

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**SICAK-SOĞUK PERİTONEAL LAVAJIN PERİTONEAL  
ADEZYON VE PERİTONEAL FİBRİNOLİTİK SİSTEM  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Yavuz SAVAŞ KOCA**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Ömer Rıdvan TARHAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma Fonu Tarafından 1858-TU-09  
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2010 – ISPARTA**

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkıları olan, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, hekimlik ve cerrahi sanatını öğrenmem ve geliştirmemde büyük bir sabır ve hoşgörülüyle her zaman yanımda olan;

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mahmut Bülbül olmak üzere, Prof. Dr. Recep Çetin, Doç. Dr. Erol Eroğlu, Doç. Dr. İbrahim Barut, Doç. Dr. Celal Cerçi ve asistanlığımın ilk yıllarında çalışmaktan gurur ve zevk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Nihat Kaymakçioğlu' na teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın yapılandırılmasında, cerrahi sanatını öğrenmemde benden tecrübe ve deneyimlerini esirgemeyen, büyük bir özen ve titizlikle çalışma boyunca yardımlarını ve desteğini gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan' a teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerine, ameliyathane personellerine, klinik personellerine ve poliklinik hemşiremiz Pembe Öztürk' e teşekkür ederim.

Beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan babam merhum Davut Koca' ya, hala yardımlarını esirgemeyen annem Leyla Koca ve abim Serhan Koca' ya, bu çalışma sırasında ve asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Tuğba Koca' ya ve de asistanlığımın son günlerinde dünyaya gelerek hayatıma neşe katan sevgili yeğenim Efe' ye şükran borçluyum.

Ayrıca çalışmam sırasında bana destek olan ve ELISA tetkiklerinin çalışılmasında yardımlarını benden esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Selçuk Kaya' ya teşekkür ederim.

**Dr. Yavuz Savaş KOCA**

## İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	ii
İçindekiler .....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizin .....	iv
Şekiller Dizini .....	vi
Tablolar Dizini .....	vii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Adezyonların Sıklığı ve Önemi .....	4
2.3. Adezyonların Patogenezi .....	7
2.3.1. Reepitelizasyon.....	8
2.3.2. Adezyon Oluşumunda Azalmış Fibrinolizin Rolü .....	9
2.3.3. Adezyonu Artıran Diğer Faktörler.....	12
2.3.3.1. İskemi .....	12
2.3.3.2. Yabancı Cisimler.....	12
2.3.3.3. Kanama .....	13
2.3.3.4. Peritonun Dikilmesi .....	13
2.3.3.5. Barsakların Sağılması .....	14
2.3.3.6. Peritonit.....	14
2.3.3.7. Safra Taşları .....	15
2.4. Adezyonların Önlenmesi .....	15
2.4.1. Fibrin Birikiminin Önlenmesi.....	15
2.4.2. Oluşan Fibrinin Uzaklaştırılması .....	17

2.4.3. Serozal Yüzeylerin Birbirinden Uzaklaştırılması .....	17
2.4.4. Fibroblastik Proliferasyonun İnhibisyonu.....	18
2.5. Fibrinolitik Sisteme Sıcaklığın Etkisi .....	19
<b>3. PERİTON LAVAJI.....</b>	<b>21</b>
<b>4. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>22</b>
4.1. Deney Modeli.....	22
4.2. Adezyonların Derecelendirilmesi.....	23
4.3. Örneklerin Alınması ve Doku Homojenizasyonu .....	23
4.4. Biyokimyasal Analiz.....	24
4.4.1. Microparticle Enzim Immunossay Reaksiyon Prensipleri .....	24
4.4.2. Rat t-PA ELISA Kitinin Çalışılması.....	25
4.4.3. Rat PAI-1ELISA Kitinin Çalışılması .....	27
4.5. İstatistiksel Analiz.....	29
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>39</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>42</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>EGF</b>	: Epidermal growth factor
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth factor
<b>FU</b>	: Florourasil
<b>IL-1</b>	: Interlökin-1
<b>İM</b>	: İntramuskuler
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>PAI</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitörleri
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
<b>PAI-2</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 2
<b>PDGF</b>	: Platelet derived growth factor
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>TGF-P</b>	: Transforming growth factor-P
<b>TNF-a</b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>t-PA</b>	: Doku plazminojen aktivatörü
<b>uPA</b>	: Ürokinaz plazminojen aktivatör

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Adezyonların oluşum mekanizması .....	10
<b>Şekil 2:</b> Doku örneklerinin spesifik t-PA mikrotitrasyon plaklarında değerlendirilmesi .....	26
<b>Şekil 3:</b> t-PA standart doğrusu .....	27
<b>Şekil 4:</b> Doku örneklerinin spesifik PAI-1 mikrotitrasyon plaklarında değerlendirilmesi .....	28
<b>Şekil 5:</b> PAI-1 standart doğrusu .....	29
<b>Şekil 6:</b> Adezyon yok (0) .....	31
<b>Şekil 7:</b> Grade I Adezyon (1) .....	31
<b>Şekil 8:</b> Grade II Adezyon (2) .....	32
<b>Şekil 9:</b> Grade III Adezyon (3) .....	32
<b>Şekil 10:</b> Grupların evans adezyon skorlamasına göre adezyon skorları .....	33
<b>Şekil 11:</b> Grupların postoperatif 1. günde t-PA konsantrasyonları .....	34
<b>Şekil 12:</b> Grupların postoperatif 3. günde t-PA konsantrasyonları .....	35
<b>Şekil 13:</b> Grupların postoperatif 10. günde t-PA konsantrasyonları .....	35
<b>Şekil 14:</b> Günlere göre doku t-PA konsantrasyonları .....	36
<b>Şekil 15:</b> Grupların postoperatif 1. günde PAI-1 konsantrasyonları .....	36
<b>Şekil 16:</b> Grupların postoperatif 3. günde PAI-1 konsantrasyonları .....	37
<b>Şekil 17:</b> Grupların postoperatif 10. günde PAI-1 konsantrasyonları .....	38
<b>Şekil 18:</b> Günlere göre doku PAI-1 konsantrasyonları .....	38

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> İntestinal Obstrüksiyona Bağlı Adezyon Oranları.....	5
<b>Tablo 2:</b> Adezyonların Önlenmesinde Profilaktik Olarak Kullanılan Maddeler ve Etki Mekanizmaları .....	20
<b>Tablo 3:</b> Adezyonların Derecelendirilmesi (Evans Skorlaması).....	23
<b>Tablo 4:</b> Evans Skorlamasına Göre Grupların Adezyon Skorları.....	30

## 1.GİRİŞ

Postoperatif peritoneal adezyonlar abdominal cerrahinin ciddi bir problemidir ve en sık nedeni geçirilmiş operasyonlardır (1). Adezyon abdominal organların, cerrahiye bağlı yada peritonit, endometriozis, kemoterapi radyasyon ve kanser nedeni ile oluşan fibröz bantlarla, kendi aralarında yada karın duvarına yapışmalarıdır (2).

İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık % 90' ının da adezyon oluşmakta ve bunların yaklaşık % 3' ünde intestinal obstrüksiyon gelişmektedir. Postoperatif peritoneal adezyonlar kadın infertilitesinin de yaklaşık % 15-20' sine neden olmaktadır (1). Tüm barsak obstrüksiyonlarının % 40' ından, ince barsak obstrüksiyonlarının % 60-70' inden postoperatif peritoneal adezyonlar sorumludur. Cerrahi servislerine tüm yatışların % 1' i ve laparotomi yapılanların % 3' ü postoperatif peritoneal adezyonlar nedeniyle olmaktadır (3). Adezyonlar edinsel ve konjenital olarak sınıflandırılabilir. Edinsel adezyonlarda inflamatuvar ve cerrahiye sekonder diye sınıflandırılabilir. Cerrahiye bağlı adezyonlarda yeni oluşan (de novo) ve yeniden oluşan (reformed) diye iki grupta toplanabilir (4).

Adezyonların oluşumu normal peritoneal iyileşme sürecinin varyansıdır. Periton ve serozal yüzeylerin kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu, enfeksiyon ve travmatik faktörler gibi nedenlerle zedelenmesi adezyon oluşumu ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (5). Peritoneal iyileşmenin cilt iyileşmesinden farklı olduğu 1919 yılında gösterilmiştir. Başlıca iki fark, epitelizasyon ve fibrin birikiminin sonucudur. İlk olarak, peritonun epitelizasyonu defekt yüzeyinin her tarafında aynı anda olur. Cilt epitelizasyonu ise cilt kenarlarındaki epitel hücrelerin migrasyonu ile oluşur. Bunun sonucu olarak yara büyüklüğü artıkça iyileşme süresi cilt yaralarında artarken peritoneal yaralanmalarda artmaz. İkincisi, peritoneal yaralanma sonrası oluşan fibrin matriks peritoneal fibrinoliz tarafından yıkılır. Cilt iyileşmesinde ise fibrin matriks skar dokusu olarak organize olur (6).

Periton yaralanması sonrası histamin aracılığı ile vasküler permabilite artar. Böylece inflamatuvar eksüda sızar ve fibrin matriks oluşur. Sıklıkla bu fibrin matriks iki komşu yapıyı fibrin bantlar oluşturarak yapıştırır. Fibrin bantlar genellikle fibrinoliz ile çözülerek küçük fibrin moleküllere dönüştürülür ki bu moleküllerde periton boşluğundan kolayca uzaklaştırılır (7).



Normal şartlarda fibroblast proliferasyonu reepitelizasyonla sonuçlanır. Yaralanan periton yüzeyi tipik olarak 5-7 günde reepitelize olur. Yüzeyin altında kollajen ve diğer bağ dokunun yeniden yapılanması (remodeling) birkaç ay sürer (8).

Fibrinolitik aktivitenin azalması (doku iskemisi, devaskularizasyon, nekroz, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve dikilmesi, enfeksiyon, peritoneal kavite içerisinde kanın varlığı, serozal yüzeylerde kuruluk ve cerrahi işlemler fibrinolitik aktiviteyi azaltır) sonucunda, lizis ve rezolüsyon normal seyrinde devam etmez. Lökositik veya peritoneal orijinli enzimler fibrinöz eksudatı çözmede yetersiz kalır. Fibrinöz adezyonlar ilerleyerek fibrinimsi ağ örgüsüne dönüşür. Kapiller damarların regresyonu ve fibroblastların alanı doldurması ile kalıcı fibröz adezyonlar şekillenir ve adezyon dediğimiz yapılar şeklinde organize olurlar (9).

Peritoneal lavaj laparotomiler sırasında gerek hemorajik materyalleri gerekse enfekte materyalleri uzaklaştırmak amacı ile sıkça başvurulan bir yöntemdir. Serum fizyolojik peritoneal lavaj mayi olarak en yoğun kullanılan ajandır. Termojenik etkinin peritoneal adezyonlara neden olduğu bilinmesine karşın peritoneal lavaj uygulaması yapılırken günümüz cerrahisinde herhangi bir standart belirlenmemiş olup uygulamada kliniklere göre değişik yaklaşımlar mevcuttur (10, 11).

Bu çalışmada, peritoneal adezyon modeli uygulanan ratlarda (postoperatif adezyon modeli) sıcak (vücut ısısında (37°C)) ve soğuk (oda ısısı (22 °C)) peritoneal lavaj uygulamasının peritoneal fibrinolitik sistem ve periton yapışıklıkları üzerine etkisi araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periton Embriyoloji, Anatomi Ve Fizyolojisi

Coeloma transvers intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batin içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu  $< 3$  gr/dl, lökosit miktarı  $< 3000/ mm^3$ ) yaklaşık 50 ml serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar (12).

Peritoneum etimolojik olarak çepeçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık  $2 m^2$  lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, interstisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (13).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, N-asetil ve hyalunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturuvcu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasıyla daha da hızlanır (14).

Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyafragmanın alt düzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı düzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (15).

## 2.2 Adezyonların Sıklığı Ve Önemi

Weibel ve Majno tarafından trafik kazasında ölenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi geçirenlerin % 67' sinde adezyonlar saptanmıştır. Bu rakam majör cerrahi geçirenlerde % 76 iken birden çok ameliyat olanlarda % 93' e kadar çıkmaktadır. Yine benzer olarak Menzies ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin % 93' ünde adezyon saptarken ameliyat geçirmemiş olguların % 10,4' ünde (% 9,5' i inflamatuvar, % 1' i konjenital) adezyon saptamışlardır (1). İnflamasyona bağlı adezyonların çoğunluğu akut apandisit (% 42) ve divertikülite bağlıdır (% 14,5), diğer nedenler arasında pelvik inflamasyon, kolesistit ve Crohn hastalığı vardır (2).

Karın cerrahisinin az yapıldığı dönemlerde adezyonların da önemi yeterince bilinmiyordu. Vick tarafından 1932' de yapılan kapsamlı bir çalışmada adezyona bağlı barsak obstrüksiyonu ile başvuranların % 7' sinde neden olarak adezyon saptanırken % 49' unda strangüle fitik saptanmıştır (1, 2). Günümüzde karın ameliyatlarının oldukça sık yapılması ve elektif fitik cerrahisinin yaygınlaşması nedeniyle bu oran ters dönmüştür (1, 4, 16, 17). Büyük vaka serilerinin analizinde tüm barsak obstrüksiyonlarının üçte birinden ve tüm ince barsak obstrüksiyonlarının üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir (1, 4, 16, 18) (Tablo 1).

ABD' de 1988 yılında adezyolizis nedeniyle 281,982 hasta hastaneye yatırılmıştır (115,5/ 100,000 kişi). Hospitalizasyon oranlarının yaşa göre analizinde bimodal dağılım bulunmuştur. En sık yatırılan yaş grupları 26-50 ve 65 yaş üstüdür. Kadınlar erkeklerden 6 kat daha fazla oranda hastaneye kabul edilirken, beyaz ırkta oranın biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaneye yatışların indirekt maliyetler hariç hastane ve cerrah maliyetleri 1,18 milyar dolardır (19). Bu rakamlar intraabdominal adezyonların sebep olduğu morbiditelerin ekonomik maliyetini göstermek bakımından oldukça önemlidir. Ülkemizde

adezyonların sebep olduğu direkt ve indirekt maliyetler açısından bir çalışmaya literatürde yaptığımız taramalarda rastlanmamıştır.

**Tablo 1: İntestinal Obstrüksiyona Bağlı Adezyon Oranları**

Yazar Adı	Yıl	Total vaka sayısı	Adezyon (%)
<i>John F. Perry</i>	1955	1252	31
<i>Stewardson</i>	1978	238	64
<i>Peter Mucha</i>	1987	289	49
<i>Chanvit Tanhiphat</i>	1987	605	53
<i>G. Mc. Entee</i>	1987	238	32
<i>Abut Kebudi</i>	1995	100	16

Postoperatif intraabdominal adezyonlar en sık omentum, ince barsaklar karın duvarı ve kadın üreme organlarında görülmelerine rağmen, obstrüksiyona sebep olan adezyonlar en sık ince barsaklarda ve özellikle ileumda görülürler (20). Miller ve Winfield 43 postoperatif adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon olgusunda obstrüksiyona sebep olan adezyonun 32 olguda ileum, 4 olguda jejunum, 6 olguda yeri tam olarak belirtilmeyen ince barsak ansı ve bir olguda sigmoid kolonda olduğunu bildirmişlerdir (21). Adezyonların karakteri göz önüne alındığında % 48 olguda tek bant, % 40 olguda multipl bant, % 2' sinde omental bant, % 10' unda ise bölgesel dense adezyonlar olduğu görülmüştür.

Akut kolesistit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi tedavi edilmemiş intraabdominal hastalığı veya multipl laparotomi hikayesi olanlarda, daha önceki operasyonunda intraabdominal komplikasyon (apse, hematoma, anastomoz kaçağı gibi) ve adezyon hikayesi olanlarda adezyonların miktarı önemli derecede fazla bulunmaktadır (22- 24).

