

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Adil KARTAL
ANABİLİM DALI BAŞKANI

PERİTONEAL ADEZYONLARDAN KORUNMADA
GLİSERİNİN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmed PAMUKÇU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Celalettin VATANSEV

KONYA 2007

I. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 PERİTON.....	4
2.1.1 Anatomi.....	4
2.1.2 Fizyoloji.....	5
2.2 ADEZYON.....	5
2.2.1 Postoperatif gelişen adezyonlar.....	5
2.2.2 Postoperatif adezyonlardan korunma.....	7
2.2.3 Komplikasyonlar.....	11
2.2.4 Gliserin.....	11
3. MATERYAL VE METOD.....	13
3.1 Denekler.....	13
3.2 Cerrahi işlemler.....	13
3.3 Evreleme.....	15
3.4 İstatistiksel değerlendirme	15
4. BULGULAR.....	18
4.1 KARIN İÇİ ADEZYONLARIN	
DEĞERLENDİRMESİ.....	18
4.1.1 Kontrol grubunun adezyon değerlendirmesi.....	18
4.1.2 İzotonik grubunun adezyon değerlendirmesi.....	20
4.1.3 Gliserin grubunun adezyon değerlendirmesi.....	21
4.2 MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRME.....	25
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	32
7. ÖZET.....	33
8. KAYNAKLAR.....	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adezyon oluşumu, intraperitoneal organların periton örtüsüne olan cerrahi travma sonrası oluşması kaçınılmaz bir sonuçtur. Postoperatif dönemde oluşan intraabdominal adezyonlar sebep oldukları yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahide ileusların, jinekolojik ve obstetrik kliniklerinde infertilitenin en önemli nedenleri arasındadır (1). Herhangi bir nedenle abdominal operasyon geçirmiş bireylerin yaklaşık %55-94 'ünde adezyon oluşmaktadır. Postoperatif adezyonlar cerrahi girişimden 3-5 gün sonra oluşmaktadır.

Postoperatif cerrahi adezyonların oluşumunda, peritoneal yüzeylerde oluşan hasarlar sonucu inflamatuvar reaksiyon başlar. Bunu vasküler permeabilitede artış takip eder. Daha sonra fibrinden, inflamatuvar hücrelerden, sitokinlerden ve büyüme faktörlerinden zengin eksuda salınımı gerçekleşir. Eğer fibrinolizis mekanizması çok etkin değilse proteinden zengin olan bu eksuda kalır ve etraftaki en yakın yüzeylerle bağlantı kurmaya başlar. Fibroblastlar hasarlı bölgeye göç ederek çoğalır. Kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks salgıılır. Sonuçta iki komşu yapı arasında bir bağ dokusu oluşur. Eğer ortamda hipoksi de varsa anjiogenez tetiklenip vaskülarize adezyon oluşur. İlk yedi günde adezyon en üst düzeye ulaşır (2).

Klinik ve deneysel çalışmalarda intraperitoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli yöntemler, sistemik ve lokal etkili ajanların kullanımı bildirilmektedir (3,4). Bu çalışmayı adezyon oluşumunu önlemede farklı bir bakışla; karın içinde asit ortamda daha az adezyon gelişebildiğini düşünerek planladık ve artifisyel asit ortamı oluşturmak için izotonik ve gliserini kullandık. Çalışmada periton hasarına bağlı oluşan postoperatif adezyonların önlenmesinde hem asit ortamın hem de gliserinin molekül olarak etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 PERİTON

2.1.1 Anatomi

Periton insanda en büyük seröz membrandır. Karın duvarı iç yüzeyini ve karın içi organları saran zardır. Karın duvarı iç yüzeyini örten zara pariyetal periton, karın içi organları örten zara ise visseral periton denir. Pariyetal ve visseral peritonlar birbirinin kesintisiz devamıdır. Pariyetal peritonun innervasyonu somatik afferent sinirler tarafından yapılır. Dolayısı ile ağrıyı lokalize eder. İki periton yaprağı arasında periton boşluğu bulunur. İçerisinde de seröz bir sıvı yer alır.

Karın ön duvarından karaciğere (KC) doğru uzanan periton yaprağına falsiform ligamen denir. Falsiform ligamenin alt ucunda ligamentum teres hepatis uzanır. KC sağ lobunu ve safra kesesini dıştan saran periton üstte alt koroner ligamanı, iki koroner ligament birleşerek sağ trianguler ligamenti yapar. Porta hepatis kenarına gelen periton yaprakları buradan midenin küçük kurvaturüne ve duodenumun birinci parçasına uzanırlar ve bu uzanımına omentum minus denir. Omentum minusun KC ile mide ve abdominal özefagus arasındaki kısmına hepatogastrik ligament denir. İçerisinde sağ gastrik arter ve ven bulunur. Omentum minusun Kc ile duodenum arasında uzanan bölümüne hepatoduodenal ligament denir. İçerisinde vena porta, ana hepatik arter ve koledok yer alır.

Midenin ön ve arka yüzünü örten periton, karın ön duvarının arkasında pubise kadar iner ve sonra yukarı yükselerek transvers mezokolon ile devam eder. Bu periton katlantısına omentum majus denir.

Transvers kolonu sardıktan sonra karın arka duvarından aşağıya uzanarak rektumun üst ön kısmını örter ve buradan erkekte mesaneye uzanarak rektovesikal

çıkmaı oluşturur. Kadınlarda rektouterin ıkmaı (Douglass), ndeki mesaneye uzanarak vezikouterin çıkmaı oluşturur. Mesaneyi rten periton karın ön duvarına atlayarak yukarı uzanır.

Sindirim sistemine ait organlar önce periton içinde gelişirler daha sonra bir kısmı yaptıkları dönme hareketlerinden dolayı karın arka duvarına yapışırlar. Arka duvardaki periton kaybolarak yerine baē dokusu alır. Böylece sadece n yüzde periton kalır.

2.1.2 Fizyoloji

Periton bořluēu sıvı dinamiēine sahiptir. Periton bořluēunda visseral ve pariyetal peritondan sızan sıvı bulunur. Sıvının absorpsiyonu da yine periton tarafından olur. Periton bořluēu diēer vücut boşluklarından daha fazla sıvı ile dolma eēilimindedir. Bunun iki nedeni vardır :

1. Kc sinzoidlerinde basınç normalin 5-10 mmHg üstüne çıkar çıkmaı, fazla miktarda protein içeren sıvı KC yüzeyinden karın bořluēuna süzülür.

2. Visseral peritondaki kapiller basınç vücudun diēer bölgelerinden daha yüksektir. Nedeni; KC'deki portal kan akımına gsterdiēi dirençten kaynaklanır.

Periton bořluēunda özellikle diafragmanın alt yüzeyinde çok sayıda geniş lenfatik kanallar bulunur. Diafragmanın her hareketinde periton bořluēundaki sıvılar duktus torasikusa akar. (2,3)

2.2 ADEZYON

2.2.1 Postoperatif gelişen adezyonlar: İntestinal obstrüksiyonların en önemli nedenleridir (4,5). Raf (6); 1477 adeziv ince barsak obstrüksiyonunu incelemiş; %86 vakanın direkt olarak önceki karın operasyonlarıyla, özellikle de

apendektomi, kolon cerrahisi ve jinekolojik operasyonlarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Abdominoperineal rezeksiyon ve proktokolektomilerden sonra ince barsak obstrüksiyonu %3-7 ile %8-26 oranında izlenmiştir(7). Bu sonuçlar postoperatif adezyon oluşumu ile ileusların direkt ilişkili olduğunu göstermektedir (5-7).

Ellis ve Raf; Batı toplumlarında adezyonları ince barsak obstrüksiyonlarının %40-64'ünü oluşturduğunu bildirilmektedir(6,8).

Stewardson, geçirilmiş operasyona bağlı ince barsak obstrüksiyonun oranını %66 olarak belirtmiştir. İnce barsak obstrüksiyonuna bağlı mortalite oranını ise %3-8 olarak tesbit etmiştir (9).

Ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun patogenezi araştırıldığında; önceleri adezyonun travmatize olan, mezotelyal örtülerini kaybeden yüzeylerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapışıklık oluşumunun fibroproliferatif inflamatuvar yanıtın oluşturduğu dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Adezyonlar damarsal bir greft gibi davranırlar (10,11).

Yapışıklık oluşumundaki ilk basamak lokal ödem, hiperemi, etkilenen alandan histamin, kinin ve vazoaktif maddelerin salınımıyla karakterize inflamatuvar yanıttır. Etkilenen bu serozal yüzeyler arasına daha sonra fibrin depolanır; başta polimorfonükler lökositler olmak üzere diğer inflamatuvar hücreleri de içine alan fibrin bir ağı oluşur. Oluşan fibrin ağı serozal yüzeyler arasında birleşmeyi sağlar. Birkaç gün içinde fibroblastlar ortamda belirir. Bu inflamatuvar yanıtın fibröz yapışıklığa dönüşümünü belirleyen en önemli faktör, lokal fibrinolizis hızıdır. Eğer fibrinolizis yeterince hızlı değilse fibroblastlardan salınan kollejen ile adezyonlar oluşur. Bu aşamada kapiller gelişim izlenir (2,12,13).

Adezyon oluşumunda en önemli faktörlerden biri de iskemi varlığıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda iskemi olmadığı durumlarda yapışıklık gelişmediği veya düşük oranda geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca bütünlük bozulmamış mezotelyal tabakada iskemi oluşunca adezyonların geliştiği kanıtlanmıştır. Lokal fibrinolitik aktivitenin iskemik olmayan bölgelerde artmış iskemik bölgelerde ise azalmış olduğu saptanmıştır. Bu iskemik dokuların fibrinolitik aktiviteyi inhibe eden bazı ajanlar salgıladığı gösterilmiştir (14,15).

Yapışıklık oluşumunda diğer önemli bir faktör granülatöz yabancı cisim reaksiyonudur. Bu tür yabancı cisim reaksiyonuna sebep olan maddeler arasında talk, nişasta, tampon, pamuk, barsak dışına çıkan intestinal içerik ve dikiş materyalleri sayılabilir. Postoperatif hastalarda; abdominal ağrı, kusma, distansiyon, düşük dereceli ateş ve mekanik barsak obstrüksiyon bulguları ciddi inflamatuvar adezyonları akla getirmelidir (16,17).

