

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Hasan KAPLAN

**RATLARDA RETROPERİTONEAL ALAN DİSSEKSİYONU
(RENAL TRANSPLANTASYON İÇİN) SONRASINDA UYGULANAN
SEPRAFİLMİN ADHEZYON OLUŞUMUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ÖZSAN

TEZ DANISMANI
Prof. Dr. Hasan KAPLAN

İZMİR 2008

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi Uzmanlığı konusunda deneyimlerini ve bilgilerini paylaşan, bana zaman ayıran başta bölüm başkanımız Sayın hocam Prof. Dr. Hasan KAPLAN olmak üzere tüm öğretim üyelerine;

Genel Cerrahi Uzmanlık tezimin planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Cüneyt HOŞCOŞKUN ve Yrd. Doç Dr. Murat SÖZBİLEN'e;

Patoloji Anabilim dalı laboratuvarında çalışmanın mikroskopik değerlendirmesinde yardımcı olarak bizi deneyimleri ile yönlendiren Doç. Dr. Sait ŞEN'e;

Tezimin yapılmasında yardımcı olan tüm deneysel cerrahi çalışanlarına;

Tezimin istatistiksel değerlendirmeleri konusunda yardımlarını aldığım Uzm. Dr. Timur KÖSE'ye;

Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde asistanlık yaşamını birlikte sürdüğüm başta yardımlarından dolayı Dr. Pınar YAZICI olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma;

Bu tezi nasıl yaparım diye düşündüğüm anda, sağladıkları maddi ve manevi destekle bana cesaret veren, hayatımın her döneminde karşılıksız yanımda olan anneme, babama;

Hayatıma girdiği günden beri benim için vazgeçilemez olan ve bu dönemde verdiği destek ile yanımda olan sevgili eşim Fatma' ya içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. İsmail ÖZSAN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbrek Transplantasyonunda Cerrahi Teknik	2
2.1.1. Transplant Edilecek Böbrek Yatağının Ekspozisyonu	2
2.1.2. Revaskülarizasyon	4
2.1.3. Üreter Anastomozu.....	5
2.2. Böbrek Transplantasyonu Sonrası Gelişen Komplikasyonlar 6	
2.2.1. Vasküler Komplikasyonlar	6
2.2.2. Ürolojik Komplikasyonlar	7
2.3. Yara İyileşmesi	8
2.3.1. Tipleri.....	12
2.3.2. Etkileyen Lokal ve Sistemik Faktörler	13
2.3.3. Adhezyon Oluşum Mekanizması ve Etkileyen Faktörler....	14
2.3.4. Yapışıkları Önlemede Kullanılan Yöntemler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. Patolojik Değerlendirme.....	33
3.2. İstatiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR	35
4.1. Grupların Kendi İçindeki Mikroskopi Sonuçları	35
4.2. Gruplar Arası Mikroskopi Sonuçları	37
5. TARTIŞMA.....	39
6. ÖZET	44
7. KAYNAKLAR	46

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliğin en ideal tedavisidir. Renal transplantasyonda greft batin ön duvarından orta hatta symphysis pubisten başlayan ve krista iliakaya doğru uzanan iç bükey bir kesi sonrasında fasya ve kas tabakaları geçilerek retroperitoneal alanda yapılan disseksiyon sonrasında iliak fossaya yerleştirilir. Vasküler yapılar, arter ve vena iliaca eksternaya; üreter ise üreteroneosistostomi veya üreteroüreterostomi şeklinde anastomoz edilir (1,5).

Retroperitoneal alanda uygulanan cerrahi sonrasında gelişen fibrozis, reoperasyon gerektiren durumlarda organ yaralanması riskini artırmaktadır. Renal transplantasyon sonrası olguların %1–12 oranında reoperasyon gerektirecek cerrahi komplikasyonlar gelişmektedir. Renal transplantasyon sonrasında literatüre göre %3–14 oranında ürolojik komplikasyonlar gelişmekte ve bunlarında %10–15 oranında greft kaybı oluşmaktadır (7).

Böbrek transplantasyonu sonrası cerrahi komplikasyonlar arasında yara yeri enfeksiyonu, lenfösel, kanama, greft trombozu, böbrek arterinde darlık, idrar kaçağı, üreter tıkanıklığı, üreter distal ucu nekrozu sayılabilir. Çoğunlukla komplikasyonların ilk tedavi seçeneği perkutan yolla yapılan girişimler olmaktadır. Ancak bu yollarla başarı sağlanamayan olgulara reoperasyon gerekmektedir. Streeter ve ark. 1535 renal transplantasyon olgusunu değerlendirdikleri çalışmada ürolojik komplikasyonlara sekonder uygulanan reoperasyon oranını % 4.2 olarak bildirmişlerdir (7).

