

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

AMELİYAT SONRASI GELİŞEN KARIN İÇİ  
YAPIŞIKLIKLARININ ÖNLENMESİNDE FARKLI  
FARMAKOLOJİK AJANLARIN KORUYUCU  
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK  
ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

T 58689

**Dr. Abdurrahman ÖNEN**

TEZ YÖNETİCİSİ  
**Yrd. Doç. Dr. Selçuk OTÇU**

DİYARBAKIR - 1997

## Ö N S Ö Z

Çocuk Cerrahisi uzmanlık eğitimimde büyük emekleri bulunan Değerli Hocalarım Prof.Dr.Gazi AYDIN, Yrd.Doç.Dr.Selçuk OTÇU ve Yrd.Doç.Dr.Ali İhsan DOKUCU'ya en derin şükranlarımı sunarım.

Klinik çalışmalarında büyük yardımlarını gördüğüm tüm çocuk cerrahisi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Histoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Yusuf NERGİZ başta olmak üzere tüm Histoloji birimi çalışanlarına, Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Arif ŞAHİN'e ve DÜSAM çalışanlarına teşekkür ederim.

Klinik rotasyonlarındaki çalışmalarında katkıları olan bütün Hocalarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Ayrıca, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Çocuk Ürolojisi Bilim Dalında görevli Hocalarım başta olmak üzere bütün birim çalışanlarına rotasyonum süresince hiçbir bilgi ve yardımlarını esirgemedikleri için ayrı ayrı teşekkür ederim.

*Dr.Abdurrahman ÖNEN*

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
A - TARİHÇE	3
B - SIKLIK	4
C - SINIFLANDIRMA	5
D - YERLEŞİM	5
E - ETYOLOJİ	6
F - PATOGENEZ	10
G - KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİ	22
I-) MEDİKAL KORUNMA YÖNTEMLERİ	23
II-) CERRAHİ KORUNMA YÖNTEMLERİ	26
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	34
TARTIŞMA	44
SONUÇ	55
ÖZET	57
KAYNAKLAR	59

# GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde görülen barsak tıkanmalarının başta gelen nedeni ameliyat sonrasında gelişen karın içi yapışıklıklardır (17,18). Bu ülkelerde tüm barsak tıkanmalarının üçte birinin ve ince barsak tıkanmalarının da %60'ının nedeni yapışıklıklardır (36) (Tablo 3).

Abdominal cerrahi işlem ve peritonit sonrası sıklıkla karın içi yapışıklıklar gelişir ve bu da intestinal obstrüksiyona neden olur. Adezyon oluşumu, infertilitenin yanısıra kronik karın ağrılarına, barsakların sıkışmaya bağlı olarak daralmasına, hatta ileusa yol açabilir (59). Yapışıklığa bağlı ince barsak tıkanması tanısı konulan hastaların yaklaşık %80-90'ının geçmişinde bir veya daha fazla abdominal cerrahi girişim öyküsü vardır (36).

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör - 1 (PAI-1) mezenşimal hücrelerden salgınır (29). Peritoneal yaralanmalardan sonra lokal plazminojen aktivatör aktivasyonunda (PAA) ve fibrinolitik aktivitede azalma olur ve bu azalma, travmaya uğramış yüzeylerde oluşan fibrinlerden fibröz adezyonların oluşmasına izin vermektedir (25,47,50). Son zamanlarda rekombinan doku plazminojen aktivatörlerinin (rt-PA) kullanılmasıyla, adezyonların oluşmasının önlenmesinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (41). Doku plazminojen Aktivatörü (t-PA), adezyonları önlemede oldukça etkilidir ve antijenik özelliği de yoktur (47).

Bu çalışmadaki amacımız, karın içi operasyonlardan sonra sık görülebilen yapışıklıkların azaltılması ya da önlenmesi amacıyla peritoneal adezyon oluşumunun çeşitli basamaklarına inhibitör etkileri olabilecek farmakolojik ajanların etkinliğini araştırmaktır. İdeal bir koruyucu ajan henüz tanımlanmamıştır. Çalışmamızda klinik kullanıma girebilecek koruyucu ajanların etki ve yan etkilerinin deney sonuçları irdelendi. Periton yüzeyindeki yaralanmalarda yapışıklıklara meydan vermeden iyileşme sağlamanın mümkün olup olmadığını araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

Karın ameliyatlarından sonra gelişen periton içi yapışıklıklara bağlı ileus, cerrahi tarihinin her devrinde önemini koruyan bir komplikasyondur. Özellikle karın ameliyatlarının gittikçe daha yüksek oranlarda yapıldığı yirminci yüzyılın ikinci yarısında bu konu araştırmacıları daha çok ilgilendirmiştir.

Boys (13), 1942'de karın ameliyatı geçirmemiş insanlarda bile %30'a varan oranlarda periton yapışıklıklarının görüldüğünü bildirmiştir. Aynı yazar, Duff'ın kişisel izlenimlerinden naklederek karın ameliyatı geçirmiş kişilerin %90'ında periton yapışıklıkları görüldüğünü bildirmektedir. Coletti ve Bossart (6), ince barsak tıkanıklıklarının %90'ına periton yapışıklıklarının neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çocuk cerrahisinde de bu oran çok yüksektir. Devens (8), yenidoğanda karın ameliyatlarından sonra tekrarlayan barsak tıkanıklıklarının belli başlı nedeninin periton yapışıklıkları olduğunu saptamıştır. Mekonyum ileusu, barsak atrezileri veya stenozları nedeniyle ameliyat edilen bebeklerin %25'ine bu yapışıklıklar nedeniyle yeniden laparotomi yapılmaktadır. İnce barsak atrezisi ameliyatı sonrası oluşan yapışıklıklara bağlı ileuslar, bu olguların mortalite bilançosunda %33 oranında yer tutmaktadır (51).

Wilkins ve Spitz (64), laparotomi yapılan 649 yenidoğan olgusunu yapışıklık gelişimi yönünden incelemişler. 54 olguda (%8.3) cerrahi tedavi gerektirecek düzeyde yapışıklık gelişmiştir. Ençok yapışıklık gelişimi gastroşizis (%15.4) ve malrotasyon (%15) olgularında görülmüştür. Yapışıklığa bağlı barsak tıkanıklıklarının %75'i ilk 6 ay içinde; %90'ı ilk yıl içinde gelişmiştir (64).

Cerrahi sonrası gelişen adezyonların tedavisi ile ilgili ilk uluslararası sempozyum 15-17 Eylül 1989'da Hoenix/ARIZONA'da yapılmıştır (53). Bu sempozyumda aşağıdaki konularda görüş birliğine varıldı; 1) Minimal peritoneal serozal travma, abdominal ve pelvik kavitedeki adezyonların temelini oluşturur. 2)

En titiz yapılan ameliyat dahi mutlaka peritoneal adezyonu önler diye bir kural yoktur. Gereksiz serozal yaralanmalardan titizlikle kaçınmak adezyon formasyonunu önlemek konusunda tek başına yeterli değildir. Ancak, operasyonun hedef bölgesinden uzakta peritoneal yaralanmalardan sakınmak, halen en önemli noktalardan biridir (53). 3) Adezyon formasyonunun gelişiminde, peritonu kesmek için kullanılan aletin (bisturi, koter veya laser'in) hiçbir öneminin olmadığı konusunda geniş bir görüş birliği vardır. 4) Bu aletlerin yerine endoskopik cerrahi ve cerrahın titiz çalışması adezyon formasyonu gelişimini azaltır (47,53). 5) Karın açılınca dokular izotonik veya ringer ile irrigate edilmeli ve sürekli ıslak halde tutulmalıdır. İrrigasyon ve aspirasyon dokuların üzerinde kan ve pıhtı birikimini önler ve birikenleri de temizler (53).

## A - TARİHÇE

Barsak tıkanmalarının ayrımı ile ilgili ilk ciddi belge 1888-1898 yılları arasında gözlemlenen 1000 olguluk bir dizidir. Burada boğulmuş fitiklar %35 ile ilk sırayı oluşturmakta ve yapışıklıklar %18 ile fitikleri izlemekteydi (18). Değişik ülkelerdeki güncel barsak tıkanması nedenleri arasında yapışıklıkların yeri tablo 1'de görülmektedir.

Anestezi ve antisepsi alanındaki gelişmelerin laparotomiye rutin bir cerrahi girişim haline sokmasıyla barsak tıkanmalarına bağlı mortalite hızla azalmış, buna karşın o güne dek nadir rastlanılan ve klinisyenlerin pek ilgisini çekmeyen intraabdominal yapışıklıklar konusu güncellik kazanmıştır.

Giderek daha çok sayıda hastada abdominal cerrahi girişim yapılması ve buna paralel olarak, ameliyat sonrası yapışıklıkların sebep olduğu barsak obstrüksiyonlarının sayısının artması, başta cerrahlar olmak üzere tıp adamlarının 19.yüzyılın sonlarından itibaren bu konuyla yoğun bir şekilde ilgilenmelerini sağlamıştır.

**Tablo 1: Değişik Ülkelerdeki Güncel Barsak Tıkanma Nedenleri Arasında Yapışıklıkların Yeri**

Tıkanma Tipi	Uganda <sup>1</sup>	Hindistan <sup>2</sup>	Türkiye <sup>3</sup>	İngiltere <sup>4</sup>
Yapışıklık (%)	4	15	18	26
Fıtık (%)	75	27	49	21
Neoplazm (%)	1	-	7.9	30
Volvulus (%)	13.4	25	13	6
Toplam olgu sayısı	794	147	544	253

*Mc<sup>1</sup> Adam (Kampala 1961) (13)*  
*Gill<sup>2</sup> and Eggleston (Pencab 1965) (13)*

*Andican<sup>3</sup> (İstanbul 1989) (1)*  
*Ellis<sup>4</sup> (Londra 1982) (16)*

## B - SIKLIK

Karın içi yapışıklıklarının en sık rastlanan sebebi daha önce geçirilmiş karın ameliyatlarıdır. %80-90 oranında yapışıklıklar, önceki ameliyatlara bağlıdır. Çok sayıda hastayı kapsayan bu araştırmaya göre, tüm barsak tıkanmalarının %20-40'ının daha önce geçirilmiş bir laparotomi sonucu oluşan adezyonlara bağlı olduğu tesbit edilmiştir (36).

Weibel ve Majno (62), 1229 otopsi materyalinde peritoneal adezyonların karın cerrahisi ile ilgisini araştırmışlardır. Bulgularına göre ameliyat geçirmemiş olguların yaklaşık %28'inde karın içi yapışıklıklar mevcut idi. Ameliyat geçirmiş kümede ise adezyon oranı %67'ye çıkmıştı. Ameliyatlı ve ameliyatsız kümelerin her ikisinde de adezyonlar kadınlarda daha sıklıkla ancak istatistiksel analizde bu fark anlamlı bulunmadı. Cerrahi kümede adezyona rastlama oranı küçük, büyük ve çoğul ameliyatlardan sonra sırasıyla %51, 72 ve 93 olarak bulundu.

## C - SINIFLANDIRMA

Adezyonlar, doğumsal ve edinsel olarak ikiye ayrılır. Doğumsal adezyonlar, ender olarak barsak tıkanmasına neden olurlar. Nemir ve arkadaşları (13), 142 adeziv barsak tıkanması olgusunu incelemişler ve doğumsal adezyonların tıkanmaların sadece %5.6'sından sorumlu olduğunu göstermişlerdir.

Edinsel adezyonlar, postoperatif ve inflamatuvar olarak ikiye ayrılır. Yukarıdaki çalışmada postoperatuvar adezyonlar %72.5 gibi yüksek oranla tıkanmaların başta gelen nedenini oluşturmaktaydı, bunu %20.4 ile inflamatuvar adezyonlar izlemekteydi. Postoperatuvar gelişen adezyonların istatistiksel olarak en belirgin nedeni apandektomi, jinekolojik ameliyatlara ve gastroduodenal bölgeye yönelik cerrahi girişimlerdir. İnflamatuvar adezyonlar; ameliyatsız tedavi edilmiş başta apandisit olmak üzere pelvik inflamatuvar hastalıklar, divertikülit, kolesistit gibi yangısal hastalıklar sonucudur (17,56).

## D - YERLEŞİM

İnce barsaklar ve özellikle ileum karın içi organların adezyonlar tarafından en sık tutulanıdır. Souttar (17), 341 yapışıklığa bağlı barsak tıkanması olgusunu incelemiş ve 308 (%90.3) ince barsak tıkanmasına karşın sadece 33 (%9.7) kalın barsak tıkanması bulunduğunu görmüştür. Miller ve Winfield (16), postoperatif adezyona bağlı barsak tıkanıklığı olan 43 olgulu bir dizideki tıkanma düzeylerini inceleyerek tıkanmanın 32 (%74.3) olguda ileumda, 4 (%9.3) olguda jejunumda, 6 (%13.9) olguda ince barsak yerleşimli ancak düzeyi tanımlanmamış, 1 (%2.5) olguda kalın barsak yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir.

Dikkat çeken bir nokta yapışıklığa bağlı barsak tıkanmalarının daha çok apandektomi ve jinekolojik operasyonlar gibi alt karın bölümünü ilgilendiren girişimler sonrasında gelişmesidir. Bunda muhtemelen üst batında, parietal



peritonla opere visserler arasında omentumun yapışıklığı önleyici rol oynaması etkendir.

## E - ETYOLOJİ

Barsak tıkanmalarının en sık görülen iki nedeni boğulmuş fitiklar ve karın içi yapışıklıklardır. Batı dünyasındaki son 80 yıllık zaman dilimi gözlemlendiğinde tıkanma yapan en sık nedenin değiştiği saptanmıştır. Yüzyılımızın başlarında bu neden boğulmuş fitiklarken günümüzde karın içi yapışıklıklardır (Tablo 2). Boğulmuş fitiklara oranla yapışıklıkların oranındaki bu artış günümüzde fitikların, tanının hemen ardından cerrahi olarak tedavisi ve karın içi cerrahi girişimlerin artmış olmasıyla açıklanmaktadır.

**Tablo 2:** İngiltere'de barsak tıkanması nedenlerinin tarihsel süreç içinde değişimi

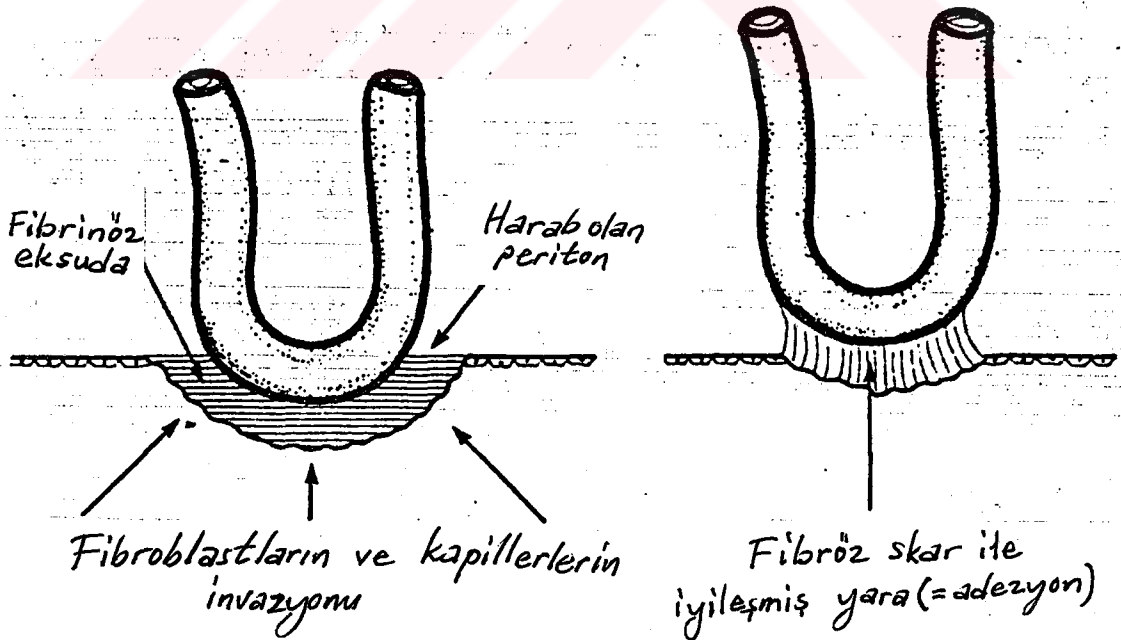
<i>Tıkanma Nedeni</i> (% Olarak)	<i>VICK</i> (1925-1930) (13)	<i>WANGENSTEEN</i> (1942-1953) (13)	<i>ELLİS</i> (1962-1980) (16)
Fitiklar	47.9	10.2	21
Yapışıklıklar	7.3	31	26
Tümörler	13	27	30
Volvulus	0.2	3	6
İntussusepsiyon	12	3	2

Karın cerrahisinin başlangıcından beri cerrahlar ameliyat travmasından sonra gelişen fibrinöz yapışıklıkları tanımaktadırlar. Bu fibrin, tamamen geri emilebilir veya fibroblast gelişmesiyle organize olarak fibröz yapışıklıkları oluşturur ve çocuklukta barsak tıkanmasına neden olur (18). İnce barsak tıkanmalarının başlıca nedenleri tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

