T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVŞANLARDA İNTESTİNAL DOKU İYİLEŞMESİ VE POSTOPERATİF İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLAR ÜZERİNE LEVAMİZOL VE SİKLOSPORİN'İN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

Evren ESİN

DOKTORA TEZİ

CERRAHİ (Vet) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Fahrettin ALKAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 07102002 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2010

ii. ÖNSÖZ

Laparatomi ve intestinal operasyonların artmasıyla laparatomi ve intestinal operasyonlara bağlı komplikasyonlar güncelliğini ve önemini korumaktadır. Rutin olarak yapılan laparatomi ve intestinal operasyonlar sonrası iyileşme sürecinde meydana gelebilecek komplikasyonlar, sindirim problemleri başta olmak üzere hastayı ölüme sürükleyen bir seyir izleyebilir. Gastrointestinal sistem operasyonların başarılı sayılabilmesi için intestinal dokunun sağlamlığının yeniden sağlanması, anastomoz kaçağı ve intraabdominal adezyon gibi komplikasyonlarının olmaması en önemli kriterlerdendir. Laparatomi ve intestinal operasyonlarda uygun cerrahi teknik ve minimal invaziv cerrahi gibi profilaktik yöntemler gelişebilecek komplikasyonları önlemede etkili olmakla birlikte yeterli değildir. Bunların yanında laparatomi ve intestinal doku iyileşmesini olumsuz yönde etkilemeyecek, komplikasyonlara yol açmayacak ve intraabdominal adezyon gelişimini önleyecek ilaçlar kullanılmış fakat alınan sonuçlar yeterli olmamıştır. Sonuçların yeterli olmaması bu konudaki araştırmaların devam etmesini ve yeni çalışmaların planlanmasını önemli kılmıştır. İmmunostimulan ve immunosupresif ilaçların intestinal doku iyileşmesi ve postoperatif intraabdominal adezyon gelişimi üzerine etkilerinin nasıl olduğuna dair yeterli sayıda araştırmaya rastlanılmamış olması bu çalışmayı önemli hale getirmektedir. Bu iki farklı özellikte ilacın beşeri ve veteriner hekimlik alanlarında farklı hastalıklarda sıklıkla kullanılıyor oldukları düşünüldüğünde, çalışmadan elde edilecek veriler ışığında bu ilaçların gastrointestinal sistem cerrahisinde endikasyon alanı bulup bulamayacağı yönünde değerlendirme yapılabilecektir. Sunulan çalışma S.Ü. BAP Koordinatörlüğünce 2007 tarih ve 07102002 no ile desteklenmiştir.

Çalışma süresince desteklerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen başta danışmanım Prof. Dr. Fahrettin ALKAN olmak üzere, S.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nuri Yavru, Prof. Dr. Kadircan Özkan, Prof. Dr. Celal İzci, Prof. Dr. Yılmaz Koç, Prof. Dr. Mustafa Arıcan, Prof. Dr. Zeki Oğurtan, araştırma görevlileri Dr. Muharrem Erol, Hanifi Erol, Semih Altan, Özgür Kanat ve yardımcı personel Beytullah Ergen'e ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışma süresince mesailerini harcayan ve yardımlarını esirgemeyen tüm öğretim üyeleri, araştırma görevlileri, uzman ve öğrencilere teşekkür ederim. Maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ailem ile beni bir an olsun yalnız bırakmayan değerli eşim Ela Esin'e minnetlerimi sunarım.

iii. İÇİNDEKİLER

ii. ÖNSÖZ	ii
iii. İÇİNDEKİLER	iii
iv. SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
1.1.TAVŞANDA SİNDİRİM SİSTEMİ ANATOMİSİ.	3
1.2.TAVŞANDA SİNDİRİM SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ	4
1.2.1.Tunika Mukoza	4
1.2.2. Tunika Submukoza.	5
1.2.3. Tunika Muskularis.	5
1.2.4. Tunika Seroza	5
1.3. TAVŞANDA SİNDİRİM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ	5
1.4. KOLON YARALARINDA İYİLEŞME	6
1.5. BAĞIRSAK İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	11
1.5.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri	11
1.5.1.1. Patlama Basıncı	11
1.5.1.2. Kopma Direnci	11
1.5.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri	11
1.5.3. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemleri	11
1.5.4. Diğer Yöntemler	11
1.6. PERİTONUN HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	11
1.7. PERİTON FİZYOLOJİSİ	12
1.8. PERİTONDA YARA İYİLEŞMESİ	13
1.9. ADEZYON	15
1.10. PERİTONEAL ADEZYONLARIN PATOFİZYOLOJİSİ	16
1.11. ADEZYON OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER	18
1.11.1 İşemi	19
1.11.2.Fibrinolitik Sistem	19
1.11.3. Büyüme Faktörleri	19
1.11.4.Operatif Girişimler	20
1.11.5. Pertioneal Dikiş	21

1.11.6. Yabancı Materyaller 21
1.12. ADEZYONLARIN DERECELENDİRİLMESİ 22
1.13. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ 23
1.13.1. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi 24
1.13.2. İlaçlar 25
1.13.3. Dokuların Mekanik Olarak Ayrılması ve Korunması 33
1.14. SİKLOSPORİN 37
1.15. LEVAMİZOL 38
2. GEREÇ ve YÖNTEM 40-54
2.1. Kullanılan Materyaller 40
2.1.1. Hayvan Materyali 40
2.1.2. Yem Materyali 40
2.2. Yöntem 40
2.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması 40
2.2.2. Tavşanların Beslenmesi ve Yem ile Dışkı Örneklerinin Toplanması 41
2.2.3. Operasyona Hazırlık ve Anestezi 42
2.2.4. Operasyon 42
2.2.5. Postoperatif Bakım ve Besleme 48
2.2.6. Relaparatomi ve Enterektomi Prosedürü 49
2.2.7. Histopatolojik Muayene 50
2.2.8. Enteretomili Segmentin Çekme-Koparma Kuvvetinin Ölçümü 51
2.2.9. Enteretomili Segmentin Patlama Basıncının Ölçümü 52
2.2.10.Dışkı Örneklerinin Analizi 53
2.2.11.İstatistiksel Değerlendirme 54
3. BULGULAR 55-65
3.1.Postoperatif Bulgular. 55
3.2. Relaparatomi Bulguları 55
3.2.1. Kontrol Grubu 55
3.2.2. Grup1 56
3.2.3. Grup 2 57
3.2.4. Grup 3 58

3.2.5. Grup 4 58
3.3. Histopatolojik Bulgular 59
3.4. Çekme-Koparma Kuvveti Ölçüm Bulguları 63
3.5. Şişirme-Patlama Basıncı Ölçüm Bulguları 63
3.6. Yem ve Dışkı Analizi Bulguları 64
4. TARTIŞMA 66
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 75
6. ÖZET 77
7. SUMMARY 78
8. KAYNAKLAR 79
9. ÖZGEÇMİŞ 88

iv. SİMGELER VE KISALTMALAR

Cr_2O_3	: Kromoksit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
gr/dl	: Gram/desilitre
gr/kg	: Gram/Kilogram
HCl	:Hidroklorür
IL	: Interlökin
IU	: International Unit
KLD	: Konya Laboratuar ve Depoculuk A.Ş.
mg/Kg	: Miligram/Kilogram
mg/ml	: Miligram/Mililitre
ml/Kg	: Mililitre/ Kilogram
mmHg	: Milimetre Civa
µm	: Mikrometre
MNH	: Mononükleer Hücre
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PGE2	: Prostaglandin E2
SCMC	: Sodyum Karboksimetil Selüloz
TGF-B	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-B
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü

1. GİRİŞ

Veteriner cerrahide karşılaşılan en sık problemlerden biri de gastrointestinal sisteme ilişkin hastalıklardır. İleus, atresialar, bağırsak invaginasyonu, rektum prolapsusu, rektum divertikulumu, boğulmuş fıtıklar gibi klinik vakalarda enteretomi ve enterektomi operasyonları radikal ve çoğu zaman kaçınılmaz bir tercih olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan enteretomi ve entrektomi operasyonları sonrası anastomoz kaçağı, bağırsak iyileşmesinin tam olarak şekillenmemesi gibi ölümle sonuçlanabilecek kadar ciddi komplikasyonlara da sıklıkla rastlanmaktadır. Hayvanlarda postoperatif dönemde peros beslemeye geçişin çabuk olması kimi durumda bir zorunluluk olduğundan, bağırsaklarda yaralanmaya sebebiyet verecek her türlü operasyondan sonra, bağırsak iyileşmesinin hızlandırılması bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca veteriner cerrahide enteretomi, enterektomi ve anastomoz operasyonları postoperatif peritoneal adezyonları tetikleyen başlıca sebeplerdendir.

Postoperatif peritoneal adezyonlar, başta intestinal obstrüksiyon, infertilite ve kronik abdominal ağrı gibi birçok komplikasyonlara yol açan ciddi bir sorundur. Bunun için peritoneal adezyonların nedenleri ve profilaksisine yönelik girişimler güncelliğini korumaktadır. Ayrıca adezyonları gidermeye yönelik yapılan re-laparotomiler de; operasyon süresinde uzama, kanama artışı, komşu organ ve dokularda yaralanmalara yol açar. Bu nedenlerden dolayı da postoperatif peritoneal adezyonlar cerrahide çözüm bekleyen önemli sorunlardan biridir.

Laparotomilerde uygun cerrahi teknik, minimal invaziv cerrahi, operasyon sırasında dokulara az travma, aşırı kurumayı önlemek ve mümkün olduğunca az dikiş koymak gelişebilecek peritoneal adezyonları önlemede etkili olabilir. Bunların dışında intraabominal adezyonların engellenmesi amacıyla; eksudasyonun azaltılması için steroid ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile sitotoksik ajanlar, koagülasyonun inhibisyonu için heparin ve oksalatlar, fibrinolitik aktivitenin uyarılması için plasminojen aktivatörleri ile serozal yüzeylerin mekanik olarak ayrılmasını sağlayan dekstran ve karboksimetil selüloz gibi hidrofilatasyon etkili madde ve ilaçlar kullanılmaktadır. Beşeri hekimlikte birçok hastalığın tedavisinde ve özellikle de organ nakilleri sonrası doku reddini önlemeye yönelik olarak kullanılan immunosupresif ve immunostimulatör ilaçların bağırsak iyileşmesi ve adezyon oluşumunu engellemede etkinliğini belirlemeye yönelik bilgiler oldukça sınırlıdır.

İntraperitoneal adezyonları önlemeye yönelik kullanılacak ilaçların intestinal doku iyileşmesini olumsuz yönde etkilemesi çözüm yaratmaktan çok yeni ve daha büyük

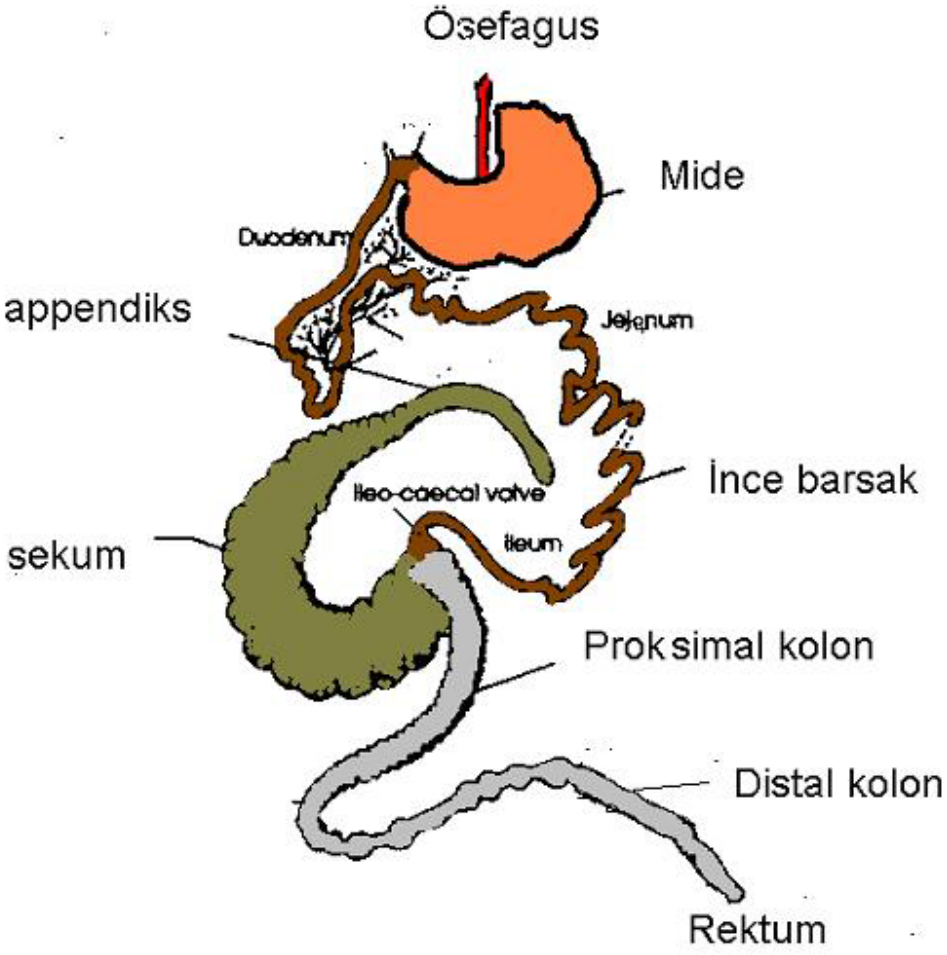
sorunlara yol açabilir. Bu yüzden adezyon önlemede kullanılan ilaçların intestinal doku iyileşmesini ne yönde etkilediği bilinmelidir.

Günümüz imkanlarında, hayvanların uzun süre parenteral beslenmesi sınırlı olduğundan, özellikle intestinal operasyonlardan sonra, yem sindirilebilirliği daha da önemli hale gelmektedir. Oluşan peritoneal adezyonların getirdiği klinik tablonun yanı sıra bağırsaklardan yem geçişini, yemlerin sindirilebilirliğini ve besin maddelerinin absorbsiyonunu nasıl etkilediği yönünde deneysel veya klinik çalışmalara rastlanmamıştır.

Çalışmada hem veteriner hem de beşeri hekimlikte çok çeşitli alanlarda farklı amaçlar için kullanılan Levamizol ve Siklosporin'in düşük ve yüksek dozlarda kullanılarak peritoneal adezyon gelişimi ve enteretomi hattının iyileşmesi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisinin olup olmadığının, klinik, relaparotomik, histopatolojik ve biyomekanik olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. TAVŞANDA SİNDİRİM SİSTEMİ ANATOMİSİ

Tavşan gastrointestinal sisteminin uzunluğu yaklaşık 4,5-5 m'dir. Karaciğerin arkasında bulunan midenin hacmi yaklaşık 90-100 gr'dır. İnce bağırsaklar yaklaşık 3 m'dir ve çapı 0,8-1 cm civarındadır. Midenin pilorisinden sonra duedonum önce öne doğru yönlenir ve hemen arkaya ve aşağı doğru seyrederek jejenum ile devam eder. Jejenum, ligamentum duedono-colicum aracılığıyla kolon ile birleşir. Uzun bir mezenterium ile asılı jejenum karın boşluğunun sol kısmını doldurur. İleum jejenumdan sonra gelir ve oldukça uzun olup proksimal kolon (kolon assendes) ve sekum arasında bir yol katederek sekuma açılır. Sekumun uzunluğu 40-45 cm, çapı ise yaklaşık 3-4 cm'dir ve 100-120 gr'lık hacmi depolayabilir. Bu hacim mide hacminin 6-12 katıdır. İçeriğinin yaklaşık %22'si katı, geri kalanı sıvıdır. Kaput kısmı arkaya doğru yönlenmiştir ve spiral şeklinde kıvrılmış olan gövdesi karın boşluğunun alt kısmında yerleşmiştir. Üzerinde 2 adet tenia bulunur. Processus vermiformis 10-22 cm uzunluğunda olup sekum üzerinde yer alır. Sekumun kaputu kolon assendese bağlıdr. Proksimal kolon üzerinde 2 sıra haustra ve fibröz bant bulunur. Sekum halkaları arasında karın vetralinde yerleşen proksimal kolon dışa ve sola doğru kıvrılarak konveks bir kıvrım oluşturur. Midenin arkasına ilerler ve burada kolon transversus adını alır. Kolon transversus üzerinde fibröz bantlar ve kabartma bulunmaz. Kolon transversus karın boşluğunun sağında, midenin arkasında yeni bir kıvrım yapar. Bu noktadan sonra distal kolon (kolon dessendes) olarak devam eder. Bu bölümde çok sayıda halkalar vardır. Bu halkalar jejenum halkalarıyla karışır. Distal kolon midenin kurvatura minörünün distal ucuna kadar ulaşır. Bu hizada pankreas yerleşmiştir. Kolon sağa doğru S şeklinde kıvrılarak rektum olarak devam eder ve anüse ulaşır (Şekil 1.1) (Craigie 1969, Yavru N. ve Yavru S. 1996, Dinçel 2007).



Şekil 1.1: Tavşanda gastrointestinal sistemin anatomisi (Dinçel 2007).

1.2. TAVŞANDA KOLON'UN HİSTOLOJİSİ

Tavşanda kolon histolojik olarak dört katmandan oluşur. Bunlar içten dışa doğru, tunika mukoza tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika serozadır.

1.2.1.Tunika mukoza: Kalın bağırsak mukozası distal kısmı hariç katlanma göstermez. Mukoza prizmatik yüzey epiteli, bağırsak bezleri, lamina propria ve muskularis mukoza'dan oluşur. Kolonda mukozanın lümen yüzeyi düzgündür. İntestinal bezler uzundur çok sayıda goblet hücresi ve emici hücre, az sayıda da enteroendokrin hücre içerir. Emici hücreler prizmatiktir ve kısa, düzensiz mikrovilluslara sahiptir.

Epitel hücrelerinin bazal yüzünden sodyumun aktif transportunu takiben su pasif olarak emilir..

Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuar hücreleri içerir. Lamina propria'da çok sayıda bulunan lenfoid hücreler ve nodüller submukozanın içine doğru yol alır. Lamina propriada lenfoid dokunun çok fazla bulunmasının sebebini ise

kolonda aşırı derecede yüksek bir bakteri populasyonunun bulunmasına bağlanmıştır. Normalde mevcut olan inflamatuar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir.

Muskularis mukoza, ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derinde yer alan submukozadan ayırmaktadır. Sindirim kanalının diğer hareketlerinden bağımsız olarak mukozanın hareketini sağlar ve böylece yiyeceklerle teması arttırır (Junqueria ve ark 1998).

1.2.2. Tunika submukoza: Bağ dokusu hücre ve lifleri, çeşitli kan damarları ve sinirleri içerir.

1.2.3. Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. İç tabaka kolon duvarında süreklilik gösterirken dış longitudinal tabaka lifleri tenya koli denilen üç kalın longitudinal bantlar şeklinde sıkı bir düzen gösterir (Eroschenko 2001).

1.2.4. Tunika seroza: Peritonun visseral yaprağını oluşturur. Transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Periton kolonu tümüyle kuşatmaz, peritonun bulunmadığı alanlarda en dış tabaka adventisyadır (Kalaycı 1986).

1.3. TAVŞANDA SİNDİRİM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Tavşanın sindirim sistemi oldukça karmaşıktır. Bağırsak motilitesinin normal olarak sağlanması için bitkisel liflerin ağırlıklı olduğu bir rasyon gereklidir. Bu aynı zamanda enterite karşı tavşanı korumaktadır (Richardson 2000, Meredith ve Crossley 2002).

Mide ince duvarlıdır ve gerilme gücü oldukça azdır. Tavşanlarda kusma olayı görülmez (Meredith ve Crossley 2002). Mide bütün yemi tutar ve 1-2 pH'ya ulaşan asiditesi ile yemi tamamen sterilize eder (Richardson 2000). Yem bundan sonra ince bağırsaklara geçer. İnce bağırsaklarda besin maddelerinin hemen hemen tamamı absorbe edilir. İçerik ince bağırsaklardan sonra kalın bağırsaklara taşınır. Büyük parçalar halinde bulunan sindirilemeyen lifler kalın bağırsaklarda fekal pelletler haline getirilir. Kalan küçük parçalar haustra adı verilen kas lifleri aracılığıyla fermentasyon için sekuma taşınır (Richardson 2000, Meredith ve Crossley 2002).

Sekumda sellüloz sindirimi gerçekleşir. Bakteriler tarafından B kompleks vitamini ile uçucu yağ asitleri sentezlenir. Sentezlenen bu içerik mukus ile kaplanarak anüs yoluyla dışarı atılır ve tavşanlar tarafından henüz anüsteyken ağız yoluyla tekrar vücuda alınır. Bu olaya pseudoruminasyon, kaprofaji, caecatrophy gibi isimler verilir ve tavşanlar besin ihtiyaçlarının bir kısmını bu içerikten sağlarlar (Richardson 2000, Meredith ve Crossley 2002).

1.4. KOLON YARALARINDA İYİLEŞME

Kolona uygulanan dikişlerde, dikişin tutma gücünü sağlayan tabaka, damarlardan ve bağ dokudan oluşan submukoza tabakasıdır. Bu katmanı oluşturan ana yapılar kollajen ve elastik liflerdir. Kollajen lifleri içinde ise tip 1 kollajen %68'lik oranıyla en fazla bulunan kollajen tipidir. Bunu sırasıyla tip 3 kollajen (%20) ve tip 5 kollajen (%12) izler (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Tong 2007).

Yaygın teoriye göre kolonda oluşan yaraların iyileşmesi üç dönemde gerçekleşir

I. Dönem 4 gün süren yangı ve ödem dönemidir.

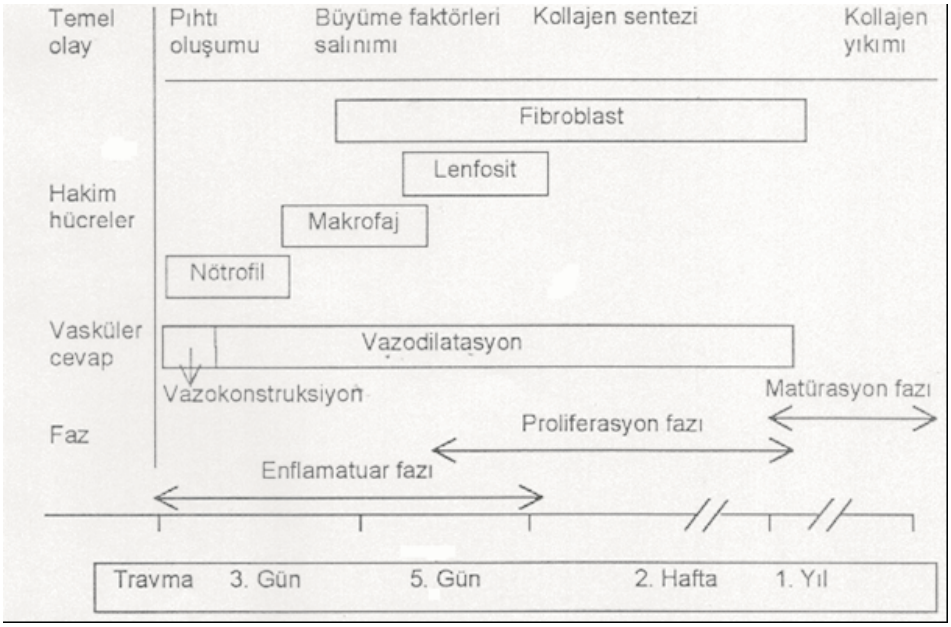
II. Dönem proliferatif fibröz onarım dönemidir ve yaralanmanın 4. gününden 14. gününe kadar sürer.

III. Dönem yaralanmadan sonraki 6. aya kadar süren olgunlaşma (remodeling) dönemidir (Şekil 1.2) (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007).

Kolondaki yaralanmadan hemen sonra bölgede hematom ve vazokonstrüksiyon oluşur. Bunu vazodilatasyon ve kapiller permeabilitedeki artış izler. Yaralanmadan sonraki ilk dört günde yangı ve ödem gelişir. Trombositlerin başlattığı trombin aktivitesi ve fibrinojenden oluşan fibrin, yara iyileşmesi için oldukça önemlidir. Fibrin ve komplement sistem, granülositlerin yara bölgesine gidişini uyarır. Heterorofiller (tavşanda nötrofillerin karşılığıdır) lökodiapedezis ile yangı bölgesine ulaşırlar. Permabilite artışı bu geçişi kolaylaştırır (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Tong 2007, Senger 2008). Bu dönemde yangı bölgesinde heterofiller maksimum düzeydedir. heterofillerin bölgeye ulaşmasını takiben makrofajlar ve fibroblastlar yaralanma bölgesinde görülmeye başlar. Makrofajlar, yangıyı kontrol eden sitokinleri salgılarlar. Ayrıca düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu da uyarırlar. Kollajen sentezi ve neovaskularizasyonu da makrofajların salgıladıkları sitokinler uyarırl. Gastrointestinal sistemde kollajen sentezi, fibroblastlarla birlikte düz kas hücrelerinin kontrolündedir. İlk 24-48 saat içinde invagine olan mukoza ve submukozada yaygın yangısal yanıt gelişir ve bu kısım nekroze olarak kolon lümenine düşer. Dikiş sırasında invagine edilen kolon kısmı küçükse primer iyileşme görülür. Bu bulgular, kolona uygulanan dikişleri içeri doğru (invert) yapmaktan kaçınmak gerektiğini göstermektedir. Mukozadaki eversiyon (dışa dönme) ve inversiyon (içe dönme), primer iyileşmeyi geciktireceği için bağırsak duvarı tam olarak karşı karşıya getirilmelidir. Kaçak riskini azaltmak için serozanın da düzgün bir şekilde yaklaştırılması gerekmektedir (Dinçel 2007, Senger 2008). Dördüncü güne doğru yaralanma bölgesinde granülasyon dokusu oldukça yoğunlaşmıştır. Postoperatif 3-5. günlerde yara hattında daha fazla olmak üzere

tüm kolonda kollajenolitik aktivite artar. Anastomoz kaçağı açısından da en riskli dönem olarak kabul edilen bu dönemde, anastomoz dayanıklılığı konulan dikişler ve anastomoz çevresindeki submukozanın bu dikişlerin gerilimini karşılayabilmesine bağlıdır (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Tong 2007, Senger 2008).

Kollajen sentezinin artmasıyla proliferatif onarım dönemine geçiş başlar (Kılıçoğlu ve ark 2005). Postoperatif ikinci haftada kollajen sentezi ön plana çıkar (Dinçel 2007). Bu dönemde submukozadaki kollajen miktarı yaranın mekanik direncini belirler (Kılıçoğlu ve ark 2005). Bölgeye gelen heterofillerden salınan proteazlar ve oksijen radikallerinin, gerilim kuvvetinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (Kılıçoğlu ve ark 2005). Postoperatif dördüncü günden itibaren anastomozda güçlü kollajen uyarımı başlar ve her geçen gün yara kuvveti daha da artar (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Senger 2008). Proliferasyon döneminde kollajen sentezinin yanı sıra neovaskularizasyon da şekillenir (Kılıçoğlu ve ark 2005). Birinci haftada mukoza epiteli proliferasyonu ve submukozal vasküler proliferasyon görülür (Dinçel 2007, Senger 2008). Submukozada sentezlenen kollajen lifleri yaranın iki kenarı arasında köprüler oluşturur. Yaralanmanın 7-14. günlerinde, kollajen köprülerinin artmasıyla yara dudaklarını tutan dikişin pek önemi kalmaz (Kılıçoğlu ve ark 2005, Tong 2007). Olgunlaşma döneminde granülasyon dokusu azalarak yerini düzenli hücre sıralarına, düz kas hücrelerine ve normal dokuya bırakır. Bu dönem 10-180 gün arası bir süreyi kapsayabilir (Dinçel 2007). Bu dönemde kollajen lifleri arasında çapraz bağlar da oldukça kuvvetlenir. Yara daha az hücreseldir, kapillarların bir kısmı regrese olur, granülasyon dokusu yerini skar dokusuna bırakır (Kılıçoğlu ve ark 2005). Kılıçoğlu ve ark. (2005) kolon yaralarının kuvvetinin 14. günde normalin % 45'i, dördüncü ayda ise normalin %75'i olduğunu söylemektedir. Kolonun kanlanması ince bağırsaklar ve mideye oranla daha azdır. Ayrıca distal kolondaki bakteri kolonileri hem kollajenaz etkinliğini arttırarak hem de kollajen sentezini geciktirmek suretiyle kolonda iyileşmeye olumsuz yönde etki eder (Kılıçoğlu ve ark 2005 Tong 2007). Anastomoz bütünlüğü, kollajen sentezi ile yıkımı arasındaki hassas dengeye dayanır. Bu denge anastomoz komplikasyonlarına neden olan çok sayıda faktörden etkilenir (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Senger 2008).



Şekil 1.2:Kolonda yara iyileşmesinin dönemleri ve fizyopatolojisi (Kılıçoğlu ve ark 2005).

Kolonda iyileşmeye etki eden faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak değerlendirilir. Lokal faktörler arasında yeterli kanlanma, dikişlerin gerginliği, yara uçlarının sağlıklı olup olmaması, bakteriyel kontaminasyon, operasyon tekniği ve dikiş materyali, hematom, yabancı cisimler, mekanik travmalar sayılabilir. Sistemik faktörler arasında ise malnütrisyon, şok, sepsis, hipovolemi, çeşitli ilaçların kullanımı, immun yetmezlik, obezite, anemi, vitamin ve mineral eksiklikleri, hipoksi, üremi ve diyabet yer alır (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Senger 2008).

Kolonun operasyona hazırlanması sırasında dokuda işemi ve hasara sebep olabilecek her türlü aşırı hareket, kuruma ve damarların zarar görmesi iyileşmeyi geciktirir (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Senger 2008). Oksijen basıncının 55 mmHg altında olduğu dokulardaki anastomoz kaçak oranı, % 10'dur. 25 mmHg ve altındaki değerlerde ise iyileşme mümkün değildir (Dinçel 2007, Senger 2008). Güvenli bir anastomoz ve ideal bir bağırsak iyileşmesi için intestinal kan akımının normale oranla en az %30 olması gereklidir (Kılıçoğlu ve ark 2005).

Kolon ameliyatlarından önce, operasyon anında kirlenmenin ve kolon florasının azaltılması için yapılan mekanik bağırsak temizliğinin ve beraberinde antibiyotik kullanılmasının anastomoz kaçağı riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Senger 2008).

