

**T.C.
İZMİR ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**RATLARDA HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ
(HIPEC) POSTOPERATİF ADHEZYONLARI AZALTIYOR MU?**

Dr. Ömer Çağlıyan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2023

**T.C.
İZMİR ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**RATLARDA HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ
(HIPEC) POSTOPERATİF ADHEZYONLARI AZALTIYOR MU?**

Dr. Ömer Çağhyan

**Tez Danışmanı: Op.Dr.Sedat Tan
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İZMİR / 2023

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca yanımda olan, hem cerrahi eğitim hayatımda, hem de kişisel hayatımda hiçbir konuda desteğini, bilgi ve becerisini esirgemeyen şefim Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a,

Hem tezimde hem de cerrahi tecrübemi kazanmamda asla yardımlarını esirgemeyen Op. Dr. Sedat TAN'a

Engin tecrübesi ve cerrahi geçmişiyle hem cerrahide hem sosyal hayatta bana yol gösteren Doç. Dr. Erkan OYMACI'ya

Bizim hastalıktan değil, hastalığın bizden korkmasını öğreten ve gerektiğinde cesur davranmayı gösteren Doç. Dr. Ahmet Deniz UÇAR'a

Cerrahiyi sevdiren, eğitim sürem keyifli geçmesini sağlayan, neşe kaynağımız abim Op. Dr. Ahmet Mücteba ÖZTÜRK'e

Tezimin düzenlenmesi, mikroskopik preparatların incelenmesi ve değerli önerilerini esirgemeyen Dr. Ayça Tan'a,

Eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Adam Uslu'ya

Cerrahi asistanlığıma başladığım günden beri her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen Op. Dr. Murat Bayram'a

Eğitim süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm hocalarıma, eğitim görevlisi ve uzman abilerime, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma

Sonsuz Teşekkürler

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
TABLO LİSTESİ	5
ŞEKİL LİSTESİ	6
SİMGELER VE KISALTMALAR	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ	12
1.1 Giriş:.....	12
1.2 Amaç:	12
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 Periton ve abdominal kavite anatomisi.....	13
2.2 Hipertermik İntraperitoneal kemoterapi (HIPEC).....	13
2.3 Mitomisin:	14
2.4 Adhezyon oluşum mekanizması:.....	14
2.5 Adhezyon oluşumunu azaltan yöntemler:	14
2.6 İntraabdominal adhezyonlar	15
2.6.1 Tanı:.....	16
2.6.2 Tedavi ve izlem:	16
3.GEREÇ YÖNTEM.....	16
3.1 Hayvanlar :	16
3.2 Deney protokolü:.....	16
3.3 HIPEC Deney Mekanizması.....	19
3.4 Gruplar	19
3.5 Operasyon sonrası:	21
3.6 Yapışıklıkların değerlendirilmesi:	21
3.7 İstatistiksel Analiz:	31
4. BULGULAR	31
4.1 Gruplar	32
4.1.1 Gruplardaki bulgular	32
4.1.2 Grupların Karşılaştırılması:	34
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR.....	47
8. ÖZGEÇMİŞ.....	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grupların tanımlanması.....	19
Tablo 2: Knightly'nin makroskopik adhezyon skalası	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 3:Linsky'nin makroskopik adhezyon skalası	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 4: Ratların başlangıç ve operasyon günü ağırlık ölçümü ve kilo kaybı verileri	32
Tablo 5: Gruplara göre ratların başlangıç ve operasyon sonrası ağırlıkları ve ortalama ağırlık kayıpları	32
Tablo 6:Grupların karşılaştırılması sonrası p değerleri. Koyu renkle yazılanlar $p<0.05$	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Steril saha örtümü sonrası çekum batın dışına alınmış ve abrazyon öncesinde fotoğraflanmış.	17
Şekil 2: Çekuma bir spanç yardımı ile abrazyon yapılıyor, mikrovasküler hemorajiler mevcut.	18
Şekil 3: Spanç ile batın ön duvarındaki peritona abrazyon uygulanıyor.	18
Şekil 4: Kullanılan HIPEC deney mekanizmasının prototipi	19
Şekil 5: Sağ üst kadrandan IV kanül yerleştirilerek intra peritoneal infüzyon için hazırlık yapılıyor.	20
Şekil 6: İnsizyon üst, orta ve altından sütürlar geçilerek batın duvarı askıya alınıyor. Sağ üst kadranda HIPEC için kanül mevcut.	21
Şekil 7: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 0 yapışıklık, (insizyona yapışma yok)	23
Şekil 8: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 1 yapışıklık	23
Şekil 9: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 2 yapışıklık	24
Şekil 10: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 3 yapışıklık	24
Şekil 11: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 4 yapışıklık	25
Şekil 12: Vasküler proliferasyon skor 2 örneği (en yoğun alanda damar sayısı 3-9 arası) (H&EX40)	26
Şekil 13: İnflamasyon şiddetine göre skor 1, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX10)	26
Şekil 14: Fibrozis skor 2 örneği, orta şiddette fibrozis (H&EX10)	27
Şekil 15: Fibrozis skor 2 örneği, orta şiddette fibrozis (H&EX10)	27
Şekil 16: İnflamasyon şiddetine göre skor 3, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)	28
Şekil 17: İnflamasyon şiddetine göre skor 3, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)	28
Şekil 18: Fibrozis skor 3 örneği, şiddetli fibrozis (H&EX20)	29
Şekil 19: İnflamasyon şiddetine göre skor 2, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)	29
Şekil 20: İnflamasyon şiddetine göre skor 3, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)	30
Şekil 21: Karaciğer dokusuna yapışık izlenen barsak duvarı (H&Ex10)	30
Şekil 22: Linsky'nin adhezyon skalasına göre Grup 1 ve 2'nin karşılaştırılması.	35
Şekil 23: Grup 1 ve 2'nin fibrozis derecelerinin karşılaştırılması	36
Şekil 24: Grup 1 ve 3'te Knightly'nin adhezyon skalasına göre karşılaştırılması	37
Şekil 25: Grup 1 ve 3'ün inflamasyon derecelerinin karşılaştırılması	38
Şekil 26: Grup 1 ve 4'ün Linsky'nin makroskopik adhezyon skalasına göre karşılaştırılması	39
Şekil 27: Grup 1 ve 4'ün fibrozis açısından değerlendirilmesi	40
Şekil 28: Grup 2 ve 3'ün Linsky'nin adhezyon skalasına göre karşılaştırılması	41
Şekil 29: Grup 2 ve 3'ün fibrozis derecelerinin karşılaştırılması	42
Şekil 30: Grup 2 ve 4'ün fibrozis derecelerinin karşılaştırılması	43
Şekil 31: Grup 3 ve 4'ün fibrozis şiddetinin karşılaştırılması	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
ip.....	İntraperitoneal
im.....	intramüsküler
mg.....	miligram
Dk.....	dakika
sa.....	saat
iv.....	intravenöz
ng.....	nazogastrik
HIPEC.....	Hipertermik Intra Peritoneal Kemoterapi
SF.....	Serum Fizyolojik
SD.....	Sprague-Dawley
n.....	örneklem sayısı
KT.....	kemoterapi
VEGF.....	Vasküler endotelial büyüme faktörü
H&E.....	Hematoksilen&Eozin
std.....	Standart sapma
min.....	minimum
max.....	maximum
ort.....	ortalama
CO ₂	Karbondioksit

ÖZET

RATLARDA HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ (HIPEC) POSTOPERATİF ADHEZYONLARI AZALTIYOR MU?

Amaç: İntraabdominal adhezyonlar operasyonlar sonrası oluşabilmektedir. Oluşan bu adhezyonlar, kronik ağrıya, infertiliteye, bağırsak obstrüksiyonları ile hastanede tekrarlayan yatışlara ve tekrar ameliyatlara neden olabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda acil servise karın ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık %2'sinin ince bağırsak obstrüksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu vakaların %75'i daha önce cerrahi operasyon geçirmiş ve adhezyona sekonder obstrüksiyon olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda intraperitoneal mitomisin uygulamasının adezyonları azalttığı gösterilmiştir. Son yıllarda ileri evre karın içi kanser tedavisinde HİPEC (hipertermik intraperitoneal kemoterapi) kullanımı artmaktadır. Uygulanan kemoterapik ajanın ve hiperterminin adezyon üzerine etkisi olacağı öngörülmektedir. Biz de çalışmamızda bu etkiyi ratlar üzerinde araştırmayı, abdominal cerrahi sonrasında yalnız mitomisin, HIPEC yöntemi ile mitomisin ve yalnız hiperterminin intraperitoneal uygulamasının adhezyon oluşumuna etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 226 ile 248 g arasında değişen 29 adet dişi Sprague-Dawley ratları kullanıldı. Aseptik koşullar altında batın orta hatta 6x6 cm lik alan traş edildikten sonra iki kez %10 povidon iyot ile boyandı, 6 cm lik vertikal insizyon yapılarak katlar geçildi ve abdominal kaviteye ulaşıldı. Çekal ve peritoneal abrazyon oluşturuldu. Grup 1(n=7) kontrol grubu, Grup 2(n=7) intraperitoneal 1 mg/kg mitomisin uygulanan grup, Grup 3(n=8) HIPEC sistemi ile 30 dakika süreyle 100 ml/saat serum fizyolojik uygulanan grup, Grup 4(n=7) HIPEC sistemi ile 30 dakika süreyle 100 ml/saat 15 mg/kg intraperitoneal mitomisin uygulanan grup olmak üzere gruplandırıldı. 14 gün optimal koşullarda gözlem sonrasında ratlar yüksek doz anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. İnsizyon hattı ve oluşan intraabdominal adhezyonlar makroskobik ve mikroskopik olarak incelendi. Ratların operasyon öncesi ve sonrası ağırlıkları karşılaştırıldı. Makroskobik olarak Knightly ve Linsky'nin adhezyon skalası kullanıldı. Mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon ve vasküler proliferasyon dereceleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yalnız mitomisin grubunda, kontrol grubuna kıyas ile Linsky'nin makroskobik adhezyon skorlamasına göre adezyonun anlamlı olarak azaldığı saptandı. ($p<0.05$) Kontrol ve mitomisin grubu karşılaştırıldığında fibrozis mitomisin grubunda daha az idi. ($p<0.05$) Kontrol ve HIPEC grubu karşılaştırıldığında HIPEC grubu daha fazla ağırlığını kaybetti. ($p<0.05$) Yine HIPEC grubunda kemoteropatik toksitesisine bağlı yara yeri enfeksiyonu daha fazlaydı, insizyon açıklığı miktarı açısından anlamlı farklılık mevcut idi. ($p<0.05$) Mitomisin ve Sıcak SF grubu karşılaştırıldığında mitomisin grubunda Linsky'nin makroskobik adhezyon skalasına göre adhezyonlar daha azdı, fibrozis daha az idi. ($p<0.05$) Mitomisin ve HİPEC grubu karşılaştırılmasında HİPEC grubu daha fazla ağırlık kaybetti. ($p<0.05$) Sıcak SF ve HİPEC grubu karşılaştırılmasında HİPEC grubunda ağırlık kaybı fazlaydı. ($p<0.05$)

Sonuç: Yaptığımız çalışmada ratlarda tek doz intraperitoneal mitomisin uygulanmasının makroskobik olarak adhezyon oluşumunu ve fibrozis şiddetini azalttığını gözlemledik. HİPEC sistemi ile mitomisin kullanımının makroskobik adhezyon oluşumunu azaltmasa da fibrozis

şiddetini azaltmada etkili olduğu saptandı. Sıcak SF ile hipertermi uygulamasının makroskopik adhezyon oluşumunu ve fibrozisi azaltmada etkili olmadığı kanaatindeyiz. Bulgularımız mitomisin ile sağlanan adhezyon oluşumundaki azalmaya hiperterminin ve HIPEC kullanımının ek katkı yapmadığını gösteriyordu. İleride yapılacak çalışmalarla cerrahinin en önemli problemlerinden biri olan postoperatif adhezyon oluşumunun engellenebileceğini umuyoruz.

Anahtar kelimeler: intra abdominal adhezyonlar, HIPEC, mitomycin, rat model, sıcak kemoterapi



ABSTRACT

DOES HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY (HIPEC) REDUCE POSTOPERATIVE ADHESIONS IN RATS?

Purpose: Intra-abdominal adhesions may occur after operations. These adhesions can cause chronic pain, infertility, intestinal obstructions, repeated hospitalizations, and repeated surgeries. Studies have found that approximately 2% of patients presenting to the emergency department with abdominal pain have small bowel obstruction. 75% of these cases have previously undergone surgery and are thought to have obstruction secondary to adhesion. Studies have shown that intraperitoneal mitomycin application reduces adhesions. In recent years, the use of HIPEC (intraperitoneal hot chemotherapy) in the treatment of advanced intra-abdominal cancer has been increasing. It is predicted that the applied chemotherapeutic agent and hyperthermia will have an effect on adhesion. In our study, we aimed to investigate this effect on rats and to investigate the effect of intraperitoneal application of mitomycin alone, mitomycin with the HIPEC method, and hyperthermia alone on adhesion formation after abdominal surgery.

Materials and Methods: 29 female Sprague-Dawley rats weighing between 226 and 248 g were used in the study. After shaving a 6x6 cm area in the midline of the abdomen under aseptic conditions, it was stained with 10% povidone iodine twice, a 6 cm vertical incision was made, the layers were passed and the abdominal cavity was reached. Cecal and peritoneal abrasion was created. Group 1(n=7) control group, Group 2(n=7) group administered intraperitoneal 1 mg/kg mitomycin, Group 3(n=8) group administered 100 ml/hour physiological saline for 30 minutes with the HIPEC system, Group 4 (n=7) group administered 100 ml/hour 15 mg/kg intraperitoneal mitomycin was applied for 30 minutes with the HIPEC system. After 14 days of observation under optimal conditions, the rats were sacrificed by cervical dislocation under high dose anesthesia. The incision line and the resulting intra-abdominal adhesions were examined macroscopically and microscopically. The weights of the rats before and after the operation were compared. Knightly and Linsky's adhesion scale was used macroscopically. Microscopically, the degrees of fibrosis, inflammation and vascular proliferation were compared. Results: In the mitomycin alone group, adhesion was found to be significantly reduced according to Linsky's macroscopic adhesion scoring compared to the control group. ($p<0.05$) When the control and mitomycin groups were compared, fibrosis was less in the mitomycin group. ($p<0.05$) When the control and HIPEC group were compared, the HIPEC group lost more weight. ($p<0.05$) Again, wound infection due to chemotherapeutic toxicity was more in the HIPEC group, and there was a significant difference in terms of the amount of incision opening. ($p<0.05$) When the mitomycin and Hot SF groups were compared, adhesions were less in the mitomycin group according to Linsky's macroscopic adhesion scale, fibrosis was less. ($p<0.05$) When comparing the mitomycin and HIPEC group, the HIPEC group lost more weight. ($p<0.05$) When comparing the hot SF and HIPEC group, the weight loss was greater in the HIPEC group. ($p<0.05$)

Conclusion: In our study, we observed that a single dose of intraperitoneal mitomycin administration in rats macroscopically reduced adhesion formation and the severity of fibrosis. It was determined that the use of mitomycin with the HIPEC system was effective in reducing the severity of fibrosis, although it did not reduce macroscopic adhesion formation. We believe that hyperthermia application with warm SF is not effective in reducing

macroscopic adhesion formation and fibrosis. Our findings showed that hyperthermia and HIPEC use did not contribute to the decrease in adhesion formation achieved by mitomycin. We hope that postoperative adhesion formation, one of the most important problems of surgery, can be prevented with future studies.

Key words: intra-abdominal adhesions, HIPEC, mitomycin, rat model, hot chemotherapy

RATLARDA HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ (HIPEC) POSTOPERATİF ADHEZYONLARI AZALTIYOR MU?

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş:

İntra abdominal adhezyonlar, abdominal kavitede periton ile visseral organlar arasında veya organların kendi arasında oluşan anormal fibrotik bantlardır. ABD’de yaklaşık yılda 350.000 olgu bağırsak obstrüksiyonu ile başvurmaktadır ve bu olguların %65 ine intraabdominal bantların sebep olduğu düşünülmektedir.(1) İntraperitoneal yapışıklıklar fetal dönemde veya edinsel olarak oluşabilirler fakat edinsel oluşan adhezyonlar konjenital adhezyonlara göre daha sıktır. Konjenital yapışıklıklara örnek olarak, vitellointestinal bantlar veya lesser sac etrafında oluşan yapışıklıklar verilebilir. Edinsel adhezyonlar ise intraabdominal girişim veya inflamasyon sonucu karşımıza çıkarlar. İnflamasyona örnek olarak, akut apandisit, divertikülit, akut kolesistit, içi boş organ perforasyonları, pelvik inflamatuvar hastalıklar, peritonitler verilebilir. İntrabdominal adezyonların en sık nedeni geçirilmiş intraabdominal girişimlerdir. (2) İntraabdominal yapışıklıklar laparotomi, laparoskopi veya jinekolojik ameliyatlarda sonucunda oluşan kaçınılmaz bir durumdur. (3) Acil, elektif cerrahi veya malignite cerrahisi nedeniyle yapılan intraabdominal girişimler değişkenlik göstermekle birlikte az da olsa yapışıklıklar ile iyileşmektedir. Geçirilmiş cerrahi sonrası karın içi yapışıklıkların %93’ e kadar olduğu belirtilmektedir.(4) Cerrahi sonrasında ilk 1 yıl içinde ince bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru %1.1 olarak açıklanmıştır. (5) İntraabdominal yapışıklıklar organizmada bağırsak obstrüksiyonları, karın ağrıları, kadınlarda infertilite ile karşımıza çıkabileceği gibi; ince bağırsak mezenterinde oluşabilecek bantlar ile iskemi veya bağırsakta nekroz sonucu akut batın kliniğine varan tablolar ile de karşımıza çıkabilir.

