

FİBRİN GLUE'İN İNTRAABDOMİNAL ADEZYON OLUŞTURMA POTANSİYELİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

FIBRIN GLUE'S INTRAABDOMINAL ADHESION CREATION POTENTIAL: EXPERIMENTAL STUDY

Veysel Garani SOYLU, MD;¹ Buğra KAPTANOĞLU, MD;² Yusuf Akif AKGÜN, MD;² Salih TUNCAL, MD;² Aziz Mutlu BARLAS, MD;² Pınar CELEPLİ, MD;³ Muzaffer ÇAYDERE, MD;³ Bülent KILIÇOĞLU, MD;² Kemal KISMET, MD;² Ertuğrul ERTAŞ, MD⁴

¹ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reanimasyon Genel Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Düzce, Türkiye

Geliş tarihi: 19/04/2017

Kabul tarihi: 20/12/2017

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda abdominal operasyon yapılan sıçanlarda, hemostatik ajan olarak kullanılan Fibrin Glue(Tisseel)'nin operasyon sonrası intraabdominal adezyon oluşturma potansiyelini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde planlanan çalışmada, 30 (otuz) adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak, 10'ar ratdan oluşan 3 gruba ayrıldı. Sham grubuna; laparotomi+ çekumun dışarı alınması ve yeniden batına gönderilmesi işlemi uygulandı. Kontrol grubuna; çekal abrazyon + karşı peritondan 1x1 cm eksizyon işlemi, Fibrin Glue grubuna ise; çekal abrazyon + karşı peritondan 1x1 cm eksizyon ve çekum üzerine Fibrin Glue uygulaması yapıldı. Postoperatif 21. Günde ratlar yüksek doz anestezi verilerak sakrifiye edildi. Laparotomi esnasında adezyon skorlaması; yaygınlık, görünüm ve uygulanan kuvvete karşı direncin temel alındığı adezyon skorlaması; gruplar hakkında bilgisi olmayan bir cerrahi ekip tarafından; yaygınlığın, görünümünün ve uygulanan kuvvete karşı direncin temel olarak alındığı bir yöntemle yapıldı. Periton ve çekumdan alınan doku örnekleri histopatolojik incelemeye gönderildi.

BULGULAR: Adezyon skoru değerlendirmesinde, tüm gruplar Kruskal -Wallis Testi ile genel karşılaştırıldığında; Sham, Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.003$). Mann-Whitney Testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda; Sham ve Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu ($p=0.013$), Sham ve Fibrin Glue grupları arasında da anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.001$). Ancak Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Fibrin Glue grubunun adezyon skor ortalaması, Kontrol grubundan daha yüksek idi. Histopatolojik değerlendirme sonuçları için tüm gruplar Kruskal-Wallis Testi ile genel karşılaştırıldığında; Sham, Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında inflamasyon ve fibrozis açısından anlamlı fark olduğu (Fibrozis için $p=0.001$, inflamasyon için $p=0.014$) tespit edildi. Mann-Whitney Testi ile ikili grup karşılaştırmalarında; Sham ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark görüldü (inflamasyon için $p=0.022$, fibrozis için $p=0.001$), Sham ve Fibrin Glue grupları arasında da anlamlı fark görüldü (inflamasyon için $p=0.006$, fibrozis için $p=0.002$). Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, Fibrin Glue grubundaki inflamasyon ve fibrozis skor ortalamaları Kontrol grubundaki değerlerden daha yüksek idi.

SONUÇ: Fibrin Glue (Tisseel)'nin intraabdominal yapışıklık oluşturma potansiyeli deneysel olarak değerlendirilmiş, makroskobik ve mikroskobik olarak yapılan karşılaştırmalarda; Sham, Kontrol grubu ve Fibrin Glue (Tisseel) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ancak, insanlardaki abdominal cerrahilerde olası adezyon potansiyelinin değerlendirilebilmesi için denek sayısının fazla olduğu daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Fibrin Glue, intraabdominal adezyon, kolorektal

Yazışma adresi /Correspondence Address: Dr. Salih TUNCAL, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 5953437

e-mail: tuncal@mynet.com

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, we evaluated the potential of intraabdominal adhesion of fibrin glue (Tisseel), which is used as a hemostatic agent in rats undergoing abdominal surgery.