İdeal dikiş materyali, kolondaki doku bütünlüğü sağlanıncaya kadar gücünü korumalı, minimal doku reaksiyonu oluşturmalı ve enfeksiyonu önlemelidir. Ayrıca düğüm güvenli olmalıdır (Dinçel 2007, Senger 2008). Tüm dikiş materyallerinin yangıya sebep olduğu bilinmektedir. Uygulandığı yerde en az yangısal cevaba neden olan ve bakteri üremelerine izin vermeyen dikiş materyali iyileşme açısından en avantajlı olarak kabul edilir. Bu tanıma uyan dikiş materyalleri ise monofilaman, sentetik, absorbe olmayan dikiş materyalleridir. Metal zımbalar daha az yangısal reaksiyona sebep olduklarından dolayı, bunların güvenle kullanılabilecekleri söylenmektedir (Kılıçoğlu ve ark 2005).

Lokal enfeksiyonlar anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir. (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Senger 2008). Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmaların olması, lokal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir. Enfeksiyon, yara dokusunda kollajenaz aktivitesini arttırarak kollajen miktarında azalmaya neden olur (Kılıçoğlu ve ark 2005, Senger 2008). Karın travması ve geniş doku diseksiyonu ile yapılan anastomozlarda peritonun bakteriyel bulaşmaya karşı koruyucu özelliği bozulduğundan, enfeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır (Senger 2008).

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar ilk 3 günde kollajenolizi azaltırlar. Kortikosteroidler, nitrojen düzeyini azaltarak büyümeyi ve bağ dokusu metabolizmasını baskılarlar. Bu etkileri kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskılamasına bağlıdır. Ayrıca kortikosteroidler antienflamatuvar etkileri ile hücresel fonksiyonları baskılarlar. Sonuç olarak yara iyileşmesini geciktirirler (Dinçel 2007, Senger 2008).

Kolon iyileşmesi üzerine etki eden faktörlerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Hasanoğlu ve ark. (2007), sildenafil sitratın kolon anastomozunda yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlar ve sildenafil sitratın anastomoz patlama basıncında artmaya sebep olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada sildenafil sitratın, yara iyileşmesinin değerlendirildiği histopatolojik muayenelerde olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Irkorucu ve ark. (2009), 10 mg/kg dozunda sildenafili, işemik kolon anastomozlarında kullanmışlar ve sildenafilin, işeminin, kolon iyileşmesi üzerine oluşturduğu olumsuz etkiyi azalttığını bildirmişlerdir.

Balkan ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada ratlara peros yolla verilen retinoik asitin, radyasyon verilerek iyileşme süreci yavaşlatılan anastomoz üzerinde, olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Şen ve ark. (2006), deneysel olarak hiperkolesterolemi oluşturdukları ratlarda kolon anastomozunun iyileşmesini değerlendirmişler ve hiperkolesterolemili ratlarda doku

hidroksipirolin düzeyinin ve patlama basıncının kontrol grubuna oranla azaldığını göstermişlerdir.

İnan ve ark. (2007), modern tıpta yakın zamanda kullanım alanı bulan Aloe vera bitkisi ile yaptıkları çalışmada, ratlara Aloe vera jelini 2 ml/kg dozunda gastrik lavaj ile 2 hafta boyunca vermişler ve bu hayvanlarda anastomoz patlama basıncı ile hidroksipirolin düzeylerinin kontrol grubuna oranla arttığını tespit etmişlerdir.

Kan dolaşımında bulunan eritropoietin, eritrositlerin üretimini düzenleyerek doku oksijenizasyonunun kontrolünde rol alır ve kemik iliğinden eritroblastların oluşumunu uyarır. Yapılan bir çalışmada (Küçükkartallar ve ark 2007), subkutan yolla eritropoietin verilen ratlarda anjiyogenezin arttığı ve kolon iyileşmesinin olumlu yönde etkilendiği görülmüştür. Fatouros ve ark. (1999), eritropoeitinin, fibroblast sayısını arttırarak ve neovaskularizasyonu hızlandırarak kolon iyileşmesi üzerine olumlu etkide bulunduğunu bildirmişlerdir.

Gökpınar ve ark. (2006), kolon anastomozlarından sonra enteral beslemeye geçiş süreleri üzerinde yaptıkları çalışmada, operasyon sonrası enteral beslemeye erken zamanda (1-4. günlerde) geçilmesinin, enteral beslemeye geçişin gecikmesine (4-7. gün) oranla anastomoz iyleşmesini hızlandırdığını, enteral beslemeye geç geçişin olumsuz etkilerinin ise rasyona glutamin ilavesiyle azaltılabileceğini bulmuşlardır.

Gunerhan ve ark. (2009), rasyona ilave ettikleri kefirin, kolon anastomozu iyileşmesinde olumlu etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Rasyonlarına 30 ml/kg kefir ilave edilen tavşanlarda anastomoz patlama basıncı ortalaması 133.75 ± 25.03 mmHg iken, kontrol grubunda 85.0 ± 17.5 mmHg olarak bulunmuştur.

Akkuş (2004), kolon anastomuzu uygulamasından önce karın içinin taurolidin ile lavajının yapılmasının, serum fizyolojik ile yapılan lavajlara oranla daha etkili olduğunu tespit etmiştir.

Dinçel (2007), propilen meş kullanılarak anastomoz hattına dışarıdan mekanik bir direnç sağlanmış anastomozlarda kaçak riskinin azaldığını belirlemiştir.

Senger (2008) vasodilatatör, nöroprotektif ve antioksidan etkili bir ilaç olan vinposetinin kolon anastomozlarında olumlu etkisi olduğunu bulmuştur. Aynı araştırıcı pentoksifilin adlı ilacın da kolon anastomozlarında olumlu etkiye sahip olduğunu belirtmiştir.

1.5. BAĞIRSAK İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bağırsak iyileşmesinin değerlendirilmesinde özellikle mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılır. Histopatolojik inceleme çoğu zaman kantitatif bir araç olmasa da doku düzeyinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir (Dinçel 2007, Senger 2008).

1.5.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

1.5.1.1. Patlama Basıncı: Bağırsak segmentinin içerisinde bulunan gaz ve içeriğin oluşturduğu lümen içi basınca karşı, bağırsak duvarının direncini gösterir. Ameliyat sonrası 2-3. günlerde en düşük değerde iken hızla artarak 5-7. günlerde ameliyat öncesi düzeye çıkar. Bu nedenle iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur (Dinçel 2007, Senger 2008).

1.5.1.2. Kopma Direnci: Enteretomi veya anastomoz hattını içeren bağırsak kısmının uzun eksenine paralel olarak hazırlanan bir şeridin iki ucuna karşıt yönlerde kuvvet uygulanırken kopmaya neden olan kuvvet, kopma direncini gösterir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (Dinçel 2007, Senger 2008).

1.5.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri: Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi, kollajen miktarı tayinidir ve bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır. Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek kollajen yapımındaki azalma, gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner. Anastomoz için en kritik dönem bu dönemdir (Dinçel 2007, Senger 2008).

1.5.3. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemleri: Işık mikroskopu ile anastomoz hattının hücresel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Daha gelişmiş olarak da elektron mikroskopu kullanarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir (Dinçel 2007, Senger 2008).

1.5.4. Diğer Yöntemler: Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiografi ve lokal ısı ölçümleri gibi çok sık kullanılmayan yöntemlerdir (Senger 2008).

1.6. PERİTONUN HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

İntrauterin hayatın ilk haftalarında göğüs ve karın boşluğu birbirinden ayrılmaya başlar ve ortalama 4. haftanın sonunda diyafram aracılığıyla göğüs ve karın boşluğu birbirinden ayrılır. Her iki boşluk seroz bir membran ile kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz membrana periton adı verilir. Periton yüzeyini tek tabaka halinde sıralanmış mezotel

hücreleri oluşturur. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya interselüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka halinde yer alır. Mezotelin altındaki derin tabakada kollajen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu bulunur (Crowe ve Bjorling 1993, Yalın 1997, Akın ve Samsar 2002, Alkan ve ark 2002, Censur 2005, Alkan ve ark 2007).

Elastik liflerle hareket yeteneği kazanan periton, vücudun en büyük seröz membranı olup karın boşluğu ve abdominal organların birçoğunu örter ve yüzey alanı, deri yüzeyine yakın genişliktedir. Peritonun iki tabakası vardır. Karın duvarının iç yüzünü örten tabakasına paryetal periton, iç organları saran tabakasına da visseral periton denir. Peritonun paryetal ve visseral tabakası arasında yer alan boşluğa, periton boşluğu denir ve çok az miktarda sıvı içerir. Gerçekte ise böyle bir boşluk yoktur ve normalde çok az miktarda bulunan periton boşluğu sıvısı, periton yüzeyine temas eden organların kayganlığını sağlar. Periton boşluğu sıvısı, berrak ve hafif sarımsı renktedir. Periton sıvısının katı madde yoğunluğu, plazmanın katı madde yoğunluğuna yakındır. Periton sıvısının normal dansitesi 1016 daltondan azdır ve içerisinde çoğunluğu albumin olmak üzere 2 g/dl düzeyinde protein bulunur. Periton sıvısında fibrin bulunmaz ve pıhtılaşma özelliği yoktur. Sıvının mm^3'ünde ortalama 2000-2500 hücre bulunur. Bu hücrelerin çoğunluğunu da makrofajlar (%50) ve lenfositler (%40) oluşturur. Az miktarda da eozinofil, deskuame mezotel hücresi ve polimorfnükleer heterofiller vardır. Ancak enfeksiyon ve yangı olduğunda granülositlerin miktarı özellikle de polimorf heterofiller ve eozinofillerin sayısı artar. Ayrıca periton sıvısında bakterileri sararak fagositoza destek sağlayan bir protein olan fibronektin de bulunur (Arat 1981, Crowe ve Bjorling 1993, Akın ve Samsar 2002, Censur 2005).

1.7. PERİTON FİZYOLOJİSİ

Deriden farklı olarak periton oldukça permeabl bir membrandır ve sekresyon ile absorbsiyon özelliği devamlılık gösterir. Bu özelliğinden dolayı periton, sıvı ve düşük molekül ağırlıklı katı maddelerin diffuzyonu için bazen aktif, bazen de pasif yarı geçirgen bir astar gibi fonksiyon gösterir (Arat 1981, Crowe ve Bjorling 1993, Akın ve Samsar 2002). Aktif olarak periton sıvısı sürekli olarak salgılanır ve hızla artık ürünlerle birlikte absorbe edilir. Periton sıvısı, artık ürünler ve toksik maddelerin absorbsiyonunda, peritoneal lenf damarları ile diyaframın lenf damarları özel sorumluluklar üstlenirler. Her hangi bir nedenle diyafram ve peritonun uyarılmasıyla lenf damarları içine sıvı ve artık madde geçişi başlar ve diyaframın kontraksiyonu ile bu lenf sıvısı, diyaframın mezotelyumundaki lenfatik filtreler

aracılığıyla temizlenir ve duktus torasikusa drene olur. Artık metabolitlerin geriye kaçması da torasik lenf damarlarındaki kapakçıklar sayesinde önlenir. Lenf damarlarının lümen genişlikleri, absorbe edilecek artık metabolitlerin boyutlarını belirler. Genellikle 20 µm çapındaki maddelerin çok az miktarı absorbe edilirken, 10 µm ve daha küçük çaptaki artık metabolitler kolayca absorbe edilir. Örneğin köpeklerin periton boşluğuna yerleşmiş ve ortalama 0.5–2 µm çapında olan bakteriler, periton boşluğunda görülmelerinden 6 dakika içinde lenf damarları ve 12 dakika içinde de kan yoluyla uzaklaştırılırlar (Crowe ve Bjorling 1993, Lansdowne 2003, Censur 2005).

Pasif diffuzyon yoluyla da birçok madde ve artık ürünler periton tarafından kolayca emilir. Çeşitli amaçlar için intraperitoneal olarak uygulanan ilaçlar; özellikle antibiyotikler, antiseptikler, barbitüratlar ve dekstroz ile serum fizyolojik gibi sıvılar pasif diffuzyonla periton tarafından absorbe edilirler. Periton, fizyolojik fonksiyonu ile yani aktif ve pasif diffuzyon yoluyla periton boşluğu içerisine fazla miktarda sıvı ve artık ürünlerin birikmesini engeller ve dengede tutar. Bu denge her hangi bir nedenle bozulduğunda, örneğin peritonun kapillar basınç ve kapillar geçirgenliğinde artış, plazma ozmotik basınçda düşme ve peritoneal lenf damarların blokajı, periton boşluğunda fazla miktarda sıvı ve katı maddenin birikmesine neden olur (Arat 1981, Crowe ve Bjorling 1993, Akın ve Samsar 2002, Lansdowne 2003).

1.8. PERİTONDA YARA İYİLEŞMESİ

Peritoneal yara iyileşmesinin deri iyileşmesinden farklı şekilde gerçekleştiği, ilk kez 1919 yılında Hertzler tarafından tespit edilmiştir (DiZerega 1994, Censur 2005). Periton iyileşmesinde derideki gibi yara kenarlarından başlayan epitelizasyondan söz edilmez. Periton yaralanmalarında tüm yara yüzeyinde aynı anda gerçekleşen bir epitelizasyon söz konusudur (DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Liakakos ve ark 2001, Lansdowne 2003). Peritoneal doku yaralandığında kapiller geçirgenliği arttıran vazoaktif maddeler salınır. Bu durum yaralı periton bölgesinde serosanguinöz, proteinöz ve fibrinden zengin bir eksudat oluşmasına neden olur (Ellis 1971, Holtz 1984, Avşar ve ark 2001, Liakakos ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2002, Lansdowne 2003, Alkan ve ark 2007a, Alkan ve ark 2007b). Aynı zamanda mezotelyal hücre kaybı ve doku tromboplastin salınımı, intrinsik ve ekstrinsik koagulasyon yollarını aktive eder. Bunun sonucunda periton yaralanmasının 3. saatinden sonra, oluşan eksudat pıhtılaşır (Holtz 1984, Lansdowne 2003). Yaralanmanın oluşmasını takip eden 12. saatte birçok polimorf nükleer lökosit, eksudasyon bölgesindeki

fibrin iplikçikleri arasına karışır (DiZerega 1994, Lansdowne 2003). Yaralanmayı takiben 24. saatte eritrositleri ve polimorfnükleer lökositleri içeren fibrinöz eksudat, peritonun yaralı bölgesini kaplar. 24-36. saatte yaranın yüzeyindeki hücre miktarı, özellikle de makrofajlar oldukça artar (DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Lansdowne 2003). Makrofajlar, periton yarasının iyileşmesi için esansiyeldir. Bu hücreler özellikle mezotelyal hücrelerin yetersiz oluşunda veya yokluğunda geçici olarak peritoneal yara yüzeyini kaplarlar ve koruyucu bir bariyer olarak görev yaparlar. Aynı zamanda fibrinolizisin gelişmesine yardımcı olan plazminojen aktivatörlerini oluşturur ve salgılarlar. Yine makrofajlar, hücre artıkları ve fibrini fagosite ederek kalıcı fibröz adezyonların gelişmesini önlerler. Peritoneal yaralanmayı takip eden 48. saatte, peritoneal yaranın büyük bir kısmı fibrin ile desteklenmiş ve tek tabaka halindeki makrofajlar ile kaplanmış olur (Ellis 1971, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Liakakos ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Lansdowne 2003, **A**lkan ve ark 2007).

Peritoneal yaralanmada, peritoneal doku iyileşmesinde görev alan fibrinolizis ve koagulasyon mekanizması, karmaşık bir inhibitör-aktivatör sorumluluğu ile aşırı fibrin üretiminin önlenmesi ve ortadan kaldırılmasında sinerjik etki gösterirler. Peritondaki fibrinolitik aktivite; peritoneal makrofajlar, mezotelyal ve endotelyal hücrelerden salınan proteazlar ile sağlanır. Bunlar arasında mezotelyal hücrelerden salınan ve submezotelyal damarlarda bulunan doku plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine çevirerek fibrinolitik aktiviteyi sürekli olarak sitümüle ederek fibrinolizisi aktif halde tutar (DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Liakakos ve ark 2001, Koç ve ark 2002, Lansdowne 2003). Fibrin oluşumunu en aza indiren güçlü antikoagulanlar içinde antitrombin III ve Protein C'ler vardır. Fibrinolizisi inhibe eden inhibitörler ise plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve alfa-2-antiplazmindir. Protein C, aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitörü 1'i inaktive ederek fibrinolizise katkıda bulunur (Lansdowne 2003).

Mezotel defektlerinin onarılması, yaralanmadan sonraki 2-3. günlerde başlar. Çoğunlukla 48. saatte peritondaki yara yüzeyi eritematöz, parlak ve düzensizdir. Yapısında ilkel mezotelyal hücreler ve küçük mezotel hücre salkımları görülür. Yaralanmanın 72. saatinde, başlangıçtaki yangı hücrelerinden geriye sadece makrofajlar kalmıştır. Asıl yaralanma alanında ilkel mezotelyal hücreler artmaya devam eder (Ellis 1971, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Lansdowne 2003). Bir taraftan fibrinolizis devam ederken diğer yandan da mezotel rejenerasyonu gerçekleşir. Mezotel rejenerasyonu, makrofajlar ve yaralı dokudan salınan doku plazminojen aktivatörleri ile hızlandırılır.

Peritoneal yaralanmayı takiben 4. günde periton defektin tabanında yeni mezotelyal hücreler gelişir. Eğer peritoneal yaralanma çok geniş bir periton alanını kapsıyorsa, mezotelin olası kaynağı ve kökenine yönelik değişik görüşler vardır. Buna göre yara yüzeyinde görülen mezotelyal katı; defektin periferindeki ilkel mezenşimal hücreler, asıl mezotel yüzeyinden köken alan epitelyum hücre adacıkları, subperitoneal fibroblastlar ve peritonda serbest halde bulunan makrofajlar ve monositler oluşturur (Ellis 1971, Holtz 1984, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Liakakos ve ark 2001, Lansdowne 2003). Dördüncü günde peritoneal defektin büyüklüğüne bakılmaksızın yara yüzeyindeki mezotelyal hücreler birbirleriyle temas halindedir. Yaralanmayı takip eden 5. günde bazı bölgelerde tek katman halinde mezotelyal hücreleri bulunur ve yüzey parlak, şeffaf gri ve homojen görünümdedir (Ellis 1971, Holtz 1984, Crowe ve Bjorling 1993, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001). Yaralı periton bölgesindeki yara yüzeyi, sağlam periton yüzeyinden ayırt edilemez hale gelene kadar aşamalı olarak opaklaşır (Crowe ve Bjorling 1993, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Lansdowne 2003). Bu opaklaşmayla birlikte 5. ve 6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı fark edilir şekilde azalır ve 7. günde hemen hemen tam bir bazal membran oluşur. Yaralanmayı takip eden 8. günde peritoneal yara yüzeyi olgunlaşmış bir mezotelyal hücre tabakası ile kaplanır (Ellis 1971, Holtz 1984, DiZerega 1994, Yalın 1997, DiZerega ve Campeau 2001, Liakakos ve ark 2001, Lansdowne 2003, Censur 2005).

Tüm bu olayların sonucunda paryetal ve visseral periton iyileşmesi, peritoneal yara yüzeyinin genişliğine bağlı olmaksızın 5-8 gün içinde gerçekleşmiş olur (Lansdowne 2003).

1.9. ADEZYON

Seroza ile çevrili, normalde birbiri ile yapışmayan fakat yüzey bütünlüklerinin bozulması sonucu iki ya da daha fazla serozal yüzeyler arasında meydana gelen anormal birleşmelere adezyon denir (Ellis 1971, Holtz 1980, Ellis 1982, Koç ve ark 2003, Lansdowne 2003).

Abdominal operasyonlardan sonra adezyonların oluştuğuna yönelik ilk verilerin alınması 1872 yılına kadar uzanmaktadır (Ellis 2007). Ellis (2007), adezyonlarla ilgili görüşlerini aktardığı çalışmasında, Bryant adlı araştırıcının ovarian sistektomi operasyonu sonrasında gelişen adezyonların ince bağırsak obstrüksiyonuyla sonuçlandığını bildirdiğini aktarmaktadır. Ellis (2007), Battle adlı araştırıcının ise, 1883 yılında yaptığı yayında ovarium kistleri alınan bir hastada 4 yıl sonra intestinal obstrüksiyona yol açan yoğun adezyon oluşumunu bildirdiğini aktarmıştır.

Ellis (1982), adezyonların işemik dokuya yapışarak bölgenin yeniden beslenmesini sağladığını bildirmiştir. Bunun sonucunda adezyonların vücudun bir savunma ve koruma sistemi olduğunu, hatta hayat kurtaran bir oluşum olduğunu savunmuştur.

Özellikle işemik seroza ya da dokuya ilave kan sağlayan vasküler bir greft görevi görmesi, anastomoz ya da enteretomi yapılan bölgedeki sızıntıyı önlemede ve yangısal debrisleri izole ederek generalize peritonitisi önlemek gibi olumlu etkilerinin olduğu da bilinen bir gerçektir. (Ellis 1982, Baxter ve ark 1989, Hay ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2003).

Diğer yandan adezyonların bakterilerin tutunmasına kolaylık sağladığı ve antibiyotik ajanların bölgeye penetrasyonunu engelleyerek nötrofil aktivitesini geciktirdiğini ve dolayısıyla iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediğini savunan görüşler de vardır (Karabulut 1994).

1.10. PERİTONEAL ADEZYONLARIN PATOFİZYOLOJİSİ

İntraabdominal adezyon oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi, peritonun çok ince ve hassas bir yapıya sahip olması, ikincisi ise, yaralanma durumunda uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve hassas yapısı, hastalık etkenlerine ve travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına neden olur. Bu nedenle ister küçük, ister büyük olsun peritoneal yaralanmaların genellikle adezyonlar ile iyileşmesinin asıl nedeni, normal mezotelin fibröz doku içeren mezotele dönüşmüş olmasıdır. Yetersiz fibrinoliz veya aşırı fibrin birikimi gibi fibrinöz dokunun dağıtılamadığı durumlarda, yaralı bölgeye hücum eden fibroblastlar ve kan damarları adezyon gelişimini hızlandırır (Ellis 1971, Holtz 1984, Crowe ve Bjorling 1993, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Koç ve ark 2002, Lansdowne 2003). Adezyon oluşumu etiyolojik faktörlere bağlı olarak serozal yüzeyin uyarılmasıyla sıvı eksudasyonunun da olduğu yangısal bir cevap ile meydana gelir. Bu sıvı fibrinojenden oldukça zengindir. Fibrinojen, trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerleri oluşturur ve polimerize olur. Bu fibrin polimerleri bölgeden uzaklaştırılmazsa, Faktör XIII gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek insoluble (çözülmez) hale geçerler. Çözülmez hal alan bu yapı, fibrin jel matriksi oluşturur. Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, mast hücreleri ve diğer hücre artıkları ile birleşirler ve iki serozal yüzey fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bantlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu bant ve köprüler

peritoneal adezyonun temelini oluşturur ve fibrinöz adezyonlar olarak adlandırılır. Bu tür adezyonlar fibrinolitik sistem ile yıkımlanıp absorbe edildiklerinden reverzibl adezyonlar olarak da isimlendirilir. Normal şartlarda peritoneal yaralanmayı takiben 2-3 gün içinde periton boşluğundaki ve bağırsak serozasındaki fibrinolitik sistem ile erken dönem adezyonları (fibrinöz adezyonlar) lize edilir. Mezotel hücreleri içinde bulunan doku plazminojen aktivatörleri (tPA) adezyon oluşumuna karşı önemli roller üstlenir. Doku plazminojen aktivatörleri, inaktif plazminojenden aktif plazmin enzimi üretilmesini sağlar. Bu enzim, fibrin pıhtısını (fibrin jel matriksi) bölünmüş fibrin ürünlerine parçalar. Bu parçalanmış ürünlerin, adezyon oluşumuna herhangi bir katkıları yoktur (Yalın 1997, Liakakos ve ark 2001, Koç ve ark 2003, Lansdowne 2003). Ancak vasküler yetersizlik veya peritonitis gibi durumlarda bu mekanizma bozulur ve fibrinöz eksudat uzaklaştırılamazsa fibrin, fibroblast göçü ve proliferasyon için gerekli ortamı sağlar (Liakakos ve ark 2001, Lansdowne 2003). Fibrinolizisi engelleyen faktörler içinde basınç, peritonun çok fazla manipüle edilmesi, intraperitoneal kan varlığı, serozal kuruma, işemi, yabancı cisimler, periton yüzeyine uygulanan dikişler sayılabilir (Ellis 1971, Yalın 1997, Liakakos ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Lansdowne 2003).

Yaralanmayı takip eden 72. saatten sonra, fibrinolitik aktivasyonla yıkımlanmadan yerinde kalan ve esasını fibrin jel matriksin oluşturduğu fibrinöz adezyonlar, aşamalı olarak makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreleri içeren genç vasküler granulasyon dokusu ile yer değiştirir. Bu değişimin temel nedenini, mezotel hücre kaybı olan yaralı bölgelerdeki plazminojen aktivatörleri baskılandığından plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sonucu fibrinolitik aktivite uyarılamaması oluşturur. Böylece fibröz adezyon organize olarak irreverzibl hale dönüşür ve fibröz adezyonlar olarak adlandırılır (Holtz 1984, Liakakos ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2003). Fibröz adezyonlar 4. günde, fibrinlerin çoğunun kaybolduğu ve fibroblastlar ile kollajen miktarının arttığı, 5. günde de bağımsız yığınlar şeklinde fibroblast, kollajen ve mast hücreleri bulunan ve endotel içeren vasküler kanalların da yer aldığı bir özellik taşırlar. Daha sonra adezyonun geliştiği dokuların yüzeyleri arasında kapillerlerin içeri doğru gelişimi ve granuloma oluşumu ortaya çıkar. Bölgede kapillerlerin gelişiminden hemen sonra fibroblastlar kollajen oluşturmaya başlar. Kollajen içeriği arttıkça adezyonlar daha da sağlam hale gelir ve 5 ile 7. gün arasında kalıcı adezyon şekillenmesi tamamlanır. Yedinci günden sonra ise kollajen içeriği belli seviyeyi aştığından adezyon kendiliğinden kopmayacak sağlamlıktadır. Genellikle 5. günden 10. güne kadar adezyon şekillenmesi artar ve 2. hafta sonunda adezyon içerisinde

nispeten çok az hücre bulunur. Genellikle 7 ile 14 gün içinde kalıcı fibröz adezyon oluşumu tamamlanır, ancak kollajen olgunlaşması devam eder. Yaralanmadan 1 ile 2 ay sonra kollajen iplikleri, fibroblastlar ve makrofajlarla desteklenen bağımsız bantlar şeklinde yapılanırlar ve kuvvetli adezyonlar genellikle mezotel ile kaplanarak kan damarları ile elastinin de içlerinde olduğu bağ doku liflerine dönüşürler (Baxter ve ark 1989, Hay ve ark 2001).

1.11. ADEZYON OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

Modern anestezi ve antisepsi yöntemlerinin henüz gelişmemiş olduğu dönemlerde laparotomi operasyonları rutin olarak yapılamıyordu. Dolayısıyla laparotomi sonrasında gelişen intraabdominal adezyonlara çok ender rastlanıyor ve hatta ondokuzuncu yüzyılın ilk yarısında yazılmış klasik kitaplarda bile intraabdominal adezyonlardan söz edilmiyordu. Ancak bu dönemde yapılan otopsilerde de, adezyonlar kolaylıkla görülebiliyor fakat her hangi bir açıklama yapılamıyordu (Ellis 1982, Censur 2005).

Patolojik oluşumlar olarak değerlendirilen peritoneal adezyonların en önemli nedenlerini doku işemisi (anoksi), serozal yüzeydeki yaralanmalar ve yabancı cisimler oluşturur. Atravmatik cerrahi kurallarına uyulmaması, hemostazın tam sağlanamaması, organların gereğinden uzun süre dışarıda tutulması, elektrokoagülatörlerin sıklıkla kullanılması, karın organ ve dokularının gereksiz yere ekarte edilmesi, asepsi ve antisepsiye özen gösterilmemesi, bakteriyel kontaminasyonlar ile dikiş materyali, toz antibiyotikler, eldiven tozları, gazlı bez iplikçikleri gibi yabancı cisimler nedenler arasında oldukça önemlidir (Ellis 1971, Ellis 1982, Holtz 1984, Yalın 1997, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2002, Koç ve ark 2003, Censur 2005, Alkan ve ark 2007). Ellis (1971), adezyonların sebebi olarak doku işemisi ve yabancı cisim varlığını göstermiştir. Liakakos ve ark. (2001) ise, fibrinolitik aktivitenin bozulmasında işemi ve yabancı cisimler yanında peritonitis sırasında oluşan yangı, intraperitoneal kan varlığı ve serozanın kurumasının önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Holtz (1984) enfeksiyöz peritonitisin, adezyon oluşumunda önemli olduğunu vurgulamış ve bakterilerin salgıladıkları enzimler ile doku yıkımlanmasına ve fibrinolitik aktivitede önemli görevi olan plazminojen aktivatörünün inhibisyonuna neden olduğunu belirtmiştir.

1.11.1. İşemi

Peritoneal yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Ellis 1971, Yalın 1997, Koç ve ark 2002, Censur 2005). Ellis (1971) dokularda işemiye sebep olan faktörlerin o dokuda adezyon gelişmesine yol açtığını bildirmiş ve adezyonların işemik doku üzerinde vasküler greftler olarak görev yaptığını ileri sürmüştür. Holtz (1984) işemik periton dokusunda fibrinoliz olmadığını ve bunun da adezyonlara yol açtığını belirtmiştir. Buna neden olarak da işemik alanlarda fibrinolitik aktivasyonun azalmasını göstermiştir. İşemi oluştuktan sonra gelişen adezyonlar içinde altıncı saatte yeni damarlanmalar oluşmakta ve işemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır (Censur 2005). Bu nedenle özellikle işemik sindirim sistemi organlarının yaralanmalarından sonra, adezyon gelişimi adı geçen organları koruyucu ve besleyici yönde etkili de olabilir (Ellis 1971, Koç ve ark 2003, Censur 2005).

1.11.2. Fibrinolitik Sistem

Censur (2005)'in bildirdiğine göre ilk kez Benzer tarafından ortaya atılmış ve adezyon oluşumunun engellenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Censur 2005). Peritondaki fibrinolitik aktivite büyük ölçüde plazminojen aktivatörlerinin kontrolü altında plazminojenden plazmin oluşması ve sonuçta fibrinli eksudatın lizisi ile gerçekleşir. Normal periton dokusunun mezotelyal hücrelerinde ve submezotelyal damarlarda bulunan doku plazminojen aktivatörleri, cerrahi sonrası adezyon gelişmesine karşı önemli bir doğal savunmadır. Bu normal yapının her hangi bir nedenle zarar görmesi ve doku plazminojen inhibitörleri 1 ve 2'nin fazla miktarda salınması, fibrinolitik aktivitenin yetersizliğine ve dolayısıyla adezyon oluşmasına neden olur (Holtz 1984, Holmdahl ve Ivarsson 1999, DiZerega ve Campeau 2001, Censur 2005).

