

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Op Dr Savaş TEZEL

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

POSTOPERATİF ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
SEPRAFİLM
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

Dr Ali Haldun ÖZCAN

102674
ANKARA, 2001

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
GİRİŞ ve AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	5
A) ADEZYON OLUŞUMUNUN KLİNİK ÖNEMİ	5
B) PERİTON İYİLEŞMESİ ve ADEZYON OLUŞUMU PATOGENEZİ	7
C) ADEZYON OLUŞUMUNU ÖNLEME ÇABALARI	9
1) Cerrahi teknik	9
2) Yardımcı Yöntemler	11
GEREÇ ve YÖNTEM	15
BULGULAR	19
TARTIŞMA	23
SONUÇ	26
ÖZET	27
SUMMARY	28
KAYNAKLAR	29

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince, hoşgörü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, cerrahi sanatını sabır ve ilgi ile öğreten, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım sayın hocam ve klinik şefimiz Op Dr Savaş TEZEL'e, Şef Yardımcımız Op Dr Turgut ÇAVUŞOĞLU'na, SSK Dışkapı Hastanesi II. Genel Cerrahi Klinik Şefi Doç Dr Hülagü KARGICI'ya, tez danışmanlığımı yapan Doç Dr Ayhan KESKİN'e, Başasistanlarımız Op Dr Sezgin AKSOY, Op Dr Reha ÖZGÜVEN, Op Dr Alper Doğu ve Op Dr Çetin SERİM'e teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca sorumluluğu paylaştığım tüm asistan arkadaşlarım ile klinik hemşire ve personeline, tüm ameliyathane personeli ile anestezi kliniği çalışanlarına da teşekkür ederim.

Rotasyonlarımı kliniklerinde yaptığım Patoloji Kliniği Şefi Doç Dr Hüseyin ÜSTÜN'e, I. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Şefi Op Dr Behçet SEPİCİ'ye, Göğüs Cerrahisi Kliniği Şefi Op Dr Mehmet ÜNLÜ'ye, I. Üroloji Kliniği Şefi Doç Dr Demokan EROL'a, I. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Şefi Dr Nurten ÜNAL'a, I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç Dr Bülent GÖKMEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin hazırlık ve deneysel çalışma aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Op Dr Çetin SERİM, Dr Ali Erkan UÇAR, Dr Haluk TÜMER, Dr Orhan EROĞLU, Dr Mehmet PETEK, ODTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Prof Teoman TİNÇER ve asistanları Binnur ÖZKAN ile Yunus KARATAŞ'a ayrıca teşekkür ederim.

Dr Ali Haldun ÖZCAN

GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi sonrası abdominal adezyonlar, mezotelin, alet teması, yabancı cisim, ölü dokular, pudra, kuruma ve fazla ısı gibi nedenlerle zararlanmasını takiben oluşur. Adezyon oluşumu cerrahi girişimlerin büyük çoğunluğundan sonra görülür. İntestinal obstrüksiyon, infertilite, ağrı gibi ciddi komplikasyonlara sebep olurken önemli ekonomik giderleri de beraberinde getiren klinik bir sorundur.^{15, 42}

Adezyon oluşumunu engelleme ya da azaltmaya yönelik iki strateji; uygun cerrahi teknik ve yardımcı yöntemlerdir. Cerrah genel uygulamasında: 1) girişimin potansiyel adeziv komplikasyonları konusunda uyanık olmalı; 2) cerrahinin invazivliğini mümkün olan en alt seviyede tutmalı; 3) cerrahi travma, iskemi ve yabancı cisim reaksiyonunu en aza indirecek bir uygulamayı sürdürmelidir. Uygun cerrahi tekniğin tek başına adezyon oluşumunu azaltmaya yardımcı olabileceği fakat adezyon oluşumunu tümünden engellemeye yetmeyeceği iyi bilinmektedir.⁷⁵ İlaçlar ve bariyerler olmak üzere iki ana grupta toplanan yardımcı yöntem kullanımı gereklidir.⁷⁵ Bu amaçla, bariyer grubunda yer alan, hyaluronik asid (HA) ve karboksimetilselüloz (CMC)'dan oluşan, yarısaydam zar yapıdaki Seprafilm, hem genel cerrahi hem de jinekoloji kliniklerinde giderek artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır.⁴²

Bizim bu deneysel çalışmadaki amacımız, Seprafilmin adezyon oluşumunu engellemedeki etkinliğini, yara gerilim kuvveti üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

Abdominal yakınmalardan, intestinal obstrüksiyona varan kliniği ve sonradan gereken cerrahinin süresini uzatması ve daha tehlikeli hale getirmesi ile adezyonlar, cerrahi tedavide başarısızlığın en önemli nedenlerinden biridir.¹² Cerrahi sonrası adezyon problemi, hastanın yaşı, laparotomi sayısı ve operatif girişimin komplike oluşuna bağlı olarak artar.⁷⁸ Sorunun ekonomik boyutu da dikkate değerdir. Ray^{72, 73}, 1988 ve 1994 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde alt abdominal ve pelvik adesiiosis için hastane giderlerinin sırasıyla 1.2 milyar ve 1.3 milyar Dolar olduğunu belirtmiştir. İşgücü kaybı ve hastane dışı medikal giderler de düşünülürse abdominal adezyonlara bağlı sorunların ekonomik boyutunun ne denli büyük olduğu görülecektir.

A) ADEZYON OLUŞUMUNUN KLİNİK ÖNEMİ

Abdominal adezyon insidansı, adezyonlara bağlı obstrüksiyonlarda tedavi yaklaşımları ve adezyon oluşumuna karşı önlemleri değerlendirmek için planlanan bir anket çalışmasında 416 cerrahın 362'sinden (%87) cevap alınmıştır.⁷⁸ Cerrahların %76'sı adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon nedeniyle her yıl en az 2 hastayı, %31'i ise 5'den fazla hastayı opere etmişlerdir. Cerrahların %64'ünden çoğuna her yıl adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon düşünülen 5'den fazla hasta başvurmuştur. Cerrahların %35'i, adezyon dışında bir neden düşünülerek yapılan laparotomilerde, her yıl 5 hastadan fazlasında adezyonların asıl neden olduğunu görmüşlerdir. Çalışmanın sonucuna göre İngiltere'de adezyona bağlı klinik problemlerin yıllık insidansı 12000-14000'dir.

Peritoneal adezyonların en sık sebebi önceki cerrahi girişimlerdir. Perry ve arkadaşları⁷⁰, adezyon nedeniyle çalışmaya alınan 388 hastanın %79'unda cerrahi girişim öyküsü, %18'inde inflamatuvar hastalık, %11'inde konjenital adezyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Raf⁷¹ da, adezyon bulunan hastaların %86'sında peritoneal cerrahi girişim öyküsü olduğunu belirtmiştir. Nemir'e⁶⁶ göre bu oran

%73'tür. Bir ya da daha çok abdominal operasyon hikayesi bulunan 210 hastanın prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların %93'ünde intraabdominal adezyona rastlanmıştır. Aynı çalışmada ilk kez opere olan 115 hastanın sadece %10'unda adezyon varlığı saptanmıştır.⁵⁷

Intraperitoneal adezyonların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyondur.^{12, 54, 65} 1990 yılında ABD'de 436.000'den fazla kadın hasta intestinal obstrüksiyon nedeniyle hastaneye başvurmuştur.^{14, 83} Striker'a⁸³ göre kadınlardaki intestinal obstrüksiyonların %59'u adezyona, %17'si tümöre bağlıdır ve jinekolojik operasyonların %20'sinden fazlasında sebep adezyonlardır. Değişik çalışmalarda intestinal obstrüksiyondan %30 ile %60 arasında değişen oranlarada adezyonlar sorumlu tutulmuştur.^{66, 70, 71} İntestinal obstrüksiyon mortalite ile sonuçlanabilir ve sıklıkla acil cerrahi girişim gerektirir Perry⁷⁰ ve Raf⁷¹ adezyona bağlı intestinal obstrüksiyonların mortalitesini sırasıyla %6 ve %8 olarak belirtmişlerdir. Bu hastalarda strangülasyon da nadir değildir ve mortaliteyi artırır.

