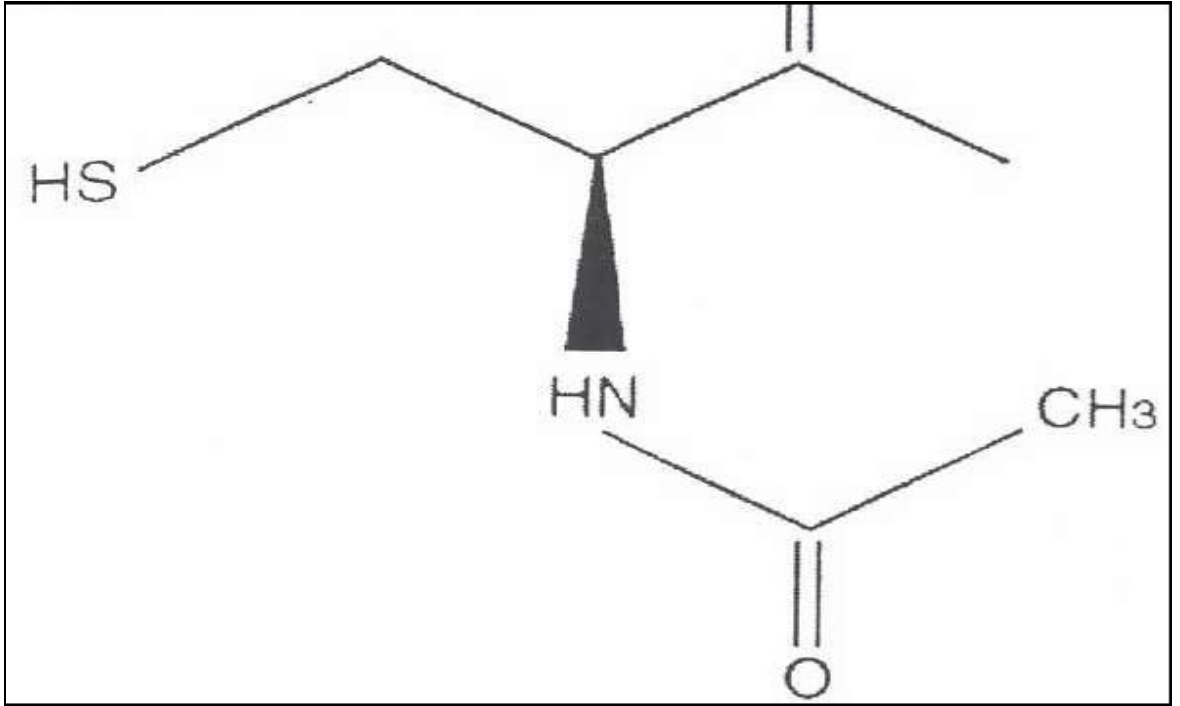
Oksidatif strese glutatyon havuzunu bir glutatyan prekürsörü olarak besler, glutatyon redoks siklusu, endoteli korumada iyi bir defans sistemi sağlar(65).

C₅ H₉ NO₃ –s formülünde, düşük molekül ağırlığında(163,2) beyaz kristal toz halinde bulunan bir maddedir ve fizyolojik pH'da stabildir. Antioksidan, mikrodolaşımı iyileştirici, ısı koruyucu etkileri çalışmalarda gözlenmiştir(66).

Asetil sistein, glutatyon sentezine sistein verici olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır, bununla beraber serbest oksijen radikallerini bağlar muhtemel hücre hasarını önleyerek, koruyucu görev yapar(67).

İndirgenmiş glutatyon (GSH) endojen ve eksojen kaynaklı oksidanlara, toksik maddelere, DNA hasarı yapan ajanlara ve karsinajonlere karşı korumada ve vücut homeostazisinin sağlanmasında merkezi fizyolojik bir rol oynar. Ne yazık ki büyük GSH molekülü hücre içine etkin olarak taşınmamaktadır. NAS hücre içinde L-sistein oluşturabilmek için hali hazırda deasetile haldedir. Böylelikle intrasellüler GSH sentezi devam ettirilir. NAS; OH, H₂O₂ gibi ROS ile etkileşime girerek ortamdaki oksijen radikallerini temizler(71,72).

NAS mukolitik bir ilaç olarak 1960' lardan itibaren kullanılmaktadır. Molekül yapısı **Şekil 2.3.**' de görülmektedir.



Şekil 2.3. NAS' nin moleküler yapısı.

NAS L-cystein ve GSH 'ın asetillenmiş öncülüdür. Hücre içi sülfhidrid birikimine sebep olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynamaktadır. Glutatyon stoklarını yeniden doldurmakta, superoksit-dismutaz aktivitesini arttırmakta, hidroksil radikallerini azaltmakta ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engelleyerek, serbest oksijen radikallerinin yıkıcı etkilerini azaltmaktadır(73,74).

N-asetil sistein asetaminofen (parasetamol) toksisitesinde ve alkol toksisitesinde 10-18 saat içinde verildiği takdirde karaciğeri hasarından korumakta ve mortaliteyi azaltmaktadır(32). Parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif ara metabolite dönüşür. Ara metabolit glutatyonla bağlanarak idrarla atılır(67). Antitoksitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir(61). N-asetil sistein sıçanlarda toksik kadmiyum ile birlikte verildiğinde de lipid peroksidasyonunu önleyerek karaciğer toksisitesini azaltmaktadır(62). Kokaine ile gelişen karaciğer hasarı da N-asetil sistein ile azaltılabilmektedir(63). Karaciğer transplantasyonunda reperfüzyon ile gelişen

oksidan hasar da N-asetil sistein ile anlamlı derecede azaltılabilmektedir. Mevcut bilinen etkinlikleriyle N-asetil sistein, karaciğerde oksidatif strese karşı tedavi edici etki ile transplantasyon hasarı, alkolizm, metal toksisitesi ve fibrozda tedavi edici rol oynayabilir(32).

