



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL UTERİN
HORN ADEZYON MODELİNDE DÜŞÜK MOLEKÜL
AĞIRLIKLİ HEPARİN İLE OKTREOTİD'İN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgüç ALTUN

KAYSERİ - 2011



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL UTERİN
HORN ADEZYON MODELİNDE DÜŞÜK MOLEKÜL
AĞIRLIKLİ HEPARİN İLE OKTREOTİD'İN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgüç ALTUN

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Mehmet TAYYAR

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, tecrübesiyle desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Mehmet TAYYAR'a, tezimin çeşitli aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Tuncay Özgün ve Prof. Dr. Figen Öztürk'e, uzun ve yorucu olan bu süreçte bilgi, deneyim, klinik tecrübelerini bizlerle paylaşan tüm değerli klinik hocalarıma, 5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

eğitim hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeden daima yanımda olan, varlıklarıyla zorlukların üstesinden gelmemde en önemli yardımcım olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgüç ALTUN

Temmuz 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ADEZYON OLUŞUMU VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER	5
2.2. ADEZYONDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER.....	11
2.3. ADEZYONLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER	13
3. MATERYAL METOD	24
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46
TEZ ONAY	59

KISALTMALAR

DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
GH	: Büyüme hormonu
MRI	: Manyetik rözenans görüntüleme
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
HA	: Hyaluronik asit
INF	: İnterferon
LTB-4	: Lökotrien B-4
LH	: Luteinizan hormon
PDGF	: Trombosit farklılaştırıcı büyüme faktörü
BT	: Bilgisayarlı tomografi
mRNA	: Mitokondriyal ribonükleik asit
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF	: Platelet derived büyüme faktörü
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PGE2	: Prostaglandin E2
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
AGF	: Anjiogenetik büyüme faktörü

TGF	: Transforming büyüme faktörü
UPA	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
TNF	: Tümör nekroze edici faktör
tPA	: Doku tipi plazminojen aktivatörü
rtPA	: Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü
PDS	: Polidioksanon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Adezyon şiddet skorlaması (Knightly Sınıflaması)	25
Tablo 2. Adezyon yaygınlık skorlaması (Linsky Sınıflaması).....	26
Tablo 3. Zuhlke mikroskopik adezyon sınıflaması	28
Tablo 4. Makroskopik adezyon skor değerleri	29
Tablo 5. Gruplardaki adezyon yaygınlık ve şiddet oranları	30
Tablo 6. Adezyon şiddetlerinin gruplar arası yorumlanması	31
Tablo 7. Adezyon yaygınlıklarının gruplar arası yorumlanması.....	32
Tablo 8. Total adezyon skorlarının gruplar arası yorumlanması.....	33
Tablo 9. Mikroskobik adezyon skor değerleri.....	36
Tablo 10. Mikroskobik adezyon oranlarının gruplar arası yorumlanması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Adezyon patogenezi	10
Şekil 2. Oktreotidin kimyasal formülü	19
Şekil 3. Gruplardaki ortalama adezyon şiddet skorları.....	30
Şekil 4. Gruplardaki ortalama adezyon yaygınlık skorları	32
Şekil 5. Gruplardaki total adezyon yaygınlık skorları	33
Şekil 6. Gruplardaki mikroskobik adezyon yaygınlık skorları	36

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Oktreotid grubundaki deneğin evre 0 görünümü	26
Resim 2. DMAH grubundaki deneğin evre 1 görünümü.....	27
Resim 3. Kontrol grubundaki deneğin evre 2 görünümü	27
Resim 4. Mikroskopik grade 1.....	35
Resim 5. Mikroskopik grade 2.....	35
Resim 6. Mikroskopik grade 3.....	35

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL
UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN İLE OKTREOTİDİN
KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) postoperatif yapışıklık gelişmesini önleyici etkinliği daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.Yine Growth hormon(GH) üzerinden etki ederek Insulin like growth faktör(IGF-1) inhibisyonuyla inflamatuvar hücrelerin maturasyon ve migrasyonunu inhibe eden oktreotid adezyon önleyici etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.Bu çalışmada adezyon gelişiminin farklı basamaklarına etki eden oktreotid ve DMAH’ın tek başlarına kullanıldıklarında ve kombine kullanım halinde ile adezyon oluşumunu önleyici etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve metod: Çalışmada ağırlığı 250-300 gram arasında değişen 40 adet Wistar-Albino tipi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak 10’ar sıçanlık grup halinde kontrol ve üç adet çalışma gruplarına ayrıldı. Steril şartlarda 3 cm uzunlukta orta hat insizyon ile laparotomi yapıldı.

Her iki uterin hornda antimezentrik yüzeye 8-10 adet unipolar koterle serozal iskemik hasar oluşturulup,antimezenterik yüzler 4/0 PDS sütürle karın ön duvarı peritonuna sütüre edilerek adezyon modeli oluşturuldu.

Grup 1 (n=10): **Kontrol grubu:** Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model oluşturulduktan sonra tedavi uygulanmaksızın karın katları usulüne uygun olarak kapatıldı.

Grup 2 (n=10): **DMAH grubu :** Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model uygulandıktan sonra karın katları kapatılıp 14 gün süreyle 50 U/kg DMAH intraperitoneal olarak verildi.

Grup 3 (n=10): **Oktreotid grubu:** Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model uygulandıktan sonra karın katları usulüne uygun kapatılıp 14 gün süreyle 10 mikrogram/kg intramusküler oktreotid uygulandı.

Grup 4 (n=10): **Kombine Grup:** Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model uygulandıktan sonra karın katları kapatılıp intramusküler 10 mikrogram/kg oktreotid ve intraperitoneal 50 U/kg DMAH 14 gün boyunca uygulandı.

14 gün sonra sıçanlar letal doz ketamin ile öldürülerek median insizyon ile laparotomi yapılarak adezyon gelişimi değerlendirildi. Bu amaçla adezyon şiddet ve yaygınlık skorlaması (Knightly ve Linsky sınıflaması) göz önüne alındı(Tablo 1,2). Daha sonra histopatolojik değerlendirme için Zuhlke'nin mikroskopik klasifikasyonu kullanıldı (Tablo 3) .

Bulgular: Makroskopik olarak adezyon şiddet ve yaygınlığı göz önüne alındığında çalışma gruplarında adezyon gelişimi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Mikroskopik adezyon skorlamasında ise çalışma gruplarında adezyon gelişimi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu($p<0.05$) ve gruplar arasında bakıldığında kombine olarak oktreotid ve DMAH kullanımı ile sadece DMAH ve oktreotid kullanımına göre adezyon skorunun daha düşük olduğu tespit edildi($p<0.05$).

Sonuç: Oktreotid ve DMAH postoperatif intraabdominal adezyonları önlemede aynı derecede etkindirler. Kombine kullanımın izole DMAH ve oktreotid kullanımına göre adezyon şiddetini engellemedeki etkinliği daha fazladır.Çalışma gruplarındaki adhezyon skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi.

Anahtar kelimeler : Oktreotid,heparin,peritoneal adezyon

COMPARISON OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN AND OKTREOTID IN AN EXPERIMENTAL RAT UTERINE ADHESION MODEL

ABSTRACT

Objective: Previous studies found that low molecular weight heparin (LMWH) reduces postoperative adhesion formation. Octreotide reduces inflammatory cells maturation and migration by inhibiting insulin like growth factor via growth hormone. Some studies showed that oktreotid also reduces postoperative adhesion formation. LMWH and oktreotid influence different stages of adhesion formation. The aim of this study was to investigate the effect of LMWH and octreotide on postoperative adhesion formation separately and in combination.

Material and Methods: The study included 40 Wistar Albino rats weighing between 250-300g. They were randomised three study and one control groups. A laparotomy was carried out through a 3 cm midline incision in sterile condition.

The antimesenteric surface of both uterine horns were traumatized in 8-10 spots with unipolar electrocautery to establish serosal ischemic injury. The uterine horn was then approximated to peritoneal sidewall with 4/0 PDS sutures.

Group 1 (n=10) **Control group:** No therapy was applied after surgery in this group and the incision was closed.

Group 2 (n=10) **LMWH group:** The animals of this group received 50U/kg LMWH intraperitoneally for 14 days after surgery.

Group 3 (n=10) **Octreotide group:** The animals of this group received 10 microgram/kg/day octreotide intramuscularly for 14 days after surgery.

Group 4 (n=10) **Combined group:** The rats of this group received both 10 microgram/kg/day octreotide intramuscularly and 50U/kg LMWH intraperitoneally for 14 days after surgery.

The animals were sacrificed by lethal dose ketamine 14 days after surgery and a midline laparotomy was carried out and abdominal cavity was inspected for the presence of adhesion. The classification of Knightly and Linsky was modified to grade the severity

and extent of adhesions (Table 1-2). The microscopic classification of Zuhlke was used for histopathological evaluation (Table 3).

Results: In macroscopic evaluation, adhesion scores of the study groups were significantly lower than those of the study group's ($p<0.05$). In microscopic evaluation, The adhesion development was significantly lower than those of the control group's ($p<0.05$) and combination of LMWH and octreotide causes lower adhesion scores than those of only LMWH or only octreotide group's ($p<0.05$).

Conclusion: Octreotide and LMWH are equally effective for prevention of adhesion formation. However, combination of these two agents is more effective for prevention of adhesion formation. The adhesion scores of the study groups were significantly lower than those of the control group's.

Keywords: Octreotide, heparin, peritoneal adhesion

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adezyon karın içi organların cerrahiye bağlı olarak ya da peritonit, endometriozis, kemoterapi, radyasyon ve kanser nedeni ile oluşan fibröz bantlarla, kendi aralarında ya da karın duvarına yapışmalarıdır. Gelişen anestezi ve cerrahi tekniklerin etkisiyle abdominal operasyonların rutin yapılır hale gelmesi, postoperatif intraabdominal adezyonların daha sık ortaya çıkmasına neden olmuştur. Başta infertilite ve intestinal obstrüksiyon olmak üzere birçok morbiditeye sebep olan intraabdominal adezyonların, nedenlerine ve önlenmesine yönelik çalışmalar birçok araştırmacı tarafından ele alınmış olup ve çalışmalar bu yönde hala devam etmektedir.

İntraabdominal adezyonların kadın hastalıkları açısından en önemli sonuçları infertilite (%15-20), kronik pelvik ağrı, dispareni ve ektopik gebeliktir(1,2). Abdominal operasyonlardan sonra, intraabdominal adezyon gelişme olasılığı %67-93 arasındadır(3-4). Jinekolojik ve pelvik operasyonlarda bu oran daha yüksektir İntraabdominal operasyon geçiren hastalarda barsak tıkanıklığı oranı %0,3-10,7 arasındadır. Batı ülkelerinde ileusun en sık nedeni postoperatif yapışıklıklardır(5-7). Ayrıca diğer adezyon komplikasyonları arasında reoperasyonlarda operasyon süresinde artma, kanama artışı, komşu organ yaralanması gibi etkileri de mevcuttur (1,6). Laparotomiler sonucu oluşan intraabdominal adezyonlar oluşturduğu ikincil problemlere ek olarak ciddi bir ekonomik yükede neden olur (8,9).

Batın içi girişimlerde uygun cerrahi teknik, minimal invaziv cerrahi, cerrahi sırasında dokulara az travma, aşırı kuruma ve ısınmayı önleme ve peritona mümkün olduğunca

az sütür koymak oluşabilecek adezyonları önlemede etkili olabilir. Uygun cerrahi tekniğin dışında intraabdominal girişimlerde oluşabilecek adezyonları önlemede son yıllarda farmakolojik ajanlar ve fizik bariyerler üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur(10).

Kullanılan ajanlar arasında pepsin, steroidler, heparin, aprotinin, dekstran, tripsin, povidon, nonsteroid antiinflamatuvarlar, streptokinaz, ürokinaz, vitamin E, kalsiyum kanal blokörleri, oktreotid, kolşisin, antihistaminikler, melatonin, fosfolipid, selüloz, jelatin, amnion mayi, sıvı parafin, gümüş ve altın tabakalar, silikon sayılabilir(11,12). Ancak tüm bu çalışmalara rağmen postoperatif intraabdominal adezyonları önlemede herkes tarafından kabul görmüş bir yöntem yoktur.

Adezyonların önlenmesi amacıyla çok uzun zamandan beri araştırmacılar travma sonucu meydana gelen hemoraji ve bunun koagüle olmasıyla başlayan adezyon kaskadının önlenmesi amacıyla gerek koagülasyonu önleyici heparin gibi ajanlar gerekse fibrinolitikler üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedirler(13,14).

DMAH,fraksiyone olmamış heparine göre daha spesifik etkilidir.Bu etkisini fraksiyone olmamış heparinin aksine Faktör Xa üzerinden yaptığı inhibisyonla gerçekleştirir.Buna bağlı daha düşük yan etki ve kanama profiline sahip oluşu için çalışmalarda sıklıkla tercih edilen farmakolojik bir üründür.DMAH'in birçok alt tipi bulunmakla birlikte,çalışmamızda da tercih ettiğimiz enoksaparin diğer alt tiplere göre daha etkin ve yan etki profili düşük olduğundan klinikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Oktreotid etkisini, IGF-1 üzerinden gösteren potent bir somatostatin analogudur.Somatostatin GH inhibitörü olmakla birlikte,oktreotid etkisini daha çok hormonal hücresel iletişimini sağlayan IGF-1 üzerinden göstermektedir.IGF-1 vücutta bir çok hücrede mevcut olan büyüme ve maturasyondan sorumlu hücre içi sinyali ileten proteindir(15).

Oktreotid özellikle inflamatuvar hücrelerin travma bölgesindeki konsantrasyonunu azaltıp migrasyonunda inhibe etmektedir.Bunun yanında inflamasyonu sağlayan çeşitli büyüme faktörünün konsantrasyonunda azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir(16).

