



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL İNTRAABDOMİNAL ADEZYON MODELİNDE
STANDART HEPARİN (HEPARİN SODYUM) VE
MUKOPOLİSAKKARİT POLİSÜLFATIN ANTİADEZİV
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan ÖZCAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL İNTRAABDOMİNAL ADEZYON MODELİNDE
STANDART HEPARİN (HEPARİN SODYUM) VE
MUKOPOLİSAKKARİT POLİSÜLFATIN ANTİADEZİV
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan ÖZCAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra ÖZÇAKIR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PERİTON	4
2.1.1. Periton Embriyolojisi	4
2.1.2. Periton Anatomisi	7
2.1.3. Periton Histolojisi	8
2.1.4. Periton Fizyolojisi	11
2.1.4.1. Normal peritoneal iyileşme	12
2.1.4.2. Anormal peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu	14
2.2. PERİTONEAL ADEZYONLAR	15
2.2.1. Doğumsal Peritoneal Adezyon	16
2.2.2. Edinsel Peritoneal Adezyon	17
2.2.2.1. Postenflamatuar peritoneal adezyon	17
2.2.2.2. Postoperatif peritoneal adezyon	17
2.2.3. Peritoneal Adezyon Gelişimi	19
2.2.3.1. Fibrinoproliferatif enflamatuar süreç	19
2.2.3.2. Fibrin jel matriks oluşumu	20
2.2.3.3. Koagülasyon kaskadı	20
2.2.3.4. Peritoneal adezyon gelişiminde sitokinler	20
2.2.4. Peritoneal Adezyon Gelişimi Nedenleri	21
2.2.4.1. İskemi	21
2.2.4.2. Kanama	21
2.2.4.3. Enfeksiyon	22
2.2.4.4. Cerrahi yaklaşım	22

2.2.5. Peritoneal Adezyonların Klinik Önemi.....	22
2.2.6. Peritoneal Adezyonların Önlenmesi	25
2.2.6.1. Cerrahi teknik.....	25
2.2.6.2. Peritoneal uygulamalar.....	27
2.2.6.2.1. Kristaloïd solüsyonlar	27
2.2.6.2.2. Dekstran	28
2.2.6.2.3. Hyaluronik asit	28
2.2.6.3. Farmakolojik ajanlar	28
2.2.6.3.1. Antikoagülan ilaçlar	29
2.2.6.3.1.1. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH).....	29
2.2.6.3.2. Antienflamatuar ilaçlar.....	30
2.2.6.3.3. Antibiyotikler	31
2.2.6.3.4. Fibrinolitikler	31
2.2.6.4. Bariyerler.....	31
2.2.6.5. Mukopolisakkarit polisülfat	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. ARAŞTIRMA TİPİ	34
3.2. DENEY HAYVANLARI	34
3.2.1. Deneklerin Dahil Edilme Kriterleri.....	34
3.2.2. Deneklerin Dahil Edilmeme Kriterleri.....	34
3.2.3. Deneklerin Ortamı.....	34
3.3. ADEZYON MODELİ OLUŞTURMA YÖNTEMİ	35
3.4. DENEY GRUPLARI.....	38
3.5. ADEZYONUN MAKROSKOBİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
3.6. ADEZYONUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ .	40
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
4. BULGULAR	43
4.1. MAKROSKOBİK BULGULAR.....	43
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	47

4.2.1. Histopatolojik Adezyon Skoru (Enflamasyon, Fibrozis ve Vaskülarizasyon).....	47
4.2.1.1. Histopatolojik enflamasyon skorlaması	48
4.2.1.2. Histopatolojik fibrozis skorlaması	50
4.2.1.3. Histopatolojik vaskülarizasyon skorlaması.....	53
4.2.1.4. Modifiye histopatolojik adezyon skorlaması	55
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKÇA	68



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahi ve idari anlamda kendisinden çok şey Öğrendiğim, idolüm, Sayın Prof. Dr. Mete KAYA'ya; meslek hayatımın her anında bana kılavuzluk edecek ilkeleri ve hekimlik anlayışı için teşekkür ederim.

Mesleki bilgileri yanı sıra insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım ve kendisinden çok şey öğrendiğim Sayın Doç. Dr. Esra ÖZÇAKIR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas SUAM Çocuk Cerrahisinde görevli uzman abilerim Sayın Op. Dr. Sefer Tolga OKAY'a, Sayın Op. Dr. Osman IŞIK'a ve Sayın Op. Dr. Hasan DELİAĞA'ya öğrettikleri ve tüm destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma, ameliyathane ve klinik hemşirelerine tüm destekleri için teşekkür ederim.

Eğitimimin en başından beri benim için her türlü desteği sağlamış değerli annem Hatice ÖZCAN ve değerli babam Hüseyin ÖZCAN teşekkürün benim için önemli kahramanlarıdır. Kardeşlerim ve meslektaşlarım Furkan ve Buse ile birlikte size çok şey borçluyuz.

İkinci annem ve babam, değerli İkbâl ve Celal BİRGİT'e uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yanı başımda olan, sevgisi ve desteğini her zaman derinden hissettiğim meslektaşım, sevgilim, sevgili eşim Dr. Nur ÖZCAN'a ve biricik kızım Özge'ye teşekkür ederim.

Dr. Hakan ÖZCAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABT:** Adeziv barsak tıkanıklığı
CAA: Çeyrekler arası genişlik
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
ECM: Ekstrasellüler matriks
EGF: Epidermal büyüme faktörü
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
GİS: Gastrointestinal sistem
GÜS: Genitoüriner sistem
HADYEK: Hayvan deneyleri yerel etik kurulu
HS: Heparin sodyum
HSG: Heparin sodyum grubu
ICAM: Hücre içi adezyon molekülü
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
IL-15: İnterlökin-15
KG: Kontrol grubu
MAS: Makroskopik adezyon skoru
MCP: Monosit kemotaktik proteini
MMT: Mezotelyal-mezenkimal transformasyon
MPS: Mukopolisakkarit polisülfat
MPSG: Mukopolisakkarit polisülfat grubu
NSAİİ: Non-steroid antienflamatuar ilaçlar
PA: Peritoneal adezyon
PAA: Plazminojen aktivatör aktivatörü
PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PGE2: Prostaglandin E2
PMN: Polimorf nüveli nötrofiller
PPA: Postoperatif peritoneal adezyon

RANTES: T hücre ekspresyonu ve sekresyonunun aktivasyonunu düzenleyen kemokin

SCAR: Cerrahi ve klinik adezyon araştırmaları

SF: Serum fizyolojik

SG: Serum fizyolojik grubu

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa

TFPI: Doku faktör yolağı inhibitörü

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

uPA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Peritonun parçaları	7
Tablo 2. Postoperatif peritoneal adezyon gelişiminin sınıflandırılması.....	18
Tablo 3. Postoperatif peritoneal adezyon oluşumuna karşı kullanılan bazı ajanlar ...	27
Tablo 4. Nair ve ark.'nın makroskopik adezyon skorlaması skalası	40
Tablo 5. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon sınıflandırması	41
Tablo 6. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis sınıflandırması	41
Tablo 7. Swolin'e ait histopatolojik vasküler proliferasyon sınıflandırması	41
Tablo 8. Değerlendiricilere ait Nair ve ark.'nın makroskopik adezyon skorlaması değerleri.....	43
Tablo 9. Nair ve ark.'nın makroskopik adezyon skorlaması değerlerinin gruplara göre dağılımı	46
Tablo 10. Swolin'e ait histopatolojik adezyon skoru (enflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon) puanlamaları.....	47
Tablo 11. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının gruplara göre dağılımı	48
Tablo 12. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasının gruplara göre dağılımı	52
Tablo 13. Swolin'e ait histopatolojik vaskülarizasyon skorlamasının gruplara göre dağılımı	54
Tablo 14. Modifiye histopatolojik adezyon skorunun gruplara göre dağılımı.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsan embriyosu mid-sagittal kesitinin şematik çizimi.....	5
Şekil 2. Yaklaşık 5 haftalık bir embriyoda perikardiyo-peritoneal kanalları göstermek için; vücut duvarının bir kısmı ve septum transversum çıkarılarak illüstre edilmiştir.	6
Şekil 3. Gelişimin değişik evrelerindeki embriyodan geçen transvers kesitler	6
Şekil 4. Peritoneal membran	8
Şekil 5. Periton katmanlarının şematik gösterimi	10
Şekil 6. Peritoneal adezyon oluşumunun evreleri	12
Şekil 7. Peritoneal adezyon gelişimi akış şeması.....	13
Şekil 8. Fibrinolitik sistem özeti	14
Şekil 9. Fibroblastlarla infiltre olan fibrin bantlarının organize olmuş PA haline gelmesi	15
Şekil 10. Postoperatif peritoneal adezyonların yaygın klinik sonuçları	16
Şekil 11. Adezyon Oluşum şeması	19
Şekil 12. Peritoneal adezyon önleme yöntemleri	25
Şekil 13. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) pıhtılaşma kaskadındaki etkileri	30
Şekil 14. Heparin Sodyum ve mukopolisakkarit polisülfatın kimyasal yapısı	33
Şekil 15. Çalışma gruplarındaki sıçanların bulunduğu hospitalizasyon ünitesi.....	35
Şekil 16. Cerrahi işlem için denek pozisyonu ve inhalasyon anestezisi uygulaması.	36
Şekil 17. Median insizyon ile laparotomi işlemi.....	36
Şekil 18. Adezyon modeli uygulanacak çekum yüzeyi	37
Şekil 19. Duvar bütünlüğü intakt olan çekum yüzeyinde abrazyona ait peteşi alanları ve hemoraji noktaları.....	37
Şekil 20. Heparin sodyum (a) ve mukopolisakkarit polisülfatta (b) kullanılan uygulama materyallerinin ve deneyde kullanılan hassas terazinin görseli(c).....	39
Şekil 21. Gözlemcilere ait Nair ve ark.'nın makroskobik adezyon skorlaması puanlarının dağılımı	44
Şekil 22. Nair ve ark.'nın makroskobik adezyon skorlamasına göre adezyonların makroskobik görünüşleri	45

Şekil 23. Nair ve ark.'nın makroskopik adezyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği	47
Şekil 24. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının histopatolojik örnekleri	49
Şekil 25. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği	50
Şekil 26. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasının histopatolojik örnekleri	51
Şekil 27. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği	52
Şekil 28. Swolin'e ait histopatolojik vaskülarizasyon skorlamasının histopatolojik örnekleri	53
Şekil 29. Swolin'e ait histopatolojik vasküler proliferasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği	54
Şekil 30. Modifiye histopatolojik adezyon skorunun gruplara göre dağılım grafiği .	56

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, intraabdominal adezyon modeli oluşturulan sıçanlarda farklı farmakolojik ajanların (serum fizyolojik (Salin) (SF), heparin sodyum (HS), mukopolisakkarit polisülfat (MPS)) postoperatif peritoneal adezyon gelişimini önlemedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Laparotomi ile oluşturulan intraabdominal adezyon modelinde, ağırlıkları 300 g ile 400 g arasında değişen 28 erkek Wistar Albino sıçan, her biri 7 sıçandan oluşan gruplara ayrıldı. Sıçanların her birinde oluşturulan intrabdominal adezyon modelinin ardından kontrol grubuna (KG) hiçbir ajan uygulanmazken, diğer gruplara intraperitoneal SF, HS veya MPS uygulandı. Postoperatif 14. günde yeniden laparotomi sonrasında makroskopik değerlendirme yapıldı. Adeziv dokulardan elde edilen örneklerin histopatolojik değerlendirmesi; enflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon parametrelerine göre puanlandı.

Bulgular: Deney grupları arasında makroskopik adezyon skorlaması değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0,008$). KG ile serum fizyolojik grubu (SG) ($p=0,011$), SG ile heparin sodyum grubu (HSG) ($p=0,038$) ve SG ile mukopolisakkarit polisülfat grubu (MPSG) ($p=0,007$) arasında anlamlı farklar kaydedilmiştir. Histopatolojik enflamasyon skoru ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p=0,002$). KG ile MPSG ($p=0,016$), SG ile MPSG ($p=0,002$), HSG ile MPSG ($p=0,001$) arasında anlamlı farklar kaydedilmiştir. Histopatolojik fibrozis skoru ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,010$). Buna göre, SG ile MPSG arasında ($p=0,010$) ve HSG ile MPSG arasında ($p=0,019$) anlamlı bir fark gözlenmiştir. Histopatolojik vasküler proliferasyon skoru ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,610$). Tüm histopatolojik skorlamaların gruplar arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p=0,002$). Buna göre, KG ve SG arasında ($p=0,043$); SG ve MPSG arasında ($p=0,001$); HSG ve MPSG arasında ($p=0,001$) anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

Sonuç: Deneysel peritoneal adezyon modelinde, HS'nin adezyon oluşumunu engelleyici etkisi beklenen etkiden farklıdır. MPS'nin adezyon modeli üzerinde

antiadeziv etkisinin olmadığı ve adeziv doku gelişimini artırdığı görülmüştür. SF solüsyonunun peritoneal adezyon üzerinde etkili bir ajan olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Heparin sodyum, mukopolisakkarit polisülfat, periton, postoperatif peritoneal adezyon, salin



ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the efficacy of different pharmacologic agents, namely normal saline (SF), heparin sodium (HS), and mucopolysaccharide polysulphate (MPS), in preventing the development of postoperative peritoneal adhesions in a rat model of induced intra-abdominal adhesions.

Materials and methods: Our research was conducted with an intraabdominal adhesion model produced by laparotomy. Twenty-eight male Wistar Albino rats weighing 300 g to 400 g were divided into groups, with seven rats in each group. After the intrabdominal adhesion model was created in each of the rats, no agent was administered to the control group (CG), while intraperitoneal SF, HS, or MPS were administered to the other groups. On the 14th postoperative day, macroscopic evaluation was performed following a repeat laparotomy. Histopathological assessment of the samples collected from adhesive tissues was scored based on inflammation, fibrosis, and vascular proliferation parameters.

Results: Statistically significant differences were observed between the experimental groups regarding the assessment of macroscopic adhesion scoring ($p=0,008$). There were significant differences between the normal saline group (SG) and CG ($p=0,011$), SG and the heparin sodium group (HSG) ($p=0,038$), and SG and the mucopolysaccharide polysulphate group (MPSG) ($p=0,007$). The mean histopathological inflammation scores also significantly differed between the groups ($p=0,002$): between CG and MPSG ($p=0,016$), SG and MPSG ($p=0,002$), and HSG and MPSG ($p=0,001$). Significant differences were found in mean histopathological fibrosis scores among groups ($p=0,010$), between SG and MPSG ($p=0,010$) and between HSG and MPSG ($p=0,019$). There were no statistically significant differences between the groups regarding the mean histopathological vascular proliferation scores ($p=0,610$). However, statistically significant differences were found in the distribution of the whole histopathological scoring between the groups ($p=0,002$). Thus, significant differences were observed between CG and SG ($p=0,043$), SG and MPSG ($p=0,001$), and HSG and MPSG ($p=0,001$).

Conclusion: In the experimental peritoneal adhesion model, the inhibitory effect of HS on adhesion formation is different from the expected effect. It has been observed that MPS does not have an anti-adhesive effect on the adhesion model but rather increases adhesive tissue development. Saline solution is considered to be an effective agent for peritoneal adhesion.

Key Words: Heparin sodium, mucopolysaccharide polysulphate, peritoneum, postoperative peritoneal adhesion, saline



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Peritoneal adezyon (PA) terimi, periton boşluğu içindeki normalde birbirlerinden ayrı olan organ yüzeyleri birbirine bağlayan ve sıkı yapışıklıklar geliştiren fibröz dokuyu ifade eder (1). Bu tür yapışıklıklar, tipik enflamasyon onarımından farklı olarak, periton yaralanmasını takiben gelişen patolojik iyileşmenin bir sonucudur. Peritoneal dokuda hasar ve adeziv doku gelişimi ile sonuçlanan bu artmış iyileşme yanıtı; hücresel, immünolojik ve biyokimyasal yanıtın yanı sıra biyomekanik faktörlerin de etki ettiği dinamik ve komplike bir süreçtir (2). Adezyonlar; enflamatuar hücre kümülasyonunu takiben, organ yüzeyleri ve karın duvarına yapışıklık geliştiren fibrin köprüleri gelişimi ve artmış vaskülarizasyon ile sınırların izlenemediği kalın fibröz bantlar halinde gözlenebilir (3, 4).

Laparotomi veya laparoskopik cerrahiye takiben gelişen PA'lar ayrıca karına radyoterapi alınması, endometriozis varlığı, intraabdominal enflamasyon ve lokal tümör yanıtı durumlarında da gözlenebilir (2). Ameliyat dışı bir etiyoloji zemininde gelişen adezyonlar, sıklıkla kronik ağrıya neden olurken, postoperatif PA'ların (PPA) kliniği gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistem (GÜS) ile ilişkili komplikasyonlara ait semptomlardır (5).

Cerrahi ve Klinik Adezyonların Araştırması (*The Surgical and Clinical Adhesions Research: SCAR*) Grubu'nun 1999 yılında yayınladığı kapsamlı klinik çalışma PPA'ların, karın ameliyatından sonra uzun vadeli komplikasyonların en yaygın nedeni olduğunu rapor etmiştir. Adezyon varlığında gelişen en sık komplikasyonlar; ileus, infertilite ve kronik pelvik ağrıdır (1, 6).

PPA'ların görülme sıklığı erişkinlerde karın operasyonları sonrası %67-93, jinekolojik pelvik işlemler sonrası %97 olarak bildirilmiştir (7). Cerrahi sonrası gelişen adezyonların çoğu asemptomatik olsa da adezyon ilişkili komplikasyonlar önemli bir morbidite kaynağıdır. İntestinal anslar arasında ve/veya karın duvarındaki PPA'lar adeziv barsak tıkanıklığına (ABT), ciddi ileus tablosuna ve bridlere bağlı organ hasarlarına yol açabilir (8, 9). Ameliyat sonrası ABT gelişimi için en yüksek insidansın pediatrik cerrahi kliniklerinde olduğu belirtilmiştir (10). Çocuk cerrahisi pratiğinde abdominal cerrahi sonrası gelişen ABT, genellikle ilk iki yıl içinde görülmektedir (11). Konservatif yaklaşım ile tedavi edilemeyen ABT olguları cerrahi olarak tedavi

gerektirir. PPA için uygulanacak yeniden laparotomi, peritoneal eksplorasyon zorluğunun yanı sıra intraabdominal organ hasarı ve hemoraji riski ile yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Ayrıca yeniden laparotomiye ait sağlık harcamaları da ek yük olarak bildirilmiştir (12, 13).

Literatürde PPA'ların oluşumu, komplikasyon gelişiminin önlenmesi ve yeniden laparotomi sıklığını minimize etme amacı ile yapılmış olan birçok deneysel ve klinik çalışma yer almaktadır. Çalışmalarda fiziksel adezyon bariyerleri, farmokokinetik ajanlar ve sentetik araçlar gibi birçok yöntem rapor edilmiştir (14, 15). Bu yaklaşımlardan en etkili olan, PPA gelişimini önleyen fiziksel adezyon bariyeri uygulanmasıdır. Bariyerlerin adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmekle birlikte yüksek maliyet, endoskopik cerrahide uygulama zorluğu ve barsak serozaları arasındaki adezyonlara etkisiz oluşu gibi nedenler ile kullanımları kısıtlıdır. Sıvı ve jel formdaki antiadeziv ajanlar için ise; uygun maliyet, erişim ve uygulama kolaylığının yanı sıra intraabdominal yüzeylerde daha geniş etki alanına sahip oldukları vurgulanmaktadır (16). Ancak, PPA gelişimini önleyebilecek güvenilir ve etkin bir yaklaşım henüz ortaya konulamamıştır (17). Adezyon oluşumunun farklı basamaklarına etkin olan ya da gelişmiş adeziv doku nötralizasyonu için öngörülen farmakokinetiği birbirinden farklı ilaçlar halen deneysel ve klinik çalışmalar ile değerlendirilmektedir.

Biz bu çalışmada, PPA gelişimini önlemek amacı ile farklı farmakolojik ajanların (Serum fizyolojik (SF), Heparin sodyum (HS), Mukopolisakkarit polisülfat (MPS)) etkinliğini araştırmayı ve PPA'ların makroskobik/ histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesini planladık.

Bu çalışmadan elde edilecek olumlu verilerin intraabdominal adezyon probleminin çözümüne katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

PPA'lar sıklıkla geçirilmiş abdominopelvik cerrahi sonrasında gelişir ve neden olduğu komplikasyonlar ile hem hastalar hem de cerrahları için zorlu bir sürecin başlangıcını oluşturmaktadır.

Cerrahi tarih boyunca adezyon gelişimi, hastalıkları, tedavi yaklaşımları ve sonuçlarına ait raporlar insanlığa ışık tutmak amacı ile paylaşılmıştır. Literatürde Thomas Hodgkin tarafından, 1835 yılında tüberküloz peritoniti sonucu kaybedilen hastanın otopsi raporunda kullanılan *“keçeleşmiş barsak ansları”* tabiri, intraabdominal adezyon teriminin ilk tanımı olarak kabul edilmiştir (18). Ayrıca, 1835 yılında Richard Bright'ın yayınladığı 7 vakalık otopsi serisinde; ince barsaklarda gelişen yapışıklıkların, hastaların malign tümöral hastalıklarına, karın içi asit ve enflamasyona bağlı geliştiği vurgulanmıştır (19). Genel anestezi için Crawford W. Long'un eteri ilk kez 30 Mart 1842'de kullanması, karın ameliyatlarının sayısı ve çeşitliliğini arttırmıştır (20). Bu durum, beraberinde PPA'lar ile ilişkili yeni vakalar geliştirerek cerrahların adezyon ile yakından ilgilenmesine yol açmıştır.

Adezyon oluşumu için yapılmış olan ilk deneysel çalışma, 1843 yılında Samuel Gross tarafından yayınlanmıştır. Rezeksiyon-anastomoz yapılan köpek ince barsaklarının değerlendirildiği bu çalışmada, neredeyse tüm deneklerde, omentumun anastomoz hattına ve diğer barsak duvarlarının birbirlerine yapışıklık geliştirdiği gözlenmiştir (21). M.H. Walker'ın 1914 yılında yayınladığı adezyon tedavisinin değerlendirildiği deneysel çalışması ise tavşanlar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada sitrat solüsyonunun, adezyon gelişimini önlemede etkin olduğu gösterilirken, adezyon oluşumunun etiolojisinde fibrin gelişimi ve kalsiyumun rolü olduğu bildirilmiştir (22). Ayrıca 1947 yılında yapılan bir klinik çalışmada eldivenlerde kalan mısır nişastasının alerjik reaksiyonlara ve abdominal adezyonlara neden olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışma, operasyondan önce eldivenlerin mısır nişastası ve diğer alerjenlerden tamamen arındırılmasının önemini vurgulamıştır (23).

İntraabdominal adezyon gelişimini önlemek amacı ile yapılan birçok yayın abdominopelvik cerrahi ile ilişkili; genel cerrahi, kadın doğum ve çocuk cerrahisi kliniklerince rapor edilmiştir (24-26).

Klinikler intraabdominal adezyonların ileusa, infertiliteye ve organ hasarına neden olarak morbiditeyi artırdığını ve PPA'ya bağlı mortaliteyi %6-8 ila %13 olarak bildirmişlerdir (26). Yapılan çalışmalar PPA'ya bağlı yeniden laparotominin artmış morbidite ve mortalite oranı yanı sıra maliyet açısından da ek yük oluşturduğu bildirilmiştir (10, 27).

Cerrahi sonrası gelişen adeziv doku hasta konforu ve yaşam kalitesinin yanı sıra klinik tedavi ve komplikasyon yönetimi süreçlerini etkilemektedir. PPA'ların yönetiminde adezyon oluşum patofizyolojisini anlamak için periton yapısı ve yara iyileşmesi konularının kavranması gerekmektedir (24).

2.1. PERİTON

Periton (peritoneum) karın içi homeostatik dengeyi koruyan, vücuttaki en büyük (intraabdominal ve pelvis) seröz boşluğu kaplayan, yarı geçirgen özellikte bir membrandır (24).

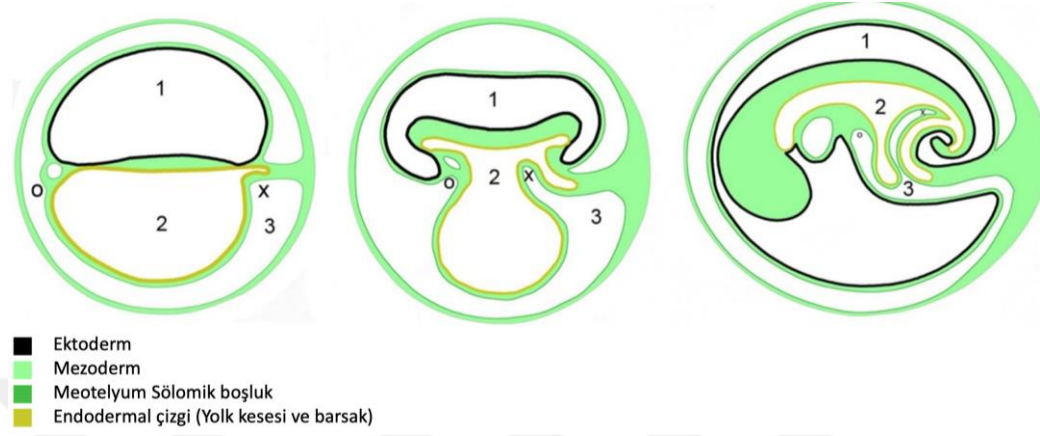
Peritoneal membran; organları ince bir tabaka halinde saran *visseral periton*, karın ve pelvis duvarının iç yüzünü örten *paryetal periton* ve bu iki tabaka arasında yer alan peritoneal boşluktan oluşur. Peritoneal membranın sekresyon ve absorpsiyon özelliği mevcuttur. Bunların yanı sıra içerdiği kılcak vasküler yapılar ve zengin lenfatik ağ ile karın içi organları sararak destekler; sürtünmeyi azaltarak, hareketlerini kolaylaştırır ve enfeksiyonlara karşı da koruma sağlar (25).

Peritonun yapı ve fonksiyonu; enflamasyon, adeziv doku oluşumu, fibrozis ve malignensi gibi patolojik süreçlerden etkilenir (26). Peritoneal hasarın yönetimi için, periton fizyo-anatomisinin yanı sıra peritoneal embriyoloji ve histopatolojinin kavranması gerekmektedir.

2.1.1. Periton Embriyolojisi

Periton karın boşluğunu ve pelvik bölgeyi kaplayan, mezodermden türeyen, seröz fonksiyonel bir zardır. Embriyolojik gelişimin, erken aşamasında beliren üç germ yaprağından biri olan mezoderm; intrauterin gelişimin üçüncü haftasında lateral plak mezodermine, intermediyer mezoderme ve paraaksiyal mezoderme farklılaşır (Şekil 1) (24). Bu farklılaşma süresince lateral plak somatik ve splanknik mezoderm katmanlarına ayrılır. Bu yapılar orta hattın her iki yanında intraembriyonik boşluğu çepeçevre sarar, süreç içerisinde sağ ve sol intraembriyonik boşluklar birleşerek tek bir boşluk haline gelir. Bu tek boşluk intrauterin 3. hafta sonunda plevra, perikard ve

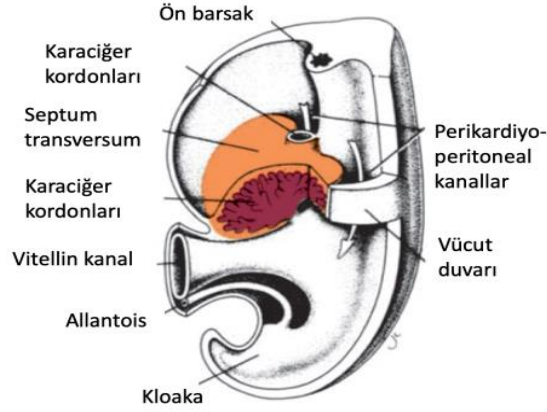
periton boşluklarını oluşturmak üzere ayrılır. Farklanma bir yandan peritonun paryetal ve visseral tabakalarının oluşması diğer yanda da omentum, mezenter, ligament ve fossaların oluşmasıyla devam eder (27).