Transplantasyon sonrası immunsupresif tedaviye rağmen retroperitoneal alanda hızlı bir iyileşme süreci ve buna bağlı olarak fibrozis gelişmektedir. Çeşitli nedenlerden dolayı greft reoperasyonunda adhezyon ve fibrozis nedeniyle iatrojenik yaralanma meydana gelebilmektedir. Bu nedenle intraoperatif dönemde postoperatif gelişebilecek adhezyondan ve fibrozisten koruyucu yaklaşımlar gerekmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Böbrek Transplantasyonunda Cerrahi Teknik

Cerrahi işlemler aşağıdaki aşamalara göre yapılır

- 1- Transplante edilecek böbrek yatağının ekspozisyonu ve hazırlanması
- 2- Revaskularizasyon
- 3- Üreter anastomozu

2.1.1.Transplant edilecek böbrek yatağının ekspozisyonu

Transplantasyon Yeri

Küss ve ark. (1951), Michon ve ark. (1953), Merrill ve ark. (1960), Hamburger ve ark. (1959), Hume ve ark. (1963) ve Starzl ve ark. (1964) yayınlarından beri sağ fossa iliaka cerrahların çoğu tarafından tercih edilen yerdir. Basit, kolayca gözlenebilmesi biopsi yapılabilmesi gibi avantajları vardır. Tüm dünyada böbrek transplantasyonu için en sık kullanılan yerdir (55).

İnsizyon

Batın sağ alt kadranda iliak kristadan veya hemen üstünden başlayan inguinal ligamana paralel aşağı doğru ilerleyen simfisis pubis üzerine orta hatta sonlanan oblik veya eğimli (kurvilineer) bir insizyon yapılır. Sırası ile cilt, cilt altı dokusu, camper faciası, scarpa faciası geçilerek eksternal oblik kas ve faciasına ulaşılır. Eksternal oblik kas ve faysası açılır ve laterale doğru ayrılır. Ayırma işlemi medialde rektus kılıfı 1 cm açılarak yapılır ve bu daha sonra mesane ekspozisyonuna yardımcı olur. Medial köşeden başlanılarak internal oblik ve transversus abdominalis kası kesilerek retroperitoneal alana girilir. Spermatik kord ve lig rotundum kesilmeden medially

retraksiyonu kolaylaştırmak için laterale doğru serbestleştirilir. Periton psoas kası ve iliak damarlardan yukarı ve mediale doğru itilerek iliak fossa ortaya konur (55).

Damarların Disseksiyonu

İliak arter ve ven üzerindeki tüm dokuların temizlenmesi ile disseksiyon yapılır. Lenfotel oluşumunun önlenmesi için iliak damarların üzerindeki tüm dokuların ve lenfatik zincirlerin dikkatlice bağlanması önemlidir. Ana ve ekstrenal iliak arter inguinal ligamentten itibaren tüm uzunluğu boyunca longitudinal aksı etrafında rotasyona izin vermesi için serbestçe disseke edilir. Bu hipogastrik arterin renal arter ile anastomozu sonrasındaki açılanmayı önler. Hipogastrik arterin eksternal iliak arter ile oluşturduğu açı mobilitayı arttırmak için temizlenir. Hipogastrik arteri distalde major anterior ve posterior bifurkasyon yerine kadar serbestleştirilerek disseke edilir. Genellikle bifurkasyon öncesi sıklıkla medialde bağlanması gereken bir veya iki küçük dal mevcuttur. Multipl renal arter varlığında kullanılmak üzere hipogastrik arterin distal dalı çıkış yerine kadar serbestleştirilmesi yalnızca aort yaması ile birlikte uç-yan anastomoz yapıldığında gereklidir.

Inguinal ligamanın üzerinde vena cavaya kadar ana ve eksternal iliak ven tüm posterior dalları bağlanıp kesilerek tamamen serbestleştirilir (Hume 1968, Simons 1972). Bu iliak vende tromboz oluşumunu ve embolizasyonunu önler. Daha da önemlisi bu manevra iliak vene maksimum mobilize olanağı verir, böylece transplant böbrek veninde katlanma olmadan yerleştirilir ve renal ven trombozu önlenir(55).

2.1.2.Revaskülarizasyon (55)

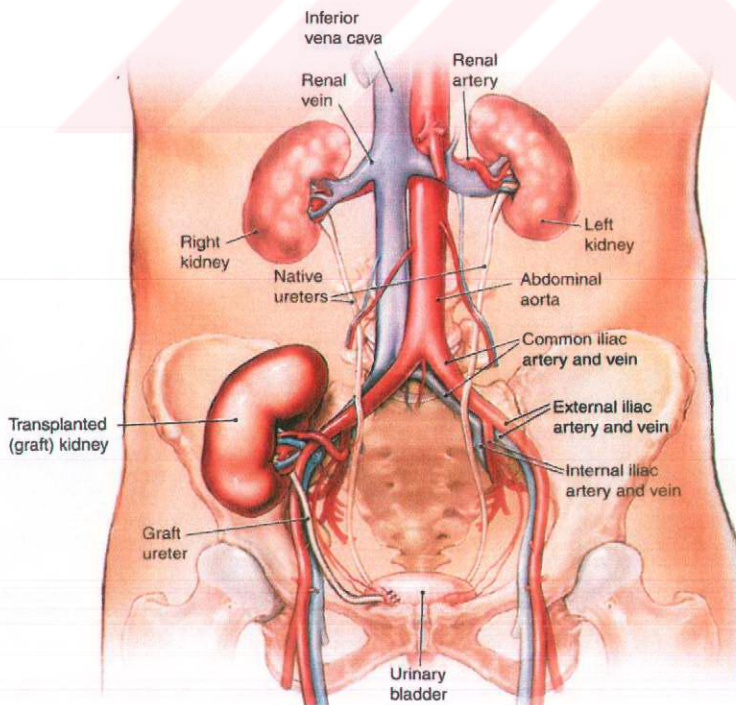
Çoğu cerrah arteriyel anastomozun daha zor ve daha çok dikkat gerektirmesinden dolayı ilk yapmayı tercih eder (Murray ve Harrison 1963, Merrill ve ark 1956, Hume 1968)

Arteriyel anastomoz

En çok kullanılan anastomoz eksternal iliak arterin önünde uc-uca renal arter hipogastrik arter anastomozudur. Bunun dışında eksternal iliak artere uç yan olarak devamlı veya tek tek monofilament suture materyali kullanılarak anastomoz edilir.

