



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**ABDOMİNAL GİRİŞİM SONRASI N-ASETİLSİSTEİN'İN
İNTRAPERİTONEAL UYGULAMASININ
ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem İNAL ASLAN

Ankara, 2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**ABDOMİNAL GİRİŞİM SONRASI N-ASETİLSİSTEİN'İN
İNTRAPERİTONEAL UYGULAMASININ
ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem İNAL ASLAN

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Akgün HİÇSÖNMEZ

Ankara, 2014

DA 13/17

ÖZET

Postoperatif intraabdominal adezyonların azaltılmasına yönelik olarak yaptığımız çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonları önlemek için N-asetilsistein'in (NAS) ampul formunun intraperitoneal olarak verilmesinin etkisini araştırdık.

Bu çalışmada yaşları 5-7 ay arasında değişen, 160-300 gr ağırlığında 20 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan sıçanlar 2 gruba ayrılmışlardır; Grup 1 adezyon oluşum modeli sonrası intraperitoneal serum fizyolojik (SF) verilen grup (n=10); Grup 2 adezyon oluşum modeli sonrası intraperitoneal NAS verilen gruptur (n=10). Deneysel yapışıklık modeli oluşturulmasının ardından Grup 1'de karın içine 2 cc SF verildi, Grup 2'de ise 150 mg/kg NAS (SF ile sulandırılarak 2 cc'ye tamamlandı) verildi. Postoperatif dönemde oral yoldan normal beslenme başlandı.

Postoperatif 10. gün sakrifiye edilen ratlar, yapışıklık gelişimi açısından makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. İntraperitoneal yapışıklıklar makroskopik olarak Evans modeline uygun olarak kör değerlendirildi. Grup 1'de kendi kendine ayrılan adezyon 3 sıçanda, çekme ile ayrılan adezyon 4 sıçanda, ayırmak için disseksiyon gereken adezyon ise 3 sıçanda mevcuttu. Grup 2'de adezyon olmayan 6 sıçan, kendi kendine ayrılan adezyonu olan 4 sıçan mevcuttu, çekme ile ayrılan veya ayırmak için disseksiyon gereken adezyonu olan sıçan ise bulunmamaktaydı. Histopatolojik incelemede Grup 1'de üç sıçanda hafif fibrozis, 6 sıçanda orta derecede fibrozis, 1 sıçanda yoğun fibrozis mevcuttu. Bu grupta 6 sıçanda hafif, 2 sıçanda orta derecede, 2 sıçanda ise yoğun inflamatuvar hücre reaksiyonu saptandı. Grup 2'de 4 sıçanda inflamatuvar hücre reaksiyonu ve interstisyel fibrozis bulunmazken, 6 sıçanda hafif inflamatuvar hücre reaksiyonu ve fibrozis mevcuttu. Bu gruptaki sıçanların hiçbirinde orta veya yoğun inflamatuvar hücre reaksiyonu ya da interstisyel fibrozis yoktu. Cerrahi sonrası makroskopik yapışıklık ve mikroskopik interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu gelişimi, kontrol grubu ve NAS verilen grup incelendiğinde, kontrol grubu ve NAS grubu arasında yapışıklık gelişimi açısından NAS lehine anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Bu deneysel çalışmada NAS'ın intraperitoneal olarak tek doz kullanımının karın içi yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. NAS, intraabdominal yapışıklıkların azaltılmasında umut verici bir ilaç olabilir.

Anahtar kelimeler: N-asetilsistein, postoperatif adezyon, sıçan

ABSTRACT

Effect of the Use of Intraperitoneal N-acetylcysteine on Postoperative Adhesions after Abdominal Intervention

Postoperative intraabdominal adhesions are important health problems. In this study we researched the effect of N-acetylcysteine (NAC) local administration on postoperative intraabdominal adhesion formation in the rat models.

We used 20 female Wistar Albino rats which were 5-7 months old and 160-300 gr. Rats were divided into 2 equal groups; Group 1 was administered 2 cc saline solution after caecal abrasion, Group 2 was administered 150 mg/kg NAC (completed to 2 cc with saline solution). Rats were fed orally after the surgery.

Rats were sacrificed on postoperative tenth day and were examined macroscopically and microscopically for the adhesion formation. Intraperitoneal adhesion formation was scored blinded with Evans model. In Group 1 there were no rats without adhesion, 3 rats had adhesions can be separated simply, 4 rats had adhesions can be separated by traction and 3 rats had adhesions needed dissection. In Group 2, 6 rats had no adhesions, 4 rats had adhesions can be separated simply there were no rats with adhesions needed traction or dissection. In histopathologic examination, all of the Group 1 rats had interstitial fibrosis and inflammatory cell reaction. Three rats had minimal, 6 rats had moderate and 1 rat had dense fibrosis. In this group, 6 rats had mild, 2 rats had moderate and 2 rats had severe inflammatory cell reaction. In Group 2, 4 rats had no interstitial fibrosis or inflammatory cell reaction. Six rats had mild inflammatory cell reaction and interstitial fibrosis. None of the rats of Group 2 had severe inflammatory cell reaction or dense interstitial fibrosis. Macroscopic adhesion formation and microscopic inflammatory cell reaction and interstitial fibrosis formation after surgery were evaluated between sham group and the NAC group and was found in the benefit the NAC group ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$).

In this experimental study we showed that the intraperitoneal single dose use of NAC has decreased the postoperative intraabdominal adhesions. NAC can be a promising drug for decreasing the postoperative adhesions.

Key words: N-acetylcysteine, postoperative adhesion, rat

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Özet	iii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler Dizini	v
Kısaltmalar.....	vii
Şekiller dizini	viii
Tablolar dizini	ix
Teşekkür	x
1. Giriş	1
2. Genel bilgiler	3
2.1. Periton	3
2.2. Yapışıklık	4
2.3. Yapışıklık Gelişiminin Engellenmesi	8
2.3.1. Cerrahi Teknik	8
Laparoskopik Cerrahi	8
2.3.2. Yardımcı Ajanlar	8
Fibrinolitik İlaçlar	8
Antikoagülanlar	9
Antiinflamatuvar İlaçlar	9
Antibiyotikler	9
2.3.3. Mekanik Ayırma	10
Peritoneal Yıkama Solüsyonları	10
Mekanik Bariyerler	11
2.3.4. Araştırma Aşamasındaki Ajanlar	11
2.4. N-Asetilsistein (NAS).....	12
3. Gereç ve yöntem	14
3.1. Araştırma Yeri ve Ortamı	14
3.2. Gruplar ve Cerrahi İşlem	14

3.3. Makroskopik İnceleme	14
3.4. Histopatolojik İnceleme	15
3.5. İstatistiksel Hesaplamalar	16
4. Bulgular	17
5. Tartışma	20
6. Sonuç ve Öneriler	26
7. Kaynaklar	27

KISALTMALAR ve SİMGELER

NAS	N-asetilsistein
tPA	Doku plazminojen aktivatör
uPA	Ürokinaz plazminojen aktivatör
NOCC	N,O-karboksimetil sitosan
PAI-1	Plazminojen aktivasyon inhibitörü-1
PAI-2	Plazminojen aktivasyon inhibitörü-2
GSH	Glutatyon
NO	Nitrik oksit
H₂O₂	Hidrojen peroksit
SF	Serum fizyolojik
HCl	Hidroklorür
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
8-IP	8 isoprostan
anti-iNOS	Anti- sitoindüklenebilir nitrik oksit sentaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1	Periton hasarı	7
Şekil 3.1	Çekumun karın dışına ıslak spanç üzerine çıkartılması	15
Şekil 3.2	Çekum duvarında peteşiler oluşması	15
Şekil 3.3	Makroskopik evre 1 görünümü	16
Şekil 3.4	Makroskopik evre 2 görünümü	16
Şekil 3.5	Makroskopik evre 3 görünümü	16
Şekil 4.1	Gruplara göre Evans skoru, interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu karşılaştırılması	18
Şekil 4.2	SF verilen grup	18
Şekil 4.3	N-asetil sistein verilen grup	18

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1 Evans Yapışıklık Skoru	15
Tablo 3.2 Histopatolojik inceleme ile evreleme	15
Tablo 4.1 Makroskopik ve mikroskopik değerlendirme, sayısal bulgular	17
Tablo 4.2 Grup 1 ve Grup 2'nin Evans skoru, interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu açısından istatistiksel karşılaştırılması	19

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Akgün HİÇSÖNMEZ'e; eğitimim boyunca cerrahi bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği büyük olan Doç. Dr. İbrahim ÖTGÜN, Yrd. Doç. Dr. Tuğba ACER ve Uzm. Dr. L. Hakan GÜNEY'e; tüm eğitim sürecimde tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Selçuk YÜCESAN, Prof. Dr. Pelin OĞUZKURT, Doç. Dr. Abdülkerim TEMİZ, Doç. Dr. Semire S. EZER, Öğr. Gör. Emine İNCE, Öğr. Gör. H. Özkan GEZER ve Öğr. Gör. İsak AKILLIOĞLU'na teşekkür ederim.

Proje çalışmasında ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden Veteriner Hekim Didem BACANLI ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Merih TEPEOĞLU'na teşekkür ederim.

Bana, asistanlığa başladığım ilk günden itibaren birer abla ve ağabey olan Uzm. Dr. Ender FAKIOĞLU, Uzm. Dr. Özgür ÇAĞLAR, Uzm. Dr. Olga Devrim ÖZBAY AYVAZ, Uzm. Dr. Ömer KATI ve Uzm. Dr. Hatice Sonay YALÇIN CÖMERT'e; arkadaşlarım Dr. Özgür ŞENOCAK, Dr. Esra Elif GÜRBÜZ ARSLAN ve Dr. Müge SAĞNAK AKILLI'ya teşekkür ederim.

Hep yanımda olduklarını hissettiren dostlarım Uzm. Dr. S. Ilgaz KAYILIOĞLU, Uzm. Dr. Yeliz AYKANAT, Uzm. Dr. Onur TÜRKOĞLU, Uzm. Dr. İ. Cem ÖZENİRLER ve Ebru YILMAZ'a teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren babama, anneme, ablama ve ağabeyime; sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren sevgili eşim Cihan ASLAN ve kızımız İpek'e teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Karın içi yapışıklıklar karına yönelik operasyon geçiren hastalarda mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Karın içi yapışıklıklar nedeni ile hastaların hastanede yatış süreleri, enfeksiyon geçirme riskleri artmaktadır. Tekrar hastaneye yatırılma ve ameliyat edilme oranını da arttırmaktadır (1). Kullanılan yöntemden bağımsız olarak her karın ameliyatından sonra az ya da çok yapışıklık ortaya çıkabilmektedir. Yapışıklıkların oluşturduğu başlıca cerrahi sorunlar; bağırsak tıkanıklıkları, intestinal ve enterokutanöz fistül oluşumları, sonrasındaki karın cerrahilerinde zorluk ve kadınlarda infertilitedir. Yapışıklıklar yerine ve yapısına bağlı olarak sıklıkla herhangi bir bulgu vermemektedir. Ancak neden olduğu cerrahi sorunlar sonucunda %13'e kadar varabilen bir mortalite de ortaya çıkabilmektedir (2).

