



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SEROZAL VE PERİTONEAL HASARA BAĞLI
OLUŞAN ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
COLCHICINE'NİN ETKİNLİĞİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

T 1043 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Dr.İhsan YILDIZ

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Kemal EMEK

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1998

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Tuncer KARPUSOĐLU'na, tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Kemal EMEK'e ve Genel Cerrahi Anabilim Dalındaki tüm hocalarım ile Sayın Doç.Dr.Tekinalp GELEN'e teőekkür ederim.

Dr.İhsan YILDIZ
Antalya, 1998

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u> :
Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 11
Materyal ve Metod	12 - 14
Bulgular	15 - 33
Tartışma	34 - 38
Özet	39
Kaynaklar	40 - 44

GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif dönemde oluşan abdominal adezyonlar, halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bunun sonucunda ; intestinal obstrüksiyonlar, infertilite, kronik ağrı ve gastrointestinal yakınmalar gibi ciddi sorunlarla karşılaşmaktadır (8,44,46). Ayrıca bu sorun, hem devamlılığını korumakta, hemde giderek büyümektedir; çünkü intraabdominal operasyon geçiren her olguda adezyon gelişme riski vardır (4).

Aslında intraabdominal yapışıklıkların çoğunluğu asemptomatik seyretmektedir. Fakat intestinal obstrüksiyona ve infertiliteye neden olduğu zaman ise tedaviyi gerekli kılmaktadır. Bunun sonucu, cerrahi kliniklerinde tekrarlayan karın ameliyatlarının çoğunluğu, peritoneal adezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Tarihsel gelişim içinde bakıldığında; peritoneal adezyonların önlenmesi için birçok çalışma yapılmasına rağmen hem patofizyolojisinin aydınlatılması, hem de önlenmesi konusunda henüz istenilen başarı sağlanabilmiş değildir (9,11,12,15,16,17,19,20,23,24).

Yapışıklık , genellikle travmaya maruz kalan yüzeylerde oluşmaktadır. Travmanın serozal yapıda oluşturduğu hasarın yanında diğer risk faktörleri de (iskemi , enfeksiyon) oluşacak yapışıklığın şiddetini arttırmaktadır (3,4,6,10,14,22,26).

Ayrıca peritoneal adezyonlar, operasyon geçirmeyen kişilerde de olabilmektedir. Normal şartlarda intraperitoneal yüzeyde, adezyon oluşmaz, bunu sağlayan birçok neden vardır.

Bunlardan en önemlisi de serozal mezotelden salgılanan fibrinolitik faktörler sayesinde oluşan fibrinolitik (3,10,26). Adezyon formasyonunun patogenezi; inflamasyon ile başlayan ve fibrozisle sonuçlanan bir süreçtir (5,10,20,21). Ciddi yapışıklıkların olduğu ve obstrüksiyona neden olanlar genellikle fibrotik yapışıklıklardır (6,8,26). Bu fibrotik adezyonların önlenmesi, çalışmanın temelini oluşturması bakımından da önemlidir.

Intraperitoneal adezyonlar üzerinde bir çok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz önlenememiş değildir Bu bakımdan konu halen güncelliğini korumaktadır Araştırmaya değer önemli bir sağlık sorunu olduğu, aynı zamanda ekonomik zarara neden olduğu da bilinen bir gerçektir.

Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda, intraperitoneal adezyonların önlenmesinde birçok yöntemi ve medikal ajanı kullanmışlar, fakat bu soruna kesin bir çözüm bulunamamıştır. Bu yöntemler; cerrahi teknikleri, medikal ajanları, immünomodulatorleri ve moleküler düzeyde yapılan çalışmaları da içine almaktadır. (29,30,31,32,33,34,35,39,41,42,43,47)

Colchicine, Colchicum autumnola'den elde edilen sarı renkli bir alkaloid'dir ve birçok etkileri vardır Yapılan araştırmalar colchicine'nin fibrozisi önlediğini göstermektedir. Antifibrotik bir ajan olma özelliğinden dolayı , üzerinde araştırma yapılması gereken bir ajan olduğu da dikkat çekicidir (13,14,27,38).

Çalışma, abdominal cerrahi girişimden sonra intraabdominal adezyonların gelişmesini önlemede colchicine'in etkisini göstermeyi amaçlamaktadır

GENEL BİLGİLER

Periton

Kaynağını coelom epitelinden alan periton, karın boşluğundaki visseral organların yüzeyini ve karın duvarı iç yüzünü örten membranöz bir yapıdır. Periton yüzeyi, tek katlı yassı hücrelerden oluşmuştur. Visseral organların yüzeyini örten bölüme visseral periton, karın duvarı iç yüzeyini örten bölüme de parietal periton denir.

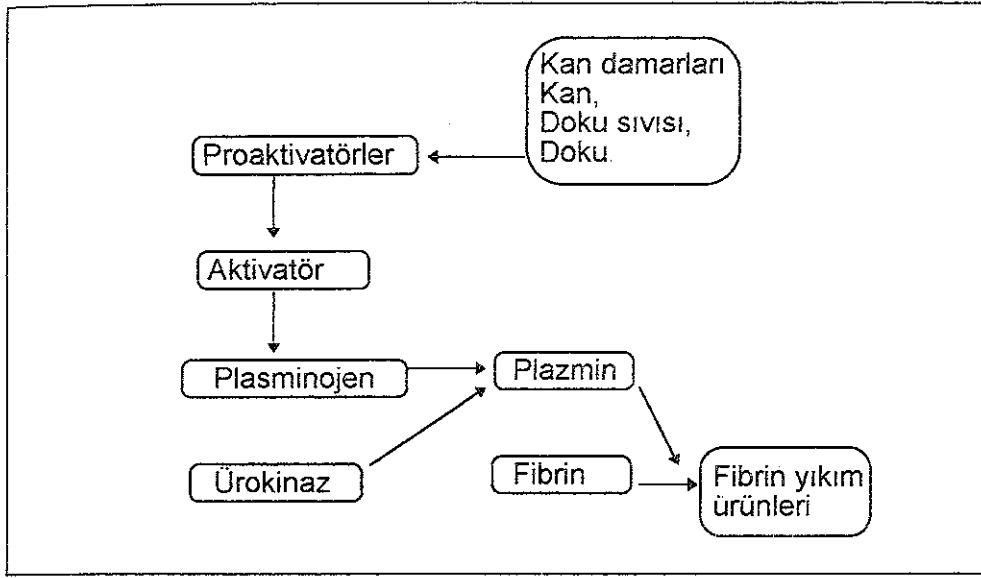
Peritonun primer görevi, visseral organların, özellikle barsakların birbirine temasında kayganlık sağlayarak organların hareketini kolaylaştırmaktır. Mezotel hücreleri bu kayganlığı sağlamak için kayganlaştırıcı bir sekresyon yaparlar. Periton boşluğunda yaklaşık 100 ml kadar sıvı bulunur. Bu sıvı ; berrak, steril, kokusuz ve renksizdir. Çeşitli patolojik hallerde kalitatif ve kantitatif yönden değişiklikler gösterir. Peritoneal sıvı ve içeriği direkt olarak ozmolar gradyent ile kontrol altında tutulur. Periton, herhangi nedenle içerisinde bulunan kanı, sıvı ve elektrolitleri absorbe edebilir. İntraperitoneal olarak 35 ml/saat hızla verilen serum fizyolojik periton tarafından absorbe edilmektedir. Eğer periton içerisine verilen sıvı hipertonic ise intravasküler alandan saatte 500 ml kadar sıvı periton boşluğuna geçebilmektedir. Peritonun bu absorpsiyon ve sekresyon yeteneğinden faydalanılarak periton diyalizi uygulanmakta, çeşitli hastalıklarda toksik maddeler bu yolla vücuttan uzaklaştırılmaktadır .

Adezyon Patogenezi

Peritoneal yapışıklıklar, peritonitlerin ya da peritoneal travmanın kalıcı bir sonucu olarak gelişmektedir. Bunların birçoğu herhangi bir müdahale gerektirmezler. Örneğin karaciğer ile diafragma ya da karın duvarı arasındaki yapışıklıklar genellikle cerrahi girişim gerektirmezler. Buna karşın barsaklar arasındaki yapışıklıklar, mekanik barsak obstrüksiyonuna neden olması itibarıyla çoğu zaman acil cerrahi müdahale gerektirirler (8,44,46). Etiyolojisinde birçok faktörün rolü olduğu bilinmesine rağmen, patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Başta cerrahi travmalar olmak üzere, iskemi, hemoraji, bakteriyel kontaminasyon, peritonun tek katlı yassı epitelinde hızla değişikliğe yol açarlar. Periton içindeki yabancı maddeler de adezyon oluşumunu uyarırlar. Cerrahi eldivenlerdeki pudralar, cerrahide kullanılan pedler ve çeşitli aletler de peritonda yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak adezyona neden olabilirler (26,28).

Yapışıklıklar çoğunlukla semptom vermezler. Yine karaciğer ile diafragma ya da karın duvarı arasındakilerde, çoğu zaman kronik karın ağrısı şeklinde bir klinik oluşabilir (8). Fakat bir barsak segmenti ile karın duvarı arasında ya da kendi aralarında bir yapışıklık varsa buna bağlı obstrüksiyon belirtileri oluşabilir. En önemli semptomlar ağrı, distansiyon, bulantı ve kusmadır. Adezyonlar hiç beklenmedik bir anda hayatı tehdit eden klinik bir tabloya neden olabilirler.

Intraabdominal adezyonların oluşması ; enflamasyon ile başlayıp, fibrozisle sonlanan bir süreçtir. Bu süreçte çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. Peritoneal adezyon oluşum mekanizmasını anlamak için, peritonu döşeyen mezotelyal hücrelerin fonksiyonlarının iyi bilinmesi gerekir. Periton yüzeyi travmaya maruz kalınca, buradaki mezotelyal hücrelerin arasından hücresel elementler ve serum ekstravaze olur. Travmadan yaklaşık 12 saat sonra, hasarlı sahaya çeşitli polimorfonükleer hücreler fibrin ve makrofajların infiltrasyonu başlar. Olaydan 18 saat sonra, hasarlı sahanın bazalındaki mezotel hücrelerinden rejenerasyon başlar ve fibrinolizis ile birlikte doku onarımı tamamlanır. Şekil 1'de fibrinolitik sistem görülmektedir.



Şekil I. Fibrinolitik sistem.

Daha sonra travmatize peritonda, makrofaj popülasyonunun azalmasıyla birlikte reepitelizasyon fazı hızlanır (46). Mezotel hücrelerdeki hasarın tamiri sırasında, özellikle makrofaj ve lenfositlerden salgılanan growth faktör fibroblast proliferasyonunu düzenleyerek kollejen sentezini uyarır. Ayrıca trombositlerde bulunan growth faktör, transforming growth faktör- β , fibroblast growth faktör ve epidermal growth faktör de fibroblast proliferasyonunu uyarırlar. Bunların uyarılmasıyla trombosit growth faktör ve transforming growth faktör- β fibroblastlarda kollejen sentezini arttırarak doku onarımına yardım ederler. Fibroblast growth faktör ve epidermal growth faktör peritoneal doku tamirinde mezotel hücrelerinin mitogenetik aktivitelerini arttırmaktadırlar (2,8,36). İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör- α fibroblast proliferasyonunu direkt olarak etkilememekle birlikte, etkisini indirekt yoldan sitokinler ve araşidonik asit yoluyla yapmaktadırlar (19). Bu şekilde yukarıda sayılan faktörler hücre proliferasyonunu ve kollejen sentezini uyararak adezyon oluşumuna neden olmaktadır (18,19). Normal ya da anormal mezotel hücre tamirinde prostaglandinlerden özellikle PGE₂ etkili olmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu etkinin dolaylı yoldan olduğu düşünülmektedir (26).

Bütün bu mekanizmaların adezyon oluşumundaki asıl rolleri fibrotik sürecin başlangıcı olan enflamasyon ve hücre proliferasyonuna etkileri şeklinde açıklanmaktadır. Fibroblastik aktivitenin artışıyla birlikte, kollejen sentez edilmekte ve ortamda konnektif doku elemanları artmaktadır. Aynı

zamanda bu ortamda anjiogenezis ile neovaskularizasyon da tamamlanmakta, önce film şeklinde fibrinlerle başlayan süreç sonra vaskularize olmuş dokuya, daha sonra da bağ dokusunun yoğun olduğu daha az vasküler bir yapı olan fibrotik bantlara dönüşmektedir (4,6,8).

Film şeklinde yapışıklıkların oluşma süreci 18-36 saat gibi bir süre iken, hücresel dokunun oluşumu ise 2 ile 5 gün sürmekte, daha sıkı adezyonlar ise 2. haftanın sonunda oluşmaktadır. Yapışıklıklar bu karakteri kazandıkları zaman obstrüksiyon yapabilecek bir yapıya sahip olmaktadır. Adezyon dinamik bir süreçtir; oluşan fibrotik bantlar önce hücreden zengin bir vasküler yapıda oluşmakta, daha sonra hücresel komponent ve vaskülaritenin yerini bağ dokusu elemanları almaktadır. Bu zaman ise 3 aydan 6 aya kadar sürebilmektedir (8,44,46). Geç dönemde oluşan mekanik barsak obstrüksiyonlarında tamamen fibrotik bir bant halini almış adezyonların görülmesi bu sürecin bir sonucudur (25).

Adezyonların patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (8,10). Bunun sonucu olarak da adezyon önlemede henüz rutin bir yöntem kullanılmamaktadır. Ayrıca skorlama sistemleri de henüz standart bir şekle kavuşmuş değildir. Tablo 1'de adezyon önlemede kullanılan yöntemler, Tablo 2'de ise adezyon skorlama sistemleri görülmektedir (22,25,43)

Tablo 1. Adezyon oluşumunun önlenmesinde kullanılan yöntemler ve ajanlar

I - Fibrin formasyonunu inhibe edenler

a) Antikoagülanlar; heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin

b) Antiinflamatuvar ajanlar

i. Steroidler; hidrokortizon

ii. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAI), aspirin, tenoxicam, ketorolac.