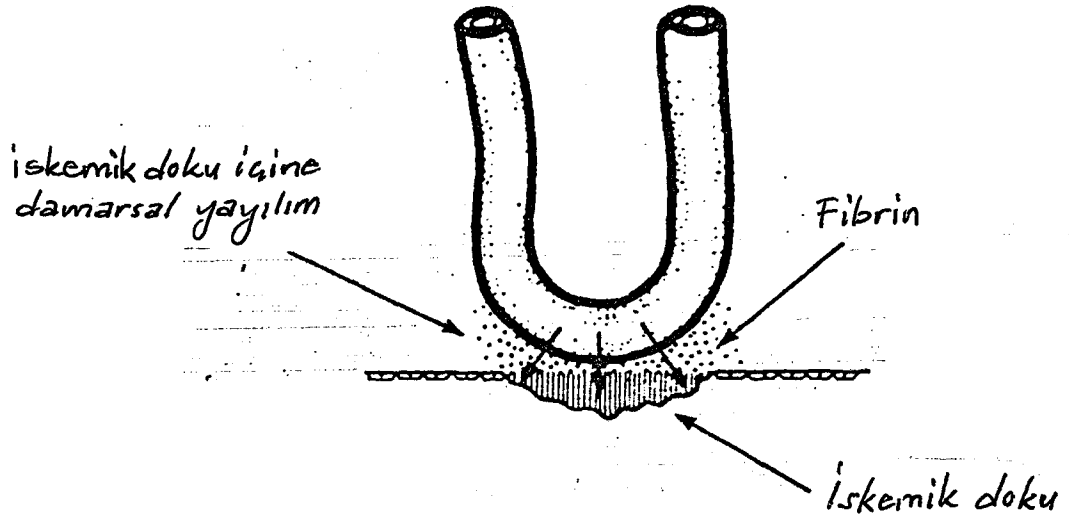
**Tablo 3: İnce Barsak Obstrüksiyonlarında Etiyoloji**

<b>YAPİŞIKLIKLAR:</b> %60		-Postoperatif %90 -Spontan %4 -Komşu hastalığa bağlı %3 -Meckel Divertikülü %2
<b>FITIKLAR:</b> %15	<b>Eksternal:</b>	-İnguinal -Femoral -İnsizyonel -Obturator
	<b>İnternal:</b>	-Diafragmatik -Paraduodenal v.b. -İatrojenik:-Parakolostomik -Antekolik Polya Anastomozu
<b>NEOPLAZİLER:</b> %8		-Primer ve Sekonder Karsinomlar -Karsinoid -Lenfoma -Leiomyosarkom -Peutz-Jeghers polipozisi
<b>ENFLAMATUAR NEDENLER:</b> %6		-Crohn Hastalığı -İleoçekal Tüberküloz -Endometriozis
<b>MEZENTERİK DAMARSAL TIKANIKLIK:</b> %6		
<b>LÜMENİÇİ TIKANIKLIK:</b> %4		-Safra Taşları -Gıdalar -Parazit Yumakları -Mekonyum İleusu -Yabancı Cisimler
<b>İATROJENİK:</b> %2		-Mekanik Obstrüksiyon •Radyasyona bağlı •İntramüral hematom (Antikoagülan kullanımına bağlı). •Potasyum Klorid Striktürü (Practolol). -İlaçların Neden Olduğu Fonksiyonel Obstrüksiyon

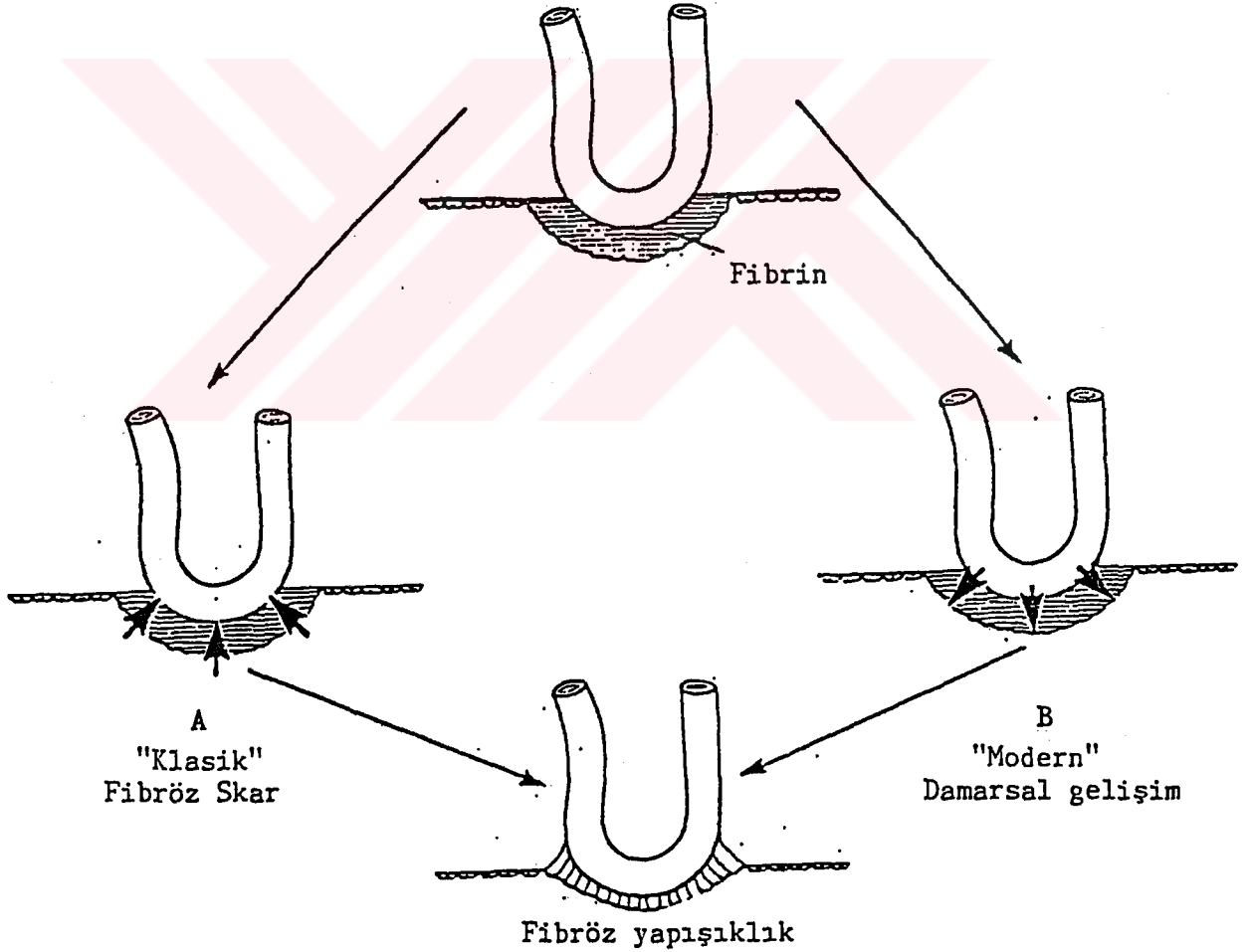
Bir çok cerrah ve patolog deneysel gözlem yapmaksızın yaralanan peritonun deri yaralanmaları ile eş ilkelere uyarak iyileştiğini varsaydılar, bu varsayım doğal olarak ne pahasına olursa olsun yaralanan peritonun dikiş veya yama ile onarılması gereğini vurgulamaktadır (15,17,18). Deneysel çalışmalara başlandığında alınan sonuçlar çok değişik idi. Bu çalışmalarda, yeterli kanlanmanın olması kaydı ile açık bırakılan geniş peritoneal defektlerin birkaç gün içerisinde düzgün, parlak, kaygan yeni bir serosa ile kaplandığı görüldü. Dolaşım yetersizliğinde ise adezyonlar kaçınılmaz idi (17). Aynı araştırmacı başka bir çalışmada açık bırakılan 58 peritoneal defektli farenin sadece 5 tanesinde bu defektlerin iyileşme süreci sırasında adezyon oluşumu saptamıştır. Bu adezyonlar kan damarlarına yapılan enjeksiyondan sonra çıplak gözle incelendiğinde adezyon boyunca bozuk dolaşimli (dikilmiş veya yamanmış) dokuya ince kan damarlarının gittiği görülmüştür (Şekil 1-a, 1-b, Şekil 1).



Şekil 1-a: Adezyon - Klasik Görüş (14)



Şekil 1-b: Adezyon - Gerçekte olan şeyler (14)



Şekil 2: Adezyon mekanizması: Eski görüşe göre (A) yaralı seroza onarımı sonucu gelişen fibröz yapışıklık, yeni kavrama göre (B) iskemik dokuya olan damarlanma ve kollateral damarların rezorbsiyonu sonucu gelişen fibröz yapışıklık (17)

## F - PATOGENEZ

Adezyon olayını başlatan mekanizma serozal yüzeyleri etkileyen mekanik, termik ya da kimyasal travmalardır (5,23,32).

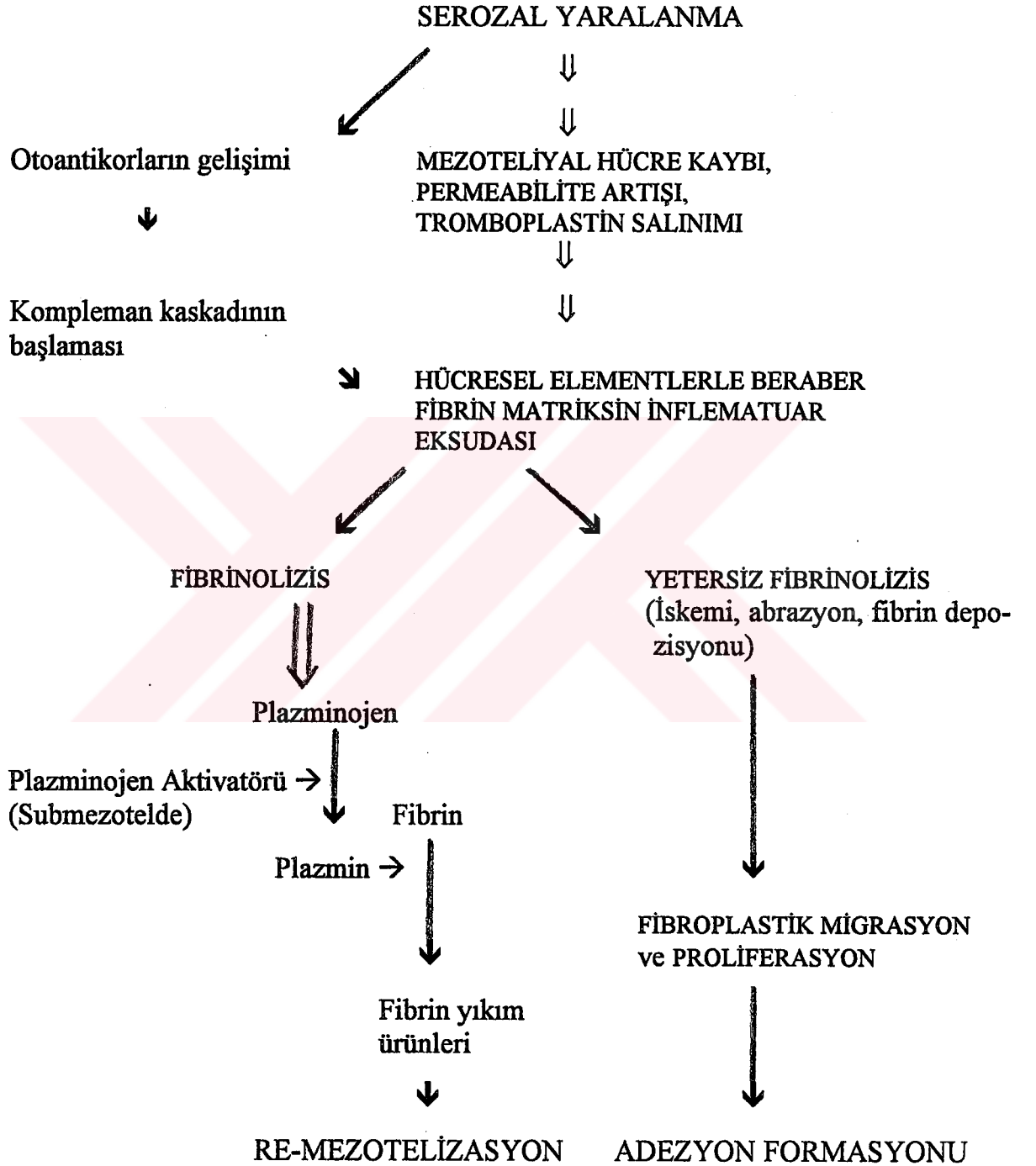
Karın içi yapışmaların periton yüzeyindeki onarım işlevi ile ilgili olduğu saptanmıştır. Vücudun çeşitli bölgelerinde onarım olayı önemli farklar göstermesine rağmen, aynı ana çizgileri izleyerek tamamlanmaktadır. Deri yüzeyindeki bir onarım ile periton yüzeyindeki onarım gerek süre, gerek mekanizma ve gerekse nedbe yapısı bakımından birbirinden farklıdır. Peritondaki onarım hem daha hızlı olmakta hem de derideki gibi bir nedbe bırakmamaktadır. Diğer bir deyimle "yara kontraksiyonu" periton yaralarının onarımında alışılmış bir olay değildir (13). Adezyonun fizyopatolojisi Tablo 4 ve Şekil 3'te özetlenmiştir (32,59).

*Tablo 4: Adezyon patofizyolojisi (59)*

- 
- Travma ve doku hasarı
  - İnflamatuar reaksiyon, permeabilite bozukluğu
  - Eksudasyon
  - Fibrinojenin pıhtılaşması ve komşu serozal yüzeylerin birbirine yapışması
  - Fibroblastların istilası
  - Kollagen sentezi ve organizasyon ile adezyon dokusunun gelişmesi
- 

Mezenşim hücreleri doku plazminojen aktivatörü ve PAI-1'i salgılar. Mezenşim hücrelerinin ekstrasellüler matriksinin major komponenti PAI-1'dir (29). Peritoneal yaralanma ve peritonit sonrası fibrinolitik aktivite azalır (16,50,61) ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI)-1 ve PAI-2'nin düzeyi artar. Yine, iskemi ve inflamasyon sonrası plazminojen aktivasyon aktivitesi azalır (57,61) ve PAI-1 ve PAI-2 düzeyi artar (16,60,63). Yapışıklıkların neden olduğu morbidite ve mortalite

problemini çözümlmek için pekçok araştırma yapılmış ve değişik cerrahi teknikler ile değişik ajanların kullanımı önerilmiştir.



Şekil 3: Adezyon formasyonu mekanizması (32)

Yapışıklıkların oluşmasına neden olan asıl biyolojik olayın ne olduğu hala tartışma konusu olurken, bu alanda klasikleşen bilgiler ameliyat sonrası yapışma nedenlerini başlıca dört bölümde toplamaktadır (40,45,54).

1-Mekanik yaralanma: Barsak duvarının ezilmesi, serozasının sıyrılması, soyulması, karın içinde diğer organları örten visseral peritonun aynı biçimde zedelenmesi (16,54).

2-İskemi: Barsak kangallarının ana damarlarının bağlanması, parietal peritonda beslenmesi bozuk bölgelerin yaratılması (11,13,16).

3-Yabancı cisim: Periton boşluğuna yabancı cisimlerin sokulması (13,17).

4-Enfeksiyon: Periton boşluğunda mikroorganizmaların gelişmesi ve organizmanın yanıtı ile abse oluşması (32,45,61).

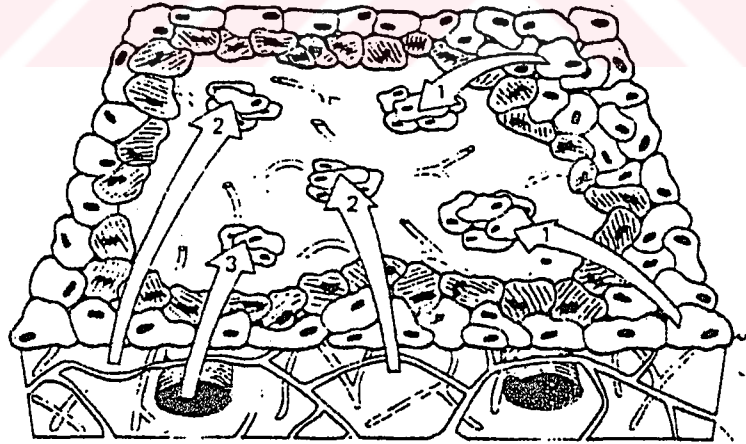
## *M e k a n i k Y a r a l a n m a*

Periton yapışıklıklarının nedeni araştırıldığında, bu yapışıklıkların barsak serozası veya parietal peritonun travmaya yanıt olarak gösterdiği onarım süreci sonunda oluştuğu anlaşılmaktadır (4,16,21,51).

Karın ameliyatları sırasında barsak serozasının zedelenmesi bir inflamasyon olayını başlatmaktadır. Dokuların inflamasyon yanıtı, olayın yeri ve uyarının niteliği ne olursa olsun aynı sırayı izler (45). Yaralanan yüzeyde fibrin eksudasyonu olmakta bunun ardından fibrinöz yapışıklıklar meydana gelmektedir. Bundan sonra aynı bölgeye fibroblastların gelmesiyle doku fibröz bir yapıya dönüşmektedir (13). Fibrinöz yapışıklıklar bazen eriyip kaybolabilmektedir. Bazen de fibröz yapışıklık haline gelmektedirler (43,61). Fibröz yapışıklıkların bile bazı olgularda eriyerek yok olabildikleri söylenmektedir (45).

