



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYON
MODELİNDE *EXTRACTUM CEPAE*, HEPARİN SODYUM VE
ALLANTOİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İsmail ÖZMEN

**ÇOCUK CERRAHİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

**Tez Danışmanları: Yrd. Doç. Dr. Yasemin DERE GÜNAL
Doç. Dr. Özlem BOYBEYİ TÜRER**

KIRIKKALE-2016

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYON
MODELİNDE *EXTRACTUM CEPAE*, HEPARİN SODYUM VE
ALLANTOİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İsmail ÖZMEN

ÇOCUK CERRAHİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Tez Danışmanları: Yrd. Doç. Dr. Yasemin DERE GÜNAL
Doç. Dr. Özlem BOYBEYİ TÜRER

KIRIKKALE - 2016

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. İsmail Özmenin **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23.12.2016

Yrd. Doç. Dr. Yasemin Dere Günel

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Çocuk Cerrahisi AD Başkanı Jüri
Başkanı

Doç.Dr. Özlem Boybeyi

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Çocuk Cerrahisi AD

Üye

Yrd. Doç. Dr. Devrim Tuğlu

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üroloji AD Üye

TEŞEKKÜR

Çocuk cerrahisi uzmanlık tezimi hazırlamamda, uzmanlık eğitimimde ve hekimlik sanatını öğrenmemde önemli yeri olan, tezimin her aşamasında ve hazırlanmasında bana yol gösteren, sonsuz desteği olan, tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Yasemin DERE GÜNAL ve Doç. Dr. Özlem BOYBEYİ TÜRER' e, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emekleri olan Doç. Dr. Tutku SOYER' e, Doç. Dr M.Kemal ASLAN'a, Yrd. Doç. Dr.Sabri DEMİR'e, çok vefalı arkadaşım Dr. İbrahim Özdemir'e, asistanlığım süresi boyunca bana destek olan sevgili eşim'e sonsuz TESEKKÜR ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PERİTON YAPISI ve ÖZELLİKLERİ.....	4
2.1.1. Periton Anatomisi.....	4
2.1.2 Periton Boşluğunun Fizyolojisi.....	5
2.2. ADEZYON	5
2.2.1. Periton Adezyon Fizyopatolojisi	5
2.2.2. Adezyon oluşumunda rol oynayan faktörler	8
2.2.3 Adezyon Gelişiminin Önlenmesi.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Tipi ve deneye dahil edilme/edilmeme kriterleri	24
3.2. Cerrahi prosedür:.....	25
3.3. Adezyon değerlendirilmesi	27
3.4. Histopatolojik inceleme	28
3.5. Biyokimyasal inceleme	29
3.6. Verilerin Analizi.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	41
EK:1	52
EK.2	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	:	Allantoin
COX	:	Siklooksijenaz
COX-2	:	Siklooksijenaz 2
COX-1	:	Siklooksijenaz-1
CO ₂	:	Karbondioksit
DMAH	:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
EC	:	Extractum cepae
ECM	:	Ekstraselüler matriks
eNOS	:	Endotelyal Nitrik oksit sentetaz
HS	:	Heparin Sodyum
HIF-1 α	:	Hipoksiyle tetiklenebilen faktör 1 α
HGF	:	Hepatosit büyüme faktörü
H ₂ O	:	Su
H ₂ O ₂	:	Hidrojen peroksit
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-1	:	İnterlökin-1
IU	:	Uluslararası ünite
iNOS	:	İndüklenen Nitrik oksit sentetaz
MPO	:	Miyeloksiperoksidaz
mRNA	:	Mesenger Ribonükleik Asit
MMP-1	:	Matriks Metalloproteinaz-1
MMP	:	Matriksmetallopeptazlar
MMPs	:	Salgılanabilen Matriksmetallopeptazlar
MMP-9	:	Matriksmetallopeptazlar-9
MMP-2	:	Matriksmetallopeptazlar-2
NO	:	Nitrik Oksit
OH	:	Hidroksil radikalleri
PMN	:	Polimorfonükleer Nötrofiller

PPA	:	Postoperatif peritoneal adezyon
PA	:	Plazminojen Aktivatörleri
PAI-1	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü tip-1
PAA	:	Plazminojen Aktivatör Aktivitesi
PG	:	Prostaglandin
TIMP	:	DokuMetalloproteinaz inhibitörü
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
TGF	:	Dönüştürücü büyüme faktörü
tPA	:	Doku plazminojen aktivatörü
TNF- α	:	Tümör nekrozis faktör- alfa
TGF-β1	:	Dönüştürücü büyüme faktörü- beta1
uPA	:	Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Adezyon oluşumu şeması.	16
Şekil 2. Harris yöntemi (abrazyondan önceki hali).....	26
Şekil 3. Harris yöntemi (abrazyondan sonraki hali)	26
Şekil 4: Nair evrelemesine göre yüksek skorlu adezyon örneği	30
Şekil 5: Makroskopik olarak adezif bandın yakından görünümü (ok ile gösterildi)	31
Şekil 7. Histopatolojik görünüm; Fibrozis skoru 1 olan bir örnek.	33
Şekil 9: Grupların mikroskopik olarak histopatoloji- fibrozis skorlarının karşılaştırması	34
Şekil 10: Grupların OH-prolin düzeylerinin karşılaştırılması	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Nair Makroskopik Adezyon Klasifikasyonu *(104)	28
Tablo 2. Mikroskopik Histopatolojik Fibrozis Değerlendirme Klasifikasyonu (105).....	29

ÖZET

ÖZMEN İ, Deneysel Postoperatif Peritoneal Adezyon Modelinde *extractum cepae*, heparin sodyum ve allantoin Etkilerinin Araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Giriş/Amaç: Postoperatif peritoneal adezyon (PPA) oluşumu abdomino-pelvik cerrahilerden sonra en sık görülen komplikasyonlardandır. Literatürde PPA oluşumunu önleme yolları üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen, adezyon oluşumunu önleyici kesin çözüm bulunamamıştır. *Extractum cepae* (EC); anti-inflamatuar, kollajen organizasyonu düzenleyici ve anti-proliferatif etkinlik gösterir. Heparin sodyum (HS) tromboz tedavisinde kullanılmakta olup anti-inflamatuar özelliği de vardır. Allantoin (AA) yara iyileşmesi, nekrotik doku temizleyici, hücre çoğalması tetikleyici, keratolitik olarak kullanılan farmakolojik ajanlardır. Çalışmada sıçanlarda deneysel intestinal adezyon modeli oluşturup EC, HS ve AA'nin PPA önleyici özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada toplam 54 adet sıçan kullanılmış ve sıçanlar randomize olarak 6 gruba ayrılmıştır (n=8). Tüm sıçanlarda Harris yöntemiyle PPA oluşturulmuştur. Grup 1'de ek işlem uygulanmamıştır. PPA sonrası karın içi yıkamada Grup 2'de serum fizyolojik, Grup 3'te 1 ml EC (50 mg/kg), Grup 4'te 200 IU/kg HS, Grup 5'de 1 ml AA, Grup 6'da EC-HS-AA karışımı (Contractubex®) kullanılmıştır. Postoperatif 21. günde sıçanların karınları eksplore edilip adezyon oluşumu makroskopik olarak Nair evrelemesi ile evrelenmiştir. Alınan adeziv bantlar histopatolojik olarak inflamasyon, kollajen sentezi, neovaskülarizasyon ve fibrozis açılarından incelenmiştir. Biyokimyasal olarak doku hidroksi-prolin (OHP) düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: PPA makroskopik olarak adeziv bantların yaygınlığı, kuvveti ve damarlanması göz önüne alınarak evrelendiğinde (Nair); PPA Grup 2, 4 ve 6'da Grup 1, 3 ve 5'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$); Grup 2'de diğer gruplara göre belirgin azalmıştır ($p<0.05$). Histopatolojik incelemede Grup 2, 4 ve 6'da diğer gruplara göre; Grup 2'de diğer tüm gruplara göre fibrozis skoru belirgin derecede düşüktür ($p<0.05$).

Doku OHP düzeyleri Grup 2, 3, 4, 5'de Grup 1 ve 6'ya göre belirgin derecede azalmıştır ($p<0.05$); Grup 6'da Grup 1'e göre azalmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuç: Makroskopik ve histopatolojik olarak PPA oluşumu, serum fizyolojik, HS ve Contractubex® kullanıldığında azalmakta, EC ve AA kullanıldığında artmaktadır. Serum fizyolojinin PPA azaltıcı etkisi diğer ajanlara göre daha belirgindir.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif Peritoneal Adezyon, *Extractum Cepae*, Heparin, Allantoin, Deneysel.

ABSTRACT

OZMEN I, Investigation of the Effects of extractum cepae, heparin sodium and allantoin in an experimental Model of Postoperative Peritoneal Adhesion, Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Kirikkale University, Turkey, Master's Thesis, 2016.

Aim: Postoperative peritoneal adhesion (PPA) is one of the most common complications of abdomino-pelvic operations. Although there are lots of studies related to prevention of PPA, exact solution has not been found yet. *Extractum cepae* (EC) has anti-inflammatory, anti-proliferative, collagen-organizing effects. Heparin sodium (HS) is used in thrombosis treatment and has anti-inflammatory property. Allantoin (AA) has effects in wound healing, necrotic tissue degradation, cell proliferation, keratolysis. We conducted an experimental study to investigate effects of EC, HS and AA on prevention of PPA.

Methods: 54 rats were used and allocated into 6 groups (n=8). PPA was performed by Harris method in all rats. In Group 1, no additional procedure was done. Abdominal cavity was washed with physiologic serum in Group 2, 1 ml EC (50 mg/kg) in Group 3, 200 IU/kg HS in Group 4, 1 ml AA in Group 5, EC-HS-AA mixture (Contractubex®) in Group 6. Abdominal cavities were explored at postoperative 21st day. PPA was scored with Nair adhesion scoring system. Adhesive bands were examined for inflammation, fibrosis, neovascularization histopathologically. Biochemically, tissue hydroxy-proline levels (OHP) were measured.

Results: Macroscopically, PPA was decreased in Groups 2, 4, 6 compared to Groups 1, 3, 5 ($p<0.05$); and decreased in Group 2 compared to other groups ($p<0.05$). Histopathologically, fibrosis score was decreased in Groups 2, 4, 6 compared to other groups and decreased in Group 2 compared to other groups ($p<0.05$). Tissue OHP level was decreased in Groups 2, 3, 4, 5 compared to Groups 1 and 6 ($p<0.05$). Tissue OHP level was decreased in Group 6 compared to Group 1, but difference was not statistically significant.

Conclusion: Macroscopically and histopathologically, PPA decreases when serum physiologic, HS and Contractubex® was used and increases when EC and AA was used. The most decreasing effect was seen when serum physiologic compared to others.

Keywords: *Extractum cepae*, Heparin sodium, Allantoin, Experimental.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) özellikle cerrahi birimlerde abdominal cerrahinin ciddi bir problemidir ve en sık nedeni geçirilmiş ameliyatlardır. Problemin çözümü için birçok madde ve/veya teknik denenmiş, ancak etkin bir çözüm sağlanamamıştır. Günümüzde teknolojik gelişmelerin ve cerrahi tekniklerin hızla ilerlemesine rağmen; PPA halen farklı disiplinlerde çalışan cerrahların sorunu olmaya devam etmektedir. Maddi kaybın yanında tedavi süresi uzadığı için hasta üzerinde olumsuz psikolojik etkilere de sahiptir. Hastanede çalışan cerrahların zamanını kaybettirmesi ve kliniklerde yer işgal etmesi de ayrıca bir sorundur. İnce barsak obstrüksiyonu, infertilite, kronik abdominal ağrı adezyona bağlı en sık ortaya çıkan klinik sorunlardır. Yarattığı diğer problemler arasında ikincil cerrahi müdahaleleri güçleştirmesi, organ yaralanması gibi komplikasyonları artırması, cerrahi süresini uzatmasını saymak mümkündür.

Adezyon cerrahi bir travma ya da enflamasyona bağlı yara iyileşmesi sonucu oluşan minimal skar dokusundan tüm yapıların birbirlerine yapışmasına kadar değişen patolojik bir durumdur. PPA peritoneal boşluk içerisindeki yüzeyler arasında oluşan patolojik fibrotik bandlar olarak tanımlanmaktadır (1).

Literatürde PPA'ların önlenmesinde katı, sıvı ya da jel formunda birçok ajan kullanılmıştır. Katı formdaki bariyerlerin [hyaluronik asitli karboksiselülöz (Seprafilm®), selülöz (Interceed®)] direk olarak hasarlı alana uygulanması gerektiğinden uygulama sırasında zorluklar yaşanabildiği bildirilmiştir(2,3).Yapılan çalışmalarda bu bariyerlerin barsak ile karın duvarı arasında adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiş olsa da; laparoskopik cerrahide uygulama zorluğu, anastomoz kaçağı riskini arttırmaları ve interloop adezyonlara etkisiz olmaları, kullanımlarını kısıtlamaktadır. Sıvı ve jel formdaki ajanların [İkodekstrin (Adept®), hyaluronik asit (Seprocoat®)] ise uygulanması daha kolaydır ve tüm karın boşluğunu kapladığı için daha geniş bir etki alanı vardır (4).Ancak bu ajanların uzun dönem etkileri ve emilimleri

sonrası oluşabilecek yan etkileri konularında yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Klinikte farklı amaçlarla kullanılan farmakolojik ajanlardan da faydalanılmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, sürfaktan kullanılarak yapılmış bir çalışmada adezyonu anlamlı derecede azalttığı fakat maliyetinin yüksek olduğu bildirilmiştir(5).Aysan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klinikte skar tedavisinde kullanılan bir preparat olan Contractubex®'in adezyon azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (6). Ancak bu sonucun Contractubex® içerisinde bulunan *extractum cepae* (soğan zarı ekstraktı), heparin sodyum ve allantoin'den hangisinin etkisiyle olduğu araştırılmamıştır.

