

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Adil KARTAL
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ABDOMİNAL CERRAHİ SONRASI
ANTIADENZİV MADDELERİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇAKIR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN

KONYA 2006

I. KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

Hb: Hemoglobin

Ark: Arkadaşları



II. İÇİNDEKİLER

İKISALTMALAR.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 PERİTON.....	7
2.1.1 Anatomisi.....	7
2.1.2 Fizyoloji.....	7
2.1.3 Histoloji.....	8
2.2 ADEZYON.....	8
2.2.1 Batın içi adezyonlar.....	8
2.2.2 Postoperatif adezyonlardan korunma.....	10
2.2.3 Komplikasyonlar.....	12
2.3 CHİTİN (SUPROFİLM®).....	14
2.3.1 Biyolojik yapı.....	14
2.3.2 Antiadeziv mekanizma.....	14
2.4 NA-HYOLURONAT KARBOKSİMETİLSELLÜLOZ (SEPRAFİLM®).....	15
2.5 NA-HYOLURONAT JEL (SYNOVISC®).....	15
2.6 STEROİD	15
2.6.1 Etkileri.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	17
3.1 Denekler.....	17
3.2 Operatif işlemler.....	17
3.3 Evreleme.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1 İNTRAPERİTONEAL ADEZYONLARIN DEĞERLENDİRMESİ.....	22
4.1.1 Kontrol grubunun adezyon değerlendirilmesi.....	22

4.1.2 Chitin grubunun adezyon değerlendirmesi.....	23
4.1.3 Na Hyoluronat Karboksimetilsellüloz grubunun adezyon değerlendirmesi.....	25
4.1.4 Na Hyoluronat jel grubunun adezyon değerlendirmesi.....	27
4.1.5 Steroid grubunun adezyon değerlendirmesi	29
4.2 BİYOKİMYASAL DEğERLENDİRME.....	32
4.2.1 Serum Albumin Ölçümlerinin Değerlendirmesi.....	32
4.2.2 Karaciğer Enzim Ölçümlerinin Değerlendirmesi.....	34
4.2.3 Üre- kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirmesi.....	36
4.3 HEMATOLOJİK DEğERLENDİRME.....	37
4.3.1 Hemoglobın Ölçümlerinin Değerlendirmesi.....	37
4.4 MİKROSKOPİK DEğERLENDİRME.....	39
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY.....	52
9. KAYNAKLAR.....	54
10. TEŞEKKÜR.....	58

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif dönemde oluşan intraabdominal adezyonlar sebep oldukları yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahide ileusların, jinekolojik-obstetrik kliniklerinde infertilitenin en önemli nedenleri arasındadır (1). Herhangi bir nedenle abdominal operasyon geçirmiş bireylerin yaklaşık %3-8'i hayatının bir döneminde brid ileus nedeniyle opere edilmektedir (2). Çeşitli klinik çalışmalarda ileusun nedenleri arasında postoperatif periton adezyonlarının ilk sırayı aldıkları belirtilmektedir (1,3).

İntraabdominal adezyonların gelişiminde peritoneal yüzeylerde oluşan hasarlar, iskemik bölgeler, intestinal fistüller, infeksiyon ve yabancı maddeler (sütür, pudra, gibi) önemli rol oynamaktadırlar (3).

Bu etkenler sonucu peritonda inflamatuvar cevap gelişir. O bölgede ödem, hiperemi, vazoaaktif maddeler ve stokinlerin salınımı sonucu intraperitoneal alana proteinden zengin sıvı birikimi olur. Periton içinde biriken bu koagulum sonucu yapışıklıklar oluşmaya başlar. İlk günlerden itibaren ortama biriken fibroblastların salgıladıkları kollajen sayesinde adezyonların matürasyonu sağlanır. İlk yedi günde adezyon en üst düzeye ulaşır (3).

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucu intraperitoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli koruyucu yöntemler ve ajanlar kullanılmaya başlandı. Bu amaçla kullanılan ajanları kabaca sistemik ve lokal etkili ajanlar olarak ikiye ayırabiliriz. Bu konuda çok sayıda ajanın tanımlanmış olmasına karşın, ideal bir ajan ortaya konulamamıştır.

Biz bu çalışmada periton hasarına bağlı oluşan postoperatif adezyonların önlenmesinde etkileri bilinen sistemik ve lokal etkili ajanlarla, bu amaç için yeni

geliştirilmiş olan chitin maddesinin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Operatif ve preoperatif dönemde kullanılan bu ajanların adezyon üzerindeki etkilerini; makroskopik, mikroskopik, biyokimyasal ve hemotolojik parametrelerle karşılaştırmayı planladık.



2- GENEL BİLGİLER

2.1 PERİTON

2.1.1 Anatomisi

Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Karın duvarı iç yüzeyini ve karın içi organları saran zardır. Karın iç yüzeyini örten zara parietal periton, karın içi organları örten zara ise visseral periton denir. Parietal ve visseral peritonlar birbirinin kesintisiz devamıdır. Parietal peritonun innervasyonu somatik afferent sinirler tarafından yapılır. Dolayısı ile ağrıyı lokalize eder. İki periton yaprağı arasında periton boşluğu bulunur. İçerisinde de seröz bir sıvı yer alır.

Sindirim sistemine ait organlar önce periton içinde gelişirler daha sonra bir kısmı yaptıkları dönme hareketlerinden dolayı karın arka duvarına yapışırlar. Arka duvardaki periton kaybolarak yerine bağ dokusu alır. Böylece sadece ön yüzde periton kalır.

2.1.2 Fizyolojisi

Periton boşluğu sıvı dinamiğine sahiptir. Periton boşluğunda visseral ve parietal peritondan sızan sıvı bulunur. Sıvının absorpsiyonu da yine periton tarafından olur. Periton boşluğu diğer vücut boşluklarından daha fazla sıvı ile dolma eğilimindedir. Bunun iki nedeni vardır (4):

1. Karaciğer sinüzoidlerinde basınç normalin 5-10 mmHg üstüne çıkar çıkmaz, fazla miktarda protein içeren sıvı Karaciğer yüzeyinden karın boşluğuna süzülür.

2. Visseral peritondaki kapiller basınç vücudun diğer bölgelerinden daha yüksektir. Nedeni; kaciğerdeki portal kan akımına gösterdiği dirençten kaynaklanır.

Periton boşluğunda özellikle diafragmanın alt yüzeyinde çok sayıda geniş lenfatik kanallar bulunur. Diafragmanın her hareketinde periton boşluğundaki sıvılar duktus torasikusa akar. (4,5)

2.1.3 Histolojisi

Karın içi boşluğu örten mezotelyal hücrelerdir. Basit tek katlı yassı hücrelerden oluşur. (5) Üç tabakası vardır:

1. Epitel
2. Bazal membran
3. Lamina propria

2.2 ADEZYON

2.2.1 Batın içi adezyonlar

1. Konjenital adezyonlar: Nadir görülür. Tüm obstrüksiyonların %5'inden daha azının nedenini oluşturur. Konjenital adezyonlarla birlikte genellikle intestinal organ malrotasyonu ile birlikte görülür (2).

2. Postinflamatuvar yapışıklıklar: Yapışıklıklara bağlı obstrüksiyonların %20-30'unu oluşturur. Asemptomatik geçen ya da cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilen; apandisit, divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık ve kolesistit ataklarından sonra gelişmektedir (2).

3. Postoperatif gelişen adezyonlar: İntestinal obstrüksiyonların en önemli nedenleridir (2). Raf (5); 1477 adeziv ince barsak obstrüksiyonunu incelemiş; %86 vakanın direkt olarak önceki abdominal operasyonlarla, özellikle de apendektomi ve jinekolojik operasyonlarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Abdominoperineal rezeksiyon ve proktokolektomilerden sonra ince barsak obstrüksiyonu %3-7 ile %8-

26 oranında izlenmiştir. Bu sonuçlar postoperatif adezyon oluşumu ile ileusların direkt ilişkili olduğunu göstermektedir (6,7,8).

Ellis ve Raf; Batı toplumlarında adezyonları ince barsak obstruksiyonlarının %40-64'ünü oluşturduğunu bildirmiştir (9).

Stewardson geçirilmiş operasyona bağlı ince barsak obstruksiyonun oranını %66 olarak belirtmiştir. İnce barsak obstruksiyonuna bağlı mortalite oranını ise %3-8 olarak tesbit etmiştir (10).

Kliniğimizde 1997 yılında Belviranlı ve ark. tarafından yapılan incelemede mekanik barsak obstruksiyonu nedeniyle opere edilen 287 hasta üzerinde yapılan çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir: Obstrüksiyonların; %31.7'sini postoperatif adezyonlar, %21.3'ünü volvuluslar, %13.2'sini strangüle herniler, %12.4'ünü malignensiler, %4.5'ini invaginasyonlar ve %16.8'ini diğer sebepler oluşturmaktadır (3).

Ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun patogenezi araştırıldığında önceleri adezyonun travmatize olan, mezotelial örtülerini kaybeden yüzeylerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapışıklık oluşumunun fibroproliferatif inflamatuvar yanıtın oluşturduğu dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Adezyonlar damarsal bir greft gibi davranırlar (11).

Yapışıklık oluşumundaki ilk basamak lokal ödem, hiperemi, etkilenen alandan histamin, kinin ve vazoaaktif maddelerin salınımıyla karakterize inflamatuvar yanıttır. Etkilenen bu serozal yüzeyler arasına daha sonra fibrin depolanır; başta polimorfonükleer lökositler olmak üzere diğer inflamatuvar hücreleri de içine alan fibrin bir ağ oluşturur. Oluşan fibrin ağı serozal yüzeyler arasında birleşmeyi sağlar. Birkaç gün içinde fibroblastlar ortamda belirir. Bu inflamatuvar yanıtın fibröz

yapışıklığa dönüşümünü belirleyen en önemli faktör, lokal fibrinolizis hızıdır. Eğer fibrinolizis yeterince hızlı değilse fibroblastlardan salınan kollejen ile adezyonlar oluşur. Bu aşamada kapiller gelişim izlenir (2,12,13).

Adezyon oluşumunda en önemli faktörlerden biri de iskemi varlığıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda iskemi olmadığı durumlarda yapışıklık gelişmediği veya düşük oranda geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca bütünlük bozulmamış mezotelyal tabakada iskemi oluşunca adezyonların geliştiği kanıtlanmıştır. Lokal fibrinolitik aktivitenin iskemik olmayan bölgelerde artmış iskemik bölgelerde ise azalmış olduğu saptanmıştır. Bu iskemik dokuların fibrinolitik aktiviteyi inhibe eden bazı ajanlar salgıladığı gösterilmiştir (14,15).

Yapışıklık oluşumunda diğer önemli bir faktör granülatöz yabancı cisim reaksiyonudur. Bu tür yabancı cisim reaksiyonuna sebep olan maddeler arasında talk, nişasta, tampon, pamuk, barsak dışına çıkan intestinal içerik ve dikiş materyalleri sayılabilir. Postoperatif hastalarda; abdominal ağrı, kusma, distansiyon, düşük dereceli ateş ve mekanik barsak obstrüksiyon bulguları ciddi inflamatuvar adezyonlar akla getirmelidir (16,17).