Periton yüzeyi mezotelyal hücrelerin tek tabakası ile kaplıdır. Bu tabakaya kimyasal veya direkt travma sonucu yapışıklık oluşur. Travma sonrası mezotelyal tabakanın altındaki subserozal tabakadaki mast hücreleri yaralanır ve bunlardan histamin gibi damar permeabilitesini arttıran vazoaaktif maddeler açığa çıkar,

böylece zedelene bölgedeki kapillerlerden fibrinden zengin bir eksudasyon olur. Eksudasyon sıvısında yüksek oranda fibrinojen vardır. Fibrinojen, kan ve doku hücrelerinden kaynaklanan enzimlerle fibrin haline dönüşür ve yaralanma alanını örter. Bunun büyük bir kısmı fibrinolitik aktiviteyle eriyerek absorbe olur (16,23,47). Bu arada serozal defektin iç yüzü mezotelin yeni bir tabakasıyla kaplanır. Bu yeni hücrelerin esas kaynakları tam olarak bilinmemektedir. Enflamatuar fibroblastların differansiasyonu, submezotelyal stem hücrelerinin matürasyonu ve periton boşluğundaki serbest makrofajların adherensi gibi çeşitli görüşler vardır (19,24) (Şekil 4). Fibrin, hem kan durdurucu bir engel oluşturur hem de doku onarımı için bu alana gelecek olan hücrelere bir yapı iskelesi görevini üstlenir. Göç edici fibroblastlar, fibrin şeritlerini bir iskele gibi kullanarak bölgeye yerleşirler. Fibroblastlar daha sonra protein polisakkaridler ve çeşitli glikoproteinleri imal ederler ve kollajen sentezi başlar (45,51). Absorbe olmayan bu fibrinöz eksuda ise fibroblast proliferasyonu sonucu organize olarak fibröz yapışıklıklara dönüşür (23,43,47,61).



**Şekil 4:** Yeni mezotel oluşumunun muhtemel orijinleri: 1) Primitif mezenşim hücreleri, defektin çevresinden gelişir; 2) Fibroblastların differansiasyonu ikle primitif mezenşim hücrelerinden indirekt olarak gelişir; 3) Perivasküler bağ dokusundaki subperitoneal fibroblastlardan gelişir(En kabul gören görüş budur) (24)



Karın ameliyatlarında postoperatif adezyonların önlenmesi amacıyla titiz davranılmasına rağmen oluşan doku hasarı sonucu vazopermeabilite faktörleri ve kemotaktik mediatörler salgılanarak inflamatuvar cevap başlamaktadır. Histamin, bradikinin ve prostoglandin salınımı sonucu vazopermeabilite artmaktadır. Kemotaktik faktörler lökositlerin hasarlı dokuya toplanmalarına yol açmakta ve tromboplastin pıhtılaşmayı aktive etmektedir. Oluşan serozangiöz eksuda pıhtılaşarak yüzeyler arasında fibrinöz bağlar oluşturmaktadır (47). Spontan lizise uğramayan ve üç günden fazla devam eden fibrin dokularına fibroblastlar gelerek kalıcı adezyonları oluştururlar (40,43,47) (Tablo 4). Dolayısıyla, fibrin birikimini engelleyen veya fibrin lizisini arttıran ajanların adezyonları engellemesi beklenebilir.

Ellis (15), peritoneal iyileşme sürecinin, cilt yaralarının iyileşmesine göre belirgin farklılıkları olduğunu göstermiştir. Ellis ve arkadaşlarının araştırmalarına göre, travmanın ilk iki gününde yara monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositlerden zengin fibrinöz bir eksudayla kaplanmıştır. Üçüncü günden başlayarak bu hücrelerin oluşturduğu katman çarpıcı bir değişim göstererek yeni mezotel hücrelerine dönüşmeye başlar, bu değişimin sonucunda yaranın kendisi fibroblastlarca istila edilir ve 5.günde yaraya üşüşen hücrelerden oluşan yüzey katmanı komşu sağlam peritona benzemeye başlar. Bu katmanın altında fibroblastlardan oluşan ince bir tabaka mevcuttur. ikinci haftanın sonunda orijinal defekt yerinde düzgün bir mezotelyumla kaplı ince bir fibröz doku tabakası dışında bulgu yoktur (15). Bu yeni mezotelyumun orijini ise tartışmalıdır. Hertzler (2), daha 1919'da çıplak serozal yüzeylerin iyileşmesinin kenarlardan ortaya doğru olmadığını, tüm yüzeyin eşzamanlı olarak endotelize olduğunu göstermiştir. Ellis'e göre bu iyileşme süreci iki aşamalıdır: İlk aşama travma sonucu oluşan artıkları temizlemek üzere kan ve çevre dokulardan kaynaklanan fagositik hücrelerin göç dalgasıdır; bunu yalnız peritoneal defekti iyileştirmeyi değil, aynı zamanda yeni mezotelyuma değişme görevini de üstlenmiş fibroblastların göç dalgası izler (15,17).

Serozal onarımı sağlayan hücreler; fibroblastlar ve primitif mezenşim hücreleridir. Yeni mezotel hücreleri, en çok alt tabakadaki mezenşimden, kısmen peritoneal sıvıdan ve çok az miktarda lezyonun çevresinden gelişir. Geniş mezoteliyal defektler, daha küçük defektlerde olduğu gibi aynı sürede (7-8 günde) iyileşir (53).

Eğer fibrin ve peritoneal eksuda hücreleri, fibrinolitik sistem ile emilmezse organizasyon başlar ve 3 gün içinde fibroblastlar ve kan damarları ile doku invaze olur. Asıl adezyonlar, 8 günde yerleşir ve rejenerasyon için mezotel içerir (53).

## *İ s k e m i*

Peritoneal yapışıklıkların oluşumunu indükte eden bir diğer faktör de iskemidir. Araştırmalara göre peritonda meydana gelen iskemi, peritonun fibrini eritmedeki spontan yeteneğini kaybetmesine yol açmaktadır (32,59).

Karın içinde kanlanması bozulan bölgelere yeterli akımı sağlamak için organizmanın burada enflamasyon reaksiyonu oluşturduğu ve kan akımını arttırdığı izlenmiştir. Geniş iskemi alanları içinde omentum aracılığı ile kan akımı sağlanmadığı ve bu amaçla oluşan omentum köprülerinin de yapışıklık ve barsak tıkanıklığına neden olduğu bilinmektedir (11,13,16,45,54).

Peritoneal defektin dikilmesi veya yamanması, serozal alanların ipekle sıkıca bağlanması, parietal peritonun ezilmesi gibi karın içi iskemik doku oluşturan her yöntem yapışıklık gelişimiyle sonuçlanır. Yerel yada yaygın peritonitin oluşturduğu anoksik ortamda oluşan iskemik dokular yapışıklıklara neden olurlar. Kısacası, yapışıklıklar iskemik dokuların varlığında oluşurlar ve bu dokulara uzanan vasküler greftler içerirler. İşte, bu nedenledir ki avasküler dejenerasyon gösteren veya torsiyone olmuş pelvik tümörler, yoğun yapışıklıklarla sarmalanırlar. Aynı şekilde, rüptüre bir dalağın anatomik kan dolaşımından tamamen mahrum kalmış parçacıkları bu yüzden komşu dokulara yapışır ve revaskülarize olurlar. Barsak anastomoz hattına veya laparotomi skarına olan yapışıklıklar da konulan sütürlerin

buradaki dokularda yarattığı lokal iskemiyi açıklanır (15). Peritoneal defektlerde sütürler çok yakın ve sıkı atıldığında adezyon formasyonu aşırı olmaktadır. Muhtemelen bunun nedeni sütürler arasında oluşan gerginlik ve iskemidir.

Ellis (11), iskemik dokulara yapışıklıkların oluşmasını sağlayan etkenin ne olduğunun halen belirsiz olduğunu, ancak belki de bunun anoksik hücrelerden salgılanan bazı maddeler aracılığıyla gerçekleşen kemotaktik bir fenomen olduğunu ileri sürmüştür.

## *Yabancı Cisim*

Yabancı cisimlerin varlığı da periton içi yapışıklıkların önemli nedenlerinden biridir. Karın boşluğunda talk, silisyum, nişasta, sıvı parafin, jelatin, gazlı bez gibi maddelerin yapışıklıklara neden olduğu gerek klinik gerekse deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (13,16,17).

Normal serozal yüzeyler iskemik doku ile karın boşluğundaki yabancı cisimler arasında ayırım yapamazlar. Örneğin, karın boşluğu içinde unutulmuş steril bir gaz yapışıklık oluşumuna yol açar. İlk kez Adams (13), tavşanlarda peritoneal kaviteye bırakılan steril gazların çevresinde yapışıklık gelişimini kanıtlamıştır. Laparotomi sırasında peritoneal kaviteyi kontamine edebilecek maddelerin pek çoğu granülom oluşumuna ve takiben intraabdominal fibröz yapışıklıklar gelişimine yol açar. Bu tür yabancı cisimler arasında gaz parçacıkları, hidrofil pamuk, antibiyotik tozları, sütür parçacıkları, barsak dışına çıkan barsak muhtevası ve özellikle cerrahi eldivenlerde kullanılan pudra tozları sayılabilir. Bunlardan özellikle talk (magnezyum silikat) ve lycopodium yoğun granülom oluşumuna yol açarlar. Bu yüzden evvelce cerrahi eldivenlerde pudra olarak kullanılan bu maddelerin yerine, daha sonra Lee ve Lehman'ın önerileriyle nişasta tozu kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber nişasta da tamamen zararsız değildir (13). Jagelman ve Ellis (15,34), peritoneal hasarın olmadığı ratlarda, küçük miktarlarda (0,01 ile 0,1 gram arası) nişastanın peritoneal kaviteden tamamen

emildiğini, daha fazla miktarların (0,5 ile 1,5 gram arası) ise, yoğun yapışıklıklara neden olduğunu göstermişlerdir. İlginç olan bir nokta da peritoneal hasarın olduğu ratlarda, 0.01 gramlık düşük miktarda nişanta tozu bile kesin olarak yapışıklık oluşturmakta ve bu yapışıklıkların polarize ışık altındaki mikroskopik tetkikinde nişastaya ait karakteristik Malta haçı şekilleri gözlenmektedir. Ratlarda peritoneal kavitenin nişastayla aşırı derecede kontaminasyonu sonucu oluşan yapışıklıklar, 18 aydan daha fazla varlıklarını sürdürürler ve bu hayvanlarda peritoneal yapışıklıklardan elde edilen granülomların içinde periodik asit schiff boyamasıyla nişasta tanecikleri gösterilebilir (15,34).

Weibel ve Majno (62), ameliyat sonrası yapışıklık vakalarının %69'unda yabancı cisimlerin varlığını göstermişlerdir. Bunların %68'inde talk ve %18'inde kompres, örtü, sütür ve benzeri materyallerin filamanlarının sorumlu olduğunu göstermişlerdir.

Yeni veriler önerir ki beraberinde peritoneal yaralanma olmadan salt yabancı cisimler adezyon oluşumuna sebep olmazlar. Yabancı cisimlerin yapışıklık oluşturabilmeleri için peritonun travmatize edilmiş olması gerekir (13). Down ve ark., (32) ratların periton kavitesine tampon bırakmışlar bunun çok az adezyon formasyonuna neden olduğunu gözlemişler; aksine tampon bırakılmasıyla beraber seroza aşındırıldığında adezyonların belirgin olarak geliştiğini görmüşler.

Kan ve plazmanın eğer serozada defekt yoksa yapışıklığı arttırmadığı gösterilmiştir (44,47). Ryan (54) ise, serozal yüzeylerin kurummasının histolojik olarak yaygın harabiyete sebep olduğunu, ancak nadiren yapışıklık oluşumuna yol açtığını göstermiştir. Taze ve pıhtılaşmamış kan serozal yaralanma yoksa yapışıklık oluşumuna yol açmaz, ancak serozal yüzeylerin kurumasıyla kan bir araya gelirse yapışıklıklar oluşur. Serozal hasar varsa plazma, kana göre biraz daha az yapışıklığa sebep olur. Defibrine kan, plazma veya serum, yıkanmış eritrosit süspansiyonu ve heparinize kan ürünleri yapışıklık oluşturmazlar. Nisell (44), Ryan'ın sonuçlarını doğrulayarak, ne kanın ne de fibrinojenin tek başlarına serozal yapışıklığa sebep olmayacaklarını göstermiştir.

Walker (15) peritonun değişik irrite maddelere karşı cevabını araştırmıştır. Bu araştırmaya göre, kan ratlarda peritoneal yüzeyde hafif hasara sebep olur ve 24 saat içinde makroskopik olarak absorbe olur. Periton, bir hafta içinde mikroskopik olarak normale döner. Az miktarlardaki nişasta tozu şiddetli enflamatuar reaksiyona yol açar ve bu reaksiyon üç haftada hafifler. Steril safra ise, pürülan eksudasyonlu şiddetli bir peritonite ve serozada yamalar şeklinde ağır hasara yol açar. Bununla beraber, tahrip olmuş peritonun hızla rejenerasyonu sonucu yüzey iki hafta içinde kendini tamir eder.

Ameliyat esnasında kullanılan sıcak serum fizyolojikli kompres ve gazların da aşırı sıcacın serozal hasara yol aması sonucu yapışıklık gelişimine yol açtığı, Kredel ve Smithey'nin araştırmasıyla kanıtlanmıştır. Bu araştırcılar hayvanlarda 35°C ile 40°C arasında sıcaklıktaki gazlarla yapışıklık gelişmediğini, 45°C sıcaklıktaki gazlarla barsakları sarılan 6 hayvanın 4'nde orta derecede 1'inde ise ileri derecede yapışıklık geliştiğini, 50°C sıcaklıktaki gazlar kullanıldığında ise 8 hayvanın 6'sında ileri derecede yapışıklık geliştiğini göstermişlerdir (36).

## *Enfeksiyon*

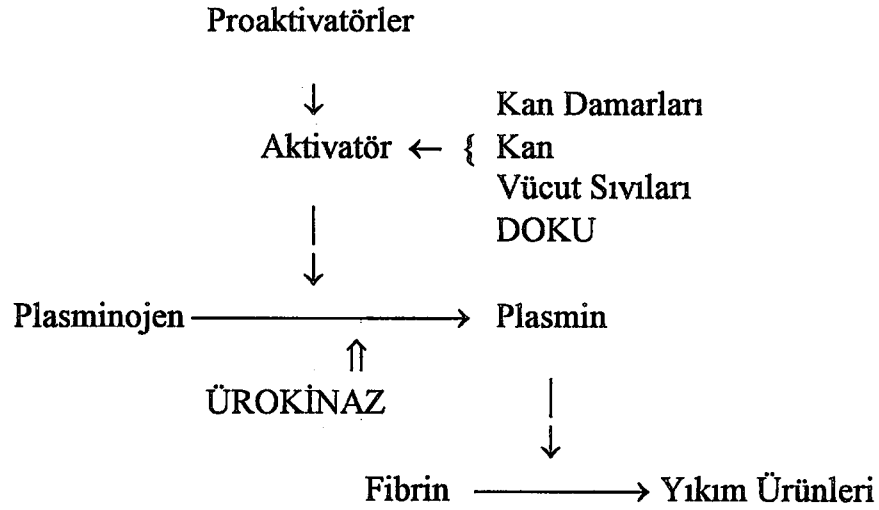
Barsak florasına ait bakterilerin ve bazı spesifik enfeksiyon etkenlerinin periton boşluğunda gelişmeleri, diğer faktörlerin katkısı olsun veya olmasın yapışıklık oluşturabilmektedir (45,61).

M.N.Vipond (61) ve arkadaşları, deneysel olarak ratlarda peritonit oluşturmuşlar. Enfeksiyon sonucu fibrinolitik aktivitenin çok anlamlı düzeyde azaldığını ve buna bağlı olarak yapışıklık geliştiğini göstermişlerdir.

Enfeksiyöz orijinli peritonit açık bir şekilde yapışıklık oluşumuyla birlikte dir. Enfeksiyonun yapışıklık oluşturma mekanizması net bir şekilde açıklanamamakla birlikte bakterilerden salınan çeşitli enzimlerin doku hasarı oluşturduğu ve böylece enflamatuar eksudasyon yarattıkları, ayrıca bakterilerin salgıladıkları bazı

maddelerin doku kan akımını azalttığı ve enflamatuvar hücreleri o bölgeye çektikleri bilinmektedir (32).

1968 yılında Porter ve arkadaşları, mezotelyal yüzeylerde bir fibrinolitik aktivatörün varlığını kanıtlamışlar ve aynı zamanda bu aktivatörün travma sonucu anlamlı bir şekilde azaldığını göstermişlerdir (25,32). Mezotelyal yüzeylerin bu aktivatör aktivitesi, damar endoteli ve diğer dokulardaki benzeri aktiviteden farksızdır. Bu aktivatör, plasminojeni plasmine çevirir (25). Fibrinolitik sistemin temel komponentleri; plazminojen, plazminojen aktivatörleri ve plazmindir (39). Plasmin, fibrin pıhtılarının degradasyonundan sorumlu bir litik enzimdir (Şekil 4). Damarsal ve mezotelyal fibrinolitik aktivitenin travmayla azaldığı saptanmıştır (25,32). Benzeri fibrinolitik aktivitenin barsak serozasında da bulunduğu ve travmayla aynı şekilde azaldığı ileri sürülmüştür (25). Gervin (25) ve arkadaşları, fibrinolitik aktivitenin tüm gastrointestinal serozada mevcut olduğunu göstermişlerdir. Bu aktivitenin orta ve distal ileum ile proksimal kolonda en yüksek derecede olduğunu ileri sürmüşlerdir. Serozal fibrinolitik aktivitenin %50 ya da daha fazla oranda azalması halinde masif yapışıklıklar geliştiğini ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ( $p<0.0001$ ) ilişki olduğunu belirtmişlerdir (25). Serozal fibrinolitik aktivitenin bozulmasının süresi, hasarın tipine bağlıdır. Bu sürenin en çok 24 saat olabileceği ileri sürülmüştür. Hasarlı iskemik dokunun kendi fibrinolitik aktivitesini yitirdiği gibi, komşu normal dokuların fibrinolitik aktivitesini de inhibe ettiği belirtilmiştir (32).



**Şekil 4:** Fibrinolitik Sistem (Fibrinolizis mekanizması): (25):Doku aktivatörü gibi etki eden ürokinaz direkt etkili bir plazminojen aktivatörüdür.

Birçok hücre tarafından 2 tip plazminojen aktivatörü salınır. Bunların biri doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA); diğeri ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA)'dür. Bu enzimlerin aktif formları, PAI-1 ve 2 tarafından inhibe edilir. Plazminojen aktivatörleri ve onların inhibitörleri, fibrinoliziste major rol oynarlar (29).