Abdominal ve pelvik yapışıklıklar peritoneal yüzey defektlerinin iyileşmesi sırasında peritoneal yüzeyler arasında oluşan patolojik yapıdaki bağlardır. Bu bağlar, ince bir bağ doku bandından, yoğun kanlanan kalın ve fibröz bir bant veya iki organ yüzeyi arasında doğrudan bağlantıya kadar değişken olabilirler (3, 4).

Bağırsak tıkanıklıklarının etiyolojisine yönelik ilk yayınlarda; Vick ve ark., bağırsak tıkanıklarının %7'sinin yapışıklıklar nedeniyle geliştiğini belirtirken; Mc Iver ve ark., etiyolojide %30 oranında yapışıklıkları sorumlu tutmuştur (5). Günümüzde gelişmiş ülkelerde akut ince bağırsak tıkanıklıklarının etiyolojisinde yapışıklıkların oranı gitgide artmaktadır. Bunlar çoğu kez geçirilmiş bir ameliyat sonrası gelişmektedir (6).

Yapışıklığa bağlı intestinal tıkanıklık en sık pediatrik yaş grubunda görülür. Laparotomi yapılan yenidoğanların %8'i gelecekte bu nedenle yeniden laparotomi geçirmektedir (7). Yapışıklıklara bağlı tıkanıklıklar hastaların 1/3'ünde ilk ameliyattan sonraki bir yıl içerisinde, geriye kalanlarda ise 20 yıl gibi uzun bir süre içerisinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (7, 8). Yapışıklıklara bağlı intestinal tıkanıklık gelişen hastaların %5-21'inde daha sonra tıkanıklık tekrar gelişir (6, 8). Yapışıklık nedeniyle tıkanıklık gelişen hastalar için mortalite oranı %6-13 arasında değişmektedir (7, 9). Karın içi yapışıklık gelişiminin önlenmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak hiçbir yöntem tek başına yapışıklık gelişimini engellemede altın standart olarak gösterilememiştir. Önemli bir sorun olan postoperatif intraabdominal yapışıklıkların azaltılmasına yönelik olarak

yaptığımız çalışmada; ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal yapışıklıkları önlemek için N-asetilsistein'in (NAS) ampul formunu intraperitoneal olarak verdik ve lokal etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Yapışıklık oluşumunu önleyebilmek için öncelikle yapışıklık gelişim mekanizmasının anlaşılması gerekmektedir. Bunun için de periton anatomisi ve tamiri ile birlikte inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin çalışması bilinmelidir.

2.1. Periton

İntrauterin hayatın 4. haftasında, kölom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyaframı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton adı verilir. Periton, vaskülarize bağ dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zardır. Karın iç yüzünü ve içindeki organları saran periton viseral ve parietal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. İntrauterin hayatta periton, lateral mezodermin somatik ve splanknik tabakalara ayrılmasıyla primitif kölomdan gelişir. Sindirim kanalının gelişimiyle ayrılan iki kavite vardır. Somatik mezoderm kölomun gövde duvarını kaplarken, splanknik mezoderm bağırsakları örter. Embriyonik gövde duvarı ventrale doğru kapandığında iki kölomik kavite orta hatta birleşir. Arada gelişen bağırsak her iki kenarda splanknik mezodermle örtülür. Bağırsağı asan mezodermin çift kat tabakası mezenter olarak adlandırılır. Bağırsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki kölomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır (10, 11, 12). Periton karın iç yüzeyini, diyafragmatik, retroperitoneal ve pelvik yüzeyleri kaplar ve böylece peritoneal kavite oluşur. Periton ek olarak karın içi organ yüzeylerini de kaplar. Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, deri yüzeyine yakındır (7, 13). Normal şartlar altında peritoneal kavitede 50 ml'den az steril sıvı mevcuttur. Sıvı lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür, mm³'te 3000'den az hücre içerir. Periton ve mezotelyal hücrelerin salgıladığı sıvı ile organ yüzeyleri sürtünmeden serbestçe hareket edebilir (10, 11).

Periton boşluğundaki sıvıda kompleman, lizozim ve çeşitli hücreler vardır; bu hücreler peritonitte önemlidir. Dolaşımdaki monositlerden gelişen çok sayıda peritoneal makrofaj, eozinofil, bazofil ve mast hücreleri bulunur. Bazofil ve mast hücrelerindeki granüllerde ise bol miktarda histamin vardır (14). Peritonun mezotelyal hücreleri de fibrinolitik etkileri dolayısıyla, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Bu

nedenle, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Öte yandan, travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi çok azalır. Üstelik olumsuz etkilenmiş hücrelerden çıkan tromboplastinler de pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Sonuçta fibrin yapımı ve fibrinöz yapışıklık oluşumu artar. Dolayısıyla enfeksiyon sınırlanır, fakat fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak apse formasyonuna yol açar. Bu da periton boşluğunun savunma mekanizmalarından birini oluşturur (11, 14). Bakteriyel peritonitin erken dönemlerinde, periton boşluğunu bakterilerden temizleyebilecek üç mekanizma vardır; diyafragmatik lenfatiklerle bakterilerin doğrudan emilimi, periton boşluğuna kemotaksis yoluyla göç eden makrofajlar ve polimorfonükleer granüositler tarafından bakterilerin fagositozla yıkımı ve enfeksiyonun abse olarak sınırlandırılması (14). Peritoneal iyileşmenin cildin iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir. Peritonda bir defekt oluştuğunda, tüm yüzey eşzamanlı olarak epitelize olmaya başlar. Ciltte ise epidermalizasyon yalnızca yara kenarlarındadır. Yara kenarlarındaki mezotelyal hücrelerin multiplikasyon ve migrasyonu yeniden yapılanma sürecine katkıda bulunsa da major rol oynamaz. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve proliferer olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de küçükleri kadar hızlı proliferer olur. İyileşme sürecindeki bu hız yalnızca gelişen yeni mezotel sayesinde değil, alttaki bağ dokusunun hızlı farklılaşması sayesinde de gerçekleşmektedir. Mezotelyumun rejenerasyon süresi hakkında bir fikir birliğine varılmıştır. Parietal peritonun iyileşmesi 5-6 günde tamamlanmaktadır. Hem terminal ileumu kaplayan visseral mezotelyumun, hem de parietal peritonun reepitelizasyonu 5-8 gün sürmektedir (7, 15).

2.2. Yapışıklık

Karın içi yapışıklıklar peritoneal boşluk içerisinde yüzeyler arasında oluşan patolojik fibrotik bantlar olarak tanımlanmaktadır. Yapışıklık oluşumunun fizyopatolojisi net anlaşılmasa da travma ve iskemi, doku faktörünü serbestleştirerek yapışıklık oluşumunu başlattığı düşünülmektedir. Hasar oluşumundan itibaren dört saatte hasarlı bölge nötrofiller tarafından kaplanmaktadır. Hasarın tam iyileşmesi ise bir haftada olmaktadır (16, 17). İyileşme sürecinde fibrinolitik aktivitenin yeterli çalışmaması nedeni ile fibroblastlar bölgesel olarak çoğalır ve kalıcı yapışıklıklar meydana gelir. Fibrinolitik aktivitenin azalması ile yapışıklığın artması arasında doğrudan ilişki olduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (17). Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir, daha sonra lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşir. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca

birbirlerine doğru bantlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu bant ve köprülerin yapışıklığı oluşturduğu düşünülmektedir (17, 18).

Yapışıklık oluşumu eğilimi hastaya özgüdür. Beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesine etki eden hastalıklar gibi faktörler yapışıklık oluşumunu etkilerler (19). Yapışıklıklardan korunmak için çeşitli yöntemler ve operasyon sonrası yapışıklık oluşumunu engellemek için çeşitli klinik teknikler ve ilaç kullanımları ön plana çıkmıştır. Cerrahi tekniği iyileştirme, karın içi yapılara travmayı azaltma ve yapışıklık oluşumunu engellemek gibi yaklaşımlar bunların önde gelenlerindedir (19).

Cerrahi sonrası yapışıklıklar karşılıklı peritoneal yüzeylerin travmatize olmasıyla meydana gelir. Travmayı azaltmak ve yabancı maddeleri karın içinden uzaklaştıran yöntemler yapışıklıkların azalmasını sağlamaktadır. İyi hemostaz, dokuya saygı, dokuları ıslak tutma gibi yaklaşımlar yapışıklık gelişimini azaltmada etkilidir (7). Yapışıklıkların oluşmasını önlemede cerrahi tekniğin düzenlenmesinin yanı sıra çeşitli yardımcı yöntemler de kullanılmaktadır. Fibrin birikiminin önlenmesi, visseral yüzeylerin mekanik olarak ayrılması, oluşan fibrinin yok edilmesi, fibroblastik aktivasyonun inhibisyonu için çeşitli ilaçlar kullanılabilir (7).

Yapışıklıklar 1.-3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücreli elementlerden oluşmaktadır. Dördüncü günde fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur, yerini fibroblast ve kollajen almıştır. Beşinci günde fibrin genel anlamda organize olmuştur. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında organize olur, sonuç olarak yapışıklık fibröz bant yapısına olgunlaşır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri de içerirler ve genellikle mezotel tarafından sarılır (17).

Cerrahiye, enfeksiyona ya da irritasyona bağlı periton hasarı, fibrin eksüda ve fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir inflamasyon döngüsünü başlatır (20). Fibrin, peritoneal boşlukta aktive olan pıhtılaşma yolağı ile oluşan trombinin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü uyarması ile meydana gelir. Sonrasında fibrinolitik sistem devreye girerek karın içi fibrin depozitleri yıkılır. Karına yönelik cerrahi sonrası koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki denge koagülasyon tarafına doğru değişir. Dolayısıyla fibrin depozitleri, fibrokollajenöz doku oluşumu için matriks oluşturur. Bu şekilde fibroblastlar fibrin matrikse giderek ekstraselüler matriksi oluşturur ve çökeltileri ortaya çıkar. Bu