Buradan yola çıkarak, çalışmamızda literatürde daha önce bildirilen Contractubex®'in adezyonönleme özelliğinin hangi bileşenden kaynaklandığının araştırılması ve PPA'ları önleyebilecek alternatif sıvılar bulunması amaçlanmıştır. Bu amaçla sıçanlarda deneysel intestinaladezyon modeli oluşturulması ve bu modelde topikal uygulanabilecek sıvı/jel formda *extractum cepae* (soğan zarı ekstraktı), heparin sodyum ve allantoin'in adezyon önleme özelliklerinin araştırılması ve birbirleri ile karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Karın içi adezyonun gelişimi cerrahi sonrası morbiditenin önemli bir nedenidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, daha önce cerrahi müdahale geçiren hastaların yaklaşık %33'ünün cerrahi ile ilişkili komplikasyonlardan dolayı hastaneye tekrar yattığı bildirilmektedir. Abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan yapışıklıklar, daha sonra neden oldukları barsak tıkanıklıkları, infertilite, kronik pelvik ağrı ve daha sonraki cerrahi girişimleri güçleştirmesi nedeni ile günümüzde cerrahların önde gelen sorunlarından biridir. Adezyonların neden olduğu perioperatif morbidite ve mortalite artışının yanı sıra maliyet yönünden de ciddi kayıplara yol açmaktadır. Postoperatif yapışıklıklar veya ona bağlı komplikasyonlar cerrahi iş yükünü arttırmanın yanı sıra sağlık kaynaklarının inefektif kullanımına sebep olarak belirgin bir ekonomik yük de oluşturmaktadır. Adezyon oluşumu ve komplikasyonlarının tedavisinin 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) maliyeti 1.6 milyar dolardır. Adezyonlara bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik yalnız ABD'de yılda 400.000 adezyolizis operasyonu uygulanmaktadır (7-9).

Tüm laparatomilerin %1'inde 1 yıl içinde, %3'ünde cerrahiden sonraki herhangi bir dönemde adezyona bağlı tıkanıklık gelişir (10). Adezyonlara bağlı tıkanıklıkların cerrahi tedavisi (adezyolizis) sonrasında vakaların %11-21'inde nüks gelişmektedir(11). Adezyona bağlı cerrahi tedavi mortalitesi %6-8 ile %13 olarak bildirilmektedir (12). Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir çalışmada, daha önce bir kez karın içi operasyon geçirmiş olguların %67'sinde, birden çok operasyon geçirmiş olguların ise %93'ünde adezyona rastlandığı bildirilmiştir (13).

Adezyon oluşumu patofizyolojisinin anlaşılması için öncelikle adezyonun oluştuğu periton yüzeyleri özellikleri belirtilecek ve ardından adezyon oluşumu patofizyolojisi ve önleme yöntemleri hakkında genel bilgilere değinilecektir.

2.1 PERİTON YAPISI ve ÖZELLİKLERİ

2.1.1. Periton Anatomisi

Periton kesintisiz, parlak, seröz saydam bir membran olup karın boşluğunu, pelvisi ve organları sarar. Peritonun, paryetal periton ve visseral periton olmak üzere birbiriyle devamlılık gösteren iki yaprağı vardır. Paryetal periton karın boşluğu ve pelvis (abdominopelvik boşluk) duvarının iç yüzünü örter. Visseral periton ise mide ve bağırsak gibi iç organları sarar. Visseral periton paryetal peritondan daha ince olup, parenkimal organlarda kapsül; içi boş organlarda ise seroza olarak adlandırılır.

Ekstraperitoneal veya retroperitoneal organlar da periton boşluğu dışında paryetal peritonun dışında veya arkasında olup sadece kısmen (genellikle bir yüzeyleri) peritonla örtülüdür; örneğin böbrek gibi organlar paryetal periton ve karın arka duvarı arasındadır ve sadece ön yüzeyleri paryetal periton ile örtülüdür.

Periton boşluğu peritonun paryetal ve visseral yaprakları arasında kapiller inceliğinde potansiyel bir aralıktır. Organ içermez, ancak periton yüzeylerini kayganlaştırır iç organların birbirleri üzerinde sürtünmelerine engel olan sindirim hareketlerini kolaylaştıran ince bir periton sıvı (*liquor peritonei*) tabakası bulunmaktadır. İç organların yüzeylerini kayganlaştırmasının yanı sıra periton sıvısı enfeksiyonlara karşı direnç sağlayan lökosit ve antikor içerir. Periton sıvısı diafragmanın alt yüzeyindeki lenfatik damarlarla emilir. Periton boşluğu erkekte tamamen kapalıdır; fakat kadında tuba uterina, uterus ve vagina aracılığıyla dış ortamla bağlantılıdır. Bu bağlantı, dıştan enfeksiyonlar için potansiyel bir yol oluşturur (14).

Organları, organlara veya karın duvarına bağlayan periton bölümlerini tanımlamak için çeşitli terimler kullanılır. Omentum ve omentum majus bu terimlerden sık karşımıza çıkanlardandır. Omentum; midenin ve duodenumun proksimalinden karın boşluğundaki komşu organlara veya karın duvarına uzanan çift tabakalı bir periton yayılımı veya katlantısıdır. Omentum majus;

appendix vermiformis gibi enfekte olmuş bir organın etrafını sarar ve bir duvar gibi diğer organları enfekte organdan korur. Ayrıca, omentum majus abdominal organlar için yaralanmalara karşı yastık oluşturur ve vücut ısı kaybına engel olur (14).

2.1.2 Periton Boşluğunun Fizyolojisi

Periton yüzeyi, tek sıra yassı mezotelyal hücrelerden oluşur. Mezotelyal hücrelerin altında gevşek kollajen liflerden oluşan bir bazal membran vardır. Bazal membran kollajen lifleri dışında elastik lifler, endotelyal hücreler, yağ hücreleri, fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositleri de içerir. Kılcal damarlar bu tabakada yer alır. Ayrıca zengin bir lenfatik ağ bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona verilen elektrolitli sıvı gibi maddeler hızla kana geçer. Peritonun belirgin sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır(15).

Normalde pariyetal periton ile visseral periton arasında kayganlığı sağlayan sıvı mevcuttur. Bu sıvı periton tarafından salgılanır ve organların birbirleri üzerinden kolayca kaymalarını sağlar ve diyafragmanın alt yüzeyindeki lenfatik damarlarla emilir. Barsakların peristaltik hareketleriyle birlikte karın kaslarının ve diyafragmanın hareketleri sonucu olarak periton sıvısı statik kalmaz(16). Bu sıvının erimiş madde konsantrasyonları neredeyse plazmanınkine eşittir(17,18). Normal sıvı çoğu makrofaj ve lenfositlerden oluşan mm³'te 300'e yakın hücre ihtiva eder ve çoğu kompleman bağımlı olmak üzere antibakteriyel özelliğe de sahiptir (19,20).

2.2. ADEZYON

2.2.1. Periton Adezyon Fizyopatolojisi

Peritoneal, plevral ve perikardiyal boşluklar mezotelyal hücrelerle çevrilidir ve seröz membranları birbirlerine benzerdir. Bazal membrana mezotelyal hücreler tek sıra tutunmuş olarak bulunurlar (21).

Peritoneal yapışıklık oluşumu, normal peritoneal iyileşme sürecinin bir varyantıdır. Sağlam peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu veya enfeksiyon gibi travmatik faktörler tarafından yaralanması peritoneal yapışıklık oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (22). Bu şekilde başlayan inflamasyon süreci, eksudasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınması, kompleman ve koagülasyon basamaklarının aktivasyonu ile devam eder. Sonrasında görülen fibrin oluşumu, kollajen sentezinde artış ile beraber adeziv bantların oluşumuna zemin oluşturur.

Günümüzde adezyon oluşum patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır ve yapışmayı önlemede etkili ve kalıcı bir yöntem geliştirilememiştir (23). Fiziksel, kimyasal, biyokimyasal veya biyolojik etkilere bağlı peritonun seröz zarının hasarlanması sonucunda 5 ile 10 gün içerisinde yara iyileşmesi başlar. İyileşme süresi hasarlı yüzeyin boyutundan bağımsızdır(24). Periton yara iyileşmesini ve hücresel olayların içinde dinamik dizileri, çeşitli sitokinler ve arabulucu maddeler düzenler. Yara iyileşmesi medyatörler, kan hücreleri ve hücre dışı matriks arasındaki etkileşimler sayesinde iç veya dış vücut yüzeyinin yenilenmesini sağlayan dinamik bir süreçtir (24,25).

Hasarlanan peritoneal yüzeydeki yara iyileşme süreci dermisteki yara iyileşme sürecine benzerlik gösterir. Peritoneal yaralanma sonrası ilk yanıt 12 saat içerisinde ortaya çıkar ve oluşan defekt fibrinden zengin inflamatuvar bir eksuda ile doldurulur. Eksudadaki ana hücreler monosit, histiosit ve polimorfonükleer granülositlerdir. Fibrinöz eksuda oluşumundan 12 saat sonra fibrin lifleri arasında pek çok polimorfonükleer granulositler görülür, bunlar daha sonra makrofajlar ile yer değiştirir. Yaralanma sonrası ikinci günde, yara yüzeyi fibrin çatı ile desteklenen makrofaj tabakası ile örtülüdür. Periton yaralanmasının üçüncü gününde en belirgin hücre makrofajlardır. Bu aşamada, lezyonun daha derin bölgelerinde ilkel mezotel hücreleri tespit edilir(24,26). Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa fibrinoliz başlar ve başlangıçta yara tabanında bulunan primitif mezotelyal hücreler adacıklar oluşturarak mezotel tamirini sağlar. Sonraki 2-5 gün içinde yaralanan periton reepitelize olur ve eş zamanlı olarak da makrofajlar azalır.

Beşinci günden itibaren makrofajların sayısı düşerken, yedinci günde peritoneal yüzeylerde mezotelyal hücreler baskın duruma gelir (25,26). Peritoneal sıvıdaki hücre sayısı artışı periton yaralanmasının yirmi dördüncü saatinde en yüksek düzeye ulaşır. Mast hücreleri 168. saatte, nötrofiller 72. saatte ve eozinofiller 24. saatte en yüksek düzeydedirler. Lenfosit sayısı ise gittikçe azalır (27).

Peritoneal iyileşme dermisin iyileşmesinden farklılık gösterdiği özellikleri de vardır. Dermisin iyileşmesinde epitelizasyon yaranın periferinden merkeze doğru proliferasyon ile olurken peritoneal iyileşmede yaralanmanın boyutu ne olursa olsun mezotel hücre adacıkları oluşur ve periton mezotelize olur. Dermisteki yaralanmanın büyüklüğü arttıkça iyileşme süresi uzar, peritoneal iyileşmede ise iyileşme süresi değişmez (28).

Mezotelyal hücrelerin yaralanması sonrasında, hasarlanan stromal mast hücreleri tarafından salgılanan histamin ve kininler gibi vazoaaktif maddeler vasküler geçirgenliği artırır (29). Peritoneal travma öncesinde de bir miktar bulunan ve travma sonrası peritona sızan fibrinojen fibrin monomerine, sonra da çözünebilir fibrin polimerine dönüşür. Fibrin polimeri, fibronektin gibi proteinlerle etkileşime girer ve diğer proteinlerle birlikte fibrin jel matriksini meydana getirir (29). Bu sırada iki süreç aynı anda başlar. Bu süreçlerden birincisi, fibrin jel matriksi oluşturmak için fibronektin ile fibrin polimerleri arasında başlayan etkileşimdir. Bu süreç sonucunda yaralanan alanlar arasında fibrin bantlarını oluşturur. İkincisi süreç ise fibrin bantları ile aynı esnada başlayan fibrinolizistir. Fibrinolizisin hakim olduğu yerlerde adezyon oluşmadan iyileşme görülür. Ancak, fibrinoliz baskın değilse kalıcı fibrin bantları oluşabilir (29).

Normal periton onarımı iltihabın hücre dışı matrikse dönüşümü, anjiyogenez, hücre göçü gibi çeşitli olayların etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. Peritoneal yüzey hasar gördüğü zaman bu geçici matriks olarak bilinen ve salisilik asit, histamin, monosit, plazma hücreleri, polimorfonükleer (PMN) hücreleri, epitel hücreleri, mezotelyal hücreleri ve histiyositleri içeren proteinden zengin bir eksudasyonu tetikler (30,31). Bunlar özellikle kollajen I ve kollajen III, kan ve lenf damarları ile birlikte fibronektin, glikoproteinlerdir

(32). ECM 3 saat içinde pıhtılaşır ve birbirine karşılık gelen yüzeyler arasında fibröz bantlar oluşturur (30). Makrofajların solunum patlamaları, fagositik ve salgı aktiviteleri artar; sonraki beş günde lökosit populasyonun ana bileşenlerini yeni mezotelyal ve fibroblast hücreleri oluşturur(32). Normal fibrinoliz üç gün içinde adezyon gelişmesini engeller. Eğer bu yapı (genellikle 3-5 gün) periton onarım süresi boyunca devam ederse ana fibroblastlar bu yapı içine göç eder. Hücre dışı matriksteki fibroblastlar adezyon oluşumu ile reepitelizasyona öncülük eder(33).

Peritoneal iyileşme süreci için otokrin ve parakrin geri besleme önemlidir çünkü periton sürekli büyüme faktörlerine ve sitokinlere maruz kalır. Bunlar mezotel hücreleri ve yara içindeki aktif makrofajlar tarafından sentezlenir ve iyileşmenin normal bir şekilde ortaya çıkması için bu büyüme faktörleri ve sitokinlerin optimal düzeyde, hatasız ve birbirleri ile senkronize şekilde çalışması gereklidir. Bu faktörlerin azalması veya aşırı artışı yara iyileşmemesi ve adezyon ile sonuçlanabilir (34). Normal yara iyileşmesi sürecine fibrinoliz inhibisyonu, enflamasyon ve doku hipoksisinin dahil olması moleküler yolları etkiler. Bu etkiye neden olan moleküler sapmalar başlıca doku plazminojen aktivatörünün (tPA) azalması ve TGF- β 1 ve HIF-1 α 'nın up-regülasyonudur(35). Vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenez faktörleri meydana çıktıktan sonra, adezyon dokusu içindeki endotel hücre çoğalması vasküler yapı gelişimini başlatır. Kısacası iyileşme sürecini düzenleyen farklı mekanik adımlar arasındaki herhangi bir dengesizlik adezyon gelişimine katkıda bulunur(29).

2.2.2. Adezyon oluşumunda rol oynayan faktörler

Adezyon oluşumunda fibroblastların, fibronolizis ve ilişkili prekürsörlerin ve birçok inflamatuvar yanıt medyatörlerinin önemli rolü vardır.

Adezyon dokularındaki fibroblastların, normal periton fibroblastlarına göre daha farklı bir fenotipe (miyofibroblast) sahip olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi normal fenotipli fibroblastların, adezyon fenotipli bu fibroblastlara dönüşümünün hipoksi ile indüklenebildiği gösterilmiştir. Periton fibroblastları ile karşılaştırıldığında, adezyon fibroblastlarında kollajen, bazal mRNA,

fibronektin, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1), metalloproteinaz doku inhibitörü-1 (TMP-1), transforming growth faktörü(TGF-B1), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve interlökin seviyelerinde önemli bir artış gözlenmiştir(29).