2.2.2 Postoperatif Adezyonlardan Korunma

Ameliyat sonrası yapışıklık patogenezinin anlaşılması önleyici tedbirler alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Bu amaçla yapılan çalışmalar dört grupta incelenir.

1. Fibrin depolanmasının önlenmesi: Fibrin ağının oluşumunun engellenmesi amacıyla heparin, dekstran, dikumarol, sodyum sitrat gibi antikuagulanlar kullanılmış adezyon oluşumunda çeşitli derecede başarılar elde edilmiştir. Ancak bu ajanlar kanamayı arttırdığı için kullanımı kısıtlıdır (2,18,19).

2. Fibrin depolarının uzaklaştırılması: Fibrinolizi artırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar ve mekanik yöntemler denenmiştir. Serum fizyolojikle lavaj uygulaması ve tripsin, pepsin gibi proteinazların etkin olmadığı görülmüştür. Hyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz ve streptodornaz ile yapılan çalışmaların ilk sonuçları birbiri ile çelişkili olsa da deneyler devam etmektedir (2,15,20).

3. Visseral yüzeylerin mekanik olarak ayrılması: Serozal yüzeylerin fiziksel temasını engellemek amacıyla gümüş folya, ipek, silikon, omentum, zeytin yağı, sıvı parafin ve amniyotik sıvı gibi adezyon antagonistlerinin kullanımı denenmiş olsa da yapışıklıkların engellenmesi konusunda yeterli sonuçlar elde edilememiştir. Motiliteyi arttırmak için kullanılan prostigmin, enema ve katartiklerin etkileri şüphelidir. Bir çalışmada da düşük frekanslı ses dalgaları denenmiştir (2,8,21).

4. Fibroplazinin engellenmesi: Fibroproliferatif inflamatuvar yanıtı engellemek amacıyla; steroid, antiinflamatuvar ajanlar, sitotoksik ajanlar ve antihistaminiklerin kullanımı deneme aşamasındadır. Antihistaminiklerin deneme aşamasında olup diğer ajanların yan etkileri fazla olduğu için kullanımı önerilmemektedir (12), (Tablo 1).

Antihistaminikler mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ederek bölgesel damarsal cevabı engeller. İnflamatuvar reaksiyona cevapta eozinofiller baskınsa adezyon oluşumunun minimal olduğu saptanmıştır (1,13).

Steroidlerin hücre mebran stabilizesini arttırdıkları, antiinflamatuvar etkiyle vasküler permeabiliteyi düzenledikleri, fosfolipaz A₂'yi ve oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek polimorfonüveli lökosit hücrelerinin iskemik alana göçünü engellediği görülmüştür (21,22).

İntraabdominal adezyonların önlenmesi için ideal etkinlikte bir yöntem ve farmakolojik ajan henüz yoktur. Bu nedenle adezyon sayısı ve ciddiyetini azaltmada cerrahi yöntemlerin titizlikle uygulanması gerekmektedir. Eldivenlerdeki pudranın uzaklaştırılması, batın içinde iyotlu solüsyonların ve gereksiz sütün materyallerinin kullanılmaması, tampon, pamuk, keten parçası veya kesilmiş kumaş parçaları, doku artıkları gibi yabancı cisimlerden kaçınılması granülamatöz reaksiyonu minimale indirerek adezyonu azaltır. Doku iskemisi en aza indirilmeli ve iskemik alanın omentum ile sarılması adezyonu azaltır. Peritoneal defektler açık bırakılmalıdır (2,21,23).

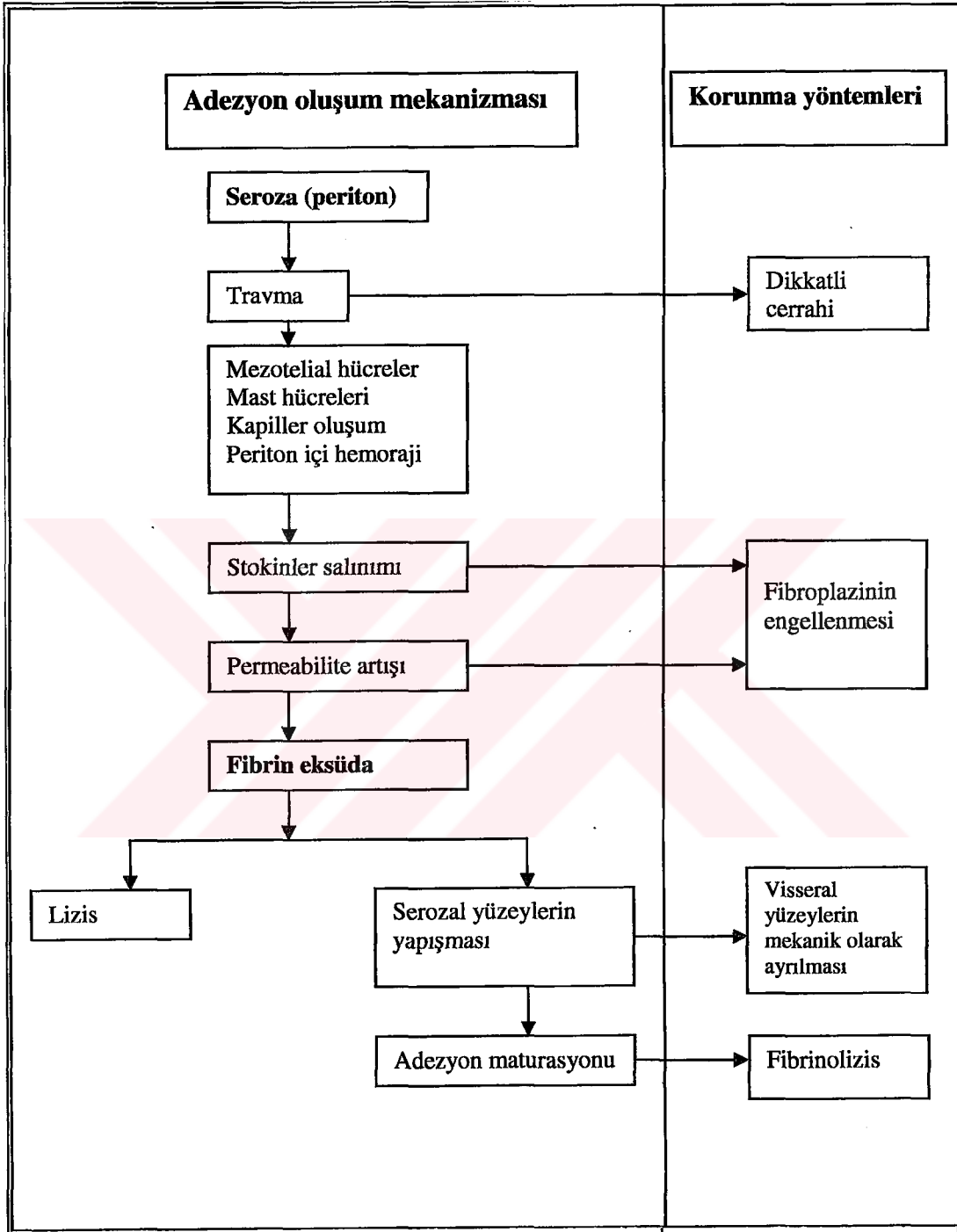
2.2.3 Komplikasyonlar

Adezyonların en önemli komplikasyonu mekanik barsak obstrüksiyona sebep olmasıdır. İleus nedeniyle hastaların mükerrer cerrahi girişim yapılması ve hastaneye yatması gerekir. Bunun sonucu iş gücü ve ekonomik kayba neden olmaktadır (24). Yeni cerrahi girişimi zorlaştırarak operasyon süresini uzatır, istenmeyen kanamalara ve intestinal organ yaralanmasına (ince barsak açılması gibi) neden olmaktadır (25).

Postoperatif peritoneal adezyonlar infertiliteye neden olmaktadır (24,26).

İntraabdominal adezyonlar nedeniyle kronik pelvik ağrılar oluşmaktadır (24).

Tablo 1: Adezyon oluşum mekanizması ve tedavi modelleri (12)



2.3 CHİTİN (SUPROFİLM®)

Ham maddesi saf doğal makromoleküler polisakkarittir. Deniz yosunundan elde edilmektedir. Doğada pozitif elektriği olan 6. esansiyel faktör olarak bilinir. İnsan vücudu tarafından emilen protein, yağ, şeker, vitamin ve mineralden oluşur (31,32).

2.3.1 Biyolojik yapısı

1. Biyolojik olarak insan vücudu ile uyumludur.
2. Hücrelerin fonksiyonunu aktive ederek; hücre yaşlanmasını azaltır, yaşam süresini uzatır, doğal immüniteyi artırır ve immün sistemi aktive eder. Hücrelere toksik etkisi yoktur.
3. İnsan vücut fonksiyonlarını artırır. Organizmanın fizyolojik dengesini ayarlar. Kompartmanlar arası sıvıyı dengede tutar.
4. Travmatize dokunun rejenerasyonunu artırır ve skatrizasyonu sağlar. Yani iyileşmeyi hızlandırır.
5. Antijenitesi çok azdır ve fonksiyonu vücutta bir organla sınırlı değildir (31,33,34,37).

2.3.2 Antiadeziv mekanizması

1. Biyolojik bariyer: Operasyon esnasında yara yüzeyine uygulanır. İlk olarak adezyonun en rahat oluşabileceği travmatize yüzeyde etki gösterir. Daha sonra yavaş yavaş sıvı glukozamin monomerlerine ayrılarak tüm abdominal kaviteye yayılarak tüm periton ve organları kaplayarak etkisini sürdürür.
2. Epitel yapılarını destekler, fibroblast gelişimini engelleyerek kollejen fiberlerini azaltır.
3. Yaradan kanamayı azaltır.

4. Bakteriostatik ve dezenfektif etki ile immüniteyi destekleyerek yara iyileştirmesini arttırır.

Chitinden elde edilen film tabaka ve jel formu batında yavaş bir şekilde erir. Erime süresi 10-15 gün arasındadır (32,34,36,37).

2.4 NA-HYOLURONAT KARBOKSİMETİLSELLÜLOZ (SEPRAFİLM®)

Kimyasal olarak değiştirilmiş Sodyum Hyaluronat ve karboksimetilsellülozdan oluşmaktadır. Geçici fiziksel bir bariyer olarak, adezyonların oluşabileceği kritik yedi günlük dönem boyunca potansiyel adezyojenik dokuları ayırır. 28 günde vücuttan temizlenir. Bilinen bir yan etkisi yoktur. Yabancı cisim reaksiyonuna sebep olabilir (38).

2.5 NA-HYOLURONAT JEL (SYNOVISC®)

Bir hyaluronan derivesi olan hylan G-F 20'dir. Normal insan sinovyal sıvısına benzer elastoviskoz özelliklere sahiptir. Osteoartrit ve intraperitoneal adezyonları azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Osteoartritte sinovyal sıvının geçici replasmanı ve desteklenmesi ile eklem ağrılarının azaltılması ve hareketlerinin artırılması amaçlanmaktadır. Uygulandığı batın içi yüzeyleri kaplar, korur ve yapışıklıkları engeller (30).

2.6 STEROİD (METİLPREDNİZOLON)

2.6.1 Etkileri

1. Akut iltihabi reaksiyon esnasında salınan kemotaktik maddeler sayesinde enflame sahaya göç eden polimorfonükleer hücreler ile mononükleer makrofaj hücrelerinin migrasyonunu inhibe eder (27).