Yine yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki; karaciğer hasarı ve fibrozu ile ilişkili bulunan dimetilnitrozamine (profibrotik bir ajan) ve fibronektin depozitlerinin yarattığı hasarın NAS tarafından azaltılabildiği düşünülmüştür(71,72).

Peritoneal mezotelyal hücrelerin ürettiği t-PA ve PAi peritoneal fibrinolitik aktivitenin regülasyonunda major rol oynamaktadır. Peritondaki artmış tPA / PAi oranı fibrinolitik sistemin aktivasyonunu sağlayarak, adezyonların azalmasını sağlar. Daniel ve ark. nın yaptığı bir çalışmada NAS ın intraperitoneal verildiğinde peritonda t-PA /PAi oranının arttırarak fibrinolitik sistem aktivasyonu üzerinden ve glutatyone üzerinden peritoneal oksidatif stresi azaltarak adezyonu azalttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada NAS'ın kolonik anostomozlarda yara iyileşmesini etkilemediği sonucuna varılmıştır(85).

TNF- α ' nın romatoid artrit gibi enflamatuvar artiritlerde sinovial enflamasyon ve kıkırdak dejenerasyonunun başlıca uyarandır. Yapılan çalışmalarda TNF- α ' nın indüklediği bir dizi olayı inhibe ederek enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir(71,72).

İn vivo yapılan çalışmalarda NAS'ın T lenfosit koloni üretimi ile lenfoproliferasyon regülasyonunu sağladığı, kemotaksis ve oksijen ara ürünlerini azaltarak makrofajlar ve polimorfonükleer'lerin davranışlarına olumlu etkileri olduğunu bildirir sonuçlar elde edilmiştir(75,76). Sitokinlerin salınımını baskılayarak, adezyon moleküllerinin serbestleşmesini ve nükleer faktör kapa B' yi inhibe ederek antienflamatuvar etkilere katkı sağlar(77,78).

N-asetil sistein apoptozu önleyebilmekte, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre surveyini uzatmaktadır. N-asetil sistein, endotel disfonksiyonunu, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erezyonunu azaltmaktadır(60).

Solunum yolu enfeksiyonlarında mukolitik olarak koyu kıvamlı mukusun atılması, öksürüğü kolaylaştırması ve akciğerde oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır(67). İn vitro yapılan adult respiratuar distres sendromu modelinde hipoklorik asiti temizlediği ve hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine bağlı doku hasarını önlediği gösterilmiştir(75,76). Bu özelliklerini hem içerdiği sülfidril gruplarının oksijen radikalleri ile tepkimeye girme yeteneğine, hem de antioksidan sistemleri indükleyici etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Antioksidan ve immünmodülatör özellikleri göz önünde bulundurularak klinik uygulamalarda oksidatif stres, akut respiratuar distress sendromu ve bazı kardiyovasküler hastalık durumlarında kullanılmaktadır(77,78).

NAS ateroskleroz gelişiminden sorumlu bir faktör olarak gösterilen ve vasküler adezyon molekülleri olan VCAM-1, ICAM-1 ekspresyonunu azaltarak ateroskleroz gelişimini önlediği düşünülmektedir(71).

Son çalışmalar vazodilatatör etkileri de olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkilerini nitrik oksit ile birleşerek daha stabil ve guanilat siklazı daha potent olarak aktive eden bir molekül olan S-nitrosithiol 'ü oluşturarak yapar(76,79).

Son yıllarda N-asetil sisteinin radyoopak madde kullanılan girişimsel işlemlerden önce verilerek böbrek fonksiyonlarını koruduğu ve kontrast nefropatisini azalttığı gösterilmiştir(68,69). Kardiyopulmoner bypassa giren hastalarda akciğer fonksiyonlarına böbrek fonksiyonlarına etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma son 10 yılda yer almaktadır(70).

Tariq ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada değişen dozlarda siklosporin ve NAS verdikleri rat gruplarını karşılaştırdıklarında, yalnızca siklosporin verilen gruplarda BUN ve kreatinin değerlerinde yükselme gözlerken, NAS verilen grupta değişim gözlemediklerini, histolojik incelemede de siklosporin ile oluşan değişikliklerin NAS ile engellendiğini ve NAS'ın koruyucu etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir(80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Tüm sıçanlar, deney süresince standart pellet yemi ve su ile beslendi, deney süresince metabolik kafeslerde, her kafeste beş sıçan olacak şekilde standart laboratuvar koşullarında (gece/gündüz=12/12 saat, sıcaklık 21±2 °C, nem oranı %50 düzeyinde) yaşatıldı.

Bu çalışma sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyon formasyonunu önlemede NAS'ın etkinliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Yirmi adet erkek Wistar – Albino cinsi sıçan (250-350 g) 2 gruba ayrılarak çalışıldı. Sıçanlarda anestezi intramuskuler (i.m.) 50 mg/kg ketamin(Ketalar®, Pfizer) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® Bayer) karışımı ile sağlandı.