MATERIAL AND METHODS: Thirty (30) female Wistar Albino rats were used in the study which was planned at the General Surgery Clinic of the Ankara Training and Research Hospital. The rats were randomly divided into 3 groups, each consisting of 10 rats. Sham group: Laparotomy + withdrawal of the graft and resuscitation was performed. Control group: 1x1 cm excision process from cecal abrasion + counterperiton. Fibrin Glue group; cecal abrasion + 1x1 cm excision from the peritoneum and Fibrin Glue were applied on the cecum. On postoperative day 21, the rats were sacrificed by high dose anesthetic. Adhesion scoring during laparotomy; the prevalence, appearance, and resistance to applied force are based on adhesion scoring; by a surgical team without information about the groups; the appearance, and the resistance against the applied perspiration were used as a basis. Tissue specimens taken from the peritoneum and cecum were sent to a histopathological examination.

RESULTS: When all groups were compared with the Kruskal-Wallis test in evaluating the adhesion score. There was statistically significant difference between sham, control and fibrin glue groups ($p = 0.003$). In the binary comparisons made with the Mann-Whitney Test; There was a statistically significant difference between sham and control groups ($p = 0.013$), and there was also a significant difference between sham and fibrin glue groups ($p = 0.001$). However, there was no statistically significant difference between Control and Fibrin Glue groups ($p > 0.05$). The adhesion score average of the fibrin glue group was higher than the control group. When all groups were compared with Kruskal-Wallis test for histopathological evaluation results; There was a significant difference between the sham, control and fibrin glue groups in terms of inflammation and fibrosis ($p = 0.001$ for fibrosis, $p = 0.014$ for inflammation). Mann-Whitney test was used to compare the two groups; There was a significant difference between sham and control group ($p = 0.022$ for inflammation, $p = 0.001$ for fibrosis) and a significant difference between sham and fibrin glue groups ($p = 0.006$ for inflammation and $p = 0.002$ for fibrosis). There was no significant difference between control and fibrin glue groups ($p > 0.05$). However, the mean scores of inflammation and fibrosis in the fibrin glue group were higher than those in the Control group.

CONCLUSION: Fibrin glue (Tisseel) has been experimentally evaluated in terms of the potential for intraabdominal adhesion formation, macroscopically and microscopically, There was a statistically significant difference between sham, control group and fibrin glue (Tisseel) groups. However, we believe that there is a need for more extensive studies to assess the potential adhesion of abdominal surgeons in humans.

Keywords: Fibrin Glue, intraabdominal adhesion, colorectal

GİRİŞ

Peritoneal adezyonlar, normalde birbirinden ayrı olan karın içi organlar ya da dokular arasındaki anormal fibröz bantlar olarak tanımlanabilir. Postoperatif adezyonlar, peritoneal boşluğa olan bir travma sonrası, periton onarılmaya çalışılırken meydana gelen hücresel ve biyokimyasal cevabın bir sonucu olarak ortaya çıkarlar (1). Basit abdominal yakınmalardan intestinal obstrüksiyona kadar geniş bir klinik seyir gösteren adezyonlar, daha sonra yapılması gereken cerrahi işlemlerin süresini uzatması ve daha tehlikeli hale getirmesi nedeniyle cerrahi tedavide başarısızlığın en önemli nedenlerinden biridir (2).

İntraabdominal adezyonların en yaygın sebebi, daha önce bu bölgede yapılan cerrahi işlemlerdir. İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık %90'ında adezyon gelişebilir (3,4). Postoperatif adezyonlar cerrahi sırasında

travmatize olan serozal yüzeyler arasında olmaktadır. Doku yaralanması sonrası enflamasyon gelişmekte ve yara iyileşmesi süreci başlamaktadır. Yara iyileşmesi sırasında gelişen fibrin jel yapısı fibrinolitik aktivite ile parçalanamadığında kalıcı fibröz doku oluşmakta ve adezyonlar gelişmektedir (5). Postoperatif peritoneal adezyonlar hem cerrahın hem de hastanın iş gücü ve zaman kaybına sebep olur. Dolayısıyla ameliyathane kaynaklarının israfına ve ameliyat ekibinin zamanının kaybolması nedeniyle ekonomik kayıplara neden olur. Ameliyat ve anestezi süresi uzar (6). Dikkatli cerrahi teknik, dokuların cerrahi esnasında az travmatize edilmesi, iyi yapılmış olan kanama kontrolünün ameliyat sonrası adezyonları önlemede ve insidansını azaltmada rolü önemlidir (7). Fibrin bazlı doku yapıştırıcılar (fibrin glue) birbirinden ayrı kendine özgün maddelerden oluşan 2 ana materyalin meydana getirdiği oluşumlardır. 1. mater-

yal saflaştırılmış-dondurulup kurutulmuş insan fibrinojeni ve FXIII, 2. materyal ise insan veya sığır trombini, kalsiyum (FIV) ve antifibrinolitik bir ajan olan aprotininden oluşmaktadır (8,9,10,11).