Endometrioziste periton içi endometrial implantların da fibrinolitik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu, muhtemelen endometrioziste yapışıklıkların gelişme mekanizmasıdır.

Peritoneal travmanın cinsi ne olursa olsun, prostoglandinler ve onlara bağlı maddelerin oluşan enflamatuar süreçte önemli mediatörler olmaları muhtemeldir. Peritonda çok yüksek konsantrasyonda mevcut olan prostasiklin önemli bir koruyucu faktör olabilir çünkü trombosit agregasyonunu inhibe etme özelliği vardır. Bir hayvan çalışmasında, ileri derecede peritoneal yaralanmada peritona karşı otoantikörlerin gelişimi bildirilmiştir. Bu olay insanda spontan olarak gelişebilir. Bu antikörlerin kompleman zincirini harekete geçirerek enflamatuar olayların mediatörü olabilecekleri belirtilmiştir (32).

Lawler (32) ve ark.'na göre trombositler, serozal inflammatuar reaksiyonu ve sonraki fibroblastik proliferasyonu stimüle etmede önemli bir rol oynayabilir.

## **Histopatolojik ve Morfolojik Olarak Peritoneal Re-Epitelizasyon, Enflamasyon, Mezotel Onarımı ve Adezyon Oluşum Mekanizması**

Yara genişliği ne olursa olsun travmanın 3.gününden sonra mezotelyum tabakası alt tabakadan gelişerek yara yüzeyini kaplar. Mezotel tabakası tam olarak 5-8 gün içinde yara yüzeyinde re-epitelize olur (34).

Gere S diZerega (34); Watters ve Buck, Ryan, Milligan ve Raftery'nin, cerrahi travma sonucu oluşan adezyonları histopatolojik ve morfolojik olarak ışık ve elektron mikroskobu ile incelediklerini belirtmektedir. Bunlara göre adezyon oluşumu, tipik bir koagülasyonda oluşan bir fibrin matriks ile başlar. Visseral periton yaralanmasını takiben akut inflamatuvar yanıt başlar. Travmadan 12 h. sonra fibrin plakları arasında PMN görülür. 24-36 h. sonra makrofajların katılımıyla yara yüzeyinde hücre sayısı artar. İnflamatuvar reaksiyondan sonra periton kavitesinde polimorflar, makrofajlar ve monositler görülür. 2.günde yara yüzeyinin çoğu makrofajlar tarafından desteklenen, fibrin duvarından oluşan bir zar ile kaplanır. Bu sırada, primitif mezenşimal hücreler ve az miktarda mezotelyal hücre gruplarından oluşan 2 hücre grubu daha yara yüzeyinde görülür. 3.günde primitif mezenşimal hücreler sayıca artar ama hala makrofajlar en belirgin hücrelerdir. Monositler arasında ve çevresinde oluşan eksuda gümüşle boyandığında belirginleşirler. 1. ve 3.günlerde adezyon, fibrin matrix içinde birçok değişik sellüler elementlerden oluşur (PMN, mast hücreleri, fibrin, makrofajlar ve fibroblastlar). Bu matrix, yerini kademe kademe vasküler granülasyon dokusuna bırakır (makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreler). Erken dönemde adezyon yüzeyine yakın olan mezotelyal hücrelerde herhangi bir değişiklik yoktur. 4.günde fibrinin büyük bir kısmı gider ve büyük sayıda fibroblastlar ve kollagen oluşur. Mezenşimal hücreler yara yüzeyi ile sık kontakt kurarlar. 5.günde yara yüzeyinde tek katlı bir hücre tabakası mevcut olup stoplazmik bazofillere rastlanır. 5.günde fibrin sistemi genel olarak organize olur ve kollagen dalları, fibroblastlar ve mast hücreleri içerir. Bunlara ilaveten



endotel hücreleri içeren küçük vasküler kanallar da görülür. Yüzeydeki bazı alanlarda iyileşme 5.günde tamamlanır. Çünkü bu alanda mezotelyal hücrelerden oluşan tek katlı hücre tabakası gelişmiştir. 5-6.günde yara yüzeyinde makrofaj sayısı azalır. 6.günde gümüş (Ag) çizgiler tamamlanır. Stoplazma hala bazofiliktir. Ama monosit benzeri hücreler görülmez. 7.günden sonra iyileşme 6.günle aynıdır. Fakat tek fark yara tabanında (mezotelyal hücre tabakasının altında) devamlılığı olmayan bir zar oluşur. Yüzey tabakası normal mezotelden ayırt edilemez. 8.günde devamlılığı olan mezotelyal tabaka yara yüzeyini kaplar. Yara iyileşmesi tamamlanır. Büyük-küçük tüm serozal defektler aynı hızda ve sürede iyileşir. 5. ve 10.günler arasında fibroblastlar adezyon dokusu içinde bir çizgi şeklinde sıralanırlar, bu sırada kollagen depolanması ve organizasyonu görülür. 2.hafta içinde görülen bir kaç hücre de fibroblastlardır. Yaradan sonraki 1-2 ay içinde kollagen lifler, uzun dallar şeklinde organize olurlar. İçinde mekik şeklinde fibroblastlar ve çok nadir makrofajlar görülür. Hatta fibröz bantlardaki adezyon dokusu, küçük nodüller halinde kalsifikasyonlar içerir. Maturasyonunu tamamlamış bir adezyon dokusu bir mezotelyum ile kaplanır ve içinde kan damarları, elastin içeren konnektif doku lifleri bulunur. 6 ay sonundaki adezyon dokusunda hemosiderin içeren makrofajlar bulunabilir (24,48,49).

## **G - KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİ (KORUNMA)**

Giderek artan oranda adeziv barsak tıkanması görülmesi yapışıklıklardan kaçınma çabalarını da arttırmıştır. Birçok araştırmacı periton boşluğuna verilen değişik kimyasal maddelerin yapışıklıkların gelişmesindeki engelleyici etkilerini araştırmıştır.

*Periton yapışıklıklarının önlenmesini amaçlayan çalışmaları 2 büyük gruba ayırmak mümkündür:*

I) Fibrinöz eksuda oluşumundan, bu oluşumun fibröz yapışıklık haline dönüşmesine kadar olan sürecin çeşitli basamaklarına olası inhibitör etkili ajanların değişik doz ve veriliş biçimleriyle uygulanımına dayanan medikal korunma yöntemleri,

II) Aynı amaca yönelik cerrahi önlemler.

### ***I-) MEDİKAL KORUNMA YÖNTEMLERİ***

Ameliyat sonrası yapışıklıklarla ilgili çalışmaların en tanınmış isimlerinden biri olan *Harold Ellis* şu tedbirleri önermiştir (11,12,13):

***1-) Peritoneal eksuda içinde fibrin oluşumunu ve birikimini önlemek:*** Bu amaçla steroidler, heparin, dikumarol, sodyum sitrat vb. antikoagülanlar ve ürokinaz streptokinaz gibi fibrinolitik ajanlar, dekstran, aprotinin, plasmin ve nonsteroid antiinflamatuvarların kullanımı.

***2-) Yeni oluşmuş ve biriken fibrinin uzaklaştırılması, ortadan kaldırılması:*** Bu amaçla tripsin, pepsin, papain, hiyalüronidaz, ürokinaz, streptokinaz, streptodornaz, aktaz gibi enzimler ve peritoneal lavaj uygulanması.

#### ***a) Mekanik Yöntemler (Periton lavajı):***

Fizyolojik serum, dekstroz ve hipertonic dekstroz eriyikleri ile karın boşluğunun yıkanması uzun yıllar önerilmiş, fakat bu eriyiklerin periton yüzeyinden kısa sürede emilmeleri nedeniyle etkili olamadıkları anlaşılmıştır (13).

#### ***b) Enzimatik Yöntemler:***

Sindirim enzimlerinden pepsin ve tripsin'in fibrini eritebilecekleri ileri sürülmüş fakat bu enzimlerin periton eksudası tarafından etkisiz hale getirildikleri anlaşılmıştır. Carica papaya'dan elde edilen bir proteolitik enzim olan papain de

aynı amaçla denenmiş, bir periton eksudasının bu enzimi de nötralize ettiği görülmüştür.

Fibrinolitik maddelerden streptokinaz, streptodornaz, aktaz ve ürokinaz da aynı amaçla kullanılmışlardır. Heparin'in fibrinolizin ve streptokinazla veya aktive edilmiş plasminojen ile birlikte periton içi kullanılmasının da yapışıklıkları azalttığı bildirilmiştir. Fibrinolizin'in yerel kullanımının yapışıklık şiddetini azalttığı fakat sayıca değişiklik olmadığı izlenmiştir (38).

**3-) Karın içi sıvısını arttırarak barsakların yüzmesini sağlamak, serozal yüzeylerin birbirleriyle temasını önlemek, birbirlerinden uzak tutarak yapışıklık gelişimine imkan vermemek:** Bu amaçla, abdominal kavitenin oksijen vb. gazlarla şişirilmesi (pnömoperiton) (13) ya da aynı amaçla Ringer Laktat, serum fizyolojik, sıvı parafin, balık yağı, zeytinyağı, lanolin, hipertonic dekstroz solüsyonları, sıgır gözü vitrözü, amniotik sıvı, makromoleküler solüsyonlar ve silikon gibi maddelerle doldurulması. Yine bu amaçla (yaralı barsağı ayrı tutmak için) peritoneal yüzeylerin okside sellüloz, amniotik membran, yağlanmış ipekli parça, gümüş, altın folyo gibi çok çeşitli inert membranlarla ve peritoneal, omental greftlerle ve silikon yamaları ile kaplanması,

Barsakların birbirinden uzak tutulması için çeşitli maddelerin karın boşluğuna doldurulması denenmiş, fakat bu yöntemler genellikle daha çok yapışıklık oluşmasına yol açmıştır (47). Jelatin'in periton içinde transudasyona sebep olarak barsak kangallarının bu sıvı içinde yüzmesini sağladığı bildirilmiştir. Polysiloxan, polyvinylprolidon, sıvı silikon gibi maddeler de arzulanan sonuçları vermemiştir.

Yine bu amaçla makina yağı, hayvani yağlar, Agar jelatin, Vazelin, Colodion, albumin kullanılmıştır (13,47). Fizyolojik olmayan bu yöntemler terkedilmiştir. Sıvı silikon ile olumlu ve olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (21).

**4-) Erken fibrinöz yapışıklıkların parçalanması:** Barsakların aktif ve pasif erken hareketlerinin sağlanması, yapışıklıkları önlemek amacıyla uygulanmış

yöntemlerdendir. Physostigmine, strychemine, sabunlu lavmanlar ile barsakların yapışmasına engel olmaya çalışılmıştır. Barsakların hareketinin sağlanmasıyla yapışıklıklara engel olunamadığı anlaşılmıştır. Hastalara demir eriyikleri içirip karınları üzerinde dev mıknatıslar gezdirerek barsakların hareketlerini ve böylece yapışmamasını amaçlayan yöntemler de cerrahi tekniğin ilginç ama sonuçsuz gelişimleri arasında kalmıştır (13).

**5-) Fibroblast proliferasyonunu önlemek:** Bu amaçla adrenokortikotropik hormon, steroidler, sitotoksik ajanlar ve antihistaminiklerin kullanımı.

Antihistaminik ilaçların fibroplaziyi sınırlı tuttukları ve bu nedenle yapışıklıkları azalttıkları bildirilmiştir (51). Steroidlerin de granülasyon dokusunun gelişmesini yavaşlatması ve fibroblastik gelişmeyi kontrol altına alma özelliği, bu madde ve türevlerinin birçok araştırmacı tarafından kullanılmasına neden olmuştur. Fibroblastların onarım alanında gelişmesini engelleyen bir yöntemin yara iyileşmesini de olumsuz yönde etkileme gibi bir sakıncası vardır. Fluorouracil ile ratlarda yapışıklıkların tamamen önlenmesine karşın deney grubunda yüksek ölüm oranı ve yara iyileşmesi ile ilgili önemli sorunlar izlendiği anlaşılmaktadır (13).

Kanama pıhtılaşma düzeninin bozulması, yara iyileşmesinde gecikme, böbrek üstü bezi yetmezliği bu grupta görülebilecek yan etkilerdendir.

**Gary Holtz ise aynı amaç için şunları önermiştir (31):**

- 1-) Başlangıçtaki enflamatuvar cevabın ve bunu takip eden eksudasyonun azaltılması,
- 2-) Koagülasyonun inhibisyonu,
- 3-) Fibrinolizisin desteklenmesi,
- 4-) Fibrinle kaplı yüzeylerin birbirlerinden mekanik olarak ayrıştırılması,
- 5-) Fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu.

## II-) CERRAHİ KORUNMA YÖNTEMLERİ

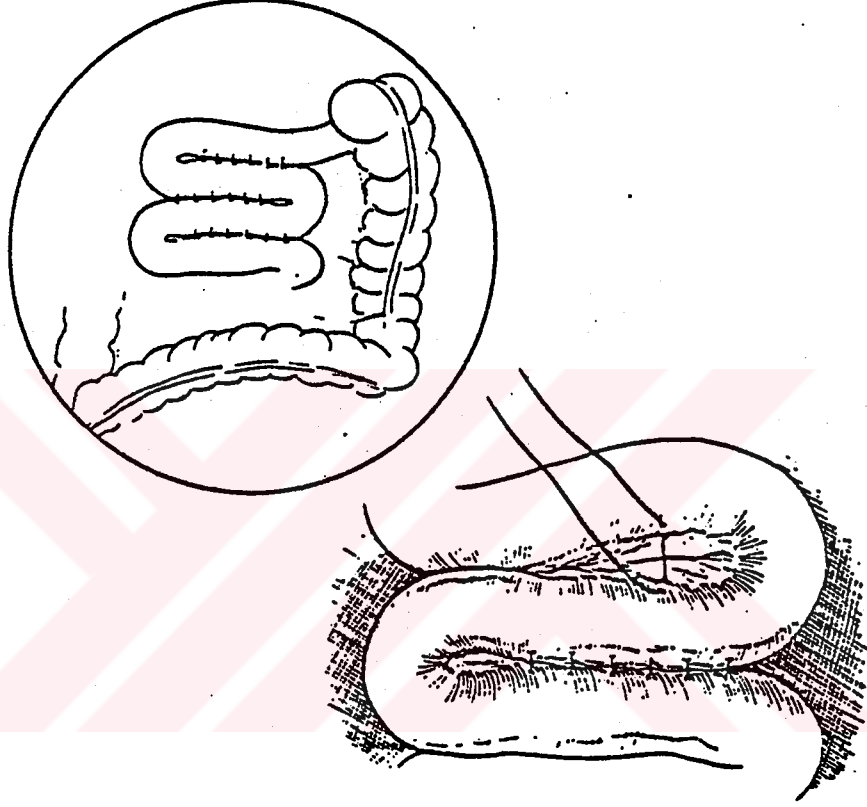
1 - ) **Önlemler:** Seroza yüzeyleri; ekartörlerin aşırı baskısından, kuru gazlı bez ile tutulmaktan, organların gereksiz ve hoyratça ellenmesinden, uzun süre yerinde bırakılan kötü cins drenaj malzemelerinden, kurumaktan, aşırı sıcak tamponlardan etkilenerek yapışıklığa zemin hazırlayabilir. Hemostaz için dokuların geniş bağlanarak iskemi yaratılması da yapışıklığı hazırlayan nedenlerdendir (13).

Postoperatif intraperitoneal adezyonların azaltılmasında temel kurallar: Cerrahi prensiplerin titizlikle uygulanması, eldivenlerdeki pudraların iyice temizlenmesi, itinalı hemostaz, operasyon sahasının sürekli nemlendirilmesi, ıslak tampon ve kompreslerin kullanılması, hassas enstrümanların ve ince-nonreaktif sütür materyallerinin kullanılmasıdır (28,47,59). Ancak, buna rağmen adezyonların önlenmesinde başarı oranları sınırlı kaldığından bu konuda yapılan araştırmalar devam etmektedir.

Peritonu sıyrılan bölgelerin yeniden peritonize edilmesinin gerginliğe bağlı iskemi yaratarak yapışıklık nedeni olabileceğinden bu yüzeylerin açık bırakılması önerilmiştir. Karın içinde hemostaz için bağlama yerine elektrokoterle yakmanın daha az yapışıklık oluşturacağı bildirilmiştir. Koterize edilen yüzeyde protein çökmesi nedeniyle eksudasyonun oluşmayacağı ve yapışma olmaksızın iyileşmenin gerçekleşeceği ileri sürülmüştür (13). Ameliyat eldivenlerini talk veya nişasta gibi maddelerden temizlemek için ameliyat öncesi cerrahın ellerini yıkaması da eski tarihlerden beri önerilmiştir (47).

2 - ) **Noble plikasyonu:** Yapışıklıkların kesin bir biçimde önlenememesi, cerrahları yapışıklıkların barsak tıkanmasına neden olmayacak biçimde oluşmasını sağlayacak yöntemlere itmiştir. Noble plikasyonu, bu amaçla geliştirilmiştir (18) (Şekil 5). İnce barsak kangallarının yapışıklık olsa bile geçit vermesi amacıyla yapılan bu ameliyat sindirim sistemi fizyolojisi üzerinde olumsuz etki yapabileceğinden çocuk cerrahisi alanında pek sık kullanılmamaktadır. Grosfeld

(26)'in önerdiği, yapışıklık oluşana kadar ince barsaklar içine uzun bir tüp yerleştirilmesi yöntemi de uygulanması zor ve her hastada kullanılması imkansız bir yöntemdir. Bu tekniklerin tek tük olguda kullanılması yapışıklıklara bağlı ileus sorununa yaygın bir çözüm getirmemektedir.