1.2 Amaç:

İntraabdominal adhezyonlar operasyonlar sonrası oluşabilmektedir. Yapılan çalışmalarda acil servise karın ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık %2 si ince bağırsak obstrüksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu vakaların %75’inin daha önce cerrahi operasyon geçirmiş ve adhezyona sekonder obstrüksiyon olduğu düşünülmektedir. (6) Oluşan bu adhezyonlar, kronik ağrıya, infertiliteye, bağırsak obstrüksiyonları ile hastanede tekrarlayan yatışlara ve tekrar ameliyatlara neden olabilmektedirler. Takip eden cerrahi operasyonlar sonrasında da adhezyonlar tekrar edebilmekte ve bu durum hasta hayatını, konforunu tehdit eden kronik ve önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle adezyonları tedavi etmektense oluşumunu azaltmak çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda intraperitoneal mitomisin uygulamasının adezyonları azalttığı gösterilmiştir. (7–10) Son yıllarda ileri evre karın içi kanser tedavisinde HİPEC (hipertermik intraperitoneal kemoterapi) kullanımı artmaktadır. Uygulanan kemoterapik ajanın ve hiperterminin adezyon üzerine etkisi olacağını düşünmekteyiz. Biz de çalışmamızda bu etkiyi ratlar üzerinde araştırmayı, abdominal cerrahi sonrasında yalnız mitomisin, HIPEC yöntemi ile mitomisin ve yalnız hiperterminin intraperitoneal uygulamasının adhezyon oluşumuna etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Periton ve abdominal kavite anatomisi

Periton abdominal kaviteyi ve abdomen içindeki organları saran zarsı yapıdır. Peritonun yaklaşık 1.8 m² 'lık yüzey alanı mevcuttur. Peritonun iki ayrı komponenti vardır; karın duvarını örten peritona peritoneum parietale, organları örten kısmına ise peritoneum visserale denmektedir. Parietal ve visseral periton yaprakları arasında kalan alana cavitas peritonealis denir. Peritoneal kavitede mide, dalak, karaciğer, jejunum, ileum, çekum, transvers kolon, sigmoid kolon bulunur. Retroperitoneal organlar ise pankreas, böbrekler, duodenum, çıkan ve inen kolon, abdominal aorta, v. kava inferiorudur. Visseral peritonun arteriyel dolaşımı kabaca beslediği end organın arterinden sağlanmaktadır ve bu arterler mezenterik arter, çölyak arter ve viseral pelvik arterlerdir. Visseral peritonun venöz dönüşü portal vene drene olur iken , paryetal peritonun venöz dönüşü vena kava inferiora sağlanmaktadır. Kavitas peritonealisin lenfatik dolaşımının yaklaşık %80'i torasik kanal ve sağ lenfatik kanal tarafından sağlanır. (11) Abdomen üst yarısının periton innervasyonu torako-abdominal sinir, frenik sinir, ve subkostal ve lumbosakral sinirler tarafından sağlanırken alt abdomen peritonunun innervasyonu obturator sinirdir. Visseral periton innervasyonu net değildir, ancak uyarılar splanknik sinirler, çölyak plexus, mezenterik plexus tarafından alınmaktadır. Paryetal periton basınca, ağrıya, sıcaklığa ve yırtılmaya duyarlıdır.(12)

2.2 Hipertermik İntraperitoneal kemoterapi (HIPEC)

İntra abdominal organlardan kaynaklanana tümör eğer organ serozasını aşar ve peritona yayılım yapar ise bu durumuna peritonitis karsinomatoza adı verilir. Peritona yayılım gösteren kanserli hücreler periton içinde sıvılar ile hareket eder ve adezyon molekülleri ile peritona tutunurlar. Peritona ekilen kanserli hücrelerinin invazyonu ve proliferasyonu matrix-digesting enzimleri, mezotelyal ve kanser hücreleri tarafından salınan adezyon, anjiyogenezis, proliferasyon ve motilite faktörlerinin uyum içinde etkileşimi ile olmaktadır. Peritonitis karsinomatozalı(PK) olgular eğer tedavi edilmez ise 1 yıl içinde büyük çoğunluğu hayatını kaybeder. PK'lı olgularda sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) sistemik kemoterapiden daha üstündür. (13) Sitoredüktif cerrahi ve HIPEC'de kanser orijini olan organ ve gözle görülebilen makroskopik tümör odaklarının tamamı veya tama yakını eksize edilir. Cerrahi eksizyon sonrasında abdomen alt ve üst kadrantlarına birer adet olmak üzere toplam dört adet dren yerleştirilir. Drenler, HIPEC cihazına (verilecek sıvıyı ısıtan özel cihaz) bağlanır. Batın alt ve üst kadrantlara birer adet ısı probu yerleştirilerek batın içi sıcaklık işlem boyunca kontrol edilir. Kemoterapi sıvısının 42-43 santigrad derecede olması istenir. Verilen mayii yaklaşık 3 litredir. HIPEC süresi ise 60 -90 dakika civarındadır. İşlemin sonunda karnın içindeki sıvı geri alınarak işlem sonlandırılır. HIPEC'in sistemik kemoterapiye üstün olduğu durumlar; HIPEC yönteminde daha az sistemik toksisite mevcuttur ve sistemik yoldan verilen kemoterapiye göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılır. Ayrıca submezotelyal vasküler sistemle sistemik dolaşıma katılarak sistemik kemoterapi etkinliği de mevcuttur. Peritoneal kaviteden lenfatik ağ ile dolaşıma katılarak bu alandaki tümöral kitleye daha kolay ulaşmaktadır, portal sirkülasyona tümör hücrelerinin ulaşmasını engellemektedir. HIPEC yönteminde kullanılan ilaçlar mitomisin C, sisplatin, oksaliplatin, etoposid, hydroxycamptothecin, lobaplatin, docetaxel, 5-Fluorouracil gibi ilaçlardır. (14)

2.3 Mitomisin:

Mitomisin, *Streptomyces caespitosus* kültüründen sekonder metabolit olarak elde edilen alkilliyici bir antibiyotiktir. Mitomisinin çok geniş kullanım alanı mevcuttur. Örneğin meme ve prostat kanserinde sistemik, mesane kanserinde intravezikal, oftalmolojide trabekülektomide kullanılmaktadır.(10) En önemli etki mekanizması DNA'ya çapraz bağlanır. Antibakteriyal ve tümör inhibitör özelliği vardır. Yapıda bazik indol azotu taşıyan bir kinondur. Molekül, bu kinon yapısında kararlıdır. Bir taraftan alkilliyiciler gibi etki gösterirken, diğer taraftan serbest radikal oluşturur. Serbest radikal oluşumu ile sitotoksik özellik gösterir. Mitomisin, HIPEC tedavisinde kullanıldığında fibroblastik etkiyi azaltacağından intraperitoneal adhezyonları azaltmada etkili olabilir.

2.4 Adhezyon oluşum mekanizması:

Plevra, perikard ve periton yüzeyleri ortak embriolojik kökenden gelişmektedir. Tek katlı epitelden oluşan bu membransı yapıya mezotel denir. Mezotelyal hücreler, surfaktan ve glukozaminoglikan gibi kayganlaştırıcı maddeler salgırlar. Sürtünmeye ve aşınmaya koruyucu oldukları bilinmektedir bu etkileriyle adezyon oluşumunu engellerler. (15)Yapışıklıklar; peritonda oluşan yaralanma, infeksiyon veya enflamasyon sonucunda oluşmaktadır. Periton yüzeyindeki mezotelyal hücre hasarı sonrasında, stromal mast hücrelerinden kinin ve histamin gibi vazooaktif maddeler salgılanır. Damar geçirgenliği artar ve fibrince zengin eksüda materyali alanda birikir. Aslında fibrin yapımı ve yıkımı eş zamanlıdır. Eksüdadaki fibrin makromolekülleri fibronektin ile tepkimeye girer ve fibrin jel matrisini oluşturur. Bu sırada iyileşmenin olduğu alanlarda fibrin yıkımı vardır. Eğer fibrin yıkımında bir bozukluk olur ise ortamda fibrinöz kütle birikimi oluşur ve fibroblastlar bu alanda hakimiyet kurar. Kollajen üretimi olur ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi endotel uyarıcı faktörler adhezyon dokusunda vasküler gelişime katkıda bulunur. Dolayısı ile inflamasyon, yaralanma sahasında fibroblastların rol aldığı, kendi vasküler ağını oluşturan adhezyonlar ile iyileşme olur. (16) Adhezyon miktarı ve bölgesine göre organizmanın yaşam kalitesi etkilenir. İntraabdominal adhezyonları önlemede birçok yöntem denense de kesin bir çözüme henüz kavuşturulamamıştır. Adhezyonu artıran sebeplere cerrahi operasyonlarda kullanılan sütür materyalleri, eldiven pudrası, kullanılan greftler, kirli- kontamine yara, peritonda kuruma (uzun ameliyat süresi), elektrokoter hasarı, kullanılan drenler ve inflamasyonlar örnek verilebilir.(17)

2.5 Adhezyon oluşumunu azaltan yöntemler:

İntra abdominal adhezyonu azaltmak için katı veya sıvı adhezyon bariyerleri kullanılabilir. Katı bariyerlere örnek politetrafloroetilen, hyaluronat karboksimetilsellüloz, okside rejenere selüloz verilebilir. Politetrafloroetilenin (Gore-tex®) sütür ile tespitlenmesi gerekmektedir. Klinik kullanımı zordur, organizmada kalıcıdır. (18) Hyaluronat karboksimetilsellüloz (Seprafilm®) 1 günde jel haline döner ve 1 hafta boyunca bariyer görevi görür. 1 ayda vücuttan atılmaktadır, apse formasyonu oluşturabildiği ve emboli riskini artırdığı bilinmektedir. (19). Okside rejenere selüloz (İnterceed®) uygulama sonrası 8 saat içinde jelleşir, 14 günde emilmektedir ve 1 ayda vücuttan atılır. Kuru yüzeye uygulanması gerekir bu nedenle uygulanacak yüzeyin kuru olması gerekmektedir. (20) Sıvı bariyerlere örnek ise icodekstrin ve polietilen glikoldür. Cerrahi sonrası saha temizliği sonrası 1 lt icodekstrin periton içine uygulanır, solüsyon yavaş yavaş 4 günde lenfatik sistem ile emilir. Bu süre boyunca adezyon oluşumunu sıvı bariyer olarak engeller.(21) Polietilen glikol içeren 2 solüsyon hedef dokuya sıkılması sonucu hemen

jel formunda bariyer görevi gören yapı oluşur ve yaklaşık 1 hafta boyunca dokular üzerinde fonksiyonunu korur. Renal yolla itrah edilir. (22) Bariyerler dışında adhezyon oluşumunu azaltan birçok yöntem denenmiştir. Bu yöntemlerde daha çok fibroblastik aktiviteyi azaltarak veya fibrinolitik aktiviteyi artırarak kollajen sentezi üzerinden karın içi yapışıklık engellenmeye çalışılmıştır veya doku tamir mekanizmasındaki defekt düzeltilmeye çalışılmıştır. Bazı yayınlarda streptokinazın fibrinolitik etkinliği sebebiyle adhezyonları azalttığından bahsedilmektedir. (23) Mitotik aktivitenin baskılanarak fibroblast proliferasyonunun sekteye uğratılması veya yeni oluşacak endotel inhibisyonu sağlanarak da adhezyonlarda azalma olduğu bilinmektedir. Jinekolojik ve kolorektal malignitelerde bir tedavi seçeneği olan mitomisin-c' nin adhezyon azalttığı bildirilmiştir. (9) Vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) inhibisyonu mekanizması üzerinden etki ederek kolorektal kanserlerde kullanılan bevacizumab' ın da intraabdominal kullanımının adhezyonları azalttığına dair çalışmalar vardır. (24,25) Baş boyun bölgesine radyoterapi sonrasında gelişen striktürlerde veya konjenital benign striktürel bir hastalık olan Shatzki halkası gibi durumlarda endoskopik olarak Mitomisin-c uygulamasının striktürü ve fibrozisi azaltmaktadır. Bu nedenle mitomisin-c nin antifibrotik kullanımı mevcuttur. (26)

2.6 İntraabdominal adhezyonlar

Adhezyonların çoğu semptom vermemektedir. Cerrahi operasyon sonrasında oluşan adhezyonlar hayat boyu net bulgu vermeyeceği gibi intestinal motilitede azalma, pasaj süresinde yavaşlama, kronik ve non-spesifik karın ağrılarına sebep olabilir. Karın içi adezyonu olan hastalar aşağıdaki belirtileri tarifleyebilirler. (27)

- Kronik şişkinlik (aralıklı ya da sürekli)
- Kronik karın içi kramplar ve pelvik ağrı
- Barsak alışkanlıklarında değişiklik
- Mide bulantısı ve erken doyma
- Barsak obstrüksiyonu (geçici, parsiyel, tam)
- Kadının infertilitesi ve dispareni

Tüm bu bulgu ve belirtiler hastanın sosyal yaşamını etkileyerek mutsuzluk, depresyon, anksiyete, öfke bozukluklarına sebebiyet verebilir ve tanı atlanabilir. (27)

Bu subklinik durum semptomatik hale geldiğinde ise hastayı huzursuz eden ve tıbbi merkeze başvuru gerektirecek hal almaktadır. İnce bağırsak obstrüksiyonu olan hastalar karın ağrısı, bulantı, kusma, gaz-gaita çıkaramama gibi semptomlar ile hastaneye başvururlar. Bu obstrüksiyonların en sık sebebi daha önce geçirilmiş ameliyatlara bağlı adhezyon oluşumlarıdır. Yapılan çalışmalarda acil servise karın ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık %2 si ince bağırsak obstrüksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu vakaların %75'i daha önce cerrahi operasyon geçirmiş ve adhezyona sekonder obstrüksiyon olduğu düşünülmektedir. Diğer vakalar ise Crohn hastalığı, neoplazmlar, inkarsere herniler gibi durumlardır. İnce bağırsak obstrüksiyonlarında dilatasyon, bağırsak mezenterinde kompresyon veya rotasyon gibi sebeplerden dolayı beslenme bozukluğu ve strangülasyon ve gecikmiş vakalarda bağırsak nekrozu mevcuttur. İnce bağırsak obstrüksiyonlarının yaklaşık %30'unda strangülasyon, %15'inde bağırsak nekrozu bildirilmiştir ve bu oran hiç azımsanamayacak kadar yüksektir. (28)

2.6.1 Tanı:

Laboratuvar tetkikleri obstrüksiyonu saptamada yeterli değildir, bunun yanında gecikmiş vakalarda lökositoz, C- reaktif protein artışı, laktat değerlerinde yükselme, sedimantasyon hızında artış bize tablonun komplike olduğunu düşündürür. Obstrüksiyonu göstermede ayakta direkt batın grafisinde ince bağırsaklarda hava-sıvı seviyelenmeleri, bilgisayarlı tomografi (BT) de ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeye yine hava-sıvı seviyeleri, ince bağırsak kalibrasyon ve çaplarında artış tanı için bize yardımcıdır. Gecikmiş vakalarda ise postero-anterior akciğer grafisinde diyafram altında serbest hava varlığı perforasyonu düşündürmelidir. BT’de ise abdominal kavite içerisinde serbest havanın varlığı perforasyonu düşündürmelidir. Tomografi strangülasyon ve nekrozu göstermede daha değerlidir ve bize erken tanı şansı verebilir. (29)

2.6.2 Tedavi ve izlem:

Komplike olmayan adeziv ince bağırsak obstrüksiyonlu hastalar hospitalize edilerek intra-venöz sıvı tedavisi, nazo-gastrik dekompresyon ile izlem sonucunda obstrüksiyon gerileyebilmekte ve intestinal pasaj açılabilir. Fakat bu tedavi yalnızca obstrüksiyonu gidermektedir. Adhezyonların devam etmesi sebebiyle tekrar obstrüksiyon ihtimali her zaman mevcuttur. Hasta tekrarlayan obstrüksiyon ataklarına girebilir ve yineleyen hospitalizasyon, dekompresyon tedavisi ihtiyacı olabilmektedir. İntestinal obstrüksiyonlu hastaların yaklaşık %70’i bu şekilde yönetilmektedir. Akut batın, perforasyon gibi durumlar olmadığı takdirde medikal tedavi önerilmektedir. (30) Rekürrens riski mevcut olsa da ilk tedavi seçeneğinin cerrahisiz izlem oluşu, adezyonel tıkanıklık nedeniyle opere edilen hastalarda iyileşme döneminin tekrar adhezyonlarla olacağı ve yine benzer tablolara sebebiyet verebileceğini düşündürmektedir. (31,32) İzlem süresince hastalar yakından takip edilmeli, sıvı elektrolit dengesi eksikliği giderilmelidir. Akut batın, nekroz, perforasyon gibi durumların gelişebileceği unutulmamalı ve cerrahisiz izlem süresinde obstrüksiyonu giderilemeyen hastalarda laparotomi veya laparoskopi ile adhezyolizis uygulanmalıdır. 72 saati geçen izlemlerde morbidite ve mortalitenin arttığı belirtilmiştir. (33)

3.GEREÇ YÖNTEM

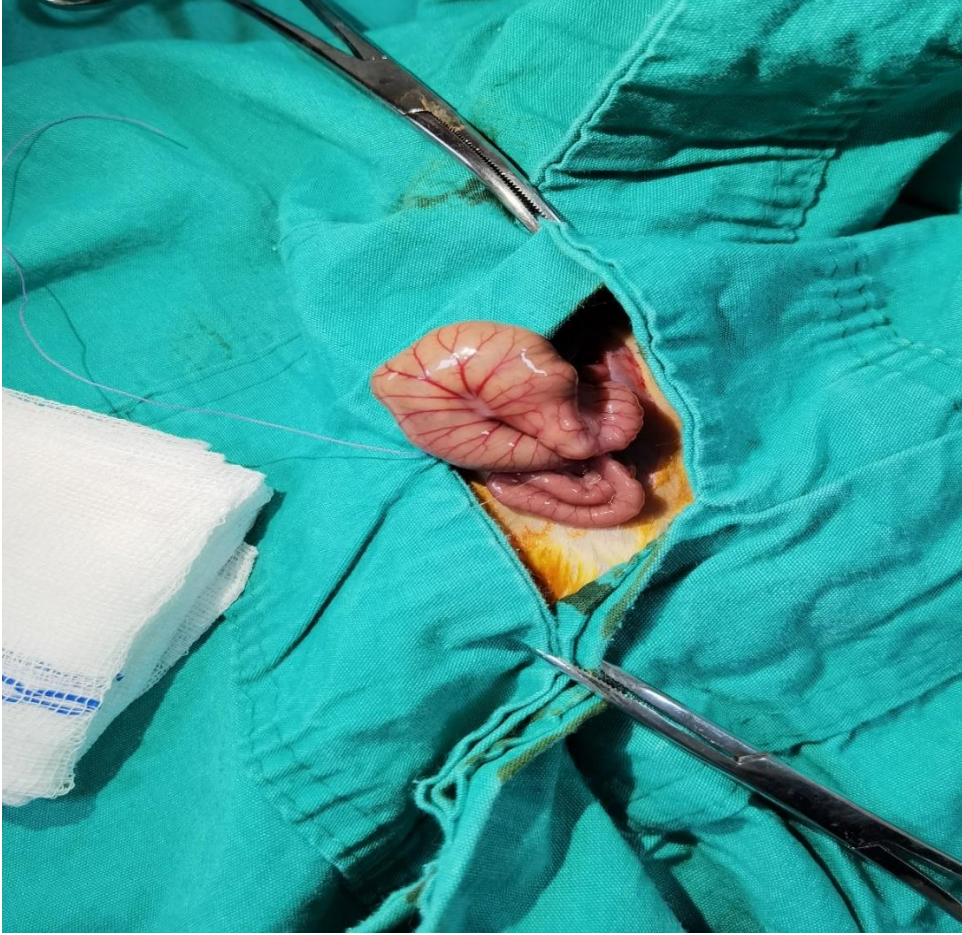
3.1 Hayvanlar :

Çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvar’ında gerçekleştirildi. Bu çalışmada, ağırlıkları 226 ila 248 g arasında olan dişi Sprague-Dawley (SD) ratları kullanıldı. Hayvanların hepsi tek tek ayrı kafeslerde barındırıldı. Beslenmede pellet yem ve ad libitum su kullanıldı. Sıcaklık ortalama 20-22 santigrat derece ve gün ışığı 08-20 arasında olacak şekilde 12 saat şeklindeydi.

3.2 Deney protokolü:

Tüm cerrahi işlemler aseptik koşullar altında tek bir cerrah tarafından gerçekleştirildi. Hayvanlar 60 mg/kg ketamin (Ketalar) ve 5 mg/kg ksilazin (Basilazine%) intraperitoneal (ip) uygulanmasının ardından anestezinin derinleşmesi için kafesine bırakıldı. 5 dakika beklendi ve derin anestezi halinden refleksler kontrol edilerek emin olundu. Rat operasyon alanına alındı, batın orta hatta 6x6 cm’ lik alanda tüyler traş edildi. Operasyon sahası %10 povidon iyot ile 2 kez boyandıktan sonra steril saha örtülmesi

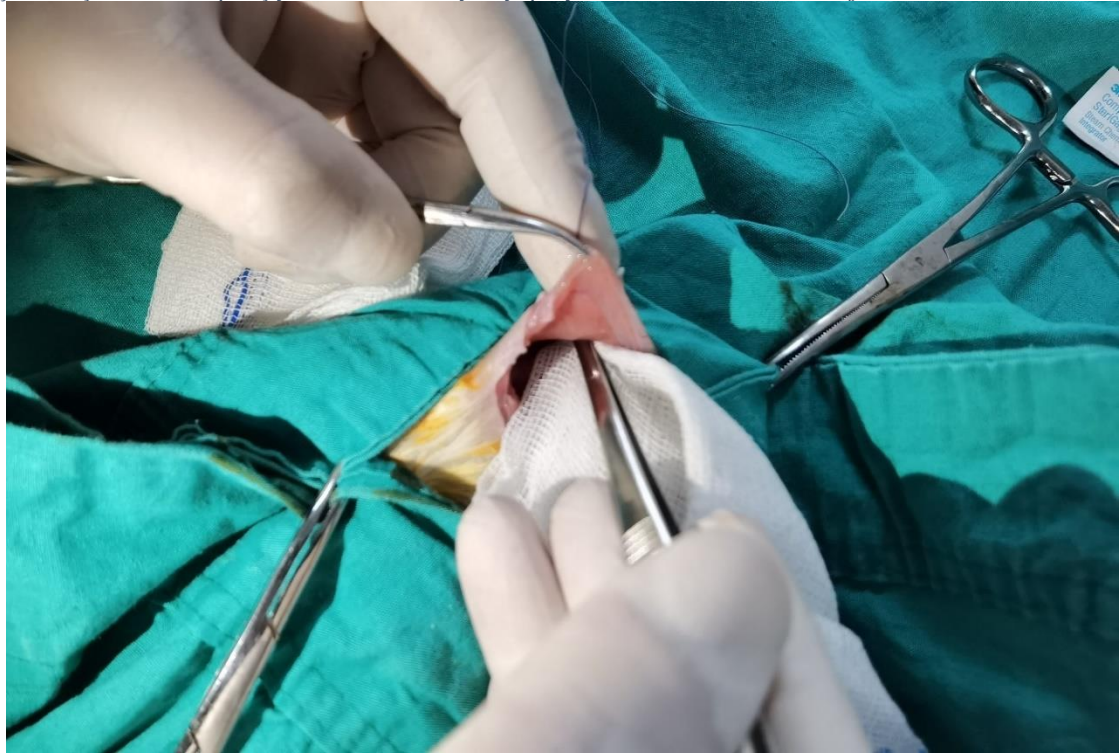
yapıldı. Operasyon alanı açık bırakıldı. 15 numara bistüri yardımı ile 6 cm' lik vertikal orta hat cilt kesisi yapıldı, kas tabakası da geçildikten sonra intraperitoneal kaviteye ulaşıldı. Çekum bulundu, batın dışına alındı, 6x6 cm lik spanç yardımı ile 1 dakika içinde 6-10 kez sürtüldü, çekumda mikrohemorajilerin gerçekleştiği görüldü. Yine aynı spanç ile batın anterior duvar peritoneal alanlara 6-10' er kez sürtülerek peritoneal ve çekal abrazyon modeli oluşturuldu. Gruplarda farklı işlemler uygulandıktan sonra musküler tabaka 3/0 Vicryl suture ile devamlı , cilt de 3/0 ipek suture ile devamlı olarak kapatıldı.