Postoperatif adezyon oluşumuna sekonder intestinal obstrüksiyona bağlı semptomlar hastaların çoğunda uzun zaman sonra ortaya çıkarken, erken postoperatif akut obstrüksiyon da nadir değildir; hastaların %40'ında intestinal obstrüksiyon cerrahiden sonraki 1 yıl içerisinde ortaya çıkar.⁵⁷ Miller'in⁵⁹, 63 hastalık çalışmasında hastaların 14'ünde (%22) obstrüksiyon ortalama 1 haftada ortaya çıkmıştır. Fakat 1477 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, cerrahi girişim ile obstrüksiyon arasındaki sürenin hastaların sadece %16'sında 1 yıldan daha kısa olduğu görülmüştür.⁷¹ Bu süre hastaların %17'sinde 20 yıldan uzundur.

Önceki obstetrik ve jinekolojik operasyonlar, jinekolojik tümörler, pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriosis intestinal obstrüksiyonun jinekolojik sebepleridir.¹⁴ İntestinal obstrüksiyonu bulunan kadın hastaların %20'sinden fazlasına jinekolojistler müdahale etmektedir.⁸³ Histerektomi ve myomektomi, jinekolojik operasyon sonrası adezyona bağlı intestinal obstrüksiyonun en sık sebepleridir.

B) PERİTON İYİLEŞMESİ ve ADEZYON OLUŞUMU PATOGENEZİ

Peritonun iyileşmesi, derinin iyileşmesinden farklılık gösterir. Peritonda bir defekt oluştuğunda, deri yaralarındaki kenardan olan epidermalizasyondan farklı olarak, tüm yüzey spontan olarak epitalize olur.^{13, 28, 29, 43} Yara kenarlarındaki mezotelial hücrelerin çoğalması ve migrasyonu rejenerasyona katkıda bulunsa da asıl rolü üstlenmez. Yeni mezotel, ağırlıklı olarak yara yüzeyine tutunan ve proliferen olan epitel hücre odaklarından gelişir. Bridge⁶ ve Johnson⁴⁵, serbest dolaşan mezotel hücrelerinin peritoneal defekt bölgesine yerleşerek ya da monosit ve makrofajların mezotel hücrelerine dönüşerek iyileşmeyi başlatabileceklerini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, geniş peritoneal defektler, küçük defektlerle aynı hızda iyileşirler. Bu bilgiler ışığındadır ki, bir çok keside adezyon nedeni olmaması için peritonu dikmiyoruz.

Parietal ve visseral periton rejenerasyonunu inceleyen çalışmalarda, yaralanmadan 12 saat sonra, fibrin bantları arasında polimorfonükleer lökositler görülür.⁷⁷ Yara yüzeyine kıyasla, derininde çok az hücrel infiltrasyon vardır. 24-36 saat sonra, yaranın yüzeyel kısmında, makrofaj ağırlıklı olarak hücre sayısında belirgin artış gözlenir. 2'nci gün sonunda, yara yüzeyinin büyük kısmı tek katlı makrofaj örtüsü ile kaplıdır. Bu safhada, fibrin örtü de göze çarpar. Yara yüzeyinde iki yeni hücre tipi daha görülmeye başlar; primitif mezenşimal hücreler ve küçük mezotelial hücre toplulukları. 3'üncü günde, makrofaj hakimiyeti olsa da, yara yüzeyindeki primitif mezenşimal hücre sayısında artış gözlenir. 4'üncü günde primitif mezenşimal hücreler birbiriyle temas halindedir. Bazı bölgelerde, 5'inci günde yara yüzeyi iyileşmesi tamamlanmış görünür, çünkü tek katlı mezotelial hücreler mevcuttur. 5'inci ve 6'ncı günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır. 7'nci günde yaranın görünümü, mezotel hücre örtüsü altında belirginleşen parçalı bazal membran dışında 6'ncı gündeğine benzer. 8'inci günde yara yüzeyi tam olarak mezotel ile örtülmüştür.¹⁴

İntraperitoneal adezyon oluşumu, peritoneal yüzeylerde harabiyet ya da iskemi sonrası inflamasyon ve serum ile hücrel elemanların ekstrasvazasyonu ile başlar.¹⁰ Birkaç gün içinde yara yüzeyi, inflamatuvar hücrelerce infiltre edilmiş fibrin yapı ile

örtülür. Bu inflamatuvar eksuda, yeterli plazminojen aktivatör aktivite (PAA) varlığında 2 ile 5 gün içerisinde fibrinolizis ile ortadan kalkar. PAA, plazminojenin fibrinolizisten sorumlu plazmine dönüşümünde doğrudan rol oynar.⁷ Azalmış PAA düzeyinin adezyon oluşumunda direkt rol oynadığı bildirilmiştir.^{79, 87} Anahtar fibrinolitik enzim olan doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), abdominal cerrahi sırasında aktif şekilde visseral peritondan salınır.⁴⁴ Isı, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu, kötü cerrahi teknik ve iskemi nedeniyle PAA'deki azalma kalıcı fibröz adezyon oluşumuna neden olur.^{58, 87}

Adezyon oluşup oluşmaması ya da adezyonun yaygınlığı peritonun fibrinolitik aktivitesine bağlıdır.¹³ Buckman⁹, sağlam periton, peritoneal flap, peritoneal defekt ve defektin onarıldığı durumlarda peritonun fibrinolitik aktivitesini değerlendirdiği çalışmada deperitonize alanların fibrinolitik aktivitesinin normal peritonunkinden farklı olmadığını belirledi. Bundan öte, deperitonize alan yanındaki sağlam peritonun fibrinolitik aktivitesinde artış gözledi. Fakat defektin onarıldığı ya da peritoneal flebin yerine tekrar sütüre edildiği durumda fibrinolizis baskılanıyordu. 2 haftanın sonunda, deperitone alanlar normal peritondan farksız olarak tekrar epitelize olurlarken onarım yapılan defekt ve flep bölgelerinde ciddi yapışıklıklar oluşmuştu.