Şekil 1. İnsan embriyosu mid-sagittal kesitinin şematik çizimi (28)

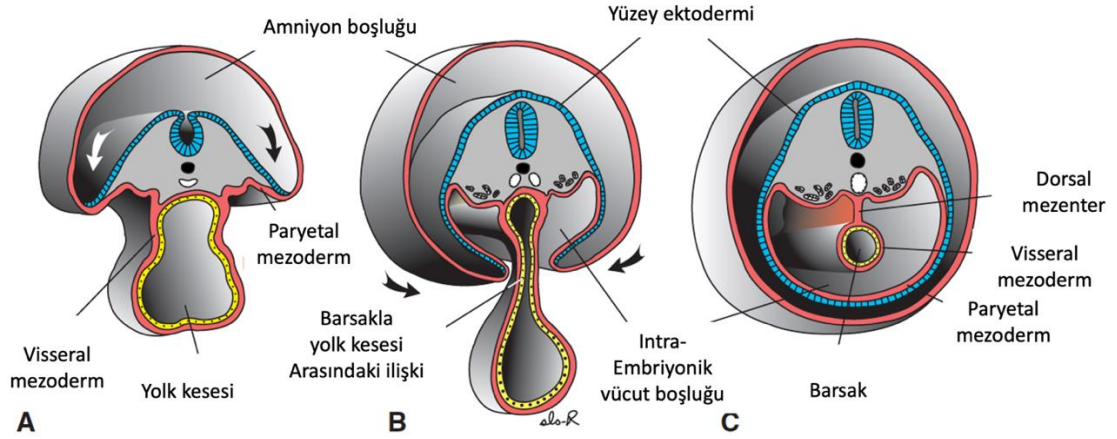
1: Amniyotik boşluk, 2: Yolk kesesi/barsak, 3: Sölom, o ve x: Ekstraembriyonik sölom parçaları.

Başlangıçta yassı ve yuvarlak olan embriyonik disk intraembriyonik 10. günden itibaren kranio-kaudal düzlemde uzar. Sefalik bölgede geniş, kaudal uçta dar bir biçim halini alır. Embriyonun şekli 2 boyutlu embriyonik diskten 3 boyutlu embriyoya dönüşür (intraembriyonik 10. ve 28. gün). Embriyonik sölomik boşluğun kranial kısmında ilk önce ilkel perikardiyal bölge oluşur. Buradan kaudal yönde “perikardiyo-peritoneal kanallar” olarak isimlendirilen iki yapı gelişir. Bu genişleyen kanallar ekstraembriyonik sölomik boşluğa (koryonik boşluk) bağlanır (Şekil 2) (29-32).



Şekil 2. Yaklaşık 5 haftalık bir embriyoda perikardiyo-peritoneal kanalları göstermek için; vücut duvarının bir kısmı ve septum transversum çıkarılarak illüstre edilmiştir (28)

Embriyonik diskin transvers katlantısı ile intraembriyonik sölomun her iki lateral parçası orta hatta bir araya gelir. Oluşan splanknik mezoderm primitif barsak yüzeyini kaplar. Mezodermin bu yaprağı karın boşluğunu döşeyen peritonu oluşturur. Çift tabaka halindeki periton yaprakları; mezenter ve karın içi organları karın duvarına ve birbirlerine bağlayan ligamentleri oluşturmak üzere farklılar (Şekil 3) (29).



Şekil 3. Gelişimin değişik evrelerindeki embriyodan geçen transvers kesitler (27)

- A.** Lateral plak mezoderminin visseral ve somatik tabakalarıyla sınırlanmış olan intraembriyonik boşluk, ekstraembriyonik boşlukla ilişkisini sürdürmektedir.
- B.** İntraembriyonik boşluk, ekstraembriyonik boşlukla olan ilişkisini kaybetmeye başlamıştır.
- C.** Dördüncü haftanın sonunda, visseral mezoderm tabakaları orta hatta kaynaşarak, vücut boşluğunun sağ ve sol yarıları arasında çift yapraklı bir membran (dorsal mezenter) oluştururlar.

2.1.2. Periton Anatomisi

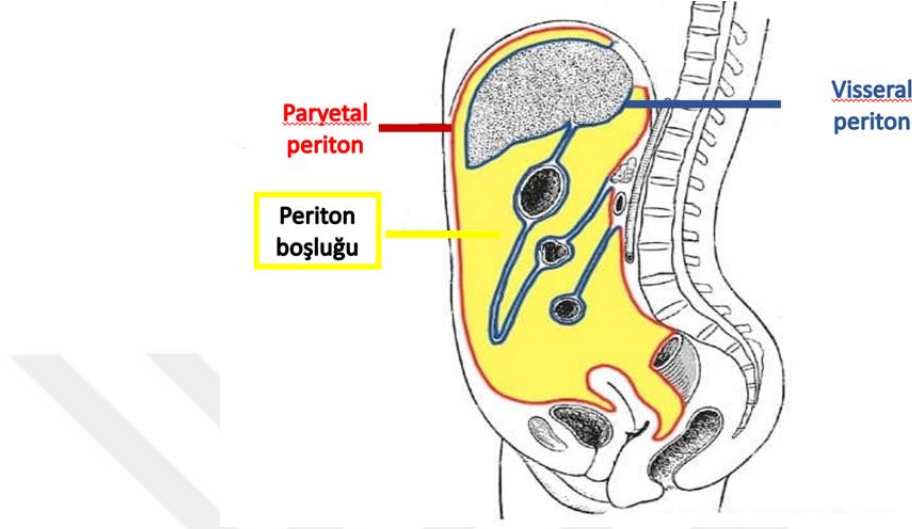
Periton; çift tabaka halinde, yarı geçirgen, seröz yapıda bir membran olup, karın boşluğu ve pelvik duvarı kaplar, intraperitoneal organ yüzeylerini sarar. Visseral mezenter, omentum ve ligamanları oluşturur (27). Ayrıca intraabdominal herniasyonların geliştiği, ‘*peritoneal cepler*’ olarak adlandırılan, lokalizasyonlarına göre isim alan fossalar da peritoneal yapılardır (Tablo 1). Periton paryetal ve visseral periton olmak üzere birbiriyle devamlılık gösteren iki membran içerir. Bu iki peritoneal yaprak arasında kalan bölüm periton boşluğu olarak isimlendirilir. Paryetal periton abdominopelvik boşluğa ait duvarın iç yüzünü örterken visseral periton mide, barsak ve karaciğer gibi intraabdominal organları sarar (27).

Tablo 1. Peritonun parçaları (31)

Omentum	Büyük omentum
	Küçük omentum
Mezenter	İnce barsak mezenterisi
	Mezoappendiks
	Transvers mezokolon
	Pelvik mezokolon
Ligament	Karaciğere ait olanlar
	Mesaneye ait olanlar
	Uterusa ait olanlar
Fossa	Duodenal
	Çekal
	İntersigmoid

Peritoneal yüzey alanı, vücut yüzey alanı ile ilişkilendirilir. Erişkinlerde peritoneal yüzey alanı yaklaşık olarak 1,7-2 m² olarak belirtilmiştir (26). Çocukluk yaş grupları için peritoneal yüzey alanı net olarak ifade edilmemekle birlikte, beden yaşı küçüldükçe periton yüzey alanının fonksiyonel etkinliğinin artmakta olduğu bilinmektedir (30).

Karaciğerin çıplak alanı hariç abdominal duvarlar ve tüm intraabdominal yapılar, paryetal periton ile kaplıdır (Şekil 4). Abdominopelvik boşluğun en kaudalinde periton mesane kubbesini ve rektal yüzeyin ön kısmını kaplar (24).



Şekil 4. Peritoneal membran (31)

Visseral periton karaciğer, mide ve barsak gibi iç organları sarar. Visseral periton paryetal peritondan daha incedir ve parankimal organlarda kapsül, içi boş organlarda ise seroza olarak adlandırılır (31).

2.1.3. Periton Histolojisi

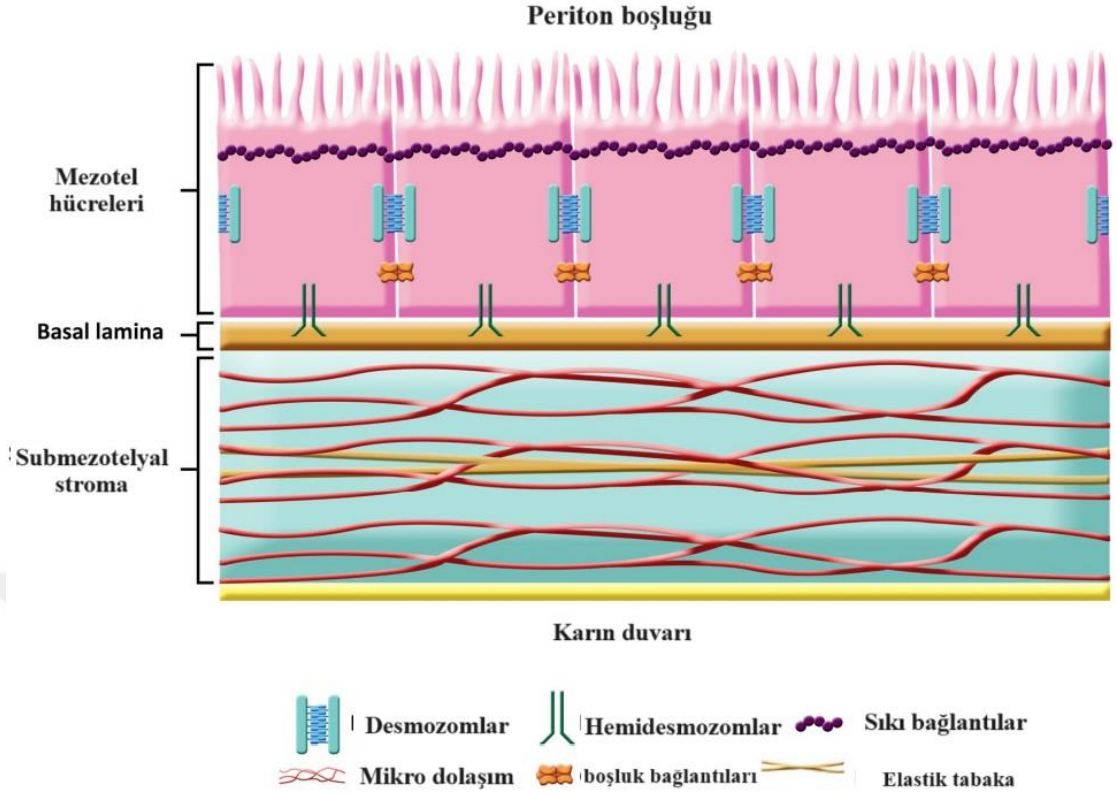
Periton histolojik olarak mezotelyal hücre katmanı, bazal lamina ve submezotelyal stroma olmak üzere üç katman içermektedir (Şekil 5) (32). Peritonun en iç tabakası mezotelyal yapıdır, karın boşluğunu ve pelvik bölgeyi kaplar. Mezotelyal tabaka, mezotel hücreleri ve bazal laminadan oluşur. Hem epitelyal hem de mezenkimal özelliklere sahip mezotel hücreleri, bazal lamina tarafından desteklenmektedir (33).

Mezotelyal hücreler düz, ara ve küboid mezotelyal hücreler olarak üç tipte sınıflandırılır (33, 34). Düz mezotelyal hücreler, apikal yüzeylerinde az sayıda mikrovillus bulunduran, hücreler arası sıkı bağlantılar oluşturan, sıklıkla barsak ve omentum yüzeylerini kaplayan hücrelerdir. Paryetal peritona ait mezotelyal hücrelerin en yaygın tipidir. Kübik morfolojiye sahip küboidal mezotelyal hücreler ise diğer hücrelerden farklı olarak daha fazla sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum, iyi

gelişmiş golgi cisimciği, mikrotübüller ve mikrofilamentler içermektedir. Bu gelişmiş hücre yapısı, artmış hücresel metabolik aktivite göstergesidir (34). Küboidal hücreler, visseral peritonda en sık gözlenen mezotelyal hücrelerdir. Diyafragma ve mideyi saran peritonda yer alan ara mezotelyal hücreler, düz ve küboidal mezotelyal hücreler arasında bir morfolojiye sahiptir. Apikal yüzeylerindeki mikrovillus sayısının küboidal hücrelerden az düz mezotelyal hücrelerden fazla olduğu bilinmektedir (32).

Morfolojik farklılıklara paralel olarak farklı anatomik bölgelerdeki mezotelyal hücreler, fonksiyonel açıdan da farklılık göstermektedir. Visseral peritondaki mezotelyal hücreler paryetal peritondaki hücelere kıyasla sekresyon/absorbsiyon açısından daha aktiftir. Ayrıca kompleman aracılı antibakteriyel aktivite fonksiyonuna sahiptir ve rejenerasyon kapasitesi daha yüksektir (24, 26).

Mezotelyal hücreler; tight junction (sıkı bağlar), GAP junction (ara bağlantı) ve desmozomlar ile birbirlerine bağlıdır (Şekil 5) (26, 35). Mezotelyal hücre toplulukları arasında 3-12 µm çapında açıklıklar yer almaktadır. Bu açıklıklar, submezotelyal lenfatik sisteme doğrudan erişim sağlayarak sıvıların hızlı geçişine ve transportuna izin verir (26, 36-38).



Şekil 5. Periton katmanlarının şematik gösterimi (28)

Mezotel hücrelerin apikal yüzünde yer alan mikrovilluslar proteoglikan ve glikozaminoglikan içeren sıvı glikokaliks tabakaları ile kayganlığı desteklemektedir (34). Bu glikokaliksiyel yapı mikrovilluslara antienflamatuar özelliğin yanı sıra hücreler arası temas doku yeniden şekillenmesi ve besin maddelerinin taşınması konusunda da etkin rol oynar.

Bazal lamina; kalınlığı 100 nm'den az, Tip IV kolajen ve laminin içeriği yüksek bir yapıdır. Bu lamina, mezotel hücreleri peritoneal stromal katmandan ayıran peritoneal hücre dışı matrikstir (26). Bu matrikste, laminin hemidesmozomlar aracılığı ile mezotelyal hücrelerin birbirlerine bağlanmalarını sağlarken, Tip IV kolajen lifleri bazal laminanın iskeleti olarak işlev görür (39).

Submezotelyal stroma; Tip I kolajen, laminin, fibronektin, proteoglikan, glikozaminoglikan, fibroblast, adiposit hücre, kan ve lenf damarları ve sinir hücreleri içermektedir (40). Stromanın kalınlığı ve içeriği; yaşa, hastalığa ve lokalizasyona göre değişir. Stromada yer alan elastik lamina düzeyinin, peritoneal yüzeyin kapladığı organın hareketliliği ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Peristaltik hareketleri olan

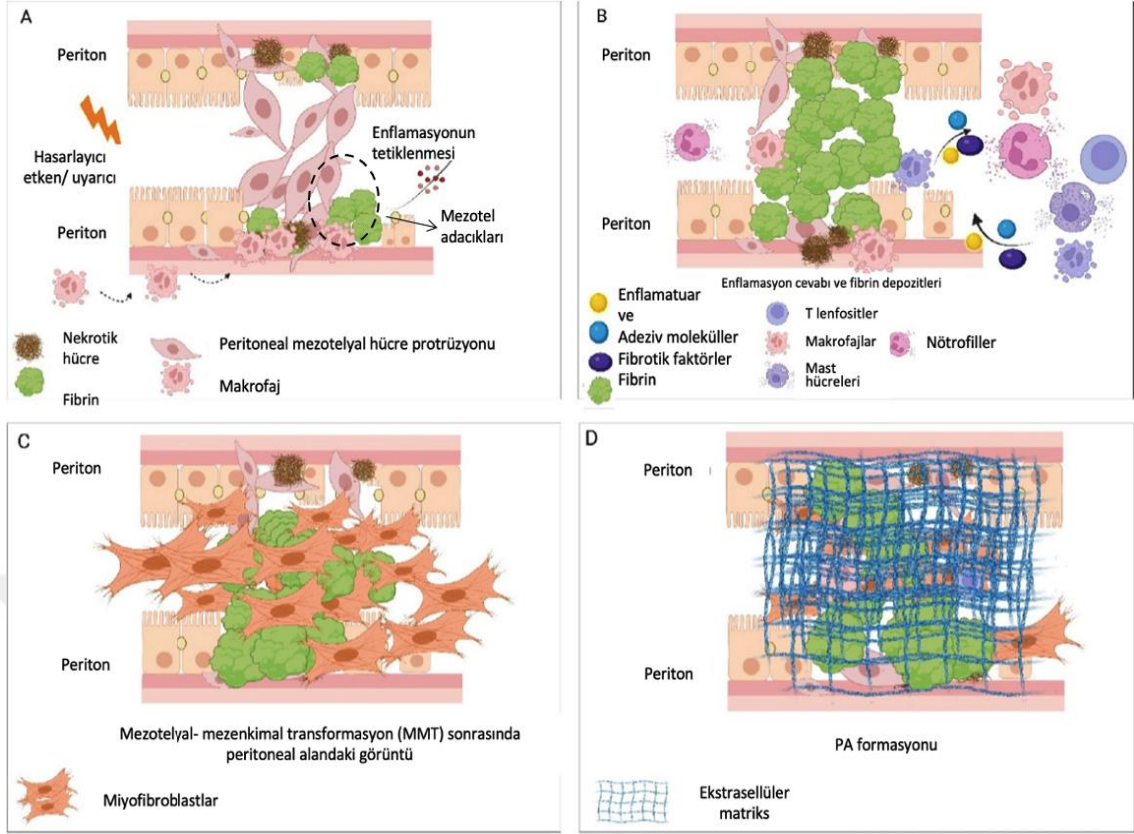
organlar daha belirgin bir elastik laminaya sahip periton ile kaplı iken, statik organlarda elastik lamina daha incedir (24).

2.1.4. Periton Fizyolojisi

Peritonun fizyolojik fonksiyonları arasında; sıvı üretimi ve hücreler arası madde taşınması, lökosit göçünün düzenlenmesi, pıhtılaşma ve fibrinolizin kontrolü, antijen sunumu ve doku onarım için enflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve ekstraselüler matriksin (ECM) sentezi bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar periton diyalizi, cerrahi onarım, beslenme ve immünoterapi gibi birçok klinik uygulamada hayat kurtarıcıdır (41-44).

Bazal lamina üzerinde oturan mezotel hücreleri, hücreler arası bağlantılarla birbirine bağlı ve yüzey mikrovillilerine sahip hücrelerdir. Bu hücreler, periton boşluğunu kaygan halde tutan ve organların birbirine yapışmasını önleyen peritoneal sıvı üretiminden sorumludur. Peritoneal sıvı; elektrolit, çözücü ve proteinlerin yanı sıra makrofaj, mast hücresi ve fibroblast gibi bağışıklık hücrelerini de içermektedir (39, 42, 44). Peritonun mezotel hücreleri mezenkimal ve epitel özellikler gösteren dual yapıda hücrelerdir. Hem fibroblastlar gibi mezodermden kökenli hem de sitokeratin, mikroflaman, vimentin içeren epitel hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine sahiptirler. Bu dualite, yaralanma ve/veya enflamasyonu takiben başlayan iyileşme sürecinde epitelyumdan mezenşime geçişe (*mezotelyal-mezenkimal transformasyon*: MMT) zemin hazırlamaktadır (Şekil 6) (43-45).

Peritoneal mezenkimal hücreler, doku (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) faktörlerini serbest bırakarak trombojenik olmayan bir ortam yaratır ve adezyon oluşumuna ve/veya peritoneal fibroza yol açan aşırı fibrin birikmesini önler (45, 46). Çeşitli uyaranlara yanıt olarak; sitokinler (IL-1, IL-6, IL-15), kemokinler (IL-8, MCP, RANTES) ve büyüme faktörleri (TGF- β , PDGF, FGF ve VEGF) salgılanır. Ayrıca, periton mezenkimal hücreleri, ECM proteinlerini (kolajen I, III ve IV, fibronektin, elastin) ve adezyon moleküllerini (ICAM, VCAM, e-kaderinler) de içermektedir (45-47). Şekil 6'da peritoneal adezyon oluşumunun evreleri gösterilmiştir (46).



Şekil 6. Peritoneal adezyon oluşumunun evreleri (46)

A. Periton hasarının erken aşaması: Peritoneal mezotel hücreleri dökülme, nekroz ve fenotipik değişikliklere uğrar, membran çıkıntıları oluşturur ve uyarılmış ortamda erken onarım için birbirlerine migrasyon ile kaynaşırlar.

B. PA oluşumunun ara aşaması: Peritoneal mezotelyal hücreler enflamatuar faktörler, adezyon molekülleri ve pro-fibrotik faktörler salgılayarak enflamatuar yanıtı başlatır. Ayrıca, mezotelyal hücrelerin enflamatuar ortamdan etkilenmesi, onları enflamatuar süreci daha da şiddetlendirmeye teşvik eder. Bu dönemde fibrinolitik sistem işlevsizdir ve aşırı fibrin birikmesine neden olur.

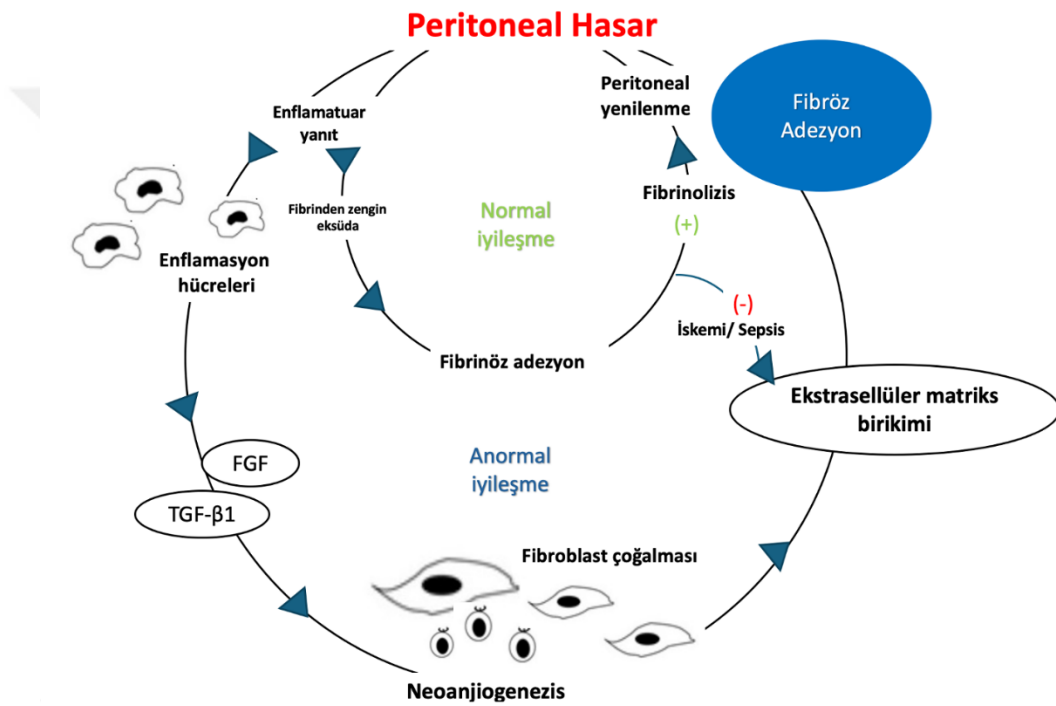
C. PA oluşumunun geç aşaması: Mezotelyal hücreler miyofibroblastları oluşturmak için mezotelyal-mezenkimal transformasyona (MMT) uğrar.

D. PA oluşumunun geç aşaması: Miyofibroblastlar yoğun miktarda hücre dışı matriks de salgılayarak PA oluştururlar.

2.1.4.1. Normal peritoneal iyileşme

Periton hasarında iyileşme; artmış damar geçirgenliği, enflamatuar hücre ve proteinden zengin sıvı birikimi, fibrin birikimi/yıkımı ve remezotelizasyon olarak dört aşamada gerçekleşir.

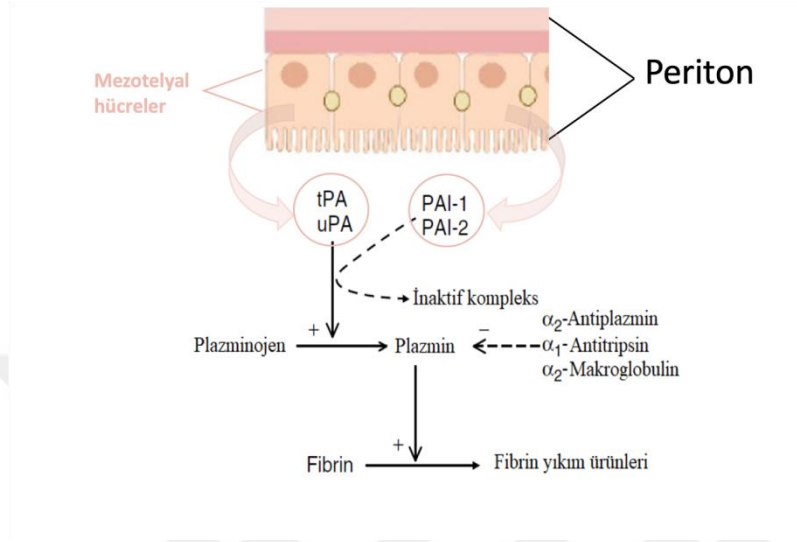
Peritoneal zedelenmeyi takiben sekresyonu artan prostaglandin E2 ve histamin damar geçirgenliğini artırır. Artmış vasküler geçirgenlik; peritoneal boşlukta proteinden zengin, sero-hemorajik eksüda koleksiyonu oluşturur ve enflamatuar hücre infiltrasyonu başlar. Peritoneal yaralanma pıhtılaşma kaskadını da harekete geçirerek hasarlı peritoneal yüzeyde fibrin birikimini sağlar. Fibrin birikimi normal doku onarımının bir parçasıdır, ancak etkin peritoneal iyileşme için fibrinin tamamen bozulması (fibrinoliz) de gereklidir. Fibrin birikimi-yıkımı arasındaki bu denge normal peritoneal iyileşme için oldukça değerlidir (Şekil 7) (28, 46-48).