1.11.3. Büyüme Faktörleri

Peritoneal yaralanmalarda mezotel hücre katının iyileşmesi sırasında makrofaj ve lenfositler; fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu hızlandıran büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; "Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)", "Transforme Edici Büyüme Faktörü-ß (TGF-ß)", "Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)", "İnterlökin 1 (IL-

1)" ve "Tümör Nekroz Faktörü (TNF)" vardır. Prostaglandinler (özellikle PGE2), normal ve anormal mezotel hücre onarımında rol oynarlar. IL-1 postoperatif adezyon oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir. IL-1β mezotel hücrelerden Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1'in (PAI-1) salınımını artırır. TGF-ß, en yoğun olarak trombositlerde bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Tüm bu büyüme faktörleri makrofaj ve fibroblastları peritoneal yaralı bölgeye çekerek, fibroblastların matriks proteinleri üretmesini sağlarlar ve fibrinöz (reverzibl) adezyonları fibröz (irreverzibl) adezyonlara dönüştürerek yara kontraksiyonuna neden olurlar. TGF- ß uygulanan hayvanlarda daha fazla adezyon oluştuğu gözlenirken, TGF- ß'yı nötralize eden antikor uygulanan hayvanlarda ise adezyon oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (Rodgers ve DiZerega 1992, Holmdahl ve Ivarsson 1999, Censur 2005).

1.11.4. Operatif Girişimler

Laparotomik girişimler sırasında periton; termal, elektriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu uygulamalar peritonun yüzeysel mezotelyal tabakasının kaybına neden olur. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapılarda yangısal olayların başlamasına yol açar. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır. Çünkü fibrinolitik aktivitenin azalması ile adezyonun artması arasında doğrusal bir ilişki vardır. Cerrahi travma ile fibrinolitik aktivite önemli oranda azalır. Bu azalma iki şekilde kendini gösterir. Birincisi, operasyon travması ve buna bağlı olarak gelişen yangısal reaksiyon, plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 ve 2'yi arttırırken, ikincisi ise operasyon travmasının doku oksijenasyonunu çok belirgin olarak azaltmasıdır (Holmdahl ve Ivarsson 1999, Censur 2005).

Peritoneal adezyon oluşumunun önlenmesine yönelik araştırmaların pek çoğu deneysel olarak periton ve serozal yüzeylerde gerçekleştirilen operatif girişimler ile gerçekleştirilmiştir (Fredericks ve ark 1986, Moll ve ark 1991, Çağlıkülekçi ve ark 1993, DiZerega 1994, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2002, Koç ve ark 2003). Moll ve ark. (1991), ponilerde jejenumun distal bölümünde seçilen 5x3 cm'lik bir alanın, steril kuru gazlı bez arasında sıkılarak oluşturulan serozal travma ile peritoneal adezyonların geliştiğine dikkat çekmektedirler. Koç ve ark. (2003), tavşanlarda sekumun orta bölümünün antimezenterik bölgesinde belirledikleri 4x2 cm'lik bir alanın steril kuru gazlı bez arasında 20 defa sıkmayla oluşturulan serozal travmalar sonucu 15 tavşanın 12 sinde postoperatif

peritoneal adezyonun geliştiğini belirlemişlerdir. Alkan ve ark. (2002) tavşanlarda median laparotomiyi takiben sağ tarafın karın duvarı peritonunda yaklaşık 1x2 cm'lik bir alan uzaklaştırılması ve sol tarafın karın duvarı peritonunda 6-8 adet 2-4 cm uzunluğunda longitudinal ensizyonlar yaparak serozal travma oluşturmuşlar ve postoperatif 14. günde tavşanların büyük çoğunluğunda değişik derecelerde peritoneal adezyonların geliştiğini tespit etmişlerdir.

1.11.5. Peritoneal Dikiş

Peritona uygulanan dikişlerin, peritoneal adezyon oluşumunu arttırdığı ileri sürülmektedir (DiZerega 1994, Censur 2005). Özellikle peritoneal yara kenarlarını yaklaştırmak için konulan dikişler bir miktar gerginliğe, mikrosirkülasyonda bozulmaya, lokal işemiye neden olmakta ve nekrozu artırmakta, bunun sonucu olarak da azalmış fibrinolitik aktivite ile adezyonlar meydana gelmektedir. Yalın (1997), Raftery'den alıntısında 280 ratta ve dört ayrı grupta değişik tipte peritoneal yaralanma oluşturulduğunu ve adezyon gelişiminin değerlendirildiğini bildirmiştir. Eğer periton yarasına dikiş konulmadan bırakılırsa, doku oksijenasyonunun maksimal, fibrinolitik aktivasyonun iyi ve adezyon oluşumunun düşük olduğunu ve olguların %5'inde adezyon görüldüğünü, dikiş konan vakalarda ise fibrinolitik aktivasyonun önemli oranda azaldığını ve ratların %95'inde adezyon geliştiğini bildirmektedir. Ayrıca dikiş materyalleri çeşitli derecelerde yangısal reaksiyonlara neden olurlar ve dikiş uygulanmadan da periton dokusu iyileşir. Yine polifilaman dikiş iplikleri bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskopik porlar içerir ve enfeksiyonlara neden olabilirler (Censur 2005). Zorunlu olarak peritona dikiş konulması gerekiyorsa, peritoneal yara kapatılmadan önce adezyon gelişme riskinin fazla olduğu bölgeler omentum ve peritoneal bir fleple örtülmelidir. Yine adezyon oluşma riskini azaltmak için, peritona uygulanacak dikişler ile peritoneal dokunun karşı karşıya getirilmemesi gerekir, çünkü peritoneal yaklaştırma, işemiyi ve buna bağlı adezyon oluşumunu stimüle eder (DiZerega 1994, Yalın 1997, Censur 2005).

1.11.6. Yabancı Materyaller

Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, iplik parçaları ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal yangıya neden olurlar. Bu yangısal yanıt, yabancı cisim granülomları ile adezyon oluşumunu hızlandırır. Her ne kadar eldiven pudrası lokal fibrinolizisi inhibe etme özelliğine sahip olsa da, adezyon üzerine etki mekanizması tam

olarak bilinmemektedir (Ellis 1971, Holtz 1984, Yalın 1997, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2003, Censur 2005).

1.12. ADEZYONLARIN DERECELENDİRİLMESİ

Peritoneal adezyon oluşumu üzerine yapılan çalışmalarda, adezyonların sağaltım ve prognozu yanında relaparomik olarak değerlendirilmesi ve derecelendirilmesinde de farklı skalalar kullanılmıştır. Nair ve ark. (1974) adezyonların yaygınlığına göre, Jenkins ve ark (1983) adezyonların diseksiyon zorluğuna göre, Holmdahl ve ark. (1994) adezyon uzunluğunun ensizyon uzunluğuna oranına göre, El-Mowafi ve Diamond (1997) ise adezyonları histolojik karakterlerine ve yaygınlıklarına göre değerlendirmişlerdir (Çizelge 1.1, Çizelge 1.2, Çizelge 1.3, Çizelge 1.4).

Çizelge 1.1: Nair'e göre adezyon derecelendirme sistemi (Nair ve ark 1974).

Adezyon Derecesi	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Organlar arasında ya da bir organla periton arasında tek adezyon bantı
2	Organlar arasında ya da bir organla periton arasında iki adezyon bantı
3	Organlar arasında ikiden fazla adezyon bantı ya da bağırsaklar arasında peritona adezyon göstermeyen adezyon kitlesi
4	Organlar peritona yapışmış ya da yaygın adezyonlar

Çizelge 1.2: Jenkins ve ark adezyon derecelendirme sistemi (Jenkins ve ark 1983, Gündüz 2004).

Adezyon Derecesi	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Hafif künt diseksiyonla ayrılabilen adezyon bantı
2	Agresif künt diseksiyonla ayrılabilen adezyon bantı
3	Keskin diseksiyonla ayrılan adezyon bantı

Çizelge 1.3: Adezyon yüzeyine göre derecelendirme (Holmdahl ve ark 1994, Falk ve ark 2001).

Adezyon Derecesi	Bulgular
0	Adezyon yok
1	≤ %25
2	≤ %50
3	≤ %75
4	>75

Çizelge 1.4: Histolojik karakterine göre derecelendirme (El-Mowafi ve Diamond 1997).

Adezyon Derecesi	Bulgular
0	Adezyon yok
1	İnce, avasküler
2	Kalın ve/veya vasküler
3	Dokulara bağlanmış

1.13. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ

Peritoneal adezyonların önlenmesi ya da azaltılması için bugün üç önemli konu üzerinde durulmaktadır. Bunlar, cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon oluşmasını önleyici ilaç ve maddelerin kullanılması ve dokuların mekanik olarak ayrılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda işemi ve dehidrasyona bağlı kurumanın önlenmesi, minimal invaziv girişimler olarak sıralanabilir. Peritoneal iyileşmenin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası gözönüne alındığında, cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği de bir gerçektir (Menzies ve Ellis 1989, Holmdhal ve ark 1994, Wurster ve ark 1995, Yalın 1997, DeCherney ve DiZerega 1997, Mueller ve ark 2000, Çubukçu ve ark 2001, Falk ve ark 2001, Hay ve ark 2001, Koç ve ark 2002, Censur 2005, Tarhan ve ark 2005).

Laparotomilerden sonra gelişen peritoneal adezyonların önlenmesi için kullanılan yöntemler üç ana başlık altında incelenmektedir. Bu yöntemler;

1- Cerrahi tekniğin geliştirilmesi,

2-İlaçlar,

3-Dokuların mekanik olarak ayrılması ve korunması.

1.13.1. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Cerrahi tekniğin geliştirilmesi; cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve karın boşluğuna yabancı madde girmesinden kaçınılmasıdır. Peritoneal adezyon oluşumunda cerrahinin etkisini en aza indirmek için, cerrahi sağaltım yerine konservatif sağaltımı, açık cerrahi yerine laparoskopik cerrahiyi tercih etmek gerekir. Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az adezyonoluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopi uygulamaları adezyonları azaltmışsa da kullanılan aletler bir cerrahın parmakları gibi intraabdominal travmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda da, peritoneal adezyonlar oluşmakta ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşılmaktadır (Holtz 1984, DiZerega1994, Yalın 1997, Gündüz 2004, Censur 2005).

Cerrahi girişimle oluşan travmayı en aza indirmek diğer bir önemli faktördür. Bu amaçla dokuları çok dikkatli tutmak, yüzeylerin kurumasını önlemek, aşırı sıcak ve soğuk yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koter ve laseri mümkün olduğunca az kullanmak gerekir (Holtz 1984, DiZerega1994, Yalın 1997, Koç ve ark 2002, Censur 2005). İşemiyi azaltmak için peritoneal yaraları dikiş ile kapatmamak gerekir. Ancak bu gerçeğe rağmen peritoneal yaraya dikiş uygulaması rutin olarak yapılmaktadır (DiZerega 1994, Alkan ve ark 2002, Censur 2005).

Yabancı materyaller özellikle gazlı bez, talk veya nişasta, eldiven pudrası ve emilmeyen dikişlerin adezyonları arttırdığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada nişasta granülomasının, bu pudranın kullanıldığı eldivenlerin giyilmesi sonucu %5 oranında geliştiği ve eldivenlerin yıkanması ile pudra kontaminasyonunun önlenemediği ifade edilmiştir (Yalın 1997, Censur 2005).

1.13.2. İlaçlar

Adezyonların önlenmesinde kullanılan ilaçlar farklı mekanizmalar yoluyla etkilerini gösterirler. Bu mekanizmaların temelde beş farklı yol ile etki gösterdikleri düşünülmektedir (Holtz 1984, Fredman ve ark 1990, Alkan ve ark 2002, Koç ve ark 2003, Censur 2005).

Bu mekanizmalar içinde yangının önlenmesi ve oluşabilecek eksudat salınımının azaltılması, oluşacak eksudatın pıhtılaşmasının önlenmesi, fibrin birikiminin uzaklaştırılması, fibrin kaplı yüzeylerin mekanik olarak ayrılması ve fibroblast proliferasyonun önlenmesi sayılabilir.

Kortikosteroidler, antihistaminikler ve sitotoksik ajanlar yangısal reaksiyonları veya fibrozisi önleyerek etki gösterirken, heparin, oral antikoagulanlar ve oksalat gibi ajanlar koagülasyonu inhibe ederler. Bir başka mekanizma olan fibrin yıkımlanması için fibrinoliz sağlayan fibrinolizin, pepsin, streptokinaz, ürokinaz gibi enzimler kullanılır. Jelatin, mineral yağlar, dekstran, parafin, povidin, vazelin, kristaloid solüsyonlar gibi ajanlar ve pneumoperitoneum, mekanik olarak etki gösterirler. Abdominal masaj, bağırsak stimulanları ve diatermi de adezyon profilaksisinde kullanım alanı bulmuştur (Holtz 1980, Ellis 1982, DeSimone ve ark 1988, Kappas ve ark 1992, Liebman ve ark 1993, DiZerega 1994, Yılmazlar ve ark 1996, Taçyıldız ve ark 1998, Avşar ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Censur 2005, Alkan ve ark 2007b).

Peritoneal adezyonların engellenmesi amacıyla kullanılan ilaçlarla ilgili göz ardı edilemeyecek bazı engeller ve zorluklar vardır. Öncelikle ilacın, farmakolojik olarak adezyon alanına ulaşması kolay olmayabilir ve ilaçların sistemik dağılımı yetersiz olabilir. Çünkü doku bütünlüğü bozulmuş ve işemik peritoneal alanlar adezyon oluşumuna yatkın ancak yeterli kanlanmadan yoksundurlar. İkinci olarak, peritoneal membranın absorbsiyon gücü çok yüksektir ve bu durum intraperitoneal yolla verilen ilacın etkinliğini ve yarılanma süresini azaltır. Diğer bir sorun, adezyon oluşumunu önleyecek ilacın, adezyona spesifik ması ve normal peritoneal yara iyileşmesini geciktirmemesi gerekir (Holtz 1980, Ellis 1982, Yalın 1997, Alkan ve ark 2002, Censur 2005).

Antikoagülanlar içerisnde heparin;sülfatlanmış glukuronik asit, glukozamin ve sülfirik asit içeren bir maddedir. Sadece bir polisakkaritten ibaret olmayıp, zincir uzunluğu farklı polisakkaritlerin bir araya gelmesiyle oluşan bir karışımdır. Sığırdan elde edilen heparin içindeki polisakkaritlerin molekül ağırlığı 3000-37500 Dalton (ortalama 15000-18000) arasında değişir. Heparin, bir plazmin inhibitörü olan antitrombin III'e bağlanarak onu katalize eden etkili bir ajandır. Antitrombin III-Heparin kompleksi, trombin, Faktör IX'a

ve Faktör X'a bağlanarak onları daha etkili olarak inaktive eder. Heparin, trombinin Faktör V ve Faktör VIII'i aktive etmesine de engel olur. Heparin fibrinoliz etkisi nedeniyle karın boşluğu içindeki fibrin jel matriks oluşumu sonucu şekillenen adezyonları, teorik olarak önleyebilir (Fredman ve ark 1990, Fukosawa ve asrk 1991, Censur 2005). Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları, fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal adezyonları engeller. Fakat heparinin bu şekilde kullanımı hemorajiye ve yara iyileşmesinde gecikmelere yol açabilir. Censur (2005) Messie ve ark. (1945)'ten alıntı yaparak, heparinin klinik uygulamalarda kanama ve yara iyileşmesinde sorunlara yol açtığını bildirmektedir. Bu istenmeyen etkileri gidermek için intraperitoneal yolla düşük doz uygulamalarının ise, adezyonları önlemede bir yararının olmadığını ifade etmektedir. Heparinin operasyon sırasında yaralı dokularda fibrin depozitlerini azaltmak için kullanılmış, ancak hemoraji riskini arttırması nedeniyle klinik araştırmalar sınırlı kalmıştır. Bu nedenlerden dolayı son yıllarda düşük molekül ağırlıklı heparin klinik kullanımda yaygınlaşmıştır (Fredman ve ark 1990, Fukasawa ve ark 1991, Şahin ve Sağlam 1994, Yetkin ve ark 1998).

Heparin, adezyon proflaksisi çalışmalarında ilk kullanılan ajanlardan biridir. Lehman ve Boys (1940) köpekler ve tavşanlarda heparini postoperatif 2 gün süreyle intraperitoneal olarak uygulamışlar ve adezyonları önlemede etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Al Chalabi ve Otubo (1987) heparini tek doz intraperitoneal ve tek doz subkutan olarak kullanmışlar ve subkutan grupta kontrol grubuna göre azalma gözlenmezken, tek doz intraperitoneal grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede adezyon oluşumunda azalma gözlemişlerdir. Şahin ve Sağlam (1994) düşük molekül ağırlıklı heparinin, sodyum karboksimetil selüloz (SCMC) ile beraber kullanımının SCMC'nin etkisini arttırdığını ve intraabdominal adezyonları önlemede başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

Fredman ve ark. (1990), düşük molekül ağırlıklı heparin preparatı olan fraxipare'nin günde bir kez ve günde iki kez subkutan uygulamasının endotel hücrelerde profibrinolitik etkisini belirlemişlerdir. Fukasawa ve ark (1991), tavşanlarda yaptıkları çalışmada, 7 gün ve 14 gün boyunca 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 ve 3000 U/ml dozlarında intraperitoneal heparin enjeksiyonu yapmışlar ve 10 U/ml ve üzeri dozların intraperitoneal adezyonları önlemede başarılı olduğunu tespit etmişlerdir. Yetkin ve ark. (1998), düşük molekül ağırlıklı heparini tek doz karın içi ve 7 gün süreyle deri altı kullanarak sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada, tek doz uygulamanın adezyon gelişimini önlemede yetersiz

kaldığını, sistemik kullanımının ise adezyonları önlemede oldukça etkili olduğunu belirlemişlerdir.

Antibiyotiklerin adezyon oluşumunu engelleme etkileri ilk olarak 1980'li yıllarda gözlenmiştir. Etkilerini, adezyon oluşumuna neden olan enfeksiyonların önüne geçerek gösterirler (Öncel ve ark 2001). Abdominal operasyonlardan sonra karın içinde görülen bakteriler, salgıladıkları enzimler ile plazminojen aktivatörlerin miktarını azaltırlar ve plazminojen aktivatör inhibitör seviyesini ise arttırırlar (Holtz 1984). Karın içi enfeksiyonlarda görülen yangısal reaksiyonlar ve işemi de adezyon oluşumunda önemli yer tutar. Peritonit varlığında fibrinolitik aktivite oldukça azalır (Holtz 1984, Philips ve Dudley 1984, Öncel ve ark 2001).

Öncel ve ark. (2001), yaptıkları bir çalışmada, abdominal operasyon sonrası sistemik antibiyotik uygulanan ratlarda, kontrol grubuna oranla daha az adezyon oluştuğunu belirlemişlerdir. Ayrıca antibiyotik uygulanan deneme grubundaki ratlarda oluşan adezyonların, kontrol grubunda oluşan adezyonlara oranla daha az kollajen içerdiği ve adezyonların tam olmayan bir fibrozis özelliği taşıdığını tespit etmişlerdir.

Philips ve Dudley (1984), tetrasiklinin değişik yoğunluktaki solüsyonlarının abdominal cerrahi sonrası peritoneal lavaj solüsyonu olarak kullanılmasının etkilerini belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada, yüksek yoğunlukta (10 mg/ml) tetrasiklin solüsyonu uygulanan ratların hepsinde intraabdominal adezyon gözlemlemişlerdir. Buna karşın 1 mg/ml yoğunluktaki tetrasiklin solüsyonu uygulanan deneme grubundaki ratların hiç birinde intraabdominal adezyon görülmemiştir.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, adezyon oluşumunun başlangıç safhasını oluşturan yangısal olayları önlemek amacıyla kullanılırlar (DeSimone ve ark 1988, DiZerega 1994, Yılmazlar ve ark 1996, Alkan ve ark. 2002). Bu gruptaki ilaçlar siklooksijenaz enzimi katalizörlüğünde şekillenen prostaglandinlerin biyosentezini engelleyerek sekrotorik aktiviteyi, lökosit göçünü ve fagositozu inhibe eder ve lizozim salınımını baskılarlar (DeSimone ve ark 1988, DiZerega 1994, Yılmazlar ve ark 1996, Alkan ve ark. 2002, Censur 2005). Bu ilaçların adezyon oluşumunu engelleyici etkileri deneysel çalışmalarda başarılı olsa da kanama, yara iyileşmesinin gecikmesi ve enfeksiyonların lokalize edilememesi gibi yan etkileri vardır (Yılmazlar ve ark 1996, Yalın 1997).

Taçyıldız ve ark. (1998) sıçanlarda deneysel olarak peritonit oluşturmuşlar ve non-steroid antiinflamatuar bir ilaç olan piroksikam uygulamasının adezyon oluşumu üzerine etkisini araştırmışlardır. Operasyon sonrası intraperitoneal olarak 2 ml (0.250 mg/ml)

dozunda piroksikam verilmiş; postoperatif dönemde ise 24 saat ara ile 5 kez, 0.250 mg/kg dozunda intramuskuler piroksikam enjeksiyonu yapılmış ve piroksikam tedavisinin kontrol grubuna oranla intraabdominal adezyon oluşumunu engellediği ayrıca yabancı cisim dev hücre reaksiyonu oluşumuna da kısmen etkili olduğunu belirlemişlerdir. Yılmazlar ve ark. (1996) ratlarda 0.125 mg/kg tenoksikamın adezyon oluşumunu yeterli düzeyde engellemediğini bildirmişlerdir. Alkan ve ark. (2002, postoperatif peritoneal adezyonların engellenmesi amacıyla tavşanlara 5 gün süreyle 1mg/kg fluniksin meglumine uygulamışlar ve kontrol grubuna göre adezyon oluşumunda istatistiksel öneme sahip azalmalar belirlemişlerdir. DiZerega (1994), lokal oksifenilbutuzon ve sistemik olarak uygulanan ibuprofenin, postoperatif intraabdominal adezyonları azalttığını bildirmiştir. Ayrıca tek başına sistemik non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanılmasının, devaskülarize hale gelen dokulara yeterince ulaşmadığından adezyon oluşumunu engellemede yetersiz kalacağına dikkat çekmiştir.

Kortikosteroid antiinflamatuar ilaçlar fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek araşidonik asit metabolizmasını değiştirirler. Böylece yangının başlangıcında siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin katalizörlüğünde şekillenen lökotrienler, prostaglandinler ve tromboksanlar gibi yangı mediatörlerinin oluşumuna engel olurlar. Fosfolipaz A2 enziminin inhibisyonu ile işemik dokuya nötrofil infiltrasyonu azalır. Bunun yanında yüksek dozda kortikosteroid ilaçlar serbest radikallerin eliminasyonunu sağlar ve oksijen metabolitleri tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Ayrıca cerrahi yaralı bölgeye lökositlerin infiltrasyonunu engellerler ve makrofajların fagositoz yetenekleri ile trobositlerin agregasyonunu azaltırlar (Kappas ve ark 1992, DiZerega 1994, Taçyıldız ve ark 1998, Alkan ve ark 2002, Censur 2005, Alkan ve ark 2007b).

Kappas ve ark. (1992), ratlara intravenöz yolla 50 mg/kg dozunda hidrokortizonun ve Avşar ve ark. (2001), ratlara 20 mg/kg metilprednisolonun, peritoneal adezyonu başlatan yangısal olayları durdurarak adezyon oluşumunu azalttığını bildirirlerken, Gluckman ve Warrev (1966), kortikosteroidlerin adezyon gelişimini yeterli düzeyde engellemediğini bildirmişlerdir. Alkan ve ark. (2002), tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesine yönelik yaptıkları çalışmada, intraperitoneal yolla 15 mg/kg dozunda metilprednizolon uygulamasının, kontrol grubuna göre adezyonları önemli ölçüde önlediğini bildirmişlerdir. Bu araştırmada adezyon bölgelerinden alınan doku örneklerinin histolojik incelemelerinde, kontrol grubunda yoğun nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu ve az sayıda yabancı cisim dev hücresi belirlenirken, metilprednisolon grubunda ise az sayıda lenfosit ve nötrofil lökosit

tespit edilmiştir. Ayrıca metilprednisolon grubunda kollajen ve retikulum iplikleri yapımının, fibroblastik aktivasyon ve damarlaşmanın kontrol grubundan daha zayıf olduğunu tespit etmişlerdir.

Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuar olayda, mast hücresi granüllerinde bulunan histamin, serotonin, vazoaktif sitokinler, lizozomal enzimler ve kemotaksik faktörlerin de aralarında olduğu yangı mediatörleri salınır. Bu mediatörlerin etkisiyle vasküler permeabilite artar, fibrinden zengin eksudatın bölgede toplanması hızlanır ve peritoneal onarım gerçekleşir. Bir mast hücre stabilizatörü olan antihistaminikler, mast hücrelerinden histamin ve sitokinler gibi inflamatuar mediatörlerin salınımını önler ve bölgede vasküler geçirgenliği azaltırlar. Ayrıca fibrin ve kollajen birikimini de engelleyerek adezyon oluşumunu önlerler (Liebman ve ark 1993, Taçyıldız ve ark 1998, Avşar ve ark 2001).

Peritoneal adezyon oluşumlarının engellenmesi amacıyla antihistaminiklerin, klinik uygulamalarda fibroblastların proliferasyonunu inhibe eden steroidlerle birlikte kullanılmaları önerilmektedir (Avşar ve ark 2001, Censur 2005). Avşar ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada antihistaminik bir ilaç olan difenhidramin ve steroid bir ilaç olan metilprednisolonun beraber ve ayrı ayrı kullanımlarının intraabdominal adezyonları önlemede başarılı olduğunu ve en iyi sonuçların da her iki ilacın birlikte kullanıldığı gruptan alındığını belirlemişler. Liebman ve ark. (1993), yaptıkları çalışmada laparotomiden 30 dakika önce intraperitoneal yolla 2 mg/kg ve 10 mg/kg dozunda disodyum kromoglukonat uygulanan ratlarda adezyon oluşumunun kontrol grubuna göre önemli oranda azaldığını tespit etmişlerdir. Cantürk ve ark. (1999), 5 ve 10 mg/kg dozda intraperitoneal yolla uygulanan disodyum kromoglukonatın adezyon oluşumları önemli ölçüde engellediği ve serozal defekt alanında granüllü mast hücre sayısının, kontrol grubuna göre önemli düzeyde fazla olduğunu belirtmişlerdir. Alkan ve ark. (2002), tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, mast hücre stabilizatörü olan mepiramin maleatın 2 mg/kg dozunda intraperitoneal uygulanmasının mast hücrelerini stabilize ettiğini ve peritonal adezyon gelişimlerini azalttıklarını tespit etmişlerdir.

E vitamini, antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlayarak hücre hasarını engellerler. Moleküler düzeyde incelendiğinde E vitamininin, hücre membranında yoğunlaştığı ve superoksit ile hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koyduğu ve postoperatif peritoneal adezyon proflaksisinde bu özelliğinin rol oynadığı

öne sürülmektedir (Ellis 1971, Çağlıkülekçi ve ark 1993, Tokmak ve ark 1995). Ayrıca E vitamini, serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu araşidonik asit metabolizması üzerine inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir. Kuvvetli bir trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu, trombus oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (Çağlıkülekçi ve ark 1993, Censur 2005). Portilla ve ark. (2005), E vitamininin aynı zamanda antiinflamatuvar, antikoagulan ve antifibroblastik etkinliğinin de olduğunu, böylece kollajen üretimini azalttığını bildirmişlerdir**.**

Tokmak ve ark. (1995), vitamin E'nin, adezyon oluşumunu engellemek için çeşitli ilaçlarla birlikte kullanılmasını önermişler ve özelliklede aprotinin ile birlikte kullanıldığında çok iyi sonuçlar verdiklerini bulmuşlardır. Vitamin E içeren bir fosfatidilkolin preparatın, intraabdominal adezyon oluşumu üzerine etkisini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada adezyon oluşumunda önemli azalmalar görülmüştür (Kappas ve ark 1992). İlacın adezyon önleme etkisi vitamin E'nin antioksidan özelliğiyle ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada, vitamin E'nin operasyon sonrası intraperitoneal uygulamasına ek olarak, postoperatif dönemde de oral yolla kullanılmasına devam edilmiş ve peritoneal adezyon oluşumunu önleyici etkisinin maksimuma çıktığına dikkat çekilmiştir. Vitamin E'nin operasyon sonrası adezyonları önlemede intraperitoneal olarak kullanımının, intramuskuler yolla verilmesinden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır (Portilla ve ark 2005).

Kalsiyum kanal blokörleri, kalsiyumu bloke ederler. Kalsiyum kanal blokörlerin, peritoneal yaralanma sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienlerin sekresyonunu önleyerek peritoneal adezyon oluşumunu engellendiği belirtilmektedir (Holtz 1984, Steinletiner ve ark 1990). Çağlıkülekçi ve ark. (1993), kalsiyum blokörlerinin fibroblastların proliferasyonu engelleyerek ve pıhtılaşmayı yavaşlatarak, postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunu engellediğini belirtmişlerdir.

Steinleitner ve ark. (1990), tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, deneysel olarak oluşturulan adezyon modelinde, kalsiyum kanal blokörü olan Verapamilin subkutan 200 µg/kg ve intraperitoneal 25 µg/kg uygulandığında adezyonları önlediğini bildirmişler ve kalsiyum kanal blokörlerinin sistemik olarak uygulanmasında bile yara yüzeyine hızla ulaşarak etkilerini lokal olarak gösterdiklerini ifade etmişlerdir.

Peritoneal adezyon oluşumunun ilk basamağı eksudasyon ve fibrin birikimidir. Fibrin oluştuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir

enzim olan plazmine dönüştürülür. Plazmin de, fibrini parçalayarak adezyon oluşumunu engeller. Dolayısıyla bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. Peritoneal travmadan sonra oluşan fibrin birikiminin yıkımlanmasında da en önemli rolü doku plazminojen aktivatörleri üstlenir (DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001, Liakakos ve ark 2001, Lansdowne 2003). Nitekim, mezotel hücrelerde bulunan plazminojen aktivatörleri, fibrinolitik aktiviteyi sürekli olarak stimüle ederek fibrinolizisi aktif halde tutar. Lokalize mezotel hücre kaybı olan yaralı peritoneal bölgede, dokudaki plazminojen aktivatörü baskılandığından ve plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sonucu fibrinolitik aktivite uyarılamadığından, ortaya çıkan yetersiz fibrinolizise bağlı olarak adezyon oluşur. Dolayısıyla, karın boşluğunda gerçekleştirilecek cerrahi maniplasyonlarda peritonda ve serozal yüzeylerde oluşan yangı ve yaralanmalarda plazminojen aktivatörlerinin baskılanması adezyon oluşumunda esastır (Menzies ve Ellis 1989, Thompson ve ark 1989, Falk ve ark 2001, Alkan ve ark 2002). Menzies ve Ellis (1989) deneysel olarak adezyon oluşturdukları tavşanlara intraperitoneal yolla uygulanan doku plazminojen aktivatörlerinin adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir.