Milligan⁶⁰, ışık ve elektron mikroskopunu kullanarak ratlarda yaptığı çalışmada, cerrahi sonrası adezyon oluşumunun histolojik ve morfolojik özelliklerini ortaya koymuştur. Peritoneal abrazyon ve soyma yoluyla peritoneal defekt oluşturarak, karaciğer, çekum ve ileoçekal bileşkede oluşan adezyonları karşılaştırmıştır. Adezyon oluşumu, koagülasyonda olduğu gibi fibrin matriksi ile başlar. Adezyon, 1'den 3'üncü güne kadar, fibrin matrikse gömülü değişik selüler elemanlardan oluşur. Zamanla makrofaj, fibroblast ve dev hücreler içeren vasküler granülasyon dokusu bu matriksin yerini alır. 4'üncü günde, fibrinin büyük çoğunluğu gitmiştir ve çok sayıda fibroblast ile kollojen mevcuttur. 5'inci günde kalan fibrinin çoğu organize olmuştur; kollajen lifleri, fibroblast ve mast hücreleri içermektedir. Ek olarak, endotel hücreleri içeren küçük vasküler kanallar görülür. 5'den 10'uncu güne kadar, kollajen birikimi ve organizasyon ilerlerken, fibroblastlar da adezyon içinde organize olurlar. 2 hafta sonunda, relatif olarak azalmış hücrelerden baskın olanı

fibroblastlardır. 1 ile 2 ay arasında kollajen fibrilleri, iğsi fibroblastlar ile az sayıda makrofaj arasında belirgin yığınlara organize olur.

Sonunda adezyon, sıklıkla küçük kalsifikasyon nodülleri içeren fibröz bir banda olgunlaşır.^{38, 88} Yaygın, iyi gelişmiş adezyonlar, sıklıkla mezotelle örtülüdürler ve kan damarları ile elastini de içeren konnektif doku lifleri bulundururlar.

C) ADEZYON OLUŞUMUNU ÖNLEME ÇABALARI

1) Cerrahi teknik

Cerrahi tekniğin, adezyon oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir.^{23, 51} Scott Coombes'un,⁷⁸ cerrahi tekniğe ait adezyon oluşumunu azaltıcı önlemler konusunda, cerrahların yaklaşımını belirlemek için yaptığı çalışmada, cerrahların %78'inin pudra tozsuz eldiven kullanmayı tercih ettiği, %90'ının insizyon kapatılırken altına omentumu getirdiği, %68'inin peritoneal lavaj yaptıkları, %39'unun ıslak spanç kullandığı ve %49'unun rutin adeziyolizis yaptıkları ortaya çıktı. Bu yaklaşımların ilk üçü, tartışmaların varlığına rağmen genel kabul görse de son ikisinin bir yarar sağlamayacağı yönündeki görüşler ağır basmaktadır.

Peritoneal kavitede spanç kullanımı ile adezyon oluşumu arasındaki ilişki bilinmektedir.²⁷ Son dönemde, laparoskopik girişimler sonrası adezyon oluşumunun daha az görülüyor olması bu ilişkiyi destekler. Cerrahların %40'ının uygulamakta olduğu ıslak spanç ve kompres kullanımının yararlılığı tartışmalıdır. Ancak mantık olarak, ameliyat sahasındaki ısıdan intestinal organların kurumasını önleyeceği de yadsınamaz. Operasyon sırasında ince barsakların batın dışına alınması gerektiği durumlarda, barsağın travmatik bir poşet içerisine alınması, serozanın özellikle kuruma ya da ortamdaki kompreslere bağlı zararlanmasının önüne geçebilir.¹⁴

İnsizyonun kapatılmasındaki yaklaşım da adezyon oluşumu üzerinde etkilidir. Visseral yüzeyler ile insizyon arasına omentumun yayılması, özellikle ince

barsakların batın duvarına yapışmasını azaltıp, sonraki bir operasyonda batına daha güvenli bir giriş sağlayabilir. Periton süttürasyonunun adezyon oluşumuna sebep olduğuna dair dikkate değer çalışmaların varlığına rağmen,^{13, 25} cerrahların büyük çoğunluğu (%86) peritonu izole (%40) ya da diğer katlarla birlikte (%46) süttüre etmektedirler. Periton süttüre edilmeden bırakıldığında yara açılma oranı, süttüre edildiği durumdakinden daha yüksek değildir.¹⁴ Bu nedenle peritonu dikmeyen cerrah sayısı giderek artmaktadır.

İngiltere'deki cerrahların uygulamalarının değerlendirildiği bir çalışmada, cerrahların %68'inin operasyonun sonunda adezyon oluşumunu engellemek amacıyla peritoneal kaviteye kristaloid solüsyon verdikleri belirlendi.⁷⁸ Peritoneal kaviteden suyun ve elektrolitlerin emilimi hızlıdır; 500 ml'ye kadar serum fizyolojik 24 saatten daha kısa sürede absorbe olur. Peritoneal yüzeylerin tekrar mezotelize olması 5 ile 8 gün sürer ve kristaloid solüsyonlar, fibrin birikimi ile adezyon oluşumu sürecinin hemen başında emilmiş olur. Teorik olarak, intraperitoneal kristaloid uygulamasının adezyon oluşumunu engellemesi beklenemez. Bu yaklaşımın adezyon oluşumunu önlemede yetersiz olduğuna dair yeterli veri de mevcuttur.^{31, 48, 76} Bunun yanında, cerrahi sonrası peritoneal kavitede büyük miktarda sıvının bırakılması, host enfeksiyon eliminasyon yeteneğini azaltarak, özellikle kontaminasyon varlığında ciddi enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayabilir.²⁴ Bazı ekoller, lokal Trasylol kullanarak adezyon oluşumunu önleme çabası göstermişlerdir.^{11, 63}

Obstrüksiyon sebebi ya da cerrahın peritoneal kaviteye girişine engel olan adezyonlara müdahale kaçınılmazken, diğer adezyonlara yaklaşım farklılık gösterir. Cerrahların bir kısmı bu tür adezyonlara dokunmazken, bazıları da her durumda adeziolizis uygular. Deneysel çalışmalar, kesilen adezyonların %90 ile %100 oranında tekrar oluştuğunu göstermiştir.^{14, 17} Bu deneysel veriler ile cerrahi risk de göz önüne alındığında, sadece obstrüksiyona sebep olan ya da cerrahı kısıtlayan adezyonlara müdahale daha akla yatkın gibi görünmektedir.

2) Yardımcı Yöntemler

Adezyon oluşumu patogenezi konusunda ortaya çıkan her yeni bilgi, adezyon oluşumunu önlemeyi amaçlayan birçok yeni yöntemi de beraberinde getirmiştir. Bazıları inflamasyonu ya da fibroblast proliferasyonunu engelleyerek fibrozisi durdurmaya çalışırken, bazıları fibrin birikimini önlemek amacıyla peritonun fibrinolitik kapasitesini artırmaya, bazıları da adezyon oluşturma potansiyeli olan yüzeyleri birbirinden uzak tutmaya çalıştılar.¹³ Adezyon oluşumunu engellemeyi amaçlayan bazı yöntemler Tablo 1’de sıralanmıştır. Başlangıçta gördükleri yoğun ilginin aksine bu yöntemlerin hiçbiri genel kabul görmemiş ve klinik uygulamada yer bulamamıştır.¹³

Tablo 1: Adezyon oluşumunu engellemeyi amaçlayan yöntemler

Antikoagülanlar:	-Na-sitrat -Heparin -Dicumarol -Dextran	
Fibrin eliminasyonu:	-Lavaj -Enzimatik (intraperitoneal)	-Pepsin -Trypsin -Urokinaz -Hyaluronidaz -Fibrinolizin -Trasylol
Yüzeylerin uzaklaştırılması:	-Lavaj -Zeytinyağı -Amniotik sıvı -Amniotik membran -Sığır peritonu -Serbest omentum grefti -Silikon -Konsantre dekstroz solüsyonu -Dextran	
Fibrozisin azaltılması:	-Antihistaminikler -Steroidler -Sitotoksik ajanlar -Vitamin E -İbuprofen -Colchicine	

