

Karın İçi Yapışıklıkları Önlemede Kullanılan Maddelerin Barsak Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkileri

THE EFFECT OF ANTIADHESIVE AGENTS ON THE HEALING OF INTESTINAL ANASTOMOSIS

Dr. Ali UZUNKÖY*, Dr. Ö. Faruk AKINCI*,
Dr. Ali COŞKUN*, Dr. Oktay ASLAN**, Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT***

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi ABD, (**) Farmakoloji ABD,
(***) Biyokimya ABD, ŞANLIURFA

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, karın içi yapışıklıkları önlemek için kullanılan maddelerin kolokolik anastomoz yapılan olgularda yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacı ile planlandı.

Durum Değerlendirmesi: Karın içi yapışıklıklar, peritonun iyileşme cevabı sonucu ortaya çıkan, önemli ve sık karşılaşılan bir problemdir. Bunları önlemek için kullanılan ve iyileşme cevabı üzerine etkili olan ajanlar, anastomoz yapılmış olgularda iyileşmede bozulma veya gecikmeye neden olabilirler. Bunun sonucu ortaya çıkan anastomoz kaçakları, önemli morbidite ve mortalite artışına neden olabilir.

Yöntem: Çalışmada, ratlara kolotomi ve tek kat kolokolik anastomoz yapıldı. Karın duvarı kapatılmadan önce karın içine serum fizyolojik (kontrol), karboksi metil selloz (CMC), dekstran 70, verapamil, aprotinin, tenoksikam ve siklosporin konuldu. Vitamin E, anesteziyi takiben IM olarak uygulandı. Ratlar 15 gün sonra sakrifiye edilerek anastomoz patlama basınçlarına bakıldı. Anastomoz hattından alınan dokularda hidroksiprolin tayini yapıldı.

Çıkarımlar: Anastomoz patlama basıncı, CMC, aprotinin ve siklosporin grublarında hidroksiprolin düzeyi, CMC ve siklosporin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuçlar: Karın içi yapışıklıkları önlemek için kullanılan CMC ve siklosporinin; dekstran 70, verapamil, tenoksikam, vitamin E ve aprotinine göre hem hidroksiprolin düzeyini hem de patlama basıncını olumsuz olarak etkilediği görüldü. Bu nedenle kolokolik anastomoz yapılmış olgularda yapışıklık oluşumunu önlemek amacı ile bu maddelerin tercih edilmemesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Anastomoz iyileşmesi, patlama basıncı, hidroksiprolin, yapışıklık önleyici maddeler

SUMMARY

The effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis were investigated in this study. Eighty rats were divided into 8 groups. The colotomy and end to end anastomosis were performed on all rats. Saline solution (control), CMC, aprotinin, verapamil, tenoxicam, cyclosporin and dextran 70 were used intraperitoneally. Vitamin E was used intramuscularly at the beginning of the operation. The rats were sacrificed after 15 days. The intestinal anastomosis were assessed for healing by the bursting pressure of the anastomosis and the measuring of hydroxyproline content of the anastomotic tissues. The results were evaluated by Mann-Whitney's U test. The anastomotic bursting pressure was found to be lower in CMC, aprotinin and cyclosporin groups than the control group. The hydroxyproline levels were lower in CMC and cyclosporin groups than those in the control

group. It was demonstrated that, in this study, CMC and cyclosporin have adverse effects on the healing of intestinal anastomosis in rats.

Keywords: Healing of intestinal anastomosis, bursting pressure, hydroxyproline, antiadhesive agents

Karın içi yapışıklıklar abdomen cerrahisinin önemli problemlerinden birisidir. Değişik serilerde %60-90 oranında postoperatif yapışıklık bildirilmiştir (1). Bunlar cerrahinin morbiditesini önemli oranda arttırmaktadırlar. Abdominal cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar, peritonun iyileşme cevabının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (1). Yapışıklık oluşumunun ilk safhalarında gözlenen olaylar, yara iyileşmesinde gözleendiği gibidir (2). Yapışıklık oluşumunu bu safhalarda engelleyen maddeler yara iyileşmesinde de gecikmeye neden olabilirler.