Dimetil Sülfoksit (DMSO), endüstride kimyasal çözücü, beşeri ve veteriner hekimlik sahalarında; yangı giderici, serbest radikalleri tutucu ve temizleyici, membran penetrasyonu ve transportunu arttırıcı, fibroblast proliferasyon inhibitörü, antikoagülant, diüretik, analjezik, bakteriyostatik, immun modülatör ve sinir impulslarının iletimini arttırıcı özelliklerinden dolayı çok sık kullanılan ve sularda doğal olarak oluşan hidrofilik ve organik bir bileşiktir. Antitrombojenik özelliği vardır. Bu özelliklerinin birçoğundan yararlanmak amacıyla da peritoneal adezyonları önlemede kullanılabilir (Brayton 1986, Alkan ve ark 2002). Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan peritoneal adezyonlarda, %20'lik dimetil sülfoksitin 1 gr/kg intraperitoneal olarak 5 gün süreyle uygulanmasının, peritoneal adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Alkan ve ark 2002).

Aprotinin, sığır akciğerlerinden izole edilen doğal bir serine proteaz inhibitörüdür. Aynı zamanda plazmin inhibitörü olan aprotinin, bir taraftan fibronilizi uyarırken diğer yandan antiinflamatuvar etkisiyle adezyon oluşumunu engeller (Özoğul ve ark 1998, Uzunköy ve ark 2000, Günay ve ark 2005). Ratlarda peritoneal adezyonların engellenmesi amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada (Günay ve ark 2005), 2.5 ml aprotinin intraperitoneal uygulanmasıyla %86 oranında adezyon oluşumunun engellendiği belirlenmiştir. Başka bir çalışmada (Özoğul ve ark 1998), bir gruba 10.000 IU dozunda subkutan ve diğer gruba da 50.000 IU intraperitoneal aprotinin uygulandığında,

intraperitoneal adezyonları büyük ölçüde engellediği tespit edilmiş ve aprotininin çok güçlü bir adezyon engelleyici olduğu ifade edilmiştir. Uzunköy ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada aprotininin iyileşme kriterlerinden biri olan patlama basıncını azalttığını tespit etmişlerdir. Uzunköy ve ark. (2000), aprotinin ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalardan yaptıkları alıntılarda aprotinin bağırsak iyileşmesi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Kolşisin, gut hastalığı, idiopatik pulmoner fibrosis ve akdeniz ateşi gibi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar bir ilaçtır (Hosseini ve ark 2002). Kolşisinin etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, mast hücrelerinden histamin salınımını, mitotik aktiviteyi, kollajen sentezini ve kollajen salınımını azalttığını bildirilmiştir. Kolşisinin oral, intraperitoneal ve intramuskuler yolla uygulanmasıyla, peritoneal adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmektedir (Holz 1984). Hosseini ve ark. (2002), talk pudrası ile deneysel olarak oluşturulan adezyon modelinde, oral yolla 0.02 mg/kg dozunda kolşisinin uygulamışlar ve deneme sonunda adezyon oluşumunu engellediğini belirlemişlerdir.

Mitomycin C; tümör tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Fibroblast proliferasyonunu engelleme özelliği dikkate alınarak yapılan bir çalışmada (Çubukçu ve ark 2001), ratlara 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarında intraperitoneal uygulanan Mitomycin C'nin adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı ve herhangi bir yan etkisinin görülmediği bildirilmektedir.

Metilen mavisi; düşük molekül ağırlıklı kısmen yağda çözünen vital bir boyadır. Guanilat siklaz inhibitörü ve vazokonstriktör etkilidir. Süperoksit gibi oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiadeziv etki gösterir (Galili ve ark 1998, Günay ve ark 2005). Metilen mavisinin %1'lik konsantrasyonunun toksik olmadığı ve ratlarda intraabdominal adezyonların oluşumunu önlediği bildirilmektedir (Galili ve ark 1998).

İmmunosuppresif ilaçlardan Tacrolimus; T hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek immunusupresif etkinlik gösteren bir ilaçtır. Organ nakillerinden sonra doku reddini önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada T hücreleri üzerindeki etkisiyle de adezyonları önlemede etkili olduğu belirtilmektedir (Wesserberg ve ark 2007). Yine bir immunosupresif ajan olan Siklosporin A'nın da adezyonları önlemede etkili olduğu bildirilmektedir (Uzunköy ve ark 2000).

1.13.3. Dokuların Mekanik Olarak Ayrılması ve Korunması

Peritoneal yara iyileşmesi sırasında en sağlıklı iyileşme şekli, dokularının serozal yüzeylerinin karşı karşıya gelmemesiyle gerçekleşir. Travmatize olan periton, omentum, bağırsak, karaciğer vb. iç organlarla karşı karşıya gelecek olursa, büyük olasılıkla adezyon şekillenir. Bu nedenle periton iyileşmesi ve adezyon oluşumu için kritik olan ilk 5-7 günlük süre boyunca defektli bölgeyi diğer dokularla temastan koruyacak antiadeziv fizik bariyerlerin kullanılması önerilmektedir (Yalın 1997, Koç ve ark 2003, Censur 2005). Antiadeziv fizik bariyerler; makromoleküler bariyer solüsyonlar (Sodyum Karbosimetilselüloz, Dekstran Solüsyonları, Hyalüronik Asit –Fosfat Tamponlu Salin) ve mekanik bariyerler (Politetrafluoroetilen, Oksidize-Rejenere Selüloz, Seprafilm) olarak ikiye ayrılırlar. İdeal bir antiadeziv bariyer; güvenli ve etkili olmalı, yangıya yol açmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkımlanabilmelidir. Aynı zamanda yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilememeli, kullanımı kolay ve ekonomik olmalı ve enfeksiyona neden olmamalıdır (Holtz 1980, Ellis 1982, Yalın 1997, Mueller ve ark 2000, Hay ve ark 2001, Koç ve ark 2002, Koç ve ark 2003, Censur 2005).

Sodyum Karboksimetilselüloz (SCMC); yüksek moleküler ağırlığa sahip bir solüsyondur, yağlayıcı özellikleri ile travmaya uğramış yüzeyler arasına yayılarak yüzeylerin birbiriyle temasını mekanik olarak engeller ve adezyon oluşumunu önlerler. Sodyum karboksimetilselüloz doğal selülozun monokloroasetat ile muamele edilmesi ile hazırlanır. Suda eriyebilen ve yüksek moleküler ağırlığa sahip bir polisakkarittir. SCMC'un toksisite ve alerjik etkisi oldukça düşüktür. Solüsyonları yarı jelatinöz bir yapı özelliğindedir (Fredericks ve ark 1986, Wurster ve ark 1995, Mueller ve ark 2000, Hay ve ark 2001, Koç ve ark 2003).

Mueller ve ark. (2000) ve Hay ve ark. (2001), atlarda abdominal operasyonlardan sonra intraperitoneal adezyonların önlenmesine yönelik çalışmalarda, %1' lik SCMC solüsyonun 1 litre olarak, operasyondan sonra intraperitoneal yolla uygulanmasının adezyonları önlediğini belirlemişlerdir. Fredericks ve ark. (1986), SCMC'un %1, %2 ve %3 yoğunluklarda hazırlanan solüsyonlarının tavşanlarda intraperitoneal adezyonları önlemede %32 Dekstran ve heparinize Ringer solüsyonlarına göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır. SCMC ve düşük molekül ağırlıklı heparinin birlikte kullanılması ile SCMC'nin tek başına kullanılmasına göre adezyonları engellemede daha etkili olduğu görülmüştür (Şahin ve Sağlam 1994). Wurster ve ark. (1995) SCMC'nin peritoneal adezyonları önlemesinin

yanında, bağırsak iyileşmesi üzerine de olumsuz bir etkisinin olmadığına dikkat çekmişlerdir. Koç ve ark. (2003), tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, deneysel olarak serozal travma oluşturulan ve intraperitoneal yolla %1'lik SCMC uygulanan 13 tavşanın 11'inde adezyon tespit etmediklerini, 2 tavşanda ise fibrinöz adezyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aytaç ve Çakar (1997) da postoperatif dönemde intraperitoneal olarak karboksimetilselüloz uyguladıkları 15 ratın 11'inde adezyon oluşmadığını tespit etmişlerdir. Uzunköy ve ark (2000), yaptıkları çalışmada SCMC'nin adezyon oluşumunu engelleyici etkisine rağmen bağırsak iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini, bu etkisini ise fibroblastik aktiviteyi baskılayarak gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir.

Dekstran Solüsyonu; fibrinle kaplı yüzeyleri mekanik olarak ayırma girişimleri, adezyon profilaksisinde ilk denenen yöntemlerden biridir. Bu amaç için kullanılan maddelerden tabaka formunda olanlar veya sıvılar, yabancı cisim reaksiyonlarına sebep olmak suretiyle adezyon oluşumunu arttırmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda peritoneal kolloid basıncı ve periton boşluğuna doğru sıvı akışını arttırabileceği düşünülen maddeler değerlendirilmiş ve bunların adezyon oluşumu üzerine etkilerinin belirlendiği çalışmalar yapılmıştır (Holtz 1980, Aytaç ve Çakar 1997). Bu amaca yönelik en çok üzerinde durulan maddelerden biri de, çeşitli molekül ağırlığındaki ve çeşitli konsantrasyonlardaki dekstran solüsyonları olmuştur (Holtz 1980, DiZerega 1994, Aytaç ve Çakar 1997). Dekstran, suda çözünebilen bir glikoz polimeridir. Molekül ağırlıkları birbirinden farklı dekstran solüsyonları vardır. Bunlar ozmotik basınç ve farmakolojik özellikleri bakımından birbirinden ayrılırlar. Dekstran 40, molekül ağırlığı 40.000 daltona kadar olan molekülleri içerirken, Dekstran 70, 70.000 daltonluk moleküllerden oluşur. Dekstran, kolloidal ozmotik etki göstererek vücutta hücreler arası boşluğu dolduran intersitisyel sıvının vasküler sisteme çekilmesini sağlar ve böylece dolaşımdaki kan hacmini artırır (RxMediaPharma 2006). İntraperitoneal yolla uygulanan dekstran ise peritoneal boşluğa ektraselüler sıvıyı çekerek, peritoneal boşluk içinde yer alan dokuları birbirinden mekanik olarak ayırır ve peritoneal kurumayı önler. Aynı zamanda fibrin yapıyı bozarak plazmin ile yıkımlanmasını kolaylaştırır (DiZerega 1994, Aytaç ve Çakar 1997). Dekstran solüsyonları intraperitoneal olarak çok yavaş emilirler. İntraperitoneal olarak uygulanmalarından sonraki 5 ila 10. günlerde bile çok yüksek miktarlarda periton boşluğunda bulunurlar (Holtz 1980, Adhesion Study Group 1983, DiZerega 1994).

Dekstran kullanımına bağlı olarak ortaya çıkacak riskler oldukça azdır, nadir olarak anafilaktik reaksiyonlardan söz edilmiştir, ancak intraperitoneal kullanımında dekstranın

böyle bir etkisi söz konusu değildir. Bunun yanında intraperitoneal yolla uygulandığında hipovolemi, ödem ve koagülopati gibi kısa sürede kendiliğinden ortadan kalkan yan etkilere nadir de olsa rastlanılmaktadır (Holtz 1980, DiZerega 1994).

Düşük molekül ağırlıklı dekstran, dekstran 40 ismiyle anılır ve ilk olarak 1964 yılında adezyon profilaksisinde kullanılmıştır (Holtz 1980). Dekstran 40'ın adezyon oluşumunu önlediğini bildiren çalışmaların yanında, dekstran 40'ın adezyon oluşumunu engellemediğini bildiren bilgilere de rastlanılmaktadır. Bu çelişkili sonuçların çalışmalarda kullanılan Dekstran 40'ın dozlarıyla ilgili olabileceği bildirmiştir (Holtz 1980, Yalın 1997, Censur 2005).

Dekstran 70'in %32'lik solüsyonları da son zamanlarda adezyon profilaksisinde üzerinde durulan solüsyonlardandır. Yapılan çalışmalar bu solüsyonun adezyon profilaksisinde yararlı olduğunu gösterse de buna karşı görüş bildiren araştırıcılar da vardır (Holtz 1980, Adhesion Study Group 1983, DiZerega 1994, Censur 2005).

Uzunköy ve ark. (2000), Dekstran 70'in yara iyileşmesinin yangısal fazını etkilemesinden dolayı bağırsak iyileşmesi üzerine az da olsa olumsuz etkisi olduğunu bildiren çalışmalar yapıldığını belirtmişler, ancak ratlarda yaptıkları çalışmada Dekstran 70'in bağırsak iyileşmesi üzerine olumsuz etkisini tespit etmemişlerdir.

Hyalüronik Asit-Fosfat Tamponlu Salin Solüsyonu; hyalüronik asit bir glikozaminoglikandır ve bağ dokusu, sinovyal sıvı ve umbilikal kordun yapısında doğal olarak bulunur. Serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde yıkımlanmalara yol açabilecek hasarlardan ve travmalardan serozal yüzeyleri korur. Hyalüronik asit, fosfat tamponlu salin ile kombine edildiğinde makromoleküler bir solüsyon elde edilir. Bu solüsyon, peritoneal travmadan önce intraperitoneal olarak uygulanırsa, peritoneal yüzeyi direkt travmalardan korur ve yangısal olaylar ile adezyon oluşumunu önemli oranda azaltır (Yalın 1997, Censur 2005).

Mekanik bariyer olarak politetrafluoroetilen; uzun yıllardır damar grefti olarak kullanılan, nisbeten trombojenik ve immunolojik olmayan, nontoksik, adezyon engelleyici bir maddedir. Yaralı serozal yüzeye uygulandığında, mekanik ayırıcı olarak adezyon oluşumunu azaltır (Yalın 1997, Censur 2005).

Oksidize-Rejenere Selüloz; yaralı serozal yüzeyleri birbirinden fiziksel olarak ayırarak bu yüzeyler arasında adezyon gelişimini azaltır. Yeni yaralanmış bir peritoneal yüzeye uygulandığında, 8 saat içinde jel haline gelir ve yaralı peritoneal yüzeyi kaplar. Uygulamadan sonra 28 gün içinde tamamen absorbe olur. Oksidize-Rejenere Selüloz,

postoperatif intraabdominal adezyonların oluşum insidansını, yaygınlığını ve şiddetini azaltır. Karın boşluğunda aşırı miktarda kan ve eksudat varlığında etkinliği azalır. İstenen etkinin tam olarak sağlanabilmesi için tüm yara yüzeyini kaplayacak şekilde uygulanmalıdır (DeCherney ve DiZerega 1997, Wiseman ve ark 1999, Censur 2005). Oksidize-Rejenere Selüloz bir bariyer olan Interceed ile yapılan çalışmada (Wiseman ve ark 1999), adezyon oluşumunda, ürüne bağlı herhangi bir yan etki olmaksızın, farkedilir şekilde azalmalar gözlenmiştir (Wiseman ve ark 1999). Ateş ve ark. (2008), yine bir Oksidize-Rejenere Selüloz olan Surgicell'in çift kat olarak kullanımının adezyon oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir.

Seprafilm, hyalüronik asit ve sodyum karboksimetilselülozdan oluşan biyoresorbabl bir materyaldir. 1990'lı yılların başından bu yana postoperatif adezyonları önlemek amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır (DeCherney ve DiZerega 1997, Censur 2005, Tarhan ve ark 2005) Seprafilm (Hyalüronik asit – karboksimetilselüloz), postoperatif peritoneal adezyonların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili, nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak emilebilen bir materyaldir. Seprafilm, uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır. Yaklaşık 1 dakikadan daha az sürede sulanır ve 2 dakikadan daha az sürede ağırlığının 8 katı su tutar. Vücuttan 28 gün içinde tamamen atılır. (DeCherney ve DiZerega 1997, Yalın 1997, Censur 2005). Seprafilm uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki adezyona yol açan oluşumları engeller. Seprafilm, oksidize rejenere sellülozun aksine, karın boşluğunda kan ve eksudat olduğunda bile etkinliğini korur (DeCherney ve DiZerega 1997, Censur 2005). Karın boşluğu kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalı ve uygulanana kadar dokulara temas ettirilmemelidir. Deneysel çalışmalarda, seprafilmin dikiş uygulamasına gerek kalmaksızın, serozal dokuları düzenli bir şekilde birbirinden ayırdığı ve fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı gösterilmiştir (DeCherney ve DiZerega 1997, Yalın 1997). Seprafilm kullanımına bağlı yan etkiler çok nadirdir. En önemli dezavantajları, uygulanması için özel beceri gerektirmesi ve pahalı olmasıdır (Censur 2005). Tarhan ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada ensizyonel hernia modeli oluşturdukları ratları propilen mesh ile sağaltmışlar, adezyonları önlemek amacıyla da mesh ile karın organları arasına Seprefilm yerleştirmişlerdir. Sonuçta seprafilmin adezyon önleyici etkinliğinin varlığı ortaya konulmuş, Seprafilmin bu etkinliğini doku plasminojen aktivatörleri üzerinden

gerçekleştirmediğini, mekanik bir bariyer olarak adezyon önlemede başarılı olduğunu savunmuşlardır.

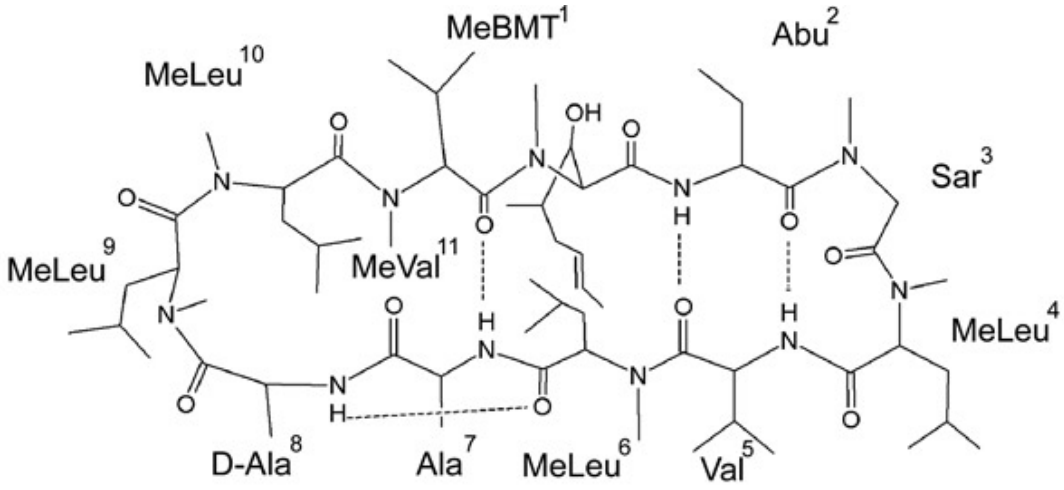
1.14. SİKLOSPORİN

Siklosporin, *Beauveria nivea* adlı mantar tarafından üretilen, onbir aminoasitten oluşan siklik polipeptit yapıda (Şekil 1.3), oral ve parenteral yoldan kullanılan immunosüpresif bir ilaçtır. Siklosporin, çoğunlukla organ nakillerinden sonra organ reddinin önlenmesinde kullanılır. Siklosporinin kesin etki mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır; fakat ilacın interleukin-1 ve interleukin-2 de dahil, değişik lenfokinlerin aktivasyon ve proliferasyonlarını selektif olarak inhibe ettiği bildirilmektedir (Rx Media Pharma 2006). Yardımcı T lenfositlerin etkilerini zayıflattığı, dinlenme halindeki t hücreleri üzerinde interleukin-2'nin etkilerini bloke ettiği, makrofaj ve monositlerin fonksiyonu için gerekli bir lenfokin olan gama interferon sentezini inhibe ettiği, keratinosit ve fibroblastlar ile hemapoetik ve nonhemapoetik doku tümörlerinde hücre proliferasyonunu inhibe etme özeliğine sahip olduğu bildirilmektedir (White 1986, Furue ve ark 1988, Seibel ve ark 1989, Alkan ve ark 2001, İzci ve ark 2002, RxMedia Pharma 2006). Siklosporin A, kalsinörin ve fosfodiesteraz aktivitesini inhibe eder, nitrik oksit oluşumunu arttrır, glutamata bağlı nörotoksisiteye karşı nöronları korur. İnterleukin-2'nin salınmasını inhibe ederek sitotoksik T hücrelerinin oluşumunu önler (Erdal ve ark 2004). Siklosporin beşeri ve veteriner hekimlik alanlarında otoimmun kökenli ve kronik seyirli atopik dermatitis, epidermal hipertrofi, hemapoetik ve nonhemapoetik doku tümörleri, ensafelatis, uveitis, keratokonjunktivitis sikka, otoimmun kökenli artritis, anal furunkulus, perianal fistül gibi hastalık ve sendromların sağaltımında kullanılmaktadır (Furue ve ark 1988, Alkan ve ark 2001, İzci ve ark 2002, RxMedia Pharma 2006). Erdal ve ark (2004), yaptıkları çalışmada Siklosporin A'nın yaygın kullanım dozunu, organ nakillerinden sonra 15–20 mg/kg olarak bildirmişlerdir.

Siklosporin A'nın peritoneal adezyon oluşumu ve bağırsak iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı çok fazla çalışma yoktur. Uzunköy ve ark. (2000), kolotomi yaptıkları ratlarda, operasyon sırasında 10 mg/kg dozunda intreperitoneal yolla kullanılan Siklosporin A'nın adezyon oluşumunu azalttığı ancak iyileşme üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Siklosporin A uygulanan ratlarda hidroksipirolin düzeyleri ve anastomoz patlama basınçları farkedilir biçimde azalmıştır (Uzunköy ve ark 2000). Siklosporin A'nın kollajen sentezini arttıran interleukin-2'in T lenfositleri tarafından

salınımını inhibe ettiği bilinmesine rağmen, primer yara iyileşmesini inhibe etmediğinin belirlendiği çalışmalar mevcuttur (Uzunköy ve ark 2000).

Diğer immunosupresif ajanlarla kıyaslandığında, Siklosporin A'nın enfeksiyon riskini arttırmıyor olması, Siklosporinin avantajlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Kim ve Perfect 1989).



Şekil 1.3: Siklosporin A'nın molekül yapısı (Zijlstra ve ark 2007).

1.15. LEVAMİZOL

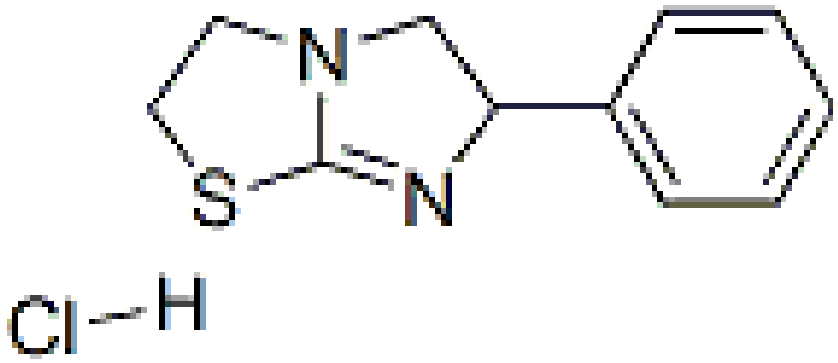
Levamizol ilk olarak 1966 yılında antihelmentik bir ilaç olarak beşeri ve veteriner hekimlikte kullanıma sunulmasına rağmen, kimyasal immunostimulan bir ajan olarak da kullanılır (Şekil 1.4.). İmmunostimulan etkinliğini; lenfositlerin, makrofajların ve granülositlerin salgılarını, hareket yeteneği ve proliferasyonunu artırarak gösterdiği bildirilmiştir (Brander ve ark 1991, Plumb 1999, Koç ve ark 2001). T-lenfositlerini B-lenfositlerine göre daha fazla uyardığından, humoral immuniteye göre, hücresel immunite üzerine daha fazla etki eder (Brander ve ark 1991). Levamizol'un immunostimulan etkisi antihelmintik etkisinin görüldüğü dozlardan daha düşük dozlarda ortaya çıkar (Plumb 1999, Koç ve ark 2001). Oral ya da paranteral yollarla kullanıldığında hızla emilerek tüm vücuda dağılır. Paranteral yolla verilmesinden sonraki yaklaşık iki saat içerisinde kan yoğunluğu maksimum seviyeye ulaşır ve çeşitli dokulardaki etkili yoğunluğu ortalama beş gün süreyle devam eder (Plumb 1999).

Waard ve ark (1995) levamizolun kollajen lizisini arttırdığını bildirmişlerdir. Levamizolun bu etkisini bağırsak yaralanmasından hemen sonra bölgeye gelen ve kollajenolitik enzimlerin önemli bir kaynağı olan granülositlerin bölgeye gelişini

hızlandırarak yaptıklarını söylemişlerdir. Ayrıca Levamizolün, makrofajlar tarafından üretilen ve fibroblastlardan salgılanan kollajenaz üretiminin artmasına katkıda bulunaninterleukin-1'in etkinliğini arttırdığı da aynı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Koç ve ark. (2001), oral papillomlu köpeklerde 7,5 mg/kg dozunda oral Levamizol uygulamasını denemişler ve tek doz uygulamanın papillomları regrese ettiğini bildirmişlerdir.

Rişvanlı ve Aydın (2003), yaptıkları bir çalışmada birer hafta arayla 3 kez 3,5 mg/kg dozunda Levamizol verilen ratlarda gebelik oranının arttığı bildirilmişlerdir. Levamizolle ilgili olarak levamizolun ineklerde fetal ölüm oranını azalttığını, süt verimini arttırdığı ve mastitisten korunmada etkili olduğu, viral hastalıklara yakalanan buzağılarda lenfopeni tablosunu azalttığı bildirilmektedir (Rişvanlı ve Aydın 2003, Şentürk ve ark 2003).



Şekil 1.4: Levamizol HCl'nin molekül yapısı.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Kullanılan Materyaller

2.1.1.Hayvan Materyali

Çalışmada Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Araştırma Enstitüsü Çiftliğinden temin edilen, yaşları 1-1.5 arasında ve ortalama canlı ağırlıkları 2,5-3,5 kg arasında olan, 75 adet sağlıklı dişi Yeni Zelanda Ada Tavşanı kullanıldı. Çalışmadan önce S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30/11/2006 tarih ve 2006/085 sayılı izin alındı. Çalışma süresince tavşanlar S.Ü. Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde tutuldu. Tavşanların barındırıldığı ünite, tavşanlar getirilmeden 10 gün önce dezenfekte edildi. Ünite ısısı çalışma boyunca 20-24 ˚C arasında tutuldu. Araştırmaya başlamadan önce tavşanlar, bir hafta süreyle 60X60X80 cm ebatlarında ve altını tamamen kaplayan bir tepsinin bulunduğu bireysel kafeslere alınarak ortama adaptasyonları sağlandı.

2.1.2.Yem Materyali

Çalışmada tavşanların beslenmelerinde içerisinde %0,2 oranında kromoksit (Cr_2O_3) olacak şekilde hazırlanmış ve besin madde içeriği Çizelge 3.7'de verilmiş olan tavşan yemi kullanıldı. Kromoksit (Cr_2O_3) katılan yemler, yem karma makinasında 30 dakika süreyle karıştırıldı ve besin madde düzeylerinin belirlenmesi amacıyla numuneler alındı.

2.2. Metot

2.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması

Çalışma her birinde 15'er tavşan olan 5 grupta yapıldı.

Kontrol grubundaki tavşanlara operasyon günü ve postoperatif 3 gün boyunca 20 ml/kg dozda %5 dekstroz solüsyonu subkutan yolla ve penisilin g prokain + penisilin g potasyum (Iecilline 400.000 IU , İ.E. Ulugay) intramuskuler yolla uygulandı.

I. Grup'taki (Levamizol HCl 2 mg/kg) tavşanlara operasyondan 1 gün önce, operasyon günü ve postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde, Levamizol HCl (Levaject %10, Proinjection Vetifarm) 2 mg/kg dozda, intramuskuler yolla uygulandı. Operasyon günü ve operasyonu takiben 3 gün boyunca 20 ml/kg dozda %5 dekstroz solüsyonu subkutan olarak ve penisilin g prokain + penisilin g potasyum (Iecilline 400.000 IU , İ. E. Ulugay) intramuskuler yolla verildi.

II. Grup'taki (Levamizol HCl 5 mg/kg) tavşanlara operasyondan 1 gün önce, operasyon günü ve postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde, Levamizol HCl (Levaject %10, Proinjection Vetifarm) 5 mg/kg dozda, intramuskuler yolla uygulandı. Operasyon günü ve operasyonu takiben 3 gün boyunca 20 ml/kg dozda %5 dekstroz solüsyonu subkutan olarak

ve penisilin g prokain + penisilin g potasyum (Iecilline 400.000 IU , İ. E. Ulugay) intramuskuler yolla verildi.

III. Grup'taki (Siklosporin A 5 mg/kg) tavşanlara Siklosporin A (Sandimmun 50 mg/1ml ampul, Novartis) 5 mg/kg dozunda subkutan yolla uygulandı. İlaç %5 dekstroz solüsyonu içinde, operasyondan önceki gün, operasyon günü ve postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde yapıldı. Operasyon sonrası 3 gün boyunca 20 ml/kg dozda %5 dekstroz solüsyonu subkutan yolla ve penisilin g prokain + penisilin g potasyum (Iecilline 400.000 IU , İ. E. Ulugay) intramuskuler yolla verildi.

IV. Grup'taki (Siklosporin A 20 mg/kg) tavşanlara Siklosporin A (Sandimmun 50 mg/1ml ampul, Novartis) 20 mg/kg dozunda subkutan yolla uygulandı. İlaç %5 dekstroz solüsyonu içinde, operasyondan önceki gün, operasyon günü ve postoperatif 1.,2. ve 3. günlerde yapıldı. Operasyon sonrası 3 gün boyunca 20 ml/kg dozda %5 dekstroz solüsyonu subkutan yolla ve penisilin g prokain + penisilin g potasyum (Iecilline 400.000 IU , İ. E. Ulugay) intramuskuler yolla verildi.

Gruplardaki tüm tavşanlara laparatomi uygulanarak, proksimal kolonda enteretomi yapıldı. Laparatomiyi takiben 16. günde relaparatomi yapılarak, enteretomi yapılan bağırsak segmentinin rezekseyonu gerçekleştirildi. Rezeseksiyon işlemini takiben anastomoz yapıldı ve tavşanlar çalışmadan çıkarıldı.

