

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE SAF
ZEYTİNYAĞININ ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih YURDADOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Haluk SARIHAN

Trabzon 2015

TEŞEKKÜR

Eğitim s¼recim boyunca en iyi Şekilde yetiŐmem için g¼sterdikleri ilgiyi unutmayacağım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Haluk SARIHAN ve Prof. Dr. Mustafa İMAMOğLU'na; birlikte çalıŐmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; sevgi, saygı ve uyum içinde çalıŐtıđımız hemŐire ve personellere; destek, dua ve yardımlarını hiç esirgemeyen aileme; t¼m g¼¼kleri ve g¼zellikleri birlikte paylaŐtıđım sevgili eŐim Fazilet'e ve biricik oğlum Adil Poyraz'a teŐekk¼rlerimi sunarım.

Dr. Fatih YURDADOğAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
GİRİŞ	1
1. TARİHSEL BİLGİ	2
2. TERMİNOLOJİ	3
3. PERİTON EMBRİYOLOJİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	4
4. PERİTONEAL ADEZYONLAR	6
4.1. Peritoneal Adezyon Oluşum Mekanizması	8
5. SAF ZEYTİNYAĞI	9
5.1 Saf Zeytinyağının Tipta Kullanımı	9
5.2 Zeytinyağının Adezyon Önlenmesinde Tercih Edilmesi	10
6. MATERYAL VE METOD	12
7. BULGULAR	16
8. TARTIŞMA	23
9. SONUÇ	26
10. ÖZET	28
11. SUMMARY	29
12. KAYNAKLAR	30

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1:	Adezyonların alan ve güce göre skorlamaları (Evans sınıflandırması).....	15
Tablo-2:	Zühlke'nin mikroskopik adezyon klasifikasyonu	15
Tablo-3:	Grupların adezyon gücü skorları	16
Tablo-4:	Grupların adezyon gücü skorlarının Man Whitney U teti ile karşılaştırılması .	16
Tablo -5:	Grupların adezyon alanı skorları	17
Tablo-6:	Grupların adezyon alanı skorlarının Man Whitney U teti ile karşılaştırılması	17
Tablo-7:	Grupların mikroskopik adezyon skoru değerleri.....	17
Tablo-8:	Grupların mikroskopik adezyon skoru değerlerinin Man Whitney U testiyle karşılaştırılması	18
Şekil 1:	Peritoneal adezyon oluşum mekanizması	7
Şekil 2:	Standart peritoneal adezyon oluşturma düzeneği	13
Resim 1	Çekum ile ince bağırsaklar arasında traksiyon ile (grade 2) ayrılan adezyonlar	19
Resim-2:	Çekum ile ince bağırsaklar arasında traksiyon ile ayrılan grade-2) adezyonlar (oklar).....	19
Resim 3:	Çekum ile karın içi organlar arasında keskin diseksiyon ile ayrılacak (grade 3) adezyonlar.....	20
Resim 4: :	Batın içerisinde ileri derecede adezyonlar ve buna bağlı gelişen ileus tablosu	20
Resim 5:	Evre 1 fibrozis	21
Resim 6:	Evre 2 fibrozis.....	21
Resim 7:	Evre 3 fibrozis	22
Resim 8:	Evre 4 fibrozis	22

SİMGELER VE KISALTMALAR

PPA	: Postoperatif peritoneal adezyonlar
PVP	: Povinilpirrolidon
IM	: İntramüsküler
SS	: Standart sapma
Tpai	: Doku plazminojen aktivatör inhibitörü
tPPA	: Doku plazminojen aktivatör aktivitesi
IG	: İmmunglobulin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IFN	: İnterferon
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2

GİRİŞ

Peritoneal yapışıklıklar; peritoneal boşluk içerisindeki yüzeyler arasında oluşan patolojik fibrotik bantlar olarak tanımlanmaktadır (1). Yapışıklıklar sıklıkla cerrahi bir girişime bağlı olmakla birlikte peritonit, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, uzun süreli peritoneal dializ, kimyasal peritonitler, radyoterapi ve kanser durumlarında da gözlenmektedir (2,3).

Cerrahi ve teknolojideki gelişmeler postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) konusunda bilgilerimizin giderek artmasına karşın PPA farklı disiplinlerden cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle anestezi ve cerrahideki gelişmeler giderek daha çok sayıda laparotomi yapılmasına olanak sağlamıştır. Laparotomilerdeki sayısal artış PPA'da da artışa neden olmaktadır (4).

Tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında PPA'lar oluşmakta, bunların çoğu sessiz seyretmekte ancak %3'ünde intestinal obstrüksiyonlara neden olmaktadır. PPA'lar ikincil cerrahi gerektirmeleri ve hospitalizasyon süresini uzatabilmelerinden dolayı postoperatif morbidite, mortalite ve maliyet artışına yol açmaktadır. Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki kadın infertilitesinin en sık nedeni PPA'lardır (3,4,5).

PPA'ları önlemek için fibroblastik aktiviteyi azaltıcı ve kayganlığı sağlayan bariyer oluşturucu özellikleri nedeniyle; soya yağı, aloe vera jel, bal, vitamin E, kanola yağı gibi birçok farklı madde denenmiş ancak terapötik yeterli sonuç alınamamıştır.

Zeytinyağı içerdiği fenolik bileşenlerinin çeşitli etkilerinden dolayı tıpta ilgi odağı haline gelmiştir. Fenolik bileşenlerinin antiaterojenik, antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, cilt koruyucu ve endotel fonksiyonunu iyileştirici özellikleri vardır (6,7,13,19,20). Ayrıca zeytinyağının yüzeyler arası kayganlaştırıcı ve mekanik bariyer özelliği bulunmaktadır.

Zeytinyağının bu özelliklerinden yararlanılarak PPA'ları önleyebilme etkinliğini araştırmak için daha önce çalışılmamış olan bu deneysel çalışmayı planladık. Eğer deneysel çalışmamızda başarı elde edersek, zeytinyağının ucuz, kolay elde edilebilen ve kliniğe uygulanabilecek bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz.

1-TARİHSEL BİLGİ

Cerrahi gelişmelere bağlı olarak daha çok sayıda abdominal girişim yapılması ve buna paralel olarak ameliyat sonrası adezyonların sebep olduğu barsak obstrüksiyonlarının sayısının artması, başta cerrahlar olmak üzere tıp otoritelerinin 19. yüzyılın sonlarından itibaren bu konuyla yoğun bir şekilde ilgilenmelerini sağlamıştır.

Barsak obstrüksiyonu sebepleri ile ilgili ilk ciddi çalışma 1888-1898 yılları arasında Gibson tarafından yapılmıştır. Bin olguluk seride boğulmuş fitiklar %35 ile ilk sırayı almakta, invajinasyon %19 ile ikinci sırada yer alırken, adezyonları %18.6 ile üçüncü neden olarak saptamıştır (16,17,18,19).

1968 yılında Conolly ve arkadaşları "biz ve birçok yazar inanıyoruz ki ameliyat esnasında abdominal organlara mekanik travmanın minimal düzeyde tutulması, peritoneal ve serozal defektlerin suture edilmeyip açık bırakılması adezyon oluşumunu en az düzeyde tutar, fakat bu varsayıma deneysel bir kanıt bulamadık" diyerek ratlarda bir çalışma planlamışlar ve laparotomi sonrasında peritonu 2/0 normal kat güt ile kontünü olarak kapattıkları grupta, peritonu açık bıraktıkları gruba göre daha çok adezyon ile karşılaştıklarını bulmuşlardır. Aynı şekilde, barsakları kuru gaz ile sildikleri ratlarda, ıslak, nemli gaz kullandıkları gruba göre adezyonun ciddi şekilde arttığını tespit etmişlerdir (22,23,24,25,26,27,28).

Nemir ve arkadaşları, 1952 yılında karın içi yapışıklığa bağlı olarak barsak tıkanması tanısı konulan 142 hastanın 104'ünde (%72.5) daha önce geçirilmiş ameliyat, 30'unda (%20.4) karın içi inflamatuvar hastalık ve 8'inde (%5.6) doğumsal adezyon saptamışlar (32).

Peritoneal fizyoloji, normal iyileşme mekanizmaları ve adezyonlarla ilgili bilgilerin artmasına paralel olarak adezyon önlenmesi amacıyla ajanların kullanımını esas alan klinik ve deneysel çalışmalar artmaya başlamıştır. Fibrinolizin, plazmin, heparin, fibrinolitik enzimler ve polivinilpirolidon bu amaçla başlangıçta sıkça kullanılmıştır (33,34,35,36,37,38,39,40).

2. TERMİNOLOJİ

Adezyon: Normalde birbirinden ayrı iki organ veya dokunun herhangi bir nedenle birbirine yapışması.

Adezyotomi: Adezyonu keserek birbirine yapışmış iki dokuyu ayırma işlemi.

Adhezif: Organ ve dokuların birbirine yapışmasını tetikleyen, artıran durum ve nesnelere.

Adezyolizis: Adezyonların kesme işlemi dışında bir yöntemle ortadan kaldırılması.

Peritoneum: Karın boşluğunu, karın duvarını ve organlarını saran tek katlı mezotel hücrelerinden oluşan yapı.

Parietal peritoneum: Karın duvarlarını çevreleyen periton

Viseral peritoneum: Karın organlarının üzerini örten periton.

Peritoneoplasti: Herhangi bir karın organında zedelenmiş veya kesik yüzün peritonla örtülmesi; peritonla kaplama.

Peritoneotomi: Peritona kesi yapma; kesi yaparak periton boşluğuna girme.

Peritonizasyon: Karın operasyonlarından sonra, paryetal peritonla viseral peritonun arkasındaki açıklığın dikilerek düzeltilmesi ve bir karın organının zedelenmiş yüzeyinin peritonla kaplanması.