2. Gecikmiş allerji ve buna bağlı iltihap durumunda duyarlı kılınmış lenfositlerin iltihap alanında antijenle karşılaşmaları ve bunun sonucu bir lenfokin olan makrofaj migrasyon inhibitör faktörü'nün salgılanması enflamasyon oluşmasında önemli bir basamağı oluşturur. Migrasyon inhibitör faktörü makrofajların hareketini inhibe ederek enflamasyon bölgesinde artmasını sağlar. Steroidler migrasyon inhibitör faktörü salgılanmasını azaltmaz ancak makrofajların duyarlılığını azaltarak enflamasyon alanında makrofaj toplanmasını azaltır.

3. İltihap alanında hücreler tarafında doku plazminojeni aktivatörü salgılanarak plazmin oluşumu artar. Plazmin; fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmesini kolaylaştırır. Steroidler plazminojen aktivatörü salınmasını inhibe eder (24).

4. Steroidler iltihap hücrelerinde lizozim mebranını stabilize ederek antiinflamatuvar etkiye katkıda bulunur (27).

5. Steroidler vücuda dışarıdan verildiklerinde prostonoidlerin sentezini inhibe eder. Böylece prostoglandinlerin inflamasyon alanında etkisini azaltır (28).

6. Steroidler katabolik etkileri ile protein sentezini inhibe eder ve protein yıkımını artırır. Böylece yıkılan proteinlerden çıkan aminoasitleri karaciğerde deamine ederek glukoza dönüşümünü artırır. Çizgili kaslarda protein yıkımını artırır. Böylece uzun süre yüksek dozda steroid alınımı çizgili kaslarda erimeye neden olur (28,29).

7. Steroidler; hemoglobin, eritrosit, nötrofil, lökosit ve trombosit yapımını artırır. Ancak eozinofil yıkımını artırarak eozinopeniye sebep olurlar. Aynı zamanda da lenfopeni yaparlar. Steroidlerin immunosupresif etkileri de mevcuttur (28,29).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma ekim- kasım 2005 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı.

3.1 Denekler

Çalışmada ağırlığı 250-300 g , yaşları 10-11 hafta olan Wistar Albino türü 60 adet dişi rat kullanıldı. Denekler 12'şerli 5 gruba ayrıldı. Deney boyunca kontrol grubundan 1 rat kaybedildi.

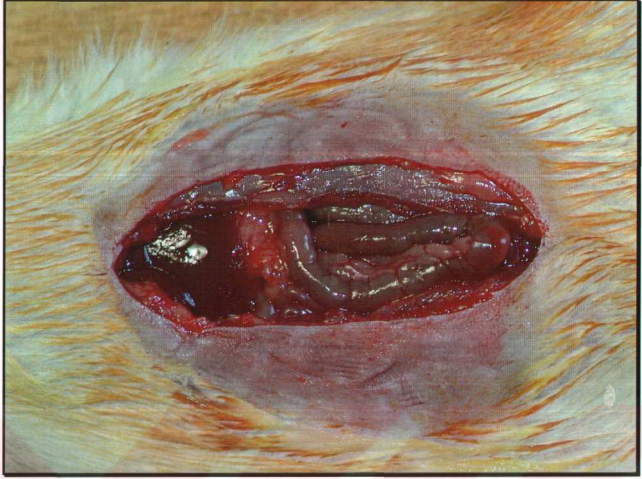
1. Grup: 12 adet kontrol grubu
2. Grup: 12 adet Chitin grubu
3. Grup: 12 adet Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubu
4. Grup: 12 adet Na Hyaluronat jel grubu
5. Grup: 12 adet Steroid (Metilprednizolon) grubu

3.2 Operatif işlemler

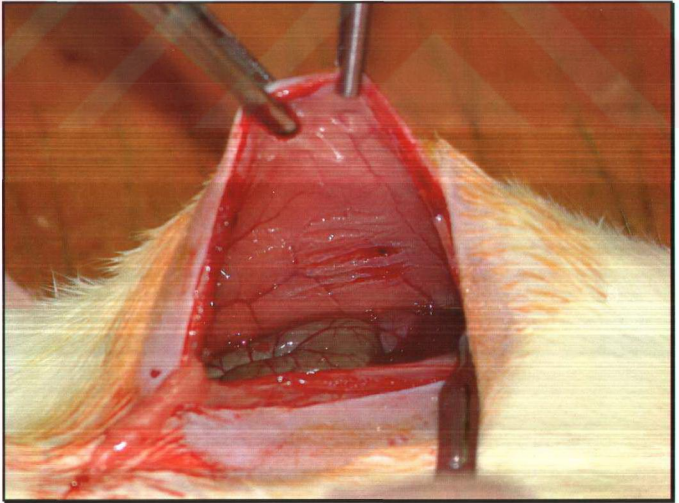
Operasyondan önce özel kafeslerde barındırılan ratlar bir gece önceden aç bırakıldı. Operasyon günü 50 mg / kg intramüsküler olarak verilen Ketamin HCl ile anestezi sağlandı. Ratların batın bölgesindeki tüyler tıraş edildi. Karın cildi betadin solüsyonu ile antisepsi uygulanarak operatif işlemler steril şartlarda yapıldı.

Tüm gruptaki ratlara yaklaşık 4cm uzunluğunda karın orta hattına kesi yapılarak batına girildi (Resim 1).

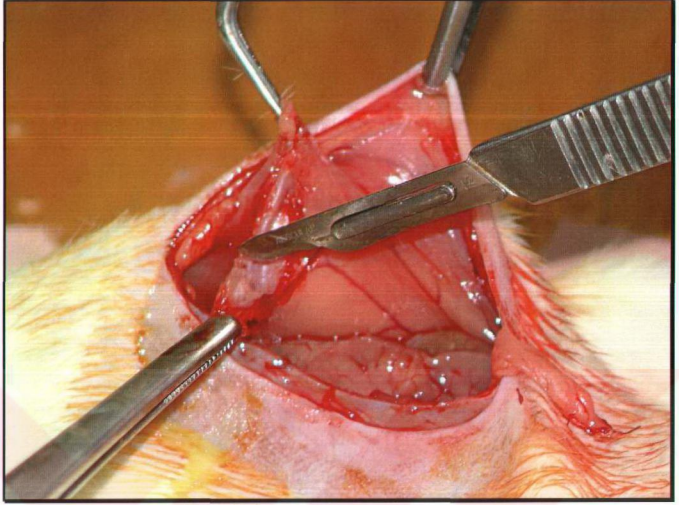
Batın içinde sağ paryetal peritona 2cm uzunluğunda 10 adet longitudinal kesi yapıldı (Resim 2). Solda 2cm²'lik paryetal periton tabakası çıkarıldı (Resim 3).



Resim 1: Orta hat laparotomi örneği



Resim 2: Batın duvarında paryetal peritona yapılan longitudinal kesiler



Resim 3: Batın duvarında paryetal peritonun çıkarılması

Kontrol grubuna herhangi bir ürün uygulanmadı.

İkinci gruba her iki karın duvarındaki travmatize periton dokusunu kapatacak şekilde $3 \times 2 \text{ cm}^2$ chitin yerleştirildi.

Üçüncü gruba her iki karın duvarındaki travmatize periton dokusunu kapatacak şekilde $3 \times 2 \text{ cm}^2$ Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz yerleştirildi.

Dördüncü gruba 0.25 mg/kg Na Hyaluronat jel 20 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak karın boşluğuna döküldü.

Beşinci gruba operasyondan 30 dakika önce intramusküler olarak 15 mg/kg metilprednizolon uygulandı. $3/0$ vikril ile periton, karın duvarı ve cilt devamlı olarak kapatıldı.

Çalışma sonrası ratlar kafeslerine alındılar ve 22 °C sıcaklık ve havalandırması olan odada tutuldular. Postoperatif birinci gün oral beslenmeye geçildi ve 11 gün süreyle ratlar standart rat diyeti ile beslendiler. Bir gün önceden aç bırakılan ratlara postoperatif $11.$ günde 50 mg/kg ketamin HCL ile anestezi

uygulandı. İntrakardiyak ponsiyonla 5cc kan alındı (39). 2cc kan hematolojik tetkik için, 3cc kan da biyokimyasal tetkik için ayrıldı. Mikroskopik inceleme için örnekler alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi.

Hematolojik olarak hemoglobin (Hb), biyokimyasal olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin ve albumin değerleri belirlendi.

Sütürler alındıktan sonra eski kesi hattının alt ucundan transvers kesi ile batına girildi, kesi U şeklinde yukarı doğru; önceki sütür hattı ortada kalacak şekilde uzatıldı. Granat, Kapsa ve arkadaşlarının tarif ettiği evreleme sistemi kullanılarak batın içi yapışıklıklarının makroskopik derecelenmesi yapıldı (40).

Batın içi yapışıklıklar iki kategoriye ayrılarak evrelendirildi. Bunlar: karın sağ tarafı (periton tahribatı longitudinal kesilerle oluşturulanlar), sol tarafı (periton tahribatının 2cm² periton dokusunun çıkarılması ile oluşturulanlar) olarak.

Mikroskopik değerlendirme amacıyla ratların karaciğer dokusu ile defekt oluşturulan pariyatal periton kas dokusu ile birlikte alındı. Işık mikroskopisi altında incelenme yapıldı. Karın duvarından alınan örneklerde bağ dokusu artışı, musküler atrofi, iltihabi hücre artışı, eozinofili, nekroz ve damar proliferasyonu incelendi. Bulgular 0 ile 3 arası puanlandı ve aritmetik ortalamaları alındı. Karaciğer'den alınan dokuda hidropik değişiklikler, nekroz, nükleer pleomorfizm, iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyon incelendi. Karaciğer doku bulguları da 0-3 arası puanlandı ve aritmetik ortalamaları alındı.

3.3 Evreleme (40)

Grade 0: Yapışıklık yok.

Grade I: İnce filamentöz yapıda kolayca ayrılabilen adezyon.

Grade II: Sınırlı bir alanda ince adezyonlar.

Grade III: Geniş bir alanda ince adezyonlar.

Grade IV: Geniş bir alanda ince adezyonlara ek olarak visseral organın abdominal duvara yapışması.

Batın duvarından ve karaciğerden doku örnekleri alınarak ışık mikroskopisinde incelendi. Adezyon derecesi ve hepatotoksisite olup olmadığı araştırıldı. Ölçülen tüm parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları

hesaplandı. Sonuçlar istatistiksel anlamlılık açısından Kruskal Wallis Testi ve Mann Withney U Testi ile analiz edildi. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 İNTRAPERİTONEAL ADEZYONLARIN

DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1 Kontrol grubunun adezyon değerlendirilmesi

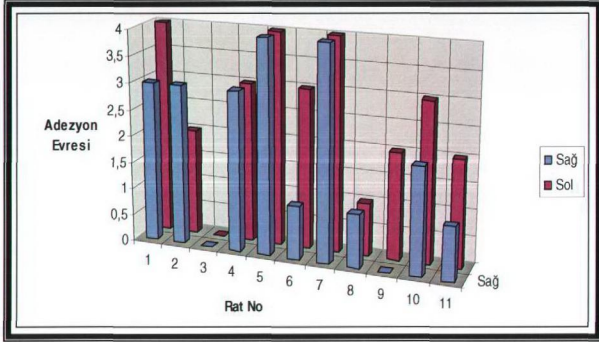
Kontrol grubundaki ratların karın sağ duvarında % 81,8 ve sol duvarında %90,9 oranında yapışıklık izlendi. Bu adezyonların evrelere göre dağılımları:

I- Karın sağ duvarında: Evre 0: %18,18, Evre I: %27,27, Evre II: %9,1, Evre III: %27,27 Evre IV: %18,18 olarak tespit edildi.