2.2.2. Tavşanların Beslenmesi ve Yem ile Dışkı Örneklerinin Toplanması

Tavşanlar adaptasyon süresince krom oksit katılan tavşan yemi ile *ad libitum* beslenirken, su *ad libitum* ve taze olarak tavşanların önünde bulunduruldu. Adaptasyon süresinin sonunda tavşanlara günlük 125 gr olmak üzere 5 gün süreyle analiz sonuçları Çizelge 3.7'de belirtilen yem yedirildi. Tavşanlara yemleri sabah saat 9:00'da verildi. Yem verilmeden önce bir önceki güne ait 24 saatlik dışkı kafeslerin altlarında bulunan tepsilerden toplandı ve hava geçirmeyen polietilen torbalara alındı. Toplanan dışkılar, etüvde, 48 saat süreyle 65 ˚C derecede kurutuldu. Kurutulan dışkılar hassas terazide tartılarak hava geçirmeyen polietilen poşetlerde laboratuvar koşullarında muhafaza edildi. Tavşanların bir gün öncesine ait artık yemleri de toplanarak dışkıya uygulanan işlemler uygulandı. Preoperatif 5 günlük besleme ve dışkı toplama süresinden sonra tavşanlar 18 saat süreyle aç bırakılarak operasyona hazırlandı.

Postoperatif ilk 3 gün tavşanlar paranteral beslemeye tabi tutulduktan sonra postoperatif 4. günden itibaren 5 gün süreyle preoperatif dönemdeki besleme, artık yem ve dışkı toplama işlemleri aynen preoperatif dönemdeki gibi gerçekleştirildi.

2.2.3. Operasyona Hazırlık ve Anestezi

Tavşanların bireysel kafeslerindeki yem kapları operasyondan 18 saat önce toplandı. Tavşanların bu süre içerisinde su alımları kesilmedi. Deneme gruplarındaki tavşanlara operasyondan 24 saat önce gruplara göre ilaç enjeksiyonları yapıldı. Tavşanların karınları sternum gerisinden ingunial bölgeye kadar tıraş edildi.

Tavşanlar 5 mg Xylazine HCl (Rompun 23.32 mg/ml, Bayer) ve 40 mg Ketamin HCl (Ketasol %10, 100 mg/ml, Richterpharma AG)'nin intramuskuler enjeksiyonlarıyla anesteziye alındı ve anestezi, operasyon süresince idame doz tekrarları ile sürdürüldü.

2.2.4. Operasyon

Tavşanlar sırtüstü pozisyonda operasyon masasına tespit edildi. Operasyon bölgesinin dezenfeksiyonu alkol ve povidon iyot solüsyonu (Batideks %10, Cimedis İlaç) ile sağlandı. Operasyon bölgesi steril serviyetlerle sınırlandı (Şekil 2.1).

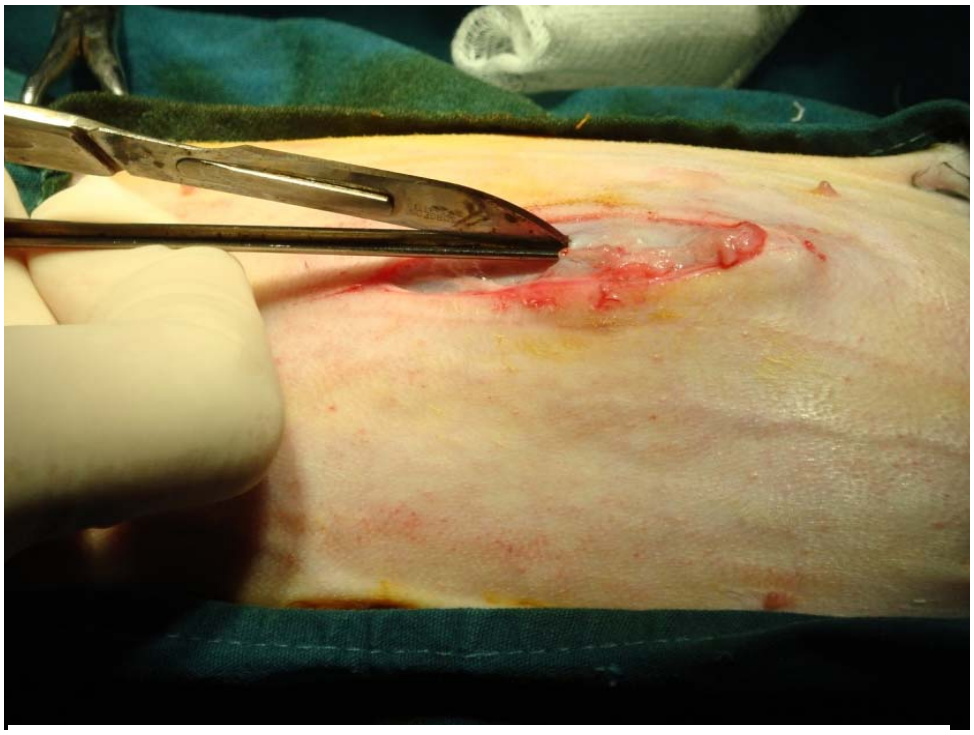
Göbek skatriksinin 1 cm gerisinden kaudale doğru yaklaşık 5 cm uzunluğunda yapılan median deri ensizyonunu, deri altı bağ dokusunun küt diseksiyonu izledi. Linea albaya sokulan oluklu sonda yardımı ile yapılan rehberli ensizyon ile karın boşluğuna girilerek proksimal kolon ve sekum belirlendi (Şekil 2.2, Şekil 2.3, Şekil 2.4).



Şekil 2.1: Operasyon alanının serviyetlerle sınırlandırılması.



Şekil 2.2: Deri ensizyonunun yapılışı.



Şekil 2.3 : Oluklu sonda rehberliğinde karın boşluğuna girilmesi.



Şekil 2.4: Proksimal kolonun karın boşluğundan çıkarılması.

Proksimal kolon işaret parmağı ile dışarı çekildi. Proksimal kolonun enteretomi yeri olarak belirlenen orta 1/3'lük kısmı işaret parmağı ve baş parmak yardımıyla sıvazlanarak bağırsak içeriği bölgeden uzaklaştırıldı. Bağırsak pensleriyle sınırlandırılan kolonun, antimezenterik yüzünden oluklu sonda rehberliğinde yaklaşık olarak 5 cm'lik longitudinal bir enteretomi yapıldı. Serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bez ile enteretomi hattı temizlendi. Operasyonun her aşamasında karın boşluğundan dışarı alınan bağırsak segmentleri kurumaya karşı serum fizyolojik ile ıslatıldı (Şekil 2.4, Şekil 2.5, Şekil 2.6, Şekil 2.7).

Enteretomi hattı monofilament emilebilir bir dikiş materyali olan 6/0 Poliglecaprone 25 (D-tek Poliglecaprone 25) ile dikildi. Çift kat dikişin ilk katında sürekli Schimiden dikişi ikinci katında ise sürekli Lembert dikişi uygulandı. İğne olarak 3/8 eğrilikte, 16 mm uzunluğunda, yuvarlak (atravmatik) gövdeli iğne kullanıldı (Şekil 2.8, Şekil 2.9).

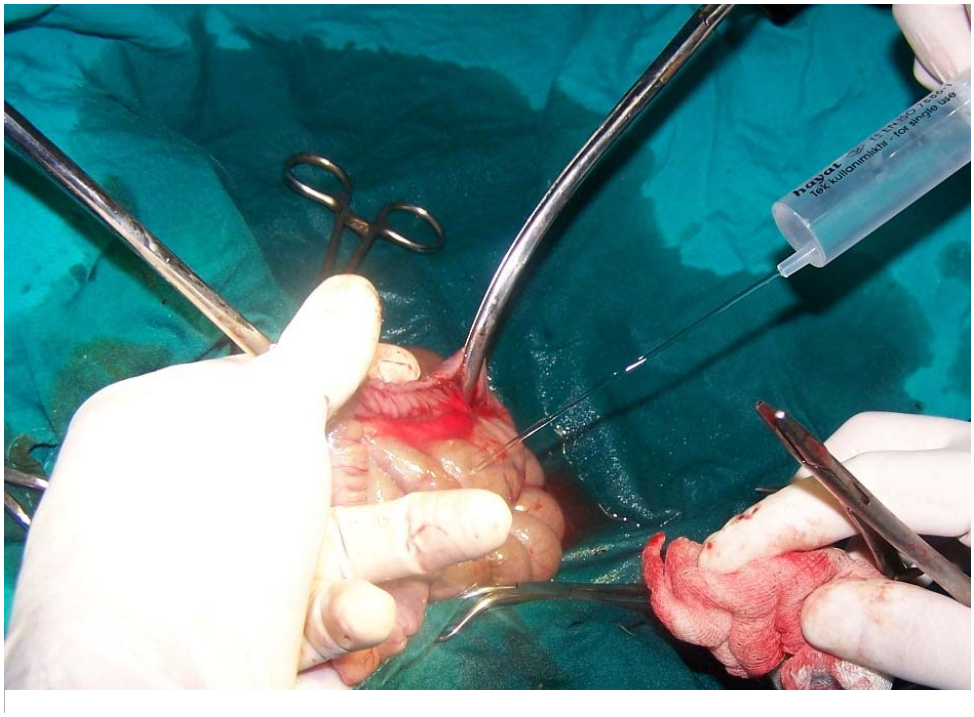
Enteretomi hattının kapatılmasını takiben enteretomi hattı serum fizyolojik ile yıkandı ve bağırsak pensleri uzaklaştırılarak kolon ve sekum karın boşluğuna reddedildi. Laparotomi hattının solunda, paryetal peritona bistüriyle 4-5 cm uzunluğunda longitudinal olarak 4-6 adet ensizyon yapıldı (Şekil 2.10).



Şekil 2.5: Kolondaki enteretomi yerinin bağırsak pensleriyle sınırlandırılması.



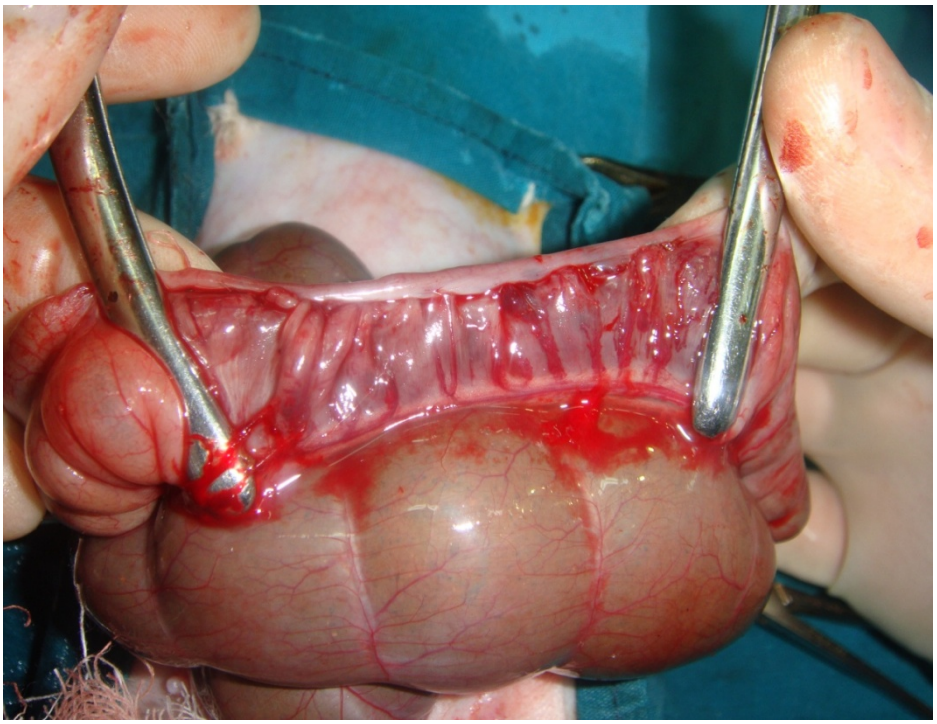
Şekil 2.6: Oluklu sonda ile kolon proksimalis lümenine girilmesi.



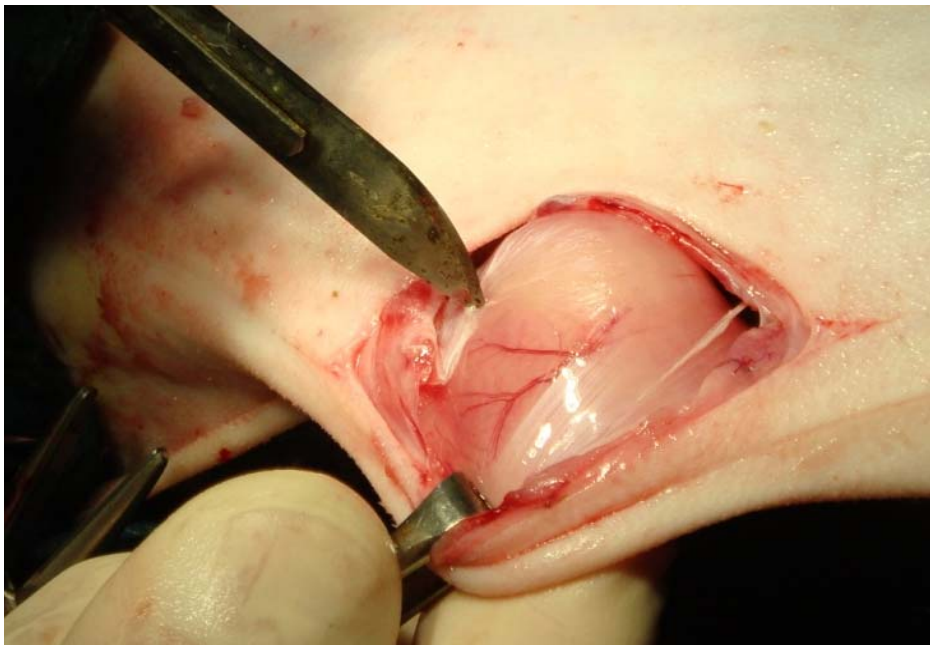
Şekil 2.7: Karın boşluğu dışına alınan bağırsakların serum fizyolojik ile Islatılması.



Şekil 2.8: Enteretomi hattının çift kat sürekli Schimiden-Lembert dikişleriyle kapatılması.

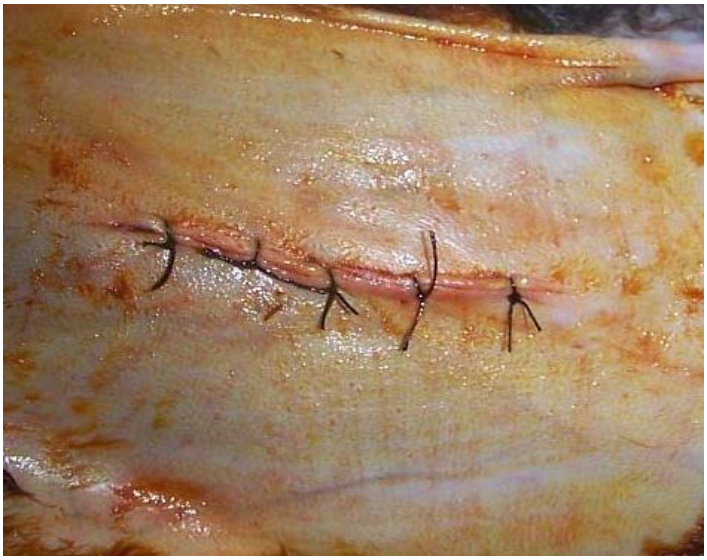


Şekil 2.9: Enteretomi hattının postoperatif görünümü.



Şekil 2.10: Laparotomi hattının solunda, peritona bistüri ile ensizyon yapılması.

Linea alba 3/0 ipek iplik kullanılarak sultan dikişleriyle, deri altı bağdokusu laparotomi ise 3/0 emilebilir iplik kullanılarak basit sürekli dikiş ile kapatıldı. Deri, 0 numara ipek iplik kullanılarak basit ayrı dikişlerle kapatılarak operasyon sonlandırıldı (Şekil 2.11).



Şekil 2.11: Derinin basit ayrı dikişlerle dikilmesi.

2.2.5. Postoperatif Bakım ve Besleme

Operasyondan sonra tavşanlar bireysel kafeslere alındı. Postoperatif 3 gün tavşanlar, 20 ml/kg dozda %5 dekstroz solüsyonun subkutan uygulanması ile beslendi. Bu sürede tavşanlara su *ad libitum* ve taze olarak verildi.

Bir hafta süreyle günlük olarak harici povidon iyot (Batideks %10, Cimedis İlaç) uygulamasıyla laparotomi hattının antisepsisi sağlandı. Bu sürede tavşanların vücut ısıları rektal yoldan ölçüldü. Karın bölgesine yapılan hafif palpasyon ile abdominal ağrı sübjektif olarak belirlenmeye çalışıldı. Postoperatif 7. günde karın bölgesindeki deri dikişleri uzaklaştırıldı.

Postoperatif 9. günden sonra tavşanlar postoperatif 16. güne kadar normal tavşan yemiyle ad libitum olarak beslendiler. Besleme bağırsak rezeksiyonun yapılacağı ikinci laparotomi operasyonundan 24 saat öncesine kadar devam etti. Operasyondan 24 saat önce tavşanların yem kapları önlerinden alındı, su *ad libitum* ve taze olarak verildi.

2.2.6. Relaparotomi ve Enterektomi Prosedürü

Tavşanlar, postoperatif 16. günde enteretomi hattının rezeksiyonu ve karın içi adezyonların değerlendirilmesi için tekrar operasyona alındılar. Rutin operasyon hazırlıklarından sonra tavşanlara aynı anestezi protokolü uygulanarak sağ paramedian relaparotomi yapıldı. Makroskopik olarak, median laparotomi hattı, serozal travma uygulanan sol karın duvarının peritoneal yüzeyi, enteretomi hattındaki iyileşme durumu ve adezyon gelişmeleri değerlendirildi. İntraabdominal adezyonlar Nair'in adezyon derecelendirme skalasına göre yapıldı (Çizelge 1.1). Değerlendirmeyi takiben adezyonlar küt manipülasyonlarla ayrıldı. Yapışmaların ayrılması sırasında enteretomi hattı lehine çalışıldı ve enteretomi hattının zarar görmesi engellendi. Proksimal kolon üzerindeki enteretomi hattına ulaşıldı ve enteretomi hattının 5 cm distaline ve 5 cm proksimaline bağırsak pensleri yerleştirildi. Proksimal kolondan yaklaşık 15 cm'lik bir kısım enteretomi hattının tamamını içine alacak şekilde rezeke edildi. Rezeksiyondan sonra nemli gazlı bez ile temizlenen bağırsak uçlarına ucuca anastomoz tekniği ile atravmatik iğneyle, 6/0 emilebilen, sentetik, monofilament dikiş materyali ile kat kat sürekli Schimiden- Lembert dikişi ile dikildi ve karın duvarı rutin prosedürle kapatıldı. Tavşanların rutin postoperatif bakımları yapılarak cerrahi kliniği intörn öğrenci uygulamalarında rutin fiziksel muayene yöntemlerinin öğretilmesi amacıyla kullanıldı.

Her bir gruptaki tavşanlardan rezeke edilen bağırsak segmentlerinden 5 adeti, histopatolojik, 5 adeti çekme-koparma, 5 tanesi de şişirme-patlatma ölçümlerinde kullanıldı. Çekme-koparma ve şişirme-patlatma ölçümleri için rezeke edilen bağırsak segmentleri serum fizyolojik ile yıkanarak bekletilmeden analizlerin yapılacağı laboratuvarlara gönderildi.

Çizelge 1.1: Nair'e göre adezyon derecelendirme sistemi.

Derece	**Yorumlama**
0	Adezyon yok
1	Bir organla periton arasında tek adezyon bantı
2	Bir organla periton arasında iki adezyon bantı
3	Birden fazla organla periton arasında adezyon
4	Organlar peritona yapışık veya yaygın adezyon

2.2.7. Histopatolojik Muayane

Her bir gruptan 5 tavşana ait enteretomi hattının incelemeleri S.Ü. Veteriner Fakültesi Pataloji Anabilim Dalı Labaratuvarında yapıldı. Enteretomi hattını içeren doku kesitleri % 10'luk tamponlu formolde tespit edildi, tespit süresi tamamlandıktan sonra çeşme suyun ile yıkandı. Ototeknikonda (Leica TP 1020) dereceli alkollerde dehidrasyondan sonra ksilollerde şeffaflaştırılan dokular parafinizasyona tabi tutuldu. Daha sonra dokular parafine gömülerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan parafin bloklardan rotary mikrotom ile (Reichert-Jung 2030) 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Lamlara alınan kesitler 37^0 C'lik etüvde kurutulduktan sonra hematoksilen eozin ile boyanarak, Olympus marka binoküler başlıklı ışık mikroskobunda (Olympus, Model 17 BX51TF, Olympus, Tokyo, Japan) incelendi ve mikroskobik resimleri çekildi (Olympus, DP12-BSW, ver. 01.03, Olympus, Tokyo, Japan). Histopatalojik incelemede enteretomi hattındaki plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositleri içeren "mononükleer hücre infiltrasyonu" (MNH), iyileşme bölgesinde oluşan yeni kan damarlarını ifade eden "neovaskularizasyon" ve fibroblastlar, fibrositler ve kollajen ipliklerini ifade eden "fibrozis" yoğunluklarına bakıldı. Değerlendirme Garcia ve ark'ın geliştirdiği skorlama sistemiyle yapıldı (Çizelge 2.1) (Senger 2008). MNH infiltrasyonu ve fibrozis değerlendirilmesinde incelenen alanda hiç hücre görülmemesi "yok" veya 0. derece, 1-20 adet hücre "az" veya 1. derece, 20-40 adey hücre "hafif yoğun" veya 2. derece, 40'dan fazla hücre ise "çok yoğun" veya 3. derece olarak kaydedildi. Neovaskularizasyon değerlendirilirken de iyileşme alanında hiç damarlaşma olmaması "yok" veya 0. derece, 1-3 adet damar "az" veya 1. derece, 3-10 adet damar "hafif yoğun" veya 2. derece, 10'dan fazla damar ise "çok yoğun" veya 3. derece olarak kaydedildi.

Çizelge 2.1 : Garcia ve ark'ın geliştirdiği skorlama sistemi (Senger 2008).

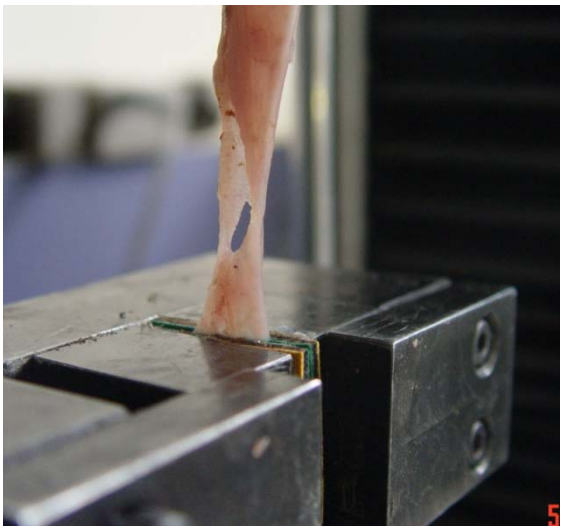
Derece	MNH infiltrasyonu	Neovaskularizasyon	Fibrozis
0	Yok	Yok	Yok
1	Az	Az	Az
2	Hafif Yoğun	Hafif Yoğun	Hafif Yoğun
3	Çok Yoğun	Çok Yoğun	Çok Yoğun

2.2.8. Enteretomili Segmentin Çekme-Koparma Kuvvetinin Ölçümü

Her bir gruptan 5 tavşandan alınan bağırsak segmentinin çekme-koparma kuvvetinin ölçümü S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi Laboratuvarında ELISTA cihazıyla test edildi (Şekil 2.12). Bağırsağın uçları 2,5 cm'lik bir kısımda karşılıklı mengenelere tespit edildi. Cihazın ilgili ayarları yapılarak 5 mm/dk hızla hareket etmek koşuluyla bağırsak parçasına yukarı yönlü güç uygulandı. Bağırsakta çekme kuvvetine bağlı olarak oluşan kopma ile cihaz çekmeyi durdurdu (Şekil 2.13). Bu esnada cihazın uyguladığı en yüksek güç bağırsağın çekme- koparma kuvveti olarak kaydedildi. Çekme-koparma kuvveti ölçüm bulguları Newton (N) olarak belirlenerek kaydedildi.



Şekil 2.12: Çekme-koparma kuvvetinin ELISTA cihazı ile ölçümü .



Şekil 2.13: Çekme-koparma kuvveti ölçümünde bağırsağın kopması.

2.2.9. Enteretomili Segmentin Patlama Basıncının Ölçümü

Her bir gruptan 5 tavşandan alınan 15 cm uzunluğunda bağırsak segmentinin içeriği serum fizyolojik ile yıkandı. Yıkama işlemi sırasında serum fizyolojiğin basınçlı olarak verilmemesine dikkat edildi. Yıkanan bağırsağın bir ucu 2/0 ipek iplik ile bağlandı. Diğer ucu 0,5 cm çapında 10 cm uzunluğunda kauçuk boruya 2/0 ipek iplik ile bağlandı. Manüel olarak basınç oluşturmak için bir tansiyon ölçme cihazının basınç pompası kullanıldı. Basınç pompasının ucuna yine 10 cm uzunlukta 0,5 cm çapında bir kauçuk boru yerleştirildi. Bu borunun ucuna 3 yolu açık olacak şekilde plastik bir T aparatı konuldu. T aparatının bir ucuna bağırsağın bağlı olduğu kauçuk boru diğer ucuna ise % 0,2 hassasiyetle ölçüm yapan dijital manometre (Keller Leo 1, İsviçre) yerleştirildi (Şekil 2.14). Basınç pompasına her deneyde aynı kişi tarafından yapılmak kaydıyla el ile basınç uygulanarak bağırsak şişirildi. Şişirme işlemi esnasında patlama anını belirlemek amacıyla bağırsak içi serum fizyolojik dolu bir kap içerisinde tutuldu. Enteretomi hattından hava kabarcıklarının çıkmaya başladığı andaki manometre basıncı kaydedildi. (Şekil 2.15). Bu değer rezeke edilmiş bağırsak kısmının patlama basıncı olarak belirlendi. Psi (pascal per square inç) birimi olarak yapılan ölçüm daha sonra mm/Hg birimine çevrildi (1 psi = 51,73 mm/Hg).



Şekil 2.14: Şişirme-patlatma düzeneği.



Şekil 2.15: Enteretomi hattının patlama basıncının ölçülmesi.

2.2.10. Dışkı Örneklerinin Analizi

Relaparotomi ile belirlenen, her gruptan karın içi adezyon oluşmuş 6'şar tavşana ait dışkı örnekleri incelendi. Karın içi adezyon tespit edilmiş (1-4 derece) 6'şar tavşanın preoperatif ve postoperatif 5'er güne ait dışkıları ile tavşanlara çalışma süresince verilen karma yem, Konya Ticaret Borsası bünyesindeki Konya Laboratuvar ve Depoculuk A.Ş. (KLD) laboratuvarlarında ham selüloz, ham protein, ham yağ ve ham kül ile kalsiyum, fosfor ve krom içerikleri yönünden incelendi. Yemdeki ve dışkıdaki ham protein tayini ISO (1872:1975), ham yağ (AACC 30-25:1990), ham selüloz ve ham kül (AOAC, 1984), kalsiyum ve fosfor (ICP-OES), krom (NMKL 161) metotları ile belirlendi.

Kuru madde ve besin maddeleri sindirilebilirliklerinin tespitinde aşağıda verilen formül kullanıldı (Coşkun ve ark 2000).

$$\text{Sindirilme Derecesi \%} = \left[\frac{\text{Yemdeki indikatör \%}}{\text{Dışkıdaki indikatör \%}} X \frac{\text{Dışkıdaki besin maddesi \%}}{\text{Yemdeki besin maddesi \%}} \right] X100$$

2.2.11. İstatistiksel Değerlendirme

Adezyon dereceleri, şişirme-patlatma testi sonuçları ve besin maddelerinin sindirilebilirlik derecelerine ilişkin veriler Anova varyans analizi ile incelendi.

Histopatolojik değerlendirme sonuçları student's t-testi, çekme-koparma deneyine ait sonuçlar Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Tüm istatistiklerde $p<0,05$ düzeyinde farklılıklar önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Postoperatif Bulgular

Kotrol grubundan 3 tavşan postoperatif 2. günde, deneme gruplarında 1. gruptan 1 tavşan postoperatif 24. saatte, 1 tavşan postoperatif 2. günde, 3. gruptan 5 tavşan ve 4. gruptan 8 tavşan operasyondan hemen sonra ilk 6 saat içinde öldü. Ölen tavşanların yerine yeni tavşanlar gruplara dahil edilerek çalışma sürdürüldü. Postoperatif 5. güne kadar gruplardaki tüm tavşanların laparotomi hatlarının diğer bölgelere göre hafif sıcak olduğu, ancak rektal vücut ısılarının normal sınırlarda olduğu belirlendi. Postoperatif deri dikişlerinin alındığı 7. güne kadar palpasyonla subjektif olarak değerlendirilen abdominal ağrının, gruplar arasında bir farklılık oluşturmadığı ve abdominal ağrının gün geçtikçe azaldığı belirlendi. Kontrol grubundan 2, 3. gruptan 3 ve 4. gruptan 3 tavşanda postoperatif dönemde deri dikişlerinde açılma görüldü. Bu tavşanların deri dikişleri lokal anestezi altında yenilendi. Gruplardaki diğer tavşanların laparotomi hattında (apse, serözite, fistül oluşumu vb.) hiçbir patolojik değişikliğe rastlanmadı.