Bu fibrin bazlı doku yapıştırıcılar kardiovasküler cerrahi, torasik cerrahi, gastrointestinal cerrahi ve diğer cerrahi branşlarda oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptirler (8). Özellikle üst gastrointestinal sistem kanamalarının endoskopik tedavisinde, barsak anastomozlarında, GIS fistüllerinin non-operatif tedavisinde, karaciğer cerrahisinde, laparoskopik cerrahide hemostaz kontrolü ve cerrahi sü-türlere destek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (8,12,13).

Bu çalışmamızda abdominal operasyon yapılan sıçanlarda, hemostatik ajan olarak kullanılan Fibrin Glue (Tisseel)'nin operasyon sonrası intraabdominal adezyon oluşturma potansiyelini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Hemostatik ajan olarak kullanılan Fibrin Glue (Tisseel)'nin intraabdominal adezyon oluşturma potansiyelinin değerlendirilmesi” konulu çalışma, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde planlandı ve hastane etik kurulu tarafından onaylandı.

Denek olarak kullanılan ratlar, Ankara Hastanesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan sağlandı ve deneysel çalışma 2014 yılında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 225 ± 25 g arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi dişi ratlar kullanıldı. Ratlar 21 ± 2 °C'de 12 saat gündüz, 12 saat gece periyotlarında olmak üzere, rastgele 3 gruba ayrılarak kafeslerde tutuldu. Cerrahi girişim steril koşullar altında ve aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Tüm ratlar girişimden önceki 12 saat boyunca aç bırakıldı. Çalışma süresince ratlara herhangi bir enteral ve/veya parenteral antibiyotik verilmedi. Anestezi, intramusküler olarak uygulanan 30 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar®, Parke-Davis, İstanbul, Türkiye) ve 5mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) karışımı ile sağlandı.

Deneyde kullanılacak olan 30 rat, randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Operasyon öncesi hazırlıkları takiben batın bölgesindeki tüyler tıraş edildi ve cilt betadin solüsyonu ile

steril edildikten sonra vertikal orta hat insizyonu ile batına girildi. Steril gazlı bezlerle subserozal hemoraji gelişene kadar çekum ön yüzünde abrazyon yapıldı. Çekal abrazyon yapılan bölgenin karşısına gelen peritondan 1x1 cm lik bir parça çıkartıldı. Sham grubu dışında diğer tüm gruplardaki ratlarda bu işlem standart olarak gerçekleştirildi. Bu işlemi takiben, gruplarda yapılan uygulamalar şu şekildedir:

1-Grup (Sham): Bu gruptaki 10 rata laparotomi yapıldı, çekum batın dışına alındıktan sonra herhangi bir işlem yapılmadan batına gönderildi.

2-Grup (Kontrol): Bu gruptaki 10 rata çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu sonrası herhangi bir işlem yapılmadı.

3-Grup (Fibrin Glue(Tisseel) grubu): Bu gruptaki 10 rata çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu yapıldıktan sonra çekum üzerine Fibrin Glue (Tisseel) uygulandı.

İşlemlerin tamamlanmasının ardından fasya ve cilt 3/0 ipek sütür ile devamlı olarak kapatıldı. Postoperatif 21. günde ratlar yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi. Laparotomi esnasında adezyon skorlaması; yaygınlık, görünüm ve uygulanan kuvvete karşı direncin temel alındığı adezyon skorlaması; gruplar hakkında bilgisi olmayan bir cerrahi ekip tarafından; yaygınlığın, görünümünün ve uygulanan kuvvete karşı direncin temel olarak alındığı bir yöntem kullanılarak yapıldı (Tablo-1).