II - Fibrini elimine edenler

a) Serum fizyolojikle yapılan abdominal lavaj

b) Enzimatik ajanlar

Urokinaz, streptokinaz, plazminojen aktivatörleri (plazmin), yılan zehiri, papase, hyaluronidase

III - Yüzey uzaklaştırıcılar

a) Serum fizyolojikle abdominal lavaj.

b) Sıvı yüzeyi aktive eden ajanlar. Kristaloitler; dektran 70, peptid 2 (fosfolipaz A2 inhibitörü).

c) Mekanik ayrıştırıcılar; politetraflouroetilen membranlar.

IV - Diğerleri

a) Kalsiyum kanal blokerleri; Verapamil.

b) Gastrointestinal stimulanlar.

c) Biyodegradabl polimerler

d) İmmünomodülatörler.

e) Karbondioksit lazer mikrocerrahi uygulanması.

f) Interceed TC7.

g) Serbest oksijen radikali gidericiler; antioksidanlar, allopurinol, superoxiddismutaz, katalaz, vitamin E.

h) Kallikrein inhibitörü; aprotinin.

i) Sodyumkarboksimetilselüloz.

j) Antitümör nekrozis faktör α ve antiinterlökin-1.

k) Phosphotidylinositol

- l) Hyaluronik asit
- m) Hava, su, parafin, jelatin dextroz
- n) Colchicine
- o) Östrojen
- p) Cerrahi teknik;

Halsted'in tariflediği prensipleri özenle uygulamak;

- Asepsi
 - Hemostaz
 - Dokuya saygı (atravmatik çalışma)
 - Dokuların uygun bir şekilde karşı karşıya getirilmesi.
 - Yabancı cisimlerin ortamdaki uzaklaştırılması ve ölü doku bırakılmaması
- şeklindedir.

Ayrıca median laparatomilerin tercih edilmesi ; böylece paramedian laparatomilerde intraperitoneal organların insizyon hattına daha fazla temas etmesi önlenmektedir. Yine suture materyallerinin seçimi; monofilament sentetik nonabsorbabl suturelerin kullanılması, pudrasız eldiven kullanılması ve operasyon öncesi eldivenlerin serum fizyolojik ile yıkanması şeklinde özetlenebilir.

Tablo 2 Adezyonların skorlama sistemleri

I- Linsky klasifikasyonu

- 0 Adezyon yok
- 1 Travmatize sahanın %25'inde adezyon var.
- 2 Travmatize sahanın %50'sinde adezyon var.
- 3 Travmatize sahanın tümünde adezyon var.

Adezyon değerlendirme skalası :

- 0 Ayrışmaya direnç yok
- 0 5 Ayrışma künt diseksiyonla mümkün.
- 1 0 Ayrışma için keskin diseksiyon gerekli.

II- Elkins klasifikasyonu

- 0 Adezyon yok.
- 1 Organlar veya organlarla periton arasında tek bant şeklinde adezyon
- 2 Organlar ve organlarla periton arasında iki bant şeklinde adezyon
- 3 Organlar ya da organlarla periton arasında ikiden fazla bant şeklinde adezyon.
- 4 Organlar karın ön duvarı arasında yoğun adezyon.

III- Zühlke klasifikasyonu

a) Makroskopik klasifikasyon

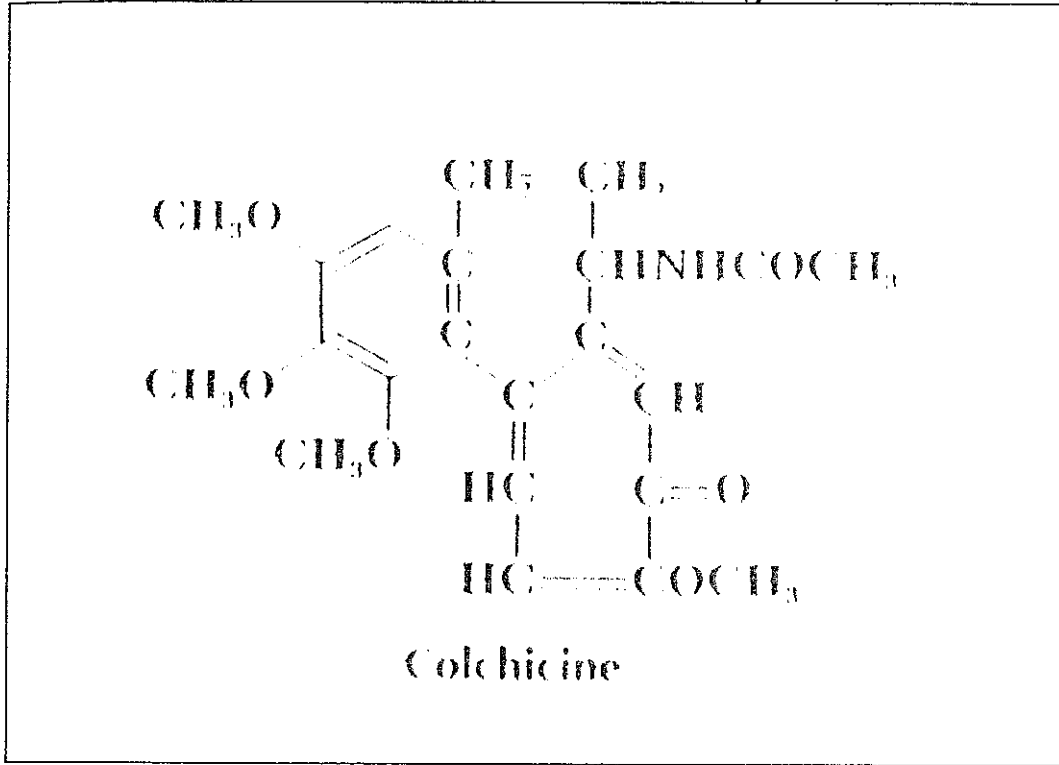
- 1 Film şeklinde adezyon var, künt diseksiyonla kolayca ayrılabilir
- 2 Adezyonlar hem künt, hemde keskin diseksiyonla ayrılabilir ve neovaskülarizasyon başlamış.
- 3 Adezyonlar yalnız keskin diseksiyonla ayrılabilir ve vaskülarize olmuş.
- 4 Adezyonlar yalnız keskin diseksiyonla ayrılabilir. Aynı zamanda organlar arasında ciddi derecede adezyonlar var. Bu adezyonların ayrımı organda hasar oluşturabilecek şiddette.

b) Zühlke'nin histopatolojik klasifikasyonu

- 1 Konnektif doku yok Hücre çok, taze ve eski fibrinler var. İnce retikulin lifleri var
- 2 Konnektif doku ile birlikte kapillerler ve hücreler var, ayrıca birkaç kollejen lif var.
- 3 Konnektif doku fazla, hücre az, damarlanma fazla birkaç elastik lif ve düz kas hücresi var.
- 4 Eski granülasyon dokusu var. Hücre az ve serozal yüzeylerde sıkı bir şekilde bağ dokusu artmış.

Colchicine :

Aşağıda açık formülü görülen Colchicine, 1820 yılında Pleletier ve Coventou tarafından Colchicum Autumnale'den elde edilen sarı renkli bir alkaloiddir (Şekil II)



Şekil II. Colchicine'nin biyokimyasal formülü.

Tıpta ilk defa GUT hastalığının akut ataklarında, özellikle analjezik etkisinden dolayı kullanılmıştır

Colchicine antimitotik bir ajandır. Bu etkisini hücrelerdeki mikrotübüler sistemde gösterir. Mikrotübüldeki tübülün denilen proteinlere bağlanarak mitozu metafazda durdurur, sonuçta hücre bölünmesini engeller. İnflamatuar hücrelerden olan granülositlerin fagositik aktivitelerini engeller, metabolizmasını yavaşlatarak hücrenin ölümüne yol açabilir.

Ayrıca fibroblastları da aynı şekilde etkileyerek fibrozisi engellemektedir. Colchicine bunların dışında histamin salgılayan hücrelerin sekresyonunu, pankreasta insülin sekresyonunu ve melanositlerden melanin salgılanmasını inhibe eder. Diğer farmakolojik etkileri arasında ateş düşürücü etkisi yanında santral etkili depresanların aktivitelerini de artırır. Sempatik aktiviteyi

arttırır ve arterlerde spazm yaparak hipertansiyona neden olabilir, ayrıca gastrointestinal sistemin motilitesini arttırır. Colchicine bu etkileri ile birçok hastalık tedavisinde fizyopatolojiyi düzeltmek, ya da semptomları azaltmak amacıyla çeşitli dozlarda kullanılmaktadır

Colchicine; ailevi akdeniz ateşi (FMF), GUT, amiloidoz, Behçet hastalığı, primer bilier siroz, psöriasis, dermatitis herpetiformis, sarkoidoz ve astım bronşialde kullanılmış olsa da, bunların birçoğunda ilk iki hastalık dışında henüz rutin olarak kullanılmamaktadır.

Colchicine; intraperitoneal, intramüsküler ve oral yoldan kullanılabilir. Gastrointestinal sistemden çok iyi absorbe olur. Kısa bir yarılanma ömrü vardır (1/2 saat - 2 saat). Atılımı asıl safra yoluyla ve %10-20 oranında böbreklerle atılır. Lökositlerde ve granülositlerde uzun süre kalır. Yan etkileri gastrointestinal sistem iritasyonu, karın ağrısı, diyare, kemik iliği depresyonu, paralizi, geçici lökopeni, miyopati ve azospermi gibi seyrek görülen etkilerdir.

Rojkind ve arkadaşları 1975'de karaciğer sirozunda colchicine'nin kollejen sentezini engelleyerek fibrozisi önlediğini gösteren çalışmalar yapmışlardır (38). Daha sonra 1986'da Marshall ve arkadaşları karaciğer sirozunda colchicine'nin fibrozisi azalttığını gösteren çalışmalar yaptılar (27). Böylece colchicine antifibrotik bir ajan olarak da kullanılmaya başlanmıştır (13,14,27,38).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi

Çalışmada ağırlıkları 210 ile 280 gr arasında değişen genç erişkin albino ratlar kullanıldı. Yalancı operasyon grubunda 6, kontrol grubunda 8 ve deney grubunda 16 adet olmak üzere, toplam 30 hayvan 3 grupta incelendi. Bütün gruplardaki ratlar deneyden 16 saat önce aç bırakıldı, çalışmaya alınmadan önce iki kefeli terazide tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi.

Her üç grupta kullanılan bütün ratlar tek tek eter anestezisiyle uyutuldu. Ameliyat masasına supin pozisyonda ekstremiteleden tesbit edildi ve karın ön duvarındaki kıllar tıraş edildi. Operasyon sahası %10'luk polyvidon-iyod ile temizlendi. Operasyona başlamadan önce cerrahide kullanılan eldivenler steril serum fizyolojik ile yıkandı ve kurulandı. Steril cerrahi enstrümanlar kullanılarak 5 cm'lik median laparotomi yapıldı.

Gruplar :

Grup 1 (Yalancı Operasyon Grubu):

Yalancı operasyon grubundaki ratlara herhangi bir işlem yapılmadan kesi yeri 4/0 polypropylene ile kapatıldı. 30 gün süreyle intramüsküler (i.m) 0.2 cc serum fizyolojik verildi.

Grup 2 (Kontrol Grubu):

Kontrol grubundaki ratlara karın içi fazla manipüle edilmeden, yalancı operasyon grubuna ilave olarak, distal ileumdan ve jejunumdan olmak üzere ince barsak serozasında iki yerden yaklaşık 1 cm²'lik bir alanda bisturi darbesiyle serozal hasar oluşturuldu ve kanama görüldüğünde işlem sonlandırıldı. Daha sonra bu travmatize alanın hemen karşısına uyan parietal peritonda da yaklaşık 1 cm²'lik peritoneal hasar oluşturuldu. Bu işlemi takiben karın duvarı, fasiya ve peritonu içine alacak şekilde 4/0 polypropylene suture materyali kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile kapatıldı.

Grup 3 (Deney Grubu):

Deney grubundaki ratlara ise birinci ve ikinci gruplara ilave olarak 30 gün süreyle steril enjektörlerle 0.2 cc serum fizyolojik içinde 50 µg/kg/gün colchicine (i.m) verildi (Colchicine C9755 Sigma)

Ratların hepsi kannibalismusa engel olmak için ayrı kafeslere yerleştirildi. Beslenmeleri standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu verilerek sağlandı. Postoperatif 1 gün yara pansumanları yapıp, 7 gün tüm hayvanların deri dikişleri alındı.

Postoperatif 30 gün işlemden 16 saat önce aç bırakılan ratların tek tek ağırlıkları tartıldı ve kaydedildi. İşleme başlamadan önce ratlar tek tek eter anestezisiyle uyutuldu ve ameliyat masasına dört ekstremiteden tesbit edildi. Eski median insizyon skarı üzerinden laparotomi yapıldı ve periton, omentum, mide ve karın içi organlar değerlendirildi. Adezyonların fotoğrafları çekildi ve adezyonlar önce elle manipüle edilerek, künt olarak disseke edilmeye çalışıldı. Bu sırada adezyonların Zühlke'nin tariflediği şekilde makroskopik klasifikasyonları yapıldı (Tablo 3) Daha sonra adezyon sahalarını içine alacak şekilde bisturi kullanılarak histopatolojik incelemeler için biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi örnekleri %10'luk formaldehide solüsyonu içine alınarak fikse edildi. Rutin doku takibi yöntemleri ile hazırlanan parafin bloklardan 5 µm'lik kesitler hazırlanarak Hematoxylin Eosin (HE), Periodic Acid Schiff (PAS) ve Masson Trikrom boyaları ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede literatürde belirtildiği gibi Zühlke'nin mikroskopik klasifikasyonu modifiye edilerek kullanıldı (25) (Tablo 4).

Tablo 3. Zühlke'nin makroskopik klasifikasyonu.

- I- Kunt diseksiyonla kolay ayrılan film şeklinde adezyonlar.
- II- Kunt diseksiyon mümkün olmayınca keskin diseksiyonda gerektiren ve damarlanmanın da başlamış olduğu yapışıklıklar
- III- Damarlanma var, ayrıca yapışıklıklar yalnızca keskin diseksiyonla ayrılabilir.
- IV- Yapışıklıklar yalnız keskin diseksiyonla ayrılabilir. Organlara sıkı tutunmuş adezyonlar var ve kuvvetli diseksiyonla organ hasarı oluşabilmekte.