Barsak anastomoz iyileşmesi, vücudun diğer kısımlarında gözleendiği gibi gelişir. Anastomoz iyileşmesinde gecikme veya bozulma, anastomoz kaçaklarına neden olabilir. Bu durum özellikle kolorektal cerrahide önemli morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (3).

Çalışmamızda, karın içi yapışıklıkları önlemek için kullanılan maddelerin barsak anastomozu yapılan olgularda yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Wistar-Albino tipi 80 rat, onarlı 8 gruba ayrıldı. Karın orta hat insizyonu ile karın açıldı. İleoçekal valve yaklaşık 5 cm uzaklıkta kolonun orta kesiminde transvers olarak barsağın tamamını içeren enterotomi ve 6/0 polipropilen ile tek kat anastomoz yapıldı. Sırasıyla 7 cc karboksil metil selüloz (CMC)'un %1'lik solüsyonu, 7 cc dextran 70, 7'er cc serum fizyolojik içinde verapamil 1 mg/kg, aprotinin 2500 Ü/kg, tenoksikam 0.20 mg/ml, siklosporin 10 mg/kg ve kontrol için 7cc SF karın içine konularak, karın iki kat olarak kapatıldı. Vitamin E anesteziyi takiben 300 Ü/kg İM olarak uygulandı. Ratlar, 15 gün sonra aşırı eter dozu ile sakrifiye edildi. Anastomozun her iki tarafından 2 cm uzaklıktan barsak rezeksiyonu yapılarak patlama basınçları ölçüldü. Anastomoz hattından alınan dokularda, Reddy metoduna göre hidroksiprolin miktarı ölçüldü (4).

Anastomoz patlama basıncı ölçüm metodu: Tansiyon aletinin manşonu çıkarılıp, yerine ince bir kanül takıldı. Bu kanülün diğer ucuna çıkarılan barsak parçası yerleştirilerek ipekle bağlandı.

Barsağın boşta kalan ucu bağlanarak barsağın tamamı su içinde kalacak şekilde su dolu bir kap içine yerleştirildi. Tansiyon aleti çok yavaş olarak içine yerleştirilmeye başlandı. Gaz kabarcığının ilk görüldüğü an mmHg cinsinden patlama basıncı olarak kaydedildi. Perforasyon varlığında patlama basıncı 0 mmHg olarak değerlendirildi (5).

Sonuçlar, Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Patlama basıncı ölçümlerinde CMC, siklosporin ve aprotinin gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı azalma gözleendi. Diğer grupların patlama basınçlarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu.

Anastomoz hattında dokuda ölçülen hidroksiprolin düzeyi, CMC ve siklosporin grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu.

Gruplarda ölçülen anastomoz patlama basınçları ve doku hidroksiprolin düzeyleri ile ilgili istatistiksel değerler, Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Adezyon oluşumu ve enterik anastomozlarda gözlenen kaçaklar, abdomen cerrahisinin morbidite ve mortalitesini arttıran iki önemli problemdir (1,3). Postoperatif yapışıklık oluşumunu önlemek için çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Yapışıklık oluşumunu önleyen ajanlar etkilerini, başlıca enflemasyon sürecini inhibe ederek göstermektedirler. Enflemasyon süreci ise, yara iyileşmesinin başlangıç safhası ve gerekli bir parçasıdır (6). Yapışıklık oluşumunu önlemek amacıyla kullanılan ajanların anastomozdaki yara iyileşmesini enflemasyon safhasında etkilemesi, iyileşmenin bozulmasına veya gecikmesine neden olabilir.

Yara iyileşmesinin en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku yüzeyine gelmesidir. Erken dönemde, epitel hücreleri,