Kliniğimizde 1995-2009 yılları arasındaki 15 yıllık zaman dilimi içerisinde mekanik barsak obstrüksiyonu nedeniyle 453 hasta opere edilmiştir. Bu vakaların 185' inde (% 41) adezyon, 77' sinde (% 17) kolon kanseri, 27' sinde (% 6) inkansere insizyonel herni, 26' sinda (% 6) inkansere inguinal herni, 23' ünde (% 5) peritonitis karsinomatosa, 18' inde (% 4) sigmoid volvulus , 14' ünde (% 3) inkansere umbilikal herni, 14' ünde (% 3) mide kanseri, 8' inde (% 2) intraabdominal kitle, 7' sinde (% 1) crohn, 5' inde (% 1) internal herniasyon, 3' ünde (% 1) parastomal herni, 30' unda (% 7) diğer nedenler (Wikie sendromu, ince barsak

tümörleri, bezoar, safra taşı ileusu, metastatik over kanseri, lenfoma, ogilvie sendromu) saptanmıştır.

Bununla birlikte tüm laparotomilerin 1 yıl içerisinde % 1' inde, cerrahiden sonraki herhangi bir zamanda % 3' ünde adezyona bağlı obstrüksiyon gelişir (18, 25, 26). Tüm ince barsak obstrüksiyonlarının % 60-70' i adezyonlara bağlıdır (26). Bu obstrüksiyonların cerrahi tedavisi (adezyoliz) sonrası % 11-22 vakada nüks obstrüksiyonlar gelişmektedir (1). Relaparotomi yapılan hastaların % 21' inde ameliyat sırasında adezyona bağlı barsak perforasyonu oluşur (27). Adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarının cerrahi tedavi mortalitesi % 6-8 ve % 13 olarak belirtilmiştir (17, 28).

Wilson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarında konservatif tedavi ile cerrahi tedavi arasında nüks gelişimi açısından fark olmadığı saptanmıştır (18).

Bir seride genel cerrahi kliniğine başvuran 28297 olgu incelenmiş, tüm hastaların % 0,9' unun adezyona bağlı obstrüksiyonla başvurduğu ve bu olgular içinde önceki laparotomilerin % 3,3' ünün adezyon nedeniyle yapıldığı saptanmıştır. Adezyona bağlı gelişen obstrüksiyonların % 21' i ilk bir ay, % 39' u bir yıl ve % 21' i 10 yıl içerisinde gelişmektedir. Adezyon olgularının % 76' sı transvers mezokolon altında, % 14' ü transvers mezokolon üstünde, % 5' i jeneralize peritonite bağlı ameliyat geçirmiştir (4, 18). Apandektomi ve jinekolojik ameliyatlarda cerrahiye bağlı adezyonların en sık nedenleri arasındadır (1).

Jinekolojik cerrahi ya da pelvik malignite nedeniyle cerrahi geçirenlerde en çok adezyon gelişen yapılar omentum ve ince barsağın distal kesimleridir. Bunun nedeni jejunum çapının daha kalın, mezosunun daha kısa olması ve ileumun genellikle pelviste yerleşik olmasına bağlıdır (25).

Abdominal histerektomiye bağlı adezif ince barsak obstrüksiyonu insidansı % 2,8 olarak tespit edilmiştir. Bu oran radikal histerektomide % 5, cerrahi sonrası radyoterapi uygulanırsa % 20' ye ulaşır. Over kanseri nedeniyle ameliyat geçirmiş ve barsak obstrüksiyonu saptanan olguların % 22' sinde adezyona bağlı obstrüksiyon gelişmiştir. Jinekolojik cerrahi ya da pelvik malignite nedeniyle cerrahi geçirenlerde en çok adezyon gelişen yapılar omentum ve distal ince barsaktır (25).

Adezyonlar pelvik organların serbestçe hareketlerini engelleyerek kronik pelvik ağrıya neden olur. Kronik pelvik ağrıdan yakınan hastaların % 20-50' sinde adezyon saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık dörtte üçü adezyolizis için opere edilirler ve çoğunun semptomu azalır yada kaybolur (25). İnfertil kadınlarda adezyon insidensi % 15-20 olarak bildirilmiştir (16).

Amerika Birleşik Devletleri' nde 1994 yılında 303,836 hastaya adezyoliz uygulanmıştır. Bunların çoğu sindirim ve kadın genital sistemine aittir. Toplam maliyet 1,3 milyar dolar olarak saptanmıştır (16).

İngiltere' de genel cerrahlar arasında yapılan bir ankette her cerrahın yılda 3-4 vakayı ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle opere ettiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada İngiltere' de yılda ortalama 84 bin- 96 bin arasında vaka adezyona bağlı obstrüksiyon nedeniyle doktora başvurmuştur (29).

Yine benzer bir çalışmada Hollanda' da 1993-1995 yıllarında maliyet - etkinlik araştırılmış ve tek bir hastanede (Rotterdam Üniversitesi Hastanesi) adezyona bağlı obstrüksiyonların tetkik ve tedavisi için 720 bin dolar harcandığı saptanmıştır (17).

### **2.3. Adezyonların Patogenezi**

Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü serbestleştirilmesi ile yapışıklık oluşumunun başlangıç noktasıdır. Peritonun travma ve iskemiye cevabı oldukça hızlıdır. Ameliyatta 3 saat gibi kısa bir süre içerisinde ortaya çıkan erken fibrinöz adezyonlara şahit olunmuştur. Bu fibrinöz madde tamamen emilebilir veya organize olarak fibröz adezyonlar gelişebilir. Adezyon eğer üç gün veya daha uzun süre kalırsa eksuda içinde fibroblastik proliferasyon gelişir ve fibröz adezyon oluşumuna yol açar (25).

Karın cerrahisinin ilk zamanlarında periton endotelinin belirleyici olduğu kanısı hakimdi ve mezotel sağlam kalırsa fibrinin yok olacağı eğer yaralanırsa kalıcı fibröz adezyonlar gelişeceği düşünülüyordu. Birçok cerrahi kitap peritonun dikilmesini öneriyordu. Bu görüş derideki iyileşme göz önünde bulundurularak ortaya konulmuştu. Yıllar içinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar bu teorinin tamamen yanlış olduğunu ortaya koydu. Çalışmalarda peritonun dikilmesinin, serbest periton veya omentum greftlerinin adezyonu artırdığı saptandı (2).

### 2.3.1. Reepitelizasyon

Peritoneal yaralanma ile mezotel altındaki mikrovasküler yapıda hasar görülür. Bunu serum ve hücrel elemanların dışı çıkması takip eder. Defekt fibrinden zengin bir eksüda ile dolmuştur. Bu eksüda normal doku onarımı için gerekli iken diğer yandan rezolüsyonu da cerrahi öncesi şartların sağlanması için gereklidir. Bu eksüda üç saat gibi kısa bir sürede pıhtılaşır. Bu şekilde oluşan adezyonlar normalde birkaç gün içinde yıkılırlar. Adezyon eğer üç gün veya daha uzun süre kalırsa eksüda içinde fibroblastik proliferasyon gelişir ve fibröz adezyon oluşumuna yol açar (30, 31). Eksüdadaki ana hücreler monosit, histiyosit ve polimorf nüveli lökositlerdir (2). Fibrinöz eksüda oluşumundan 12 saat sonra fibrin lifleri arasında pek çok polimorf nüveli lökositler görülür, bunlar da daha sonra makrofajlar ile yer değiştirir (25). Yaralanmadan 48 saat sonra yara yüzeyi fibrin çatı ile desteklenen makrofaj tabakası ile örtülür. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa fibrinoliz başlar ve başlangıçta yara tabanında bulunan primitif mezotelial hücreler adacıklar oluşturarak mezotel tamirini sağlar. Sonraki 2-5 gün içinde yaralanan periton reepitelize olur ve eş zamanlı olarak da makrofajlar azalır (25, 32).

Hızlıca iyileşen peritonun kaynağı tartışmalıdır. Başlıca üç görüş vardır. Birinci görüş; yeni periton yara tabanından yukarı doğru göç eden fibroblastlardan gelişmektedir. İkinci görüş; yüzeydeki adacık oluşturmuş hücreler yaralanma bölgesine değen komşu sağlam peritondan kopup gelmektedir. Üçüncü görüş; peritonda serbestçe yüzen mezotelial hücrelerin yaralanma bölgesine yapıştığıdır. Ayrıca serbest dolaşan monosit ve makrofajların da bu bölgeye yapışarak mezotel hücrelerine dönüştüğü düşünülmektedir (2). Raftery yaptığı bir çalışmada, makrofajları polystyren ile işaretlemiş ancak yeni mezotel hücrelerinde ya da fibroblastlarda bu işareti saptayamamıştır. Ayrıca periton sıvısındaki serbest mezotel hücrelerinin sayısı oldukça azdır ve çok azı canlı kalabilmektedir. Bu otöre göre yeni mezotelin hangi hücre grubu olduğu bilinmemekle birlikte, subperitoneal perivasküler bağ dokusundaki kök hücrelerin dönüşümüyle oluşmaktadır (33). Bu bulguyu Ellis ve arkadaşlarının çalışmaları da desteklemektedir (32).

Mezotel onarımı sırasında, makrofaj ve lenfositler bir takım büyüme faktörleri üretirler. Bu maddeler fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini düzenler. Bunlar platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor-P (TGF-P), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), interlökin-1 (IL-1) ve tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'dır. PDGF ve TGF-P fibroblast kollojen sentezini arttırır. FGF ve EGF' nin mitojenik etkisi

in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca TGF-P plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 sekresyonunu artırır (34). Tüm bu maddeler kollajen sentezini ve hücrel proliferasyonu artırarak adezyon oluşumunu kolaylaştırır. Fibroblast proliferasyonu ile ilgili olmayan farklı bir yolla prostoglandinler, özellikle prostoglandin E<sub>2</sub> mezotel onarımında rol oynar (34).

İnflamatuvar eksudanın çözülmesinde fibrinoliz merkezi bir rol oynar, böylece adezyon riskini azaltır. Bu süreç muhtemelen yaralanma bölgesindeki mezotel hücreleri ile başlatılır, çünkü fibrinolitik aktivite mezotel hücrelerinde gösterilmiştir. Normal fibrinoliz için yeterli kan akımı olması şarttır. Periton yaralanma bölgesinde iskemi varsa fibrinoliz engellenir ve fibrin hücrel matrikste organize olur (2, 30). Adezyon gelişiminde fibroblast artışı, neovaskülarizasyon ve son olarak da doku organizasyonu olur. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa peritondaki büyük yaralanmalar bile adezyonsuz iyileşebilir. Yaralanma bölgesindeki kan akımını azaltan maddeler adezyonu artırır. Isı hasarı, infeksiyon, yabancı cisim reaksiyonları (örneğin dikiş veya mesh), radyasyon endarteriti ve fibrin yıkımını engelleyen diğer maddeler adezyonu artırır (25).

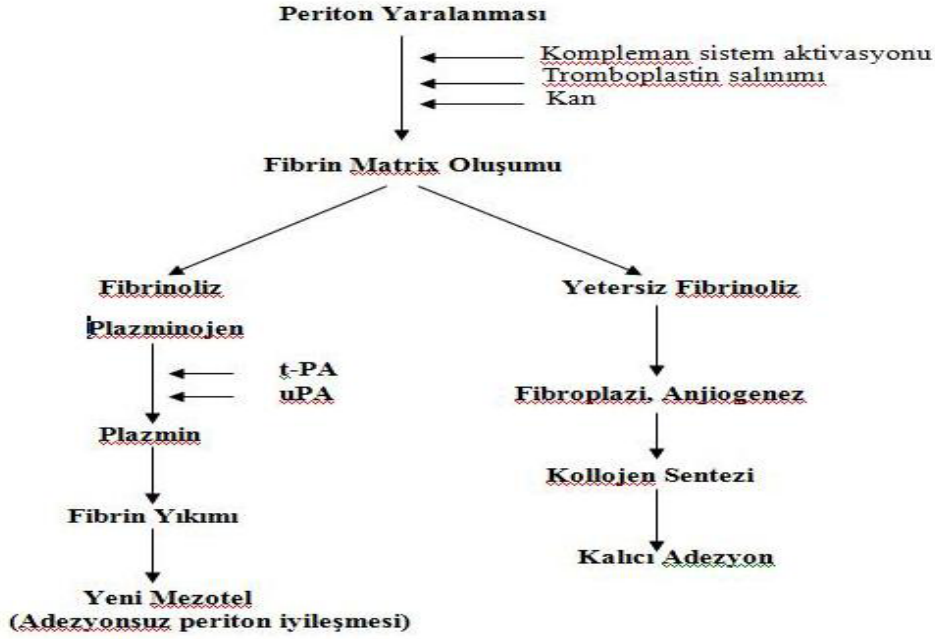
### **2.3.2. Adezyon Oluşumunda Azalmış Fibrinolizin Rolü**

Plazmin fibrin pıhtılarını yıkmakla sorumlu olan enzimdir. Karın boşluğunda fibrinoliz, plazminin lokal aktivitesine bağlıdır (34). Mezotel yüzeylerinin 1968 yılında, damar endoteli ve diğer dokulardan farklı bir fibrinolitik aktivatör aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (16). Plazminojenin plazmine dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile stimüle edilir. Bu enzim endotel ve mezotel hücrelerinden kaynaklanır.

Normal peritondaki fibrinolitik aktivite mezotel ve submezotelial dokudaki damarlarda yerleşik olan plazminojen aktivatörlerine bağlıdır. Bu aktivatörler kanda ve fibrinöz eksudada bulunan plazminojeni plazmine çevirir (35, 36). Endometriozis plazminojen aktivatör aktivitesini azaltmaktadır. Endometriozisde ki adezyonlar bu şekilde açıklanmaktadır (32).

t-PA aktivitesi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir. t-PA'nın PAI tarafından inhibisyonu periton sıvısında azalmış fibrinolizin en önemli nedenidir (37,38).





**Şekil 1: Adezyonların oluşum mekanizması**

Periton boşluğundaki plazminojen submezotelial kan damarlarının endotelinde konsantre olmuştur ve az miktarda da mezotelin kendisinde bulunur. Fibrinolitik sistem oldukça karmaşıktır. Periton yüzeyinin mekanik abrazyonu bu sistemin aktivitesini günlerce bozar. Plazminojen aktivatör sistemi hücre membranına bağlı olduğu ve PAI endotel hücrelerinde bulunduğu için, endotel hücrelerini hasara uğratan her travma fibrinolizi azaltır ya da bozar (39).

Gervin ve arkadaşları, köpeklerde gazlı bez ile abrazyon uygulanan peritonda fibrinolitik aktivitenin azaldığını saptamışlardır. Düşük fibrinolitik aktivite bulunan abrazyon bölgelerinde adezyonlar gözlenmiştir. Fibrinolitik aktivite % 50 ya da daha fazla düştüğünde masif adezyonların olduğu gözlenmiştir (31). Thompson ve arkadaşları, ilk kez normal insan peritonunda plazminojen aktivatör aktivitesini ölçtüler. İskemi ve inflamasyonda bu aktivitenin azaldığını saptadılar (40). Vipond ve arkadaşları da insan inflame peritonunda fibrinolitik sistem aktivatör ve inhibitörlerini çalıştılar. t-PA'nın peritondaki primer fizyolojik plazmin aktivatörü olduğunu ve inflamasyonda gözlenen fonksiyonel fibrinolitik aktivitede düşüşün PAI-1 ile sağlandığı sonucuna vardılar (37).

Goor ve arkadaşları tarafından sıçanlarda oluşturulan fokal peritonit modelinde, periton sıvısındaki t-PA değerlerinde hafif, PAI' da ise çok belirgin bir artış saptanmıştır. Böylece

abdominal fibrinolizdeki azalmanın temel nedeninin PAI' daki belirgin artış olduğu sonucuna varılmıştır (38). t-PA ve PAI aktivitelerine peritondan alınan doku örneklerinde bakılmış ve PAI' da artış ile birlikte t-PA' da da önemli bir azalma saptanmıştır. Peritonun, altındaki damar içeren diğer fibrokollajenöz dokulardan tam izole edilemeyeceğini ve dolayısıyla bu ölçümlerinde periton sıvısındakiler kadar sağlıklı olmayacağını ifade etmişlerdir (36).