Şekil 1: Steril saha örtümü sonrası çekum batın dışına alınmış ve abrazyon öncesinde fotoğraflanmış.



Şekil 2:Çekuma bir spanç yardımı ile abrazyon yapılıyor, mikrovasküler hemorajiler mevcut.

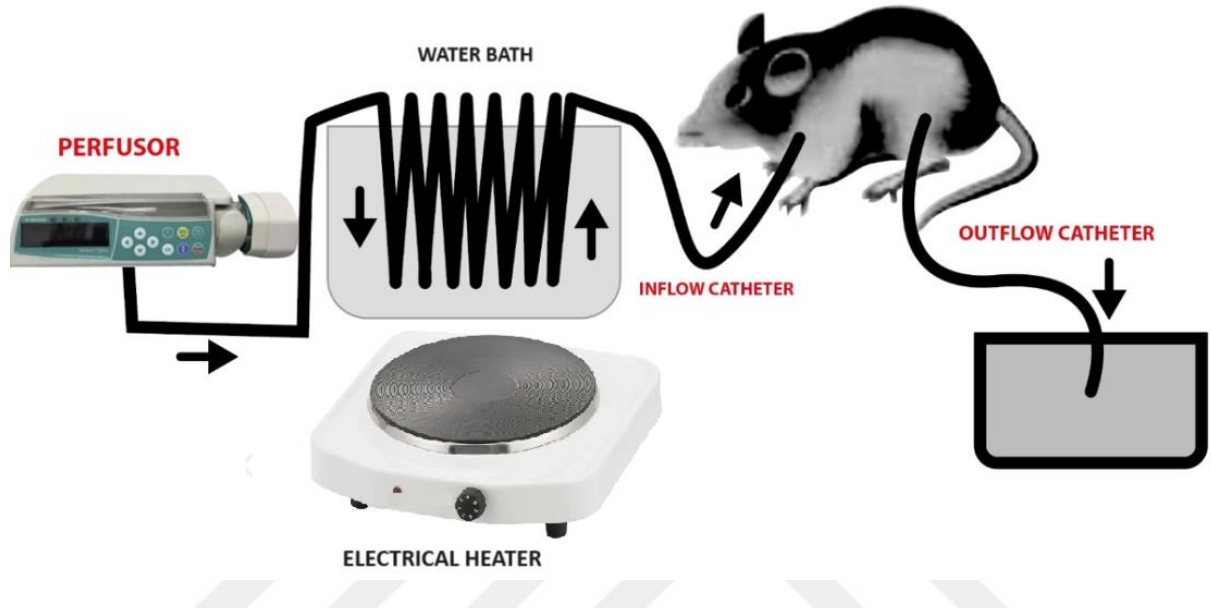


Şekil 3:Spanç ile batin ön duvarındaki peritona abrazyon uygulanıyor.

3.3 HIPEC Deney Mekanizması

Braun marka enjektörlü perfüzyon pompasına perfüze edilecek mayii konulduktan sonra , serum hortumunun 20 santimetresi sürekli 63 santigrat derecede sabit sıcaklıkta tutulan su içinden geçirilerek batın içine verilecek mayiinin 41 derecede kalması sağlandı. Transrektal yerleştirilen termometre ile de batın içi sıcaklık sürekli ölçüldü ve 40-41 derecede sabit bırakıldı. HIPEC mekanizması için Miaillhe ve arkadaşlarının over orijinli peritoneal karsinomatozal farelerde kullandıkları mekanizmayı kullandık. (34)

Şekil 4:Kullanılan HIPEC deney mekanizmasının prototipi



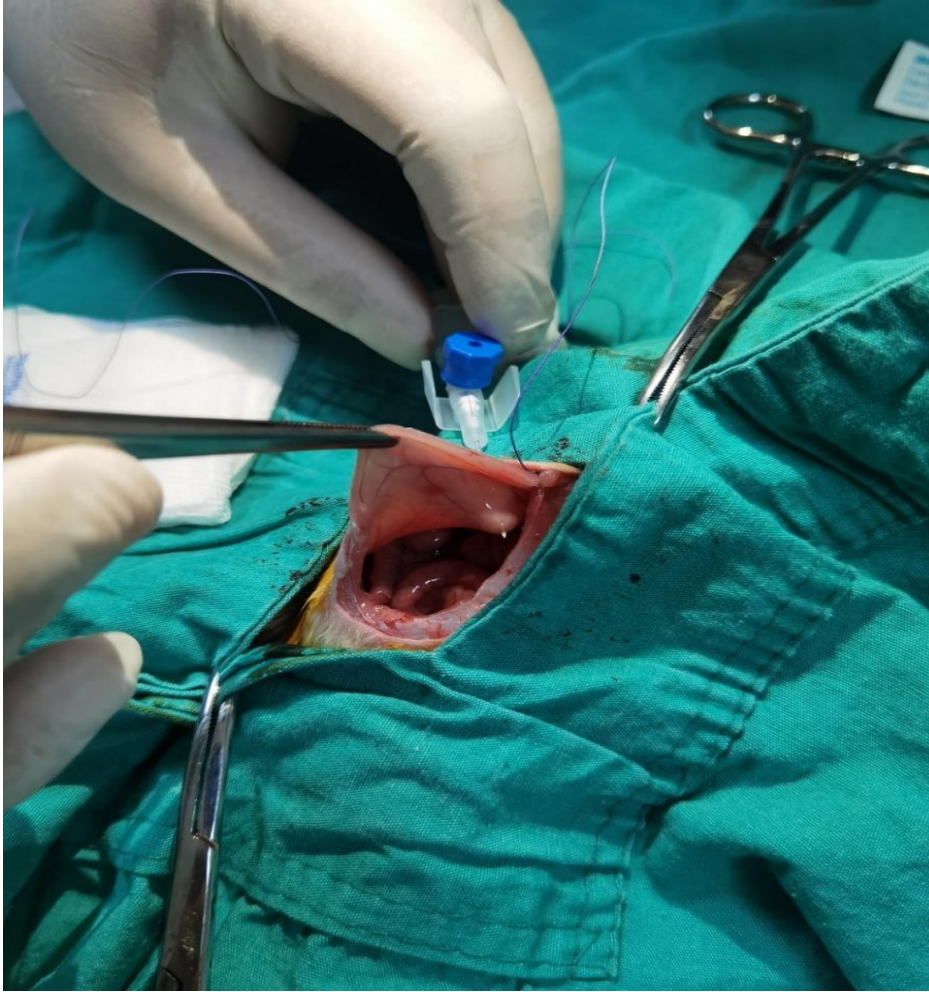
3.4 Gruplar

Tablo 1: Grupların tanımlanması

Grup numarası	Grup adı	Gruptaki rat sayısı	Yapılan işlem
1	Kontrol Grubu	7	Peritoneal + çekal abrazyon
2	Mitomisin Grubu	7	Peritoneal + çekal abrazyon+ 1 mg/kg ip mitomisin uygulaması
3	Sıcak SF Grubu	8	Peritoneal + çekal abrazyon+ 30 dk 100 ml/sa SF ile infüzyon
4	HİPEC Grubu	7	Peritoneal + çekal abrazyon+ 15 mg/kg mitomisin çözeltisi ile 100ml/sa ip infüzyon

30 rat ile çalışmaya başlandı. Sıcak SF (grup 3) ve HİPEC (grup 4) operasyon süresi uzunluğu ve olası mortalite düşünülerek 8'er rat, kontrol (grup 1) ve yalnız mitomisin(grup 2) 7'şer rat olarak planlandı. HİPEC grubunda postoperatif 1. Gün 1 adet mortalite gelişti. Bu nedenle HİPEC grubunda 7 rat çalışmaya alındı. Kontrol grubunda

(grup 1) peritoneal ve çekal abrazyon oluşturulması sonrası 0.5 cc serum fizyolojik (SF) intraperitoneal uygulandı , batın içi nazikçe karıştırılarak eşit dağılması sağlandı ve katların kapatılması sonrasında operasyon sonlandırıldı. Yalnız mitomisin grubu(grup 2), peritoneal ve çekal abrazyon oluşturulması sonrası 20 mg mitomisin (Misintu 20 mg) 40 cc SF ile dilue edilerek, 1 mg/kg mitomisin intraperitoneal uygulandı ve batın içi nazikçe karıştırılarak eşit dağılması sağlandı ve karın içinde bırakılarak karın kapatıldı. Sıcak SF grubunda (grup 3) peritoneal ve çekal abrazyon oluşturulması sonrasında sağ üst kadrandan ve sol alt kadrandan visceral organlara zarar vermeyecek şekilde Intra-Cath 2 marka 22 Gauge intravenöz (IV) kateter yerleştirildi. Batın orta hat kesisinin üst, orta ve alt kısımdan 3 adet sütür ile geçilerek askıya alındı, batın içi bir miktar genişletilmeye çalışıldı. Bu tekniğe kolezyum tekniği denmektedir. Ve open abdomen halinde de HIPEC uygulamaya imkan vermektedir. Kolay uygulanabilirliği nedeniyle biz kolezyum tekniğini tercih ettik. (35) Sağ üst kadrandan HIPEC için hazırladığımız sistemde ısıtılan SF 100 ml/saat olacak şekilde 30 dakika verildi ve sol alt kadrandaki IV kateterden dışarıya alındı. Transrektal termometre yardımı ile batın içi sıcaklık ölçüldü, 40-41 derecede olduğu teyit edildi. 30 dakika sonunda kesinin üst orta ve alt kesimdeki askı sütürleri kesildi, batın içindeki kalan mayii komprese emdirildi. Katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı.



Şekil 5:Sağ üst kadrandan IV kanül yerleştirilerek intra peritoneal infüzyon için hazırlık yapılıyor.



Şekil 6:İnsizyon üst, orta ve altından sütürlar geçilerek batın duvarı askıya alınıyor. Sağ üst kadranda HIPEC için kanül mevcut.

HİPEC grubunda (grup 4) peritoneal ve çekal abrazyon oluşturulması sonrasında sağ üst kadrandan ve sol alt kadrandan viseral organlara zarar vermeyecek şekilde Intra-Cath2 marka 22 Gauge mavi renkte intravenöz (IV) kateter yerleştirildi. Sıcak SF grubunda da kullanılan kolezyum tekniği ile, batın kesisi üst, orta ve altından 3 adet sütür geçilerek askıya alındı. 15mg/kg olacak şekilde 100 ml mitomisin(Misintu) çözeltisi hazırlandı. Sağ üst kadrandan HIPEC(hipertermik intraperitoneal kemoterapi) için hazırladığımız sistem ile ısıtılan mitomisinli çözelti 30 dakika verildi ve sol alt kadrandaki IV kateterden dışarıya alındı. Transrektal termometre yardımı ile batın içi sıcaklık ölçüldü, 40-41 derecede olduğu teyit edildi. Kesinin üst orta ve alt kesimdeki askı sütürleri kesildi, batın içindeki kalan mayii komprese emdirildi. Katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı.

3.5 Operasyon sonrası:

Ameliyat sonrası tüm hayvanlar tek tek kafeslere alındı, koma pozisyonu verilerek hava yolu açıklığı kontrol edildi. Kardiyak atımlar kontrol edildi. 4-6 saat sonrasında tüm hayvanlarda anestezi etkisinin geçtiği görüldü. Tüm kafeslere yeterli pellet yem ve ad libitum su kafeslere yerleştirildi. Su içerisine parasetamol konularak analjezi sağlandı. Her gün hayvan davranışları izlendi, insizyonlar takip edildi. Ağrı kontrolleri yapıldı.

3.6 Yapışıklıkların değerlendirilmesi:

14. günün sonunda yüksek doz genel anestezi (150 mg/kg ketamin ve 20 mg/kg ksilazin) altında servikal dislokasyon uygulanarak hayvanlar sakrifiye edildi. Batına sağ lateral duvardan girildi, sağ üst kadrana dek makas yardımı ile ilerlendi, kostalara paralel transvers insizyon ile sol üst kadrana dek kesildi. Daha önce abrazyon oluşturulan alanlar gözlemlendi. Batın içinde adhezyon oluşup oluşmadığına bakıldı. Yapışıklıkların

fotoğraflandı. Ardından yapışıklığa dahil organlar ve batin ön duvarı yapışıklık bozulmadan nazikçe eksize edildi, %10 formaldehit çözeltisi içine spanca sarılarak konuldu ve mikroskopik incelemeye alındı. Makroskopik incelemede Knightly(Tablo:1) ve Linsky'nin(Tablo:2) makroskopik adhezyon skalası kullanıldı. Örneklenen batin ön duvarı ve adhezyon oluşan alanlar mikroskopik olarak incelendi, inflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyonlar not edildi.

Tablo 2: Knightly'nin makroskopik adhezyon skalası

Grade 0	Adezyon yok
Grade 1	İnce film tabakası şeklinde, kolay ayrılabilen
Grade 2	Yoğun fakat güç uygulanarak ayrılabilen
Grade 3	Yoğun, künt diseksiyon ile ayrılamayıp makas gibi aletle keskin diseksiyon gerektiren
Grade 4	Diğer organlarla yapışık, konglomere olmuş yapışıklık

Tablo 3:Linsky'nin makroskopik adhezyon skalası

Grade 0	Adezyon yok	Adhezyon yok
Grade 1	Travmatize alanın %1-25ini kaplayan adhezyon	İnce, kolay ayrışabilen yapışıklık
Grade 2	Travmatize alanın %26-50sini kaplayan adhezyon	Yaygın olmayan, zayıf adhezyonlu, az traksiyon ile ayrışabilen
Grade 3	Travmatize alanın %51-75ini kaplayan adhezyon	Viseroparietal uzantısı olmadan, çok sayıda, yaygın viseral adhezyonlar
Grade 4	Travmatize alanın %76-100ünü kaplayan adhezyon	Çok sayıda, güçlü, mezenter, ince bağırsaklar ve omentumu da abdominal duvara yapıştırmış sıkı yapışıklıklar



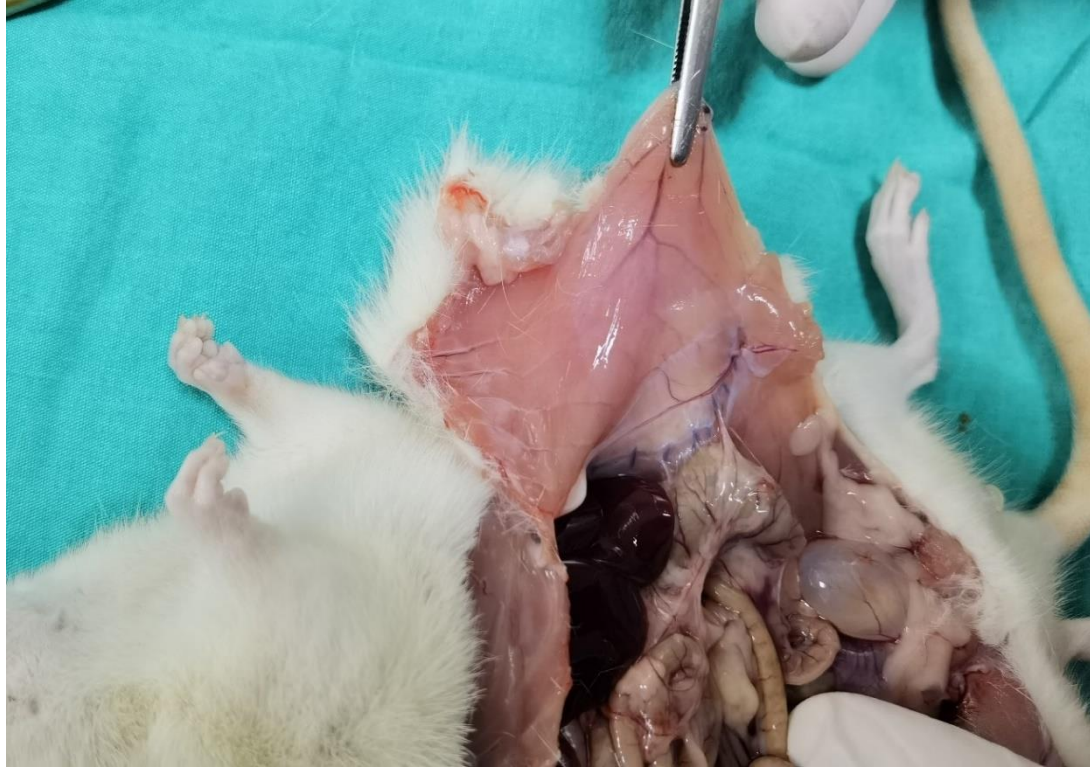
Şekil 7:Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 0 yapışıklık, (insizyona yapışma yok)



Şekil 8:Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 1 yapışıklık



Şekil 9: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 2 yapışıklık



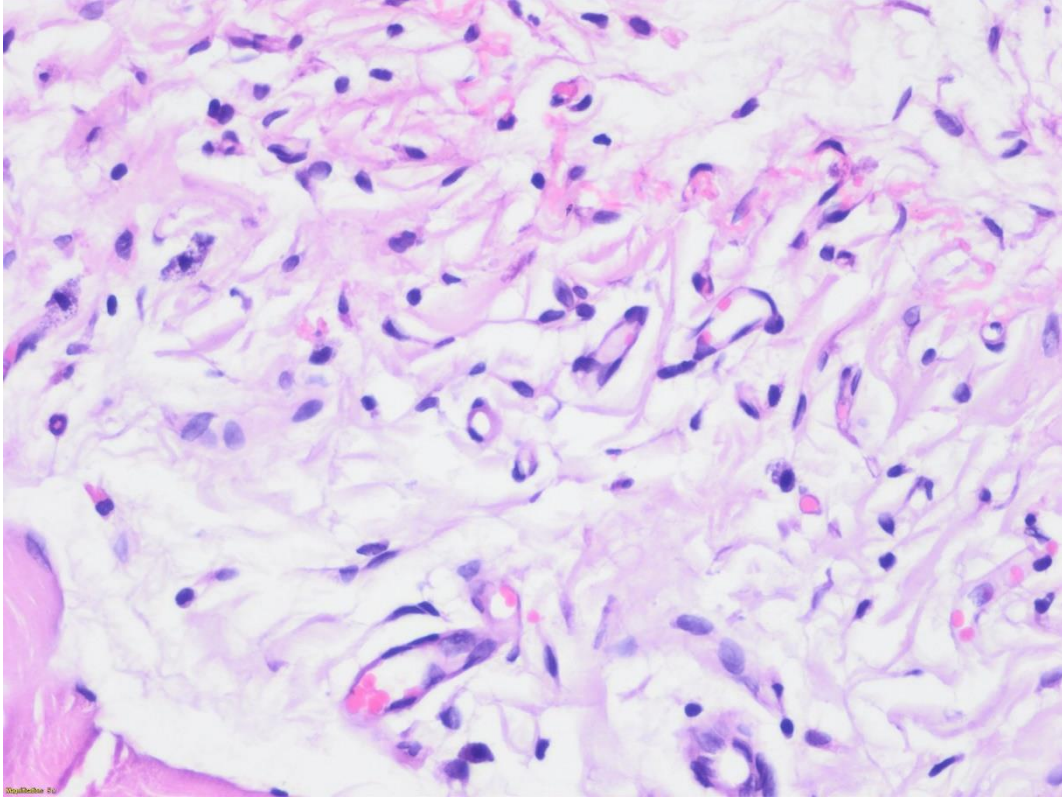
Şekil 10: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 3 yapışıklık