3.2. Relaparotomi Bulguları

Relaparotomik değerlendirme bağırsak iyileşmesinin tamamen şekillendiği 16. günde relaparotomi ile yapıldı. Histopatalojik değerlendirme, şişirme-patlatma deneyi ve çekme-koparma deneyi için bağırsak rezeksiyonunun yapıldığı relaparotomi operasyonu sırasında peritoneal defektli bölge, periton sıvısının miktarı ve görünümüi, enteretomi hattının makroskopik görünümü ve intraabdominal adezyonlar değerlendirildi. Gruplara göre adezyon gelişen tavşanların sayıları ve adezyonların dereceleri Nair'in skalasına göre değerlendirilerek Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

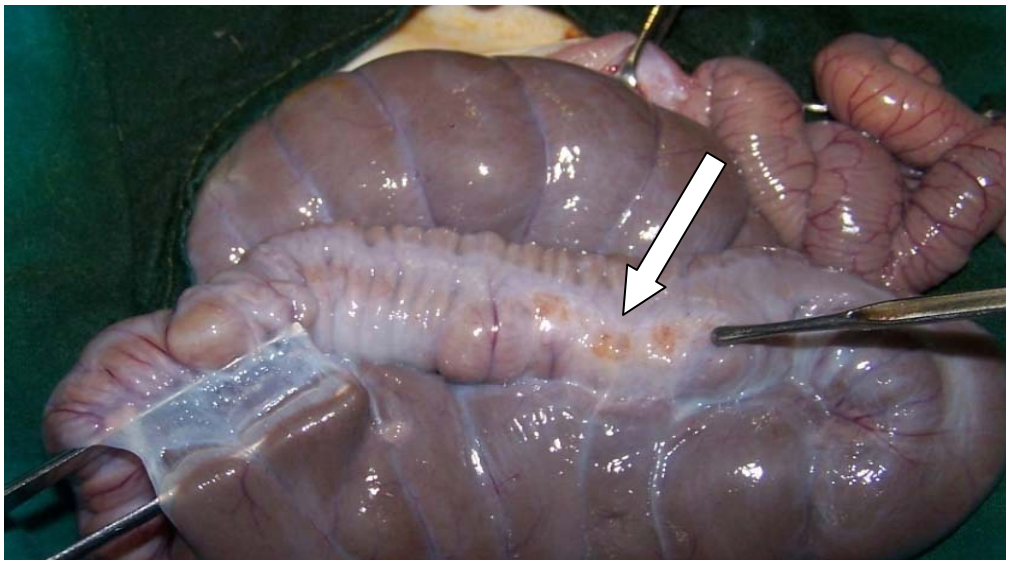
Çizelge 3.1: Gruplara göre adezyon derece ve sayılarının dağılımları.

Adezyon derecesi	Kontrol n=15	1.Grup n=15	2.Grup n=15	3.Grup n=15	4.Grup n=15
0	1	2	3	1	2
1	1	9	5	3	2
2	3	2	3	5	6
3	7	1	3	5	3
4	3	1	1	1	2

3.2.1. Kontrol Grubu: Bu gruptaki tavşanlardan 2 tanesinde yaygın intraabdominal eksudat dikkati çekti. Bunlardan bir tavşandaki eksudatın kırmızımtırak renkte olduğu görüldü. Kontrol grubundaki 6 tavşanda enteretomi hattına yakın bölgede apse oluştuğu

saptandı. Bunlardan 4 tanesi 0,3 mm- 1 cm çapında ve belirginken, 2 tavşanda apseler milier tarzdaydı. Sol karın duvarında peritoneal defekt oluşturulan bölgenin, peritonun diğer bölgelerine göre hemorajik olduğu ve kalınlaştığı, yüzeyinin ise üniform olmadığı belirlendi.

Kontrol grubunda 1 tavşanda adezyon görülmezken, 1 tavşanda 1. derece, 3 tavşanda 2. derece, 7 tavşanda 3. derece, 3 tavşanda 4. derece adezyon tespit edildi (Çizelge 3.1) (Şekil 3.1). Kontrol grubundaki tavşanlarda görülen 14 adezyondan 11 tanesi el manipülasyonlarıyla kolayca ayrılamayacak kadar kuvvetliyken, üç tanesinin el manipülasyonlarıyla kolayca ayrılabildiği belirlendi. Genellikle 1. ve 2. derece adezyonların enteretomi hattı ile sekum arasında geliştiği, 3. derece adezyonların laparotomi hattı ile sekum arasında, 4. derece adezyonların ise laparotomi hattı, sol karın duvarındaki peritoneal defektli bölge, sekum ve enteretomi hattı arasında geliştiği belirlendi.



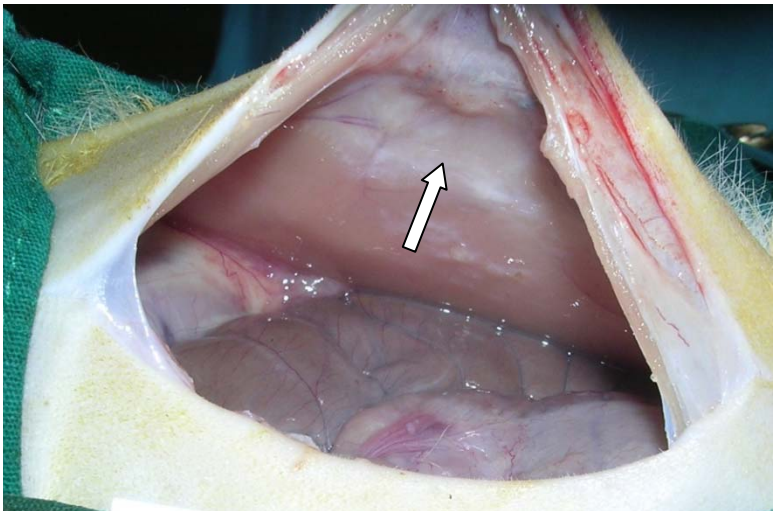
Şekil 3.1: Kontrol grubunda bir tavşanda enteretomi hattı ile sekum arasında 2. derece adezyon ve enteretomi hattında milier apseler (ok işareti).

3.2.2. Grup 1: Bu gruptaki tavşanların hiç birisinin karın boşluğunda aşırı bir sıvı eksudasyonuna rastlanmadı. Peritoneal defektli bölge 11 tavşanda normal olarak iyileşmişken, 4 tavşanda peritoenal defektli bölgenin kalınlaştığı ve vaskularizasyonunda da belirli bir artış olduğu göze çarptı (Şekil 3.2). Bu tavşanlardan bir tanesinde ise peritoneal defektli bölgeye yakın yaklaşık 2 milimetre çapında apse oluşumu gözlendi. Ayrıca bu gruptaki 4 tavşanın enteretomi hattında apse oluşumuna rastlandı. Bunlardan 1 tavşandaki apse milier tarzda iken diğer 3 tanesinde yaklaşık 1 cm çapında olduğu belirlendi.

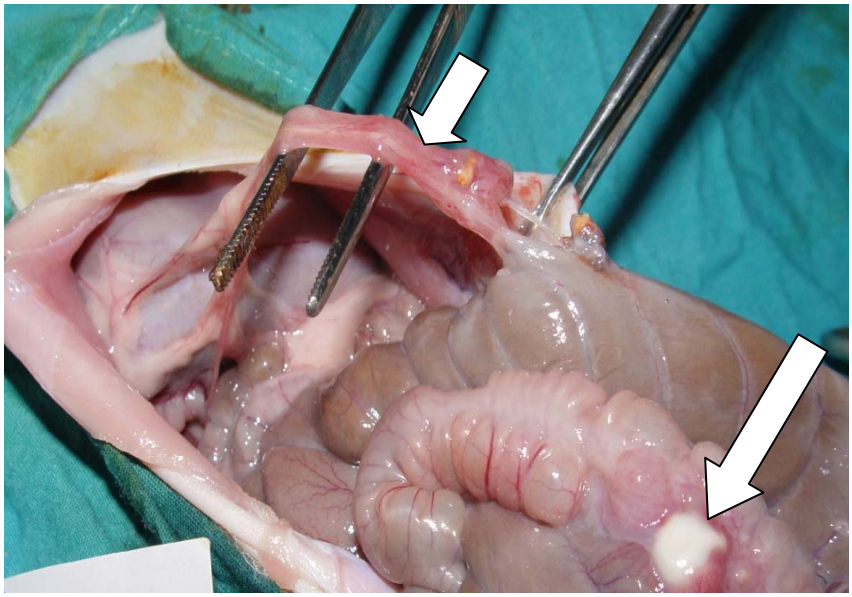
Bu gruptaki tavşanlardan 2 tanesinde adezyon görülmezken, 9 tavşanda 1. derece, 2 tavşanda 2. derece, 1 tavşanda 3. derece, 1 tavşanda 4. derece adezyon tespit edildi (Çizelge 3.1). Bu gruptaki tavşanlarda görülen 13 adezyonun 3 tanesinin el manipülasyonlarıyla ayrılabildiği belirlendi. Tavşanlardan 10 tanesinde görülen adezyonlar ise el manipülasyonlarıyla ayrılamayacak kadar kuvvetliydi. Adezyonlardan 1. ve 2. derece olanları enteretomi hattı ile sekum arasında, 3. derece olan adezyonun sekum ile periton defekti arasında ve 4. derece adezyonların ise laparotomi hattı, peritoneal defektli bölge ve sekum ile enteretomi hattı arasında geliştiği belirlendi.

3.2.3. Grup 2: Bu gruptaki tavşanların 5 tanesinde karın boşluğunda aşırı sıvı eksudasyonuna rastlandı ancak eksudat normal renkteydi. Bu tavşanlardan 2 tanesinin peritoneal defektli bölgesindeki kalınlaşma ve hiperemi gözle görülebilir tarzdaydı. Bu gruptaki 6 tavşanın enteretomi hattında apse şekillenmiş, bunlardan 2 tanesinin milier tarzda, dört tanesinin ise ise yaklaşık 1 cm çapında olduğu gözlendi.

Nair'in adezyon derecelendirme skalası dikkate alındığında, bu gruptaki tavşanların 3 tanesinde adezyon görülmezken, 5 tavşanda 1. derece, 3 tavşanda 2. derece, 3 tavşanda 3. derece ve 1 tavşanda 4. derece adezyon şekillendiği belirlendi (Çizelge 3.1). Adezyonlardan 1. derece olanlarının 3 tanesi ile 2. derece olanlarından 2 tanesinin el manipülasyonlarıyla ayrılabildiği tespit edilirken; 1. derece adezyonlardan 2, 2. derece olanlardan 1 tavşandaki adezyonlar ile 3. ve 4. derecedeki adezyonların tamamının el manipülasyonlarıyla ayrılamayacak kadar kuvvetli olduğu görüldü. Adezyonlardan 3. ve 4. derece olanları genellikle omentum ve sekumun geniş alanlarda laparotomi hattına yapıştığı gözlemlendi. Bir olguda ise mide ile enteretomi hattı arasında geniş adezyon bantına rastlandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.2: Grup 1'de ki bir tavşanda peritoneal defektli bölgenin kalınlaşarak iyileşmesi (ok işareti).



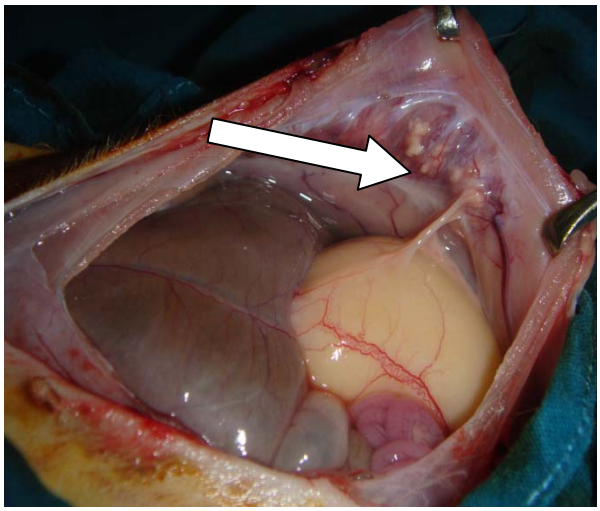
Şekil 3.3: Grup 2'de 4. derece adezyon oluşmuş bir tavşanda mide ile sekum arasındaki adezyon bantı (kısa ok işareti), enteretomi hattında 1 cm çapında apse (uzun ok işareti) ve enteretomi hattının sekuma kuvvetli adezyonu**.**

3.2.4 Grup 3 : Relaparotomi yapıldığında bu gruptaki tavşanlardan 5 tanesinde intraabdominal eksudat kolleksiyonu belirlendi. Bu tavşanların intraabdominal eksudatında yaygın fibrin birikimine rastlandı. Olguların 6 tanesinde peritoneal defektli bölgenin hiperemik ve kalınlaşmış olduğu dikkati çekti. Tavşanların 6 tanesinde enteretomi hattı, peritoneal defektli bölge ve laparotomi hattında yerleşmiş apselere rastlandı. Olguların 3 tanesinde bu apseler 0,3-1 cm çapındayken 3 tanesinde milier tarzdaydı.

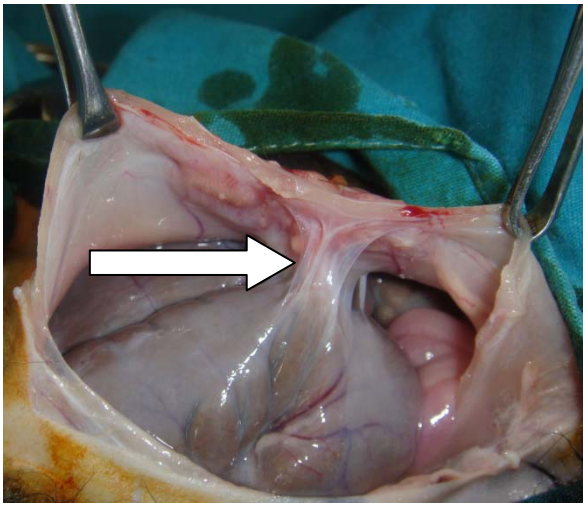
Adezyon derecelendirmesi Nair skalasına göre yapıldığında 1 tavşanda adezyona rastlanmazken, 3 tavşanda 1. derece, 5 tavşanda 2. derece, 5 tavşanda 3. derece ve 1 tavşanda 4. derece adezyon kaydedilmiştir (Çizelge 3.1). Adezyonlardan 1. ve 2. derece olanlarının genellikle enteretomi hattı ile sekum arasında geliştiği ve el manpülasyonlarıyla ayrılabildiği tespit edildi. Adezyonlardan 3. ve 4. derece olanlarında ise ileum, kolon ve sekumun laparotomi hattına yapıştığı, bir olguda ise idrar kesesi ile laparotomi hattı arasında bir adezyon bantı geliştiği tespit edildi (Şekil 3.4).

3.2.5 Grup 4: Bu gruptaki tavşanların 9 tanesinde karın boşluğuna girildiği sırada bulanık renkli ve aşırı miktarda eksudasyona rastlandı. Tavşanların 10 tanesinde peritoneal defektli bölgenin hiperemik ve hafif kalınlaşmış olduğu ve yüzeysel vaskülarizasyonun geliştiği

dikkati çekti. Bu gruptaki tavşanların peritoneal defektli bölgelerinde apse oluşumuna rastlanmazken 10 tavşanda 6'sı milier tarzda 4'ü de 0,3 cm çapından büyük olmak üzere enteretomi hattında apse oluşumları belirlendi. Adezyon derecelendirmesi Nair skalasına göre yapıldığında 2 tavşanda 0. derece, 2 tavşanda 1. derece, 6 tavşanda 2. derece, 3 tavşanda 3. derece ve 2 tavşanda 4. derece adezyon saptandı. (Çizelge 3.1). Adezyonların 1. ve 2. derece olanlarının enteretomi hattı ile sekum arasında geliştiği ve el manipülasyonlarıyla kolayca ayrılabildiği tespit edildi. Adezyonların 3. ve 4. derece olanları ise genellikle laparotomi hattı ve peritoneal defektli bölgeyi içine alacak şekilde sekum ve kolondaki enteretomi hattı arasında geliştiği belirlendi. (Şekil 3.5).



Şekil 3.4: Grup 3'te bir tavşanda idrar kesesi ile laparotomi hattı arasında adezyon bantı ve laparotomi hattında milier apseler.



Şekil 3.5: Grup 4'de bir tavşanda kolon ve sekum ile laparotomi hattı ve peritoneal defektli bölge arasında adezyon oluşumu (4. derece adezyon oluşumu).

3.3. Histopatolojik Bulgular

Gruplara göre enteretomi hattının histopatolojik incelemesinde plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositleri içeren mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu (Çizelge 3.2), iyileşme bölgesinde yeni kan damarlarının oluşumunu ifade eden neovaskularizasyon (Çizelge 3.3) ve fibroblast, fibrosit ve kollajen ipliklerini ifade eden fibrozis (Çizelge 3.4), Garcia ve ark'ın geliştirdiği (Senger 2008) skorlama sistemine göre değerlendirilerek sunulmuştur.

Gruplara göre mononükleer hücre infiltrasyonu dağılımı çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Buna göre her bir gruptaki MNH infiltrasyonun genellikle "az" olduğu belirlenmiş (Şekil 3.6) ve aralarındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir.

Çizelge 3.2: Gruplara göre mononükleer hücre infiltrasyonu dağılımı.

MNH Yoğunluğu	Kontrol	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
Yok	-	-	-	-	-
Az	3	4	5	4	5
Hafif Yoğun	2	1	-	1	-
Çok Yoğun	-	-	-	-	-

Gruplara göre neovaskülariazsyon yoğunluğu dağılımı çizelge 3.3'de gösterilmiştir. Tüm gruplarda neovaskularizasyon yoğunluğunun birbirine benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan önem arzeden bir farklılığın olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir (Çizelge 3.3) (Şekil 3.7).

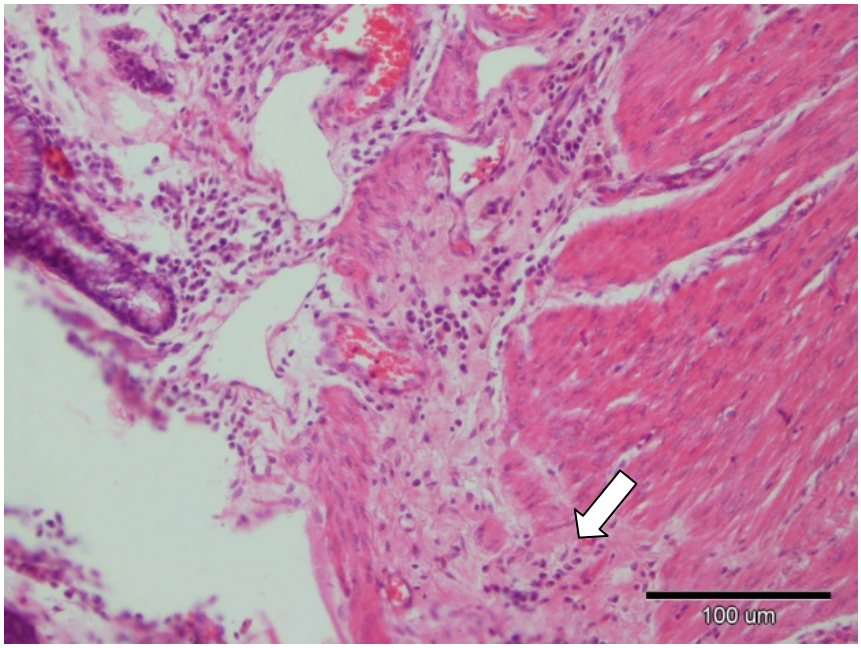
Çizelge 3.3: Gruplara göre neovaskularizasyon yopunluğu dağılımı.

Neovaskulariazsyon Yoğunluğu	Kontrol	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
Yok	-	-	-	-	-
Az	1	-	1	1	-
Hafif Yoğun	2	2	2	2	3
Çok Yoğun	2	3	2	2	2

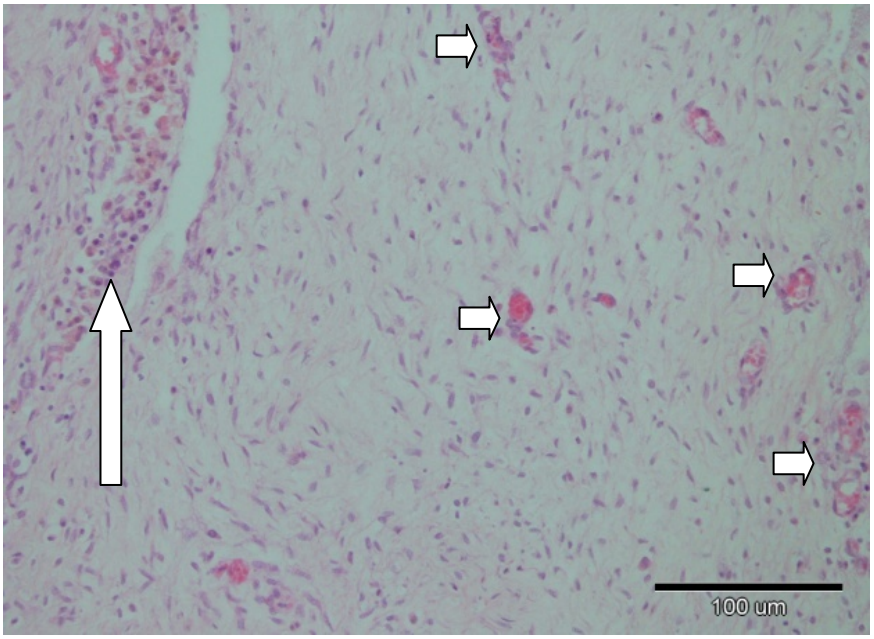
Gruplara göre fibrozis yoğunluğu Çizelge 3.4'de gösterilmiştir. Buna göre fibrozis derecesi "hafif yoğun"(Şekil 3.8) ile "çok yoğun" (Şekil 3.9) arasında değişmekle birlikte, aralarında istatiksel olarak önemli sayılacak bir farklılığın olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4: Gruplara göre fibrozis yoğunluğu dağılımı.

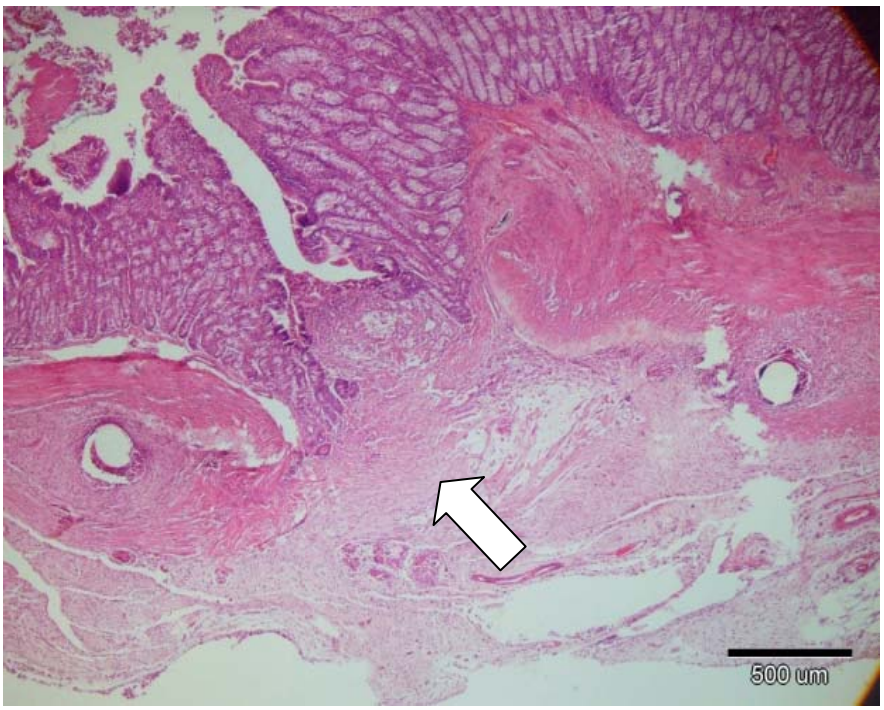
Fibrozis Yoğunluğu	Kontrol	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
Yok	-	-	-	-	-
Az	-	-	1	1	
Hafif Yoğun	3	2	2	1	3
Çok Yoğun	2	3	2	3	2



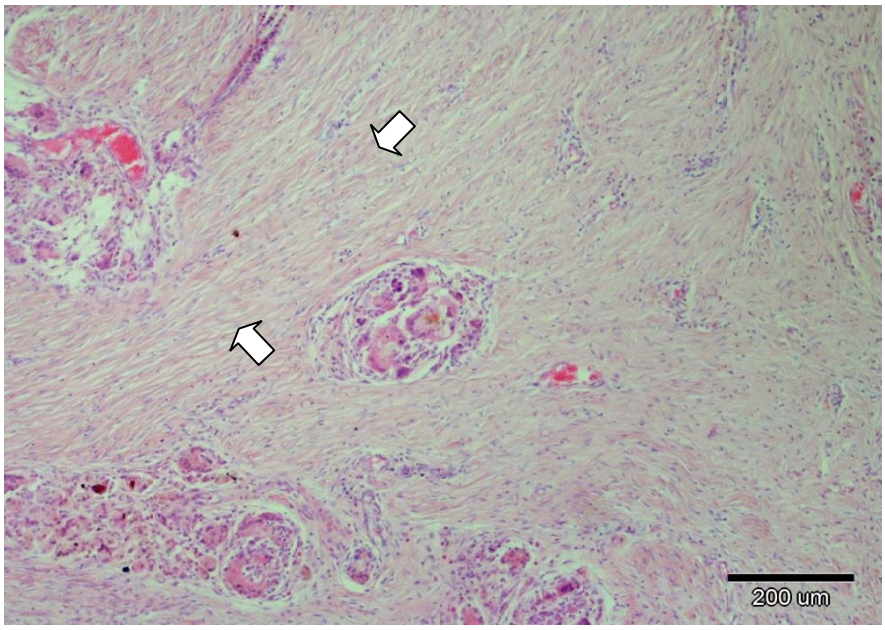
Şekil 3.6: "Az" olarak derecelendirilen MNH infiltrasyonu (ok işareti).



Şekil 3. 7: Çok yoğun neovaskularizasyon (kısa oklar) ve dikiş ipliği etrafında hafif yoğun MNH infiltrasyonu (uzun ok).



Şekil 3.9: Enteretomi hattının görünümü. Tunika muskulariste bütünlüğün bozulması, ve hafif yoğunlkuta fibrozis (ok işareti).



Şekil 3.9: Bir olguda çok yoğun fibrozis görüntüsü.

3.4. Çekme-Koparma Kuvveti Ölçüm Bulguları

Grupların enteretomi hatlarının çekme-koparma kuvveti ölçüm sonuçları çizelge 3.5'de gösterilmiştir. Buna göre en düşük çekme-koparma kuvveti Grup 1'de, en yüksek çekme-koparma kuvveti ise kontrol grubunda tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel olarak kontrol grubu ile 1. Grup ve 2. Grubun çekme-koparma kuvvetleri arasındaki farklılığın istatiksel açıdan $p<0,05$ düzeyinde önemli olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 3.5: Gruplara göre enteretomili segmentin çekme-koparma kuvveti ölçüm değerleri.

Çekme-Koparma Kuvveti Newton (N)	Ortalama	Stnd. Sapma
Kontrol	12,22 a	± 2,92
1.Grup	7,39 b	± 1,62
2.Grup	8,10 b	± 1,35
3.Grup	9,46 ab	± 3,69
4.Grup	9,57 ab	± 2,29

a.b: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir ($p<0,05$).

3.5. Şişirme-Patlama Basıncı Ölçüm Bulguları

Gruplara göre enteretomili kolon segmentinin şişirme patlama basınç ölçüm sonuçları Çizelge 3.6'da gösterilmiştir. Buna göre en yüksek şişirme-patlama basıncı 4. Grupta (246,69 ± 52,47mmHg) en düşük şişirme patlama basıncı 1. Grupta (191,55 ±21,25 mm/Hg) tespit edilmiştir. Gruplar arası şişirme patlama ölçüm sonuçlarında farklılıklar olmakla birlikte, bu farklılıkların istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Çizelge 3.6: Gruplara göre enteretomi hattının şişirme-patlama basıncı ölçüm değerleri.

Şişirme-Patalama Basınçları (mm/Hg)	Ortalama	Stnd. Sapma
Kontrol	223,20	±65,75
1.Grup (L2	191,55	±21,25
2.Grup (L5)	241,20	± 26,70
3.Grup (S5)	235,65	± 43,74
4.Grup (S20)	246,68	± 52,47

3.6. Yem ve Dışkı Analizi Bulguları

Deneme süresince tavşanlara verilen yemin besin madde düzeyleri çizelge 3.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7: Deneme süresince kullanılan tavşan yeminin besin maddeleri içeriği (% Kuru Madde).

Kuru Madde	92,57
Ham Protein	19,05
Ham kül	8,50
Ham yağ	2,20
Ham selüloz	9,04
Kalsiyum	2,31
Toplam Fosfor	0,76

İntraabdominal adezyon oluşan tavşanlar ile yapılan sindirim denemesinin sonucunda besin maddelerinin preoperatif ve postoperatif döneme ait sindirilebilirlikleri çizelge 3.8'de gösterilmiştir.

Postoperatif dönemde, preoperatif döneme oranla kuru madde, yağ ve ham kül sindiriminin Grup 2 ve Grup 3'te, protein sindiriminin Grup 2'de ve selüloz sindiriminin Grup 3'te, arttığı ve bu artışların istatistiksel açıdan önemli olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir. Besin maddesi sindirim dereceleri istatistiksel açıdan anlam ifade eden gruplara " * " işareti konulmuştur.

Çizelge 3.8: Gruplara göre preoperatif ve postoperatif dönemde besin maddelerinin sindirilme dereceleri (*=p<0,05).

		Kuru Madde	Protein	Yağ	Selüloz	Ham Kül	Fosfor	Kalsiyum
Kontrol	Preoperatif	70,5 ± 5,5	69,6 ±10,4	85,1 ±6,49	29,2 ±7,4	51,9 ±12,4	28,2 ±13,7	57,9 ±15,1
	Postoperatif	66,2 ± 12,5	57,2 ± 23,9	84,6 ±5,5	37,1 ±12,5	54,8 ±31,4	27,2 ±19,9	51,4 ±26,3
Grup 1	Preoperatif	68,3 ± 3,5	70,9 ± 3,0	84,2 ±7,43	34,5 ±7,1	50,1 ±7,8	35,6 ±14,0	63,4 ±17,2
	Postoperatif	70,8 ± 8,3	66,3 ± 7,1	88,8 ±7,8	33,9 ±8,2	52,8 ±8,2	40,9 ±8,1	65,9 ±21,3
Grup 2	Preoperatif	61,1 ± 6,6*	57,1 ± 9,2*	79,2 ±8,16*	28,8 ±15,1	31,2 ±21,1*	31,4 ±6,0	65,5 ±9,3
	Postoperatif	79,4 ± 8,8*	74,0 ± 11,9*	89,0 ±6,6*	46,3 ±25,7	65,3 ±12,5*	50,8 ±21,4	75,8 ±10,5
Grup 3	Preoperatif	67,5 ± 7,7*	68,9 ± 12,2	78,8 ±13,51	31,9 ±7,2*	50,2 ±13,3*	27,1 ±10,7	53,8 ±17,2
	Postoperatif	80,5 ± 6,1*	79,3 ± 6,9	90,9 ±2,2	53,5 ±15,1*	68,7 ±9,4*	44,8 ±23,5	67,6 ±13,4
Grup 4	Preoperatif	71,5 ± 9,5	69,1 ±13,9	83,7 ±10,32	40,1 ±11,9	59,1 ±15,4	36,8 ±24,8	68,8 ±13,4
	Postoperatif	78,6 ± 8,8	74,4 ± 9,3	86,2 ±8,2	45,8 ±23,4	64,6 ±14,7	35,9 ±15,3	64,3 ±13,1

Aynı sütunda “*” işareti taşıyan gruplar arası farklılıklar önemlidir.