Tablo 4. Zühlke'nin modifiye edilen mikroskopik klasifikasyonu.

- I- Sellüerite fazla ve gevşek bağ dokusu bantları mevcut.
- II- Hücreler kapillerlerle birlikte gevşek bağ dokusu lifleri ve birkaç kaba kollejen lif mevcut.
- III- Bağ dokusu fazla, bağ doku hücreleri az, damarlanma yoğun ve düz kas hücreleri mevcut
- IV- Eski granülasyon dokusu mevcut, bağ dokusu hücresi az miktarda ve serozal yüzeyler zorlukla ayırt edilmekte.

Işık mikroskobu altında incelenen preparatların fotoğrafları çekildi. Bulgular Zühlke'nin mikroskopik klasifikasyonu modifiye edilerek parametreler; bağ dokusu miktarı, sellüerite, damarlanma ve granülasyon dokusu oranlarına göre şiddetli (+++) orta (++) ve hafif (+) olmak üzere skorlanarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme

Sonuçların değerlendirilmesinde, gruplar arasındaki adezyon skorlamasında Mann Whitney-U testi kullanıldı, $p < 0.01$ değeri anlamlı kabul edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası ağırlık farklarının değerlendirilmesinde Student's "t" testi kullanıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yalancı operasyon grubundaki 6 ratın hiçbirinde mortalite gözlenmedi. Kesi yeri enfeksiyonu evisserasyon, lokal ve genel olarak hiçbir cerrahi komplikasyon gelişmedi. Bu grubun ağırlıkları operasyon öncesi 257.50 ± 17.25 gr, operasyon sonrası 30.gün 253.33 ± 12.11 gr olarak bulundu (Tablo 5). Enjeksiyon yerlerinde sorun olmadı. 30.gün laparotomi yapıldığında karın içinde hiçbir yapışıklığa rastlanmadı (Resim 1).

Kontrol grubundaki 8 rattan hiçbirinde mortalite görülmedi. Kesi yeri enfeksiyonu dahil olmak üzere hiçbir cerrahi komplikasyon gözlenmedi. Hiçbir hayvanda abdominal distansiyon ve gastrointestinal semptom gözlenmedi. Ağırlıkları operasyon öncesi 253.11 ± 14.38 gr, operasyon sonrası 30.gün 241.87 ± 16.68 gr olarak bulundu (Tablo 6). Enjeksiyon yerlerinde sorun olmadı. Otuzuncu gün yapılan laparatomide Zühlke'nin makroskopik klasifikasyonuna göre 3 ratta III derece, 5 ratta ise IV. derece multipl adezyonlara rastlandı. İki hayvanda oluşan adezyonların künt diseksiyonla ayrılmaya çalışılması sırasında birinde karaciğer, birinde ise pankreasta olmak üzere iki organda yaralanma oluştu. Adezyon sahasından biyopsiler alındı. Resim 2,3,4'de adezyonların makroskopik fotoğrafları görülmektedir. Tablo 8 ve Şekil III'de ise kontrol grubunun makroskopik klasifikasyonları görülmektedir.

Kontrol grubunda 8 rat Zühlke'nin mikroskopik klasifikasyonuna göre değerlendirildiğinde; bağ dokusu skoru hepsinde şiddetli (+++) derece bulundu. Damarlanma skoru ise 3'ünde şiddetli (+++), 5'inde orta şiddette (++) idi. Granülasyon dokusu skoru 6'sında şiddetli (+++), ikisinde ise orta (++) derecede idi. Sellüerite skorlaması 5'inde şiddetli (+++), 3'ünde ise orta (++) derecede idi. Yine Zühlke'nin mikroskopik klasifikasyonuna göre değerlendirildiğinde 7'sinde IV derece,

1'inde III.derece adezyon skoru saptandı. Tablo 9'da ve Şekil V'de kontrol grubunun mikroskopik klasifikasyonu görülmektedir. Resim 5,6,7,8,9,10'da kontrol grubunun mikroskopik preparatları görülmektedir.

Otuzuncu gün laparotomi yapıp incelenen, deney grubundaki 16 hayvandan hiçbirinde mortalite gözlenmedi ve kesi yeri enfeksiyonu oluşmadı. Dikişler alındıktan sonra yara iyileşmesi yönünden herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Ağırlıkları operasyon öncesi $255\ 94 \pm 16.04$ gr, operasyon sonrası 30.gün $250\ 00 \pm 14.94$ gr olarak saptandı (Tablo 7). Hiçbir hayvanda abdominal distansiyon ve colchicine'nin yan etkileri olan, özellikle diyare gibi gastrointestinal sistem bulgularına rastlanmadı, miyopati ve paralizi gibi belirtiler olmadı. Laparatomide peritoneal adezyonlar, omentum, karaciğer, mide, barsaklar gözlemlendi, incelendi ve fotoğrafları çekildi. Önce Zühlke'nin makroskopik klasifikasyonuna göre değerlendirmeler yapıldı. Deney grubunda bulunan 16 rattan 7'sinde I derecede, 7'sinde II derecede, 2'sinde ise III derecede peritoneal adezyon gözlemlendi. Adezyolizis sırasında hiçbir hayvanda organ hasarı oluşmadı. Tablo 8 ve Şekil IV'de makroskopik klasifikasyon görülmektedir. Resim 11,12,13,14'de ise adezyonların makroskopik olarak fotoğrafları görülmektedir.

Biyopsi materyalleri HE, PAS, Masson Trikrom boyaları ile boyanıp, ışık mikroskopunda değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi. Zühlke'nin mikroskopik klasifikasyonuna göre değerlendirildiğinde, bağ dokusu skoru 4'ünde şiddetli (+++), 2'sinde orta (++) , 9'unda hafif (+) derece, 1'inde ise hiç bağ dokusu gözlenmedi. Damarlanma skoru 1'inde şiddetli (+++), 9'unda orta (++) derecede, 6'sında ise hafif (+) derecede idi. Granülasyon dokusu skoru 3'ünde şiddetli (+++), 1'inde orta (++) derecede olmasına rağmen, 12'sinde hiç granülasyon dokusu gözlenmedi. Sellülerite skoru incelendiğinde 1'inde şiddetli (+++), 10'unda orta (++) , 5'inde ise hafif (+) derece olarak saptandı. Yine Zühlke'nin mikroskopik klasifikasyonuna göre 4'ünde IV derece, 2'sinde III. derece, 9'unda II. derece ve 1'inde ise I. derece adezyon skoru saptandı. Tablo 9'da mikroskopik klasifikasyon görülmekte, yine Şekil VI'da bu klasifikasyonun grafiksel değerlendirmesi görülmektedir. Resim 15,16,17,18,19,20,21,22'de ise biyopsi preparatlarının fotoğrafları görülmektedir.

Ağırlık ölçümleri iki kefeli terazide yapıldı. Yalancı operasyon grubu ratların operasyon öncesi ve operasyon sonrası ağırlıkları Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Yalancı operasyon grubu ağırlıkları (gr).

Denek No	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası
1	240	245
2	250	255
3	260	255
4	280	270
5	275	260
6	240	235
Ortalama ± SS*	257.50±17.25	253.33±12.11

* Ortalama ± standart sapma.

Kontrol grubu ratların operasyon öncesi ve operasyon sonrası ağırlıkları Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Kontrol grubu operasyon öncesi ve sonrası ağırlıkları (gr).

Denek No	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası
7	240	260
8	255	230
9	245	215
10	260	250
11	275	260
12	230	255
13	255	235
14	265	230
Ortalama ± SS*	253.11±14.38	241.87±16.68

* Ortalama ± standart sapma.

Deney grubu deney hayvanlarının operasyon öncesi ve operasyon sonrası 30 gün ağırlıkları Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Deney grubu operasyon öncesi ve sonrası ağırlıkları (gr).

Denek No	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası
15	250	245
16	255	255
17	260	255
18	270	265
19	280	275
20	270	265
21	250	245
22	245	230
23	235	230
24	220	230
25	250	245
26	260	250
27	270	265
28	280	270
29	255	240
30	245	235
Ortalama ± SS*	255.94±16.04	250.00±14.94

* Ortalama ± standart sapma.

Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7 için Student's "t" testi kullanılmıştır p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur

Tablo 8. Zühike'nin makroskopik klasifikasyonu

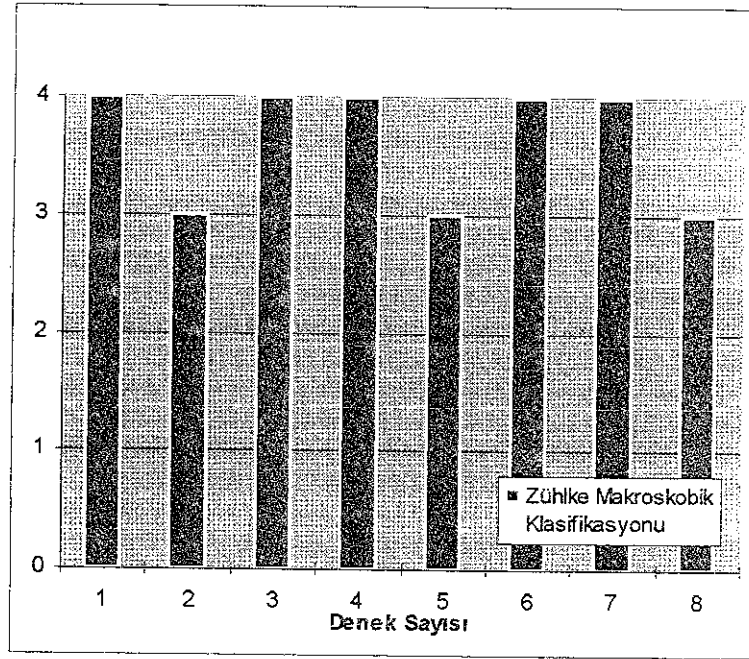
Denek No	Zühike'nin makroskopik klasifikasyonu
Kontrol Grubu	
7	IV
8	III
9	IV
10	IV
11	III
12	IV
13	IV
14	III
Deney Grubu	
15	III
16	II
17	I
18	I
19	II
20	II
21	II
22	I
23	I
24	I
25	II
26	II
27	III
28	I
29	I
30	II

İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$)

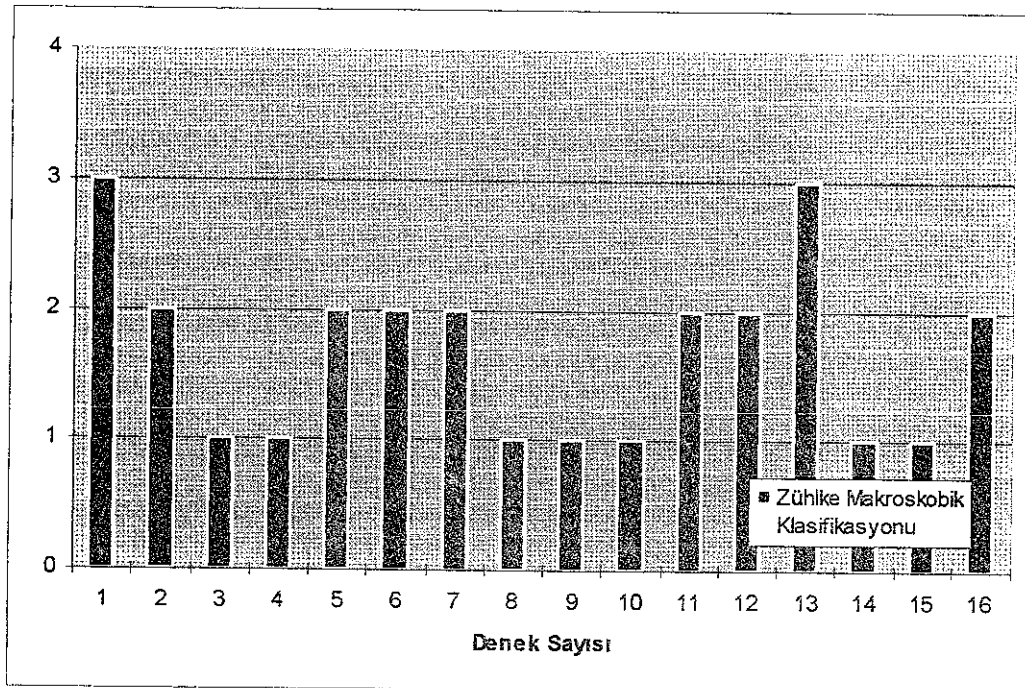
Tablo 9. Zühlke'nin modifiye edilen mikroskopik klasifikasyonu

Denek No *	Bağ dokusu miktarı	Damarlanma	Granülasyon dokusu	Sellülerite	Zühlke Mikrosk Klasifikas.
Kontrol Grubu					
7	+++	++	+++	+++	IV
8	+++	+++	++	++	III
9	+++	++	+++	+++	IV
10	+++	++	+++	+++	IV
11	+++	++	+++	+++	IV
12	+++	+++	+++	++	IV
13	+++	++	+++	++	IV
14	+++	+++	++	+++	IV
Deney Grubu					
15	+++	++	++	+++	IV
16	+++	+++	+++	++	IV
17	++	++	--	++	III
18	+	++	--	++	II
19	--	++	--	++	II
20	+++	++	+++	++	IV
21	+++	++	--	+	III
22	+	+	--	+	II
23	+	+	--	++	I
24	+	++	-	++	II
25	+	+	--	+	II
26	+	+	--	++	II
27	++	++	+++	++	IV
28	+	++	--	+	II
29	+	+	--	+	II
30	+	+	--	++	II

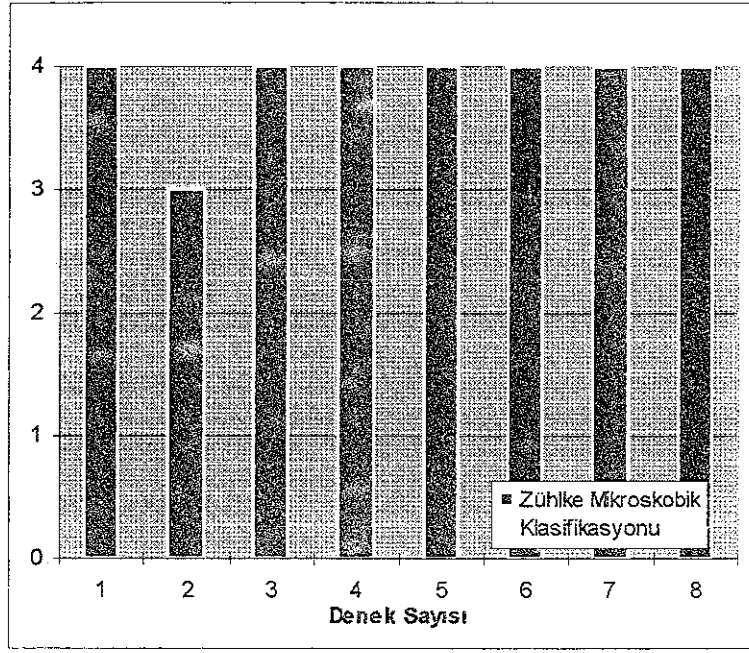
İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$).