Daha önce yapılan pek çok çalışmada postoperatif intraabdominal adezyonları önlemede DMAH'in etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak bu etkinliğin yeterli düzeyde olmayışı adezyon oluşumunun farklı basamaklarına etki eden ajanların çalışmalara

alınmasına neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı IGF-1 inhibisyonu sağlayan ve inflamatuvar hücreler üzerinden etki eden oktreotid ile DMAH'in tek başına veya birlikte kullanımı halinde adezyonu engelleme başarısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İntraabdominal adezyonlar en sık operasyon travmalarına ikincil olarak oluşurlar (17) ve başta infertilite olmak üzere atipik karın ağrıları,kronik pelvik ağrı,şiddeti değişken disparonia,intestinal obstruksiyon ve disfonksiyon gibi birçok klinik probleme sebep olurlar(18-20)

Abdominal veya pelvik cerrahiyi takiben hastaların yaklaşık olarak üçte biri ilk 10 yıl içerisinde adezyonların oluşturduğu komplikasyonlar sebebiyle hastaneye en az 2 kez yatırıldıkları tespit edilmiştir . Mevcut bu komplikasyonlar %20 oranında en sık ilk yıl içerisinde oluşmakta ve bu komplikasyonlarıda %4.5 oranında en sık intestinal obstruksiyonlar oluşturmaktadır.Batı ülkelerinde intestinal obstrüksiyonun en sık sebebi postoperatif intraabdominal adezyonlardır (20,21). Karın ameliyatlarından sonra %50-80 oranında adezyon oluşur ancak bunların sadece % 20-30' u klinik bulgu verir. Nitekim 1994 yılında postoperatif adezyonlar Amerika Birleşik Devletlerinde(A.B.D) 1.3 milyar dolarlık bir maliyete yol açmıştır (22). Yapılan bir çalışmada ABD'de adezyolizis nedeniyle 281.982 hasta hastaneye yatırıldığı gösterilmiştir (115.5/100.000 kişi). En sık yatırılan yaş grupları 26-50 ve 65 yaş üstüdür. Kadınlar erkeklerden 6 kat daha fazla oranda hastaneye kabul edilirken, beyaz ırkta oran biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaneye yatışların indirekt maliyetler hariç hastane ve cerrah maliyetleri 1.179.900.000 Amerikan Dolarıdır (22,23). Bu rakamlar intraabdominal adezyonların sebep olduğu morbiditelerin ekonomik maliyetini göstermek bakımından oldukça önemlidir. Ülkemizde adezyonların sebep olduğu

doğrudan ve dolaylı maliyetler açısından bir çalışmaya literatürde yaptığımız taramalarda rastlanmamıştır.

Yapılan jinekolojik operasyonlar arasında adezyon oluşumu en sık açık overyan cerrahi sonrası meydana gelmekte(%7.5)bunu sırasıyla uterin cerrahi ve tubal cerrahi prosedürleri takip etmektedir.Laparoskopik jinekolojik cerrahi prosedürler açık cerrahi prosedürlere oranla daha az adezyon oluşumu ile sonuçlanmaktadır.Yapılan bir çalışmada laparoskopik tubal ligasyonun açık cerrahi ile yapılan tubal ligasyona oranla daha az adezyon oluşturduğu ve hastaneye adezyon komplikasyonları nedeniyle yatışın daha az olduğu tespit edilmiştir(24).

Jinekolojik operasyonlar ve apendektomi postoperatif adezyonlara sebep olan cerrahi işlemler içinde en sık neden olarak gösterilirken bazı yazarlar kolorektal cerrahinin en sık sebep olduğunu bildirmektedir (25,26).Postoperatif adezyonlar operasyon süresinin uzaması ve bağırsak travması ile daha fazla artmaktadır(27,28).

Postoperatif intraabdominal adezyonlar en sık omentum, ince bağırsaklar,karın duvarı ve kadın üreme organlarında görülmelerine rağmen, obstrüksiyona sebep olan adezyonlar en sık ince bağırsaklarda ve özellikle ileumda görülürler (29,30).

Özellikle benign nedenlerle yapılan total abdominal histerektomi sonrası tekrar operasyon gerektiren ince bağırsak obstrüksiyon oranı artmaktadır.Yapılan iki çalışmada benign nedenlerle yapılan total abdominal histerektomi sonrası bu oran sırasıyla %1.36 ile 1.63 bulunmuştur.(7,31).

Adezyon tanısının konulmasında invaziv ve invaziv olmayan birçok görüntüleme yöntemi araştırılmıştır.Yapılan BT,MRI ve ultrasonografik tetkiklerin duyarlılığı çok düşük bulunmuştur,en yüksek duyarlılığa ise laparoskopik yöntemler sahiptir(32,33).

2.1. ADEZYON OLUŞUMU VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısını ve iyileşmesini anlamak gerekir. İntauterin hayatın 4. haftasında, sölom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı meydana getirecektir, böylece göğüs ve karın boşluğu meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton adı verilir. Periton vücudun en

büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar (34).

Peritonun yüzeyini mezotel hücreler kaplar. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya interselüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada kollajen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar (35,36). Periton boşluğunda, normal dansitesi 1010'dan düşük, protein konsantrasyonu 3 g/dl'nin altında, mm³'te hücre sayısı 3000'den az, transüda karakterinde yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Hücrelerin çoğunu deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir membran yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir.

Periton boşluğunun plevra ile bağlantısı vardır. Peritoneal sıvının dolaşımı, diyafragmanın alt yüzünde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Yirmi mikrondan daha büyük bakteriler ile partiküllü oluşumlar, diyafragmatik mezotelyumdaki orifisler ve lenfatik filtreler aracılığıyla temizlenmekte ve duktus torasikusa direne olmaktadır (37).

Adezyon oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi, peritonun çok ince bir yapıya sahip olması, diğeri ise uniform şekilde ve hızla epitelizeasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur (38,39). Hertzler, peritonda bir defekt olduğunda tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan başlayarak epitelize olmadığını ortaya koymuştur (40).

Adezyon oluşumunun patofizyolojisi geniş olarak araştırılmış ve bu sürecin kanama olgusundan bağımsız olarak doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak fibrin jel matriks ile başlatıldığını anlaşılmıştır (41). Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve

polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek erimez ve fibrin jel matriksi oluşturur (42).

Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü serbestleştirilmesi ile adezyon oluşumunun başlangıç noktasıdır. Peritonun travma ve iskemiyeye cevabı oldukça hızlıdır.

Peritonda oluşan hasar dört saatte nötrofiller tarafından kaplanır. Tam iyileşme ise yaklaşık bir haftada gerçekleşir (41,43,44). Nötrofillerin mezotelyuma dönüşen submezotelyal makrofaj veya fibroblastlardan mı yoksa yaralanma bölgesinin yakınındaki mezotelyal hücrelerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden zengin oldukları için periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrinolitik etkisiyle peritonitin engellenmesinde de rol oynar. Peritoneal hasar, inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olarak hasarlı mezotelyal ve mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminler damar geçirgenliğini artırarak intraabdominal bölgedeki sıvı alışverişini hızlandırır (45).

Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise intraabdominal bölgedeki fibrinojeni fibrine dönüştürerek bakteriyemiye engeller ya da geciktirir. Fibrin ayrıca peritoneal hasarlı alanları ve gastrointestinal yırtıkları omentum ve çevre organların yardımı ile kapatabilir. Fibrin sağlıklı intraabdominal ortamda plazmin gibi fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için birikintileri ve fibroblastlar bölgesel olarak çoğalır ve kalıcı adezyonlar meydana gelir . Fibrinolitik aktivitenin azalması ile adezyonların artması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir. Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, endotel epitel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bandlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu bant ve köprüler de adezyon oluşumunun aslını oluşturur (Şekil 1).

Milligan ve Raftery (46), ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası adezyon oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır. adezyon oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile

başlamıştır (47). Adezyonlar 1-3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde, adezyonların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü gün civarında fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast ve bununla birlikte kollejen mevcuttur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağdaki lökositlere göre predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollejen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu 5-10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar adezyonlar içinde sıraya dizilmişlerdir ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollejen fibriller, aralarında iğ şekilli halinde organize olmuştur. Sonuçta adezyon, fibröz band yapısını oluşturmuştur. Geniş ve iyi organize olmuş adezyonlar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür.

Peritoneal iyileşme derideki iyileşmeden farklı olarak gelişir. Deri reepitelizasyonu epitelyal hücrelerin periferden derideki yaranın merkezine doğru proliferasyonu ile oluşur. Bunun aksine periton mezotelyal hücre adalarından gelişen ve daha sonra hücre katmanlarına proliferen olan yeni mezotelyum ile aynı anda mezotelize olur. Sonuçta büyük deri yaraları küçük peritoneal yaralardan daha uzun sürede reepitelize olurlar. Bu süre paryetal periton için 5-6 gün,visseral periton tabakası için 5-8 gündür (45).

Adezyon oluşumunda önemli olan peritonu örten yüzeyel katmandır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri adezyon oluşumunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizmanın tetiğini çeker ve bununla birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda medyatör salınır; lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar (35,42).

Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ), kollajenaz, elastaz, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-E2 (PgE2) gibi çeşitli medyatörleri salar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde

yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler, sitokinler ve diğer makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal remezotelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (47-52).

Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda büyük önem taşır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Biraraya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matriksi ile kaplanırken adezyon oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir.

Adezyonların çözülmesinin patofizyolojisinde peritoneal fibrinolitik aktivitenin önemli bir rol oynadığı hipotezi öne sürülmüştür . Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), cerrahi sonrası adezyon formasyonuna karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörü aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatör, fibrin jel matriksini adezyon oluşumu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (43). Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse konnektif doku oluşumuna ve adezyon gelişimine yol açabilirler (43,45).

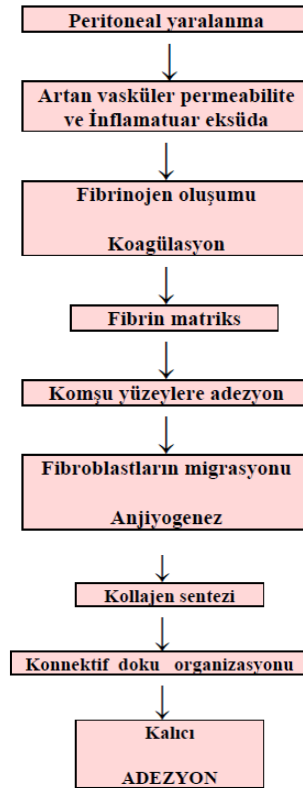
Travma ve inflamasyon alanlarında PAI'nin yükselmiş seviyeleri, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün(UPA) etkisini engeller. Sonuçta,doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matriksini ortadan kaldırma özelliği engellenmiş olacaktır (42,43).

Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır (35,41).

Adezyon oluşturmaya eğilim hastaya özgü bir durumdur. Beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler

adezyon oluşumunu etkilerler. Adezyonlardan korunmak için çeşitli metodlar araştırılmış, operasyon sonrası adezyon oluşumunu engellemek için çeşitli klinik tekniklerin ve ilaçların kullanımı ön plana çıkmıştır. Adezyonları engellemek için başlıca şu yaklaşımlar vardır; cerrahi tekniği iyileştirme, batın içi yapılara travmayı azaltma ve adezyon oluşumuna neden olabilecek madde kullanımını en aza indirmektir(4).

Cerrahi sonrası adezyonlar karşılıklı peritoneal yüzeylerin travmatize olmasıyla meydana gelir. Peritoneal travmayı en aza indiren ve yabancı maddeleri abdominal kaviteden uzaklaştıran yöntemler daha az adezyona neden olurlar. Dokuya nazik yaklaşım ve titiz hemostaz uygulanması adezyon oluşumunu engeller. Diğer etkili yöntemler ise, bağırsakların şiddetli travmaya uğramasını önleyecek işlemler, dokuları yıkayarak ıslak tutma, geniş cerrahi kesilerden ve gereksiz diseksiyonlardan kaçınma, serozal hasarlanmayı azaltan atravmatik sütür materyallerinin kullanımıdır (4,9,30).



Şekil 1. Adezyon patogenezi

2.2. ADEZYONDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

- a) **İskemi:** İskemik dokuların adezyon formasyonuna yol açtığı, ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir (54). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak adezyon oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Başta omentum olmak üzere çevre organların, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşıp fibrinöz adezyonlar geliştirdiğini ve birer vasküler greft gibi davranarak, yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölgeyi beslediğini mikroanjiyografik çalışmasında göstermiştir. İskemi oluştuktan sonra gelişen adezyonlar içinde, altıncı saatte yeni damarlanmalar belirlemekte, iskemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır (53-55).
- b) **Peritoneal fibrinolitik sistem;** Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde adezyon formasyonu olur. Nitekim, inflame peritonun plazminojen aktivatör inhibitörü içerdiği ve normal peritona göre önemli ölçüde daha az plazminojen aktivatörüne sahip olduğu gösterilmiştir (56-58).
- c) **Büyüme faktörleri:** Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, “Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)”, “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, IL-1 ve TNF vardır. IL-1 postoperatif adezyon oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir(51,52). TGF- β , en yoğun olarak trombositlerde bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (48,52). Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince adezyonları kalın adezyonlara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar. Prostaglandinler (özellikle PgE2), normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar (59,60).
- d) **Doku hasarı:** Cerrahi uygulama esnasında periton; termal, elektriksel, lazer, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu hasarlanmalar yüzeyel mezotelyal tabakanın kaybına neden olur. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır (41,43).