3. PERİTON EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Köloma transvers intrauterin hayatın 8. haftasında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir.

Periton karın duvarının iç kısmı ile batin içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) yaklaşık 50 ml serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar (8,9,10). İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2m²'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Altında bazal membran, intersitium, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir ve ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (8,9).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde; periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asitfosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyaluronik asitten oluşmaktadır (41,42,43,44,45,46).

Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler (43,44,45,46).

Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyafragmanın alt yüzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (49).



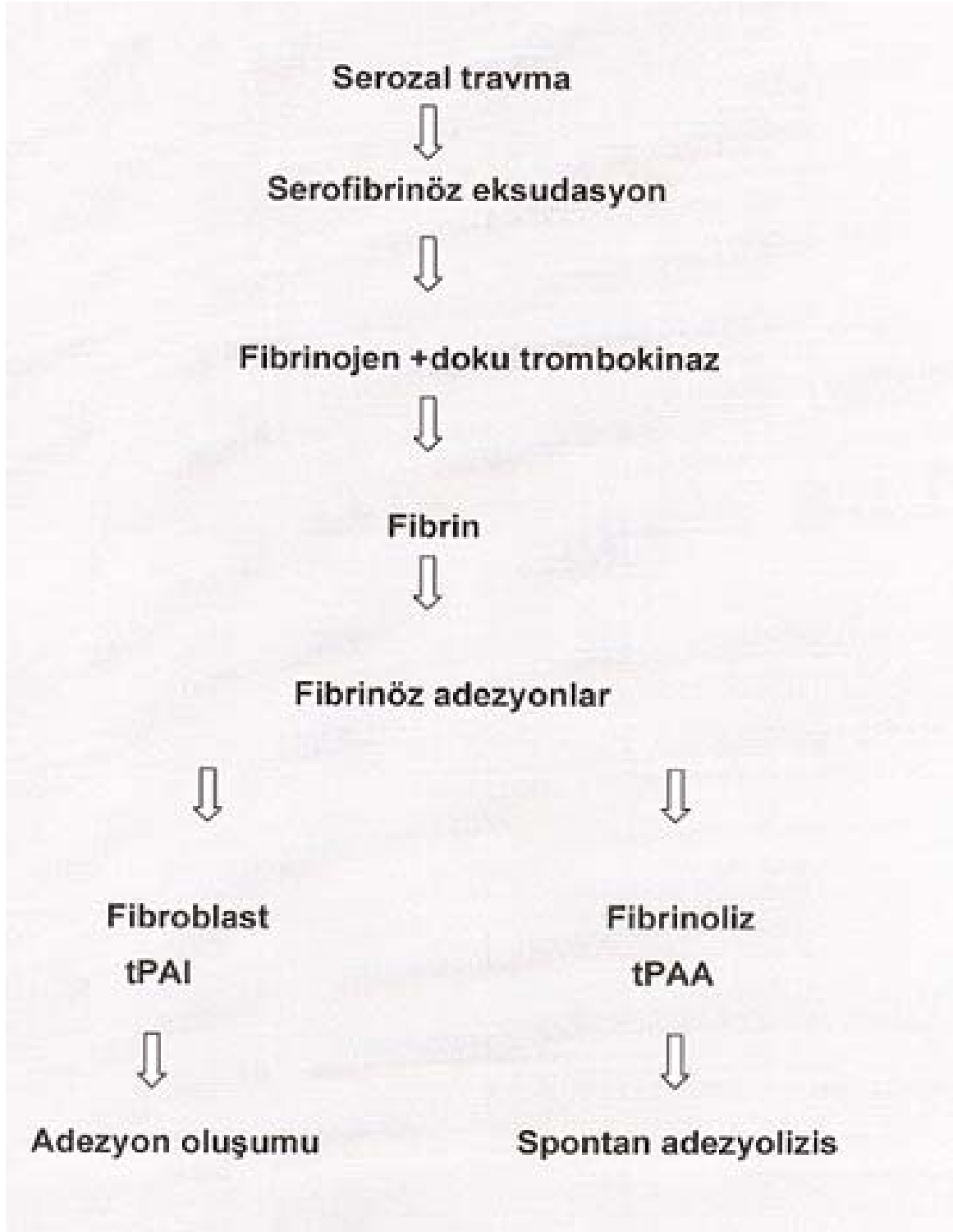
4. PERİTONEAL ADEZYONLARIN OLUŞUM MEKANİZMASI

İntakt peritonun; mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon gibi faktörler tarafından zedelenmesi adezyon oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (52,53,54,55,56,57).

Peritoneal mezotelial hücre yüzeyinin hasarı, alttaki konnektif dokuyu peritoneal sıvı ile temaslı hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda lökotrien B4 ve prostaglandin E2 seviyesinin artması ve PAA inhibisyonu ile sonuçlanır (71). Lökotrien B4 ve PGE 2 artışı adezyogenezisi stimule ederken, PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır, sonuçta denge adezyon oluşması lehine değişir. Peritoneal yaralanma, aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olarak fibrin oluşması ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Eğer fibrin yıkımı yeterli olmaz ise bu fibrin, adezyon oluşumu için matriks sağlar. (47,51,58,60,61).

Peritoneal adezyon gelişmesinde, peritoneal doku hasarına cevap olarak mezotelial yapıdaki mast hücreleri bölgeye göç ederek aktive olurlar histamin, serotonin ve bradikinin gibi vazoaaktif aminleri salgırlar. Sonuçta vasküler permeabilitenin ileri derecede artması ile fibrinojenden zengin seröanjinoz eksudatif bir sıvı damar dışına çıkar. Bu sıvının içerdiği kompleman ve opsonik proteinler yardımıyla da bakteriyel yıkım sağlanır (61,64). Peritoneal iyileşme sırasında hasara uğramış mezotelial hücrelerden açığa çıkan doku tromboplastini, fibrinojeni fibrin dönüştürerek fibrinoz adezyon formasyonuna sebep olmaktadır. Sağlıklı bir ortamda bu reaksiyon fibrinolitik aktivite ile sınırlandırılmakta ve bu fibrinoz adezyonların çoğu, birkaç gün içinde fibrinolizis ile yok edilmektedir (51,58,60,61).

Bu fibrinolitik aktiviteyi mezotelial ve submezotelial damarlarda bulunan plazminojen aktivatörleri sağlamaktadır. Plazminojen aktivatörleri iskemi, mekanik travma, bakteriyel kontaminasyon ve yabancı cisim reaksiyonları gibi olaylardan etkilenecek inhibe olmakta ve dolayısıyla peritoneal adezyonlara sebep olmaktadır (52,53,54,55,60,61,64).



Şekil-1: Peritoneal adezyon oluşum mekanizması

4.1. Peritoneal Adezyon Oluşumunun Engellenmesi

Postoperatif peritoneal adezyonların engellenmesi amacıyla yapılan araştırmalarda kullanılan ajanların başarısı, aşağıdaki koşulları ne ölçüde karşıladığına bağlıdır.

- -Fibrinöz eksudasyonun ve özellikle inflamatuvar reaksiyonun azaltılması
- -Koagülasyon ve fibroblastik aktivitenin inhibisyonu
- -Fibrinolitik aktivitenin uyarılması
- -Hidroflatasyon etkisi (peritoneal kaviteden zor absorbe olan ajanlarla, fibrin kaplı yüzeylerde mekanik ayrılma oluşturması).

Peritoneal adezyonların önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Buckman ve arkadaşları, deneysel olarak peritoneal hasar oluşturulan ratlarda plazminojen aktivatör düzeyinin normal peritoneal dokuya göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlar, bu durumun da yetersiz fibrinolizise ve giderek artan fibröz adezyonlara yol açtığı vurgulanmıştır (61,64).

Holtz ve arkadaşları, %32'lik dextran uyguladıkları deneklerde, fibrin oluşumunun azaldığı ve parçalanmaya daha duyarlı hale geldiğini, deneklerde kontrol grubuna oranla adezyon miktarının belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılara göre %32'lik dextran peritondan çok yavaş absorbe olduğundan, fibrin kaplı yüzeylerde mekanik ayrılmaya yol açar. Sonuçta %32 dextran hem fibrin oluşumunu azaltarak, hem de fibrini plazmin aktivatörlerine karşı duyarlı hale getirerek etkisini göstermektedir (59).

Fibrin depolanmasının önlenmesi amacıyla sodyum sitrat, heparin, verapamil, nifedipin, pentoksifilin, dikumarol ve dekstran gibi antikoagulanlar kullanılmıştır (37,38,56,63,67,82).

İnflamatuvar cevapta rol alan hücrelerin bazı aşamalarda inhibisyonu ve serbest oksijen radikallerinin blokajı ile inflamatuvar cevabın engellenerek fibrinöz eksudasyonun önlenmesi için; meklofenamat, tolmetin, ibuprofen, nimesulid, oksifenbutazon, kortikosteroid, aspirin, disodiumkromoglikat, Mn-desferoksamin, allopürinol, mannitol ve katalaz kullanılmıştır (50,63,67,72,73). Bu maddelerle, ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların bir kısmında fibrin oluşumunun bloke edildiğini ve anlamlı derecede adezyonu önlediğini göstermişlerdir, fakat bu klinik uygulamaya yansıtılmamıştır.

5. ZEYTİNYAĞI

5.1 Zeytinyağının Tıpta Kullanımı

Zeytinyağı içerdiği antiinflamatuvar, antioksidan özellikteki maddeler ve vitaminler nedeniyle tıp camiası tarafından ilgi odağı haline gelmiş bir üründür.

FDA'nın önerisiyle günde 2 kaşık zeytinyağı alanlarda koroner kalp hastalığı riskinin azaldığı bilinmektedir. Yüksek tansiyon, trigliserit ve kolesterol düşürücüdür (iyi kolesterol HDL'yi yükseltip kötü kolesterol LDL'yi düşürücü özelliği vardır). İçerdiği A ve E vitaminleri ve doymamış yağ asitleri nedeniyle kalp-damar hastalıklarını önleyici, kalbi destekleyici, kanser engelleyici olarak kabul edilir (10,19,20).