Vücut sıcaklığının izlenmesi amacıyla rektal ısı probu yerleştirildi, çalışma boyunca sıçanların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu. Karın cildi tıraş edilerek %10 povidin (Isosol®, merkez Lab. ilaç San. Türkiye) ile temizlendikten sonra yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesi ile laparotomi yapıldı. Tüm radlarda kuru bir gazlı bezle çekumun antimezenterik yüzeyi ve komşuluğundaki periton yüzeyine abrazyon yapıldı. Bu işleme yüzeylerde peteşial kanama odakları görülünceye kadar devam edildi(81).

1. Grup (Kontrol Grubu, n=10): Adezyon modeli uygulanıp, tek doz 1 ml. serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulanıp insizyon kapatıldı.

2. Grup (Intraperitoneal NAC Grubu, n=10): Adezyon modeli uygulandıktan sonra batın kapatılmadan önce 300 mg/kg NAS (ASIST %10 3 ML 300 MG Hüsnü Arsan İlaçları A.Ş.) intraperitoneal olarak verilip 3\0 ipek sütür ile devamlı dikişler ile insizyon kapatıldı(82,83). Anestezi etkisi geçtikten sonra hayvanlar tekrar metabolik kafeslere konulup yiyecek ve su verilmeye devam edildi. Yedi gün sonra tüm hayvanlar yüksek doz eterle sakrifiye edildi ve ilk cerrahi işlemde olduğu gibi ameliyata hazırlandı ve eski insizyon hattından batın boşluğuna girildi(84). Her iki

grupta oluşan adezyonlar **Tablo 3.1.** 'deki adezyon şiddeti sınıflaması sistemine göre derecelendirildi(2). Standardizasyon için deney gruplarının adezyon skorlaması, deney gruplarını bilmeyen bir kişi tarafından yapıldı.

Adezyon Şiddeti Sınıflaması:

0: Adezyon yok.

1: Lezyonlu bölgeye lokalize olmuş, ince film şeklinde, kolaylıkla ayrılabilen adezyonlar.

2: Lezyonlu bölgeye lokalize olmuş, güçlükle ayrılabilen kalın adezyonlar.

3: Lezyonlu bölgenin dışında da şekillenen yaygın adezyonlar.

Tablo 3.1. Adezyon şiddeti sınıflaması.

Makroskopik sınıflama yapıldıktan sonra adezyon gelişen ratlarda bantla birlikte etkilenen çekum anterior duvarı ile pariyetal periton cilt hariç tüm katları içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksize edildi. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formolde fiske edildi ve parafin bloklara gömüldü. 3 mm kalınlığında kesitler lam üzerine alındı ve hemotoksilen-eosin boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda **Tablo 3.2.** 'deki parametreler üzerinden yaratılan hasarlanmanın homojenliğini görebilmek amacı ile histolojik skorlaması yapıldı(84).

<u>Skor</u>	<u>Histolojik skrlama kriterleri</u>
1-3	Hücre birikiminin minimal veya hiç olmaması. Granülasyon dokusunun veya epitelyal migrasyonun olmaması
4-6	İnflamatuar hücrelerin baskın olduğu fakat birkaç fibroblastın , kapillerin veya kollajen depozitlerinin olduğu zayıf immatür granülasyon dokusu. Minimal epitelyal migrasyon.
7-9	İnflamatuar hücrelerin oran olarak baskın olduğu daha fazla fibroblastın ve kollajen depozitlerinin olduğu ılımlı olarak daha kalın granülasyon dokusu varlığı. Yaygın neovaskülerizasyon. Epitelizasyonun oran olarak minimalden daha ılımlı hale gelmesi.
10-12	Fibroblastların ve yaygın kollajen depozitlerinin baskın olduğu . kalın,vasküler granülasyon dokusu.Epitelin yarayı tamamen kapatması.

Tablo 3.2. Histolojik skrlama kriterleri.

İstatistik Yöntemler;

İstatistiksel analizler SPSS Data Editör for Windows Version 15.0' programı ile yapıldı. Kontrol grubu ve çalışma grubunun histopatolojik ve makroskopik skrlama sonuçları Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

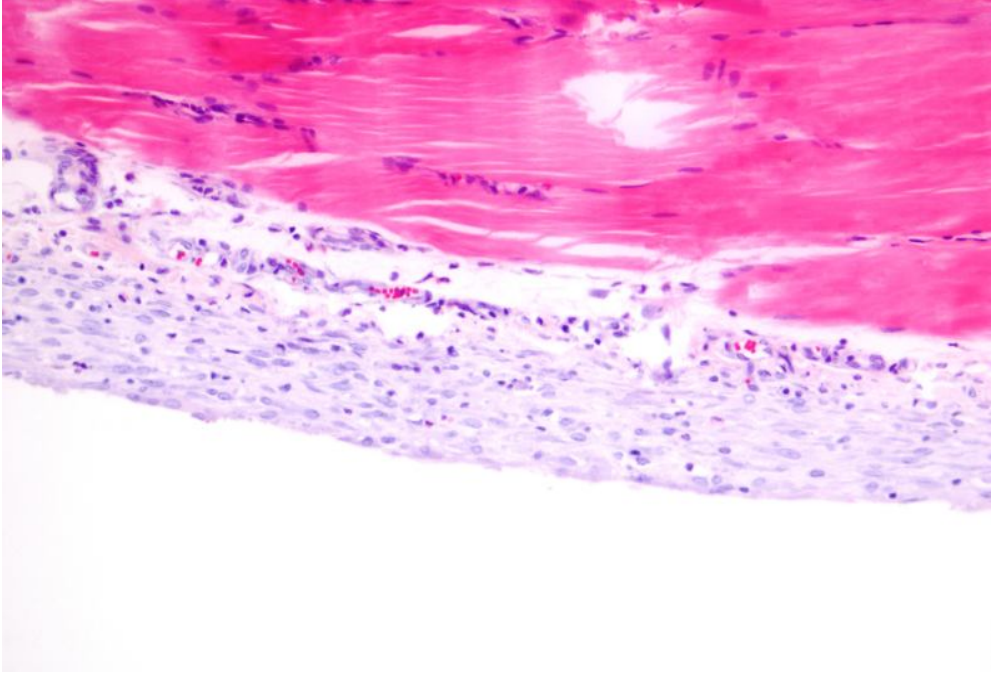
Çalışmaya dahil edilen sıçanların postoperatif izleminde yara yeri infeksiyonu, yara ayrılması, hematoma gelişimi gözlenmedi, denek kaybı olmadı. Çalışma gruplarına ait mikroskopik ve makroskopik değerlendirmeler ayrı ayrı tablolarda gösterilmiştir (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**)