- e) **Peritoneal sütür:** Daha önce yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler peritoneal sütürlerin adezyon oluşumunu arttırdığını göstermiştir. Peritoneal defektlerin greftlenmesi ya da sütüre edilmesi, iskemi, devaskülarizasyon ve nekrozu artırmakta, bunun sonucu olarak azalmış fibrinolitik aktivite ile adezyonlar meydana gelmektedir. Sütür materyalleri çeşitli derecelerde yabancı cisim tipi inflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar. Poliflaman sütürler bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskopik porlar içerir ve infeksiyonlara neden olabilir.Periton u  -uca getirilmemelidir çünkü peritoneal yaklaştırma, iskemiye ve buna bağlı adezyon oluşumunu indükler. Mezotelyal hücrelerden tekrar periton gelişimi 48-72 saat içinde olur(61,62).
- f) **Yabancı materyaller:** Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal inflamasyona neden olurlar. Bu inflamatuvar yanıt yabancı cisim granülomları ile adezyon oluşumunu engeller. Bilinenin aksine, pudralı eldivenler operasyon öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerinin k  meleştirir ve daha yoğun doku reaksiyonuna neden olarak adezyon gelişimini kolaylaştırır. Adezyon   nlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumanın önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması gibi uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktaları teşkil eder (29,63). Ancak yapılan çalışmalar peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası gözönüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediğini göstermektedir (63,64).

2.3. ADEZYONLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

a. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Adezyon oluşumunun en aza indirilmesi için diğer önemli bir nokta cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve karın boşluğuna yabancı madde girişinden kaçınmaktır (64,65). Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az adezyon oluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopi kesileri adezyon oluşumunu azaltmışsa da kullanılan aletler bir cerrahin parmakları gibi intraabdominal travmaya neden olabilmektedir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, adezyon oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşlabilmektedir (66,67). Bir diğer konu da adezyonların ayrılması uygulamasıdır. Barsak tıkanıklığı yapan veya peritona girişi engelleyen adezyonda eksizyon uygulanır. Deneysel çalışmalarda, ayrılmış adezyonların yeniden oluşumu %90-100 arasındadır. Genel olarak tam tersi düşünülse de bu özellik nedeniyle bazı yayınlarda sadece tıkanıklığa neden olan adezyonların ayrılması uygun görülmektedir (68).

Laparoskopik cerrahi tiplerinde adezyon oranlarında değişik olmaktadır. Özellikle overlere lazer ile yapılan laparoskopik cerrahi sonrası ameliyat süresinin daha kısa olması ve hemostazın daha iyi sağlanması ve daha kısa pnömoperitoneuma bağlı olarak adezyon oranlarında daha düşük olduğu izlenmiştir(69)

Cerrahi tekniğin iyileştirilmesinde çok önemli bir aşama olan bu durum, uzun bir süredir bilinmesine rağmen İsveç'te yapılan bir araştırma, cerrahların hala %85' inin peritona dikiş koyduğunu göstermiştir (64). Gazlı bez, talk veya nişasta eldiven pudrası, emilmeyen dikişlerin adezyon oluşumunu arttırdığı eskiden beri bilinmektedir. Yapılan bir çalışma nişasta granülomasının, bu pudranın giyildiği eldiven kullanıldığı zaman % 5 oranında görüldüğünü göstermiştir.(70) Eldivenlerin yıkanması, pudranın kontaminasyonunu önlememektedir. Ellis(63), iki kez yıkanan eldivenlerdeki nişasta pudranın tamamen yok olmadığını göstermiştir.

b. Farmakolojik ajanlar

Farmakolojik ajanlar adezyon oluşumunda ve inflamatuvar sürecin çeşitli dönemlerinde kullanılabilirler. Bu ajanların kullanımından önce göz önüne alınması gereken bazı engeller ve zorluklar vardır. Öncelikle farmakolojik olarak adezyon alanına ulaşmak kolay ve başarılı olmayabilir, ilaçların sistemik dağılımından fayda görmeyebilirler.

Çünkü hasarlı ve iskemik peritoneal alanlar adezyon oluşumuna yatkın ancak yeterli kanlanmadan yoksundurlar. İkinci olarak, peritoneal membranın çok hızlı bir absorpsiyon mekanizması vardır, bu yüzden intraperitoneal yolla verilen maddenin etkinliğini ve yarılanma süresini azaltırlar(72-77).

b.1.Kortikosteroid ve antihistaminikler

Teorik olarak travma geçirmiş peritoneal bölgede vasküler geçirgenliği, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engeller ve inflamatuvar cevabı düşürür. Ayrıca fibrin ve kollajen birikimini engelleyerek adezyon oluşumunu azaltırlar. İntraperitoneal cerrahide glikokortikoidlerin klinik kullanımı farklı sonuçlar vermiştir. Kortikosteroidlerle istenilen oranda adezyonları önlemede başarılı olunamamıştır. Peritoneal cerrahinin sürekli kullanılan dozlardaki kortikosteroide verilen terapötik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun sebebi olarak gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda kullanımı ise, diğer organ sistemlerindeki etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Ancak, klinik çalışmalar özel bir yararı olmadığını göstermiştir. Üstelik immunsupresif ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri vardır(71,72).

b.2.Non-steroid antiinflamatuvarlar

Siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek araşidonik asit metabolizmasını değiştirirler. Bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandinler gibi son ürünlerin oluşumuna engel olurlar. Oksifenbutazonun perioperatif olarak hayvanlar üzerinde uygulandığında postoperatif adezyonları azalttığı görülmüştür (73). İbuprofenin, perioperatif dönemde sistemik uygulanması sonucu adezyon oluşumunda azalma olduğu saptanmıştır (74). Yine düşük doz aspirinin antiinflamatuvar özelliğinden yararlanılarak adezyon oluşumunu azalttığı gözlenmiştir(75).

Tayyar ve Başbuğ'un(76), ratlar üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise prostaglandin sentez inhibitörü piroksikam kullanılmış ve hidroksprolin sentezinin engellenmesi ile intraabdominal adezyonun azaldığı rapor edilmiştir.

Peritoneal yaralanma sonrası fibroblastların göçü için prostaglandinlerin yoğun etkisi olmaktadır.Özellikle PgE₂,bu inflamatuvar yolda önem teşkil etmektedir.Siklooksijenaz-2 (COX-2) bu prostaglandinlerin sentezlendiği ana yoldur(77).Bu nedenle izole COX-2

inhibisyonunun nimesulid gibi ajanlarla inhibisyonu adezyon oluşumunun azaltılmasında daha etkin olduğu izlenmiştir(78).

b.3. Fibrinolitik ajanlar

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açabilirler. Bununla birlikte deneysel hayvan modellerinde rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rtPA) lokal olarak kullanıldığında hemorajik komplikasyonlara yol açmadan adezyonları engellediği gösterilmiştir (79-81). Azalmış tPA aktivitesi, adezyon oluşumunda olası patolojik bir faktördür. Deneysel modellerde bu aktivitenin termal hasar, mekanik travma, iske mi ve inflamatuvar faktörlerin varlığında azaldığı gösterilmiştir. Klinik ve hayvan deneylerindeki kanıtlar, bütün bu yaklaşımların başarısının sınırlı olduğunu, yüksek oranda komplikasyon gelişme riskinin bulunduğunu ve tam olarak yararlı olmadığını göstermiştir.

Le Grand ve Rodgers(82) ,tavşan adezyon modelinde Tromboksan sentetaz inhibitörleri kullanarak(imidazol,ridogrel) Tromboksan A₂ düzeyinin azaltılmasına ikincil olarak adezyon oranlarında belirgin azalma tespit etmişlerdi.

Yine Rodgers ve Girgis(81),trombin inhibitörü kullanarak(rec-hirudin1) adezyon oranlarının azaldığını saptamışlardır.

b.4. E vitamini

Antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarına engel olabilmektedir (83). Yüksek doz E vitamini uygulanan sıçanlarda daha az intraperitoneal adezyon geliştiği, postoperatif peritoneal adezyon sıklık ve şiddetinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (83-85). Moleküler düzeyde incelendiğinde, E vitamininin hücre membranlarında yoğunlaştığı ve serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koyduğu, postoperatif peritoneal adezyon proflaksisinde bu özelliğinin rol oynadığı öne sürülmektedir (86). E vitamini serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı araş idonik asit metabolizmasında inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostaglandin sentezini önlemektedir. En potent trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu trombüs oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (84,86).

b.5. Kalsiyum antagonistleri

Adezyon önleyici etkisine ilişkin klinik ve deneysel çalışmalar, fazla olmamakla beraber bu yönde oldukça etkili olduğu vurgulanmaktadır (87). Holtz (88), kalsiyum antagonistleri ile kalsiyum bloke edildiğinden, peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienin sekresyonunu inhibe ederek, peritoneal adezyonun engellendiği belirtmektedir.

b.6. İnterferon

Antiviral, antitümoral, antiprotozoal ve antibakteriyel etkileri olan, sitokinlerin etki mekanizmasında rol oynayan, üç ayrı tip (α , β , γ) içeren multigen proteindir (89). İnterferon fibroblast ve kollajen sentezini inhibe ettiği, keloid ve hipertrofik skarlarda lezyonu küçülttüğüne dair çalışmalar mevcuttur (90,91). Adezyon oluşumunda kollajen yapımıyla birlikte olan inflamatuvar bir olgu olduğundan, kollajen yapımının engellenmesi ile adezyon gelişiminin önlenmesi arasında ilişki vardır. Nitekim, interferon postoperatif adezyon proflaksisinde denenmiş ve adezyonları azalttığı görülmüştür (92,93).

b.7. Disodyum kromoglikat

Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuvar cevap, stromal mast hücrelerinden salınan histamin ve vazoaaktif kininlerin etkisi ile peritoneal onarım gerçekleşmektedir. Bir mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat, mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler (94). Disodyum kromoglikatın kullanımı, intestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonu önleyerek adezyon oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir(95).

b.8. Doku plazminojen aktivatörü

Karın içi adezyon oluşumunun ilk basamağı fibrin birikimidir (96-97). Fibrin oluştuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. tPA lokal intraperitoneal uygulanmasıyla batın içi adezyon proflaksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı bildirilmektedir (96-98).

b.9. Progesteron

Adezyon formasyonu üzerine etkisi, deneysel hayvan modellerinde progesteronun adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Confino ve ark.(99), histerektomi uygulanan tavşanlarda progesteron uygulanmasının sadece minör adezyonları azaltmada etkili olduğunu, major cerrahi doku travmasını azaltmada etkili olmadığını göstermişlerdir.

b.10. Taurolin

Serum fizyolojik içine %1 veya %2'lik taurolin' in intraperitoneal uygulanması hayvan deneylerinde peritoneal adezyonları büyük oranda azalttığı gösterilmiştir. Taurolin bakteri hücre duvarı ile kimyasal bir etkileşime girerek etkili olur. Küçük bir molekül olan taurolidin aktif bileşikleri insan hücre membranı ve peritondan geçer. Etkinliği taurultam ve taurinamidin N- metilol gruplarına dayanır. Endotoksin lipopolisakkaritler ve eksotoksinlerin (polipeptid yapılı) taurolinin primer amino grupları ile özgün ve geri dönüşsüz şekilde yok edildiği karbon işaretli taurolidin ile gösterilmiştir (102,103).

b.11. Antikoagülanlar (Heparin)

Heparin sülfatlanmış glukuronik asit, glukozamin ve sülfirik asit içeren bir maddedir. Heparin fibrinoliz etkisi nedeni ile batın içindeki fibrin oluşumu sonucu oluşan adezyonları teorik olarak önleyebilir. Bu konuda 1950'li yıllardan itibaren yapılan çalışmalar olmasına rağmen herkes tarafından kabul gören bir çalışma yoktur. Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları, fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal adezyonları engeller. Fakat heparinin bu kullanımı hemorajiye ve gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilir. Yapılan bazı deneysel çalışmalar bu komplikasyonlara yol açmamak için düşük doz intraperitoneal heparin irrigasyonunun (2500-5000 IU/litre) adezyonları önlemede bir yararının olmadığını göstermiştir (104).Bunun aksini belirten yayınlarda mevcuttur.Ancak her iki durumda da heparinin adezyon önlemeye dair etkisine yönelik herhangi bir klinik uygulama bulunmamaktadır.

Fraksiyone olmayan heparine oranla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH),daha az kanama profili ve faktör Xa üzerinden etkiyle daha spesifik etkinlik göstererek koagülasyonu önlemektedir.Bu sayede adezyon patogenezinin erken safhalarında etkili olan koagülasyon gelişiminin engellenmesiyle adezyon oluşumunda sınırlandırılması

hedef olmuştur.Birçok DMAH türü bulunmakta ve bunlarla ilgili değişik sonuçlar içeren değişik çalışmalar yapılmıştır(13,14)

Tayyar ve Turan'ın (106),heparin ile birlikte amniotik membranın birlikte kullanımı ile adezyon oranının belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir.

Şahin ve Sağlam'ın (105), sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada karboksimetilsellüloz ve DMAH birlikte kullanılmış ve sinerjik etki ile adezyonları önlemede başarılı olabileceği gösterilmiştir.

b. 12. Sfingolipid ve galaktolipidler

Sfingolipid ve galaktolipid kullanımının da cerrahi sonrası adezyonu önlediği gösterilmiştir. Postoperatif barsak motilitesini arttıran ilaçların, hayvanlarda adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi,batın içi erken peristaltizm ile erken oluşacak fibröz adezyonların oluşumunun engellenmesi ile göstermiştir (107).

b. 13.Sildenafil

Nitrik oksit(NO),doku perfüzyon ve oksijenizasyonunu meydana getirdiği vazodilatasyon sayesinde arttırmaktadır(108).Peri ve postoperatif dönemde sildenafil kullanımı ile perfüzyonun artışı sağlanarak yapışıklıkların engellendiği gösterilmiştir.