Fenolik komponentlerinin; antiinflamatuvar, antiaterojenik, antimikrobial, antioksidan, cilt koruyucu ve endotel fonksiyonunu iyileştirici etkileri vardır (7,8,9,10). Antiinflamatuvar etkisi major komponentleri olan eritrodiol, beta sitosterol, squalen, minör komponentlerinden fenolik bileşenleri: oleuropein, tirozol, hidroxitirozol, kafeik aside bağlıdır (6,7,13,19,20).

Cicerale ve arkadaşları fenolik komponentlerinin antiinflamatuvar etkisini tromboksanB2, lökotrienB4 ve araşidonik asit salınımını azaltarak ve COX1, COX2 aktivitesini inhibe ederek gösterdiğini belirtmişlerdir. Oleocanthal'ın antiinflamatuvar etkisinin ibuprofenin etkisine benzer olduğu gösterilmiştir (10).

Fenolik bileşenlerinin antiagregan özelliklerinin olduğu, endotelyuma yapışkanlığı artıran homosistein miktarını azalttığı gösterilmiştir (10,18). Son yapılan araştırmalarda fenolik bileşenlerinden hidroksitirozolün lösemilerde, prostat, kolon ve meme kanserlerinde hücre proliferasyonu inhibe ederek kanserden koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (7,48).

Romero ve arkadaşları zeytinyağının fenolik bileşenlerinin midede Helikobakter Pylori'nin üremesini engellediğini göstermişlerdir (10).

Kemik gelişimi üzerine pozitif etkileri olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (10,16). Oleuropein adlı maddeden hareketle vücudumuzda oluşan eleanolik asitin; antiviral , antibakteriyel ve AIDS'i önleyici özelliği vurgulanmaktadır (6,10,13).

İçerdiği %70 monoansatüre yağ asitlerine bağlı olarak kandaki LDL kolesterol seviyesini düşürürken HDL kolesterol seviyesini artırır. Saf zeytinyağı içerdiği yaklaşık 40 antioksidan kimyasal madde sayesinde LDL kolesterolün oksidan etkilerinin azaltılmasına yardımcı olur (10,65). Ayrıca bulundurduğu vitaminler sayesinde çocuklarda kemik yapısının şekillenmesi ve beyin gelişiminde etkilidir. Bağırsak hareketlerini hızlandırarak sindirim kanalının temizlenmesine yardımcı olur.

Antioksidanlar sayesinde doğal yaşlanma sürecini yavaşlatır. Cilt yenilenmesi özelliği vardır. Safra taşlarının oluşmasını engellediği, polifenol sayesinde hücre duvarını güçlendirdiği görülmüştür (10).

Fenolik bileşenlerinden olan olecanthalın Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rol oynayan tau proteinin oluşumu inhibe ettiği gösterilmiştir (10).

5.2 Zeytinyağının Adezyon Önlenmesinde Tercih Edilmesi

Saf zeytinyağının içindeki aktif maddeler insanların dikkatini çekmiş, içeriği bu kadar zengin olduğu için klinikte birçok hastalıkta denenmiş ve başarılı olduğu birçok patolojik durum tespit edilmiştir (6,7,13,19,20,48). Bunlar içinde konumuzla ilgili olanlardan ilki antiinflamatuvar ve doku rejenerasyonunu artırıcı özellikleri sayesinde yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileridir. Saf zeytinyağı yara iyileşmesini hızlandırır, internal (örneğin peptik) ve eksternal (örneğin deri) ülserlerde iyileşmeyi hızlandırır (7,21).

İkincisi ise saf zeytinyağının yüksek vizkoziteli bir sıvı olması nedeniyle serozal ve peritoneal yüzeylerde lubrikasyon oluşturarak maniplasyon sırasında travmayı en aza indirme ve travmatize olan yüzeyler arasında mekanik ayırıcı (hidroflotasyon) özellikleri nedeni ile abdominal adezyonları önlemek amaçlı kullanılabilir olmasıdır.

Literatürde zeytinyağının adezyonları önlemede etkili olabilecek bu iki önemli özelliğine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda, bu iki önemli etkisi nedeniyle peritoneal kaviteye travmatik adezyon modeli oluşturmadan önce ve adezyon modeli oluşturduktan sonra saf zeytinyağı uygulayarak PPA'ların önlenmesi üzerindeki etkinliğini araştırmayı planladık.



6. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma; Prof. Dr. Haluk SARIHAN'ın önerisiyle, KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından planlanıp, K.T.Ü Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından izin alındıktan sonra, Patoloji ile Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dallarının katkılarıyla ortaklaşa yapıldı. Çalışmada kullanılan ratlar KTÜ Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden elde edildi. Aynı koşullarda barındırılan 250-300 gr ağırlığında 32 adet dişi rat, her grupta 8 tane olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Grup-1 (sham grubu): 22 frenc çapındaki iğne ile perkütan olarak peritoneal kavite içine girilerek 1ml saf zeytinyağı enjekte edildi.

Grup-2 (kontrol grubu): Laparotomi yapılarak standart adezyon modeli oluşturuldu.

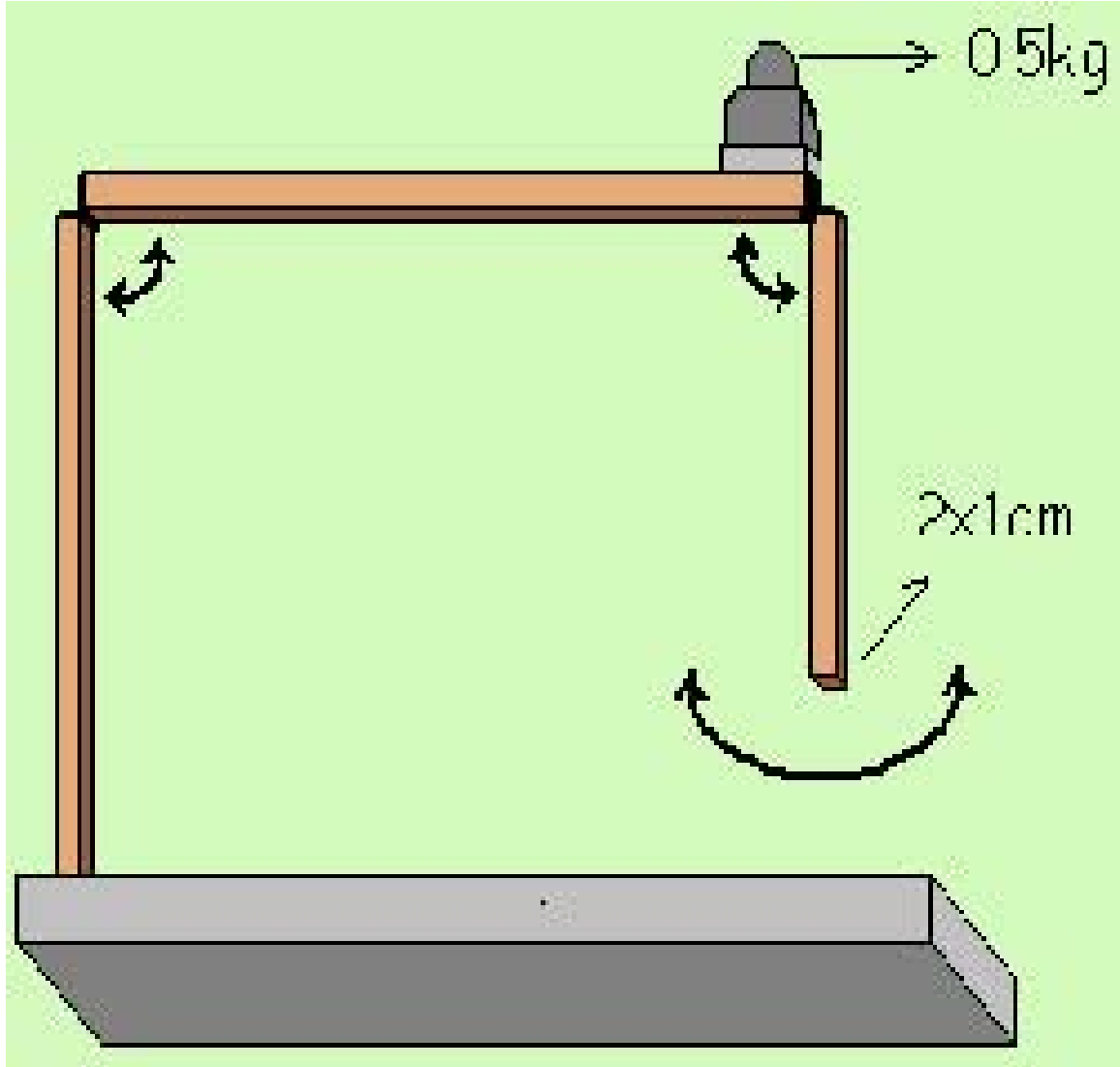
Grup-3: Laparotomi yapılarak önce standart adezyon modeli oluşturulduktan sonra modelin uygulandığı çekum üzeri 1ml saf zeytinyağı ile kaplandı.

Grup-4: Laparotomi yapılarak önce adezyon modeli oluşturulacak alan üzeri 1ml saf zeytinyağı ile kaplandı. Daha sonra bu alana standart adezyon modeli uygulandı.

Anestezi tekniği: Anestezi intramüsküler 75mg/kg ketamin ve 10mg/kg xylazin ile sağlandı.