2.2.2 Postoperatif Adezyonlardan Korunma

Ameliyat sonrası yapışıklık patogenezinin anlaşılması önleyici tedbirler alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Bu amaçla yapılan çalışmalar dört grupta incelenir.

1. Fibrin depolanmasının önlenmesi: Fibrin ağının oluşumunun engellenmesi amacıyla heparin, dekstran, dikumarol, sodyum sitrat gibi antikuagulanlar kullanılmış adezyon oluşumunda çeşitli derecede başarılar elde edilmiştir. Ancak bu ajanlar kanamayı arttırdığı için kullanımı kısıtlıdır (2,18,19).

2. Fibrin depolarının uzaklaştırılması: Fibrinolizi arttırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar ve mekanik yöntemler denenmiştir. Serum fizyolojikle lavaj uygulaması ve tripsin, pepsin gibi proteinazların etkin olmadığı görülmüştür.

Hyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz ve streptodornaz ile yapılan çalışmaların ilk sonuçları birbiri ile çelişkili olsa da deneysel çalışmalar devam etmektedir (2,15,20).

3. Visseral yüzeylerin mekanik olarak ayrılması: Çalışmalarda serozal yüzeylerin fiziksel temasını engellemek amacıyla gümüş folya, ipek, silikon, omentum, zeytin yağı, sıvı parafin ve amniyotik sıvı gibi adezyon antagonistlerinin kullanımı bildirilmektedir. Motiliteyi arttırmak için kullanılan prostigmin, enema ve katartiklerin etkileri şüphelidir. (2,8,21).

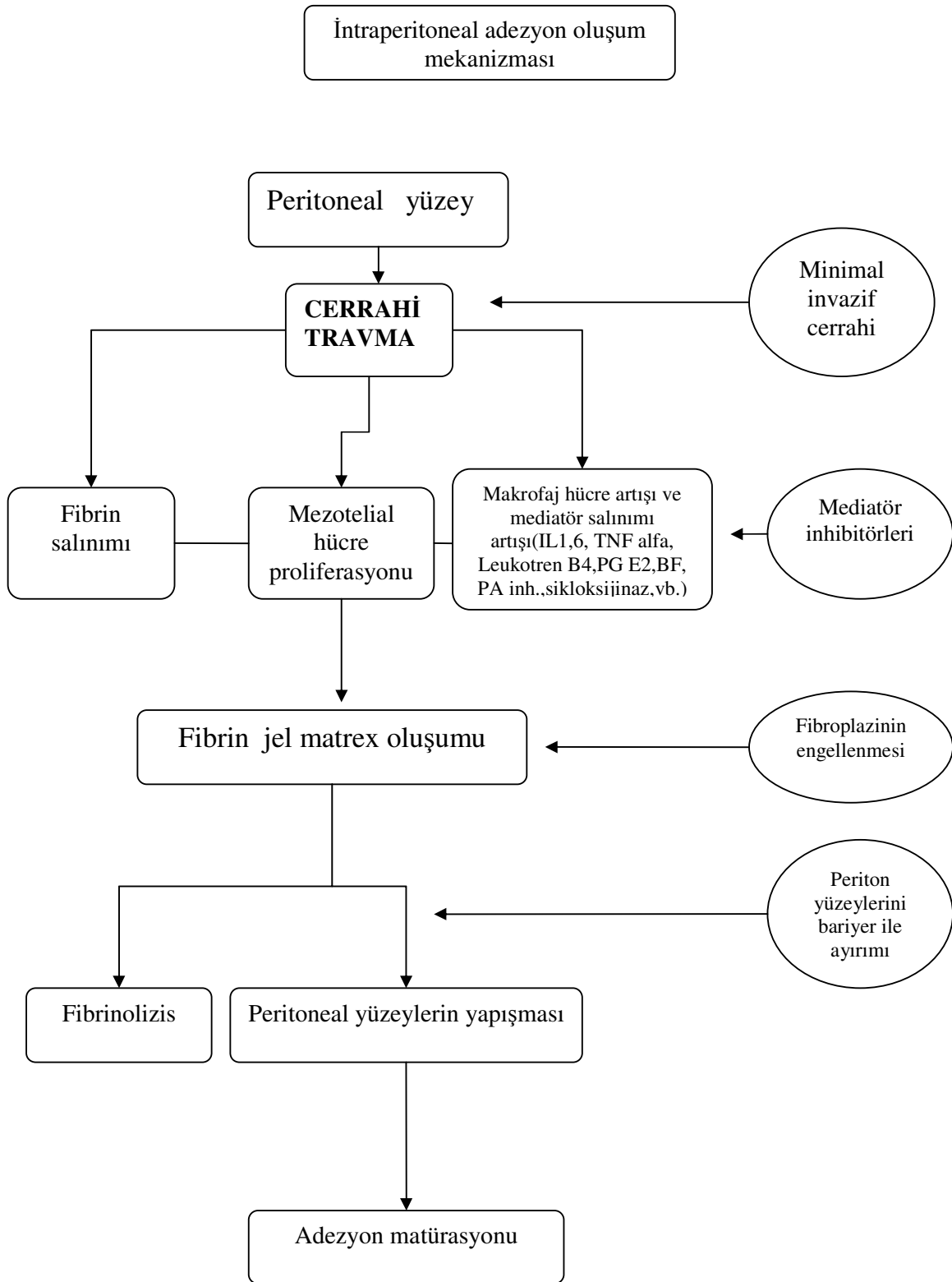
4. Fibroplazinin engellenmesi: Fibroproliferatif inflamatuvar yanıtı engellemek amacıyla; steroid, antienflamatuvar ajanlar, sitotoksik ajanlar ve antihistaminiklerin kullanımı deneme aşamasındadır. Antihistaminiklerin deneme aşamasında olup diğer ajanların yan etkileri fazla olduğu için kullanımı önerilmemektedir (12), (Tablo 1).

Antihistaminikler mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ederek bölgesel damarsal cevabı engeller. İnflamatuvar reaksiyona cevapta eozinofiller baskınsa adezyon oluşumunun minimal olduğu saptanmıştır (1,13).

Steroidlerin hücre membran stabilizesini arttırdıkları, antienflamatuvar etkiyle vasküler permeabiliteyi düzenledikleri, fosfolipaz A₂'yi ve oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek polimorfonüveli lökosit hücrelerinin iskemik alana göçünü engellediği görülmüştür (21,22).

İntraabdominal adezyonların önlenmesi için ideal etkinlikte bir yöntem ve farmakolojik ajan henüz yoktur. Bu nedenle adezyon sayısı ve ciddiyetini azaltmada cerrahi yöntemlerin titizlikle uygulanması gerekmektedir. Eldivenlerdeki pudranın uzaklaştırılması, batin içinde iyotlu solüsyonların ve gereksiz sütür materyallerinin kullanılmaması, tampon, pamuk, keten parçası veya kesilmiş kumaş parçaları, doku

artıkları gibi yabancı cisimlerden kaçınılması granülamatöz reaksiyonu minimale indirerek adezyonu azaltır. Doku iskemisi en aza indirilmeli ve iskemik alanın omentum ile sarılması adezyonu azaltır. Peritoneal defektler açık bırakılmalıdır (2,21,23).



Tablo 1: Adezyon oluşum mekanizması ve tedavi modelleri (12)

2.2.3 Komplikasyonlar

Adezyonların en önemli komplikasyonu mekanik barsak obstrüksiyona sebep olmasıdır. İleus nedeniyle hastaların mükerrer cerrahi girişim alması ve hastaneye yatması gerekir. Bu da iş gücü ve ekonomik kayba neden olmaktadır (24).

Yeni cerrahi girişimi zorlaştırarak operasyon süresini uzatır, istenmeyen kanamalara ve intestinal organ yaralanmasına (ince barsak açılması gibi) neden olmaktadır (25). Postoperatif peritoneal adezyonlar infertiliteye neden olmaktadır İntraabdominal adezyonlar nedeniyle kronik pelvik ağrılar oluşmaktadır (24,26).

2.2.4 GLİSERİN:

Gliserin yağların esterlerinde bulunan polialkoller grubundan olan trihidrik alkoldür.1846 yılında tıpta kullanıma girmiştir. Saf, renksiz ve şurup kıvamında tatlı bir likittir. Su ve alkol ile karışır, 290 derecede kaynar. %2.6'lık bir solüsyonu serum ile izo - ozmotiktir. İyiye kapatılmış şişelerde muhafaza edilmelidir. Yüksek 'Hygroscopic' özelliğinden dolayı havadan suyu emer (27, 28). Oral olarak gliserin ince barsaklardan emilir , karbon dioxid ve glikojene metabolize olur veya vücutta yağların üretiminde kullanılır. Gliserin tıpta antimikrobiyal ajan, yumuşatıcı, tatlandırıcı, kıvam arttırıcı olarak kullanılmıştır. Parenteral ve oral çözücü olarak kullanılmaktadır. Film kaplamalarda, yumuşak jelatin kapsül ve jelatin süppozituvarlarda yaygın kullanılan bir medikal ajandır. Ağır egzersiz gerektiren spor dallarında hidrasyon ve performans sağlayıcı olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (29-31).

Kranial basıncı azaltmak için terapötik olarak gliserin yüksek dozlarda (70-80g, 30-60dk) kullanılmaktadır(33). Göz ameliyatlarından önce ve sonra oral olarak 1 -1.5g /kg intraokular basıncı ve vitröz hacmini azaltmak için, topikal olarak kornea ödemi için kullanılmaktadır (31). Konstipasyonda rektal yolla laksatif olarak kullanılır (32), kulak damlası olarak büşon yumuşatmak için kullanılmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, etik kurul izni ve onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı.