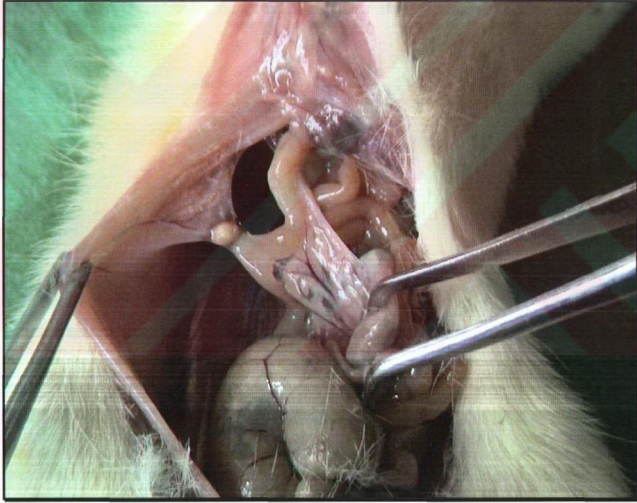
II- Karın sol duvarında: Evre 0: %9,1, Evre I: %9,1, Evre II: %27,27, Evre III: %27,27 Evre IV: %27,27 olarak tespit edildi (Tablo 2, Grafik 1, Resim 4).

Tablo2. Kontrol grubu adezyon evrelemesi

Rat No	Evreleme	
	Sağ	Sol
1	3	4
2	3	2
3	0	0
4	3	3
5	4	4
6	1	3
7	4	4
8	1	1
9	0	2
10	2	3
11	1	2
X	2,00	2,55
SD	1,48	1,29



Grafik1. Kontrol grubu adezyon evresi



Resim 4: Grade 4 intraabdominal adezyon (kontrol)

4.1.2 Chitin grubunun adezyon değerlendirmesi

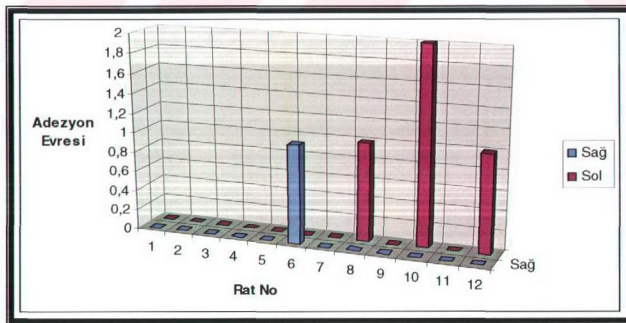
Chitin grubundaki ratların karın sağ duvarında % 8,3 ve sol duvarında %25 yapışıklık izlendi. Bu adezyonların evrelere göre dağılımı:

I- Karın sağ duvarında: Evre 0: %91,67, Evre I: %8,33, Evre II: %0, Evre III: %0 Evre IV: %0 olarak tespit edildi.

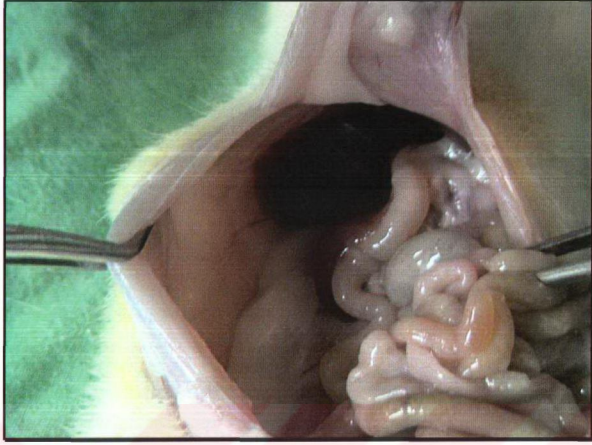
II- Karın sol duvarında: Evre 0: %75, Evre I: %16,67, Evre II: %8,33, Evre III: %0 Evre IV: %0 olarak tespit edildi (Tablo 3, Grafik 2, Resim 5).

Tablo 3. Chitin grubu adezyon evrelemesi

Rat No	Evreleme	
	Sağ	Sol
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	1	0
7	0	0
8	0	1
9	0	0
10	0	2
11	0	0
12	0	1
X	0,08	0,33
SD	0,28	0,65



Grafik 2. Chitin grubu adezyon evrelemesi



Resim 5: Grade 0 intraabdominal adezyon (Chitin)

4.1.3 Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubunun adezyon değerlendirilmesi

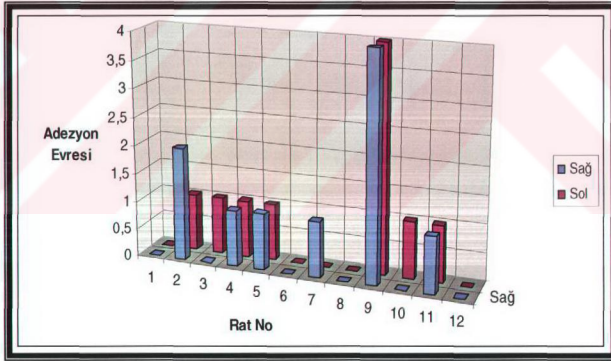
Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubundaki ratların karın sağ duvarında % 50 ve sol duvarında %58,3 oranında yapışıklık izlendi. Bu adezyonların evrelere göre dağılımı:

I- Karın sağ duvarında: Evre 0: %50, Evre I: %33,33, Evre II: %8,33, Evre III: %0 Evre IV: %8,33 olarak tespit edildi.

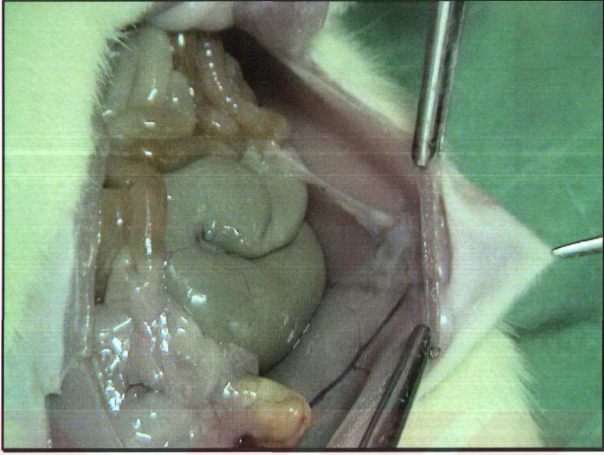
II- Karın sol duvarında: Evre 0: %41,67, Evre I: %50, Evre II: %0, Evre III: %0 Evre IV: %8,33 olarak tespit edildi (Tablo 4, Grafik 3, Resim 6).

Tablo 4: Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubu adezyon evrelemesi

Rat No	Evreleme	
	Sağ	Sol
1	0	0
2	2	1
3	0	1
4	1	1
5	1	1
6	0	0
7	1	0
8	0	0
9	4	4
10	0	1
11	1	1
12	0	0
X	0.83	0.83
SD	1.19	1.11



Grafik 3. Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz adezyon evrelemesi



Resim 6: Grade 2 intraabdominal adezyon (Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz)

4.1.4 Na Hyaluronat jel grubunun adezyon değerlendirmesi

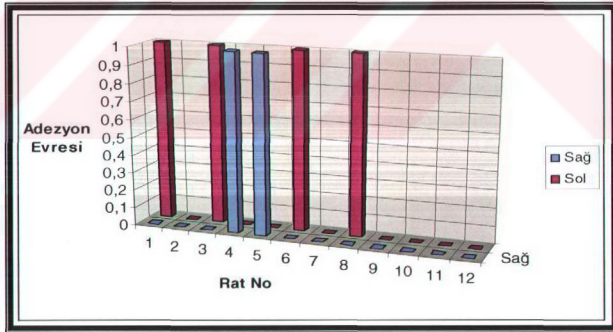
Na Hyaluronat jel grubundaki ratların karın sağ duvarında % 16,6, sol duvarında %33,3 oranında yapışıklık izlendi. Bu adezyonların evrelere göre dağılımı:

I- Karın sağ duvarında: Evre 0: %83,33, Evre I: %16,67, Evre II: %0, Evre III: %0 Evre IV: %0 olarak tespit edildi.

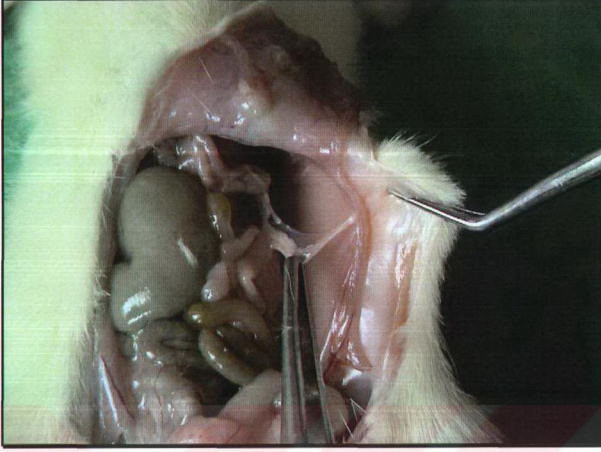
II- Karın sol duvarında: Evre 0: %66,67, Evre I: %33,33, Evre II: %0, Evre III: %0 Evre IV: %0 olarak tespit edildi (Tablo 5, Grafik 4, Resim 7).

Tablo 5. Na Hyaluronat jel grubu adezyon evrelemesi

Rat No	Evreleme	
	Sağ	Sol
1	0	1
2	0	0
3	0	1
4	1	0
5	1	0
6	0	1
7	0	0
8	0	1
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0
X	0.17	0.33
SD	0.38	0.49



Grafik 4. Na Hyaluronat jel grubu adezyon evrelemesi



Resim 7: Grade 1 intraabdominal adezyon (Na-Hyaluronat jel)

4.1.5 Steroid grubunun adezyon değerlendirmesi

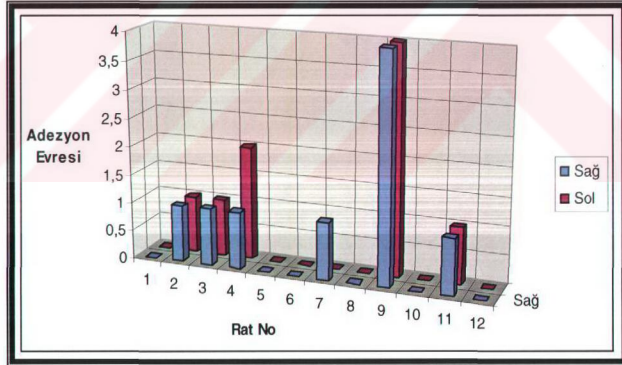
Steroid grubundaki ratların karın sağ duvarında % 50 ve sol duvarında %41,6 oranında yapışıklık izlendi. Bu adezyonların evrelere göre dağılımı:

I- Karın sağ duvarında: Evre 0: %50, Evre I: %41,67, Evre II: %0, Evre III: %0 Evre IV: %8,33 olarak tespit edildi.