4.1. Histopatolojik Değerlendirme

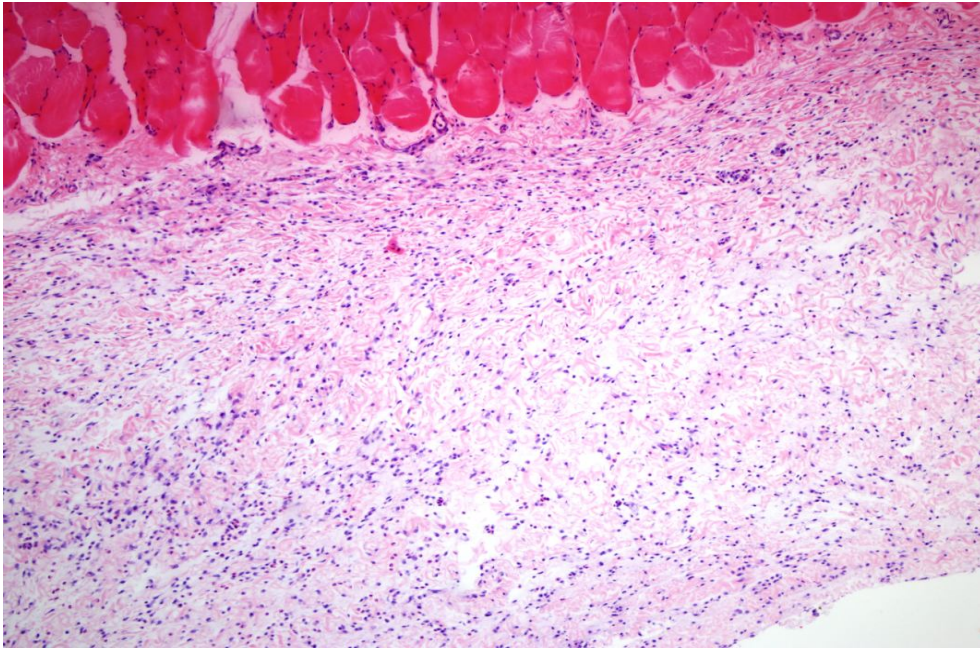
Her iki grupta da sakrifikasyon sonrası, hasarlanmanın yaratıldığı visseral ve pariyetal periton alanları histopatolojik inceleme için örneklendi. Tüm olgularda peritoneal yüzeylerde fibrinöz eksuda, serozada kalınlaşma, ödem, nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, yer yer kapiller proliferasyonlar ve mikroapse odakları ile submezotelyal alanda kalınlaşma, submukozada ödem saptandı. NAS ve kontrol grupları arasındaki histopatolojik inceleme ve skorlama sonuçları **Tablo 4.1.**'de gösterilmiştir. Oluşturulan yaralanmanın derecesi açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (7,5[1:11] ve 8[7:11]; p=0.353).

Denek	Kontrol (skor)	NAS (skor)
1	8	10
2	8	7
3	9	7
4	11	8
5	8	11
6	8	4
7	10	4
8	8	10
9	10	10
10	7	1

Tablo 4.1. Gruplara göre oluşturulan hasarlanmanın histopatolojik değerlendirilmesi.



Resim 4.1. Kontrol grubu olguda histolojik görüntü (H&E)(x20).



Resim 4.2. İntraperitoneal NAS uygulanan olguda histolojik görüntü (H&E)(x10).

4.2. Makroskopik Değerlendirme

Postoperatif yedinci günde sakrifiye edilen sıçanlardaki adezyon gelişim yoğunluğu, çalışmanın yapısından habersiz bir cerrah tarafından ve önceden belirlenen kriterler (skorlama) doğrultusunda değerlendirildi (**Tablo 4.2.**). Deneklerdeki değerlendirmeler sırasında, skorlamada kullanılan makroskopik kriterlere uygun gelen örneklerin görüntüleri de ekte sunulmuştur (**Resim 4.3. - Resim 4.9.**)

NAS grubundaki üç sıçanda grade 1 adezyon saptanırken kalan 7 sıçanın hasarlanma alanında makroskopik adezyon gelişimine rastlanmadı (Grade 0). Buna karşılık, kontrol grubundaki tüm sıçanlarda makroskopik adezyon gelişimi gözlemlendi. Bunların biri Grade 1, diğer dokuzu Grade 2 ve 3 şiddetindeki adezyonlardı. Makroskopik adezyon skorunun NAS uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (0[0:1] ve 2,5[1:3]; p=0.000).