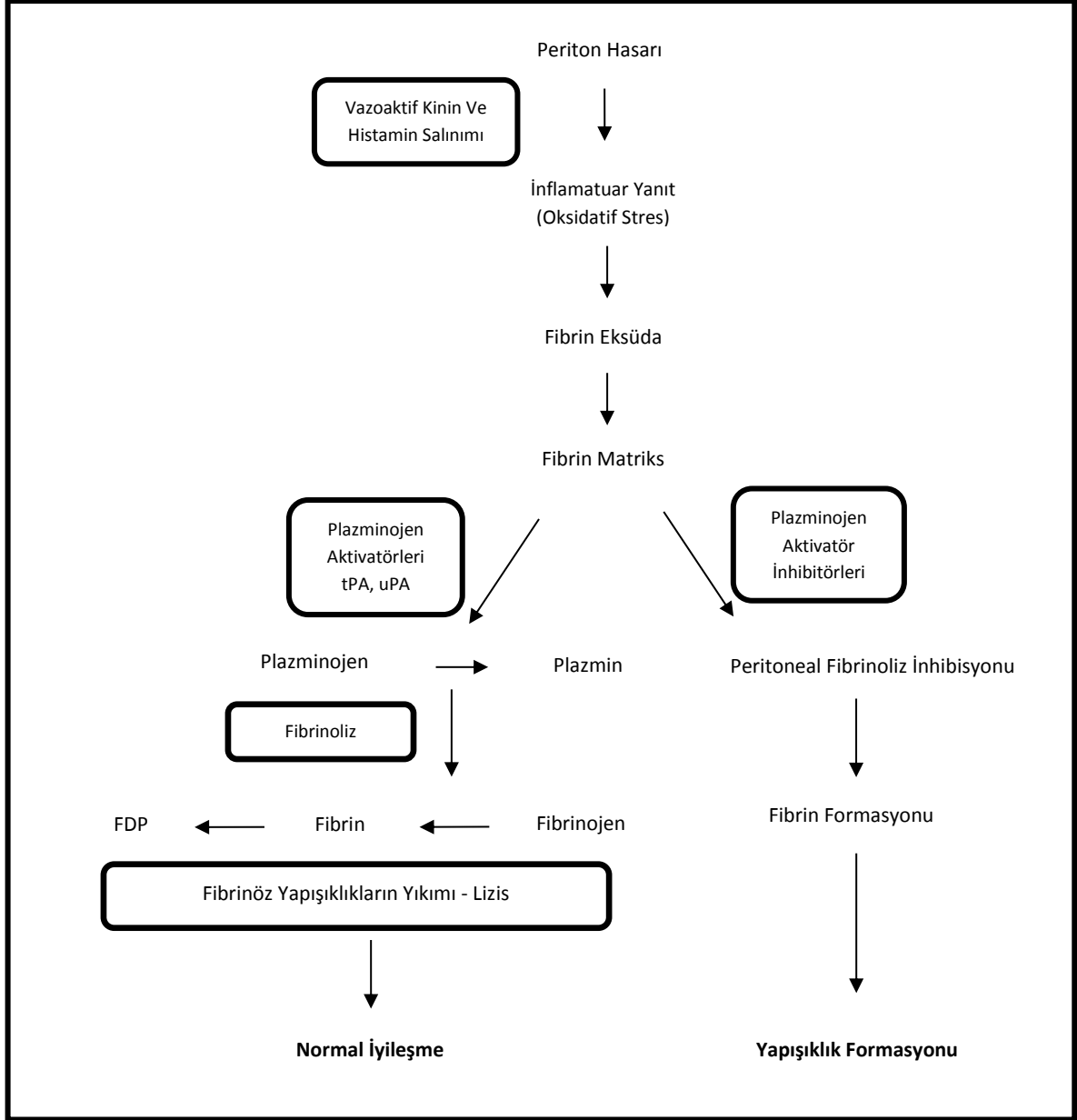
oluşan ekstraselüler matriks çökeltisi, matriksin metalloproteazlarından salınan proenzimlerle tamamen yıkılarak normal iyileşme sağlanabilir. Ancak, bu döngü matriks metalloproteazlarının doku inhibitörleri ile inhibe edilirse, peritoneal yapışıklıklar oluşur (21). Eğer peritoneal yaralanma sonrası 5-7 gün içinde fibrinolizis olmazsa geçici olan fibrin matriks kalıcı hale gelir ve kollajen sentezleyen fibroblastlar ile organize olur. Bu süreç sonucunda peritoneal yapışıklıklar oluşur, anjiogenik faktörler ile de yeni damar oluşumu sağlanır (22, 23, 24).

Fibrinolitik sistemin devreye girmesi plazminojenin plazmine dönüşümünü uyarır. Plazmin ise fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüştürmede oldukça etkilidir. Doku plazminojen aktivatör (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) plazminojen aktivatörleridir. Endotelial ve mezotelyal hücrelerden ve makrofajlardan üretilir. tPA bir serin proteaz inhibitörüdür, serin proteaz, plazminojenin ana inhibitörüdür ve fibrine duyarlılığı çok yüksektir. Fibrin molekülü üzerindeki belirli reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanır. Dolayısıyla fibrin varlığında plazminojen aktivasyonu çok yüksektir (25, 26). Bunun sonucunda plazminojen aktivasyonunda sistemik yanıt dengelenmiş, gerekli olan bölgelerde aktivasyon artmış olur. Peritoneal boşlukta plazminojen aktivasyonunun büyük kısmından tPA sorumludur (27). uPA ise doku yenilenmesinde daha etkilidir. Plazminojen aktivasyonu plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (PAI-1) ve plazminojen aktivasyon inhibitörü -2 (PAI-2) ile inhibe edilir. İkisi de endotelial hücreler, mezotelyal hücreler, monositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salınırlar. α -2 makroglobulin, α -1 antitripsin ve α -2 antiplasmin gibi çeşitli proteaz inhibitörleri de plazmini direkt etkilerler. Plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki denge normal iyileşme ve yapışıklık oluşumu açısından önemlidir. Sonuç olarak PAI-1 yapışıklık gelişiminde önemli bir faktör olarak gösterilmiştir (27). Bu nedenle bu yolağı hedef alan ilaçlar yapışıklık oluşumunu engellemede kullanılabilirler.

Veriler peritoneal fibrinolitik aktivitenin yapışıklık gelişimi ile yakından ilişkisi olduğunu göstermektedir (27). Oksidatif stresin de diğer birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı gibi yapışıklık gelişiminde de önemli rolü olduğu bulunmuştur (28, 29). Periton, postoperatif dönemde oksidatif strese maruz kalmaktadır (30), bu da mezotelyal hücre fonksiyonunu azaltarak fibrinolitik aktiviteyi baskılar ve intraabdominal yapışıklık gelişimini sağlar (31). Bu nedenle hayvan modellerinde intraperitoneal olarak uygulanan çeşitli ajanlar ile oksidatif stres azaltılarak yapışıklıkların azaltılması sağlanmıştır (32, 33).

Sonuç olarak peritoneal oksidatif stresi doğrudan ya da dolaylı olarak azaltan ajanların intraperitoneal yapışıklıkları da azalttığı gösterilmiştir (1).

Periton hasarı normal iyileşme ile sonuçlanabileceği gibi yapışıklık gelişimi de olabilmektedir. Bu yolak, Şekil 2.1’de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Periton hasarı normal iyileşme ile sonuçlanabileceği gibi yapışıklık gelişimi de olabilmektedir.

2.3. Yapışıklık Gelişiminin Engellenmesi

2.3.1. Cerrahi Teknik

Karın içi yapışıklıkların engellenmesi için özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalı. Cerrahi teknikte göz önünde bulundurulacak bazı noktalar Ellis ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda belirtilmiştir; uygun hemostaz sonrası karın içinde kan bırakılmaması, periton ve karın içi organları arasında omentum getirilmesi, gerekmeyen dokulara dokunulmaması, nekrotik doku bırakılmaması, dikişlerin kısa kesilmesi, eldiven pudralarının azaltılması, periton açıklıkları gerginlik olmadan kapatılması, kullanılan dikişlerin mümkün olan en ince ve en az reaksiyon oluşturan türden olmasına dikkat edilmesi, bağırsakların karın dışında çok tutulmamasına ve kurumamasına özen gösterilmesidir (5,15, 34).

Laparoskopik Cerrahi

Peritonda daha küçük bir insizyon oluşması, spanç parçaları, eldiven pudrası gibi yabancı cisimlerin engellenmesi, karın içi organların nemini kaybetmemesi, doku travmasının daha az olması, operasyon alanının dışındaki organlara dokunulmaması ve bağırsak hareketlerinin daha kısa sürede dönmesi ile yapışıklıkların daha az olduğu gösterilmiş. (35, 36, 37, 38). Yine de laparoskopi tek başına yapışıklık gelişimini tamamen engellemez (40). Laparoskopik aletlerin yanlış seçilmesi ile daha çok doku hasarı gelişebilir (37). Pnömomperitonum süresi ile ilişkili olarak hipoksi ve iskemi-reperfüzyon hasarıyla beraber yapışıklıklar artabilir (40).

2.3.2. Yardımcı Ajanlar

Fibrinolitik İlaçlar

İntraperitoneal uygulanan trombokinaz, fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, papain ve pepsin doğrudan fibrin dokuyu yıkarak ve dolaylı olarak da plazminojen aktivatör aktivitesini arttırarak etki gösterir (41). tPA ve rekombinan tPA kullanımı hayvan deneylerinde başarılı olarak gösterilmiştir (42).

Tromboksan sentaz inhibitörleri ve tromboksan A2 reseptör blokörleri (43) ile trombin inhibitörü (44) yine hayvan deneylerinde kullanılarak, yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir.

Antiproliferatif ilaçlar olan paklitaksel (45) ve camptotesinin (46) kullanıldığı hayvan deneylerinde yapışıklığı azalttığı görülmüştür. Lizozim, polilizin ve poliglutamatin kullanıldığı deneylerde karın içi yapışıklıklarda belirgin azalma saptanmıştır (47). Fibrinolitik ilaçların klinikte kullanımına dair veri literatür taramasında bulunamamıştır.

Antikoagülanlar

Pıhtılaşma, fibrin birikiminin ana nedeni olduğundan heparin (48) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (49) intraperitoneal olarak kullanılmıştır. Amniyotik membrana (50) ve karboksimetilselüloza (51) heparin eklenmesinin karın içi yapışıklık oluşumunun engellenmesinde tek başına heparin kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Antiinflamatuvar İlaçlar

Antiinflamatuvar ilaçlar periton hasarına verilen ilk inflamatuvar yanıtın engellenerek yapışıklık oluşmasını önlemeye yönelik olarak kullanılmaktadır. Selektif tromboksan A2 inhibitörü olan düşük doz asetilsalisilik asit (52) etkili olabilmektedir. Rodger ve ark. tarafından yapılan hayvan deneylerinde ise retinoik asit, kinakrin ve dipiramidol gibi ilaçların yapışıklığı azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir (53).

Kortikosteriodli antihistaminikler fibroblast proliferasyonunu engellerler ama aynı zamanda yara yeri enfeksiyonu, geç iyileşme ve insizyonel herni gibi yan etkilere de neden olmaktadır (54). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ise prostoglandinin yapışıklık oluşturucu etkisini inhibe ederek yapışıklık oluşumunu azaltmaktadırlar (55).

Antibiyotikler

Antibiyotikler postoperatif dönemde enfeksiyon gelişiminin önlenmesi amacı ile kullanılmaktadırlar. Sefalosporin grubu antibiyotikler ve tetrasiklin ile yapılan karın içi yıkamaların yapışıklıkları arttırdığı görülmüştür (41). Bu nedenle, bu tür antibiyotiklerin karın içi kullanımları önerilmemektedir.

2.3.3. Mekanik Ayırma

Peritoneal Yıkama Solüsyonları

Kristaloid solüsyonlar cerrahi sonrası karın içini yıkamada en çok kullanılan solüsyonlardır. Yıkama sırasında düzensiz yüzeylerdeki parçacıkların temizlenmesi sağlanarak travmatize olmuş dokudan salınan fibrin ve fibrin eksüdanın dilüsyonu sağlanmaktadır. Ringer laktatın serum fizyolojiğe oranla daha iyi bir tampon olduğu ve hayvan deneylerinde karın içi yapışıklıklarda serum fizyolojiğe göre azalma sağladığı saptanmıştır (56).