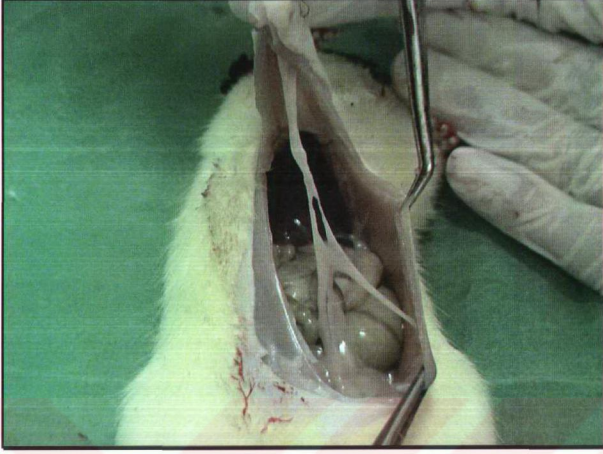
II- Karın sol duvarında: Evre 0: %58,33, Evre I: %25, Evre II: %0, Evre III: %8,33 Evre IV: %16,67 olarak tespit edildi (Tablo 6, Grafik 5, Resim 8).

Tablo 6. Steroid grubu adezyon evrelemesi.

Rat No	Evreleme	
	Sağ	Sol
1	0	0
2	1	1
3	1	1
4	1	2
5	0	0
6	0	0
7	1	0
8	0	0
9	4	4
10	0	0
11	1	1
12	0	0
X	0,75	0,75
SD	1,13	1,21



Grafik 5. Steroid grubu adezyon evresi



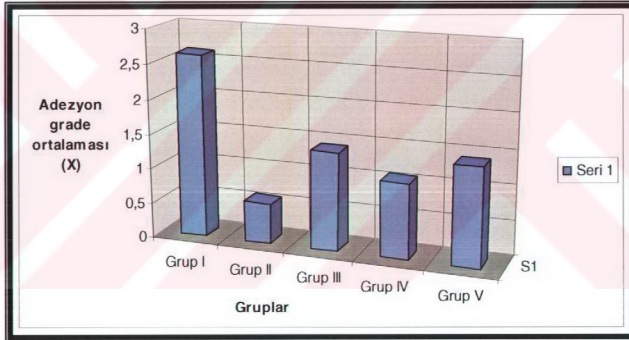
Resim 8: Grade 3 intraabdominal adezyon (steroid)

Elde edilen bu verilere göre kontrol grubunun karın sağ duvarı ve sol duvarı adezyonlarının evresinin aritmetik ortalaması diğer gruplara göre yüksek bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Tüm grupların adezyon evrelemesi tablo 7 ve grafik 6'da özetlendi. Chitin grubunun adezyon evresi diğer çalışma gruplarından anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer alışma gruplarının kendi aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7. Adezyon gradelerinin gruplara göre dağılımı

Rat No	Evreleme				
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
1	4	0	0	1	0
2	3	0	2	4	4
3	0	0	1	1	1
4	3	0	4	1	2
5	4	1	2	2	0
6	3	1	0	1	0
7	4	1	1	1	1
8	1	1	0	1	0
9	2	0	4	0	4
10	3	2	2	0	3
11	2	0	1	0	1
12		1	0	1	1
X	2,63	0,58	1,41	1,08	1,41
SD	1,22	0,66	1,44	1,08	1,50



Grafik 6. Grupların adezyon evreleri

4.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

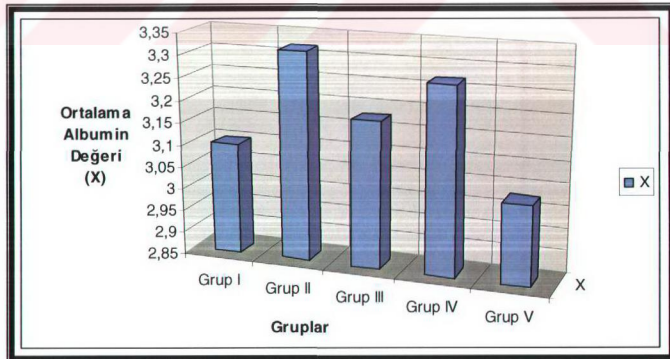
4.2.1 Serum Albumin Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Kontrol grubunun ortalama albumin değeri $3,10 \pm 0,41$ gr/dl, chitin grubunun albumin değeri ortalama $3,32 \pm 0,32$ gr/dl, Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubunun albumin değeri ortalama $3,18 \pm 0,43$ gr/dl, Na Hyaluronat jel grubunun

albumin değeri ortalama $3,27 \pm 0,39$ gr/dl, steroid grubunun albumin değeri ortalama $3,03 \pm 0,39$ gr/dl olarak bulundu. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$), (Tablo 8, Grafik 7).

Tablo 8. Grupların albumin değerleri

Rat no	Grup I albumin(n:11)	Grup II albumin(n:12)	Grup III albumin(n:12)	Grup IV albumin(n:12)	Grup V albumin(n:12)
1	3.4	3.6	3.6	3.5	3.1
2	3.0	3.5	3.7	3.8	2.7
3	2.7	3.7	3.1	3.9	3.1
4	3.4	3.6	3.0	3.2	2.6
5	2.5	3.7	3.4	2.9	2.5
6	2.7	3.2	2.6	2.6	3.6
7	3.9	3.0	2.3	3.3	2.8
8	3.0	2.9	3.0	3.4	3.5
9	3.1	2.8	3.8	2.8	3.5
10	3.5	3.4	3.3	3.0	2.6
11	3.0	3.5	3.2	3.4	3.4
12		3	3.2	3.5	3
X	3,10	3,32	3,18	3,27	3,03
SD	0.41	0.32	0.43	0.39	0.39



Grafik 7. Grupların albumin değerleri

4.2.2 Karaciğer Enzim Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Kontrol grubunun; AST değeri ortalama 287,00±49,51U/L, ALT değeri 43 ortalama 53,36±8,40U/L idi.

Chitin grubunun; AST değeri ortalama 259,33±40,11U/L, ALT değeri ortalama 47,33±3,96 U/L idi.

Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubunun; AST değeri ortalama 253,08±62,57 U/L, ALT değeri ortalama 50,00±9,50 U/L idi.

Na Hyaluronat jel grubunun; AST değeri ortalama 301,08±99,58U/L, ALT değeri ortalama 58,91±8,39 U/L idi.

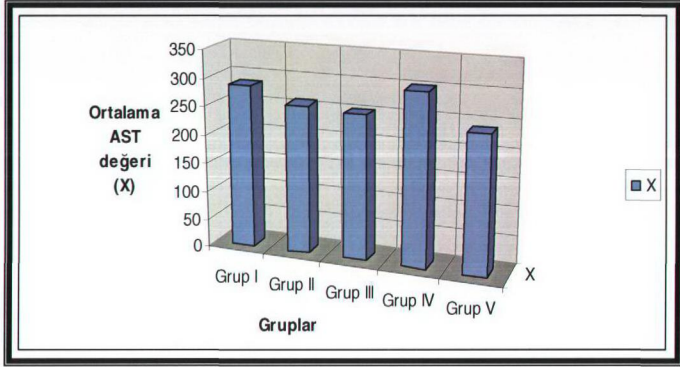
Steroid grubunun; AST değeri ortalama 240,50±56,82 U/L, ALT değeri ortalama 54,00±5,76 U/L idi.

Tüm gruplar arasında ve grupların kendi aralarında GGT değerleri 0,9 U/L altında ölçüldüğü için istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Tüm grupların AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$), (Tablo 9-10, Grafik 8-9).

Tablo 9. Grupların AST değerleri

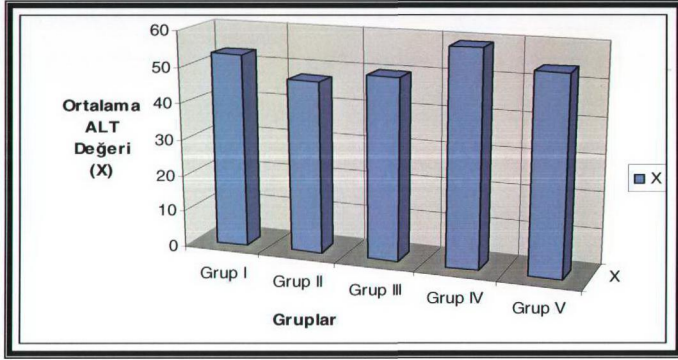
Rat no	Grup I AST (n:11)	Grup II AST (n:12)	Grup III AST (n:12)	Grup IV AST (n:12)	Grup V AST (n:12)
1	297.00	301.00	186.00	400.00	163.00
2	233.00	247.00	220.00	526.00	199.00
3	414.00	269.00	188.00	293.00	155.00
4	297.00	231.00	220.00	292.00	295.00
5	266.00	320.00	244.00	300.00	256.00
6	233.00	310.00	300.00	300.00	200.00
7	258.00	200.00	320.00	238.00	300.00
8	300.00	211.00	333.00	410.00	320.00
9	310.00	233.00	346.00	200.00	240.00
10	280.00	250.00	180.00	184.00	238.00
11	269.00	300.00	200.00	230.00	310.00
12		240.00	300.00	240.00	210.00
X	287,00	259,33	253,08	301,08	240,50
SD	49.51	40.11	62.57	99.58	56.82



Grafik 8. Grupların AST değerleri

Tablo 10. Gurupların ALT değerleri

Rat no	Grup I ALT(n:11)	Grup II ALT (n:12)	Grup III ALT(n:12)	Grup IV ALT (n:12)	Grup V ALT (n:12)
1	50.00	54.00	53.00	49.00	58.00
2	69.00	56.00	60.00	48.00	63.00
3	63.00	48.00	32.00	47.00	55.00
4	49.00	46.00	50.00	50.00	50.00
5	60.00	44.00	36.00	65.00	47.00
6	46.00	48.00	38.00	67.00	56.00
7	61.00	48.00	59.00	64.00	47.00
8	51.00	44.00	56.00	67.00	44.00
9	48.00	46.00	50.00	66.00	56.00
10	43.00	45.00	58.00	68.00	57.00
11	47.00	46.00	56.00	60.00	60.00
12		43.00	52.00	56.00	55.00
X	53,36	47,33	50,00	58,91	54,00
SD	8.40	3.96	9.50	8.39	5.70



Grafik 9. Grupların ALT değerleri

4.2.3 Üre- kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Kontrol grubunun; üre değeri ortalama $38,81 \pm 20,32$ U/L, kreatinin değeri ortalama değeri $0,60 \pm 0,17$ U/L idi.

Chitin grubunun; üre değeri ortalama $35,91 \pm 4,10$ U/L, kreatinin değeri ortalama $0,51 \pm 0,11$ U/L idi.

Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubunun; üre değeri ortalama $37,91 \pm 5,63$ U/L, Kr değeri ortalama $0,50 \pm 0,13$ U/L idi.