3.1 Denekler

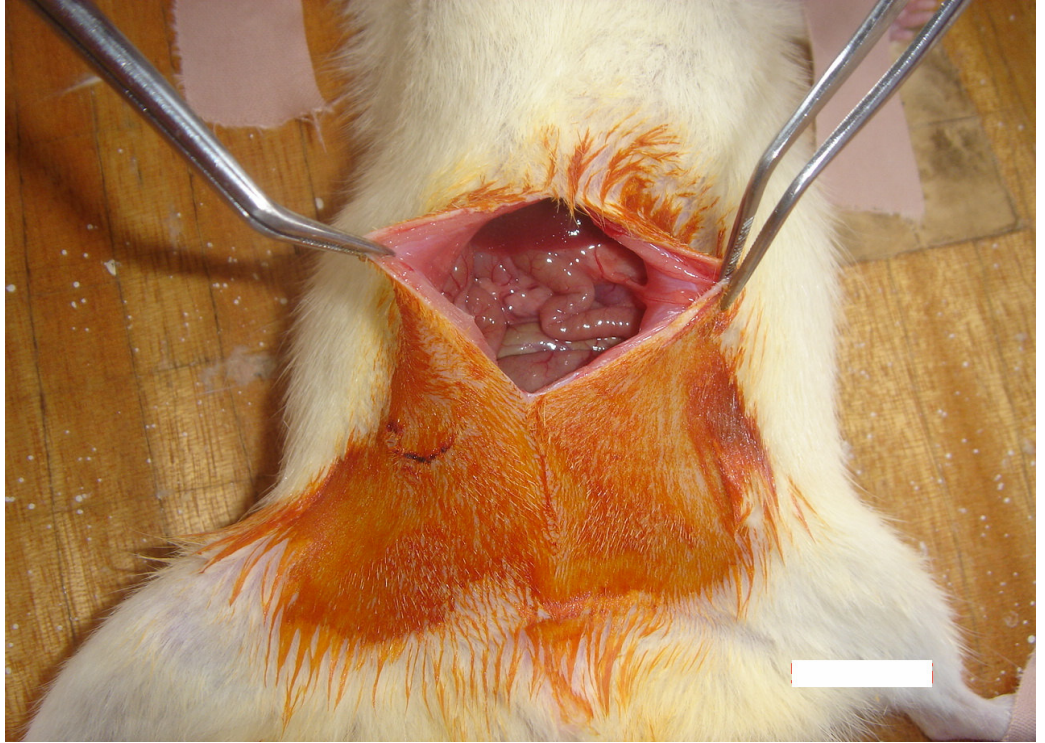
Çalışmada ağırlığı 300-350 g, yaşları 10-11 hafta olan Wistar Albino türü 36 adet erkek rat kullanıldı. Denekler her biri 12 rattan oluşan 3 gruba ayrıldı.

1. Grup: kontrol grubu
2. Grup: izotonik grubu
3. Grup: gliserin (gliserin + izotonik) grubu

3.2 Cerrahi işlemler

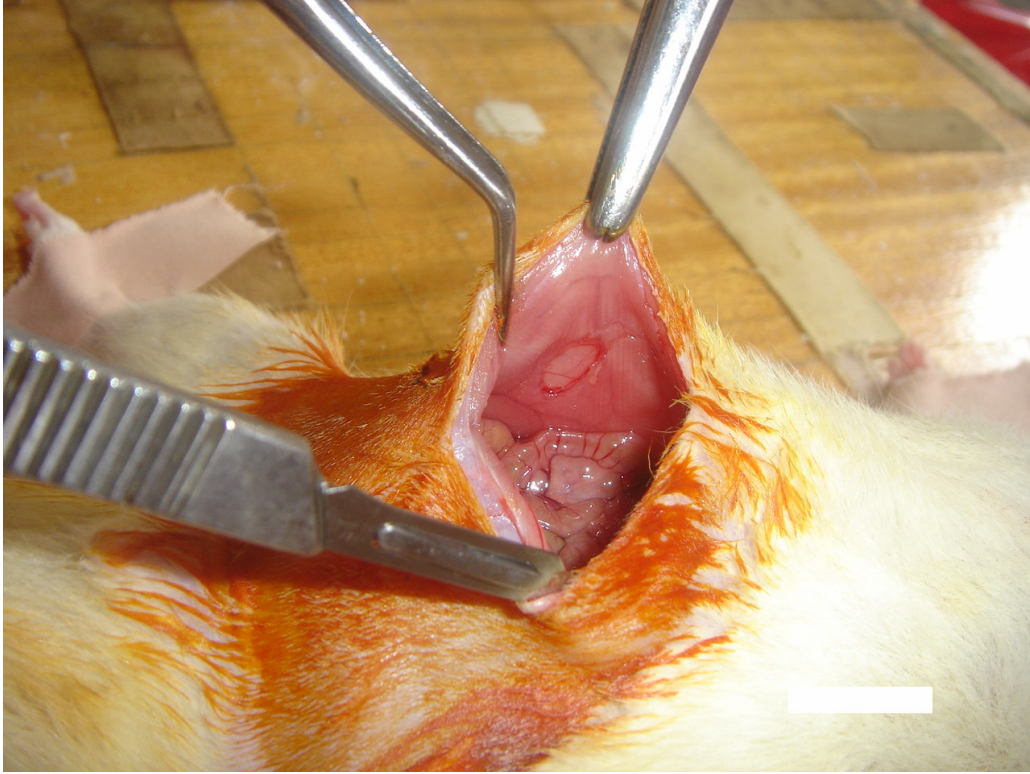
Denekler cerrahi öncesi 50 mg / kg intramüsküler olarak verilen Ketamin HCl ile anestezize edildiler. Ratların karın bölgesindeki tüyler traş edildi. Karın cildi betadin solüsyonu ile dezenfekte edilerek cerrahi işlemler steril koşullarda yapıldı.

Tüm gruplardaki ratlara yaklaşık 5cm uzunluğunda karın orta hattına kesi yapılarak batına girildi (Resim1).



Resim 1: Ratlarda orta hat kesisiyle laparotomi örneği.

Batın içinde sol pariyetal peritona 1cm uzunluğunda 4 adet longitudinal kesi yapıldı . Ayrıca sağdan 1cm²'lik pariyetal periton tabakası çıkarıldı (Resim2).



Resim 2: Pariyetal peritondan parça çıkarılması.

Oluşturulan peritoneal travma sonrasında kontrol grubuna herhangi bir madde verilmedi. İkinci grubun deneklerinin karın içine 3 ml %09'luk NaCl solüsyonu periton boşluğuna verildi. Üçüncü gruptaki deneklerin karın içine 0.5 ml gliserin 3ml %09'luk NaCl ile karıştırılıp periton boşluğuna verildi. Cilt, karın duvarı ve periton 3/0 poliglaktin suturelerle aralıksız devamlı olarak kapatıldı.

İkinci ve üçüncü grup deneklere postoperatif üçüncü, altıncı ve dokuzuncu günlerde operasyon gününde verilen ölçüde aynı maddeler tekrar ponksiyon yapılarak intraperitoneal olarak verildi.

Çalışma sonrası ratlar kafeslere alındı ve 22 °C sıcaklık ve havalandırması olan odada tutuldular. 10 gün süreyle ratlar standart rat diyeti ile beslendiler.

Postoperatif 10. günde 50mg/kg ketamin HCl ile anestezi uygulandı.

Eski kesi hattının alt ucundan transvers kesi ile batına girildi, kesi U şeklinde yukarı doğru; önceki suture hattı ortada kalacak şekilde uzatıldı. Granat, Kapsa ve

arkadaşlarının tarif ettiği gradeleme sistemi kullanılarak batın içi yapışıklıklarının makroskopik derecelemesi yapıldı (35).

Mikroskopik değerlendirme amacıyla ratların ince barsak duvarı ile pariyetal peritonda oluşturulan defekt yerinden kas dokusu alındı. Işık mikroskopisi altında incelenme yapıldı. Karın duvarından alınan örneklerde bağ dokusu artışı, musküler atrofi, iltihabi hücre artışı, fibroblast proliferasyonu, kollojen yoğunluğu, eozinofili, nekroz ve damar proliferasyonu incelendi (Resim 8,9). Mikroskopik değerlendirmede, bulgular 0 ile 3 arası puanlandı ve aritmetik ortalamaları alındı

3.3 Evreleme (35)

Grade 0: Yapışıklık yok (Resim 3).

Grade I: İnce filamentöz yapıda kolayca ayrılabilen adezyon (Resim 4).

Grade II: Sınırlı bir alanda ince adezyonlar (Resim 5).

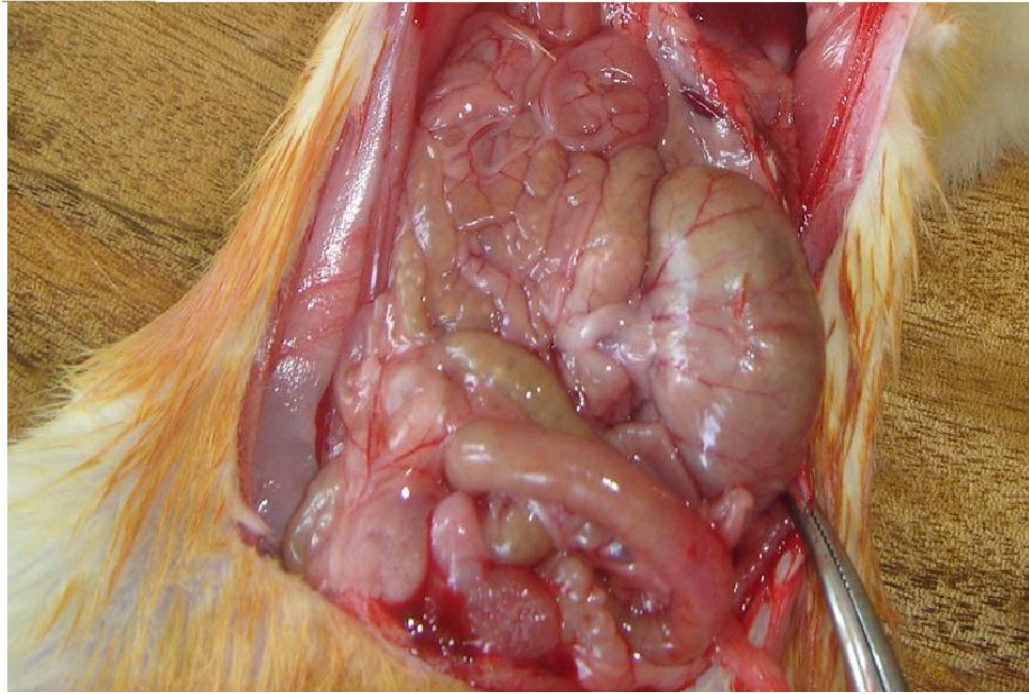
Grade III: Geniş bir alanda ince adezyonlar (Resim 6).