Denek	Kontrol Grubu (Grade)	NAS Grubu (Grade)
1	1	1
2	3	1
3	3	1
4	3	0
5	2	0
6	2	0
7	3	0
8	2	0
9	3	0
10	2	0

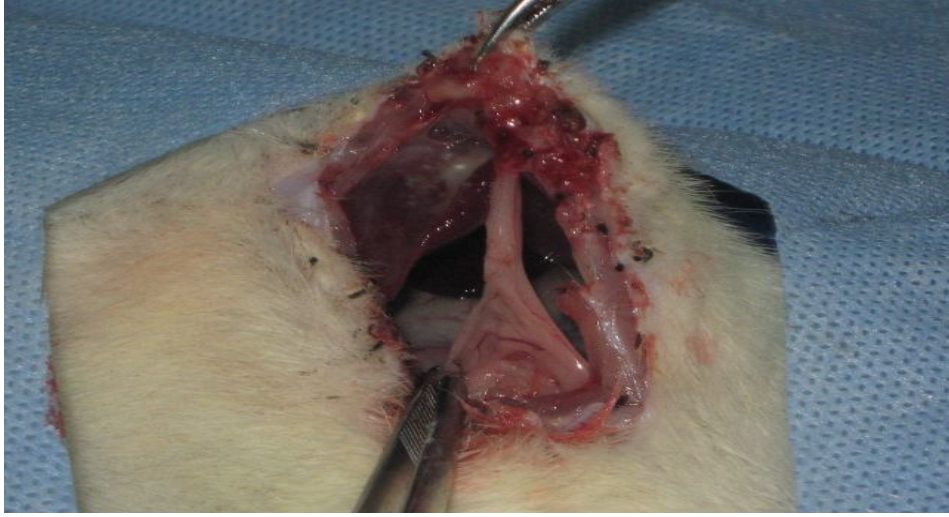
Tablo 4.2. Gruplara göre deneklerin makroskopik adezyon değerlendirilmesi.



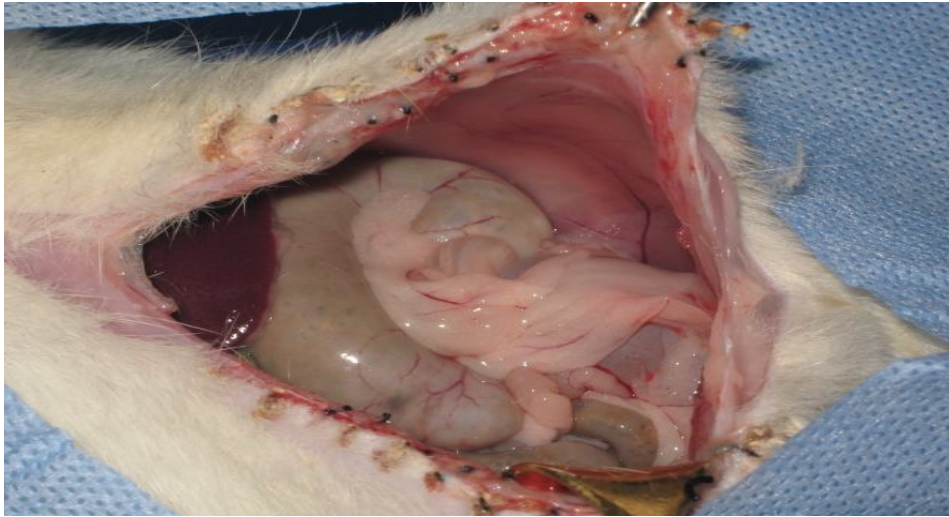
Resim 4.3. Kontrol grubundaki deneğin Grade1 adezyon görünümü.



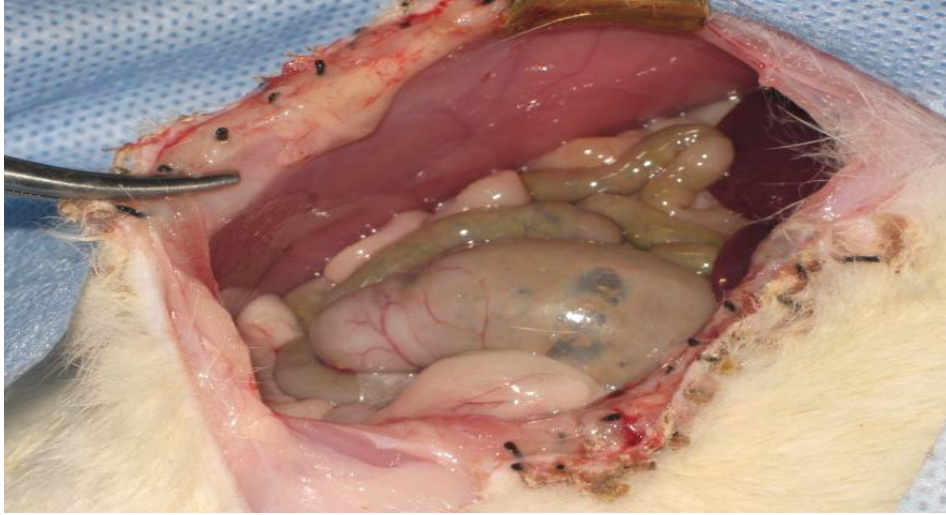
Resim 4.4. Kontrol grubundaki deneğin Grade 2 adezyon görünümü.