Şekil 7. Peritoneal adezyon gelişimi akış şeması (47)

Fibrin yıkımında etkili olan plazminin plazminojenden dönüşümü, fibrinoliziste önemli bir adımdır. Peritoneal mezotel hücreleri, her ikisi de plazminojen aktivatörü olan doku tipi (tPA) ve ürokinaz tipi (uPA) plazminojen aktivatörlerini üreterek bu kaskatta fibrinolizise katkıda bulunmaktadır (Şekil 8) (49). Bununla birlikte fibrin birikim-yıkım dengesini koruyan, fibrin yıkımını önleyen plazminojen aktive edici inhibitör (PAI) faktör de mezotel hücreleri tarafından üretilmektedir. Normal peritoneal iyileşme periyodunda bu denge korunur ve fibrin depozitleri yıkılır. Bunun için, fibrinöz yapı eritilir ve ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri mezotel

hücrelerce absorbe edilerek iyileşme süreci tamamlanır. Bu fibrinolitik aktivite normal koşullarda periton hasar gördükten sonra üçüncü gün başlar ve sekizinci günde ise en üst seviyeye ulaşır (45, 46, 48).



Şekil 8. Fibrinolitik sistem özeti (49)

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü, **tPA:** Doku plazminojen aktivatörü, **uPA:** Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü.

2.1.4.2. Anormal peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu

Adezyon gelişimi intraabdominal hasarlı dokunun iyileşme sürecinde görülen artmış ‘normal peritoneal iyileşme’ yanıtıdır. Anormal iyileşme sonucu gelişen peritoneal fibrozis; submezotelyal dokunun kalınlaşması, vaskülopati ve otokrin proliferasyon ile karakterizedir (49). Yara iyileşmesinde fibrin birikim-yıkım dengesinin bozulması adeziv doku gelişimi, peritoneal fibrozis ile sonuçlanır.

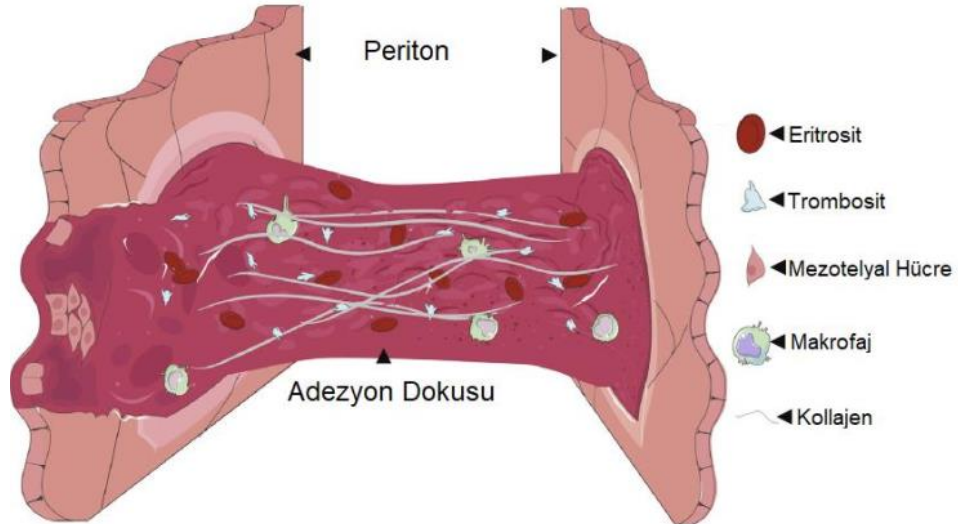
PA’lar periton’un ve/veya intraperitoneal organların; mekanik, kimyasal ya da enfeksiyon gibi etkenler ile hasarı sonucu enflamasyonun sınırlandırılmadığı durumlarda görülür. Periton ya da intraabdominal organlara ait dokuların hasarında; peritoneal yüzeydeki mezotel hücreleri doğal, sıralı yapısını kaybeder ve peritoneal sıvı, doğrudan submezotelyal doku ile temas eder. Bu durum, peritoneal sıvıda lökotrien B4 ve prostaglandin E2 seviyesini arttırarak enflamasyon ve adezyon oluşumunu uyarırken, plazminojen aktivitesinin inhibisyonu ile fibrin yıkımını azaltır. Değişen fibrin birikim-yıkım dengesi adezyon gelişimini olası hale getirir (46-48).

Mezotel hücrelerinin MMT'si miyofibroblast formasyonu geliştirmelerine ve ECM artışına yol açar. Peritoneal yaralanma, eş zamanlı olarak pıhtılaşma kaskadını da harekete geçirir. Tromboplastin salınımına neden olarak fibrin birikimini sağlayacak olan pıhtılaşma reaksiyonunu aktive eder. Tromboplastinin, protrombini trombine dönüştürmesi sonucu oluşan fibrinler ile plazminojen aktivatör aktivitesinin inhibe olmasıyla tam bir fibrinolizis oluşamaz. Fibrin üretiminin, fibrin birikim-yıkım dengesini aştığı ve peritoneal plazminin yıkım kapasitesi üzerine çıktığı durumda, yoğun fibröz matriks gelişecektir. Ortamda hemoraji varlığı matriksi kuvvetlendirerek adezyon gelişimini arttırmaktadır (50).

Yetersiz fibrinolitik aktivite, lökosit ve peritoneal enzimlerin de fibrinöz eksudaya etkinliğini azaltır. Gelişen peritoneal fibrozis, fibrositlerin göçü, neoangiogenezis ve kolajen birikimi ile PA formasyonu kazanır (51-53).

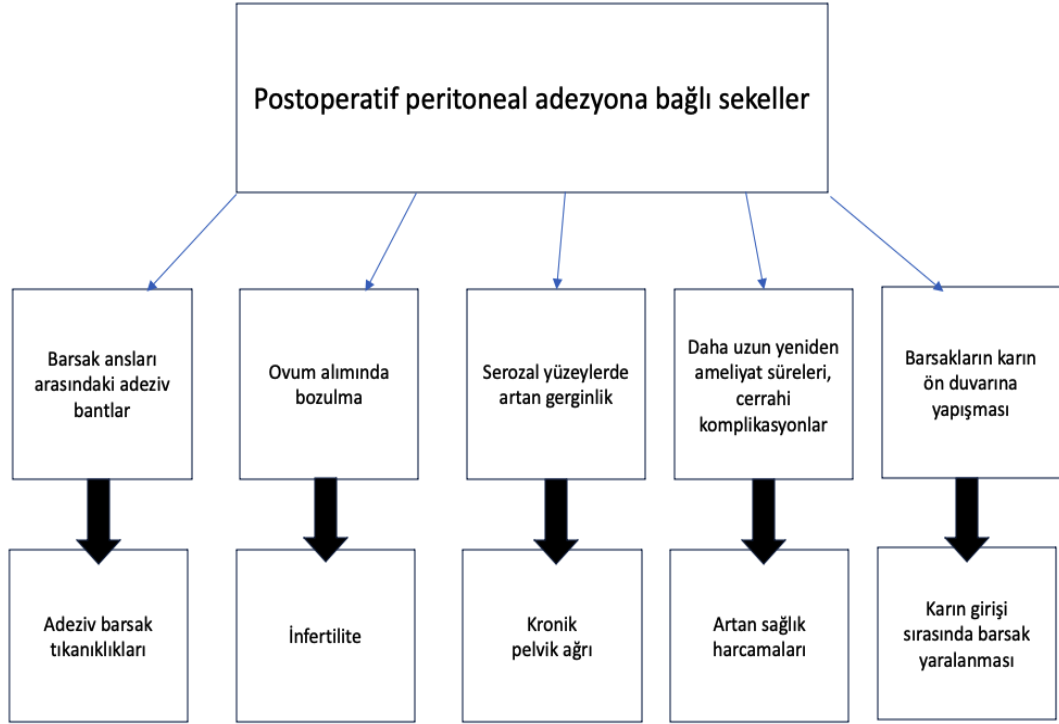
2.2. PERİTONEAL ADEZYONLAR

PA'lar; visseral ve paryetal peritoneal yüzeyler arasında iyileşme sonrası gelişen, artmış peritoneal fibroziteye sahip, patolojik yapışıklıklardır. Bu peritoneal fibrozite, ince kolay ayrılabilen bir fibröz yapışıklıktan, dokuları birbirine yaklaştıran, kalınlaşmış submezotelyal doku ve yeni vaskülarizasyon içeren sıkı fibröz bant oluşumuna kadar çeşitlilik göstermektedir (Şekil 9) (47).



Şekil 9. Fibroblastlarla infiltre olan fibrin bantlarının organize olmuş PA haline gelmesi (41)

Gelişen adeziv doku; peritoneal yüzeyler ve organlar arası sıkı yapışıklıklar oluşturarak, boyut ve yerleşimlerine bağlı komplikasyonlara yol açabilir. PA'lara bağlı gelişen klinik tablo sıklıkla mekanik ya da fonksiyonel ileus, ABT, akut karın ve infertiliteye yol açabilecek pelvik yapışıklıklara bağlı kronik ağrıdır (Şekil 10). PA'lar etiyolojileri açısından doğumsal ve edinsel olmak üzere iki şekilde tanımlanmaktadır (42).



Şekil 10. Postoperatif peritoneal adezyonların yaygın klinik sonuçları (53)

2.2.1. Doğumsal Peritoneal Adezyon

Doğumsal peritoneal adezyon hastada laparotomi öyküsü, enflamatuvar hastalık ya da peritonit süreci olmaksızın gözlenebilen intraperitoneal yapışıklıklardır. Genellikle sebep olduğu akut karın tablosu sonrası ya da farklı neden ile yapılan laparotomi sırasında saptanır. Konjenital adezyon bantlarının varlığı; fetal vitellin dolaşımının persiste etmesi, gerilememesi ve ventral mezenter teorilerine dayandırılmaktadır (54). Ayrıca, peritoneal embriyogeneze etki eden herhangi bir intrauterin olay (enfeksiyon, teratojenik ajan maruziyeti, iskemi, vasküler malformasyon vb.) ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (54, 55). Rapor edilen deneysel çalışmalar konjenital PA gelişimi için sitokinlerin ve ECM remodelizasyon

faktörlerinin etkinliğini henüz belirleyememiş olmakla beraber, TNF- α (+) makrofajlar ve fibroblastların varlığı ile enflamasyonun doğumsal intraabdominal yapışıklıkların patogeneğinde rol aldığını bildirmişlerdir (55, 56).

2.2.2. Edinsel Peritoneal Adezyon

Edinsel peritoneal adezyon; travma, cerrahi müdahale, yabancı cisim maruziyeti, enflamatuvar hastalık ve peritonit sonrası gelişen intraperitoneal yapışıklıklardır. Kazanılmış PA'lar postenflamatuvar ve PPA'lar olarak sınıflandırılır (52). Bir diğer sınıflamaya göre edinsel yapışıklıklar, ameliyat sahasında gelişen, operasyon hattı dışında gelişen ve adezyolizis sonrası tekrar görülen adezyonlar olarak tanımlanmıştır (57). Bununla birlikte PA'ların yönetimi cerrahın bireysel tutumu, deneyimi ve hastanın kliniğine dayanmaktadır.

2.2.2.1. Postenflamatuvar peritoneal adezyon

Postenflamatuvar adezyonlar, sterilizasyonun tam sağlanmadığı koşullarda yapılan intraperitoneal enjeksiyon ve periton diyalizi sonrası, lokal ya da jeneralize peritonit oluşturan pelvik enflamatuvar hastalığı takiben ya da travmaya bağlı intraabdominal hasar durumunda görülmektedir. İntraperitoneal bakteriler, salgılanan proteolitik enzimler ile enflamatuvar hücre göçünü tetikleyerek enflamasyon sürecini başlatır. Bakteriyel kontaminasyon, artmış anti enflamatuvar yanıt, vasküler permeabilite ve fibroblast proliferasyonu ile PA oluşumuna zemin hazırlamaktadır (58).

2.2.2.2. Postoperatif peritoneal adezyon

PPA gelişimi sıklıkla laparotomi ve jinekoloji ameliyatlarını takiben gelişmekle birlikte, endoskopik cerrahi sonrası da görüldüğü bilinmektedir (59). PPA'lar Diamond ve ark. tarafından iki grupta sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre; Tip I, daha önce adezyon bulunmayan bölgelerde gelişen *de novo* adezyon oluşumu, Tip II, adezyolizis sonrası yeniden gelişen adeziv alanları tanımlamaktadır. Diamond ve ark. 1993 yılında rapor ettikleri PPA sınıflaması Tablo 2'de gösterilmektedir (60).

Tablo 2. Postoperatif peritoneal adezyon gelişiminin sınıflandırılması (60)

Tip 1. De novo adezyon oluşumu Operasyon öncesinde adezyon olmayan bölgelerde adezyonların gelişmesi.
1. Adezyon alanına hiçbir operatif işlem yapılmamıştır.
2. Adezyon oluşumu alanında ameliyat prosedürü uygulandı.
Tip 2. Adezyonun yeniden oluşumu Adezyolizis uygulanan alanlarda adezyonların yeniden gelişmesi.
1. Adezyonun yeniden oluştuğu alanda hiçbir operatif işlem yapılmamıştır (adezyoliz dışında).
2. Adezyonun yeniden oluştuğu alanda ameliyat prosedürü uygulandı (adezyolize ek olarak).

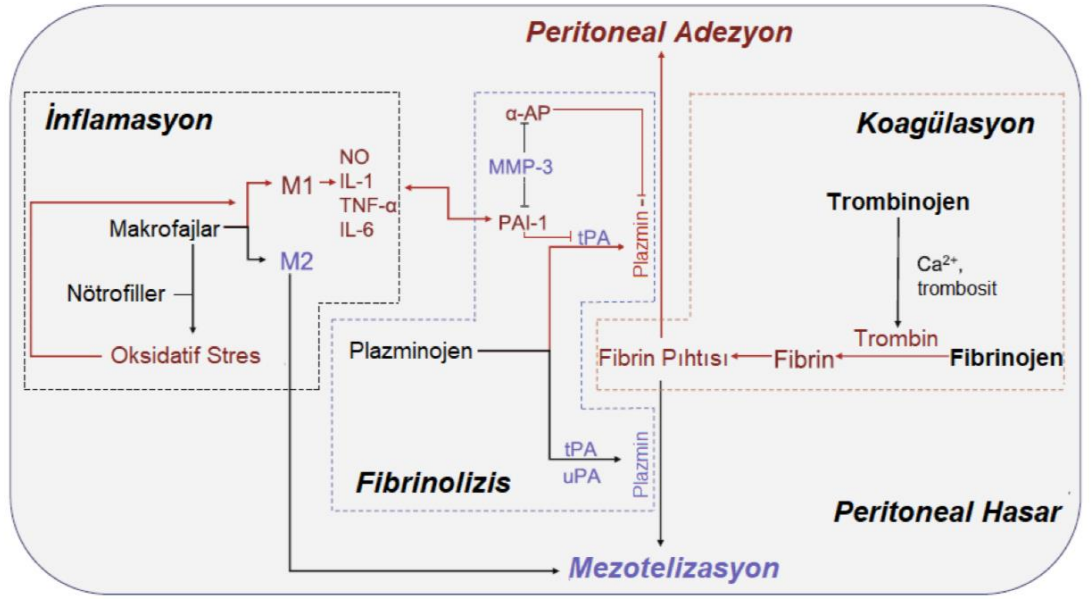
Operasyon sırasında kimyasal ve mekanik travmaya maruziyet dokular arası adezyonları arttırmaktadır. Araştırmacılar bu maruziyetin, açık cerrahide minimal invaziv cerrahiye göre daha fazla olduğu ve sonuç olarak daha fazla PPA oluşumuna neden olduğu konusunda hemfikirdir (61). Polymeneas ve ark. tarafından yapılan çalışmada laparoskopik veya açık cerrahi ile kolesistektomi sonrası PPA oluşumunu retrospektif olarak karşılaştırılmış ve minimal invaziv cerrahi ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha az adezyon olduğunu göstermişlerdir (62).

Ameliyat yönteminden bağımsız olarak; hastanın cerrahi gerektiren hastalığı, enfeksiyon zemini ve ek hastalık varlığı PPA gelişimini arttıran faktörlerdir. Ayrıca, cerrahi işlem sırasında; intraabdominal organlara gerekli hassasiyetin gösterilmemesi, dokuya uygun cerrahi alet ve sütür kullanılmaması, sterilizasyonun sağlanamaması, vasküler dolaşımın korunamaması, doku hasarı oluşturulması, hasarlı yüzey onarımının yapılmaması ve organ dolaşımının korunamaması gibi durumlar PPA oluşumuna neden olmaktadır. Cerrahi sırasında organlara özenli yaklaşım, pudrasız eldiven kullanılması, anti-enflamatuvar ilaç kullanımı ve peritoneal bariyer yerleştirilmesi gibi cerrahın inisiyatifindeki yaklaşımlar PPA'ların gelişimini önleyebilmektedir (63).

Hekimlerin klinik ve intraoperatif gözleme dayalı olarak değerlendirdikleri PPA'lar için tedavi yaklaşımı, prognozu ve gelişebilecek komplikasyonları belirleme açısından standardizasyon geliştirilmeye çalışılmıştır (64-67). Nair ve ark. PA'lar için makroskobik görünümleri baz alarak bir sınıflandırma oluşturmuşlardır (Nair MAS). Bu sınıflandırma PA'nın makroskobik bakıda yoğunluğunu ve gerilim kuvvetini ortaya koyarken hastaya ait etiyolojik nedeni, tedaviyi ve prognozu ortaya koymamaktadır (66).

2.2.3. Peritoneal Adezyon Gelişimi

Periton hasarı enflamatuar hücre göçü ve vasküler permabilite artışı ile eksudatif enflamatuar yanıtı başlatır. Fibrinoproliferatif enflamatuar yanıtını devreye giren koagülasyon kaskadı, fibrinojen kümülasyonu ve fibrinolizis dengesi izler. Oluşan fibrin matris artmış vaskülarizasyon ve kolajen sentezi ile birlikte adeziv dokuyu oluşturur. Fibröz dokuda bağ doku organizasyonu arttıkça kalıcı PA'lar gelişir. PA gelişim şeması Şekil 11'de gösterilmektedir (47).



Şekil 11. Adezyon Oluşum şeması (43)

2.2.3.1. Fibrinoproliferatif enflamatuar süreç

Peritoneal bütünlüğün bozulması durumunda bazal lamina peritoneal sıvı ile temas ederek enflamasyon sürecini başlatır. Salgılanan vazoaktif amin, kinin ve histamin ile enflamatuar yanıt oluşur; artmış damar geçirgenliği ile ödem ve konjesyon gelişir. Takip eden üçüncü saatte bu alanda fibrinöz eksudasyon ve fibrin birikimi meydana gelir. Peritoneal hasarlı alanda polimorf nüveli nötrofiller (PMN) gözlenir, fagositler birikmeye başlar. Üçüncü günde fibroblastlar birikerek kolajen liflerin oluşumunu başlatır. Yara iyileşmesinin 5. gününde salgı ve fagositik fonksiyonları oldukça aktif olan makrofajlar, birinci haftanın sonuna dek hasarlı alana yeni mezotel hücrelerinin göçünü de aktifleştirir. Mezotel hücrelerinin bir araya gelmesiyle, mezotel

hücre adacıkları (agregatlar) oluşur ve proliferasyon olarak, mezotelizasyon ile epidermis restorasyonuna sebep olurlar (68) (Şekil 11).

2.2.3.2. Fibrin jel matriks oluşumu

PA gelişim sürecindeki diğer önemli mekanizma, adezyon öncüllerinin, fibrin moleküllerinin birikimi ve formasyonu ile fibronektin oluşumu ve aminoasit serisinin etkileşimiyle ortaya çıkan fibrin jel matriksin gelişmesidir (48).

Peritoneal hasarı takiben iki dengeli ve eş zamanlı süreç ilerlemeye başlar. Birincisi, eksudadaki fibrin polimerleri ile fibronektin etkileşimi sonucu gelişen ve fibrin bantlarının temelini oluşturan fibrin jel matriks, diğeri ise fibrinolizis kaskadıdır. Hasarlı doku iyileşmesinde fibrinolizisin yetersiz olduğu durumda fibrin birikim-yıkım homeostazisi bozulacak, denge fibrozis lehine bozularak yoğun fibrotik bantların oluşumu gözlenecektir (Şekil 6, 7) (46).

2.2.3.3. Koagülasyon kaskadı

Enflamatuar hücrelerden ve fibrinden zengin eksudat oluşumu, eş zamanlı tromboplastin salgılamasına da neden olmaktadır. Tromboplastinin, protrombini trombine dönüştürmesi sonucu oluşan fibrinler ile plazma proteinleri ve trombosit agregasyonunu, normal yara iyileşme sürecinin bir parçasıdır. Oluşan eksuda, plazminojenin fibrinolizisten sorumlu plazmine dönüşümünde rol oynayan yeterli doku plazminojen aktivatörleri (tPA) varlığında, 3 ila 5 gün içinde fibrinolizisle ortadan kaldırılmaktadır. tPA, fibrinolitik bir enzimdir. Peritoneal hasar durumunda mezotel hücreleri tarafından salgılanır (Şekil 8) (69). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ise, fibrinolizisin ana inhibitörlerinden biridir. PAI varlığında, fibrin açısından zengin matriks çözülmediğinde, fibrinöz ağ örgüsüne dönüşür. Fibrinöz eksudat yıkılmadıkça, kolajen birikimi, kapiller damar artışı ve fibroblastların agregasyonu ile kalıcı PA'ya yol açmaktadır (Şekil 6, 11) (46,47).

2.2.3.4. Peritoneal adezyon gelişiminde sitokinler

Bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin, fibroblast ve diğer enflamatuar hücreler için kemotaktik olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu sitokinler; yara iyileşmesinde, PA gelişimi için, anjiyogenezis, hücre proliferasyonu ve farklılaşması süreçlerinde etkin rol almaktadır (70).

Peritoneal hasar onarımı ve yara iyileşmesinde etkin olan platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF- β 1, damarsal

endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit faktör-4, IL-1 ve IL-2 içeren büyüme faktörleri gibi sitokinler, makrofaj, trombosit ve endotel hücreleri tarafından salınmaktadır (Şekil 6, 7, 11) (46, 47).

2.2.4. Peritoneal Adezyon Gelişimi Nedenleri

İntraabdominal adezyonlar, çoğu zaman asemptomatik olmakla birlikte, kronik abdominopelvik ağrı, ileus, volvulus, intestinal duvarların birbirlerine ve /veya karın duvarına fistül gelişimi, postoperatif hemoraji ve reoperatif cerrahide ciddi komplikasyonların ortaya çıkması gibi durumlara da neden olabilmektedir. Bu şekilde klinik geliştiren PA'ların en sık nedeni daha önce geçirilmiş olan karın ve pelvik operasyonlardır. Uygulanan her abdominopelvik cerrahide ‘dokuya saygı’, PA gelişimini önlemede ilk kuraldır. Ayrıca, operasyon sırasında hastanın kendisine, hastalığa, organların dolaşımına ve uygulanan prosedüre bağlı durumlar da PA gelişimine neden olan etkenlerdir (71).

2.2.4.1. İskemi

İskemi-adezyon ilişkisi ilk kez Ellis tarafından belirtilmiştir. Ellis'in bu çalışması, peritoneal defektin değil, reperitonealizasyonun iskemiye neden olan adezyon oluşumuna sebep olduğunu ortaya koymuştur. İskemik dokularda fibrinolitik mekanizmaların bozulduğu ve PA gelişim sürecinin hızlandığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bu dokulardan salınan VEGF'ler gibi sitokinler de anjiyogenezi artırarak adezyon oluşumuna destek olur (72). Bu faktörlerin bir araya gelmesi, iskemik dokularda adezyon oluşumunun artmasına ve klinik sonuçların kötüleşmesine neden olabilir (73).

2.2.4.2. Kanama

Cerrahi sırasında meydana gelen hemoraji ve/veya intraabdominal kavitedeki kan/kan ürünlerinin, ortamdan uzaklaştırılmaması adezyon gelişimine yol açabilmektedir. Deneysel bir çalışmada, intraperitoneal kaviteye taze kan verilmesini takiben PA'ların arttığı bildirilmiştir (74). Bu durum, kanın ve kan ürünlerinin kavitelere uzun süre kalmasının PA oluşumunu arttırarak komplikasyon gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

2.2.4.3. Enfeksiyon

Cerrahi sırasında, hasarlı serozal alanlar arasında oluşan fibrinden zengin bantlar, enflamatuar süreç ile onarım hücrelerinin akışına izin verir ve bu iyileşme sürecinin devamlılığını sağlar. Onarımda kullanılan steril sütür materyali, zımba veya düğüm gibi komponentler iyileşmeyi hızlandırırken; enfeksiyon varlığı, fibrinolizisteki bu dengeyi bozarak aşırı fibrin birikimine ve peritoneal adezyon gelişim riskinin artmasına neden olabilir. Profilaksi amacı ile farklı antibiyotikler kullanılarak PA oluşumunun engellenebileceği deneysel olarak da gösterilmiştir (71).

2.2.4.4. Cerrahi yaklaşım

Ameliyat sırasında, cerrahın ya da asiste eden ekip üyelerinin; dokulara yetersiz özen ile yaklaşımı, ekartasyon, eksplorasyon ve diseksiyon aşamalarında adezyona yol açan serozal yüzey hasarlanması oluşturmaktadır. Ayrıca; yetersiz cerrahi alet sterilizasyonu, eldiven pudraları, cerrahi alana uygun olmayan sık ve sıkı düğüm uygulamaları, greft kullanımı ve intraabdominal organların kısmi devaskülarizasyonu cerrahi alan iyileşmesinde fibrinolitik aktivitenin azalmasına ve PA oluşumunun artmasına sebep olmaktadır (74).

PA gelişimi insidansı uygulanan cerrahi prosedüre (laparotomi, laparoskopi) bağlı olarak değişmekle birlikte, endoskopik cerrahiler sonrası da görülebildiği ve yeniden laparotomi ihtiyacı olduğu raporlanmıştır (61, 75).

2.2.5. Peritoneal Adezyonların Klinik Önemi

Abdominal cerrahi sonrası neredeyse hastaların tamamında PPA oluşmaktadır. PPA'ların etiyolojisinin ve önlenmesinin araştırılması için yapılan çalışmalar incelendiğinde; karın cerrahisinin nadir uygulandığı dönemlere ait raporlarda, adezyonların klinik önemi, komplikasyonları ve komplikasyonlarının yönetiminin yeterince bilinmediği görülmektedir (76). Günümüzde ise abdominal ve pelvik cerrahilerin en yaygın sekeli olarak kabul gören PPA'ların yönetimi için hem önleyici hem de tedavi edici yaklaşımlar klinik ve deneysel çalışmalar ile rapor edilmektedir (1, 47).

Cerrahi sonrası gelişen PA'lar, çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte; tenezm, konstipasyon, karın distansiyonu, akut ve/veya kronik karın ağrısı, miksiyon güçlüğü ve disparoni gibi klinik semptomlar gösterebilir (68). Akut/kronik abdominopelvik ağrı, peritoneal fibrozitelerin içerdiği nöronal yapılara ve gaz/gaita

pasajını geciktiren dokular arası gelişen bridlere bağlı oluşmaktadır. Ayrıca birbirine sıkı fibroziteler ile adezyon geliştirmiş luminal dokuların distansiyonu ile de bu ağrılar artış göstermektedir. Çocuk hasta pratiğinde PPA'ya bağlı ağrının tanınması ve şiddetinin değerlendirilmesi oldukça güçtür. Ancak, çocukluk yaş grubu için PPA'ya bağlı gelişen ileus, ABT ya da volvulus gibi sekonder komplikasyon durumlarında hastaların klinik semptomları daha ciddi düzeydedir (77).