TABLO 1: GRUPLARDA ÖLÇÜLEN ORTALAMA ANASTOMOZ PATLAMA BASINÇLARI

Gruplar	n	Aritmatik Ortalama	Standart Hata	Ortanca	U Değeri	P Değeri ($\alpha = 0.05$)
Kontrol	10	234	± 6.19	235	-	-
CMC	10	109	± 6.73	107.5	100	$p < 0.05$
Dextran 70	10	225.2	± 7.70	225	63.5	$p > 0.05$
Aprotinin	10	127	± 20.23	140	99	$p < 0.05$
Tenoksikam	10	220.5	± 6.17	222.5	69.5	$p > 0.05$
Siklosporin	10	122.5	± 14.39	107.5	99	$p < 0.05$
Verapamil	10	231.5	± 7.68	232.5	57	$p > 0.05$
Vitamin E	10	237	± 9.59	237.5	54	$p > 0.05$

fibroblastlar ve endotel hücreleri ile fibrin-fibronektin kompleksi gerilme gücüne katkıda bulunur. Daha sonra kollajen liflerinin üretimi ve lifler arasındaki bağların artması ile yara gerilim kuvveti giderek artarak 14. ve 16. günde en yüksek seviyeye ulaşır (7).

Çalışmamızda, anastomoz iyileşmesini değerlendirmek için anastomoz hattı dokuda hidroksiprolin miktarı ölçüldü. Anastomoz iyileşmesi ile hidroksiprolin düzeyi arasında direkt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (8) Yarada ayrılmaya karşı oluşan direnç, kollajen miktarıyla ve kollajen lifleri arasındaki kovalent bağlanmayla ilişkilidir. Hidroksiprolin, kollajene özgü bir aminoasittir ve kollajenin % 14'ünü oluşturur. Bu nedenle, hidroksiprolin düzeyinin tayini yaranın kollajen miktarını yansıtır (5,6,8,9,10)

Anastomoz iyileşmesi fiziksel olarak, gerilme kuvveti veya patlama basıncı ölçülerek değerlendirilebilir (5,10,11). Anastomoz patlama basıncı ölçümü daha fizyolojik olduğu için, kopma direnci ölçümlerine tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (5). Bu nedenle çalışmamızda, bu yöntem tercih edildi.

Çalışmamızda, siklosporin ve CMC verilen gruplarda hem anastomoz patlama basıncında, hem dedoku hidroksiprolin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözledik. Aprotinin grubunda ise, yalnızca anastomoz patlama basıncındaki azalma kontrol grubuna göre anlamlı idi.

Siklosporin, immünoşüpresif bir ajandır. Selektif olarak T hücrelerinin yanıtını inhibe eder (12). Yapışıklıkları, inflamatuvar granülasyon dokusunun gelişimini engelleyerek ve inflamatuvar yanıtın azalmasına yol açarak yaptığı sanılmaktadır (13). Siklosporin, T hücreleri tarafından salgılanan İnterlökin 2'nin sentezini inhibe eder. İnterlökin 2'nin kollajen sentezini arttırdığı gösterilmiştir (7). Eisinger, siklosporinin ratlarda primer yara iyileşmesi üzerine inhibitör etkisi olmadığını bildirmiştir (14). Pinsker de, Siklosporin ile tedavi edilen akciğer transplantlı köpeklerde, bronşial anastomoz komplikasyonlarının daha az olduğunu bildirmiştir (12). Okubo'nun çalışmasında, intraperitoneal siklosporin uygulanan grupta kontrol grubuna göre postoperatif 14. günde yarada kopma gücünün daha az olduğu

TABLO 2: GRUPLARDA ÖLÇÜLEN HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ

Gruplar	n	Aritmatik Ortalama	Standart Hata	Ortanca	U Değeri	P Değeri ($\alpha = 0.05$)
Kontrol	10	16.33	± 0.68	16.68	-	-
CMC	10	8.92	± 0.64	8.67	92	$p < 0.05$
Dextran 70	10	15.21	± 1.05	16.62	54	$p > 0.05$
Aprotinin	10	14.17	± 1.06	15.13	66	$p > 0.05$
Tenoksikam	10	14.38	± 0.99	14.74	70	$p > 0.05$
Siklosporin	10	8.32	± 0.63	8.23	99	$p < 0.05$
Verapamil	10	13.59	± 1.25	13.93	67	$p > 0.05$
Vitamin E	10	16.95	± 1.00	17.84	67	$p > 0.05$

gözlenmiştir (15) Biz çalışmamızda, siklosporinin yara iyileşmesini geciktirdiği sonucuna vardık. Siklosporin verilen grupta hem hidrokspirolin seviyelerinde, hem de anastomoz patlama basıncı düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma vardı. Bunun nedeni, siklosporinin yara iyileşmesini inflamatuvar fazda inhibe ederek barsak anastomoz iyileşmesini engellemesi olabilir.