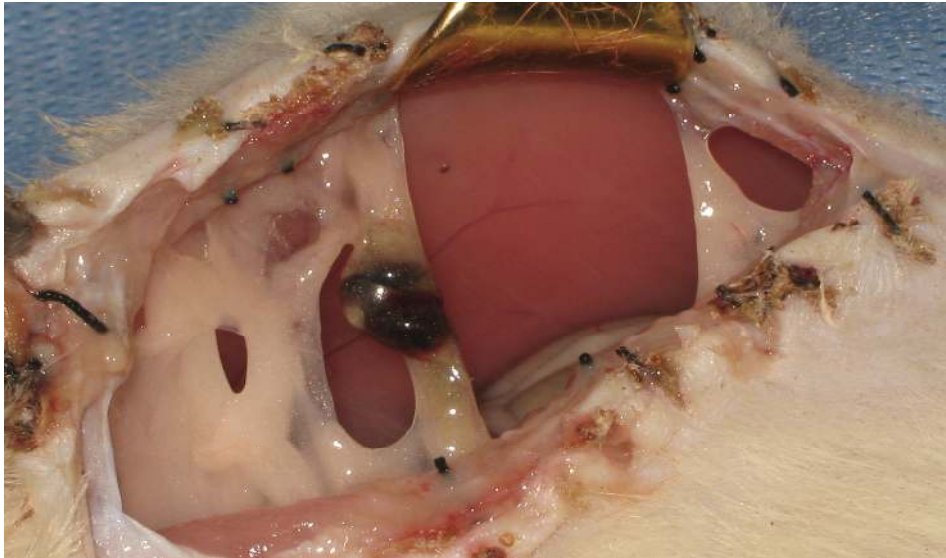
Resim 4.5. Kontrol grubundaki deneğin Grade 3 adezyon görünümü.



Resim 4.6. NAS grubundaki deneğin makroskopik grade 0 görünümü.



Resim 4.7. NAS grubundaki deneğin Grade 0 adezyon görünümü.



Resim 4.8. NAS grubundaki deneğin Grade 1 adezyon görünümü.



Resim 4.9. NAS grubundaki deneğin Grade 1 adezyon görünümü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, intraperitoneal N-asetilsistein (NAS) tedavisi uygulanan sıçanlarda, peritonda yaratılan yaralanma bölgesinde adezyon gelişme oranının ve şiddetinin, tedavi uygulanmayanlara göre anlamlı derecede az olduğunu gözlemledik. NAS'ın benzer amaçlı kullanıldığı bir çalışmada Daniel ve ark. İntraperitoneal NAS uygulamasının peritondaki t-PA /PAi oranını arttırdığı, fibrinolitik sistemi aktive ettiği ve glutatyon üzerinden peritoneal oksidatif stresi azaltarak makroskopik adezyon oluşumunu önlediğini bildirmişleridir. Yine aynı çalışmada, yapılan kolon anastomozlarına yara iyileşmesi açısından olumsuz yönde bir etkisi oluşmadığı gösterilmiştir (85).

NAS'ın antienflamatuvar ve hücre koruyucu etkisi birçok değişik hücre ve doku grupları üzerinde çalışılmıştır. İn vivo yapılan çalışmalarda, NAS'ın T lenfosit üretimi ile proliferasyonu üzerinde düzenleyici rol oynadığı, kemotaksis ve oksijen ara ürünlerini azaltarak makrofaj ve polimorfonükleer hücre davranışlarını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (75,76). Sitokin salınımını baskılayarak adezyon moleküllerinin serbestleşmesini engelleyen NAS, nükleer faktör kapa B'nin inhibisyonu yoluyla da antienflamatuvar etkisini göstermektedir (77,78).

Cerrahi sonrası gelişen intraabdominal adezyonlar uzun dönem morbiditenin önemli bir sebebidir. İntraabdominal yapışıklıkların önlenmesinde bir çok farmakolojik ajan ve fiziksel bariyerler denenmiş ancak hiçbiri kesin çözüm olamamıştır. Bunun nedeni ise denenilen farmakolojik ajan ve fiziksel bariyerler ya mikroskopik olarak anlamlı çıkmamış ya da yan etkileri, maliyeti veya uygulanabilirliği açısından pratik kullanıma geçememiştir. NAS klinikte kullanılan, yan etkileri ve ilaç etkileşimi diğer ajanlarla karşılaştırıldığında oldukça güvenli, temini kolay ve ucuz bir ilaçtır. Bu çalışma, cerrahi yolla oluşturulan peritoneal yaralanma alanına, bölgesel NAS uygulamasının, adezyon gelişimini makroskopik olarak önlediğini göstermiştir. Bu veriler ışığında çalışma, denek sayısı artırılarak ve NAS ile gözlenen olumlu etkinin mekanizmalarını araştıran moleküler ve histopatolojik metodlar eklenerek genişletilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern tıptaki gelişmelere rağmen intraabdominal yapışıklıklar, cerrahinin hala tam olarak çözümlenememiş problemlerinden biridir ve yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmada, deneysel intraabdominal yapışıklık modelinde, profilaktik ajan olarak kullanılan NAS'ın intrabdominal adezyon formasyonunu makroskopik düzeydeki değerlendirmelerle azalttığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla, NAS batın içi yapışıklık oluşumunun önlenmesinde, klinik kullanıma aday bir ajan olarak düşünülebilir. NAS'ın intraabdominal adezyon formasyonunu azaltıcı etkinliğinin desteklenmesi bakımından, daha çok sayıda ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hellebrekers B.W,Trudy C.M,Baptist J, Trimbos M.Z,Emeis J.Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertility and Sterility. 2000; Vol.74, No.2, 203-212
2. Günay C,Sağlıyan A,Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. F.Ü.Sağlık Bil.Dergisi 2005; 19(1): 51-55
3. Gül A, Kotan Ç, Şahin G, Timurkan H, Eryavuz Y.The effectiveness of intraperitoneal usage of hydroxyprogesterone caproate in prevention of postoperative adhesion: an experimental study. Eastern Journal of Medicine 1999; 4: 85-87
4. Karabulut E. İntraabdominal adezyonlar. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2001; 15: 417-422
5. Kotan Ç, Gül A, Şahin G, Timurkan H, Çelebi H. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde polietilen glikolün etkinliğinin araştırılması. Türk Fertilité Dergisi 1999;3-4: 187-192
6. Metler L, Audebert A, Lehman-Willenbrock E,Schive K, Jacobs R. Prospective clinical trial of spray gel as a barrier to adhesion formation: an interim analysis. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003; 10: 338-344
7. Pestieau SR, Marchettini P, Stuart OA, Char D,Sugarbaker PH. Prevention of intraperitoneal adhesions by intraperitoneal lavage and intraperitoneal 5-Fluorouracil: experimental studies. Int Surg 2002; 87: 194-200
8. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg. Gynecol □□Obstet, 1971; 133: 497-511
9. Parlak M. İncebarsak hastalıkları. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; Cilt 2: 1299-1319