Adezyon oluşumu ve adezyon oluşmadan tekrar epitelizasyon, herikisi de koagülasyon ile başlayan ve sonuçta fibrin matriksinin ortaya çıktığı alternatif yollardır. Eğer uzaklaştırılmazsa, fibrin jel matriks kapladığı iki peritoneal yüzey arasında adezyon oluşumuna öncülük eder. Plazmin gibi, peritonun koruyucu fibrinolitik enzim sistemleri fibrin matriksi uzaklaştırabilir. Fakat cerrahi, fibrinolitik aktiviteyi dramatik olarak azaltır. Adezyon oluşumu ya da tekrar epitelizasyon yollarından hangisinin işleyeceğini belirleyen asıl faktörler zararlanmış iki yüzeyin teması ve fibrinolizisin yeterli olup olmamasıdır.^{34, 42} Bu bilgiler doğrultusunda, adezyon oluşumunu önleyici çabalar, son dönemde daha çok fibrinolitik ilaçlar ve bariyerler üzerinde yoğunlaşmıştır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi fibrinolitik ajanların, hayvan deneylerinde başarılı oldukları gösterilse de kanama potansiyelleri nedeniyle klinik kullanımları yaygınlaşmamıştır.^{26, 30, 75, 92}

Son dönemde geliştirilen ve klinik uygulamada yer bulan 3 ayrı bariyer materyali; okside rejenere selüloz (Interceed), ekspande polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) ve Seprafilm'dir. Bunlardan ilk ikisi sadece jinekolojide kullanılırken, seprafilm hem genel cerrahi hem de jinekolojide yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴²

Interceed TC7 (Johnson & Johnson Patient Care Inc., New Brunswick, NJ), okside rejenere selülozdan oluşur. Dokuya uygulandıktan 8 saat sonra jelatinöz bir yapıya hidrolize olur. Jel, 28 gün içinde tamamen emilir. Materyalin adezyon oluşumunu önlemede etkili bulunduğu birçok çalışmanın yanında,^{18, 21, 32, 46, 49, 50, 52, 53, 61, 80} adezyonları önlemede yetersiz olduğunu dahası periton hasarına neden olarak adezyon oluşumuna katkıda bulunabileceğini savunan yayınlar da mevcuttur.^{1, 35, 36, 37, 38, 67} Kan varlığı, *Interceed*'in etkinliğini belirgin olarak azalttığından,³⁸ deneysel çalışmalarda heparin ile birlikte kullanılarak etkinliği artırılmaya çalışılmıştır.¹⁹

Gore-Tex (W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ), Teflon polymerlerinin porlar oluşturacak şekilde ekspande edildiği, absorbe olmayan sentetik bir materyaldir.⁸¹ Materyal intraabdominal adezyon oluşumunu önlemede başarılı bulunsa bile,^{35, 36, 37, 63} sütüre edilmesi gerekliliğine bağlı kullanım güçlüğü

ve absorbe olmayarak peritoneal kavitede yabancı cisim olarak var olması nedeniyle ideal bir materyal olarak kabul edilmez.^{38, 61}

Seprafilm (Genzyme Corp., Cambridge, MA), kapamadan önce adezyojenik potansiyeli bulunan doku üzerine bırakılan, modifiye edilmiş hyaluronik asid (HA) ve karboksimetilselüloz (CMC)'dan oluşan, absorbe olabilen, yarısaydam bir zardır. Nemli doku yüzeylerine iyi yapışır. Hyaluronik asid (HA), β 1,3 N-asetil-D-glukozamin ve β 1,4 D-glukuronik asid yapılarının tekrarlamasıyla oluşan doğal bir glikozaminoglikandır. Konnektif doku, deri, kıkırdak ekstrasellüler matriksi ile vitröz ve sinovial sıvının asıl bileşenidir. Horoz iğinden ya da fermentasyon ile elde edilir; heriki kaynak da toksik ve immunojenik olmayan, absorbe olabilen yüksek moleküler ağırlıklı polimer elde edilmesini sağlar. Karboksimetilselüloz (CMC), polimeri daha hidrofilik yapmak amacıyla glikosidik hidroksil grupları karboksimetile edilen sellülöz türevidir. Hem HA hem de CMC, fizyolojik pH'de negatif yüklüdür. Polimerlerin iyonik doğaları çözünür olmalarını sağlar. CMC ile kombine edilen HA, kalıcılığını artırmak için modifiye edilir. Modifiye HA ve CMC, biyoemilimi olan bir zar oluşturmak üzere ileri işleme tabi tutulur.¹⁴ *Seprafilm*, 7 gün içinde batından tamamen emilir ve 28 günde vücuttan tümüyle atılır.²²

CMC'nin adezyon oluşumunu azaltma mekanizması açık değildir. İntraperitoneal olarak yerleştirilen CMC'nin çevresine sıvı topladığı ve bu yolla seroza ile seroza ya da seroza ile peritonun doğrudan temasını önlediği (hidroflotasyon etkisi) görülmüştür. Ek olarak CMC'nin intraperitoneal yüzeyleri kapladığı ve travmatize olmuş yapıların karşılıklı gelmesini engellediği (silikonizasyon etkisi) yönünde veriler mevcuttur.¹ CMC'nin serozal fibroblastik aktivite üzerinde süpresyon oluşturması olası diğer bir mekanizmadır. CMC¹ bu etkisini, plateletler, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden fibroblast aktive edici sitokinlerin salınımını baskılayarak ya da makrofajlardan salınan fibroblast büyüme inhibitörlerini indükleyerek sağlıyor olabilir.¹ CMC'nin yara iyileşmesi üzerindeki doza bağlı olumsuz etkisinin bu yolla ortaya çıktığı düşünülmektedir. HA'nın fibroblast fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Fakat doza bağlı olarak

platelet agregasyonu üzerinde inhibitör etkisi mevcuttur.² HA'nın deneysel yara iyileşmesini hızlandığı gösterilmiştir.²



GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz deney laboratuvarında gerçekleştirilen çalışmada, ağırlıkları 450-500 g arasında değişen 30 adet 6 aylık erkek kobay kullanıldı. Kobaylar C ve K gruplarına randomize olarak dağıtıldılar. Ketamin (Ketamin HCl 35 mg/kg) ve Rompun (Xylazine HCl 5 mg/kg) anestezisi altında batınları steril olarak hazırlanan deneklere yapılan 5 cm'lik göbektüstü median kesi ile batına girildi. İnsizyon altındaki barsaklar üzerine iki adet kuru spanç konarak 5 dakika süre ile serozal kurutma uygulandı. Bu sürede insizyonun heriki tarafındaki periton, insizyon kenarından itibaren yaklaşık 1 cm laterale doğru rektus arka kılıfı ile birlikte flap şeklinde hazırlandı (Resim 1, 2). 5 dakika sonunda spançlar alındı. Barsaklar önce spanç, sonra talk pudralı eldivenler ve pensetler ile explore edildikten sonra heriki rektus arkasındaki birer küçük damar kesilerek az miktarda kanın barsaklar arasına sızması sağlandı. K (Kontrol) grubunda ek işlem yapılmadan; C (Çalışma) grubunda ise, ortada çokazı üstüste gelecek şekilde, 3x3 cm boyutlarında iki parça Seprafilm insizyon altına yerleştirildikten sonra (Resim 3), peritonu içine alan tek tek 4/0 ipek sütürlerle batın kapatıldı.