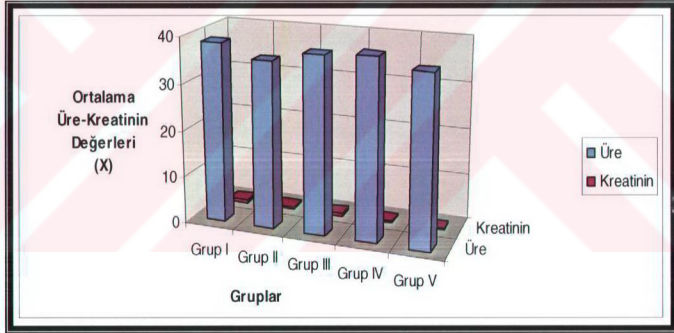
Na Hyaluronat jel grubunun; üre değeri ortalama $38,66 \pm 5,03$ U/L, kreatinin değeri ortalama $0,55 \pm 0,13$ U/L idi.

Steroid grubunun; üre değeri ortalama $36,41 \pm 2,99$ U/L, kreatinin değeri ortalama $0,45 \pm 0,17$ U/L idi.

Tüm gruplar arasında üre ve kreatinin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu ($p > 0,05$) (Tablo 11, Grafik 10).

Tablo 11. Böbrek fonksiyon testlerinin (üre-kreatinin) gruplara göre dağılımı

Rat no	Grup I (n:11)		Grup II (n:12)		Grup III (n:12)		Grup IV (n:12)		Grup V (n:12)	
	ÜRE	KR	ÜRE	KR	ÜRE	KR	ÜRE	KR	ÜRE	KR
1	34	0.7	37	0.5	35	0.4	40	0.5	33	0.5
2	95	0.9	39	0.6	50	0.5	33	0.6	36	0.3
3	11	0.3	32	0.5	40	0.5	42	0.5	35	0.4
4	34	0.7	39	0.6	42	0.6	41	0.7	40	0.2
5	38	0.5	40	0.4	34	0.8	39	0.3	42	0.7
6	34	0.4	33	0.5	36	0.4	35	0.5	36	0.6
7	36	0.6	34	0.6	35	0.3	36	0.6	32	0.4
8	30	0.6	40	0.4	37	0.6	38	0.5	37	0.8
9	40	0.5	30	0.8	29	0.5	40	0.8	38	0.4
10	42	0.6	29	0.4	40	0.5	30	0.4	36	0.5
11	33	0.8	38	0.4	33	0.4	50	0.5	33	0.3
12			40	0.5	44	0.6	40	0.7	39	0.4
X	38,82	0,60	35,92	0,52	37,92	0,51	38,67	0,55	36,42	0,46
SD	20,32	0,17	4,10	0,12	5,63	0,13	5,03	0,14	3,00	0,17



Grafik 10. Gruplara göre Üre - Kreatinin değerlerinin dağılımı

4.3 HEMATOLOJİK DEĞERLENDİRME

4.3.1 Hemoglobin Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Kontrol grubunun Hb değeri 13-14,4 gr/dl arasında değişiyordu, ortalama değer 13,43±0,50gr/dl idi.

Chitin grubunun Hb değeri 13-14,7 gr/dl arasında değişiyordu, ortalama değer 14,07±0,47gr/dl idi.

Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubunun Hb değeri 13-14,8 gr/dl arasında değişiyordu, ortalama değer 13,99±0,62gr/dl idi.

Na Hyaluronat jel grubunun Hb değeri 13-14,4 gr/dl arasında değişiyordu, ortalama değer 13,73±0,52gr/dl idi.

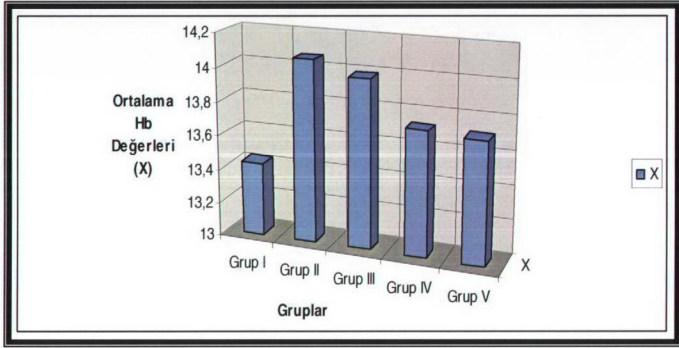
Steroid grubunun Hb değeri 13-14,5 gr/dl arasında değişiyordu, ortalama değer 13,71±0,60gr/dl idi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi. (p>0,05)

Ancak en yüksek Hb ortalaması chitin grubuna aitti (Tablo 12, Grafik 11).

Tablo 12. Gruplara göre hemogloblin değerleri dağılımı

Rat no	Grup I Hb (n:11)	Grup II Hb (n:12)	Grup III Hb (n:12)	Grup IV Hb (n:12)	Grup V Hb (n:12)
1	13.60	14.00	13.30	14.00	13.60
2	14.00	14.40	13.00	13.00	14.00
3	14.40	13.80	14.00	13.40	14.40
4	13.00	14.70	14.00	14.40	13.00
5	13.00	14.00	14.40	14.00	13.00
6	13.30	14.00	14.00	14.40	14.30
7	13.00	14.60	13.00	14.00	14.30
8	13.50	14.40	14.80	14.00	13.50
9	13.00	13.60	14.60	14.00	13.00
10	14.00	14.00	14.80	13.60	14.00
11	13.00	14.40	14.00	13.00	14.50
12		13.00	14.00	13.00	13.00
X	13,43	14,07	13,99	13,73	13,71
SD	0.50	0.47	0.62	0.52	0.60



Grafik 11. Grupların göre hemoglobin değerleri dağılımı

4.4 MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

Örnekler %10'luk formalinle fixe edildi. Uygun parçalar alındı, bunlar rutin takip işlemleri sonrası 5µ kalınlığında kesilerek hematoksilen eozin ile boyandı. Işık mikroskobu ile değerlendirildi. Tüm preparatlarda bağ dokusu artışı, muskuler atrofi, iltihap, nekroz ve damar proliferasyonu dereceleri belirlendi. İnceleme sonucu bahsedilen beş grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Buna dayanarak yara iyileşmesini bahsedilen ürünlerin etkilemediği kanaatine varıldı (Tablo 12).

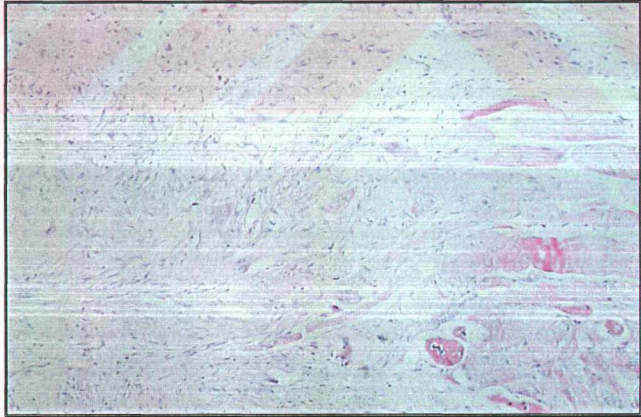
Karaciğerde yapılan incelemelerde hidropik dejenerasyon, nekroz, nükleer pleomorfizm, iltihabi infiltrasyon ve konjesyon bulguları gruplar arasında benzer bulundu. Bu verilere göre ürünlerin hepatotoksik olmadığı kanaatine varıldı (Tablo 13).

Tablo 12. Karın duvarı mikroskopik değişiklikleri

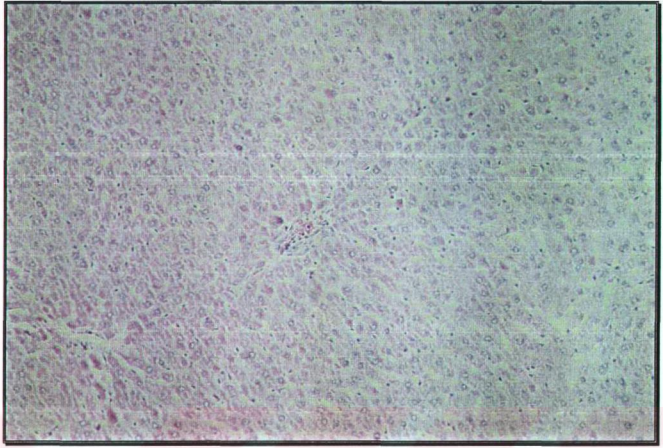
Karın duvarı Değişiklikleri	Gruplar				
	Grup I	Grup II	GrupIII	Grup IV	Grup V
Bağdoku artışı	3	2	3	3	3
Musküler atrofi	2	1	2	2	2
İltihabi Hücre İnfiltrasyon	2	1	1	3	2
Eozinofili	0	0	0	0	0
Nekroz	0	0	0	1	1
Damar proliferasyonu	2	2	2	2	2

Tablo 13.Karaciğer dokusu mikroskopik değişiklikleri

Karaciğer değişiklikleri	Gruplar				
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
Hidropik değişiklik	0	0	0	0	0
Nekroz	0	0	0	0	0
Nükleer Pleomorfizm	0	0	0	0	0
İltihabi Hücre İnfiltrasyon	1	1	1	1	1
Konjesyon	1	1	2	2	1



Resim 9. Karın duvarında bağ dokusu artışı (Grup I).



Resim 10. Normal Kc dokusu (Grup II)

5. TARTIŞMA

Postoperatif dönemde oluşan intraabdominal adezyonlar, sebep oldukları yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahide ileusların, jinekolojik-obstetrik kliniklerinde infertilitenin en önemli nedenleri arasındadır (1). Herhangi bir nedenle abdominal operasyon geçirmiş bireylerin yaklaşık %3-8'i hayatının bir döneminde brid ileus nedeniyle opere edilmektedir (2). Çeşitli klinik çalışmalarda ileus nedenleri arasında postoperatif periton adezyonların ilk sırayı aldıkları belirtilmektedir (1,3). Klinik ve deneysel çalışmalar sonucu ileusların en sık sebepleri postoperatif peritoneal adezyonlardır.

Günümüzde adezyonlarla ilgili çalışmaların iki amaca yönelik olduğunu görüyoruz. Bunlardan birincisi adezyonun oluşum mekanizması, ikincisi ise adezyonun oluşumunun önlenmesi. Her iki alanda da yeterince başarılı olduğunu söylemek pek mümkün gibi gözükmemektedir.

Postoperatif adezyonların sıklığı ve önemi relaparatomilerin artmasından sonra daha iyi anlaşılmıştır. Relaparatomilerde adezyonlar karına girişi güçleştirmekte, kontrolü zor kanamaya neden olmakta, anatomik yapıların bozulmasına ve sonuç olarak ameliyat süresinin uzamasına neden olmaktadır. Tüm bunlara bağlı olarak mortalite ve morbidite artmaktadır (24-26).

Adezyon oluşumu mekanizmasına yönelik çalışmalar intraabdominal adezyonların gelişiminde; peritoneal yüzeylerde oluşan hasarlar, iskemik bölgeler, intestinal fistüller, infeksiyon ve yabancı maddeler (sütür, pudra, gibi) önemli rol oynadığını ortaya koymuştur.