Karın ağrısı, karın distansiyonu, kusma ve ateş yüksekliği gibi semptomlar ise sıklıkla peritonit tablosunda görülmektedir. Çocuk cerrahisi pratiğinde bu klinik bulgular ile sıklıkla periton diyaliz kateteri kullanan renal yetmezlikli hastalarda ve ventriküloperitoneal şant uygulaması yapılmış hidrosefalili olgularda karşılaşılmaktadır. İntraabdominal yerleştirilen kateterlerin de cerrahi travma, enfeksiyon ya da radyasyon tedavisi gibi, karın içi enflamasyon sürecini başlattığı ve PA'lara neden olduğu bilinmektedir. Böylesi olgularda PA'lara bağlı kateter malpozisyonu, oklüzyonu ve kateter drenajının bozulması görülebilir (77-81). Ayrıca, periton diyalizinin etkin olarak uygulanabilmesi için yeterli peritoneal boşluk ve sağlam bir peritoneal yüzey gereklidir. PA varlığında kateterin hem karın duvarına hem intestinal serozal yüzeylere, hem de barsak duvarlarının birbirlerine yapışıklık geliştirerek etkin periton sahasını kısıtladığı, kistik boşluklar ve lokalize apseler geliştirdiği bilinmektedir (79). İntraabdominal kateterin gerekli olduğu çocuk hastalarda, kateterin öncelikle laparoskopik yerleştirilmesi, adezyon gelişimini önlemek açısından değerlidir. Ayrıca, çocuk hastalarda laparoskopik yaklaşım; malpozisyon, oklüzyon ya da brid durumlarında adeziv dokuların direk bakı ile değerlendirilmesine, uygun olgularda adezyolizise de imkan tanımaktadır (82).

Disparoni, pelvik enflamasyon sonucu gelişir. Genellikle endometriozisi ve PPA'ları olan hastalarda görülmektedir. Ayrıca, PPA'ların neden olduğu pelvik enflamasyon hem fizyo-anatomiye etkileyerek hem de self otoimmün yanıt ile infertiliteye yol açabilmektedir. Erişkin hastalarda PPA'ların fimbrialar ile ovumun fallop tüpüne alınmasını, döllenme sürecini, döllenmiş ovumun fallop tüpleri ile taşınmasını, hatta embriyonun uterus implantasyonunu engelleyebildiği bildirilmiştir (83).

Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip PPA'lara sekonder meydana gelebilecek en ciddi komplikasyon ince barsak tıkanıklığıdır (3). Tüm barsak

tıkanıklıklarının üçte birinin, tüm ince barsak tıkanıklıklarının ise üçte ikisinin nedeni olarak ABT'ler gösterilmektedir. PPA'lara bağlı barsak tıkanıklıklarının cerrahi tedavi mortalitesi %6 ila 13 arasında bildirilmiştir (26). Genel cerrahi kliniğine başvuran 28,297 olgu üzerinde yapılan geniş seride, tüm hastaların %0,9'unun PA'ya bağlı gelişen ABT ile başvurduğu ve bu olgulardan yaklaşık %3'lük kısmının cerrahi endikasyonunun ABT olduğu bildirilmiştir (26, 84).

İnce barsak, apendiks, kolon ve uterus cerrahilerinden sonra PPA görülme sıklığının diğer operasyonlara göre daha yüksek olduğu SCAR grubunun çalışmalarında rapor edilmiştir (85). PPA'lara bağlı en sık tekrar hastaneye yatış gerektiren durumlar total proktokolektomi (%15,4), ileostomi (%10,6) ve total kolektomi (%8,8) gibi kirli abdominal yaklaşımlar iken; mide, safra kesesi, pankreas cerrahilerine bağlı PPA riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (10, 86).

PPA'lara bağlı olarak yeniden laparotomi uygulanan 270 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, PA'ların diseksiyonu sırasında oluşan barsak yaralanmaları %19'luk bir oranla rapor edilmiştir. Bu yaralanmaların özellikle abdominopelvik bölgede meydana geldiğinde, hastanın yaşı ve yapılan operasyon sayısının prognozda etkili en önemli iki risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (87).

Çocukluk çağı olgularının değerlendirildiği başka bir çalışmada, yenidoğan cerrahisi sonrası PPA gelişim riskinin adolesan olgulara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (77).

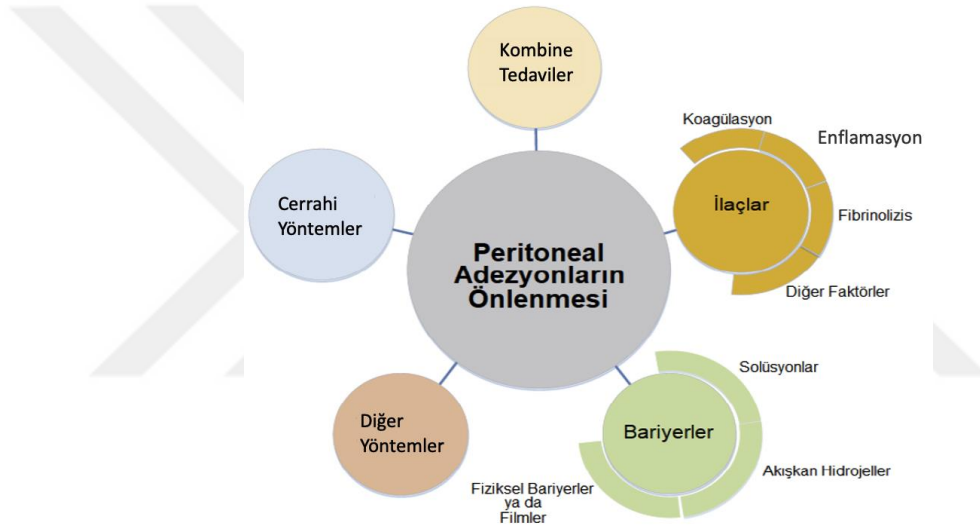
Yapılan klinik çalışmalar PPA yönetiminin, sağlık sistemine getirdiği ek mali yükün yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (10, 88). PPA ilişkili komplikasyonlar için standart tanımların olmayışı ve sağlık kayıtların standardizasyonundaki eksiklikler çalışmaların temel kısıtlılıkları olarak bildirilmiştir. Yeniden laparotomilerde adezyolizis süresinin belirgin şekilde uzaması ve ABT'ye bağlı cerrahilerde %6 oranında iatrojenik barsak yaralanması görülmesi, hastanede kalış süresini ve dolayısıyla sağlık sistemine olan ekonomik yükü artırmaktadır (10, 52).

Çocuk yaş grubunda erişkin hastalara göre daha uzun yaşam süresi beklentisi olması nedeniyle çocuk cerrahisi pratiğinde PPA'ların yönetimi, önlenmesi, izlenmesi ve tedavisinin planlanması çocuk cerrahisi hekimleri tarafından özel bir dikkat ve titizlikle ele alınmalıdır.

2.2.6. Peritoneal Adezyonların Önlenmesi

Adezyon gelişiminin önlenmesi, cerrahi müdahalenin bir parçası olarak ele alınması gereken bir konudur. PPA'ların önlenmesi için geliştirilen stratejilere rağmen PPA'ların önlenmesi ya da azaltılması cerrahlar için hala yoğun araştırma konularından biridir. (45). PPA'ları önleme yöntemleri şekil 12'de özetlenmiştir.

PPA oluşumunun önlenmesinde, operasyon alanında etkili hemostazın sağlanması, enflamasyonun ve fibroblastların inhibe edilmesi, mezotelyal hücre proliferasyonunun artırılması kullanılan farmakolojik ajanlar ve bariyerler için kilit noktalardır (89).



Şekil 12. Peritoneal adezyon önleme yöntemleri (47)

2.2.6.1. Cerrahi teknik

PPA üzerine yapılan klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, PPA oluşumunun, dikkatli cerrahi teknik ile sınırlandırılabilirliğini göstermektedir. Tüm abdominal cerrahi prosedürlerde dokuya saygı peritoneal adezyonları önlemedeki birincil kuraldır (44). Temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın azaltılması, ameliyat sırasında doku manipülasyonlarından kaçınılması, cerrahi alandan yabancı cisim ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, doku iskemisinin ve dehidratasyonunun engellenmesi olarak sıralanabilir (90).

Minimal invaziv cerrahi; daha küçük bir insizyon ile karına girilmesine, kapalı ortamda çalışılmasına, dokuların daha az yabancı cisme maruz kalmasına, dolayısıyla daha az cerrahi travma ve kanamaya neden olmasıyla açık cerrahiye göre üstündür (45). 1987 ile 2001 yılları arasındaki PPA araştırma verileri incelendiğinde, laparoskopinin PPA oluşumunu azalttığı ancak bu araştırmalarda elde edilen verilerin çoğunlukla deneysel çalışmalara dayandığı ve sistemik analizinin mümkün olmadığı ortaya konulmuştur (91). Laparoskopik ve laparotomi ile apendektomi yapılan hastalarda ABT insidansını karşılaştıran bir sistemik incelemede, yaş grubu fark etmeksizin, laparoskopi de ABT insidansının laparotomiye göre belirgin oranda az olduğu sonucuna varılmıştır (92).

Temel cerrahi prensiplere sıkı sıkıya bağlı kalmak ve minimal invaziv cerrahi teknikleri uygulamak, PPA oluşumunu azaltmada önemli bir adımdır. Ancak, ne kadar çok tercih edilirse edilsin, PPA oluşumu kaçınılmazdır. Bu durum PPA oluşumunu engelleme amacıyla yeni materyallerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Postoperatif peritoneal adezyon oluşumuna karşı kullanılan bazı ajanlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Postoperatif peritoneal adezyon oluşumuna karşı kullanılan bazı ajanlar

Peritoneal Uygulama 1. Kristaloid solüsyonlar (salin, ringer laktat) 2. Visköz solüsyonlar (dekstran) 3. Karboksimetilsellüloz (yüksek molekül ağırlıklı polisakkarit jel) 4. Hyaluronik asit (HA) 5. HA ve fosfat tamponlu salin	Bariyerler 1. Endojen bariyerler (fetal amniyotik membran, peritoneal transplant, omental greft, mesane şeritleri) 2. Ekzojen bariyerler (İnterceed, modifiye nötralize İnterceed, mineral yağları silikon, vazelin, jelatin, lastik şeritler, metal folyolar, plastik örtüler)
Fibrinolitik Ajanlar 1. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve rekombinant t-PA 2. Trombokinas, fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, papain, pepsin 3. Tromboksan sentetaz inhibitörleri (imidazol, ridogrel) 4. Trombin inhibitörü	Antikoagülanlar Heparin Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (enoksaparin)
Antienflamatuar Ajanlar 1. Kortikosteroidler (deksametazon, hidrokortizon, prednizolon) 2. Non steroid antienflamatuar ajanlar (ketorolak, tolmetin, ibuprofen, indometazin) 3. Antihistaminikler (prometazin)	Antibiyotikler 1. Sistemik antibiyotikler (sefalosporinler, tetrasiklinler) 2. Peritoneal yıkama (sefazolin, tetrasiklin)

2.2.6.2. Peritoneal uygulamalar

2.2.6.2.1. Kristaloid solüsyonlar

Kristaloid ve kolloid solüsyonların PA'ları önlemedeki etkileri literatürde tartışmalıdır (93 - 95). En sık kullanılan peritoneal solüsyonlar ringer laktat ve serum fizyolojiktir. Bu solüsyonlar, operasyon alanlarında meydana gelen peritoneal hasarlı yüzeylerdeki fibrini irrigasyon ile uzaklaştırmak ve fibrinöz eksudayı dilüe etmek amacıyla kullanılmaktadır (94).

Peritoneal yüzeyde 500 cc serum fizyolojinin tamamen absorbe edilmesi yaklaşık 14 saat sürmektedir (35ml/h). PPA'ları önleme amacıyla intraperitoneal alana uygulanan bir solüsyonun, mekanik ayırıcı olarak etki edebilmesi için peritoneal

yüzeyler arasında postoperatif 5- 6. gün kadar kalması gerekmektedir (94). Hasarlı peritoneal yüzeylerin remezotelizasyonu 5- 8 günde tamamlandığı için, fibrin depozitleri ve PA formasyonu oluşmadan önce verilen kristaloid solüsyonlarının tamamıyla emildiği ve teorik olarak PA'ları önlemesinin mümkün olmadığı görüşü araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (95, 96).

Bir deneysel çalışma intraperitoneal ringer laktat kullanımının PA formasyonunu engellediğini göstermiştir (94). Başka bir deneysel çalışmada ise, intraperitoneal ringer laktat kullanımının PPA'ları artırdığı rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre, ringer laktatın peritoneal adezyonları önleyememesine neden olan etkenin, bu solüsyonun vasküler geçirgenliği etkileyerek dokulardan peritoneal boşluğa geçen fibrinöz eksudayı artırması olarak bildirilmiştir (95).

2.2.6.2.2. Dekstran

Dekstran solüsyonu (Hyskon[®]), 70. 000 dalton molekül ağırlıklı dekstranın, %10'luk dekstrozu içinde, %32'lik solüsyonudur. Deneysel çalışmalarda PPA'ları önleme amacıyla kullanılan solüsyonlardan biri olan Hyskon[®]'nin etkinliğinin, yüksek su bağlama yeteneğine dayandığı ve 1 gram dekstranın 20–25 ml peritoneal suyu bağlayabildiği bildirilmiştir (97). Hyskon[®] hidrofilik yapısının yanı sıra oldukça visköz yapıdadır. Hyskon[®]'nin intraperitoneal olarak kullanımının erken dönemde PPA oluşumunu engellediği rapor edilmiştir (98).

2.2.6.2.3. Hyaluronik asit

Hyaluronik asit, yapısal olarak stabil, toksisitesi bulunmayan ve yüksek molekül ağırlığa sahip bir polianyonik polisakkarittir. Tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit ünitelerini yapısında barındırır. Omurgalı canlıların tüm dokularında ve vücut sıvılarında bulunur. Hyaluronik asidin intraperitoneal olarak uygulanması, ECM'yi stabilize etme ve organ yüzeylerini kaplayarak kayganlık sağlama özelliklerinden dolayı PPA oluşumunu engellemeye yardımcı olabildiği bildirilmiştir (99).

2.2.6.3. Farmakolojik ajanlar

PA'yı önleyici ilaçlar koagülasyon, enflamasyon, fibrinoliz ve adezyon ile ilişkili sitokinleri hedefleyerek etki etmektedirler. Bu ilaçların etkinliği ve potansiyel yan etkilerinin deneysel araştırmalarda ortaya konulması, PPA'ların önlenmesine katkı sağlamaktadır (47).

2.2.6.3.1. Antikoagölan ilaçlar

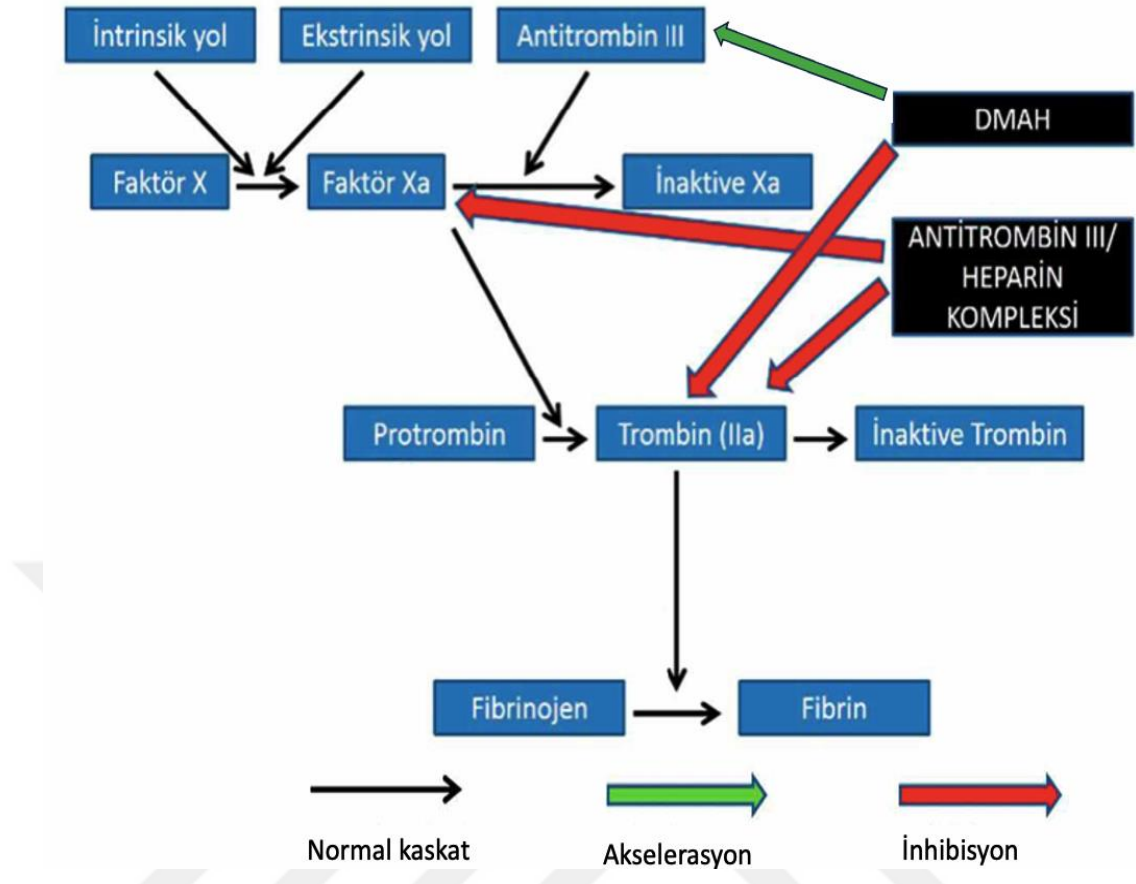
Koagölasyon kaskadı; mekanik, kimyasal ve termal travmaya ilk yanıt olarak hasarlı peritoneal yüzeyde aktive edilir. Antikoagölan ilaçların, trombin aktivitesini inhibe etmesi sonucunda aşırı fibrin oluşumunu önlemesi peritoneal hasarın onarımında belirleyici bir rol oynar. PPA'ların önlenmesi için antikoagölan ilaçların kullanılması, peritoneal hasarlı alanda fibrin birikim-yıkım dengesini hedef alırken, potansiyel kanama riskini barındırır. (100)

2.2.6.3.1.1. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Mukopolisakkarit yapıda olan heparin, PPA'ların önlenmesini dört mekanizma ile sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar; antitrombin III ile bağlanarak serin esteraz aktivitesini artırıp fibrin depozitlerinin oluşumunu engelleme, plazminojen aktivitesini ve dolayısıyla fibrinolizisi başlatma, makrofajlardan plazminojen salınımını uyararak işlev gösterme ve peritoneal iyileşmede rolü olan FGF'ye bağlanmadır (101-104).

Heparinin PPA oluşumu önlemesi için yapılan ilk çalışmalardan birinde, heparinin adezyon önleyici dozunun peritoneal yüzeylerde kanamaya neden olduğu gösterilmiştir. Fakat, PPA oluşumunun önlenmesi için intraperitoneal ya da peritoneal hasar bölgesine sürekli infüzyon şeklinde heparin uygulamasının yararlı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (105-107).

DMAH, standart heparine göre daha spesifik etkilidir. Bu etkisini heparinin aksine koagölasyon kaskadı üzerindeki Faktör Xa inhibisyonu ile gerçekleştirir. Sonuç olarak DMAH'ler daha düşük yan etki ve kanama profiline sahiptir. Bu durum yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda DMAH'nin daha sık tercih edilmesine neden olmuştur (108-110). Şekil 13'te heparin ve DMAH'nin pıhtılaşma kaskadındaki etkileri gösterilmiştir (111).



Şekil 13. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) pıhtılaşma kaskadındaki etkileri (111)

2.2.6.3.2. Antienflamatuar ilaçlar

Enflamasyon peritoneal hasarının sağlıklı onarımının bir komponenti olsa da kronik intraabdominal enflamasyonlar PA oluşumunu tetikleyen bir durumdur. Bu nedenle enflamatuar hücre, faktör ve sitokinlerin inhibisyonuna ek olarak oksidatif stres faktörünün ortadan kaldırılması PA oluşumunun önlenmesi için önemlidir (47). PA'ların önlenmesi için kullanılan antienflamatuar etkili ajanlar, fibroblastik proliferasyonun inhibisyonunu sağlayarak, devam eden fibrin organizasyonunu önlerler (71).

Antienflamatuar ajanlardan kortikosteroidlerin, fibrinolitik aktivite ve lokal enflamatuar cevabın azalmasını sağlayarak PA gelişimini engellediği bildirilmiştir. Ancak uzamış yara iyileşmesi, bağışıklık sisteminin baskılanması ve enfeksiyöz komplikasyonlar gibi yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle günümüzde kullanım alanı

bulmamıştır (112). Nonsteroid antienflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) oksifenbutazon, ibuprofen, piroksikam, nimesulid gibi ajanlar; vasküler geçirgenliği, plazmin inhibitörlerini, platelet agregasyonunu ve koagülasyonu azaltıp makrofaj fonksiyonunu arttırarak antienflamatuar etki gösterirler. PPA oluşumunda enflamatuar yanıtın azaltılması için NSAİİ'lerin kortikosteroidlere göre iyi bir alternatif olduğu deneysel çalışmalar da rapor edilmiştir (6). Ancak NSAİİ'lerin insanlarda PA'yı önlemek için kullanılabileceğine dair herhangi klinik olarak anlamlı kanıt veya çalışma yoktur (113).

2.2.6.3.3. Antibiyotikler

Literatürde bakterilerin dokulardaki plazminojen aktivatörlerinin inhibisyonunu sağlayarak ve fibrin birikimi-yıkım dengesini bozarak PA oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (73, 114). İntraperitoneal alanda bakteri kolonizasyonu peritoneal yüzeyde iskemiye ve enflamatuar hücrelerin peritoneal yüzeye migrasyonuna neden olur. Yapılan bir deneysel çalışmada, bakteri suşlarının intraperitoneal alana uygulandığı deneklerde uygulanmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek oranlarda PA oluştuğu gözlenmiştir (115). PA modeli oluşturulan deneklerde profilaksi amacıyla intramusküler antibiyotik kullanımının PPA oluşumunu engellediği rapor edilmiştir (44). Çekal abrazyon yöntemi ile PA modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan bir deneysel çalışmada ise, postoperatif günde iki kez intramusküler geniş spektrumlu sistemik antibiyotik tatbikinin PPA oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (116).

2.2.6.3.4. Fibrinolitikler

Peritoneal mezotelyal hücrelerde bulunan tPA, PA formasyonunun oluşumunun engellenmesini, inaktif plazminojenden aktif enzim meydana getirmesi ile sağlar. Aktif olan bu enzim, plazmin ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör ile peritoneal hasarlı alanda bulunan fibrin jel matriksi fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. (117). Fibrinolitik ajanların kanamaya yol açma riski olsa da yapılan bazı deneysel çalışmalarda, rtPA'nın lokal olarak kullanıldığında kanamaya yol açmadan PA formasyonunun oluşumunu engellediği gösterilmiştir (118-120).

2.2.6.4. Bariyerler

PA'lar hasarlı ve normal yüzeye sahip komşu dokular arasında meydana geldiğinden, dokuların birbirine adezyonu fiziksel bariyerler ile engellenebilir (121).

PPA'ların önlenmesi için klinik ve deneysel çalışmalarda birçok sıvı ve katı bariyer test edilmiş ve edilmeye devam edilmektedir. İdeal PA önleyici bariyer; kullanımı kolaylığına sahip olmalı, enflamatuvar ve immünojenik cevabı uyarmamalı, peritoneal iyileşmede kritik evre olan remezotelizasyon aşamasında dokudan ayrılmamalı, ekstra sütür veya zımba kullanımı gerektirmemelidir, kanama varlığında çözünmemelidir (112). Peritoneal normal iyileşmede enflamatuvar ve anormal hücre proliferasyonu dönemini içeren ilk 2-4 haftalık süreçte dokuya uyumlu olan ideal bariyerlerin, bu süreç sonunda biyobozunmaya uğraması gerekmektedir. Özetle PPA oluşumunu engellemek için kullanılan antiadeziv bariyerlerin temel olarak biyouyumluluk ve biyobozunurluklarının tatmin edici düzeyde olması gerekir. (122).

Yüksek biyouyumluluk ve biyobozunurluğa sahip bariyerler; okside rejenere selüloz (Interceed®), genişletilmiş politetrafloroetilen (Preclude Peritoneal Membrane®), hyalüronik asit ve karboksimetil selüloz içeren biyoresorbabl membran (Seprafilm®) ve polietilenglikol (SprayGel®)'dur (123).

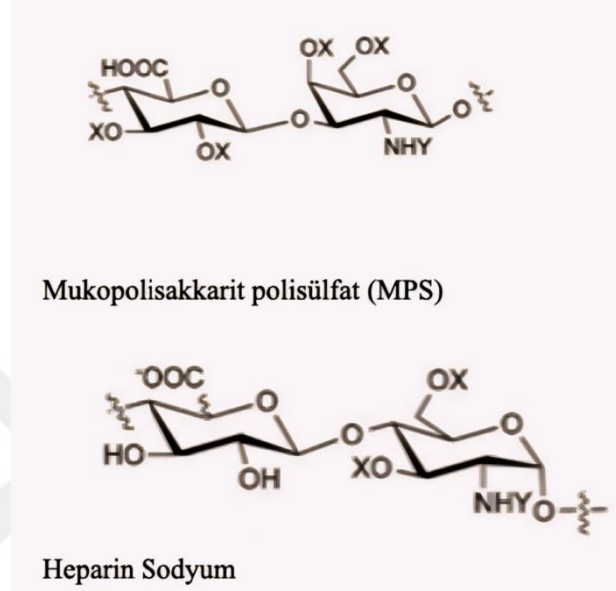
Seprafilm® okside rejenere selüloz, hyalüronik asit ve karboksimetil selüloz içeren biyoeriyeblen membrandır (123). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 7 gün içerisinde emilen ve 28 gün içerisinde vücuttan atılan Seprafilm®'in, PPA derecesini azalttığını gösterilmiştir (124). Yapılan bir çalışmaya göre Seprafilm®'in, anastomoz yapılan GİS cerrahilerinde anastomoz kaçağına yol açabileceği için kullanılmaması gerektiğini belirtilmiştir (125).

2.2.6.5. Mukopolisakkarit polisülfat

MPS tekrar eden disakkarit birimlerine sahip uzun ve dallanmamış polisakkaritlerden oluşurlar. Sahip oldukları bu kimyasal yapı, komşu su moleküllerine hidrojen ile bağlanmalarına olanak tanıyarak hidrofilik özellik kazanmalarına neden olur. Hidrofilik özellikleri nedeniyle tatbik edildikleri alanların hidrasyonunu güçlü bir şekilde artırarak hücreler arasında metabolit geçişine olanak sağlarlar (126-129). MPS'nin bu geçişi sağlaması, topikal uygulamayı takiben deri altındaki periferik vasküler bozukluklarla ilişkili lokal semptomların önlenmesi ve tedavisini sağlamasına dayandırılmıştır (130).

MPS heparin ile kimyasal benzerlik gösteren yarı sentetik bir molekül olduğu için heparinoid olarak da adlandırılır (Şekil 14). MPS, antienflamatuvar ve antitrombik etkisi ile klinikte osteoartrit ve tromboflebit tedavisinin yanı sıra tromboemboli

profilaksisinde kullanılmaktadır (131-133). Bir klinik çalışmada, MPS içeren Hirudoid® kreminin insizyon hattına sürülmesinin skar hipertrofisini önlediği bildirilmiştir (134).