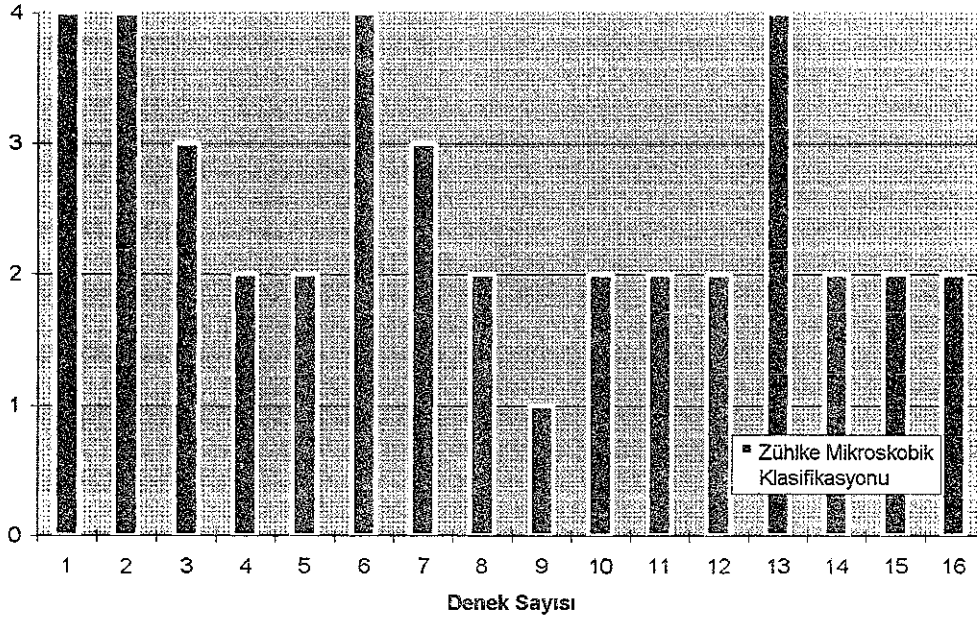
Şekil III. Kontrol grubu ratların Zühlke'nin Makroskopik Klasifikasyonuna göre dağılımı.



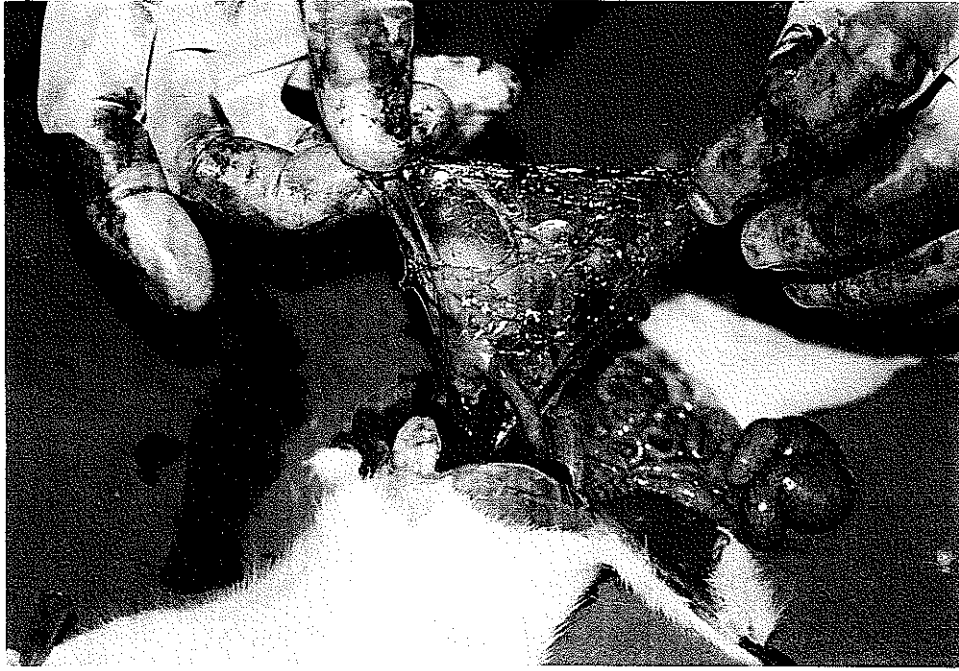
Şekil IV. Deney grubu ratların Zühlke'nin Makroskopik Klasifikasyonuna göre dağılımı.



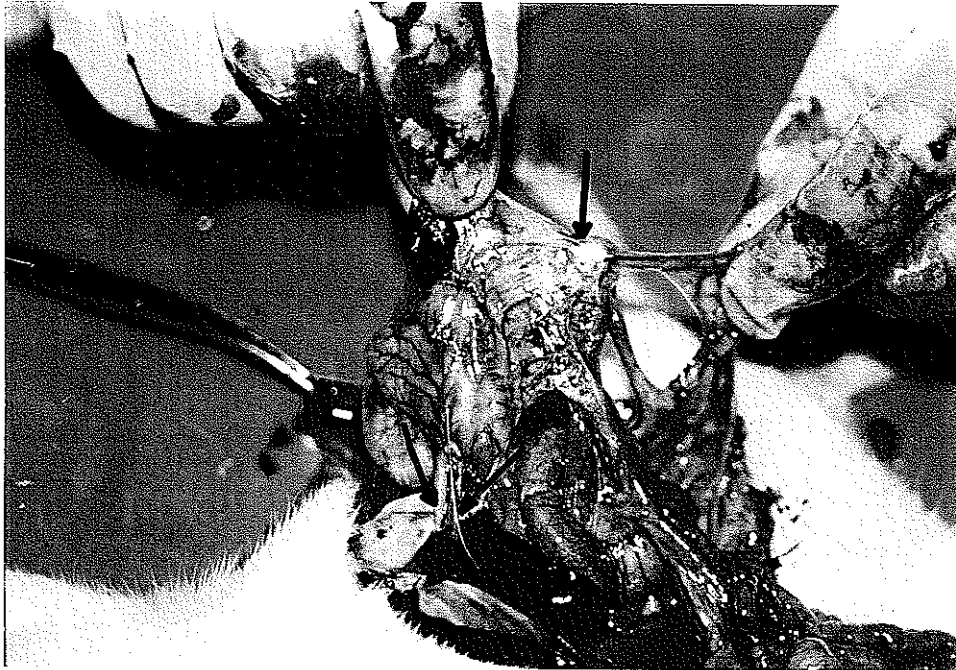
Şekil V. Kontrol grubu ratların Zühlke'nin Mikroskopik Klasifikasyonuna göre dağılımı.



Şekil VI. Deney grubu ratların Zühlke'nin Mikroskopik Klasifikasyonuna göre dağılımı.



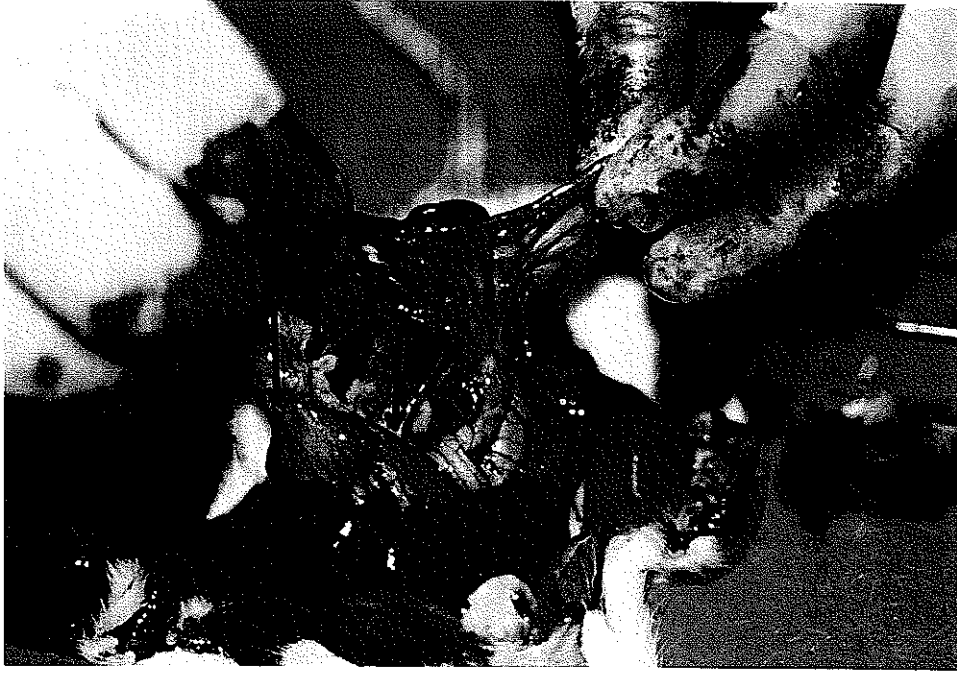
Resim 1. Yalancı operasyon uygulanan ratta operasyon sonrası herhangi bir adezyon görülmemektedir



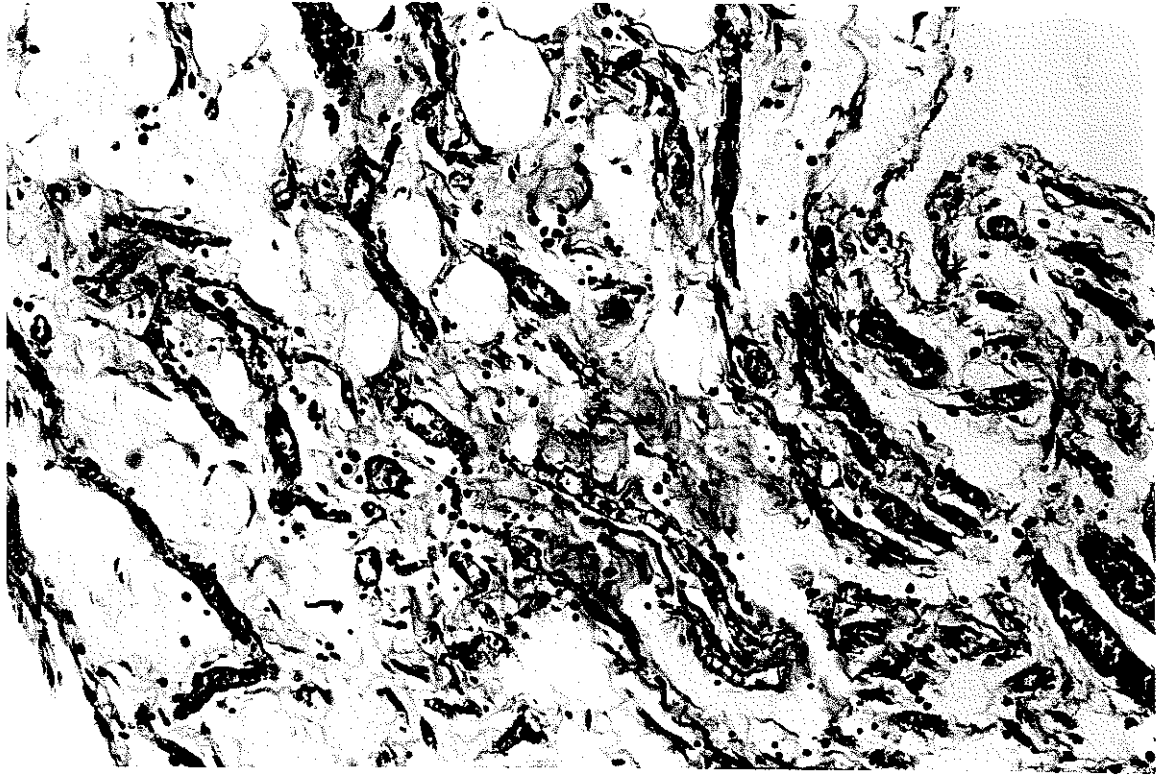
Resim 2. Kontrol grubundan bir ratta barsaklar, omentum, karaciğer ve diğer organları da içine alan Zühlke'nin makroskopik klasifikasyonuna göre grade IV adezyonlar görülmektedir (Okla işaretli)



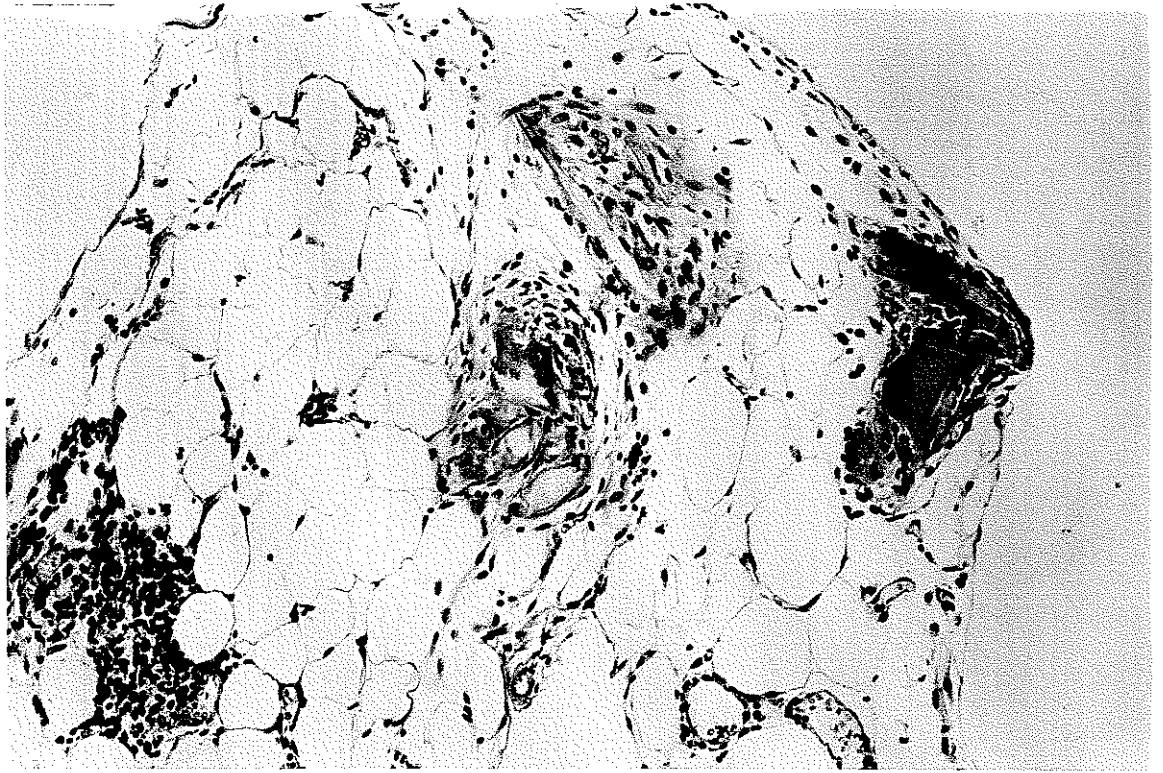
Resim 3. Kontrol grubundan bir ratta operasyon sonrası gelişen, özellikle karaciğer ile omentum ve ince barsaklar arasındaki grade IV. adezyonlar görülmektedir (Okla işaretli).