Özer ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada iskemik alanların adezyon gelişiminde önemli bir yeri olduğunu ve bu iskemiye ortadan kaldırmaya yönelik

olarak adezyon geliştiğini ve bu adezyonunların bir greft gibi davrandığını ileri sürmüşlerdir (11).

Çeşitli dış ve iç etkenler sonucu peritonda inflamatuvar cevap gelişir. O bölgede ödem, hiperemi, vazoaktif maddeler ve sitokin salınımı sonucu intraperitoneal alana proteinden zengin sıvı birikimi olur. Periton içinde biriken bu koagulum sonucu yapışıklıklar oluşmaya başlar. İlk günlerden itibaren ortama biriken fibroblastların salgıladıkları kollajen sonucu adezyonların matürasyonu sağlanır. İlk yedi günde adezyon en üst düzeye ulaşır. Yedi günden sonra fibrinolitik aktivite baskın hale gelir.

Ameliyat sonrası yapışıklık patogenezinin anlaşılması önleyici tedbirler alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Ancak bu konuda elde edilen bilgiler henüz istenen düzeyde değildir. Ancak şu temel sonuca ulaşılmıştır: adezyon gelişiminden iskemi ve inflamasyon en önemli rolü oynamaktadır.

Günümüzde halen ideal bir antiadeziv ajan bulunmamıştır. Ancak bu ürünlerin 4 ana başlık altında toplamak mümkündür:

1. Fibrin depolanmasının önlenmesi: Fibrin ağının oluşumunun engellenmesi amacıyla heparin, dekstran, dikumarol, sodyum sitrat gibi antikuagulanlar kullanılmış adezyon oluşumunda çeşitli derecede başarılar elde edilmiştir. Ancak bu ürünlerin kanamayı artırdığı görülmüştür (2,18,19). Biz çalışmamızda bu tür bir ajan kullanmadık.

2. Fibrin depolarının uzaklaştırılması: Fibrinolizi artırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar ve mekanik yöntemler denenmiştir. Serum fizyolojikle lavaj uygulaması ve tripsin, pepsin gibi proteinazların istenilen düzeyde etkili olmadıkları

görülmüştür (2,15,20). Bu çalışmada antiadeziv amaçla bu yöntem de kullanılmamıştır.

3. Visseral yüzeylerin mekanik olarak ayrılması: Serozal yüzeylerin fiziksel temasını engellemek amacıyla gümüş folya, ipek, silikon, omentum, zeytin yağı, sıvı parafin ve amniyotik sıvı gibi adezyon bariyerlerinin kullanımı denenmiş olsa da yapışıklıkların engellenmesi konusunda yeterli sonuçlar elde edilememiştir (2,8,21). Bu çalışmada kullanılan ajanlardan üçü adezyon bariyeridir. Bunlardan ikisi Hyaluronik asit derivesi olan Na Hyaluronat jel ve karboksimetilsellülöz ile sertleştirilmiş ve film tabakası halini almış olan seprafilm® dir. Bu iki ajan da postoperatif adezyon gelişimini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır. Her iki ajanın etkileri birbirine yakın bulunmuştur.

Adezyon bariyeri olarak kullanılan diğer bir ajan chitindir. Bu çalışmadaki ajanlar içinde en etkin antiadeziv etkiyi chitin göstermiştir.

4. Fibroplazinin engellenmesi: Fibroproliferatif inflamatuvar yanıtın engellemek amacıyla; Steroid, antiinflamatuvar ajanlar, sitotoksik ajanlar ve antihistaminiklerin kullanımı denenmiştir (12). Bu çalışmada kullanılan metil prednizolonun fibroplaziyi önleyici etkisinden yararlanılmıştır. Bu madde diğer ajanlardan farklı olarak sistemik yolla kullanılmakta ve etkisini bu yolla göstermektedir. Metilprednizolonun antiadeziv etkisi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu, na hyaluronad jel ve na hyaluronad karboksimetilsellülöz ile benzer bulundu.

İntraabdominal adezyonların önlenmesi için etkin bir yöntem ve farmakolojik ajan henüz yoktur. Bu nedenle adezyon sayısı ve ciddiyetini azaltmada cerrahi yöntemlerin titizlikle uygulanması gerekmektedir. Eldivenlerdeki pudranın

uzaklaştırılması, batın içinde iyotlu solüsyonların ve gereksiz sütün materyallerin kullanılmaması, gaz pamuk, keten parçası veya kesilmiş kumaş parçaları gibi yabancı cisimlerden kaçınılması; granülatöz reaksiyonu azaltarak adezyonu azaltır. Doku iskemisinin en aza indirilmesi ve iskemik alanın omentum ile sarılması adezyonu azaltır. Peritoneal defektler açık bırakılmalıdır (2,21,23).

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucu intraperitoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli koruyucu yöntemler ve ajanlar kullanılmaya başlandı. Bu amaçla kullanılan ajanları kabaca sistemik ve lokal etkili ajanlar olarak ikiye ayırabiliriz.

Steroidler hücre membran stabilizasyonunu arttırdıkları, antienflamatuvar etkiyle vasküler permeabiliteyi düzenledikleri, fosfolipaz A₂'yi ve oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek polimorfonüveli lökosit hücrelerinin iskemik alana göçünü engellediği görülmüştür (21,22). Başarılı bir antiadeziv olmasına rağmen, yan etkileri ve özellikle yara iyileşmesini olumsuz etkilemesi nedeniyle steroidler bu amaçla çok sık kullanılmamaktadırlar.

Hyaluronik asid, bütün dokularda mevcut olup hücreler arası matriks'in temel komponentlerinden biridir ve organik bir üründür (41). Hyaluron'un çapraz bağlı türevleri geliştirildikten sonra kullanım alanları, endikasyonları gelişmiş ve elde edilen başarı alanları artmıştır. (42)

Seprafilm, Na-Hyaluronat ve Karboksimetilselüloz dan üretilmiş hylan derivativesidir. Geçici fiziksel bir bariyer görevi yaparak adezyonları engellemektedir. 28 günde vücuttan atılmaktadır (38). Synovisc, jel kıvamında bir hyaluron derivativesidir. Normal insan sinoviyal sıvısına benzer bir yapıdadır. Uygulandığı yüzeyi kaplar, korur ve adezyonları önler (30). Bu iki ürünün etkileri birbirlerine benzer bulundu ve kontrol grubuna göre adezyonu anlamlı olarak önlediği

belirlendi. Bu konuda önceki yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kullanım kolaylığı ve bilinen bir yan etkilerinin olmaması gibi avantajlara sahiptirler.

Chitin, abdominal girişim sonrası intraperitoneal adezyonlar azaltan koruyucu bir bariyerdir. Makromoleküler polisakkaritten üretilen insan vücut elemanlarına benzer yapıda antiadeziv bariyerdir (32). Hücre fonksiyonlarını aktive eder, travmatize dokunun rejenerasyonunu artırarak iyileşmeyi sağlar (33,34,37). Biyolojik bariyer olması, epitel rejenerasyonunu artırması, fibroblast gelişimini engellemesi, kanamayı azaltması antiadeziv etkisini ortaya çıkarır (37). Sayılan bu özellikleri nedeniyle bu ürün sadece lokal adezyon bariyeri etkisinin ötesine geçmektedir.

Biz bu deneysel çalışmada periton hasarına bağlı oluşan postoperatif adezyonların önlenmesinde sistemik ve lokal ajanların antiadeziv etkinliklerini ve yara iyileşmesi, hepatotoksitesisi ile nefrotoksitesisini araştırdık. Preoperatif ve operatif dönemde kullanılan bu ajanların adezyon üzerindeki etkilerini; makroskopik, mikroskopik, biyokimyasal ve hemotolojik olarak karşılaştırmalarını yaptık. Çalışmanın sonucunda peritonun travmatize olması mı, yoksa kaybının mı daha fazla adezyojenik olduğunu inceledik.

Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama %81,8 oranında adezyon tespit ettik. Weibel ve arkadaşlarının (43) geniş bir kadavra serisinde yaptıkları postmortem çalışmada adezyon sıklığını %67 olarak bulmuşlar. Bizim değerden düşük çıkmasının nedeni olarak 7. günden sonra aktif hale gelen fibrinolitik aktivitenin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Moreno ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmada (%89) bizim sonuca daha yakın bir sonuç elde etmişlerdir.

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında sağ ve sol batin duvarı adezyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p<0,05$). Kullanılan bütün antiadeziv ajanlar kontrol grubuna göre adezyon gelişimi anlamlı olarak düşürmüştür. Ancak antiadeziv ajanlar arasında yapılan karşılaştırmada chitin maddesinin diğer ajanlardan daha etkin olarak adezyonu önlediği belirlendi. Diğer ajanların etkileri birbirine benzer bulunmuştur. Gruplar içinde periton tahribatının tipinin adezyon gelişiminde anlamlı bir etkisinin olmadığını belirledik. Kontrol grubu baz alındığında periton laserasyonu ve eksizyonu yapılan alanlarda gelişen adezyon oranları benzer bulunmuştur. Sonuçta kullanılan antiadeziv maddeler postoperatif adezyonu azaltmaktadır. Etkinlik açısından chitin'in en etkili olduğunu belirledik.

Daha önce yapılan çeşitli deneysel çalışmalarda steroid, synovisc ve seprafilm'in adezyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (1,25). Burada elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Chitin ile ilgili bu konuda yapılmış herhangi bir klinik ve deneysel çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada chitin diğer tüm ajanlardan daha iyi sonuçlar vermiştir.

Kullanılan tüm ajanların yara iyileşmesini olumsuz etkilemediği, hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye neden olmadıkları hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerle ortaya konulmuştur.

Günümüzde primer cerrahi girişimlerde antiadeziv kullanımı pek yaygın değildir. Ancak sekonder cerrahi girişimlerden sonra adezyon riskinin yüksek olduğu vakalarda bu ajanlardan birisi veya birkaçı kullanılabilir.

Çalışma sonuçlarımıza dayanarak chitin (Suprofilm®) maddesinin kullanım kolaylığı, hiçbir yan etkisinin olmaması ve etkinliği gözönüne alınarak iyibir antiadeziv ajan olabileceği kanaatindeyiz.



6. SONUÇ

Ratlarda abdominal cerrahi sonrası antiadeziv maddelerin etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla yaptığımız deneysel çalışmada her grubda 12 rat olmak üzere 5 farklı grup oluşturuldu. Bütün ratlara ketamin anestezisi altında klasik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. 1. grup kontrol grubu olarak belirlendi. 2. gruba laparotomi sonrası chitin, 3. gruba Na Hyaluronat karboksimetilsellüloz 4. gruba Na Hyaluronat jel intraperitoneal olarak ve 5. gruba steroid intramusküler olarak uygulandı. Bütün ratlar postop 11. günde sakrifiye edildi. Relaparotomi sonrası grublardaki makroskopik, mikroskopik ve labarotuvuar bulguları karşılaştırıldı.

Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama %81,8 oranında adezyon tespit ettik. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında sağ ve sol batin duvarı adezyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p<0,05$). Gruplar içinde periton tahribatının tipinin adezyon gelişiminde çok anlamlı fark olmadığını gördük. Sonuçta kullanılan antiadeziv maddeler postoperatif adezyonu azaltmaktadır. Etkinlik açısından chitin'in en etkili olduğunu gördük.