Şekil 14. Heparin Sodyum ve mukopolisakkarit polisülfatın kimyasal yapısı (128)

Heparinoid bileşikleri antitrombotik olarak aktivite göstermesinin yanı sıra doku faktör yolağı inhibitörü salınımını (tissue factor pathway inhibitör--TFPI), tPa konsantrasyon artışını ve ürokinaz plazminojen yolağı aktivasyonunu sağlarlar. Bu etkileri sayesinde enflamasyon alanındaki fibrin depozitlerinin yıkımını hızlandırır, neoanjiogenezisi ve doku reperfüzyonu arttırırlar. Ek olarak kompleman, lökotrien B4 ve prostaglandin E2 inhibisyonu ile de doku enflamasyonunun inhibisyonuna katkıda bulunur (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunca (HADYЕК) 06/12/2023 tarih ve 2023-14/05 karar numarası ile onaylandı (EK 1).

Deney prosedürü Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ

Araştırma; deneysel, randomize, kontrollü bir çalışmadır.

3.2. DENEY HAYVANLARI

Denek sayısı HADYЕК tarafından, önceki benzer çalışmalar doğrultusunda belirlendi (EK 1). Çalışmada, 300-400 gram, 28 adet erişkin Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Her grupta 7 denek olacak şekilde randomize dört grup oluşturuldu.

3.2.1. Deneklerin Dahil Edilme Kriterleri

Deneklerin 3 aylıktan büyük, Wistar Albino sıçan soyundan olması ve 300-400 gr ağırlığında, sağlıklı olmaları arandı.

3.2.2. Deneklerin Dahil Edilmeme Kriterleri

Denekler veteriner hekim tarafından değerlendirildi. Genel durum bozukluğu olan, hastalıklı sıçanlar çalışmaya alınmadı.

3.2.3. Deneklerin Ortamı

Uygun görülen 28 adet Wistar Albino erkek sıçan çalışmaya alındı. Sıçanlar, standart pellet yem ve su ile beslenip, standart laboratuvar koşullarında (sıcaklık 21 ± 2 °C, nem oranı %50) ve 12 saat karanlık-aydınlık siklusunda bulunacakları şekilde ikiye bölünmüş kafeslerde izlendi (Şekil 15).



Şekil 15. Çalışma gruplarındaki sıçanların bulunduğu hospitalizasyon ünitesi

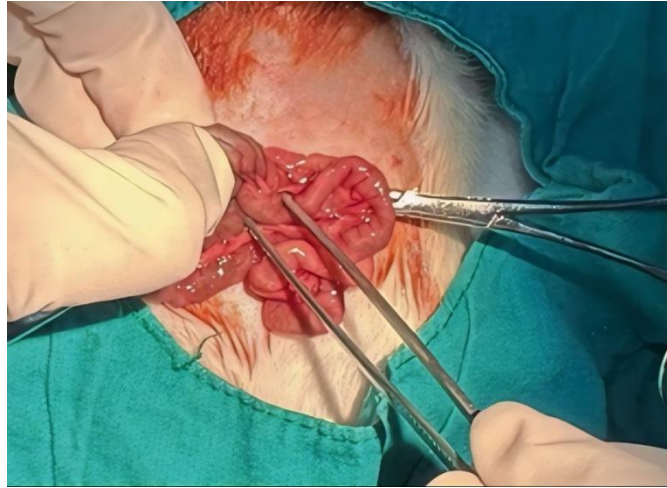
3.3. ADEZYON MODELİ OLUŞTURMA YÖNTEMİ

Deneyin tüm aşamaları Avrupa konseyinin önerdiği standartlara (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes) (ETS 123) (EK 2) uygun olarak gerçekleştirildi.

Deneklere 75 mg/kg sevofluran (Sevorane %100[®], AbbVie Tıbbi İlaç, İstanbul, Türkiye) ile inhalasyon anestezisi yapıldı. Profilaksi amacı ile her sıçana tek doz (40 mg/kg) intramusküler antibiyotik ampisilin (Penbisin[®] İ.E. Ulagay İlaç, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Cerrahi prosedür, sıçanlar ameliyat masasında, supin pozisyon ve ekstremiteleri tespitli halde yapıldı (Şekil 16). Cerrahi antisepsi için deneklerin karınları traşlandı ve povidon iyot solüsyonu ile boyandı. Örtülemeyi takiben, 2 cm'lik median insizyon ile laparotomi yapıldı (Şekil 17).



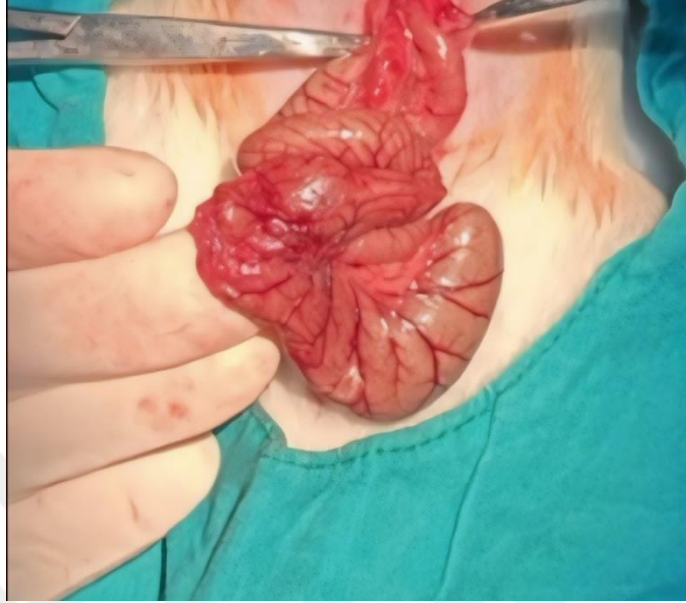
Şekil 16. Cerrahi işlem için denek pozisyonu ve inhalasyon anestezisi uygulaması



Şekil 17. Median insizyon ile laparotomi işlemi

Uygulanacak adezyon modeli, etkinliği kanıtlanmış, Elkins ve ark. tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak gerçekleştirildi (136). Laparotomiye takiben çekum bulunup steril ıslak spanç üzerine alındı (Şekil 18). Çekum anti mezenterik yüzeyi, kuru bir spanç ile, standart sayıda (10 defa) olacak şekilde abrazyon yapıldı. Bu işlem

sırasında çekum yüzeyinde perforasyon geliştirmeden, minimal peteşi alanları ve hemorajik noktalar oluşması yeterli abrazyon oluşturulduğu anlaşıldı (şekil 19).



şekil 18. Adezyon modeli uygulanacak çekum yüzeyi



şekil 19. Duvar bütünlüğü intakt olan çekum yüzeyinde abrazyona ait peteşi alanları ve hemoraji noktaları

Her grupta; laparotomi, intraperitoneal uygulama ve yeniden laparotomi ile spesmenlerin eksizyonu işlemleri aynı cerrah tarafından yapıldı. Deneklerin anestezisi veteriner hekim tarafından sağlandı.

3.4. DENEY GRUPLARI

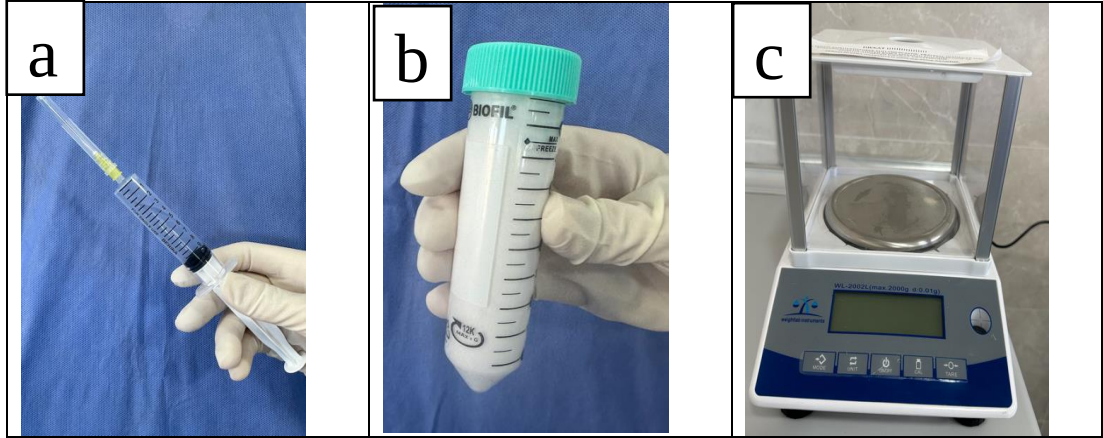
Çalışma grupları, kontrol grubu (KG), serum fizyolojik Grubu (SG), heparin sodyum grubu (HSG) ve mukopolisakkarit polisülfat grubu (MPSG) olmak üzere sınıflandırıldı. Grupların çalışma düzeneği aşağıda belirtilmiştir.

Kontrol Grubu (KG) (n:7): Laparotomi sonrası adezyon modeli oluşturulan sıçanlar. Bu grupta abrazyon oluşturulmasını takiben ek girişim yapılmaksızın, çekum karına reddedilerek karın duvarı 4/0 poliglikan sütür (Vicryl®) ile kapatıldı.

Serum Fizyolojik Grubu (SG) (n:7): Bu gruptaki sıçanlarda abrazyonu takiben çekum karın içine atıldı, ardından intraperitoneal 2 ml serum fizyolojik serum fizyolojik uygulandı ve karın duvarı 4/0 Vicryl® ile kapatıldı (137).

Heparin sodyum Grubu (HSG) (n:7): Oluşturulan adezyon modelini takiben intraperitoneal 2 ml salin solüsyonu içinde 500 IU heparin sodyum (Nevparin®, Mustafa Nevzat, İstanbul/Türkiye) uygulandı ve karın duvarı 4/0 Vicryl® ile kapatıldı (138).

Mukopolisakkarit polisülfat grubu (MPSG) (n:7): Oluşturulan adezyon modelini takiben intraperitoneal mukopolisakkarit polisülfat 1 g krem içinde 4,45 mg (400 U mukopolisakkarit polisülfat) Hirudoid® forte krem (Santa Farma İlaç, San. A.Ş., İstanbul/Türkiye) tatbik edildi (Şekil 20). Sonrasında karın duvarı 4/0 Vicryl® ile kapatıldı.



Şekil 20. Heparin Sodyum (a) ve mukopolisakkarit polisülfatta (b) kullanılan uygulama materyallerinin ve deneyde kullanılan hassas terazinin görseli(c)

Sıçanlar, uygulanan cerrahi işlem sonrası kafeslerine alındı. Denekler, iki hafta süre ile standart laboratuvar koşullarında, nem oranı %30-55 olan, oda sıcaklığı 21-23 °C’de, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklus ile izlendi. Takip sürecinde su ve yiyeceğe sınırsız erişimleri (*ad libitum*) sağlanan sıçanlar için ek analjezik ya da antienflamatuar ilaç uygulanmadı.

İki haftalık izlem süresi sonunda makroskobik değerlendirmenin gözlemciler tarafından yapılması ve doku örneklerinin alınması için deneklere yeniden laparotomi uygulandı. Yeniden laparotomi işlemi, sevofluran (Sevorane %100[®], AbbVie Tıbbi İlaç, İstanbul, Türkiye) (75 mg/kg) inhalasyon anestezisi ile uyutulduktan sonra gerçekleştirildi. Laparotomi için, abdominal ters U insizyonu tercih edildi. Bu aşamada, kör makroskobik değerlendirme için her denek fotoğraf ile kayıtlı. Takiben çekum ve adeziv alanlar eksize edilerek histopatolojik inceleme için %10’luk formol solüsyonu içeren kaplara alındı. Deneklerin sakrifikasyonu (*servikal dislokasyon*) veteriner hekim tarafından yapıldı.

3.5. ADEZYONUN MAKROSKOBİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Karın içi yapışıklıklar makroskobik adezyon değerlendirilmesi için Nair ve ark. tarafından tariflenen makroskobik adezyon skoru (MAS) skalası kullanıldı (66). Tamamen gözleme dayanan bu skora için adezyon tanımlamaları ve puanlamaları Tablo 4’te gösterilmektedir. Puanlama, cerrahi prosedürde yer almayan çocuk cerrahisi hekimleri tarafından kör olarak yapıldı, ortalama değer skor olarak belirlendi.

Tablo 4. Nair ve ark.'nın makroskopik adezyon skorlaması skalası (66)

Skor	Adeziv bantların tanımı	Açıklama
0	Adezyon yok	
1	Abdominal organlar arasında ya da organlar ile karın duvarları arasında tek bant varlığı	Önemsiz yapışıklıklar
2	Abdominal organlar arasında ya da organlar ile karın duvarları arasında iki bant varlığı	
3	Abdominal organlar arasında ya da organlar ile karın duvarları arasında ikiden fazla bant varlığı veya tüm barsakların gato halinde birbirine yapışık olması	Ciddi yapışıklıklar
4	Abdominal organların bantların sayı ve büyüklüğüne bakmadan karın duvarına direkt olarak yapışması	

3.6. ADEZYONUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Deneklerin sakrifikasyonu öncesinde adezyon alanları eksize edilerek %10 formol solüsyonunda 24 saat tespit edildi. İnce trimler uygun boyutlarda kesildi ve doku takip kasetlerine yerleştirildi. Doku takip kasetleri patoloji laboratuvarında, akan suda yıkandı. Kasetler dereceli alkollerde sırası ile; 70°, 80°, 96°, absolü alkol-I ve absolü alkol-II birer saat bekletilerek dokuların içerisindeki sudan arındırıldı. Dokular ksilol-I'de 1 saat inkübe edildi, ardından ksilol-II'de bir gece boyunca bekletildi. Sonrasında dokular parafin içerisinde gömülüp, parafin bloklardan 4µm'lik seri kesitler alındı.

Histopatolojik değerlendirme için, Her bir lam seti, *Hematoksilen-Eozin* ile boyandı. Değerlendirme için Olympus CX41 (*Olympus Corporation, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan*) ışık mikroskobu kullanıldı. Histopatolojik incelemede enflamasyon varlığı ve anjiogenezis için; mononükleer hücre infiltrasyonu, lenfosit hücreleri, plazma hücreleri nötrofil içeren yabancı cisim dev hücreleri ve vasküler proliferasyon değerlendirildi.

Preparatların hazırlığı ve histopatolojik değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji ABD hekimleri tarafından gerçekleştirildi. Çekum ve periton örneklerini içeren tüm preparatlar fotoğraf ile kayıt altına alındı.

Histopatolojik değerlendirme önceki deneysel çalışmalarda kullanılmış olan, Swolin (enflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon) tarafından tanımlanan

sınıflandırmaya göre yapıldı (65). Tablo 5, 6 ve 7’de Swolin’e ait histopatolojik sınıflandırmalar görülmektedir.

Tablo 5. Swolin’e ait histopatolojik enflamasyon sınıflandırması (65)

Skor	Açıklama
0	İnflamasyon yok
1	Dev hücreler mevcut, az miktarda dağılmış lenfositler ve plazma hücresi
2	Dev hücreler (Nötrofil içeren) mevcut Artmış lenfosit, plazma hücresi, eozinofil
3	Yoğun miktarda enflamatuvar hücreler ve mikroapseler

Tablo 6. Swolin’e ait histopatolojik fibrozis sınıflandırması (65)

Skor	Açıklama
0	Fibrozis yok
1	Minimal, gevşek fibrozis
2	Orta derecede fibrozis
3	Yoğun fibrozis

Tablo 7. Swolin’e ait histopatolojik vasküler proliferasyon sınıflandırması (65)

Skor	Açıklama
0	Vasküler proliferasyon yok
1	Hafif vasküler proliferasyon (Bir – iki damar)
2	Orta derecede vasküler proliferasyon, (iki– dokuz damar)
3	Yoğun vasküler proliferasyon, (on üzeri damar)

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Makroskobik ve histopatolojik skorlamalar sonucunda elde edilen verilerin analizi ve istatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında, SPSS versiyon 25 programı ile gerçekleştirildi.

Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değeri olarak sunuldu. Değerlendirme sonuçlarında test geçerliliğini ölçmek için Chronbach Alpha testi yapıldı ve makroskobik adezyon değerlendirmesi için çalışmadan bağımsız 3 hekim gözlemcinin belirlediği skorlar istatistiksel olarak analiz edildi. Tüm gruplar arasında bir fark olup olmadığının araştırılması için Kruskal Wallis H testi yapıldı.

Anlamlılıkların gruplar arası karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile sağlanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Deney sırasında sıçanlarda kayıp, yara yeri açılması ya da sütür reaksiyonu gözlenmedi.

4.1. MAKROSKOBİK BULGULAR

Makroskopik adezyon değerlendirilmesinde, skorum için puanlama, cerrahi prosedürde yer almayan çocuk cerrahisi hekimleri tarafından kör olarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarında test geçerliliğini ölçmek için yapılan Chronbach Alpha testi ile makroskopik adezyon değerlendirmesi yapan gözlemcilerin skorları istatistiksel olarak geçerli kabul edildi ($\alpha=0,905$). Gözlemcilerin makroskopik skorum puanları Tablo 8’de görülmektedir. Şekil 21’de gözlemcilere ait Nair MAS puanlarının grafiği görülmektedir.

Nair MAS’a göre adezyonların makroskopik görünümüleri çalışmamızdaki sıçanlarla Şekil 22’de örneklendirilmiştir.

Tablo 8. Değerlendiricilere ait Nair ve ark.’nın makroskopik adezyon skorum değerleri

Denek no	KG			SG			HSG			MPSG		
	Dr I	Dr II	Dr III	Dr I	Dr II	Dr III	Dr I	Dr II	Dr III	Dr I	Dr II	Dr III
S ₁	4	3	3	3	4	3	2	2	3	4	4	3
S ₂	3	3	2	2	2	2	3	3	2	3	3	3
S ₃	3	3	4	2	2	2	2	2	2	3	3	4
S ₄	2	3	3	1	1	1	3	2	2	3	3	2
S ₅	4	3	3	1	1	1	4	3	3	4	3	4
S ₆	3	3	3	0	1	1	3	3	4	3	3	3
S ₇	2	2	3	1	1	1	2	2	2	3	3	3

Dr I, II, III: Gözlemci 1., 2. ve 3. hekim, **KG:** Kontrol grubu, **HSG:** Heparin sodyum grubu, **MPSG:** Mukopolisakkarit polisülfat grubu.

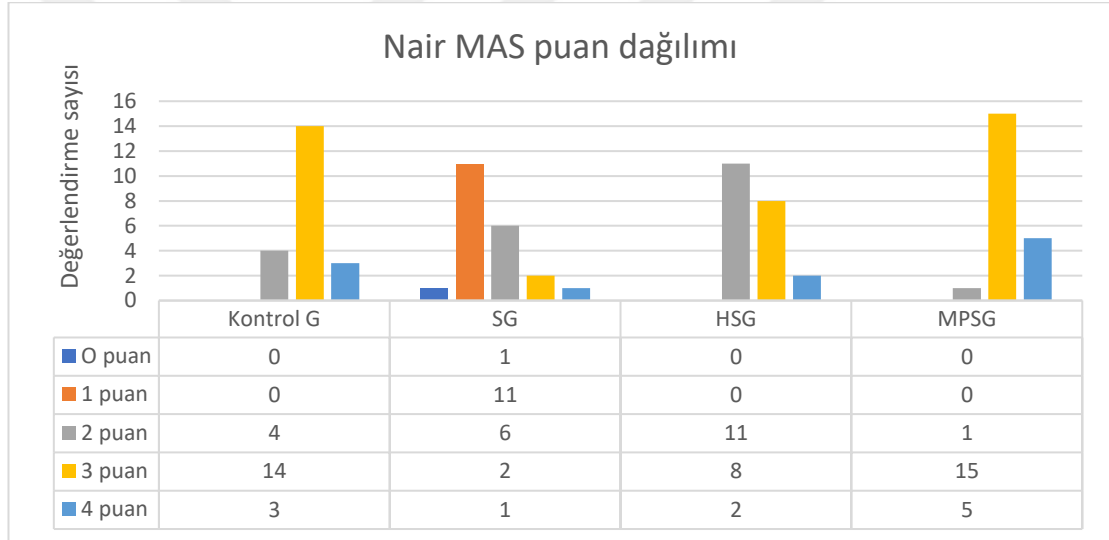
Puanlama değerlendirildiğinde, 0 puan alan denek sayısı n: 1 idi. SG grubundaki bu denekte antiadeziv etkinliğin müspet olarak gösterildiği düşünüldü.

Değerlendirmede 1 puan verilen denek sayısının (n:11) en çok olduğu grup SG iken, KG’de 0 ya da 1 puan alan denek olmadığı saptandı. Bu durum; çalışılan adezyon modelinin kontrol grubunda başarı ile gerçekleştirildiğini ve antiadeziv olarak kullanılan SF’in diğer ajanlara göre daha etkin olduğunu düşündürdü.

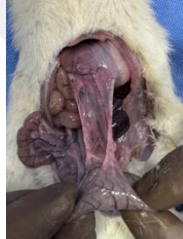
Toplam puanlamada iki puan alan en yüksek denek sayısının (n:11) HSG’de olduğu belirlendi. İki puan ile belirlenen, iki bant şeklindeki adezyonlar (Şekil 22) en sık bu grupta izlendi.

Nair MAS puanlamasında 3 puan olarak değerlendirilen denek sayısı hem KG’de (n:14), hem de MPSG’de (n:15) yüksek olarak saptandı. Bu sonuç, KG’de etkin adezyon profili geliştirilebildiğini ve antiadeziv etkinliği sorgulanan MPSG’de adezyon önleyici etkinin yeterli olmadığını düşündürdü.

Adezyon için en yüksek puan olarak belirlenen 4 puanın en fazla MPSG’de yer alan sıçanlar (n:5) için verildiği görüldü. Bu puanlama, mukopolisakkarit polisülfatın antiadeziv etkinliğinin düşük olduğunu düşündürdü.



Şekil 21. Gözlemcilerle ait Nair ve ark.’nın makroskobik adezyon skorlaması puanlarının dağılımı

Skor	Adeziv yapılanmanın tanımı	Deneklerdeki örnek görüntüleri
0	Adezyon yok	
1	Abdominal organlar arasında ya da organlar ile karın duvarları arasında tek bant varlığı	
2	Abdominal organlar arasında ya da organlar ile karın duvarları arasında iki bant varlığı	
3	Abdominal organlar arasında ya da organlar ile karın duvarları arasında ikiden fazla bant varlığı veya tüm barsakların gato halinde birbirine yapışık olması	
4	Abdominal organların bantların sayı ve büyüklüğüne bakmadan karın duvarına direkt olarak yapışması	

Şekil 22. Nair ve ark.'nın makroskobik adezyon skorlamasına göre adezyonların makroskobik görüntüleri

Nair MAS'ın gruplara göre dağılımı Tablo 9'da görülmektedir. Buna göre, KG (2,95±0,41), SG (1,57±0,94), HSG (2,57±0,57) ve MPSG (3,19±0,38) grupları istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel çalışmada çeyrekler arası açıklık (ÇAA) %25 ila %75 olarak belirlendi. KG'ye ait MAS'ın yüksek ortalama değeri

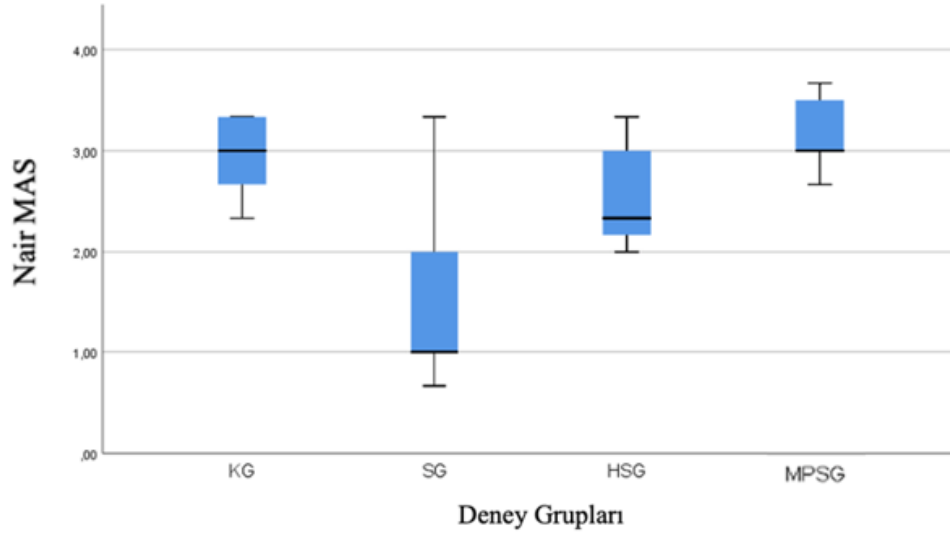
2,95±0,41 olarak belirlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,008$) olan bu sonuç, deney için oluşturulan adezyon modelinin başarılı olduğunu göstermektedir.

Tablo 9. Nair ve ark.'nın makroskobik adezyon skorlaması değerlerinin gruplara göre dağılımı

Deney grupları	Ort ± S.S.	Med (min-maks)	CAA (%25-%75)	<i>p</i>	<i>p**</i>
KG	2,95±0,41	3 (2,33-3,33)	2,67-3,33	H=11.816 0,008	KG-SG=0,011
SG	1,57±0,94	1 (0,67-3,33)	1-2		KG-HSG=0,209 KG-MPSG=0,383
HSG	2,57±0,57	2,3 (2,0-3,33)	2-3,33		SG-HSG=0,038 SG-MPSG=0,007
MPSG	3,19±0,38	3 (2,67-3,67)	3-3,67		HSG-MPSG=0,053

CAA: Çeyrekler arası açıklık, Maks: En yüksek değer, Med: Ortalama değer, Min: En düşük değer, Ort: İstatistiksel ortalama değer, S.S.: Standart sapma
p: Kruskal Wallis H testi,
*p***: Mann Whitney U testi
 Gruplar arasındaki anlamlılık kalın-italik yazı ile belirtilmiştir

Kruskal Wallis H testi ile değerlendirilen gruplar arasında ($H=11.816$), Nair MAS puanlamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Anlamlı farklılığın, hangi gruplar arasında olduğuna dair yapılan Mann Whitney U testi sonuçlarına göre; KG (2,95±0,41) ile SG (1,57±0,94) arasında ($p=0,011$), SG (1,57±0,94) ile HSG (2,57±0,57) arasında ($p=0,038$) ve SG (1,57±0,94) ile MPSG (3,19±0,38) arasında ($p=0,007$) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 9). KG (2,95±0,41) ile SG (1,57±0,94) arasında ($p=0,011$) yapılan değerlendirmede, KG'ye ait Nair MAS, SG'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. SG (1,57±0,94) ile HSG (2,57±0,57) arasında ($p=0,038$) değerlendirilen Nair MAS, HSG'de SG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ayrıca, SG (1,57±0,94) ile MPSG (3,19±0,38) arasında ($p=0,007$) yapılan istatistiksel karşılaştırmada MPSG'ye ait Nair MAS, SG'den istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 9). Nair MAS'ın puan dağılım grafiği Şekil 23'te görülmektedir.