Venöz anastomoz

Renal ven eksternal iliak vene uç-yan olarak devamlı monofilaman prolene suture materyali kullanılarak anastomoz edilir.



Figür 1
Renal allograftın vasküler
ve üreter anastomozu
sonrasında iliak fossaysa
yerleştirilmesi ve diğer
yapılarla ilişkisi

2.1.3.Üreter anastomozu (1, 5, 55)

Böreğin revaskülarizasyonu tamamlandıktan sonra, böbrek iliak fossaya yerleştirilir ve üriner traktın yeniden oluşturulmasına başlanır.

En fazla uygulanan iki teknik vardır.

- I. Üreterin mesaneye implantasyonu (Üreteroneosistostomi)
- II. Donör renal pelvisinin alıcının üreteri ile anastomoze edilmesi

Bu son tekniğin varyasyonları olarak üretero-üreteral ve pelvisin pelvise anastomozuda bildirilmiştir.

Üreteroneosistostomi

Avantajları

- 1- Alıcının üreteri reflü, stenoz veya enfeksiyon gibi nedenlerle uygun olmadığı durumlarda rahatlıkla uygulanır
- 2- Nefrektomiye gerek yoktur

Dezavantajları

- 1- Komplike ve zor bir teknik olması
- 2- Enfekte olma olasılığı olan mesaneyi açmanın gerekliliği
- 3- Üreterin alt ucunda veya mesane içindeki üreter parçasında nekroz oluşabilmesi

İşlem mesane üzerinde 2 cm'lik submukozal geniş bir tünel açılması ile başlar.

Ardından tünelin mesane trigonuna uyan bölümünden mukoza açılarak üreter buraya anastomoze edilir. İşlem mesene kas tabakasının kapatılması ile sonlandırılır.

Pyelo-üreteral anastomoz:

Avantajları

- I. Alıcı üreterinin beslenmesinin daha iyi olması

- II. Geç obstruksiyon ve stenozun daha az olması
- III. Mesane açılmasının gerekmemsi ve bundan dolayı kontaminasyonun olmaması
- IV. Retrograd yapılacak işlemlerin daha kolay uygulanabilmesi
- V. Postoperatif hematürinin daha az sürmesi

Dezavantajları

- I. Kaçak oluşması durumunda kaçığın vasküler anastomozlara yakın olması
- II. Kaçak ve komplikasyon ile uğraşmanın daha zor olması
- III. Erken kaçak oranı yüksek olması

Alıcı üreterinin disseksiyon ile serbestleştirilmesinden sonra uç uca, tek tek veya sürekli süturler ile anastomoz yapılır. İşlem için absorbabl sütur materyali kullanılır.

2.2. Böbrek Transplantasyonu Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

- a. Vasküler ve lenfatik komplikasyonlar
- b. Ürolojik komplikasyonlar
- c. Nörolojik komplikasyonlar
- d. Enfeksiyöz komplikasyonlar

2.2.1.Vasküler Komplikasyonlar

Gelişen immunsupressif tedavi sonrasında renal allogreftin kaybının sık nedenidir. Transplante böbrekte rastlanan vasküler problemler aşağıda sıralanmıştır.

- 1. Renal arter trombozu
- 2. Renal ven trombozu
- 3. Renal arter stenozu
- 4. Renal arter anevrizması
- 5. Lenfösel

Renal arter ve ven trombozu greftin erken dönmede kaybına neden olmaktadır (55). Renal arter stenozu transplant edilecek olan böbreğin perfüzyonu sırasında veya ameliyat sırasında intimasında oluşan hasara, cerrahi teknikteki kusurlara bağlanmıştır (56). İnsidansı değişik kaynaklarda farklılık göstermekle beraber güncel yayınlarda % 0,9 olarak bildirilmektedir (62). Renal arter stenozunda hipertansiyon ilk bulgu olabilir. Tanı anjiyografi ve doppler ultrasonografideile konulur. Tedavisinde üç yaklaşım söz konusudur. Stenoz küçük ise medikal tedavi ile hipertansiyon kontrol altına alınır. Hipertansiyon medikal olarak tedavi altına alınamıyorsa bu durumda transmural anjioplasti ve cerrahi planlanır (55).

Renal arter anevrizması çoğunlukla transplantasyon sonrası anastomoz kaçaklarına bağlı olarak ortaya çıkan psödoanevrizmalardır. Bazı olgularda mikotik kontaminasyon sorumlu tutulmuştur. Gebelerde bu anevrizmaların spontan rüptüre olma olasılığı artar. Çoğunlukla konservatif olarak tedavi edilir. Ancak bazı durumlarda cerrahi veya anjiyografi eşliğinde embolizasyon planlanır (55).