Resim 4. Kontrol grubundan bir ratta operasyon sonrası oluşan grade III. adezyonlar görülmektedir (Okla işaretli)



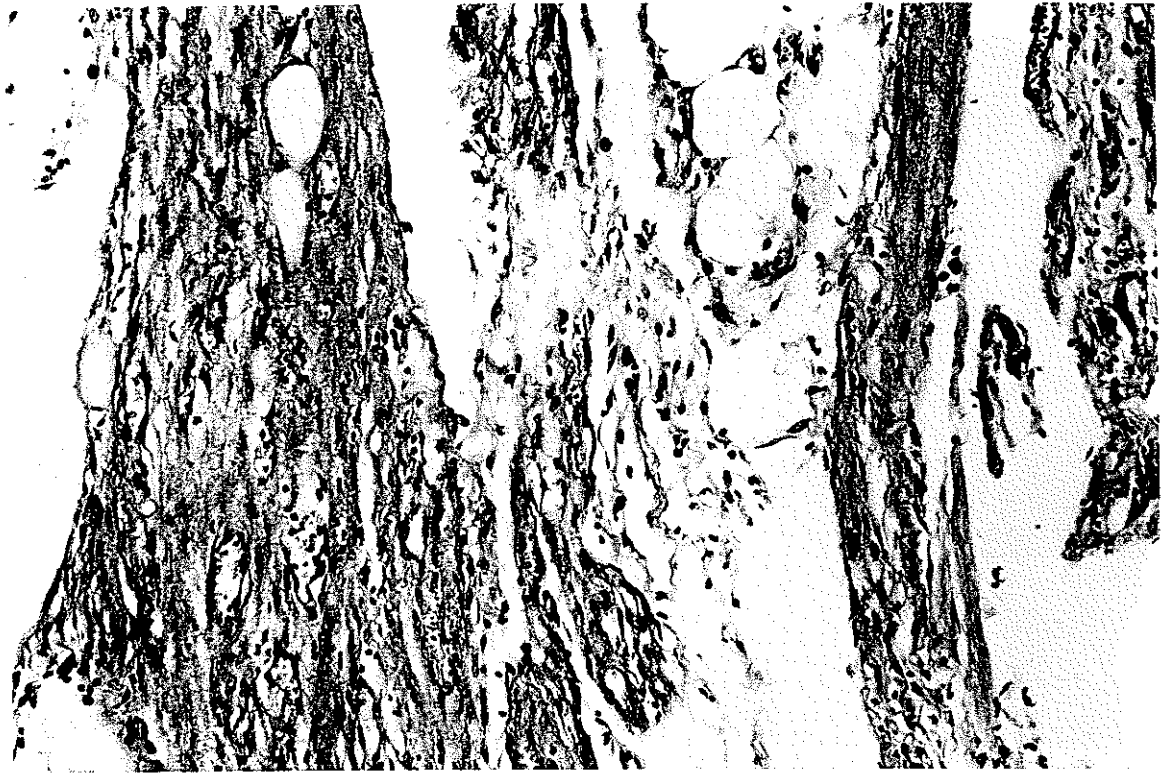
Resim 5. Kontrol grubu Eritrositlerle dolu proliferen damar kesitleri. Gevşek bağ dokusu bantları ve yeni hücreleri görülmektedir. Masson Trikrom X 20.



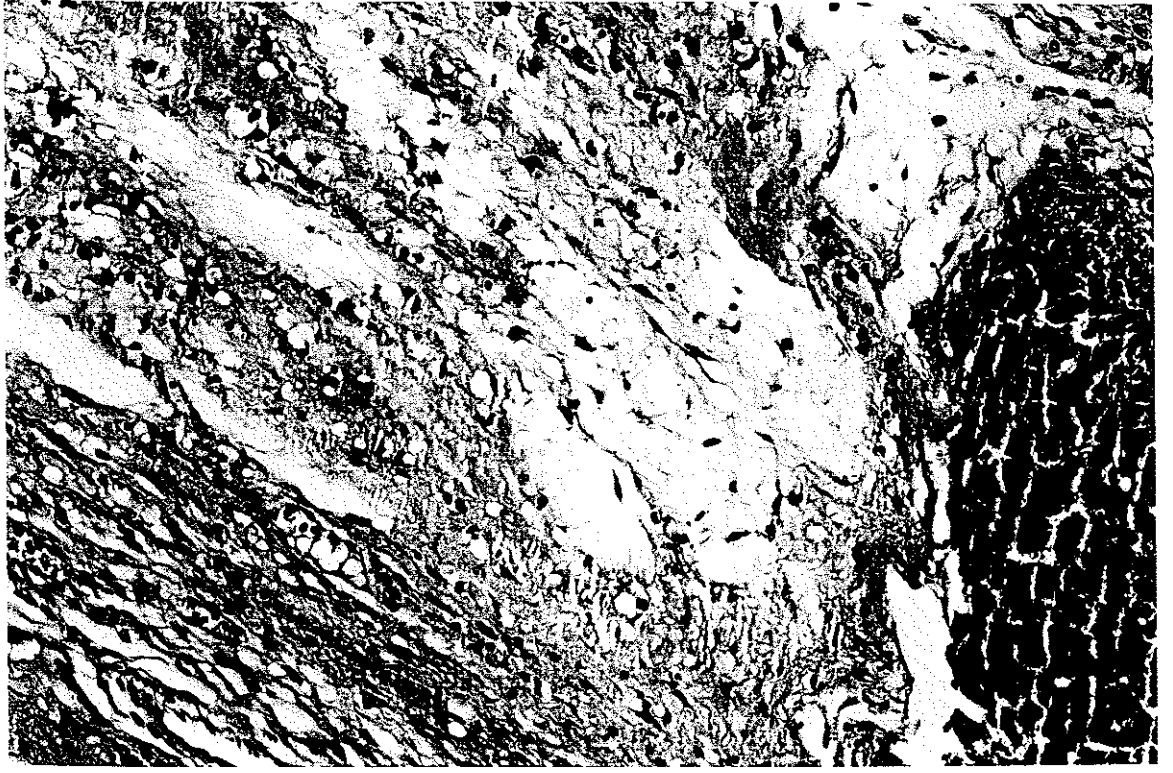
Resim 6. Kontrol grubu Omentumda mononükleer yeni hücreleri ve granülasyon dokusu görülmektedir. HE X 20.



Resim 7. Kontrol grubu. Kaba kollejen bantlar arasında yangı hücreleri ve proliferere damar kesitleri görülmektedir PAS X 20



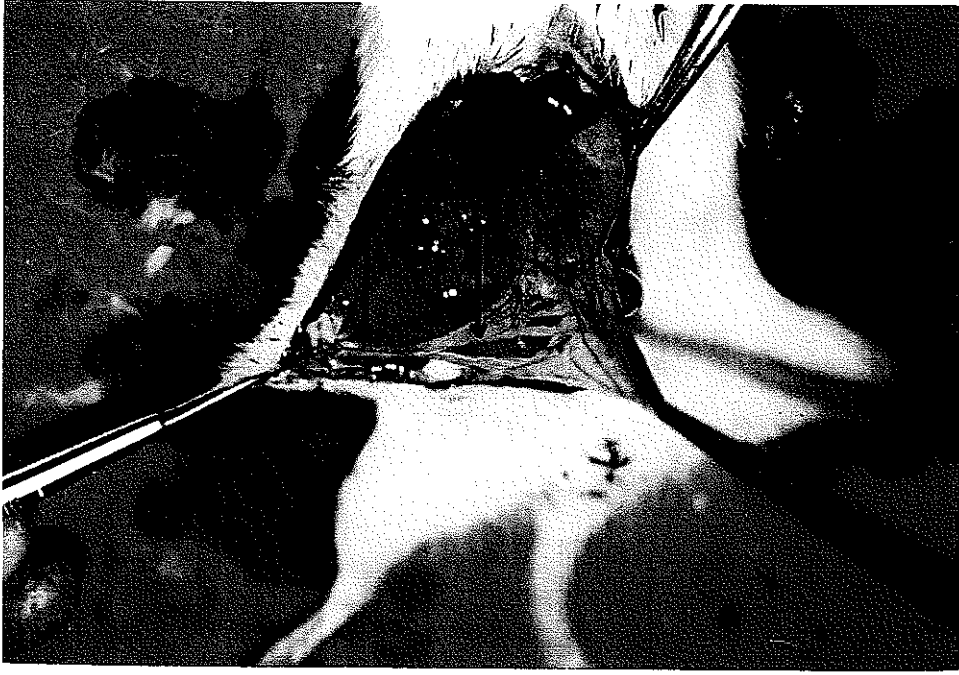
Resim 8. Kontrol grubu. Yağ dokusu için gevşek ve kaba kollejen bantlar, damar kesitleri, bağ dokusu hücreleri ve yangı hücreleri görülmektedir Masson Trikrom X 20



Resim 9. Kontrol grubu. Sağ tarafta karaciğer parçası, diğer alanlarda selüler gevşek bağ dokusu bantları ve kaba kollejen bantlardan oluşan adezyon alanı görülmektedir. Masson Trikrom X 20



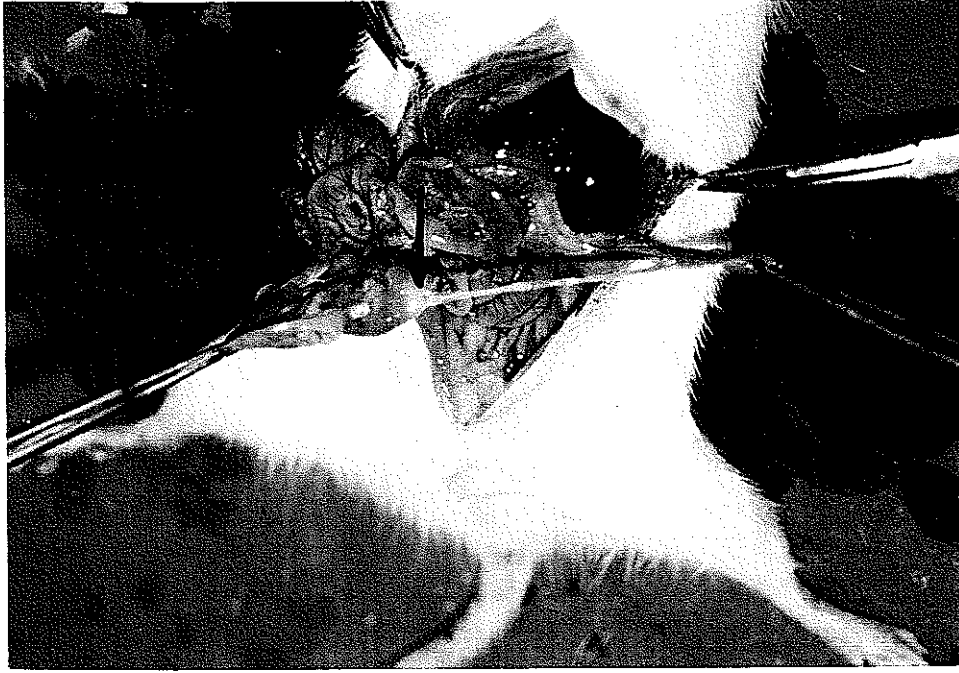
Resim 10. Kontrol grubu. Alt ve sağ tarafta pankreas periferik sinir kesiti, diğer alanlarda kanama endotel proliferasyonu gösteren damarlar yangı ve ince bağ dokusundan oluşan adezyon dokusu görülmektedir. Masson Trikrom X 20



Resim 11. Deney grubundan bir ratta operasyon sonrası gelişen karın duvarı ile omentum arasındaki grade II. adezyon görülmektedir (Okla işaretli).