%32 Dextran-70 gibi daha viskoz yapıdaki solüsyonlar da denenmiştir. Bu solüsyonlar kötü yüzeyler etrafında koruyucu bir tabaka oluşturur ve osmotik olduğundan organların yüzeylerine su çekerek yapışmalarını engeller. Plevral effüzyon, bacak ödemi ve transaminazları yükseltmek gibi çeşitli yan etkileri vardır (57, 58).

Karboksimetilselüloz, %32 Dextran-70'dan daha etkili bulunmuştur (59, 60). Ancak bunlar arasında intraabdominal yapışıklıkları en etkili şekilde azaltan solüsyonun tPA ve karboksimetilselüloz olduğu gösterilmiştir (61).

Hyaluronik asit doğal olarak oluşan bir glukozaminoglikandır (62). Sepracoat® fosfat tamponlu serum fizyolojiğin hyaluronik asit ile birleşimidir, dokuların diseksiyonundan önce kullanılması önerilmektedir (63). Abdominal hernilerde yama ile onarım yapılacak hastalarda proflaktik olarak yapışıklık önleyici olarak kullanılmaktadır. Hyaluronik asidin demir birleşimi olan %0,5 ferrik hyaluronat jelin (Lubriccoat®) ameliyat sahasında yapışıklıkları belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (64). Hemostazı iyi yapılamamış hastalarda da çapraz bağlı hyaluronan solüsyonunun (ACP-jel) yapışıklık önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (65).

N,O-karboksimetil sitosan (NOCC) da toksik olmayan, emilebilen bir ajandır ve yine postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde kullanılmıştır (66).

Mekanik Bariyerler

İdeal bir mekanik bariyer güvenli ve etkili olmanın yanı sıra, inflamatuvar veya immunolojik yanıt oluşturmamalı, kritik doku iyileşmesi fazında çalışabilmeli, dikiş gereksinim duymadan yerinde durabilmeli, kan varlığında da çalışabilmeli ve çıkartılmaya gerek kalmadan vücutta yok edilebilmelidir (41).

Amniyotik membran yamaları (67) ve otolog periton transplantları (68) gibi endojen bariyerler yapışıklık önlenmesinde kullanılmıştır ve etkinliği gösterilmiştir. %0,5 ferrik hyaluronat jel (Intergel®) gibi eksojen bariyerlerin endojen bariyerlere göre yapışıklık önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir (69). Karboksimetülselülozlu hyaluronik asit bileşiği olan Seprafilm® karın içine yerleştirilmesinden 24 saat sonra hidrofilik bir yapı haline gelir ve travmatize dokuyu 7 gün süre ile koruyarak yapışıklık gelişmesini engeller (70). Adept® intraperitoneal uygulanan berrak bir sıvıdır, nişasta alerjisi ve maltoz duyarlılığı olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir, etkinliği kanıtlanmıştır (71). SprayGel® iki polietilenglikol bazlı sıvı bileşiğinden oluşan bir bariyer sistemidir. Karın içinde hidrojele dönüşür (72). Güvenli ve iyi tolere edilebilir bir ajandır ve etkinliği gösterilmiştir (72). Poloxamer 407 (FlowGel®), oda ısısında sıvı şekilde olan ve vücut ısısında jel haline dönüşen yapışıklık önlemede etkili bir ajandır (73). Politetrafluoroetilen (Gore-Tex®), antitrombojenik sentetik bir yamadır, doku yapışmasını engellemektedir (74). Laparoskopik olarak kullanımı zordur (74). Fibrin yapıştırıcı (75) ve okside-rejenere selüloz (Surgicel®) (76) sıklıkla hemostaz sağlamada kullanılmaktadır ve yapışıklıkları önlemede etkin oldukları gözlenmiştir. Bu ajanlar temin edilmesi zor olması, ağrı ve yabancı cisim reaksiyonu gibi yan etkilere neden olması ve bir kısmı da pahalı olması nedeni ile klinik kullanıma uygun olamamışlardır.

2.3.4. Araştırma Aşamasındaki Ajanlar

Deney hayvanları üzerinde yapılan yapışıklık önleyici çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla kullanılan maddeler arasında kolşisin (77), medroksiprogesteron asetat (78), kalsiyum kanal blokerleri (79), fosfatidil kolin (80), E vitamini (81), D-penisillamin (82), metilen mavisi (83), pentoksifilin (84), statinler (85) ve epidermal büyüme faktörü (86) bulunmaktadır.

Yapılan hayvan deneylerinde bahsedilen maddelerin yapışıklıkları belirgin bir şekilde azalttığı belirtilmiştir, ancak insanlar üzerindeki etkileri bilinmemektedir (41) .

Literatürde çeşitli hayvan deneylerinde NAS intramüsküler (87), intraperitoneal (1) ve perikardial (88) kullanımda yapışıklıkların engellenmesinde başarılı olabileceği görülmüştür.

2.4. N-Asetilsistein (NAS)

N-asetil sistein (NAS), bir thiol bileşiğidir, L-sistein ve glutatyonun (GSH) öncüsüdür. NAS deasetilasyona uğrayarak sistein oluşmasına yol açar. Sistein ise GSH sentezinde kullanılmaktadır (89). NAS, sisteine göre daha az toksiktir, oksidasyona daha az duyarlıdır ve suda çözünebilir. Bu özellikler ile NAS, organizmada sistein kaynağı olarak önemlidir. NAS direkt antioksidan etki gösterebilmekle birlikte, organizmada esas olarak GSH sentezi için sistein sağlar, karaciğerde glutatyonu çevrilerek sistemik dolaşıma katılır (90).

NAS pratik uygulamada en çok mukolitik olarak kullanılmaktadır. Piyasada enteral ve parenteral formları bulunmaktadır. Antioksidan olması ve yan etkilerinin seyrek olması nedeni ile farklı alanlarda kullanılabilir.

Antioksidan, antiinflamatuvar ve hücre koruyucu etkileri vardır. Bunlara ek olarak mikrovasküler kan akımını arttırdığı ve endotelial koruma sağladığı da belirtilmektedir (91). Çalışmalar NAS'in serbest oksijen radikal kaynaklı apoptotik süreci ve redoks potansiyel dengesizliğini engellediğini göstermektedir. NAS'in bu aktivitesi yapısındaki tiyolün antioksidan ve nükleofilik özelliklerine bağlanmaktadır (92).

Literatürde kontrast ilişkili nefropatiyi önlemede ve tedavisinde GSH'yi ve NO sentezini azaltarak etkinlik gösterdiği (95), ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda inhalasyon hasarında bronkoalveolar lavaj sırasında lökosit sayısını, pulmoner dokuda myeloperoksidaz aktivitesini ve hidrojen peroksit (H₂O₂) miktarını azalttığı ve GSH miktarını arttırdığı gösterilmiştir (96).

NAS'in sulfidril grupları içerdiği için yeni oluşan kollajenin yapımını peptid bağları arasındaki ve kollajen molekülü ile ekstrasellüler matriks bileşenleri arasındaki disülfid bağlarının oluşumunu engelleyerek kollajenin bağ dokusundaki stabilizasyonunu bozabildiği gösterilmiştir (97).

NAS öncelikli olarak nebülize mukolitik olarak kullanılmıştır, çünkü serbest thiol grubu mukus proteinindeki protein-rotein disulfid bağlarını azaltır (98). Thiol grubu çöpçü serbest radikalleri ile direkt antioksidan özelliğe bürünebilirken, NAS intraselüler glutatyona L-sisteinini vererek etkisini gösterir. NAS oksidatif stres ile ortaya çıkan hastalıklarda kullanılabilir, Bu hastalıklar iskemi-reperfüzyon hasarından (99,100), tümörögenез modülasyonuna kadar geniş bir spektrumdur (101). Bu, oksidatif stres, inflamasyon ve anjiogenez yollarındaki etkilerine bağlıdır (92).

NAS'ın enteral formununun 150 mg/kg dozda lokal olarak uygulanmasının intraabdominal yapışıklıkları azalttığı Chu ve ark. çalışmasında gösterilmiştir (1), Pata ve ark. çalışmasında ise intramüsküler uygulanan NAS intraabdominal yapışıklıkları azaltmıştır (87). Chu ve ark. çalışmasında oral ve intravenöz olarak verildiğinde peritondaki biyoyararlanımı net değerlendirilememiş ve oral alımda peritona geçişin yapışıklık gelişiminin önlenmesi açısından yetersiz olduğu belirtilmiştir (1). Yapışıklıkların önlenmesinde daha etkili olacağını düşündüğümüz için NAS'i ameliyat sonunda yüksek bir peritoneal konsantrasyon sağlamak için intraperitoneal olarak uyguladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Ortamı

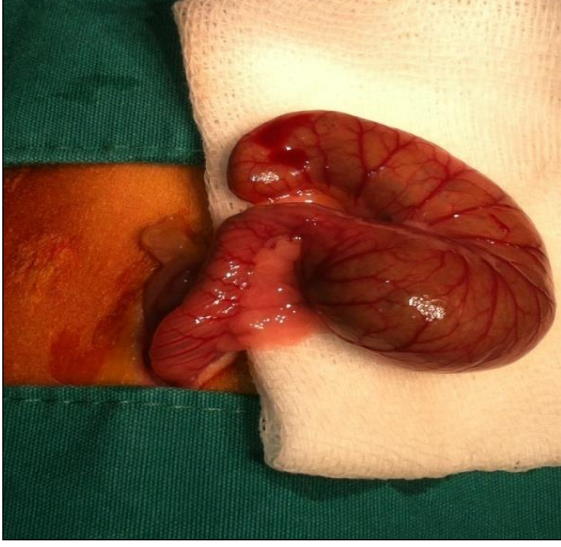
Bu deneysel çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında yapılmış olup, çalışmada kullanılan ratlar aynı merkezden temin edilmiştir. Histopatolojik incelemeler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: DA13/17).