2.2.2.1.Adezyon oluşumunda fibrinolizin rolü

Adezyon oluşumu ve adezyonun yeniden şekillendirilmesinde fibrinolizin de rolü çok önemlidir. Zimogen prekürsörü olan plazminojen, plazminojen aktivatörleri (PA) tarafından plazmine dönüştürülür. Plazminojen aktivatörleri iki türdür: Bunlardan birincisi doku plasminojen aktivatörü (tPA), ikincisi ise ürokinaz tipi plazminojen aktivatörüdür (uPA). Peritoneal alanda fibrinojen aktivasyonunun %95'inden tPA sorumludur(36).Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 (PAI-1), peritondaki mezenkimal hücrelerde bulunan hücre içi enzimlerdir. Bu fibroblastların esas görevi koruyucu fibrinolitik aktiviteyi oluşturmaktır. Normal periton fibroblastlarındaki tPA/PAI-1 oranının, adezyonlu dokudaki fibroblastlarda bulunan orana göre %80 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hipoksik koşullar altında, normal fibroblastlar ile karşılaştırıldığında, adezyonlu dokudaki fibroblastlarda ise bu oranın önemli bir düşüş gösterdiği bildirilmiştir (sırasıyla %90 ve %98)(29).

Plazminojen aktivatörleri, her yerde bulunabilen ve birçok hücre tipi tarafından salgılanan enzimlerdir. Doku yenilenmesi, hücre göçü, tümör metastazında da rol oynarlar(33).Aynı zamanda plazminojenleri plazmine dönüştüren serin proteazlardır. Mezotelyal hücrelerin adezyon gelişimini kısıtlayabilirler. Dokunun yeniden düzenlenmesi de dahil olmak üzere çok çeşitli proteoliz olayının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar (33).Mezotelyal hücrelerin kaybı ve plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) azalması ile açıkta kalan fibroblastlar iki komşu doku arasında adezyon oluştururlar(33).Eğer yaralanma sonrası yeterli PAA varsa, fibrinöz kitle proteolitik aktivite tarafından yıkılacaktır ve fibroblastlar tarafından fibröz yapının ortadan kaldırılarak adezyon olmadan normal doku iyileşmesi oluşacaktır (37).

Bunun aksine, eğer PAA azalmış ya da yok ise, fibrinöz kitle fibroblastlar, kollajen ve diğer proteinleri içeren ECM tarafından sarılır. Mezotelyal hücrelerin reepitelizasyonu ve sonuç olarak adezyon oluşur(37).

Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA); plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrin parçalanmasını kolaylaştırmaktadır. Doku plazminojen aktivatörü mezotelyal hücreler içindeki ana plazminojen aktivatörüdür ve normal fibroblastlarda da bulunmaktadır(33).Hücrelerden doku plazminojen aktivatörünün salınımını trombin, serotonin, bradikinin, sitokinler ve epinefrin de dahil olmak üzere çeşitli maddeler uyarır(38). Plazmada doğal inhibitörü olan PAI-1 ile bir kompleks oluşturarak bulunur ve bu kompleks karaciğer tarafından hızla temizlenir(39).Periton ve adezyon fibroblastlarında bazal tPA düzeyleri vardır. Fakat adezyon fibroblastlarında tPA düzeyleri normal peritoneal fibroblastlarından %45 daha yüksektir. Normal fibroblastlar ile karşılaştırıldığında adezyon fibroblastlarında tPA azalmıştır ve PAI-1 artmıştır. Bu da adezyon oluşumunu artırır. Hipoksi durumunda fibroblastların yaralı yüzeyler üzerindeki fibrinöz kitleyi yıkma aktivitesi azalır. Hipoksik koşullar altında normal fibroblastlarda tPA miktarı azalırken adezyon fibroblastlarında ise tPA hemen hemen hiç yoktur. Ayrıca, hipoksida hem normal hem de adezyon fibroblastlarında PAI-1 düzeyi artar(33).Bu bulgular periton iyileşmesi ve adezyon oluşumunda peritoneal iyileşmenin alternatif yolları olarak görülebilir.

2.2.2.2. Oksidatif stres ve ilişkili faktörlerin rolü

Oksidatif stres ile hücre içinde, mitokondrilerde oksijen moleküllerinin (O_2) suya (H_2O) dönüşümü sırasında reaktif oksijen çeşitleri (ROS) ortaya çıkar ve bunlar diğer dokulara zarar verirler. Bunlara örnek olarak süperoksit radikalleri (SOR), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH) gösterilebilir. Süperoksit, peroksidaz ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikaller doymamış yağ asitlerine oksitlenmektedir. Bu oluşum da hücre zarında hasara yol açarak adezyon oluşumuna sebep olur (40).Hücrelerde süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi çok sayıda antioksidan mekanizması mevcuttur ve bu enzimler serbest radikalleri

indirgeyerek zararsız hale dönüştürürler(41).Oksidatif stres, oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Hücrelerdeki antioksidan sistemlerinden biri de glutatyondur(42).Nitrik Oksit (NO);önceleri endotelden üretilen ve damarlarda gevşeme sağlayan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Aslında çözünebilir bir gaz olan nitrik oksit sadece endotel hücrelerinden değil makrofajlar ve spesifik nöronlardan da salgılanır(43).L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentezlenir. Üç tip NOS vardır. Bunlar nöronal NOS (nNOS), endotelyal NOS (eNOS) ve sitokinler tarafından indüklenen NOS (iNOS). eNOS ve nNOS yapısaldır ve kalsiyum varlığında üretilebilirler. iNOS ise tam tersi sitokinlerin makrofajları uyarması sonucu veya başka uyaranlar ile salınır ve etkisi için kalsiyuma ihtiyaç yoktur. İnflamatuvar olaylarda nitrik oksit önemli rol oynar. İnflamasyonda trombosit agregasyon ve adezyonunun yanı sıra mast hücre bağımlı inflamasyonu baskılar. Lökosit toplanmasını regüle eder. Normal şartlarda nitrik oksit üretiminin bloke edilmesi lökositlerin postkapiller venüllerdeki yuvarlanmalarını ve adezyonlarını kolaylaştırır. Dışarıdan fazla nitrik oksit verilmesi ise lökositlerin toplanmasını baskılar. Buna benzer şekilde inflamasyon sırasında iNOS yolu ile üretilen aşırı NO endojen kompanzasyon mekanizması gibi çalışarak lökosit toplanmasını baskılar(43,44). Moleküler oksijen iNOS için önemli bir substrattır. Hipoksik koşullarda iNOS ekspresyonu normal ve adezyon fibroblastlarda artar(45).NO kollajen birikimini inhibe eder ve belirli koşullarda potent antifibrotik etki gösterir. NO kollajen sentezini düz kas hücrelerinde, kültürlerden elde edilmiş fibroblastlarda ve diğer hücre tiplerinde inhibe eder (32). NO sentezi azaldığında serbest radikaller birikir ve kollajen sentezi artar(34).

Miyeloksiperoksidaz (MPO);hem katyonik hem proteini ihtiva eder, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve klor iyonlarını kullanarak süperoksit radikalleri üretir. Bu nedenle adezyona karşı koruyucu rolü bulunmaktadır. iNOS miktarı adezyonal ve normal fibroblastlarda farklı değilken; MPO ve NO seviyeleri adezyonal fibroblastlarda düşüktür. Bu nedenle de adezyona karşı koruyucu rolü olduğu belirtilmiştir (46).

Siklo-oksijenaz (COX); prostaglandin (PG) sentezinde rol alır ve hız sınırlayıcı bir basamaktır. COX-1 ve COX-2 adlı iki tip izoenzimi vardır. COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1 in esas olarak konstitütif (yapısal) olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. Vücutta predominant olan form COX-1 dir, fizyolojik uyarılarla aktive olan form budur.

COX-1 birçok dokuda bulunur ve sitokin ile büyüme faktörlerine cevap olarak düzeyinde dalgalanma olur. İkinci izoenzim olan COX-2 ise inflamatuvar uyarılarla aktive olur. Bu form makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunur ve inflamasyon faktörleri ile indüklenerek etkinliği artar. Lokal prostaglandin yüksekliğinde ve inflamatuvar cevaba bağlı olarak COX-2 ekspresyonu artar. COX-2 mRNA adezyonal dokuda yüksektir ancak normal dokuda yüksek değildir. Hipokside normal peritoneal fibroblastlarda COX-2 miktarı artar fakat bu adezyonal fibroblastlar için geçerli değildir. Ancak normoksik veya hipoksik olaylarda peritoneal fibroblastlarda ve adezyonal fibroblastlarda COX-1 ekspresyonu değişmeden kalır(47).

COX-2enziminin, daha sonrasında adezyonların gelişmesine yol açan inflamatuvar ve anjiyogenez basamaklarının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Adezyon fibroblastlarında, COX-2 ekspresyonu normal fibroblastlar ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artmıştır. Hipoksi, normal fibroblastlardaki COX-2 düzeyini artırırken adezyon fibroblastlarında gözlenen COX-2 düzeyinde bir değişikliğe neden olmaz(29).

2.2.2.3. İnflamatuvar medyatörlerin rolü

Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1); normal yara iyileşmesinde önemli bir faktördür ve peritoneal yara iyileşmesinde fibrozisin etkili bir uyarıcısıdır. TGF- β 1 hücre çoğalması, farklılaşma, apoptoz, doku farklılaşması ve yara iyileşmesini kontrol eden inflamatuvar bir sitokindir (48).Busitokin, periton iyileşmesine yanıt olarak mezotel hücreleri ve fibroblastlarda artar. Aktif ve aktif olmayan formları vardır. Aktif formu, hem anjiyogenez hem de tamir yoluyla, metaloproteazlar ve plazminojen aktivatörü ile birlikte hücre dışı matriks birikimini artırır(37).ECM artışı

adezyon gelişimine katkıda bulunur. Hayvan peritoneal adezyon modellerinde gösterildiği üzere TGF- β 1 artışı adezyon gelişimi ile ilişkilidir (37). Doku hasarına cevap olarak lokalize bir TGF- β 1 artışı vardır. Adheziv hücrelerin değişimi sırasında TGF- β 1 yara içerisindeki makrofaj ve fibroblast aktivitesi üzerine de güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra integrin alt birimlerinin ve sitoskelet proteinlerinin ekspresyonunu da etkiler (30). TGF- β 1 integrin özel alt birimleri, vinkulin ve F-aktin ekspresyonunu değiştirerek ve periton fibroblastlarını uyarak ameliyat sonrası adezyon oluşumunu teşvik edebilir (30). TGF- β 1 hem normal periton ve hem de adezyon fibroblastlarında hipoksiye yanıt olarak artar. Bu da endotel hücrelerinde PAI-1 ve uPA mRNA ekspresyonunu artırır, uPA anti PAI-1 oranının artması ise anti proteolizisi uyarır.

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α); inflamasyon sırasında bazı fonksiyonlara sahiptir. Protrombotiktir, lökosit adezyonunu ve göçünü artırır. Makrofaj uyarımında ve dokulardaki immün yanıtlarda önemli bir rol oynar. TNF alfa çoğunlukla aktif makrofajlar ve monositler tarafından salgılanmaktadır. TNF- α inflamatuvar bir sitokindir. Yara iyileşme sürecine katılır. Peritoneal yapışıklık varlığında konsantrasyonunu arttığı tespit edilmiştir (37). TNF- α , tPA'nın serbest bırakılması üzerinde lipopolisakkaritlerden daha fazla etkiye sahiptir (32). TNF- α peritonda hem adezyon hem de normal fibroblastlarda ekspere edilir. Normal fibroblastlarla karşılaştırıldığında adezyon fibroblastlarda TNF- α mRNA miktarının %58 daha fazla olduğu görülmüştür (49).

Ratlarda, IL-1 ve TNF- α antikorlarının ayrı ayrı verilmesinin intraabdominal yapışıklık oluşumunu azalttığı, IL-1 ve TNF- α antikorlarının birlikte verilmesiyle yapışıklıkların daha da azaldığı gösterilmiştir. Yara kollajen içeriğinde ya da yara iyileşmesine ilişkin herhangi bir olumsuz etki izlenmemiştir (50).

Interlökin (IL)-6; multifonksiyonel bir sitokindir. Genlerin ekspresyonunu uyarma, büyüme ve farklılaşmada rol oynar (51). IL-6 nötrofillerin yaşam süresi ve aktivasyonunu artırır, marjinal nötrofillerin toplanmasını sağlar. IL-6, tümör nekroz faktör α (TNF α) ve interlökin-1 (IL-1) ile sinerjistik etki

göstererek vasküler endotelyal growth faktor (VEGF) seviyesinde artışa neden olur (52).IL-6 bir inflamatuvar sitokindir ve akut faz reaksiyonunu tetikler. Aynı zamanda sistemik reaksiyonun başlamasından, ateş oluşumundan, pıhtılaşma kaskatından ve kompleman aktivasyonundan sorumludur.