4. TARTIŞMA

Günümüzde beşeri hekimlik teknolojik olarak oldukça ilerdedir. Dünyadaki teknolojik gelişmeler ülkemizde de güncel olarak takip edilmekte ve uygulanmaktadır. Dünyada ve ülkemizde sosyokültürel ve sosyoekonomik seviyenin artması beraberinde hayvanlara verilen değeri de arttırmaktadır. İnsanlar hem ekonomik getiri amacıyla hem de evlerinde arkadaş olarak besledikleri hayvanların sağlık sorunları için büyük masrafları göze almaktadırlar. Bunun sonucunda da beşeri hekimlikte kullanılan imkanlar veteriner hekimlikte de kullanılmaktadır. İmkanların artmasıyla veteriner cerrahide tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri çoğalmıştır. Ülkemizde de son yıllarda veteriner cerrahi alanında uygulanan operasyon seçenekleri artmıştır. Seçeneklerin artmasıyla abdominal cerrahi de gelişmiş, bu alanda operasyon geçiren hayvan türü ve sayısı fark edilir biçimde yükselmiştir. Hayvanlarda abdominal cerrahi; ileus, atresialar, bağırsak invaginasyonu, rektum prolapsusu, rektum divertikulumu, boğulmuş fıtıklar, ovariohisterektomi, abomasum deplasmanları ve sezeryan operasyonları gibi geniş bir endikasyon alanında uygulanmaktadır. Bu endikasyonlardan bir kısmında, enteretomi veya enterektomi de kaçınılmaz olarak yapılmaktadır. Ancak bu tür cerrahi girişimlerden sonra intraabdominal adezyonlar, enteretomi hattının iyileşme komplikasyonları ve hatta hastanın ölümüne kadar uzanan ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Yapılan çalışma ile gerek beşeri gerekse veteriner klinik sahada farklı amaçlar için kullanılan immunosuppresif bir ilaç olan Siklosporin A ve immunostimülan bir ilaç olan Levamizol'ün düşük ve yüksek dozda kullanılarak peritoneal adezyon gelişimi ve enteretomi hattının iyileşmesi üzerine olumlu ya da olumsuz etkisilerinin klinik, relaparotomik, histopatolojik ve biomekanik olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

İntraabdominal adezyon gelişimi ve bağırsak iyileşmesi üzerine çalışmalarda birçok hayvan türü kullanılmıştır. Waard ve ark. (1995), Hasanoğlu ve ark. (2007), Şentatar (2008) çalışmalarında rat kullanırken, Karabulut (1994), Alkan ve ark. (2002), Dinçel (2007), adezyon ve intestinal iyileşme üzerine yaptıkları çalışmalarda tavşan kullanmışlardır. Sunulan çalışmada hayvan materyali olarak tavşan tercih edilmiştir. Çünkü bu hayvanlarda gastrointestinal sistem operasyonlarında manipülasyonları nispeten daha kolay uygulanabilmektedir. Ayrıca yem sindirelilebirliği deneyi için, yem tüketiminin kontrolü ve dışkı toplama işlemi, diğer türlere oranla, tavşanlarda daha rahat bir şekilde gerçekleştirilebilmekte ve elde edilen numuneler daha fazla miktarlarda olmaktadır. Bu durum da numunelerin analiz sonrası güvenilir sonuçlar vermesini kolaylaştırmıştır.

Adezyonların tıp literatürüne girişi günümüzden 137 yıl öncesine dayanmaktadır (Elis 2007). Cerrahi tekniklerin, anestezi yöntemlerinin ve sterilizasyonun gelişmesiyle artan abdominal cerrahi vaka sayısı beraberinde adezyonların da klinik açıdan daha önemli hale gelmesi sonucunu getirmiştir. Adezyonların öneminin kavranmasından sonra sayısız araştırıcı adezyonları önlemeye yönelik birçok çalışma yapmıştır. Deneysel çalışmalarda adezyon oluşumunu sağlamak için peritoneal defekt oluşturma, serozal kuruma, serozal defekt oluşturma gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Moll ve ark. (1991), jejenumda, Koç ve ark. (2003), sekumda kuru gazlı bez ile sıkma yöntemiyle serozal travma oluşturarak, Alkan ve ark. (2002), karın duvarı peritonundan bir parça çıkararak, Karabulut (1994), sekum ve kolonda diş fırçası ile serozal defekt oluşturarak, Portilla ve ark. (2005), sekumda kuruma oluşturup, kurumayı takiben alkol ile kimyasal olarak adezyon oluşumunu sağlamışlardır. DeSimone ve ark. (1988), karragenan adlı kimyasal maddeyi kullanarak peritonitis modeli oluşturmuş ve adezyon gelişimini sağlamışlardır. Bunun yanında adezyonların gelişimi için başlıca sebeplerden olan doku işemisi oluşturularak da adezyon gelişiminin sağlandığı çalışmalar vardır (Karabulut 1994). Ayrıca bağırsaklara yapılan her türlü operasyon sonrasında iyileşme değerlendirilmesinde adezyonlar da incelenmiştir (Uzunköy ve ark 2000). Çalışmada adezyon oluşumunu sağlamak amacıyla proksimal kolona uyguladığımız enteretomi operasyonun yanı sıra karın duvarının iç yüzünde, median hattın sol tarafında, peritona bistüri ile longitudinal olarak 4-5 cm uzunluğunda 4-6 adet ensizyon yapılmıştır. Yapılan çalışmada tavşanlarda peritoneal defekt oluşturulan bu bölgede adezyonların görülmesi, kullanılan yöntemin adezyon oluşumunda başarılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada tavşanların 1/3'ünden fazlasında 3. ve 4. derece adezyonların tespit edilmesi, kullanılan diğer yöntemlere oranla enteretomilerin adezyon oluşumunda başlı başına bir etken olduğu düşüncesini ön plana çıkarmaktadır.

İntraabdominal adezyonların önlenmesinde temel prensip olarak cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve minimal invaziv cerrahi, ilaçlar ve dokuların mekanik olarak ayrılması başlıkları altında toplanır. Adezyonları önlemek için kullanılan ilaçlar arasında antienflamatuar ilaçlar, sitotoksik ajanlar, antioksidanlar, plazminojen aktivatörleri, antikoagulanlar, çeşitli enzimler, jeller, yağlar, kristalloidler gibi ilaçlar sayılabilir. Bu ilaçlar, değişik etki mekanizmalarıyla adezyon oluşumunun değişik aşamalarında etki ederek, adezyonları önleyebilirler. Yine de adezyonların önlenmesine ilişkin yapılan çalışmalarda kimi zaman çelişkili sonuçlara rastlanır (Holtz 1980, Ellis 1982, DeSimone ve ark 1988, Kappas ve ark 1992, Liebman ve ark 1993, DiZerega 1994, Yılmazlar ve ark

1996, Taçyıldız ve ark 1998, Avşar ve ark 2001, Alkan ve ark 2002, Censur 2005). Yapılan çalışmada immunosuppresyonun ve immunostimulasyonun kolon iyileşmesi ve adezyon oluşumu üzerine etkinliğini belirlemek amaçlanmıştır. İmmun sistemde yer alan hücreler yangıyı belli aşamalarda kontrol ederek adezyon oluşumuna etki etmektedir. Bu hücreleri aktive eden veya etkinliklerini azaltan ilaçların adezyon oluşumu üzerine ne tür etkileri olduğunu, adezyon oluşumunu engellerken de bağırsak iyileşmesini nasıl etkilediğini belirlemeye yönelik olarak yapılan bu çalışmada, kolon iyileşmesini değerlendirmek için proksimal kolonda enteretomi ve adezyon oluşumunu uyarmak için de paryetal periton yüzeyine ensizyon uygulanması yöntem olarak tercih edilmiştir.

Adezyonların serozal veya peritoneal yaralanmayı takiben birkaç saat içinde fibrin birikimi ile başladığı, oluşan fibrinin hemen eritilemediği durumlarda 72 saat içinde kalıcı fibröz adezyonlara dönüştüğü bilinmektedir (Ellis 1971, Holtz 1984, Crowe ve Bjorling 1993, DiZerega 1994, DiZerega ve Campeau 2001). Bu sebeple postoperatif peritoneal adezyon oluşumunu önlemek için serozal veya peritoneal yaralanmanın en aza indirilmesi ve karın içinde yangı ve aşırı sıvı eksudasyonuna sebep olacak etkenlerin uzaklaştırılması en önemli gerekliliktir. Oluşan kalıcı adezyonların gün geçtikçe kuvvetlenmesi, adezyonun dokulardan ayrılmasını zorlaştırır. Bu kalıcı adezyonlar hiçbir klinik semptom göstermeden ve hastayı yaşamı boyunca rahatsız etmeden kalabileceği gibi, çoğu durumda infertilite, bağırsak obstrüksiyonu, ileus, abdominal ağrı gibi hastanın yaşam kalitesini bozan ve hatta hastayı ölüme sürükleyen klinik tablolarla da karşımıza çıkabilir (DiZerega 1994, Mueller ve ark 2000, Avşar ve ark 2001, Koç ve ark 2003).

Sunulan çalışmada, gerek kontrol grubunda, gerekse deneme gruplarındaki değişik derecelerde kalıcı adezyon şekillenmiş tavşanlar ile adezyon gelişmemiş tavşanlarda çalışma süresince ciddi hiçbir klinik bulguya rastlanmamıştır. Ancak postoperatif kalıcı intraabdominal adezyonlara bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonları daha sağlıklı değerlendirebilmek için uzun süreli ve ayrıntılı araştırmalara gereksinim vardır. Adezyonlar kalıcı hale geldikten sonra onları ayırmak için ilaçların yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Bu durumlarda adezyonları ayırmak gerekiyorsa, kullanılacak yöntem mutlaka cerrahi girişimdir. Ancak ikinci kez cerrahi girişim ile adezyonları ayırmak yeni adezyonlara sebep olabilir (Ellis 1971, Holtaz 1980, Baxter ve ark 1989, Crowe ve Bjorling 1993, Holmdahl ve Ivarsson 1999, Avşar ve ark 2001). Minimal invazif cerrahi ve abdominal operasyonlar sırasında doku travmasını ve işemiyi en aza indirecek hassasiyetin gösterilmesiyle adezyon

profilaksisinin sağlanması, adezyonlar oluştuktan sonra yıkımlamaktan daha kolay ve daha önemlidir.

Özellikle bağırsak yaralanmasına sebep olan enteretomi, enterektomi ve anastomoz operasyonlarından sonra karın içinde meydana gelecek kirlenme, enfeksiyon ve peritonitis riskinin yanı sıra adezyonlara da zemin hazırlamaktadır. Burada cerrahi tekniğin önemi daha da açığa çıkmaktadır. Özellikle kolon iyileşmesinin, gastrointestinal sistemin diğer organlarına oranla daha geç şekillendiği düşünüldüğünde, yara iyileşmesini geciktiren her türlü faktörün ortadan kaldırılması, kolon iyileşmesi için oldukça önemlidir. Özellikle enfeksiyon, kolon iyileşmesini geciktiren önemli bir faktör olmanın yanı sıra intraabdominal adezyonların da başlıca sebeplerindendir. Enfeksiyon kaynağı olarak ise dış etkenlerin yanı sıra kolonun kendi mikroflorası gösterilebilir. Kolon mikroflorasının karın içini enfekte etmesi ise kolondaki iyileşmesinin gecikmesi durumlarında sıklıkla ortaya çıkan anastomoz kaçakları ile olmaktadır (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Tong 2007, Senger 2008). Bu açıdan bakıldığında intraabdominal adezyonları önlemek için kullanılan yöntem veya ilaçların intestinal doku iyileşmesini olumsuz etkilemediğinin bilinmesi gerekmektedir. Yapılan bu araştırma planlanırken adezyon oluşumunu engellemenin paralelinde, bağırsak iyileşmesinin de etkilenip etkilenmediğini belirlemek amaçlanmıştır.

İntestinal doku iyileşmesinin değerlendirildiği yöntemler teknolojiyle birlikte gelişmektedir. Klinik çalışmalarda kullanılan yöntemler ise güvenilir sonuçlar vermesinin yanı sıra rutinde de rahatlıkla uygulanabilmelidir. Son yıllarda intestinal doku iyileşmesini belirlemek için mekanik, kimyasal ve histopatolojik yöntemlerin kullanıldığı bildirilmektedir. Mekanik yöntemlerden en çok kullanılanları ise kopma direnci ve patlama basıncının ölçüldüğü deneylerdir. Mekanik yöntemler prensipleri aynı olmak kaydıyla çeşitli alet ve ekipmanlarla farklı olarak yapılabilmektedir. Bağırsak üzerindeki iyileşme dokusuna ait örneklerin, ışık mikrokopuyla incelendiği ve iyileşme bölgesindeki hücre yoğunlukları, damarlaşma ve bağ doku yapılarının belirlendiği histopatolojik muayene de rutinde sıkça kullanılan bir yöntem olmuştur (Dinçel 207, Senger 2008). Çalışmada kolon iyileşmesinin tamamen şekillendiği postoperatif 16. günde enteretomi yapılan bağırsak segmentinden hazırlanan preparatlara, iyileşmenin ilk 2 haftası için önemli göstergeler olan çekme-koparma kuvveti ölçümleri ve şişirme-patlatma basıncı ölçümleri yapıldı. Çekme-koparma kuvvetinin ölçüldüğü çeşitli çalışmalarda çok çelişkili sonuçlar alınmıştır. Sonuçlar arası bu değişiklikler kullanılan yönteme, hayvan materyaline ve kolona uygulanan operasyon prosedürüne ilgili olabilmektedir. Fatouros ve ark. (1999), ratlarda yaptıkları çalışmada

kolon anastomozunun çekme-koparma kuvvetini 1,60-2,18 N olarak bulmuşlardır. Börgstrom ve Sandberg (1960), tavşanlarda anastomoz iyileşmesini inceledikleri çalışmada çekme-koparma kuvvetinin 4,51-5,10 N olduğunu bildirmişlerdir. Oğurtan ve ark. (2001), sağlıklı köpek kolonunun çekme-koparma kuvvetinin 45 N olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçlar arasındaki bu farklılıklara, çekme-koparma deneyine tabi tutulan bağırsak segmentine uygulanan işlemin etkisi olabileceği gibi; hayvan türü ve ölçümün yapıldığı cihazın da etkisi olabilir. Çalışmada çekme-koparma kuvveti ölçüm sonuçlarının Levamizol HCl uygulanan 1. ve 2. gruplarda kontrol grubuna oranla daha düşük çıkması, Levamizol HCl'nin kollajenaz aktivitesini arttırdığına yönelik bulguları sunan literatürle uyumluluk göstermektedir (Waard ve ark 1995). Bunun yanında enteretomi hattında iyileşme sürecinde oluşan kuvvetli adezyon dokusu, iyileşme hattının mekanik direncini olması gereken düzeylerin üzerine çıkarmış olabilir. Kontrol grubunda elde edilen verilerde hem adezyonların ortalama derecesi hem de çekme-koparma kuvvetinin ortalaması diğer gruplara göre yüksektir. Çekme-koparma kuvveti değerlerinin gruplar arası farklılıkları değerlendirildiğinde Levamizol HCl uygulanan tavşanlar ile Siklosporin A uygulanan tavşanlar arasında farklılık olmaması bu görüşü kuvvetlendirmektedir.

Şişirme-patlatma basıncı genelde yangının ilk 5 gününde iyileşme düzeyinin belirlenmesi için kullanılsa da (Öztürk 2004, Dinçel 2007, Senger 2008) çalışmada enteretomi hattının iyileşmesinde immunosupresyonun ve immunostimülasyonun, kolon iyileşmesinde meydana getirebileceği olası bir gecikmenin tespiti açısından yararlı olabileceği düşüncesiyle tercih edildi. Köpeklerde, tavşanlarda ve ratlarda yapılan çalışmalarda kolona ait şişirme-patlama basınç değerleri arasında belirgin faklılıklar ortaya çıkmıştır (Çağlıkülekçi ve ark. 1993, Oğurtan ve ark. 2000, Uzunköy ve ark 2000, Dinçel 2007, Günerhan ve ark. 2009, Irkorucu ve ark. 2009). Ratlarda şişirme-patlatma basıncı değerlerini, Irkorucu ve ark. (2009), 43-78 mm/Hg arasında bulmuşken, Uzunköy ve ark. (2000), 109-237 mm/Hg ve Çağlıkülekçi ve ark. (1993), 190-290 mm/Hg arasında bulmuşlardır. Tavşanlarla yapılan bir çalışmalarda kolon anastomozunda patlama basıncı Günerhan ve ark. (2009) tarafından, 85-133 mm/hg, Dinçel (2007) tarafından ise, 149-315 mm/Hg arasında olarak bildirilmiştir. Oğurtan ve ark. (2001) sağlıklı köpek kolonunun patlama basıncını 399 mm/hg olarak bildirmişlerdir. Bu farklılıklar hayvan türüne bağlı olduğu gibi, ölçümün yapıldığı kolon segmentine uygulanan cerrahi işlemin niteliğine de bağlıdır. Çalışmada ölçülen patlama basıncı değerleri, kolonda uygulanan enteretomi tekniği ve seçilen hayvan materyali göz önüne alındığında literatürle uyumluluk göstermektedir.

Şişirme patlama basıncında gruplar arasında farklılık olmaması, immunosupresyonun ve immunostimülasyonun bağırsak iyileşmesini erken dönemde etkilemediği fikrini doğurmuştur. Düşük doz Levamizol uygulanan grupta şişirme-patlama basıncının istatiksel açıdan önem arzetmeyecek oranda diğer gruplara oranla düşük çıkması Levamizol'ün kollajen lizisini arttırdığının bir başka göstergesi olabilir.

Histopatalojik incelemelerde değerlendirmeye alınan kriterler çoğu çalışmada paralalellik arzetmektedir. İyileşmenin erken ve geç dönemlerinde ortaya çıkan hücre yoğunlukları belirlenmiş ve bağırsak iyileşmesinin histopatolojik değerlendirilmesi belli kritelerlere bağlanmıştır (Öztürk 2004, Kılıçoğlu ve ark 2005, Senger 2008). Bağırsak yaralanmasından hemen birkaç saat içinde bölgede yoğunlaşmaya başlayan heterofiller zamanla yerlerini makrofajlara ve fibrositlere bırakırlar. Yaralanmayı takiben 4. günde başlayan proliferasyon dönemiyle birlikte yara hattında artık fibrozis olayı görülmeye başlar. Kolon iyileşmesinde 16. günde fibrozis tablosu güçlü kollajen ipliklerle birlikte yara hattını kapatır. Histopatolojik incelemelerde iyileşme için gerekli olan yeni kan damarları neovaskularizasyon adıyla incelenir. Neovaskularizasyon preoliferasyon fazı için önemli bir bulgudur. Çünkü işemik bölgenin beslenmesi oluşan bu yeni damarlara bağlıdır. Yeniden yapılanmaya geçilen olgunlaşma döneminde yeni oluşan kapillerler regrese olur, granülasyon dokusu da küçülmeye başlayarak skar dokusuna dönüşür. Yaranın tam kuvvetine kavuşması ise bölgedeki kollajen ipliklerin yara dudakları arasında köprülenmesi ve zamanla bu köprülerin kuvvetlenmesiyle daha da belirgin hale gelir (Kılıçoğlu ve ark 2005, Dinçel 2007, Tong 2007, Senger 2008). Çalışmanın histopatolojik inceleme kısmında enteretomi hattını içine alan transversal kesitler incelendi. İncelenen preparatların hepsinde epitelizasyon tam olarak şekillenmişti. Olguların hiçbirinde mononükleer hücre infiltrasyonu başlığı altında incelenen histiyositlerin, plazma hücrelerinin ve lenfositlerin "çok yoğun" olmaması, literatür bilgiyle uyuşmaktadır (Senger 2008). Neovaskularizasyon 3 olguda az görülmüş, diğer bütün olgularda "hafif yoğun" ve "çok yoğun" olarak yorumlanmıştır. Bu, enteretomi hattının iyileşme sürecinin olumlu yönde devam ettiğinin göstergesidir. Fibrozis sadece 2 olguda az olarak şekillenmiş ancak bölgedeki neovaskularizasyonla paralel olarak incelendiğinde iyileşmenin bu olgularda devam ettiği gözlemlenmiştir. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerde, mononükleer hücre infiltrasyonu, neovaskularizasyon ve fibrozis için elde edilen veriler arasında farklılık olmaması immunosupresyon ve immunostimulasyonun iyileşmenin geç döneminde hücresel düzeyde etkisinin olmadığı yönünde değerlendirilebilir.

Enteretomi operasyonlarında operasyon bölgesi gerek operasyon döneminde gerekse operasyondan sonra kolaylıkla enfekte olabilmektedir. Bu durum dikkat edilmesi gereken bir durum olup, yaygın peritonitis gibi ölümle sonuçlanan komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu durum aynı zamanda kollajenaz aktivitesini arttırmaktadır (Karabulut 1994, Senger 2008). Çalışmada postoperatif dönemde 72 saat içinde ölen bir tavşanda enteretomi hattındaki dikişin açıldığı ve oluşan sızıntının peritonitise neden olduğu belirlenmiştir. Enteretomi hattında görülen küçük ölçekteki sızıntı ve kirlenmeler apse oluşumuyla sınırlandırılarak kompanse edilebilmektedir (Senger 2008). Araştırmada apse oluşumunun immunosupresyon oluşturulan gruplarda (Grup 3 ve Grup 4) daha yaygın görülmesi, bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla bakterilerin kolaylıkla bölgede tutunabildiğini ve çoğalabildiğini göstermektedir. Ancak levamizol ve kontrol gruplarında da apse oluşumuna rastlanması kolona uygulanan her türlü operasyonda operasyon bölgesinin kolaylıkla kirlenebildiğinin göstergesidir. Çalışmada, apselerin tamamının enteretomi hattında görülmesi operasyon bölgesinde kirlenmeden çok operasyon sonrasında kolondan gelen sızıntılarla ilgili bir bulaşmayı akla getirdi. Apse oluşan vakaların da apse oluşmayanlar gibi iyileşmesi, enfeksiyonun, yara iyileşmesini etkilemeden kontrol altına alındığını gösterebilir. Relaparotomilerde kontrol ve siklosporin gruplarında yoğun intraabdominal sıvı eksudasyonun görülmesi, peritonda meydana gelen yangısal reaksiyonların önlenemediğini; bunun da intraabdominal enfeksiyonun kontrolü için peritonda gelişen bir savunma reaksiyonundan ileri gelebileceğini düşündürdü.

Çalışmada kullanılan 75 tavşanın 66 tanesinde 1., 2., 3. ve 4. derece adezyonların görülmesi ve gruplar arasında adezyon oluşumu açısından bir farklılık olmaması siklosporin A ile sağlanan immunosupresyonun ve levamizol ile sağlanan immunostimülasyonun intraabdominal adezyonları önleme açısından önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar immunosupresif ve immunostimulan ilaçların intraabdominal adezyon oluşumunu önlediğini belirten bilgiyle (Uzunköy ve ark 2000) çelişmektedir. Ancak önemli klinik problemlere yol açabilecek ve birden fazla organının hem kendi aralarında hem de peritonla adezyon oluşturduğu 3. ve 4. derece adezyonların kontrol grubunda ve siklosporin gruplarında yoğunlaşması bu ilacın adezyon oluşumu üzerine levamizolden daha az yararlı olduğunu göstermektedir. Levamizol uygulanan tavşanlarda adezyonların genellikle 1. ve 2. derecelerde oluşması ve postoperatif ölümlerin az olması, immunostimulasyonun, vücut direncini arttırarak cerrahi operasyonlar sonrası iyileşmenin mümkün olan en az komplikasyonla gerçekleşmesini sağladığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Nitekim

bir çalışmada siklosporin A ile oluşturulan immunosuppresyonun adezyon oluşumunu önlemekten çok bağırsak iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (Uzunköy ve ark 2000). Araştırmada özellikle Siklosporin gruplarında apse oluşumuyla birlikte adezyonlara rastlanması, adezyonun bağırsak iyileşmesi sırasında, enfeksiyonun kontrolü amacıyla, vücut tarafından bir savunma reaksiyonu olarak geliştiğini düşündürmektedir.

Çalışmada operasyon bölgesi olarak seçilen proksimal kolonun sekuma anatomik konum olarak çok yakın olması, iyileşme sırasında, burada iyileşmeyi tam olarak sağlayacak kollajen köprülerinin proksimal kolon ve sekum arasında adezyon bantları oluşturmasını kolaylaştırmıştır. Levamizol gruplarında adezyonların özellikle enteretomi hattına yakın olarak ve sekum ile proksimal kolonun operasyonlu bölgesinde, 1. ve 2. derece olarak görülmesi; 3. ve 4. derece adezyonların nispeten az görülmesi, levamizol ile sağlanan immunostimülasyonun, yara iyileşmesinin gecikmesine yol açabilecek enfeksiyonları azaltması bakımından, bağırsak iyileşmesi üzerine; hem de adezyon oluşumunun önlenmesinde olumlu etki ettiği şeklinde yorumlanabilir. Levamizol gruplarında apse oluşumunun diğer gruplara oranla az ve küçük boyutlarda olması da Levamizol'ün olumlu bir etkisi olarak söylenebilir.

Levamizol'ün kollejenaz etkisini arttırarak bağırsak iyileşmesini geciktirdiği (Waard ve ark 1995) yönündeki bilgi, levamizolün adezyon oluşumunda önemli rol alan kollajen ipliklerinin de oluşumunu geciktirmesi ve kollajen ipliklerinin güçlerini azaltması, levamizolün adezyon oluşumunu önleyebildiği veya daha zayıf adezyon bantları oluşmasına katkıda bulunabileceği yorumuna sebep olmaktadır. Çalışmada levamizolün düşük dozda kullanıldığı grupta çekme-koparma kuvvetinin ve patlama basıncının, yüksek dozda levamizol uygulanan gruba göre daha düşük çıkması; bununla beraber 0., 1. ve 2. derece adezyonların, 3. ve 4. derece adezyonlara oranla fazla görülmesi levamizol'ün düşük dozda kullanılmasıyla kollajenolitik etkisinin arttığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Kontrol grubu ve siklosporin uygulanan gruplara göre levamizolün hem yüksek dozda hem de düşük dozda kullanılmasıyla, klinik olarak daha ciddi problemlere yol açabilecek olan 3. ve 4. derece adezyonların önlenmesinde daha başarılı olduğu görülmüştür. Levamizol'ün düşük dozda kullanıldığı grupta 0. ve 1. derece adezyonların sayısının levamizol'ün yüksek dozda kullanıldığı gruba oranla daha fazla olması, ilacın immunostimülan etkisinin düşük dozlarda ortaya çıktığı; immunostimulan etkinin ise adezyon oluşumunu tam olarak önlemese de adezyonların derecesini azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

Tavşanlarda intrabdominal adezyonların besinlerin sindirilebilirliğini nasıl etkilediğine yönelik çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Herndon ve Hove (1955) sekumlarını çıkardıkları tavşanlarda yaptıkları sindirim denemesinde selüloz ve kül sindiriminin değişmediğini, yağ ve protein sindiriminin hafif azaldığını, sodyum ve potasyum emiliminin ise oldukça azaldığını göstermişler ve tavşanların sindirim sisteminin diğer tek mideli canlılarla benzer yapıda olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada tavşanların büyük çoğunluğunda adezyonların besin maddelerinin sindirimini az da olsa arttırdığı belirlendi. Bu durumun adezyonların bağırsakların motilitesini azaltarak yemlerin bağırsaklarda kalış süresini artırdığından dolayı ortaya çıktığı düşünülmüştür. Adezyonların yol açtığı komplikasyonlar arasında bağırsak tıkanıklıklarının önemli yer tutması adezyonların sindirim sistemi üzerindeki olumsuz etkilerine bir örnek teşkil etmektedir (Goor 2007). Çalışmada sindirilebilirliğin düşünülenin aksine az da olsa artması, intraabdominal adezyonların organizmanın normal düzenini değiştiren bir tablo oluşturduğunu gösterir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada kliniklerde çeşitli amaçlarla değişik dozlarda kullanılan levamizol ve siklosporin A'nın immunostimülan ve immunosupresif etkilerinin intestinal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumu üzerinde etkisi araştırılırken; oluşan intraabdominal adezyonların besinlerin sindirilebilirliğini nasıl etkilediği de belirlenmeye çalışıldı.

Kontrol grubunda adezyonların önüne geçilemezken, enteretomi yapılan kolon segmentinin iyileşmesinin histopatolojik olarak tamamlandığı ve çekme-koparma kuvveti sonuçlarının diğer gruplara göre daha yüksek değerlerde olduğu görüldü.

Levamizol uygulamasının intraabdominal adezyonların önlenmesinde daha etkili olduğu, oluşan adezyonların ise yoğun adezyonlar olmadığı belirlendi. Apse oluşumunun diğer gruplara göre daha az görülmesi, immun sistemin stimulasyonunun intraabdominal enfeksiyon kontrolünü sağlayarak iyileşmeye olumlu yönde katkısı olduğunu göstermiştir. Mekanik ölçümler gözününe alındığında, intestinal doku iyileşmesi üzerine levamizol'ün diğer gruplara oranla daha az mekanik güç sağladığı belirlense de bu durumun adezyonların intestinal yaralanmalarda iyileşme bölgesinin mekanik kuvvetini arttırmasından kaynaklandığı, levamizolün klinik olarak intestinal iyileşmede belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gözlendi. Levamizol'ün adezyon önleyici etkisinin düşük dozlarda (2 mg/kg) daha belirgin olduğu, bunun da levamizolün immun sistem üzerine stimulasyon sağlayan etkisinin düşük dozlarda belirginleşmesiyle paralel olduğu yönünde değerlemdirildi.

Siklosporin A'nın, oluşturduğu immunosuppresif etki ile özellikle intraabdominal apse oluşumunu kolaylaştırdığından dolayı, abdominal cerrahi sonrasında çok dikkatli kullanılması gerektiği görüldü. Siklosporin gruplarında adezyon oluşumunun kontrol grubuna benzer şekilde görülmesi, ilacın adezyon oluşumunu engelleyemediğini gösterdi.

Adezyonların yemlerin sindirilebilirliği üzerine etkileri incelendiğinde; yem sindirilebilirliğinin tüm gruplarda az da olsa arttığı; bu durumun da adezyonların bağırsak motilitesini azaltması ve motilitedeki azalmanın da yemlerin bağırsaklarda kalış sürelerinin uzamasına neden olarak, yem sindirilebirliğini arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak, araştırmada 2 mg/kg dozunda kullanılan Levamizol'ün adezyon oluşumunu istenen düzeyde olmasa da engelleyebildiği ve oluşan adezyonların diğer gruplara oranla daha kolay ayrılabilen düşük dereceli adezyonlar olduğu görülmüştür. Levamizol'ün aynı zamanda gelişebilecek intraabdominal enfeksiyon riskini diğer gruplara

oranla azalttığı belirlenmiştir. Siklosporin A'nın ise intraabdominal enfeksiyon riskini arttırdığı ve yoğun adezyon oluşumunu engelleyemediği sonucuna varılmıştır.