Tablo-1: Adezyon skorlama yöntemi

Skor	Yaygınlık (Adezyon/ insizyon)	Görünüm	Direnç
0	Yok	Yok	Yok
1	%25'den az	Tül, saydam, avasküler	Kolay ayrılıyor
2	%25-50 arası	Opak, yarısaydam, avasküler	Traksiyonla ayrılıyor
3	%50-75 arası	Opak, yarısaydam, kapiller	Keskin diseksiyonla ayrılıyor
4	%75'den fazla	Opak, kalın damarlar mevcut	Keskin diseksiyonla ayrılıyor

Adezyon skoru, adezyonun her bölümünden aldığı skorların toplamına eşittir. Mümkün olan en yüksek skor 11'dir.

Periton ve çekumdan alınan doku örnekleri histopatolojik incelemeye gönderildi. Sıçanlardan alınan peritona ait 1x1

cm boyutlarında doku örnekleri 2 gün boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonu takiben dokular, etanol dehidrasyonu (sırasıyla %50, %75, %96 ve %100) ve ksilen şeffaflandırma aşamalarından sonra parafine gömülmüştür. Parafine gömülü dokulardan Leica RM 2125 RT mikrotomu ile 3µm'lik kesitler alınmıştır. Doku kesitleri Hematoksilen Eozin (HE) ve Mason Trikrom ile boyanarak incelenmiştir. HE boyalı kesitlerde inflamasyon, HE ve Trikrom boyalı kesitlerde fibrozis varlığı semi-kantitatif skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir. Fibrozis ve inflamasyon skorları Tablo 2 ve 3'de verilmiştir. Histopatolojik inceleme OLYMPUS marka, BX51TF model x10, x20, x40, x100' lük objektiflerde değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizin yapılmasında SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Rakamsal değerler n (rat sayısı), ortalama±standart sapma, mean (ortalama) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Tüm grupların genel karşılaştırılması için "Kruskal Wallis Testi" kullanıldı. Grupları ikili karşılaştırmak için "Mann Whitney U Testi" kullanıldı. Analiz sonuçlarına göre P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo-2: Fibrozis skorlama sistemi

Skor	Fibrozis gelişimi
0	Yok
1	Hafif şiddette, zayıf
2	Orta derecede şiddette
3	Şiddetli, yoğun

Tablo-3: İnflamasyon skorlama sistemi

Skor	İnflamasyon gelişimi
0	Yok
1	Dev hücreler, lenfosit ve plazma hücreleri
2	Dev hücreler, plazma hücreleri eozinofil ve nötrofiller
3	Çok sayıda iltihap hücreleri, mikroapse formasyonu

BULGULAR

Bütün ratlar postoperatif 21. günde yüksek doz anestezi madde ile sakrifiye edildi. Çalışma boyunca ratlardan kayıp olmadı. Gruplara ait makroskopik görüntüler resim 1-3'de görülmektedir. Adezyon skoru değerlendirmesinde, tüm gruplar Kruskal -Wallis Testi ile genel karşılaştırıldığında; Sham, Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında istatistiksel

anlamlı fark bulundu (p= 0.003). Mann-Whitney Testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda; Sham ve Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu (p= 0.013), Sham ve Fibrin Glue grupları arasında da anlamlı fark olduğu görüldü (p= 0.001). Ancak Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p>0.05).

Fibrin Glue grubunun adezyon skor ortalaması, Kontrol grubundan daha yüksek idi. Gruplara göre adezyon skor ortalamaları ise tablo 4'de verilmiştir. Histopatolojik değerlendirme sonuçları için tüm gruplar Kruskal-Wallis Testi ile genel karşılaştırıldığında; Sham, Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında inflamasyon ve fibrozis açısından anlamlı fark olduğu (Fibrozis için p=0.001, inflamasyon için p=0.014) tespit edildi. Mann-Whitney Testi ile ikili grup karşılaştırmalarında; Sham ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark görüldü (inflamasyon için p=0.022, fibrozis için p=0.001), Sham ve Fibrin Glue grupları arasında da anlamlı fark görüldü (inflamasyon için p=0.006, fibrozis için p=0.002). Kontrol ve Fibrin Glue grupları arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ancak, Fibrin Glue grubundaki inflamasyon ve fibrozis skor ortalamaları Kontrol grubundaki değerlerden daha yüksek idi. Gruplara göre patoloji skor ortalamaları ise tablo 5'de verilmiştir.