10. Aican F. Genel Cerrahi Dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 2: 247-306
11. Müller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. J Surg Res 2001; 96: 68-74
12. Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of postsurgical adhesions with N,O-carboxymethyl chitosan: Examination of the most efficacious preparation and the effect of N,O-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. Surgery 1997; 121: 314-319
13. Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, Gower AC, Nicolaou M, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. J Surg Res 2002; 108: 165-172
14. Saed GH, Munkarah AR, Diamond MP. Cyclooxygenase-2 expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues. Fertil Steril 2003; 79: 1404-1408
15. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. Am J Surg 1993; 165: 127-130
16. Vrijland WW, Tseng LNL, Eijkman HJM, Hop WCJ, Jakimowicz JJ, Leguit P, Stassen LPS, Swank DJ, Haverlag R, Bonjer HJ, Jeekel H. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane. Ann Surg 2002; 235: 193-199
17. Erdener A, Çetinkurşun S, İlhan H, Ulman İ. Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1989; 5: 29-31
18. Canbaz MA, Üstün C, Koçak İ, Yanık FF. The comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and intraperitoneal Ringer's lactate solution in prevention of postoperative adhesion formation in rat models. Obstet Gynecol 1999; 82: 219-222

19. Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. *Fertil Steril* 1996; 66: 814-821
20. Rohr MS, McDonald JC. Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, and mesenteries. Sabiston DC (ed). *Textbook of Surgery*. W.B. Saunders Company 13.th edition. 1986; Vol 1: 774-789
21. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. Appleton& Lange 10.th edition. 1997; Vol 1: 633-653
22. Sayek İ. Gastrointestinal sistem anatomisi.-Temel Cerrahi. Günes Kitabevi, Ankara, 1996: Cilt 1 : 895-906
23. Sayek İ. Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları. *Klinik Deneyisel Cerrahi Dergisi* 1997; 5: 12-19
24. Aican F. Genel Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 1: 495-525
25. DeCherney AH; Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-688
26. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50:10-16. obstruction. *Am. J.Surg.* 1987,154: 283-7
27. Reed K.L. Stucchi A, Becker J.M. The peritoneal fibrinolytic response to conventional and prolonged surgery is similar. *Journal of Surgical Research* 2009; 152: 175-177
28. Hellebrekers B.W, Emeis J, Baptist J, Trimpos M.Z. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertility and Sterility*, 2005; Vol 83, No:1, 122-129

29. Walter J, Brokelman A, Holmdahl L, Bergström M. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *Journal of Surgical Research*, 2006;136:309-313
30. İnce A, Eroğlu A, Tarhan Ö, Bülbül M, Peritoneal fibrinolytic activity in peritonitis. *The American Journal of Surgery*, 2002;183: 67-69
31. Menzies D, Ellies. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1989;82: 534-535
32. Zafarullah M, Li W.Q, Sylvester J and Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *CMLS. Cell. Mol. Life sci.* 2003; 60: 6-20
33. Duran HE, Kuşcu E, Zeyneloğlu HB, et al. Lipiodol™ versus methylene blue for prevention of postsurgical adhesion in a rat model. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 102: 80-82
34. Chanvit Tanhiphat, Soottipom Chittmittrapap et al. Adhesive Small bowel obstruction. *Am. J. Surg.* 1987,154: 283-287
35. Glucksman DL. Serosal integrity and intestinal adhesions. *Surgery* 1966;60: 1009-1011
36. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg.* 1997; 577: 40-8
37. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5
38. Rodgers KE, di Zerega GS, Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery *J Invest. Surg* 1993; 6: 9-23
39. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma *Surgery* 1998; 13: 539-44