**Şekil 5 : Noble'un plikasyon işlemi evreleri (18).**

Gerçekte yapışıklıklar; karın içinde gelişen apandisit, divertikülit, kolesistit vb. enflamatuar olayları, ülser perforasyonları ve anastomoz kaçakları gibi generalize peritonite yol açabilecek olayları sınırlayarak, içerdikleri damarsal gelişimler sayesinde anastomozların ve rezeksiyon sonrası kanlanması bozulan barsak segmentlerinin dolaşımına yardım ederek hayat kurtarıcı özellikleri olan oluşumlardır. Bu nedenle yapışıklıklar, nerede görülürse görülsün mutlaka ve ne pahasına olursa olsun ortadan kaldırılması gereken oluşumlar değildir. Her yıl

yüzbinlerce kişinin abdominal operasyonlar geçirmesine ve muhtemelen bunların büyük bölümünde yapışıklıklar oluşmasına karşın, yapışıklıklara bağlı obstrüksiyon gelişimi (her ne kadar sık rastlanılan bir cerrahi acilse de) ameliyatlı hasta sayısına oranla çok küçük bir yüzdeyi oluşturur. Dolayısıyla postoperatif yapışıklıkların çoğu zararsız, hatta faydalıdır diyebiliriz. Bu nedenle cerrahlara düşen en büyük görev her yapışıklığı gidermek değil, lüzumsuz yapışıklık oluşumuna yol açacak davranışlardan kaçınmaktır (13).

Gereksiz yapışıklığı önlemek, olması kaçınılmaz yapışıklıktan yararlanmak ve bunun obstrüksiyon oluşturmasını engellemek, tekrarlayan obstrüksiyonları önlemek için adezyolizisten sonra mümkün olan en önemli yaklaşımlardır. Gereksiz yapışıklık oluşumu titiz bir cerrahi teknik ile azaltılabilir; yabancı cisim granülomu (talk, gazlı bez lifi, uzun bırakılmış nonabsorbabl iplik uçları) önlenir. Mümkün olan her yerde periton defektleri (safra kesesi yatağı, pelvik bölge vb) açık bırakılmalı, seroza kenarları karşı karşıya getirilip dikilmemelidir.

Serozal yüzeye yapışıklığın önlenmesi için pelvik yapılar ve barsaklar arasına çeşitli materyal tabakaları interpoze edilebilir. Pelvik adneksiyal ve intestinal operasyonlarda seroza sürekli nemli tutulmalı, çok titiz çalışılmalı ve serozaya aşındırıcı hareketler yapılmamalıdır (53).

Eğer laparotomi sırasında gözlenen patolojinin yapışıklık oluşturmasının kaçınılmaz olduğu düşünülürse bu yapışıklığın ince barsak dışındaki herhangi bir organa olmasının sağlanması gerekir. Zira daha önce görüldüğü gibi adeziv barsak tıkanmalarının çoğunda tutulan yer ince barsaklardır. Bu işlem en başarılı olarak patolojinin bulunduğu bölgeye omentumun örtülmesi ile yapılır, bu gerekçeyle omentumun uygun koşullarda korunması gereği bir kez daha vurgulanmaktadır (18).

Serozal hasar ve kanama birarada olduğunda yoğun yapışıklıklar geliştiği bilinen bir gerçektir. Bu nedenle, dikkatli ve titiz bir hemostaz şarttır. Levinson (2), peritoneal boşluğa girişin mümkün olduğunca kansız olması için elektrokoter kullanımını önermiştir. Lüzumsuz sütürlerden kaçınmak, aşırı gergin sütürlerle

dokularını sıkıştırma, ezme ve dokuda gerginlik yaratma gibi iskemiye neden olacak davranışlardan kaçınmak gerekir. Laser kullanımının yapışıklık oluşumunu azaltmadığı saptanmıştır (32).





## GEREÇ VE YÖNTEM

Amacımız, deney hayvanında steril koşullarda periton yapışıklıkları oluşturmak ve çeşitli farmakolojik ajanların yapışıklık oluşmasına etkisini araştırmaktır.

Beş deneklik bir ön araştırma grubunda standardize ettiğimiz visseral travma (serozal harabiyet) sonrası karınları kapatılarak 7 gün izlenen bu deneklerin hepsi yaşadılar.

### 1-) Denekler ve Cerrahi uygulama:

Bu çalışmamızda, ortalama 4-4.5 aylık ve 285 gr'lık (250-320 gr), 60 adet erkek erişkin tip Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Kontrol ve ürokinaz grubu 20'şer, diğer gruplar 10'ar denekten oluşturuldu.

Bu çalışmada, yapışıklıkların önlenmesi amacıyla literatürde denenmiş olan çok sayıda ajandan her biri farklı bir gruba ait olan 2 değişik ajan kullanıldı. Deneklerde yapışıklık geliştirmek için kullanılan serozal abrazyon yöntemi, 1888'de Von Dembowski'nin tarif ettiği %100 etkili bir yöntemdir (13).

Deneyler, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi DÜSAM araştırma merkezinde gerçekleştirilmiştir. Ratlar, operasyon öncesi 7 gün gözlem altında tutuldu.

Deneklere işlem öncesi yiyecek ve su kısıtlaması uygulanmadı. Profilaktik antibiyotik kullanılmadı. Premedikasyon amacı ile 5 mg/kg Xilazin Hidroklorid İM olarak kullanıldı. Daha sonra 25 mg/kg dozunda İM Ketamin hidroklorür ile genel anestezi uygulandı.

Genel anestezi uygulamasından 10-15 dakika sonra yeterli anestezi derinliği oluştu, elektrikli traş makinası ile karın derisi traş edilerek antiseptik solüsyonla silinip steril örtü ile örtüldü. Karın 3 cm'lik standart orta hat kesisi ile açıldı.

Barsaklar kısmen insizyondan dışarı alınarak bütün deneklerde standart serozal harabiyet oluşturuldu (Resim 1,2). Karın açıldıktan sonra çekum antimezenterik yüzünde 3x1.5 cm'lik alan steril diş fırçası ile aynı yönde ve aynı şiddette 10'ar kez fırçalanarak serozal abrazyon (subseröz peteşiyal kanama) oluşturuldu yani mezotel harabiyeti meydana getirildi. Sol kolon antimezenterik yüzü 2 cm arayla, 2 yerden 3x10 mm'lik alan eğri klamp ile ezilip mezotel harabiyeti oluşturuldu. Aynı klamp ile ileo-çekal valvden 10 cm proximaldeki ileum segmentinde 2 cm arayla 2 ayrı yerden 2x10 mm'lik alan ezildi. Daha sonra transvers kolon mezenterisi serozasının altına 0.5 ml izotonik NaCl enjekte edilerek 10x10 mm'lik seroza (visseral periton) soyularak mezotel defekti meydana getirildi. Tüm bu bölgelerde subseröz peteşiyal kanama oldu. Bu işlemlerden sonra periton, kas ve fasya tek kat olarak (un blok) 5/0 krome ile kontinue, karın derisi 5/0 atravmatik ipekle tek tek separe suture edildi. Steril tampon ile yara kapatıldı.

Ameliyat sonrasında da ratlara antibiyotik, damar içi sıvı, vs. verilmedi. Bütün hayvanlar ameliyatın ertesi günü normal yolla beslenir duruma geldiler.

Postoperatif 8.gün tekrar ketamin genel anestezisi altında tüm ratlara relaparotomi uygulandı. İlk operasyonda serozal (mezotelial) harabiyet oluşturulan bölgeler adezyon yönünden makromorfolojik olarak incelendi. Makromorfolojik adezyon skalasına göre skorlama yapıldı (Tablo 5). Bu bölgelerin fotoğrafları çekildi. Bu alanlardan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı.

## **2-) Gruplar:**

*1.Grup (N:10): SHAM operasyonu grubu.* Bu grupta karın açıldıktan 2 dk sonra (karın içi hava ile temas ettikten sonra) hiçbir işlem yapılmadan karın kapatıldı.

*2.Grup (N:20): Kontrol grubu.* Mezotel harabiyetinden sonra başka bir işlem yapılmaksızın barsaklar karın içine konup karın duvarı kapatıldı.

3.Grup (N:10): *Deksametazon grubu*. Laparotomiden 30 dk. önce karın kavitesine 8 ml (0.3 mg) deksametazon (onadron amp) verildi. Daha sonra karın açılıp mezotel harabiyeti oluşturuldu ve karın kapatıldı.

4.Grup (N:20): *Ürokinaz grubu*. Mezotel harabiyetinden sonra karın kavitesine 2.000.i.ü. ürokinaz + 8 ml izotonik ile sulandırılıp verildi ve karın kapatıldı.

**Tablo 5: Makromorfolojik Adezyon Skalası (28,55)**

---

GRADE-0: Makroskopik adezyon yok.

GRADE-1: Hafif derecede, avasküler, ince, zayıf, zar şeklinde adezyon varlığı. Kendiliğinden ve künt disseksiyonla kolayca ayrılabilen ve bu esnada kanama göstermeyen adezyon varlığı.

GRADE-2: Orta derecede, kalın, vasküler adezyon varlığı. Künt disseksiyonla ayrılabilen ancak bu esnada kanama gösteren adezyon varlığı.

GRADE-3: İleri derecede, yaygın, yoğun ve kalın, vasküler adezyon varlığı. Ancak keskin disseksiyonla ayrılabilen ve bu esnada kanama gösteren adezyon varlığı.

---

### **3-) Histopatolojik Değerlendirme:**

Yapışıklıkların en yoğun olduğu yerlerden alınan örnekler bir hafta süre ile %10'luk nötral formalin solüsyonunda bekletilip daha sonra bilinen histolojik yöntemlerle parafin takibine alındı. Elde edilen parafin bloklardan kızaklı mikrotom yardımı ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, Hematoksilen-Eozin (HE) boyası ile boyanarak preparatlar hazırlandı ve ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi.

*Histopatolojik değerlendirmede:*

- a) Fibrin örtüsünün yoğunluğu (Fibroblastik aktivite),
- b) İltihabi reaksiyon (hücre sel infiltrasyonun derecesi),
- c) Oluşan fibrinöz eksudanın organizasyonu,
- d) Vaskülarizasyon durumu,
- e) Kollagenizasyon durumu gibi parametreler incelendi.

**4-) İstatistiksel Analiz:**

Makromorfolojik değerlendirme verileri toplanılarak ortalama değerler elde edildi. Bu ortalama değerler, *Student's t testi* kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

Grupların hiçbirinde rat kaybedilmedi. Yara açılması ile karşılaşılmadı. Bir hafta sonra adezyonları değerlendirmek için bütün ratlara ketamin genel anestezisi altında relaparotomi uygulandı. Batın eksplore edilerek makromorfolojik olarak değerlendirildi.

### 1-) Makromorfolojik Bulgular:

1 - ) *SHAM Operasyon Grubu:* Batında herhangi bir yapışıklığa rastlanmadı. Barsaklar ve diğer karın içi organlar normal görünümdeydi (Resim 3).

2 - ) *Kontrol Grubu:* Bu gruptaki 20 rat ameliyattan 1 hafta sonra tekrar açıldığında 18 tanesinde kalın barsak serozasının soyulduğu bölge ile diğer barsak kangalları arasında, bu bölge ile omentum arasında ve bazı olgularda parietal periton ile barsaklar arasında yapışıklıklar olduğu saptandı. Geniş bir sahayı içeren çoğul yapışıklıklar gelişmişti. 2 ratta kısmen daha az yapışıklık gelişmişti (Resim 4).

3 - ) *Deksametazon Grubu:* 4 ratın insizyon kenarında 1 cm çaplı, sarı-yeşil pü içeren abse gelişmişti. Bu grupta genel olarak orta derecede, kalın vasküler adezyon vardı. Künt disseksiyonla ayrılabilirdi (Resim 5).

4 - ) *Ürokinaz Grubu:* Yapışıklık yok denecek kadar az gelişmişti. Zayıf ve tek nokta halinde, minimal düzeyde yapışıklık vardı. Bunlar avasküler, ince zar şeklindekiydi. Kendiliğinden ve künt disseksiyonla kolayca ayrılabilirdi ve bu esnada kanama olmuyordu (Resim 6).

Makromorfolojik bulgular, makroskobik olarak adezyon skalasındaki derecelere göre değerlendirilerek tüm veriler elde edildi (Tablo 6).

**Tablo 6:** Bütün Deneklere Ait Adezyon Skala Değerleri (Skoru)

Rat No	Kontrol (grade)	SHAM (grade)	Deksametazon (grade)	Ürokinaz (grade)
1	3	0	2	1
2	3	0	2	1
3	2	0	2	0
4	3	0	2	2
5	3	0	1	1
6	3	0	1	1
7	3	0	2	1
8	3	0	2	1
9	3	0	1	1
10	3	0	2	1
11	3			0
12	3			2
13	3			1
14	3			1
15	2			0
16	3			1
17	3			1
18	3			0
19	3			0
20	3			1

Yapışıklıkların makromorfolojik değerlendirilmesinin sonucu Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7:** Yapışıklıkların Makromorfolojik Sınıflandırılması

GRUPLAR	n	GRADE-0	GRADE-1	GRADE-2	GRADE-3	ORT. ± SS
SHAM	10	10	0	0	0	0
Kontrol	20	0	0	2	18	2.9±0.31
Deksametazon	10	0	3	7	0	1.7±0.48
Ürokinaz	10	5	13	2	0	0.85±0.59

Adezyon skalasına göre ortalama değerler incelendiğinde adezyon skoru kontrol grubunda ortalama grade 2.9±0.31; Deksametazon grubunda 1.7±0.48 ve Ürokinaz grubunda 0.85±0.59 olarak bulunmuştur.

Yapışıklıkların makromorfolojik yönden değerlendirilmesinin gruplar arası sonuçları ve istatistiksel analizi Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8:** Makromorfolojik Adezyon Gelişimi Yönünden Gruplar Arası İstatistiksel Analiz (Grupların yapışıklık yönünden karşılaştırılması)

GRUPLAR	ORT. ± SD	t	p
Kontrol Deksametazon	2.9±0.31 1.7±0.48	7.6	<0.001
Kontrol Ürokinaz	2.9±0.31 0.85±0.59	13.83	<0.001
Deksametazon Ürokinaz	1.7±0.48 0.85±0.59	4.22	<0.001

Her ilaç grubunun kontrol grubu ve diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırılması "Student-t testi" ile yapılmıştır.

Sonuçlar birbirleri ile karşılaştırıldığında Dekametazon ve Ürokinaz uygulanan gruplarda yapışıklıkların makromorfolojik değerlendirilmesinde kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Kontrol grubuna göre ilaç uygulanan gruplarda adezyon gelişiminin daha az olduğu gözlemlendi.

İlaç verilen gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında; Ürokinaz uygulanan grup ile Dekametazon uygulanan grup arasında makromorfolojik adezyon gelişimi yönünden ileri derecede anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Ürokinaz uygulanan grupta yapışıklık çok daha az gelişti.

## **2-) Histopatolojik Bulgular:**

Yapışıklıkların en yoğun olduğu yerlerden hazırlanan preparatlarla yapılan histopatolojik değerlendirmede; fibrin örtüsünün yoğunluğu, fibroblastik aktivitenin derecesi, iltihabi reaksiyon, vaskülarizasyon durumu, oluşan fibrinöz eksudanın organizasyonu ve kollagenizasyon derecesi gibi parametreler göz önüne alındı.

Serozal travma sonucu oluşan fibrinden zengin eksuda ya tamamen rezorbe olur ve böylece yapışıklık meydana gelmez ya da organize ve kollagenize olarak fibröz yapışıklıklara dönüşür. Bu nedenle, yapışıklıkların histopatolojik değerlendirilmesinde organizasyon ve kollagenizasyon derecesi ana kriterler olarak kabul edildi.

Bütün gruplardaki kesitler ışık mikroskobu ile değerlendirildiğinde her grup için ortak sayılabilecek değişiklikler elde edilmiştir. Bu değişiklikleri şu şekilde özetleyebiliriz:

*1 - SHAM Operasyonu Grubu:* Barsak duvarında mikroskobik olarak herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Bütün preparatlarda normal barsak duvarı yapısı izlendi (Resim 7).

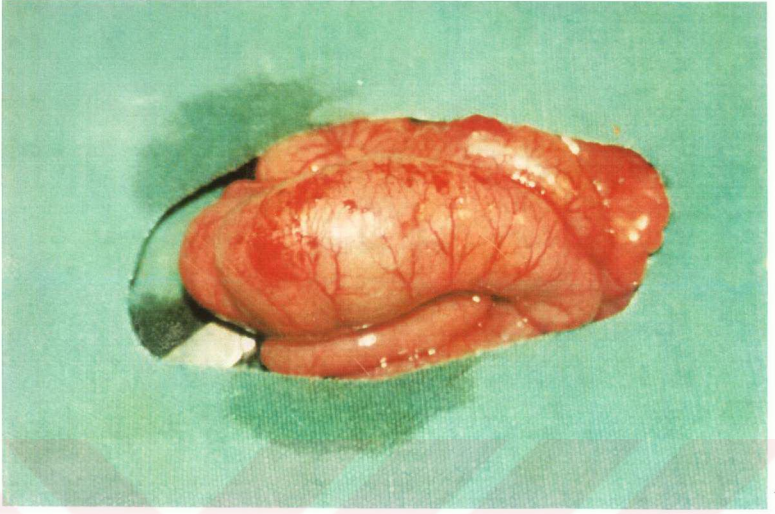


2 - *Kontrol Grubu*: İyileşme yerinde artmış iltihabi reaksiyon, inflamatuvar hücre adacıkları ve hücre infiltrasyonu mevcut. Fibroblastik aktivitede ileri derecede artış gözlenmektedir. Kollagen dizilimi yönünden oldukça zengindir. Çok yoğun bir fibrin örtüsüne rastlanmaktadır. Aşırı vaskülarite artışı göze çarpmaktadır. Mezotel tabakası yenilenmemiş, serozal bütünlük sağlanmamıştır. Fibrinöz eksudada organizasyon ileri derecede artmıştır (Resim 8).