Lenfösel iliak lenfatik kanallardan kaynaklanan lenfatik sızıntısının oluşturduğu seromadır. Korunmada önerilen lenfatik kanalların bağlanmasıdır. Tedavide ultrasonografi eşliğinde drenaj ve fenestrasyon önerilmektedir. Tedavi edilmezse iliak damarlara bası yaparak greft fonksiyonunu bozulmasına sebep olur. Ultrason eşliğinde drenaja ve fenestrasyona uygun olmayan lokalizasyondaki lenföseller cerrahi yöntem ile drene edilmesi gerekebilir(55,68).

2.2.2.Ürolojik komplikasyonlar:

Renal transplantasyon sonrası ürolojik komplikasyonlar sık olarak morbidite bazende mortalite sebebi olmaktadır. Renal transplantasyon ilk başladığında ürolojik komplikasyon oranı % 10 ile % 20 arasında iken (86), son yirmi yıl içinde

komplikasyon oranları dramatik olarak düşmektedir. Günümüzde %2- 9 arasında olduğunu bilirden çalışmalar mevcuttur (7,87).

İdrar kaçakları genelde erken dönemde oluşur. En sık oluşum yeri üreteroneosistostomi veya mesanenin kapatıldığı bölümdür (7). Diğer nedenler iskemik üreter alt ucunun nekroze olması sayılabilir. Tedavisinde endoskopik double-J kateri ve cerrahi yöntemler uygulanır.

Obsturksiyon erken ve geç dönemde oluşabilir. Nedenleri arasında; hatalı sütür, üreterin kıvrımlı olması, vezikoüreteral bileşkede ödem oluşması, üreterde hematoma oluşması, iskemik üreterde striktür gelişmesi, periüreteral fibrozis, mantar topu, lenfosit ve biopsi sonrası üreterde pıhtı oluşması sayılır. Tedavide endoskopik olarak double-J kateteri yerleştirilmesi ve buna uygun olmaayan durumlarda uygulanan açık cerrahi uygulanır (7, 55).

Vezikoüreteral reflü, antireflü cerrahisi uygulanma sonrası oranları azalsada tekrarlayan greft böbrek enfeksiyonlarında akılda tutulmalıdır. Tanı sistogramla konur tedavisi cerrahidir(55,86)

2.3.Yara İyileşmesi

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan düzenli, sıralı hücresel ve biyokimyasal olayların dokunun yenilenmesi ile sonuçlanmasıdır (1,2,10). Normal sağlıklı kişide bir cerrahi yaranın tamamen iyileşmesi için yani skar dokusunun maksimum kuvvetini kazanması için en az 2 yıl gerekmektedir. O zaman da bile maksimum gerilim kuvveti normal dokunun %80'idir. 1929 yılında Edward Howes normal yara iyileşmesini tanımlamıştır (11).

Yara iyileşmesi birbirini takip eden üç dönemde incelenir.

1. Hemostaz ve İnflamasyon

2. Proliferasyon

3. Maturasyon

Bu dönemlerin birindeki uzama veya bozukluk iyileşmeyi geciktirir ve kronik yaraların oluşmasına neden olur (2, 10).

1. İnflamatuvar Dönem:

Yaralanmadan sonraki ilk 3 günde görülür. Organizmanın travmaya ilk cevabı inflamasyondur. Önce yaralanan damardan olan kanama ile hemostatik süreç başlar. Trombositlerin endotel altı kollajene teması ile pıhtılaşma mekanizması harekete geçer. Trombositlerin kollajen ile teması, trombin ve fibronektin etkisi ile trombositlerden PDGF (Trombositlerden kaynaklı büyüme faktörü), TGF- β (Transforming growth factor), PAF (Platelet activating factor), fibronektin, serotonin, IL-1 (İnterlökin 1), TNF α (Tümör nekroz faktör) gibi büyüme faktörleri ve sitokinler salınır (1-5,10-12).

Yaralanmadan sonra oluşan geçici vazokonstriksiyon pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Kanama durduktan sonra endotel hücrelerinden ve mast hücrelerinden salınan histamin, PGE₂(Prostolandin E₂), PGI₂ (Prostosiklin), endotelyal büyüme faktörü ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir (5, 6, 8, 12).

Nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler inflamasyon dönemindeki baskın hücrelerdir. Makrofajlar ve lenfositlerin inflamasyonda kritik rolleri vardır. Fakat nötrofiller eğer bakteri kontaminasyonu yoksa gerekli değildir çünkü fagositoz ve savunma mekanizması ile ilgili görevleri makrofajlar tarafından yerine getirilebilir (10).

Yara alanına kemotaktik mediatörlerin etkisi ile ilk olarak nötrofiller gelir. Endotel hücreleri üzerindeki selektin reseptörleri nötrofillerin endotele yapışmasına yardımcı olur. Nötrofiller üzerindeki integrin reseptörleri de ekstrasellüler matrikse bağlanmayı kolaylaştırır. Enfeksiyona karşı korur, mikroorganizmaları fagosit eder ve

ölü dokuları lizise uğratır. Bu fonksiyonları için oksijen radikalleri oluşturacaklarından ortamda yeterli oksijen bulunmalıdır. Daha sonra lenfositler gelir, fibroplazi üzerine değişik etkileri (inhibisyon veya indüksiyon) olan lenfokinleri üretirler. Lenfokinlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri olsa da bu etki daha sonra gelen hücrelerin gölgesinde kalır. Nötrofiller ortamdan çekilirken makrofajlar gelir. Makrofaj aktivasyonunun yara iyileşmesine debridman, matriks sentezi ve anjiogenez gibi çeşitli yönlerden etkileri vardır. Makrofajlar yaralanmanın erken döneminde nitrik oksit sentezlerler.