3.2. Gruplar ve Cerrahi İşlem

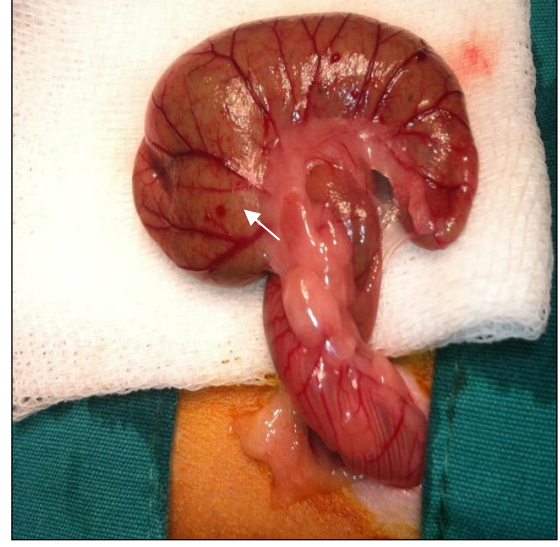
Bu çalışmada yaşları 5-7 ay arasında değişen, 160-300 gr ağırlığında 20 adet dişi Wistar Albino rat kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar 2 gruba yaş ve kilo açısından homojen olarak ayrılmışlardır; Grup 1 yapışıklık oluşum modeli sonrası intraperitoneal serum fizyolojik (SF) verilen grup (n=10); Grup 2 yapışıklık oluşum modeli sonrası intraperitoneal N-asetilsistein verilen gruptur (n=10). Tüm denekler postoperatif 10. günde 150 mg/kg Ketamin HCl dozu ile sakrifiye edilmişlerdir. Tüm ratlarda deneye hazırlık işlemleri benzer şekilde gerçekleştirilmiştir. İntraperitoneal yolla 75 mg/kg Ketamin HCl ve 7 mg/kg Xylazin HCl enjekte edilerek anestezi sağlanmış, deneğin karın cildi tıraşlandıktan sonra batikon ile temizlenek uygun pozisyon verildikten sonra ratlar ısı yatağına alınmıştır. İşlem sırasında ve sonrasında analjezi sağlanması amacı ile gerektiğinde 0.02 mg/kg Fentanil subkutan olarak uygulanmıştır. Median hattın yapılan 2 cm'lik insizyon ile karın içine girilerek çekum dışarı ıslak spanç üzerine çıkartıldı (Şekil 3.1). Kuru spanç sürtülerek çekum üzerinde serozal peteşi oluşturuldu (Şekil 3.2). Sonrasında Grup 1'de karın içine 2 cc SF verildi, Grup 2'de ise 150 mg/kg NAS (SF ile sulandırılarak 2 cc'ye tamamlandı) verildi. Karın duvarı 2/0 ipek sütür ile 2 kat olarak devamlı dikiş ile kapatıldı. Postoperatif dönemde oral yoldan normal beslenme başlandı. Postoperatif 10. gün sakrifiye edilen ratlar, yapışıklık gelişimi açısından makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

3.3. Makroskopik inceleme

İlk operasyondan 10 gün sonra, uygun hazırlıkların yapılmasının ardından ters U insizyonu ile karın içine girilerek karın içi yapışıklıklar makroskopik olarak Evans modeline (Tablo 3.1) uygun olarak değerlendirildi. Çekum enblok eksize edildi.



Şekil 3.1. Çekumun karın dışına ıslak spanç üzerine çıkartılması.



Şekil 3.2. Çekum duvarında peteşiler oluşması (Ok: serozal peteşiyi göstermektedir).

Tablo 3.1. Evans Yapışıklık Skoru

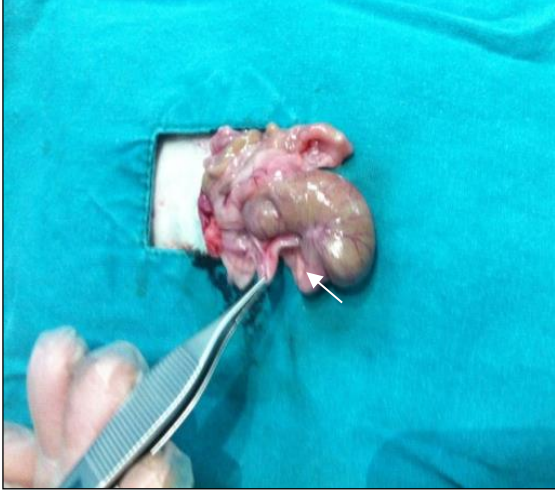
Evans'ın Yapışıklık Skoru
Evre 0: Yapışıklık yok
Evre 1: Kendi kendine ayrılan yapışıklık (Şekil 3.3)
Evre 2: Çekme ile ayrılan yapışıklık (Şekil 3.4)
Evre 3: Ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklık (Şekil 3.5)

3.4. Histopatolojik inceleme

Deneklerden çıkartılan çekum örnekleri %10'luk formaldehitte tespit edildikten sonra parafin blok haline getirilerek 5 µm kesitler haline getirildi, hematoxilen eozin ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. İncelemede interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu değerlendirildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Histopatolojik inceleme ile interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu evrenmesi

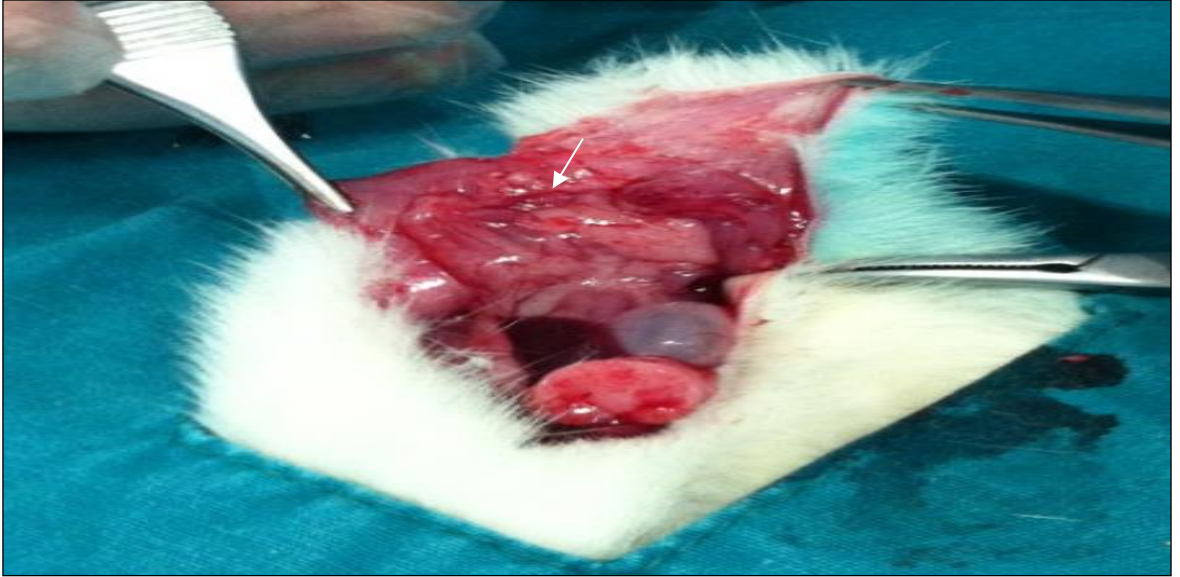
	İnterstisyel fibrozis	İnflamatuvar hücre reaksiyonu
0	Fibrozis yok	Normal
1	Minimal fibrozis	Hafif
2	Orta derecede fibrozis	Orta
3	Yoğun fibrozis	Yoğun



Şekil 3.3. Makroskopik evre 1 görünümü (kendi kendine ayrılabilen yapışıklık) (Ok).



Şekil 3.4. Makroskopik evre 2 görünümü: Bağırsakların birbirine yapıştığı görülmekte, çekme ile yapışıklık ayrılabilmekte (Ok).



Şekil 3.5. Makroskopik evre 3 görünümü: Bağırsakların birbirlerine ve karın ön duvarına tamamen yapışmış olduğu, ayırmak için diseksiyon gerekliliği olduğu görülmekte (Ok).

3.5. İstatistiksel Hesaplamalar

Çalışmanın verileri SPSS 15.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir. Makroskopik ve mikroskopik inceleme bulguları kendi içlerinde her 2 grup arasında karşılaştırılmış, Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p < 0,05$ ” olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

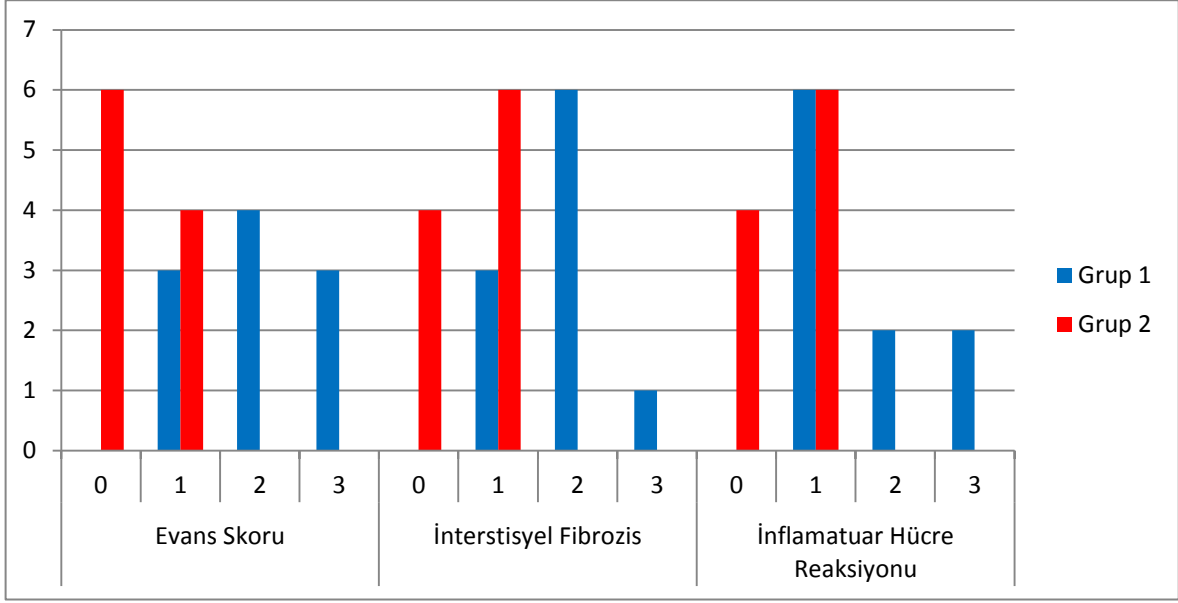
Ratlarda, cerrahi ve anesteziye bağlı olarak kaybedilen olmadı. Ratların hiçbirinde intraabdominal enfeksiyon bulgusuna ya da başka herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

Ters U insizyonu ile karın içine girilerek intraperitoneal yapışıklıklar makroskopik olarak Evans modeline uygun olarak kr değerlendirme yapıldı. Grup 1’de yapışıklık olmayan rat yoktu, kendi kendine ayrılan yapışıklık 3 ratta (şekil 3.3), çekme ile ayrılan yapışıklık 4 ratta (şekil 3.4), ayırmak için disseksiyon gereken yapışıklık ise 3 ratta (şekil 3.5) mevcuttu. Grup 2’de Evans modeline uygun olarak yapışıklık olmayan 6 rat, kendi kendine ayrılan yapışıklık olan 4 rat mevcuttu, çekme ile ayrılan veya ayırmak için disseksiyon gereken yapışıklık olan rat ise bulunmamaktaydı.