Tablo-4: Gruplara göre adezyon skor ortalamaları

Gruplar	Adezyon Skor Ortalamaları
Sham(n:10)	1.80±0.91
Kontrol(n:10)	5.70±2.24
Fibrin Glue(Tisseel) (n:10)	7.22±2.81

Tablo 5: Gruplara göre patoloji skor ortalamaları

GRUPLAR	İnflamasyon	Fibrozis
Sham (n=10)	0,40 ± 0,24	0,30 ± 0,18
Kontrol (n=10)	1,50 ± 0,76	1,60 ± 0,84
Fibrin Glue (Tissel) (n=10)	1,70 ± 0,78	1,80 ± 0,91

Gruplara ait makroskopik görüntüler(Resim-1,2,3)

Resim-1: Fibrin Glue grubu ratlardan birine ait adezyon görüntüsü. Adezyon skoru 10 puan. Adezyon yaygınlığı %50-75. Direnç; keskin disseksiyon ile ayrılıyor. Görünüm opak kalın damarlar mevcut.

Resim-2: Kontrol grubu ratlardan birine ait adezyon görüntüsü. Adezyon skoru 8 puan. Adezyon yaygınlığı %50-75. Direnç: keskin disseksiyon ile ayrılıyor. Görünüm trak-siyonla ayrılıyor.

Resim-3: Sham grubu bir rata ait resim. Adezyon skoru 3 puan. Adezyon yaygınlığı %25'den az. Görünüm tül, say-dam, avasküler. Direnç: kolay ayrılıyor



TARTIŞMA

Peritoneal adezyonlar, normalde birbirinden ayrı duran karın içi organlar ya da dokular arasındaki anormal fibröz bantlar olarak tanımlanabilir. Postoperatif adezyonlar, peritoneal boşluğa olan bir travma sonrası, periton onarılmaya çalışılırken meydana gelen hücresel ve biyokimyasal cevabın bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. Adezyonlar; konjenital veya edinsel olabilir, çoğu peritoneal hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve peritoneal hasarın en sık nedeni de abdominopelvik cerrahidir. Daha az sıklıkla adezyonlar; inflamatuvar olaylar, intraperitoneal infeksiyonlar veya abdominal travmanın bir sonucu olarak meydana gelebilirler. Adezyon oluşumunun derecesi, kişiden kişiye farklılık gösterir; yapılan cerrahi işlemin tipi ve büyüklüğünün yanı sıra, komplikasyon gelişip gelişmemesi ile de ilişkilidir.

Adezyon oluşumuna yol açtığı gösterilen başka bir cerrahi faktör ise; mesh, eldiven pudrası, dikiş materyalleri ve dökülen safra taşları gibi yabancı cisimlerdir (1). Cerrahi sonrası adezyonlar; ince barsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ve pelvik ağrı, kadın infertilitesi ve reoperasyonda güçlük oluşturması gibi sebeplerle milyonlarca insanın hayat kalitesini düşüren önemli bir problemdir (14). Gelişmiş ülkelerde, intraabdominal adezyonlar ince barsak obstrüksiyonlarının en sık nedenidir ve vakaların yaklaşık %65-75'ini oluşturur. Genel olarak, geniş peritoneal yüzeylerde hasara neden olan, alt abdomen veya pelvisteki girişimlere maruz kalan hastalar adheziv obstrüksiyon açısından daha

yüksek oranda risk taşırlar (15). Beş yüz elli iki hastadan oluşan barsak obstrüksiyonu serisinde, vakaların %74'ünden intraabdominal adezyonların sorumlu olduğu saptanmıştır (16). Adezyonlar ile pelvik ağrı arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Pelvik adezyonlar içerisinde sinir lifleri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, pelvik ağrısı olanlar ile olmayanlar arasında sinir liflerinin varlığı açısından farklılık bulunamamıştır. Genel olarak kabul gören görüş, adezyonların organ mobilitesini azaltarak visseral ağrıya yol açtığı yönündedir (17,18).