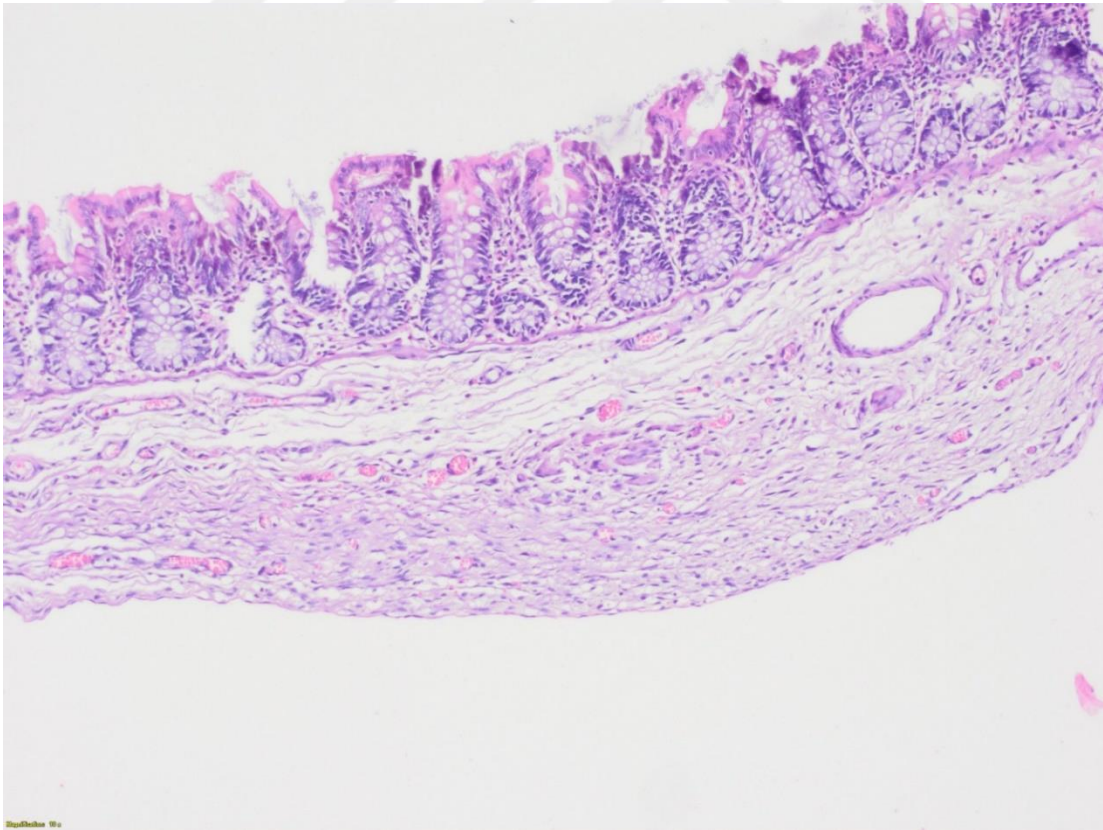
Şekil 11: Knightly adhezyon skorlamasına göre Grade 4 yapışıklık

Mikroskopik inceleme:

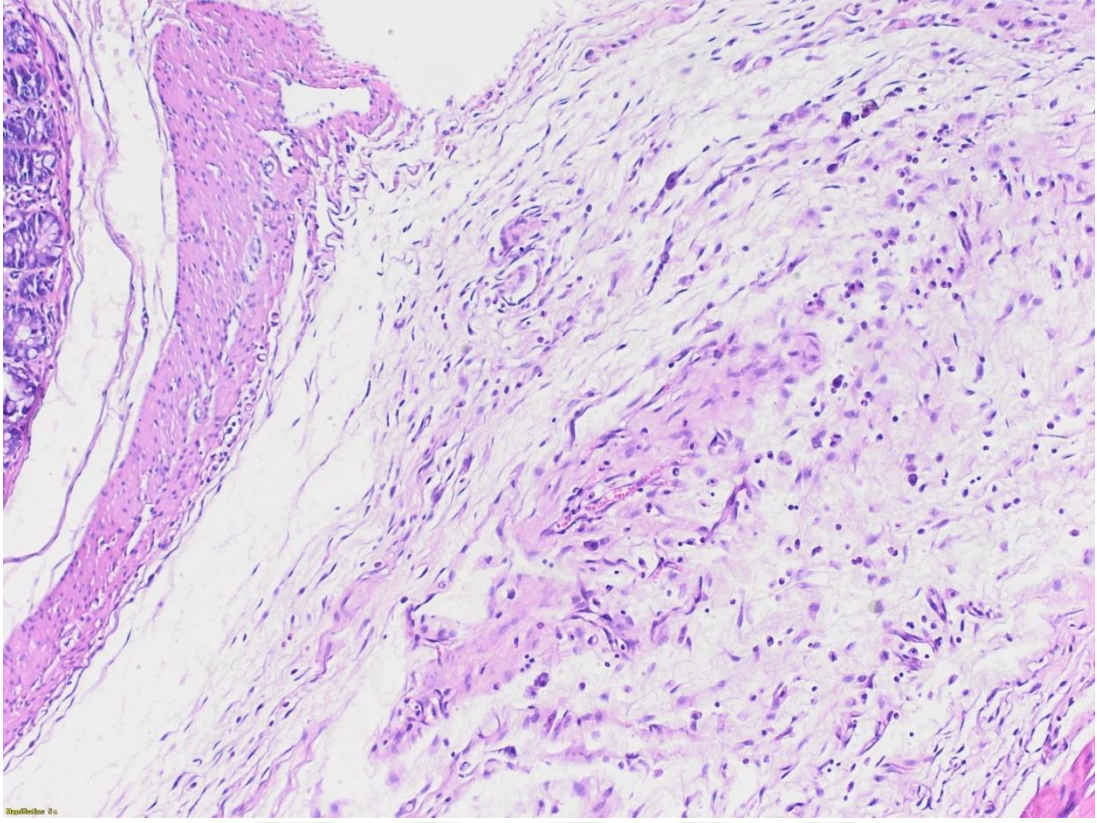
Grup grup değil rastgele numaralandırılmış formol dolu kap içerisinde gönderilen 29 adet materyalin her birinden uygun örnekler 5 kasette işleme alındı. Alınan örnekler doku takibi aşamasından sonra parafin blok haline getirildi ve her birinden 4-5 µm luk kesitler alındı ve tümü Hematoksilen&Eosin ile boyandı. Tüm preparatlar Olympus BX53 marka ışık mikroskopunda inflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon parametreleri açısından değerlendirildi. İnflamasyonun şiddeti yok, hafif (skor 1), orta (skor 2) ve şiddetli (skor 3) olarak gruplanırken; inflamasyonun hücre içeriği ise kronik yangısal hücreler ile karakterize ise skor 1, mikst tipte bir yangı ise skor 2, mikst tipte yangıya mikroabse oluşumları eşlik ediyorsa skor 3 olarak sınıflandırıldı. Fibrozis parametresi yoğunluğuna göre hafif (skor 1), orta (skor 2) ve şiddetli (skor 3) olarak klasifiye edildi. Vasküler proliferasyon için en yoğun alana bakıldı. Damar sayısı 1-2 adet ise hafif (skor 1), 3-9 adet ise orta (skor 2) ve >10 ise şiddetli (skor 3) olarak gruplandı.(36–39)



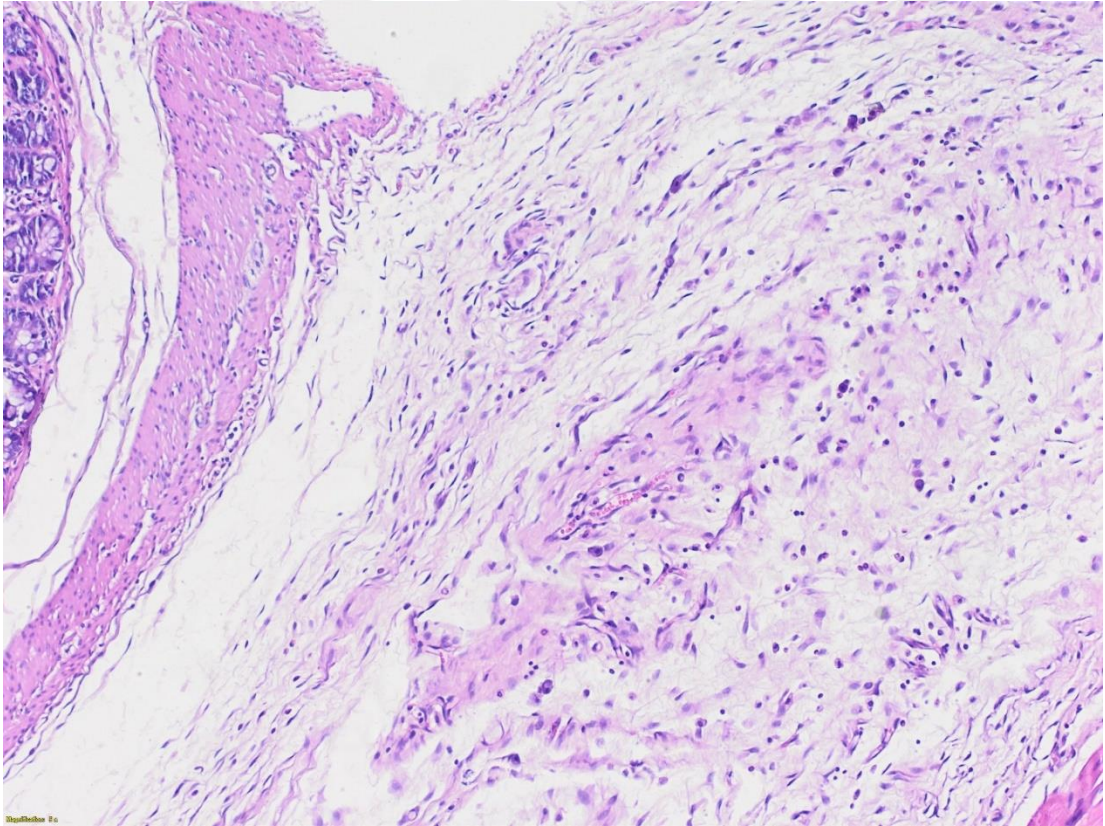
Şekil 12: Vasküler proliferasyon skor 2 örneği (en yoğun alanda damar sayısı 3-9 arası) (H&E, 40x)



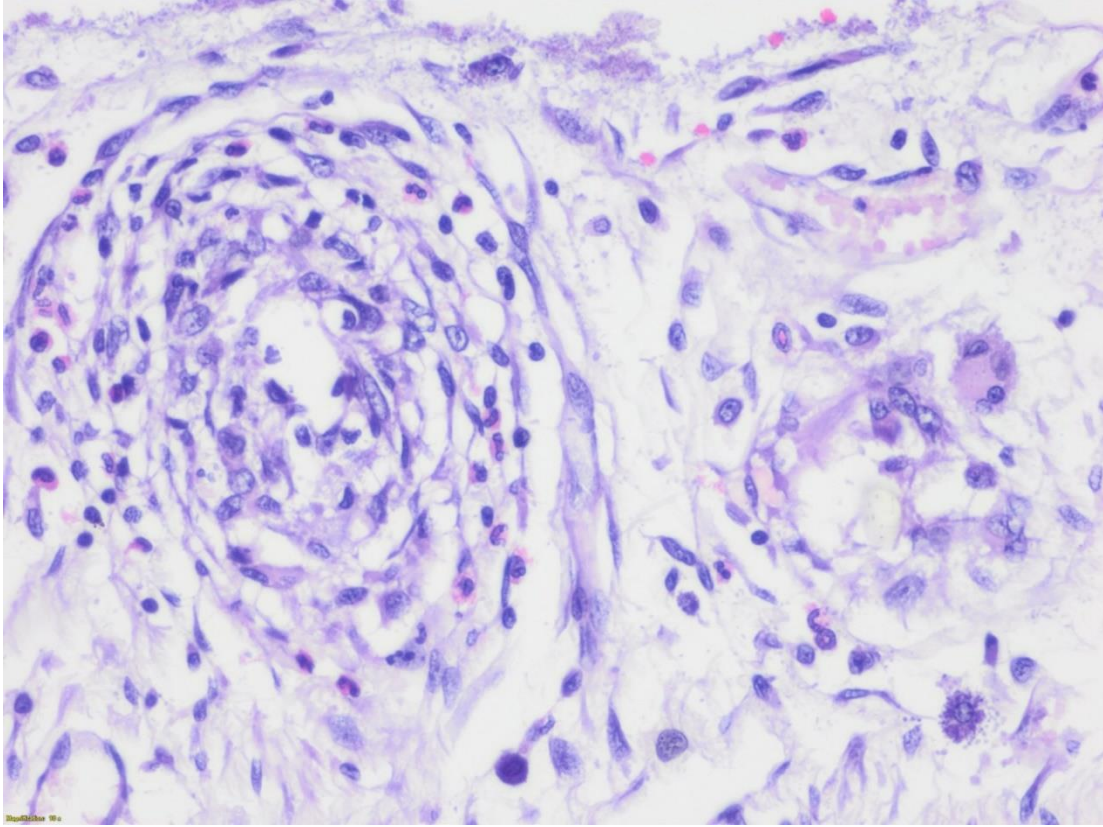
Şekil 13: İnflamasyon şiddetine göre skor 1, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&E, 10x)



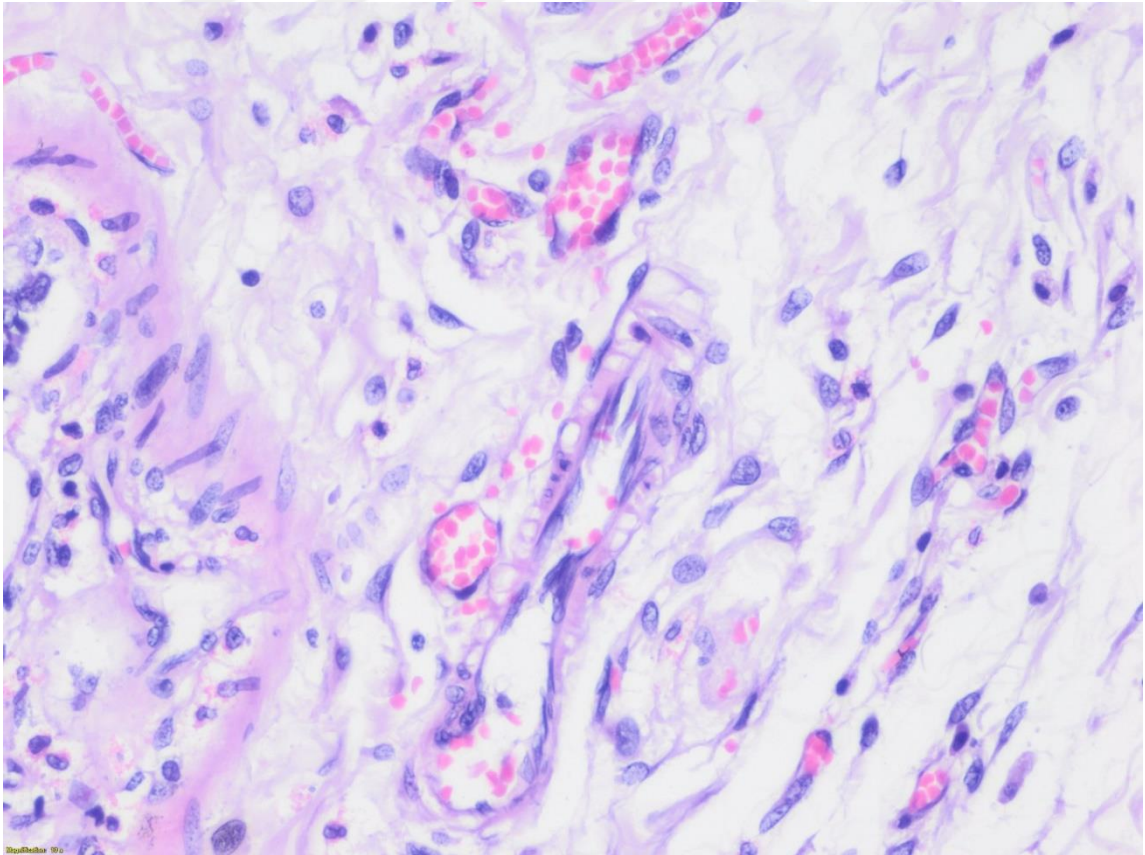
Şekil 14: Fibrozis skor 2 örneği, orta şiddette fibrozis (H&EX10)



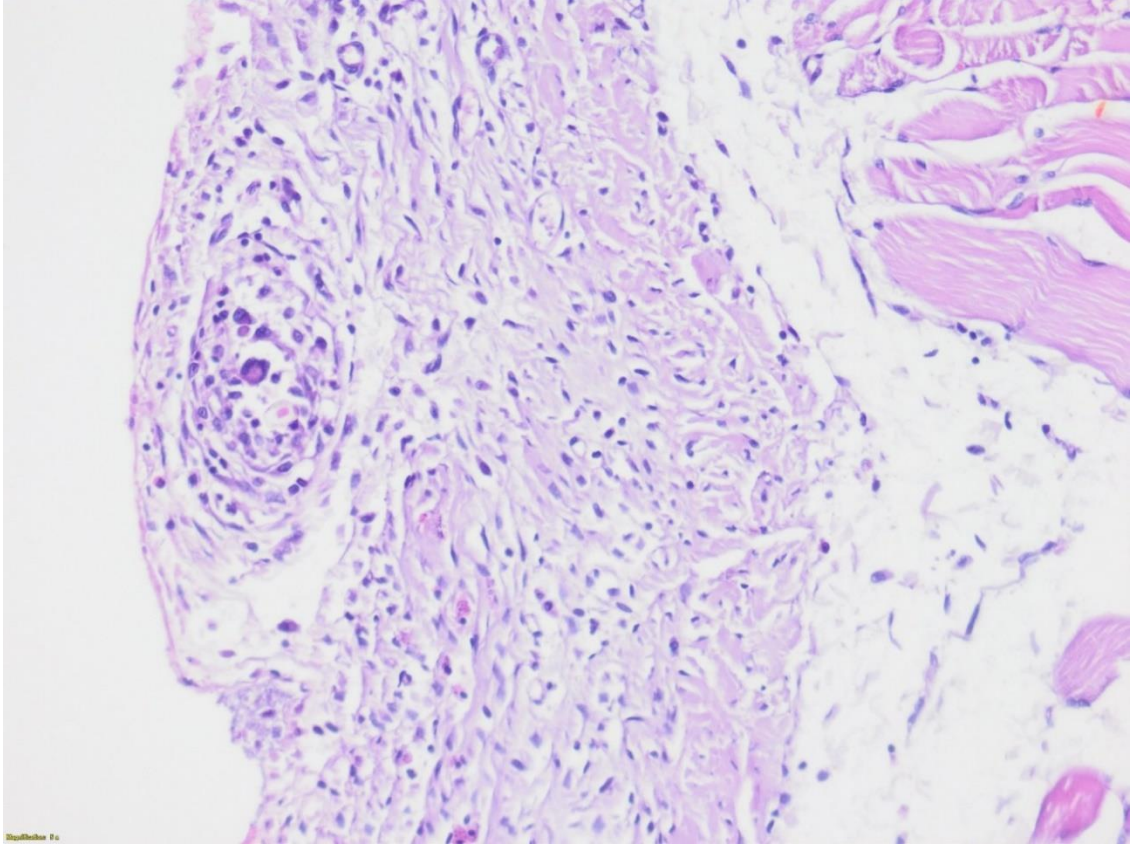
Şekil 15: Fibrozis skor 2 örneği, orta şiddette fibrozis (H&EX10)