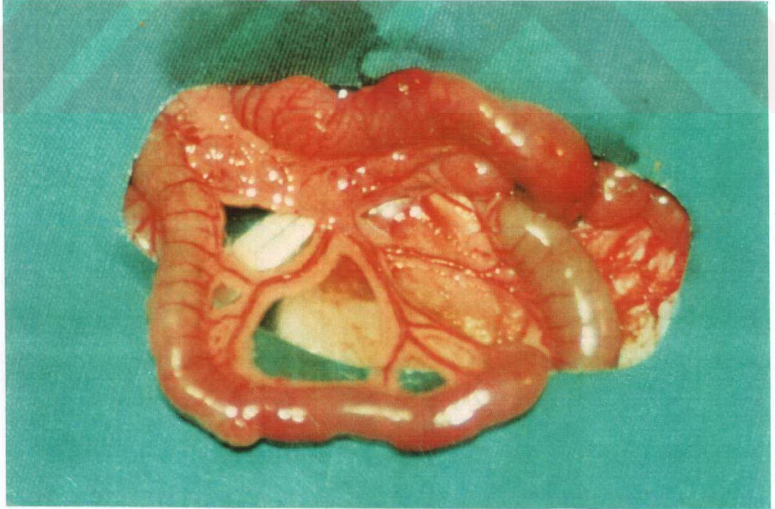
3 - *Deksametazon Grubu*: Fibrin örtüsünde orta derecede yoğunluk mevcut. Hafif derecede hücreyel infiltrasyon ve fibroblastik aktivite artışı gözlenmektedir. Vaskülarite ve kollagen diziliminde hafif artış dikkati çekmektedir. Fibrinöz eksudada orta düzeyde bir organizasyon mevcuttur (Resim 9).

4 - *Ürokinaz Grubu*: İyileşme yerinde minimal iltihabi reaksiyon ve minimal fibroblastik aktivite izlenmektedir. Vaskülarizasyonda hafif artış ve minimal fibrin örtüsü görülmektedir. Oluşan fibrinöz eksudada belirgin bir organizasyon ve kollagen dizilimi yoktu. Mezotel tabakası yenilenmiş, serozal bütünlük sağlanmıştır (Resim 10). Bölgede bulunan fibroblastların çok sayıda egzozitoz vakuolü içermesi ve genç kollajen liflere rastlanmış olması süratli ve düzgün bir yara iyileşmesi olduğunu simgelemektedir.

Bu histopatolojik bulgular ışığında yapışıklık gelişimini önlemede Deksametazon orta derecede etkili; Ürokinaz ise çok iyi derecede etkili bulunmuştur.



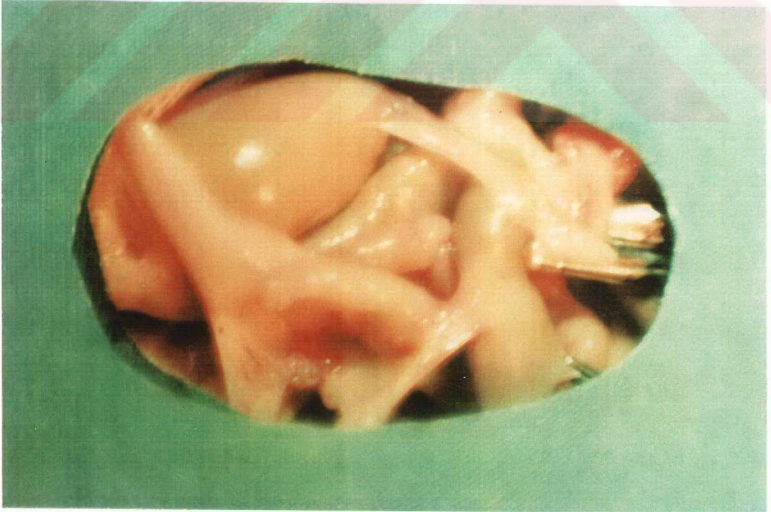
*Resim 1:* Çekum bölgesinin fırça ile serozal abrasyon sonucu peteşiyal kanama



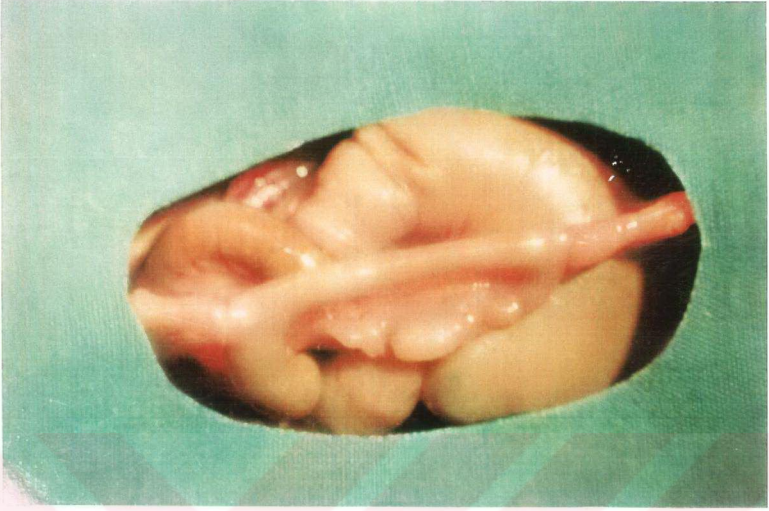
*Resim 2:* İleum ve kolonda travma oluşturulan bölgeler



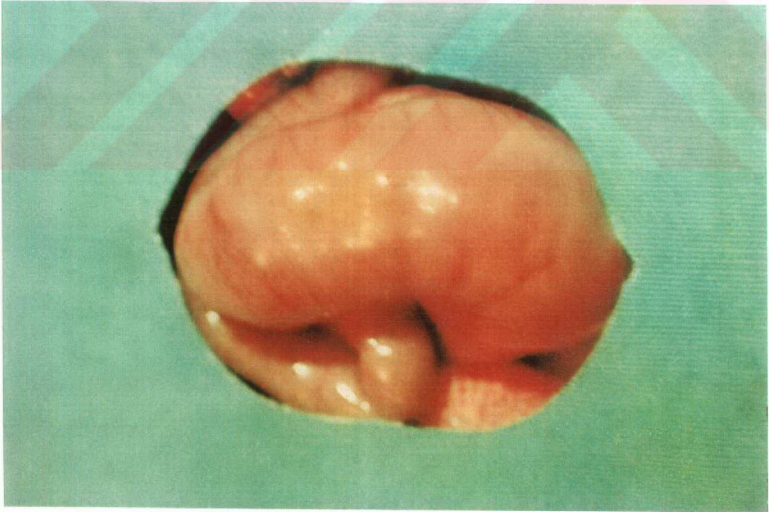
*Resim 3:* SHAM Operasyon Grubu. Çekum bölgesinin normal görünümü



*Resim 4:* Kontrol Grubu. Serozal harabiyet oluşturulan çekum, ileum ve kolondaki tüm bölgeler arasında gelişmiş yoğun yapışıklık



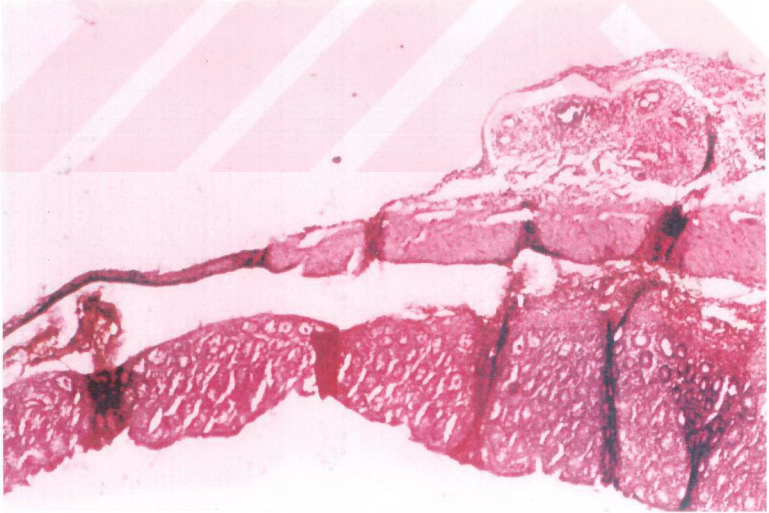
*Resim 5:* Deksametazon Grubu. İleum bölgesine omentum yapışmış. Çekum ve kolon bölgeleri normal iyileşmiş, yapışıklık yok.



*Resim 6:* Ürokinaz Grubu. Postop 8.gün çekum bölgesindeki abrasyonun iyileşmiş görüntüsü. Batında hiç yapışıklık yok. Bütün serozal travma bölgeleri normal iyileşmiş.



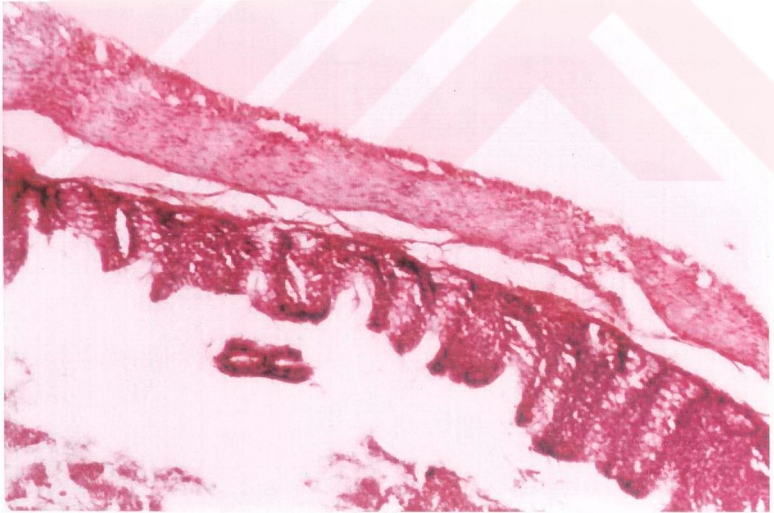
**Resim 7:** SHAM Operasyon Grubu. Normal barsak duvarı yapısı (HE Orijinal büyütme X41)



**Resim 8:** Kontrol Grubu. Belirgin fibrinli peritonit, yoğun PML ve lenfoplazmositer infiltrasyon, organizasyon ve kollagenizasyon gösteren ileri derecede yapışıklık (HE Orijinal büyütme X41)



**Resim 9:** Deksametazon Grubu. Hücresel infiltrasyon ve fibroblastik aktivitede hafif artış, vaskülarizasyon ve kollagen diziliminde minimal artış gösteren yapışıklık (HE Orijinal büyütme X41). Serozal bütünlük kısmen sağlanmış.



**Resim 10:** Ürokinaz Grubu. Orta derecede hücresel infiltrasyon ve hafif fibrinöz örtü gösteren organize ve kollajenize olmamış minimal yapışıklık. Mezotel tabakası kendini yenilemiş ve serozal bütünlük tamamen sağlanmıştır (HE Orijinal büyütme X82)

## TARTIŞMA

Değişik araştırmacıların çalışmaları gözönüne alındığında, ülkemizde yapışıklığa bağlı barsak tıkanmalarının bütün tıkanma nedenleri arasında ikinci sırayı aldığı görülür. Örneğin 1978 yılında GATA'nın yaptığı 863 olguluk bir araştırmada boğulmuş fitikların %53, yapışıklıkların %21 oranında barsak tıkanması oluşturdukları (65), 1983 yılında fakültemizin genel cerrahi kliniğinin bir yayınında (248 olgu) volvulusun %36.2, yapışıklıkların ise %23.5 oranında tıkanma nedeni oldukları bildirilmiştir (9).

Periton yapışıklıklarının oluşması için dokuda inflamasyon olayının gelişmesi gerekir. Dokuda inflamasyon olayı çeşitli nedenlerle oluşabilir. Travmanın daha çok başlatıcı etkisi olduğu, buna karşılık yabancı cisim, iskemi ve enfeksiyonun yapışıklığa asıl neden oldukları düşünülmüştür. Buna karşılık, bugüne kadar periton yapışıklıkları üzerinde yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğunda yapışıklıkların oluşması için yüzeysel travmalar ve hemen bütün bu çalışmalarda diğer etkenlere gerek kalmadan anlamlı yapışıklıkların olduğu izlenmiştir (23,43,51). Yapışıklık oluşması için periton boşluğuna yabancı cisim koyanlar (13,17) iskemik alan yaratanlar (13) veya enfeksiyon oluşturanlar da vardır (58,61).

Periton içindeki her travmanın yapışıklık oluşturmaması, büyük olasılıkla yerel bir koruyucu mekanizmanın varlığını düşündürmektedir (51). Seroza hücrelerinin fibrinolitik aktivitelerinin, epitel hücrelerine benzer özellikleri ile birleşerek yaralı yüzeyleri düzgün bir biçimde örtbildikleri ileri sürülmüştür. Bu özellikleri ile birbirine yalnız fibrinle yapışmış ve henüz granülasyon dokusu veya kollajen oluşması sonucu organize olmamış yapışıklıkları yok etmektedirler. Yapışan iki yüzey arasında seroza hücreleri gelişmeden fibroplazi başlarsa yüzeylerin birisi veya her ikisi seroza hücreleri ile çabuk kalıcı biçimde örtülürse yapışıklık oluşamaz (25).

Mezotelyal hücreler, düz kas lifleri üzerinde serozayı yeniden oluşturur. Fibroblastlardan kaynaklanan mezotelyal hücreler yeni yüzeyi oluştururken görevini tamamlayan koruyucu tabaka da makrofajlar tarafından yok edilmektedir. Yüzeyden uzakta olan fibroblastların genç kollajen lifler oluşturduğu bu incelemelerde saptanmıştır. Bu kollajen liflerle kalıcı yapışıklıkları oluşturan kollajen lifler arasındaki muhtemel farklılık, mezotelyal hücrelerin altında gelişmeleridir.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde değişik zamanlarda barsak tıkanması nedenlerini incelemek amacıyla yapılmış iki çalışmada alınan sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur. Burada görüldüğü gibi barsak tıkanması nedenlerinin sıralanmasında bir değişiklik olmamıştır, ancak 1964-1976 yılları arasında boğulmuş dış fitiklar tüm tıkanmaların %55.6'sını oluştururken 1978-1987 yıllarında bu oran %49'a düşmüştür, oysa 1964-1976 arası yapışıklıklara bağlı tıkanma tüm tıkanmaların %13.6'sını oluştururken sonraki çalışmada bu oran %18'e çıkmıştır (37).

**Tablo 9:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tedavi edilmiş barsak tıkanmalarının zaman içinde değişik nedenleri

Tıkanma nedenleri	1964-1976 (%)	1978-1987 (%)
Boğulmuş fitiklar	55.6	49
Yapışıklıklar	13.6	18
Volvulus	12.3	13
Neoplazm	5.9	7.9

Benzer değişimin gelişmiş ülkelerde de yaşandığı ve yapışıklıklara bağlı tıkanmaların giderek en sık barsak tıkanması nedenini oluşturdukları Tablo 1'de gösterilmiştir. İzmir Tıp Fakültesinde 1989 yılında yapılmış bir çalışmada yapışıklıkların %44 oranla en sık barsak tıkanması nedenini oluşturduğu



bildirilmiştir (22). Ülkemizin aynı değişim sürecine girmesi, zaman içinde cerrahimizin gelişmekte olduğunu ve barsak tıkanmalarına neden olan yapışıklıkların giderek önem kazandığını vurgulamaktadır. Periton içi yapışıklıkları biyolojik temelli yöntemlerle önlemeye yönelik çalışmaların ulaştığı önemli bir sonuç, fibrinöz yapışıklıkların önlenebilmesi halinde kalıcı yapışıklıkların da önlenebileceğidir. Fibrinöz yapışıklıklar fibröz ya da kollajenöz yapışıklıkların oluşmasında bir yapı iskelesi görevi görmektedirler (45).

Yapışıklıkların iskeletini oluşturan fibrinin inflamasyon sonucu seroza yüzeylerinden eksudasyon ile ortaya çıktığı ve onarım işlevinin bütün basamaklarının bu andan başlayarak devam ettiği bilindiğine göre, eksudasyon olması muhtemel bölgelerde fibrinin başka yüzeylere yapışmasına engel olabilecek bir işlemin periton içi yapışıklıkları önleyebileceğini düşündük. Yapılan çalışmalarda peritondaki iyileşmenin yara bölgesinin derinliklerinde bulunan subperitoneal fibroblastlar tarafından gerçekleştiğinin saptanmış olması (11,45,48) uygulayacağımız yöntemin onarıma engel olmayacağı kanısını verdi.

Rat organizmasında mast hücrelerinin yoğun biçimde bulunmasının, deneysel yapışıklıkların kolayca oluşmasında katkısı bulunduğu daha önce bildirilmiştir (3).

Deneklerde yapışıklık geliştirmek için kullanılan serozal abrazyon yöntemi 1888 yılında Von Dembowski'nin tarif ettiği %100 etkili bir yöntemdir (13). Biz de deneylerimizde yapışıklıkları oluşturmak için yüzeysel travma yapma yöntemini uyguladık ve yeterli yapışıklık oluşturduğumuzu gördük. Ratlarda dokuların daha ince olması nedeniyle tek düze bir travmanın sert bir diş fırçasıyla daha uygun bir biçimde gerçekleştiği görüldü. Deneyler, steril koşullarda uygulandı. Periton boşluğunda yabancı cisim yanıtı verecek malzeme kullanılmadı. Barsak serozasının soyulması sırasında damarlar zedelenmediği için iskemi alanı yaratılmadı. Böylece yapışıklık oluşması için serozanın soyulmasından başka bir etkenin bulunmamasına özen gösterildi.