Postoperatif intraabdominal adezyonların gelişiminin engellenmesi ve gelişen adezyonların besinlerin sindirilebilirliği üzerine nasıl bir etkisinin olduğunun daha net ve açık bir şekilde anlaşılabilmesi için birçok adezyon önleyici ilacın kullanıldığı multidisipliner ve uzun süreli çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.

6.ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tavşanlarda İntestinal Doku İyileşmesi ve Postoperatif İntraabdominal Adezyonlar Üzerine Levamizol ve Siklosporin'in Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak Araştırılması

Evren ESİN
Cerrahi (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2010

Veteriner cerrahide sıklıkla rastlanılan gastrointestinal sisteme ait hastalıkların radikal tedavisinde operasyon, çoğu zaman kaçınılmaz bir tercih olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alanda yapılan abdominal operasyonların sayısının artmasıyla da, beşeri ve veteriner hekimlikte çözüm arayan komplikasyonlardan biri olan postoperatif intraabdominal adezyonlar önemini ve güncelliğini korumaktadır. Abdominal operasyonların çoğunluğunda enteretomi, enterektomi ve anastomoz yapıldığı düşünüldüğünde, adezyonlar ve intestinal doku iyileşmesi arasındaki bağlantının her zaman dikkate alınması gerekmektedir.

Çalışmada veteriner ve beşeri hekimlikte çeşitli hastalıklarda geniş bir kullanım alanı bulmuş olan levamizol HCl'nin immunostimulan özelliğinden ve başta organ transplantasyonlarından sonra doku reddinin önlenmesi olmak üzere bir çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan siklosporin A'nın immunosupresif özelliğinden faydalanmaya çalışıldı.

Çalışmada 75 adet sağlıklı, dişi, Yeni Zelanda Ada Tavşanında, proksimal kolonun orta 1/3'lük kısmının antimezenterik yüzünde yapılan enteretomi ve laparatomi hattının solunda peritona ensizyon yapılması suretiyle operasyon gerçekleştirildi. Kontrol grubuna hiç bir ilaç uygulanmazken, Levamizol HCl gruplarına intramuskuler yolla 2 mg/kg ve 5 mg/kg, siklosporin gruplarına subkutan yolla 5 mg/kg ve 20 mg/kg dozunda ilaç uygulamaları yapıldı. Relaparatomik değerlendirme postoperatif 16. günde yapıldı ve intestinal iyileşmenin değerlendirilmesi biomekanik ve histopatolojik yöntemlerle gerçekleştirildi. Her gruptan adezyon oluştuğu tespit edilen 6'şar tavşana sindirim denemesi yapıldı.

Adezyon değerlendirilmesinde tavşanların 9 tanesinde intraabdominal adezyon görülmezken 66 tavşanda değişik derecelerde intraabdominal adezyona rastlandı. Adezyon oluşumu açısından gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı ancak levamizol 2 mg/kg grubunda görülen adezyonların diğer gruplardaki adezyon derecelerine oranla daha az olduğu belirlendi. İntestinal doku iyileşmesinin histopatolojik değerlendirilmesinde gruplar arasında farklılığa rastlanmadı. Çekme-koparma kuvvetinin levamizol uygulanan gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan önem arzeden şekilde daha düşük olduğu belirlendi. Levamizol 2 mg/kg dozunda ilaç uygulanan tavşanların çekme-koparma kuvvetinin en düşük değerde olduğu belirlendi. Şişirme-patlatma deneyi sonuçlarının istatistiksel açıdan farklılık arzetmediği ancak levamizol 2 mg/kg dozunda ilaç uygulanan grubun şişirme-patlama basıncı değerlerinin en düşük olduğu belirlendi. Sindirim denemelerinde, levamizol 5 mg/kg ve siklosporin 5 mg/kg dozunda ilaç uygulanan gruplarda kuru madde ve ham kül; levamizol 5 mg/kg grubunda protein ve yağ; siklosporin 5 mg/kg grubunda ise sellüloz sindriminin postoperatif dönemde, preoperatif döneme oranla istatistiksel olarak önem arzeden şekilde arttığı görüldü.

Sonuç olarak düşük dozda (2 mg/kg) Levamizol uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı, intestinal doku iyileşmesi üzerine ise belirgin bir olumsuz etkisinin olmadığı söylenebilir. Siklosporin A'nın ise adezyon oluşumunu önleme üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı gibi oluşturduğu immunosupresyon ile intraabdominal enfeksiyon riskini arttırdığı belirlenmiştir. Oluşan intraabdominal adezyonlar ise bağırsak motilitesini azaltarak yemlerin bağırsaklarda kalış süresini uzatmak suretiyle yem sindirilebilirliğinin artmasına sebep olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İntraabdominal adezyon; levamizol; siklosporin A; enteretomi.

7. SUMMARY

Effects of Levamisole and Cyclosporine on Intestinal Tissue Healing and Postoperative Intraabdominal Adhesions in Rabbit

In veterinary surgery abdominal operations are usually a radical but inevitable alternative for treatment of gastrointestinal disorders. In order to increases in number of patients undergone abdominal surgery; intraabdominal adhesions are still a common and important complication that needs to be solved. Thus, enteretomies, enterectomies and anastomoses are usually chosen as operation technique in abdominal surgery, the correlation between adhesions and intestinal healing have to be taken into consideration carefully.

In this study for immunostimulation levamisole, which is a widely used drug for different types of diseases; and for immunosuppression cyclosporine A, which is widely used drug after organ transplantations, were used to evaluate their effects on adhesion formation and intestinal healing?

Seventy five New Zealand rabbits were used. An enteretomy was performed on antimesenteric side of colon proximalis and incisions to periton were made on left side of laparotomy line. No drugs were used in control group. Intramuscular Levamisole injections applied in 2 mg/kg and 5 mg/kg doses; subcutaneous Cyclosporine A injections applied in 5 mg/kg and 20 mg/kg doses to study groups. Relaparotomy operations were performed in postoperative 16th day. Intraabdominal evaluation for adhesions and other macroscopic lesions were done. Colon segments including enteretomy lines were resected for histopathological and biomechanical evaluations. In each group, 6 rabbits with intraabdominal adhesions were used for digestibility tests.

Intraabdominal adhesions were seen in 66 rabbits and in 9 rabbits there were no intraabdominal adhesions. The differences between groups were not statistically important. But adhesions seen in levamisole 2 mg/kg dose group were in lower grades. In histopathological evaluation there was no significant difference. Tensile strength in both lower and higher dose levamisole groups showed statistically significant difference compared to control group. Tensile strength is the lowest in lower dose levamisole group. Differences in bursting pressure values are not statistically different. But in lower dose levamisole group the bursting pressure is also the lowest. Digestibility rates increased in postoperative term compared to preoperative term in rabbits with adhesions. There was a statistically significance in higher dose of levamisole and lower dose cyclosporine groups for dry matter and crude ash; in higher dose levamisole group for protein and oil; in lower dose cyclosporine group for cellulose digestibility rates.

In conclusion levamisole used in lower doses (2 mg/kg) reduces adhesion formation and no negative effect on intestinal healing. Cyclosporine A has no reducing effect on adhesion formation but has an increasing effect for intraabdominal infection risk with its immunosuppressive effect.

Intraabdominal adhesions have an increasing effect on digestibility rates due to their reducing effects on intestine motility.

Key Words: Intraabdominal adhesions; levamisole; cyclosporine A; enteretomy.

8.KAYNAKLAR

1. Adhesion Study Group. Reduction of Postoperative Pelvic Adhesions with Intraperitoneal 32% Dekstran 70 : A Prospective, Randomized Clinical Trial. Fertility and Sterility. (1983) 40, (5), 612-619.

2. Akın F, Samsar E. Özel Cerrahi. Medipres Matbaacılık ve Yayıncılık Ltd. Ankara (2002).

3. Akkuş A. Kirli Batında Taurolidinin Primer Anastomoz Üzerine Etkisi (Deneysel Çalışma). Genel Cerrahi Kliniği (2004).

4. Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a Single Intraperitoneal Dose of Heparin in Prevention of Adhesion Formation: An Experimental Evaluation in Rats. Int. J. Fertil. (1987) 32, (4),332-335.

5. Alkan F, İzci C, Ortatatlı M, Koç Y, Karaman M. Oral papillomatosizli kuzularda siklosporinin etkisi. Vet. Bil. Derg., (2001) 17,4,75-79.

6. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın F. Tavşanlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Antienflamtuvar İlaçların Etkileri Üzerine Deneysel Araştırma. T.C. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, (2002) Proje No: 2002/196.

7. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Fluniklsin Meglumine ve Mepiramin Maleatın Etkileri Üzerine Deneysel Araştırma. Vet. Bil. Derg. (2007a) 23, 1:41-46

8. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Metilprednisolon (MP ve Dimetil Sulfoksit (DMSO)'nun Etkilerinin Araştırılması. Vet. Bil. Derg (2007b) 21,2:73-79.

9. Arat AR. Karın Duvarı ve Periton. Cerrahi Ders Kitabı, Sayfa:162-206, Ankara Üni. Tıp Fak. Yayınları (1981) Sayı: 422.

10. Ateş U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of ınterceed and double layer surgicell. J. Obstet. Gynaecol. Res. (2008) Vol. 34, No. 1: 12–17

11. Avşar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Aköz M, Hengirmen S ve ark. Effects of Diphenhydramine HCL and Methylprednisolone in the Prevention of Abdominal Adhesions. Am. J. Surg. (2001) 181, 512-515.

12. Aytaç B, Çakar S. Ameliyat sonrası Ortaya Çıkan Peritoneal Yapışıklıkların Önlenmesinde Karboksimetil Selüloz vve Dekstran 40'ın Etkileri. Çağdaş Cerrahi Dergisi. (1997) 11, 137-139.

13. Balkan M, Beyzadeoğlu M, Oysul K, Dirican B, Surenkok S, Tufan T. Retinoic acid and İntestinal Wound Healing in Intra-Operatively Irradiated Rat. Acta. Chir. Belg. (2006) 106, 73-76,

14. Baxter GM, Broome TE, Moore JN. Abdominal Adhesions After Small Intestinal Surgery in the Horse. Vet. Surg. (1989) 18, 409-414.

15. Borgstrom S, Sandberg N. Healing of colon anastomoses: an experimental stduy in the rabbit.Annals of Surgery, (1960) 151,2, 186-192.

16. Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics 5th Edition. (1991) Bailliére Tindall, London.

17. Brayton CF. Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Review. Cornell Vet. (1986) 76, 61-90.

18. Çağlıkülekçi M, Dinççağ A, Özarmağan S, Mercan S. Cerrahi girişim Sonucu Gelişen Peritoneal Yapışıklıkların Önlenmesinde Kalsiyum Kanal Blokörleri ve Vitamin E'nin Etkinliği. Cerrahi Tıp Bülteni. (1993) 2, (1), 10-13.

19. Canturk NZ, Vural B, Cubukcu A, Duzcen E, Utkan Z, Dulger M. Experimental study on the role of mast cells in peritoneal adhesion formation. East. Afr. Med. J. (1999) 76, (4), 233-236.

20. Censur Z. Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesinde Değişik Dozlardaki Heparin ve Seprafilm'in Etkinliklerinin Karşılaştırılması (Deneysel Çalışma) Uzmanlık Tezi. T.C Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi 3.Cerrahi Kliniği (2005).

21. Craigie EH. Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit. 8 th ed. University of Toronto Press, Toronto. (1969) Sayfa: 193-104

22. Coşkun B, Şeker E, İnal F. Yemler ve Teknolojisi Ders Kitabı. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Konya (2000).

23. Crowe DT, Bjorling DE. Peritoneum and Peritoneal Cavity. Textbook of Small Animal Surgery, Ed. Slatter D, Second ed. W. B. Saunder Company, London, (1993) 407-430.

24. Çubukçu A, Alponat A, Gönüllü RN, Özkan S, Erçin C. An Experimental Study Evaluating the Effect of Mitomycin C on the Prevention of Postoperative Intraabdominal Adhesions. J. Surg Res. (2001) 96, 163-166.

25. DeCherney AH, DiZerega SG. Clinical Problem of Intraperitoneal Postsurgical Adhesion Formation Following General Surgery and the Use of Adhesion Prevention Barriers. Surgical Clinics of North America. (1997) 77, (3), 671-688.

26. DeSimone JM, Meguid MM, Kurzer M, Westerwelt J. Indomethacin decreases Carrageenan-induced Peritoneal Adhesions. Surgery. (1988) 104, 788-795.

27. Dinçel O. Kolon Anastomozlarının Polipropilen Meş İle Sarılmasının Anastomoz Güvenliği Üzerindeki Etkisi (Uzmanlık Tezi). T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Üçüncü Genel Cerrahi Kliniği (2007).

28. DiZerega SG. Contemporary Adhesion Prevention. Fertility and Sterility. (1994) 61, (2), 219-235.

29. DiZerega SG, Campeau JD. Peritoneal Repair and Post-surgical Adhesion Formation. Human Reproduction Update. (2001) 7, (6), 547-555.

30. EI-Mowafi DM, Diamond MP Pelvic Adhesions. (1997) http://www.gfmer.ch/International_activities_En/El_Mowafi/Pelvic_adhesions.htm

31. Ellis H. The Cause and Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions. Surgery, Gynecology and Obstetrics. (1971) 133, 497-511.

32. Ellis H. The Cause and Prevention of Intestinal Adhesions. Br. J. Surg. (1982) 69, 241-243.

33. Ellis H. Postoperative İntra-Abdominal Adhesions: A Personal View. J. Compl. The Assoc. of Coloproctology Great Britain and Ireland. (2007) 9, 3-8

34. Erdal M, İplikçioğlu C, Barkman Z, Coşar M, Gökduman CA. Siklosporin A'nın sıçan Femoral Arterinde Kronik Morfolojik Vazospazm Üzerine Etkisi Morfometrik Olarak Araştırılması. Türk Nöroşirüji Derg. (2004)14, (1), 42-46

35. Eroschenko VP. Di Fiore Histoloji Atlası. 9. baskı. Çev ed.: Ramazan Demir. Palme yayıncılık, ISBN: 975-8624-01-6, (2001) Syf-206-209

36. Falk K, Björquist P, Strömqvist M, Holmdahl L. Reduction of Experimental Adhesion Formation by Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor Type1. Br. J. Surg. (2001) 88, (2), 286-289.

37. Fatouros MS, Vekinis G, Bourantas KL, Mylonakis EP, Scopelitou AS , Malamou-Mitsis VD, Kappas AM. Influence of growth factors erythropoietin and granulocyte macrophage colony stimulating factor on mechanical strength and healing of colonic anastomoses in rats. Eur J Surg, (1999) 165: 986–992

38. Fredericks CM, Kotry I, Holtz MD, Askalani AH, Serour GI. Adhesion Prevention in the Rabbit with Sodium Carboxymethylcellulose Solutions. Am. J. Obstet. Gynecol. (1986) 155, (3), 667-670.

39. Fredman MD, Leese P, Prasad R, Hayden D. An evaluation of the Biological Response to Fraxiparine, (A Low Molecular Wight Heparin) in the Healthy Individual. J. Clin. Pharmacol. (1990) 30, 720-727.

40. Fukasawa M, Girgis W, DiZerega SG. Inhibiton of Postsurgical adhesions in a Standardized Rabbit Model: II. Peritoneal Treatment with Heparin. Int. J. Fertil. (1991) 36, (5), 296-301.

41. Furue M, Gaspari AA, Katz SI. I. The effect of cyclosporine A on epidermal cells II. Cylosporine A inhibits proliferation of normal and transformed keratinocytes. J. Invest. Dermatol., (1988) 90, 796-800.

42. Galili Y, Ben-Abraham R, Klausner J, Kluger Y. Reduction of Surgery-induced Peritoneal Adhesions by Methylene Blue. Am. J. Surg. (1998) 175, 30-32.

43. Gluckman DL, Warrev WD. The Effect of Topically Applied Corticosteroids in the prevention of Peritoneal Adhesions. Surgery. (1966) 60, 352-356.

44. Goor HV. Consequences and Complication of Peritoneal Adhesions. J. Compl. The Assoc. of Coloproctology Great Britain and Ireland. (2007) 9, 25-34

45. Gökpınar İ, Gürleyik E , Pehlivan M, Özcan Ö, Özaydın İ, Aslaner A, Demiraran Y, Gültepe M. Erken enteral ve glütaminli enteral beslenme kolon anastomoz iyileşmesini desteklemektedir. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg (2006) 12 (1) 17-21.

46. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Aprotinin İle Metilen Mavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi. (2005) 19,(1), 51-55

47. Gündüz B. İnsizyonel Herni Modelinde Kullanılan Farklı Prostetik Materyallerin Adezyon Derecelerinin Laparoskopik ve Açık Teknikle Değerlendirilip, Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi III. Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi (2004).

48. Günerhan Y, Sulu B, Öztürk B, Vural SA, Ermutlu CS, Aksoy A, Büyük F. The effect of kefir on the healing of colonic anostomosis in rabbits. Kafkas Uni. Vet. Fak. Derg., (2009) 15 (1), 119-124.

49. Hasanoğlu A, Erkan S, Temel S, Urhan MK, Güler O. Sildenafil Sitratın Kolon Anastomozundaki Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi. Turk.Med.J. (2007) 1, 66-75.

50. Hay WP, Mueller POE, Harmon BG, Amoroso L. One Percent Sodium Carboxymethylcellulose Prevents Experimentally Induced Abdominal Adhesions in Horse. Vet. Surgery. (2001) 30, 223-227.

51. Herndon JF, Hove EL. Surgical Removal of the Cecum and its Effect on Digestion and Growth in Rabbits. J. Nutrition, (1955) 57: 261-270.

52. Holmdahl L, Al-Jabreen M, Risberg B. Experimental Models for Quantitative Studies on Adhesion Formation in Rats and Rabbits. Eur. Surg. Res. (1994) 26, 248-256.

53. Holmdahl L, Ivarsson ML. The Role of Cytokines, Coagulation and Fibrinoylsis in Peritoneal Tissue Repair. Eur. J Surg. (1999) 165, 1012-1019.

54. Holtz G. Prevention of Postoperative Adhesions. Journal of Reproductive Medicine. (1980) 24, 141-146.

55. Holtz G. Prevention of Management of Peritoneal Adhesions. Fertility and Sterility. (1984) 41, 497-507.

56. Hosseini SV, Ghamsemzadeh B, Tanideh A, Yamohammadi H. Use of Colchicine in Reduction or Prevention of Talc-induced Intra-abdominal Adhesion Bands. Iran J. Med. Schi. (2002) 27,(4), 176-179.

57. Irkorucu O , Ucan BH, Cakmak GK, Emre AU, TaSchilar O, Ofluoglu E, Bahadir B, Karakaya K, Demirtas C, Ankarali H, Kertis G, Pasaoglu H, Comert M. Does sildenafil reverse the adverse effects of ischemia on ischemic colon anastomosis: Yes, 'no'. Int. J. Surgery (2009) Feb; 7(1):39-43

58. İnan A, Şen M, Koca C, Ergin M, Dener C. Effects of Aloe Vera on Colonic Anastomoses of Rats. Surg. Practice. (2007) 11, 60-65.

59. İzci C, Çelik İ, Alkan A, Oğurtan Z, Ceylan C, Sur E, Özkan Y. Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2 % cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. Am J Vet Res, (2002) 63, 5, 688-694.

60. Jenkins SD, Klamer TW, Parteka JJ, Condon RE. A Comparisonof prostetic materials used to repair abdominal wall defekts. Surgery. (1983) 94: 392-398.

61. Junqueira LC, Carneiro j, Kelley RO. Temel Histoloji, Çeviri editörleri: Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahıshalı B. ISBN:975-95331-2-X. Barış Kitabevi (1998). syf: 298, 300

62. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MRB. Prevention of Peritoneal Adhesions in Rats with Verapamil, Hydrocortisone Sodium Succinate, and Phosphatidylcholine. Eur. J. Surg. (1992) 158, 33-35.

63. Kalaycı Ş. Histoloji. Uludağ üniversitesi Basım evi. (1986). Syf: 356-357

64. Karabulut E. Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde; polyethylene glycol ve dekstranın karşılaştırılmalı araştırılması. (Doktora Tezi) T.C. Fırat Uni. Veteriner Fk. Cerrahi ABD., Elazığ (1994).

65. Kılıçoğlu B, Kılıçoğlu SS, Eren VÇ. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. (2005) 12, (1), 67-76.

66. Kim JH, PErfect JR. Infection and cyclosporine. Reviews of Infectious Diseases, (1989) 11 (5), 677-690.

67. Koç Y, Alkan F, Kul M, Hatipoğlu F. Köpeklerin oral papillamatozisinde levamizolün kullanımı. Türk Veteriner Hekimler Briliği Dergisi, (2001) 13, 2, 46-49.

68. Koç Y, Alkan F, Erol M. An Experimental Study Evaluating the Effect of Sodium Carboxymethylcellulose on the Prevention of Postoperative Intraabdominal Adhesions. Revue. Med. Vet. (2002) 153, 803-807.

69. Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Sodyum Karboksimetilselülozun Kullanımı. Türk J. Vet. Anim. Sci. (2003) 27, 965-970.

70. Küçükkartallar T, Tekin A, Belviranlı M, Faruk A, Vatansev C. Eritroproteinin Kemoterapi Uygulanan Ratlarda Kolon Anastozomlarının İyileşmesi üzerine Etkisi. Selçuk Tıp Derg (2007) 23, 131-138.

71. Lansdowne JL. Comparison of Two Laparoscopic Treatments for Experimentally Induced Abdominal Adhesions and Evaluation of Epidural Anesthesia for Laparoscopy in Foals. Degree of Master of Schience Thesis, University of Guelph. Ontario, CANADA (2003).

72. Lehman EP, Boys F. The Prevention of Peritoneal Adheions with Heparin: An Experimental Study. Annals of Surg. (1940) 111, (3) 427-435.

73. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance. Dig. Surg. (2001) 18, 206-273.

74. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins M. Role of Mast Cells in Peritoneal Adhesion Formation. Am. J. Surg. (1993) 165, 127-130.

75. Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal Adhesions and Their Preveniton by Topical Tissue Plasminogen Activator. J. Royal Society of Medicine. (1989) 82, 534-535.

76. Meredith A, Crossley DA. Rabbits. In: Meredith A, Redrobe S editors. BSAVA Manual of Exotic Pets Fourth Ed.published by BSVA, England. (2002) 76-92.

77. Moll DH, Schumacher J, Wright JC. Evaluation of Sodium Carboxymethylcellulose for prevention of Experimentally Induced Abdominal Adhesions in Ponies. Am. J. Vet. Res. (1991) 1, 88-91.

78. Mueller POE, Harmon BG, Hay WP, Amoroso L. Effect of Carboxymethylcellul- olose and a Hyalurunate- Carboxymethylcellulose membrane on healing of Intestinal Anastomoses in Horses A.J.V.R. (2000) 61,(4), 369-374.

79. Nair SK, Bhat IK, Aurora AR. Role of Proteolytic Enzymes in the Prevention of Postoperative Intraabdominal Adhesions. Arch. Surg. (1974) 108, 849-853.

80. Ogurtan Z, Gezici M, Kul M, Ceylan C, Alkan F. Compararative study of bursting and tensilenstrengths of digestive tract in the dog . Application to esophago-intestinal sutures. Revue Méd. Vét, (2001) 152, 6, 491-494.

81. Öncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensu SS, Vural S, Gezen CF ve ark. The Effectiveness of Systemic Antibiotics in Preventing Postoperative, Intraabdominal Adhesions in an Animal Model. J. Surg. Res. (2001) 101, 52-55.

82. Özoğul Y, Baykal A, Renda N. An Experimental. Study of the Effect of Aprotinin on İntestinal Adhesion. Formation. Am. J. Surg . (1998) 75: 137-141.

83. Öztürk ME. Preoperatif Alanin – Glutaminden Zenginleştirilmiş Diyet'in Elektif Kolon Anastomozu Üzerine Etkileri (Deneysel Çalışma) Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniği İstanbul (2004).

84. Philips RKS, Dudley HAF. The Effect of Tetracyline Lavage and trauma on Visceral and Parietal Peritoneal Ultrastructure and Adhesion Formation. Br. J. Surg. (1984) 71, 537-539.

85. Plumb DC. Veterinary Drug Handbook Third Edition.Pharma Vet Publishing, white Bear Lake, Minnesota (1999).

86. Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernandez A, Ortega JM. Prevention of Peritoneal Adhesions by Intraperitoneal Administration of Vitamin e: an Axperimental Study in rats. Dis. Colon Rectum (2005) 47, 2157-2161

87. Richardson V. Rabbits: health, husbandry and diseases. 1st edition. Blackwell Schience Ltd. Oxford (2000) .

88. Rişvanlı A, Aydın M. Ratlarda Levamizol'ün gebe kalma oranı, yavru sayısı, cinsiyeti, yaşama oranı ve laktasyon süresine etkisi, F. Ü. Sağlık Bil. Ens. Derg., (2003) 17, 45-47,

89. Rodgers KE, DiZerega SG. Modulation of Peritoneal Re-epithelization by Posrsurgical Macrophages. J. Surg. Res. (1992) 53, 542-548.

90. RxMediaPharma. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, Ed: Prof. Dr. Levent Üstünes Ege Üni. Eczacılık Fak. Farmakoloji ABD, İzmir (2006).

91. Seibel W, Sunderberg JP, Lesko LJ, Sauk JJ, McCleary LB, Hassel TM. Cutaneous papillomatous hyperplasia in cyclosporine A treated beagles. J. Invest. Dermatol., (1989) 93, 224-230.

92. Senger AS. İskemik Kolon Anastomoz İyileşmesinde Pentoksifilin Ve Vinposetin'in Etkileri. Uzmanlık Tezi T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği (2008).

93. Steinletiner 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, 42-45.

94. Şahin Y, Sağlam 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, 70-73.

95. Şen M, Anadol AZ, Oğuz M. Effect of Hypercholesterolemia on Experimental Colonic Anastomotic Wound Healing in Rats. World J. Gastroenterol. (2006) 12, (8), 1225-1228

96. Şentatar E. Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Aloe Vera Jelinin Etkinliği. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniği (2008).

97. Şentürk, S, Polat Ü, Kennerman E. Kuru dönemde levamizol uygulanan ineklerden doğan buzağıların immun düzeylerinin belirlenmesi. U.Ü. Vet. Fak. Derg. (2003) 22 (1-3), 7-11,

98. Taçyıldız İH, Aban M, Şahin H, Çeldir A, Keleş C. Deneysel Peritonit Modelinde Disodyum Kromoglikat ve Piroksikamın Karın İçi Yapışıklılara Etkisi. Ulusal Travma Dergisi. (1998) 4, (4), 230-234.

99. Tarhan OR, Eroglu A, Cetin R, Ince A, Bulbul M, Altuntas I. Effects of Seprafilm on peritoneal Fibrinolytic System. ANZ J. Surg. (2005) 75, 690-692.

100. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HAF. Reduced Human Peritoneal Plasminogen Activating Activity: Possible Mechanism of Adhesion Formation. Br. J. Surg. (1989) 76, 382-384.

101. Tokmak H, Tibet HB, Balkanlı M, Öner K, Aydın R. Postoperatif Yapışıklıkların Önlemesinde Vitamin E'nin Sinerjistik Etkileri. Ulusal Cerrahi Derg. (1995) 11, (3), 162-167.

102. Tong S. İntraabdominal hipertansiyon ve erken dönem dekompresyonun intestinal doku iyileşmesi ve bakteritel translokasyona etkisi. (Doktora Tezi) T.C. Selçuk Üni. Sağlık Bil. Ensti. Cerrahi (Vet) ABD, Konya (2007).

103. Uzunköy A, Akinci OF, Coskun A, Aslan O, Kocyiğit A. Effects of Antiadhesive Agents on the healing of Intestinal anastomosis. Dis. Colon Rectum, March, (2000) 43,3. 370-375.

104. Waard JWD, Wobbes T, Man BM, Linder CJ, Hendriks T. Post-Operative Levamisole May Compromise Early Healing of Experimental İntestinal Anastomoses. Br. J. Canc. (1995) 72, 456-460.

105. Wesserberg N, Mensah JWN, Ruiz P, Tzakis AG. The Effect of ımmunosuppression on Peritoneal Adhesions Formation after Small Bowel Transplantation in Rats. J. Surg. Res. (2007) 141, 294-298

106. White JV. Cylosporine: prototype of a s T-cell selective immunosuppresant. JAVMA, (1986) 189.5. 566-570.

107. Wiseman DM, Pharm MR, Trout JR, Franklin RR, Diamond MP. Metaanalysis of the Safety and Efficiacy of an Adhesion Barrier (Interceed TC7) in Laprotomy. J.Reprod.Med. (1999) 44, (4), 325-331.

108. Wurster SH, Bonet V, Mayberry A, Hoddinott M, Williams T, Chaudry IH. Intraperitoneal Sodium Carboxymethylcellulose Administration Prevents Reformation of Peritoneal Adhesions Following Surgical Lysis. J. Surg. Res. (1995) 59, 97-102.

109. Yalın R. Karıniçi Ameliyatlardan sonra Oluşan Yapışıklıklar ve Önlenmesi. Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi. (1997) 7, 12-17.

110. Yavru N, Yavru S. Deney hayvanları. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Unitesi, Konya (1996).

111. Yetkin G, Kaya A, Mihmanlı M, İşgör A, Arıkan Y. Postoperatif Abdominal Adezyonların Önlenmesinde Standart Heparin, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Ve Defibrotide'in Karşılaştırılması. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi. (1998) 4, (4), 240-244.

112. Yılmazlar T, Kaya E, Gürpınar E, Emiroğlu H. Efficiacy of Tenoxicam on Intra-abdominal Adhesion Prevention in a Rat Model. J. Int. Med. Res. (1996) 24, 352-357.

113. Zijlstra GS, Rihkeboer M, van Drooge DJ, Sutter M, Jiskoot W, Weert M, Hinrichs WLJ, Frijlink HW. Characterization of a Cyclosporine Solid Dispersion For Inhalation. The AAPS Journal (2007); 9 (2) Article 21.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adana'da 1980 yılında doğdu. İlkokulu Adana ilinde İsmet İnönü İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise öğrenimini Özel Adana Lisesi'nde tamamladı. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne 1998 yılında girdi ve 2003 yılında bu fakülteden mezun oldu. 2004 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. 2005 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırma Görevlisi kadrosuna atanarak, Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda görevlendirildi. Halen bu görevini sürdürmekte olup, evlidir.