Şekil 23. Nair ve ark.'nın makroskopik adezyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

4.2.1. Histopatolojik Adezyon Skoru (Enflamasyon, Fibrozis ve Vaskülarizasyon)

Histopatolojik adezyon değerlendirilmesinde baz alınan histopatolojik Swolin skorlaması için puanlama enflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon için ayrı ayrı yapıldı (65). Histopatolojik değerlendirme için gözlemcinin histopatolojik skorlama puanları, Tablo 10'da sırası ile enflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon başlıkları altında gösterilmektedir.

Tablo 10. Swolin'e ait histopatolojik adezyon skoru (enflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon) puanlamaları

Denek no	KG			SG			HSG			MPSG		
	Enf	Fibr	Vask	Enf	Fibr	Vask	Enf	Fibr	Vask	Enf	Fibr	Vask
S ₁	3	3	3	2	2	2	1	2	3	2	3	2
S ₂	1	2	2	1	2	1	1	2	3	2	2	3
S ₃	1	2	3	1	1	2	1	2	2	3	3	3
S ₄	0	2	2	1	2	3	1	2	1	3	3	1
S ₅	1	2	2	0	1	2	1	2	1	2	2	3
S ₆	1	2	3	1	2	1	0	2	3	3	3	2
S ₇	2	3	3	0	1	3	1	1	3	3	2	2

KG: Kontrol grubu, **HSG:** Heparin sodyum grubu, **MPSG:** Mukopolisakkarit polistülfat grubu. **Enf.:** Enflamasyon, **Fibr.:** Fibrozis, **Vask.:** Vaskülarizasyon

4.2.1.1. Histopatolojik enflamasyon skorlaması

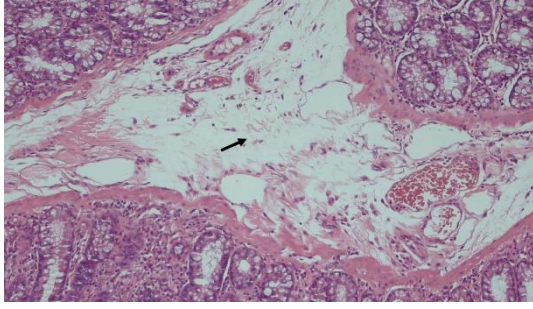
Enflamasyonun değerlendirildiği puanlamada, KG ($1,29 \pm 0,95$), SG ($0,86 \pm 0,69$), HSG ($0,86 \pm 0,38$) ve MPSG ($2,57 \pm 0,96$)' ye ait histopatolojik adezyon skorları istatistiksel olarak belirlendi. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skoru ortalamalarının değerlendirildiği istatistiksel çalışmada gruplar arasında yapılan Kruskal Wallis H testi sonuçlarında ($H=14.935$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının gruplara göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının gruplara göre dağılımı

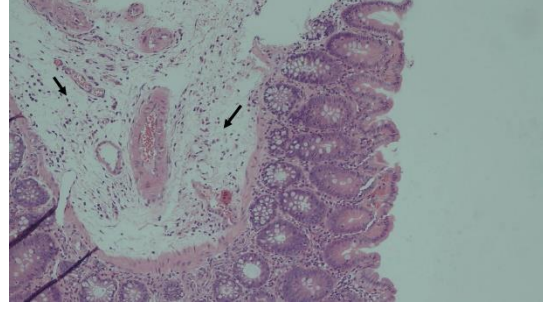
Deney Grupları	Ort $\pm$ S.S.	Med (min-maks)	CAA (%25-%75)	p	p**
KG	$1,29 \pm 0,95$	1 (0-3)	1-2	$H=14.935$ 0,002	KG-SG: 0,393 KG-HSG: 0,336 KG-MPSG: 0,016 SG-HSG: 0,936 SG-MPSG: 0,002 HSG-MPSG: 0,001
SG	$0,86 \pm 0,69$	1 (0-2)	0-1		
HSG	$0,86 \pm 0,38$	1 (0-1)	1-1		
MPSG	$2,57 \pm 0,96$	3 (2-3)	2-3		

CAA: Çeyrekler arası açıklık, Maks: En yüksek değer, Med: Ortalama değer, Min: En düşük değer, Ort: İstatistiksel ortalama, S.S.: Standart sapma
p: Kruskal Wallis H testi,
p**:Mann Whitney U testi
Gruplar arasındaki anlamlılık kalın-italik yazı ile belirtilmiştir.

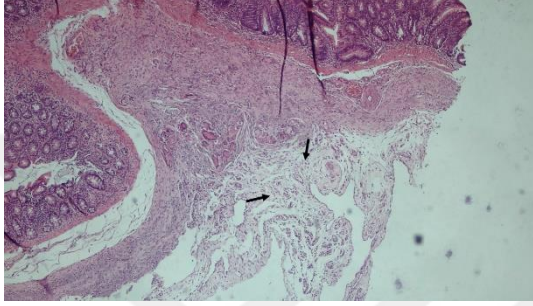
Çalışmamızdaki Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının histopatolojik örnekleri Şekil 24'te gösterilmiştir.



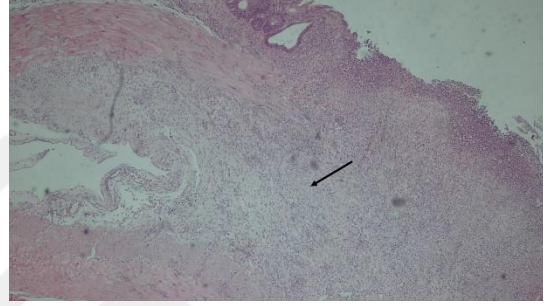
Barsak serozasında hücre infiltrasyonu olmayan (Skor 0) alan, H&E, X100 orijinal büyütme



Barsak serozasında hafif şiddette hücre infiltrasyon (Skor 1) alanı, H&E, X100 orijinal büyütme



Barsak serozasında orta şiddette hücre infiltrasyonu (Skor 2) alanı, H&E, X40 orijinal büyütme

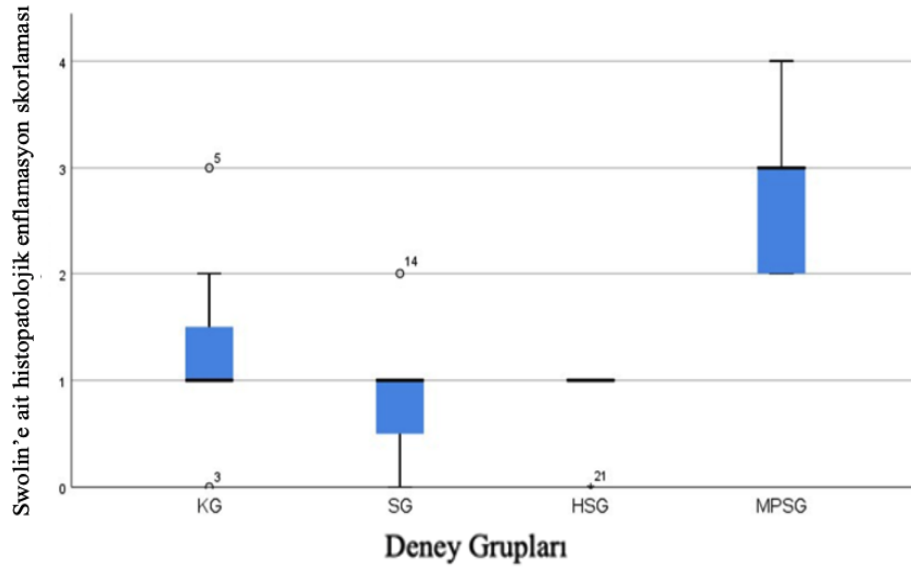


Barsak serozasında şiddetli hücre infiltrasyonu (Skor 3) alanı, H&E, X40 orijinal büyütme

Şekil 24. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının histopatolojik örnekleri

Anlamalı farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Test sonuçlarına göre KG ($1,29 \pm 0,95$) ile MPSG ($2,57 \pm 0,96$) arasında ($p=0,016$), SG ($0,86 \pm 0,69$) ile MPSG ($2,57 \pm 0,96$) arasında ($p=0,002$) ve HSG ($0,86 \pm 0,38$) ile MPSG ($2,57 \pm 0,96$) arasında ($p=0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 11). Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği Şekil 25'de verilmiştir.

MPSG'de Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skoru KG, SG ve HSG gruplarına oranla daha yüksek olduğu bulundu.



Şekil 25. Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği

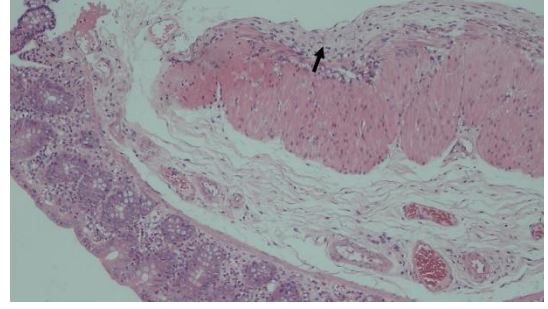
4.2.1.2. Histopatolojik fibrozis skorlaması

Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlaması sonuçları değerlendirildiğinde; fibrozisin, antiadeziv materyal uygulamalarından bağımsız olarak, adezyon modeli oluşturulan her grupta belli ölçüde görüldüğü izlenmiştir (Tablo 10).

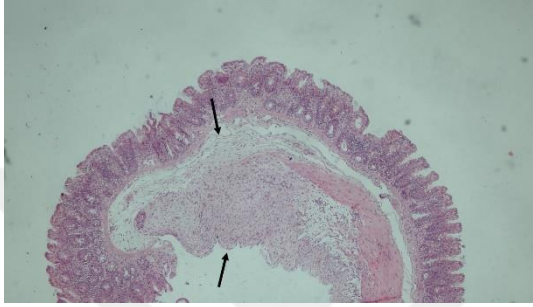
Çalışmamızdaki Swolin'e ait histopatolojik Fibrozis skorlamasının histopatolojik örnekleri Şekil 26'da gösterilmiştir.



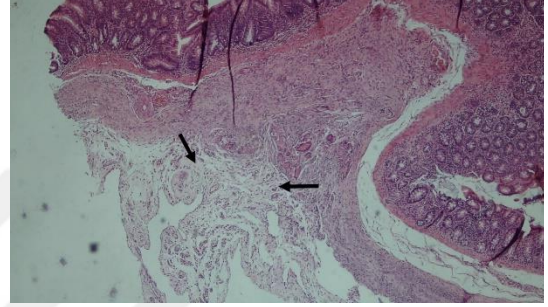
Barsak serozal kısmında fibrozisin olmadığı (Skor 0), H&E, X40 orijinal büyütme



Barsak serozasında hafif derecede (skor 1) fibrozis, H&E, X40 orijinal büyütme



Barsak serozasında orta derecede (skor 2) fibrozis, H&E, X40 orijinal büyütme



Barsak serozasında şiddetli derecede (skor 3) fibrozis, H&E, X40 orijinal büyütme

Şekil 26. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasının histopatolojik örnekleri

Fibrozisin değerlendirildiği, Swolin'e ait histopatolojik adezyon skorlamasında, KG ($2,29 \pm 0,95$), SG ($1,57 \pm 0,54$), HSG ($1,86 \pm 0,38$) ve MPSG ($2,57 \pm 0,54$)' ye ait adezyon skorları istatistiksel olarak belirlendi (Tablo 12). Kruskal Wallis H testi ile değerlendirilen gruplar arasında ($H=11.393$) istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,010$).

Anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Test sonuçlarına göre SG ($1,57 \pm 0,54$) ile MPSG ($2,57 \pm 0,54$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark ($p=0,010$) vardı. Ayrıca HSG ($1,86 \pm 0,38$) ile MPSG ($2,57 \pm 0,54$) arasında istatistiki açıdan anlamlı fark ($p=0,019$) görüldü. Gruplar arası, Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlaması, ÇAA açısından değerlendirildiğinde mukopolisakkarit polisülfat grubuna ($2,57 \pm 0,54$) ait fibrozis skorunun SG ($1,57 \pm 0,54$) ve HSG'den ($1,86 \pm 0,38$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 12). Şekil 27'de Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasına göre gruplar arası dağılım grafiği verilmiştir.

Tablo 12. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasının gruplara göre dağılımı

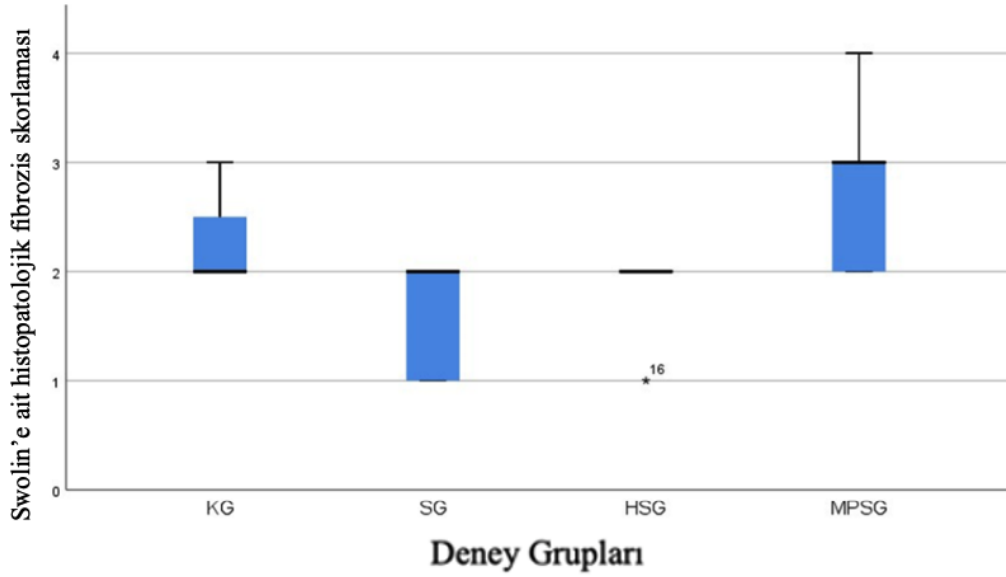
Deney Grupları	Ort ± S.S.	Med (min-maks)	CAA (%25-%75)	p	p**
KG	2,29±0,95	2 (1-3)	2-3	H=11.393 0,010	KG-SG: 0,073 KG-HSG: 0,259 KG-MPSG 0,293 SG-HSG: 0,383 SG-MPSG: 0,010 HSG-MPSG: 0,019
SG	1,57±0,54	2 (1-2)	1-2		
HSG	1,86±0,38	2 (1-2)	2-2		
MPSG	2,57±0,54	3 (2-3)	2-3		

CAA: Çeyrekler arası açıklık, Maks: En yüksek değer, Med: Ortalama değer, Min: En düşük değer, Ort: İstatistiksel ortalama, S.S.: Standart sapma

p: Kruskal Wallis H testi,

p**:Mann Whitney U testi

Gruplar arasındaki anlamlılık kalın-italik yazı ile belirtilmiştir.

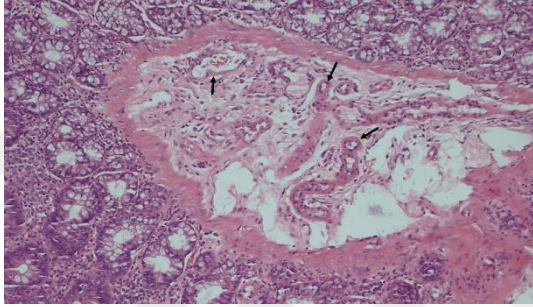


Şekil 27. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği

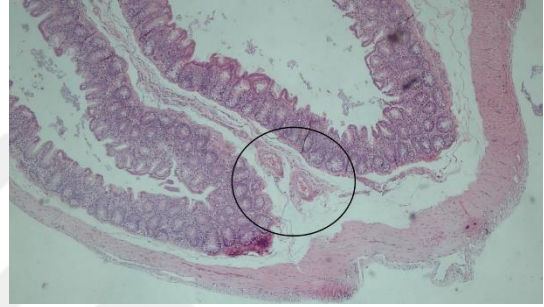
4.2.1.3. Histopatolojik vaskülarizasyon skorlaması

Histopatolojik incelemeye ait vaskülarizasyonun puanlandığı Swolin'in histopatolojik adezyon skorlaması, adezyon modeli oluşturulan her grupta neovaskülarizasyonun görüldüğünü ortaya koydu (Tablo 10).

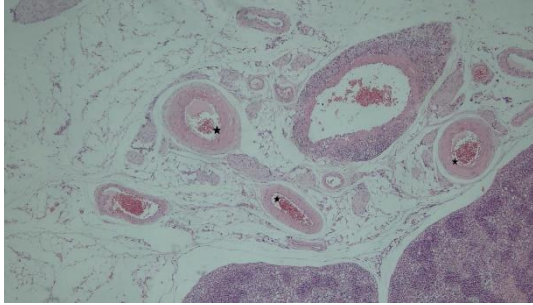
Çalışmamızdaki Swolin'e ait histopatolojik vaskülarizasyon skorlamasının histopatolojik örnekleri Şekil 28'de gösterilmiştir.



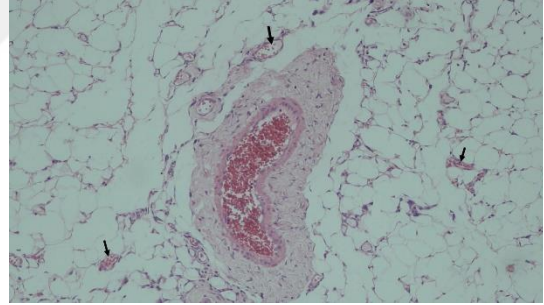
Hiperemik alanların olmadığı (skor 0) damarsal reaksiyonlar, H&E, X100 orijinal büyütme



Hiperemik alanların hafif derecede olduğu (skor 1) damarsal reaksiyonlar, H&E, X40 orijinal büyütme



Hiperemik alanların orta derecede olduğu (skor 2) damarsal reaksiyonlar, H&E, X40 orijinal büyütme

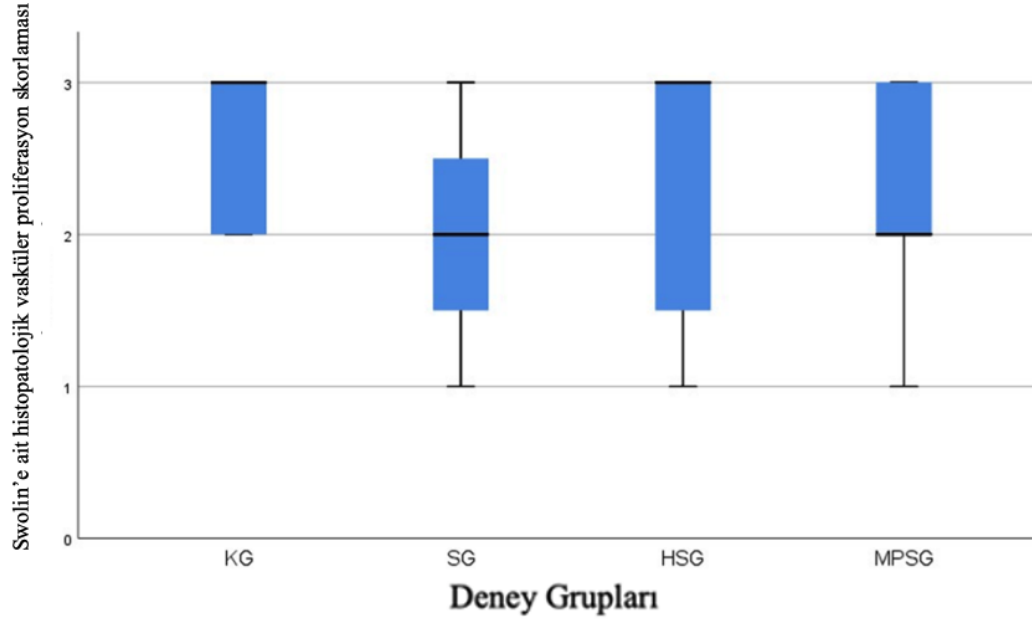


Hiperemik alanların şiddetli derecede olduğu (skor 3) damarsal reaksiyonlar, H&E, X100 orijinal büyütme

Şekil 28. Swolin'e ait histopatolojik vaskülarizasyon skorlamasının histopatolojik örnekleri

Vaskülarizasyonun değerlendirildiği Swolin'e ait histopatolojik adezyon skorlamasında, KG ($2,14 \pm 0,69$), SG ($1,57 \pm 0,54$), HSG ($1,86 \pm 0,38$) ve MPSG ($2,57 \pm 0,98$)' na ait adezyon skorları istatistiksel olarak belirlendi (Tablo 11). Kruskal Wallis H testi ile değerlendirilen gruplar arasında ($H=1.824$) vaskülarizasyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,610$) (Tablo 13). Swolin'e ait

histopatolojik vasküler proliferasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği şekil 29’da verilmiştir.



Şekil 29. Swolin’e ait histopatolojik vasküler proliferasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 13. Swolin’e ait histopatolojik vaskülarizasyon skorlamasının gruplara göre dağılımı

Deney grupları	Ort ± S.S.	Med (min-maks)	ÇAA (%25-%75)	p	p**
KG	2,14±0,69	3 (2-3)	2-3	H=1.824 0,610	-
SG	1,57±0,54	2 (1-3)	1-3		
HSG	1,86±0,38	3 (1-3)	1-3		
MPSG	2,57±0,98	2 (1-3)	2-3		

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, Maks: En yüksek değer, Med: Ortalama değer, Min: En düşük değer, Ort: İstatistiksel ortalama, S.S.: Standart sapma

p: Kruskal Wallis H testi,

p** :Mann Whitney U testi

Gruplar arasındaki anlamlılık kalın-italik yazı ile belirtilmiştir

4.2.1.4. Modifiye histopatolojik adezyon skorlaması

Histopatolojik adezyon skorlamasında, enflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon için birbirinden ayrı belirlenen puanları, farklı histopatolojik adezyon skorları ile de karşılaştırabilmek adına, her grup için Swolin'e ait "Modifiye histopatolojik adezyon skoru" belirlendi (Tablo 14). Bu değerler istatistiksel olarak çalışıldı.

Histopatolojik olarak adezyonun değerlendirildiği, Modifiye Swolin'e ait histopatolojik adezyon skorunda, KG ($2,14 \pm 0,59$), SG ($1,50 \pm 0,41$), HSG ($1,82 \pm 0,37$) ve MPSG ($2,61 \pm 0,20$)' ye ait adezyon skorları istatistiksel olarak belirlendi (Tablo 14).

Kruskal Wallis H testi ile değerlendirilen gruplar arasında ($H=15.020$), Modifiye histopatolojik adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Anlamlı farklılığın, hangi gruplar arasında olduğuna dair yapılan Mann Whitney U testi sonuçlarına göre KG ($2,14 \pm 0,59$) ile SG ($1,50 \pm 0,41$) arasında ($p=0,043$), SG ($1,50 \pm 0,41$) ile MPSG ($2,61 \pm 0,20$) arasında ($p=0,001$) ve HSG ($1,82 \pm 0,37$) ile MPSG ($2,61 \pm 0,20$) arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

KG ($2,14 \pm 0,59$) ile SG ($1,50 \pm 0,41$) arasında ($p=0,043$) yapılan değerlendirmede, KG'ye ait Modifiye Histopatolojik adezyon skoru SG'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. SG ($1,50 \pm 0,41$) ile MPSG ($2,61 \pm 0,20$) arasında ($p=0,001$) değerlendirilen Modifiye histopatolojik adezyon skoru MPSG'de SG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ayrıca, HSG ($1,82 \pm 0,37$) ile MPSG ($2,61 \pm 0,20$) arasında ($p=0,001$) yapılan istatistiksel karşılaştırmada MPSG'ye ait Modifiye histopatolojik adezyon skoru HSG'den istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 14).

Adezyonun değerlendirildiği Modifiye histopatolojik adezyon skoru, gruplar arasında ÇAA açısından değerlendirildiğinde mukopolisakkarit polisülfat grubuna ($2,61 \pm 0,20$) ait Modifiye histopatolojik adezyon skoru, serum fizyolojik ($1,82 \pm 0,37$) ve heparin sodyum ($1,82 \pm 0,37$) uygulanan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 14).

Şekil 30'da modifiye histopatolojik adezyon skorunun gruplara göre dağılım grafiği görülmektedir.

Tablo 14. Modifiye histopatolojik adezyon skorunun gruplara göre dağılımı

Deney grupları	Ort $\pm$ S.S.	Med (min-maks)	CAA (%25-%75)	<i>p</i>	<i>p**</i>
KG	2,14 $\pm$ 0,59	2 (1,25-3,00)	1,75-2,75	H=15.020 0,002	<i>KG-SG: 0,043</i> KG-HSG: 0,300 KG-MPSG: 0,101 SG-HSG: 0,151 <i>SG-MPSG: 0,001</i> <i>HSG- MPSG: 0,001</i>
SG	1,50 $\pm$ 0,41	1,25 (1-2)	1,25-2		
HSG	1,82 $\pm$ 0,37	1,75 (1,25-2,25)	1,50-2,25		
MPSG	2,61 $\pm$ 0,20	2,50 (2,50-3,00)	2,5-2,75		

CAA: Çeyrekler arası açıklık, Maks: En yüksek değer, Med: Ortalama değer, Min: En düşük değer,

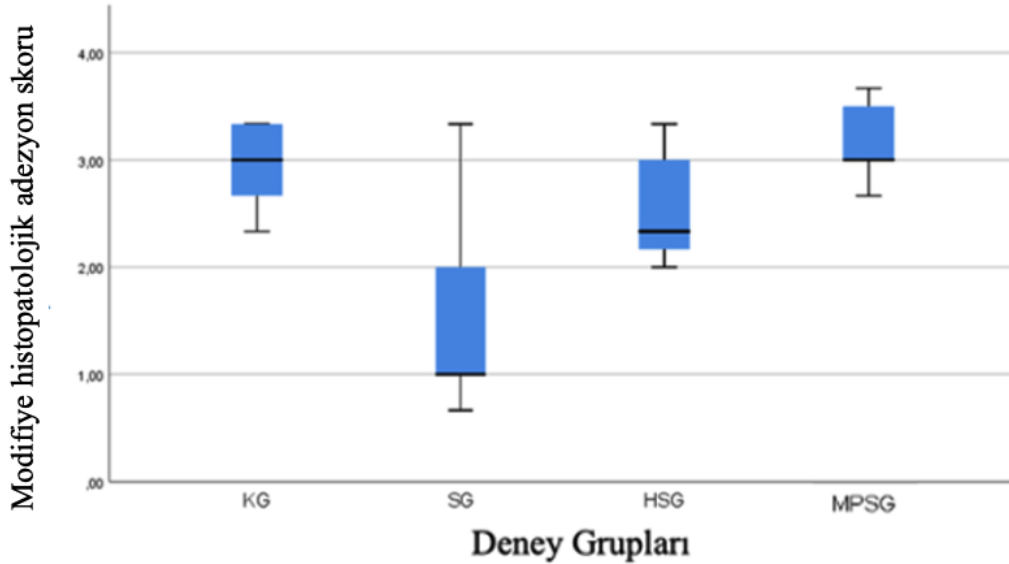
Ort: İstatistiksel ortalama, S.S.: Standart sapma

p: Kruskal Wallis H testi,

*p***: Mann Whitney U testi

Gruplar arasındaki anlamlılık kalın-italik yazı ile belirtilmiştir

Modifiye histopatolojik adezyon skoruna ait gruplar arası dağılım grafiği Şekil 27’da görülmektedir.