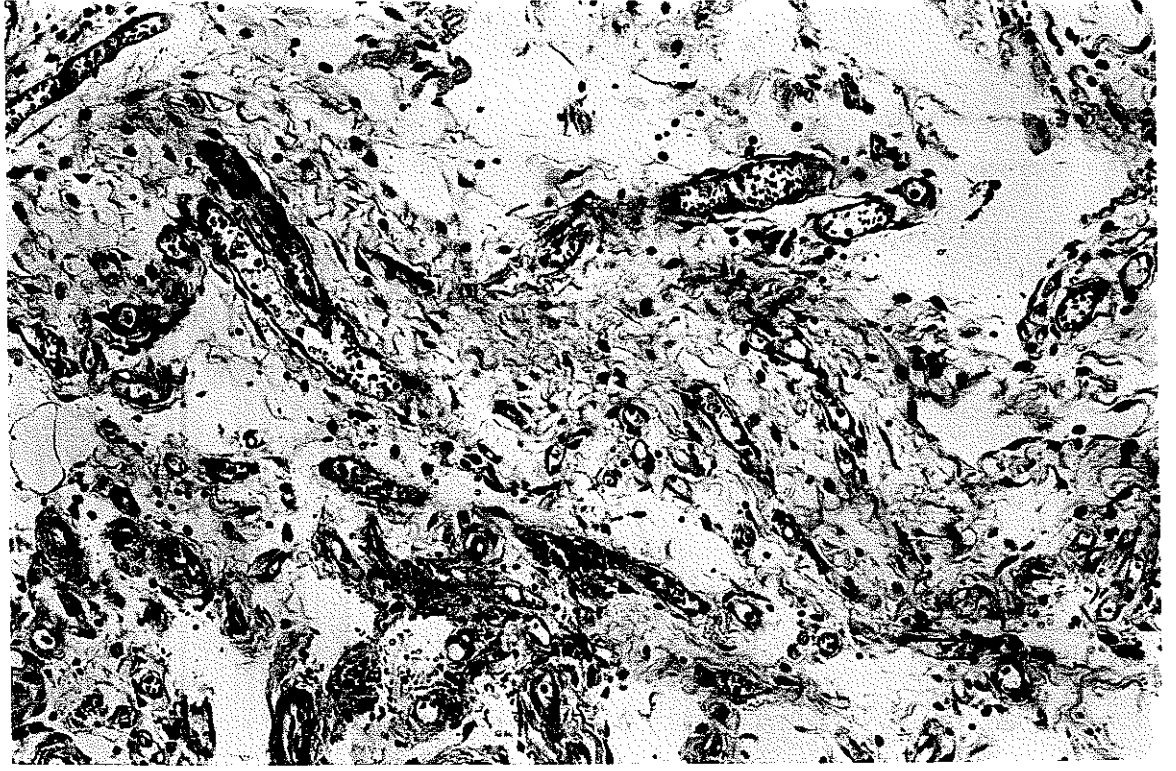
Resim 12. Deney grubundan bir ratta omentum ile ince barsak serozası arasında oluşan grade II. adezyon görülmektedir (Okla işaretli)



Resim 13. Deney grubundan bir ratta operasyon sonrası omentum ve ince barsak serozası arasında oluşmuş grade I adezyon görülmektedir (Okla işaretli)



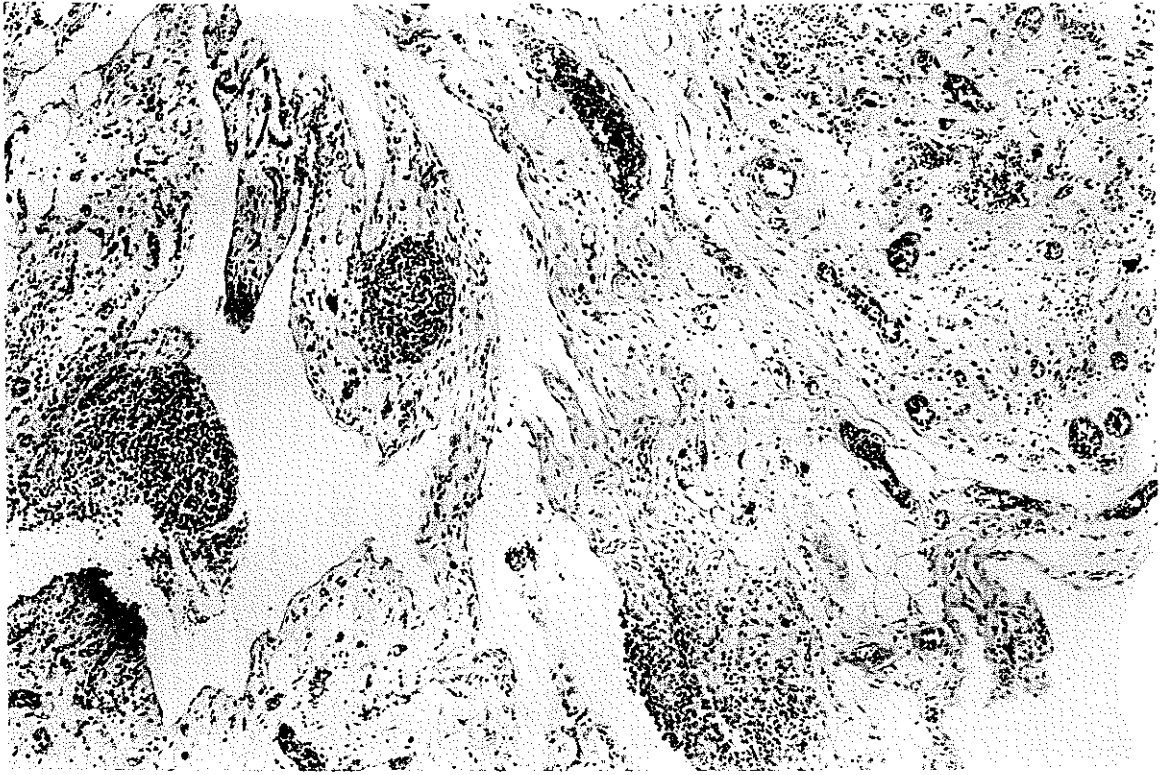
Resim 14. Deney grubundan bir ratta operasyon sonrası omentum ve ince barsak serozası arasında gelişmiş grade I adezyon görülmektedir (Okla işaretli).



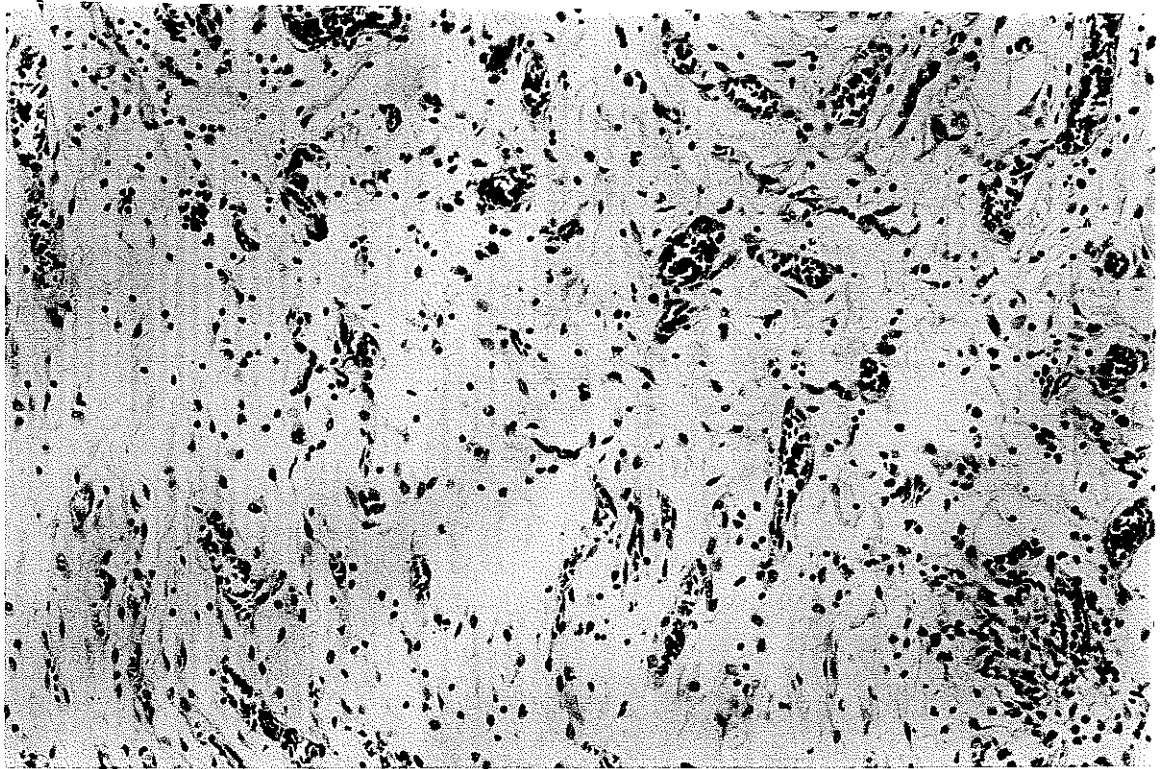
Resim 15. Deney grubu. Prolifere olgun damar kesitleri arasında fibrosit, fibroblastlar ve gevşek bağ dokusu görülmektedir Masson Trikrom X 20



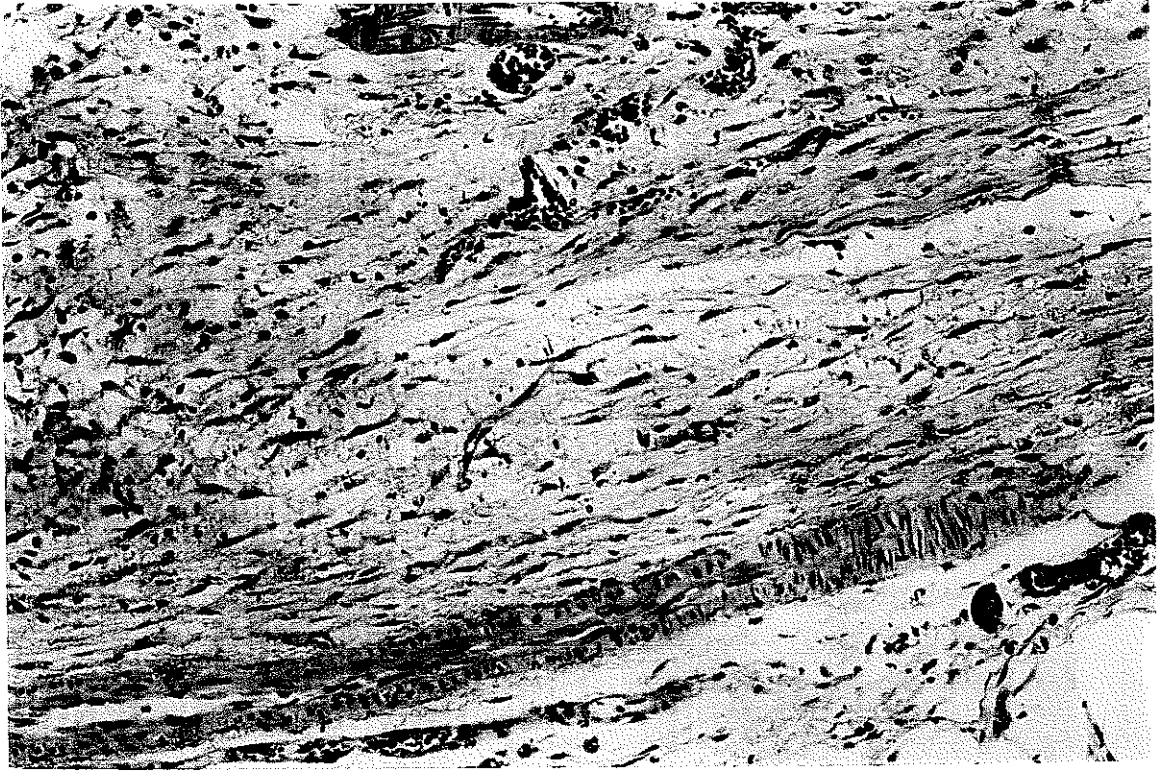
Resim 16. Deney grubu Barsak mukozası altında tüm duvarda yer alan kaba kollejen bantlar, proliferen damar kesitleri ve yoğun hücre görülmektedir Masson Trikrom X 10



Resim 17. Deney grubu. Omentumda proliferen damarlar reaktif fibrozis ve selulerite görülmektedir HE X 20.



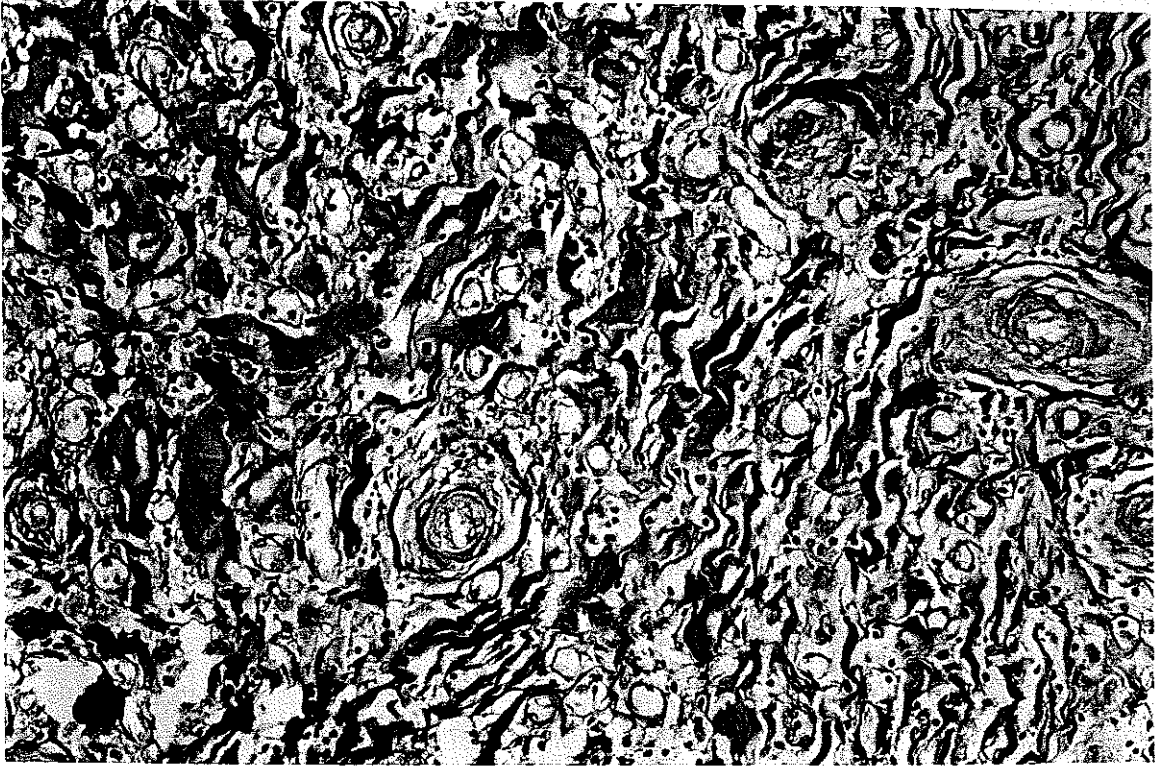
Resim 18. Deney grubu Gevsek bağ dokusu bantları arasında proliferen damarlar ve bağ dokusu hücreleri görülmektedir HE X 20.