Nitrik oksit kısa ömürlü bir radikal ve biyolojik mediatördür. Nitrik oksid mekanik kuvveti ve kollajen oluşumunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırır. Bu sentez hipoksik koşullarda artar. Nitrik oksidin sentezinin engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. Makrofajlar lenfositleri aktive eder. Lenfositlerde lenfokinleri salgılar. Erken inflamasyon döneminde glukon gibi makofaj sayısını artıran bir madde kullanılması yara iyileşmesini hızlandırır (1–3, 5, 10–13).

2.Proliferasyon Fazı:

Üçüncü günle birlikte inflamatuvar fazdan proliferatif faza geçiş olur. Dördüncü haftaya kadar sürer. Bu dönemde etkili hücreler fibroblast ve endotel hücreleridir. Fibroblastlar çevre dokudan yara yerine gelirler. Endotel hücreleri yara yerine komşu intakt venüllerden proliferasyon olurlar ve yeni kapillerlerin oluşmasını sağlarlar. TGF-b, bFGF (basic fibroblast growth factor) ve PDGF fibroblastlar için kemotaktiktir. PDGF ve TGF-b fibroblast proliferasyonunu sağlar ve TGF-b fibroblast differansiasyonunu sağlar.

Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki epitel proliferasyon olur. Oluşan vaskularizasyon fibroblastların kalıcı matriks oluşturmaya yardımcı olur. Vaskülarizasyon ekstrasellüler matriks birikimi ve modülasyonu ile kontrol edilir.

Hipoksik olan yara bölgesinde doku oksijen parsiyel basıncı düşük olması vaskülarizasyon için önemli bir uyarıdır, neovaskülarizasyon ilerledikçe hipoksi azalır ve anjiogenik uyarı giderek ortadan kalkar. Travmadan sonraki ilk 36–72 saat içinde kan damarlarının adventisyasına yakın mezenkimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur.

Fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonundan trombosit ve makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur. Fibroblastlar erken dönemde nonkollajenöz yapısal bir glikoprotein olan fibronektin salgılar. Fibronektin hem hücreler arasında hem de hücre ile matriks arasında çözünür olmayan fibronektin-fibrin kompleksi oluşturur. Kalıcı yara matriksindeki temel yapı molekülleri kollajendir.

Kollajen hidroksiprolin ile hidroksilizin amino asitlerinin hidroksilasyonu ile meydana gelir. Yapımı TGF-b ve PDGF varlığında artar. Hidroksilasyon için gerekli olan C vitamini ayrıca kollajen arasındaki bağların sağlamlaştırılmasını sağlar. Kollajen üretim oranı çeşitli faktörlere bağlıdır, bunlardan en önemlisi perfüzyonun ve dokudaki oksijen düzeyinin yeterli olmasıdır. Yarada en yüksek oranda Tip I kollajen bulunur. Skar dokusunda da en çok Tip I daha az oranda da Tip IV kollajen bulunur (1–5,10–12).

3.Maturasyon Fazı:

Yaralanmadan 4 hafta sonra başlar ve aylar veya yıllarca sürebilir. Bu dönemin özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Kollajen yapım ve yıkımının dengeye ulaşmıştır. Yaralanmadan 2–3 hafta sonra kollajen en yüksek miktara ulaşır.

Bu fazda vaskularizasyon ve fibroblastların sayısı azalır. Ekstrasellüler komponentlerin yıkımı inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından

sentezlenen matriks metalloproteinazları ile başlatılır. Kollajen matriks metalloproteaz 1, 8 ve 13 ile spesifik parçalara ayrılır.

Gerilme kuvveti moleküller arasındaki bağların artmasıyla giderek artar. Skar dokusundaki gerilme kuvveti 3 ay sonra normal cildin %80'ine ulaşır ve daha fazla artmaz. İyileşmenin en önemli fazıdır çünkü matriks depolanmasının hızı, kalitesi ve miktarı skarın gücünü belirler (1–4, 10, 11).

2.3.1.Yara İyileşmesi Tipleri: (2, 5)

1. Primer iyileşme: Yaralanan dokunun dikiş, stapler veya yapışan bandlarla kapatılır.

2. Gecikmiş primer iyileşme: Geniş doku yaralanmalarında, yabancı cisim ve ciddi bakteri kontaminasyonu olan yaralarda yara enfeksiyonunu engellemek için yara birkaç gün açık bırakıldıktan sonra kapatılır. İyileşme sonunda elde edile sonuç primer yara iyileşmesindeki gibidir.