3 haftanın sonunda yüksek doz eter anestezisi ile hayatları sonlandırılan deneklerin batınları bilateral kosta yayları altından pelvise uzanan U tarzı insizyonla açıldı. Yaygınlığı, görünümü ve kopmaya karşı direnci temel alan bir skora (Tablo 2)⁸¹ ile adezyonlar değerlendirildi. Yara gerilim kuvvetini değerlendirmek amacıyla ksifoidin 2 cm inferiorundan uzun boyutu insizyon hattına dik olacak ve insizyon skarı ortada kalacak şekilde 5x1 cm boyutlarında kas dokusu batın duvarından eksize edildi.

Yara gerilim kuvveti ölçümleri, ODTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Polimer Laboratuvarı'nda Instron (Tensile Testing Machine TM1102) adlı bir gerilim ölçüm cihazı yardımıyla gerçekleştirildi (Resim 4, 5). Her parça için 2.5 cm başlangıç ve 0.62 cm/dk uzama hızı ile ölçüm yapıldı. Gerilim kuvvetleri gram (g) cinsinden kaydedildi.

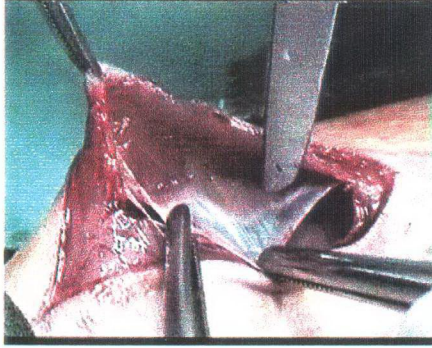
Tüm operasyonlar aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Skorlamalar ve bulguların değerlendirilmesi, gruplar hakkında bilgisi olmayan bir hekim arkadaşımız tarafından yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı.⁸⁵

Skor	Yaygınlık (Adezyon/İnsizyon)	Görünüm	Direnç
0	Yok	Yok	Yok
1	<%25	Tül, saydam, avasküler	Kolay ayrılıyor
2	<%50	Opak, yarısaydam, avasküler	Traksiyonla ayrılıyor
3	<%75	Opak, yarısaydam, kapiller	Keskin disseksiyonla ayrılıyor
4	>%75	Opak, kalın damarlar mevcut	

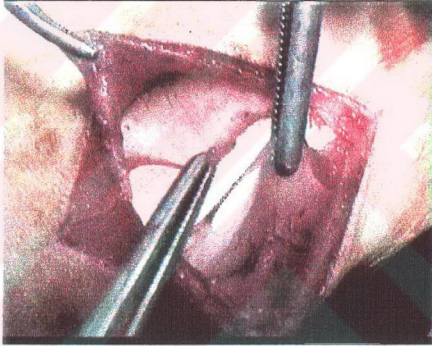
Adezyon skoru, adezyonun her bölümden aldığı skorların toplamına eşittir. Mümkün olan en yüksek skor 11'dir.

Tablo 2: Adezyon skarlama yöntemi

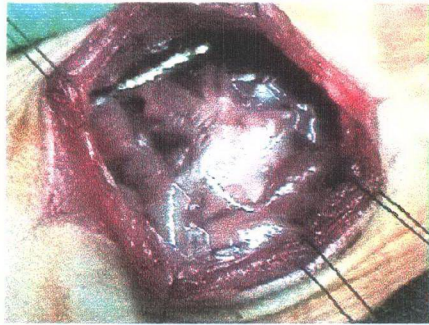
Resim 1:



Resim 2:



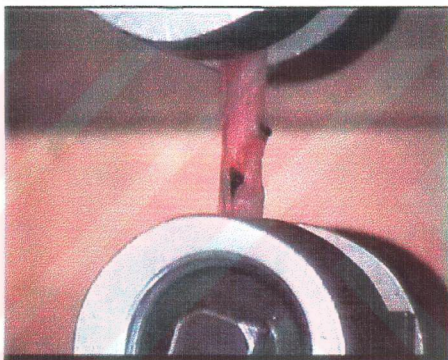
Resim 3:



Resim 4:



Resim 5:



BULGULAR

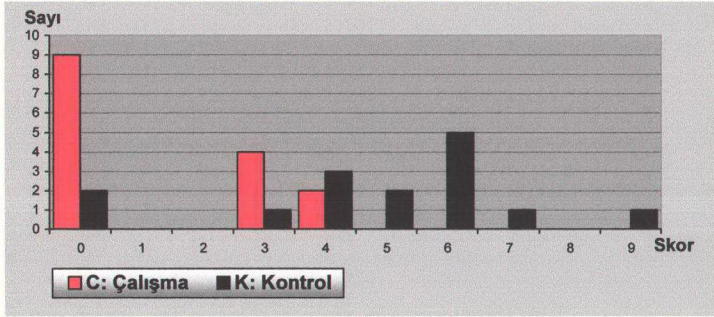
Kontrol grubundaki, postoperatif birinci gün sütürlerini kendisi aldığı için cilt açıklığı ortaya çıkan ve sekonder olarak iyileşen bir denekle; çalışma grubundaki, ciltaltı pürülan enfeksiyon gelişen ve postoperatif 5'inci günde drene edildikten sonra iyileşen bir denek dışında, çalışmaya alınan hiçbir denekte postoperatif sorun olmadı.

Çalışmaya alınan toplam 30 deneğin adezyon skorumu sonuçları Tablo 3'de görülmektedir. Çalışma grubunda adezyon oluşumu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdır (Mann-Whitney U; $U=197$, $p<0.05$).

Skor	Çalışma (n ₁ =15)	Kontrol (n ₂ =15)
0	9	2
1	-	-
2	-	-
3	4	1
4	2	3
5	-	2
6	-	5
7	-	1
8	-	-
9	-	1

Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarında adezyon skorları dağılımı.

Seprafilm uygulanan grupta hiç adezyon görülmeyen 9 denek varken bu sayı kontrol grubunda 2'dir (Grafik 1). Hiç adezyon görülmeyen çalışma grubundaki bir deneğin peritonize olmuş insizyon hattı Resim 6'de görülmektedir. Kontrol grubundaki deneklerin skorlamadan daha yüksek sonuçlar aldıkları görülmüştür (Grafik 1). Çalışma grubundaki hiç adezyon oluşmayan 2 denek dışındaki, en az skoru alan denek Resim 7'de; çalışmada en yüksek skoru alan (skor=9) insizyon hattına kolonun da yapıştığı bir denek ise Resim 8'da görülmektedir. Çalışma grubunda ciltaltı enfeksiyonu gelişen ve postoperatif beşinci günde drenajı yapılan bir denekte, sadece o bölgeye uyan 1 cm'lik insizyon bölgesinde Seprafilm'e rağmen omental yapışıklığın görülmesi dikkat çekici bir bulgudur (Resim 9).