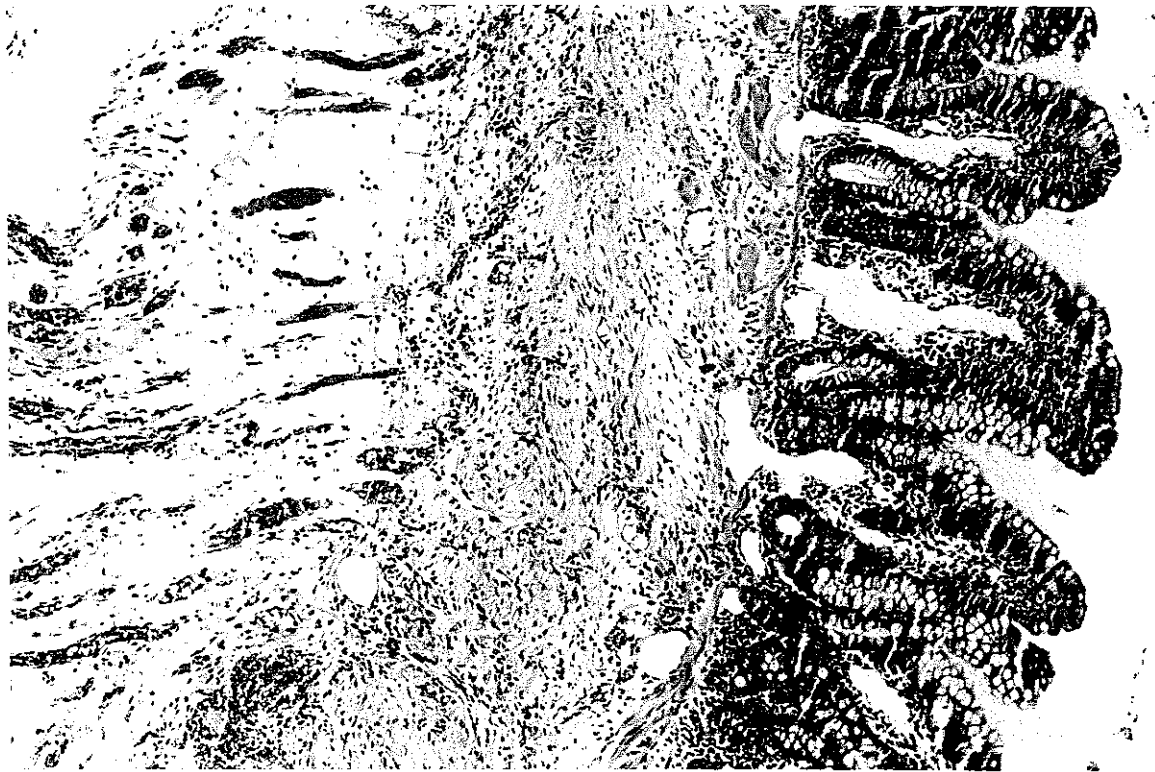
Resim 19. Deney grubu Gevşek bağ dokusu bantları arasında, dar sitoplazmalı iğ şeklinde fibrositler ve damarlar görülmektedir HE X 20.



Resim 20. Deney grubu Dallanmış olgun, proliferatif damar kesitleri, ince bağ dokusu bantları ve yoğun selulerite görülmektedir Masson Trikrom X 20



Resim 21. Deney grubu Kaba kollejen bantlar, yangı hücreleri ve yuvarlak şekilli damar kesitleri görülmektedir PAS X 20



Resim 22. Deney grubu. Barsak duvarında yangı, serozadan proliferen olgun damar kesitleri ve ince bağ dokusu lifleri arasında yangı hücreleri görülmektedir HE X 20

TARTIŞMA

Karın boşluğundaki organlar arasında oluşan adezyon denilen yapışıklıklar ; çoğu zaman bir travmaya bağlı olarak gelişmektedir. Çoğunlukla cerrahi bir travmadan sonra olmaktadır. Fakat herhangi bir travma olmadan da karın içinde yapışıklıklar olabilmektedir (8,44,46).

Önceleri karın duvarındaki defektlerden kaynaklanan fitikların inkansere ve strangüle olmasına bağlı intestinal obstrüksiyonlar ilk sıralarda yer almakta idi. Bu defektlerin tamir edilmeye başlanmasıyla birlikte intestinal obstrüksiyonların belli başlı nedeni abdominal adezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Sık karşılaşılmaması nedeniyle modern toplumları, özellikle batı ülkelerini yakından ilgilendiren bu problem henüz tam bir çözüme kavuşmuş değildir (26). Genelde intestinal obstrüksiyonun birçok nedeni olmasına rağmen, çağdaş dünyada bu deyim çoğu kez intraabdominal adezyonun eşanlamlısı gibi kabul görmektedir (8). Böylesine önemli bir konu, üzerinde yoğun araştırmalar yapılmasına rağmen henüz çözülebilmemiş değildir (21,26).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, 1988 yılında 281.982 hasta adezyonun neden olduğu komplikasyonlara bağlı olarak hastaneye yatırılmışlardır. Bu hastalardan çoğuna adezyolizis uygulanmış, 984.727 gün hastanede kalmışlar ve 1.180 Milyon \$ masrafları olmuştur (26). Elimizde kesin veriler olmamakla birlikte, ülkemize de benzer büyüklükte bir maliyet getirdiği düşünülebilir.

Tarihsel perspektif içinde bakıldığında, 1872'de Thomas Bryant ve 1883'de Battle adezyona bağlı, ilk fatal intestinal obstrüksiyonu tanımladılar (26). Bu olaydan sonra özellikle cerrahlar, infertiliteye neden olması dolayısı ile de jinekologlar bu sorunla daha yakından ilgilenerpek pek çok araştırmalar yaptılar (4,6,8,26,45,46) Bu çalışmaların bir özeti Tablo 10'da gösterilmektedir

Tablo 10. Adezyon önlemede kullanılan ajanlar ve yöntemler görülmektedir.

Basamak	Kullanılan yöntem ve ajanlar
Enflamasyon	Titiz cerrahi teknik, asepsi, antisepsi Steroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, kalsiyum kanal blokerleri.
Fibrin oluşumunun önlenmesi	Antikoagülanlar Doku plazminojen aktivatörleri
Fibrinin mekanik olarak ayrılması	Dekstran, interceed TC 7 Sodyumkarboksimetilselüloz
Fibrozisi önleyenler	Colchicine
Serbest radikal oluşumu	Serbest oksijen radikali gidericiler. Superoksiddismutaz, katalaz, allopurinol, vitamin E
Allerjik reaksiyonlar	Pudrasız eldiven kullanımı. Yüzey aktivasyonu ve viskozite azaltıcı ajanlar.

Treutner ve arkadaşları Almanya'da 1200 hastanede yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, hastanelerin yalnız %6'sında adezyon önlemede standart bir yöntem kullanıldığını, bunların dışında ise alışılmış bir uygulama olmadığını gösterdiler (45).

Gervin ve arkadaşları 1960'lı yıllarda seröz yüzeylerde normal dolaşımda bulunan fibronolitik aktivitenin dışında bir fibrinolitik ajan ortaya koydular. Bu ajanın seröz yüzeyi örten mezotelyal hücrelerden salgılanan plazmin aktivitesinde bir madde olduğu tespit edildi. Mezotelyal hasar olduğu zaman bu madde azalmakta ve buna paralel olarak yapışıklık ta artmaktadır. Fibrinolitik aktivite %50 azaldığı zaman ciddi yapışıklıklar oluşmaktadır (10) Bu gelişmeden sonra adezyon önlemede fibrinolitik ajanların popülaritesi arttı. Yine Gervin ve arkadaşları bu düşünceyle

dış kaynaklı fibrinolitik ajan olarak intraperitoneal ürokinaz vererek adezyon formasyonunu azaltmaya yönelik çalışmalar yaptılar. Ancak yüksek doz gereksinimi ve bu dozlarda yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle fazla başarılı olamadılar (10). Aynı düşünceyle Dunn ve arkadaşları intraperitoneal plazminojen aktivatörü vererek başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirdiler (7).

Uygulanan cerrahi tekniğin de yapışıklıklar üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Nitekim, Moreno ve arkadaşları abdominal insizyonlar ile adezyon arasındaki ilişkinin en az median insizyonlarda olduğunu gösterdiler (31). Cerrahi eldivenlerde kullanılan pudranın adezyon oluşturduğu 1930 ve 1940'lı yıllarda gösterilmeye başlandıktan sonra adezyonun patogenezi de aydınlatılmaya çalışıldı (8,20,25,26). Kamffer ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada cerrahi eldivenlerde bulunan pudranın önemli derecede adezyon nedeni olduğu gösterildi (20). Her ne kadar Şahin ve arkadaşları serozal hasar olmadan ciddi yapışıklık olmadığını iddia etseler de, bu konuyu tam açıklığa kavuşturan net veriler yoktur (26,43). Yine McEntee ve arkadaşları, pudralı, pudrasız ve izotonikle yıkanmış eldivenlerle yapılan girişimlerden sonraki yapışıklık oranlarını araştırdılar ve sonuçta pudralı eldivenlerde %78, pudrasız eldivenlerde %37, izotonikle yıkanmış eldivenin ise %33 oranında yapışıklığın oluştuğunu gösterdiler (28). Bizim yaptığımız çalışmada da operasyona başlamadan önce yapışıklığa en az neden olması dolayısıyla orta hat insizyonu tercih edildi ve pudrasız cerrahi eldiveni kullanmakla birlikte, bu oranı en aza indirmek amacıyla işlemde önce eldivenler izotonikle yıkanıp kurulandı.

Değişik araştırmacıların adezyon oluşturmada kullandığı serozal hasar modelini güvenilirliğinden dolayı, biz de deneyimizde kullanmayı tercih ettik (16,18,21,37,43). Yine aynı düşünceden yola çıkarak hem serozal yüzeyde, hem de parietal peritonda 1 cm²lik hasar oluşturmayı tercih ettik.

Baykal ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, absorbabl polyglycolic asitin nonabsorbabl polypropilenden daha fazla adezyona neden olduğunu tespit ettiler. Bunun nedeni olarak da absorbabl materyalin rezolusyon sürecinde daha fazla enflamasyon yaparak yabancı cisim reaksiyonu yaptığı şeklinde açıkladılar (1). Biz çalışmamızda kesi yerini ve

peritonu 4/o polypropylene ile devamlı dikiş tekniği kullanarak kapatmayı tercih ettik, böylece sütür materyaline bağlı reaksiyonları en aza indirmeyi amaçladık.

Granat ve Dargenio yaptıkları çalışmalarda colchicine'nin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediğini gösterdiler (4,14). Biz bu çalışmadan yararlanarak ve gözlemlerimize dayanarak, çalışmaya aldığımız hayvanların kesi yeri dikişlerini ameliyattan sonraki 7 gün değerlendirip almayı uygun bulduk ve herhangi bir sorunla karşılaşmadık.

Çiftçi ve arkadaşları, colchicine tedavisi alan ve almayan daha önce herhangi bir abdominal cerrahi müdahale geçirmemiş ailevi akdeniz ateşi olan 355 hastaya çeşitli nedenlerle laparotomi yapmışlar, bunlarda adezyon formasyonu yönünden istatistiksel fark olmadığını saptamışlardır (3). Fakat biz bu çalışmanın retrospektif olması ve çalışmanın ileriye dönük kontrollü olmaması nedeniyle böyle bir sonuçla karşılaşmış olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim Dargenio ve arkadaşları colchicine'ni adezyon önlemede dexametazonla karşılaştırmışlar ve colchicine'le yapılanlarda daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir (4). Yine Rojkind ve arkadaşları colchicine'nin bir kollejen sentez inhibitörü olduğunu göstererek, karaciğer sirozunda fibrozisi engellemek amacıyla kullanmışlar, 5 ve 10 yıllık takiplerinde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir(38) Yine bunu destekleyen bir çalışma da 1986 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada primer karaciğer sirozlu hastalara oral colchicine verilmiş ve 4 yıllık takiplerde fibrozis oluşumunu önlemesi yönünde %79 başarı saptamışlardır (27). Granat ve arkadaşları intraperitoneal verilen 50 µg/gün uygulanan colchicine'nin dexametazonla karşılaştırıldığında daha başarılı olduğunu saptamışlardır (14) Biz çalışmamızda deneyin sıhhatini olumsuz yönde etkileyebileceği varsayımıyla, colchicine'i intramüsküler (i.m) vermenin daha doğru olduğunu düşündük

Montz, Rajab ve Dunn yaptıkları çalışmalarda 24 saat sonra ve 2 gün sonra adezyon formasyonunu değerlendirmek amacıyla erken laparotomi yapmışlardır (7,30,35,36,37). Adezyon formasyonunu değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda erken değerlendirmenin, olayı ileriye yönelik ele alma bakımından pek doğru olmadığı düşüncesindeyiz. Burada patogenezi tam açıklanmamış, etkileri uzun bir zaman sonra ortaya çıkabilen ve semptom vermesi için fibröz bantların oluşması gerektiği söylenen adezyon formasyonunu değerlendirmede ilgili çalışmalar

dikkate alınarak 30 günlük süreyi esas aldık. Her ne kadar Shushan, Herslag ve Diamond'ın yaptıkları çalışmalarda sonuçlar 3 hafta sonra değerlendirmeye tabi tutulmuşlarsa da (5,18,40), Dargenio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sonuçları 4 hafta sonra değerlendirmeye aldıkları ve daha objektif kriterler oluşturdukları bildirilmiştir (4). McEntee ise değerlendirmelerini 8 ve 10 hafta sonra yaptı (28). Biz çalışma sonuçlarımızı uygunluk olması açısından Dargenio ve arkadaşlarının modeline benzeterek 30 gün laparotomi yapıp, adezyon formasyonunu değerlendirdik

Elde edilen sonuçlar;

- 1- Yalancı operasyon grubunda adezyon gözlenmedi.
- 2- Ratların operasyon öncesi ve operasyon sonrası ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- 3- Deney grubunu oluşturan ratların hiçbirinde Colchicine'e bağlı, yara iyileşmesinde gecikme ve gastrointestinal semptomlar gibi yan etkiler gözlenmedi.
- 4- Otuzuncu gün laparotomi yapılan kontrol grubu ile deney grubu ratların intraabdominal adezyonları arasında hem makroskopik, hem de mikroskopik klasifikasyonlarında istatistiksel yönden göre fark bulundu.