Scott-Coombes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, postoperatif peritoneal fibrinolitik cevabı araştırmışlardır. Bu çalışmada, inflamatuvar olmayan bir hastalık nedeniyle laparotomi yapılan hastaların drenlerinden postoperatif 2, 6, 24 ve 48 saat sonra peritoneal sıvı örnekleri olarak incelenmiştir. Lökosit sayısında erken dönemde yükselme saptanmıştır. t-PA aktivitesi erken dönemde düşük ancak 48. saatte yükselmiştir. Bununla birlikte PAI aktivitesinde dramatik bir artış gözlenmiştir (35).

"Adezyon gelişimi azalmış fibrinolitik kapasite ile ilgilidir" görüşü genel bir düşünce olmuştur. Bununla birlikte Bakkum ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada farklı sonuçlar ortaya konulmuştur (41). Peritoneal fibrinolitik aktiviteyi inceledikleri bir sıçan adezyon modelinde postoperatif birinci günde total fibrinolitik aktivite ve t-PA aktivitesi hafifçe artmış ve üç ve sekizinci günlerde ve birinci ayda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Fibrinolitik kapasitedeki bu güçlü artış, adezyonların devamlılığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki postoperatif birinci günden birinci yıla kadar değişmemektedir. Bu bulgular ışığında temel mekanizma fibrinolitik aktivitedeki azalma değil fibrin oluşumundaki aşırı artış karşısında fibrinolitik aktivitenin yetersiz kalmasıdır (41).

Fibrin yıkımı fibrinolitik sistem ile sağlanır. Bu sistemde inaktif proenzim plazminojen, t-PA yada ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) ile aktif plazmine çevrilir (19).

### 2.3.3. Adezyonu Artıran Diğer Faktörler

#### 2.3.3.1. İskemi

İskemik dokuların adezyon formasyonuna yol açtığı, ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir (42). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Myllarniemi' de başta omentum olmak üzere çevre organların, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşp fibrinöz yapışıklıklar geliştirdiğini ve birer vasküler greft gibi davranarak, yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölgeyi beslediğini mikroanjiyografik çalışmasında göstermiştir. İskemi oluştuktan sonra gelişen yapışıklıklar içinde, altıncı saatte yeni damarlanmalar belirlemekte, iskemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır (43).

#### 2.3.3.2. Yabancı Cisimler

Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal inflamasyona neden olurlar. Bilinenin aksine, pudralı eldivenler operasyon öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerinin kümeleşmesine neden olarak daha yoğun doku reaksiyonuna neden olarak adezyon gelişimini kolaylaştırır (44).

Adezyon önlenmesi yada azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı maniplasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması gibi uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktaları teşkil eder (45). Ancak yapılan çalışmalar peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası göz önüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği ileri sürülmektedir (46).

Renz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nişasta pudrasına maruz kalan sıçan peritoneal makrofajları (in vivo) ve insan monositleri (in vitro) yüksek miktarlarda TNF- $\alpha$ , IL-1, PGE<sub>2</sub>, tromboksan B<sub>2</sub> ve hidrojen peroksit salgıladıkları saptanmıştır. Bu inflamatuvar maddelerin salınımı makrofajların progresif olarak ölümüne yol açmıştır. Bu bilgi, nişasta pudrası partiküllerinin başlattığı postoperatif peritonit ve daha sonra granülom oluşumunun en

azından bir bölümünün makrofaj kaynaklı sitokin ve reaktif oksijen bileşiklerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Sıçan peritonuna nişasta verilerek oluşturulan modelde, 2-4 gün içinde monosit ve makrofajların peritoneal kaviteye aşırı miktarda göç ettiği gözlenmiştir. Bu göçü lenfosit göçü takip etmektedir. Hücre sayılarının ancak iki hafta sonra normale döndüğü ve beş - yedi hafta sonra ise peritoneal kavitede pek çok granülom oluştuğu saptanmıştır (44).

Pudralı eldivenlerin yıkanması nişasta partikülü sayısını azaltmakla birlikte, eldivenin dış yüzeyi nişastadan tamamen temizlenmemektedir. Ayrıca pudranın içindeki magnezyum oksit de uzaklaştırıldığı için kalan nişasta partiküllerinde kümeleşme görülmektedir. Böylece eldivenler yıkansa da bir miktar pudranın peritona bulaşmasını engellemek imkansız gibi görülmektedir. Eldivenin delinmesi de bulaşmayı arttırmaktadır. Karın cerrahisinde olduğu gibi periton yaralanması ve pudra, az miktarda bile olsa, bir arada iken adezyon oluşumu artmaktadır (21).

Tüm bunların yanında eğer ek bir periton yaralanması yoksa yabancı cisimlerin tek başlarına adezyon oluşturmaları daha zordur (30).

### **2.3.3.3. Kanama**

Ryan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada peritoneal yaralanma az olsa bile ortamda taze kan varlığı adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Peritoneal yaralanma olmadığı durumlarda pıhtılaşmış kanın adezyona yol açabileceği saptanmıştır (47).

### **2.3.3.4. Peritonun Dikilmesi**

Bir çalışmada periton defektlerinin yaklaştırma amacıyla dikilmesi adezyona neden olabileceği saptanmıştır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir (30).

Elkins ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada hayvanlar dört gruba ayrılmış; periton eksizyonu, periton koterizasyonu, çizgisel insizyon ve dikişle yaklaştırma uygulanmıştır. Daha sonra alınan örneklerin histolojik incelemesinde sadece periton eksizyonu uygulanan grupta düzgün bir epitelizasyon gözlenmiştir. Dikiş konulan bölgede doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu ile birlikte yavaş bir iyileşme gözlenmiştir. Peritoneal koterizasyon ve dikiş ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı,

derin submezotelial dokuda kanama ve nekrozun olduğu gözlenmiştir. Böylece periton yaralanmalarının dikiş materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (48).

Yine sıçan ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritoneal defektin dikişle onarımının adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre devamlı dikiş, tek tek dikişe göre daha az adezyon yapma eğilimindedir (49).

Talundi ve arkadaşlarının Pfannensteil kesi yapılmış 330 olgu içeren serisinde periton bir grupta dikilmiş diğer grupta açık bırakılmıştır. Daha sonra yapılan laparoskopilerde peritonun dikilmesi ya da açık bırakılması arasında adezyon ve komplikasyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır (50).

### **2.3.3.5. Barsakların Sağılması**

Özellikle ileus nedeniyle yapılan laparotomilerden sonra genişlemiş ince barsakların dekompresyonu gerekir. Bunun birçok avantajı vardır. Bu avantajlar; abdominal kompartman basıncının düşürülmesi, laparotomi insizyonunun daha az gergin olarak kapatılması, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi, intestinal perfüzyonun artırılması, intestinal motilite ve absorpsiyon fonksiyonlarının düzenlenmesi ve aspirasyon pnömonisi riskinin azaltılmasıdır. İntestinal sağma barsak dekompresyonu amacıyla uygulanan ve en çok taraftar bulan yöntemdir. Aysan ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada; intestinal sağma işleminin peritoneal adezyonlara, barsak çaplarında artışa, ileusa ve peritoneal kontaminasyona neden olabileceği tespit edilmiştir. Olabildiğince kısa segmentlere ve daha az travmaya neden olacak şekilde yapılması önerilmektedir (51).

### **2.3.3.6. Peritonit**

Bakteriler dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılar ve inflamatuvar eksudaya yol açarlar. Ek olarak bu salgılanan maddeler dokunun kan akımını azaltır ve iltihabi hücreleri bu bölgeye çekerler. Böylece fibrinöz adezyonlar oluşur ancak genellikle geri emilirler. Üç günden daha uzun süren adezyonlar fibroblastik proliferasyonu davet eder (30).

### 2.3.3.7. Safra Taşları

Ağalar ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada sıçanlarda karın içindeki serbest safra taşının, E. coli ya da steril safra ile birlikte bulunmasının apse ve adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (50).

Zorluoğlu ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada enfekte safra ile birlikte bulunan serbest safra taşlarının, adezyonu belirgin olarak arttırdığı ve intraabdominal apseye neden olduğu saptanmıştır (52).

Hansen ve arkadaşları tarafından tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada periton içine yerleştirilen safra taşlarının özellikle pelvik bölgede adezyonları arttırdığı tespit edilmiştir (53).

## 2.4. Adezyonların Önlenmesi

Adezyonun giderek klinik olarak dikkati çekmesi üzerine 1942' de Boys (54), 1960' da Connely ve Stephens (55), 1971 ve 1982' de de Ellis (2, 56) tarafından konuyla ilgili geniş incelemeler ve biyografiler yayınlanmıştır. Adezyonu önlemek amacıyla yapılan bir çok çalışma birbiriyle çelişkilidir. Adezyonu önleyebilmek amacıyla yapılan çalışmalardaki önerilerin mantıklı olanlarını 4 grupta toplayabiliriz.

1. Fibrin birikiminin önlenmesi,
2. Oluşan fibrinin ortamdaki uzaklaştırılması,
3. Serozal yüzeylerin birbirinden uzaklaştırılmasıyla birbirine temas sürelerinin kısaltılması,
4. Fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi.

### 2.4.1. Fibrin Birikiminin Önlenmesi

Postoperatif dönemde periton içerisine fibrin birikiminin önlenmesi için çok çeşitli maddeler denenmiş, çok çeşitli çalışmalarda bulunulmuştur. Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, dikümarol, dekstran gibi antikoagülanlar, muhtemelen antiplazmik bir ajan olduğu iddia edilen aprotinin (trasyolol) denenmiş ve sonuçlar uzun uzun tartışılmıştır. Davidson yaptığı çalışmalarda, sistemik olarak verilen heparinin adezyonu önlemede etkili olduğu,

dikümarolun etkisinin ise daha az olduğunu iddia etmiştir (57). Ancak daha sonraki çalışmalarda bu antikoagülanların kanama komplikasyonlarının, adezyonu önleyici etkisinden daha önemli bulunması üzerine bunların kullanılmasına son verilmiştir.

Son yıllarda dekstran 70 ve dekstran 40' in anti - trombojenik etki göstererek adezyonu önlediğini veya hiçbir etkisinin olmadığını savunan pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada daha küçük molekülü olan dekstran 40' in 24 saat içerisinde peritondan tamamen absorbe olduğu halde dekstran 70' in 10 gün sonra bile periton içinde % 50' sinin bulunduğu genellikle kabul görmemiş, dekstran 70' in etkisi ise daha fazla tartışılmıştır (56, 58 - 61).

Dekstran 70' in etki mekanizması 3 şekilde izah edilmiştir:

1. Haraplanmış yüzeyi kaplayarak, diğer sağlam serozal yüzeylerle haraplanmış yüzeyin temasını azaltır (61).
2. Fibrin koagülasyonunu önleyici etkisi vardır (62).
3. Hiperozmolar olduğu için periton içine sıvı çekerek serozal yüzeleri birbirinden uzaklaştırır (59).

Rosenberg, dekstran 70' in adezyonu önleyici etkisinin daha ziyade pelvis içi organlarda görüldüğünü, üst karında bu etkinin çok az olduğunu iddia etmiştir (61). Jansen (63) ve Magyar (64) ise dekstran 70' in adezyonu önlemediği gibi yara iyileşmesini geciktirerek hastaya zarar verdiğini iddia etmiştir. Bazı araştırmacılar ise Dekstran 70' in komplikasyonlarının daha önemli olduğunu, labiumlarda şişme ve ağrı, karında şişlik, abdominal insizyondan dışarı sızma, anafilaktik reaksiyon, plevral effüzyon, yara enfeksiyonunda artma, elektrolit dengesinde bozukluk görüldüğünü iddia etmişlerdir (64, 65).

Son yıllarda adezyonun önlenmesinde etkisi tartışılan aprotinin (trasylol) Nooney tarafından da tavsiye edilmiştir. Bu araştırmacıya göre aprotinin adezyonu nasıl önlediği bilinmemekte, ancak proteolitik süreçleri baskıladığı, lökosit infiltrasyonunu inhibe ettiği ve granülasyon dokusunun oluşumunu azaltarak adezyonun daha az ve zayıf olmasını sağladığı düşünülmektedir (66).

### 2.4.2. Oluşan Fibrinin Uzaklaştırılması

Cerrahlar, adezyonu önleyebilmek için yıllardır fibrini peritondan uzaklaştırmanın yollarını araştırmışlardır. Bunun için de periton içini yıkama, fibrini seyreltme, fibrini hyalüronidaz, fibrinolizin gibi maddelerle eritme veya çeşitli enzimlerle sindirmeyi düşünmüşlerdir.

#### A- Fibrinin mekanik veya enzimatik usüllerle uzaklaştırılması:

İzotonik NaCl, dekstroz, özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları bu amaç için kullanılmış, ancak peritondan hızla absorbe edildikleri için bu etkileri sınırlı kalmıştır. Bu nedenle de rutin olarak kullanılamamıştır.

Fibrinin enzimlerle sindirilerek peritondan uzaklaştırılması düşünülmüş ve bunun için de pepsin, tripsin ve papain tavsiye edilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin periton tarafından hızla nötralize edildiğini, bu nedenle de adezyonu önlemede etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (2). Kapur maymunlarda papaini oral yoldan denemiş ve etkili olduğunu bildirmiş (67), fakat Stewens ratlarda yaptığı çalışmalarda faydasını göremediğini rapor etmiştir (68).

#### B- Fibrinolitik ajanlarla fibrinin eritilmesi:

Adezyonu önleyebilmek amacıyla ilk defa streptokinaz, laktaz, streptodornaz denenmiş ve bunların etkili olduğu bildirilmiştir (2, 69). Ancak daha sonraki çalışmalarda bunların etkili olmadığı gösterilmiştir (70). James laktazın faydasının olmadığını fakat streptokinazın postoperatif 2-3 gün kullanılmasıyla adezyonu azalttığını iddia etmiştir (71). Iijima ise fibrinolitik ve antianoksik etkiye sahip olan protoporfirinadezyonu azalttığını savunmuştur. Ayrıca hyalüronidaz da denenmiş, bazı yazarlar faydalı olduğunu, bazıları ise hiçbir faydası olmadığını iddia etmişlerdir (72, 73).

### 2.4.3. Serozal Yüzeylerin Birbirinden Uzaklaştırılması

Defektli serozal yüzeyin adezyonunu önleyebilmek için, bu yüzeyi diğer serozal yüzeylerden uzak tutmak, onlarla ilişkisini önleyebilmek amacıyla çok çeşitli metodlar kullanılmıştır. Her ne kadar postoperatif intraperitoneal olarak verilen izotonik NaCl, ringer laktat, dekstroz solüsyonları, hidroksietil nişasta ve jelatinin faydalı olduğu Grosz tarafından



savunulmuşsa da dekstran 70 haricindeki solüsyonların peritondan çok çabuk absorbe edilmeleri sebebiyle etkileri çok sınırlı kalmakta veya etkisiz olmaktadır (74).

Punnose inert polisiloksanın plak veya aerosol halinin kullanılmasıyla adezyonun önlenebileceğini savunmuş (75), ancak Furman bu etkinin çok az olduğunu (76), Brody ise hiç etkili olmadığı gibi daha fazla adezyon ve granülom meydana getirdiğini savunmuştur (77).

Her ne kadar polyvinylpyrolidone'in adezyonu önlediği Mazuji tarafından savunulmuşsa da (78), Hugh bu maddenin tavşanlarda iskemiye bağlı adezyonları az da olsa azalttığını ancak talkın yaptığı adezyonlara etkisiz olduğunu bildirmiştir (79).

Adezyonu önleyebilmek amacıyla bu çalışmaların haricinde periton içine oksijen, zeytin yağı, sıvı parafin, adrenalin solüsyonu, amnion zarı ve sıvısı v.s. pekçok madde verilerek çalışmalar yapılmış fakat hiçbirinden olumlu sonuç alınamamıştır.

#### **2.4.4. Fibroblastik Proliferasyonun İnhibisyonu**

Fibroblastik proliferasyonun antihistaminik veya kortizonla inhibe edilmesinin adezyonu önleyeceği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş (80), bazı araştırmacılar ise bunların etkili olmadığını, hatta kortizonun yara enfeksiyonunu ve mortaliteyi de arttırdığını bildirmiştir (81). Replogle kortizon ve antihistaminik ilaçların birlikte verilmesinin, birbirlerinin etkilerini artırarak adezyonu önlemede daha etkili olduğunu savunmuş (82), Horne (83) de bunu desteklemiştir. Fakat Preffer (84) ve Seitz (85) bu kombinasyonun, kontrol gurubuna göre hiçbir farkının olmadığını bildirmiştir.