CMC'nin yapışıklıkları önlemede oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (16,17). CMC'nin yapışıklıkları önleme etkisinin, serozal yüzeyleri birbirinden uzaklaştırması yanında, fibroblast aktivitesini veya proliferasyonunu azaltması ve zedelenmiş serozal yüzeylerde fibrin depolanmasını engellemesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, peritonun tamiri boyunca, inflamatuvar hücrelerin ve hücresel elemanların hareketini inhibe edebileceği bildirilmiştir (16,17). CMC'nin anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi tartışmalıdır. Felton ve Talbert'in çalışmalarında, intraperitoneal CMC uygulamasının barsak anastomozu iyileşmesini bozduğu ve kaçağa neden olduğu bildirilmiştir (18,19). Wurster'in çalışmasında tek başına, Medina'nın çalışmasında ise hyaluronik asitle birlikte CMC kullanımının, anastomoz iyileşmesini bozmadığı bildirilmiştir (20,21). Bizim çalışmamızda ise CMC'nin barsak anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediği gözlemlendi. CMC'nin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi, fibroblast aktivite ve proliferasyonunu azaltması ve inflamatuvar hücre elemanlarının hareketini inhibe etmesi sonucu yara iyileşmesinin inflamatuvar ve fibroplazi fazına etkisine bağlı olabilir.

Aprotinin, proteaz inhibitörüdür. Travma sonrası gelişen lökosit infiltrasyonunu ve granülasyon doku gelişimini önler (13,22,23,24). Grundman, aprotinin inflamatuvar granülasyon doku gelişimini engelleyerek ve inflamatuvar cevabın azalmasını sağlayarak etki gösterdiğini bildirmiştir (25). Çalışmamızda, aprotinin verilen grupta, anastomoz patlama basıncında kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma gözledik. Ancak, doku hidrokspirolin seviyesindeki azalma kontrol grubuna göre anlamsızdı. Tolu ve arkadaşlarının çalışmasında ise, karın içine konulan aprotinin barsak anastomoz iyileşmesi üzerine hafif derecede olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (26). Diğer çalışmalarda da, aprotinin anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (27).

Nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olan tenoksikamın yara iyileşmesi üzerine olumsuz

etkisi olmadığını saptadık. Bu grup ilaçların yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Brennan, Flurbibrufen ile yaptığı çalışmasında, barsak anastomozu yapılan ratların hiçbirinde anastomoz kaçağı gözlemediğini ve patlama basınçlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (28). De Sousa ve Mastbom ise yaptıkları çalışmalarda, piroksikam ve ibuprofenin intestinal anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmişlerdir (29,30). Tortum, ratlarda yaptığı çalışmada ketorolakin kolon anastomozu iyileşmesi üzerine olumsuz etki gösterdiğini bildirmiştir (31). Bu grup ilaçlar, inflamatuvar yanıtta major rol oynayan prostoglandin ve eikosanoidlerin yapımını inhibe ederek etki etmektedirler (32,33).

Vitamin E'nin inflamatuvar reaksiyonları ve fibrin eksudasyonunu inhibe ederek yapışıklıkları önlediği bildirilmiştir (16,22,35,36). Vitamin E'nin kollajen yapımını azalttığı ve fibroblast miktarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (16,22,35) Çalışmamızda vitamin E'nin yara iyileşmesine olumsuz etkisinin olmadığı, hatta, istatistiksel olarak anlamlı olmayan olumlu etkisi olduğu gözlemlendi. Simon, laserle oluşturulan cilt travmasında IM vitamin E tedavisinin yara iyileşme zamanını önemli derecede azalttığını bildirmiştir (40). Vitamin E'nin bu etkisi, hücre ve organel membranlarını serbest radikallerin okside edici etkisinden korumasına bağlı olabilir (16,38). Nitekim, Akkuş'un çalışmasında serbest oksijen radikallerinin travmaya uğramış bölgeden temizlenmesinin yara iyileşmesine olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. (39).