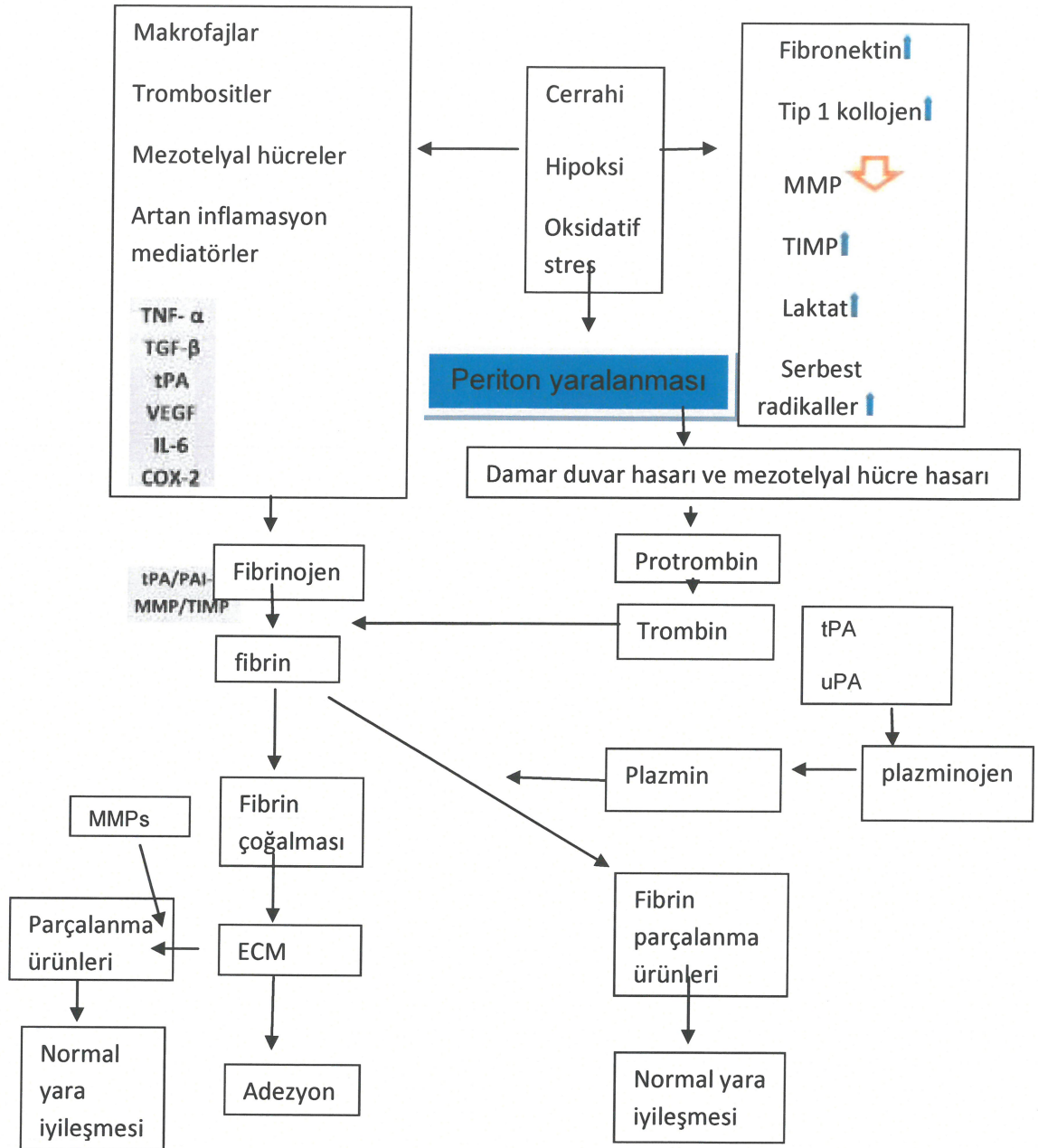
IL-6 ve TNF- α periton yaralanması sonrası makrofajlardan salgılanırlar ve koagülasyon regülasyonunda ve fibrin formasyonunda, daha sonrasında da adezyon gelişimde önemli rol oynarlar. Hipoksiye maruz kalındığında IL-6 miktarı hem adezyon fibroblastlarında hem de normal fibroblastlarda artar normal fibroblastlarda daha çok artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir (50).Hem periton fibroblastları hem de adezyon fibroblastları IL-6 ve TNF- α 'yı eksprese eder. Normal periton fibroblastları ile karşılaştırıldığında, adezyon fibroblastlarındaki IL-6 ve TNF- α mRNA'sı anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde gözlenmiştir. Hem normal fibroblastlarda hem de adezyon fibroblastlarında hipoksiye yanıt olarak IL-6 ve TNF- α mRNA seviyeleri artmıştır(49).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF); endotel hücreleri ve angiogenez için oldukça önemli potent mitojen faktördür. Adezyon formasyonu ve yara iyileşmesinde rol oynar. Laktat tarafından uyarılan makrofajlarda üretilmiştir ve laktat birikimi adezyon gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Adezyon fibroblastlarında bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca nitrik oksit (NO) tarafından uyarılır. Hangi mekanizma ile uyarıldığı tam olarak bilinmemektedir (51).

2.2.2.4.Proteolitik enzimlerin rolü

Matriks Metalloproteazlar (MMP);her yerde bulunabilen, salgılanabilen ve çinko bağımlı enzimlerdir. MMP hücre dışı matriksin yeniden yapılandırılmasında çok önemli bir rol oynarlar ve hem peritoneal dokuda hem de adezyonal dokularda bulunabilirler (32,34).MMP ekstraselüler dokudaki spesifik proteinleri indirger. MMP'lerin proteolitik aktivitesine karşı doku metalloproteinaz inhibitörleri vardır (34). İn vitro çalışmalarda hipoksinin MMP ekspresyonunu inhibe ettiği ve TIMP ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur. Bunun sonucunda matriks bozulması ve doku fibrozisi artar.

TGF- β 1, MMP aktivitesi üzerine stimulator etki gösterir. Peritoneal fibroblastlara TGF- β 1 uygulandığında MMP'nin %180, MMP-9'un %50 arttığı görülmüş. Ayrıca MMP-2 mRNA'nın %37,5 ve MMP-9 mRNA'nın %40 daha fazla arttığı bulunmuştur. Hem hipokside hem de TGF- β 1 ile uyarıldığında fibroblastların MMP-2 aktivitesinin %160, MMP-2 mRNA'nın %37,5 arttığı ancak MMP-9'un %45 ve MMP-9 mRNA'nın ise % 71 azaldığı gösterilmiştir (32). Bu bulgular bize hiposkinin TGF- β 1 etkinliğini MMP-9 üzerinden baskıladığını göstermiştir.



Şekil 1. Adezyon oluşumu şeması.

2.2.3 Adezyon Gelişiminin Önlenmesi

Literatürde, ameliyat sonrası peritonda oluşan yapışıklıklara karşı çeşitli önleyici ajanlar incelenmiştir. Bu ajanlar fibrinolizin aktive edilmesi, fibroblastik aktivitenin inhibisyonu, koagülasyonun engellenmesi, inflamatuvar yanıtın azaltılması, kollajen sentezinin inhibe edilmesi ya da yara yüzeyleri ile bitişik çevre dokular arasında mekanik bir bariyer oluşturulması şeklinde etki gösterirler. Bu önleme stratejileri dört kategoride toplanabilir; genel ilkeler, cerrahi teknikler, kimyasal ajanlar ve mekanik bariyerler

2.2.3.1. Genel İlkeler

Temel ilkelerden birisi tüm abdominal cerrahi işlemleri sırasında dokuların zedelenmemesidir. Bu ilkeler, "Halstedian ilkeler" (WS Halsted 1852-1922) olarak bilinir. Halsted, bu tedbirlerin önemini kabul eden ilk cerrahdır(53). Periton hasarının önlenmesi için dikkatli doku eksizyonu ve titiz bir hemostaz gereklidir. Gereksiz koterizasyondan ve yabancı cisim kullanılmasından, dikiş ile dokuların gerdirilmesinden kaçınılmalıdır. İnce ve biyo-uyumlu sütür materyalleri, atravmatik aletler ve pudra içermeyen eldiven kullanılması da tavsiye edilmektedir. Çeşitli deneysel çalışmalar laparotomi sırasında pudralı eldiven kullanılmasının postoperatif yaygın peritoneal yapışıklık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir(54). Son veriler ek periton hasarı yokluğunda veya yabancı cisimler olmadığında adezyonun nadir oluştuğunu ileri sürmüşlerdir(55). Ordonez ve arkadaşları tavşan modelinde cerrahi tecrübenin postoperatif adezyon üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir(56). Cerrahi tecrübe, kanama miktarı ve ameliyat süresi parametreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma, deneyimin operasyonun süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Tecrübenin artması ile ameliyat süresi giderek azalır ve postoperatif yapışıklıklar da aynı ölçüde azalmaktadır. Bu bulgular, cerrahi eğitim ve bazı temel ilkelerin ("Halstedian ilkeler")adezyonun önlenmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir(53).

2.2.3.2. Cerrahi Teknik

Peritonda iskemik dokuya sebep olunmaması en önemli prensiptir. Batın içi adezyonların engellenmesi için özenli olunmalı, titizlikle hareket

edilmeli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalıdır. Gereksiz yere dokuların ezilmesi, ligasyonu ve koterizasyonundan olabildiğince kaçınılmalıdır. Nemli spanç ve kompresler kuru olanlardan daha az travmatiktir ve daha az yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar(55,57).

Ellis ve ark. tarafından cerrahi sırasında yapılması önerilen bazı önlemler sıralanmıştır. Bunlar hemostaz sonrası karın içinde kan, pıhtı veya nekrotik doku bırakılmaması, periton ve batin içi organları arasına omentumun getirilmesi, gerekmedikçe sağlam dokulara dokunulmaması, dikişlerin kısa kesilmesi, operasyondan önce eldiven pudralarının temizlenmesi, periton açıklıklarının gerdirilmeden kapatılması, kullanılan dikişlerin mümkün olan en ince ve en az reaksiyon verecek türden olmasına özen gösterilmesi, bağırsakların karın dışında çok tutulmaması ve kurumamasına özen gösterilmesi şeklindedir (58,59).

Açık cerrahiye kıyasla laparoskopik cerrahide küçük minimal insizyon yapıldığı, spanç parçaları, eldiven pudrası gibi yabancı cisimlerin karın içi organlara temasının engellendiği, batin içi organların nemini yitirmediği, travmatik dokunun daha az olduğu, operasyon alanı haricindeki diğer organlara daha az temas edildiği ve bağırsak hareketlerinin daha kısa sürede normale dönmesi ile yapışıklıkların daha az olduğu gösterilmiştir(60-63).Laparotomiye göre laparoskopide postoperatif enfeksiyon sıklığı da daha düşüktür. Laparoskopi sırasında pnömoperiton hemostazı sağlar, ancak en sık uygulanan standart insüflasyonun dahi peritonda hasar ve iskemi oluşturarak adezyonu arttırabileceği de bildirilmiştir(64).

2.2.3.3.Adezyon önleyici Kimyasal Maddeler

Kimyasal maddeler genellikle fibroblastik proliferasyonu inhibe ederek devam eden fibrin oluşumunu engellerler. Bu proliferasyonu inhibe etmek için birçok ajan kullanılmıştır. Kullanılan bu ajanlar nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID), kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, histamin antagonistleri, antibiyotikler, fibrinolitik maddeler, antikoagülanlar, antioksidanlar, hormonlar, vitaminler, kolşisin ve seçici immünsüpresörlerdir (65)

2.2.3.3.1. Anti-inflamatuar ilaçlar

Bazı hayvan modellerinde NSAID'lerin prostaglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek peritoneal yapışıklıkları azalttığı görülmüştür. Bu ilaçlar vasküler geçirgenliği arttırken plazmin inhibitörlerini, trombosit agregasyonunu ve pıhtılaşmayı azaltır. Aynı zamanda makrofaj fonksiyonunu arttırmak yoluyla da ekili olurlar(66). İki hayvan modelinde yaralanma bölgesine postoperatif uygulanan anti-inflamatuar ilaçların adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir(67). Başka bir deneysel çalışmada ise, selektif bir siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olan nimesulidinadezyon oluşumunun önlenmesindeki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, nimesulidin preoperatif kas içine veya ameliyat sonrası intraperitoneal yaralanan bölgeye uygulanmasının adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir(68). Bazı anti-inflamatuar ilaçlar yapışıklıkların önlenmesinde etkili olabilir ancak insanlarda kullanımını tavsiye eden yayınlanmış bir çalışma yoktur. Klinik olarak anlamlı bir kanıt bulunamamış ve yan etkileri de halen tespit edilememiştir (69).

Kortikosteroid tedavisi; damar geçirgenliğini, sitokinlerin salınımını, kemotaktik faktörleri ve bazı hayvan modellerinde periton içi yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (28). Ayrıca hayvan çalışmalarında fibroblast göçü ve proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir (55). Fakat kortikosteroidlerin bağışıklık sistemini baskılaması ve yara iyileşmesini geciktirmesi gibi yan etkileri vardır(70). Kirdak ve ark. sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan peritoneal yapışıklıkları önlemede farklı metilprednizolon dozlarının etkinliğini araştırmış ve peritoneal adezyon oluşumunu önlemede, topikal uygulanan farklı metilprednizolon dozlarının etkinlikleri arasında hiç bir fark olmadığını ve steroidlerin peritoneal adezyon gelişimine engel olmadığını bildirmişlerdir(71). Kortikosteroidler yapışıklık oluşumunu önleyebildiği hayvan modellerinde gösterilmiş, ancak insanlarda yapılan bazı çalışmalarda bu etkinlik tam olarak kanıtlanamamıştır(70).

Progesteronun bağışıklık sistemi üzerine inhibe edici etkisi yanısıra anti-inflamatuar etkiye de sahip olduğu ve adezyon oluşumunu engellediği gösterilmiştir (69). Confino ve ark. küçük periton hasarı sonrasında oluşan

adezyon oluşumunun azaltılmasında progesteronun olumlu etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (72).

Bunlara ek olarak yapılan hayvan deneylerinde östrojen kullanılan grupta, kullanılmayan gruba göre daha az adezyon olduğu gösterilmesine rağmen östrojen veya gonadotropin salgılatıcı hormon kullanılmasının adezyon oluşumunu önlediği insanlarda bildirilmemiştir(73).

2.2.3.3.2.Antikoagülanlar

Peritoneal yapışıklık oluşumunu önlemek için antikoagülan kullanımı da denenmiştir (74).Heparin ya da dikumarol gibi birçok moleküller kullanılmıştır. Bu moleküller, serin esteraz etkinliğine bağlı fibrinolizisi artırarak adezyonu önler(75).Adezyonların önlenmesi konusunda en çok araştırılan antikoagülan ajan heparindir (76).

2.2.3.3.3.Fibrinolitikler

Fibrinolitikler doğrudan fibrinöz kitleyi azaltarak veya palminojen aktivatör aktivasyonu ile yapar (77).Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rtPA) şimdiye kadar tanımlanmış en etkili fibrinolitik ajandır. Bu fibrinolitik ajanın hayvan modellerinde lokal olarak uygulanmasının adezyonları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bu fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara neden olabilir (69). Çeşitli aşamalarında pıhtılaşma sürecini etkileyen *rtPA* (Actilyse ®; Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany), *fondaparinux* (Arixtra ®; GlaxoSmithKline, France), ve *aktive drotrecogin alfa* (Xigris ®; Elli Lilly and Co., DSM Pharmaceuticals, Inc. Greenville, NC, United States) gibi fibrinolitik ajanlarının intraperitoneal adezyon oluşumunu önlemedeki etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır (78).Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üç maddenin de adezyonu engellemede etkili olduğu görülmüştür. Ancak, tüm bu yaklaşımların sadece sınırlı düzeyde başarılı olabileceği ileri sürülmüştür ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (11).

2.2.3.3.4. Antibiyotikler

Antibiyotikler genellikle ameliyat sonrası enfeksiyonları ve adezyon oluşumunu azaltmak için kullanılmaktadır. Antibiyotikler periton enfeksiyonunu azaltarak periton içi adezyon oluşumunu azalttığı görülmüştür. Bir rat uterin modelinde Linezolit'in (Zyvox®; Pfizer, New York, ABD) intraperitoneal adezyon oluşumunu azalttığı bulunmuştur(79). Ancak diğer çalışmalar intra-abdominal linezolit'in uygulanmasının adezyon oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir(69). Sortini ve arkadaşlarısalin ile kıyaslandığında antibiyotik kullanımının Zühlke skoru kriterlerine göre daha çok adezyon oluşumuna yol açtığını göstermiştir (80). Antiseptikler ve tuzlu su arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gerçekten de, antibiyotiklerin periton içi yıkama çözeltileri gibi kullanılmasının bir fare modelinde adezyon oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir ve bu nedenle adezyon önleyici madde olarak tek başına kullanılması tavsiye edilmez (77).