Adezyon modeli: Çalışmamızda kullandığımız deneysel adezyon modeli bu iş için özel olarak tasarlanmış düzencekle sağlandı (Şekil-1). Düzeneğin 20x10 cm boyutlarında ahşap bir ameliyat masası ve bunun üzerine kurulmuş yine ahşap olan üç parçalı (ikisi sabit, biri hareketli) kollardan oluşmaktadır. Mekanizma sayesinde, hareketli kol havada serbestçe sarkaç hareketi yapabilmektedir. Bu sayede, bu kolun denekle temas eden alt ucu 2cm²'lik bir alana temas ederek abrazyon yapabilmektedir. Ahşap çubuğun peritoneal yüzeyle temas eden ucuna, pudrasız steril bir cerrah eldiven parmağı geçirilerek hem standart insan el parmağı simüle edildi, hem de sterilizasyon sağlanmış oldu. Böylece seçilmiş bir peritoneal yüzey üzerine, ağırlık, yüzey alanı ve sayısı olarak standart bir travma oluşturulabilmektedir. Biz çalışmamızda 0.5kg'lık ağırlık kullandık ve sarkaç hareketini çekumun ön yüzüne 10 kez uyguladık.

Saf zeytinyağının elde edilmesi ve sterilizasyonu: Çalışmamızda Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Mühendisliği tarafından soğuk pres ekstraksiyon yöntemiyle üretilen saf zeytinyağı kullanılmıştır. Zeytinyağının sterilizasyonu, K.T.Ü mikrobiyoloji laboratuvarında 0.45µm por çaplı filtreden steril santrifüj tüpüne süzülerek sağlandı. Zeytinyağının Ph değeri periton dializ sıvısının Ph'ıyla aynı olup 6.8 idi.



Şekil-2:Standart adezyon oluşturma düzeneği

Ratlar ameliyat öncesi 12 saat süreyle aç bırakılıp uygun anestezi verildikten sonra, Grup-1'deki ratların karın ön duvarı, orta hattan 22 frenc çapındaki standart plastik enjektör iğnesiyle perkütan olarak peritoneal kaviteye girildi ve 1ml steril saf zeytinyağı enjekte edildi. Postoperatif 12 saat sonra yapılan kontrol sonrası ratlar olağan yemleriyle beslenmeye başlandı. Bu ratlar postoperatif 10. günde kansızlaştırma yöntemiyle kurban edildi.

Ters U insizyonla laparotomi yapıldı. Oluşturulan karın ön duvarı flebi adezyonlara zarar vermeden kaudale doğru çekildi. Peritoneal kavite içinde görülen adezyonlar Evans'ın adezyon alanı ve adezyon gücü sınıflamalarına tabi tutuldular (Tablo-2). Varsa diğer intraperitoneal patolojiler kaydedildi. Çekum ön yüzeylerinden 2cm²'lik alan rezeke edilerek histopatolojik inceleme için formol içeren cam şişeleri konuldu.

Grup-2'de uygulanan metod: Uygun anestezi verilen ratlar, deneysel adezyon modeli oluşturmak için özel tasarlanmış düzeneğin ameliyat masası olarak kullanılan yüzeyi üzerine sırt üstü yatırıldı ve dört ekstremitesi yara flasterleri ile fikse edildi. İnsizyonun uygulanacağı karın orta hattı tıraş edildi, kesilen tüyler alandan tamamen uzaklaştırıldıktan sonra povidon iyot solüsyonu (Betadine®, Kurtsan Co.) ile sterilite sağlandı. Üç santimetrelilik vertikal orta hat insizyonu ile peritoneal kaviteye girildi. Çekum bulunarak dikkatli bir şekilde ıslak spançla dikkatli bir şekilde tutularak karın dışına alındı. Ön yüzü üste gelecek şekilde ameliyatı yapan cerrahın sol el ikinci parmağı üzerine yatırıldı, adezyon cihazının sarkaç hareketi yapan 2x1cm'lik yüzeyinin altına getirildi ve adezyon modeli oluşturuldu. Adezyon modelinin çekuma uygulanmasının nedeni klinikte PPA'ların en sık apendektomiler sonrası bu bölgede görülüyor olmasıdır.

Daha sonra çekum karın içine atıldı. İnsizyon 3/0 propilenle (Dogsan) devamlı dikiş tekniğiyle kapatıldı. Postoperatif yaklaşık 12 saat sonra yapılan kontrol sonrası sıçanlar olağan yemleriyle beslenmeye başlandılar ve Grup-1 deki gibi postoperatif 10. gün sakrifiye edildikten sonra aynı işleme tabi tutuldu.

Grup-3'te uygulanan metod: Grup-2' deki gibi adezyon modeli oluşturulduktan sonra bu alan üzerine 1ml steril saf zeytinyağı püskürtüldü ve daha sonra aynı teknikle peritoneal kavite kapatıldı. Postoperatif işlemler Grup-1' deki gibi uygulandı.

Grup-4'te uygulanan metod: Uygun anestezi ve laparatomiden sonra adezyon modeli oluşturulacak çekum ön yüzüne 1ml steril saf zeytinyağı püskürtüldü. Daha sonra adezyon modeli oluşturuldu. Çekum karın içine atılarak insizyon aynı şekilde kapatıldı. Sakrifikasyon ve sonrasında yapılan işlemler Grup 1'deki gibi uygulandı.

Adezyon makroskopik ve mikroskopik olmak üzere iki şekilde değerlendirildi.

Makroskopik adezyon değerlendirmesi: Evans'ın tanımladığı adezyon skorlaması kullanıldı. Evans adezyonu; adezyon gücü ve adezyon alanına göre iki şekilde sınıflandırmıştır (Tablo-1).

Tablo-1: Evans'ın adezyonların alan ve güce göre skorlaması

Adezyon alanı skorlaması	Adezyon gücü skorlaması
0: Adezyon yok	0: Adezyon yok
1: Alanın %25 inde adezyon var	1: Spontan olarak ayrılan adezyon
2: Alanın %50 sinde adezyon var	2: Traksiyonla ayrılan adezyon
3: Alanın tamamında adezyon var	3: Keskin diseksiyonla ayrılan adezyon

Morfolojik adezyon değerlendirmesi

Tüm sıçanlardan alınan 2cm²'lik çekum ön duvarı ve varsa bu yüzey üzerindeki adezyonlar formol içinde fikse edildi. Dehidratasyondan sonra parafine batırıldı. 5mm'lik kesitler alındı ve hematoksilin eosin ile boyandılar ve preparatların hangi gruba ait olduğundan habersiz bir patolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmelerin tümü ışık mikroskobu ile x100 büyütmede yapıldı. Histopatolojik derecelendirme Zühlke'nin sınıflamasına göre yapıldı (Tablo-2).

Tablo-2: Zühlke'nin mikroskopik adezyon klasifikasyonu

Grade 1	Zayıf konnektif doku,zengin hücre,eski ve yeni fibrin,ince retikülün fibrilleri
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku,nadir kollajen lifleri
Grade 3	Daha kalın konnektif doku,nadir hücreler,daha fazla damarlar,nadir elastin ve düz kas lifleri
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu, nadir hücreler,serozal tabakaların zor ayrılması

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmadaki veriler SPSS 13.01 istatistiksel program paketi kullanılarak değerlendirildi.

Bu çalışmada verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, ortanca) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

7. BULGULAR

Gruplar makroskopik ve morfolojik olarak incelendiğinde; sadece zeytinyağının intraperitoneal olarak enjekte edildiği Grup-1’de herhangi bir adezyon tespit edilemediği için değerlendirme dışı bırakıldı.

Gruplar Evans’ın adezyon gücü skorlamasına göre değerlendirildiğinde; Grup-2’dekilerin ikisinde (%25) bir (Resim-1) , beşinde (%62,5) iki (Resim-2) ve birinde (%12,5) üç (Resim-3) düzeyindeyken; Grup-3’ teki deneklerin altısında (%75) sıfır, ikisinde (%25) ise bir düzeyindeydi. Grup-4’teki deneklerin ise yedisinde (%87,5) sıfır, birinde (%12,5) bir düzeyindeydi (Tablo-3).

Tablo -3: Grupların adezyon gücü skorları

GRUPLAR	EVANS ADEZYON GÜCÜ SKORU				Toplam
	0	1	2	3	
GRUP 2	0 (%0)	2 (%25)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	8 (%100)
GRUP 3	6 (%75)	2 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)
GRUP 4	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)
Toplam	13 (%54,2)	5 (%20,8)	5 (%20,8)	1 (%4,2)	24 (%100)

Grupların adezyon gücünün istatistiksel değerlendirilmesinde; Grup-3 ve Grup-4’ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında, Grup-3 ve 4’ün adezyon gücü skorları Grup-2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p < 0.001$). Grup-3, Grup-4 ile karşılaştırıldığında ise adezyon gücü skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-4).

Tablo-4: Grupların adezyon gücü skorlarının Man Whitney U testi ile karşılaştırılması

Adezyon gücü

Grup 3 / Grup 2	P < 0.001
Grup 4 / Grup 2	P < 0.001
Grup 3 / Grup 4	P > 0.05

Gruplar Evans’ın adezyon alanı skorlamasına göre değerlendirildiğinde; Grup-2’deki deneklerin ikisinde (%25) skor bir iken, altısında (%75) ikiye. Grup3’tekilerin altısında (%75) sıfır, ikisinde (%25) bir, Grup-4’tekilerin yedisinde (%87,5) sıfır iken, birinde (%12,5) birdi (Tablo-5).

Tablo-5: Grupların adezyon alanı skorları

GRUPLAR	EVANS ADEZYON ALANI SKORU			Toplam
	0	1	2	
GRUP 2	0 (%0)	2 (%25,0)	6 (%75,0)	8 (%100)
GRUP 3	6 (%75,0)	2 (%25,0)	0 (%0)	8 (%100)
GRUP 4	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	8 (%100)
Toplam	13 (%54,2)	5 (%20,8)	6 (%25,0)	24 (%100)

Grupların istatistiksel değerlendirmesinde; Grup-3 ve Grup-4'ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında Grup-3 ve 4'ün adezyon alan skorları Grup-2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p < 0.001$). Grup-3, Grup-4 ile karşılaştırıldığında ise, adezyon alan skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-6).