Şekil 30. Modifiye histopatolojik adezyon skorunun gruplara göre dağılım grafiği

5. TARTIŞMA

PA'lar; cerrahi, travma, enfeksiyon, intraperitoneal kateter ya da radyoterapi uygulanmasını takiben, organ yüzeyleri ile çevredeki vücut boşluklarının duvarları arasında oluşan anormal fibrotik bağlardır. Bağ dokusu içeren fibrin ağlardan, damar ve sinir içeren kalın fibrozitelere kadar değişen boyutlarda görülebirlirler. Doğumsal olabilecekleri gibi, postenflamatuar ve PPA'lar gibi edinsel yapışıklıklar şeklinde de gelişebilirler (3, 52, 57,60). Anormal peritoneal iyileşme süreci olarak tanımlanan PA gelişiminin patofizyolojisinde, artmış enflamasyon süreci, hipoksi ve bozulmuş koagülasyon ve fibrinolizis homeostazisi yer almaktadır (136, 138). PPA'lar, neden oldukları akut/kronik karın ağrısı, kateter malfonksiyonları, ileus, organ hasarı ve infertilite gibi durumlar ile uzun dönem morbiditenin ve ciddi klinik tablolara neden olması ile de mortalitenin önemli nedenleridir. Ten Broek ve ark. yayınladığı derlemede PPA'ya bağlı komplikasyonların yönetiminin; hastane yatışı, konservatif takip ve hatta cerrahi müdahaleyi içerebildiği belirtilmiş, bu durumun sağlık sistemine mali açıdan ek yük getirdiği vurgulanmıştır (10).

PPA'lar incelendiğinde, şekillenen PA formasyonunun çoğunlukla artmış normal peritoneal iyileşme cevabına sekonder oluştuğu görülür. İskemik, mekanik, enfektif, enflamatuar ve kimyasal faktörler sonucunda meydana gelen peritoneal hasarın; normal olarak iyileşmesini sağlamak, oluşan PA formasyonunu sınırlandırmak ve engellemek amacıyla çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır. Klinik çalışmaların zor ve riskli olmaları, etik sorunlar içermeleri PPA oluşumunun engellenmesi yönünde oluşturulan hipotezlerin deneysel çalışmalarda araştırılmasına neden olmuştur (139-141).

PPA'ların oluşumda en sık etyolojik neden laparotomi sırasında cerrahi dokunuş veya alet ile yapılan manipülasyonlarla mekanik travmadır. Literatürde PA deneyleri için barsak duvarının ezilmesi, fırçalanması, kazınması gibi mekanik travma modeli, mezenter damar ligasyon (sütür, bulldog klemp) ile iskemi modeli, intraperitoneal bakteri (suş) tatbiki ve/veya intraabdominal yabancı cisim (talk pudrası, gazlı bez, silika vb.) yerleştirme gibi PA deney modelleri çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (142-145). Adezyon modellerindeki amaç teknik farklılıklara rağmen peritoneal travmayı standardize edebilmektir. Bizim çalışmamız için belirlenen

adezyon modeli, önceki deneysel çalışmalarda uygulanan ve etkinliği kanıtlanmış, Elkins'in tanımladığı çekal abrazyon tekniği idi (136). Çalışmamızda gözlemcilerin Nair MAS değerlendirmesinde, KG'deki hiçbir deneğe 0 puan verilmemesi deneysel adezyon modelimizin başarılı olduğunu gösterdi. Nair MAS değerlendirmesinde, önemsiz yapışıklık olarak belirtilen 0 ve 1 puanın en çok SG'de görülmesi (n:12), SF'nin, PPA oluşumunu önlemede HS ve MPS'den daha fazla etkin olduğunu düşündürdü.

Cerrahi girişim sonrası yapışıklık oluşumunun histopatolojik özellikleri Milligan ve ark. tarafından tanımlanmıştır (146). Etkilenen peritoneal yüzeyde, öncelikle hasarlı alanda 1-2 gün kalacak olan PMN'ler belirir. PMN'ler, monositlere ve daha sonrasında makrofajlara dönüşmek üzere hasarlı yüzeye gelir. Periton hasarın üçüncü gününden itibaren dönüşen makrofajlar, bölgedeki en belirgin hücre haline gelir ve mezotel hücrelerinin yüzeyi örtmeye başlamasını takiben daha derine yerleşirler. Hasarın 5. gününden itibaren makrofajların sayısı düşer, peritoneal yüzeylerde mezoteliyal hücreler daha baskın (4-7. gün) hale gelir. Mezotel hücrelerinin MMT'si, miyofibroblast ve ECM artışına yol açar. Onuncu güne kadar kolajen birikimi ve organizasyonu artarken, fibroblastlar adezyon içinde sıralanmaya başlar, endotel hücreleri de içeren küçük vasküler kanalları da bu dönemde görmek mümkündür. İkinci haftada fibroblastlar, az miktarda makrofajlar ve kolajen fibrilleri dağınık demetler halinde organize olurlar. Dokudaki ECM artışı, miyofibroblast, kolajen fibrilleri ve fibrin depozitleri PA formasyonunun bileşenleridir (46, 147). Deneysel çalışmalarda, PPA'ların makroskobik ve/veya histopatolojik değerlendirilmesi için önerilen farklı zaman dilimleri bulunmaktadır. Sıçanlarda adezyon formasyonunun değerlendirilmesi için postoperatif 7.-10. günlerin uygun olduğu, birçok çalışmada rapor edilmiştir (148-151). Hoffman ve ark. tarafından çalışılan deneysel adezyon modelinde altı farklı hemostatik ajanın PPA önlemedeki etkisi incelenmiştir. Deneyin 7. gününde uygulanan yeniden laparotomi ile adezyonların şiddet ve yaygınlığı değerlendirilmiş, kullanılan ajanların PPA önleyici etkinlikleri karşılaştırılmıştır (152). Yılmaz ve ark. çekal abrazyon ile adezyon modeli oluşturdukları çalışmalarında, intraperitoneal pulmoner surfaktanların (*poraktan ve beraktant*) PPA önlemedeki etkinlikleri postoperatif 15. günde yaptıkları yeniden laparotomi ile değerlendirilmiştir (153). Altı grupta adezyon modelinin çalışıldığı

Özmen ve ark. çalışmasında, adeziv dokuların değerlendirilmesi için yeniden laparotomi postoperatif 21. gün yapılmıştır (154). Bizim çalışmamızda, PA'a bağlı, enflamasyon süreci, fibrozite yanıtı ve vasküler endotelyal yapıların değerlendirilebilmesi amacı ile deneklerin yeniden laparotomisi postoperatif 14. gün yapıldı.

Literatürde adezyonların makroskobik incelemesi için farklı değerlendirme skorlamaları belirtilmiş olmakla birlikte, en sıklıkla Nair, Evans, Graebe, Blauer , Mazuji ve ark. tarafından tanımlanmış olan MAS'lar kullanılmaktadır (64, 66, 155-157). Bu skorlama sistemleri başlangıçta adezyonların yalnızca sayısal olarak değerlendirildiği kantitatif yöntemler iken, zamanla adezyonun sağlamlığı, yoğunluğu ve gücünün değerlendirildiği nitel özelliklerin de eklenmesi ile geliştirilmiştir. Makroskobik adezyon skorlamasındaki kantitatif ve kalitatif değerlendirmeler ilk olarak Mazuji tarafından önerilmiş ve zamanla geliştirilmiştir (45, 64). Literatürde, lokal adezyon alanının, travmatize edilen alana yüzde oranına göre yapıldığı kantitatif puanlamalar da skorlama olarak bildirilmiştir (148, 158, 159). Otoritelerin birkaçı, PPA'ların değerlendirilmesinde nicel, nitel ve alan parametrelerini birleştirerek skorlamış olsalar da her adezyon modeli için uygulanabilir olan ve kabul görmüş ortak bir skorlama sistemi henüz geliştirilememiştir (45).

Gallik asit'in PPA'ların önlenmesindeki etkinliğinin araştırıldığı deneysel adezyon modelinde, makroskobik değerlendirme Nair MAS'a göre yapılmıştır (160). Ayrıca, salin ve dekstrametazonun antiadeziv etkinliklerinin sorgulandığı, deneysel adezyon modeli makroskobik değerlendirmesinde de Nair MAS kriterleri kullanılmıştır (161). Bu makroskobik incelemelerde puanlama, bir gözlemci tarafından yapılmıştır. Extractum cepae, heparin sodyum ve allantoinin antiadeziv etkinliğinin sorgulandığı deneysel PA modelinde, adeziv dokuların makroskobik değerlendirilmesi iki gözlemcinin Nair MAS puanlaması ile yapılmıştır (154). Çalışmamızdaki makroskobik inceleme, Nair MAS kullanılarak 3 gözlemcinin puanlaması ile yapıldı. Deneyimizdeki test geçerliliğini ölçmek için, gözlemcilerin Nair MAS'a göre puanlamalarının sonuçları, Chronbach Alpha testi ile değerlendirildi, gözlemcilerin skorlamaları istatistiksel olarak anlamlı idi ($\alpha=0,905$). Makroskobik adezyon değerlendirmesi için çalışmamızdaki gözlemci sayısının fazla olmasının ve

gözlemciler arasında aynı deneklere verilen Nair MAS puanlarının bariz farklılıkların olmamasının, kantitatif değerlendirmenin güvenilirliğini arttırdığını düşünmekteyiz.

PPA'ların önlenmesi amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda histopatolojik inceleme için de farklı sınıflamalar tanımlanmıştır (65, 67, 162). Bu sınıflamalar; enflamasyon, hücre infiltrasyonu, fibroze ve vaskülarizasyonun ayrı ayrı, ya da kombinasyonlar halinde değerlendirildiği histopatolojik adezyon skorlamalarıdır. PA modellerinin histopatolojik değerlendirilmesinde genellikle, Swolin tarafından tanımlanan skorlamanın yanı sıra Zühlke ve ark. tarafından tanımlanan skorlama da kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; doku örneklerinde bulunan enflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis ve vaskülarizasyon odaklıdır (65, 67). Giusto ve ark. tarafından Pektin-Bal hidrojel'i'nin PPA'ları önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı deneysel çalışmada, sıçan grupları histopatolojik olarak enflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyonun ayrı ayrı değerlendirildiği Swolin'e ait histopatolojik adezyon skorunu kullanmışlardır (163). Biz de çalışmamızda Literatürde tercih edilen Swolin' ait histopatolojik adezyon skorlamasını kullandık.

PPA'ların gelişiminin önlenmesi için temel cerrahi prensiplerin benimsenmesi, titizlikle yürütülen hemostaz, minimal doku travması ve iskemi, enfeksiyonun engellenmesi, daha az sütür materyali ve daha az yabancı materyale maruziyetin yanı sıra birçok kimyasal madde, farmakolojik ajan ve bariyer kullanılmıştır. PPA oluşumunu önlemek ve PPA'ya bağlı komplikasyonların yönetimi için çalışmalar devam etmekle birlikte, henüz antiadezyon için kesin bir standart tedavi protokolü yoktur (100). Çalışmamızda PPA'ların önlenmesi amacı ile deneysel adezyon modelinde, SF, HS ve MPS kullanıldı. Bu ajanlar, güvenli, kolay uygulanabilir ve erişilebilir oldukları, uygun maliyetli olmaları ve adezyon gelişiminin farklı basamaklarına etki edebildikleri için tercih edildi.

Salin solüsyonunun (SF) peritoneal hasarda artmış PAI-1'i baskılayarak fibrinoliz aktivitesini arttırdığı, böylelikle PA oluşumunu azalttığı bilinmektedir (164-166). Yapılan bir anket çalışması, cerrahların en az %91'inin elektif laparotomi sırasında peritoneal irrigasyon için SF kullandığını ve % 68'inin adezyon gelişimini önleme amacı ile SF kullandığını rapor etmiştir (164). Ayrıca, farklı ısılardaki SF solüsyonlarının intraabdominal adezyon modeli üzerine etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar da yayınlanmıştır (166-168). Bu yazılarda hipotermi'nin vazokonstriksiyona

neden olarak doku perfüzyonunu bozup asidoza yol açtığı, peritoneal hipoksi ve asidozun da peritoneal fibrinolizisi azaltarak PA gelişimine zemin hazırladığı rapor edilmiştir (167, 168). Parsa ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan deneysel çalışmada lidokain, bupivakain ve SF intraperitoneal olarak uygulanmış ve postoperatif 14. günde yeniden laparotomi ile adezyonlar yaygınlık ve şiddet açısından karşılaştırılmıştır. Adezyon şiddetinin SF kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ancak lidokain ve bupivakain kullanılan gruplara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (162). Salin ve taurolidinin PPA'ların önlenmesindeki etkinliğinin araştırıldığı deneysel çalışmada, Tarhan ve ark., salinin PPA oluşumunu önlemede etkili olduğunu göstermişlerdir (169). Buna karşın 2015 yılında Cwalinski ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada ise SF'in enflamatuvar sürecin aktivasyonunu sağladığı, t-PA'yı baskılayarak fibrin birikim-yıkım dengesini birikim lehine bozarak adezyon oluşumunu tetiklediği rapor edilmiştir (170). Bizim hipotezimiz, SF'in bu zararlı süreci önleyebileceği, peritoneal fibrinolizisi iyileştirebileceği ve PA'ları azaltabileceği yönündeydi. Çalışmamızın makroskobik adezyon değerlendirmesi SF'in PA gelişimini KG'ye, HSG'ye ve MPSG'ye oranla anlamlı olarak azalttığını gösterdi. Histopatolojik değerlendirmede, literatür ile uyumlu olarak enflamasyon ve fibrozisin önlenmesi için SF uygulamasının diğer ajanlardan daha etkili olduğu görüldü. Fibrozis gelişimine ve enflamasyonun baskılanmasına etkinliği MPS'ten anlamlı düzeyde yüksek iken, heparin ile aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Heparin gibi antikoagülanların intraperitoneal uygulaması, pıhtılaşma kaskadı inhibisyonu ve fibrinolizis artışı ile PA gelişimini azaltabilir (171). Ancak, intraperitoneal irrigasyon için PA oluşumunu azaltabilecek dozda heparin kullanımının, hemoraji ve gecikmiş yara iyileşmesi ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte, düşük doz heparin irrigasyonu ile PA'ların azaltılmasında yeterli fayda sağlanamadığı da gösterilmiştir (78). Antiadeziv olarak kullanılacak optimal heparin dozu bilinmemektedir. Heparin, antitrombin III (AT-III) ile bağlanarak fibrin inhibisyon potansiyelini artırır. Ayrıca, bu heparin-AT-III kompleksi aktive olmuş pıhtılaşma faktörleri (IX, X, XI ve XII)'nin de inhibisyonuna neden olur (110). Antikoagülan özelliklerinin yanı sıra, heparinin antienflamatuvar etkileri de iyi bilinmektedir ve bunlar antikompleman aktivitesini ve histamin, serotonin ve endotelin-1'in mast hücrelerinden salınımının inhibisyonunu içerir. Heparin, teorik

olarak fibrin oluşumunu ve enflamasyonu azalttığından, PA önlenmesi üzerine etkinliği birçok deneysel çalışmada değerlendirilmiştir (100-104, 172).

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, intraperitoneal heparin kullanımına ait Nair MAS'ın ($2,57 \pm 0.57$), KG'ye ve MPSG'ye göre düşük olmakla birlikte, anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü. Çakır ve ark., adezyon modeli üzerinde heparin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, bizim çalışmamız ile benzer şekilde MAS kullanarak grupları karşılaştırmışlar ve Heparin grubuna ait MAS'ın kontrol gruplarına göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptamadıklarını bildirmişlerdir (173). Ayrıca, çalışmamızda enflamasyonun puanlandırıldığı Swolin'in histopatolojik adezyon skorlaması, heparin ile SF uygulamasının enflamatuar yanıtta birbirlerine yakın etki oluşturduklarını, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadığını ortaya koydu. Fibrozis gelişiminin sorgulandığı Swolin'in histopatolojik adezyon skoruna göre ise heparin uygulaması MPS uygulamasından anlamlı derecede daha az fibrozis ile ilişkili idi. Vaskülarizasyon açısından değerlendirildiğinde, literatürde heparinin neovaskülarizasyonu indüklediğini savunan çalışmaların yanı sıra vasküler proliferasyonun baskılandığını bildiren yayınlar da mevcuttur (174, 175). Heparinin PA fizyopatolojisinde damar proliferasyonuna etkinliği net olarak ifade edilmemiştir. Çalışmamızda vaskülarizasyonun puanlandırıldığı, Swolin'in histopatolojik vasküler proliferasyon skorlaması, adezyon modeli oluşturulan tüm gruplarda neovaskülarizasyonun görüldüğünü rapor etti. Histopatolojik incelemenin istatistiksel değerlendirmesi, vaskülarizasyon açısından gruplar arası ÇAA değerinin birbirine oldukça yakın olduğunu belirledi. Buna göre; SF, heparin ve MPS uygulamalarının, PA patofizyolojisinde, birbirlerinden farklı düzeyde neovaskülarizasyona etkili olmalarına rağmen anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir.

Heparinoid, heparine benzer etkinlik gösteren, heparine benzer ajanları ifade eden bir terimdir. Ülkemizde topikal olarak en yaygın kullanılan heparinoid preparatı ise sığır kıkırdağından elde edilen doğal bir molekül olan MPS'dir. Yarı sentetik bir glikozaminoglikan olan MPS, enflamatuar hücre infiltrasyonunun önlenmesi, proinflamatuar sitokin mRNA ekspresyonunun inhibisyonu ve keratinositlerden IL-1 β üretiminin baskılanması gibi özelliklere sahiptir. MPS'nin antienflamatuar, antikoagülan, hücreler arası mikrosirkülasyon arttırıcı ve bağ doku rejenerasyonu gibi

birçok etkileri bulunmaktadır. Krem formu; uzun zamandır yüzeysel flebit, bası yaraları, cerrahi sonrası ödem, ekimoz, cilt kontüzyonları ve skar dokusu tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (134, 135). Ancak yüzeysel topikal olarak kullanılan MPS uygulamalarının intraabdominal kullanımı bildirilmemiştir.

Hipotezimize göre antienflamatuar, antikoagülan ve rejenerasyon etkisi olan MPS'nin peritoneal kavite içinde adezyon oluşum basamaklarına benzer iyileşme mekanizmalarına etki ederek hasarlı organ ve peritoneal yüzeylerin birbiri ile temasını azaltarak adezyon gelişimini engelleyebilecekti.

Periton histolojik yapısı incelendiğinde, mezotelyal hücrelerin bazal membran üzerine tek sıra halinde dizilmiş hücreler olduğu görülür. Bu hücre tabakası dokular arasında moleküler alışverişin gerçekleştiği ana yüzey alanıdır. Mezotelyal hücreler; sıkı bağlantı (Tight junction), adherens bağlantı, desmozom ve gap junction olmak üzere farklı tipte hücreler arası bağlantılara sahiptir (176, 177). MPS'nin insan epidermal keratinositlerindeki sıkı bağlantı bariyerleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı klinik çalışmada, epidermal sıkı bağlantı bariyer fonksiyon bozukluğu olan atopik dermatitli hastaların, MPS'nin topikal uygulaması ile sıkı bağlantı bariyer fonksiyon kaybını geri kazandıkları gösterilmiştir (178). Çalışmamızda ise, oluşturulan peritoneal hasarda, MPS'nin hücreler arası bağlantıların onarımını için beklenen etkinliği göstermediği, adeziv doku gelişimini arttırarak hem makroskobik hem de histopatolojik düzeyde yüksek adezyon skorları oluşturduğu görüldü.

Periton hasarının erken aşamasında, peritoneal mezotel hücrelerin dökülmesi, dokuda devaskülarizasyon gelişimi ve fenotipik değişiklikler gözlenir. Mezotel hücre adacıkları arasında bağlantı, yüzeye ve derine doğru migrasyon başlar. Karın duvarı onarımında flep sağkalımının değerlendirildiği bir çalışmada, MPS'nin topikal olarak dorsal karın flebi üzerine uygulanması çalışılmıştır. Bu çalışmada MPS'nin kontrol grubuna göre flep canlılığı arttırdığı, enflamasyonu azalttığı ve intravasküler trombüs oluşumunu azalttığı sintigrafik ve histopatolojik değerlendirmeler ile kanıtlanmıştır (179). Çalışmamızdaki MPS uygulaması sonrası artmış enflamasyon ve fibrozite literatür ile uyumlu değildir. Ayrıca, flep yerleşimini takiben, mikrosirkülasyonunu arttırarak, doku kanlanmasına yardımcı olduğu belirtilen topikal MPS uygulamasının, deneyimizde vasküler hücre komponentleri geliştirmiş olmasına rağmen beklenen anlamlı vaskülarizasyon gözlenmemiştir. Bu durum, çalışmada uyguladığımız deney

modelinin farklılığına, topikal uygulamanın yapılmamış olmasına, viskozitesi yoğun topikal ajanın intraabdominal infüzyonuna ve uygulanan MPS'nin sistemik etki geliştirebilme potansiyeline dayandırılmıştır.

Çalışmamızda salinin dokular arası vizküziteyi artırarak, HS ile MPS'nin ise cerrahi travmaya bağlı hematoma rezorbe edebileceği ve fibrinoliz yapabileceği öngörüldü. Ancak mevcut sonuçlar doku hasarı, enflamasyon, peritoneal irritasyon gibi faktörlerin de PA oluşumunda etkin olduğu ve kullanılan ajanlarla gerilemediğini ortaya koydu.

Çalışmamızın güçlü yanları; deneklerin yaş, tür ve cinsiyetinin aynı gruptan oluşması, deneyin tek cerrah tarafından aynı cerrahi teknik ile yapılmış olması, yeniden laparotomideki makroskobik değerlendirmenin kör ve üç farklı cerrah tarafından, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlı makroskobik adezyon skorlamasına uygun yapılması, histopatolojik verilerin geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlı skorlamalara dayandırılmış olması ve daha önce literatürde çalışılmamış farmakolojik ajanın çalışmaya dahil edilmesiydi. Bununla beraber çalışmanın az sayıda deney hayvanı içermesi, edinilen makroskobik ve histopatolojik verilere biyokimyasal belirteçlerin eşlik etmeyişi ve ultrastrüktürel yapıda bir çalışma olmaması çalışmanın zayıf yanları olarak sayılabilir.

Sonuç olarak deneysel PA oluşturduğumuz çalışmamızda, gözlemsel olarak SF ile heparin uygulamalarının antiadeziv etkinlikleri benzerlik göstermekle birlikte, istatistiksel olarak SF solüsyonunun heparin ve MPS'ye üstünlüğü gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızın, intraabdominal olarak ilk kez uygulanmış olan MPS ajanının adezyolizis etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılacak olan diğer çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz. Cerrah, klinisyen ve hastalar için sorun teşkil eden PA yönetiminin detaylı kavranabilmesi için daha fazla sayıda deneysel ve klinik araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

İntraabdominal adezyon ve adezyolizisin değerlendirildiği karşılaştırmalı deneysel çalışmamızda; enflamasyon, koagülasyon, fibrin birikim-yıkım dengesi gibi peritoneal adezyon gelişim mekanizmalarına etkisi olduğu öne sürülen SF, HS ve MPS ajanlarının adezyolizise etkinliğinin belirlenmesinin yanı sıra gözlemcilerin değerlendirdiği Nair MAS'ları ile histopatolojik değerlendirmeye ait bulguların PPA ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Çalışmamızdan elde edilen bulgulardan çıkarılan sonuçlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Çekum abrazyonu uygulaması ile yapılan deneysel adezyon modelinde KG'de Nair MAS yüksek olarak bulunmuştur, adezyon modeli başarı ile oluşturulmuştur.
2. Bu çalışma, literatürde deneysel adezyon modelinde MPS'nin kullanıldığı ilk çalışma olması dolayısıyla değerlidir. Planlanacak yeni çalışmalara önderlik edeceğini düşünmekteyiz.
3. Çalışmamızda PPA'yı önlemek için kullanılan HS ve MPS'nin etkisiz olması yanında adezyonu ileri derecede artırdığı görüldü. Bu çalışmaya göre, parenteral ve transdermal olarak etkili olan bu ajanların peritoneal yüzeyde etkisiz ve kullanımının advers etkilerinin olabileceğini göstermiştir.
4. Yine çalışmanın beklenmeyen olumsuz sonucu olarak gruplar arası Nair MAS değerlendirmesinde, PPA oluşumunu engellemek üzere SF kullanılan grup ile KG arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Bu sonuç, KG'de oluşturulan PPA'nın, SF kullanılan grupta gerilemiş olduğunu ve SF uygulamasının PPA gelişimini önlemede etkili olabileceğini düşündürmüştür.
5. Deney grupları arası Nair MAS değerlendirmesinde, PPA oluşumunu engellemek üzere SF kullanılan grup ile HSG arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Çalışmamızdaki bu bulgu PPA oluşumunu engellemek üzere HS uygulanan gruptaki PA'ların, SF uygulanan gruptan daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Fibrinin pıhtılaşmasını engelleyerek, PPA oluşumunu azaltan HS, "hangi mekanizmayla adezyon gelişimini önleme

açısından SF'den daha az etkili olmaktadır'' sorusuna açıklayıcı bir yanıt olmamakla birlikte, HS'nin düşük molekül ağırlığı ile peritoneal yüzeylerden hızlı absorbsiyonu ve/veya intraabdominal yetersiz doz HS uygulaması yapılmış olabileceğı düşünöldü.

6. Deney grupları arası Nair MAS değerdendirmesinde, PPA oluşumunu önlemek amacı ile SF kullanılan grup ve MPSG arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Bu bulgu, intraabdominal SF uygulanmasının, PPA gelişimini azalttığını, MPS'nin adeziv dokuya etkinliğinin olmadığını düşöndürdü. Yarı sentetik bir glikozaminoglikan olan MPS'nin yoğun visköz yapısı ile uygulama sırasında intraperitoneal yayılımın yetersiz oluşunun PA gelişimine engel olmadığını aksine heterojen infiltrasyonun fibroziteyi arttırdığını düşünmekteyiz.
7. Deneklerden elde edilen doku örneklerinin histopatolojik incelemesi; Swolin'in tariflediğı enflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon skorlamalarına göre ayrı ayrı yapıldı. Bu skorlamalar modifiye Swolin'e ait histopatolojik adezyon skorlaması oluşturulmak üzere birleştirilip istatistiksel olarak analiz edildi. SF, HS ve MPS kullanılan gruplar arasında; Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon, fibrozis ve modifiye histopatolojik adezyon skorlamasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Swolin'e ait histopatolojik vasküler proliferasyon skorlamasına göre ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.
8. Deney grupları arasında anlamlı farklılığın oldğı Swolin'e ait histopatolojik enflamasyon skorlamasının ileri istatistiki incelemesinde, MPSG ile diğerd deney grupları arasında anlamlı farklılık bulundu. Bu sonuca göre MPS kullanımının adeziv dokularda enflamatuvar hücre infiltrasyonunu arttırdığını görölmüşür. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda antienflamatuvar etkisi kanıtlanmış MPS'nin, intraperitoneal uygulamada hangi nedenlerle enflamasyonu ve dolayısıyla PA oluşumunu arttırdığı bilinmemekle birlikte elde edilen bu sonucun ileride yapılacak çalışmalara öncölük edeceğini düşünmekteyiz.
9. Swolin'e ait histopatolojik fibrozis skorlaması istatistiki verileri incelendiğinde ise, MPS kullanımının SF ve HS kullanımına göre anlamlı

şekilde PA oluşumunu artırdığı görülmüştür. MPS'nin topikal uygulamasının fibrinolitik etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiş olsa da intraperitoneal kullanımının PA oluşumunu engelleyemediği sonucuna varıldı.