2.2.3.3.5. Diğer Ajanlar

In vitro çalışmalarda adezyonunun engellenmesinde en çok çalışılan Vitamin E antioksidan, anti-inflamatuar, antikoagülan ve antifibroblastik etkilere sahiptir ve kollajen üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bazı yazarlar tarafından adezyon oluşumunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (81). Corrales ve ark. karın içine Vitamin E uygulanmasının, ameliyat sonrası adezyon azaltmada karboksimetilselüloz zar kadar etkili olduğunu göstermiştir(82). Aynı etki intramüsküler uygulama sonrası elde edilmemiştir (83). Periton ve kas içine Vitamin E uygulaması sonrası anlamlı bir fark bulunmuştur(83). İnsanlarda Vitamin E'nin uygulandığı klinik bir çalışma yoktur).

Bazı hayvan çalışmalarında lokal anesteziklerin altta yatan mekanizma açıklanamadan anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir(84). Bu anti-inflamatuar etkiler nötrofillerin inhibisyonu ile ilgilidir. Ayrıca, lokal anesteziklerin fibrinolitik sistemi aktive ettiği, faktör VIII, plazminojen ve $\alpha 2$ -antiplazmin konsantrasyonunu azalttığı ve platelet toplanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir(85,86).

Bir çalışmada periton içi adezyon oluşumu süreci üzerinde farklı metilen mavisi konsantrasyonlarının etkisi araştırılmıştır. Bir rat modelinde adezyon oluşumunun önlenabilir minimum dozu belirlenmeye çalışılmıştır. %1 metilen mavisinin en iyi anti-adezyon potansiyeli olduğu sonucuna varılmıştır (87). Metilen mavisi nitrik oksit üretimi üzerindeki geçici inhibitör etkisi ile peritoneal yapışıklıkları önler(88).

Hepatosit büyüme faktörü (HGF) fibrinolitik özelliğe sahiptir ve kollajen birikmesini engeller (89,90). HGF geni taşıyan rekombinant adenovirüsün lokal bir şekilde uygulanmasının sıçan modelinde adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Diğer çalışmalar, adezyonda gen terapisi kullanımına yönelik olarak yapılmıştır. Fibrinogeneze önemli bir rol oynayan Smad7 proteini, TGF- β 'yı inhibe eder ve postoperatif yapışmayı azaltma potansiyeline sahiptir. Guo ve arkadaşları ekzojen Smad7 proteini verilmesinin peritoneal adezyon çeşitliliğini ve sıklığını önemli derecede azalttığını ancak klinik kullanımdan önce daha geniş bir değerlendirmeye ihtiyaç olduğunu düşünmektedir(91).

2.2.3.4 Mekanik Bariyerler

Sıvı veya katı mekanik bariyerler, kritik olan ilk 5-7 gün arasında periton yüzeylerini ayrı tutarak postoperatif periton adezyon oluşumunu önleyebilir. İdeal bariyer biyolojik olarak parçalanabilen, güvenli, non-inflamatuar, non-immünojenik olmalı, dikiş ya da zımba yapmadan bırakıldığı yerde kalmalı, kan varlığında etkin olmalı ve hızla ve kolaylıkla uygulanabilir olmalıdır(65,92). Ayrıca, yara iyileşmesini etkilememeli, enfeksiyona veya adezyona neden olmamalıdır. Bariyerler şu anda ameliyat sonrası periton içi adezyon oluşumunu azaltmada en faydalı yardımcı maddeler olarak kabul görür. Çeşitli sıvı ve katı bariyerler deneysel ve klinik çalışmalarda test edilmiştir.

Kristaloid, dekstran, hiyalüronik asit gibi çapraz bağlanmış *ikodekstrin* ve hiyaluronik asit içeren sıvılar periton yüzeylerin yapışmasını önlemek için kullanılmaktadır. Bunlar "hidroflasyon" mekanizmasıyla yaralı yüzeyleri

ayırır ama bunların etkinliği tartışmalıdır. Kristaloidler, izotonik ve Ringer Laktat gibi fazla miktarlarda kullanılır, ancak hızla emilirler. En sık kullanılan hipertonic solüsyon %32 dekstran olmuştur, fakat ciddi komplikasyonlarasebep olduğu için terk edilmiştir(92).Brown ve arkadaşları*ikodekstrinin* laparoskopide kullanımının etkili bir şekilde adezyonu azalttığını göstermiştir(93).Hyaluronik asit gibi karın boşluğunda daha uzun kalma süresi avantajına sahip olan diğer sıvı bariyer (Sepracoat®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, United States), *çaprazlanmış hyaluronik asit* (Intergel® Hyalobarrier gel; Baxter, Pisa, Italy), ve *ikodekstrin* (Adept®, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, United States) kullanımı ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar gelecek için umut verici olmuştur(92).

Adezyon oluşumunu önlemede kullanılan emilmeyen ve biyo-emilebilir filmler, jeller ya da katı zarlar da bulunmaktadır. En sık kullanılan mekanik bariyerler okside selüloz (Interceed®; Johnson & Johnson Medical, Arlington, TX, United States), genişletilmiş politetrafloroetilen (Preclude Peritoneal Membrane®; W.L. Gore and Associates Inc., Flagstaff, AZ, United States), hyaluronik asit-karboksimetilselüloz (Seprafilm®; Genzyme Biosurgery, Cambridge, MA, United States) ve polietilen glikoldür(SprayGel®; Confluent Surgical Inc., Waltham, MA, United States). Seprafilm ve Interceed en fazla çalışılan eriyebilen filmlerdir. Seprafilm emilmesi 7 gün içinde olur ve vücuttan atılması 28 gün içinde olur (94,95).Seprafilm etkinliğini araştıran prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, postoperatif adezyon insidansının ve alanının seprafilm kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (96,97).Ancak, Seprafilm anastomozlarda önemli komplikasyonlara neden olabilir ve anastomoz yapıldığında uygulanmamalıdır (98).

Diğer deneysel çalışmalarda paryetal periton lezyonlarına uygulanan mikrocerrahi otolog periton nakli ile periton adezyon oluşumunun önlenilebilir olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, otolog periton uygulmasına kıyasla sentetik bariyer avantajları; malzemesinin cerrahi ile elde edilmesi gerekmemesi, karın dışında istenilen boyutta kesilebilmesi ve daha sonra sutureasyon yapılmadan tatbik edilebilir olmasıdır(28)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın tamamı Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulu tarafından deneysel araştırmalar için belirlenen kurallar ve prosedürler doğrultusunda, gerekli onay alındıktan sonra yürütülmüştür. Kırıkkale Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurul'undan 04/05/2016 tarih ve 11/2016 protokol numarası ile onay alındı ve ratlar Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi (Bkz Ek1).

Daha önce yapılmış benzer çalışmalar da göz önüne alınarak istatistiksel olarak anlamlı sonuç verebilen sayılar belirlenmiştir. Çalışmada 300-350 gram ağırlığında ve erişkin 48adet Wistar Albino erkek rat kullanılmıştır. Ratlar randomize şekilde her grupta en az 8 rat olacak şekilde altı ayrı gruba ayrılmıştır. Deney sırasında olabilecek kayıplar için her gruba gerekli durumda ikişer rat eklenmiştir. Gruplar aşağıda belirtilmiştir.

Kontrol Grubu (KG)(n:8): Laparotomi yapılarak sadece adezyon modeli oluşturuldu.

Serum Fizyolojik Grubu (SG)(n:8): Adezyon oluşturulup serum fizyolojik uygulandı.

Extractum Cepae Grubu(EG)(n:8): Adezyon oluşturulup *extractum cepae* uygulandı.

Heparin Grubu (HG)(n:8): Adezyon oluşturulup *heparin sodyum* uygulandı.

Allantoin Grubu (AG)(n:8): Adezyon oluşturulup *allantoin* uygulandı.

Contractubex®Grubu (CG) (n:8): Adezyon oluşturulup *extractum cepae*, *heparin sodyum*, *allantoin* karışımı uygulandı.

3.1. Araştırmanın Tipi ve deneye dahil edilme/edilmeme kriterleri

Araştırma, randomize deneysel tipte bir çalışmadır.

- **Deneye dâhil edilme kriterleri**

1. Ratın Wistar soyundan olması,
2. Ratın 3 aylık – ortalama 250 gr ağırlığında olmasıdır.

- **Deneye dâhil edilmeme kriterleri**

1. Hastalık durumu, enfeksiyon, genel durum bozukluğu.
2. Genel güçsüzlük, düzgün yürüyememe.
3. Düzgün gıda ve su alamama.
4. Hayvanın hareket kabiliyetinde meydana gelen azalmalar, parazi/paralizi.
5. Solunum problemi, dispne.
6. Vücut ağırlığının %20'sinden fazla kilo kaybı.
7. Uyarılara belirgin şekilde azalmış yanıt verme.

Yukarıda sayılan ve/veya veterinerin uygun gördüğü durumlarda denek deney dışına alınmış ve ötenazi uygulanmıştır.

3.2. Cerrahi prosedür:

Tüm ratlara 60mg/kg dozunda intraperitoneal (i.p.) ketamin hidroklorür (Ketalar ®, Eczacıbaşı Parke-Davis, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg dozunda i.p. Xylazine HCl (Alfazyne ®, Alfasan International B.V. Woerden, Hollanda) ile anestezi uygulanmıştır.

Tüm ratlarda peritoneal adezyon, literatürde tariflendiği şekilde Harris sürtünme modeli kullanılarak yapılmıştır (99). Bunun için anestezi sonrası tüm ratların karınları traşlanıp, batikon solüsyonuyla antisepsi sağlanmıştır. Sonrasında orta hattın 3 cm lik vertikal kesi yapılmıştır. Çekum dışarı alınıp, anti-mezenterik kenarında 1 x 2 cm lik bir alanda kuru spançla peteşi oluşana

kadar abrazyon yapılmıştır. Sonrasında sağ alt kadranda 1x2 cm lik paryetal periton eksizyonu yapıp katlar kapatılmıştır (**Şekil: 2 ve 3**).



Şekil 2. Harris yöntemi (abrazyondan önceki hali)



Şekil 3. Harris yöntemi (abrazyondan sonraki hali)

İlaç uygulanan gruplarda karın kapatılmadan önce cerrahi alana literatürde belirtilen dozlarda ilaçlar uygulanıp sonrasında karın kapatılmıştır. Sırasıyla; Grup 2'de 1 ml serum fizyolojik(100); Grup 3'te 1 ml extractum cepae (50 mg/kg)(101);Grup 4'te 200 IU/kg heparin sodyum (102);Grup 5'te 1 ml %5 allantoin (103), Grup 6'da 1 gr/ kg *extractum cepae*, heparin sodyum, allantoin karışımı uygulanmıştır(6).

Cerrahi sonrası ratlar anesteziden çıkarılmış ve kendi kafeslerinde 3 hafta süre ile yaşatılmıştır. Hayvanların 12 saat gündüz ve 12 saat gece ritminde serbest su ve yiyecek ulaşımına ve serbest dolaşımına izin verilmiştir. Deney sonrası yara iyileşmesi sürecinde olumsuz veya sonuçları bozucu etki oluşturma olasılığı nedeni ile ek analjezik ve anti-inflamatuar ilaç kullanımı olmamıştır.

Cerrahi işlemden 3 hafta sonra anestezi sonrası tekrar sıçanların karınları ters 'U' insizyonla açılıp adezyon oluşumu gözlenmiştir.Adezyonlar literatürde tariflendiği şekilde makroskopik olarak Nair evrelemesi' ne göre skorlanmıştır. Sonrasında adezyon bölgesi histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için eksize edilerek, sıçanlar abdominal aortalarından kanatılarak sakrifiye edilmiştir.

3.3. Adezyon değerlendirilmesi

Cerrahi işlemden 3 hafta sonra anestezi sonrası sıçanların karınları tekrar açılarak, adezyonlar literatürde tariflendiği şekilde makroskopik olarak Nair evrelemesine göre skorlandı (**Tablo 1**) (104).Sonrasında adezyon bölgesi adeziv bantları içerecek şekilde eksize edildi.

Tablo 1. Nair Makroskopik Adezyon Klasifikasyonu *(104)

	Skor	Tanım
	Skor 0	Adezyon yok
Belirgin olmayan adezyon	Skor 1	İç organlar arasında veya iç organla batin duvarı arasında tek bir adezif bant
Belirgin adezyon	Skor 2	İç organlar arasında veya iç organla batin duvarı arasında iki adezif bant
	Skor 3	İç organlar arasında veya iç organla batin duvarı arasında ikiden fazla adezif bant veya batin duvarına yapışıklık olmaksızın küme oluşturan barsaklar
	Skor 4	İç organın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması, adezif bantların sayısına ve yaygınlığına bakılmaksızın

*Nair S, Bhat IK, Aurora AL. Arch Surg. 1974;108:849-853.

3.4. Histopatolojik inceleme

Alınan adeziv bantlar ve bağırsak dokuları %10'luk formol içerisinde fiske edildi. Daha sonra parafin içine gömülen dokulardan 4-5 µm. kalınlıkta kesitler alınıp, Hematoksilen Eozin boyası ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda (olympous Bx50), x200 (20x objektif lens, 10x oküler lens) büyütmede incelendi. Çalışmaya kör olan patolog tarafından kesitler, ışık mikroskopisi altında incelendi.

Örnekler inflamasyon, kollajen sentezi, neovaskülarizasyon ve yabancı cisim reaksiyonları açılarından incelendi (Tablo 2) (105). Sonrasında dokular Masson Trikrom boyası ile boyanarak fibrozis incelemesi yapıldı.

Tablo 2. Mikroskopik Histopatolojik Fibrozis Değerlendirme Klasifikasyonu (105)

Evreleme	Tanımlama
Evre 0	Fibrozis yok (fibroblast ve/veya kollajen lif yok)
Evre 1	Hafif Derecede Fibrozis (birkaç tane fibroblast ve/veya kollajen lif var)
Evre 2	Orta Derecede Fibrozis (daha çok fibroblast ve/veya kollajen lif var)
Evre 3	Şiddetli Fibrozis (çok fazla sayıda fibroblast ve/veya kollajen lif var)

**Evans DM, McAree K, Guyton DP, et al. Am J Surg 1993;165: 229 –32.*

3.5. Biyokimyasal inceleme

Biyokimyasal olarak spektrofotometrik yöntemle bakılmak için alınan dokular 3 gün 60⁰C'de kurutuldu.Bu süre sonunda dokuların ağırlıkları alındı.Bu örneklerin üzerine 10 mg/ml olacak şekilde 7N HCL eklendi.Hazırlanan hidrozilat 7-8 saat 100⁰ C'de hidroliz edildi.Bu süre sonunda santrifüj edildi. Santrifüj sonrası dipte kalan çökeleğin üzerine 1 ml çalışma hidrozilatı eklendi.Bu hidrozilattan hidroksiprolin düzeyleri ölçüldü(106).