Tablo-6: Grupların adezyon alanı skorlarının Man Whitney U testi ile karşılaştırılması**Adezyon alanı**

Grup 3 / Grup 2	P < 0.001
Grup 4 / Grup 2	P < 0.001
Grup 3 / Grup 4	P > 0.05

Mikroskopik adezyon skoru sınıflamasına göre Grup-2'deki deneklerin ikisinde (%25) skor üç (Resim-7) iken altısında (%75) dört (Resim-8) düzeyindeydi. Grup-3'teki deneklerin beşinde (%62,5) bir (Resim-5) iken üçünde (%37,5) iki (Resim-6) düzeyindeydi. Grup 4'teki deneklerin altısında (%75) bir iken ikisinde (%25) skor iki düzeyindeydi (Tablo-7).

Tablo-7: Grupların mikroskopik adezyon skoru değerleri

GRUPLAR	Mikroskopik adezyon skoru				Toplam
	1	2	3	4	
GRUP2	0(%0)	0(%0)	2 (%25)	6(%75)	8
GRUP3	5(%62,5)	3(%37,5)	0(%0)	0(%0)	8
GRUP4	6(%75)	2(%25)	0(%0)	0(%0)	8
TOPLAM	11(%45,8)	5(%20,8)	2(%8,3)	6(%25)	24

Grupların istatistiksel değerlendirmesinde; Grup-3 ve Grup-4'ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında Grup-3 ve 4' ün mikroskopik adezyon skorları Grup-2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p<0.001$). Grup-3, Grup-4 ile karşılaştırıldığında ise, mikroskopik adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-8).

Tablo-8: Grupların mikroskopik adezyon skoru değerlerinin Man Whitney U testi ile karşılaştırılması

Mikroskopik adezyon skoru

Grup 3/Grup 2	$p<0.001$
Grup 4/Grup 2	$p<0.001$
Grup 3/Grup 4	$p>0.05$



Resim-1: Çekum ile ileum arasında spontan ayrılan (grade-1) adezyonlar (oklar)



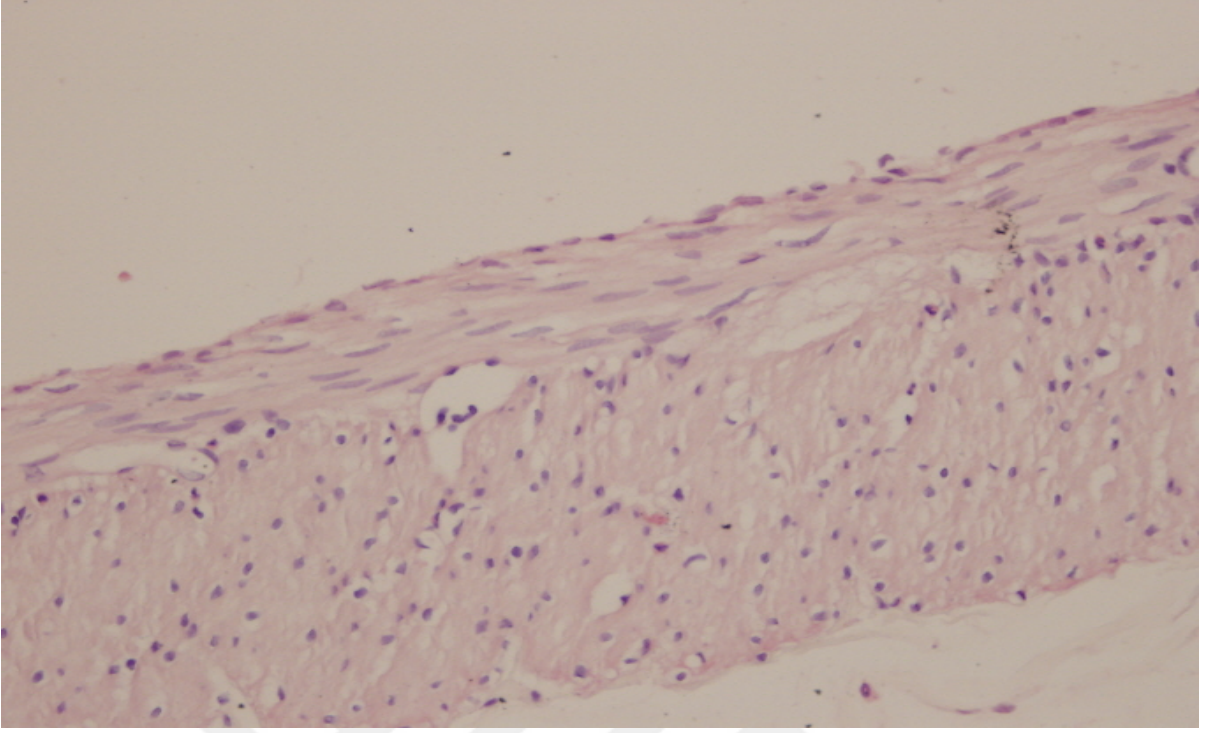
Resim-2: Çekum ile ince bağırsaklar arasında traksiyon ile ayrılan grade-2) adezyonlar (oklar)



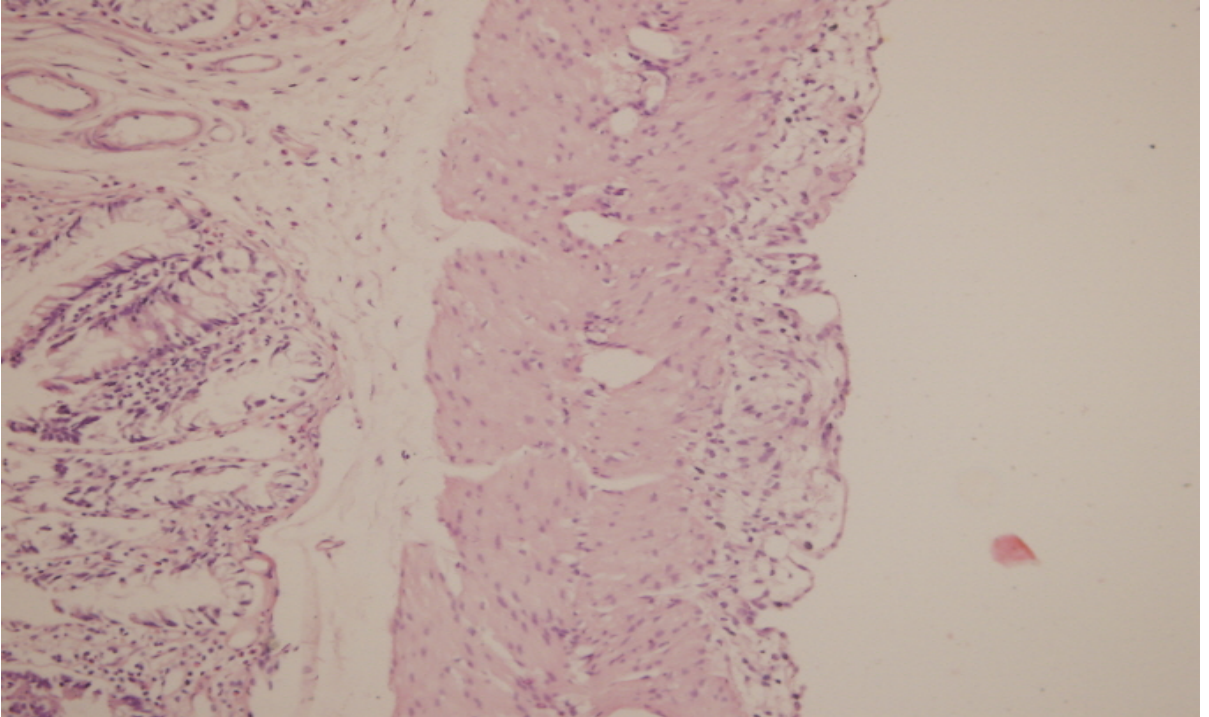
Resim-3: Çekum ile karın içi organlar arasında keskin diseksiyon ile ayrılacak (grade-3) adezyonlar (oklar)