Çalışmalarda yapışıklıkların değerlendirilmesi subjektif verilere dayanmaktadır. Biz çalışmalarda kullanılan yapışıklık değerlendirme skorlarını göz

önüne alarak modifiye bir makroskobik adezyon skalası oluşturup bu protokole göre yapışıklıkları değerlendirdik (28,55).

Karın açılıp hiçbir işlem uygulamadan karın kavitesi 2 dk. hava ile temas ettirilen ve sonra karın duvarı kapatılan SHAM operasyon grubunda makromorfolojik olarak herhangi bir yapışıklığa rastlanmaması ve histopatolojik olarak serozal abrazyon yapılması düşünülen bölgelerde hiçbir mikroskobik bulgunun görülmemesi; diğer gruplarda meydana gelen değişiklik ve bulguların bu gruplarda yapılan yüzeysel travma sonucu geliştiği görüşüne vardık.

Bu koşullarda, ratlarda kontrol grubundaki 20 hayvandan 18 tanesinde yapışıklık olduğu saptanmıştır. 2 ratta, serozası soyulan yüzeyde daha hafif bir yapışıklık izleniyordu. Bunun, büyük olasılıkla seroza hücrelerinin kendi fibrinolitik aktiviteleriyle eksudasyondaki fibrini eritmeleri ve düzenli bir iyileşmenin sağlanmış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Histolojik incelemelerde kontrol grubunda barsak duvarı dış örtüsünün kaybolduğu, kas tabakasıyla sıkı ilişkide bulunan fibrin, granülasyon dokusu ve iltihabi hücrelerden oluşan yapışıklıklar izlenmedi. Mezotel tabakasının kendini yenilemediği ve serozal bütünlüğünün sağlanmadığı dikkati çekti.

Bu çalışmada yapışıklıkların önlenmesi amacıyla literatürde denenmiş olan çok sayıda ajandan herbiri farklı bir gruba ait olan 2 değişik ajan kullanıldı.

Her ajanın etkinliği hem makromorfolojik hem de histopatolojik olarak genel literatürün kabul ettiği parametreler esas alınarak kontrol grubuyla ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Buna göre her ajan için şu değerlendirmeler yapılabilir.

### *D e k s a m e t a z o n*

Kortizon, hidrokortizon ve prednizolon bütülasetat yapışıklıkları önleme amacıyla en sık kullanılan kortikosteroidlerdir.

Kaufmann (2) ve daha pekçok yazar steroidlerin fibroblast migrasyonu, proliferasyonu ve organizasyonu üzerine inhibitör etkileri olduğunu bildirmiştir.

Granath (2) ve arkadaşları ise insanda steroidlerin fibroblast proliferasyonu üzerine inhibitör bir etkiyle değil, hastanın erken postoperatif dönemde immün cevabını baskılayarak etkili olduğunu göstermişlerdir.

Ellis (12) postoperatif ilk 48 saatte verilen kortizonun, fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek yapışıklık oranını azalttığını, Gone (2) ise intraperitoneal yapışıklıklardan korunmada glukokortikosteroidlerin etkisi olmadığını ileri sürmüştür.

Kortikosteroidler iltihabı reaksiyonları önlemek suretiyle intraabdominal adezyonların oluşumunu asgari düzeye indirirler. Bunun yanısıra bağ dokusu proliferasyonunu önleyerek de yapışıklıkları engellerler. Ayrıca kortikosteroidler, vasküler permeabilityyi artırarak fibrinojen eksudasyonuna yol açan ve bu nedenle intraperitoneal adezyonların oluşumundan sorumlu olan histaminin sentez ve salınımını da inhibe ederler. Pekçok küçük hayvan deneyinde de kortikosteroidlerin peritoneal yaralanmadan sonra adezyon formasyonunu etkin bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (23,59).

Kortikosteroidler, fosfolipaz-A<sub>2</sub>'yi inhibe edici bir protein olan lipokortin sentezini uyararak PAF salınımını azaltırlar. Bu yolla nötrofil infiltrasyonunu da önlerler. Ayrıca lizozomal membran stabilizasyonu yaparak hücreyi korur ve toksik oksijen radikallerinin yapımını engellerler. Steroidler anılan etkilerinden ötürü değişik çalışmalarda denenmiş ve etkili koruyuculukta kabul edilmişlerdir (20,30). Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada steroid kullanılarak nötrofil fonksiyonlarının engellendiği gösterilmiştir. Hirata (30) ve arkadaşları, yaptıkları bu çalışmada iskemik barsakta, lezyon bölgesinde nötrofil infiltrasyonunun engellendiğini; birim alandaki nötrofil sayılarını karşılaştırarak, histolojik olarak göstermişlerdir. Flower (20) ve arkadaşları da steroid kullanarak yaptıkları çalışmalarında, prostaglandin ürünlerinin oluşumunu önlediklerini ortaya koymuşlardır.

Uzun yıllardan beri adezyon profilaksisinde kullanılan kortikosteroidler, doku hasarına karşı ilk inflamatuvar cevabı ve vasküler permeabilityyi azaltır (47).

Lizozomal membranları stabilize eder, histamin sentezini ve salgılanmasını inhibe eder (33). Bazı çalışmalarda küçük deney hayvanlarında periton hasarından sonra adezyon formasyonunun kortikosteroidlerle inhibe edildiği gösterilmiştir (40). Bunun nedeni insanlarda kortikosteroidlerin fibroblastları inhibe etmesi ve fibrinolitik aktivitenin azalması olabilir. Klinik olarak pek karşılaşılmasa da kortikosteroidlerin immünolojik cevabı inhibe ettiği, yara iyileşmesini azalttığı ve sürrenal glandları supprese ettiği, enfeksiyon ve yara açılması riskini arttırdığı da unutulmamalıdır (33).

Kortikosteroid grubu bir ajan olan deksametazonun yapışıklık gelişiminin pekçok fazına inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir.

Bizim araştırmamızda, deksametazon makromorfolojik değerlendirmede kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur. İstatistiksel analizde de kontrol grubuyla arasında anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Deksametazon grubunda yapışıklık, kontrol grubuna göre daha az gelişti. Bu gruptan 4 ratın insizyon kenarında 1 cm çaplı, sarı-yeşil p  içeren abse gelişmişti. Histopatolojik değerlendirmede deneklerde irinli fibrinli panileit saptandı. Hafif derecede hüresel infiltrasyon ve fibroblastik aktivite artışı gözlendi. Vaskülarite ve kollagen diziliminde minimal artış dikkati çekmekteydi. Histopatolojik olarak da kontrol grubuna göre etkili bulundu.

Deksametazon, yapışıklıkları  nleme açısından ürokinaz ile karşılaştırıldığında antiadezif etkisinin  rokinaza göre çok daha az olduğu saptandı.

Sonuç olarak, deksametazon yapışıklık gelişimini önlemede etkili bulundu

Çalışmamızdaki steroid grubu sonuçlarına bakarak , nötrofillerin bu kompleks dizideki etkilerini irdeleme açısından bazı ipuçları gördük. Nötrofil infiltrasyonun kısmen önlenmesinin seroza yıkımını azaltmış olabileceğini düşünüyoruz.

## Ürokinaz

Ürokinaz, insanda ve diğer memelilerde doğal olarak böbrek parankim hücreleri tarafından salgılanan ve idrar içinde atılan bir enzimatik proteindir. Fötal insan böbreğinden hazırlanan hücre kültürlerinden elde edilir. 411 aminoasit içerir.

Farmakokinetik olarak, ürokinaz'ın yaklaşık 16 dakikalık bir yarı ömrü vardır. Radyoizotopik teknikler, karaciğer ile metabolize edilen ürokinaz'ın safra ile itrah edildiğini, barsak ile tekrar emildiğini ve böbrekler tarafından elimine edildiğini göstermektedir.

Ürokinaz, spesifik reseptörlere bağlanır. Serbest ürokinaz; şimdiye kadar 3 tipi tesbit edilmiş spesifik inhibitör olan Plazminojen Aktivatür İnhibitör (PAI) - 1,2,3 ve Nexin gibi nonspesifik proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilir (46).

Ürokinaz, proteolitik bir enzimdir ve plazminojen molekülünün peptid zincirini iki noktada kırmak suretiyle onu dolaysız bir biçimde aktive eder. Ürokinaz bir fizyolojik plazminojen uyarıcısıdır ve aktif olmayan uyarıcılar (Proürokinaz) olarak, dolaşan monositler tarafından üretilir. Böbreklerdeki üretimi nefronlarda oluşan fibrin pıhtıları tarafından başlatılır. Orijinin insandan gelmesi onu antijenik olmayan kılmaktadır. Plazminojen hazırlamaya gerek yoktur, tepkisi doğrudandır dolayısıyla dozuna ilişkin sonuçlarını nicel olarak tahmin etmek mümkündür.

İdrarda, ürokinaz genellikle yüksek ağırlıklı bir molekül olup, bakteriyel ve kimyasal faaliyet ile düşük ağırlıklı bir moleküle dönüşür. Yüksek ağırlıklı şeklinin daha iyi fibrinolitik faaliyeti, daha büyük saflığı ve tazeliği vardır.

Öglobulin tromboliz testi, plazminojen uyarıcılarının ve fibrinolitik faaliyetlerinin sayısını ölçmektedir. Tavşanlarda IV ürokinaz (6.000 I.U/kg'da istatistiksel olarak belirgin) bu faaliyeti azaltmaktadır. Etkisi, 4 saat sürmektedir.

Yakın zamanda oluşmuş veya aktif kanama, gastroduodenal ülser, ürogenital kanama, hipertansiyon, yakın zamanda oluşmuş beyin damar lezyonları, yakın zamanda oluşmuş damar protezleri veya iyileşmemiş şirürjik yaralar, subakut

bakteriyel endokardit, beyin içi neoplazi, böbrek bozukluğu gibi durumlarda ürokinaz kontrendikedir.

48 saatten daha fazla kullanılınca infüzyon yerinde kanama olabilir. Böyle bir durum ürokinaz'ın derhal kesilmesini ve aprotinin,  $\alpha$ -aminokaproik asit gibi ilaçların verilmesini veya hacim genişletmesini gerektirir.

Kan, normalde pıhtıyı eritebilme yeteneği olan fibrinolitik sisteme sahiptir. Bu sistem bir miktar enzim prekürsörleri, aktivatörler ve inhibitörler bulundurur. İnaktif bir proenzim olan plazminojen, aktivatörlerle fibrin pıhtılarını eriten aktif bir enzime dönüştürülür. Bu dönüşüm endojen ve eksojen plazminojen aktivatörlerinin miktarına bağlıdır. Eksojen aktivatörlerden en iyi bilinenleri; böbrekler tarafından sentez edilen ve normal insan idrarında bulunan ürokinaz ve beta-hemolitik streptokoklar tarafından üretilen streptokinazdır. Plazminojen aktivatörleri (ürokinaz) vücudun tabii fibrinolitik sistemini aktive ederek fibrinolizi oluştururlar ve adezyonları önlemede etkili olurlar (27).

Peritoneal yapışıklıkların oluşumunu indükte eden bir diğer faktör de iskemidir. Araştırmalara göre peritonda meydana gelen iskemi, peritonun fibrini eritmedeki spontan yeteneğini kaybetmesine yol açmaktadır. Diğer bir deyimle, iskemi peritoneal fibrinolitik aktiviteyi inhibe eder (32).

M.N. Vipond (60) ve ark.ları göstermiştir ki doku plazminojen aktivatörü (t-PA), parietal peritondaki fizyolojik plazminojen aktivatörüdür. İnflamasyonda görülen fonksiyonel fibrinolitik aktivite azalması, PAI-1'in artışına bağlıdır. Peritondaki bu değişiklikler, plazmada oluşan değişikliklere benzer. Peritoneal dokudaki tPA ve PAI-1'in hücrel orijinleri araştırılmış ve morfolojik olarak endotelial hücrelere benzeyen mezenşimal hücrelerden üretildiği tesbit edilmiştir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA), fibrin ve plazminojen kompleksinden oluşan adezyonları önleyebilir. Bu çalışma göstermiştir ki monoklonal antikor olan PAI-1'in veya diğer PAI'lerin inhibitörleri de adezyon proflaksisinde etkili olabilir (60).

Menzien ve Ellis (41,42), rat ve tavşanlarda, bir doku plazminojen aktivatörü olan ürokinazı topikal olarak uygulamışlar ve bu ajanın postoperatif intraabdominal

adezyon oluşumunu etkin bir şekilde inhibe ettiğini tesbit etmişlerdir. Adezyonların oluşmasına neden olan travma, enflamasyon ve iskemi gibi durumlarda peritoneal Plazminojen Aktivasyon Aktivitesi (PAA) düşük bulunmuştur (57) ve plazminojen aktivatörlerinin verilmesiyle adezyonların önleneceği belirtilmiştir (41,42,57). Ürokinaz ve streptokinaz gibi ajanların, fibrini erken dönemde ortamdan temizleyerek adezyon oluşumunu azalttıkları bildirilmektedir (12,41).

Yapılan başka bir çalışmada Rivkind (52) ve arkadaşları, ratlarda değişik dozlarda ve değişik uygulama şekillerinde ürokinazı kullanmışlar. Ancak hiçbir şekilde yapışıklıkları önlemede etkili bulmamışlardır.

Özellikle son 20 yıl içinde yapışıklık profilaksisinde güncellik kazanan plazminojen aktivatörü olan streptokinaz kullanımını, bu konuda çok sayıda araştırmanın sahibi olan Harold Ellis önermektedir. Özellikle, intraperitoneal bir kateter yoluyla postoperatif 3-4 gün süreyle verilen düşük dozlarda pürifiye streptokinazın, insanlarda rekürren peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde en etkili yöntem olduğu düşünülmektedir (13).

1993'te postoperatif pelvik adezyonların önlenmesi için bir plazminojen aktivatörü olan ürokinaz ratlarda kullanılmış ve adezyonların oluşmasını önlemede anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Bu çalışmada hemoraji veya önemli bir komplikasyon görülmemiştir (28).

Biz de çalışmamızda bu amaçla, streptokinaz ile kıyaslandığında kanama komplikasyonu daha az, allerji rizikosu daha düşük ve daha güvenilir bir doz-tepki oranı olan ve bir plazminojen aktivatörü olan ürokinazı kullandık.

Çalışmamızda yapışıklıkları önlemede en etkili ajan olarak ürokinaz göze çarptı. Antiadezif etkisi deksametazondan çok daha fazla bulundu. Ratların çoğunda makromorfolojik olarak hiç yapışıklık görülmedi. Tektük gelişen yapışıklıkların da çok ince, zar şeklinde, avasküler olduğu ve kendiliğinden kolayca ayrıştığı görüldü.

Bu çalışmada, ürokinaz uygulanan ratlarda makromorfolojik olarak yapışıklık gelişimi en alt yüzeylerde olmuştur. Ürokinaz grubu ile kontrol ve deksametazon

grubu arasında yapışıklık gelişimi yönünden istatistiksel olarak çok anlamlı farklılık saptanmıştır ( $P<0.001$ ).

Histopatolojik incelemede minimal bir ileit hali saptanırken genellikle organizasyon ve kollagenizasyonun olmadığı, mezotel tabakasının kendini yenilediği, serozal bütünlüğün sağlanmış olduğu görüldü (Resim 10). Hafif bir fibrin örtüsü olduğu, deneklerin yarısında hiç hücresele infiltrasyon gözlenmezken, diğer yarısında hafif ve orta derecede polimorf nüveli lökositlerden oluşan infiltrasyon olduğu, ürokinaz uygulanan grupta deney bölgesinde düzenli seroza iyileşmesi olduğu görülmüştür. Ürokinaz kullanılmış olduğuna ilişkin özel bir histolojik görünüm saptanmamıştır. Yalnız deney bölgesinde kas tabakaları arasında bir miktar iltihap hücresi ve yüzeyde hafif kalınlaşma saptanmıştır. Bunun, deney sırasında yapılan travmaya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Ürokinaz, kontrol ve deksametazon grubuyla karşılaştırıldığında histolojik olarak da çok daha az yapışıklık geliştiği görüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda ürokinazın yapışıklıkların önlenmesinde ileri derecede etkili olduğu saptanmıştır.

Ürokinaz sayesinde fibrin liflerinin komşu seroza yüzeylerine yapışması ve düzensiz bir yapı iskelesi oluşturması önlenmekte, diğer bir deyimle fibrinöz yapışıklıkların oluşmasına izin verilmemektedir. Dengeli bir kimyasal yapısı olan ürokinaz, derinden gelen subperitoneal fibroblastların değişerek mezotelyal hücreleri oluşturması ve seroza yüzeyini kaplamasına kadar görev yapmaktadır (11,45,48).

Deneysele çalışmamız, karın ameliyatlarından sonra periton yapışıklıklarının oluşmasında başlıca etkenler olan travma, iskemi, yabancı cisim ve enfeksiyon faktörlerinin ameliyat sırasında cerrahın tutumu ile en düşük düzeye indirilmesi ve şüpheli bölgelere yerel ürokinaz uygulanmasının yapışıklık oranını azaltırken herhangi bir yan etkiye de yol açmayacağı kanısını vermiştir.

Karın ameliyatlarında, hassas enstrümanlar ve ince dikiş materyalleri kullanılmalı, serozada defektlerin oluşması engellenmeli, ameliyat sahası sürekli



nemli tutulmalı, ıslak tampon ve kompresler kullanılmalı, eldivenlerdeki talk iyice yıkanmalı, kanama kontrolü için elektrokuagulatör kullanılmalı ve gereksiz müdahalelerden kaçınılmalıdır (40).