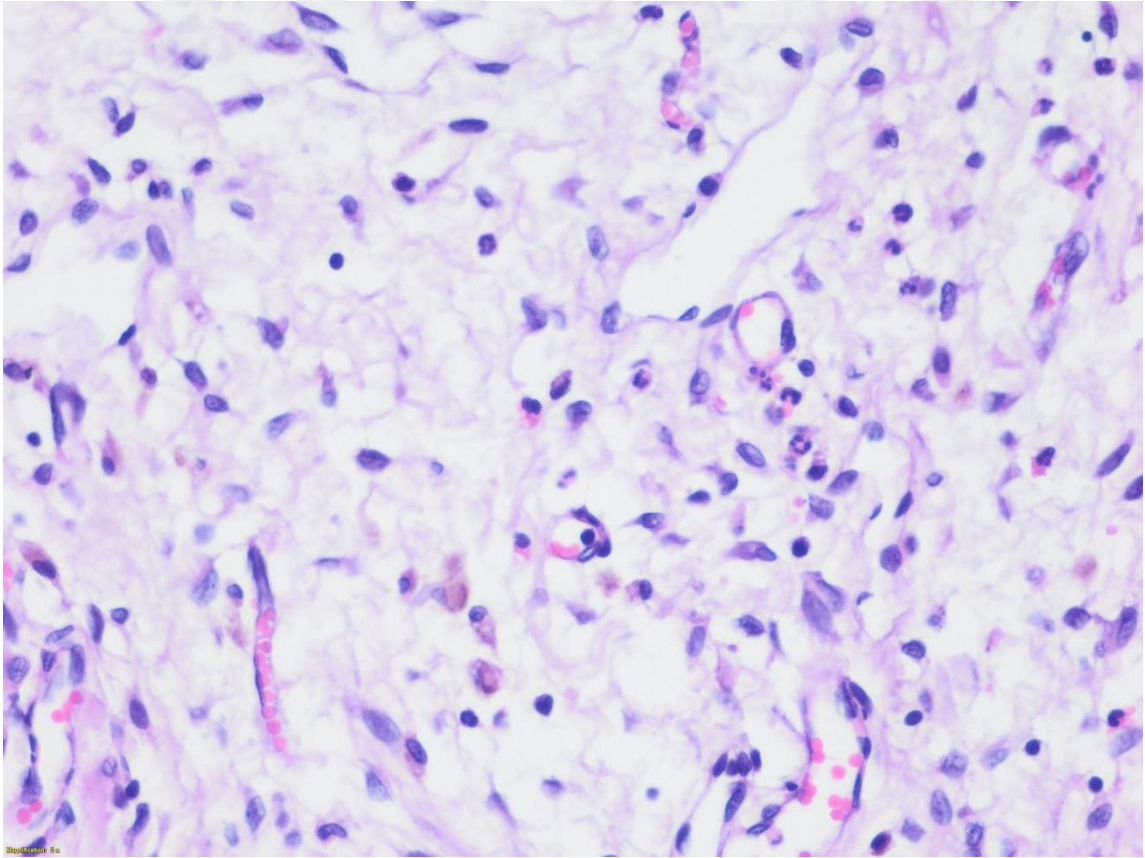
Şekil 16: İnflamasyon şiddetine göre skor 3, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)



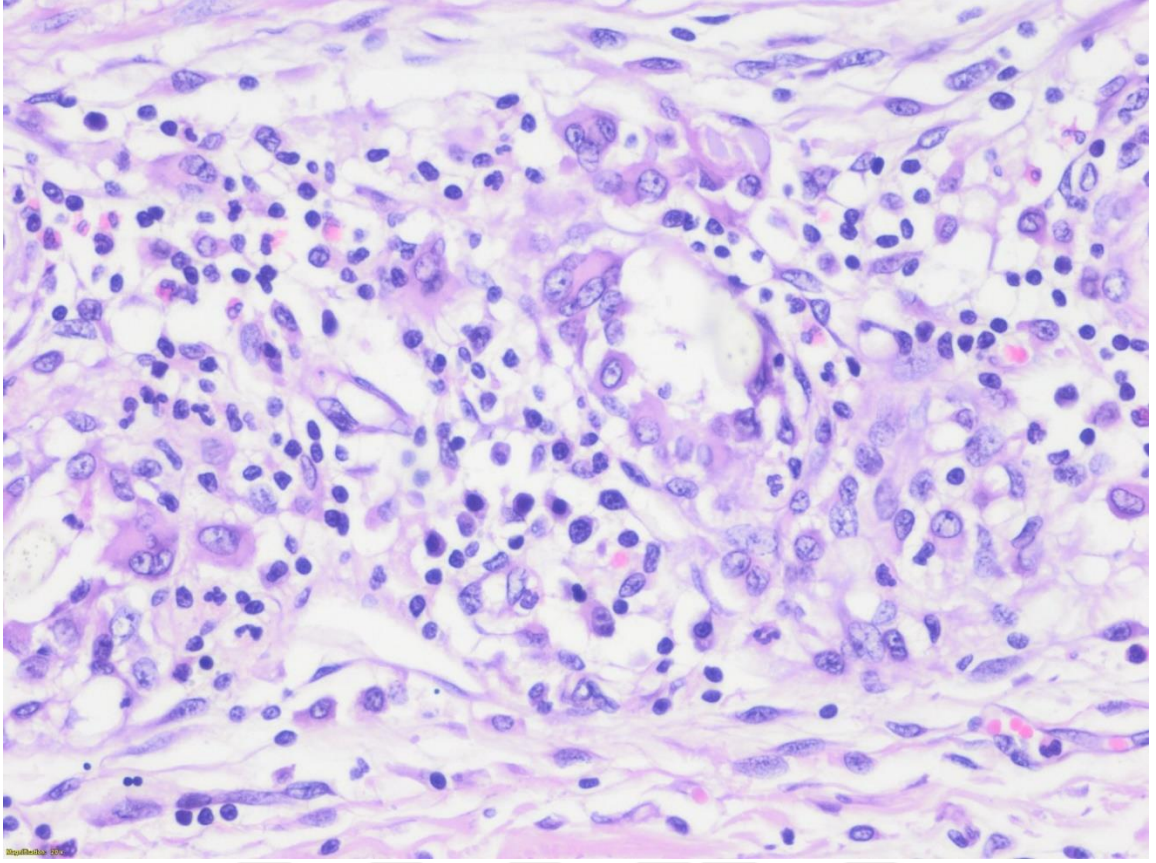
Şekil 17: İnflamasyon şiddetine göre skor 3, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)



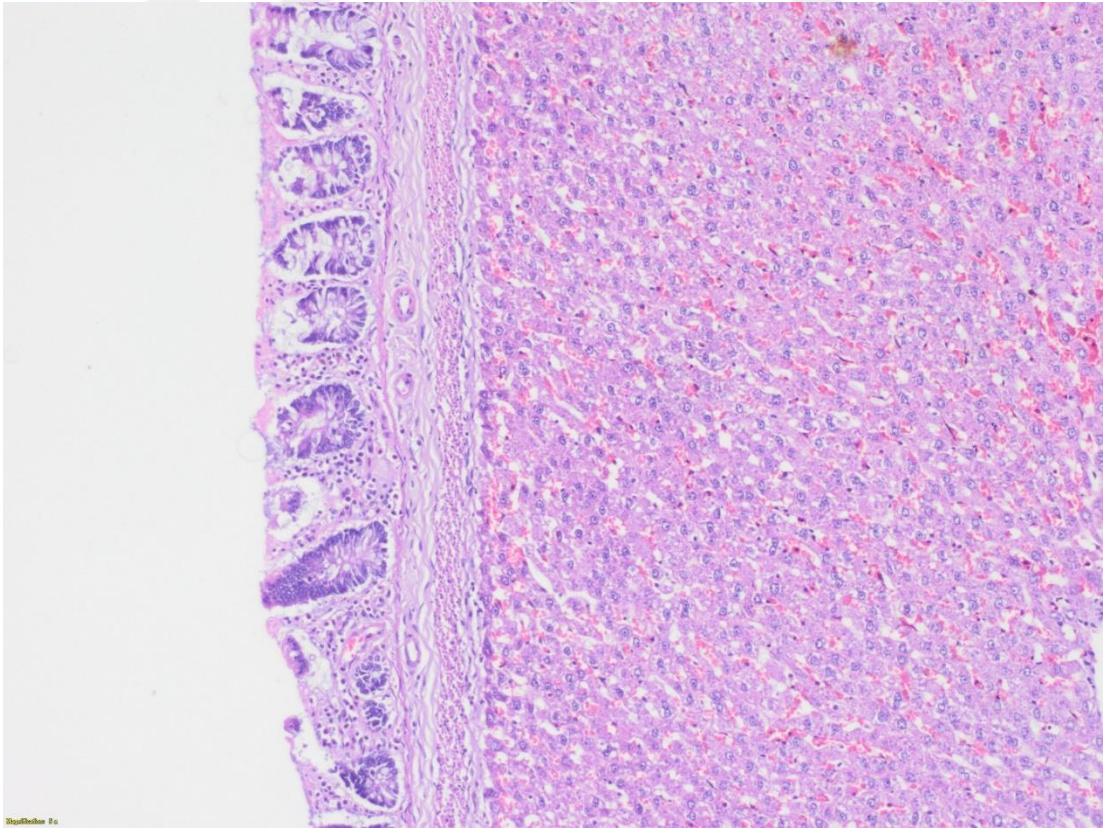
Şekil 18:Fibrozis skor 3 örneği, şiddetli fibrozis (H&EX20)



Şekil 19:İnflamasyon şiddetine göre skor 2, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)



Şekil 20: İnflamasyon şiddetine göre skor 3, inflamasyon hücre içeriğine göre skor 2 örneği (H&EX40)



Şekil 21: Karaciğer dokusuna yapışık izlenen barsak duvarı (H&Ex10)

3.7 İstatistiksel Analiz:

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan, en küçük değer, en büyük değer ve persentil değerler olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Sayısal değişkenler için iki kategorili değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklerde t testi ya da Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için üç grup karşılaştırmaları verilerin normal, grup varyanslarının homojen olması durumunda tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Duncan testi kullanıldı. Verilerin normal fakat grup varyanslarının homojen olmaması durumunda üç grup karşılaştırmalarında Brown-Forsythe testi, fark bulunması durumunda ise Games-Howell çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Verilerin normal olmaması halinde Kruskal-Wallis Analizi, analiz sonucu fark bulunması durumunda Dunn-Bonferroni testi kullanılacaktır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar Ki-kare testinin exact yöntemi ve Bonferroni düzeltmeli oran testi ile yapıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ değerine sahip faktörler regresyon modellerine dahil edildi. İntraperitoneal mitomisin kullanımının intra abdominal adhezyonlar üzerine etkisi sayısal değişkenler için doğrusal regresyon analizleri, kategorik değişkenler için lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. Doğrusal regresyon analizinde kategorik değişkenler modele kukla (dummy) değişken olarak alındı. Doğrusal regresyon analizlerinde kurulan modellerin varsayımları yerine getirip getirmediği artıkların normalliği (normality of residuals) için Q-Q plot, otokorelasyon için (autocorrelation) Durbin-Watson istatistiği, çoklu doğrusallık (collinearity) için tolerance ve Variance inflation factor (VIF) istatistikleri ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplamda 30 adet ağırlıkları 226 ila 248 gr arasında olan dişi Sprague-Dawley (SD) ratları ile çalışmaya başlandı. Uzun operasyon süresi ve yüksek doz mitomisin toksisitesi nedeniyle oluşabilecek mortalite sebebi ile HİPEC ve Sıcak SF grubu 8'er rat olarak planlandı. HİPEC grubundan 1 adet rat post operatif 2. günde ex oldu. Bu nedenle çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu(n=7), Mitomisin grubu(n=7), Sıcak SF grubu(n=8), HİPEC grubu(n=7) olmak üzere toplam 29 rat çalışmaya dahil edildi. Her hayvanın giriş ağırlığı, operasyon günü ağırlığı, insizyonda açılma var ise milimetre(mm) cinsinden açılma miktarı, ağırlık kaybı, intraperitoneal adhezyonların makroskobik ve mikroskobik derecelendirilmesi not edildi.

Kontrol grubundan 1 adet olguda sağ flank bölgede 1 cm lik ciltte yüzeysel enfeksiyon saptandı.

Kontrol grubundan 1 adet olgunun sağ orbita içi enfeksiyon saptandı.

HİPEC grubunda 7 ratın hepsinde dehidratasyon, ishal, oral alımda azalma ve buna bağlı kilo kaybı gözlemledik.

Grup 1= Kontrol grubu 7 rat,

Grup 2= Mitomisin grubu 7 rat

Grup 3= Sıcak SF grubu 8 rat

Grup 4= HİPEC grubu 7 rat

Ratlar 14. Gün yüksek doz anestezi altında, servikal diskolasyon uygulanarak sakrifiye edildi. Ratların operasyon öncesinde ağırlıkları 228 ile 248 gr aralığındaydı.(ort.=238, std $\pm$ 5,23). Operasyon sonrası 14. Günde ratların ağırlıkları 167 ile 267 gr aralığındaydı. (ort.=219, std $\pm$ 23,33). Kilo kaybı 0 ile 66 gr aralığında oldu ve ortalama 20,7 gr kaybedildi.

Tablo 4: Ratların başlangıç ve operasyon günü ağırlık ölçümü ve kilo kaybı verileri

	Rat sayısı	Minimum(gr)	Maximum(gr)	Ortalama(gr)	Standart sapma(gr)
Başlangıç ağırlığı(gr)	29	226	248	238,17	$\pm$ 5,23
Sonuç ağırlığı(gr)	29	167	267	219,48	$\pm$ 23,33
Ağırlık kaybı(gr)	29	0	66	20,76	$\pm$ 18,25

Tablo 5: Gruplara göre ratların başlangıç ve operasyon sonrası ağırlıkları ve ortalama ağırlık kayıpları

Grup no	Giriş ağırlık ortalaması(g) - Standart sapma	Operasyon sonrası ağırlık ortalaması(g)- Standart sapma	Ortalama ağırlık kaybı(g)- standart sapma
1	241,71 $\pm$ 3,49	239,71 $\pm$ 10,17	4,86 $\pm$ 5,66
2	240,71 $\pm$ 6,13	221,57 $\pm$ 22,63	20 $\pm$ 14,75
3	236 $\pm$ 3,54	226,63 $\pm$ 7,44	13,63 $\pm$ 7,36
4	234,57 $\pm$ 4,46	189 $\pm$ 15,02	45,57 $\pm$ 12,62

Tüm gruplar arasında mikroskopik incelemede fibrozis dereceleri açısından anlamlı fark saptadık. Mitomisin grubunda diğer tüm gruplara göre fibrozis daha az idi. (p=0.036)

4.1 Gruplar

4.1.1 Gruplardaki bulgular

1.Grup Kontrol Grubu:

Bu grupta çalışmaya dahil edilen 7 rat bulunmaktadır. Bu gruptaki tüm ratlarda ince film tabakası şeklinde olsa bile adhezyon izlendi. Makroskopik Knightly adhezyon sınıflamasına göre 1 ratta (%14.3) Grade 1 yapışıklık mevcut idi. 5 ratta (%71.4) Grade 2 yapışıklık mevcuttu. 1 ratta (%14,3) Grade 4 yapışıklık var idi.

Makroskopik Linsky'nin adhezyon skalasına göre 1 ratta(%14,3) Grade 1 yapışıklık mevcuttu. 4 ratta (57,1) Grade 2 yapışıklık mevcuttu. 1 ratta (%14,3) Grade 3 yapışıklık mevcuttu. 1 ratta(%14,3) Grade 4 yapışıklık mevcuttu.

Mikroskopik incelemede inflamasyon şiddetlerine göre, 1 ratta (%14,3) hafif, 3 ratta (%42.9) orta, 3 ratta (%42.9) ise şiddetli inflamasyon varlığı dikkati çekti.

Mikroskopik incelemede ratların tamamında(%100) makrofaj, lenfosit, plazma, eozinofil, nötrofil hücreleri görüldü.

Mikroskopik fibrozis derecelendirmesinde 1 ratta (%14,3) fibrozis izlenmedi. 1 ratta (%14,3) hafif ve 5 ratta (%71,4) şiddetli fibrozis izlendi.

Vasküler proliferasyon 5 ratta (%71,4) orta ve 2 ratta (28.6) şiddetli olarak değerlendirildi. 40x büyütmede görülen vasküler yapı sayısı 2- 12 aralığında idi.(ort. 7,57 std. 3,40)

Sonuç ağırlıkları 224 ile 254 gr aralığında idi.(ort. 239,71 std 10,17)

Bu grupta operasyon sonrası 14. Günde hiçbir hayvanın insizyonunda açıklık oluşmadı, yara yeri enfeksiyonu olmadı.
Ratlar ortalama 20,76 gr kaybetti.

2.Grup :Mitomisin Grubu

Bu grupta çalışmaya dahil edilen 7 rat bulunmaktadır. Bu gruptaki ratlarda yapışıklık ve yan etkiler diğer gruplara göre en az idi. Makroskopik Knightly adhezyon sınıflamasına göre 4 ratta (%57,1) hiç yapışıklık izlenmedi. 3 ratta (%42,9) Grade 3 yapışıklık mevcuttu. Makroskopik Linsky'nin adhezyon skalasına göre 4 ratta (%57,1) hiç yapışıklık izlenmedi . 3 ratta(%42,9) Grade 1 aralığında yapışıklık mevcuttu. Mikroskopik incelemede inflamasyon şiddetlerine göre, 1 ratta (%14,3) inflamasyon yoktu. 3 ratta (%42,9) hafif, 2 ratta (%28,6) orta, 1 ratta (%14,3) ise şiddetli inflamasyon varlığı dikkati çekti. Mikroskopik incelemede 1 preparatta inflamatuvar hücre görülmedi, 1 preparatta (14,3) makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri görüldü, 5 preparatta (%71,4) makrofaj, lenfosit, plazma, eozinofil, nötrofil hücreleri görüldü.

Mikroskopik fibrozis derecelendirmesinde 5 preparatta (%71,4) fibrozis izlenmedi. 2 preparatta (%28,6) hafif şiddette fibrozis izlendi.

Vasküler proliferasyon 2 ratta (%28,6) izlenmedi ve 5 ratta (%71,4) orta derecede olarak değerlendirildi.

40x büyütmede görülen vasküler yapı sayısı 0 -7 aralığında idi.(ort:3,57 std:2,69)

Sonuç ağırlıkları 195 ile 267 gr aralığında idi. (ort.221,57 std 22,63)

Bu grupta operasyon sonrası 14. Günde 2 adet hayvanın insizyonunda yüzeysel yara yeri enfeksiyonu oluştu ve sırasıyla 10 mm ve 20 mm boyutunda ciltte açılma gerçekleşti.

Ratlar 0 ile 39 gr aralığında ağırlığını kaybetti.(ort:20 gr std:14,75 gr)

3.Grup Sıcak SF Grubu

Bu grupta çalışmaya dahil edilen 8 rat bulunmaktadır.

Makroskopik Knightly adhezyon sınıflamasına göre 4 ratta (%50) Grade 2 yapışıklık mevcut idi. 4 ratta (%50) Grade 3 yapışıklık mevcuttu.

Makroskopik Linsky'nin adhezyon skalasına göre 2 ratta(%25) Grade 1 yapışıklık mevcuttu.

5ratta (62,5) Grade 2 yapışıklık mevcuttu. 1 ratta(%12,5) Grade 4 yapışıklık mevcuttu.

Mikroskopik incelemede inflamasyon şiddetlerine göre, 3 ratta (%37,5) hafif, 3 ratta (%37,5) orta, 2 ratta (%25) ise şiddetli inflamasyon varlığı dikkati çekti.

Mikroskopik incelemede 3 ratın(%37,5) preparatlarında makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri izlenirken 5 ratın(%62,5) preparatlarında makrofaj, lenfosit, plazma, eozinofil, nötrofil hücreleri görüldü.

Mikroskopik fibrozis derecelendirmesinde 2 ratta (%25) fibrozis izlenmedi. 4 ratta (%50) orta ve 2 ratta (%25) şiddetli fibrozis izlendi.

Vasküler proliferasyon 1 ratta(%12,5) izlenmedi, 1 ratta(%12,5) hafif, 4 ratta (%50) orta ve 2 ratta (25) şiddetli olarak değerlendirildi.