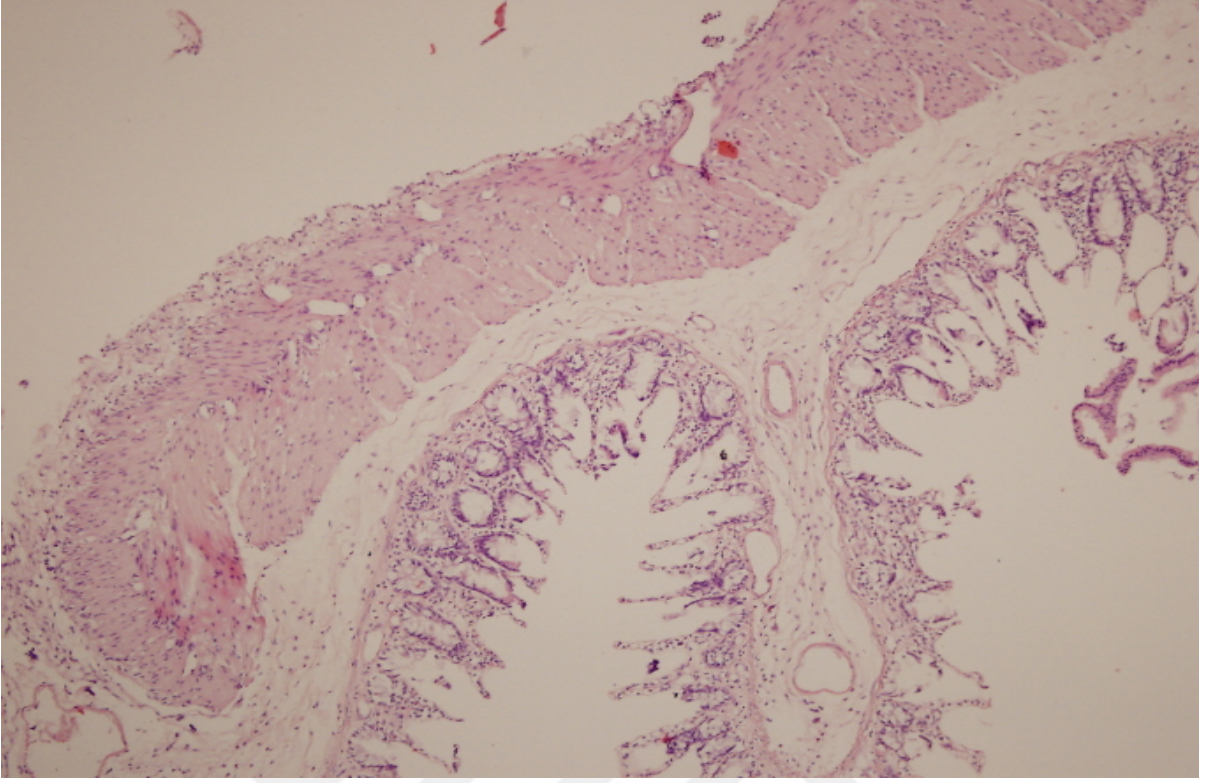
Resim-4: Batın içerisinde ileri derecede adezyonlar (oklar) ve buna bağlı gelişen ileus tablosu



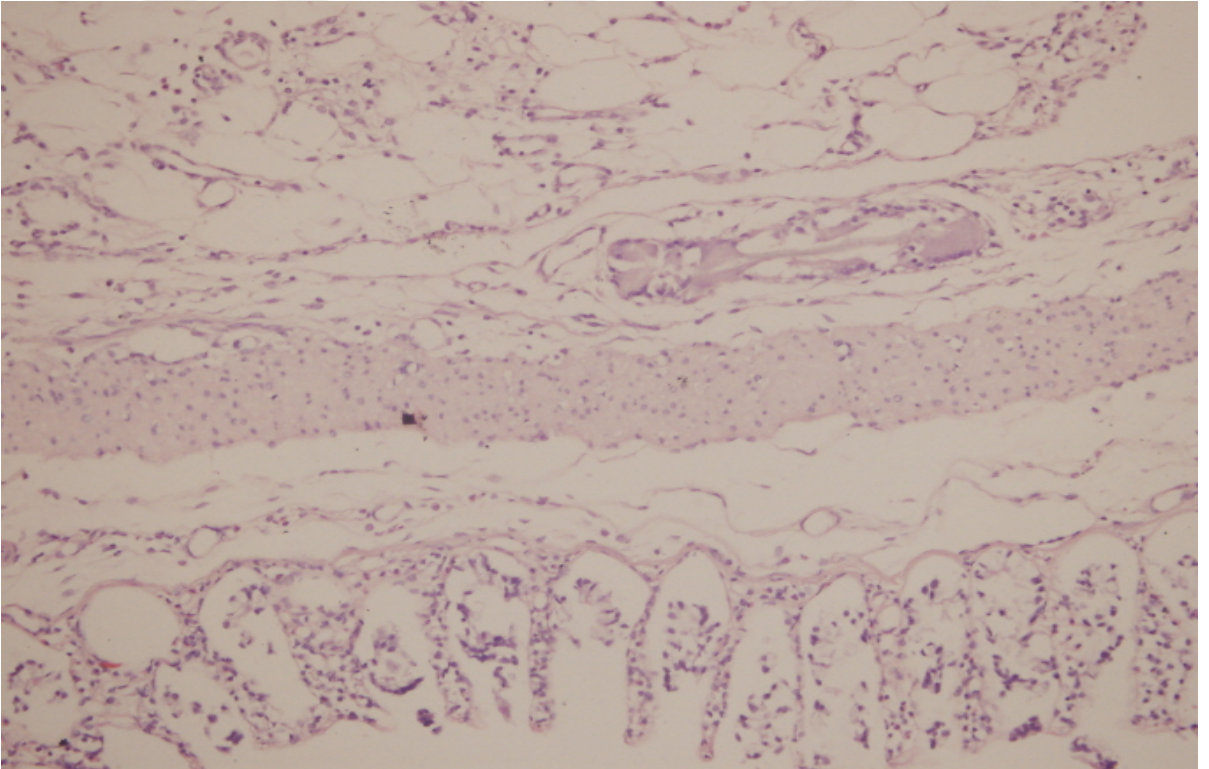
Resim-5: Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülün fibrilleri (Grade-1)



Resim-6: Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri (Grade-2)



Resim-7: Daha kalın konnektif doku ,nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastin ve düz kas lifleri (Grade-3)



Resim-8: Eski kalın granülasyon dokusu, nadir hücreler, serozal tabakaların zor ayrılması (Grade-4)

8.TARTIŞMA

Yapışıklık gelişimi normal peritoneal iyileşme sürecinin bir çeşididir. Etkilenmemiş peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim ve inflamatuvar hasar gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi sonucu, yapışıklığa yol açan olaylar dizisini başlatmış olur (4,13). Peritoneal mezotelyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki bağ dokuyu peritoneal sıvı ile temaslı hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda lökotrien B4 ve prostaglandin E2 (PGE2) seviyesinin artması ve plazminojen aktivatör aktivitesi (PAA) inhibisyonu ile sonuçlanır (14). Lökotrien B4 ve PGE2 artışı, adezyogenezisi stimule ederken, PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır ve sonuçta denge adezyon oluşması lehine değişir.

Tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında PPA'lar oluşmakta, bunların çoğu sessiz seyretmekte ancak %3'ünde intestinal obstrüksiyonlara neden olmaktadır.

PPA'ların önlenmesi için önümüzde müdahale edilebilecek iki temel süreç vardır:

1-Peritoneal travmanın önlenmesi.

2-Travma görmüş peritoneal alanın herhangi bir yüzeye adezyonunun önlenmesi.

Travmanın önlenmesi için dikkatli, daha az travmatik olan cerrahi teknikler uygulanmalıdır. Bizce ilk aşamaya müdahale etmek çok daha basit ve etkin bir yöntemdir. Basittir, çünkü yapılması gereken sadece travmayı önleyecek bir bariyer oluşturmaktan ibarettir. Etkindir, çünkü; travma olduktan sonra başlayan inflamasyon ve yara iyileşme süreçleri oldukça karmaşıktır ve birçok bilinmeyen basamaklar içermektedir. Bu süreçlerin fizyopatolojisi aydınlatılmadan yapılacak uygulamalarda başarı şansı daha düşük olacaktır. Üstelik, travma oluştuktan sonra kullanılacak madde/yöntem ne olursa olsun; bir yandan peritoneal mezotelyal hücrelere toksik etki oluşturmazken, bir yandan da yara iyileşmesini hızlandırmak ve/veya bu süreç tamamlanana kadar mezotelyal yüzeylerin birbirine adezyonunu önlemek zorunda olmalıdır.

Peritoneal travma oluştuktan sonra PPA'ları önlemek için fibrin oluşumunu ve inflamasyonu engelleyen ajanlar ve mezotelyal yüzeyler arasında mekanik bariyer oluştu-

rabilen çeşitli sıvılar ve jeller kullanılmıştır. Yararlı teknik ya da ajanlar bulunmuş olsa da tam bir başarı sağlanamamıştır (16,35,36,82).

Fibrin depolanmasının önlenmesi amacıyla antikoagulan ajanlardan heparin ve enoksaparin; fibrinolitik ajanlardan trombokinaz, fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, papain ve pepsin kullanılmıştır ancak kliniğe yansıyan yeterli çalışmalar bulunmamaktadır (82).

İnflamatuar cevapta rol alan hücrelerin bazı aşamalarda inhibisyonu ve serbest oksijen radikallerinin blokajı ve fibrinöz eksüdasyonun önlenmesi için meklofenamat, tolmetin, ibuprofen, nimesulid, oksifenbutazon, kortikosteroid, aspirin, disodyum kromoglikat, Mndesferoksamin, allopürinol, mannitol, bal ve katalaz gibi ajanlar denenmiştir (11,13,17,20).

Muzii ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada aspirinin, Hockel ve arkadaşlarının çalışmasında ise deksametazonun adezyonları önlemede etkili olduğunu göstermişlerdir (80,81).

Yüzbaşıoğlu ve arkadaşlarının ratlarda bal ile yaptıkları çalışmada adezyonların anlamlı düzeyde önlendiğini tespit etmişlerdir (76).

Son yıllarda üzerinde en sık çalışma yapılan alanlardan biri de, peritoneal yüzeyler arasında mekanik bariyer oluşturan uygulamalardır. Bu amaçla kristaloidler, karboksimetilsellüloz, hyaluronik asit, gliserol, politetrafloretilen ve seprafilm gibi maddeler kullanılmıştır. Bu tedavi yönteminin uygulanmasının kolay, ucuz ve peritoneal fiziyojjiye uygun olması nedeniyle tercih edilmektedir (76).

Gemici ve arkadaşlarının seprafilm ile tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada adezyonların ileri derecede önlendiğini göstermişlerdir (78). Aysan ve arkadaşları gliserolün adezyonları önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir (79).

Deneysel olarak PPA oluşturmak için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlar; abrazyon, lokal periton eksizyonu, iskemik hasar, peritoneal kavite içine yabancı cisim konulması, termal hasar ve bakteriyel kontaminasyondur (62,66,72).