Sulandırılmış progesteronun I.M. veya intraperitoneal olarak verilmesinin adezyonu önlediği Rosenberg tarafından savunulmuştur (61). Ancak bunun değerlendirilebilmesi için bu konudaki araştırma ve çalışmalar henüz çok yeni ve yetersizdir. Adezyonu önleyebilmek amacıyla zaman zaman antiinflamatuvar ajanlar da tartışılmış, lehinde (67) ve aleyhinde (86) çalışmalar sunulmuştur.

Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesi cerrahları 80-90 yıldır meşgul etmektedir. Bugün artık şunu iyice bilmekteyiz ki adezyonu önlemede hiçbir metod ve materyal % 100 etkili olmayıp, hepsinin avantajı hala tartışılmaktadır.

## 2.5. Fibrinolitik Sisteme Sıcaklığın Etkisi

Schwarzenberg ve arkadaşları sıcaklığın fibrinolizis üzerine etkisi üzerine yaptıkları çalışmada 37 °C' de uygulanan t-PA' nın 33 °C' de uygulanan t-PA' ya göre daha kısa sürede fibrinolyze neden olduğunu göstermişlerdir. Yüksek sıcaklıkla t-PA kaynaklı fibrinolizis artışı hipotezi D-dimer konsantrasyonu artması yanı sıra lizis sürenin kısalmasıyla desteklenir (87).

Rijken ve arkadaşları düşük sıcaklığın fibrinolizis üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada; 25 °C ve 37 °C' de uygulanan t-PA' nın 25 °C' de plazminojen aktivasyonu ve fibrin yıkım ürünlerinin 37 °C' deki uygulamaya göre azaldığını göstermişlerdir (88).

Yenari ve arkadaşları sıcaklıktaki her bir derecelik düşüşte t-PA' nın indüklediği pıhtı lizisinin % 0,5 oranında azaldığı gösterilmiştir (89).

Bu bilgiler ışığında normal vücut ısısında (37 °C) yapılacak olan peritoneal lavajın oda ısısında (22 °C) yapılacak peritoneal lavaja göre fibrinolitik sistem aktivasyonu yaparak daha az adezyona neden olmasını tahmin ediyoruz.

**Tablo 2: Adezyonların önlenmesinde profilaktik olarak kullanılan maddeler ve etki mekanizmaları (17)**

---

<b>I. Fibrinolitik ve Antikoagülan Ajanlar (Fibrinoliz ve fibrin oluşumunun önlenmesi)</b>		
• Streptokinaz	• Oksalatlar	
• Ürokinaz	• Sitratlar	
• Fibrinolizin	• Heparin	
• Pepsin ve tripsin	• Kimotripsin	
• Alteplase (rt-PA)	• Hyaluronidaz	
• Reteplase (r-PA)		
<b>II. Anti-inflamatuar Maddeler</b>		
• Nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar		
• Kortikosteroidler		
• İloprost		
• Progesteron		
• Kolşisin		
• Antihistaminikler		
• Octreotid		
• Apotinin		
<b>III. Antibiyotikler</b>		
• Tetrasiklin		
• Sefalosporinler		
<b>IV. Mekanik Seperasyon (yüzey seperasyonu, hidroflotasyon)</b>		
<b><u>A. Karın içine uygulanan maddeler</u></b>	<b><u>B. Bariyerler</u></b>	
• Dextran	<i>Eksojen Maddeler</i>	<i>Endojen dokular</i>
• Povidone	• Fibrin Zamk	• Omentum greftleri
• Hyaluronik asit	• Politetrafloretillen (Gore-tex®)	• Periton greftleri
• NO-karboksimetil sitosan	• Okside rejenere selüloz	• Fetal membranlar
• Halofuginone	• Karboksimetil selüloz	
• Trailast	• Jelatin	
• Nitrikoksit	• Lastik tabaka	
• Mineral yağ	• Metal Folyolar	
• Silikon		
• Vazelin		
• Kristal solüsyonlar		
• Polaksemer		

---

### 3. PERİTON LAVAJI

Peritoneal lavaj tanı koyma amaçlı diagnostik olarak künt batın travmalı hastalarda kliniklerde uygulanmaktadır. Kan, enfekte ve toksik materyallerin uzaklaştırılması, intraperitoneal kemoterapi gibi çok farklı amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Pankreatitte karın içinde biriken sıvının lavaj ile temizlenmesi ve toksik materyelin bu şekilde uzaklaştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır (90, 91).

Serum fizyolojik peritoneal lavaj mayisi olarak en sık kullanılan ajandır. Serum fizyolojik ile periton lavajının adezyon üzerine etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiş ve adezyon üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (92, 93). Buna rağmen adezyonu önleyici etkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur (94, 95). Tarhan ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonunun peritoneal fibrinolitik aktiviteyi değiştirerek adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada taurolidin ve serum fizyolojik irrigasyonu yapılan gruplar arasında adezyon skoru açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (96).

Postoperatif dönemde periton içerisine fibrin birikiminin önlenmesi için çok çeşitli maddeler ile peritoneal lavaj denenmiştir. Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, dikümarol, dekstran gibi antikoagülanlar, muhtemelen antiplazmik bir ajan olduğu iddia edilen aprotinin denenmiş ve sonuçları uzun uzun tartışılmıştır. Davidson yaptığı çalışmada, sistemik olarak verilen heparinin adezyonu önlemede etkili olduğunu, dikümarolun etkisinin ise daha az olduğunu iddia etmiştir (57). Ancak daha sonraki çalışmalarda bu antikoagülanların kanama komplikasyonlarının, adezyonu önleyici etkisinden daha önemli bulunması üzerine bunların kullanılmasına son verilmiştir. Son dönemde yapılmış olan bir çalışmada Akdeniz ve arkadaşları dekspantenolün t-PA konsantrasyonu ve t-PA aktivitesi bakımından, peritoneal fibrinoliz üzerine olumlu etkileri olduğunu ve intraperitoneal uygulanmasının peritoneal adezyonları azalttığını göstermiştir (97).

## 4. MATERYAL VE METOT

### 4.1. Preoperatif Hazırlıklar ve Operasyon

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı Etik Kurulu'ndan onam alındı. Denek sayısı, çalışma öncesi bir biyoistatistik uzmanı ile görüşülerek Mann-Whitney U testine göre belirlendi ve 80 adet Wistar Han cinsi erkek sıçan (ortalama ağırlık  $270 \pm 30$  gr, ortalama yaş; 8-9 ay) üzerinde çalışıldı. Tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgü ile kapalı olan deney hayvanı üretim kafeslerinde yaşatılan sıçanlar deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yem ile beslendiler. Deney hayvanları normal su gibi uygun diet verilerek ve 12 saatlik aydınlık - karanlık sıklısları oluşturularak yaşatıldılar. Ratlar ilk operasyon sonrası 8' erli gruplar halinde 9 ayrı kafeste yaşatıldı. İkinci operasyon sonrası tüm denekler periton doku örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildi.

Ratlar 4 eşit gruba ayrıldı. Tüm ratlar aynı gün içerisinde 1. operasyona alındı. Anestezi im olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Parke-Davis, Morris Plains) ve 2.5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer) ile sağlandı. Cerrahi işlemler steril koşullarda gerçekleştirildi. Tüm hayvanların karın ciltleri tıraş edildi ve povidon iyod ile silindi. Steril delikli yeşil ile batın örtüldü ve pudrasız steril eldiven kullanıldı. Üç cm' lik karın orta hat insizyonu laparotomi yapıldı. Adezyon oluşumunu sağlamak için çekum ve terminal ileum bulunarak ıslak bir gazlı bez üzerine konuldu. Kuru bir gazlı bezle çekum antimezenterik yüzde abrazyon yapıldı. Bu işleme yüzeylede peteşiyel kanama odakları ortaya çıkıncaya kadar devam edildi (çekal abrazyon modeli) (96). Batın 3/0 prolon dikiş ile tam kat kapatıldı.

- 1- Kontrol (Sham) grubu: Çekal abrazyon uygulanmadan normal peritondaki t-PA, PAI-1 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla periton örneği alındı (n= 8).
- 2- Çekal abrazyon grubu: Sadece çekal abrazyon uygulandı (n= 24).
- 3- Çekal abrazyon + soğuk serum fizyolojik lavaj grubu: Çekal abrazyonu takiben karın içi 21 °C sıcaklığındaki serum fizyolojik ile yıkandı. Bu amaçla 5 ml 21 °C sıcaklığındaki serum fizyolojik karın içerisine verildi. 2,5 dakika beklendikten sonra pelvise yerleştirilen branül yardımı ile batın içi mayi aspire edildi. Bu işlem 5 defa tekrar edildi (n = 24).

4- Çekal abrazyon + sıcak serum fizyolojik lavaj grubu: Çekal abrazyonu takiben karın içi 37 °C sıcaklığındaki serum fizyolojik ile yıkandı. Bu amaçla 5 ml 37 °C sıcaklığındaki serum fizyolojik karın içerisine verildi. 2,5 dakika beklendikten sonra pelvise yerleştirilen branül yardımı ile batın içi mayi aspire edildi. Bu işlem 5 defa tekrar edildi (n= 24).

Deney gruplarından (2., 3. ve 4.) gruplar 1., 3. ve 10. günlerde çekuma komşu periton dokusundan 1 cm çaplı periton örneği alınarak t-PA ve PAI-1 düzeyleri ölçüldü. Ek olarak 10. günde bu gruplardaki adezyonlar incelenerek derecelendirildi.

#### 4.2. Adezyonların Derecelendirilmesi

Postoperatif 10. günde 2., 3. ve 4. gruplardaki denekler anestezi altında her iki kosta yayının altından pelvise kadar eski insizyon hattını içine alacak şekilde insizyon yapılarak batına girildi. Adezyonlar ciddiyetine göre 4 grupta değerlendirildi.

**Tablo 3: Adezyonların Derecelendirilmesi (Evans Skorlaması)**

Adezyon derecesi	Adezyonun yapısı
0	Adezyon yok,
1	İnce avasküler, künt diseksiyonla kolayca açılır,
2	Sınırlı damarlanma agresif,
3	İyi damarlanmış, keskin diseksiyon gerekir.

#### 4.3. Örneklerin Alınması ve Doku Homojenizasyonu

Dokular yukarıda anlatıldığı şekilde alındıktan sonra üzerlerindeki kan hızlı bir şekilde serum fizyolojik ile yıkanıp kurutma kağıdı ile kurutuldu. Periton örnekleri eppendorf tüplerinin içine konarak laboratuvarda mevcut olan -80 °C' lik soğutucuda donduruldu ve homojenizasyona kadar bu şekilde -80 °C' de saklandı.

Örneklerin kuru ağırlıkları ortalama 394 mg (284-670 mg) idi. Örnekleri homojenize etmek için periton örneklerinin ağırlığının 9 katı soğuk potasyum fosfat tamponu ile tamponlanarak homojenizatörle (Ultra-Turrax T-25 model, Janke & Kugel, Staufen, Almanya) 1000 U' da 3 dakika süreyle homojenize edildi ve daha sonra sonikasyon cihazı (Bandelin Electronic, Berlin, Almanya) ile 30 saniye sonike edildi. Bu süre sonunda elde edilen homojenatlar +4 °C' de 10 dakika süreyle 6000 g' de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi.

Tampon solüsyonu; % 0,01 Tritron X-100 ve fosfat tampon ile (Phosphate Buffered Saline , Sigma Diagnostics, USA. Katalog numarası : 1000-3) hazırlandı.

#### **4.4. Biyokimyasal Analiz**

##### **4.4.1. Microparticle Enzyme Immunoassay Reaksiyon Prensipleri:**

Microparticle Enzyme Immunoassay teknolojisinde, mikrondan küçük boyutlardaki lateks partiküllerin asılı olduğu solüsyon kullanılarak parametrelerin ölçümü yapılır. Partiküller ölçülen parametre için spesifik olan yakalayıcı bir molekülle kaplanmıştır. Mikropartiküllerin efektif yüzey alanı analiz kinetiklerini arttırırken analiz inkübasyon zamanını azaltır. Bu da microparticle enzyme immunoassay analizlerinin diğer immün analiz yöntemlerinden daha kısa zamanda tamamlanmasını sağlar.

Numune merkezinde (Sampling Center) her bir parametre için reaktif ve numune alınarak reaksiyon kabına (Reaction Vessel) transfer edilir. Reaksiyon kabı buradan alınarak, reaksiyon ve numunenin reaksiyon ısısına ulaşınca kadar inkübe edildiği işlem merkezine (Processing Center) transfer edilir. Reaktif ve numuneden oluşan reaksiyon karışımı cam elyaf matriksli (glass fiber matrix) sabit kaba aktarılır. Mikropartiküllerin geri dönüşümsüz bağlanması sonucu, immün kompleks cam elyaf tarafından tutulurken, reaksiyon karışımı matriks'deki geniş porlardan hızla akar.

Matrikse önce Alkalın Phosphatase-labeled konjugat sonra da 4-Methylumbelliferly Phosphate eklenir. Konjugat, 4-Methylumbelliferly Phosphate' ın Methylumbelliferone' ye hidrolizini katalizler. Matrikste oluşan floresan Methylumbelliferone' nun ölçüm değeri test edilen parametrenin konsantrasyonu ile orantılıdır.

Microparticle Enzyme Immunoassay analizleri için gerekli olan reaktifler:

- Yakalayıcı molekülle (antijen, antikor veya viral partikül) kaplanmış mikropartiküller
- Bulk Solüsyon 1-Fluorescent substrate, 4- Methylumbelliferly Phosphate
- Alkaline Phosphatase-labeled konjugat

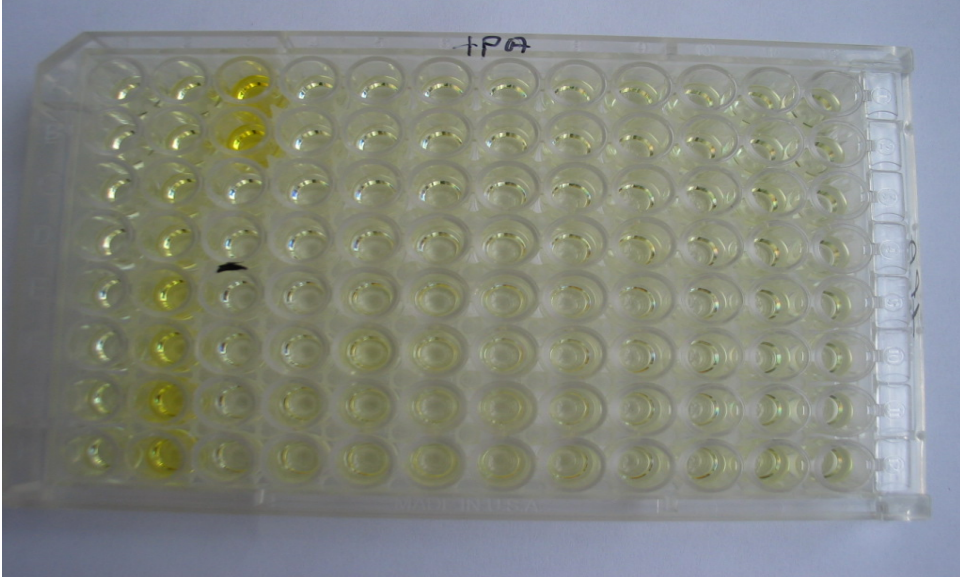
#### 4.4.2. Rat t-PA ELISA Kitinin Çalışılması :

Rat t-PA Ab EIA (Molecular Innovations, USA) rat dokusunda spesifik antikorların tespitinin yapıldığı bir enzyme linked immunoassaydır. Mikroplak kuyucukları Rekombinant protein ve t-PA sentetik peptidlerinin multipl epitopları ile kaplanmıştır. Doku t-PA antikorları varlığında, peptid ve rekombinat proteinler ile reaksiyona girer ve solid faza yapışırlar. Non-spesifik antikorlar yıkama tamponu ile uzaklaştırılır. Antijenik proteinlere bağlı t-PA spesifik human IgG, goat-anti-human IgG peroxidaz konjugatı ile reaksiyona girer ve kromojenik substratlı son reaksiyon ile gözlemlenebilir. Reaksiyonun yoğunluğu fotometrik olarak 450 nm' de okutulur.