40x büyütmede görülen vasküler yapı sayısı 0-10 aralığında idi.(ort. 5,75 std. 3,73)

Sonuç ağırlıkları 214 ile 238 gr aralığında idi.(ort. 226,63 std 10,17)

Bu grupta operasyon sonrası 14. Günde 1 hayvanın insizyonunda yüzeysel cilt enfeksiyonu oluştu ve 15 mm cilt ayrışması kaydedildi.

Ratlar 4-26 gr aralığında ağırlığını kaybetti.(ort. 13,63, std. 7,36)

4.Grup: HIPEC(hipertermik intra peritoneal kemoterapi) Grubu

Bu grupta çalışmaya dahil edilen 7 rat bulunmaktadır. Bu gruptaki ratlarda dehidratasyon, ishal, oral alım azlığı ve kilo kaybı gözlemledik.

Makroskopik Knightly adhezyon sınıflamasına göre 1 ratta (%14,3) yapışıklık yoktu. 1 ratta (%14,3) Grade 1 yapışıklık mevcut idi. 3 ratta (%42,9) Grade 2 yapışıklık mevcut idi. 2 ratta (%28,6) Grade 3 yapışıklık mevcuttu.

Makroskopik Linsky'nin adhezyon skalasına göre 1 ratta(%14,3) yapışıklık yoktu. 4 ratta (%57,1) Grade 1 yapışıklık mevcuttu. 2 ratta (%28,6) Grade 2 yapışıklık mevcuttu.

Mikroskopik incelemede inflamasyon şiddetlerine göre, 2 ratta (%28,6) hafif, 5 ratta (%71,4) orta şiddette inflamasyon varlığı dikkati çekti.

Mikroskopik incelemede 2 ratta (%28,6) makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri izlenirken 5 ratta (%71,4) makrofaj, lenfosit, plazma, eozinofil, nötrofil hücreleri görüldü.

Mikroskopik fibrozis derecelendirmesinde 5 ratta (%71,4) fibrozis izlenmedi. 1ratta (%14,3) hafif ve 1 ratta (%14,3) şiddetli fibrozis izlendi.

Vasküler proliferasyon ratların hepsinde (%100) orta şiddette olarak değerlendirildi.

40x büyütmede görülen vasküler yapı sayısı 4-9 aralığında idi.(ort. 7,14 std. 1,57)

Sonuç ağırlıkları 167 ile 206 gr aralığında idi.(ort. 189 std 15,02)

Bu grupta operasyon sonrası 14. Günde 3 hayvanda yüzeysel yara yeri enfeksiyonu saptandı, musküler tabaka salim idi. Cilt insizyonundaki açılmalar sırasıyla 30 mm, 30 mm ve 40 mm idi. (cilt ayrışması ort. 14,27, std 18,12)

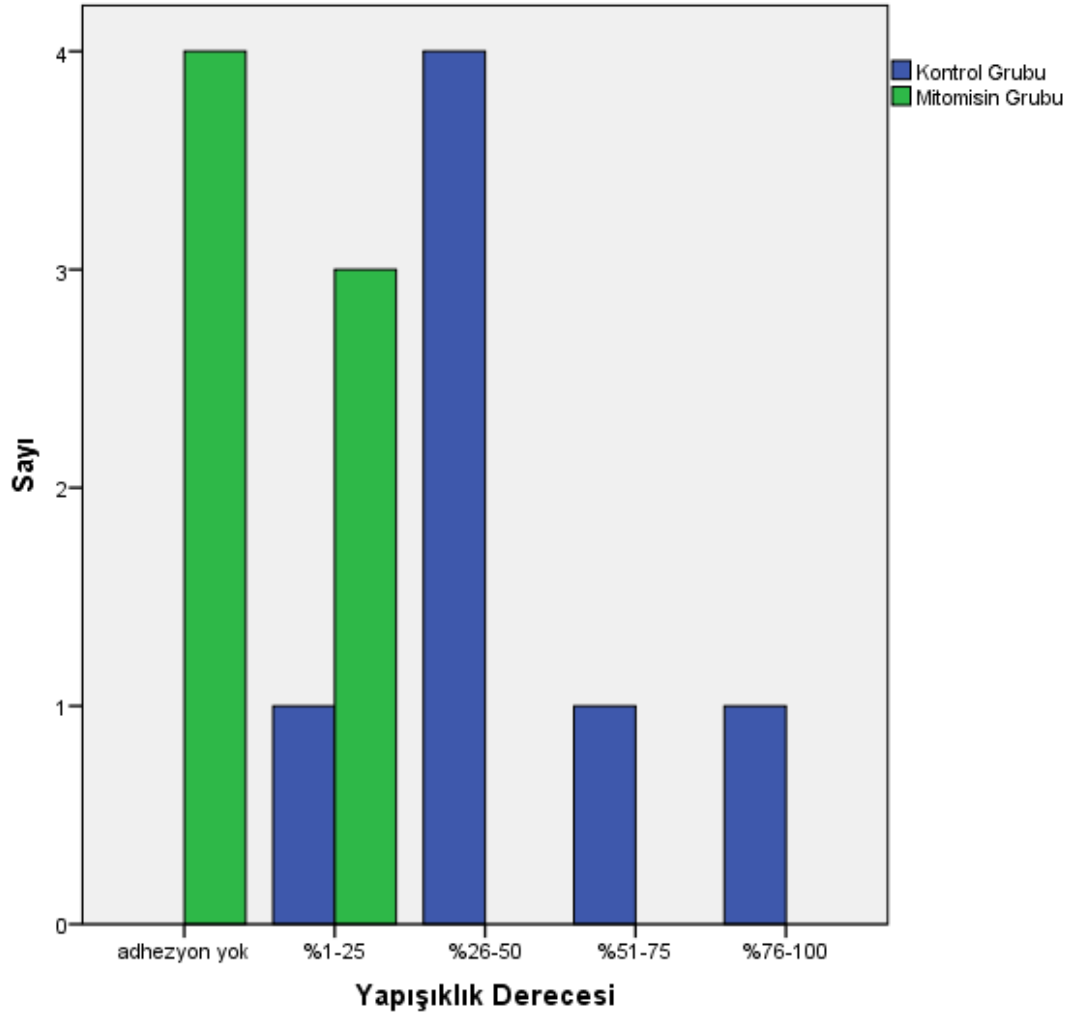
Ratlar 30-66 gr aralığında ağırlığını kaybetti. (ort. 45,57 std. 12,62)

4.1.2 Grupların Karşılaştırılması:

Gruplar kendi aralarında ikişerli olarak karşılaştırıldı, nominal değerler için ki kare testi, sayısal değerlerin karşılaştırılması için ise Mann-Whitney u testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

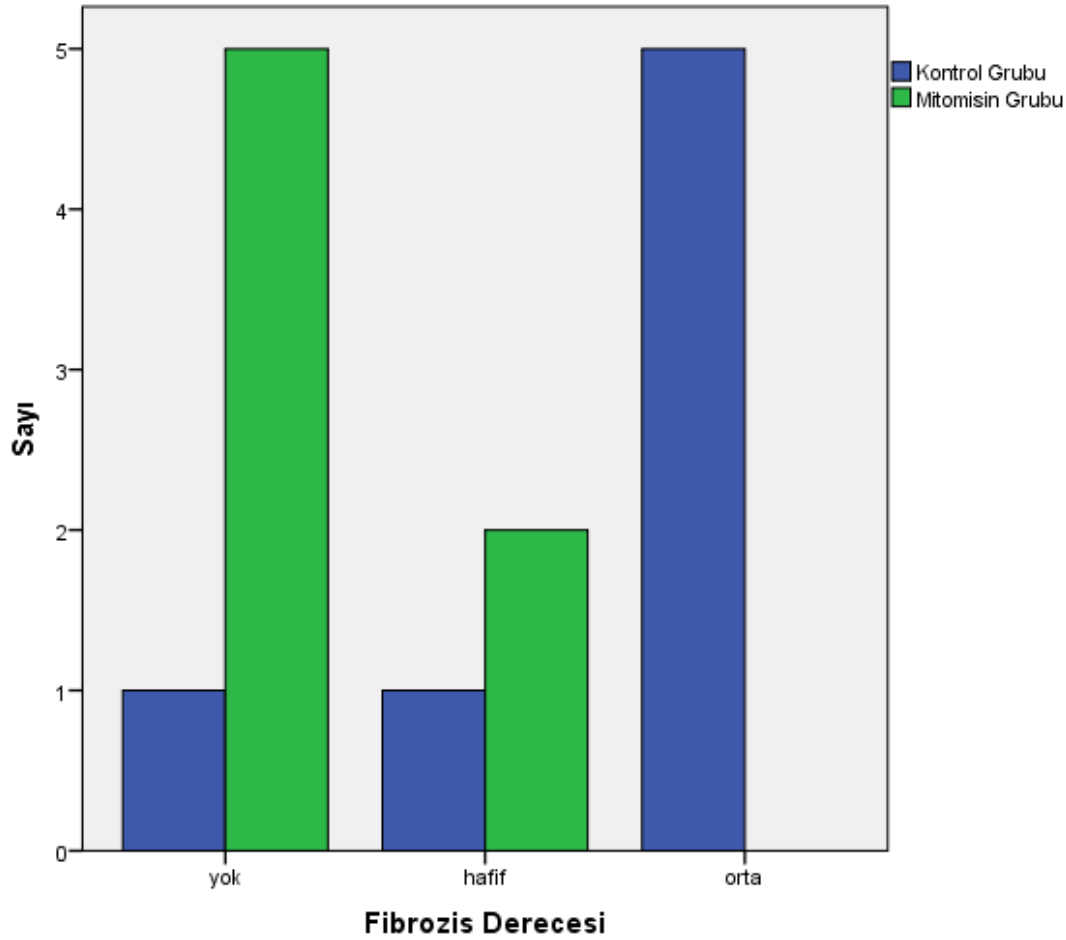
1. ve 2. Grubun karşılaştırılması:

Kontrol grubu ile mitomisin grubunun karşılaştırılmasında Linsky'nin makroskopik adhezyon skorlamasına göre anlamlı fark saptadık. (p<0.05)



Şekil 22:Linsky'nin adhezyon skalasına göre Grup 1ve 2'nin karşılaştırılması.

Grup 1 ve Grup 2 arasında fibrozis derecelendirmesi açısından anlamlı fark var idi. ($p<0.05$)



Şekil 23:Grup1 ve 2 nin fibrozis derecelerinin karşılaştırılması

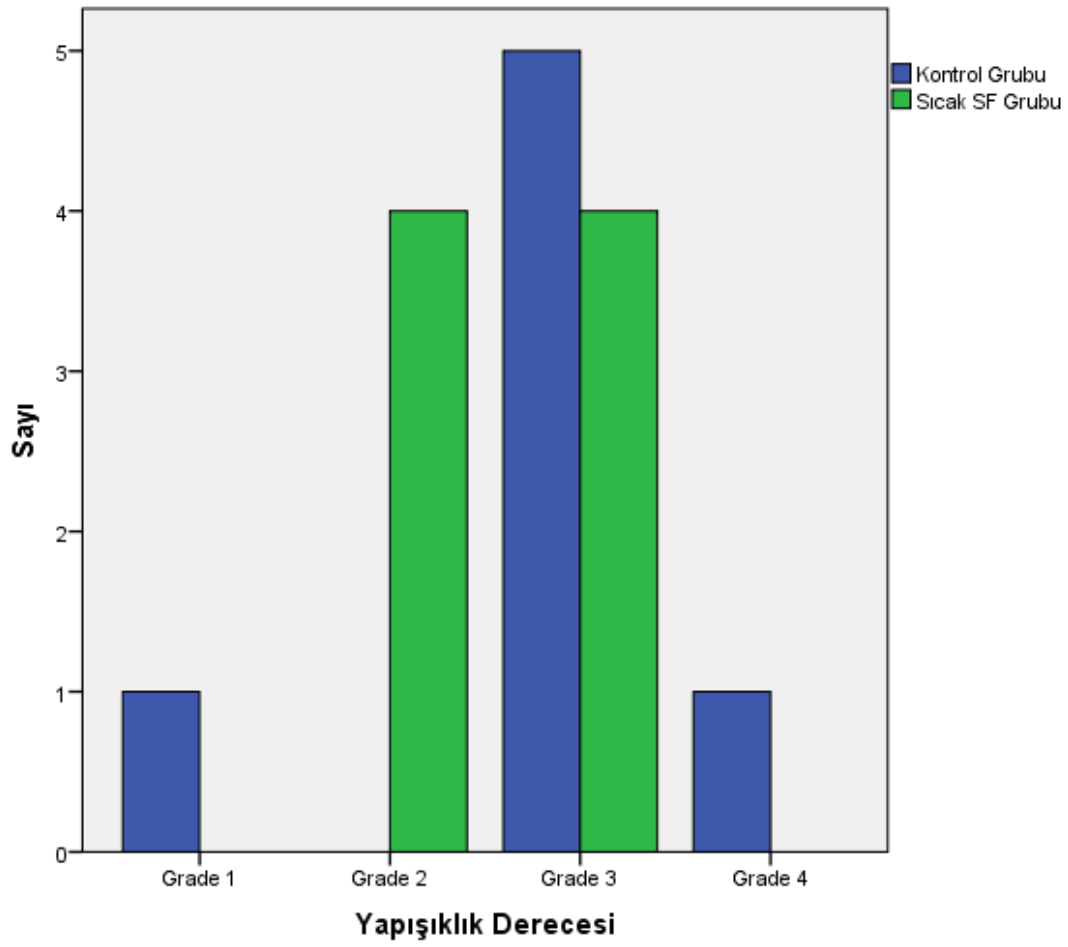
Grup 1 ve 2 arasında mikroskopide 40x büyütmede vasküler proliferasyon açısından anlamlı fark vardı. ($p < 0.05$).

Mitomisin grubunda 7 ratın 4 ünde (%57.1) hiç adhezyon olmamasına rağmen kontrol grubunda farklı şiddetlerde de olsa adhezyonlar mevcut idi fakat Knightly'nin makroskobik skalasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p = 0.09$)

Grup 1 ve 2'nin karşılaştırılmasında inflamasyonun şiddeti, ratların çalışma sonunda ağırlık kayıpları, yara yeri enfeksiyonları ve insizyondaki açılma miktarları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. ($p > 0.05$)

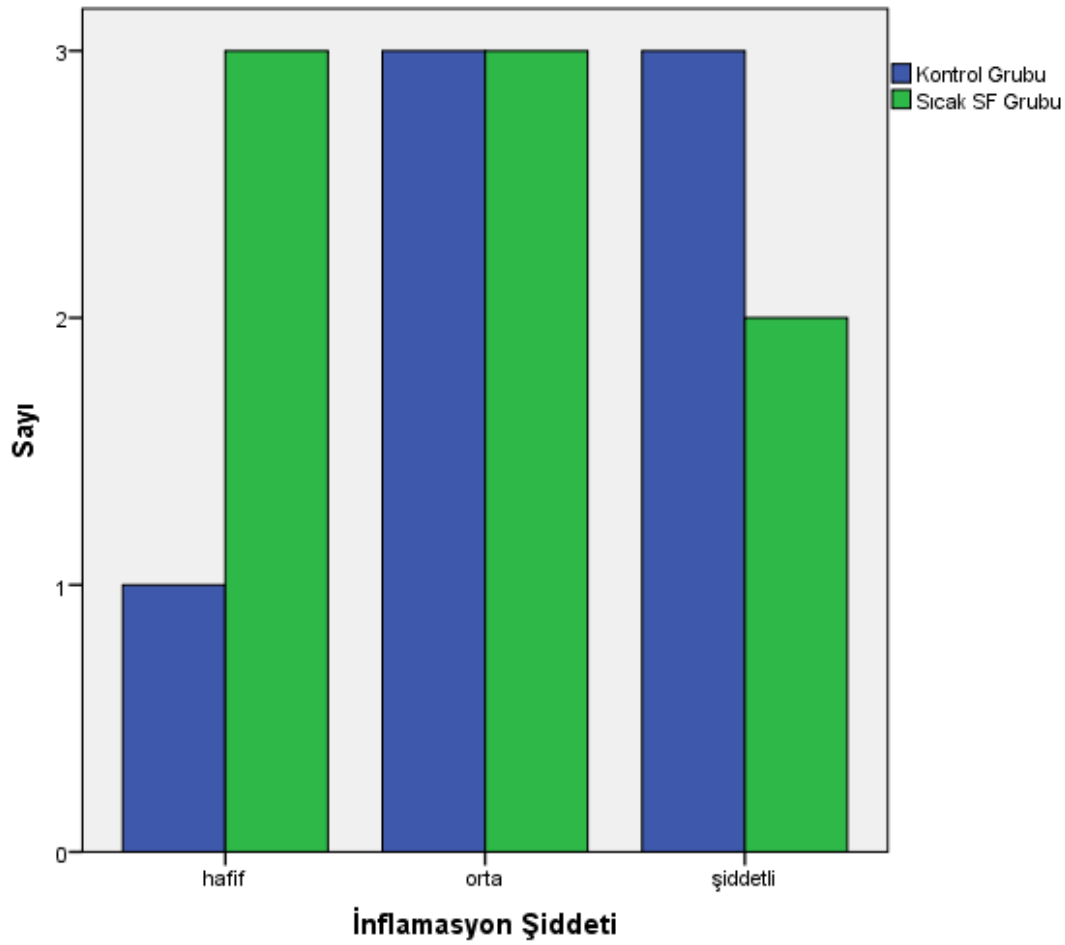
1.ve 3. Grubun karşılaştırılması:

Grup 1 ve 3 ün karşılaştırılmasında makroskobik ve mikroskobik bulgular benzerdi. Her iki grupta da mitomisin kullanılan gruplara göre daha dens ve çok miktarda yapışıklık mevcuttu. Bu nedenle istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$)



Şekil 24: Grup 1 ve 3 te Knightly'nin adhezyon skalasına göre karşılaştırılması

Grup 1 ve 3 te mikroskopik olarak fibrozis, vasküler proliferasyon derecelendirmeleri benzer idi.