Batukan ve Özgün'ün (109),yapmış oldukları çalışmada Sildenafil kullanılan sıçanlarda adezyon oluşumunun kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir.

b. 14.Antibiyotikler

Temel amaç,enfeksiyonu önleyerek bununla birlikte gelişebilecek inflamasyonu azaltmaktır.Bu amaçla ilk önce sefalosporinler,bunu takiben klamidyaya etkisi açısından tetrasiklinler kullanılmıştır.Ancak yapılan çalışmalar periton irrigasyon sıvılarına bu antibiyotiklerin eklenmesi ile adezyonu önleme açısından çok fazla etkinliğinin olmadığını göstermiştir(110).Son yıllarda yeni kuşak antibiyotiklerden linezolidin,çeşitli çalışmalarda adezyonu mitokondrial protein sentezini baskılayarak serbest oksijen radikali oluşumunu engelleyip postoperatif adezyon gelişimini önlediği belirtilmektedir(111).

b. 15.GnRH agonistleri

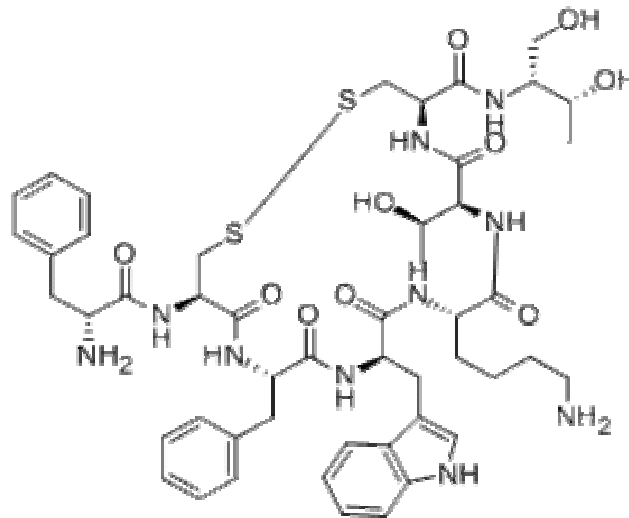
Hipoöstrojenizm sağlayarak östrojen bağımlı birçok büyüme faktörünün (TGF,IGF-1,EGF,PDGF,AGF,VEGF vb.) ve interlökinlerin (IL-1,IL-8) salınımını baskılayarak (112,113),birçok çalışmada preoperatif ve postoperatif kullanımı halinde adezyon oluşumunu belirgin olarak azaltıldığı gösterilmiştir(114). Wright ve Sharp-Timms(100), GnRh analoglarının adezyonları önlemede etkili olduklarını belirtmişlerdir. Grow ve ark.(101) GnRh analoglarıyla tedavi olmuş ve hipoöstrojenik farelerde postoperatif adezyonların daha az olduğunu ifade etmişlerdir . Yapılan çalışmalarda insanlarda hipoöstrojenik durumun adezyon oluşumunu azaltmadaki rolü belirsizliğini hala korumaktadır.

b. 16.Melatonin

Melatonin(N-asetil-5-metoksitriptamin),hipofizden salgılanan başta retina olmak üzere gastrointestinal sistem,lens ve overde reseptörler ihtiva eden bir hormondur.Serbest radikal oluşumunu azaltarak antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlik gösterir.Bu sayede hipoksik hipoteze bağlı olarak ortaya çıkan ve serbest radikal oluşumunun tetiklediği adezyon oluşumunu engellediği gösterilmiştir(115,116).

Özçelik ve Serin'in (117),ratlar üzerinde yaptığı çalışmada melatonin postoperatif 5 gün kullanılması halinde adezyon oluşumunu belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir.

b. 16.Oktreotid



Şekil 2:Oktreotidin kimyasal formülü

Oktreotid, sentetik bir somatostatin analogudur. Etkisini büyüme hormonunun hücresel düzeyde etkisine aracılık ettiği IGF-1'in (Somatomedin-C) inhibisyonu üzerinden gösterir. IGF-1 büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol almaktadır. IGF-1, IGF-2 ve insülin, IGF1 (IGF1R) ve insülin reseptörleri (IR) aracılığı ile etkilerini gösterirler. Reseptörlerin yapısal ve fonksiyonel benzerliklerinden dolayı birbirlerinin reseptörlerine de bağlanabilirler. Reseptör aktivasyonu sonucu tirozin ve serin kinazlar uyarılarak büyüme ve metabolizmayı kolaylaştıran olaylar dizisi gerçekleşir. Bu enzimler aracılığı ile hücresel DNA sentezi artmakta, bunu takiben hücre proliferasyonu ve maturasyonu artmaktadır.

Oktreotidin bu antagonist etkisinden yararlanılarak, başta GH sentezinin fazla olduğu akromegali hastalarında gerek aşırı büyümenin engellenmesi gerekse dokulardaki yaygın fibroblast göçü ile oluşan kontraktürlerin engellenmesi, yoğun IGF reseptörü ihtiva etmeleri nedeniyle gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde, gastrointestinal operasyonlar sonrası oluşan şiddetli bulantı, kusma ve diarede kullanılmaktadır.

Oktreotid, antiinflamatuvar etkisini IGF-1 üzerinden başta T lenfositler olmak üzere nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin proliferasyon ve maturasyonunu baskılayarak inflamasyon bölgesindeki sayılarını minimuma indirgeyerek gösterir. Postoperatif adezyon oluşumunda inflamasyonun önemi gözönünde bulundurulduğunda oktreotidin adezyon oluşumunu engellemesinde olası görülmektedir (16,118).

b.17. Diğer farmakolojik ajanlar

Son zamanlarda antiproliferatif özelliklerinden yararlanılarak paklitaksel gibi kemoterapotik ajanlarında adezyon önleyici etkisinin bulunduğu izlenmiştir (119)

İnterlökin-10 kullanımının, postoperatif adezyon gelişimini efektif olarak azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (120).

Aprotinin'in, intraabdominal adezyon şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi lokal fibrinolitik aktivitenin erken depresyonunu önleyerek yaptığı düşünülmektedir (121).

c. Fiziksel bariyerler

Peritonun iyileşmesi sırasında en kritik zaman olan ilk 5-7 gün içerisinde travmatize yüzeyleri birbirinden ayırarak etkili olabilecek maddeler makromoleküler solüsyonlar ve mekanik araçlardır.

Anti-adeziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar. Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler. İdeal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanısıra inflamasyona neden olmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, adezyon ve enfeksiyona neden olmamalıdır.

c1.Bariyer solüsyonlar

c1a. Karboksimetilselüloz

c1b. Hyalüronik asit

c1c. Kristaloidler

c1d. Hyalüronik asit-Fosfat tamponlu salin

c1e. %32 Dextran 70

c2.Sentetik solid bariyerler :

c2a. Otolog peritoneal transplantlar

c2b. Politetrafluoroetilen

c2c. Oksidize-rejenere sellüloz

c2d. Seprafilm

Karboksimetilsellüloz

Hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırır, aynı zamanda travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adezyon oluşumuna engel olur (127).

Hyalüronik asit

Hyalüronik asit serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde olabilen serozal sıyrılma ve benzeri hasarlardan korur. Bununla birlikte hasarlanmadan sonra kullanıldığı durumlarda etkili değildir (127).

Kristaloidler:

NaCl'ün 500 ml izoozmolar miktarı 24 saatten daha az sürede emilir. Peritondan su ve elektrolit emilimi ise daha hızlıdır. İntraperitoneal kristaloid uygulamanın adezyon oluşumunu engelleyeceği bilimsel açıdan henüz tartışma konusudur. Yapılan klinik

Çalışmalarda hastaların yaklaşık % 80'inde, kristaloid uygulaması sonrasında adezyon geliştiği gözlenmiştir (128). Ringer laktat solüsyonunun ise deneysel hayvan modellerinde intraperitoneal uygulanmasının adezyonu önlediği gözlenmiştir (128,129).

Hyalüronik asit ile fosfat tamponlu salin

Hyalüronik asit, fosfat tamponlu salin ile kombine edildiğinde makromoleküler bir solüsyon peritoneal yüzeylere intraoperatif uygulanır, peritoneal yüzeyleri direkt travmalardan korur. Yeni geliştirilen hyalüronik asit-fosfat tamponlu serum fizyolojik solüsyonu özellikle jinekolojik girişimlerde intraoperatif olarak kullanılmış, çok merkezli çalışmalarda araştırılmış ve ilk sonuçlar adezyon önlemede etkili olabileceğini gösterilmiştir (123). Deneysel hayvan modellerinde, bu solüsyonun etkin olarak seroza hasarını, inflamasyonu ve postoperatif adezyonları azalttığı gösterilmiştir (130).

%32 Dextran 70

Dekstran çok çalışılan bir solüsyon olmasına rağmen kalıcı klinik yararı gösterilememiştir (122).Uygulama sırasında lokal fibrin konsantrasyonunu azaltan %32 Dextran 70' in izlem çalışmalarında adezyonları önlediği kanıtlanamamıştır (133,134).

Otolog peritoneal transplantlar

Visseral periton cerrahi sonrasında otolog peritoneal greft ya da sentetik bir fizik bariyer ile tamamen kaplanmalıdır. Sentetik bariyerin avantajı ise, istenilen boyutta kesilebilmesi ve sütür konulmadan uygulanabilir olmasıdır (131).

Politetrafluoroetilen

Küçük porlar ile hücre sel transmigasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir. Travmatize dokuların üzerine yerleştirildiğinde adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (132).

Oksidize-rejenere sellüloz

Hem hayvan hem de klinik çalışmalarında bir bariyer meydana getirerek ve komşu travmatize peritoneal yüzeyleri fiziksel olarak ayrılarak ve bu yüzeyler arasında adezyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (132). Yeni travmatize olmuş bir peritoneal yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir . Oksidize-rejenere sellüloz postoperatif adezyonların insidansını, yaygınlığını ve şiddetini azaltır, fakat adezyonların oluşumunu tam olarak önlemez (132).

Seprafilm

Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbabl bir materyaldir. Mekanik bir bariyer olan ve hyalüronik asit ve karboksimetil sellülozdan oluşan Seprafilm son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuş ve değişik cerrahi girişimleri takiben adezyon gelişimini güvenle ve etkili bir biçimde önlediği ileri sürülmüştür (124,126)Seprafilm ABD’de Food Drug Administration (FDA) onayı almıştır ve 1990’ların başından bu yana postoperatif adezyonları azaltmak amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır. Hyalüronik asit–karboksimetilselüloz, şiddetli postoperatif adezyonların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun bir materyaldir. Seprafilm uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır. Seprafilm uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki adezyona yol açan oluşumları engeller.

Hyaluridik asitten elde edilmiş bariyerler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan adezyonların kantitatif olarak %50’ye varan oranlarda azaldığını göstermiştir (135-136). Deneysel modellerde seprafilmin kullanımının serozal dokuları düzenli bir şekilde ayırarak fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı gösterilmiştir (137-138).

3. MATERYAL METOD

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi(E.Ü.T.F) Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde(DEKAM) Eylül-Ekim 2010 tarihinde yapıldı. Çalışma öncesinde EÜTF Etik Kurulunun onayı alındı.(Etik Kurul Tarihi:13.01.2010 Karar No:10/4)

Deneysel model

Çalışmada ağırlığı 250-300 gram arasında değişen 40 adet Wistar-Albino tipi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak 10'ar sıçanlık kontrol ve üç adet çalışma grubu olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı.

Cerrahi işlem

Ameliyat öncesi sıçanlar 12 saat aç bırakıldı. Anestezik ajan olarak Ketamin-HCL (10 mg/kg) intraperitoneal uygulandı. Anestezik madde sonrası sıçanların karın bölgesi traş makinası ile traş edilerek, povidon iodin ile boyandı. Steril şartlarda 3 cm'lik orta hat insizyon ile laparotomi yapıldı.

Uterin boynuzların her birinin antimezenterik yüzlerine noktasal tarzda 8-10 adet topuz koter yardımıyla iskemik alanlar oluşturuldu.Bu işlemi takiben her boynuz 4/0 PDS sütür ile karın ön duvar peritonuna sütüre edilerek adezyon modeli oluşturuldu.

Cerrahi işlem sonrası fasya periton ile birlikte 4/0 PDS ve cilt 3/0 ipek ile kapatıldı.

Cerrahi işlem sonrası gruplar şu şekilde oluşturuldu:

Grup 1 (n=10) Kontrol grubu: Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model oluşturulduktan sonra tedavi uygulanmaksızın karın katları usulüne uygun olarak kapatıldı.

Grup 2 (n=10) DMAH grubu : Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model uygulandıktan sonra karın katları kapatılıp 14 gün süreyle 50 U/kg DMAH intraperitoneal olarak verildi.

Grup 3 (n=10) Oktreotid grubu: Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model uygulandıktan sonra karın katları usulüne uygun kapatılıp 14 gün süreyle 10 mikrogram/kg intramusküler oktreotid uygulandı.

Grup4 (n=10) Kombine grup: Bu gruptaki sıçanlara adezyon oluşturmak için deneysel model uygulandıktan sonra karın katları kapatılıp intramusküler 10 mikrogram/kg oktreotid ve intraperitoneal 50 U/kg DMAH 14 gün boyunca uygulandı.

Postoperatif dönemde 2.ve 3. günlerde kontrol grubundan 1, oktreotid grubundan da 1 sıçan yara yeri dehizyonuna bağlı olarak ex oldu.Kontrol grubundan 9, oktreotid grubundan 9,diğer gruplardan 10'ar rat olmak üzere çalışmaya 38 rat ile devam edildi.

14 gün sonra sıçanlar letal doz pentobarbital ile öldürüldükten sonra sol paramedian insizyon ile laparotomi yapıp adezyon gelişimi değerlendirildi. Bu amaçla adezyon şiddeti Knightly sınıflaması(Tablo 1),yaygınlığı ise Linsky sınıflamasına (Tablo 2) göre skorlanarak öncelikle makroskobik olarak değerlendirildi.