- Çalışmadan önce bütün reagentler oda ısısına getirildi.
- Tüm serum örnekleri 1/ 10 oranında dilüe edildi.
- Mikroplaktan negatif kontrol, pozitif kontrol ve blank (kör kuyucuk) için 2 kuyucuk ayrıldı. Tüm doku örnekleri (negatif ve pozitif kontrol hariç) için, numune diluentinden 100 µl dağıtıldı.
- Primer antibody ampülün içine 10 mL % 3 BSA bloklama tamponu eklendi ve içerik eriyene kadar yavaşça çalkalandı. Her kuyucuğa 100 µL eklendi. 300 rpm' de 30 dk çalkalandı. Kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla yıkandı ve kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
- 2,5 µl sekonder antibody 10 mL % 3 BSA tamponu içerisinde dilüe edildi. Her kuyucuğa 100 µl eklendi. 300 rpm' de 30 dk çalkalandı. Kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla yıkandı ve kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
- Her bir kuyucuğa 100 µL substrat solusyonu konularak, 10 dk karıştırıldı.

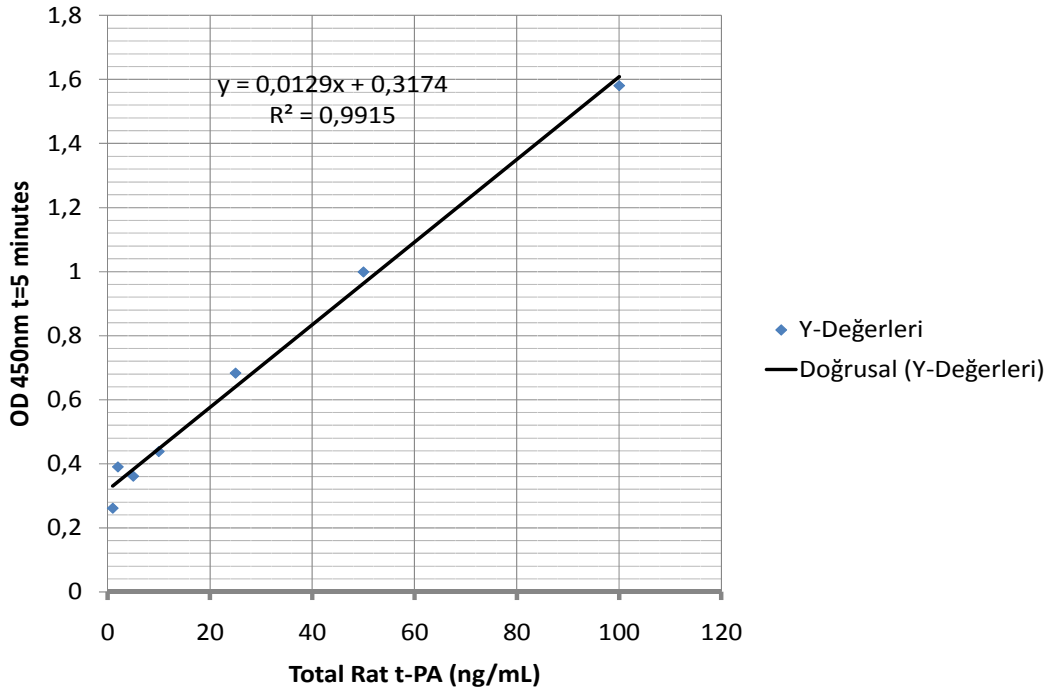


- Renk reaksiyonunun sonlanması için her bir kuyucuğa stop solüsyonunun (2 M sülfürik asit) 50  $\mu$ L' si dağıtıldı.
- ELISA okuyucusunda (ELISA Reader ELX 800, Biotek) 450 nm dalga boyunda okutuldu.



**Şekil 2: Doku örneklerinin spesifik t-PA mikrotitrasyon plaklarında değerlendirilmesi**

Standartların optik değerlerinin ortalaması alındı. Ortalamalar x ve y eksenine konularak eğri çizildi.



**Şekil 3: t-PA standart doğrusu**

#### 4.4.3. Rat PAI-1 ELISA Kitinin Çalışılması:

Rat PAI-1 EIA (Molecular Innovations, USA) rat dokusunda spesifik antikorların tespitinin yapıldığı bir enzyme linked immunoassaydır. Mikroplak kuyucukları Rekombinant protein ve PAI-1 sentetik peptidlerinin multipl epitopları ile kaplanmıştır. Doku PAI-1 antikorları varlığında, peptid ve rekombinant proteinler ile reaksiyona girer ve solid faza yapışırlar. Non-spesifik antikorlar yıkama tamponu ile uzaklaştırılır. Antijenik proteinlere bağlı PAI-1 spesifik human IgG, goat-anti-human IgG peroxidaz konjugatı ile reaksiyona girer (1) ve kromojenik substratlı son reaksiyon ile gözlemlenebilir. Reaksiyonun yoğunluğu fotometrik olarak 450 nm’de okutulur.

- Çalışmadan önce bütün reagentler oda ısısına getirildi.
- Tüm serum örnekleri 1/10 oranında dilüe edildi.
- Mikroplaktan negatif kontrol, pozitif kontrol ve blank (kör kuyucuk) için 2 kuyucuk ayrıldı. Tüm doku örnekleri (negatif ve pozitif kontrol hariç) için, numune diluentinden 100 µL dağıtıldı.

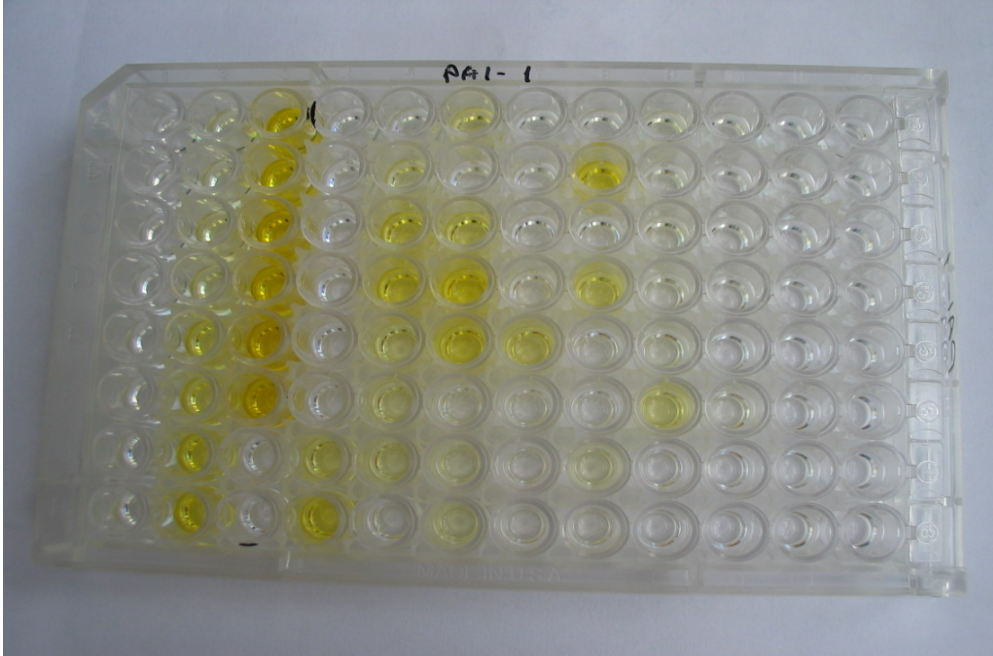
- Primer antibody ampülün içine 10 mL % 3 BSA bloklama tamponu eklendi ve içerik eriyene kadar yavaşça çalkalandı. Her kuyucuğa 100 µL eklendi. 300 rpm' de 30 dk çalkalandı. Kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla yıkandı ve kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

- 2,5 µL sekonder antibody 10mL % 3 BSA tamponu içerisinde dilüe edildi. Her kuyucuğa 100 µL eklendi. 300 rpm' de 30 dk çalkalandı. Kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla yıkandı ve kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

- Her bir kuyucuğa 100 µL substrat solusyonu konularak, 10 dk karıştırıldı.

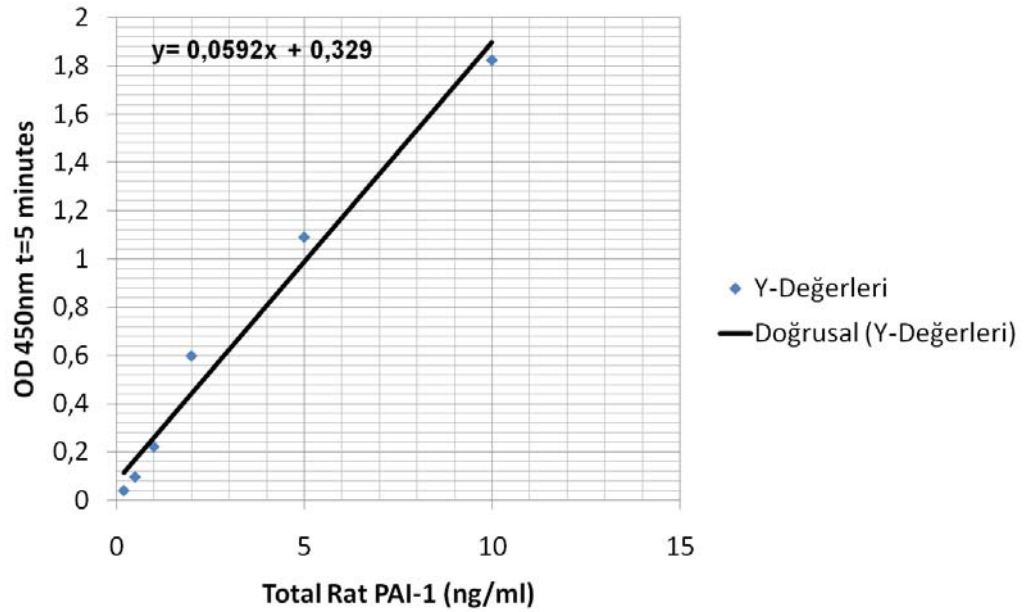
- Renk reaksiyonunun sonlanması için her bir kuyucuğa stop solüsyonunun (2 M sülfürik asit) 50 µL' si dağıtıldı.

- ELISA okuyucusunda (ELISA Reader ELX 800, Biotek) 450 nm dalga boyunda okutuldu.



**Şekil 4: Doku örneklerinin spesifik PAI-1 mikrotitrasyon plaklarında değerlendirilmesi**

Standartların optik değerlerinin ortalaması alındı. Ortalamalar x ve y eksenine konularak eğri çizildi.



**Şekil 5: PAI-1 standart doğrusu**

#### 4.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 16 programı kullanılarak yapılmış olup, veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirilmiş ve "p" değerinin 0.05' den küçük olması "anlamlı" olarak yorumlanmıştır.

## 5. BULGULAR

İlk operasyondan 10 gün sonra abrazyon grubu, soğuk peritoneal lavaj grubu ve sıcak peritoneal lavaj grubundaki 8' er adet rat U insizyon yapılarak morfolojik olarak adezyonları değerlendirildi.

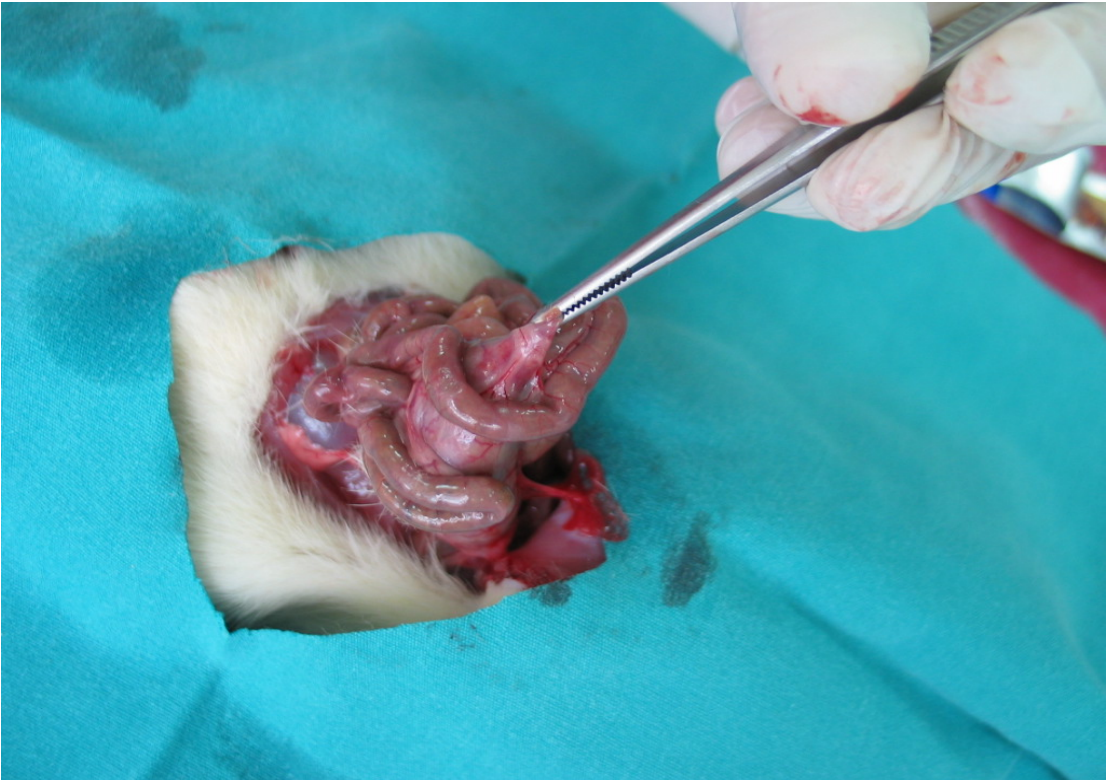
**Tablo 4: Evans skorlamasına göre grupların adezyon skorları**

Adezyon Skoru	Abrazyon Grubu n = 8	Soğuk PL Grubu n= 8	Sıcak PL Grubu n= 8
0	----	----	2
1	2	1	3
2	2	5	2
3	4	2	1