Şekil 25: Grup 1 ve 3'ün inflamasyon derecelerinin karşılaştırılması

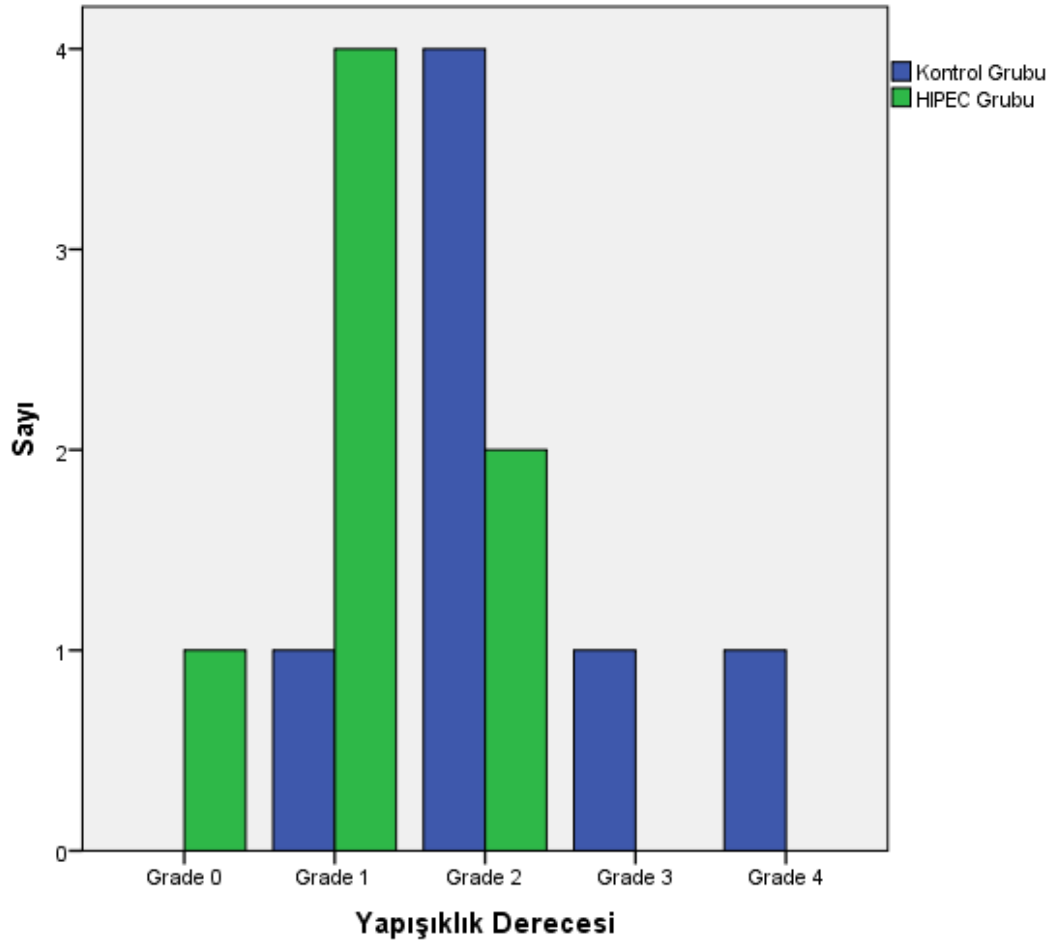
Grup 1 ve 3 te yara yeri enfeksiyonu ve insizyonda açılma miktarları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)

1. ve 4. Grubun karşılaştırılması:

Grup 4'te yüksek doz kemoterapi nedeniyle yan etkiler fazla görüldü. Ratların neredeyse tamamında dehidratasyon, oral alım azlığı ve kilo kaybı mevcut idi. Grup 1 ve Grup 4 karşılaştırıldığında ağırlık kaybı açısından anlamlı farklılık vardı. ($p<0.05$)

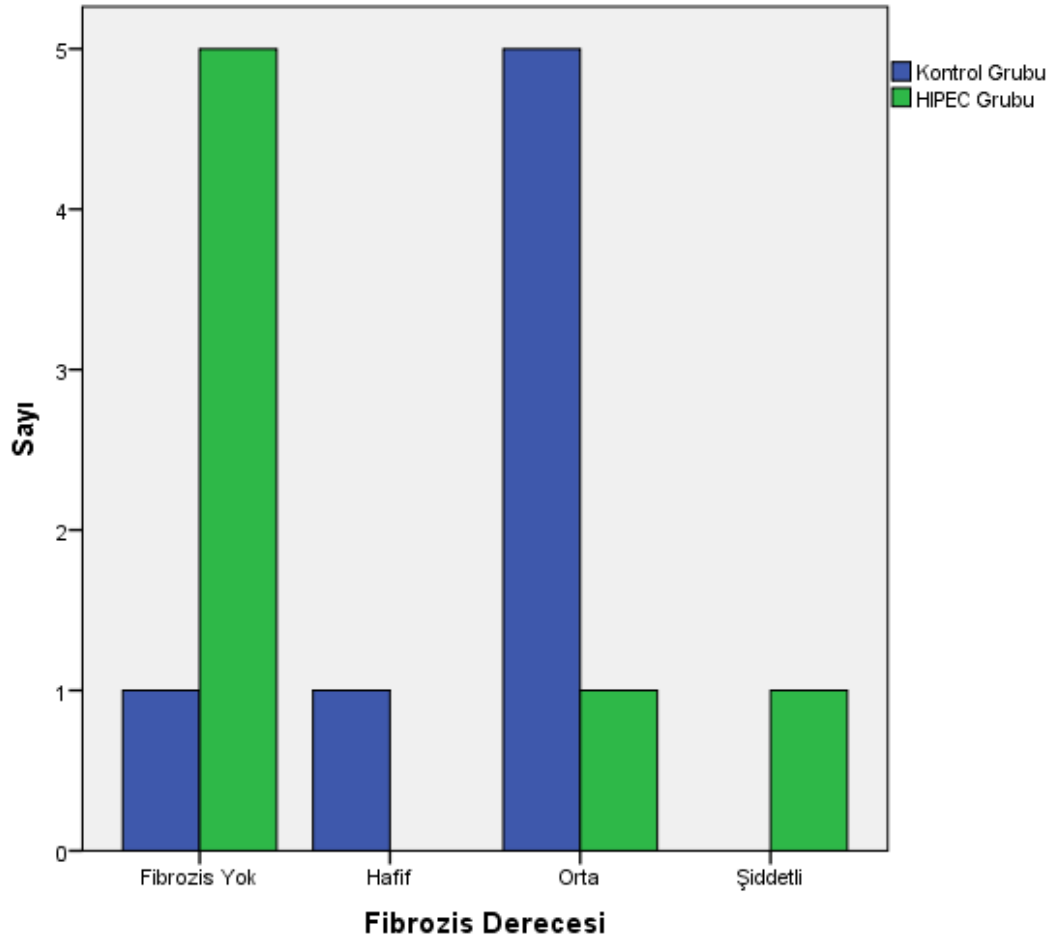
Yine Grup 4'te kemoteropatik toksitesisine bağlı yara yeri enfeksiyonu daha fazlaydı, insizyon açıklığı miktarı açısından anlamlı farklılık mevcut idi. ($p>0.05$)

Grup 1 ve 4 karşılaştırıldığında makroskobik açıdan istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$)



Şekil 26: Grup 1 ve 4 ün Linsky'nin makroskopik adhezyon skalasına göre karşılaştırılması

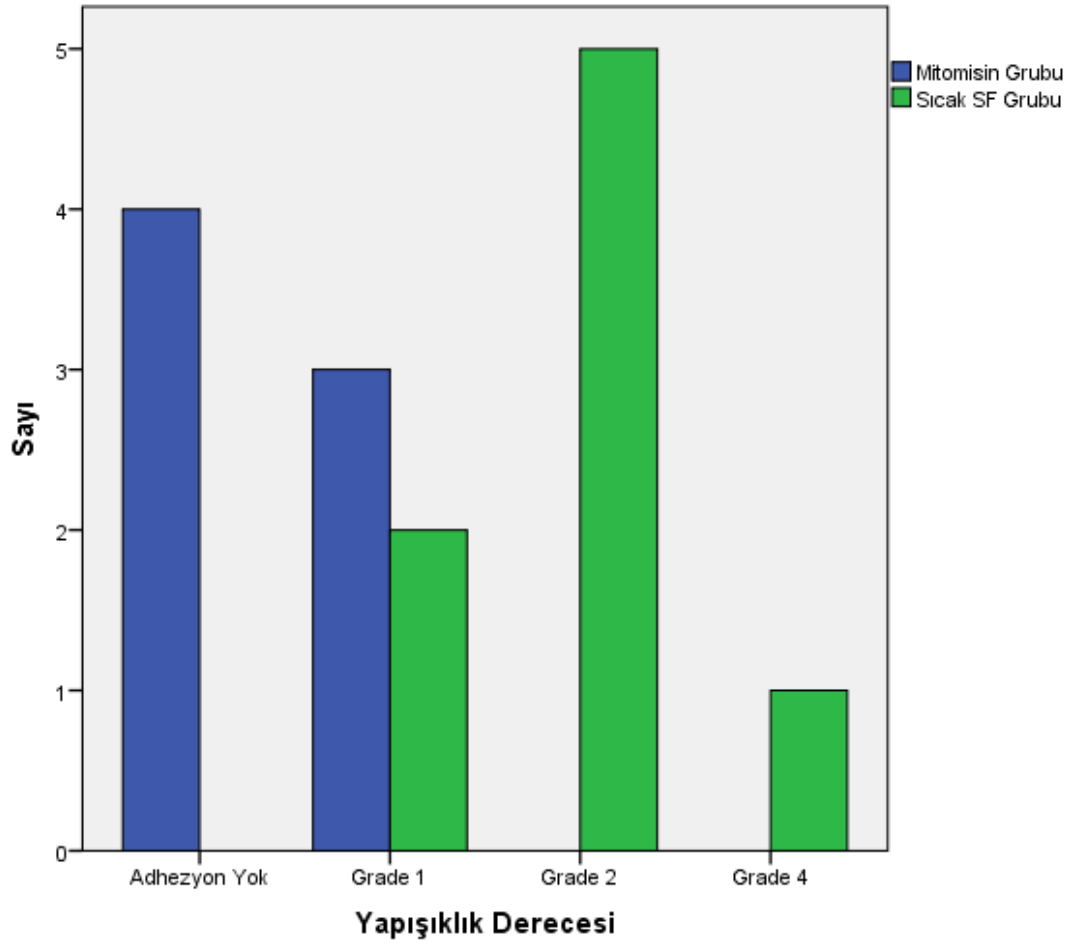
Bu gruplar arasında fibrozis şiddeti açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. ($p > 0.05$)



Şekil 27: Grup 1 ve 4'ün fibrozis açısından değerlendirilmesi

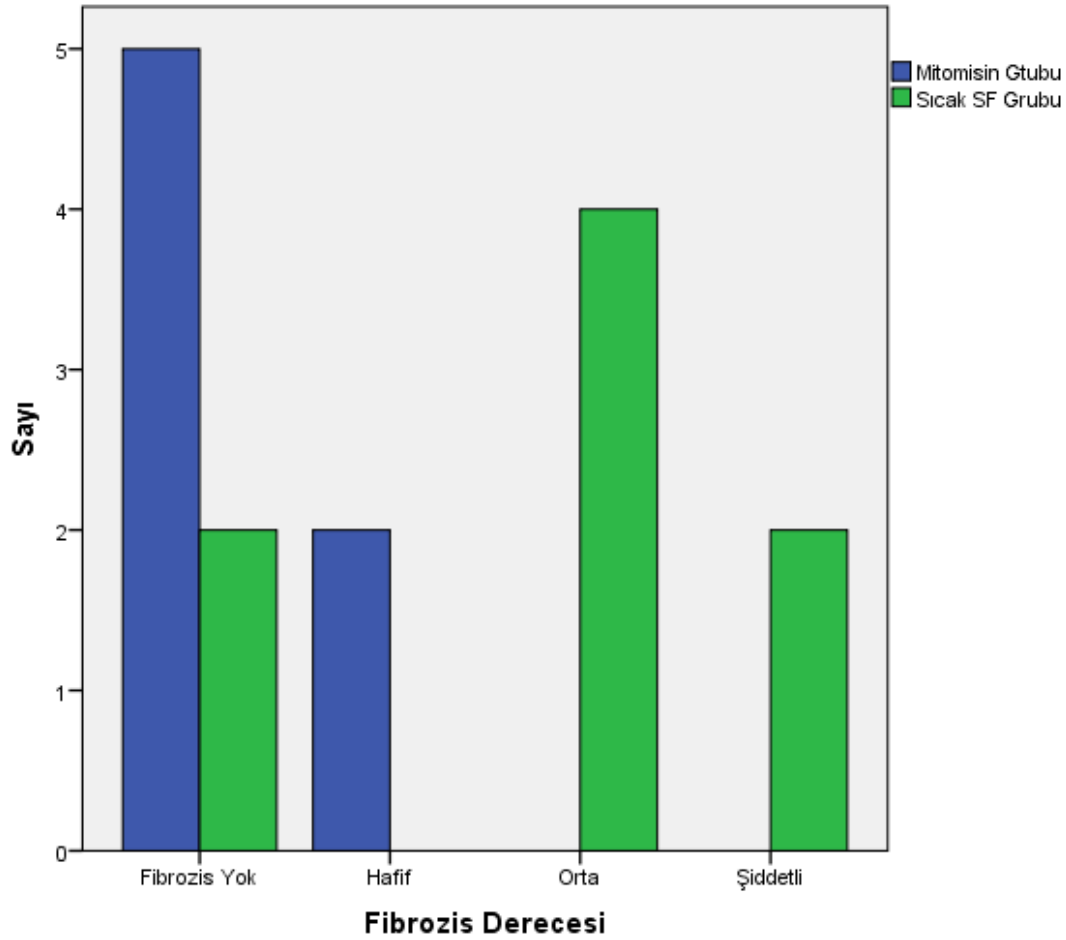
2. ve 3. Grubun karşılaştırılması:

Grup 2 ve Grup 3 arasında Linsky'nin makroskopik adhezyon skalasına göre istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi. ($p < 0.05$)



Şekil 28: Grup 2 ve 3'ün Linsky'nin adhezyon skalasına göre karşılaştırılması

Grup 2 ve 3 arasında fibrozis derecelendirilmesi açısından istatistiksel anlamlı fark mevcut idi. ($p < 0.05$)



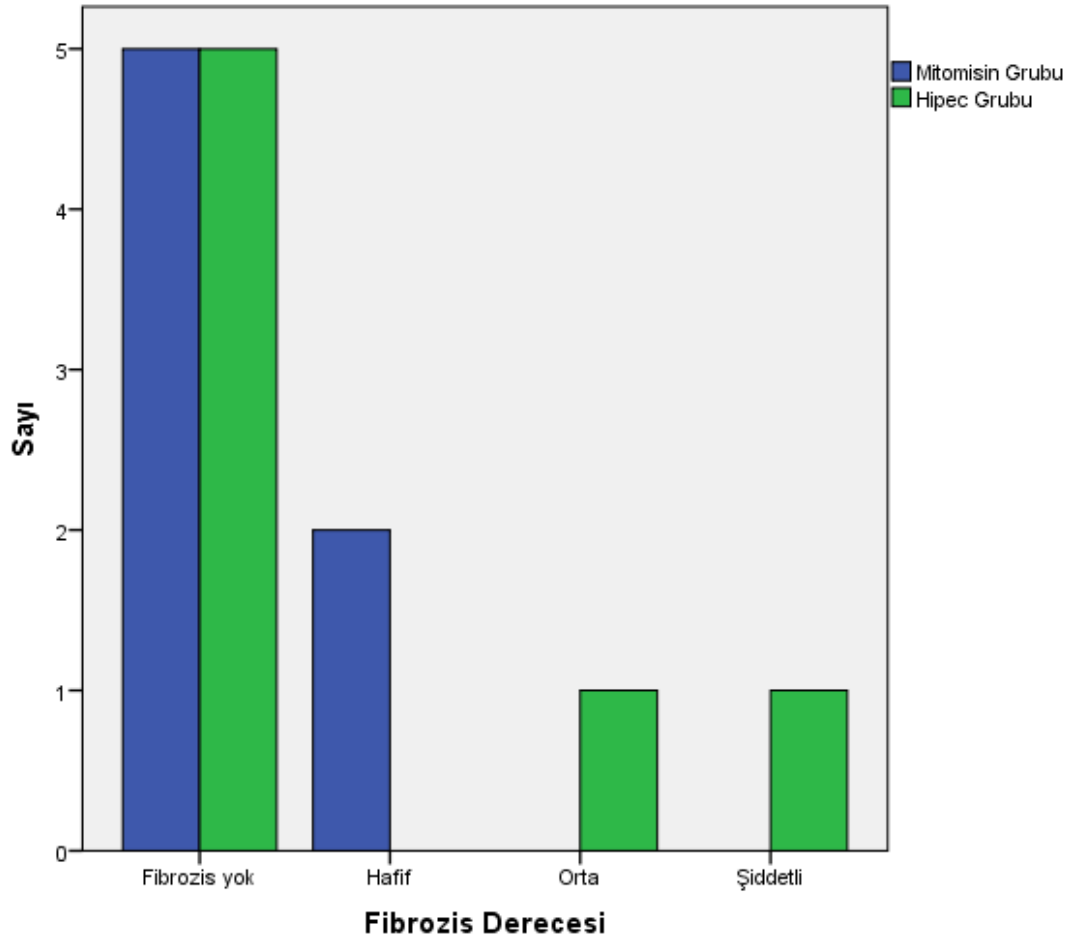
Şekil 29: Grup 2 ve 3'ün fibrozis derecelerinin karşılaştırılması

Grup 2 ve 3 arasında ağırlık kaybı, yara yeri enfeksiyonu, insizyon ayrışması, inflamatuvar ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi. ($p>0.05$)

2. ve 4. Grubun karşılaştırılması:

Grup 4 yüksek doz mitomisin ile HIPEC uygulanması nedeniyle dehidratasyon, ishal ve oral alım azlığı nedeniyle kilo kaybetmişti. Grup 2 ve 4 arasında ağırlık kaybı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptadık. ($p<0.05$)

Bu iki grupta mitomisin kullanılması nedeniyle fibrozis diğer gruplara göre daha azdı fakat kendi aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$)



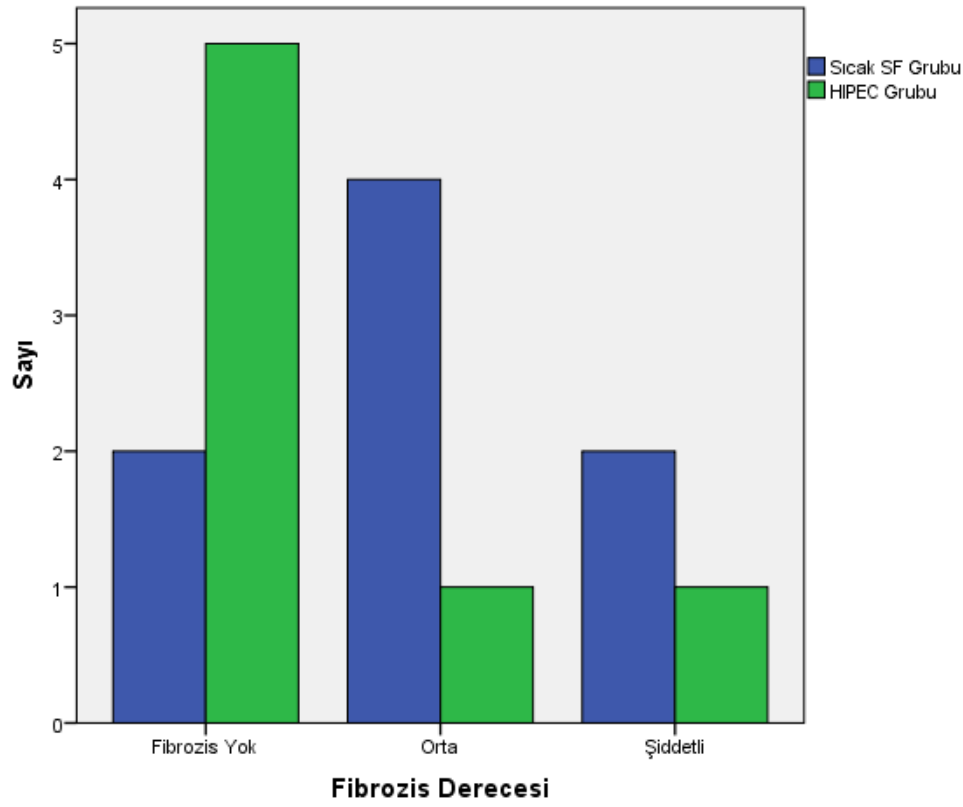
Şekil 30: Grup 2 ve 4'ün fibrozis derecelerinin karşılaştırılması

Grup 2 ve 4 karşılaştırmasında makroskopik adhezyon belirteçlerinde, inflamasyon şiddetlerinde, fibrozis derecelerinde anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$)

3. ve 4. Grubun karşılaştırılması:

Grup 4 yüksek doz mitomisin ile HIPEC uygulanması nedeniyle dehidratasyon, ishal ve oral alım azlığı nedeniyle kilo kaybetmişti. Grup 3 ve 4 arasında ağırlık kaybı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptadık. ($p<0.05$)

Grup 3 ve 4 arasında makroskopik adhezyon belirteçleri, fibrozis, inflamatuvar parametreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptayamadık. ($p>0.05$)



Şekil 31: Grup 3 ve 4 ün fibrozis şiddetinin karşılaştırılması

Tablo 6: Grupların karşılaştırılması sonrası p değerleri. Koyu renkle yazılanlar $p < 0.05$

Gruplar	knightly	Linsky	İnflamasyon1	İnflamasyon 2	Fibrozis1	Vasküler proliferasyon	Vasküler proliferasyon 2	Ağırlık kaybı	İnsizyon açılması
1-2	0.09	0.027	0.362	0.311	0.018	0.135	0.039	0.077	0.062
1-3	0.108	0.709	0.566	0.070	0.335	0.561	0.415	0.017	0.350
1-4	0.179	0.243	0.147	0.127	0.062	0.127	0.948	0.002	0.061
2-3	0.017	0.017	0.688	0.379	0.026	0.335	0.242	0.299	0.235
2-4	0.112	0.139	0.323	0.513	0.261	0.127	0.011	0.006	0.524
3-4	0.431	0.272	0.266	0.714	0.186	0.189	0.519	0.001	0.137