3. Sekonder yara iyileşmesi: Yara açık bırakılır, iyileşme kontraksiyon ve granülasyon dokusu ile olur.

Epitelizasyon; Yaralanmadan birkaç saat sonra başlar ve yara yüzeyi 18–24 saat içinde epitel ile kaplanır. Mikroorganizmalar, eksuda ve nekrotik doku varlığında epitelizasyon gecikir. Epitelizasyonun gecikmesi inflamatuvar sürecin uzamasına neden olur ve hipertrofik skar meydana gelir. Yara sekonder iyileşmeye bırakıldığında epitelizasyon kıl folikülleri ve ter bezlerindeki epitelden gelişir ve 7–10 günde tamamlanır. Derin veya geniş yaralanmalarda epitelizasyon gecikebilir ve hipertrofik skar gelişimi olur, bu gibi durumlarda deri greftleri ile yara kapatılmalıdır (1, 2, 4, 5).

Yara kontraksiyonu; doku kaybı olan yaralarda yara bölgesinin büyüklüğü çevre dokunun bütün kalınlığında sentripedal doğrultuda hareket etmesi ile küçültülmeye çalışılır. Yaranın meydana gelmesinden 5–7. günde başlayan kontraksiyon sabit bir hızla 39. Güne kadar devam eder. Kontraksiyon açık yaraların kapatılmasında yaklaşık %80 oranında etkilidir. Nadiren yaranın spontan kapatılmasını sağlar. Daha çok deformite ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Yara kontraksiyonunu aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlar sağlar. Kontraksiyon oranı miyofibroblast oranı ile ilişkili değildir (1, 2, 5, 14). Normal yara iyileşmesinde fizyolojik skar oluşumu için; cildin doğal çizgilerine paralel insizyon, yaranın ölü boşluk bırakmadan ve gerginlik oluşturmada kapatılması, yara ayrışması ve enfeksiyon gibi komplikasyonların önlenmesi gerekir (6).

2.3.2. Yara iyileşmesinde etkili sistemik ve lokal faktörler

1. İyileşme Dokusunda Nitrik Oksit Ekspresyonu: Nitrik oksit eksikliğinde yara iyileşmesi geçikir (1).
2. Histamin: İnflamasyon döneminde histamin düzeyinin normalin üzerine çıkarılması doku kan akımı, angiogenezis ve fibroplaziyi artırarak iyileşme olayını hızlandırır (1).
3. Polipeptid Büyüme Faktörleri: Polipeptid yapısında hedef hücredeki reseptörler etkileyerek mitojen, kemotaktik ve hücre hareketini uyarıcı fonksiyon gösteren büyüme faktörleri tespit edilmiştir. En önemlileri büyüme hormonu, insülin, epidermal büyüme faktörü, insülinle benzer büyüme faktörü 1 ve 2, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGF- β dır (1).
4. Beslenme: Pozitif nitrojen dengesi sağlanmalıdır. Protein kalori malnütrisiyonu inflamasyon aşamasını uzatır ayrıca fibroplaziyi, proteoglikan ve kollajen sentezini olumsuz yönde etkiler. Yara iyileşmesi sürecinde esansiyel aminosidlere ihtiyaç olmakla birlikte özellikle metionin önemlidir. A, C, E vitaminleri ve esansiyel yağ

asitleri yara iyileşmesinde önemli role sahiptir. Bakır ve çinko yara iyileşmesindeki pek çok enzimin önemli kofaktörleridir (1,2).

5. Yaş: İleri yaşlarda yara iyileşmesi yavaş olup daha az skar dokusu gelişir (6).

6. İlaçlar: Kemoterapötikler, glikokortikoidler ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar yara iyileşmesini bozarlar (1, 2).

7. İskemi: İskemi varlığında yara iyileşmesi bozulur. Yara iyileşmesi için lokal mikrosirkülasyon önemlidir (1, 2).

8. Sigara: Vazokonstrüksiyon etkisi ile yarada iskemiye neden olur (2).

9. Radyasyon: Yara iyileşmesinin prensipleri ve eksternal radyoterapinin bu süreç üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Yara iyileşmesi kompleks bir olaydır ve radyoterapi tarafından bozulması multifaktöriyeldir (14,15).

10. Enfeksiyon: Yara yerinde gelişen enfeksiyon iyileşmeyi bozar. Yara parsiyel oksijen konsantrasyonunun azalması enfeksiyon meydana gelmesinde etkilidir (5).

11. Ödem: İskemiye neden olur (2).

12. Diyabet: Yara iyileşmesinin bozulması ve gecikmesine neden olarak yara enfeksiyonu riskini artırır. Diabette görülen iyileşme sorunları insülin tedavisi ile tamamen düzelir (1,2).

13. Lokal faktörler: Ateroskleroza bağlı periferik arterlerde tıkalıcı hastalık, vaskülit, uzun süren basınç, venöz yetmezlik, doku fibrozisidir.

2.3.3. Adhezyon Oluşum Mekanizması ve Etkileyen Faktörler

A-Patofizyolojisi:

Adhezyon oluşumunun patofizyolojisi geniş olarak araştırılmış ve bu sürecin kanama olgusundan bağımsız olarak doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak "fibrin gel matriks"

ile başlatıldığı anlaşılmıştır (35). Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa Faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek insolubl hale geçerek fibrin-jel matriksi oluşturur (21).

Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise intraabdominal bölgedeki fibrinojeni fibrine dönüştürerek bakteriyemiye engeller ya da geciktirir. Fibrin ayrıca peritoneal hasarlı alanları ve gastrointestinal yırtıkları omentum ve çevre organların yardımı ile bir şekilde kapatabilir. Fibrin sağlıklı intraabdominal ortamda plazmin gibi fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için birikintileri ve fibroblastlar bölgesel olarak çoğalır ve kalıcı adhezyonlar meydana gelir (20,22).