Bu sonuçlar bize şunu göstermektedir; colchicine adezyon formasyonunda engelleyici bir ajandır. Bu çalışmada colchicine'nin mitotik aktiviteyi ve fibroblastik uyarılmayı yavaşlatarak kollejen yapımını inhibe ettiği, böylece obstrüksiyon yapan fibrotik yapışıklıkların oluşum mekanizmasını engellediği gösterildi. Fakat daha önce de bahsettiğimiz gibi, colchicine mitotik aktiviteyi engellediği için makrofajların da aktivitesini azaltmakta, makrofaj migrasyonunu engellemekte, böylece enflamasyonu da engellemektedir. Bizim yaptığımız bu çalışmada makrofajların fagositik aktiviteleri değerlendirilmedi. Bu bakımdan colchicine'nin adezyon formasyonundaki tüm etkilerini araştırmak için enflamasyon sürecinin de değerlendirmeye alınarak, bu yönde ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

ÖZET

Colchicine'nin serozal ve peritoneal hasar sonrası oluşan adezyonları önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada toplam 30 rat kullanıldı.

Birinci grupta (yalancı operasyon grubu) 6 rat kullanıldı, bu grupta yalnız laparotomi yapıldı ve 30 gün süreyle im. 0.2 cc/gün SF verildi. İkinci grupta 8 rat kullanıldı, bu gruptaki ratlara laparotomiyi takiben ince barsak serozası ve parietal peritonda hasar oluşturuldu. Bu gruba da 30 gün süreyle im 0.2 cc/gün SF verildi. Üçüncü gruba ise; birinci ve ikinci gruplara ilave olarak 30 gün süreyle im olarak 0.2 cc SF içinde 50 µg/kg/gün colchicine verildi.

Adezyonları gözlemek ve skorlamak amacıyla 30. gün laparotomi yapıldı. Adezyonlar Zühlke'nin literatürde tariflediği klasifikasyon modifiye edilerek skorlandı. Gruplar arasında adezyon oluşumunda hem makroskopik hem de mikroskopik yönden istatistiksel fark bulundu.

Çalışma sonucunda ; serozal ve peritoneal hasar nedeniyle oluşturulan adezyonların önlenmesinde, Colchicine'nin etkili olduğu düşünüldü. Colchicine'nin adezyon önlemedeki bu etkinliğinin farklı basamaklarda da araştırılması gerektiği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Baykal A, Onat D, Rosa K, Renda N, Sayek İ.: Effects of Polyglycolic Acid and Polypropylene Meshes on Postoperative Adhesion Formation in Mice.
World Journal of Surgery 1997. 21(6): 579-582.
2. Chegini N, Simms J, Williams S.: Identification of Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor- α and Epidermal Growth Factor in Surgical Induced Pelvic Adhesions in the Rat and Intraperitoneal Adhesions in the Human.
American Journal of Obstetric and Gynecology 1994. 171(2): 321-328
3. Çiftçi OF, Tanyel C, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A.: Adhesive Small Bowel Obstruction Caused by Familial Mediterranean Fever: The Incidence and Outcome
Journal of Pediatric Surgery 1995. 30(4): 577-579.
4. Dargenio R, Cimino C, Ragusa G, Garcea N, Stella C.: Pharmacological Prevention of Postoperative Adhesions Experimentally Induced in the Rat
Acta European of Fertility 1986. 17(4): 267-272.
5. Diamond MP, Linsky BC, Piner E.: Synergistic Effects of Interceed (TC7) and Heparin in Reducing Adhesion Formation in the Rabbit Uterine Horn Model.
Fertility and Sterility 1991. 55(2): 389-394.
6. Di Zerega GS.: Contemporary Adhesion Prevention
Fertility and Sterility 1994. 61(2): 219-235.
7. Dunn RC, Mohler M : Effect of Varying Days of Tissue Plasminogen Activatory Therapy on the Prevention of Postsurgical Adhesion in a Rabbit Model.
Journal of Surgical Research 1993. 54(3): 242-245.
8. Fabri PJ, Rosemurgy A.: Reoperation for Small Intestinal Obstruction.
The Surgical Clinics of North America 1991. 71(1): 131-147.
9. Fraizer Jessen MR, Mott FJ, Witte PL, Kovacs EJ.: Estrogen Suppression of Connective Tissue Deposition in a Murine Model of Peritoneal Adhesion Formation.
Journal of Immunology 1996. 156(8): 3036-3042

10. Gervin AS, Charles LP Silver D.: Serosal Hipofibrinolysis A Cause of Postoperative Adhesions.
The American Journal of Surgery 1973 125: 80-88.
11. Gist RS, Lu PY, Raj HG, Campbell C, Elkins TE.: Use of Sodium Hetastarch (Hespan) Solution for Reduction f Postoperative Adhesion Formation in Rabbits.
Journal of Investigative Surgery 1996. 9(5): 369-373.
12. Golan A, Bernstein T, Wexler S, Neuman M, Bukovsky I, David MP : The Effect of Prostaglandins and Aspirin -an Inhibitor of Prostaglandin Synthesis- on Adhesion Formation in Rat
Human Reproduction 1991. 6(2): 251-254.
13. Goodman and Gilman's.: The Pharmacological Basis of Therapeutics Seventh Edition.
MacMillan Publishing Company, New York 1985: 647-649.
14. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber KE, Schenker JG.: Reduction of Peritoneal Adhesion Formation by Colchicine: A Comparative Study in the Rat.
Fertility and Sterility 1983. 40(3): 369-372.
15. Hamedah O, Chilukuri S, Hursein S, Chaudry IH.:Prevention of Peritoneal Adhesions by Administration of Sodiumcarboxymethylcellulose and Oral Vitamin E.
Surgery 1993. 114(5): 907-910.
16. Harey AF, Doty E.: The Formation of Coalescing Peritoneal Adhesions Require Injury to Both Contacting Peritoneal Surface.
Fertility and Sterility 1994. 61(4): 767-75.
17. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT.: Analysis of the Kinetics of Peritoneal Adhesion Formation in the Rat and Evaluation of Potential Antiadhesive Agents.
Surgery 1995. 117(6): 663-669
18. Herslag A, Otterness IG, Bliven M, Diamond MP, Polan ML : The Effect of Interleukin-1 on Adhesion Formation in the Rat
American Journal of Obstetric and Gynecology 1991. 165(3): 771-774.
19. Kaidi AA, Nazzal M, Gurdumelidze T, Ali MA, Dawe EJ, Jilva YL : Preoperative Administrations of Antibodies Againts Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Interleukin-1 (IL-1) and Their Impact on Peritoneal Adhesion Formation.
The American Journal of Surgery 1995. 61(7): 569-572.

20. Kamffer WJ, Jooste EV, Nel JI, deWet JI : Surgical Glove Powder and Intraperitoneal Adhesion Formation, An Appeal for the Use of Powder Free Surgical Gloves.
South African Medical Journal 1992. 81(3): 158-159.
21. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MR.: Prevention of Peritoneal Adhesions in Rats with Verapamil, Hydrocortisone Sodium Succinate, and Phosphatidylcholine.
European Journal of Surgery 1992. 158(1): 33-35
22. Kaya E, Yilmazlar T, Gürpınar E, Emiroğlu H, Ediz B.: Sıçanlarda İntraabdominal Yapışıklıkların Önlenmesinde Tenoksikam'ın Etkinliği.
Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi 1996. 6(2): 51-55.
23. Kelly RW, Robert DK.: Experience with the Carbondioxyde Laser in Gynecologic Microsurgery.
American Journal of Obstetric and Gynecology 1983. 146(3): 585-588.
24. Kovacs EJ, Van-Stedum S, Neumann JE.: Selective Induction of PDGP Gene Expression in Peritoneal Macrophages by Interleukin-2.
Immunobiology 1994. 190(3): 263-274.
25. Luijendijk RW, de lange DCD, Wauters CC.: Foreign Material in Postoperative Adhesions.
Annals of Surgery 1996. 223(3): 242-248.
26. Mark BJ, Michael LB : Adhesions After Extensive Gynecologic Surgery : Clinical Significance Etiology, and Prevention.
American Journal of Obstetric and Gynecology 1994. 170(5): 1396-1403.
27. Marshall M, Kaplan MD, David W, Alling D, Hyman JZ.: Effect of Colchicine on Primer Bilier Cirrhosis.
The New England Journal of Medicine 1986. 315(4): 1448-1454.
28. McEntee GD, Stuart RC, Byrne PJ, Leen E, Hennessy TP : Experimental Study of Starch Induced Intraperitoneal Adhesions.
British Journal of Surgery 1990. 77: 1113-1114.
29. Moll HD, Wolf DF, Schumacher J, Wright JC.: Evaluation of Sodiumcarboxymethylcellulose for Prevention of Adhesions After Uterine Travma in Ewes.
American Journal of Veterinary Research 1992. 53(8): 1454-1456.

30. Montz FJ, Holschneider CH, Bozuk M, Gottlieb WH, Martinez M.: Interleukin 10; Ability to Minimize Postoperative Intraperitoneal Adhesion Formation in a Murine Model. *Fertility and Sterility* 1994. 61(6): 1136-1140.
31. Moreno A, Aguaya JL, Zambudio G, Ramirez P.: Influence of Abdominal Incision on the Formation of Postoperative Peritoneal Adhesions: An Experimental Study in Rats. *European Journal of Surgery* 1996. 162(3): 181-185.
32. O'Leary DP, Coakley JB.: The Influence of Suturing and Sepsis on the Development of Postoperative Peritoneal Adhesions. *Royal College of Surgeons of England* 1992. 74(2): 134-137.
33. Parra OM, Joad WA, Ferri S, Peduto L, Ferraz Neto JB.: Prevention of Peritoneal Adhesion Formation with a Combination of Carboxymethylcellulose and Papain: Experimental Study. *Gastroenterology* 1991. 28(2): 63-68.
34. Portz M, Elkins TE.: Oxygen Free Radicals and Pelvic Adhesion Formation: I. Blocking Oxygen Free Radical Toxicity to Prevent Adesion Formation in an Endometriosis Model. *International Journal of Fertility* 1991. 36(1): 39-42.
35. Rajab A, Ahren B, Rozga J, Bengmark S.: Phosphatidylcholine Prevents Postoperative Peritoneal Adhesions: An Experimental Study in the Rat. *Journal of Surgical Research* 1991. 50(3): 212-215
36. Rajab AA, Dawidson I, sentementes J, Sikep P, Harris R.: Enhancement of Peritoneal Macrophages Reduce Postoperative Peritoneal Adhesion Formation. *Journal of Surgical Research* 1995. 58(3): 307-312
37. Rajab AA, Snoj M, Larsson K, Bengmark S.: Exogenous Phospholipid Reduces Postoperative Peritoneal Adhesions in Rats. *European Journal of Surgery* 1995. 161(5): 341-344.
38. Rojkind M, Kershenobich D.: Effect of Colchicine on Collagen, Albumin and Transferrin Synthesis by Cirrhotic Liver Slices. *Biochemica et Biophysica* 1975. 378: 415-423.
39. Saba AD, Kaidi AA, Godziachvili V, Dombi GW, Dawe EJ.: Effects of Interleukin-6 and Its Neutralizing Antibodies on Peritoneal Adhesion Formation and Wound Healing. *American Journal of Surgery* 1996. 62(7): 569-572.

40. Shusman A, Mor Yosef S, Augar A, Lauther N: Hyaluronic Acid for Preventing Experimental Postoperative Intraabdominal Adhesions
Journal of Reproductive Medicine 1994. 39(5): 398-402.
41. Snoj M, Rajab AA, Ahren B, Larsson K, Bengmark S: Phospholipase Resistant Phosphatidylcholine Reduce Intraabdominal Adhesions Induced by Bacterial Peritonitis
Research in Experimental Medicine 1993. 193(2): 117-122
42. Sullivan OD, O'Riordain M, O'Connell RP, Brady MP: Peritoneal Adhesion Formation After Lysis: Inhibition by Polyethyleneglycol 4000.
British Journal of Surgery 1991. 78(4): 427-429.
43. Şahin Y, Sağlam A.: Synergistic Effects of Carboxymethylcellulose and Low Molecular Weight Heparin in Reducing Adhesion Formation on the Rat Uterine Horn Model.
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Supplements 1994. 73: 70-73
44. Tanhiprat C, Chittmitrapap S, Prasopsunti K.: A Review of 321 Cases in a Thai Hospital Bangkok, Thailand Adhesive Small Bowel Obstruction.
The American Journal of Surgery 1987. 154: 283-287.
45. Treutner KH, Bertram P, Loser S, Winkeltan G.: Prevention and Therapy of Intraabdominal Adhesion. A study of 1200 Clinics in Germany.
Chirurgie 1995. 66(4): 398-403.
46. Weibel WA, Majno G.: Peritoneal Adhesions and Their Relation to Abdominal Surgery : A Postmortem Study.
The American Journal of Surgery 1973. 126: 343-353.
47. Wurster SH, Ronet V, Mayberry A, Williams T: Intraabdominal Sodium Carboxymethylcellulose Administration Prevents Reformation of Peritoneal Adhesions Following Surgical Lysis
Journal of Surgical Research 1995. 59(1): 97-102

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