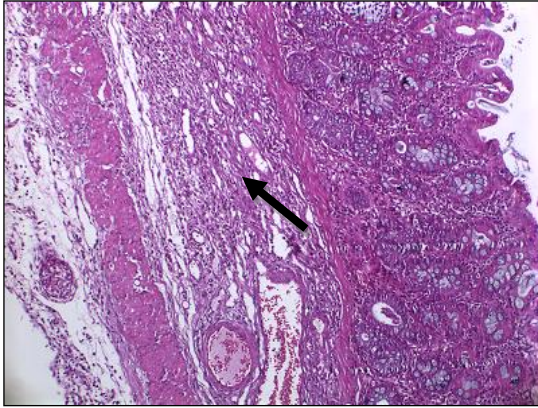
Histopatolojik incelemede Grup 1’de interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu olmayan rat bulunmamaktaydı.  ratta hafif fibrozis, 6 ratta orta derecede fibrozis (şekil 4.2), 1 ratta yoğun fibrozis mevcuttu. Bu grupta 6 ratta hafif, 2 ratta orta derecede, 2 ratta ise yoğun inflamatuvar hücre reaksiyonu saptandı. Grup 2’de 4 ratta inflamatuvar hücre reaksiyonu ve interstisyel fibrozis bulunmazken (şekil 4.3), 6 ratta hafif inflamatuvar hücre reaksiyonu ve fibrozis mevcuttu. Bu gruptaki ratların hiçbirinde orta veya yoğun inflamatuvar hücre reaksiyonu ya da interstisyel fibrozis saptanmadı (Tablo 4.1, şekil 4.1).

Tablo 4.1. Onuncu gün sakrifiye edilen ratlarda, gruplara göre intraperitoneal yapışıklıkların makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesi, sayısal bulgular.

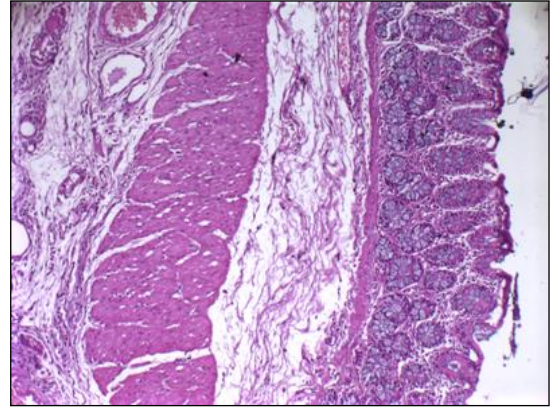
	Evans skoru				İnterstisyel fibrozis				İnflamatuvar hücre reaksiyonu			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Grup 1	-	3	4	3	-	3	6	1	-	6	2	2
Grup 2	6	4	-	-	4	6	-	-	4	6	-	-



Şekil 4.1. Gruplara göre Evans skoru, interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu karşılaştırılması. Grup 1: Karın içi yapışıklık oluşturulması sonrası karın içine SF verilen grup, Grup 2: Karın içi yapışıklık oluşturulması sonrası karın içine N-asetilsistein verilen grup



Şekil 4.2. SF verilen grup: Orta derecede yapışıklıklar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösteren bağırsak duvarı (Hematoksilen-eozinx100). Ok yapışıklık alanını göstermektedir.



Şekil 4.3. N-asetil sistein verilen grup: Herhangi bir yapışıklık ya da inflamasyon göstermeyen bağırsak duvarı (Hematoksilen-eozinx100)

Cerrahi sonrası makroskopik yapışıklık skoru ve mikroskopik interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu gelişimi açısından kontrol grubu ve N-asetilsistein verilen grup karşılaştırıldığında, makroskopik yapışıklık skorunun, aynı zamanda mikroskopik interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonunun N-asetilsistein verilen grupta anlamlı olarak az olduğu görülmüştür ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grup 1 ve Grup 2'nin Evans skoru, interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu açısından istatistiksel karşılaştırılması

	Evans Skoru	İnterstisyel Fibrozis	İnflamatuvar Hücre Reaksiyonu
Grup 1 Sıra ortalaması	14,55	14,60	13,70
Grup 2 Sıra ortalaması	6,45	6,40	7,30
p Değeri (p<0.05)	0,001	0,001	0,006
U Değeri	9,500	9,00	18,00

5. TARTIŞMA

İntraabdominal yapışıklıklar karına yönelik operasyon geçiren hastaların çoğunda mortalite ve morbidite nedenidir (1). Patogenezini ve oluşum mekanizmasını anlamak için çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen günümüzde yapışıklık oluşumunu önlemeye yönelik tek başına kullanılabilir bir ilaç ya da yöntem halen bulunamamıştır.

Postoperatif yapışıklık oluşumu, cerrahi girişim sonrasında kaçınılmazdır ve iyileşmenin bir parçası olarak görülmektedir (88). Yapılan çalışmalarda yapışıklık oluşumunun nedenleri peritoneal travma, iskemi-reperfüzyon ve yabancı cisimler olarak kısaca özetlenmiştir (17, 102).

İnflamatuvar yanıt ve buna bağlı gelişen doku oksijenizasyonunda azalmanın yapışıklık gelişiminde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1, 43, 55, 87, 99, 100). Bu nedenle çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar karın içi yapışıklıkların önlenmesi amacı ile deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Bu ilaçlar periton hasarına verilen ilk inflamatuvar yanıtın engellenerek yapışıklık oluşmasını önlemeye yönelik olarak kullanılmışlardır. Selektif tromboksan A₂ inhibitörü olan düşük doz asetilsalisilik asitin (52) yapışıklığı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Rodger ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise retinoik asit, kinakrin ve dipiramidol gibi ilaçların yapışıklığı azaltmada hayvanlar üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (53). Kortikosteriodli antihistaminiklerin fibroblast proliferasyonunu engellediği ancak aynı zamanda yara yeri enfeksiyonu, geç iyileşme ve insizyonel herni gibi yan etkilere de neden olduğu kanıtlanmıştır (54). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ise prostoglandinin yapışıklık oluşturucu etkisini inhibe ederek yapışıklık oluşumunu azaltmışlardır (55). Yan etkileri ve kullanım zorluğu nedeni ile klinik kullanıma girememişlerdir.

Postoperatif yapışıklık azaltılmasında ameliyat sırasında uygulanan mekanik ayırma yöntemleri de kullanılmıştır. Cerrahi sonrası karın içini yıkamada en çok kullanılan solüsyonlar kristalloidlerdir. Yıkama sırasında düzensiz yüzeylerdeki parçacıkların temizlenmesi sağlanarak travmatize olmuş dokudan salınan fibrin ve fibrin eksüdanın dilüsyonu sağlanmaktadır (56). Aynı amaçla kristalloidlere göre daha visköz yapıda olan solüsyonlar da kullanılmıştır. Bu solüsyonlar kötü yüzeyler etrafında koruyucu bir tabaka oluşturur ve osmotik olduğundan organların yüzeylerine su çekerek yapışmalarını engeller. Plevral effüzyon, bacak ödemi ve transaminazların yüksekliği gibi çeşitli yan etkileri olduğu gösterilmiştir (57, 58). Hyaluronik asit doğal olarak oluşan bir

glukozaminoglukandır (62), hyaluronik asit ve bileşikleri de kullanılmış ve etkin oldukları saptanmıştır (63, 64, 65).

Peritoneal fibrinolitik aktivitenin de yapışıklık gelişimi ile yakından ilişkisi olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (27). Bu nedenle literatürde yapışıklık gelişiminin önlenmesi amacı ile fibrinolitik ilaçların kullanıldığı deneyler sıkça karşımıza çıkmaktadır. İntraperitoneal uygulanan trombokinaz, fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, papain ve pepsin direkt olarak fibrin dokuyu yıkararak ve indirekt olarak da plazminojen aktivatör aktivitesini artırarak etki gösterir (41). Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve rekombinan tPA kullanımı hayvan deneylerinde başarılı olarak gösterilmiştir (42). Tromboksan sentaz inhibitörleri ve tromboksan A₂ reseptör blokörleri (43) ile trombin inhibitörü (44) yine hayvan deneylerinde kullanılmıştır, yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir. Antiproliferatif ilaçlar olan paklitaksel (45) ve camptoterisinin (46) kullanıldığı hayvan deneylerinde yapışıklığı azalttığı görülmüştür. Lizozim, polilizin ve poliglutamatin kullanıldığı deneylerde karın içi yapışıklıklarda belirgin azalma saptanmıştır (47). Sistemik antiinflamatuvar ilaçlar ve fibrinolitik ilaçların topikal uygulanmasının yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir, ancak morarma, kanama ve yara iyileşmesinde bozulma gibi yan etkilere sahip oldukları bilinmektedir (88) aynı zamanda bu ilaçların çoğu pahalı olmaları nedeniyle klinik kullanıma uygun değildir.

Daha az yan etkisi olan ve ucuz olan NAS'ın da fibrinolitik özelliği olduğu gösterilmiştir. Chu ve ark. yaptığı çalışmada NAS'ın enteral formunun yapışıklık dokusunda tPA ve PAI-1 mRNA düzeylerini arttırdığı, bunun sonucunda fibrinolitik aktiviteyi artırarak yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (1). NAS'ın sadece fibrinolitik aktiviteyi arttırmadığı, ayrıca fibroblastik aktiviteyi de azalttığı, fibrin oluşumunu azalttığı görülmüştür. Pata ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde NAS'ın indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu inhibe ettiği ve bu yolla fibroblast aktivitesinin azaltılarak yapışıklıkları azalttığını belirtmişlerdir (87). NAS'ın fibroblast aktivitesini azaltması ve fibrinolitik aktiviteyi artırması, yapışıklık önlemede kullanılabileceğini göstermektedir.

Serbest radikaller endotelial hasar sonrası hızla ortaya çıkarak oksijenle reaksiyona girerler ve oksijenin azalmasına yol açarlar (103). Hipooksijenizasyon ve oksijen radikallerinin artmasının postoperatif intraabdominal yapışıklıkları arttırdığı gösterilmiştir (1). NAS, direkt antioksidan etki gösterebilmektedir (1, 88, 90). NAS, peritoneal oksidatif stresi nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) bağımlı oksidaz veya glukoz

oksidaz gibi membranla ilişkili oksidazları doğrudan etkileyerek, belirgin bir şekilde azaltır (1). Aynı zamanda nötrofillerdeki oksidatif patlamayı azaltır, miyeloperoksidaz aktivitesini azaltır ki bunlar da oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltır (1). Bu yollar ile de karın içi yapışıkları azalttığı düşünülmektedir. Chu ve ark. yaptığı çalışmada NAS'ın antioksidan etkisi ile glutasyonun artırılması ve böylelikle yapışıklıkların azaltılacağı düşünülmüştür. Ancak kontrol grubu ve NAS verilen grup karşılaştırıldığında, NAS'ın azalmış olan glutasyon düzeylerini arttırmadığı gösterilmiştir (1). Çolak ve ark. yaptığı çalışmada ise NAS'ın glutasyon sentezini stimüle edebilen maddelere dönüşerek serbest radikal çöpçüsü gibi davranıp detoksifikasyon sağladığı gösterilmiş (88). Daha önce yapılan başka bir çalışmada NAS'ın fibroblastların G1 fazında durmasına neden olduğu, böylelikle superoksit radikal anyonlarını sabit bir seviyede tutarak siklin D1 protein seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (104). Bu etki ile NAS'ın antioksidan özelliğinin süperoksitdismutaz aktivitesini arttırmasına bağlanmıştır (104).

NAS'ın antioksidan, antiinflamatuvar ve hücre koruyucu etkileri vardır. Bunlara ek olarak mikrovasküler kan akımını arttırdığı ve endotelial koruma sağladığı da belirtilmektedir (91). Bu özelliklerden yola çıkılarak çeşitli çalışmalarda postoperatif yapışıklıkları azaltmada etkinliği değerlendirilmiştir ve başarılı bulunmuştur (1, 87, 88).