Sonuç olarak kullandığımız tüm maddeler postoperatif adezyon gelişimini azaltmaktadır. Yeni bir ürün olarak chitin'in yan etkisinin olmaması ve etkinliğinin daha fazla olması nedeniyle iyi bir alternatif oluşturabileceği kanaatine varıldı. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde farklı antiadeziv maddelerin etkilerinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metodlar: Çalışmaya 60 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat alındı. Ratlar 12'şerli 5 gruba ayrıldılar. Bütün ratlar Ketamine HCL ile uyutulduktan sonra 4 cm'lik orta hat kesisi ile karına girildi. Karın duvarında, sağ tarafta 2cm uzunluğunda 10 adet peritoneal kesi yapıldı, sol tarafta 2X2 cm² genişliğinde periton tabakası eksize edildi, batın 3/0 ipekle kontinu olarak kapatıldı. Grup I: herhangi bir işlem yapılmadı, Grup II: kesi alanlarına 3X2 cm² boyutta chitin tabakası (Suprofilm®) konuldu, Grup III: kesi alanlarına 3X2 cm² boyutta Na-Hyaluronat / Carboxymethylcellulose (Seprafilm®) konuldu, Grup IV: batın içine % 25 oranında sulandırılmış 2 cc Na-Hyaluronat jel döküldü, Grup V: 15mg/kg dozunda metilprednizolon i.m. olarak verildi. Çalışmanın 11. günü ratlar sakrifiye edilerek 5'er cc kan alındı. Batın açılarak adezyonlar Granat Skoruna göre skorlandı. Kan örneklerinden Hb, AST, BUN ve Albumin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Adezyon sıklığı Grup I'de sağda %82, solda % 91, Grup II'de sağda %8.3, solda %25, Grup III'te, sağda %17, solda %33, Grup IV'te sağda %50, solda %58, Grup V'te sağda %50, solda %42 olarak bulundu. Adezyon evresi gruplarda; Grup I: 2.63±1.22, Grup II: 0.58±0.66, Grup III: 1.08±1.08, Grup IV: 1.41±1.44, Grup V: 1.41±1.50 olarak belirlendi. Adezyon evresi tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu, p<0.05. Ayrıca Chitin grubunun evresi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu, p<0.05. biokimyasal, hematolojik parametreler ve mikroskopik bulgular tüm gruplarda benzer bulundu, P>0.05.

Sonuç: Chitin Ratlarda postoperatif peritoneal adezyon sıklığını ve evresini anlamlı olarak düşürmektedir. Bu yönüyle lokal ve sistemik antiadezivlerden daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır.



8. SUMMARY

Aim: The purpose of this study is to compare the effects of different anti-adhesion Materials in Preventing Postsurgical peritoneal adhesion.

Material and Methods: 60 rats from Wistar Albino spiece that weights 250-300 g and about 10-11 ages are used in the study. They were separated into 5 groups. The rats were operated after Kethamine HCL anesthesia. In all rats, a midline laparatomy was done, in a 4 cm length. To the right side of the abdominal wall, 2 cm along 10 parellel incision were applied. To the left side of it, a peritoneum layer was incised as 2x2 cm². The abdominal wall was sutured with 3/0 silk by continue method. Group I: Control group, Group II: 3X2 cm² in size Chitin layers (Suprofilm®) were placed on the incision areas. Group III: 3X2 cm² in size Na-Hyaluronat / Carboxymethylcellulose layers (Seprafilm®) were placed on the incision areas. Group IV: To the abdominal cavity, 25 % diluted 2 cc Na-Hyaluronat gel was poured, Group V: 15mg/kg metilprednizolon was injected as I.M. On the 11th day of Research, under Ketamine anesthesia, abdominal wall opened and the adhesions were scored according to Granat Score. From all groups of rats, blood samples were taken. On the samples, Hb, AST, BUN and Albumin levels were studied.

Findings: The Adhesion frequency In Group I, was defined on the right abdominal wall as 82%, on the left as 91%, In Group II, on the right as 8.3%, on the left as 25%, In Group III, on the right as 17%, on the left as 33%, In Group IV, on the right as 50%, on the left as 58%, In Group V, on the right as 50%, on the left as 42%. The adhesion grade in groups was defined as; Group I: 2.63±1.22, Group II: 0.58±0.66, Group III: 1.08±1.08, Group IV: 1.41±1.44, Group V: 1.41±1.50. The adhesion

phase in all study groups was found meaningfully low compared to the control group as $p < 0.05$. Besides, the adhesion grade of Suprofilm® group was found meaningfully low compared to the other groups as $p < 0.05$. A meaningful difference was not observed among all of parameters in all groups as $P > 0.05$.

Conclusion: Suprofilm® lowers meaningfully the postoperative peritoneal adhesion frequency and adhesion grade on Rats. Referencing this, it has been understood that Suprofilm® is much more effective than local and systemic anti-adhesive methods.



9. KAYNAKLAR

1. Sahin M, Gürocak B, Tavlı S, et al. Effects of Different doses of steroid in the prevention of intra-abdominal adhesions. *International Journal of Surgical Investigation* Vol.3, pp. 301-306.
2. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstruction... In Zuidema G.D. Ed. *Surgery Of The Alimentary Tract: Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; Vol:375-415.*
3. Kağızman SH, Belviranlı M, Şahin M, et al. Mekanik intestinal obstrüksiyona bağlı opere edilmiş hastaların klinik analizi. *T.Klin.* 1997;17:203-209.
4. Guyton AC. *Circulatory Physiology. II. Dynamic and Control of the Body Fluids.* Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1975;2:1088-1156
5. Junqueira LC, Carneiro J, et al. *Temel Histoloji.* Barış Kitabevi 1993;4:79-111.
6. Parlak M, Müslümanoğlu M. *Barsak Tıkanmaları- İleus:Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y.* Editör. *Cerrahi Gastroenteroloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1997:283-92.
7. Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstructions. *Acta Chir. Scand* 1969;135:75-6.
8. Sannella NA. Early and late obstruction of the small bowel after abdominoperineal resection. *Am. J. Surg.* 1975;130:270-2.
9. Raf LE. Causes of small intestinal obstruction. A study covering the Stockholm area. *Acta Chir. Scand* 1969;135:67-72.
10. Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg.* 1978;187:189-93.
11. Özer Ş.B, Kaymak E, et al. Peritonun yaralanmaya karşı reaksiyonu ve periton içi yapışıklık problemi. *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi.* 1990;28:237-243

12. Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB, et al. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethazone, methylprednisone, promethazine and human fibrinolysin. *Arch. Surg.* 1975;110:429-32.
13. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopical study. *Br. J. Surg.* 1974;61:274-80.
14. Vural B, Cantürk NZ, Esen N. et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Human Reproduction.* 1999;14:49-54.
15. Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G. et al. Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions: An experimental study in rats. *Eur J. Surg.* 1996;162:181-5.
16. Davies JD, Neely J. The histopathology of peritoneal starch granulomas. *J. Pathol.* 1972;107:265-78.
17. Tavlı Ş, Karahan Ö, Tatkan Y. et al. Karın içi yapışıklık oluşmasında sütür materyallerinin etkisi.. *S.Ü.Tıp Fak. Dergisi.* 1996;1:83-8.
18. Jansen RP. Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985;153:363-71.
19. Dargenio R, Cimino C, Ragusa G. et al. Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally induced in the rat. *Acta Eur Fertil.* 1986;17:276-72.
20. Cohen BM, Heyman T, Mast T. Use of intraperitoneal solutions for preventing pelvic adhesions in the rat. *J. Reprod. Med.* 1983;28:649-53.
21. Christn D, Buchmann P. Peritoneal adhesions after laparotomy: Prophylactic Measures. *Hepato-Gastroenterol.* 1991;38:283-6.

22. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB. et al. Prevention of peritoneal adhesions in rats verapamil, hydrocortisone sodium succinate and phosphatidylcholine. *Eur. J. Surg.* 1992;158:33-35
23. Ellis H. Wound repair-reaction of the peritoneum to injury. *Ann r. Coll. Surg.* 1978;60:219-21.
24. Diamond MP, DeCherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation; application to reproduce pelvic surgery. *Microsurgery* 1987;8:101-107.
25. Michel MPJ, Reijnen MD, et. al. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertility and sterility* 2000;74:146-151.
26. Vural B, Zafer N, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Human Reproduction.* 1999;14:49-54.
27. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Ankara Hacettepe-Taş Kitapçılık.* 1998;2:2225-2296.
28. Shimmer BP, Parker KL. Adrenocortical steroids and their synthetic analogs. *USA; 9th ed, McGraw-Hill comp,* 1996;59:1459-85.
29. Lewis GP, Jusko WJ, Graves L. et al. Prednisone side-effects and serum protein levels. 1971;2:778-80.
30. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol* 1998;20:39-3.
31. Li Jieshou, Ankylosing Ileus, Huang Jiasi *Surgery, Edition 6;1074-1077.*
32. Le Grand EK, Rodgers KE, Girgis W, et al. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *J Invest Surg,* 1995;830:187-191.

33. Zhong Jianping, the Prevention of Ankylosing Ileus, Magazine of Clinic Surgery, 2000;8 (2):106-107
34. Takeech-H, Mucoadhesion of polmer-coated liposomes to rat intestine in vitro, Chem. -Pharm-Bull-Tokyo, 1994;42(9):1954-6.
35. Bolshakov IN. Use of liquid sorbents batased on chitosan for treament of diffuse forms peritonitis. Patol Figiol Eksp Ter, 1994;23:49-50.
36. Biagini G. Wound management with N-car boxy butyl chitosan. Biomaterials, 1991;12:28-31.
37. Muggarell. Antimicrobial properties of N-Carboxybutyl chitosan. Antimicroliol agents and chemotherapy, 1990;27:2019-2023.
38. Burns JW, Cox S, et al. Water insoluble derivatives of hyaluronic acid: United States Patent umber. 5, 017,229.1991
39. Beşe M. mikrobiyoloji alanında kullanılan deney hayvanlarında injeksiyon, inokülasyon ve kan alma yöntemleri. İ. yayınları; 1986; No:3423.
40. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, et al. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. Fertility and sterility. 1983;40:369-72.
41. Laurent TC, Laurent UB, et al. The structure and function of hyaluronan: An overwiev. İmunol Cell iol. 1996;74:1-7.
42. Adams ME, Lussier AJ, et al. A risk-benefit assessment of injections of hyluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. Drug Saf. 2000;23:115-130.
43. Weibel, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. Am J Surg. 1973;126:345-53.

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Adil Kartal'a, tezimin hazırlanmasında değerli yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Mustafa Şahin'e ve yetişmemde katkısı olan hocalarım Prof. Dr. Yüksel Tatkan, Prof. Dr. Şükrü Özer, Prof. Dr. Adnan Kaynak, Prof. Dr. Şakir Tavlı, Prof. Dr. Metin Belviranlı, Doç. Dr. Şakir Tekin, Doç. Dr. Serdar Yol, Doç. Dr. Faruk Aksoy, Doç. Dr. Celalettin Vatansev, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Erikoğlu, Op. Dr. Ahmet Tekin, ve Op. Dr. Tevfik Küçükkartallar'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün araştırma görevlisi arkadaşlarım, klinik çalışanlarımız ve cerrahi asistanlık kahrımı çeken eşime teşekkür ederim.

Dr. Murat Çakır