Grade IV: Geniş bir alanda ince adezyonlara ek olarak visseral organın karın duvarına yapışması (Resim 7).

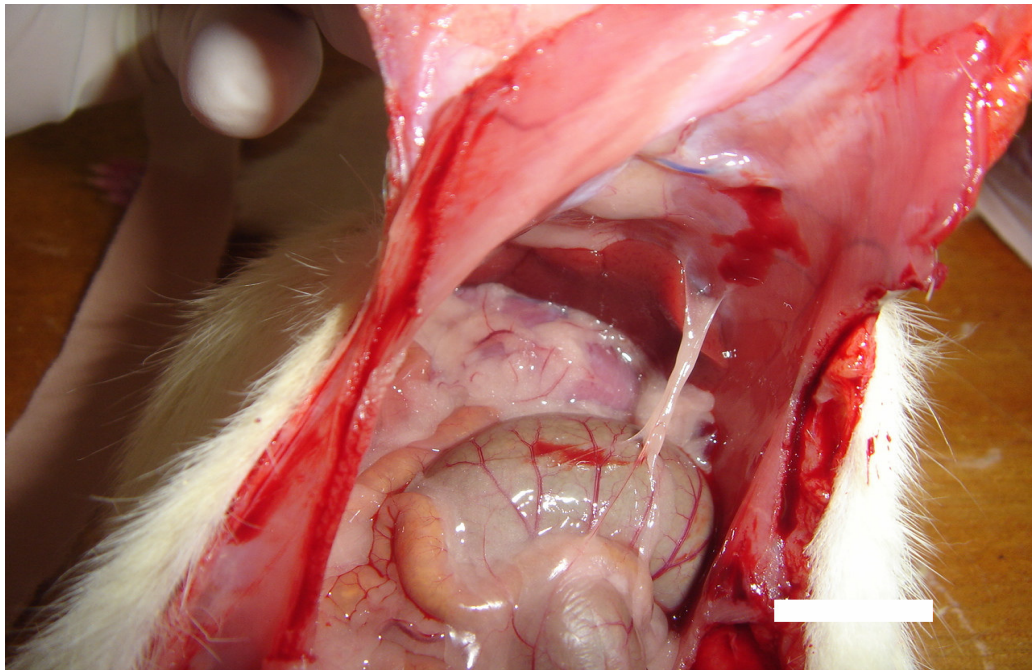
Batın duvarından ve ince barsak duvarından doku örnekleri alınarak ışık mikroskopisinde adezyon derecesi incelendi.

3.4.İstatistiksel değerlendirme:

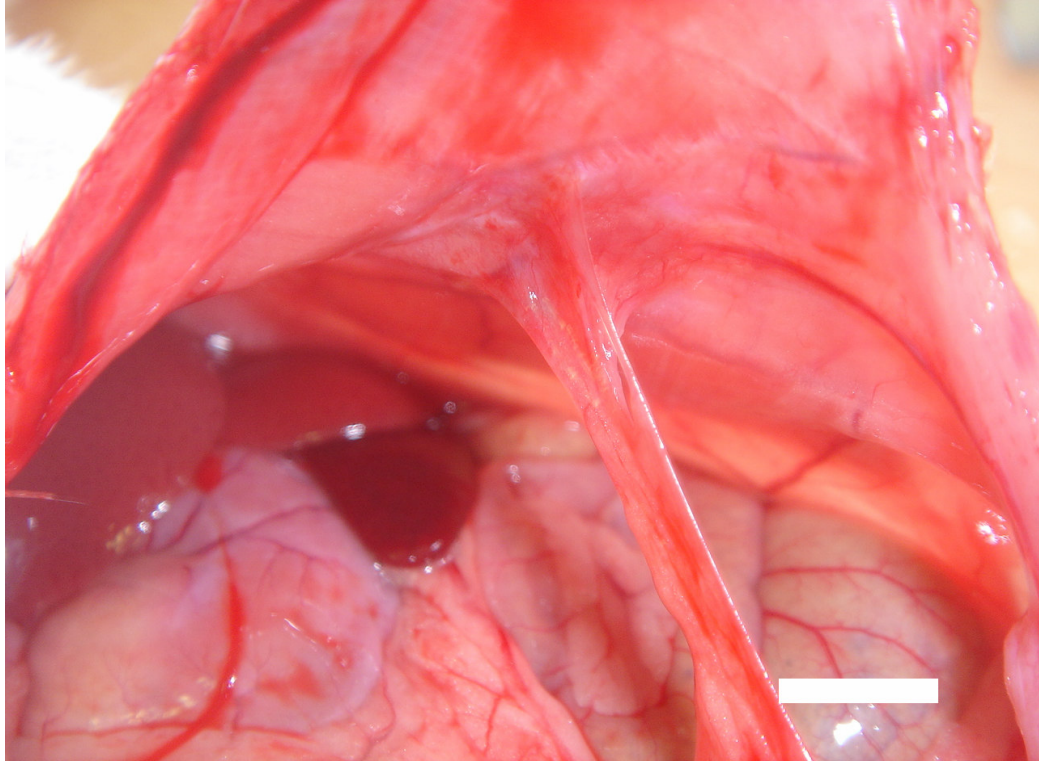
Ölçülen tüm parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Sonuçlar istatistiki anlamlılık açısından nonparametrik testlerden Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U Testi, SPSS 10.0 for Windows bilgisayar programı yardımı ile analiz edildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.



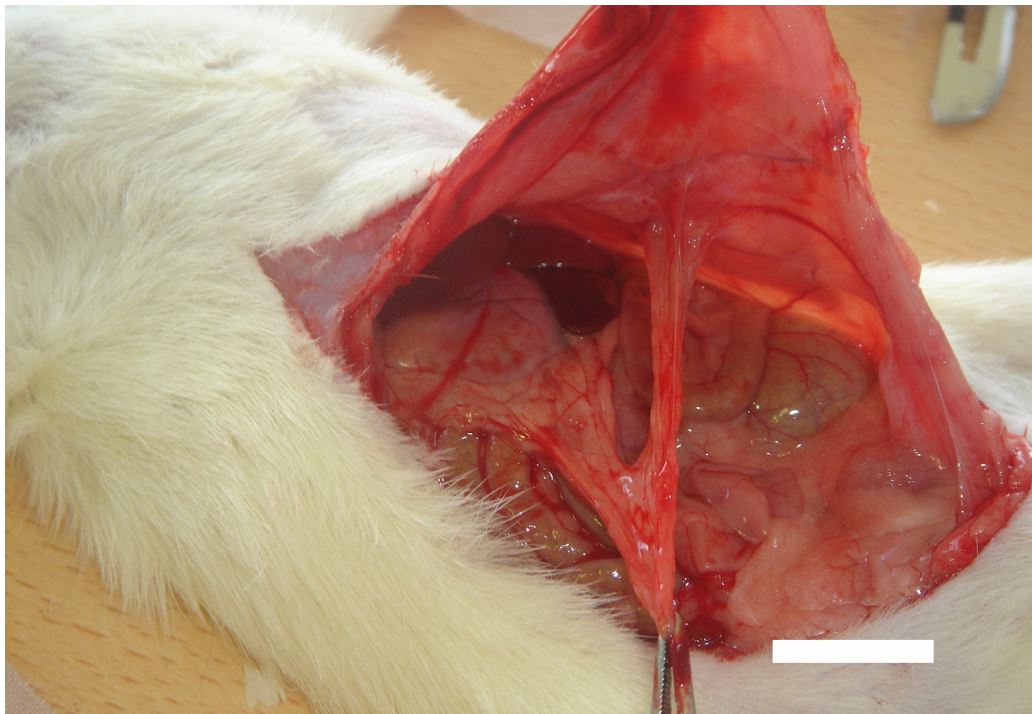
Resim 3: Grade 0 intraabdominal adezyon



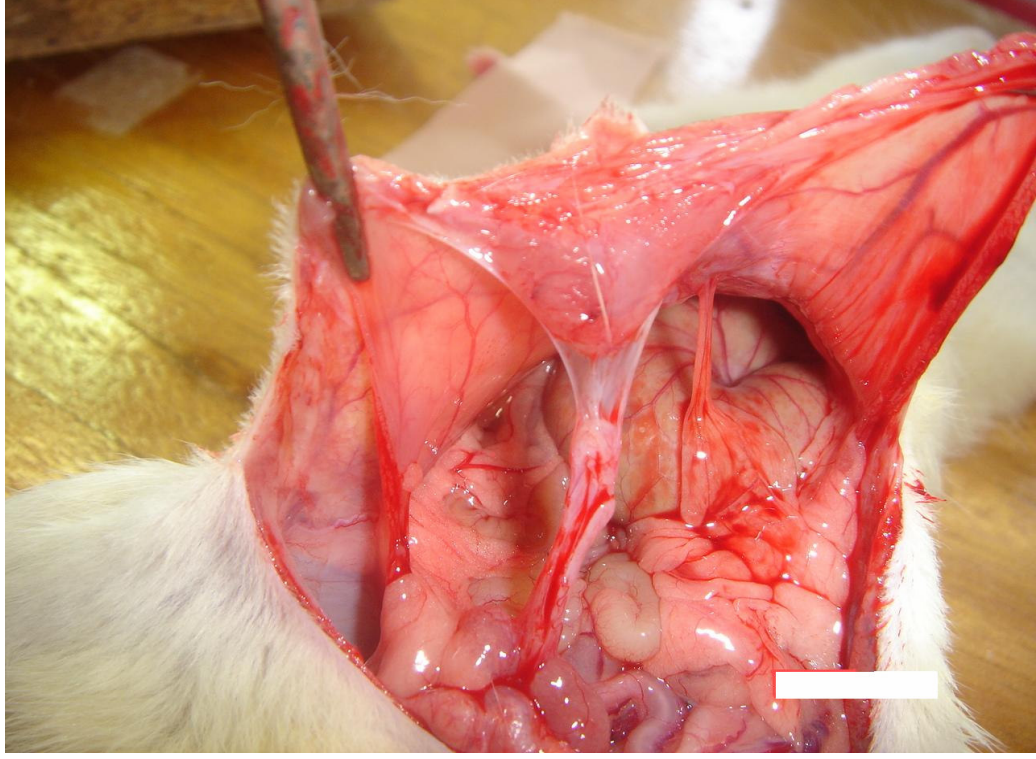
Resim 4: Grade I intraabdominal adezyon



Resim 5: Grade 2 intraabdominal adezyon



Resim 6: Grade 3 intraabdominal adezyon



Resim 7: Grade 4 intraabdominal adezyon

4. BULGULAR

4.1.KARIN İÇİ ADEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1 Kontrol grubunun adezyon değerlendirmesi