Tablo 1. Adezyon şiddet skorlaması

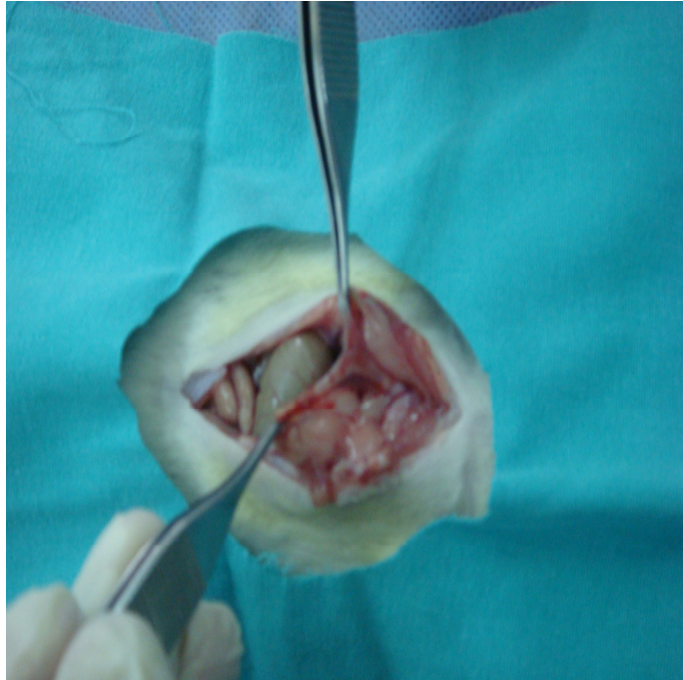
EVRE	TANIMLAMA
0	Adezyon yok
1	İnce film şeklinde adezyonlar;dokulardan kolaylıkla ayrılabilen ince adezyon
2	Diseksiyon sırasında doku hasarı oluşturmayan gergin adezyon
3	Diseksiyon sırasında serozal doku hasarı oluşturan gergin adezyon
4	Diseksiyon sırasında tam kat doku hasarına yol açan sert adezyon

Tablo 2.Adezyon yaygınlık skorlaması

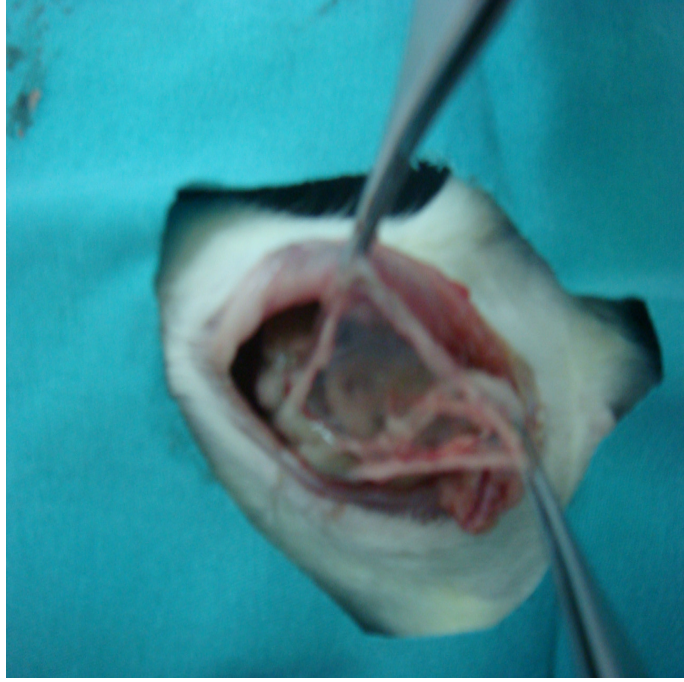
EVRE	TANIMLAMA
0	Adezyon yok
1	Travmatize alanın %1-25'inden azında adezyon
2	Travmatize alanın %26-50'sinde adezyon
3	Travmatize alanın %51-75'inde adezyon
4	Travmatize alanın %76-100'ünde adezyon

Makroskopik değerlendirmeyi takiben adezyon skorlaması için her bir uterin horn karın ön duvar peritonu ile birlikte tam kat patolojik örnekleme için eksize edildi. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fikse edildi.

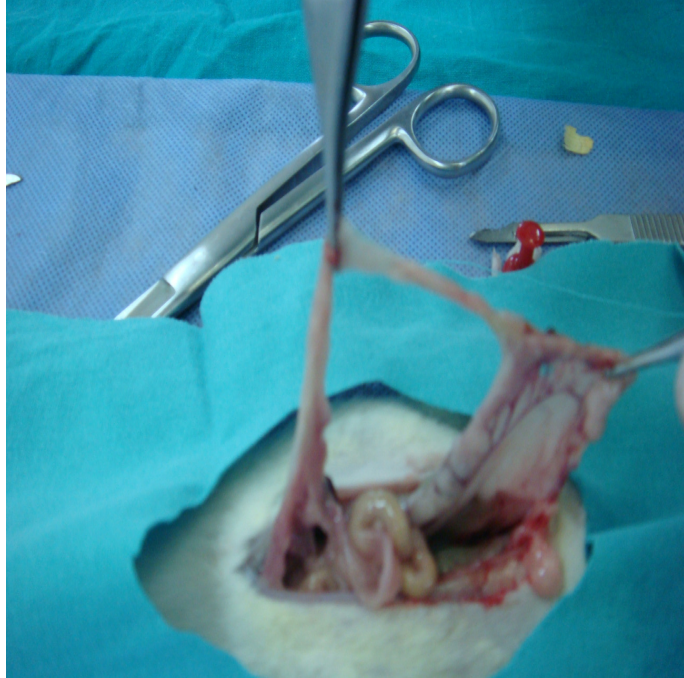
Resim 1,2 ve 3'te adezyon gruplardan adezyon şiddetlerine göre deneysel örnekler verilmiştir.



Resim 1. Oktreotid grubundaki deneğin adezyon şiddetine göre evre 0 görünümü



Resim 2. DMAH grubundaki deneğin adezyon şiddetine göre evre 1 görünümü



Resim 3. Kontrol grubundaki deneğin adezyon şiddetine göre evre 2 görünümü

Histopatolojik parametre

Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara gömülerek 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen- Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi.

Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler mikroskopik derecelendirmeye tabi tutuldu. Bu değerlendirmede Zuhlke' nin mikroskopik adezyon klasifikasyonu kullanılmıştır.

Tablo 3. Mikroskopik adezyon sınıflaması

Evre 1	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibriller
Evre 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri
Evre 3	Daha kalın konnektif doku,nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri
Evre 4	Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması

İstatiksel Analiz

Veriler ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm SE$) ve median (min-max) olarak gösterildi. Makroskopik ve histopatolojik değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.İstatistik, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (12.0 version) programında yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Makroskopik değerlendirme

Adezyon yaygınlık ve şiddet skorları her sıçanda mevcut olan iki uterin horn için ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre toplam 76 uterin horn için sonuçlar aşağıdaki gibidir.

Kontrol grubunda 16, DMAH grubunda 15, Oktreotid grubunda 12, Kombine grupta 11 uterin hornunda değişik sayı, şiddet ve yaygınlıkta adezyonlar mevcuttu.

Adezyon bulunan ve bulunmayan uterin horn sayı ve yüzdeleri Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. Makroskopik adezyon oranları

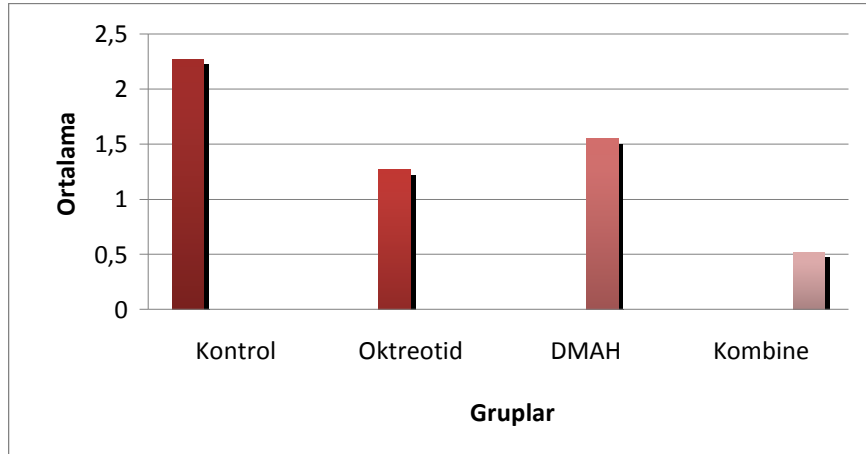
Gruplar	Total uterin horn	Yapışıklık içermeyen uterin horn sayısı(%)	Yapışıklık içeren uterin horn sayısı(%)
Kontrol	18	2 (11.1)	16 (88.9)
DMAH	20	5 (25)	15 (75)
Oktreotid	18	6 (33.3)	12 (66.7)
DMAH+Oktreotid	20	9 (45)	11 (55)

Tablo 5’de hornlarda tespit ettiğimiz adezyon yaygınlık ve şiddetine ait skorlar gösterilmiştir.

Tablo 5. Uterin hornlardaki adezyon şiddet ve yaygınlık oranları

Gruplar	Uterin horn	Adezyon skorları		
		Şiddet/(s.d.)	Yaygınlık/(s.d.)	Total skor/(s.d.)
Oktreotid	18	1.27 / (0.75)	1.01 / (0.68)	2.27 / (1.36)
DMAH	20	1.55 / (1.04)	1.11 / (0.83)	2.66 / (1.71)
Kombine	20	0.88 / (0.64)	0.65 / (0.57)	1.53 / (1.1)
Kontrol	18	2.27 / (1.17)	1.77 / (1.003)	4.05 / (1.09)

Uterin hornlarda tespit edilen adezyon şiddetlerinin grafiksel görünümü Şekil 3’ de gösterilmiştir.



Şekil 3. Gruplardaki ortalama adezyon şiddet skorları

Uterin hornlardaki adezyon şiddetlerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması Tablo 6’da sunulmuştur

Tablo 6. Gruplar arası adezyon şiddeti skorları ve karşılaştırılması

Grup	Ortalama	Minimum – Maksimum	P ¹	P ²	P ³	P ⁴
Oktreotid	1.27	0.00-3.00	<0.05	–	>0.05	<0.05
DMAH	1.55	1.00-3.00	<0.05	>0.05	–	<0.05
Kombine	0.88	0.00-2.00	<0.05	<0.05	<0.05	–
Kontrol	2.27	0.00-4.00	-	<0.05	<0.05	<0.05

P¹: Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

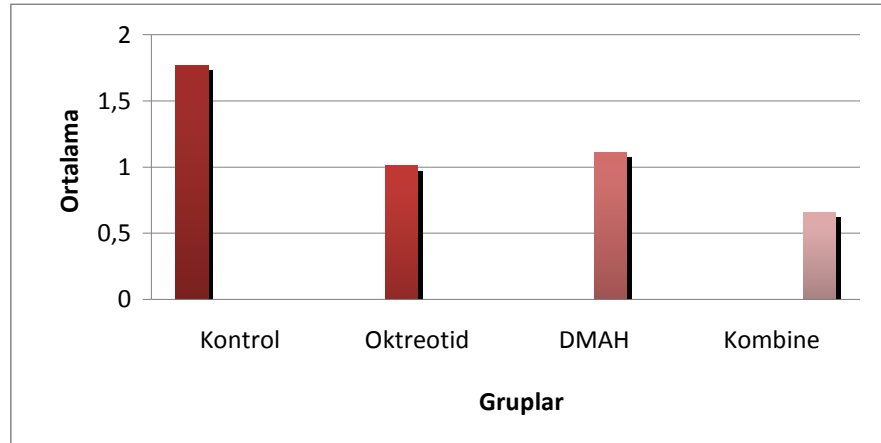
P²: Oktreotid grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P³: DMAH grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P⁴: Kombine grubun diğer gruplar ile karşılaştırılması

Gruplar arası adezyon şiddetleri karşılaştırıldığında, adezyon şiddeti oktreotid grubu, DMAH grubu ve kombine grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$). Oktreotid grubu ile DMAH grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Oktreotid+DMAH ile diğer gruplar arasında da adezyon şiddeti anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi ($p < 0.05$).

Uterin hornlarda tespit edilen adezyon yaygınlık oranlarının grafiksel görünümü Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Gruplardaki adezyon yaygınlık oranları

Gruplar arası adezyon yaygınlık skorlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo7’te gösterilmiştir.

Tablo 7:Gruplardaki adezyon yaygınlık skorları

Grup	Ortalama	Minimum-Maksimum	P ¹	P ²	P ³	P ⁴
Oktreotid	1.01	0-2.00	<0.05	–	>0.05	>0.05
DMAH	1.11	0-2.00	<0.05	>0.05	–	>0.05
Kombine	0.66	0-2.00	<0.05	>0.05	>0.05	–
Kontrol	1.77	0-3.00	–	<0.05	<0.05	<0.05

P¹: Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

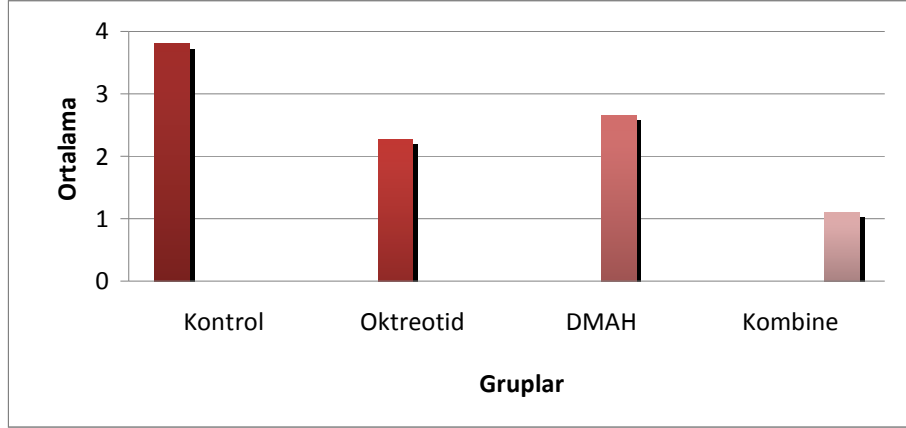
P²: Oktreotid grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P³: DMAH grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P⁴: Kombine grubun diğer gruplar ile karşılaştırılması

Uterin hornlardaki yaygınlık oranları karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile diğer gruplar arasında yaygınlık skorları istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p > 0.05$).