Biz bu çalışmada model olarak, laparotomilerde oluşan mekanik travmayı çok iyi taklit ettiği için abrazyon modelini tercih ettik. Çünkü laparotomiler sırasında elle ya da

cerrahi aletlerle gerçekleştirilen her türlü manüpilasyon bir mekanik travmadır ve de PPA'ların en sık nedeni olduğu bilinmektedir (52,53,54). Çalışmamızda kontrol grubunda uyguladığımız bu modelin tüm ratlarda adezyon oluşturduğu için başarılı olduğunu gördük.

Deneysel çalışmamızda PPA'ları önlemek için saf zeytinyağını tercih etmemizin iki nedeni vardı: İlki saf zeytinyağının antiinflamatuvar, antioksidan etkilerinden dolayı yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerinin olması , diğeri de yüksek viskozitesi olan bir sıvı olması nedeniyle hidroflotasyon etkisiyle PPA'ları önleyebileceğini düşünmemizdir. Ayrıca PPA'ları önleme konusunda zeytinyağıyla yapılan böyle bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda Grup-1 deki 8 deneğin peritoneal kavitesi içine laparotomi yapılmadan enjektörle 1ml saf zeytinyağını enjekte ettik. Amacımız intakt (herhangi bir manüpilasyona maruz kalmamış) peritoneal kavite içinde saf zeytinyağının oluşturabileceği potansiyel toksik etkileri görmektir. Bu grupta yaptığımız re-laparotomilerde makroskopik ve morfolojik olarak hiç adezyon görmedik ve peritoneal kavite içinde herhangi bir toksik reaksiyon bulgusuna da rastlamadık. Bu sonuç bize zeytinyağının peritoneal kavitede herhangi bir enflamasyona yol açmadığını düşündürmektedir.

Kontrol Grubu (Grup-2) de oluşturduğumuz adezyon modeli ile tüm deneklerde makroskopik ve morfolojik olarak onuncu günde adezyon olduğunu gördük. Bu da seçtiğimiz modelin uygun olduğunu göstermektedir. Denekleri onuncu gün sakrifiye etmemizin nedeni, yara iyileşme sürecinin yaralanmadan hemen sonra başlayıp büyük çoğunlukla yedi ile onuncu gün arasında tamamlanmasıdır (83).

Adezyon sonrası (grup-3) ve öncesi (Grup-4) zeytinyağı uyguladığımız deneklerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında makroskopik ve mikroskopik olarak adezyonların ileri derecede önlendiğini gördük ($p<0.001$).

Bu sonuçlar, zeytinyağının adezyon modeli oluşturulduktan sonra uygulanmasının antiinflamatuvar, fibrin yapımını azaltıcı ve hidroflotasyon etkisiyle adezyonları önlediğini göstermektedir.

Bizim çalışmamız ileri dönemde yapılacak çalışmalara ışık tutacak olup, zeytinyağının içindeki antiinflamatuvar özelliği olan maddeler saflaştırılarak tek tek etkileri araştırılabilir. Ayrıca adezyonla sonuçlanan inflamatuvar sürecin daha uzun dönemdeki kronik etkilerini önlemeye yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

9.SONUÇ

Bu çalışmadan şu sonuçları çıkarabiliriz:

1. Zeytinyağının intraperitoneal olarak enjekte edildiği Grup-1’de herhangi bir peritoneal reaksiyon, toksik etki ve adezyon görmedik.
2. Kontrol grubunda oluşturulan abrazyon modelinin onuncu günde tüm deneklerde makroskopik ve mikroskopik olarak ciddi adezyon oluşturduğunu gördük.
3. Hem adezyon modeli oluşturulmuş çekum üzerine saf zeytinyağı ile kaplama yaptığımız grupta, hem de adezyon modelini oluşturmadan önce çekum yüzeyine saf zeytinyağı ile kaplama uyguladığımız grupta PPA'ların makroskopik ve morfolojik incelenmesi sonucu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını gördük. Bu etkinin zeytinyağının antiinflamatuvar, doku rejenerasyonunu artırıcı ve hidroflotasyon özelliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.
4. Zeytinyağı kolay elde edilebilen ve üzerinde çok fazla işlem yapmadan kullanılacak maliyeti düşük bir üründür.
5. Uzun süreli olarak yapılacak araştırmalar sonucu insanlarda klinik olarak kullanılabilirliğini araştırmak gerekmektedir.

10. ÖZET

GİRİŞ: PPA'lar peritonu oluşturan mezotelyal hücrelerin herhangi bir şekilde hasar görmesi sonucu oluşur. PPA'ları önlemek için birçok teknik ve madde denenmiştir. Yararlı teknik veya ajanlar bulunmuş olsa da tam bir başarı sağlanamamıştır. Biz bu çalışmada adezyon modelini tercih ettik. Çünkü laparotomiler sırasında elle ya da cerrahi aletler ile gerçekleştirilen her türlü manüplasyon bir mekanik travmadır ve PPA'ların en sık nedeni de laparotomiler sırasında gerçekleştirilen bu mekanik travmalardır.

Bu çalışmamızın amacı, saf zeytinyağının antiinflamatuvar, doku rejenerasyonunu artırıcı ve hidroflotasyon etkilerinden dolayı PPA'ların önlenmesi üzerindeki etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Çalışmada kullanılan 32 adet dişi rat 4 gruba ayrıldı.

Grup-1 (sham grubu): 22 frenc çapındaki iğne ile perkütan olarak peritoneal kavite içine girilerek 1ml saf zeytinyağı enjekte edildi.

Grup-2 (kontrol grubu): Laparotomi yapılarak standart adezyon modeli oluşturulan grup.

Grup-3: Laparotomi yapılarak önce standart adezyon modeli oluşturulduktan sonra modelin uygulandığı çekum üzeri 1ml saf zeytinyağı ile kaplandı.

Grup-4: Laparotomi yapılarak önce adezyon modeli oluşturulacak alan üzeri 1ml saf zeytinyağı ile kaplandı. Daha sonra bu alana standart adezyon modeli uygulandı. Ratlar postoperatif onuncu gün sakrifiye edildi. Sonuçların istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis ve Man Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular: Grup-3 ve 4, makroskopik olarak Evans'ın adezyon skorlamasına göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PPA'ların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını gördük ($p<0.001$). Morfolojik değerlendirmede de Grup-3 ve Grup-4, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PPA'ların anlamlı düzeyde önlendiğini saptadık ($p<0.001$). Grup-3 ile Grup-4 karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: Deneysel grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, zeytinyağının istatistiksel olarak anlamlı oranda PPA'ları azalttığını gördük. Bu sonuçlar zeytinyağının, antiinflamatuvar ve hidroflotasyon etkisiyle hem peritoneal travma öncesi hem de sonrası uygulandığında PPA'ları önleyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Adezyon, saf zeytinyağı, periton, postoperatif.

11. SUMMARY

Aim: PPA's can be formed by any damage on mesothelial cells of peritoneum. Many techniques and materials were attempted to prevent formation of PPA's. But there is no absolute success. In this study we preferred abrasion model. Because manipulations made by surgeon and surgical tools are a mechanical trauma that are the most seen cause of PPA's.

The aim of this study is to evaluate the efficiency of virgin olive on postoperative peritoneal adhesions (PPA) before and after formed traumatic peritoneal adhesions.

Materials and methods: Thirty-two female rats were divided into four groups.

Group-1 (sham group): Virgin olive oil was injected through peritoneal cavity by 22 french diameter needle.

Group-2 (control group): Standard adhesion model was formed.

Group-3: After adhesion model was formed, caecum is covered with virgin olive oil.

Group-4: After covering caecum with virgin olive oil, the adhesion model was formed. All of the rats were sacrificed at day 10. Macroscopic and histopathological evaluations were performed. The results were statistically analyzed using Kruskal-Wallis and Man Whitney U tests.

Results: Compared with Group-2 there was an statistically significant decline in PPA's in Group-3 and Group-4 with macroscopic and histopathological evaluation ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between Group-3 and Group-4 ($p > 0.05$).

Conclusion: Compared with control group, we found statistically significant decline in PPA's in experimental group. Considering these results, we believe that virgin olive oil can reduce formation of PPA's when it has been applied before or after surgical trauma by its antiinflammation and hydroflotation effects.

Key words: Adhesion, virgin olive oil, peritoneum, postoperative.

14. KAYNAKLAR

- 1- Tittel A, Treutner KH, Titkova S, Öttinger A, Schumpelic V. New adhesion formation after laparoscopic and conventional adhesiolysis. *Surg Endosc* 2001; 15: 44-46.
- 2- Cittadini E, Orland F, Benigno M. Pelvic adhesions and infertility: classification, prevention and therapy. *Acta Eur Fertil* 1982; 13: 105-111.
- 3- Holmdahl L; Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg* 1997; 163: 169-174.
- 4- Risberg B. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg* 1997;577:32-9.
- 5- Bumin O. Sindirim Sistemi Cerrahisi. I.Cilt. 6.Basım. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1983.
- 6- Speroni, E., Guerra, M.C., Minghetti, A., Crespi-Perellino, N., Pasini, P., Piazza, F., Roda, A. (1998). Oleuropein evaluated in vitro and in vivo as an antioxidant. *Phytother. Res.*, 12, S98-S100.
- 7- De la Puerta, R., Martinez Dominguez, E., Ruiz-Gutierrez, V. (2000). Effect of minor components of virgin olive oil on topical antiinflammatory assays. *Z. Naturforsch.*, 55,814-819
- 8- Hodgkin T. Lectures on the Morbid Anatomy of the Serous and Mucous Membranes. Vol.1. London: Simpkin, Marshall and Co; 1836.
- 9- Ballie M. The Morbid Anatomy of the Human Body. London: 1833.
- 10 -Cicerale S1, Lucas L, Keast R. *Int J Mol Sci.* 2010 Feb 2;11(2):458-79. doi: 10.3390/ijms11020458. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil
- 11- Replogle RL, Johnson R., Gros R.E. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy. 1966; 163: 580.
- 12- Paget J. Lectures on Surgical Pathology. 3rd ed. London: Longman; 1870.
- 13- Tranter, H.S., Tassou, S.C., Nychas, G.J. (1993). The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Bacteriol.*, 74, 253-259
- 14- Treves F. intestinal obstruction; its varieties, with their pathology, diagnosis and Treatment London: Cassell Co. Ltd; 1888.