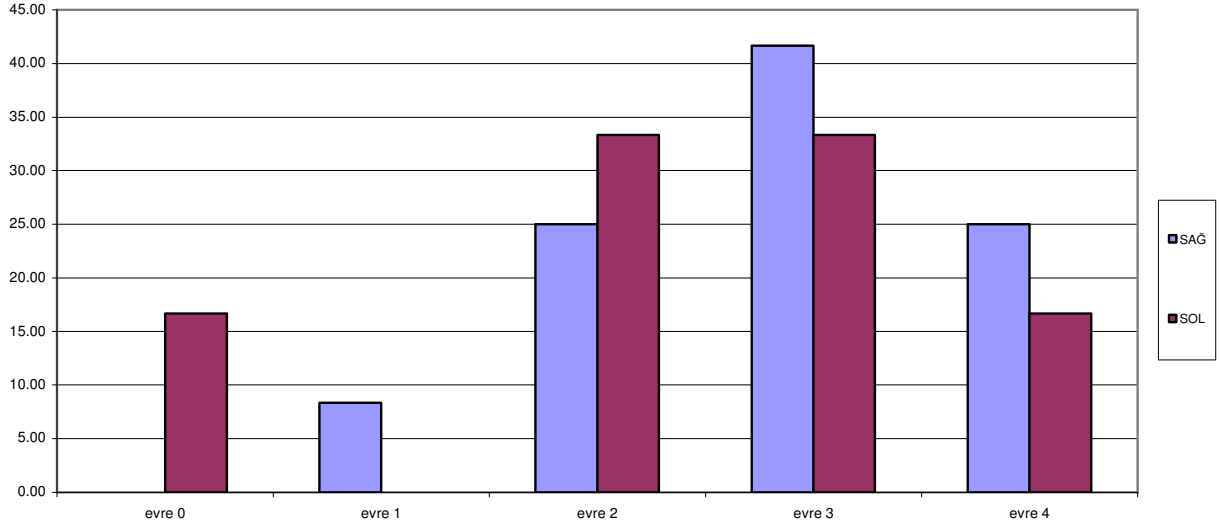
Kontrol grubundaki ratların karın duvarında yapışıklık oranları evrelere göre dağılımları:

- I- Karın sağ duvarında: Evre 0: %0, Evre I: % 8.33, Evre II: %25, Evre III: %41.67, Evre IV: %25 olarak saptandı.
- II- Karın sol duvarında: Evre 0: %16.67, Evre I: % 0, EvreII : % 33.33, Evre III: %33.33, Evre IV: %16.67 olarak saptandı(Tablo2,Grafik1).

Tablo2: Kontrol grubu adezyon evrelemesi

	Evre (sağ)	Evre(sol)
1	4	3
2	2	2
3	3	0
4	1	2
5	4	3
6	3	4
7	3	2
8	2	3
9	3	0
10	2	3
11	3	4
12	4	2
X	2.83	2.33
SD	0.93	1.30

Grafik 1: KONTROL GRUBU YAPIŞIKLIK DERECEİ YÜZDE DAĞILIM GRAFİĞİ



4.1.2.İzotonik grubunun adezyon değeri

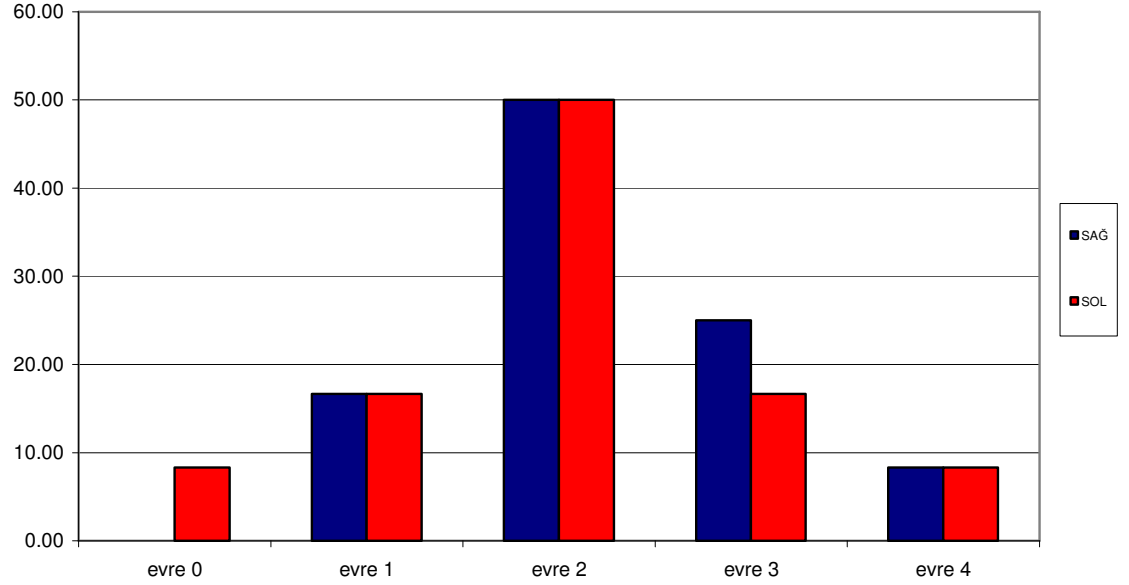
İzotonik grubundaki ratların karın duvarında yapışıklık oranları evrelere göre dağılımları:

- I- Karın sağ duvarında yapışıklık: Evre 0: % 0, Evre I: % 16.67, Evre II: %50, Evre III: % 25, Evre IV: %8.33,
- II- Karın sol duvarında yapışıklık : Evre 0: % 8.33, Evre I: %16.67, Evre II: % 50, Evre III: %16.67, Evre IV: %8.33 olarak tespit edildi (Tablo 3, Grafik 2).

Tablo3: İzotonik grubu adezyon evrelemesi

	Evre(sağ)	Evre (sol)
1	3	2
2	2	1
3	2	3
4	4	2
5	1	2
6	2	0
7	3	4
8	2	2
9	2	3
10	1	2
11	3	1
12	2	2
X	2.25	2.00
SD	0.86	1.04

Grafik 2: İZOTONİK GRUBU YAPIŞIKLIK DERECEİ YÜZDE DAĞILIMI



4.1.3. Gliserin grubunun adezyon değerlendirilmesi

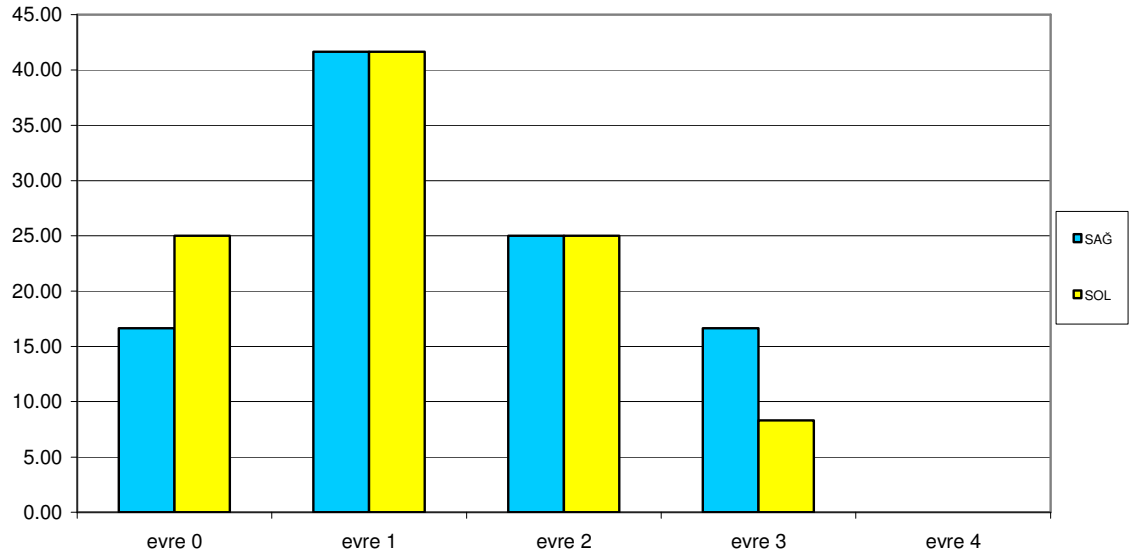
Gliserin grubundaki ratların karın duvarında yapışıklık oranları evrelere göre dağılımları:

- I- Karın sağ duvarında yapışıklık oranları: Evre 0: % 16.67, Evre I: % 41.67, Evre II: %25, Evre III: %16.67, Evre IV: %0,
- II- Karın sol duvarında yapışıklık oranları: Evre 0: % 25, Evre I: % 41.67, Evre II: %25, Evre III: %8.33, Evre IV: %0 olarak saptandı
- (Tablo 4, Grafik 3).