Adezyon oluşumunu azaltmak için alınabilecek önlemler; peritonun sütür materyalleri ve eldiven pudrası gibi yabancı materyallere maruziyetini azaltmak, koter ve retraktörleri tedbirli olarak kullanmak, dokuları zedelememek, yeterli hemostaz yapıldığından emin olmak, disseksiyon ve iskemiden kaçınmak, çok sıcak irrigasyon sıvısı kullanmamak ve infeksiyon profilaksisi yapmak şeklinde belirlenmiştir. Bu temel prensiplerin dikkatle uygulanması bile adezyon oluşumunu elimine etmediği için, postoperatif adezyonların azaltılması amacı ile çeşitli cerrahi adjuvan materyaller denenmiştir. Adezyon oluşum mekanizmasındaki basamaklara yönelik olarak; başlangıçtaki inflamatuvar cevabın azaltılması, fibrin oluşumunun önlenmesi, fibrinolizisin artırılması, kollajen depolanmasının önlenmesi ve adezyon oluşumunda bariyer olarak rol oynaması amacı ile non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, streptokinas, dextran, heparin, oksidize rejenere selüloz, politetrafluoroetilen, hyaluronan ve karboksimetilselüloz gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır (19,20,21).

Günümüze kadar yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, çok çeşitli farmakolojik ajanlar ve tıbbi malzemeler intraabdominal olarak uygulanmıştır. İntraabdominal kemoterapi, peritonitte enfeksiyonu tedavi amacıyla yıkama solüsyonları içine katılan ilaçlar, kanama durdurucu ajanlar ya da anastomoz iyileşmesini artırmak amacıyla kullanılan ilaçlar ve malzemelerin kullanımını belirlemede en önemli faktör; bu ajanların intraabdominal adezyon oluşturma potansiyellerinin olup olmamasıdır. Etkinliği çok belirgin olsa bile, adezyon oluşumuna yol açan maddelerin klinikte kullanımı uygun olmayacaktır. Bu nedenle, ilaçların intraabdominal tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmaların yanı sıra intraabdominal adezyon oluşturma potansiyellerini değerlendiren çalışmalar da mutlaka yapılmalıdır.

Schreinemacher ve arkadaşları, yaptıkları deneysel rat çalışmasında, abdominal hernilerin tamirinde kullandıkları PTFE(Polytetrafluoroethylene) greftlerin tespitinde kullanılan 6 değişik metodla adezyon oluşum potansiyellerini karşılaştırmışlar. Fibrin Glue ve Polyglactin sütürlerinin, emilemeyen ya da uzun sürede emilebilen materyaller ile karşılaştırıldığında, daha uygun adezyon oluşturduklarını tespit etmişler (22).

Montes ve arkadaşları ise; yaptıkları deneysel çalışmada farklı materyaller kullanarak, prolene mesh fiksasyon tekniklerini karşılaştırmışlar. Fibrin Glue ile fiksasyon yapılan grupta, propilen sütür kullanılan grup ile karşılaştırıldığında daha düşük adezyon oranları görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu bildirilmiş (23).

Schug-Pass ve arkadaşları Fibrin Glue ile mesh fiksasyonu yaptıkları çalışmalarında, biomedikal model ve laparoskopik kullanım modellerinde Fibrin Glue'yi periton ve kas üzerine mesh fiksasyonu için kullanmışlar ve kas üzerine uygulamada peritona göre daha güçlü yapışma sağladığını yani; intraperitoneal adezyon oranının düşük olduğu neticesini bulmuşlar (24).

Bizim çalışmamızda, Fibrin Glue (Tisseel)'nun abdominal cerrahilerde kullanımında batın içi yapışıklık oluşturma potansiyelini araştırdık. Gruplar ayrı ayrı makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirildi. Sonuçlar ise kendi aralarında ve önceden yapılmış benzer çalışmalar ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda oluşan adezyonlar hemen her zaman hasar oluşturulmuş çekum serozası ile periton veya ince barsaklar arasında oluşmuştu. Tüm bulgular karşılaştırıldığında; Sham, Kontrol ve Fibrin Glue (Tisseel) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0.003$). İkili grup karşılaştırılmalarında; sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi (sırasıyla, $p=0.013$). Kontrol grubu ile Fibrin Glue grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) fakat; 3. grubun adezyon skor ortalaması, 2. gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Histopatolojik değerlendirmede de istatistiksel olarak gruplar arası fark olduğu görüldü. Makroskobik ve histopatolojik incelemede lokal irritasyon, enfeksiyon ve apse gibi bulgulara rastlanmadı. Dikiş, koterizasyon, ligasyon veya

inorganik topikal hemostaz kullanımı sonucunda meydana gelebilen nekroz, çalışmamızda gözlenmedi.