Fibrinolitik aktivitenin azalması ile yapışıklığın artması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (23,24).

Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, endotel epitel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler.

Milligan ve Raftery (30), ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile başlamıştır (31). Yapışıklıklar 1–3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde,

yapışıklıkların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü gün civarında fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast ve bununla birlikte kollajen mevcuttur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağıdaki lökositler içinde predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu 5–10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar yapışıklıklar içinde sıraya dizilmişlerdir ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır.

Yaralanmadan 1–2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında iç şekilli halinde organize olmuştur. Sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısına olgunlaşmıştır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür.

Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), kollajenaz, elastaz, interlökin–1 (IL–1), interlökin–6 (IL–6), tümör nekrozis faktör (TNF), lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-E2 (PgE2) gibi çeşitli mediatörleri salar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler, sitokinler ve diğer makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal remezotelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (15,22)

Fibrin matriksin organizasyonu adhezyon oluşumunda büyük önem taşır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine

dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir.

Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Biraraya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matriksi ile kaplanırken adhezyon oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3–5 gün içinde de oluşabilir (23).

Travma ve inflamasyon alanlarında plazminojen aktivatör inhibitörün (PAI) yükselmiş seviyeleri, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engeller. Sonuçta doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matriksini ortadan kaldırma özelliği engellenmiş olacaktır (16,17).

Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır (14,17).

B- Adhezyonda Rol Oynayan Faktörler:

a-İskemi

İskemik dokuların adhezyon formasyonuna yol açtığı, ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir (19). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Myllarniemi de başta omentum olmak üzere çevre organların, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşık fibrinöz yapışıklıklar geliştirdiğini ve birer vasküler greft gibi davranarak, yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölgeyi

beslediğini mikroanjiyografik çalışmasında göstermiştir. İskemi oluştuktan sonra gelişen yapışıklıklar içinde, altıncı saatte yeni damarlanmalar belirlemekte, iskemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır (18).

b. Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde adhezyon formasyonu olur. Nitekim inflame peritonun plazminojen aktivatör inhibitörü içerdiği ve normal peritona göre önemli ölçüde daha az plazminojen aktivatörüne sahip olduğu gösterilmiştir (24,25).

c. Büyüme faktörleri

İyileşme sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; "Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)", "Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)", "Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)", IL-1ve TNF vardır. (26,28). IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir (27). TGF- β , en yoğun olarak trombositlerde bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (32). Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince yapışıklıkları kalın yapışıklıklara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (32)

d. Doku Hasarı

Cerrahi uygulama esnasında dokular; termal, elektriksel, laser mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Dokular arasındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adhezyon oluşumunu hızlandırır (16,17).

e. Peritoneal sütür

Kanıt değeri yüksek deneysel veriler peritoneal sütürlerin adhezyon oluşumunu arttırdığını göstermiştir. Peritoneal defektlerin greftlenmesi ya da sütüre edilmesi, iskemi, devaskülarizasyon ve nekrozu artırmakta, bunun sonucu olarak azalmış fibrinolitik aktivite ile adhezyonlar meydana gelmektedir. Sütür materyalleri çeşitli derecelerde yabancı cisim tipi inflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar. Poliflaman sütürler bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskopik porlar içerir ve infeksiyonlara neden olabilir (33). Güncel veriler peritonun uç-uca getirilmemesi yönündedir, çünkü peritoneal yaklaştırma, iskemiye ve buna bağlı adhezyon oluşumunu indükler. Mezotelyal hücrelerden tekrar periton gelişimi 48–72 saat içinde olur. İnsizyon kapatılmadan önce adhezyon gelişme riskinin yüksek olduğu bölgeler, omentum ve peritoneal flepler ile örtülmelidir.

f. Yabancı Materyaller

Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal inflamasyona neden olurlar. Bilinenin aksine, pudralı eldivenler operasyon öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerinin kümeleşmesine neden olarak daha yoğun doku reaksiyonuna neden olarak adhezyon gelişimini kolaylaştırır. Adhezyon  nlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumanın önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması gibi uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktaları teşkil eder (30). Ancak yapılan çalışmalar peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik adhezyon oluşturucu

doğası gözönüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adhezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği ileri sürülmektedir (31).

2.3.4.Yapışıklıkları Önlemede Kullanılan Yöntemler

Üç başlık altında incelenebilir:

A. Cerrahi teknik, cerrahi travmanın azaltılması

B. Farmakolojik engelleme; inflamatuvar cevabın azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu veya fibrinolizisin teşviki

C. Doku ayrılması ve korunması; normal iyileşme oluşuyorken, adezyojenik yüzeylerin ayrılması

A. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve yabancı madde bırakılmasından kaçınılmasıdır (31). Bu amaçla dokuları çok dikkatli tutmak, yüzeylerin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör ve koteri uygun olarak kullanmak gerekir. Gazlı bez, talk veya nişasta eldiven pudrası, emilmeyen dikişlerin yapışıklığı arttırdığı eskiden beri bilinmektedir. Yapılan bir çalışma nişasta granülomasının, bu pudranın giyildiği eldiven kullanıldığı zaman % 5 oranında görüldüğünü göstermiştir. Eldivenlerin yıkanması, pudranın kontaminasyonunu önlememektedir. Ellis (30), iki kez yıkanan eldivenlerdeki nişasta pudranın tamamen yok olmadığını göstermiştir.