Tablo 4: Gliserin grubu adezyon değeri

Grup III Ratlar	Evre(sağ)	Evre(sol)
1	1	1
2	0	2
3	2	1
4	1	3
5	0	1
6	2	0
7	3	1
8	1	0
9	1	2
10	2	1
11	1	2
12	3	0
X	1.41	1.16
SD	1.04	1.04

GLİSERİN GRUBU YAPIŞIKLIK DERECE YÜZDE DAĞILIMI



Elde edilen bu verilere göre; gruplar bir arada değerlendirildiğinde yapılan non-parametrik Kruskal-Wallis varyans analizinde sırasıyla sağ ve sol tarafta üç

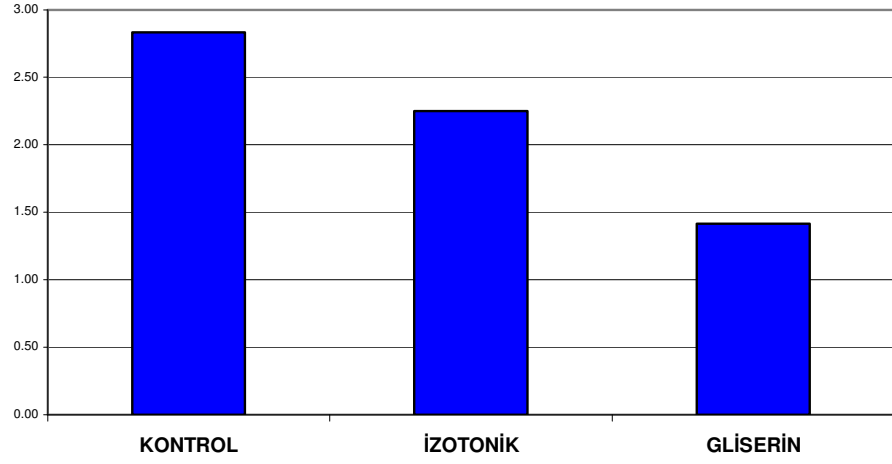
grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0.007$, $p=0.034$). Adezyon evrelerinin oranları arasındaki bu farkların hangi gruplar arasında daha güçlü olduğunu ortaya koymak için Mann-Whitney testi uygulandı. Buna göre kontrol grubunun karnın içi adezyonlarının evrelerinin oranları diğer gruplara göre yüksek bulundu. Kontrol grubunun sağ ve sol taraftaki adezyon evrelerinin oranları izotonik grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız ($p=0.115$, $p=0.333$) olmasına rağmen gliserin grubu arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0.004$, $p=0.021$).

İzotonik grubu deneklerin karnın içi yapışıklık evrelerinin oranları kontrol grubuna göre daha az olmakla birlikte gliserin grubuna göre yüksekti. İzotonik grubu ile gliserin grubunda deneklerin karnın her iki tarafındaki adezyon seviyeleri oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.046$, $p=0.050$). Tüm grupların adezyon evrelemesi tablo 5 ve grafik 4,5 da özetlendi.

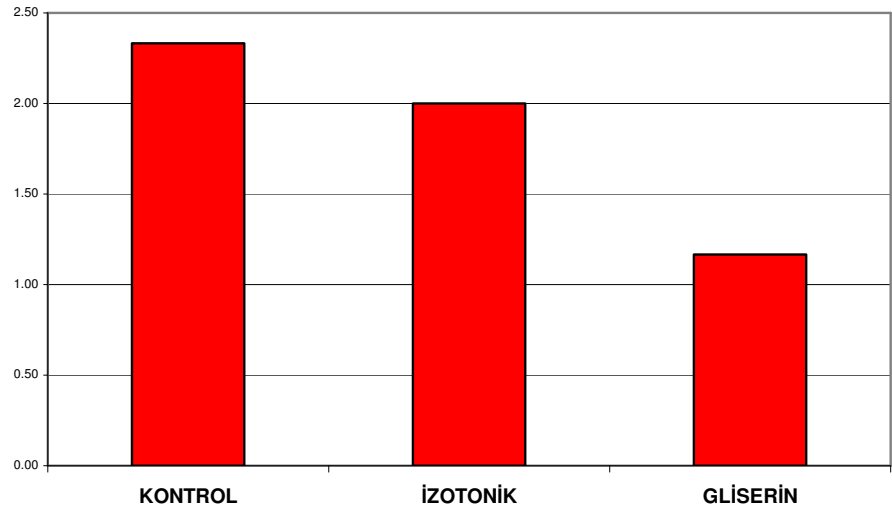
Tablo 5: Adezyon gradelerinin gruplara göre dağılımı

	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ
Ratlar	Grup I	Grup I	Grup II	Grup II	Grup III	Grup III
1	3	4	2	3	1	1
2	2	2	1	2	2	0
3	0	3	3	2	1	2
4	2	1	2	4	3	1
5	3	4	2	1	1	0
6	4	3	0	2	0	2
7	2	3	4	3	1	3
8	3	2	2	2	0	1
9	0	3	3	2	2	1
10	3	2	2	1	1	2
11	4	3	1	3	2	1
12	2	4	2	2	0	3

Grafik 4: SAĞ TARAF ORTALAMA YAPIŞIKLIK ORANI



Grafik 5: SOL TARAF ORTALAMA YAPIŞIKLIK ORANI

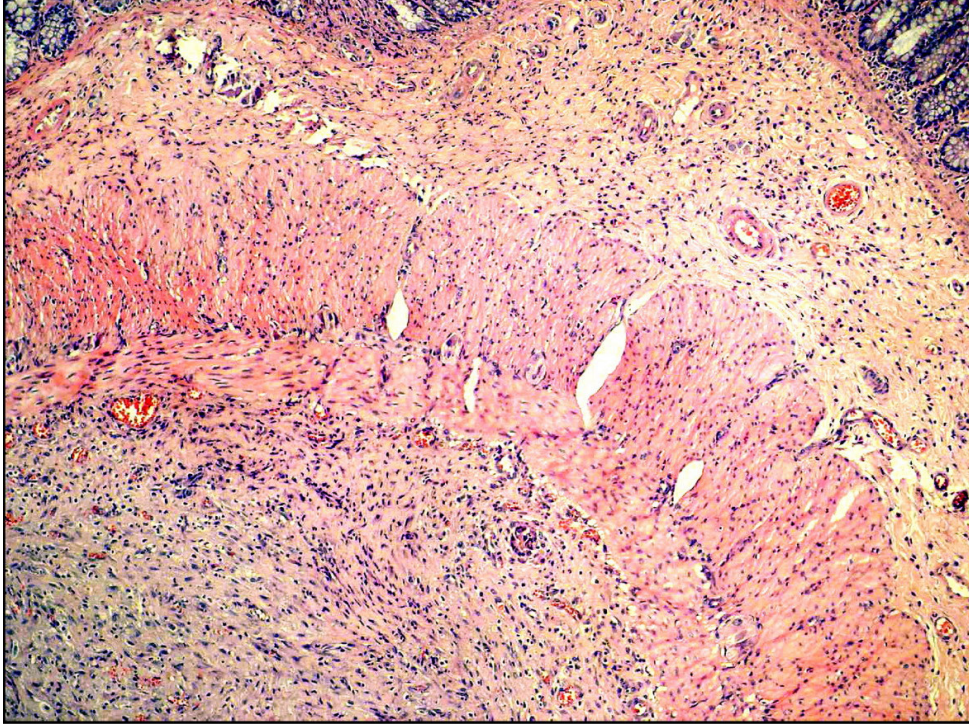


4.4 MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

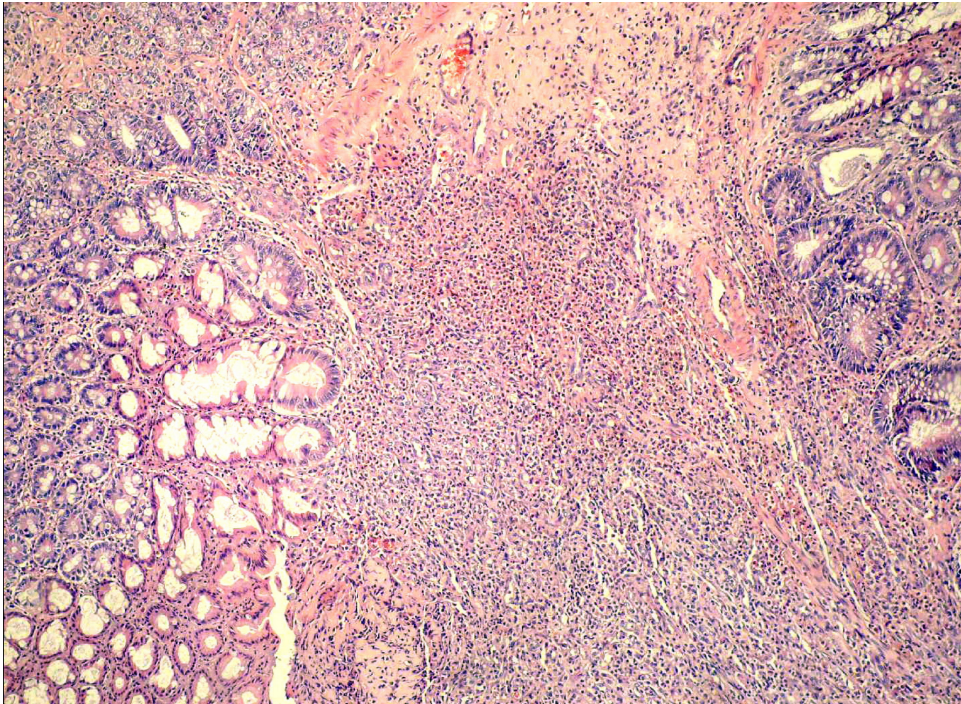
Örnekler %10'luk formalinle fikse edildi. Uygun parçalar alındı, bunlar rutin takip işlemleri sonrası 5µ kalınlığında kesilerek hematoksilen eozin ile boyandı. Işık mikroskobu ile değerlendirildi. Tüm preperatlarda bağ dokusu artışı, musküler atrofi, iltihabi hücre infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, kollojen yoğunluğu, eozinofili, nekroz ve damar proliferasyonu dereceleri belirlendi (Resim 8, 9). Mikroskopik incelemedeki analiz sonucuna göre üç grubun histopatolojik verilerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir ($p>0.05$), (Tablo 6).