3.6. Verilerin Analizi

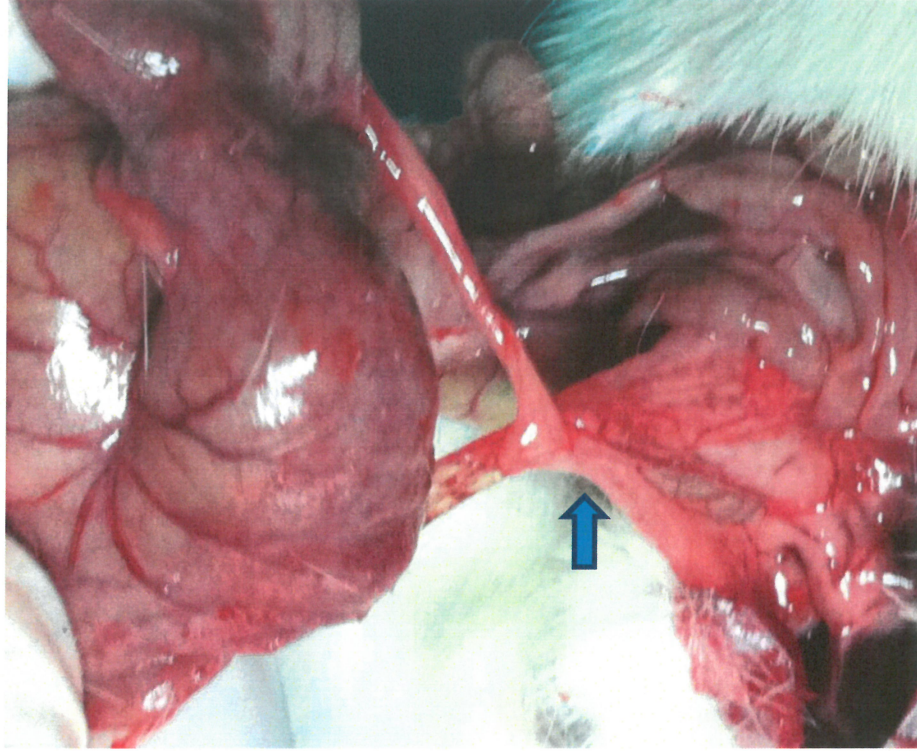
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler gruplar için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler ve % 95 güven aralığı kullanılarak verildi.OH-proline düzeyi, patoloji skoru, adezyon skoru değerlerinin her biri için gruplarda farklılık gösterip göstermediği nonparametrik test olan ikiden fazla bağımsız grupların medyanlarının eşitliğini sıyanan Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Grafikselsel olarak çizgi ve kutu çizgi grafikleri kullanıldı. P değerinin 0,05' in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tüm gruplarda denekler deney sonrası hayatta kalabilmiştir. Hiçbirinde %20'den fazla kilo kaybı ve beslenme sorunu olmamıştır. Kontrol grubu tüm deneklerde karın içi adezyon olduğu görülmüştür. Buradan Harris yöntemi ile yaptığımız deneysel adezyon modelimizin başarılı olduğu sonucuna varılabilir (Şekil: 4 ve 5).

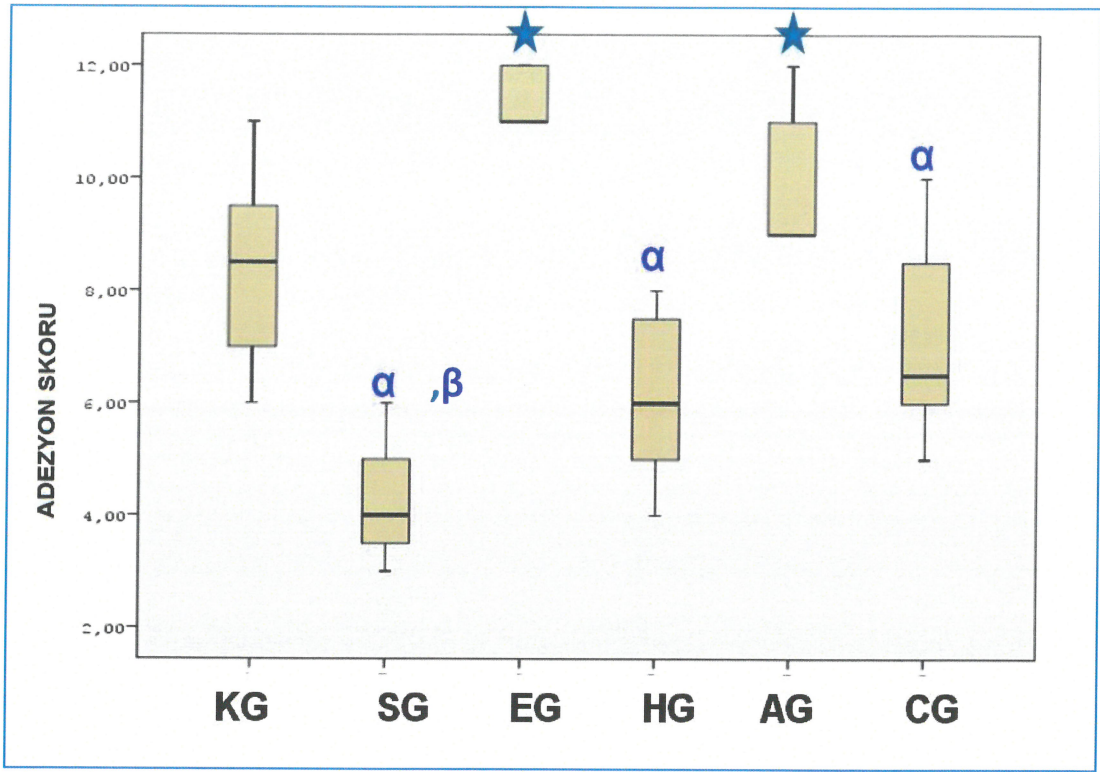


Şekil 4: Nair evrelemesine göre yüksek skorlu adezyon örneği



Şekil 5: Makroskopik olarak adeziv bandın yakından görünümü (ok ile gösterildi)

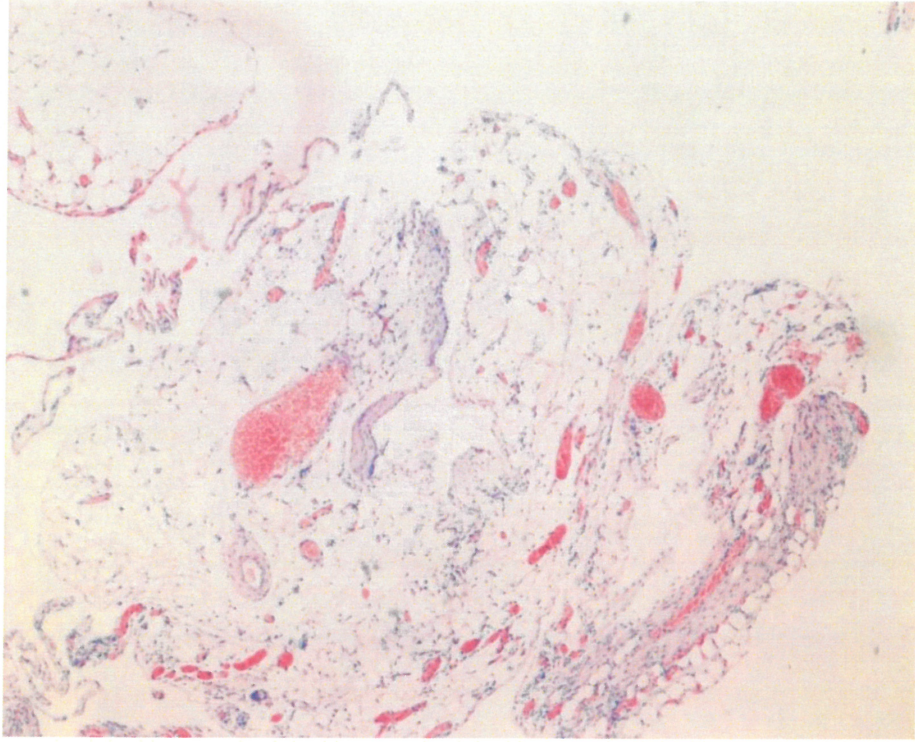
Grupların Nair evrelemesine göre yapılan makroskopik adezyon skorları ortalama değerleri kontrol grubunda (KG) $8,37 \pm 1,68$, serum fizyolojik grubunda (SG) $4,25 \pm 1,03$, soğan zarı ekstresi verilen grupta (EG) $11,37 \pm 0,51$, heparin verilen grupta (HG) $6,12 \pm 1,45$, allantoin verilen grupta (AG) $9,87 \pm 1,24$ ve Contractubex® verilen grupta (CG) $7,12 \pm 1,72$ olarak bulunmuştur. Gruplar Kruskal Wallis testiyle karşılaştırıldığında SG, HG ve CG' da KG, EG ve AG' e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış ($p < 0.05$) ve SG' de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (**Şekil: 6**).



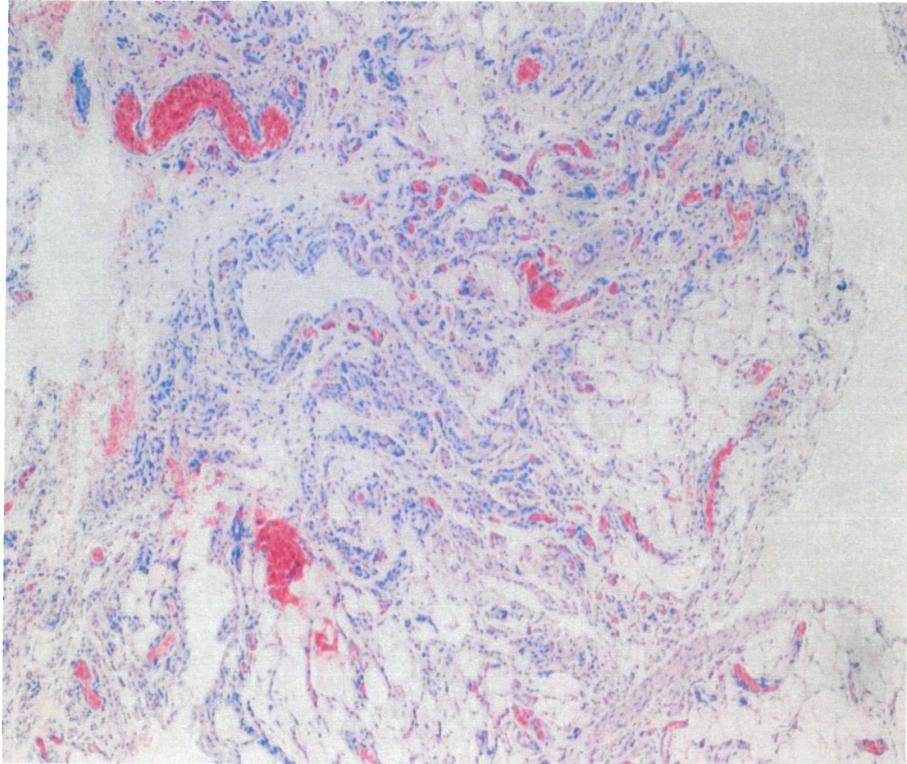
Şekil 6: Grupların Nair evrelemesine göre makroskopik olarak adezyon skorlarının karşılaştırılması (KG, kontrol grubu; SG, serum fizyolojik grubu; EG, soğan zarı ekstresi verilen grup; HG, heparin verilen grup; AG, allantoin verilen grup; CG, Contractubex® verilen grup).

(α : diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük, $p < 0.05$; ★: diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek, $p < 0.05$; β : diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede düşük, $p < 0.05$)

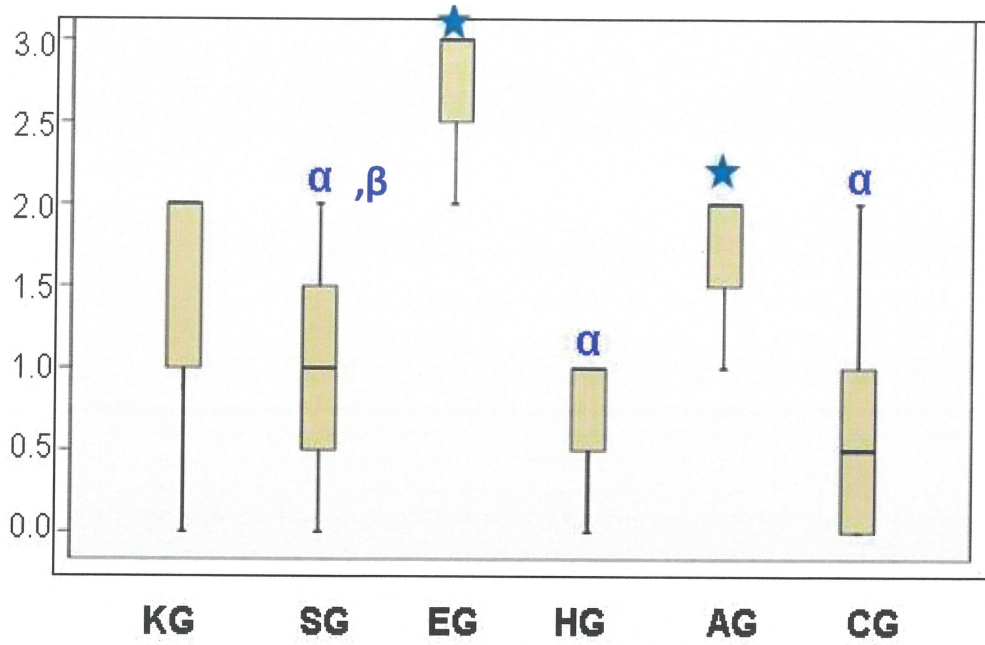
Grupların histopatolojik olarak fibrozis değerlendirme kalsifikasyonuna göre fibrozis skorlaması yapılmıştır (**Şekil 7 ve 8**). Grupların histopatolojik fibrozis skorlamaları sonucu elde edilen fibrozis ortalama skor değerleri; kontrol grubunda (KG) $1,50 \pm 0,75$, serum fizyolojik grubunda (SG) $2,00 \pm 0,75$, soğan zarı ekstresi verilen grupta (EG) $0,25 \pm 0,46$, heparin verilen grupta (HG) $2,25 \pm 0,46$, allantoin verilen grupta (AG) $1,25 \pm 0,46$ ve Contractubex® verilen grupta (CG) $2,37 \pm 0,74$ olarak bulunmuştur. Gruplar Kruskal Wallis testiyle karşılaştırıldığında SG, HG ve CG' da diğer gruplara göre; SG' de diğer tüm gruplara göre fibrozis skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (**Şekil 9**).



Şekil 7. Histopatolojik görünüm; Fibrozis skoru 1 olan bir örnek.