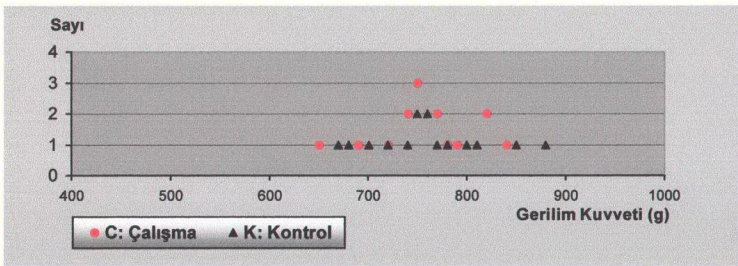


Grafik 1: Çalışma ve kontrol gruplarında adezyon skorları dağılımı.

Doku parçalarının dayanabildikleri gerilim kuvvetlerinin, çalışma ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklı bulunmamasının yanında (Mann-Whitney U; $U=113$, $p>0.05$); kopma, tüm deneklerde skar dokusunun bulunduğu bölgeden değil de sağlam kas dokusundan oldu (Resim 10). Kopmanın ortaya çıktığı gerilim kuvvetleri her denek için aşağıda, dağılımları ise Grafik 2’de verilmiştir.

1) Çalışma grubu: 650, 690, 720, 740, 740, 750, 750, 750, 770, 770, 780, 790, 820, 820, 840.

2) Kontrol grubu: 670, 680, 700, 720, 740, 750, 750, 760, 760, 770, 780, 800, 810, 850, 880.

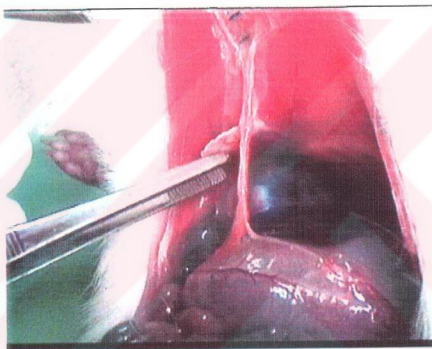


Grafik 2: Doku parçalarının dayanabildikleri gerilim kuvvetlerinin dağılımı.

Resim 6:



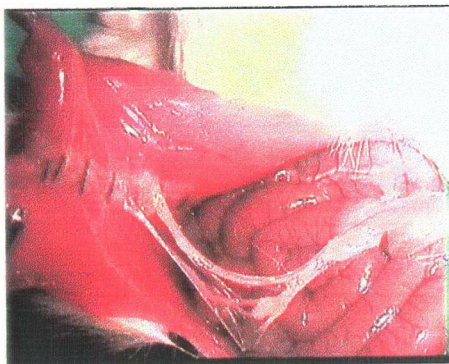
Resim 7:



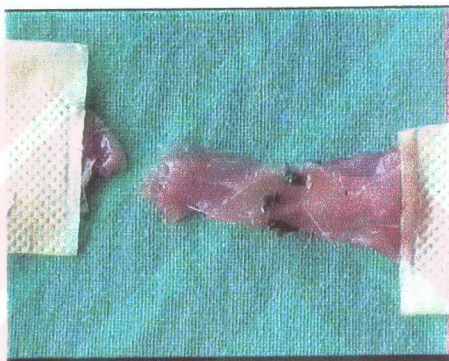
Resim 8:



Resim 9:



Resim 10:



TARTIŞMA

En uygun antiadeziv materyal, kalıcı olmamalı, adezyojenik özellik içermemeli, kan varlığında etkisini devam ettirmeli ve yara iyileşmesini olumsuz etkilememelidir.⁶⁴ Şu an için tüm bu özellikleri barındırdığı söylenebilecek Seprafilm bu konuda ideal görülmektedir.

Deneysel çalışmamızda Seprafilm adezyon oluşumunu anlamlı derecede azaltmakla birlikte tamamen önleyememiştir. Prolen mesh ile insizyonel herni onarımı yapılan deneysel çalışmalarda Seprafilmin adezyonları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.^{2, 3, 22, 86} Becker,⁴ ülseratif kolit ve ailesel poliposis nedeniyle kolektomi ve sapırtıcı loop ileostomi ile ileal poş-anal anastomoz yapılan hastaları dahil ettiği klinik çalışmasında, Seprafilmin (HA membran) abdominal adezyon oluşumunu önlemede başarılı olduğunu, aynı zamanda hastanın güvenliğini de olumsuz etkilemediğini bildirmiştir. Uterus miyomu eksizyonu yapılan hastaların alındığı diğer bir klinik çalışmada Diamond, Seprafilmi yine başarılı bulurken postoperatif komplikasyon oranında artış gözlemlememiştir.¹⁶

Seprafilmin antiadeziv etkisinin asıl mekanizması, postoperatif iyileşme fazında adeziv potansiyel taşıyan yüzeyler arasında geçici mekanik bariyer oluşturmasıdır.³ Bileşenlerinden olan karboksimetilselüloz (CMC)'un, etki mekanizması net anlaşılmamakla birlikte, adezyonları önlemede etkili olduğunu bildiren deneysel çalışmalar mevcuttur.^{1, 7, 38, 40, 41} CMC bu etkisini, çevresine sıvı toplayıp serozal yüzeylerin direkt temasını önleyerek (hidroflotasyon etkisi) ve intraperitoneal yüzeyleri kaplayıp zararlanmış yüzeylerin karşılıklı gelmelerini engelleyerek (silikonizasyon etkisi) gösteriyor olabilir.¹ Bazı deneysel çalışmalarda CMC'nin adezyonları önlemede belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilirken,^{33, 69} bazılarında yara iyileşmesini ciddi şekilde baskıladığını bildirilmiştir.^{1, 2} Materyalin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisi, plateletler, endotelial ve enflamatuvar hücrelerden fibroblast aktive edici sitokinlerin salınımının baskılanmasına ya da makrofajlardan salınan fibroblast büyüme inhibitörlerinin indüklenmesine

bağlanmıştır.¹ Bu mekanizma, aynı zamanda CMC'nin antiadeziv etkinliğine de katkıda bulunuyor olabilir.⁴¹

Shushan,⁸² Seprafilmin diğer bileşeni hyaluronik asid (HA)'in antiadeziv etkisinin bulunduğunu ve bu etkiyi platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi ya da epitel, makrofaj ve diğer mononükleer fagositler üzerindeki reseptörler aracılığı ile sağlayabileceğini belirtti. HA'nın, inflamasyonu baskıladığı, fibrin formasyonunu engellediği ve peritoneal dokunun iyileşmesini hızlandırdığına dair veriler mevcuttur.^{74, 84, 93} İnflamasyonun, adezyon oluşumunda anahtar rol oynadığı bilinmektedir.^{39, 89, 90} Makrofajlar, sitokin cevabı düzenlediği bilinen hyaluronate-CD44 reseptörlerini taşırlar.^{55, 68} Tüm bu veriler, HA'in inflamasyon ve yara iyileşmesi üzerinde düzenleyici rol oynadığına işaret eder. Hyaluronik asid, peritonun da dahil olduğu bazı dokularda, konnektif dokuda fazla gelişime neden olmadan yara iyileşmesini de hızlandırır.⁹³ HA'nın bu etkisi, CMC'nin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisinin bilinmesine rağmen,¹ Seprafilmin kullanıldığı deneysel çalışmalarda yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmeyişi açıklayabilir.^{2, 22} Bizim çalışmamızda da doku parçalarının dayanabildikleri gerilim kuvvetlerinin çalışma ve kontrol gruplarında farklı bulunmamasının yanında, kopmanın tüm deneklerde skar dokusunun bulunduğu bölgeden değil de sağlam kas dokusundan olması, Seprafilmin yara iyileşmesini olumsuz etkilemediği yönünde değerlendirilebilir. Materyalin, anastomoz güvenliğini olumsuz etkilemediğini bildiren deneysel çalışmalar da mevcuttur.^{8, 56, 91}