NAS pratik uygulamada en çok mukolitik olarak kullanılmaktadır. Antioksidan olması ve yan etkilerinin seyrek olması nedeni ile farklı alanlarda kullanılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda 150 mg/kg dozundan, 3 gruba bölünerek, intramüsküler 3-14 gün (87), 150 mg/kg dozunda perkütan intraperitoneal enjeksiyon şeklinde 3 gün, günde 2 doz olarak (1) uygulanmış ve etkili olduğu gösterilmiştir. Hem ağırlı bir ek girişim olması nedeni ile, hem de verilen yerin doğru olmayabileceği düşünerek biz çalışmamızda NAS'ı tekrarlayan perkütan dozlarda değil karın kapatılmadan, tek doz şeklinde doğrudan karın içine uyguladık.

NAS'ın oral kullanımının, en yüksek dozda bile (1200 mg/kg) periton içinde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bunu NAS'ın karaciğerde metabolize olmasına bağlamışlardır (1). Bu nedenle çalışmamızda lokal olarak uygulanmasının etkisini arttıracağını düşündük. Yüksek peritoneal düzey sağlamak ve aynı zamanda sistemik yan etkileri azaltmak açısından ameliyat bitiminde, periton kapatılmadan önce, ampul formunu tek doz şeklinde lokal olarak karın içine uyguladık ve bu yöntemin de etkili olduğunu gördük. Benzer bir

uygulama ile Çolak ve ark. NAS ile ıslatılmış spancın perikardiuma uygulanması halinde, perikardiyal yapışıklıkların azaldığını göstermişlerdir (88). Benzer şekilde klinikte yüksek intraperitoneal etkinlik sağlanması açısından çeşitli antineoplastik ajanların intraperitoneal yolla uygulandığı görülmektedir. Soma ve ark. yaptığı çalışmada peritoneal karsinomatozis modeli oluşturularak bir antineoplastik ajan olan paklitakseli hem intravenöz hem peritoneal olarak vermiş ve sonuçları karşılaştırmıştır (105). Paklitakselin intravenöz olarak verilmesinden sonraki ilk 1 saatte serum seviyesinde ani bir yükseliş olduğu ve 24 saat içinde hızla efektif düzeyin altına düştüğü görülmüştür. Aynı ilaç intraperitoneal verildiğinde ise serum seviyesinin 3 saat içinde yükseldiği, 3-24 saatler arasında serum konsantrasyonunun intraperitoneal olanda intravenöze göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İntraperitoneal yolla verilenlerde, intravenöz yolla verilenlere oranla tedaviye yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. Organ penetrasyonu ile sistemik yan etki gelişiminin intraperitoneal uygulananlarda daha az olduğu saptanmıştır (105).

Daha önce Chu ve ark. çalışmalarında, bir gruba intraoperatif intraperitoneal 150 mg/kg tek doz NAS verilmesini denemişler, fakat kontrol grubu ile arasında yapışıklık oluşumu açısından anlamlı bir fark gösterememişlerdir (1). Fakat biz çalışmamızda NAS'ın periton kapatılmadan önce karın içine tek doz uygulandığında yapışıklıklarda belirgin oranda azalma saptadık. Chu ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik alanlar oluşturularak yapışıklık modeli oluşturulmuş, postoperatif 7. günde ratları sakrifiye ederek peritoneal doku ve intraperitoneal NAS verilen gruptan periton sıvısı alınmış, bunlar fibrinolitik aktivite, tPA, PAI-1, total GSH ve 8 isoprostan (8-IP) açısından incelenmiş (1). Herhangi bir mikroskopik inceleme yapılmamıştır. Pata ve ark. yaptığı çalışmada ratlara çekal abrazyon ve parietal periton defekti oluşturulmuştur, sonrasında tekrarlayan dozlarda intramüsküler olarak NAS verilmiştir. Postoperatif 14. Günde sakrifiye edilen ratlar makroskopik olarak Majuzi sınıflandırılmasına göre değerlendirilmiş (87). Çolak ve ark. yaptığı çalışmada tavşanlar kullanılmıştır. Tavşanların perikardları longitudinal bir şekilde açılarak kuru spançla abrazyon yapılmış, sonrasında bir grup tavşanın perikardına NAS ile ıslatılmış spanç sürülürken, diğer grup tavşanın perikardına serum fizyolojik ile ıslatılmış spanç sürülmüştür. 2 hafta sonra sakrifiye edilen hayvanlar makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Yöntemler farklılık gösterse de bütün çalışmalarda NAS'ın yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda çekal abrazyon ile yapışıklık modeli oluşturduk. İnsanda da uygulama kolaylığı olabilmesi ve lokal etkinlik açısından periton kapatılmadan önce karın içine NAS'ı lokal olarak verdik. Yapılan çalışmalarda

sakrifikasyon günleri değişmekle beraber deney hayvanları ortalama 7-14. günlerde sakrifiye edilmiş. Karın içi yapışıklıkların ortalama 7 günde oluştuğunun bilinmesi üzerine (1) biz de ratlarımızı 10. günde sakrifiye ettik. Makroskopik incelemede çeşitli yapışıklık sınıflamaları kullanılabilir. Pata ve ark. Majuzi sınıflandırmasını (87), Çolak ve ark. ise Heydorn ve ark tanımladığı skorlamayı kullanmışlardır (88), bütün sınıflandırmalarda 0 yapışıklık olmadığını, 1 kendi kendine açılabilen yapışıklıkları, 2 çekme ile ayrılabilen yapışıklıkları ve 3 ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklıkları belirtmektedir. Biz yine aynı derecelendirmeyi sunan Evans skorlamasını kullanmayı tercih ettik. Chu ve ark. yaptığı çalışmada ise oluşturulan iskemik alanların kaçında fibrinöz yapışıklık olduğu değerlendirilmiştir (1). Makroskopik incelememizin sonucunda literatür ile uyumlu olarak karın duvarı ve çevre organlara yapışıklıkta NAS verilen grupta kontrol grubuna oranla belirgin bir azalma saptanmıştır.

Pata ve ark. yaptığı çalışmada histopatolojik olarak interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu değerlendirilmiştir. İmmunhistokimyasal olarak tavşan anti-sitoindüklenebilir nitrik oksit sentaz (anti-iNOS) antikoru kullanılarak iNOS oluşumuna bakılmıştır. Yapışıklık skorunda, iNOS oluşumunda, fibrozis ve inflamasyon gelişiminde belirgin fark saptanmıştır (87). Çolak ve ark. yaptığı çalışmada da mikroskopik olarak fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonuna bakılmıştır. Hem histopatolojik, hem makroskopik değerlendirmede NAS verilen grupta kontrol grubuna göre yapışıklıkta belirgin azalma saptanmıştır (88). Bizim de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak NAS verilen grupta kontrol grubuna oranla adezyon oluşumunda aktif rol oynayan fibrozis ve inflamatuvar hücre göçünde belirgin azalma olduğunu saptadık.

Chu ve ark. yaptığı çalışmada NAS'ın anastomotik yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir (1), bu da anastomotik yara iyileşmesini olumsuz etkileyen tPA ve metilen mavisinden daha güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Biz çalışmamızda anastomoz yapmadığımız için bunu değerlendiremedik, ancak postoperatif incelemede iyileşen karın ön duvarı insizyon katlarında herhangi bir defekt veya zayıflık saptanmamıştır. İnsanlarda kullanıma geçilmeden önce yapılabilecek bir çalışmada çekal abrazyona ek olarak ileo-çekal anastomoz yapılabileceği ve lokal olarak periton içine tek doz uygulanan NAS'ın anastomoz iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Bulgularımız literatürde NAS kullanılan deneyler ile uyumludur. Ameliyat bitiminde periton içine uygulanan tek doz NAS'ın da diğer NAS uygulamaları gibi, postoperatif yapışıklıklarda hem makroskopik, hem mikroskopik olarak belirgin azalmaya neden olduğunu saptadık.

NAS yıllardır klinikte kullanılan, yan etkileri ve ilaç etkileşimi diğer ajanlarla karşılaştırıldığında oldukça az olan, güvenli, temini ve kullanılması kolay ve ucuz bir ilaçtır. Bizim çalışmamızda NAS'ın lokal olarak intraperitoneal uygulanmasında herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır. Aynı zamanda bu ilaç inflamatuvar yanıt oluşturmaz ve normal doku iyileşmesini olumsuz etkilemez (88). Bu çalışmada yapışıklığa bağlı olarak gelişen hastalıklar gibi tedavi maliyeti bazen oldukça yüksek olan, hatta mortal seyredebilen durumların gelişmesini engellemede NAS'in parenteral formunun lokal olarak tek doz şeklinde karın içine verilerek kullanılabilceğini gördük. Bu yöntemin klinik olarak da kullanıma uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada intraabdominal yapışıklık modeli oluşturulan ratlarda intraperitoneal tek doz uygulanan N-asetilsistein'in (NAS) parenteral formunun postoperatif yapışıklık gelişiminde etkilerini araştırdık. 2 gruba ayrılan ratlar postoperatif 10. günde sakrifiye edilerek makroskopik olarak Evans skorlamasına göre ve mikroskopik olarak inflamatuvar hücre yanıtı ve fibrozis açısından değerlendirilmiştir.

Şu sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Histopatolojik olarak karşılaştırıldığında NAS verilen grupta, serum fizyolojik (SF) verilen gruba oranla inflamatuvar hücre göçü ve fibrozis gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.
- 2- Makroskopik Evans skorlamasına göre karşılaştırıldığında NAS verilen grupta, SF verilen gruba oranla yapışıklık gelişimde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Sonuç olarak deneysel olarak oluşturulan yapışıklık modelinde, klinikte sıklıkla 3 doz şeklinde kullanılan NAS'in, intraperitoneal olarak tek doz kullanımının karın içi yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Klinikte uygulamaya geçilmeden önce gruplar artırılabilir, oral uygulama ile karşılaştırma yapılabilir, anastomotik iyileşme üzerine etkisi, doz çalışmaları ve peritoneal uygulamanın insanlardaki sistemik yan etkilerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Chu DI, Lim R, Heydrick S, Gainsbury ML, Abdou R, D'Addese L, Reed KL, Stucchi AF, Becker JM. N-acetyl-L-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses: *Surgery* 2011 Jun;149(6):801-12.
2. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *British Journal of Surgery* 2011; 98: 1503–1516.
3. Herrick EH, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, Foster LY, Laurent JL. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated and vascularized. *J Pathol* 2000; 192: 67-72.
4. Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JBMZ, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203-212.
5. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg. Gynecol Obstet*, 1971; 133: 497-511.
6. Parlak M. İncebağrsak hastalıkları. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; Cilt 2: 1299-1319.
7. DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-688.
8. Alican F. İncebağrsak. Alican F (ed). Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 2: 247-306.
9. Muller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. *J Surg Res* 2001; 96: 68-74.
10. Rohr MS, McDonald JC. Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, and mesenteries. Sabiston DC (ed). *Textbook of Surgery*. W.B. Saunders Company 13.th edition. 1986; Vol 1: 774-789.
11. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. Appleton& Lange 10.th edition. 1997; Vol 1:633-653.
12. Sezgin İ. Gastrointestinal sistem anatomisi. Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. Günes Kitabevi, Ankara, 1996; Cilt 1:895-906.
13. Coakley FV, Hricak H: Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999; 54(9): 563-74.
14. Sayek İ. Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları. *Klinik Deneysel Cerrahi Dergisi* 1997; 5: 12-19.
15. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50: 10-16. obstruction. *Am. J.Surg.* 1987,154:283-7.

16. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5.
17. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma Surgery 1998; 13: 539-44).
18. Buckman RF, Woods M, Sargendt L, A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 1976; 201-5.
19. Raftery AT: effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. Eur Surg Res 1987; 13: 397-401.
20. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 24-31.
21. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 556-566.
22. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-1480.
23. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-1019.
24. Rout UK, Diamond MP. Role of plasminogen activators during healing after uterine serosal lesioning in the rat. *Fertil Steril* 2003; 79: 138-145.
25. Ichinose A, Takio K, Fujikawa K. Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin. *J Clin Invest* 1986; 78: 163-169.
26. Norrman B, Wallén P, Rånby M. Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator. Disclosure of a kinetic transition. *Eur J Biochem* 1985; 149: 193-200.
27. Arung W et al. Postoperative peritoneal adhesions *World J Gastroenterol* 2011 November 7; 17(41): 4545-4553.
28. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65-74.
29. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem* 009;390:191-214.
30. Heydrick SJ, Reed KL, Cohen PA, Aarons CB, Gower AC, Becker JM, et al. Intraperitoneal administration of methylene blue attenuates oxidative stress, increases peritoneal fibrinolysis, and inhibits intraabdominal adhesion formation. *J Surg Res* 2007;143:311-9.

31. Gotloib L, Wajsbrot V, Cuperman Y, Shostak A. Acute oxidative stress induces peritoneal hyperpermeability, mesothelial loss, and fibrosis. *J Lab Clin Med* 2004;143:31-40.
32. Rijhwani A, Sen S, Gunasekaran S, Ponnaiya J, Balasubramanian KA, Mammen KE. Allopurinol reduces the severity of peritoneal adhesions in mice. *J Pediatr Surg* 1995;30:533-7.
33. Hatipoglu A, Turkyilmaz Z, Mert S. The effects of melatonin on postoperative intraabdominal adhesion formation. *Yonsei Med J* 2007;48:659-64.
34. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Br JSurg* 1982; 69:241-243.
35. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler M. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004;18(6):898–906.
36. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996;223.
37. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107–22.
38. Schafer M, Krahenbuhl L, Buchler MW. Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery. *Dig Surg* 1998;15:148–52.
39. Nappi C, Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *HumReprod Update* 2007;13(4):379–94.
40. Binda MM, Molinas CR, Mailova K, Koninckx PR. Effect of temperature upon adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Hum Reprod* 2004;19(11):2626–32.
41. Remah M. Kamel, Prevention of postoperative peritoneal adhesions *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 150 (2010) 111–118.
42. Montz FJ, Fowler JM, Wolff AJ, et al. The ability of recombinant plasminogen activator to inhibit post-radial pelvic surgery adhesion in the dog model. *Am J Obstet Gynecol* 1991;43:141–5.
43. Le Grand EK, Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *J Invest Surg* 1995;8(3):187– 94.
44. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of a recombinant Hirudin analog. *J Invest Surg* 1996;9(5):385–91.
45. Jackson JK, Skinner KC, Burgess L, Sun T, Hunter WL, Burt HM. Paclitaxel loaded cross-linked hyaluronic acid films for the prevention of postsurgical adhesions. *Pharm Res* 2002;19:411–7.

46. Cashman J, Burt HM, Springate C, Gleave J, Jackson JK. Camptothecin-loaded films for the prevention of postsurgical adhesions. *Inflamm Res* 2004;53:355–62.
47. Nehez L, Vodros D, Axelsson J, Tingstedt B, Lindman B, Andersson R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(9): 1118–23.
48. Fukasawa M, Girgis W, di Zerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model. II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil* 1991;36(5):296–301.
49. Arikan S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005;189(2):155–60.
50. Tayyar M, Turan R, Ayata D. The use of amniotic membrane plus heparin to prevent postoperative adhesions in the rabbit. *J Exp Clin Med* 1993;18:57.
51. Sahin Y, Saglam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:70.
52. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod* 1998;13(6):1486–9.
53. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of Arg–Gly–Asp-containing peptides. *Fertil Steril* 1998;70:1131–8.
54. Hockel M, Ott S, Siemann U, Kissel T. Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. *Ann Chir Gynaecol* 1987;76(6):306–13.
55. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, Fowler JM. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol* 1993;48(1):76–9.
56. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer’s lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992;57:199–201.
57. Tulandi T. Transient edema after intraperitoneal instillation of 32% dextran 70. A report of five cases. *J Reprod Med* 1987;32(6):472–4.
58. Weinans MJ, Kauer FM, Klompaker IJ, Wijma J. Transient liver function disturbances after the intraperitoneal use of 32% dextran 70 as adhesion prophylaxis in infertility surgery. *Fertil Steril* 1990;53:159.
59. Diamond MP, De Cherney AH. Assessment of carboxymethylcellulose and 32% dextran 70 for the prevention of adhesions in a rabbit uterine horn model. *Int J Fertil* 1988;33:278.

60. Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of post-operative adhesions. *Am J Surg* 1995;169:154.
61. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg* 1997;(Suppl. 577):32–9
62. Sagliyan A, Gunay C, Han M, Sakin F, Hayat A. An experimental study on the efficacy of sodium hyaluronate in prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *J Anim Vet Adv* 2009;8(4):664–8.
63. Burns JW, Skinner K, Colt J, et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res* 1995;59:644–52.
64. Johns DB, Rodgers KE, Donahuem WD, Kiorpes TC, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by postoperative administration of ionically cross-linked hyaluronic acid. *Fertil Steril* 1997;68(1):37–42.
65. De Iaco PA, Muzzupapa G, Bigon E, et al. Efficacy of a hyaluronan derivative gel in postsurgical adhesion prevention in the presence of inadequate haemostasis. *Surgery* 2001;130(1):60–4.
66. Diamond MP, Luciano A, Johns DA, Dunn R, Young P, Bieber E. Reduction of postoperative adhesions by N,O-carboxymethyl chitosan: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80(3):631–6.
67. Arora M, Jaroudi KA, Hamilton CJ, Dayel F. Controlled comparison of Interceed and amniotic membrane graft in the prevention of postoperative adhesions in the rabbit uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;55:179.
68. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril* 1998;69:132–7.
69. Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, di Zerega GS, Intergel Adhesion Prevention Study Group. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2001;76(3):595–604.
70. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183(4):297–306.
71. di Zerega GS, Verco SJ, Young P, et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *HumReprod* 2002;17(4):1031–8.
72. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive K, Jacobs VR. A randomized prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, sitespecific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil Steril* 2004;82(2):398–404.
73. Rice VM, Shanti A, Moghissi K, et al. A comparative evaluation of poloxamer 407 and oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7) to reduce postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. *Fertil Steril* 1993;59:901 .

74. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992;57:199–201.
75. Martin-Cartes JA, Morales-Conde S, Suarez-Grau JM, et al. Role of fibrin glue in the prevention of peritoneal adhesions in ventral hernia repair. *Surg Today* 2008;38:135–40.
76. Raftery AT. Absorbable haemostatic materials and intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg* 1980;67:57.
77. Shapiro I, Granat M, Sharf M. The effect of intraperitoneal Colchicine on formation of peritoneal adhesion in the rat. *Arch Gynecol* 1982;231:227.
78. Blauer KL, Csllins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1988;49:144.
79. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Sanchez I, Sueldo C. Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbit. *J Surg Res* 1990;48(1):42–5.
80. Ar'Rajab A, Snoj M, Larsson K, et al. Exogenous phospholipid reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *Eur J Surg* 1995;161:341–4.
81. De la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernandez A. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2005;47:2157–61.
82. Ghahiri A, Zarean E, Rasti M, Adibi S. Effect of D-penicillamine in prevention of postoperative pelvic adhesion formation in rat. *JRMS* 2006;11(5):313–8.
83. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg* 2006;49(5):321–8.
84. Tarhan OR, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:249–55.
85. van der Wal JB, Jeekel J. The use of Statins in postoperative adhesion prevention. *Ann Surg* 2007;245(2):185–6.
86. Uguralp S, Akin M, Karabulut AB, et al. Reduction of peritoneal adhesions by sustained and local administration of epidermal growth factor. *Pediatr Surg Int* 2008;24:191–7.
87. Pata O. et al. The effect of inducible nitric oxide synthase on postoperative adhesion formation in rats *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 117 (2004) 64–69.
88. Colak N, et al, Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model, *Cardiovascular Pathology* (2013).

89. Masotti L, Casali E, Gesmundo N, Sartor G, Borello S, Piretti M.V, Pagliuca G: Lipid Peroxidation in cancer cells: Chemical and Physical Studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 551:47-57,1988.
90. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA,. N-acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 7: 355-359,2007.
91. Spapen H. N-acetylcysteine in clinical sepsis: a difficult marriage. *Crit Care*; 8(4): 229-230, 2004.
92. De Flora S, Izzoti A, D'agostini F, Balansky RM. Mechanisms of N-acetylcysteine in prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. *Carcinogenesis*; 22(7): 999-1013,2001.
93. Kanter MZ. Comparison of oral and iv acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 63: 1821-1827, 2006.
94. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 6: 593-597,1989.
95. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 281-287, 2008.
96. Fu Z, Yang Z, Liu L, Liu Z, He B, Wu J. The influence of N-acetyl-L-cysteine on pulmonary injury and oxygen stress after smoke inhalation injury. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 18: 152-154, 2002.
97. Liu AJ, Richardson MA Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Oto Rhinol Laryngol.* (5 Pt 1): 477-82, 1985-1994.
98. Lieberman J. The appropriate use of mucolytic agents. *Am J Med* 1970;49:1-4.
99. Ege T, Eskiocak S, Edis M, Duran E. The role of N-acetylcysteine in lower extremity ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:563-8.
100. Kabali B, Girgin S, Gedik E, Ozturk H, Kale E, Buyukbayram H. N-acetylcysteine prevents deleterious effects of ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res* 2009;43:8-12.
101. Balansky R, Ganchev G, Iltcheva M, Steele VE, De Flora S. Prenatal N-acetylcysteine prevents cigarette smoke-induced lung cancer in neonatal mice. *Carcinogenesis* 2009;30: 1398-401.
102. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *JSurg Res* 2006;132:3-12.
103. Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod* 2003;18:2503-7.
104. Menon SG, Sarsour EH, Kalen AL, Venkataraman S, Hitchler MJ, Domann FE, et al. Superoxide signaling mediates N-acetyl-L-cysteine-induced G1 arrest:

regulatory role of cyclin D1 and manganese superoxide dismutase. *Cancer Res* 2007;67(13):6392-9.

- 105.** Soma D, Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Different tissue distribution of paclitaxel with intravenous and intraperitoneal administration. *J Surg Res*. 2009 Jul;155(1):142-6.