Tablo 6: Deneklerin karın duvarı mikroskopik değişiklikleri

Mikroskopik bulgu	Grup I		Grup II		Grup III	
	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol
Bağ dokusu artışı	2	3	2	1	1	2
Musküler atrofi	2	2	1	2	1	2
İltihabi Hücre İnfiltrasyonu	3	2	1	2	2	1
Fibroblast proliferasyonu	3	2	3	1	2	2
Kollojen yoğunluğu	3	1	2	2	2	1
Eozinofili	0	0	0	0	0	0
Nekroz	0	0	0	0	0	0
Damar proliferasyonu	2	3	2	2	1	1



Resim 8: İltihabi hücre infiltrasyonunun mikroskopik görünümü. (HE boyası)



Resim 9: Fibrozisin mikroskopik görünümü. (HE boyası)

5. TARTIŞMA

Günümüzde ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak insanların geçirdiği abdominal cerrahi girişim sayısı da artmaktadır. Bu yüzden postoperatif dönemde oluşan adezyonların önemi relaparatomilerin artmasından sonra daha iyi anlaşılmıştır. Adezyonlar, relaparatomilerde karna girişi güçleştirmekte, karın içi organ yaralanmalarına, kontrolü zor olan kanmalara, anatomik yapıların bozulmasına ve sonuç olarak ameliyat süresinin artmasına neden olmaktadır(36). Abdominal operasyon uygulanan kişilerin yaklaşık %3-8'i hayatının herhangi bir dönemimde bride bağlı barsak tıkanıklığı nedeniyle ameliyat edilmektedir. Yapılan bir çok klinik ve deneysel çalışma ileusların en sık sebebinin postoperatif peritoneal adezyonlar olduğunu göstermiştir(37). Konunun öneminden dolayı yapılan bunca çalışmaya rağmen hala çözümlenmemiş bu soruna katkıda bulunmak için farklı bir bakış açısıyla bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmada amaç; hem asitli bir karında adezyonun daha az olabileceğini göstermek, hem de gliserinin molekül olarak adezyon oluşumunu azaltan bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaca yönelik yaptığımız literatür taramasında asitli karınlarda adezyonun daha az oluşabileceğini destekleyen bir çalışmayla karşılaşmadık. Fakat abdominal cerrahi tecrübelerimiz bize; karında asit yapan patolojilere sahip olan hastaların relaparatomilerinde daha az oranda adezyonla karşılaştığımızı gösterdi. Bu durum ise çalışmada gliserini kullanma nedenimizi ve çıkış noktamızı oluşturdu. İzotonik ve gliserini çalışma süresince üç günde bir intraperitoneal olarak vererek fizyolojik miktarda bulunan intraperitoneal sıvının hacmini artırarak artifisyonel asit ortamı oluşturduk. Böylece deneklerin organizmasında kalıcı fizyolojik değişiklik yapmadan sağlıklı bir asit ortamı

meydana getirdik. Literatürde deneğin karaciğer fonksiyonlarını, kalp ve dolaşım sistemini etkileyerek veya malign hücre ekimi ile asit oluşturma modelleri bildirilmektedir(38-41). Bu modeller denekte geri dönüşümsüz değişiklikler yaparak sistemik zararlar oluşturmaktadır. Ayrıca her deneysel çalışma klinik kullanıma uyarlanabileceği ölçüde yararlı olup önem kazanır. Bahsedilen deneysel çalışma modellerinden birinde çalışmayı yapmış olsaydık meydana gelen sistemik değişiklikler çalışmanın sonucunu olumsuz etkileyebilecek ve klinik uygulanımı da söz konusu bile olmayacaktı.

Peritoneal adezyon oluşumu, fibroproliferatif inflamatuvar yanıtın olduğu dinamik bir süreçtir. Travmatize olmuş veya devamlılığı bozulmuş peritoneal alanlardan histamin, kinin ve diğer vazoaaktif maddeler salınır. Daha sonra bu serozal yüzeyler arasına fibrin depolanır ve fibroblastların göçüyle oluşan fibrin ağı birleşmeyi sağlar. Eğer lokal fibrinolitik aktivite yeterince hızlı değilse fibroblastlardan salınan kollojen ile adezyonlar oluşur(2,13). Oluşan bu yanıtta sadece peritoneal laserasyon sorumlu değildir. Aynı zamanda iskemi varlığı, granüloamatöz yabancı cisim reaksiyonu sonucu da bu inflamatuvar yanıt aynen oluşur(42,43). Ameliyat sonrası yapışıklık patogenezinin anlaşılması önleyici tedbirler alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Bu konuda elde edilen bilgiler henüz istenen düzeyde olmasa da şu temel sonuca ulaşılmıştır; adezyon gelişiminden iskemi ve inflamasyon en önemli rolü oynamaktadır. Çalışmamızda adezyon oluşturmak için sol tarafta parietal peritonda kesiler ve sağ tarafta abdominal duvarda periton devamlılığını bozmak için 1cm²'lik periton alanının çıkarılması işlemiyle ileri derecede peritoneal travma oluşturuldu. Gruplar içinde periton tahribatının tipinin adezyon gelişiminde çok önemli olmadığını gördük.

Çeşitli dış ve iç etkenler sonucu peritonda gelişen inflamatuvar yanıtta o bölgede ödem, hiperemi, vazoaktif maddeler ve sitokin salınımı sonucu intraperitoneal alana proteinden zengin sıvı birikimi olur. Periton içinde biriken bu koagulum sonucu yapışıklıklar oluşmaya başlar. İlk günlerden itibaren ortama biriken fibroblastların salgıladıkları kollajen sonucu adezyonların matürasyonu sağlanır. İlk yedi günde adezyon en üst düzeye ulaşır. Yedi günden sonra fibrinolitik aktivite baskın hale gelir. Bu nedenle çalışmamızda intraperitoneal izotonik ve gliserini postoperatif 10 günlük periyotta 3 gün ara ile periton içine verdik ve 10. gün denekleri sakrifiye ettik.

Klinik ve deneysel çalışmalarda peritoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli koruyucu yöntemler ve ajanlar kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda adezyon oluşumunu önleme yöntemlerini ana başlıklar halinde toparlamamız gerekirse;

1-fibrin depolanmasının önlenmesi(2,18,19), 2-fibrin depolarının uzaklaştırılması(2,15,20), 3-visseral yüzeylerin mekanik olarak ayrılması(8,21), 4-fibroplazinin engellenmesi(12,13,21,22) konularında bir çok çalışma bulunmaktadır. Ama bu deneysel çalışmaların çoğunda çeşitli derecede başarılar elde edilse de kullanılan ajanlar canlı organizmasının çeşitli sistemlerinde dengeyi bozduğu için klinik kullanım alanı bulamamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız %0.9'luk izotonik solüsyonu ve gliserin tıpta yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Gliserin ya da gliserol Amerikada The Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilaç ürünü olarak tanınmış ve onaylanmış inaktif bir moleküldür.(44). Gliserin (C3 H8 O3) yağların esterlerinde bulunan, polialkoller grubundan trihidrik alkoldür. Su ve alkolle karışabilen, renksiz, şurup kıvamında bir sıvıdır. Tıpta bir çok medikal uygulamada kullanılan, ilaç ve medikal

malzemenin karışımında bulunan gliserinin %2.6'lık solüsyonu serum ile izotoniktir. Yumuşatıcı, tatlandırıcı, kıvam artırıcı olarak kullanılması yanında antimikrobiyal etkisi de bilinmektedir. Ayrıca yüksek higroskopik özelliğinden dolayı bulunduğu ortama su çeker (28-31). Çalışmamızda gliserinin bu özelliğinden yararlanarak deneklerin üçüncü grubunun karın içine %95'lik 0.5ml gliserini 3ml izotonik ile karıştırıp vererek artifisyel asit ortamı oluşturduk. Diğer gruba da sadece 3ml izotonik solüsyonu aynı amaç için verdik.

Periton sekestrasyon ve absorpsiyon yapabilen seröz bir membran olup en geniş yüzeyli bir organdır. İntraperitoneal fizyolojik olarak bulunan az miktardaki sıvı periton içinde dinamik bir döngüye sahiptir. Bu sıvı sayesinde periton içindeki kristaloid, kolloid maddeler ve yabancı partiküllerin diyafragma altı venlere taşınarak lenfatik dolaşıma transferi sağlanır(45). Birinci gün karın içine verdiğimiz izotonik ve gliserinin peritona sekestre ettirdiği sıvının periton tarafından absorbe edildiğini ve karın içindeki sıvı miktarının azaldığını düşündüğümüz için 3 gün arayla aynı hacimde tekrar izotonik ve gliserinli solüsyon verdik. Bu sayede periton içi sıvı miktarı korunarak artifisyel asit ortamının devamlılığını sağladık. Yaralanmış peritonda gelişen inflamatuvar olaylarda açığa çıkan ve adezyona sebep olan tüm ürünler artan intraperitoneal sıvıda hem seyreltilmiş oldu hem de lenfatik drenaja transferi hızlandırılıp kolaylaştırıldı. Böylece adezyon oluşumunda önemli olan fibrin uzaklaştırılarak fibrin depolanması engellendi. Çalışma grupları arasındaki adezyon oranları arasında farkların olması ve gliserin grubundaki deneklerin adezyon evreleri oranlarının izotonik ve kontrol grubuna göre daha az olması elde edilmiş önemli bir sonuçtur.

Deneklerde uzun süreli asit ortamı sağlamak için bir seferde fazla miktarda gliserin vermiş olsaydık periton içine sekestre olan sıvı miktarı artacak, dolayısıyla karın içi basınç yükselecekti. Bu da peritonun absorpsiyon görevinin yavaşlamasına hatta ortadan kalkmasına neden olacaktı. Oysa biz dinamik asit ortamının kesintisiz devam etmesini ve postoperatif oluşan fibrinden zengin koagulumun fizyolojik irrigasyonla temizlenmesini istiyorduk. İzotonik grubunda kontrol grubuna oranla adezyon oranları daha azdı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Fakat gliserin grubunun adezyon oranları diğer iki gruba karşılaştırıldığında; kontrol grubunda daha ileri derecede olmak üzere anlamlı bir fark vardı($p<0.05$).

Adezyonu önlemek için yapılan çalışmalarda serozal yüzeylerin fiziksel temasını engellemek amacıyla gümüş folyo, ipek, silikon, zeytin yağı, sıvı parafin, amniyotik sıvı, omentum ve çeşitli kimyasal yapılarda bariyerler kullanılmıştır. Bu amaç için prostigmin, enema ve katartikler kullanarak motiliteyi artırmakla fiziksel teması önlemede bir yöntem olabileceği bildirilmektedir(46,47). Çalışmamızda deneklerin karın içinde oluşturduğumuz geçici asit ortamı ile visseral yüzeylerin mekanik teması azaltılmaktadır.

6. SONUÇ

Bütünlüğü bozulmuş peritonda adezyon oluşumu kaçınılmazdır. Bu nedenle önce adezyon sayısı ve ciddiyetini azaltmada cerrahi yöntemlerin titizlikle uygulanması gerekmektedir. Doku iskemisinin en aza indirilmesi ve yabancı cisim (eldivendeki pudra, iyot, gereksiz sütür materyalleri) gibi granülamatöz reaksiyonu artıran sebeplerden kaçınılmalıdır.

Gruplar içinde periton tahribatının tipinin adezyon gelişiminde önemli olmadığını tesbit ettik.