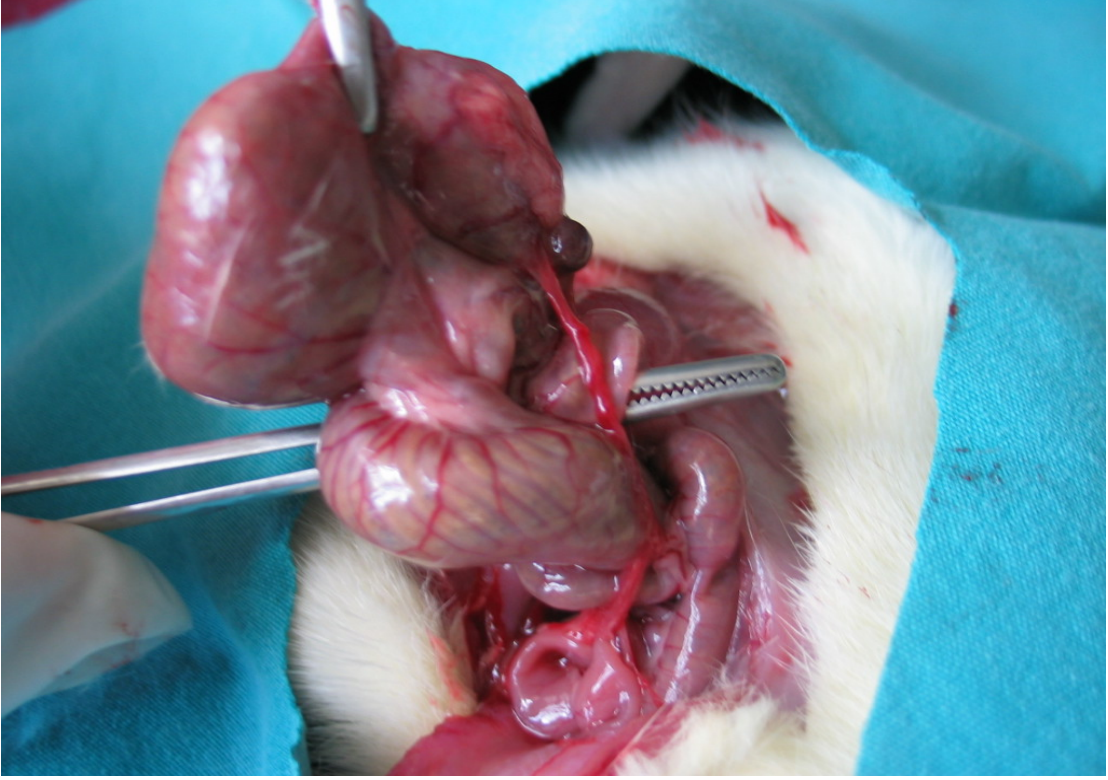


**Şekil 6: Adezyon yok (0)**

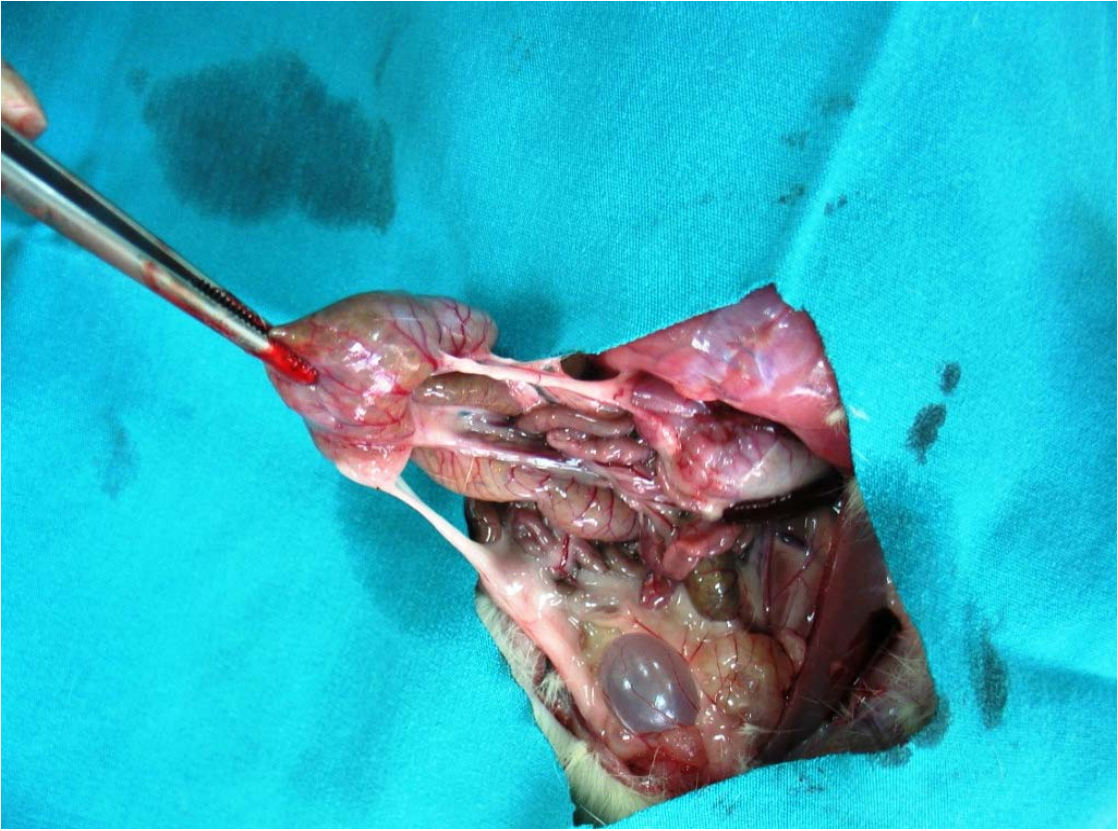


**Şekil 7: Grade I Adezyon (1)**





**Şekil 8: Grade II Adezyon (2)**

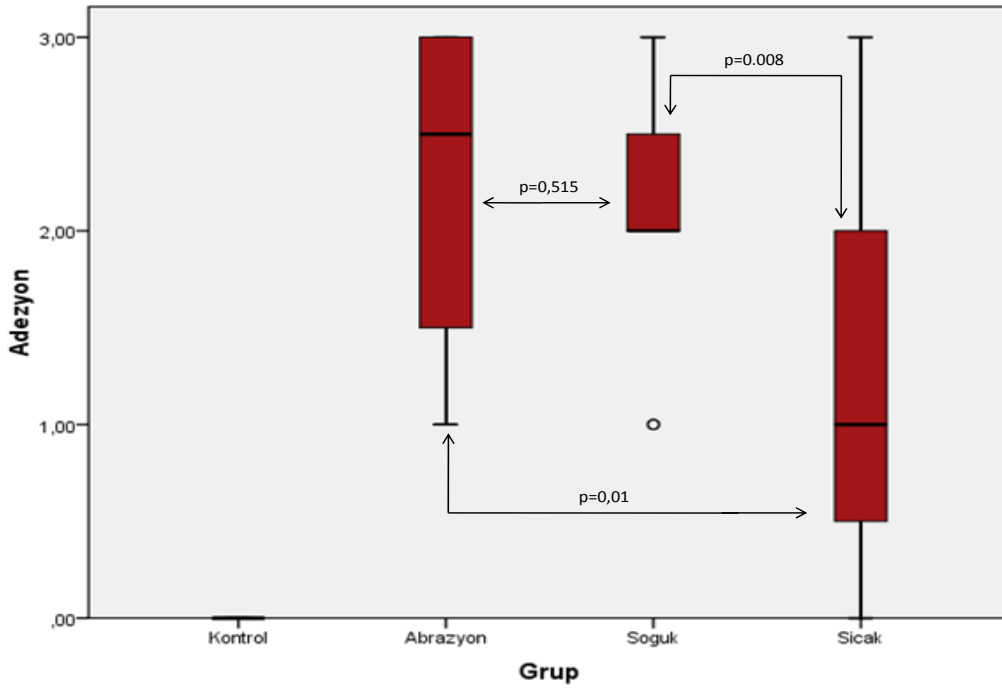


**Şekil 9: Grade III Adezyon (3)**

Abrazyon grubu ve soğuk gruplarının adezyon skor değerleri Mann-Whitney U testi yapılarak karşılaştırıldı ve anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,515$ , şekil 10).

Çekal abrazyondan sonra sıcak lavaj uygulandığında adezyon skorunun anlamlı derecede azaldığı görüldü ( $p=0,001$ , şekil10).

Soğuk lavaj uygulamasında ise adezyon skorlarında bir miktar azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ( $p=0,515$ , şekil 10).

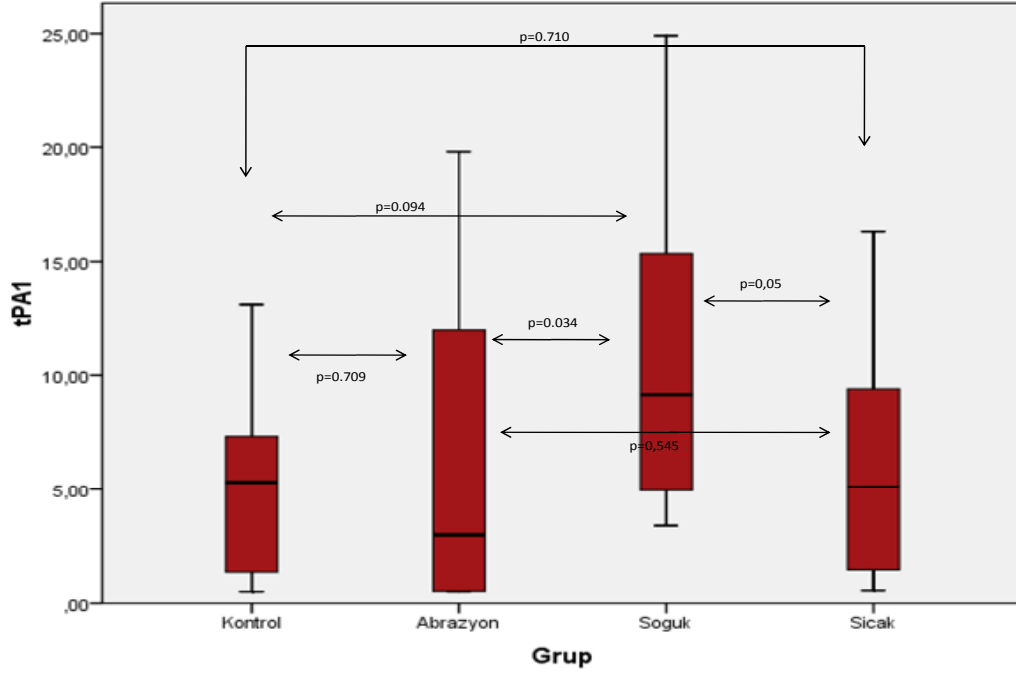


**Şekil 10: Grupların Evans adezyon skorlamasına göre adezyon skorları**



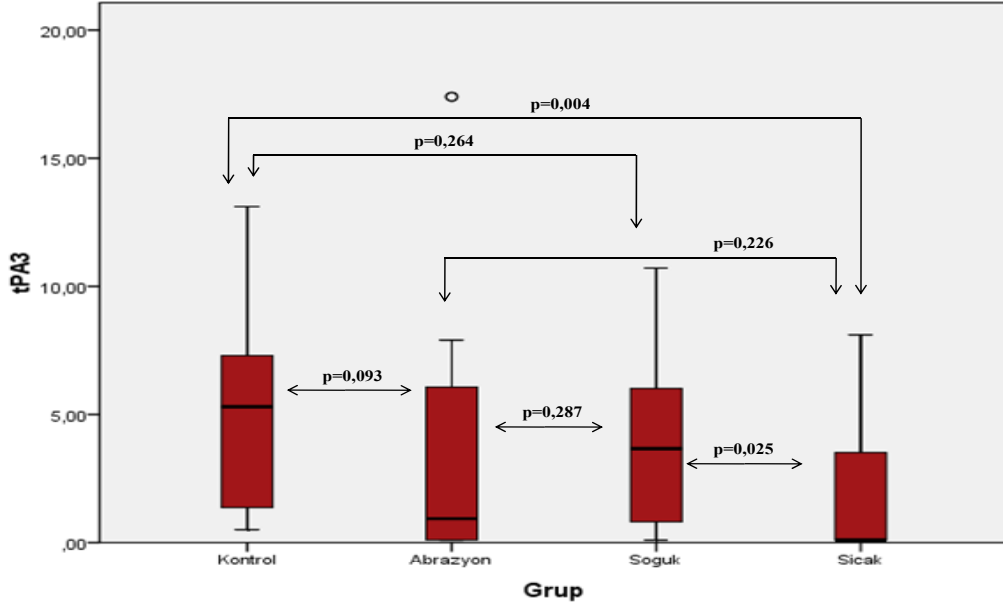
### Doku t-PA Düzeyleri:

Postoperatif 1. gün: Abrazyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki t-PA değerlerinde azalma görülmekle beraber fark anlamlı değildi ( $p= 0,709$ ). Abrazyondan sonra soğuk lavaj ile t-PA değeri artarken ( $p= 0,034$ ) abrazyondan sonra sıcak lavajın anlamlı bir etkisi yoktu ( $p= 0,545$ ).



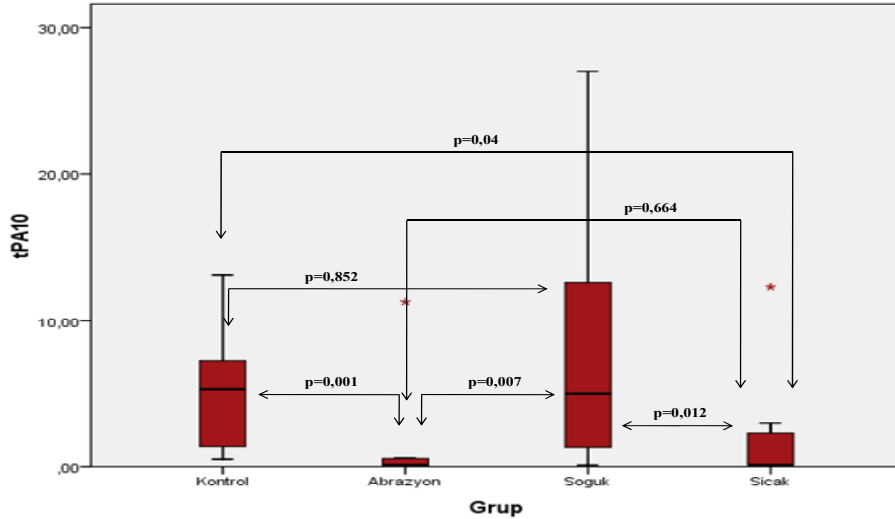
Şekil 11: Grupların postoperatif 1. günde t-PA konsantrasyonları (ng/mg protein)

Postoperatif 3. gün: Abrazyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki t-PA değerlerinde azalma görülmekle beraber fark anlamlı değildi ( $p= 0,093$ ). Abrazyondan sonra soğuk lavajın anlamlı bir etkisi yoktu ( $p= 0,287$ ). Abrazyondan sonra sıcak lavajın doku t-PA düzeyine anlamlı bir etkisi yoktu ( $p= 0,226$ ).

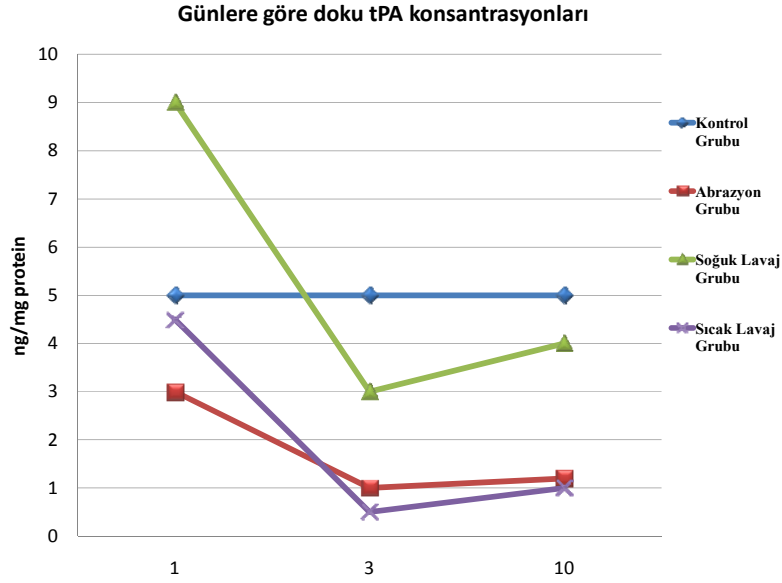


**Şekil 12: Grupların postoperatif 3. günde t-PA konsantrasyonları (ng/mg protein)**

Postoperatif 10. gün: Abrazyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki t-PA değerlerini anlamlı derecede azaltmıştı ( $p < 0,001$ ). Abrazyondan sonra soğuk lavaj doku t-PA düzeylerini artırmıştı ( $p = 0,007$ ). Abrazyondan sonra sıcak lavajın doku t-PA düzeyine anlamlı bir etkisi yoktu ( $p = 0,664$ ).