Prostoglandin sentetaz inhibitörleri, antihistaminikler, kolşisin, fibrinolizin gibi pekçok ajan dışında son yıllarda değişik ajanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ümit verici ajanlardan biri de yüksek molekül ağırlıklı karboksimetilsellülozdur. Peritondan çok yavaş emilen bu ajanla ilk çalışmalar ümit vericidir. Bu madde, 350.000 molekül ağırlığa sahip bir polisakkarittir. Solüsyonları şeffaf yarı jelatinöz bir sıvı olup yapışıklıkları önlemede genellikle %1 konsantrasyondaki solüsyonları kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar, karboksimetilsellülozun karın içi yapışıklıkları önlemede anlamlı olarak etkili olduğunu göstermiştir (7,10). İnterceed (TC7) denen bir madde surgisel varyantı olup jel haline dönerek hasarlı dokuyu kaplar, başarılı sonuçlar bildirilmiştir (35). Gore Tex surgical membrane adı verilen politetrafloroetilenden yapılan bir başka bariyer de intraperitoneal adezyonları önlemede etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada kullandığımız ajanların ikisi de postoperatif adezyon profilaksisinde etkili olmuştur. Özellikle ürokinaz ile adezyon profilaksisinde en düşük adezyon skoru elde edilmiştir. Minimal doku hasarı oluşturan bir cerrahi yanında ürokinazın dikkatli bir hemostaz yaparak başarıyla kullanılabileceği kanısındayız. Ürokinaz'ın uygulanmasının kolay olması, periton iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin bulunmaması, toksik etki yapmaması ve yöntemin yeteri derecede etkili olması nedeniyle bu ajanın klinikte uygulanabilir olduğu görüşündeyiz.

## SONUÇ

Cerrahi uygulamaların giderek geliştiği ülkemizde, yakın gelecekte barsak tıkanmalarının ana sebebinin ameliyat sonrası yapışıklıklar olacağı açıktır. Yapışıklıklardan korunmada cerraha düşen görev büyüktür.

Yapışıklıkları, kesinlikle zararlı ve her görüldükleri yerde, her ne pahasına olursa olsun ortadan kaldırmak gereken oluşumlar olarak değerlendirme saplantısından uzaklaşılmalıdır. Ameliyat sonrası gelişen yapışıklıkların çoğu zararsız, sessiz ve hatta faydalı oluşumlardır. Anastomozların ve rezeke edilen barsak segmentlerinin kanlanmasına yardımcı olurlar. Karın içi enflamatuvar olayları sınırlarlar.

Bu nedenle cerraha düşen, lüzumsuz yapışıklık oluşumuna mani olacak titiz ve temiz bir cerrahi teknik uygulamak, olması kaçınılmaz yapışıklıklardan ise yararlanmaya çalışmaktır. İyi bir hemostaz, serozal yüzeylere minimal travma, karın içinde reaksiyona yol açacak yabancı madde kalmamasına dikkat etmek, lüzumsuz sutürlerle ve düğümlerle iskemik alanlar yaratmamak, mümkün olan her yerde (safra kesesi yatağı, pelvik periton gibi) peritoneal açıklıkları kendi haline iyileşmeye bırakmak gibi prensiplere uyulması faydalı olacaktır. Yapışıklıkların önlenmesinde bu cerrahi önlemlerin en az ilaçlar kadar hatta belki de daha fazla etkisi vardır.

*Ameliyat sonrası oluşan periton yapışıklıklarını önlemek amacı ile ratlarda yaptığımız deneysel çalışmada şu sonuçlar alınmıştır :*

1-Kalın barsak, ince barsak ve kolon mezenterisi serozasının soyulması ile bir haftalık süre sonunda yapışıklık oluşturulduğu görülmüştür.

2-Fibrinöz yapışıklıklara engel olunabildiği takdirde fibröz veya kalıcı yapışıklıkların da önlenebildiği anlaşılmıştır.

3- Deksametazon'un yapışıklıkları önlemede, orta derecede etkili olduğu gözlemlendi.

4-Serozası soyulan bölgeye ve periton kavitesine ürokinaz eriyiğinin yerel uygulanması sonucu yapışıklık oranlarında çok anlamlı azalma saptanmıştır.

5-Ürokinaz ile tedavi edilen ratların barsak yüzeylerinde histolojik incelemeler yaparak iyileşmenin tam olduğunu saptadık. Seroza yüzeyi düzgün biçimde iyileşmiştir.

Yapışıklıkları önlemek amacıyla çok sayıda ilacın kullanımı önerilmekle birlikte, lokal uygulamada özellikle ürokinazın etkili olduğunu söylemek mümkündür. Bu ilacı değişik kombinasyonlarda ve değişik kullanılış yollarıyla uygulamanın yanısıra, yukarıdaki cerrahi prensiplere de uyulduğunda, yapışıklık insidansının anlamlı şekilde azalacağını umud ediyoruz.

## Ö Z E T

Karın ameliyatlarının önemli bir komplikasyonu periton yapışıklıkları ve buna bağlı barsak tıkanıklıklarıdır.

Yapışıklıkların oluşması için periton yüzeylerinde travma, iskemi, yabancı cisim, enfeksiyon v.b. etkenlere karşı bir enflamasyon reaksiyonunun başlaması ve bunun sonucunda onarım olayının gelişmesi gerekir. Onarım olayının ilk devrelerinde doku yüzeyinde fibrin eksudasyonu ile fibrinöz yapışıklıkların başladığı ve bu fibrin liflerinin kalıcı yapışıklıklara bir yapı iskelesi gibi yardımcı olduğu ileri sürülmektedir. Fibrinöz yapışıklıklara engel olunabildiği takdirde kalıcı yapışıklıkların da önlenebileceği kabul edilmiştir. Yapışıklıkların önlenmesi için peritondaki onarım olayının çeşitli devrelerinde etkili olacak biyolojik temelli pekçok yöntem tarif edilmiş ancak bu çalışmaların hiçbiri çeşitli sakıncaları nedeniyle klasikleşmemiştir.

Çalışmada, kontrol ve ürokinaz grubu 20'şer, diğer gruplar 10'ar denekten oluşan 4 grup oluşturuldu. Denek olarak, toplam 60 adet erkek, Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı.

Çalışmamızda, ratlarda deneysel olarak intraperitoneal yapışıklık oluşturarak değişik koruyucu ajanların etkilerini araştırdık. Bu düşünce ile bir plazminojen aktivatörü olan ürokinazı ve bir kortikosteroid olan deksametazonu intraperitoneal olarak uygulayarak bu ajanların antiadeziv etkilerini araştırdık.

Meydana gelen yapışıklıklar, makromorfolojik olarak incelenip adezyon skalasına göre değerlendirildi ve visseral periton travması (mezotel harabiyeti) oluşturulan barsak yüzeylerinde ışık mikroskobu ile incelemeler yaparak histopatolojik olarak iyileşmelerine bakıldı.

Deney hayvanlarında, periton yapışıklıklarını anlamlı biçimde azalttığını gördüğümüz Deksametazon ( $p<0.001$ ) ve özellikle Ürokinaz ( $p<0.001$ )'in uygulama kolaylığı, toksik etki yapmaması ve periton iyileşmesini bozmaması yöntemin yeteri derecede etkili olduğunu ve insanda da kullanılabileceği izlenimini verdi. Deney hayvanlarında periton yapışıklıklarını anlamlı biçimde azalttığını gördüğümüz farmakolojik ajanlar içinde Ürokinaz uygulanan grupta antiadezif etkisi saptanan deksametazon grubuna göre yapışıklıkların çok daha az geliştiği tesbit edildi ( $p<0.001$ ).

Araştırmamızın topluca sonuçları değerlendirilmiş ve ürokinaz en etkili koruyucu ajan olarak bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Andican A., İpek T.: Akut Barsak Tıkanması. Karadeniz Tıp Dergisi. 2:38-43, 1989.
2. Bengmark S.: The peritoneum and peritoneal acces. Wright, Cambridge, 122-129, 1989.
3. Bridges J.B., Johnson F.R. and Whitting H.W.: Peritoneal Adhesion Formation. Acta. Anat., 61:203, 1965.
4. Buckman R.F., Bordos D., Bell W.R. and Cameron J.L.: Prevention of Experimental Postoperative Adhesions by Ancrod Defibrinogenatin. J.Surg.Res., 18:377, 1975.
5. Citadine E., Orlandı F., Benigna M.: Pelvic adhesions and infertility classification, prevention and therapy. Acta Aur. Fertil. 13:105,1982.
6. Coletti L., Bossart P.A.: Intestinal Obstruction During the Early Postoperative Period. Arch.Surg., 88:774, 1964.
7. Coşkun İ., İrfanoğlu M.E., Hatipoğlu A.R.: Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Carboxymethyl Cellulose (CMC)'un etkisi. Ulusal Cerrahi Dergisi.8:2,93, 1992.
8. Devens K.: Recurrent Intestinal Obstruction in the Neonatal Period. Arch.Dis.Childh., 38:118, 1963.
9. Duman A., Tireli M., Taşçı T.: Mekanik barsak tıkanmaları Diyarbakır Tıp Fak. Mecm. 46:336, 1983.
- 10.Elkins TE, Bury RJ, Ritter JC.: Adhesion prevention by solutions of Sodium Carboxymethyl Cellulose in the rat. Fertil. Steril, 41:926, 1984.
- 11.Ellis H.: The aetiology of postoperative abdominal adhesions: An experimental study. Brit.J.Surg. 50:10-16, 1962.

12. Ellis H., Harrison W., Hugh T.B.: The healing on the peritoneum under normal and pathological conditions. *Brit. J.Surg.* 52:471-476, 1965.
13. Ellis H.: Collective review. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg.Gynec.Obstet.* 133:497-511, 1971.
14. Ellis H.: The scientific basis of the management of injury, wounds and ulcers in the twentieth century. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, Vol 60, Feb 1978.
15. Ellis H.: Internal Overhealing. The problem of intraperitoneal adhesions. *World J.Surg.* 4:303-6, 1980.
16. Ellis H.: The causes and prevention of intestinal adhesions (Proffered review). *Br.J.Surg.* Vol 69 (1982), 241-243.
17. Ellis H.: *Intestinal Obstruction.* Appleton-Century-Crofts / New York, 197, 1982.
18. Ellis H.: Acute intestinal obstruction. Schwartz, S.I. (ed.) *Maingot's abdominal operations*, Vol.2, 8th Ed. Applton-Century-Crofts / New York, Connecticut, 1157, 1985.
19. Felton R.J.C., Tuggle D.W., Milewicz A.L.: High mortality with an antiadhesive in the rat. *Current Surgery*, Nov. 444, 1990.
20. Flower RJ, Blackweel GJ: Anti inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostoglandin generation. *Nature* 228:456, 1979.
21. Frey C.F., Thorpe C. and Brody C.: Silicone Fluid in the Prevention of Intestinal Adhesions. *Arch.Surg.*, 95:253, 1967.
22. Füzün M., Harmancıoğlu Ö., Tatar F.A., Yürekli S.: Major causes of mechanical intestinal obstruction in Western Turkey. 2nd. Mediterranean Surgical Congress Athens 24th-30th of June 1989.
23. Gazzaniga A.B., James M.J., Shobe J.B., Oppenheim E.B.: Prevention of peritoneal adhesion in the rat. *Arch.Surg.* 110:429, 1975.

24. Gere S. diZerega M.D: Contemporary adhesion prevention. *Fertility and Sterility*, Vol:61, No:2, Feb 1994.
25. Gervin A.S., Puckett C.L., Silver D.: Serosal hypofibrinolysis: A cause of postoperative adhesions. *Am.J.Surg.* 125:80, 1973.
26. Grosfeld J.L., Cooney D.R., and Csicsko J.F.: Gastrointestinal tube stent plication in infants and children. *Arch.Surg.*, 110:594, 1975.
27. Guyton A.C.: *Textbook of Medical physiology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto 1976, pp 165-185.
28. T.Gül, A.C.Erdem, Y.Avşar.: Ratlarda ürokinaz'ın postoperatif pelvik adezyonları önlemedeki etkisi. *SBAD* 4 (10):563-568, 1993.
29. J.Hagege, M.N.Peraldi, E.Rondeau.: Plasminogen Activator Inhibitor-1 Deposition in the Extracellular Matrix of Cultured Human Mesangial Cells. *Am.J.Pathology*, Vol 141, No 1, July 1992.
30. Hirata F., Schiffmann E., Venkotosubramanian K., Solomon D., Axelrod J.: Phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by flucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2533, 1980.
31. Holtz G.: Prevention of postoperative adhesions. *J.Repr. Med.* 24:141, 1980.
32. Holtz G.: Prevention and management of peritoneal adhesions, *Fertility. Sterility.* 41:497, 1984.
33. Holtz G.: Adhesion formation and prevention in infertility Surgery. Ed by Stangel JJ Connecticut. Appleton and Lange, 1990;pp 29.
34. Jagelman D.G., Ellis H.: Starch and intraperitoneal adhesion formation. *Br.J.Surg.* 60:111-114, 1973.
35. Johnson.: Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED (TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective, randomized multicenter clinical study. *Fertility and Sterility*, Vol 51, No 6, June 1989.
36. Jones P.F.: *Intestinal Obstruction-Emergency Abdominal Surgery*. 2nd ed. Blackwell, 125, 1987.



- 37.Kadıoğlu A.T.: Adeziv Barsak Tıkanmaları (Uzmanlık Tezi). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 1989.
- 38.Knightly J.J., Agostino D., Clifton F.F.: The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery*, 52:250, 1962.
- 39.Leonel Villavicencio.: Our fibrinolytic potential. *Surgery*, Vol 85, No 1, 53-58, January 1979.
- 40.Luciano A.A., Hacser K.S., Benda JO.: Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions, *Am. J.Obstet Gynecol* 1983;146:88.
- 41.Menzies D. and Ellis H.: Intraabdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator.*J.R.Soc.Med.*,82:534-553, 1989.
- 42.Menzies D., Ellis H.: The role of plasminogen activator in adhesion prevention *Surg Gynecol Obstet* 175 (5):362-66,1991.
- 43.Milligan D.W. and Raftery A.T.: Observations on the Pathogenesis of Peritoneal Adhesions: A Light and Electron Microscopical Study. *Brit. J.Surg.*, 61:274-280, 1974.
- 44.Nisell H., Larsson B.: Role of blood and fibrinogen in the development of intraperitoneal adhesion in rat. *Fertil Steril.* 30 (4):470, 1978.
- 45.Peacock E.E., Van Winkle W.: *Wound Repair*, Second Ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1976, pp.609-620.
- 46.Peter R. Gibson, Ourania Rosella and Graeme P. Young: Butyrate is a potent inhibitor of urokinase secretion by normal colonic epithelium in vitro *Gastroenterology*, 1994; 107:410-419.
- 47.Pizlman, P.J.Dörr, E.J.P.Brommer, H.M.Vemer.: Prevention of adhesions. *Eur.J.Obstet.Gynecol. Reprod. Biol.* 53:155-163, 1994.
- 48.Raftery A.T.: Regeneration of Parietal and Visceral Peritoneum. A Light Microscopical Study. *Brit. J.Surg.* Vol 60. 4:293-99, 1973.
- 49.Raftery AT.: Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J. Anat* 1973; 115:375-92.

- 50.Raftery A.T.: Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. *Eur.Surg. Res.* 13:397-401, 1981.
- 51.Replogle R.L., Johnson .R. and Gross R.E.: Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethazone therapy: Experimental and Clinical Studies. *Ann.Surg.*, 163:580, 1966.
- 52.Rivkind AI, Lieberman N, Durst AL.: Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. *Eur.Surg.Res.* 1985, 17 (4):254-8.
- 53.Robert Jansen: Prevention and treatment of postsurgical adhesions (conference report) *The Medical J. of Australia.* Vol 152March 19, 1990.
- 54.Ryan G.B., Grobety J., Majno G.: Postoperative peritoneal adhesions *Am.J.Pathol.* 65:117, 1971.
- 55.Taner C.E., Yaşar Y., Ketani M.A: Postoperatif adezyon profilaksisinde intraperitoneal adjuvanlar. *Kadın-Doğum Dergisi.* Cilt 9, Sayı 1, s.51-53, Mayıs 1993.
- 56.Tanphiphat C., Chittimitirapap, S., Parasopsunti, K.: Adhesive small bowel obstruction. *Am.J.Surg.* 154:283-287, 1987.
- 57.Thompson J.H., Peterson Burwm B., Harbune T el al.: Reduced human peritoneal plasminogen activating activity possible mechanism of adhesion formation *Bir J.Sug,* 76, 382-384, 1986.
- 58.Tolhurst Cleaver C.L., Hopkins A.D., Ng.Kee Kwong K.C. and Raftery A.T.: The Effect of Postoperative Peritoneal Lavage on Survival, Peritoneal Wound Healing and Adhesion formation Following Fecal Peritonitis: An Experimental Study in the Rat. *Br.J.Surgery.*, 61:604, 1974.
- 59.C.Ünlü, G.Vardar, F.Söylemez.: Jinekolojik operasyonlarda Kortikosteroid ve Dekstran 70 ile Adezyon Profilaksisi. *MEDİCA,* Ekim 1988.
- 60.M.N.Vipond, S.A. Whawell J.N. Thompson H.A.F. Dudley.: Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet,* Vol 335:1120-22, May 12, 1990.

- 61.M.N.Vipond, S.A.Whawell, J.N.Thopson and H.A.F.Dudley.: Effect of Experimental Peritonitis and Ischaemia on Peritoneal Fibrinolytic Activity. Eur.J.Surg. 1994;160:471,77.
- 62.Weibel M.A., Majno G.: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery-a postmortem study. Am.J.Surg. 126:345-53, 1973.
- 63.S.A.Whawell, M.N.Vipond, D.M.Scott-Coobes and J.N.Thompson.: Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. Br.J.Surg. Vol 80, January, 107-109, 1993.
- 64.Wilkins BM, Spitz L.: Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. Br.J.Surg. 1986, Sep; 73 (9):762-4.
- 65.Yazıcı Y., Devecioğlu S., Aykor E.: İleusların ve barsak tıkanmalarının etyopatogenezi (863 olgunun analizi). GATA Bülteni 20:275-290, 1978.