Dekstran 70, yapışıklıkları önlemede etkili bir ajandır (41). Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında etkili olduğu bildirilmiştir (34,35). Tolu ve arkadaşlarının çalışmasında, dekstran 70'in anastomoz iyileşmesini çok hafif inhibe ettiği bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda dekstran 70'in anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi gözlenmedi. Bu bize dekstran 70'in yapışık önleme etkisinin daha çok periton yüzeylerinin ayrı durmasını sağlayarak yaptığını düşündürmektedir (22,41,42).

Verapamil, akut inflamatuvar cevabı değişik safhalarda engelleyerek yapışıklık oluşumunu engellediği bildirilmiştir (34,36,37). Çalışmamızda verapamilin anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi gözlenmedi. Verapamilin anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya ulaşamadık. Lee ve arkadaşları,

verapamilin, ekstrasellüler matriks proteinine prolin katılımını inhibe ettiğini ve yara iyileşmesinin hipertrofik hastalıklarında bunun önemli olabileceğini bildirmişlerdir (43).

Sonuç olarak, karın içi yapışıklıkları önlemek amacı ile kullanılan karboksil metil selüloz ve siklosporinin hem doku hidroksiprolin düzeyini, hem de anastomoz patlama basıncını olumsuz yönde etkilediği, bu nedenle barsak anastomozu yapılmış olgularda postoperatif yapışıklık oluşumunu önlemek amacı ile tercih edilmemesi gerektiği kanaatindeyiz

KAYNAKLAR

- DeCherney AH, diZerega GS: Clinical problem of intraabdominal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88.
- Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC: Prevention of postsurgical adhesions with N,O-carboxymethyl chitosan: Examination of the most efficacious preparation and the effect of N,O-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. *Surgery* 1997; 121: 314-19.
- Zorluoğlu A, Özgüç H, Yılmazlar T, Duman H, Korun N: Kolorektal anastomozlarda kaçak sorunu. *Kolon Rektum Hast Derg* 1994; 4:112-7.
- Reddy KC: A symplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clin Biochem* 1996; 29:225-29.
- Sağlam A, Yeşilkaya A, Harmanda R, Yeşilkaya Y: Ceftazidim'in fasya kolon anastomozlarının iyileşmesine etkisi. *Kolon Rektum Hast Derg* 1991; 1:41-4.
- Cohen IK, Diegelmann RF, Crossland MC: Wound care and wound healing. In: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*. 6. Edition, McGraw-Hill, Inc. 1994; 279-303
- Engin A: Yara iyileşmesi. In: Sayek İ, ed: *Temel Cerrahi*, 1991: 185-196.
- Ertekin C, Kurdoğlu M, Özgür M, Kebudi A: Barsak anastomozlarının iyileşmesi ve sütür materyalinin etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1989; 5:31-4.
- Ballantyne GH: Intestinal Suturing. Review of experimental foundations for traditional doctrines. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 836-43.
- Hendriks T, Mastboom WJ: Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:891-901.
- Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B: Healing of experimental colonic anastomosis. Bursting strength of the colon after left colonic resection and anastomosis. *Am J Surg* 1978; 136: 587-94.
- Pinsker LK, Veith FJ, Kamholz SL, Emeson EE, Norin A, Montefusco C: Bronchial anastomotic healing allotransplants treated with cyclosporine. *Transplantation* 1985; 40: 143-6.
- Durgun V, İpek T, Kapan M, Şad A, Göksel S, İnel H: Siklosporin ve aprotinin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1994; 8: 4-7.
- Eisinger DR, Seil AGR: A comparison of the effects of cyclosporin A and standard agents on primary wound healing in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 135-138.
- Okubo T: Influences of cyclosporin A on wound healing. (Abstract). *Hokkaido Igaku Zasshi* 1993; 68: 665-82.
- Hamadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH: Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium caboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-10.
- Coşkun İ, İrfanoğlu ME, Hatipoğlu AR: Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde caboxymethyl cellulose (CMC)'nin etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8:93-6.
- Felton RJC, Tuggle DW, Milewicz AL: High mortality with an intraperitoneal antiadhesive in the rat. *Current Surgery* 1990; 47:444-6.
- Talbert BJ, Tuggle DW, Askew AA, Perkins TA Taylor D: Preventing adhesions in the immature rat. *Surg. Forum* 1998; 39:592-4.
- Tokmak H, Tibet HB, Balkanlı M, Öner K, Aydın R: Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde vitamin E'nin sinerjistik etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995; 11: 162-7.
- Mooney RAH: Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (Trasylo). *J Int Med Res* 1976; 4: 460-3.
- Özen N, Elçin B, Malazgirt Z, Özkan K: Deneysel peritonitte adezyon oluşumuna heparin, aprotinin ve sodyum sitratın etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1991; 7: 84-7.
- Young HL, Wheeler MH, Morse D: The effect of intravenous aprotinin (Trasylo) on intraperitoneal adhesion formation in the rat. *Br J Surg* 1981; 68:59-60.
- Tolu A, Akkuş MA, Gökçe Ö, İlhan N: Yapışıklık önlenmesinde kullanılan maddelerin yara iyileşmesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 1990; 8: 487-90.
- Sönmez YE, Terzioğlu T, Eldegez U, Cemşit F: Kolon anastomoz iyileşmesinde aprotinin (trasylo) etkisi, deneysel çalışma sonuçları. *Ulusal Cerrahi Kongresi-88, 5-9 Haziran 1988; İstanbul.*
- Brennan SS, Foster ME, Morgan A, Leaper DJ: Prostaglandins in colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum* 1984;27: 723-5.
- De Sousa JB, Soares EC, Aprilli F: Effect of ddclofenac sodium on intestinal anastomotic healing: Experimental study on the small intestine of rabbits. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 613-7.
- Mastboom WJB, Hendricks T, Van Elteren PH, De Boer HHM: The influence of NSAIDs on experimental

- intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:236-43.
31. Tortum O, Ergüney S, Ertem M, Özcan M, Yavuz N, Taşpınar AH, Öz B, Uslu E: Ketorolak'ın deneysel kolon anastomoz iyileşmesine etkisi. *Kolon Rektum Hast Derg* 1992; 2:58-62.
32. Üstün C, Yanık A, Alper T, Çokşenim Ş: Tenoksikam ve Ringer Laktat'ın postoperatif adezyon reformasyonu üzerine etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1997; 11: 47-50.
33. Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW: Inhibition of adhesion reformation in the rabbit model by meclofenate: an inhibitor of both prostoglandin and leukotriene production. *Fertil Steril* 1994; 62: 1262-5.
34. Ersoy C, Utkan Z, Gökğöz Ş, Gönüllü N, Dülger M: Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Verapamil ve Pentoksifilin'in etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 229-34.
35. Kagoma P, Burger NS, Seifert E, Levenson MS, Demetriou AA: The effect of vitamin E an experimentally induced peritoneal adhesions on mice. *Arch Surg* 1985; 120: 949-51.
36. Çağlıküleççi M, Özarmağan S, Günay K, Savcı N, Necefli A: Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde povidon iyodin, Ca++ antagonistleri ve vitamin E'nin yeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1993; 7: 31-33.
37. Steinleitner A, Kazansky C, Lambert H: Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbits. *Journal of Surgical Research* 1990; 48:42-5.
38. Engle AW, Yoder CM, Bourley LJ: Vitamin E decreases superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes. *Pediatric Research* 1988;23: 245-8.
39. Akkuş MA, Doğru O, İlhan YS, Kasarcı E, Kısmet K, Karaca A: Ginko biloba ekstresinin tavşanlarda anastomoz iyileşmesi ve intraabdominal adezyonlar üzerine etkileri. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 1995; 9:1-5.
40. Simon GA, Schmid P, Reifenrath WC, et.al. Wound healing after laser injury to skin – the effect of occlusion and vitamin E. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1994;83:1101-6.
41. Urman B, Konan A: Postoperatif adezyonların önlenmesinde son gelişmeler. *Cerrahi Tıp Bülteni* 1992;1:224-30.
42. Christen D, Buchman P: Peritoneal adhesions after laparotomy. Prophylactic measures. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38: 283-6.
43. Lee RC, Ping JA: Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. *J Surg Res* 1990; 49: 463-6.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Ali UZUNKÖY
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD
ŞANLIURFA