Şekil 8. Histopatolojik görünüm; Fibrozis skoru 3 örneği (fibroblastların arttığı görülmektedir)



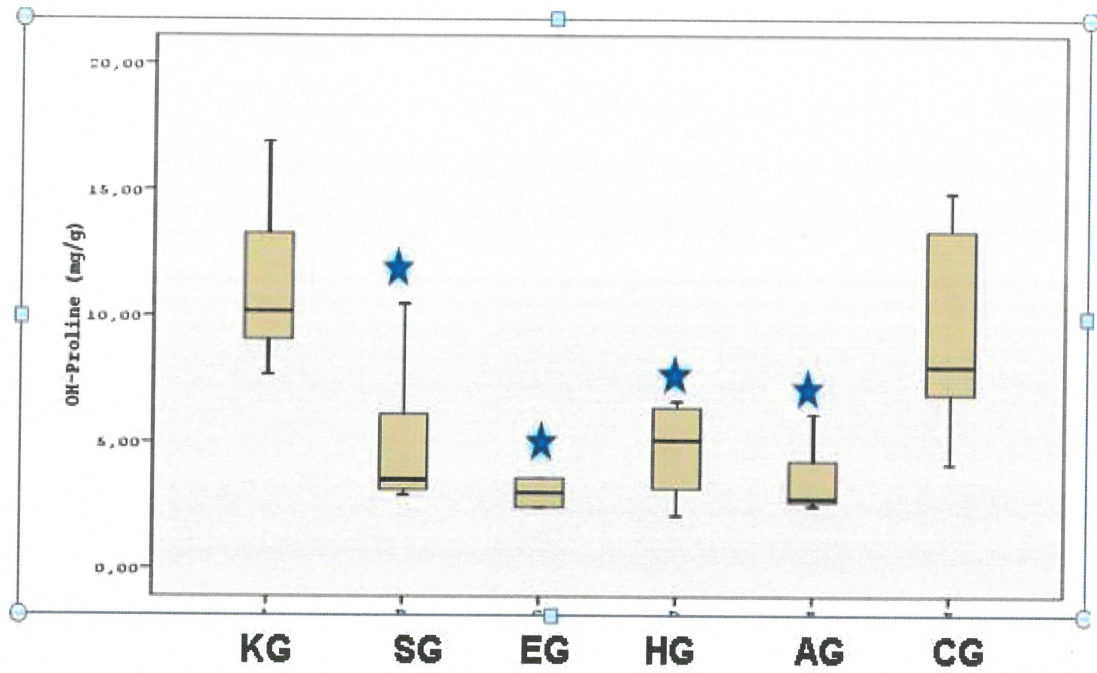
Şekil 9: Grupların mikroskopik olarak histopatoloji- fibrozis skorlarının karşılaştırması

(KG, kontrol grubu; SG, serum fizyolojik grubu; EG, soğan zarı ekstresi verilen grup; HG, heparin verilen grup; AG, allantoin verilen grup; CG, Contractubex® verilen grup)

(α : diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük, $p < 0.05$; ★ : diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek, $p < 0.05$; β : diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede düşük, $p < 0.05$)

Grupların biyokimyasal incelemeleri ile fibrozis belirteci olan doku hidroksiprolin (OHP) değerleri ölçülmüştür. Grupların OHP ortalama değerleri kontrol grubunda (KG) $11,20 \pm 3,11$, serum fizyolojik grubunda (SG) $4,86 \pm 2,72$, soğan zarı ekstresi verilen grupta (EG) $3,00 \pm 0,60$, heparin verilen grupta (HG) $4,74 \pm 1,85$, allantoin verilen grupta (AG) $3,49 \pm 1,31$ ve Contractubex® verilen grupta (CG) $9,43 \pm 3,92$ olarak bulunmuştur. Gruplar Kruskal Wallis testiyle karşılaştırıldığında doku OHP düzeyleri SG, EG, HG ve AG'de KG ve CG'ye göre belirgin derecede azalmıştır ($p < 0.05$); CG'de

KG'e göre azalmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil: 10).



Şekil 10: Grupların OH-prolin düzeylerinin karşılaştırılması

(KG, kontrol grubu; SG, serum fizyolojik grubu; EG, soğan zarı ekstresi verilen grup; HG, heparin verilen grup; AG, allantoin verilen grup; CG, Contractubex® verilen grup).(*; $p<0.05$)

5. TARTIŞMA

Batın cerrahisi geçiren hastaların %90'ında PPA'lar görülmekte ve dörtte biri ilk 10 yıl içerisinde adezyon nedeniyle tekrar opere edilmektedir (107). PPA' lar peritoneal yüzeyin mekanik, iskemik, kimyasal, yabancı cisim reaksiyonu veya enfeksiyon gibi faktörler ile hasar görmesi sonucu oluşur. Peritoneal epitelizasyon defektin tüm yüzeyi boyunca aynı anda meydana gelir. Bu yüzden hızlı iyileşme sağlamak için peritonun sütürlerle yaklaştırılmasına gerek yoktur. Hasarlı alan fibrinden zengin bir eksudasyon ile dolar. Daha sonra peritoneal yaralanmadan sonra oluşan fibrin matris peritoneal fibrinolizis ile yıkılır ve normal şartlar altında emilir. Ayrıca adhezif skar dokusunun peritoneal iyileşmenin normal bir parçası olduğu ve eğer gelişen fibrin matris peritoneal fibrinolizis ile yıkılır ve cerrahiden sonraki 2-3 gün içinde emilirse adezyon gelişmeden iyileşmenin mümkün olabileceği savunulur (108). Periton vasküler endotelde bulunana benzer şekilde fibrinolitik aktiviteye sahiptir. Adezyonsuz peritoneal iyileşmede fibrogenesis ve fibrinolizis arasında bir denge vardır. Eğer fibrin eksudasyonu fibrinolitik aktiviteyi aşarsa, fibrin hücreli matrisin yıkımı oluşacağına adezyona yol açar. Gelişen postoperatif peritoneal adezyonlar pelvik ağrı, infertilite, barsak tıkanması ve üreter obstrüksiyonları gibi ciddi morbiditeye neden olan cerrahi problemlerin en başta gelen sebeplerindendir (55, 109).

Cerrahi sonrası intraabdominal adezyonlar uzun dönem morbiditenin önemli bir sebebidir ve bundan dolayı adezyonları önlemeye yönelik birçok teknik, madde ve ajan denemiştir. Ancak yararlı teknik ya da ajanlar bulunmuş olsa da tam bir başarı sağlanamamıştır(110). Pudrasız eldiven kullanmak, dokuların kuru kalmaması, operasyon zamanının kısaltılması gibi etkenler incelenmiş ve adezyonu azalttığı fakat tam olarak engellemediği görülmüştür(55,111-113).

Literatürde deneysel olarak PPA oluşturmak için barsak duvarını ezme, fırçalamak veya kazımak yoluyla mekanik hasar modeli (114) barsak anslarının majör damarlarını bağlayarak iskemi modeli(115) batın içerisine talk, kolloidal silika, gazlı bez parçası, toksik kimyasal maddeler, bakteriler ve

gaita gibi yabancı cisimlerin peritoneal kaviteye konulması (115, 116,80)gibi birçok yöntem kullanılmıştır. Adezyon modellerinde teknik olarak fark olmasına rağmen, hedef peritoneal travmayı standardize edebilmektir. Biz bu çalışmada model olarak, laparotomilerde oluşan mekanik travmayı çok iyi taklit ettiği için Harris Kazıma Yöntemi olarak tanımlanan adezyon modelini tercih ettik. Çünkü laparotomiler sırasında elle ya da cerrahi aletlerle gerçekleştirilen her türlü manüpilasyon bir mekanik travmadır ve zaten PPA'ların en sık nedeni de laparotomiler sırasında gerçekleşen bu mekanik travmalardır (117, 118). Kontrol grubundaki tüm ratlarda uyguladığımız bu yöntemle belirgin adezyon oluştuğunun gösterilmesi de deneysel adezyon modelimizin başarılı olduğunu düşündürmektedir.

Daha önce yapılan bir çalışmada extractum cepae-heparin-allantoin karışımının (Contractubex®) plevral adezyonu azalttığı gösterilmiştir. Plevral adezyonu azaltmasına rağmen tamamen elimine edememiştir(119). Ayrıca bu çalışmada Contractubex®' in bu etkisinin içindeki hangi bileşenden kaynaklandığı gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda da makroskopik ve histopatolojik olarak PPA oluşumu, Contractubex® kullanıldığında azaldığı gösterildi. Ancak Contractubex® içindeki bileşenleri ayrı ayrı verildiğinde extractum cepae ve allantoin verilen gruplarda PPA belirgin olarak arttı. Heparin verilen grupta ise PPA belirgin olarak azaldı. Bu durum bize Contractubex®'in PPA önleyici etkisini heparin yoluyla gösterdiğini düşündürebilir.

Adezyonu azaltmak için kullanılan en popüler strateji açık ya da laparoskopik cerrahi sırasında kristaloid solüsyonlar ile irrije edilmesidir. Yıkama sırasında düzensiz yüzeylerdeki parçacıkların temizlenmesi sağlanarak travmatize olmuş dokudan salınan fibrin ve fibrin eksüdanın dilüsyonu sağlanmaktadır (120). Aynı amaçla kristalloidlere göre daha visköz yapıda olansolüsyonlar da kullanılmıştır. Bu solüsyonlar kötü yüzeyler etrafında koruyucu bir tabaka oluşturur ve osmotik olduğundan organların yüzeylerine su çekerek yapışmalarını engeller. Ancak plevral effüzyon, bacak ödemi ve transaminazların yüksekliği gibi çeşitli yan etkileri olduğu gösterilmiştir (121, 122). Koca ve ark.ratlarda peritoneal adezyonmodelinde

normotermik (37°C) ve hipotermik (21°C) salin solüsyon ile irrigasyonun etkisi araştırılmış ve normotermik salin solüsyonun hipotermik salin solüsyona göre anlamlı olarak peritoneal fibrinolizisi artırarak adezyonu azalttığı gösterilmiştir (108). Panahi ve ark.'da bizim modelimize benzer şekilde çekal abrazyon oluşturup normal saline ve metilen mavisinin PPA üzerine etkisi araştırılmış ve 1 ml normal salin ile yıkanan ratlarda adezyon skorunun azaldığı gösterilmiştir (123). Ancak başka bir çalışmada jejunal rezeksiyon- amastomoz ile ince barsaklarda abrazyon oluşturulmuş ve 6 ml intraperitoneal salin solüsyonu verilmiş, PPA üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir (124).Bizim çalışmamızda ise serum fizyolojik (oda sıcaklığı) verilengrup, diğer tüm gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak adezyon skorunu azaltmıştır.

Heparin antikoagülan olarak kullanılmaktadır. Adezyon patogenezinde önemli bir aşama olan fibrin oluşumunu inhibe etmesi nedeniyle yapışıklıkları önleme amacıyla da kullanımı yıllar öncesinde denenmiştir (125). 2500-5000 IU/kg'lık düşük doz uygulamaları amaçlanan sonuçları vermemiş olsa da daha yüksek dozlardaki kullanımı etkin olabilir (126,127). Yapılan deneysel bir çalışmada farelerde 500 IU heparin uygulamasının PPA üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (128).Ancak deneyde 15 fareden 4'ü kanama nedeniyle kaybedilmiştir. Bu nedenle daha düşük dozlardaki kullanımının sonuçları araştırılmaya değer bulunmuştur. Çalışmamızda 200 IU heparin uygulanmıştır ve bu dozda verildiğinde makroskopik ve histopatolojik olarak PPA skoru azalmıştır.Ayrıca ratların hiçbiri kanama gibi heparine bağlı komplikasyon nedeniyle kaybedilmemiştir.

Vela'nın ratlarda peritonit ve adezyon oluşumu ile ilgili mini doz heparin ile DMAH'nın etkilerini karşılaştıran çalışmasında deney hayvanları üç gruba ayrılmıştır (subkutanöz serum fizyolojik verilen kontrol grubu subkutanöz heparin verilen grup, subkutanöz DMAH verilen grup). Mini dozheparin tedavi grubu ile DMAH tedavi grubu arasında adezyon derecesinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada subkutan mini doz heparin tedavisi almış ratlar ile DMAH tedavisi almış ratlar

tedavi verilmeyen kontrol ratlar ile kıyaslandığında adezyon formasyonu anlamlı derecede az bulunmuştur (129).

Hidroksiprolin kollajen sentezinde önemli bir yeri olduğu ve PPA'ların patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle adezyon dokuları hidroksiprolin içeriği ölçülerek belirlenmiştir(100). O-karboksimetil kitosan ile salin kullanılarak yapılan çalışmada hidroksiprolin ölçülerek kollajen sentezi belirlenmiş. O-karboksimetil kitosan'ın salin grubuna göre hidroksiprolinsentezini azalttığı bulunmuş(100). Bir başka çalışmada hidroksiprolin değerlerinin kontrol grubu ile enoksiparin sodyum kullanılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir(102). Çalışmamızda doku OHP düzeyleri serum fizyolojik grubunda (SG), soğan zarı ekstrası verilen grupta (EG), heparin verilen grupta (HG), allantoin verilen grupta (AG), kontrol grubu (KG) ve Contractubex® verilen gruba (CG) göre belirgin derecede azalmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak, deneysel peritoneal adezyon oluşturduğumuz çalışmamızda serum fizyolojinin etkisi en fazla olacak şekilde serum fizyolojik, heparin ve Contractubex® ile adezyon oluşumunun belirgin şekilde önlenemediği görülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Deneysel olarak karın içi adezyon oluşturduğumuz ve Serum fizyolojik, Heparin, Allantoin, Soğan zarı ekstresi, Contractubex® maddelerinin adezyon önleyici sonuçlarını araştırdığımız çalışmamızın sonuçları şu şekildedir:

1. Adezyon modelimiz başarılı olmuştur. Model olarak, laparotomilerde oluşan mekanik travmayı çok iyi taklit ettiği için Harris Kazıma Yöntemi kullanılmıştır.
2. Serum fizyolojinin (SF) makroskopik ve histopatolojik olarak PPA azaltıcı etkisi diğer ajanlara göre daha belirgin bulunmuştur.
3. Heparin sodyum kullanıldığında makroskopik ve histopatolojik olarak PPA oluşumu azalttığı bulunmuştur.
4. Allantoin kullanıldığında makroskopik ve histopatolojik olarak PPA oluşumu arttırdığı bulunmuştur.
5. Soğan zarı ekstresi kullanıldığında makroskopik ve histopatolojik olarak PPA oluşumu arttırdığı bulunmuştur.
6. Contractubex® kullanıldığında makroskopik ve histopatolojik olarak PPA oluşumu azalttığı bulunmuştur.
7. Adezyon oluşumunu belirgin azaltanlar serum fizyolojik, HS ve Contractubex® olmuştur.
8. Bu adezyon azaltıcı etki en çok serum fizyolojik uygulaması ile olmuştur.