Uterin hornlardaki total adezyon skorlarının grafiksel görünümü Şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5:Gruplar arası total adezyon skoru değerleri

Gruplar arası total adezyon skorlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8:Gruplardaki total adezyon skor oranları

Grup	Ortalama	Minimum-Maksimum	P ¹	P ²	P ³	P ⁴
Oktreotid	2.27	0-4.00	<0.05	–	>0.05	>0.05
DMAH	2.66	0-4.00	<0.05	>0.05	–	<0.05
Kombine	1.53	0-3.00	<0.05	>0.05	<0.05	–
Kontrol	4.05	0-5.00	–	<0.05	<0.05	<0.05

P¹: Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P²: Oktreotid grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

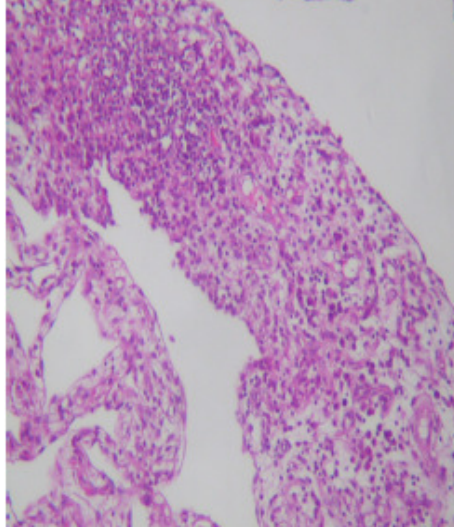
P³: DMAH grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P⁴: Kombine grubun diğer gruplar ile karşılaştırılması

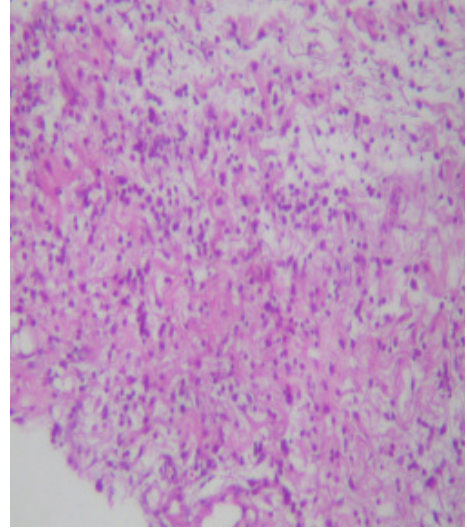
Total skor değerlendirildiğinde ise yine kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu($p<0.05$).Oktreotid grubu ile DMAH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi($p>0.05$). Kombine grup ile oktreotid grubu arasında istatistiksel farklılık bulunmazken, Kombine grup ile DMAH grubu arasında istatistiksel farklılık mevcuttu ($p<0.05$).

Histopatolojik Değerlendirme

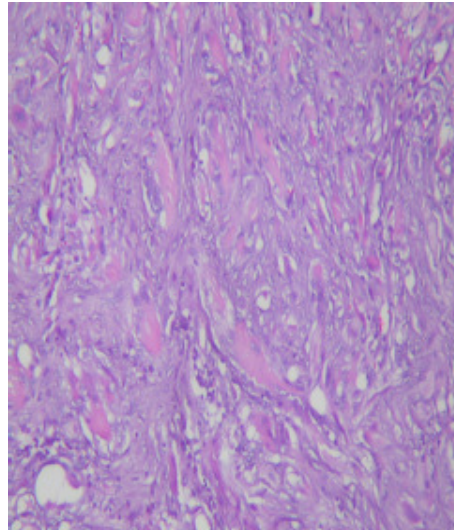
Histopatolojik değerlendirme mikroskopik adezyon klasifikasyonuna göre yapıldı ve burada konnektif doku kalınlığı, retikulin ve kollajen lifleri, hücre ve kapiller damarlar göz önünde tutuldu.



Resim 4. Mikroskopik evre 1



Resim 5: Mikroskopik evre 2



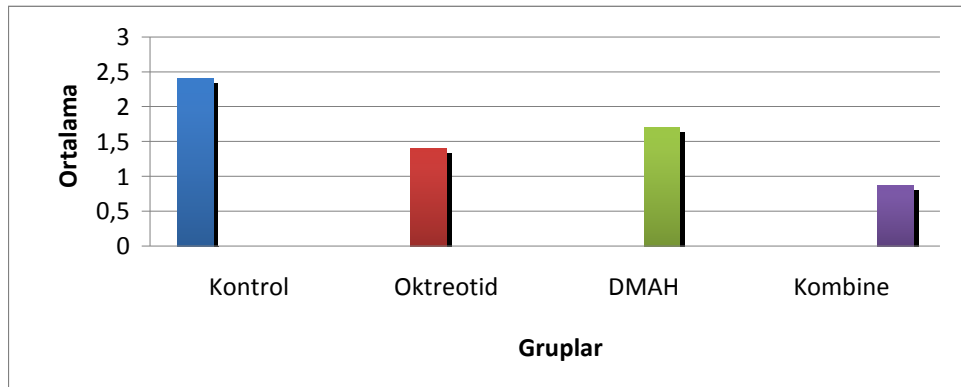
Resim 6. Mikroskopik evre 3

Mikroskopik adezyon klasifikasyon sonuçları tablo 9’da gösterilmektedir. Deneklerdeki herbir uterin horn A ve B olarak adlandırılmıştır.

Tablo 9. Mikroskopik adezyon skor değerleri

Denekler	Kontrol	Oktreotid	DMAH	Kombine
1(1A/1B)	3/2	2/2	2/2	1/1
2(2A/2B)	3/2	2/1	1/3	1/1
3(3A/3B)	2/2	2/1	2/3	1/1
4(4A/4B)	2/3	1/2	3/1	2/1
5(5A/5B)	2/3	1/2	2/2	0/1
6(6A/6B)	3/2	1/2	1/2	2/2
7(7A/7B)	3/2	2/2	2/2	2/2
8(8A/8B)	2/1	0/0	2/1	1/1
9(9A/9B)	2/1	1/2	2/3	0/1
10(10A/10B)	–	–	2/1	1/1

Gruplar arası mikroskopik adezyon skorlamasının grafiksel yorumu Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Gruplardaki ortalama mikroskopik adezyon skorları

Gruplar arası mikroskobik adezyon skorlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Gruplardaki mikroskopik adezyon skoru değerleri

Grup	Ortalama	Minimum-Maksimum	P¹	P²	P³	P⁴
Oktreotid	1.55	0.00-3.00	<0.05	–	>0,05	<0.05
DMAH	1.99	1.00-3.00	>0,05	>0,05	–	<0.05
Kombine	1.05	0.00-2.00	<0.05	<0.05	<0.05	–
Kontrol	2.37	1.00-4.00	–	<0.05	>0,05	<0.05

P¹: Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P²: Oktreotid grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P³: DMAH grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

P⁴: Kombine grup ile diğer grupların karşılaştırılması

Mikroskobik adezyon skorlamasına göre ,oktreotid grubu ve kombine grupta adezyon skoru ,kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).Kontrol grubu ile DMAH grubu arasında ise istatistiksel açıdan fark yoktu.Kombine grup ile DMAH ve oktreotid grupları arasında adezyon skoru kombine grupta daha düşük olarak izlendi($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Postoperatif intraabdominal adezyonlar,kronik pelvik ağrı, infertilite, barsak tıkanması ve üreter obstrüksiyonu gibi ciddi morbiditeye neden olan problemlerin en başta gelen sebeplerindendir.Bu ciddi sorunların bir kısmı hastalarda operasyonların tekrarını gerektirebilir, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Ayrıca adezyonların planlı veya acil relaparotomilerde batın içine giriş süresini uzattığı, eksplorasyonu güçleştirdiği ve iyatrojenik barsak ve organ yaralanması olasılığını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8-9). Adezyonlar yol açtıkları sekonder problemler nedeniyle hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmakla birlikte maddi zararlarada yol açmaktadır.

Temel cerrahi prensipleri takiben titizlikle yürütülen hemostaz,minimal doku travması ve iskemi,enfeksiyonun engellenmesi,daha az sütür materyali ve daha az yabancı materyale maruziyet adezyon oluşumunun engellenmesinde önemli aşamalardır.Lokal veya sistemik etkili birçok ilaç, mekanik bariyerler,fiziksel,kimyasal ve farmakolojik ajanlar eskiden beri ve günümüzde de adezyon ve oluşturacağı komplikasyonları önlemeye yönelik araştırma safhasındadır(1,4,10,13,76,139).

Çalışmamızda kullanılan deneysel adezyon oluşturma yöntemi birçok çalışmada özellikle Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında çalışan araştırmacıları tarafından uygulanan ve güvenilirliği gösterilmiş bir tekniktir.Bu nedenle çalışmamızda da bu teknik tercih edilmiştir.Yine adezyon evrelemelerinde kullanılan sınıflandırmalar da daha önceden kullanılmış ve bu tip adezyon modellerinde skorelama amacıyla sıklıkla

kullanılmaktadır ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir(75-76,78,100,104-105).

Çalışma sırasında kontrol grubu ve oktreotid grubundan birer sıçan postoperatif 2.günde ölmüştür.Ancak önceden yapılan istatistiksel analizler bu durumun sonuçları etkilemeyeceğini,istatistiksel fark yansıtmayacağını varsaymıştır.Diğer sıçanların hiçbirinde yara yeri enfeksiyonu veya abse kliniği ortaya çıkmamıştır.

Deneysel araştırmamız oluşturduğumuz 3 çalışma ve 1 kontrol grubu üzerinde uygulanmıştır.Çalışma gruplarından 1.grup oktreotid,2.grup DMAH ve 3.grup kombine(oktreotid+DMAH) grup şeklinde oluşturulmuştur.

Çalışmada gruplar arası adezyon şiddetleri karşılaştırıldığında oktreotid,DMAH ve kombine grupta adezyon şiddetlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.Oktreotid ve DMAH grupları birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değilken,kombine grubun her iki çalışma grubuna oranla adezyon şiddetini azaltmada daha etkin olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir(Tablo 4-6).

Lai ve Chen(16),Lai ve ark.(118) ratlar üzerinde yapmış oldukları deneysel çalışmalarda oktreotidin adezyon şiddetini kontrol grubuna göre etkin bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir.Bu araştırmalarda değişken oktreotid dozları ve uygulama şekillerine rağmen oktreotidin adezyon şiddetinin engellemesi yönündeki etkinliği ortaya konulmuştur.Literatür taramasında oktreotidin adezyon şiddetine etkinliği konusunda başka çalışma bulunamamıştır.

Araştırmamızda DMAH grubunda,adezyon şiddet skoru kontrol grubuna göre daha düşük saptanmışken,diğer çalışma grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.DMAH'ın adezyon şiddetini azalttığına dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur(13,14,105,106,140,141,146).Bizim çalışmamızda da adezyon şiddetinin önlenmesi aşamasında DMAH'ın etkinliği,mevcut literatür yayınları ile benzerlik göstermektedir.Kement ve ark.(146), heparinin değişik dozlarda intraperitoneal uygulama halinde adezyon şiddetinin doz bağımlı olarak kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azaldığını rapor etmişlerdir.Bu çalışma uygulanan adezyon modelinin farklı olmasına rağmen heparinin adezyon modelinden bağımsız olarak yüksek etkinlikte adezyon oluşumunun engellendiğini göstermektedir. Şahin ve ark.

(105) yapmış olduğu çalışmada DMAH ile birlikte karboksimetilselüloz kullanılmış ve kombine kullanımın izole DMAH kullanımına göre etkinliğinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.Etkinliğin yüksek oluşunu iki ajanın birbirinin etkilerini potansiyel olarak arttırarak,sinerjistik etki oluşturduğunu savunmuşlardır. Tayyar ve ark.(106), amniyotik membran ile birlikte kullanılan heparinin adezyon oranlarını belirgin olarak azalttığını tespit etmişlerdir.Bizim çalışmamızda da izole DMAH kullanımına göre oktreotid ile birlikte kullanımın sinerjistik etkiyle adezyon şiddetinin engellenmesinde daha etkin olduğunu gözlemledik.

Oktreotid ve DMAH'i birlikte kullandığımız kombine grupta ise diğ er gruplar ile karşılaştırdığımızda,adezyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını tespit ettik.Yapmış olduğumuz literatür incelemesinde DMAH ve oktreotidin birlikte kullanımına dair klinik veya deneysel çalışma bulunamamıştır.Kombine kullanımın adezyon gelişiminin değışik basamaklarını etkileyerek tek başlarına kullanımına oranla adezyon şiddetinin azaltılmasında sinerjistik etkiyle daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda adezyon yaygınlık oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında oktreotid,DMAH ve kombine grupta adezyon yaygınlık oranlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.Çalışma grupları kendi aralarında adezyon yaygınlığı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(Tablo 5,7).

Lai ve Chen(16),Lai ve ark.(118) ratlarda yapmış oldukları deneysel çalışmalarda oktreotid kullanılan ratlarda adezyon yaygınlığının kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.Bu araştırmaların sonuçları,bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmanın bulguları ile karşılaştırıldığında adezyon yaygınlığının engellenmesi yönünde benzer sonuçlar izlenmektedir.