- 15- Ellis H, Moran DJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-1480.
- 16- Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions; how big is the problem? *Ann R Coll Surg* 1990; 72: 60-63.
- 17- Bryant T. Clinical Lectures on intestinal obstructions. *Med. Times Gazette* 1872; 1: 363.
- 18- Battle W.H. intestinal obstructions coming on 4 years after the operation of ovariectomy. *Lancet* 1883; 1: 818.
- 19- The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health Elisa Tripoli, Marco Giammanco, Garden Tabacchi, Danila Di Majo, Santo Giammanco and Maurizio La Guardia Institute of Physiology and Human Nutrition, Faculty of Pharmacy, University of Palermo, Via Augusto Elia 3, 90 127, Palermo, Italy
- 20- Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects Kellie L Tuck Peter J Hayball
- 21- Effect of oral olive oil on healing of 10–20% total body surface area burn wounds in hospitalized patients Mahtab Najmi , Zahra Vahdat Shariatpanahi , Mohammad Tolouei , Zohreh Amiri International Branch, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
- 22- Zorluoğlu A, Yılmazlar T, Koru N, Kaya E, Şavkın B, Kızıl A. Adhesiv incebarsak tıkanıklığı. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1991; 1: 1-5
- 21- Risberg B. Adhesions: Preventive strategies *Eur J Surg.* 1997; 577: 32-39.
- 23- Gibson CL. A study of 1000 operations for acute intestinal obstruction. *Ann. Surg.* 1900; 32: 486.
- 24- Vick R.M. Statistics of acute intestinal obstruction. *Brit. Med.* 1. 1932; 2: 546.
- 25- Mc iver MA. Acute intestinal obstruction: general considerations. *Arch. Surg.* 1932: 25: 1098.
- 26- Moss W, Mc Fetridge E.M. Acute intestinal obstruction: a comparative study of 511 cases. *Ann. Surg.* 1934; 100: 158.
- 27- Conolly B W; Stephens O F. Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions: An experimental study. *Surgery* 1968; 63: 976-979.
- 28- Wangensteen OH. intestinal Obstruction. 3rd ed. Springfield: Charles C.Thomas, 1955.
- 29- Ellis, H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Brit. J. Surg.* 1982; 69: 241.

- 30- Füzün M, Harmancıoğlu Ö, Tatar FA, Yürekli S. Major causes of mechanical intestinal obstruction in Western Turkey. 2nd Mediterranean Surgical Congress. Athens 24th-30th of June 1989.
- 31-Jones PF. Intestinal Obstruction-Emergency Abdominal Surgery. 2nd ed. Blackwell: 1987.
- 32-Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery postmortem study. Am. J. Surg. 1973; 126: 345.
- 33- Nemir P. intestinal obstruction ten year statistical survey at the Hospital of the University of Pennsylvania. Ann. Surg. 1952; 135: 367.
- 34- Shapiro I, Granath M, Sharf M. The effect of intraperitoneal colchicine on formation of peritoneal adhesions in the rat. Arch. Gynecol. 1982; 231: 227.
- 35- Raf LE. Causes of small intestinal obstruction; a study covering the Stockholm area. Acta. Chir. Scand. 1969; 135: 67.
- 36- Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. Acta. Chir. Scand. 1969; 135: 73.
- 37- Bryant L R: An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation, Am J Surg. 1963; 106: 892.
- 38- Collins D L, Sandy J T. Peritoneal adhesions: Experimental use of fibrinolysin and heparin to prevent reformation, Arch Surg 1965; 91: 413.
- 39- Knightly J, Agostine D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions, Surgery 1962; 52: 250-258.
- 40- Hugh T B, Ellis H, Postoperative abdominal adhesions an experimental study of the value of polyvinylpyrrolidone in prophylaxis, Brit J Surg 1964; 51: 381.
- 41- Kalaycı Ş. Histoloji, Bursa: Uludağ Üniversitesi Basım Evi; 1986.
- 42- Erbendi T. Histoloji, Ankara: Güneş Kitap Evi; 1992.
- 43- Elhan A. editör. Temel Klinik Anatomi. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. p 118-185.
- 44- Ozan H. Anatomi, Ankara: Nobel Tıp Kitap Evi; 2004.
- 45- Jochen S Sobotto Atlas of Human Body Volume II. Munich:1990.
- 46- Tunç E. Anatomi, Ankara: Tusem Tıbbi Yayıncılık; 2005. -594.
- 47- Abu Hijleh MF, Habbal OA, Moqattash ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. J Anat 1995; 186: 453-467.

- 48 -Mediterranean Diet and Health: Biological Importance of Olive Oil C. Alarcón de la Lastra, M.D. Barranco, V. Motilva and J.M. Herrerías Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, C/Profesor García González s/n.41012 Sevilla, Spain
- 49- Courtice FC, Steinbeck A W. Absorption of protein from the peritoneal cavity. *J Physiol* 1951; 114: 336-355.
- 51- Chen JY, Chiu JH, Chen HL, Chen TW, Yang WC, Yang AH. Human peritoneal mesothelial cells produce nitric oxide: induction by cytokines. *Perit Dial Int*; 2002; 20: 772-777.
- 52- Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41: 35-41.
- 53- Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 107-121.
- 54- Ryan G, Grobety J, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions: a study of mechanism. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-148.
- 55- Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1997; 577: 10-16.
- 56- Knightly J, Agostine D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions, *Surgery* 1962; 52: 250-58.
- 57- Gomel V, Urman B, Gurgan T: Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41: 35-41.
- 58- Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taskiran D, Tetik C. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999; 31: 465-470.
- 59- Holtz G, Baker E, TSAI C: effect of thirty-two percent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and reformation after lysis. *Fertil Steril* 1980; 33: 660-662.
- 60- Buckman RF, Sargen L Gervin AS. Relationship of local depression of peritoneal fibrinolytic activity to adhesion formation. *Clin. Res.* 1975; 12: 15.
- 61- Graema B, Ryan MB, Guido Majno. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanism. *Am. J. Path.* 1971; 65: 117-148. .
- 62- Millamiemi H, Frolander M. The effect of glove powders and their constituents on adhesions and granuloma formation in the abdominal cavity of the rabbit. *ACTA Chir Scand* 1966; 131: 312-318.
- 63- Azzorone B, Krief P, Soria J. Modulation of fibroblast induced clot retraction by calcium channel blocking drugs and monoelonal antibody *J. Cell. Physiol* 1963; 125: 420.

- 64- Porter JM, Mcgregor FM, Mullen DC, Silver D: Fibrinolytic activating of mezothelial surfaces. *Surg. forum* 1969; 20: 80.
- 65- Peter K, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch. Surg.* 1985; 120: 949-951.
- 66- Gilmore OJA, Reid D. Intraperitoneal Povidone-Iodine in peritonitis. *J Surg. Res.* 1978; 25: 471.
- 67- Chand N, Diamantis W, Sofio RD. Inhibition of allergic and nonallergic histamine secretion from rat peritoneal mast cells by calcium antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 1984; 83: 899.
- 68- Mehta J. Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am. J. Cardiol* 1985; 55: 158.
- 69- Eskeland G. Prevention of experimental peritoneal adhesions in the rats by intraperitoneal corticosteroids. *Acta. Chir. Scand* 1963; 125.
- 70- Kagoma P, Burger NS, Seifter E, Levenson MS, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions on mice. *Archives Surgery.* 1982; 117: 1321-1324.
- 71- Evans DM, Mc Aree K, Guyton DP, et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am. J. Surg.* 1993; 165: 229 – 232.
- 72- Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. *Fertil Steril* 1988; 49: 144-149. - 983.
- 73- Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, Renda N, Oz M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg* 2006; 49: 321-328.
- 74- Matthews BD. Absorbable and nonabsorbable barriers on prosthetic biomaterials for adhesion prevention after intraperitoneal placement of mesh. *Int Surg.* 2005; 90: 30-34.
- 75- Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril* 2006; 86: 1266-1276.
- 76- *Int J Surg.* 2009 Feb;7(1):54-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2008.10.011. Epub 2008 Oct 25. Administration of honey to prevent peritoneal adhesions in a rat peritonitis model. Yuzbasioglu MF¹, Kurutas EB, Bulbuloglu E, Goksu M, Atli Y, Bakan V, Kale IT.

- 77- Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril*. 2006; 86: 1266-12
- 78- The effect of hyaluronate-carboxymethyl-cellulose on the formation of postoperative adhesion in stomach visceral peritoneum damage. Gemici K, Kucukpinar T, Cifter C, Okus A, Ay S.
- 79- *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):639-45. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01168.x. Efficacy of glycerol in preventing postoperative peritoneal adhesions. Aysan E¹, Bektas H, Kaygusuz A.
- 80- *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1486-9. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. Muzii L¹, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S.
- 81- *Ann Chir Gynaecol*. 1987;76(6):306-13. Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. Höckel M¹, Ott S, Siemann U, Kissel T.
- 82- *Int J Surg*. 2011;9(8):589-94. doi: 10.1016/j.ijssu.2011.08.008. Epub 2011 Sep 23. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. Maciver AH¹, McCall M, James Shapiro AM.
- 83- Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. (2006). The basic science of wound healing (retraction of Witte M., Barbul A. In: *Surg Clin North Am* 1997; 77:509-528). *Plast Reconstr Surg* 117(7 Suppl):12S-34S