SONUÇ

Sonuç olarak; Fibrin Glue (Tisseel)'nun intraabdominal yapışıklık oluşturma potansiyeli deneysel olarak değerlendirilmiş, makroskobik ve mikroskobik olarak yapılan karşılaştırmalarda sham, kontrol grubu ve fibrin Glue (Tisseel) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Fibrin Glue (Tisseel)'nun karın içinde yüksek miktarlarda kullanım gerektirebilecek ve protein ağı oluşturarak etki eden bir topikal hemostatik materyal olduğu ve klinik kullanımında yapışıklık, apse ve sıvı koleksiyon gibi olası yan etkileri olabileceği dikkate alınmalıdır. Fibrin Glue (Tisseel)'nun batıncı kullanımında adezyon oluşumunu artırıcı etkisi olduğu makroskobik olarak gözlemlendi ve patolojik inceleme ile bulgularımız desteklendi. Ancak, Fibrin Glue'nun adezyon artırıcı etkisinin olması batın içinde kullanılamayacağı anlamına gelmemekle birlikte, insanlardaki abdominal cerrahilerde kullanımı için güvenlik ve etkinlik yönünden daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1)Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2007; 50: 291-300.
- 2)Cheadle WG, Garr EE, Richardson JD. The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. The American surgeon. 1988; 54: 565-9.
- 3)Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surgery, gynecology & obstetrics. 1971; 133: 497-511.
- 4)Menziez D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1990; 72: 60-3.
- 5)Barbul A, Brunicaardi FC, Andersen DK et al. In Schwartz's Principles of Surgery 8 th. Ed. McGraw-Hill, Philadelphia. 2005; 223-248.
- 6)Arıkan S, Adas G, and Barut G. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesion and wound healing. Am J Surg. 2005; 189: 155-160.
- 7)Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. Curr Opin Obstet Gynecol. 1991; 3: 369-374.
- 8)Radosevich M, Goubran HA, Burnouf T. Fibrin Sealant: Scien-

tific rationale, production methods, properties and current clinical use. *Vox Sang.* 1997; 72: 133-43.

9)Spotnitz W, Burks SG, Prabhu R. Fibrin Based Adhesives and Hemostatic Agents, Surgical Adhesives and Sealants, Current Technology and Applications. Technomic publication, Atlanta, 1996; 77-112.

10)Ryou M, Thompson CC. Tissue Adhesives: A Review. *Tech Gastrointest Endosc.* 2006; 8: 33-7.

11)Petersen B, Barkun A, Carpenter S et al. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2004; 60: 327-33.

12)Huang CS, Hess DT, Lichtenstein DR. Successful endoscopic management of postoperative GI fistula with fibrin glue injection: Report of two cases. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2004; 60: 460-3.

13)Lau W, Leung K, Kwong K. A randomised study comparing laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer using suture or sutureless technique. *Annals of Surgery.* 1996; 224: 131-8.

14)Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *International journal of surgery.* 2008; 6: 253-60.

15)Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement.* 2000; 52-9.

16)Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *American journal of surgery.* 2000; 180: 33-6.

17)Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology.* 1984; 64: 672-4.

18)Kaya C, Demir U, Coşkun H ve ark. Duodenum perforasyonlarında basit kapama ve omentoplasti, basit kapama ve fibrin yapıştırıcıyla onarım yöntemlerinin karşılaştırılması:deneyisel çalışma. *Ulusal Travma Dergisi.* 2004; 10: 11-16.

19)Becker JM, Dayton MT, Fazio VW et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons.* 1996; 183: 297-306.

20)Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertility and sterility.* 1980; 34: 46-9.

21)Bellon JM, Bujan J, Contreras LA, Jurado F. Use of nonporous polytetrafluoroethylene prosthesis in combination with polypropylene prosthetic abdominal wall implants in prevention of peritoneal adhesions. *Journal of biomedical materials research.* 1997; 38: 197-202.

22)Schreinemacher MH, Van Barneveld KW, Peeters E et al. Adhesions to sutures, tackers, and glue for intraperitoneal mesh fixation: an experimental study. *Hernia.* 2014; 18: 865-72.

23)Montes JH, Bigolin AV, Baú R et al. Analysis of adhesions resulted from mesh fixation with fibrin sealant and suture: experimental intraperitoneal model. *Rev Col Bras Cir.* 2012; 39: 509-14.

24)Schug-Pass C, Lippert H, Köckerling F. Fixation of mesh to the peritoneum using a fibrin glue: investigations with a biomechanical model and an experimental laparoscopic porcine model. *Surg Endosc.* 2009; 23: 2809-15.