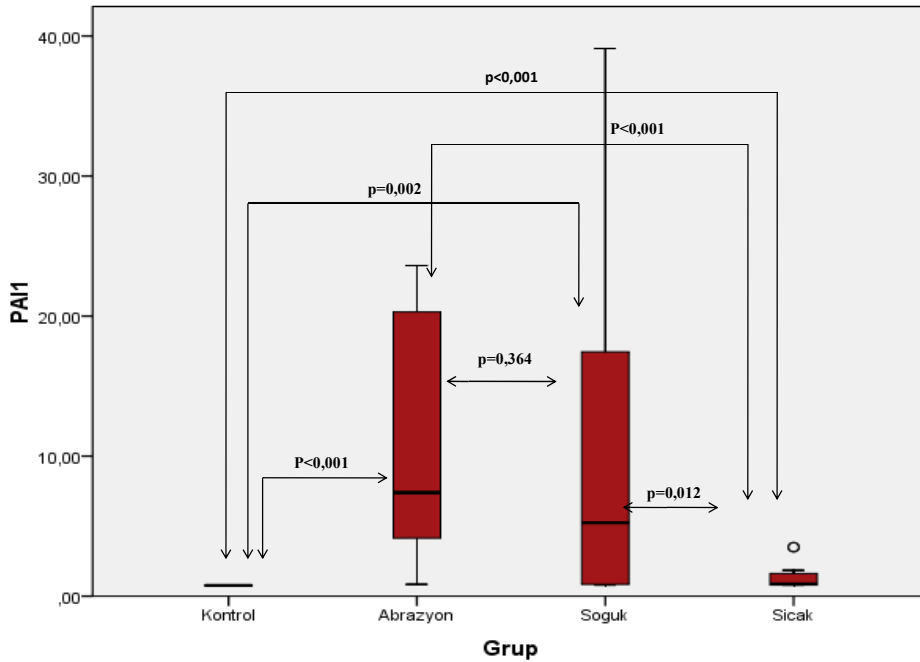
**Şekil 13: Grupların postoperatif 10. günde t-PA konsantrasyonları (ng/mg protein)**



**Şekil 14: Günlere göre doku t-PA konsantrasyonları**

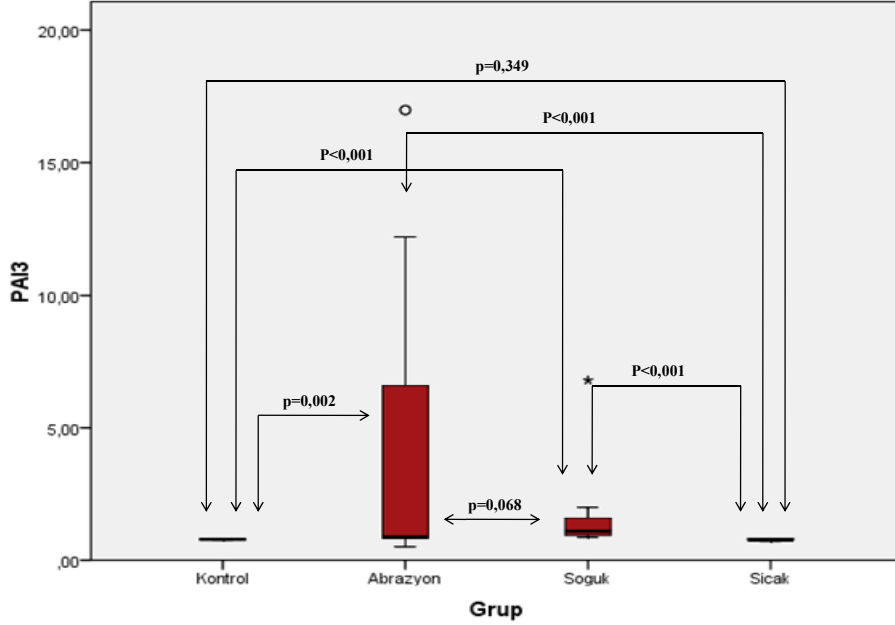
#### Doku PAI-1 Düzeyleri:

Postoperatif 1. gün: Abrazyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki PAI-1 değerleri anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Abrazyondan sonra soğuk lavajın anlamlı bir etkisi yoktu ( $p = 0,364$ ). Abrazyondan sonra sıcak lavaj doku PAI-1 düzeyini anlamlı ölçüde azaltmıştı ( $p < 0,001$ ).



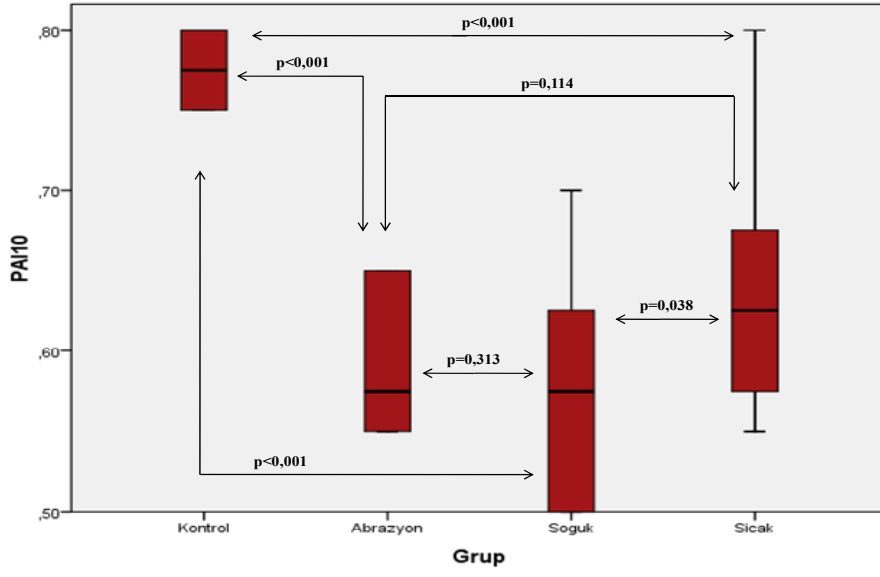
**Şekil 15: Grupların postoperatif 1. günde PAI-1 konsantrasyonları (ng/ mg protein)**

Postoperatif 3. gün: Abrazyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki PAI-1 değerleri anlamlı ölçüde yükselmişti ( $p < 0,001$ ). Abrazyondan sonra soğuk lavajın anlamlı bir etkisi yoktu ( $p = 0,068$ ). Abrazyondan sonra sıcak lavaj doku PAI-1 düzeyini anlamlı ölçüde azaltmıştı ( $p < 0,001$ ).

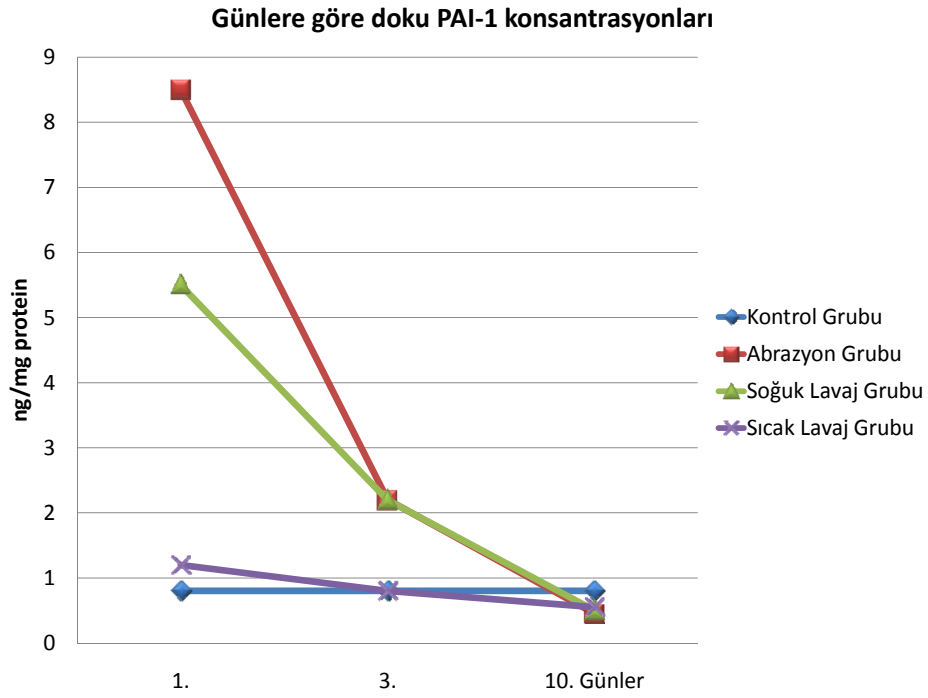


**Şekil 16: Grupların postoperatif 3. günde PAI-1 konsantrasyonları (ng/mg protein)**

Postoperatif 10. gün: Abrazyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki PAI-1 değerleri anlamlı ölçüde azalmıştı ( $p < 0,001$ ). Abrazyondan sonra soğuk lavajın anlamlı bir etkisi yoktu ( $p = 0,313$ ). Abrazyondan sonra sıcak lavajın doku PAI-1 düzeyine anlamlı ölçüde bir etkisi yoktu ( $p = 0,114$ ).



Şekil 17: Grupların postoperatif 10. günde PAI-1 konsantrasyonları (ng/mg protein)



Şekil 18: Günlere göre doku PAI-1 konsantrasyonları

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada çekal abrazyon oluşturulan ratlarda 37 °C sıcaklıktaki serum fizyolojik ile yapılan periton lavajının adezyonları azalttığı görülmektedir. Ancak 22 °C sıcaklıktaki serum fizyolojik ile yapılan periton lavajında ise bir miktar adezyonlarda azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi.

Postoperatif 1. günde kontrol grubu ve sıcak grubuna göre periton doku örneklerindeki PAI-1 değerleri abrazyon ve soğuk lavaj gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti. Postoperatif 3. günde kontrol grubu ve sıcak lavaj grubuna göre periton doku örneklerindeki PAI-1 değerleri abrazyon ve soğuk lavaj gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti. Postop 10. günde ise kontrol grubu ve sıcak lavaj grubu PAI-1 değerleri abrazyon grubu ve soğuk lavaj grubuna göre daha yüksekti.

Cerrahlar, adezyonu önleyebilmek için yıllardır fibrini peritondan uzaklaştırmanın yollarını araştırmışlardır. Bunun için de periton içini yıkama, fibrini seyreltme, fibrini hyalüronidaz, fibrinolizin gibi maddelerle eritme veya çeşitli enzimlerle sindirmeyi düşünmüşlerdir. Serum salin, dekstroz, özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları bu amaç için kullanılmış, ancak peritondan hızla absorbe edildikleri için bu etkileri sınırlı kalmıştır. Bu nedenle de rutin olarak kullanılamamıştır.

Serum salin ile periton lavajının adezyon üzerine etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiş ve adezyon üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (92, 93). Buna rağmen adezyonu önleyici etkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur (94, 95). Tarhan ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonunun peritoneal fibrinolitik aktiviteyi değiştirerek adezyon oluşumunu azaltabileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonu yapılan gruplar arasında adezyon skoru açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (96).

Postoperatif dönemde periton içerisine fibrin birikiminin önlenmesi için çok çeşitli maddeler ile irrigasyon denenmiştir. Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, dikümarol, dekstran gibi antikoagülanlar, muhtemelen antiplazmik bir ajan olduğu iddia edilen aprotinin (trasyol) denenmiş ve sonuçlar uzun uzun tartışılmıştır. Davidson (57), sistemik olarak verilen heparinin adezyonu önlemede etkili olduğu, dikümarolun etkisinin ise daha az olduğunu iddia etmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarda bu antikoagülanların kanama komplikasyonlarının, adezyonu önleyici etkisinden daha önemli bulunması üzerine bunların kullanılmasına son

verilmiştir. Son dönemde yapılmış olan bir çalışmada Akdeniz ve arkadaşları dekspantenolün t-PA konsantrasyonu ve t-PA aktivitesi bakımından, peritoneal fibrinoliz üzerine olumlu etkileri olduğunu ve intraperitoneal uygulanmasının peritoneal adezyonları azalttığını göstermiştir (97).

Ancak fibrinolitik sistemin fizyolojik olarak devam etmesi için gerekli olan termojenik etki üzerinde fazla durulmamıştır. Bu yönde yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Kappas ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada farklı sıcaklıklardaki (30 °C – 60 °C) salin irrigasyonunun adezyon formasyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak 37 °C üzerindeki sıcaklıklardaki salin irrigasyonun adezyonu artırdığını ve sıcaklık artışı ile doğru orantılı adezyon oluşan denek sayısının ve adezyon skorunun arttığını saptamışlardır (98).

Sortini ve arkadaşları deneysel bir çalışmada 37 °C salin, antibiyotik solüsyonu ve distile su ile yapılan peritoneal lavajın adezyon üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. 37 °C salin ile yapılan lavajın distile su antibiyotik solüsyonu ile yapılan lavaja göre daha az adezyon oluşumuna neden olduğu saptanmıştır (94).

Cerrahi kliniklerinde halen sıkça kullanılan batın irrigasyonu konusunda farklı kliniklerde farklı yaklaşımlar vardır. Bu uygulamada hala bir standart yoktur. Genel olarak ameliyat masasına alınan salin kısa süre içerisinde oda ile eş sıcaklığa gelmektedir.

Deneysel modelimiz çekal abrazyon modeli olup laparatomiler sırasında meydana gelen travmayı taklit etmektedir. Çalışmamızda oda sıcaklığında (22 °C) ve vücut ısısında (37 °C) salin ile irrigasyonun adezyon formasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda tüm gruplara adezyon skorlaması yapılmış, fibrinolitik sistem elemanları olan t-PA ve PAI-1 düzeylerine bakılmıştır.

İlk kez 1968 yılında Forter ve arkadaşları mezotelial yüzeylerde bir fibrinolitik aktivatörün olduğunu ve bu aktivatörün fenol ve formaldehit ile peritoneal travma oluşturulması sonrası belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir (99). Peritoneal hasar fibrinden zengin inflamatuvar eksuda salgılanmasına neden olmaktadır. Peritoneal fibrinolitik aktivasyon sisteminin azalması sonucunda intraabdominal adezyonlar gelişmektedir (100). t-PA plazminojenin plazmine dönüştürülmesinde önemli rol oynamaktadır. t-PA' nın azalması

sonucunda fibrin parçalanamayacağı için fibrinöz adezyonlar oluşacak bunlarda daha sonra organize fibröz adezyonlara dönüşecektir (101).

Vipond ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada t-PA' nın peritoneal dokudaki ana fizyolojik plazminojen aktivatörü olduğu ve fibrinolitik aktivite azalmasının plazminojen aktivatör inhibitörleri ile sağlandığı gösterilmiştir (37). Esas olarak t-PA, plazminojen aktivatör inhibitör tip1 (PAI-1)' in kompetitif inhibisyonu ile adezyon formasyonu engellenmektedir. Whawel ve arkadaşları inflamasyonda PAI-1 ve PAI-2 birbirinden bağımsız olarak arttığını ve PAI-1 değerlerindeki artışa sekonder olarak peritoneal plazminojen aktivatör aktivitesi azaldığını bildirmişlerdir (102). Travmatize periton dokusunda bulunan IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler varlığı PAI-1 düzeylerinin artmasına neden olur. PAI-1 abdominal boşlukta fibrin birikimlerinin lizisini inhibe eder. Böylece adezyon formasyonu ilerler (102). PAI-1 plazminojen aktivatörleri ile inaktif kompleksler oluşturarak fibrin degradesyonu inhibe eder.

Adezyon formasyonu±ortalama 5-7 günde oluşmaktadır (103). Bunu göz önünde bulundurursak sıcak lavaj uygulaması doku PAI-1 düzeylerini düşürerek etki göstermiştir. PAI-1 düzeylerinin düşük olması t-PA' nın inhibisyonunu azaltacağı için plazminojenin plazmine dönüşümü artmış ve daha az fibrin oluşmuştur. Morfolojik olarak adezyon skorlamasına bakıldığında ise hem adezyon skoru daha düşük hem de adezyon olan denek sayısı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamız göstermiştir ki 37 °C' de yapılan periton lavajı oda ısısında (22 °C) yapılan peritoneal lavaja göre daha az adezyona neden olmuştur.

Klinik kullanımda sıcak lavaj uygulamasının adezyonları önlemede faydalı olacağını düşünmekteyiz.



## ÖZET

### Sıcak-Soğuk Peritoneal Lavajın Peritoneal Adezyon Ve Peritoneal Fibrinolitik Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Postoperatif adezyonlar günümüzde halen önemli morbidite sorunudur. İntraabdominal operasyon geçiren hastaların % 90' ına yakınında adezyon oluşmakta ve % 3' ünde intestinal obstrüksiyon gelişmektedir.