DMAH'in adezyon yaygınlığının azaltılmasına yönelik olumlu etkileri daha önce yapılan değışik çalışmalarda gösterilmiştir(13,14,76,141,142).Tayyar ve Başbuğ(76) ile Türkçapar ve ark.(141) yapmış oldukları deneysel adezyon modellerinde,kullanılan DMAH'in adezyon yaygınlığını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı izlenmiş olup,bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir.Arıkan ve ark.(13) deneysel adezyon çalışmalarında DMAH ve hiperbarik oksijen kullanılarak tedavinin etkinliğini araştırmışlardır.Bu çalışmada

DMAH kullanılan grupta adezyon yaygınlığı belirgin olarak düşükken,izole hiperbarik oksijen kullanılan grupta,iki ajanın kombine kullanıldığı grupta adezyon yaygınlığı kontrol grubuyla aynı bulunmuştur.Sonuç olarak hiperbarik oksijenin inflamasyonu uyarak adezyon oluşumunu arttırdığı ve bu nedenle DMAH etkinliğini azalttığı kanısına varmışlardır.

Kombine grupta,adezyon yaygınlık skoru kontrol grubuna göre daha düşük iken,istatistiksel olarak diğer çalışma grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.Literatür taramasında adezyon yaygınlığına kombine tedavinin etkinliği konusunda başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Total adezyon skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında çalışma gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük adezyon skoruna sahip olduğu tespit edilmiştir.Oktreotid grubu ile DMAH grubu arasında total adezyon skorları yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir.Kombine grupta,DMAH grubuna göre total adezyon skorunun daha düşük olduğu tespit edilmişken, oktreotid grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5,8).

Alataş ve ark.(144) ile Çolak ve ark.(145) oktreotid ile yapmış oldukları çalışmalarda ratlarda adezyon modeli çekal abrazyon ile oluşturulmuş, adezyon skoru değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre adezyonların engellenmesinde oktreotidin yüksek etkinlikte olduğunu tespit etmişlerdir.Kullanılan adezyon modeli bu çalışmalarda farklı olsada bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki oktreotid etkinliği ile benzerlik göstermektedir.

Vela ve ark.(142) DMAH ve heparin kullanımı ile yapmış oldukları deneysel çalışmada düşük dozda uygulanan DMAH'in kontrol grubuna göre adezyon oranlarını belirgin olarak azalttığı,ancak heparin kullanılan grupta karşılaştırıldığında total adezyon skorlarının benzerlik taşıdığı tespit edilmiştir.İstatistiksel farklılık DMAH'nin düşük dozu ile heparinin normal dozlarının karşılaştırılmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kombine kullanımın izole DMAH kullanımına göre total adezyon skorunu belirgin olarak azalttığı tespit etmekle birlikte,oktreotid grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.Literatür taramamızda iki ajanın kombine kullanımı ile ilgili çalışma bulunamadığından, karşılaştırma yapılamamıştır.

Araştırmamızda, gruplar arası mikroskobik adezyon skorlaması değerlendirildiğinde oktreotid grubu ve kombine grupta mevcut skorlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı dercede düşük iken,DMAH ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir.Kombine grupta mikroskobik adezyon skorları diğer tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur(Tablo 9,10).

Oktreotid grubunda mikroskobik adezyon skoru,kontrol grubuna göre düşük iken,diğer gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir.Yapmış olduğumuz literatür taramasında, oktreotidin mikroskobik adezyon skorlamasını araştıran çalışma bulunamamıştır.Çalışmamızda makroskobik olarak tespit etmiş olduğumuz oktreotid etkinliği,mikroskobik olarakta desteklenmiştir.Buda DMAH ve oktreotidin birbirinin etkinliğini arttırdığının hücresel aşamada da kanıtlanması açısından önem teşkil etmektedir.

DMAH grubunda, mikroskobik adezyon skoru diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır.Makroskobik olarak en azından kontrol grubuna göre üstünlüğü bulunan DMAH'ın,mikroskobik olarak desteklenmemesi patolojik alınan spesmenlerin yetersizliği,adezyon bölgelerinden daha fazla örneklem yapılması gerekliliğine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Sortini ve ark.(147) ratlar üzerinde yapmış oldukları deneysel çalışmada heparinize solüsyonla peritoneal kavite irrigasyonunu mikroskobik olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha düşük adezyon skoru tespit etmişlerdir.Bu çalışmanın sonucu,bizim çalışmamızla çelişmektedir.Sonuçtaki farklılık,muhtemelen uygulanan adezyon modelinin,spesmen örneklemelerinin farklı oluşu ve uygulanan heparin konsantrasyonun daha yüksek oluşuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Kombine grupta mikroskobik adezyon skoru değerlendirildiğinde,kontrol grubu,oktreotid grubu ve DMAH grubuna oranla adezyon skorlarının istatistiksel olarak belirgin olarak daha düşük olduğunu gözlemledik.Literatürde kombine kullanımı makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirilen çalışma bulunmadığından, mikroskobik değerlendirmemiz çalışmalarla karşılaştırılamamıştır.

Araştırmamızın sonuçlarına bakıldığında, DMAH'ın,tek başına veya başka bir ajanla birlikte adezyonların önlenmesi amacıyla yıllarca kullanıldığını gözlemledik. Adezyon oluşumunun patogenezinde inflamatuvar hücrelerin travma bölgesine göçünden önce koagülasyon oluşumu önemli rol oynamaktadır.Heparinin değişik formlarının

kullanması halinde adezyon oluşumunun azaldığı yapılan çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.Bu araştırmalarda genel olarak adezyonların engellenmesinde heparinin kısmi bir etkinliğe sahip olduğu ortaya konmuştur.Buradan yola çıkarak çeşitli kombinasyonlarla adezyonların daha etkin bir şekilde önlenmesi amaçlanmıştır.Enoksaparin yaklaşık 4500 dalton ağırlığa sahip DMAH'dır.Etkisini yüksek oranda faktör Xa ve daha düşük oranda faktör II ve trombin üzerinden gösterir.Normal heparine göre tüm faktörler üzerinden etki göstermediğinden vücutta kanama yapma potansiyeli daha düşüktür.Plazma proteinlerine daha az oranda bağlandığından etkinliğini daha düşük dozlarda sağlayabilmektedir.DMAH'ler,deneysel olarak tek başına kullanılması yanında kombine olarak çeşitli ajanlarla birlikte kullanılmış ve kombine kullanıldığında kullanıldığı diğer ajanın etkisini genellikle arttırmıştır(76,141,142).

Oktreotid uzun etkili sentetik bir somatostatin analogu olup etkisini GH ve IGF-1 inhibisyonu üzerinden gösterir.Esas olarak başta akromegali olmak üzere, karsinoid sendrom,VIPoma gibi gastrointestinal endokrin tümörlerin tedavisi,AIDS'e bağlı refrakter diyarenin kontrolünde,siroza bağlı gastroözefageal kanamaların durdurulması ve önlenmesinde uzun dönemdir kullanılan potent bir farmasötik ajandır.Akromegali hastalarında fibroblastlar tarafından oluşan kontraktürlerin engellenmesinde de faydalı olduğunun gösterilmesi adezyon oluşumunun engellenmesinde de faydalı olabileceğini düşündürmüştür.Oktreotid kullanımının adezyon önleyici etkisi üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur(16,118,144,145).Ancak farklı etki mekanizmaları nedeniyle başka ajanlarla kombinasyonunun yararlı olup olmayacağına dair klinik veya deneysel çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Yapmış olduğumuz deneysel çalışmada,DMAH ve oktreotidin birlikte kullanımının adezyon şiddetinin azaltılmasında,gerek makroskobik gerekse mikroskobik olarak ajanların tek başına kullanımına göre belirgin üstünlük taşıdığı tespit edildi.Adezyon yaygınlığı ve total adezyon skoru olarak değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna göre yine üstünken,oktreotid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark içermediği tespit edilmiştir.Adezyon şiddetinin azaltılmasıyla,cerrahi sırasında ortaya çıkan dokular arasındaki derin adezyonlar ortadan kalkmaktadır.Bu sayede derin invazyon gösteren adezyonlar azaltılarak,organ hasarı engellenmekte buda cerrahi morbiditeyi en aza indirmektedir. Tüm bu veriler birleştirildiğinde ise,oktreotidin DMAH ile kombine

kullanımı,özellikle adezyon şiddeti,total adezyon ve mikroskobik adezyon skorları üzerine etkili olabileceği kanısındayız.Mevcut bulgularımızın klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini de düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Eylül-Ekim 2010’da Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi’nde(DEKAM) gerçekleştirilen ‘Sıçanlarda oluşturulan deneysel uterin horn adezyon modelinde oktreotid ve DMAH’ in karşılaştırılması’ adlı çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir;

1. Oktreotid grubunda adezyon gelişimi kontrol grubuna göre makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir.
2. DMAH grubunda makroskopik adezyon skorları kontrol grubuna göre belirgin olarak düşükken,mikroskopik olarak bu desteklenmemiştir.
3. Kombine olarak oktreotid ve DMAH’ın kullanılması,farmakolojik ajanların tek başına kullanımına göre adezyon şiddetini azaltmada daha etkindir.Bu durum mikroskopik olarak değerlendirildiğinde de olumlu sonuç vermiştir.
4. Bu nedenle oktreotidin adezyonu önlemede DMAH ile kombine kullanımıyla alınan müspet sonuçlar ışığında,üzerinde deneysel ve klinik olarak çalışılması gereken bir ajan gibi görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. ASRM collobaration with the Society of Reproductive Surgeons.Pathogenesis,consequens and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery.Fertil Steril 2008;90:144-9.
2. Marana R,Rizzi M.Correlation between the American Fertility Society classification of adnexial adhesions and distal tubal occlusion,salpingoscopy and reproductive outcome in tubal surgery.Fertil Steril 1995;64:924-9.
3. Li TC, Cooke ID. The value of an absorbable adhesions barrier, intercede in the prevention of adhesions reformation following microsurgical adhesiolysis. Br J Obst Gyn 1994; 101: 335-9.
4. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. Dig Surg 2001;18: 260-73.
5. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstructions. In: Zuidema GD, Nyhus LM, (Eds). Schakelford's Surgery of Alimentary Tract. Volume 5. Philadelphia: WB Saunders, 1996;17:375-416.
6. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. Fertil Steril 1984; 41:497-507.
7. Al-Took S,Platt R.Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions.Am J Obst Gyn 1999;180;313-5.
8. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. Dis Col Rect 2000;43:1297-99.
9. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. Br J Surg 2000;87: 467-71.
10. Remah MK.Prevention of postoperative peritoneal adhesions.Eur J Obst Gyn 2010;150;111-8.

- 11.** Dorr P, Vemer H, Brommer E, et al. Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *Eur J Obst Gyn* 1990;37:287-9.
- 12.** Nehez L, Vodros D, Axelsson J, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid. *Scand J Gast* 2005;40(9):1118-23.
- 13.** Arikan S, Adas G. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intraabdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005;189:155-2.
- 14.** Fukasawa M, Girgis W. Inhibition postsurgical adhesions in a standardized rabbit model of heparine treatment. *Int J Fert* 1991;36:296-301.
- 15.** Metwally M, Watson A. Fluid and Pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:1298-112.
- 16.** Lai HS, Chen Y. Effect of oktreotid on postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Scand J Gast* 1996;31(7):678-81.
- 17.** Cheong YC, Laird SM. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001;7:556-66.
- 18.** Duffy DM, diZeraga GS. Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996;41:19-21.
- 19.** Peters AA, Trimpos GC, Admiriaal C, et al. A randomized clinical trial on the benefits of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obst Gyn* 1992;99:59-62.
- 20.** Miller G, Boman J. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2000;180:33-6.
- 21.** Tanhiphat C, Chittmittrapap S, Prasopsunti K. Adhesive small bowel obstruction. *Am J Surg* 1987;154:283-7.
- 22.** Ray NF, Larsen JW, Stilman RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the USA in 1988. *Surg Gyn Obst* 1993;176: 271-6.

23. Wisseman D. Disorders of adhesion related disorder: monolytic entities or part of a something bigger. *Sem Reprod Med* 2008;26:356-22.
24. Lower AM, Hawtorn RJ. Adhesion-related readmissions following gynecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24,046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:1877-95.
25. Ellis H, Moran B. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
26. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000;87:467-71.
27. Ray NF, Denton WG. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the US in 1994. *J Am Coll Surg* 1998;186:1-9.
28. Coleman MG, Mc Lain AD. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions for laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1297-9.
29. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, et al. Foreign materials in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-8.
30. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77: 671-88.
31. Al-Sunaidi M, Tulandi T. Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obst Gyn* 2006;108:1162-6.
32. Guttman JN, Diamond MP. Principles laparoscopic microsurgery and adhesion prevention. *Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy* 1992;155:61-54.
33. Ouahba J, Madelenat P. Transient abdominal ovariopexy for adhesion prevention in patients who underwent surgery for severe pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82(5):1407-11.
34. Coakley FV, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. *Rad Scin* 1999;54: 563-74.

35. Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:10-6.
36. Jacqueline NG, Diamond MP. Microsurgery and adhesion prevention. *Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy*. 1997;94:107-11.
37. Raftery AT. Regeneration of parietal and visseral peritoneum in the immature animals. *Br J Surg* 1973;60: 969-75.
38. Hills BA. Lubrication of visceral movement and gastric motility by peritoneal surfactant. *J Gast Hepat* 1996;11:797-803.
39. Mutsaers SE, Whitaker D. Mesothelium regeneration is not dependant on subserosal cells. *J Path* 2000;190:86-92.
40. Hertzler AE. The peritoneum. St. Louis: DV Mosby. 1919, pp. 20-69.
41. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996;119: 701-5.
42. Rodgers KE, Di Zerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 1993;6: 9-23.
43. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998;13: 539-44.
44. El-Mowafi DM, Diamond MP. Are pelvic adhesions preventable? *Surg Technol Int* 2003;11:222-35.
45. Drolette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107-22.
46. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974;61: 274-80.
47. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesothelial re-epitelization. In: De Cherney AH, Polon ML. (Eds). *Reproductive Surgery* Chicago: Year Book Medical Publishers 1983, pp.31-47.
48. Di Zerega GS. Contemporary adhesions prevention. *Fertil Steril* 1994;61: 219-35.

49. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, et al. Tumor Necrosis Factor α : Marker for peritoneal adhesion formation J Surg Res 1995;58: 516-18.
50. Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, Silva YJ. Serum levels of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. Am Surg 1998;64: 734-37.
51. Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, et al. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. Am Surg 1995;61: 569-72.
52. Basoglu M, Kızıltunc A. TNF-alpha and IL-6 in peritoneal adhesion formation. Tr J Med Sci 1998;28:253-8.
53. Mettler L, Audebert A, Lehman E, et al. New adhesion prevention concept in gynecological surgery. JSLS 2003;7:207-9.
54. Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. Br J Surg 1962;50: 10-3.
55. Pagidas K, Tulandi T. Effect of ringer 's lactate, Intercede (TC7) and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. Fertil Steril 1992;57: 199-201.
56. Sağlam A, Yeşilkaya Y: Evaluation of different sets of trauma on adhesion formation in rats. Erciyes Tıp Dergisi 1990;12: 569-77.
57. Thompson JN, Patterson-Brown S, Horbourne T, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activity: possible mechanism of adhesion formation. Br J Surg 1989;76: 382-84.
58. Vipond MN, Whawail SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesion. Lancet 1990;335: 1120-24.
59. Montesano R, Oral L. Transforming growth factor- β stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts implications for wound healing. Proc Natl Sci US 1988;85: 597-620.
60. Hershlag A, Otternes I, Blivers M, et al. The effect of interleukin-1 adhesion formation in the rat. Am J Obstet Gynecol 1991;165: 771-74.

61. Singhal V, Li T. An analysis of the factors influencing the outcome of microsurgery cases. *Br J Obst Gyn* 1991;98:628-36.
62. Winston R, Margara R. Microsurgical salpingostomy is not an obsolete procedure. *Br Obst Gyn* 1991;8:637-47.
63. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 1: 9-11.
64. Risberg B. Adhesions preventive strategies. *Eur J Surg* 1997;577: 32-39.
65. Menzies D. Peritoneal adhesions: Incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992; 248: 29-45.
66. Brill AI, Nezhat F. The incidence of adhesions after prior laparotomy; a laparoscopic appraisal. *Obst Gyn* 1995;85:269-72.
67. Levran SG, Bieber EJ. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gyn Lap* 1997;4:353-6.
68. Diamond MP. Prevention of adhesions. *Op Gyn* 1995;233: 147-58.
69. Ott DE. Laparoscopy and tribology: the effect of laparoscopic gas on peritoneal fluid. *J Am Assoc Gyn Lap* 2001;8:117-23.
70. Cheong YC, Bajekal N. Peritoneal Closure – To close or not to close. *Hum Reprod* 2001;16:1548-52.
71. Replogle RL, Johnson R, Gross RE. : Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966;163: 580-8.
72. Hockel M, Ott S. Prevention peritoneal adhesion in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic systems. *Ann Chir Gyn* 1987;76:306-13.
73. Horne HW Jr, Clyman M, Debrouner C, Gripps G. The prevention of postoperative pelvic adhesions following conservative operative treatment for human infertility. *Int J Fertil* 1973;18: 109-15.

- 74.** Kapur BML, Gulait SM, Talwar JR. Prevention of reformation of peritoneal adhesions. Effect of oxyphenbutazone, proteolytic enzymes for carcia papaya and dextran. Arch Surg 1972;105: 761-4.
- 75.** Muzii L, Marana R. Postoperative adhesion prevention with low dose aspirin; effect through the selective inhibition of thromboxane production. Hum Rep 1998;13:1486-9.
- 76.** Tayyar M, Basbug M. The effects of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. Res Exp Med 1999;198:269-75
- 77.** COX-2 expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues. Fertil Steril 2003;125:113-8
- 78.** Guvanal T, Cetin A. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterin horn model by nimesulide; by selective COX-2 inhibition. Fertil Steril 2001;16:1732-5.
- 79.** Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, et al. Transforming growth factor β ; in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization. J Biol Chem 1983;258: 7155-60.
- 80.** Vipond M, Whawell S. Experimental adhesion prophylaxis with rtPA. Ann Roy Coll Surg 1994;76:412-122.
- 81.** Rodgers KE, Girgis W. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of a recombinant Hirudin analog. J Invest Surg 1996;9:385-91.
- 82.** Le Grand EK, Rodgers KE. Comparative efficacy of non steroidal antiinflamatuary drugs and antitromboxan agents in a rabbit adhesion prevention model. J Invest Surg 1995;8:187-5.
- 83.** Yetkin G, Uludag M, Citgez B, et al. Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1989;5: 29-31.
- 84.** Yetkin G, Uludag M, Citgez B, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. Int J Surg 2009;7:561-5.

- 85.** Corrales F, Corrales M. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cirurgica* 2008;122:102-86.
- 86.** Steiner M, Glantz M, Lekos A. Vitamin E plus aspirin compared with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1381-84.
- 87.** Azzorone B, Krief P, Soria J. Modulation of Fibroblast induced clot retraction by calcium channel blocking drugs and the monoclonal antibody. *J Cell Physiol* 1985; 125: 420-26.
- 88.** Holtz G, MD. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41: 497-504.
- 89.** Baron S, Tying SK, Fleishmann WR Jr, et al. The interferons mechanisms of action and clinical applications . *JAMA* 1991;266:1375-83.
- 90.** Philip R, Epstein LB. Tumour necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, gamma-interferon and interleukin -1. *Nature* 1986;323: 86-9.
- 91.** Berman B, Duncon MR. Short-term keloid treatment invivo with human interferon alpa-2b results in a selective and persistant normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production vitro. *J Am Acad Dermatol* 1986;21: 694-702.
- 92.** Boissier MC, Chiocchia G, Bessis N, et al. Biphasic effect interferon –gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol* 1995;25: 1184-90.
- 93.** Erenoğlu C, Akın M, Aydın S. Postoperatif peritoneal adezyon profilaksisinde E vitamini ve interferonun etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1997;11: 195-8.
- 94.** Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987;70: 225-8.
- 95.** Door PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN. Prevention of postoperative adhesions by tissue plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;37: 267-69.

96. Genç FA. Intraperitoneal adezyon oluşumunun engellenmesinde (r-tPA) nın yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1994;10: 26-30.
97. Menzies D, Ellis H: The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991;5: 362-8.
98. Vigond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. *Lancet* 1990;335: 1120-2.
99. Confino E, Friberg J, Vermesh M, Thomas W, Gleicher N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *Int J Fertil* 1988;33:139-42.
100. Wright JA, Sharp-Timms KL. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models for adhesion formation and endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63:1094-100.
101. Grow BR, Coddington CC, Hsiu JG, et al. Role of hypoestrogenism or sex steroid antagonism in adhesion formation after myometrial surgery in primates. *Fertil Steril* 1996;66:140-7.
102. Leaper DJ. Prevention of peritoneal adhesion after thermal injury using noxytolin and taurolidin. In: Brückner und Pfirman (hsg). *Taurolin. Ein neues Konzept zu antimikrobiellen Chemoterapie chirurgische infectionen*. Urban – Schwarzenberg 1985, pp.115-9.
103. Erb F, Imbenotte M, Huvenne JP, Vankemmel M, Scherpereel P. Taurolidin analytical study and application to identification and quantation in biological fluids. *Eur J Drug Met and Pharma* 1983;8: 163-171.
104. Hatham A. AL-Chalabi, Joseph A.M. Otubo. Value of a single intraperitoneal dose of heparin prevention in prevention of adhesion formation. An experimental avaluation in the rats. *Int J Fertil* 1987;32: 332-5.
105. Sahin Y, Saglam A: Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obst Gyn Scand*. 1994;73: 70-73.

106. Tayyar M, Turan R, Ayata D. The use of amniotic membrane plus heparine to prevent postoperative adhesions in the rabbit. *Tokai J Exp Clin Med* 1993;18:57-60.
107. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res* 1995;59: 764-71.
108. Ozden A, Bostancı B. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Acta Obst Gyn Scand* 1998;77:377-80.
109. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, et al. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Eur J Obst Gyn* 2006;135:183-7.
110. William HD. Rappaport, Murray Holcomb. Antibiotic treatment of prevention adhesions. *Am J Surg* 1992;234:435-437.
111. Aytan H, Caliskan A. A novel antibiotic, linezolid, reduce intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obst Gyn Scand* 2009;88:781-6.
112. Wiczky H, Grow D. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril* 1998;69:511-6.
113. Chegini N. TGF-beta system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. *Semin Reprod Med* 2008;26:298-17.
114. Schindler A. GnRH agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gyn End* 2004;19:51-5.
115. Koc O, Duran B. Intraperitoneal administration of single dose type I collagen or low dose melatonin to prevent intraperitoneal adhesion formation: a comparative study. *Eur J Obst Gyn* 2009;145:209-13.
116. Gitto E, Pellegrino S. Oxidative stress of the newborn in the pre and postnatal period and the clinical utility of the melatonin. *J Pineal Res* 2009;46:128-39.
117. Ozcelik B, Serin I, Basbug M, et al. Effect of melatonin in the prevention of postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Hum Rep* 2003;18:1703-6.

118. Lai HS,Chen Y,Chang KJ,Chen WJ.Effect of oktreotid on epidermal growht factor receptor,tPA and PAI during intraperitoneal adhesion formation.J Gast 2003;38:555-560.
119. Jackson JK,Skinner KC.Paclitaxel-loaded cross-linked hyaluronic acid films for the prevention postsurgical adhesions.Pharm Res 2002;19:411-7 .
120. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K: Endogenous versus exogeneous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. J Surg Res 1997;70: 138-43.
121. Ozoğul IY, Baykal A, Onat D. An experimantal study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. Am J Surg 1998;175: 137-41.
122. Frishman GN, Peluso JJ, Kratha SA. Preoperative versus postoperative Dextran 70 for preventing adhesion formation. J Reprod Med 1991;36: 707-10.
123. Diamond MP.Reduction of adhesions after uterine myomectomy by seprafilm membrane:a blinded,prospective multicenter clinical study.Fertil Steril 1996;66:904-10.
124. Emre A,Akin M.Comparasion of intraperitoneal honey and seprafilm for the prevention of postoperative intraabdominal adhesions.Clinics(Sao Paulo) 2009;64:363-8.
125. Fazio VW,Cohen Z.Reduction in adhesive small-bowel obstuction by seprafilm adhesion barrier after intestinal resection.Dis Colon Rectum 2006;49:1-11.
126. Baptista ML, Bonsack ME, Deleney JP. Seprafilm reduced adhesions to polypropylene mesh. Surgery 2000;128: 86-92.
127. De Cherney AH, Di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention bariers. Surg Clin North Am 1997;77: 671-88.
128. Fayez JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic ahesion formation by different modalites of treatment. Am J Obstet Gynecol 1987,57: 1184-8.
129. Di Zerega GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions; crystalloid and dextran. Infertil Reprod Med Clin North Am 1994;5: 463-78.

130. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Seprocoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, double blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril* 1998;69: 1067-74.
131. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visseral peritoneum. An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril* 1998;69: 132-37.
132. Haney AF, Doty ED. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose but not expanded polytetrafluoroethylene. *Fertil Steril* 1992;57: 20-8.
133. Frishman GN, Peluso JJ, Kratha SA. Preoperative versus postoperative Dextran 70 for preventing adhesion formation. *J Reprod Med* 1991;36: 707-10.
134. Rozga J, Ahren B , Bengmark J. Prevention of adhesion by high molecular weight dextran in rats. *Acta Chir Scand* 1990;156: 763-9.
135. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbabl membrane: a prospective randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183: 297-306.
136. Carta G,Cerrone L.Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid.*Clin Exp Obstet Gynec* 2004;31:39-41.
137. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. Comparison of a novel liquid (Adcon-P) and a sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in postsurgical adhesion formation in a murine model. *Dis Colon Rectum* 2003;46:187-91.
138. Remzi FH, Oncel M,Church JM, Senagore AJ, Delenay CP, FazioVW. An unusualy complication after hyaluronate-based bioresorbabl membrane (Seprafilm) application *Am Surg* 2003;69: 356-7.
139. Gonzales-Quintero V,Cruz-Pachano F.Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgery procedures 2009;2:38-45.

140. Kumar S,Wong P.Intraperitoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery.Cochrane Database Syst Rev 2009;21:CD005080.
141. Turkcapar AG,Ozarslan C.The effectiveness of low molecular heparin on adhesion formation in experimental rat model.Int Surg 1995;80:92-4.
142. Vela AR,Littleton JC,O'Leary JP.The effect of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat.Am Surg 1999;65:473-7.
143. Yang LP, Keating GM.Octreotide LAR:a review of its use in the management of acromegaly.Drugs 2010;10:1745-69.
144. Alatas E,Gunal O.Oktreotid prevents postoperative adhesion formation by suppressing peritoneal myeloperoxidase activity.J Hepatogast 2000;47:1034-6.
145. Colak T,Dag A.The effect of oktreotid on healing of injured colonic anastomosis with immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-FU.Dis Colon Rectum 2007;50:660-9.
146. Kement M,Censur Z,Oncel M,Buyukokuroglu ME,Gezen FC.Heparin for adhesion prevention: Comparison of three different dosages with Seprafilm in a murine model.Int J Surg 2011;9(3)255-8.
147. Sortini D,Feo CV,Maravegias K,Carcoforo P,Pozza E. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study.J Inv Surg 2006;19(5):291-7.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Özgüç ALTUN'a ait "SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN İLE OKTREOTİDİN KARŞILAŞTIRILMASI" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Başkan.....Prof.Dr. Mustafa Barbuç.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Mehmet Tayyar.....İmza

Üye.....Prof. Dr. M. Erhan Aygen.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Serdar Sarı.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Bülent Düzgün.....İmza