40. Buckman RF, Woods M, Sargend L, A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 1976; 201-5
41. Raftery AT: effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. Eur Surg Res 1987; 13: 397-401
42. Milligan DW, Raftery AT: Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions a light and electron microscopical study. Br J Surg 1974; 61: 274-80
43. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesothelial re-epithelization. In: De Cherney AH, Polon ML. Editors. Reproductive Surgery Chicago: Year Book Medical Publishers 1983;31-47
44. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997;577: 10-6
45. Di Zerega GS, Contemporary adhesions prevention Fertil Steril 1994;61: 219-35
46. Franklin RR. Reduction of ovarian adhesions by the use of interceed. Ovarian adhesion Study Group. Obstet Gynecol 1995; 86: 335-340
47. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Seroal hypofibrinolysis a cause of postoperative adhesions. Am J Surg 1973;125: 80
48. Graeme B, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. Am J Pathol 1971;65: 1: 17- 138
49. O'leary JP, Wickbom G, Cha S, Wickbom A. The role of feces, necrotic tissue, and various blocking agents in the prevention of adhesions. Ann Surg 1988; 207: 6: 693- 698
50. Thomson JN, Paterson S., Harbourne T. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation . Br. J. Surg. 1989;76: 382-384
51. Hau T, Payne W, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. Surg Gynecol Obstet 1979;148: 415- 418

52. Porter JM, Mc Gregor FH, Mullen OC, Silver O. Fibrinolytic activity of mesothelial surfaces. *Surg Form* 1969; 20: 80-81
53. Adrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental E. coli peritonitis. *Surgery*, 1988; 1: 41- 48
54. Hershlag A, Otternes I, Blivers M et al. The effect of interleukin-1 adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 771-74
55. Kovacs EJ, Brook B, Silber IA, et al. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2 treated peripheral leukocytes: expression of transforming growth factor-chain genes. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 29-36
56. Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, Dawe EJ, Silva YJ. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation *Am Surg* 1995; 61: 569-72
57. Montesano R, Oral L. Transforming growth factor- β stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Sc USA* 1988; 85: 597-620
58. Ellis H. The hazards of surgical glove dusting powders. *Surg gynecol Obstet* 1990; 171: 521- 527
59. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497- 511
60. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J* 1999; 339: 729–36
61. Jones AL. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–85

62. Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154: 256–63
63. Zaragoza A, Diez-Fernandez C, Alvarez AM, Andres D, Cascales M. Mitochondrial involvement in cocaine-treated rat hepatocytes: effect of N-acetylcysteine and deferoxamine. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1063–70
64. Y. BP. Cellular defences against damage from oxygen species *physical rev* : 1994; 74: 139-62
65. Martinez- Coyula M. oxygen free radicals and human disease. *Broch* 1995; 77: 147-61
66. Anfossi G, Russo I et al. N-acetyl L- cysteine exerts direct antiaggregating effect on human platelets. *Eur J. Clin. Investigation* 2001; 31: 452-61
67. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics page 694-695
68. Rashid ST, Salman M, prevention of contrast-induced Nephropathy in vascular patients undergoing angiography; a randomized control trial of NAC. *Vas. Sur.* 2004;40: 1136-44
69. Chanay E, Zed PJ, NAC for radiocontrast induced nephropathy: potential role emergency department *CJEM* 2004 jul; 6(4) : 253-8
70. Antunes PE, Prieto D, Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Euro J Cardiothorac Surg.* 2004; 25: 597-604
71. Flora S, Izzotti A, Agostini F and Balansky R.M. Mechanism of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. *Carcinogenesis*. 2001; vol. 22. no. 7: 999-1013
72. Pratt S and Ioannides C. Mechanism of the protective action of N-acetylcysteine and methionine against paracetamol toxicity in the hamster. *Arch Toxicol* 1985; 57: 173-177

73. Yogesh T. Effect of N-acetylcysteine on myocardial infarct size following ischemia and reperfusion in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol.*;42:50-6, 1998
74. Vecchiorelli A, Dotterini M, Pietrella D. COPD in patient N-acetylcysteine with macrophage activation. *Chest.*;105:806-11, 1994
75. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Beutler J. The antioksidan action of Nacetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochloric acid. *Free Radic Biol Med.*;6(6):593-7, 1989
76. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabeled M, Baurman WA, Vincent JL. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. *Am J Physiol.* May;266(5):1746-54,1994
77. Tsuji F, Miyake Y, Aono H, Kawashima Y, Mita S. Effects of bucillamine and Nacetylcysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis. *Clin Exp _mmunol.* Jan;115(1):26-31, 1999
78. Verhasselt V, Vanden B.W, Vanderheyde N. N-acetylcysteine inhibits primary human T cell responses at the dendritic cell level: association with NF-kB inhibition. *J Immunol.* Mar 1;162(5): 2569-74, 1999
79. Jones AL, Haynes W, MacGilchrist AJ, Webb DJ, Hayes PC. N-acetylcysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator. *Gut* ;35(5): 10-10, 1994
80. Tariq M, Morais C, Sobki S, Sulaiman MA, Khader AA: N-acetylcysteine attenuates cyclosporin induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant.*;14: 923-929,1999
81. Tarhan Ö, Barut İ, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra abdominale adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *Journal of surgical research*, 2008;144: 151-157
82. Güven A, Tunç T, Atabek C. Sıçanlarda intestinal iskemi / reperfüzyon hasarında N-Asetilsisteinin ve Ebselenin etkileri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008, 20:1-7

83. Aydoğdu N, Kaymak K,Yalçın Ö. Sıçanlarda Böbrek İskemi/ Reperfüzyon Hasarında NAsetilisteinin etkileri. Fırat Tıp Dergisi 2005;10(4): 151-155
- 84.Yakan S ,Yıldırım M,Taşlı F,Sayın A,Postacı H. Sıçanlarda deneysel duodenal perforasyon modelinde ePTFE greft ile primer dikişin karşılaştırılması. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2009;15(5): 433-439
- 85.Chu D.I, Lim R , Heydrick S. N-acetyl-L-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses.Chu et al.Surgery Volume 149, Number 6 2011: 801-811