5. TARTIŞMA

Bağırsak obstrüksiyonları sindirim sistemi pasajında oluşan kısmi veya tam tıkanıklıklardır. Doğuştan veya akkiz sebepler ile abdominal kavitedeki fibrotik bant veya çekintiler bu duruma sebebiyet verirler. Parsiyel tıkanıklıklar; yemeklerden sonra veya belli aralıklarla non spesifik karın ağrıları ile kişinin yaşam kalitesini bozmaktadır. Kronik olması, tanısını koymada yetersizlikler, çözümünün zor olması nedeniyle de kişinin sosyal ve psikolojik hayatını derinden etkilemektedir. (27) İntra abdominal yapışıklıkların en sık sebebi geçirilmiş ameliyatlardır. Yapılan bazı çalışmalarda abdominal cerrahi sonrasında %93 oranında yapışıklık olduğu bildirilmektedir.(40) Taylor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada acil servise karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalar tüm hastaların yaklaşık %2'sidir. Bu hastaların yaklaşık %75'inin geçirilmiş intra abdominal cerrahi öyküsü olup karın ağrısının sebebi , intraabdominal yapışıklıklardır.(6) Bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle acil servise başvuran hastaların tedavisinde ilk seçenek eğer akut batın hali yok ise nazogastrik sonda ile dekompresyon, intravenöz sıvı tedavisi ile obstrüksiyonun açılmasını beklemektir. Bu durum hospitalizasyon gerektirmektedir. Eğer takip süresi içerisinde abdominal distansiyonda artış, abdominal muayenede defans, rebound gelişmesi, çekilen postero anterior grafide diyafram altında serbest havanın görülmesi akla perforasyonu getirmeli ve acil laparotomi planlanmalıdır. Yine 3 günden daha uzun süren, medikal tedavi ile düzelmeyen obstrüksiyonlarda morbiditenin arttığına dair çalışmalar mevcuttur.(33) Medikal tedaviden fayda görmeyen ve laparotomi gerektiren intraabdominal adhezyonlarda adhezyolizis uygulandığında maalesef iyileşme döneminde yine intraabdominal adhezyonlar oluşacaktır. Dolayısıyla aslında kırılması pek de mümkün olmayan kısır bir döngü içerisine giren hastalar depresyon, mutsuzluk kronik ağrı, ara ara oluşan ince bağırsak obstrüksiyonları, kadınlarda infertilite gibi tanısı ve tedavisi zor olan durumlara maruz kalacaktır. İnce bağırsak obstrüksiyonu ile başvuran hastaların yaklaşık %30'unda strangülasyon, %15 inde bağırsak nekrozu bildirilmiştir.(6) Strangülasyonlu veya ince bağırsak nekrozu olan olgularda cerrahi tedavide ince bağırsak rezeksiyonları, ince bağırsak anastomozları, uç ve çifte namlulu ostomiler uygulanabilir ve bu durum mükerrer cerrahi ameliyatlara gerektirir. Perforasyon ve intra abdominal kontaminasyonu olan gecikmiş vakalarda karın içi apseler, eksternal drenaj gereksinimi oluşabilir. Yine bu vakalarda sepsis, septik şok, organ yetmezlikleri gibi durumlar görülebilir. İnce bağırsak obstrüksiyonu olan hastalar mide içeriği ve fekaloid içeriği aspire ederek aspirasyon pnömonisi de geçirebilirler. Tüm bu komplike durumlar da göz önüne alındığında ince bağırsak tıkanıklığı nedeniyle genel mortalite yaklaşık %10'dur. İnce bağırsak nekroz ve perforasyon oranı ise yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir.(1) Tüm bu olumsuz koşullar göz önüne alındığında cerrahi sonrasında oluşacak adhezyonlar kronik, önlemesi zor bir yöntemdir ve birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuştur. Cerrahi işlem sonrasında katı veya sıvı formda adhezyon bariyerleri kullanılmasının yapışıklığı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Bariyerler; iki yüzeyin birbiri ile temasını engellemeli, kolay uygulanabilmeli, toksik olmamalı ve lokal-sistemik komplikasyonlara yol açmamalıdır. (2,41,42) Yapılan başka bir çalışmada karbondioksit (CO₂) ile pnömoperitoneum oluşturulmasının yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir. (43) Laparoskopik cerrahi prosedürün tercihi konvensiyonel prosedürlere göre daha az adhezyon ile ilişkili olabilir. İntraabdominal bevacizumab uygulamasının adhezyonları azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. (24,44,45) Fakat HIPEC sistemi ile bevacizumab kullanımının yan etkileri artırdığına ve rat ölümlerine sebep olduğu bildirilmiştir.(46) Mitomisin'in intraperitoneal yapışıklığı azalttığına dair birçok çalışma mevcuttur. Çapraz bağlı hyaluronan hidrojelleri içeren mitomisin-c emdirilmiş

materyal sayesinde intra abdominal yapışıklığın azaldığı gösterilmiştir.(8) İntra peritoneal 1 mg/kg mitomisin c kullanımı veya 4% Icodextrin kullanımının adhezyonları azalttığı bulunmuştur. (7) Yuanfei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada laparoskopi esnasında kullanılan ısıtılmış CO₂'nin intra abdominal adhezyonları azalttığına değinilmektedir. (47) Bizim çalışmamızda HIPEC sisteminde ısıtılmış serum fizyolojik çözeltisinin adhezyonları azaltmada etkili olduğu kanıtlanamamıştır. İntra peritoneal mitomisin uygulamasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adhezyon oluşumunu azalttığını, fibrozis oluşumunu azalttığı sonucuna varıldı.HIPEC modeli ile mitomisin uygulanan grupta kilo kaybı, dehidratasyon, ishal ve oral alımda azlık gibi ciddi yan etkiler izledik ve yalnızca bu grupta 1 ratta ilk iki günde ölüm gerçekleşmesi nedeniyle HIPEC ile mitomisin uygulamasının toksisitesinin yüksek olduğunu saptadık.

Her ne kadar makroskobik Knightly adhezyon sınıflamasına göre Kontrol ve Mitomisin grubu arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmasa da ($p=0,09$) mitomisin grubunda 4 ratta hiç adhezyon yoktu, kontrol grubunda ise düşük dereceli de olsa yapışıklık vardı ve kontrol grubunda 5 ratta Grade 3 yapışıklık vardı. Yine Kontrol grubunda 1 ratta Grade 4 yapışıklık var iken mitomisin grubunda Grade 4 yapışıklığı olan rat yoktu. Kontrol ve mitomisin grubunun karşılaştırılmasında inflamasyon şiddeti değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı farklılık saptamamamıza rağmen($p=0,311$); kontrol grubunda 3 ratta şiddetli inflamasyon vardı, mitomisin grubunda ise yalnızca 1 ratta şiddetli inflamasyon saptadık. Yine mitomisin grubunda 1 ratta hiç inflamasyon saptanmayıp 3 ratta hafif inflamasyon mevcut iken , kontrol grubunda 3 ratta orta ve 3 ratta şiddetli inflamasyon mevcut idi. Mitomisin grubunda 5 ratta hiç fibrozis saptanmaz iken, kontrol grubunda 5 ratta orta şiddette fibrozis saptandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.($p=0,018$) Kontrol ve mitomisin grubunun vasküler proliferasyon derecelerine göre kıyasladığımızda istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına rağmen ($p=0,135$) iki grupta da 5 er ratta orta derecede vasküler proliferasyon var iken mitomisin grubunda 2 ratta hiç vasküler proliferasyon yoktu buna karşılık kontrol grubunda 2 ratta yaygın vasküler proliferasyon izlendi.

Kontrol grubu ile sıcak SF grubu karşılaştırıldığında makroskobik adezyon derecelendirmeleri benzer idi ve iki grupta da orta-şiddetli adhezyonlar mevcuttu. Knightly skorlamasına göre kontrol grubunda 5 ratta Grade 3 yapışıklık izlenmesine karşın Sıcak SF grubunda 4 ratta Grade 2 yapışıklık vardı. İstatistiksel anlamlı farklılık olmasa da ($p=0,108$) sıcak SF uygulamasının adhezyonların şiddetini azaltmada etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada ısıtılmış ve nemlendirilmiş CO₂ ile laparoskopi uygulamasının adhezyonları azalttığı belirtilmiştir. (47) Yapılan başka bir çalışmada hipotermiden doku plazminojenini artırarak adhezyonları artırdığına değinilmektedir. (48) Bu nedenle peroperatif peritonun nemli kalması ve hipotermiden kaçınılması adhezyon oluşumunu azaltabilir. Sıcak SF grubunda 1 ratta vasküler proliferasyonun izlenmemesi, 1 ratta hafif ve 4 ratta orta şiddette vasküler proliferasyon izlenmesine karşın kontrol grubunda 5 ratta orta şiddette vasküler proliferasyon mevcut idi. Vasküler proliferasyonda istatistiksel anlamlı farklılık yok idi. ($p=0,56$)

Kontrol grubu ile HIPEC grubunun karşılaştırılmasında Knightly makroskobik adhezyon skorlamasına göre istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,179$) fakat ; HIPEC grubunda 1 ratta hiç adhezyon izlenmemesine rağmen kontrol grubunda 1 ratta Grade 4 konglomere adhezyon mevcuttu. Kontrol grubunda 5 ratta Grade 3 yapışıklığa karşılık HIPEC grubunda 3 ratta Grade 2 yapışıklık mevcuttu.

Kontrol grubu ile HIPEC grubunun Linsky skalasına göre karşılaştırıldığında HIPEC grubunda 1 ratta hiç adhezyon olmamasına, 4 ratta grade 1 adhezyon olmasına karşılık;

kontrol grubunda 4 ratta Grade 3 ve 1 ratta Grade 4 adhezyon mevcuttu. Fakat istatistiksel anlamlı farklılık saptayamadık. (p=0,243)

Kontrol grubunda 3 ratta şiddetli inflamasyon olmasına rağmen HİPEC grubunda yoğunluk 5 rat ile orta şiddette inflamasyon varlığıydı ve HİPEC grubunda şiddetli inflamasyon izlenmedi. Buna rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptayamadık. (p=0,147)

HİPEC grubunda 5 ratta fibrozis izlenmedi, kontrol grubunda ise 5 ratta orta şiddette fibrozis mevcuttu. Bu karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına rağmen mitomisin kullanımı fibrozisi azalttığını düşünüyoruz. (p=0,062)

Mitomisin grubunda ve HİPEC grubunda 5'er ratta (ratların %71.4) ünde fibrozis saptanmadı. Mitomisin kullanımının yöntem farketmeksizin fibrozisi azalttığını düşünmekteyiz. Bu nedenle adhezyon oluşumunu azaltmada rolünün olduğunu düşünüyoruz.

Sıcak SF grubunda 2 ratta şiddetli inflamasyon olmasına rağmen, HİPEC grubunda şiddetli inflamasyon hiç yoktu. Her iki grupta da inflamasyon orta şiddette yoğunlaştığı için istatistiksel anlam yoktu. (p=0,266)

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada ratlarda tek doz intraperitoneal mitomisin uygulanmasının makroskopik olarak adhezyon oluşumunu ve fibrozis şiddetini azalttığını gözlemledik. HİPEC sistemi ile mitomisin kullanımının makroskopik adhezyon oluşumunu azaltmasa da fibrozis şiddetini azaltmada etkili olduğu saptandı. Sıcak SF ile hipertermi uygulamasının makroskopik adhezyon oluşumunu ve fibrozisi azaltmada etkili olmadığı kanaatindeyiz. Bulgularımız mitomisin ile sağlanan adhezyon oluşumundaki azalmaya hiperterminin ve HİPEC kullanımının ek katkı yapmadığını gösteriyordu. İleride yapılacak çalışmalarla cerrahinin en önemli problemlerinden biri olan postoperatif adhezyon oluşumunun engellenebileceğini umuyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. Vol. 19, Current Gastroenterology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
2. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance Recent Advances in Prevention and Management [Internet]. Vol. 18, Dig Surg. 2001. Available from: www.karger.com/journals/dsu
3. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: Cellular mechanisms and strategies for prevention. Vol. 9, International Journal of Surgery. 2011. p. 589–94.
4. Menzies D. Intestinal obstruction from adhesions-How big is the problem? The Encyclopaedia of Forensic Medicine View project [Internet]. 1990. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/20853989>
5. Menzies D, Fracs MB, Registrar S, Ellis H, Dm C, Fracs M. Intestinal obstruction from adhesions how big is the problem? Vol. 72, Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1990.
6. Taylor MR, Lalani N. Adult small bowel obstruction. Academic Emergency Medicine. 2013;20(6):527–44.

7. Urkan M, Özerhan İH, Ünlü A, Can MF, Öztürk E, Günel A, et al. Prevention of intraabdominal adhesions: An experimental study using mitomycin-c and 4% Icodextrin. *Balkan Med J.* 2017 Jan 1;34(1):35–40.
8. Liu Y, Li H, Shu XZ, Gray SD, Prestwich GD. Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions. *Fertil Steril.* 2005;83(4 SUPPL.):1275–83.
9. Çubukçu A, Alponat A, Gönüllü NN, Özkan S, Erçin C. An experimental study evaluating the effect of mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Journal of Surgical Research.* 2001;96(2):163–6.
10. Xiong X, Lim A, Lat-Luna M, Chew P, Tan D. Quantitation of mitomycin C in human ocular tissues by high-performance liquid chromatography-photo-diode array detection [Internet]. Vol. 755, *Journal of Chromatography B.* 2001. Available from: www.elsevier.com/locate/chromb
11. Aguirre AR ita, Abensur H. Physiology of fluid and solute transport across the peritoneal membrane. Vol. 36, *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia.* 2014. p. 74–9.
12. EROĞLU E, UYANIKGİL Y. İntrabdominal Adezyon Oluşum Mekanizmalarına ve Tedavi Stratejilerine Histopatolojik Bakış. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2022 Dec 30;31(4):264–72.
13. Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget.* 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
14. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Single institution best recommendation is HIPEC with cisplatin and docetaxel. Vol. 12, *Journal of Gastrointestinal Oncology.* AME Publishing Company; 2021. p. S79.
15. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update.* 2014 Oct 31;21(4):536–51.
16. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: From formation to prevention. Vol. 26, *Seminars in Reproductive Medicine.* 2008. p. 313–21.
17. Rocca A, Aprea G, Surfaro G, Amato M, Giuliani A, Paccone M, et al. Prevention and treatment of peritoneal adhesions in patients affected by vascular diseases following surgery: A review of the literature. Vol. 11, *Open Medicine (Poland).* De Gruyter Open Ltd; 2016. p. 106–14.
18. Hassanabad AF, Zarzycki AN, Jeon K, Deniset JF, Fedak PWM. Post-operative adhesions: A comprehensive review of mechanisms. *Biomedicines.* 2021 Aug 1;9(8).
19. Zeng Q, Yu Z, You J, Zhang Q. Efficacy and safety of seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: Systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2007 Nov;31(11):2125–31.
20. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, Van Laarhoven CJHM, Keus F, Van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2014;383(9911):48–59.
21. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007 Nov;88(5):1413–26.
22. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: Facing the enemy. Vol. 6, *International Journal of Surgery.* 2008. p. 253–60.
23. Hosseini A, Akhavan S, Menshaei M, Feizi A. Effects of Streptokinase and Normal Saline on the Incidence of Intra-abdominal Adhesion 1 Week and 1 Month after Laparotomy in Rats. *Adv Biomed Res.* 2018;7(1):16.

24. Ignjatovic D, Aasland K, Pettersen M, Sund S, Chen Y, Spasojevic M, et al. Intra-abdominal administration of bevacizumab diminishes intra-peritoneal adhesions. *Am J Surg*. 2010 Aug;200(2):270–5.
25. Moraloglu Ö, Işık H, Kiliç S, Şahin U, Çaydere M, Üstün H, et al. Effect of bevacizumab on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model and the correlation with vascular endothelial growth factor and Ki-67 immunopositivity. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2638–41.
26. Koksoy FN, Gonullu D. The Benign Strictures of the Esophagus. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2016 Apr 12;6(1):1–14.
27. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. Vol. 15, *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier Ltd; 2017. p. 9–13.
28. Taylor MR, Lalani N. Adult small bowel obstruction. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(6):527–44.
29. Zielinski MD, Eiken PW, Heller SF, Lohse CM, Huebner M, Sarr MG, et al. Prospective, observational validation of a multivariate small-bowel obstruction model to predict the need for operative intervention. *J Am Coll Surg*. 2011 Jun;212(6):1068–76.
30. ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. Vol. 13, *World Journal of Emergency Surgery*. BioMed Central Ltd.; 2018.
31. Jeppesen M, Tolstrup MB, Gögenur I. Chronic Pain, Quality of Life, and Functional Impairment After Surgery Due to Small Bowel Obstruction. *World J Surg*. 2016 Sep 1;40(9):2091–7.
32. Ten Broek RPG, Strik C, Issa Y, Bleichrodt RP, Van Goor H. Adhesiolysis-related morbidity in abdominal surgery. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):98–106.
33. Keenan JE, Turley RS, McCoy CC, Migaly J, Shapiro ML, Scarborough JE. Trials of nonoperative management exceeding 3 days are associated with increased morbidity in patients undergoing surgery for uncomplicated adhesive small bowel obstruction. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1367–72.
34. Mialhe G, Arfi A, Mirshahi M, Eveno C, Pocard M, Touboul C. A new animal model for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in tumor-bearing mice in the treatment of peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *J Visc Surg*. 2018 Jun 1;155(3):183–9.
35. McCabe-Lankford E, Peterson M, McCarthy B, Brown AJ, Terry B, Galarza-Paez L, et al. Murine models of intraperitoneal perfusion for disseminated colorectal cancer. *Journal of Surgical Research*. 2019 Jan 1;233:310–22.
36. Zhou C, Jia P, Jiang Z, Chen K, Wang G, Wang K, et al. Preventive effects of the intestine function recovery decoction, a traditional Chinese medicine, on postoperative intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016.
37. Wu Y, Wei G, Yu J, Chen Z, Xu Z, Shen R, et al. Danhong Injection Alleviates Postoperative Intra-abdominal Adhesion in a Rat Model. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
38. Ibrahim A, Kamel WH, Soliman M. Efficacy of gelatin sponge in the prevention of post-surgical intra-abdominal adhesion in a rat model. *Res Vet Sci*. 2022 Dec 20;152:26–33.
39. Poerwosusanta H, Gunadi, Oktaviyanti IK, Kania N, Noor Z. Laparoscopic procedures impact on mast cell mediators, extracellular matrix and adhesion scoring system in rats. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020 Oct 1;58:102–6.

40. O'Connor DB, Winter DC. The role of laparoscopy in the management of acute small-bowel obstruction: A review of over 2,000 cases. Vol. 26, *Surgical Endoscopy*. Springer New York LLC; 2012. p. 12–7.
41. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: A timely update, a great challenge for the future. Vol. 14, *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2007. p. 15–22.
42. Ten Broek RPG, Wilbers J, Van Goor H. Electrocautery causes more ischemic peritoneal tissue damage than ultrasonic dissection. *Surg Endosc*. 2011;25(6):1827–34.
43. Dalgic T, Oymaci E, Bostanci EB, Cakir T, Kece C, Erguder I, et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on postoperative adhesion formation and oxidative stress in a rat cecal abrasion model. *International Journal of Surgery*. 2015 Sep 1;21:57–62.
44. Acun G, Ozdemir H, Sunamak O, Ozdemir ZU, Baskan E, Yazı M, et al. The effect of single-dose intraperitoneal bevacizumab on peritoneal adhesion formation. *Revista de Investigacion Clinica*. 2018 Nov 1;70(6):279–84.
45. Karanlık H, Kurt A, Kunduz E, Serin K, Sağlam S, Soyduinc HO, et al. Effects of intraperitoneal bevacizumab administration on colonic anastomosis and early postoperative adhesion formation. *Surg Innov*. 2013 Dec;20(6):559–65.
46. Verhulst J. Effects of bevacizumab and hyperthermia in a rodent model of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *International Journal of Hyperthermia*. 2013;29(1):62–70.
47. Peng Y, Zheng M, Ye Q, Chen X, Yu B, Liu B. Heated and Humidified CO₂ Prevents Hypothermia, Peritoneal Injury, and Intra-Abdominal Adhesions During Prolonged Laparoscopic Insufflations. *Journal of Surgical Research*. 2009 Jan;151(1):40–7.
48. Lee MTG, Lee CC, Wang HM, Chou TH, Wu MC, Hsueh KL, et al. Hypothermia increases tissue plasminogen activator expression and decreases post-operative intra-abdominal adhesion. *PLoS One*. 2016 Sep 1;11(9).