Çalışma grubunda ciltaltı enfeksiyonu gelişen ve postoperatif altıncı günde drenajı yapılan bir denekte, sadece o bölgeye uyan 1 cm'lik insizyon bölgesinde Seprafilme rağmen omental yapışıklığın görülmesi dikkat çekici bir bulgudur. Reijnen,⁷⁴ intraperitoneal enfeksiyon; Medina,⁵⁶ enterik sızıntının bulunduğu tam olmayan kolon anastomozu; Moreira⁶⁴ ise enterotomi varlığında Seprafilmin adezyon oluşumunu önlemede etkisiz kaldığını bildirmişlerdir. Bothin⁵ ise, ratlarda yaptığı çalışmasının sonunda, intestinal flora ile kontaminasyonun adezyon oluşumunu artırdığını belirtmiştir. Harris'in belirttiği,³⁸ bariyer materyallerin başarılı olabilmeleri için etkin olmaları gereken kritik sürenin (en az 36 saat) enfeksiyon,

inflamasyon ve iskekiye bağlı olarak uzaması ya da adezyon oluşumunda rol oynayan uyarının gücünün fazla olması durumunda, Seprafilm adezyon oluşumunu önlemede yetersiz kalıyor olabilir.

Çalışmamızda benzer bir patolojiye rastlanmamakla birlikte Seprafilm'in yoğun yabancı cisim reaksiyonu ile birlikte yaygın peritoneal inflamatuvar reaksiyona sebep olabileceği bildirilmiştir.⁴⁷ Sunulan vakada, kortikosteroidin hastanın kliniğini düzelttiği belirtilirken, özellikle allerji öyküsü bulunan hastalarda benzer materyallerin kullanımından önce deri testinin uygulanması önerilmiştir.



SONUÇ

Adezyon oluşumu açısından uygun olmayan cerrahi tekniğin taklit edildiği mütevazi deneysel çalışmamızda Seprafilm, yara gerilim kuvveti üzerine olumsuz etki yapmadan adezyon oluşumunu anlamlı derecede azaltmış fakat tamamen önleyememiştir. Yetersiz kaldığı durumların ve nedenlerinin irdelenmesinin, adezyon oluşumunu önleme konusunda daha başarılı sonuçların alınmasına yardımcı olacağı kanısındayız.



ÖZET

Uygun cerrahi tekniğin tek başına adezyon oluşumunu azaltmaya yardımcı olabileceği fakat adezyon oluşumunu tümünden engellemeye yetmeyeceği iyi bilinmektedir. İlaçlar ve bariyerler olmak üzere iki ana grupta toplanan yardımcı yöntem kullanımı gereklidir. Bizim bu deneysel çalışmadaki amacımız, hem genel cerrahi hem de jinekoloji kliniklerinde giderek daha yaygın kullanılmaya başlanan, bariyer materyali Seprafilm'in, adezyon oluşumunu engellemedeki etkinliğini, yara gerilim kuvveti üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını belirlemektir.

Laparotomi sırasında peritoneal ve serozal hasar ile kan kullanılarak adezyojenik ortam oluşturulan 30 kobayın yarısına, batin kapatılmadan önce Seprafilm yerleştirildi. 3 haftanın sonunda yüksek doz eter anestezisi ile deneklerin hayatları sonlandırıldıktan sonra adezyon skorlaması ve yara gerilim kuvveti ölçümleri yapıldı.

Adezyon oluşumu, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha azdı ($U=197$, $p<0.05$). Gruplar arasında, yara gerilim kuvvetleri yönünden istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($U=113$, $p>0.05$).

Seprafilm, yara gerilim kuvveti üzerine olumsuz etki yapmadan adezyon oluşumunu anlamlı derecede azaltmış fakat tamamen önleyememiştir. Yetersiz kaldığı durumların irdelenmesi, daha başarılı sonuçların alınmasına yardımcı olacaktır.

SUMMARY

It is well known that appropriate surgical technique alone will help decrease but not prevent intraabdominal adhesion formation. It's necessary to use adjuvant therapy that fall into two main categories, drugs and barriers. This study was designed to determine effectiveness of Seprafilm as a barrier agent for preventing postoperative adhesions and also to determine whether if it alters abdominal wound tensile strength.

On 30 Guinea pigs, an adhesion forming state was created by traumatization of peritoneal and serozal surfaces and inoculation of self blood on traumatized areas. In experimental group (n=15), Seprafilm was applied between the vissera and the abdominal wall before laparotomy closure. 3 weeks after the operation the adhesion scores were obtained and the abdominal wall wound was evaluated for tensile strength.

Adhesion formation was significantly lower on study group compared to control (U=197, $p<0.05$). There were no statistically significant difference for tensile strength between two groups (U=113, $p>0.05$).

Seprafilm has no adverse effect on wound tensile strength, while significantly lowering adhesion formation, although it doesn't prevent totaly. The future investigations on it's insufficient states and causes will help for successful outcomes.

KAYNAKLAR

1. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An incisional hernia model in rats. *J Surg Res* 1997; 68: 126-132.
2. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Yavuz N. Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: An incisional hernia model in rats. *Am Surg* 1997; 63: 818-819.
3. Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery* 2000; 128: 86-92.
4. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306.
5. Bothin C, Okada M, Midtvedt T. The intestinal flora influences adhesion formation around surgical anastomoses. *Br J Surg* 2001; 88: 143-145.
6. Bridges JB, Whitting HW. Parietal peritoneal healing in the rat. *J Path Bact* 1964; 87: 123-130.
7. Buckenmaier CC, Pusateri AE, Harris RA. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am Surg* 1999; 65: 274-282.
8. Buckenmaier CC, Summers MA, Hetz SP. Effect of the antiadhesive treatments, carboxymethylcellulose combined with recombinant tissue plasminogen activator and Seprafilm, on bowel anastomosis in the rat. *Am Surg* 2000; 66: 1041-1045.
9. Buckman RF, Buckman PD, Hufnagel HU. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976; 21: 67-76.
10. Buckman RF, Woods M, Sargent L. Unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesion. *J Surg Res* 1976; 20: 1-5.

11. Chalkiadakis GE, Kostakis A, Karydakis P. Effect of aprotinin on fibrinopurulent peritonitis in rats. *Am J Surg* 1985; 150: 550-553.
12. Cheadle WG, Garr EE, Richardson JD. The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. *Am Surg* 1988; 54: 565-569.
13. Christen D, Buchman P. Peritoneal adhesions after laparotomy: Prophylactic measures. *Hepatogastroenterology* 1991; 38(4): 283-286.
14. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 671-688.
15. Deutsch AA, Eviatar E, Gutman H. Small bowel obstruction: A review of 264 cases and suggestions for management. *Postgrad Med J* 1989; 65: 463-467.
16. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996; 66(6): 904-910.
17. Diamond MP, Daniel JF, Feste J. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47: 864-866.
18. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T. A model for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier. *Microsurgery* 1987; 8(4): 197-200.
19. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T. Adhesion reformation: reduction by the use of Interceed (TC7) plus heparin. *J Gynecol Surg* 1991; 7(1): 1-6.
20. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T. Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55(2): 389-394.
21. Diamond MP, Wiseman DM, Linsky C. Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 485-508.
22. Dinsmore RC; Calton WC, Harvey SB. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 131-136.

23. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61: 219-235.
24. diZerega GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions: Crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 463-478.
25. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary? *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 817-822.
26. Dunn RC, Mohler M. Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res* 1993; 54:242-245.
27. Ellis H. The hazards of surgical glove dusting powders. *Surg gynecol Obstet* 1990; 171: 521-527.
28. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133(3): 497-511.
29. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 1965; 52(6): 471-476.
30. Evans DM, McAree K, Guyton DP. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229-232.
31. Fayed JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Surg* 1987; 57: 1184-1188.
32. Franklin RR. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. Ovarian Adhesion Study Group. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 335-340.
33. Gehlbach DL, O'Hair KC, Parks AL. Combined effects of tissue plasminogen activator and carboxymethylcellulose on adhesion reformation in rabbits. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39: 172-176.

34. Haney AF, Doty E. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 1994; 61: 767-775.
35. Haney AF, Doty E. Expanded-polytetrafluoroethylene but not oxidized regenerated cellulose prevents adhesion formation and reformation in a mouse uterine horn model of surgical injury. *Fertil Steril* 1993; 60: 550-558.
36. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane). *Fertil Steril* 1992; 57: 202-208.
37. Haney AF, Hesla J, Hurst BS. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995; 63: 1021-1026.
38. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995; 117: 663-669.
39. Hau T, Payne WD, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 415-418.
40. Heidrick GW, Pippitt CH Jr, Morgan MA. Efficacy of intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose in preventing postoperative adhesion formation. *J Reprod Med* 1994; 39: 575-578.
41. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethylcellulose and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-910.
42. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 56-62.
43. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497-507.

44. Ivarsson ML, Falk P, Holmdahl L. Response of visceral peritoneum to abdominal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 148-151.
45. Johnson FR, Whitting HW. Repair of parietal peritoneum. *Br J Surg* 1962; 49: 653-660.
46. Keckstein J, Ulrich U, Sasse V. Reduction of postoperative adhesion formation after laparoscopic ovarian cystectomy. *Hum Reprod* 1996; 11: 579-582.
47. Klingler PJ, Floch NR, Seelig MH. Seprafilm-induced peritoneal inflammation: A previously unknown complication. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1639-1643.
48. Larsson B, Lalos O, Marsk L. Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 437-441.
49. Li TC, Cooke ID. The value of an absorbable adhesion barrier, Interceed, in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 335-339.
50. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32: 17-20.
51. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy : A randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55: 911-915.
52. Mais V, Ajossa S, Marongiu D. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 512-515.
53. Mais V, Ajossa S, Piras B. Prevention of de-novo adhesion formation after laparoscopic myomectomy: a randomized trial to evaluate the effectiveness of an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Hum Reprod* 1995; 10: 3133-3135.

54. McEntee G, Pender D, Mulvin D. Current spectrum of intestinal obstruction. *Br J Surg* 1987; 74: 976-980.
55. McKee CM, Penno MB, Cowman M. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. *J Clin Invest* 1996; 98: 2403-2413.
56. Medina M, Paddock HN, Connolly RJ. Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. *J Invest Surg* 1995; 8: 179-186.
57. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg* 1990; 72: 60-63.
58. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 362-366.
59. Miller EM; Winfield JM. Acute intestinal obstruction secondary to postoperative adhesions. *Arch Surg* 1959; 78: 148-153.
60. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274-280.
61. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM. Effectiveness of two barriers at inhibiting post-radical pelvic surgery adhesions. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 247-251.
62. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM. The Gore-Tex Surgical Membrane: effectiveness as a barrier to inhibit postradical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 290-293.
63. Mooney RA. Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (Trasylol). *J Int Med Res* 1976; 4: 360-363.
64. Moreira H, Wexner SD, Yamaguchi T. Use of bioresorbable membrane (sodium hyaluronate + carboxymethylcellulose) after controlled bowel injuries in a rabbit model. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 182-187.
65. Mucha P. Small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 597-620.

66. Nemir PJ. Intestinal obstruction: Ten year survey at the Hospital of the University of Pennsylvania. *Ann Surg* 1952; 135: 367-375.
67. Nishimura K, Bieniarz A, Nakamura RM. Evaluation of oxidized regenerated cellulose for prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Jpn J Surg* 1983; 13: 159-163.
68. Noble PW, Lake FR, Henson PM. Hyaluronate activation of CD44 induces insulin-like growth factor-1 expression by a tumor necrosis factor-alpha-dependent mechanism in murine macrophages. *J Clin Invest* 1993; 91: 2368-2377.
69. Ortega-Moreno J. Effects of TC7 associated to 32% dextran 70, heparin and carboxymethylcellulose in adhesion prevention in the rat. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 253: 27-32.
70. Perry JF, Smith GA, Yonehiro EG. Intestinal obstruction caused by adhesions: A review of 388 cases. *Ann Surg* 1955; 142: 810-816.
71. Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. 1969; 135: 73-76.
72. Ray NF, Denton WG, Thamer M. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *Am Coll Surg* 1998; 186: 1-9.
73. Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-276.
74. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA. Prevention of intraabdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999; 134: 997-1001.
75. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 32-39.

76. Rosenberg SM, Board JA. High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 380-385.
77. Ryan GB, Groberty Y, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-148.
78. Scott Coombes DM, Vipond MN, Thompson JN. General surgeons' attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Surg Engl* 1993; 75: 123-128.
79. Scott Coombes D, Whawell SA, Vipond MN. Human intraperitoneal fibrinolytic response to surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414-417.
80. Sekiba K. Use of Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 518-522.
81. Serim Ç. Abdominal duvar defektlerinin onarımında kullanılan protez materyallerin intraabdominal adezyon oluşumu yönünden karşılaştırılması. Uzmanlık tezi Ankara 1998.
82. Shushan A, Mor-Yosef S, Avgar A. Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesions. *J Reprod Med* 1994; 39: 398-402.
83. Stricker B, Blanco J, Fox HE. The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 617-620.
84. Suzuki Y, Yamaguchi T. Effects of hyaluronic acid on macrophage phagocytosis and active oxygen release. *Agents Actions* 1993; 38: 32-37.
85. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 8. Bs., Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1998.
86. Szabo A, Haj M, Waxman I. Evaluation of Seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats. *Eur Surg Res* 2000; 32: 125-128.

87. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation. Br J Surg 1989; 76: 382-384.
88. Thompson JN, Whawell SA. The pathogenesis and prevention of adhesion formation. Br J Surg 1995; 82: 3-5.
89. van Goor H, Bom VJ, van der Meer J. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. Br J Surg 1996; 83: 1133-1135.
90. van Goor H, de Graaf JS, Grond J. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. Br J Surg 1994; 81: 1046-1049.
91. Van Oosterom FJ, van Lanschot JJ. Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane surrounding an intraperitoneal or subcutaneous jejunojejunostomy in rats. Eur J Surg 2000; 166: 654-658.
92. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 1990; 335: 1120-1122.
93. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. J Theor Biol 1986; 119: 219-226.