Postoperatif adezyonlar, peritoneal iskemi, yabancı cisim granülomları peritonun kuruması ve dokuların manüplasyonla abrazyona uğraması nedeniyle oluşurlar. Periton yaralanmasından birkaç saat sonra, fibrin matriks fibrinoliz denen bir süreçle yıkılır ve 72 saat içinde absorbe olur. Fibrinolitik sistemde, inaktif proenzim plazminojen, t-PA yada uPA vasıtasıyla aktif plazmine dönüştürülür. Normal fibrinolitik aktivite varlığında, fibrin matriks yıkılır, metaplazi ilerler, yaralanan yüzey boyunca mezotel hücreleri belirir ve periton, kalıcı adezyon gelişmeksizin onarılır. İskeminin eşlik ettiği peritoneal yaralanmada fibrinoliz kesitiye uğrar ve fibrinolitik aktivite PAI-1 ve PAI-2' nin artışı ile baskılanır.

Fibrinolitik sistemin fizyolojik olarak devam etmesi için gerekli olan termojenik etki üzerinde fazla çalışma yapılmamıştır. 37 °C üzerindeki sıcaklıklardaki serum fizyolojik lavajının adezyonu arttırdığı ve sıcaklıkla adezyonun doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir.

Peritoneal lavaj laparotomi sırasında hemorajik materyalleri, enfekte materyalleri ve yabancı cisimleri uzaklaştırmak amacıyla sıkça kullanılan bir yöntemdir. Serum fizyolojik ise peritoneal lavaj mayisi olarak en sık kullanılan ajandır.

Deneyssel modelimiz çekal abrazyon modeli olup laparotomi sırasındaki travmayı simüle edecek şekilde tasarlanmış ve sıcak peritoneal lavajın adezyonları önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Sıcak lavaj uygulaması doku PAI-1 düzeylerini düşürerek etki göstermiştir. PAI-1 düzeylerinin düşük olması t-PA' nın inhibisyonunu azaltacağı için plazminin plazminojene dönüşümü artmış ve daha az fibrin oluşmuştur. Morfolojik olarak adezyon skorlamasına bakıldığında ise hem adezyon skoru daha düşük hem de adezyon olan denek sayısı daha az bulunmuştur. (p= 0,001) Çalışmamız göstermiştir ki 37 °C' de yapılan periton lavajı oda ısısında (22 °C) yapılan peritoneal lavaja göre daha az adezyona neden olmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Doku Plazminojen Aktivatörü, Fibrinolizis, Peritoneal Adezyon, Peritoneal Lavaj, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1.

## SUMMARY

### **Research Of Effect Of Hot-Cold Peritoneal Lavage On Peritoneal Adhesion And Peritoneal Fibrinolytic Pathways**

Nowadays postoperative adhesion is important cause of morbidity. Adhesion develops in % 90 of patient whom underwent intraabdominal operation and intestinal obstruction develops in % 3 of these.

Postoperative adhesion becomes because of peritoneal ischemia and drying, foreign body granulomas and abrasion with manipulation of tissue. A few hours after peritoneal injury, fibrin matrix destroyed in fibrinolytic process and absorbs in 72 hours. Proenzyme plasminogen which is inactive is transformed via t-PA or uPA in fibrinolytic process. At normal fibrinolytic process activity fibrin matrix destroyed, metaplasia improves, mesothelial cells migrate all the line of injury side without adhesion injured tissue is repaired. Fibrinolysis is interfered at peritoneal injury with ischemia and suppressed with increases of PAI-1 and PAI-2.

There is no more research about required thermogenic effect on continuing physiological fibrinolytic process. Lavage with hyperthermic serum saline improve the adhesion temperature have directly proportion. Peritoneal lavage is occasionally used method for remove infected and hemorrhagic material and foreign bodies. Saline is frequently used agent for peritoneal lavage.

Experimental model of cecum abrasion as designed or stimulating trauma in laparotomy and isothermic peritoneal lavage significantly blocks the adhesions. Administering isothermic lavage decreases the PAI-1. Because of decreased PAI-1 levels diminishes inhibition of t-PA, plasmin to plasminogen transformation increase and more loss fibrin occurred. Adhesion occurred experiment and morphologic adhesion scar diminished ( $p=0,001$ ). In our research shows that isothermic peritoneal lavage diminished adhesion according to hypothermic peritoneal lavage.

**Keywords:** Fibrinolysis, Peritoneal Adhesion, Peritoneal Lavage, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1, Tissue Plasminogen Activator.

## KAYNAKLAR

1. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Annals of the Royal Collage of Surgeons of England* 1993; 75:147-3.
2. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* . 1971; 133:497-511.
3. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1476-80.
4. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*. 1990; 72(1):60-63.
5. Arnold, PB, Green, CW, Foresman PA, Rodeheaver GT. Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertility Sterility* 2000; 73(1):157-61.
6. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6):556-66.
7. Hershlag A, Diamond MP, DeCherney AH. Adhesiolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(2):395-98.
8. Afyetz JA. An assesment of the role of operative laparoscopy in tuboplasty. *Fertil Steril* 1983; 39:476-79.
9. Reissman P, Spira RM. Laparoscopy for Adhesions. *Semin Lap Surg*. 2003; 10(4); 185-90.
10. Kaplun A, Aronson M, Halperin B, Griffel B. Cellular events in adhesion formation due to thermal trauma. *Eur Surg Res*. 1984; 16(2):136-40
11. Fabiano G, Pezzolla A, Maiorino R, Ferrarese F. Peritoneal adhesions: pathophysiology *G Chir*. 2008; 29(3):115-25.
12. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. *Am J Surg*. 1963; 106:892-97.
13. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981; 29:201-202.
14. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material inperitoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial*. 1985; 5:109.
15. 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.
16. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: Inpatient care and expenditures in the U.S.A in 1994. *American College of Surgeons* 1998; 186:1-9.
17. Jeekel H. Cost implacations of adhesions as highlighted in a european study. *Eur J Surg Suppl*. 1997; 579:43-45.
18. Wilson MS, Hawkswel J, Mccloy RF. Natural history of small bowel obstruction: contşnuing cost. *Br J Surg* . 1998; 85:1294-98.
19. Ray NF, Larsen JW Jr, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Mar; 176(3):271-76.
20. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Pailler JL. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg*. 1996; 223(3):242-48.

21. Mucha PJ. Small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am.* 1987; 67(3):597-620.
22. Jagelman DG, Ellis H. Starch and intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg.* 1973; 60:111-14
23. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(9):1297-99.
24. Fabri PJ, Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg. Clin North Am.* 1991; 71(1):131-46.
25. Perry JF, Smith GA, Yonehiro EG. Intestinal obstruction caused by adhesions; a review of 388 cases. *Ann. Surg.* 1955; 142:810-16.
26. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: a significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1396-403.
27. Ellis H. The Clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl.* 1997; 577:5-9.
28. Ellis H. Adhesion related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet* 1999; 353:1476-80.
29. DeCherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am.* 1997; 77(3): 671-88
30. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41:497-07.
31. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg.* 1973; 125:80-8.
32. Scott-Coombes D, Vipond MN, Thompson J. General surgeons' attitudes to treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Coll Surg.* 1993; 75(2):123-8.
33. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg.* 1973; 60:293-99
34. Rougier JP, Guia S, Hagege J, Nguyen G. PAI-1 secretion and matrix deposition in human peritoneal mesothelial cell cultures: transcriptional regulation by TGF-beta 1. *Kidney Int.* 1998; 54:87-98.
35. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg.* 1995; 82(3):414-17.
36. 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
37. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335:1120-22.
38. Van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg.* 1994; 81(7):1046-9.
39. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery* 1990; 88:41-47.
40. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg.* 1989; 76:382-84.

41. Bakkum EA, Emeis JJ, Djamer Raj, van Blitterswick CA, Trimbos BJ, Trimbos-Kemper TCM. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in rat model. *Fertil Steril* 1996; 66:1088-92.
42. Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Br Surg.* 1962; 50:10-3
43. Pagidas K, Tulandi T. Effect of ringer 's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992; 57: 199-201.
44. Renz H, Gemsa D. Effects of powder on infection risks and associated mechanisms. *Eur J Surg Suppl.* 1997; 579:35-38.
45. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 1: 9-11
46. Risberg B: Adhesions preventive strategies. *Eur J Surg Suppl.* 1997; 577: 32-39.
47. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol.* 1971; 65:117-48.
48. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol.* 1987; 70:225-28.
49. Tulandi T, Hum HS, Gelfand MM. Closure of laparotomy incisions with or without peritoneal suturing and second-look laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:536-37.
50. Agalar F, Sayek I, Agalar C, Cakmakçi M. Factors that may increase morbidity in a model of intra-abdominal contamination caused by gallstones lost in the peritoneal cavity. *Eur J Surg* 1997; 163:909-14.
51. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking experimental model. *ANZ J Surg.* 2005; 75:322-25.
52. Zorluoğlu A, Ozgüç H, Yilmazlar T, Güney N. Is it necessary to retrieve dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc.* 1997; 11:64-66.
53. Hansen KA, Lowman L, Fiedler EP, Tho SP. Pelvic adhesion formation after intraperitoneal installation of gallstones in a rabbit model. *Fertil Steril* 1999; 72:868-72.
54. Boys F. The prophylaxis of peritoneal adhesions: A review of the literature. *Surgery* 1942; 11:118.
55. Connely WB, Stephens FO. Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions; an experimental study. *Surgery* 1968; 63:976.
56. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg.* 1982; 69:241.
57. Davidson MM. Systemic administration of heparin and dicumarol for postoperative adhesions. An experimental study. *Arch Surg.* 1949; 59:300.
58. DiZeraga GS, Hogden GD. Prevention of postsurgical tubal adhesions: Comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet. Gynecol* 1980; 136:173.
59. DiZeraga GS, Utian W. Efficacy of dextran 70 in the prevention of peritoneal adhesions and the utility of second-look laparoscopy in infertility surgery. *Fertil Steril* 1982; 37:2.
60. Sossles MR, Dennis L, Baserge A, Moore DE. The prevention of postoperative pelvic adhesions: An animal study comparing barrier methods with dextran 70 *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 143:829.
61. Rosenberg SM, Boerd JA. High molecular weight tetraxan in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148:380.

62. Pfeffer WH. Adjuvants in tubal surgery. *Fertil Steril* 1980; 33:245.
63. Jansen RPS. Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153:363.
64. Magyar DM, Hayes MF, Moghissi KS, Subramanian MG. Hypotalamic-pituitary-adrenalkortical function after the dexametlias one-promethazine adhesion regimen. *Obstet Gynecol.* 1984; 63:182.
65. Magyar DM, Maria DO. Intraperitoneal dextran 70 safe lor routine gynecologic use? *Am J Obtet. Geynecol* 1985; 152:198.
66. Nooney RAH. Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (trasylol). *J int Med Res.* 1976; 4:360.
67. Kapur BML, Talwar JR, Gulati SM. Oxyphenbutas one-antünflamatoiy agentin prevention of peritoneal adhesions. *Arch Surg.* 1969; 98:301.
68. Stewens LE. A re-assement of papain in preventing peritoneal adhesions. *Am J Surg.* 1986; 115:355
69. Spagna PM, Peskin GW. An experimental study of fibrinolysis in the profilaxis of peritoneal adhesions. *Surg Gynec Obstet.* 1961; 113:54.
70. Collins DL, Sady JT. Peritoneal adhesions; experimental use of fibrinolysm to prevent reformation. *Arch Surg.* 1965; 91:413.
71. James DCO, Ellis H, Hugh TB. The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesions formation. *J Patt Bact.* 1965; 90:279.
72. Iijima N, Yamamoto T, Inoue K, Gomi F. Experimental studies on teh intraabdominal adhesions. *Postgrad Men J.* 1970; 46:278.
73. Iijima N, Yamamoto T, Inoue K. Prevention of intraabdominal adhesions by protoporphyrin; an experimental study. *Jap J Exp Med.* 1969; 39:311.
74. Grosz C, Aka E, Zimmer J and Alterwein R. The effect of intraperitoneal fluids on the prevention of experimental adhesions. *Surgery* 1966; 60:1232.
75. Punnoso KJ, Sachdeva HS. Experimental peritoneal adhesions and the value of silicone in their prevention; a study in rats. *Am Surg.* 1968; 34:665.
76. Furman S, Denize A. Serous Nembrane regeneration; use of intraplevral liquid silicone. *Surgery* 1966; 60:732.
77. Brody GL, Frey CF. Peritoneal response to silica fluid; a histologic study. *Arch Surg* 1968; 96:23.
78. Mazuji MK, Kalambaheti K and Pawar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone; preliminary report. *Arch Surg.* 1964; 89:1011.
79. Hugh TV, Ellis H. Postoperative abdominal adhesions; an experimental study of the value of polyvinylpyrrolidone in profilaxis. *Brit J Surg.* 1964; 51:381.
80. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and abnormal conditions. *Brid J Surg.* 1965; 52:471.
81. Glucksman DL, Warren WD. The effect of the topically applied corticosteroids in the prevention of peritoneal adhesions. *Surgery* 1968; 60:352.
82. Replogle RL, Johnson R Gross EC. Prevention of postorerative adhesions with combined promethasine and dexamethasone therapy. *Ann Surg.* 1966; 163:580.

83. Home HW, Dayman M. The prevention of postoperative pelvic adhesions following conservative treatment for human infertility. *Fertil Steril* 1973; 18:109.
84. Pfeffer WH, Wheler JE, Tschoepe RL, Wright KH, Gizang E. Effect of dexametasone and promethazine administration on adhesion formation tubal function and ultrastructure following mikro surgical anastomosis of rabbit oviducts. *Fertil Steril* 1980; 34:2.
85. Seitz HM, Schenker JG, Epstein S. Postoperative intraperitoneal adhesions A double-blind assesment of their prevention in the monkey. *Fertil Steril* 1983; 24:935.
86. Holtz G. Failure of a nonsteroidal anti-inflammatory agent (ibuprofen) to inhited peritoneal adhesions reformation after lysis. *Fertil Steril* 1982; 37:4.
87. Schwarzenberg H, Müller-Hülsbeck S, Brossman J, Glüer C, Bruhn H, Heller M. Hyperthermic fibrinolysis with rt-PA: In vitro results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1998; 21:142-45.
88. Rijken DC, Seifried E, Barrett-Bergshoeff MM, Dooijewaard G. *Thrombosis and Haemostasis* 1990; 64: 47-52.
89. Yenari MA, Palmer JT, Bracci PM, Steinberg GK. Thrombolysis with tissue plasminogen activator is temperature dependent. *Thrombosis Research* 1995; 77: 471-81.
90. Krausz MM, Abbou B, Hersko DD, Mahajna A, Duek DS, Bishara B, Israelit SH. Laparoscopic diagnostic peritoneal lavage: A method for evaluation of penetrating abdominal stab wounds. *Word Journal of Emergency Surgery* 2006; 1: 3-9.
91. Karahan O, Vatansev C, Yol S, Şahin M, Ak M, Er C. Peritoneal lavage in the peritonitis due to acute pancreatitis and biliary leakage. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1996; 16: 258-61.
92. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res.* 1995; 59: 764.
93. Cetin M, Duran B, Demirkoprulu N, et al. Effects of diazeniumdiolates and methylene blue on the reduction of postoperative adhesion in rats. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 86-88.
94. Sortini D, Feo CV, Marevegiak K, Carcoforo P, Pozzo E, Liboni A, Sortini A. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats:An experimental study. *Journal Investigative Surgery* 2006; 15: 291-97.
95. Larsson B, Lalos O, Marsk L. Effect of intraperitoneal instillation of dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985; 64: 437.
96. Tarhan O.R, Barut İ, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intraabdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *Journal of Surgical Research* 2008; 144: 151-57.
97. Akdeniz Y, Tarhan OR, Barut İ. Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study. *Turkish Journal of Trauma Emergency Surgery* 2007; 13(2): 94-100.
98. Kappas A.M, Fatouros M, Papadimitriou K, Katsouyannopoulos V, Cassioumis D. Effect of intraperitoneal saline irrigation at differnt tempatures on adhesion formation. *Br J Surg* 1988; 75:854-6.
99. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopal study. *Br. J surg.* 1974; 61:274-80.
100. Eroglu A, Demirci S, Kurtman C, Akbay A. Prevention of intraabdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. *Colorectal Dis.* 2001; 3:33-37.
101. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 172:362-66.

102. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg.* 1993; 80:107-9.
103. Dinsmore RC, Calton WC Jr, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg.* 2000; 191:131-6.