Bu sonuçları değerlendirdiğimizde temiz ve en az invaziv şekilde cerrahi yapmanın, cerrahi sahanın serum fizyolojik ile yıkamanın adezyon oluşumunu önlemede en etkili yöntem olduğu kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Bulbuller N, Ilhan YS. Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? *J Surg Res* 2005; 125: 94–7.
2. Braun, KM, Diamond, MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 336–43.
3. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4545-53.
4. Klink CD, Schickhaus P, Binnebösel M, et al. Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. *BMC Surg* 2013; 13: 34.
5. Yilmaz Y, Celik IH, Pampal A, et al. Effects of different pulmonary surfactants in the prevention of postoperative intraabdominal adhesion formation. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1560-5.
6. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, et al. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion. *J Surg Res* 2010; 164: 193-7.
7. Dinsjohnsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 131-6.
8. 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* 2003; 10: 334-8.
9. 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* 2004; 187: 304-8.
10. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Br J Surg* 1998; 85: 1294-8.
11. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147-53.
12. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88.

13. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973; 126: 345-53.
14. Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi, Çeviri Editörü: Kayıhan ŞAHİNOĞLU, Nobel Tıp Kitabevi, 2007, İstanbul.
15. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981;29: 201-8.
16. Snell RS. Topografik Klinik Anatomi, Çeviri Editörü: Mehmet Yıldırım. *Palme Yayıncılık*, Ankara 2015.
17. Granger DN, Barrowman JA. Gastrointestinal and liver edema. In: Edema. Staub NC, Taylor AE (eds), New York, *Raven* 1984, p 615-56.
18. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroent* 1980; 78: 1059-68.
19. Kihm LP, Wibisono D, Müller-Krebs S, et al. RAGE expression in the human peritoneal membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3302-6.
20. Dixon CT, Rixford EL. Cytologic response to peritoneal irritation in man: a protective mechanism. *Am J Surg* 1934; 25: 504.
21. Cheong YC, Laird SM, Li TC et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 556-66.
22. Kocaay AF, Çelik SU, Eker T, Çetinkaya ÖA, Genç V İntraperitoneal Adezyonlar: Patogenezi, Klinik Önemi ve Önleme Stratejileri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2015; 49: 231-7.
23. Reed KL, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. Inhibitory effects of a neurokinin-1 receptor antagonist on postoperative peritoneal adhesion formation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1144: 116-26.
24. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tappich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1256-74.

25. diZerega GS. The peritoneum and its response to surgical injury. diZerega GS, Malinak L, Diamond M, and Linsky C, (eds), *Treatment of Postsurgical Adhesions*. Wiley- Liss, New York, pp. 379-99.
26. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat* 1973; 115: 375–92.
27. Adam H, Wojciech D, Marzanna O. Peritoneal Cell Response during Adhesion Formation. *Journal of Investigative Surgery* 2010; 23: 267–72.
28. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18: 260–73.
29. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative Adhesions: From Formation to Prevention. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 313-21.
30. Rout UK, Saed GM, Diamond MP. Transforming growth factor- β 1 modulates expression of adhesion and cytoskeletal proteins in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril* 2002; 78: 151–61.
31. Falanga V. Wound healing. An overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 689–90.
32. Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 307–14.
33. Saed GM, Diamond MP. Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil Steril* 2003; 79: 164–8.
34. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 391–8.
35. Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5049-58.
36. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701–5.

37. Ivarsson ML, Diamond MP, Falk P, Holmdahl L. Plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 and cytokine modulation by the PROACT system. *Fertil Steril* 2003; 79: 987–92.
38. Stein CM, Brown N, Vaughan DE, et al. Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 117.
39. Yamamoto C, Kaji T, Sakamoto M, et al. Calcium regulation of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 release from cultured human vascular endothelial cells. *Thromb Res* 1994; 74: 163.
40. Duran HE, Kuşcu E, Zeyneloğlu HB, et al. Lipiodol™ versus methylene blue for prevention of postsurgical adhesion in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 80–2.
41. Parlak M. İncebarsak hastalıkları. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 2002; Cilt 2: 1299–1319.
42. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6–20.
43. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1997; 100: 2417.
44. de Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation and infection. *J Pathol* 2000; 190: 237–43.
45. Saed GM, Zhao M, Diamond MP, Abu-Soud HM. Regulation of inducible nitric oxide synthase in post-operative adhesions. *Hum Reprod* 2006; 21: 1605–11.
46. Saed GM, Jiang Z, Diamond MP, Abu-Soud H. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of postoperative adhesions. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 531–9.
47. Saed GM, Al-Hendy A, Salama S, Diamond MP. Adenovirus-mediated expression on cyclooxygenase-2 antisense reverse abnormal genetic profile of human adhesion fibroblasts. *Fertil Steril* 2008; 89: 1455–60.
48. Fletcher NM, Zhong J, Diamond MP, Abu-Soud HM, Saed GM. Hypoxiagenerated superoxide induces the development of the adhesion phenotype. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 530–6.

49. Ambler DR, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Effects of hypoxia on the expression of inflammatory markers IL-6 and TNF- α in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Syst Biol Reprod Med* 2012; 58: 324–9.
50. Holschneider C, Cristoforoni P, Ghost K et al. Endogenous versus exogenous IL-10 in post-operative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res* 1997; 70: 138–43.
51. Shavell VI, Saed GM, Diamond MP. Cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci* 2009; 7: 627–34.
52. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 15–24.
53. Heuer GJ, Miller RT, Matas R. In memoriam William Steward Halsted: 1852–1922. *Arch Surg* 1925; 10: 293–305.
54. Falk K, Holmadhl L. Foreign materials. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag; 2000. pp. 153–74.
55. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497–507.
56. Ordoñez JL, Domínguez J, Evrard V, Koninckx PR. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum Reprod* 1997; 12: 2654–7.
57. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1396–403.
58. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Br JSurg* 1982; 69: 241–3.
59. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50: 10–6.
60. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler M. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 898–906.

61. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242–8.
62. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 107–22.
63. Schafer M, Krahenbuhl L, Buchler MW. Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery. *Dig Surg* 1998; 15: 148–52.
64. Ott DE. Laparoscopy and tribology: the effect of laparoscopic gas on peritoneal fluid. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 117–23.
65. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 32–9
66. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60–3.
67. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, diZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of anti-inflammatory peptide 2. *J Invest Surg* 1997; 10: 31–6.
68. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16: 1732–5.
69. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update*. 2007; 13: 379–94.
70. Sarr MG, Tito WA. Intestinal obstruction. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. 4th ed, Vol 5. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996; 387–9 .
71. Kirdak T, Uysal E, Korun N. Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2008; 14: 188–91.
72. Confino E, Friberg J, Vermesh M, Thomas W, Gleicher N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *Int J Fertil* 1998; 33: 139–42.
73. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1988; 49: 144–9.

74. Türkçapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995; 80: 92–4.
75. Gutmann JN, Penzias AS, Diamond MP. Adhesions in reproductive surgery. In: Wallach EE, Zaccur HA, editors. *Reproductive medicine and surgery*. St. Louis: Mosby; 1995. pp. 681–93.
76. Tayyar M, Turan R, Ayata D. The use of amniotic membrane plus heparine to prevent post-operative adhesions in the rabbit. *Tokai J Exp Clin Med* 1993; 18: 57–60.
77. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of post-operative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203–12.
78. Topal E, Ozturk E, Sen G, Yerci O, Yilmazlar T. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 71–5.
79. Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989; 51: 509–12.
80. Sortini D, Feo CV, Maravegias K, Carcoforo P, Pozza E, Liboni A, Sortini A. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *J Invest Surg* 2006; 19: 291–7.
81. Sanfilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med* 1995; 40: 278–82.
82. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 36–41.
83. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernández A, Ortega JM, Carranza G. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2157–61.
84. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858–75.
85. Borg T, Modig J. Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 739–42.

86. Bredbacka S, Blombäck M, Hägnevik K, Irestedt L, Raabe N. Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 204–10.
87. Mahdy T, Mohamed G, Elhawary A. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int J Surg* 2008; 6: 452–5.
88. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, Renda N, Oz M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg* 2006; 49: 321–8.
89. Warn R, Harvey P, Warn A, Foley-Comer A, Heldin P, Versnel M, Arakaki N, Daikuhara Y, Laurent GJ, Herrick SE, et al. HGF/SF induces mesothelial cell migration and proliferation by autocrine and paracrine pathways. *Exp Cell Res* 2001; 267: 258–66.
90. Yang J, Dai C, Liu Y. Systemic administration of naked plasmid encoding hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal fibrosis in mice. *Gene Ther* 2001; 8: 1470–9.
91. Guo H, Leung JC, Cheung JS, Chan LY, Wu EX, Lai KN. Non-viral Smad7 gene delivery and attenuation of postoperative peritoneal adhesion in an experimental model. *Br J Surg* 2009; 96: 1323–35.
92. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag; 2000. pp. 379–99.
93. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007; 88: 1413–26.
94. Belluco C, Meggiolaro F, Pressato D, Pavesio A, Bigon E, Donà M, Forlin M, Nitti D, Lise M. Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel. *J Surg Res* 2001; 100: 217–21.
95. Carta G, Cerrone L, Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 39–41.
96. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable

- membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297–306.
97. Irkorucu O, Ferahköşe Z, Memiş L, Ekinçi O, Akin M. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 143–8.
 98. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1310–9.
 99. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995; 117: 663–9.
 100. Wang D, Mo J, Pan S, Chen H, Zhen H. Prevention of postoperative peritoneal adhesions by O-carboxymethyl chitosan in a rat cecal abrasion model. *Clin Invest Med*. 2010; 33: 254–260.
 101. Thomson M, Alnaqeeb MA, Bordia T, et al. Effects of aqueous extract of onion on the liver and lung of rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 61: 91-9.
 102. Arian S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189: 155-60.
 103. Araujo LU, Grabe-Guimaraes A, Mosqueira VCF, et al. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta Cirurgica Brasileira* 2010; 25: 460-6.
 104. Nair SK, Bhat IK, Aurora AR. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Arch. Surg* 1974; 108: 849-53.
 105. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229-32.
 106. Bergman I, Loxley R. The determinations of hydroxyproline in urine hydrolysates. *Clin. Chim. Acta* 1970; 27: 347–9.
 107. Binnebösel M, Klinge W, Rosch R, Junge K, Lynen P, Schumpelick J. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 59-66.

108. Koca YS, Tarhan ÖR, Kaya S, Ceylan BG. Effects of saline lavage temperature on peritoneal fibrinolysis and adhesion. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg* 2016; 22: 1-6.
109. Hershlag A, Otternesl, Blivers M et al. The effect of interleukin-1 adhesion formation in therat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 771-4.
110. El-Mowafi DM, Diamond MP. Are pelvic adhesions preventable? *Surg Technol Int* 2003; 11: 222-35.
111. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:111-8.
112. Practice Committee of The American Society For Reproductive Medicine, ociety of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2007; 88: 21-6.
113. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497-511.
114. Adibelli MA, Ozcan AH, Kismet K, Erel S, Kilicoğlu B, Gollu A, Akkuş MA. Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intra-abdominal adhesions? *Acta Chir Belg* 2006; 106: 578-80.
115. Zhang ZL, Xu SW, Zhou XL. Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats. *World Gastroenterol* 2006; 12: 4572- 7.
116. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, Muderris. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 9; 326- 9.
117. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 15-22.
118. Senthilkumar MP, Dreyer JS. Peritoneal adhesions: pathogenesis, assessment and effects. *Trop Gastroenterol* 2006; 27: 11-8.
119. Dubus T, Celik G et al. The effect of cepae extractum-heparin-allantoin in the prevention of pleural adhesions following thoracotomy in rats. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30: 665.
120. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992; 57: 199-201.
121. Tulandi T. Transient edema after intraperitoneal instillation of 32% dextran 70. A report of five cases. *J Reprod Med* 1987; 32: 472-4.

122. Weinans MJ, Kauer FM, Klompmaker IJ, Wijma J. Transient liver function disturbances after the intraperitoneal use of 32% dextran 70 as adhesion prophylaxis in infertility surgery. *Fertil Steril* 1990; 53: 159.
123. Panahi F, Sadraie SH, Khoshmohabat H, Shahram E, Kaka G, Hosseinalipour M. Macroscopic and pathological assessment of methylene blue and normal saline on postoperative adhesion formation in a rat cecum model. *Int J Surg* 2012; 10: 537-41.
124. Lai HS, Chu SY, Chen Y, Wu CH, Lin LT. Effect of pentoxifylline on intraperitoneal adhesions after intestinal resection in rats. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 911-5.
125. Lehman EP, Boys F. The prevention of peritoneal adhesions with heparin. *Ann Surg.* 1940; 111: 427-35.
126. Gutmann JN, Diamond MP. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention. In: Azziz R, Murphy AA (eds). *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York: Springer, 1992; pp: 55-64.
127. Hau T, Payne W, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 415-8.
128. Bahadır İ. 'Postoperatif dönemdeki adezyonların önlenmesinde Taurolin, Hyaluronidaz ve Karboksi Metil Sellüloz içeren bioresorbabl membran ve heparin in intraperitoneal kullanılmasının etkinliğinin araştırılması' İstanbul 2004.
129. Vela AR, Littleton JC, O'Leary JP. The effects of mini dose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat. *Am Surg* 1999; 65: 473-7.

EK:1

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi:30.01.2014

Toplantı Sayısı:14/02

Karar No:14/ 22

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 30.01.2014 Perşembe günü saat 13:00'de Doç.Dr.Siyami KARAHAN'ın başkanlığında toplanarak gündemdeki konuları görüştü.

:Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Özlem BOYBEYİ tarafından yürütülecek "Deneysel Postoperatif Peritoneal Adezyon Modelinde extractum cepae,heparin sodyum ve allantoinin etkilerinin araştırılması" isimli proje incelenerek Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun olduğuna karar verilmiştir.

Doç.Dr.Siyami KARAHAN
Başkan

Prof.Dr.Hakan KALENDER
Başkan Vekili

Prof.Dr.Zühal AKTUNA
Üye

Prof.Dr.Umut TEKİN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Özlem BOYBEYİ
Üye

Yrd.Doç.Dr.Nahit PAMUKOĞLU
Üye

Dr.Serap YÖRÜBULUT
Üye

Mustafa AKIN
Üye

Ümit ÖZGÜ
Üye

EK.2

Özmen İ, Boybeyi Ö, Atasoy P, Kısa U, Aslan MK, Gunal YD. Deneysel Postoperatif Peritoneal Adezyon Modelinde extractum cepae, heparin sodyum ve allantoin Etkilerinin Araştırılması. Ulusal Çocuk Cerrahisi 33. Ulusal Kongresi, 2015, Antalya, SS-9.