Karında artmış sıvı ortamın bulunması adezyon oluşumunu azaltmaktadır. Karında fizyolojik sıvı miktarını artırmak için gliserin kullanılabilir.

Kullanılan izotonik solüsyonu ve sıvı gliserin postoperatif adezyonu azaltmaktadır. Etkinlik açısından gliserinin daha etkili olduğunu gördük. Gliserin grubundaki deneklerin izotonik ve kontrol grubuna göre peritoneal adezyon gelişiminde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark tespit ettik. Bu durum, gliserinin molekül yapısından çok kimyasal özelliğinden dolayı bulunduğu ortama su çekme kabiliyeti ile açıklanabilir.

Tıbbi olarak çeşitli amaçlarla kullanılan gliserin, postoperatif yapışıklığı önlemede iyi bir alternatif olabilir. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ileri deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

7. ÖZET

Amaç: Periton içi adezyonların önlenmesinde gliserin kullanılarak oluşturulan artifisyel asit ortamının etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmada 36 adet Wistar Albino cinsi erkek rat 3 gruba ayrıldı. Bütün ratlara karın duvarına sol tarafta 1cm uzunluğunda 4 adet peritoneal kesi yapıldı, sağ taraftan 1 cm² genişliğinde periton tabakası eksize edilerek aynı girişim uygulandı. GrupI (kontrol), Grup II (izotonik): 3 ml %0.9'luk NaCl, Grup III (gliserin): 0.5 ml likid gliserin ile 3ml %0.9'luk NaCl periton boşluğuna verildi. Grup II ve III deneklere postoperatif 3.,6. ve 9. günlerde aynen maddeler tekrar verildi. Postoperatif 10. günde ratlar sakrifiye edildi. Oluşan adezyonların makroskopik değerlendirmesi Granat Skoruna göre yapıldı. Batın duvarından ve ince barsak duvarından doku örnekleri alınarak ışık mikroskopisinde adezyon derecesi incelendi. Sonuçlar Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U Testi ile analiz edildi.

Bulgular: Kontrol grubunda anlamlı derecede adezyonlar gelişti. İzotonik grubunda kontrol grubuna oranla adezyon oranları daha azdı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gliserin grubunun adezyon oranları kontrol ve izotonik grupları ile karşılaştırıldığında; kontrol grubunda daha ileri derecede olmak üzere anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre kullanılan izotonik solüsyonu ve sıvı gliserin postoperatif adezyonu azaltmaktadır. Etkinlik açısından gliserinin daha etkili olması kimyasal özelliğinden dolayı bulunduğu ortama su çekme kabiliyeti ile açıklanabilir. Buna göre gliserinle karında fizyolojik sıvı miktarı artırılarak adezyon oluşumu azaltılabilir.

9. KAYNAKLAR

- 1.Ellis H, The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg. 1982;69: 241- 243.
- 2.Guyton AC. Circulatory Physiology. II. Dynamic and Control of the Body Fluids. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1975;2:1088-1156
- 3.Junqueira LC, Carneiro J, Temel Histoloji. Barış Kitabevi 1993;4:79-111.
- 4.Manzies D, Peritoneal adhesions- incidence, causes and prevention, Surg Ann. 1993; 24: 29- 45.
- 5.Manzies D., and Ellis, H, Intestinal obstruction from adhesions – how big the problem?. Annals of the Royal College of Surgeons, England, 1990; 75, 147- 153.
- 6.Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstructions. Acta Chir. Scand 1969;135:75-6.
7. Sannella NA. Early and late obstruction of the small bowel after abdominoperineal resection. Am. J. Surg. 1975;130:270-2.
8. Ellis H, Internal overhealing: the problem of intraperitoneal adhesions. World J Surg. 1980; 4: 303- 306.
- 9.Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. Ann Surg. 1978;187:189-93.
10. Bevan PG. Adhesive Obstruction. An R Coll surg Engl 1984; 66 : 164-19.
11. Raftary AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. Eur Surg Res 1987; 13: 397-401.
12. Dargenio R, Cimino C, Ragusa G, et al, Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally in rats. Acta Eur Fertil 1986;17:267-270.

13. Buckman RF, woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J surg Res 1976; 20 : 1-5.
14. Vural B, Cantürk NZ, Esen N. et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. Human Reproduction. 1999;14:49-54.
15. Germin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause for postoperative adhesions. Am J Surg 1973; 125 : 477- 81.
16. Davies JD, Neely J. The histopatology ishlonak of peritoeal starch granulomas. J. Pathol.1972;107:265-78.
17. Tavlı Ş, Karahan Ö, Tatkan Y. ve ark. Karın içi yapışıklık oluşmasında sütür materyallerinin etkisi.. S.Ü.Tıp Fak. Dergisi. 1996;1:83-8.
18. Jansen RP. Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985;153:363-71.
19. Dargenio R, Cimino C, Ragusa G. et al. Parmacological prevention of postoperative adhesions experimentally induced in the rat. Actu Eur Fertil. 1986;17:276-72.
20. Duran HE, Kuşçu E, Zeyneloğlu HB, et al. Lipiodol Tm versusu methylene blue for prevention of postsurgical adhesion in a rat model. European Journal Obstetrics and Gynecology and reproductive Biology 2002; 102: 80-82.
21. Weibel, M.A., and Majino, G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. Am J Surg, 1973; 126; 345-353.
22. Özgül Y, Baykal A, Renda N, An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. Am J Surg 1998; 175: 30 -32.

23. Raftery AT. Effect of Peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397-401.
24. Fuzun M, Kayona KE, Harmancıoğlu O, Astarıcıoğlu K, Pricipal causes of mechanical bowel obstruction in surgically treated adults in Western Turkey. *Br J Surg* 1991; 78: 202-3.
25. Plyforth RH, Holloway JB, Griffin WO. Mechanical small bowel obstruction: a plea for surgical intervention. *Ann surg* 1970; 171 : 183-8.
26. Bizer LS, Delaney HM, Genut Z. Observation on recurrent intestinal obstruction and modern non operative management. *Diag Surg* 1986; 3 : 229-31.
27. Pitlick WH, Pirikitakuhrl P, Painter MJ, Wessel HB Effect of Glycerol and hyperosmolarity on intracranial pressure, *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 31: 466-71.
28. Brian C, Leach MD, Mitchel P, Goldman MD. Comparative Trial Between Sodium Tetradecyl Sulphate and Glycerin in The Treatment of Telangiectatic Leg Veins. *Dermatologic Surgery.* 2003; 29 (6), 612–615.
29. Robergs RA, Griffin SE. Glycerol. Biochemistry, pharmacokinetics and clinical and practical applications. *Sports Med.* 1998; 26:145-167.
30. Inder WJ, Swanney MP, Donald RA, et al. The effect of glycerol and desmopressin on exercise performance and hydration in triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30:1263-1269.
31. Thomas, R. P.: Glycerin : Orally effective osmotic agent, *Arch. Ophthal.* 1963; 70: 625.
32. Bader D, Yanir Y, Kugelman A, Wilhelm-Kafil M, Riskin A. Induction of Early

- Meconium Evacuation: Is It Effective in Reducing the Level of Neonatal Hyperbilirubinemia?. *American Journal of Perinatology*. June 2005; 22(6):329-333.
33. Christian Burger, Oliver W. Sakowitz, Karl L. Kiening, Stefan Schwab, Neurochemical Monitoring of Glycerol Therapy in Patients With Ischemic Brain Edema. *American Heart Association*, 2005; 36:e4.
34. Gideon Z, Allan I. Bloom, Petachia R. Prevention intestinal adhesions After Laparotomy In A rat Model- A Randomised Prospective Study. *Res. Exp. Med.*(1998) 197: 349 -353.
35. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, et al. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertility and sterility*. 1983;40:369-72.
36. Ching SS, Muralikrisnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *Int J Clin Pract*. 2003; 57(4):333-7.
37. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesion: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Recent advances in prevention and management*. *Dig Surg*. 2001; 18(4):260-73.
38. Natarajan SK, Basivireddy J, Ramachandran A, Thomas S, Ramamoorthy P, Pulimood AB, Jacob M, Balasubramanian KA. Renal damage in experimentally-induced cirrhosis in rats: Role of oxygen free radicals. *Hepatology*. 2006; 43(6):1248- 56.
39. Peterson NC, Peavey JE. Comparison of In Vitro Monoclonal Antibody Production Methods with an In Vivo Ascites Production Technique. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 1998;37(5):61-66.

40. Noma K, Brandle M, Jacob R. Evaluation of left ventricular function in an experimental model of congestive heart failure due to combined pressure and volume overload. *Basic Res Cardiol*. 1988; 83(1): 58-64.
41. Molpus KL, Koelliker D, Atkins L, Kato DT, Buczek-Thomas J, Fuller AF Jr, Hasan T. Characterization of a xenograft model of human ovarian carcinoma which produces intraperitoneal carcinomatosis and metastases in mice. *Int J Cancer*. 1996; 68(5): 588-95.
42. Sullins KE, White NA, Lundin CS, Dabareiner R, Gaulin G. Prevention of ischaemia-induced small intestinal adhesions in foals. *Equine Vet J*. 2004; 36(5): 370-5.
43. McEntee GP, Stuart RC, Byrne PJ, Leen E, Hennessy TP. Experimental study of starch-induced intraperitoneal adhesions. *Br J Surg* . 1990; 77(10): 1113-4.
44. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Inactive Ingredient Database. Available at:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/getiig WEB.cfm>. Accessed March 9, 2004.
45. Aysan E, Kurt G, Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study. *Lymphology*. 2004; 37(3):134-40.
46. Yamaoka T, Takahashi Y, Fujisato T, Lee CW, Tsuji T, Ohta T, Murakami A, Kimura Y. Novel adhesion prevention membrane based on a bioresorbable copoly(ester-ether) comprised of poly-L-lactide and Pluronic: in vitro and in vivo evaluations. *J Biomed Mater Res*. 2001; 54(4): 470-9.
47. Cohen Z, Senagore AJ, Dayton MT, Koruda MJ, Beck DE, Wolff BG, Fleshner PR, Thirlby RC, Ludwig KA, Larach SW, Weiss EG, Bauer JJ, Holmdahl L. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium

hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study. Dis Colon Rectum. 2005; 48(6):1130-9.