10. Modifiye histopatolojik adezyon skorlamasına göre MPS'nin SF ve HS'ye göre PA'ları önlemedeki etkinliğinin anlamlı derecede az olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen makroskopik ve histopatolojik verilerin istatistiksel incelemesi MPS'nin PA oluşumunu engelleyemediği hatta bazı mekanizmalar değerlendirildiğinde PA oluşumunu artırdığı görülmüştür.



7. KAYNAKÇA

1. Ten Broek RP, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffl WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World Journal of Emergency Surgery*. 2018;13:1-13.
2. Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal disease*. 2007;9:14-24.
3. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Human reproduction update*. 2001;7(6):567-76.
4. Sulaiman H, Gabella G, Davis C, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Annals of surgery*. 2001;234(2):256-61.
5. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Human reproduction update*. 2015;21(4):500-16.
6. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 1999;353(9163):1476-80.
7. Tingstedt B, Isaksson J, Andersson R. Long-term follow-up and cost analysis following surgery for small bowel obstruction caused by intra-abdominal adhesions. *Journal of British Surgery*. 2007;94(6):743-8.
8. Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Journal of British Surgery*. 2011;98(11):1503-16.
9. Van der Wal J, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Disease*. 2007;9:9-13.
10. Ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *Bmj*. 2013;347.
11. Fredriksson F, Christofferson RH, Lilja HE. Adhesive small bowel obstruction after laparotomy during infancy. *Journal of British Surgery*. 2016;103(3):284-9.
12. Correa-Rovelo JM, Villanueva-López GC, Medina-Santillan R, Carrillo-Esper R, Díaz-Girón-Gidi A. Intestinal obstruction secondary to postoperative adhesion formation in abdominal surgery. Review literature. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*. 2015;83(4):345-51.
13. Krämer B, Neis F, Brucker SY, Kommos S, Andress J, Hoffmann S. Peritoneal adhesions and their prevention-current trends. *Surg Technol Int*. 2021;38:221-33.
14. Parsaei P, Karimi M, Asadi SY, Rafieian-Kopaei M. Bioactive components and preventive effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on post-laparotomy intra-abdominal adhesion in rats. *International Journal of Surgery*. 2013;11(9):811-5.

15. Yildiz T, Ilce Z, Yildirim M, Akdogan M, Yurumez Y, Varlikli O, et al. Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. *International Journal of Surgery*. 2015;15:17-22.
16. Hwang HJ, An MS, Ha TK, Kim KH, Kim TH, Choi CS, et al. All the commercially available adhesion barriers have the same effect on adhesion prophylaxis?; A comparison of barrier agents using a newly developed, severe intra-abdominal adhesion model. *International journal of colorectal disease*. 2013;28:1117-25.
17. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *The American Journal of Surgery*. 2011;201(1):111-21.
18. Cooper AP. *Lectures on the Principles and Practice of Surgery*: Edward Portwine; John Thomas Cox; 1835.
19. Bright R. Cases and Observations illustrative of Diagnosis when Adhesions have taken place in the Peritoneum, with Remarks upon some other Morbid Changes of that Membrane. *Medico-chirurgical transactions*. 1835;19:176.
20. Roy RC. History of Anesthesia and Introduction to the Specialty. *Anesthesia Student Survival Guide: A Case-Based Approach*: Springer; 2022. p. 27-40.
21. Ellis H. Adhesions: the early history. *Hospital Medicine*. 2004;65(6):328-9.
22. Walker Jr M, Ferguson L. Peritoneal adhesions: Their prevention with citrate solutions. *Annals of Surgery*. 1916;63(2):198-204.
23. Beezhold D, Beck WC. Surgical glove powders bind latex antigens. *Archives of Surgery*. 1992;127(11):1354-7.
24. Sahbaz A, Aynioglu O, Isik H, Gun BD, Cengil O, Erol O. Pycnogenol prevents peritoneal adhesions. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292:1279-84.
25. Tong JWV, Lingam P, Shelat VG. Adhesive small bowel obstruction—an update. *Acute Medicine & Surgery*. 2020;7(1):e587.
26. DeCherney AH. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general urgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(3):671-88.
27. Ten Broek RP, Bakkum EA, Laarhoven CJM, van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Annals of surgery*. 2016;263(1):12-9.
28. Kastelein AW, Vos LM, de Jong KH, van Baal JO, Nieuwland R, van Noorden CJ, et al., editors. *Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature*. *Seminars in cell & developmental biology*; 2019: Elsevier.
29. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Dueñas R. The peritoneum: beyond the tissue—a review. *Frontiers in physiology*. 2018;9:738.
30. Van Baal J, Van de Vijver K, Nieuwland R, Van Noorden C, Van Driel W, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue and Cell*. 2017;49(1):95-105.
31. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster Jr RS. *Skandalakis' surgical anatomy*. 2004: 350-80.

32. Sadler TW. Langman's medical embryology: Lippincott Williams & Wilkins; 2022:225-40.
33. Schoenwolf G, Bleyl S, Brauer P, Francis-West P. Development of the respiratory system and body cavities. Larsen's Human Embryology 5th ed Philadelphia, PA: Elsevier/Churchill Livingstone. 2015:251-66.
34. Yıldız T, Karaaslan E. Çocuklarda Periton Dializi Uygulaması ve Komplikasyonları. Online Turkish Journal of Health Sciences. 2019;4(1):105-11.
35. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (Pleura, Pericardium, Peritoneum): normal structure, development and experimental pathology. 2006.
36. Michailova K. Mesothelial lamellar bodies in norm and experimental conditions. Transmission and scanning electron microscopic observations on the peritoneum, pleura and pericardium. Anatomy and embryology. 2004;208:301-9.
37. Mutsaers SE. The mesothelial cell. The international journal of biochemistry & cell biology. 2004;36(1):9-16.
38. Ito T, Yorioka N, Yamamoto M, Kataoka K, Yamakido M. Effect of glucose on intercellular junctions of cultured human peritoneal mesothelial cells. Journal of the American Society of Nephrology. 2000;11(11):1969-79.
39. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. Respiriology. 2002;7(3):171-91.
40. Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2011;3(2):a004911.
41. Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Cho S, Centonze VE, Bonewald LF, Schenken RS. Composition of the extracellular matrix of the peritoneum. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2001;8(5):299-304.
42. Schaefer B, Bartosova M, Macher-Goeppinger S, Ujszaszi A, Wallwiener M, Nyarangi-Dix J, et al. Quantitative histomorphometry of the healthy peritoneum. Scientific reports. 2016;6(1):21344.
43. Sarfarazi A, Lee G, Mirjalili SA, Phillips AR, Windsor JA, Trevaskis NL. Therapeutic delivery to the peritoneal lymphatics: Current understanding, potential treatment benefits and future prospects. International journal of pharmaceutics. 2019;567:118456.
44. Blackburn SC, Stanton MP, editors. Anatomy and physiology of the peritoneum. Seminars in pediatric surgery; 2014: Elsevier.
45. Beyene RT, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment. Current Problems in Surgery. 2015;52(7):271-319.
46. Wang R, Guo T, Li J. Mechanisms of peritoneal mesothelial cells in peritoneal adhesion. Biomolecules. 2022;12(10):1498.
47. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. Acta biomaterialia. 2020;116:84-104.
48. Cheong Y, Laird S, Li T, Shelton J, Ledger W, Cooke I. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. Human reproduction update. 2001;7(6):556-66.

49. Aguilera A, Yáñez-Mo M, Selgas R, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. Epithelial to mesenchymal transition as a triggering factor of peritoneal membrane fibrosis and angiogenesis in peritoneal dialysis patients. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005;6(3):262-8.
50. Ferencz A, Farahnak K, Bocskai K, Juhos K, Fehér D, Csukás D, et al. Peritoneum, a multifunkcionális hártya. *Magyar Sebészet (Hungarian Journal of Surgery)*. 2021;74(4):142-7.
51. Ghimire P, Maharjan S. Adhesive small bowel obstruction: a review. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*. 2023;61(260):390.
52. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *The European journal of surgery Supplement:= Acta chirurgica Supplement*. 1997(577):5-9.
53. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Human reproduction update*. 2015;21(4):536-51.
54. Jiang Z, Yang B, Wen L, Zhang Y, Lai D, Li Y, et al. The etiology of indirect inguinal hernia in adults: congenital or acquired? *Hernia*. 2015;19:697-701.
55. Junga A, Pilmane M, Ābola Z, Volrāts O. Tumor necrosis factor α , protein gene product 9.5, matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 presence in congenital intra-abdominal adhesions in children under one year of age. *Archives of Medical Science: AMS*. 2021;17(1):92.
56. Schanaider A, Cotta-Pereira R, Silva PC, Macedo-Ramos H, Silva JD, Teixeira PA, et al. Exogenous pulmonary surfactant prevents the development of intra-abdominal adhesions in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016;20(4):632-43.
57. Pouly J-L, Seak-San S. Adhesions: laparoscopy versus laparotomy. *Peritoneal surgery: Springer*; 2000. p. 183-92.
58. Hoshino A, Kawamura YI, Yasuhara M, Toyama-Sorimachi N, Yamamoto K, Matsukawa A, et al. Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions. *The Journal of Immunology*. 2007;178(8):5296-304.
59. Salgaonkar HP, Behera RR, Sharma PC, Katara A, Bhandarkar DS. Minimally invasive surgery for salvage of malfunctioning peritoneal dialysis catheters. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2019;15(1):19-24.
60. Diamond MP, Nezhat F. Adhesions after resection of ovarian endometriomas. *Fertility and sterility*. 1993;59(4):934-5; author reply 5.
61. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(17):4917.
62. Polymeneas G, Theodosopoulos T, Stamatiadis A, Kourias E. A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2001;15:41-3.
63. Schreinemacher MH, ten Broek RP, Bakkum EA, van Goor H, Bouvy ND. Adhesion awareness: a national survey of surgeons. *World journal of surgery*. 2010;34:2805-12.
64. MK, Mazuji. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg*, 1964, 89: 1011-1015.

65. Swolin K. Experimental studies on the prevention of intra-abdominal adhesions. Studies on rats with an emulsion of lipid and prednisolone. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1966;45(4):473-98.
66. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Archives of surgery*. 1974;108(6):849-53.
67. HV, Zühlke. Pathophysiologie und klassifikation von adhasionen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir*, 1990, 345: 1009-1016..
68. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16(6):1256-74.
69. Honjo K, Munakata S, Tashiro Y, Salama Y, Shimazu H, Eiamboonsert S, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates macrophage-dependent postoperative adhesion by enhancing EGF-HER1 signaling in mice. *The FASEB Journal*. 2017;31(6):2625-37.
70. Dwivedi AJ, Kuwajerwala NK, Silva YJ, Tennenberg SD. Effects of surgical gloves on postoperative peritoneal adhesions and cytokine expression in a rat model. *The American journal of surgery*. 2004;188(5):491-4.
71. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(41):4545.
72. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions an experimental study. *British Journal of Surgery*. 1962;50(219):10-6.
73. Wallach EE, Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and sterility*. 1984;41(4):497-507.
74. Rasmussen H, Lund P. Postoperative intraperitoneal adhesions. *Ugeskrift for Laeger*. 1993;155(21):1617-21.
75. Group tCLS. Small bowel obstruction, incisional hernia and survival after laparoscopic and open colonic resection (LAFA study). *British Journal of Surgery*. 2014;101(9):1153-9.
76. Ten Broek RP, Strik C, Issa Y, Bleichrodt RP, van Goor H. Adhesiolysis-related morbidity in abdominal surgery. *Annals of surgery*. 2013;258(1):98-106.
77. Lakshminarayanan B, Hughes-Thomas AO, Grant HW, editors. *Epidemiology of adhesions in infants and children following open surgery*; 2014: Elsevier.
78. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance: recent advances in prevention and management. *Digestive surgery*. 2001;18(4):260-73.
79. Gundogdu EB, Ozcakir E. Intra-abdominal cystic lesions after ventriculoperitoneal shunting. *The European Research Journal*. 2022;9(1):49-56.
80. Hamid R, Baba A, Bhat N, Mufti G, Mir Y, Sajad W. Post ventriculoperitoneal shunt abdominal pseudocyst: challenges posed in management. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(01):13-6.

81. Ratajczak A, Lange-Ratajczak M, Bobkiewicz A, Studniarek A, editors. Surgical management of complications with peritoneal dialysis. *Seminars in Dialysis*; 2017: Wiley Online Library.
82. Shrestha BM, Shrestha D, Kumar A, Shrestha A, Boyes SA, Wilkie ME. Advanced laparoscopic peritoneal dialysis catheter insertion: systematic review and meta-analysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2018;38(3):163-71.
83. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
84. Wilson M, Hawksell J, McCloy R. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Journal of British Surgery*. 1998;85(9):1294-8.
85. Krielen P, Stommel MW, Pargmae P, Bouvy ND, Bakkum EA, Ellis H, et al. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *The Lancet*. 2020;395(10217):33-41.
86. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark D, Knight A, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal disease*. 2005;7(6):551-8.
87. Van Der Krabben A, Dijkstra F, Nieuwenhuijzen M, Reijnen M, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Journal of British Surgery*. 2000;87(4):467-71.
88. Ray NF, Denton WG, Henderson SC, Seymour Perry M. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(1):1-9.
89. Rocca A, Aprea G, Surfaro G, Amato M, Giuliani A, Paccone M, et al. Prevention and treatment of peritoneal adhesions in patients affected by vascular diseases following surgery: a review of the literature. *Open Medicine*. 2016;11(1):106-14.
90. Akyol C, Sozener U, Ozgun A, Karabork A, Kuzu I, Cakmak A, et al. Comparison between the intraoperative use of polyvinyl chloride cover and surgical compresses for preventing postoperative adhesions. *European Surgical Research*. 2013;50(1):44-55.
91. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Büchler M. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surgical endoscopy*. 2004;18:898-906.
92. Markar SR, Penna M, Harris A. Laparoscopic approach to appendectomy reduces the incidence of short-and long-term post-operative bowel obstruction: systematic review and pooled analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18(9):1683-92.
93. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;150(2):111-8.
94. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertility and sterility*. 1992;57(1):199-201.
95. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in ovarian surgery, tuba I plasty, ectopic pregnancy, endometriosis, adhesiolysis, and myomectomy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1996;8(3):230-8.

96. Yaacobi Y, Goldberg EP, Habal MB. Effect of Ringer's lactate irrigation on the formation of postoperative abdominal adhesions. *Journal of Investigative Surgery*. 1991;4(1):31-6.
97. Fabri PJ, Ellison EC, Anderson ED, Kudsk KA. High molecular weight dextran—effect on adhesion formation and peritonitis in rats. *Surgery*. 1983;94(2):336-41.
98. Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Palti Z, Finzi Z, Milwidsky A. Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: a potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion formation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(4):957-63.
99. Wu W, Cheng R, das Neves J, Tang J, Xiao J, Ni Q, et al. Advances in biomaterials for preventing tissue adhesion. *Journal of Controlled Release*. 2017;261:318-36.
100. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *Journal of Surgical Research*. 2011;165(1):91-111.
101. Fukasawa M, Girgis W. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. Intraperitoneal treatment with heparin. *International journal of fertility*. 1991;36(5):296-301.
102. Andrade-Gordon P, Strickland S. Interaction of heparin with plasminogen activators and plasminogen: effects on the activation of plasminogen. *Biochemistry*. 1986;25(14):4033-40.
103. Orita H, Campeau JD, Gale JA, Nakamura RM. Differential secretion of plasminogen activator activity by postsurgical activated macrophages. *Journal of Surgical Research*. 1986;41(6):569-73.
104. Markwardt F, Klöcking H-P. Heparin-induced release of plasminogen activator. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1977;6(6):370-4.
105. Basbug M, Aygen E, Tayyar M, Kaya E, Narin F, Oktem O. Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1998;78(1):109-12.
106. Al-Chalabi H, Otubo J. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. *International journal of fertility*. 1987;32(4):332-5.
107. Shushan A, Mor-Yosef S, Avgar A, Laufer N. Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesions. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1994;39(5):398-402.
108. Turkcapar A, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *International surgery*. 1995;80(1):92-4.
109. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(1).
110. 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. *International Journal of Surgery*. 2011;9(3):225-8.

111. Gresham C, Levine M, Ruha A-M. Case files of the Medical Toxicology Fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: a non-warfarin anticoagulant overdose. *Journal of Medical Toxicology*. 2009;5(4):242.
112. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *The European Journal of Surgery Supplement:= Acta Chirurgica Supplement*. 1997(577):32-9.
113. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Human reproduction update*. 2007;13(4):379-94.
114. Van Goor H, De Graaf J, Grond J, Sluiter W, Van der Meer J, Bom V, et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *British journal of surgery*. 1994;81(7):1046-9.
115. O'Leary DP, Coakley JB. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1992;74(2):134.
116. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Senu SS, Vural S, Gezen CF, et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *Journal of Surgical Research*. 2001;101(1):52-5.
117. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998;123(5):539-44.
118. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *Journal of Biological Chemistry*. 1983;258(11):7155-60.
119. Vipond MN, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Thompson JN, Dudley H. Experimental adhesion prophylaxis with recombinant tissue plasminogen activator. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1994;76(6):412.
120. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, Dizerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of a recombinant Hirudin analog. *Journal of Investigative Surgery*. 1996;9(5):385-91.
121. Kheilnezhad B, Hadjizadeh A. progress in preventing tissue adhesions from a biomaterial perspective. 2021.
122. Liao J, Li X, Fan Y. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioactive Materials*. 2023;26:387-412.
123. Ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, van Laarhoven CJ, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2014;383(9911):48-59.
124. Lim R, Morrill JM, Lynch RC, Reed KL, Gower AC, Leeman SE, et al. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(1):35-42.

125. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm® adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Diseases of the colon & rectum*. 2003;46:1310-9.
126. Pichotka J, Mayer K. Experimental studies on percutaneous efficacy of anticoagulative substances; potentiation of intravenously administered heparin by percutaneous hirudoid. *Arzneimittel-Forschung*. 1954;4(4):277-82.
127. Buchtela K, Häckel H, Hackl H. The percutaneous resorption of an S35-labelled mucopolysaccharide polysulfuric acid ester. *Arzneimittel-forschung*. 1967;17(5):591-3.
128. Larsson B, Fianu S, Jonasson A, Forsskåhl B. Percutaneous treatment with a mucopolysaccharide polysulphate of experimentally induced subcutaneous haematomas in man. *Thrombosis and haemostasis*. 1985;53(03):343-5.
129. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly—recognition and management. *Diagnosis of Aging Skin Diseases*: Springer; 2008. p. 151-9.
130. Spohn K, Peschel G. Percutaneous anticoagulant effect of hirudoid salve. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 1951;22(11):481-3.
131. Zhuang By, Hu Fc, You Y, Zhang L. Observation of the clinical efficacy of isotope phosphorus-32 dressing combined with diprospan and mucopolysaccharide polysulphate cream in the treatment of keloids. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(12):7140-6.
132. Hofmeister L. Treatment of thrombophlebitis with paravertebral sympathetic chain block and hirudoid ointment. *Therapie der Gegenwart*. 1953;92(9):347-8.
133. Norman A. Hirudoid therapy of thrombophlebitis and leg ulcers. *Svenska Lakartidningen*. 1955;52(21):1369-73.
134. Zhang Q, Zhou Y, Chen L, Xu Y. Therapeutic effect of mucopolysaccharide polysulfate cream in prevention of postoperative scars. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical Sciences*. 2018;43(3):293-300.
135. Klöcking H-P, Raake W. Enhancement of t-PA release by mucopolysaccharide polysulphate. *Thrombosis research*. 1992;66(1):89-92.
136. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, Ling FW, Ahokas RA, Homsey CA, et al. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. I. Fertility and sterility. 1984;41(6):926-8.
137. Wang D, Mo J, Pan S, Chen H, Zhen H. Prevention of postoperative peritoneal adhesions by O-carboxymethyl chitosan in a rat cecal abrasion model. *Clinical and Investigative Medicine*. 2010;33(4):E254-E60.
138. Makarchian HR, Kasraianfard A, Ghaderzadeh P, Javadi SMR, Ghorbanpoor M. The effectiveness of heparin, platelet-rich plasma (PRP), and silver nanoparticles on prevention of postoperative peritoneal adhesion formation in rats¹. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2017;32:22-7.
139. Aysan E, Bektas H, Ersoz F. A new approach to postoperative peritoneal adhesions: prevention of peritoneal trauma by aloe vera gel. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(2):195-8.

140. Kalayci MU, Eroglu HE, Kubilay D, Soylu A, Sancak B, Uğurluoğlu C, et al. The effects of methylene blue on adhesion formation in a rat model of experimental peritonitis. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2011;17(3):205-9.
141. Serin B, Kose S, Yilmaz O, Yildirim M, Akbulut I, Senger S, et al. An evaluation of the effect of ertapenem in rats with sepsis created by cecal ligation and puncture. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery*. 2019;25(5).
142. Adibelli M, Ozcan A, Kismet K, Erel S, Kilicoglu B, Gollu A, et al. Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intraabdominal adhesions? *Acta Chirurgica Belgica*. 2006;106(5):578-80.
143. Zhang Z-L, Xu S-W, Zhou X-L. Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006;12(28):4572.
144. Sortini D, Feo CV, Maravegias K, Carcoforo P, Pozza E, Liboni A, et al. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *Journal of Investigative Surgery*. 2006;19(5):291-7.
145. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, Muderris II. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007;135(2):183-7.
146. Milligan D, Raftery A. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *British Journal of Surgery*. 1974;61(4):274-80.
147. DiZerega G. The peritoneum and its response to surgical injury. *Prog Clin Biol Res*. 1990;358:1-11.
148. Holmdahl L, Al-Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *European surgical research*. 1994;26(4):248-56.
149. Gaertner WB, Hagerman GF, Felemovicius I, Bonsack ME, Delaney JP. Two experimental models for generating abdominal adhesions. *Journal of Surgical Research*. 2008;146(2):241-5.
150. Holmdahl L, al-Jabreen M, Xia G, Risberg B. The impact of starch-powdered gloves on the formation of adhesions in rats. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*. 1994;160(5):257-61.
151. Ryan GB, Grobéty J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions: a study of the mechanisms. *The American journal of pathology*. 1971;65(1):117.
152. Hoffmann NE, Siddiqui SA, Agarwal S, McKellar SH, Kurtz HJ, Gettman MT, et al. Choice of hemostatic agent influences adhesion formation in a rat cecal adhesion model. *Journal of Surgical Research*. 2009;155(1):77-81.
153. Yilmaz Y, Celik IH, Pampal A, Demirel G, Topal F, Oguz SS, et al. Effects of different pulmonary surfactants in the prevention of postoperative intraabdominal adhesion formation. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47(8):1560-5.
154. Ozmen I, Gunal YD, Atasoy P, Kisa U, Yorubulut S, Aslan MK, et al. The effect of extractum cepae, heparin sodium, and allantoin in experimental peritoneal adhesion. *Indian Journal of Surgery*. 2020;82:892-8.

155. Graebe RA, Cornelison TL, Pan SB, Haseltine FP, De Cherney AH, Oelsner G. An animal study of different treatments to prevent postoperative pelvic adhesions. *Microsurgery*. 1989;10(1):53-5.
156. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertility and sterility*. 1988;49(1):144-9.
157. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *The American journal of surgery*. 1993;165(2):229-32.
158. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney A. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(1):17-20.
159. Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, SmithBarbour MD, Diamond MP. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertility and sterility*. 1998;69(3):415-8.
160. Hashemzaei M, Tabrizian K, Koohkan MJ, Shahraki MK, Rezaee R, Ghorani V, et al. Effects of gallic acid on intraperitoneal adhesion bands in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2022;12(4):337.
161. Syahputra DA, Mashudy A. The effect of addition of dexamethasone into normal saline irrigation solution on Prevention of Intraperitoneal Adhesion Post Laparotomy in wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;59:57-63.
162. Parsa H, Saravani H, Sameei-Rad F, Nasiri M, Farahaninik Z, Rahmani A. Comparing lavage of the peritoneal cavity with lidocaine, bupivacaine and normal saline to reduce the formation of abdominal adhesion bands in rats. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*. 2017;24(3):26.
163. Giusto G, Vercelli C, Iussich S, Audisio A, Morello E, Odore R, et al. A pectin-honey hydrogel prevents postoperative intraperitoneal adhesions in a rat model. *BMC veterinary research*. 2016;13:1-5.
164. Scott-Coombes DM, Vipond M, Thompson J. General surgeons' attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 1993;75(2):123.
165. Kappas A, Fatouros M, Papadimitriou K, Katsouyannopoulos V, Cassiounis D. Effect of intraperitoneal saline irrigation at different temperatures on adhesion formation. *British journal of surgery*. 1988;75(9):854-6.
166. Koca YS, Tarhan ÖR, Kaya S, Ceylan BG. Serum Fizyolojikle Yapılan Lavaj Sıcaklığının Peritoneal Fibrinoliz ve Adezyon Gelişimine Etkisi. 2016.
167. Eddy VA, Morris Jr JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surgical Clinics of North America*. 2000;80(3):845-54.
168. Van Westreenen M, Van den Tol P, Pronk A, Marquet R, Jeekel J, Leguit P. Perioperative lavage promotes intraperitoneal adhesion in the rat. *European surgical research*. 1999;31(2):196-201.

169. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *Journal of Surgical Research*. 2008;144(1):151-7.
170. Cwalinski J, Staniszewski R, Baum E, Jasinski T, Mackowiak B, Bręborowicz A. Normal saline may promote formation of peritoneal adhesions. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(6):8828.
171. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCHERNEY AH, et al. Adhesion reformation: reduction by the use of Interceed (TC7) plus heparin. *Journal of gynecologic surgery*. 1991;7(1):1-6.
172. Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chemical biology & drug design*. 2008;72(6):455-82.
173. Cakır C, Okuyan E, Tokgoz B, Karakoc G, Ozkaya E, Kucukozkan T. Effects of heparin and prednisolone on postoperative intra-abdominal adhesions in Wistar rats. *Journal of Surgery and Medicine*. 2020;4(6):447-50.
174. Chiodelli P, Bugatti A, Urbinati C, Rusnati M. Heparin/Heparan sulfate proteoglycans glycomic interactome in angiogenesis: biological implications and therapeutical use. *Molecules*. 2015;20(4):6342-88.
175. Rusnati M, Oreste P, Zoppetti G, Presta M. Biotechnological engineering of heparin/heparan sulphate: a novel area of multi-target drug discovery. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(19):2489.
176. Cereijido M, Contreras RG, Shoshani L, Flores-Benitez D, Larre I. Tight junction and polarity interaction in the transporting epithelial phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2008;1778(3):770-93.
177. Simionescu M, Simionescu N. Organization of cell junctions in the peritoneal mesothelium. *The Journal of Cell Biology*. 1977;74(1):98-110.
178. Fujikawa M, Sugimoto H, Tamura R, Fujikawa K, Yamagishi A, Ueda Y. Effects of mucopolysaccharide polysulphate on tight junction barrier in human epidermal keratinocytes. *Experimental Dermatology*. 2022;31(11):1676-84.
179. Livaoglu M, Kerimoglu S, Sonmez B, Livaoglu A, Karacal N. The effect of Hirudoid on random skin-flap survival in rats. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010;63(6):1047-51.