B. Farmakolojik ajanlar

Farmakolojik ajanlar adhezyon oluşumunda ve inflamatuvar sürecin çeşitli dönemlerinde kullanabilir. Bu ajanların kullanımında önce göz önüne alınması gereken bazı engeller ve zorluklar vardır. Öncelikle farmakolojik olarak adhezyon

alanına ulaşmak kolay ve başarılı olmayabilir, ilaçların sistemik dağılımından fayda görmeyebilirler.

a-Kortikosterid ve Antihistaminikler

Teorik olarak travma geçirmiş bölge de vasküler geçirgenlik, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engeller ve inflamatuvar cevabı düşürür. Ayrıca fibrin ve kollajen birikimini engelleyerek adhezyon oluşumunu azaltırlar. İntraperitoneal cerrahide glikokortikoidlerin klinik kullanımı farklı sonuçlar vermiştir (40,45). Kortikosteroidlerle istenilen oranda yapışıklık önlemede başarılı olunamamıştır. Peritoneal cerrahinin sürekli kullanılan dozlardaki kortikosteroide verilen töröpatik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun sebebi olarak gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda kullanımı ise, diğer organ sistemlerindeki etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Ancak, klinik çalışmalar özel bir yararı olmadığını göstermiştir. Üstelik immunsupresif ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri vardır (47).

b-Disodyum Kromoglikat

Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuvar cevap, stromal mast hücrelerinden salınan histamin ve vazöaktif kininlerin etkisi ile peritoneal onarım gerçekleşmektedir (31). Bir mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat, mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler (38). Disodyum kromoglikatın kullanımı, intestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonu önleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

c-Non-Steroid Antiinflatuarlar

Siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek arasıdonik asit metabolizmasını değıştirirler. Bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandinler gibi son ürünlerin oluşumuna engel olurlar. Oxyphenbutazon'un perioperatif olarak hayvanlar üzerinde uygulandığında post-operatif yapışıklığı azalttığı görülmüştür (41). Ibuprofenin, perioperatif dönemde sistemik uygulanması sonucu yapışıklıkta azalma olduğu saptanmıştır (42).

d-Fibrinolitik Ajanlar

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açabilirler. Bununla birlikte deneysel hayvan modellerinde rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rtPA) lokal olarak kullanıldığında hemorajik komplikasyonlara yol açmadan adezyonları engellediğı gösterilmiştir (43). Azalmış doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesi, adhezyon oluşumunda olası patolojik bir faktördür. Deneysel modellerde bu aktivitenin termal hasar, mekanik travma, iskemi ve inflamatuvar faktörlerin varlığında azaldığı gösterilmiştir. Klinik ve hayvan deneylerindeki kanıtlar, bütün bu yaklaşımların başarısının sınırlı olduğunu, yüksek oranda komplikasyon gelişme riskinin bulunduğunu ve tam olarak yararlı olmadığını göstermiştir (39).

e-E vitamini

Antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarına engel olabilmektedir (31,50). Yüksek doz E vitamini uygulanan sıçanlarda daha az intraperitoneal yapışıklık geliştiğı, postoperatif peritoneal yapışıklık sıklık ve şiddetinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (49,50). Moleküler düzeyde incelendiğinde, E vitamininin hücre membranlarında yoğunlaştığı ve serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koyduğu, postoperatif peritoneal yapışıklık profilaksisinde

bu özelliğinin rol oynadığı öne sürülmektedir (31, 49, 50, 52). E vitamini serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı araşidonik asit metabolizmasında inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir (51). En potent trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu trombüs oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (53).

f-Kalsiyum Antagonistleri

Yapışıklık önleyici etkisine ilişkin klinik ve deneysel çalışmalar, fazla olmamakla beraber bu yönde oldukça etkili olduğu vurgulanmaktadır (44,46). Holtz (48), kalsiyum antagonistleri ile kalsiyum bloke edildiğinden, peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienin sekresyonunu inhibe ederek, peritoneal yapışıklığın engellendiği belirtmektedir.

g-Interferon

Antiviral, antitümoral, antiprotozoal ve antibakteriyel etkileri olan, sitokinlerin etki mekanizmasında rol oynayan, üç ayrı tip (α , β , γ) içeren multigen proteindir. Interferon fibroblast ve kollajen sentezini inhibe ettiği, keloid ve hipertrofik skarlarda lezyonu küçülttüğüne dair çalışmalar mevcuttur (54,60). Yapışıklıkta kollajen yapımıyla birlikte olan inflamatuvar bir olgu olduğundan, kollajen yapımının engellenmesi ile yapışıklık gelişiminin önlenmesi arasında ilişki vardır. Nitekim interferon postoperatif yapışıklık profilaksisinde denenmiş ve yapışıklıkları azalttığı görülmüştür (57).

h-Progesteron - Östrojen

Yapışıklık formasyonu üzerine etkisi, deneysel hayvan modellerinde progesteronun adhezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (65,70). Ancak insan çalışmalarında medroksiprogesteronasetatın intramuskuler ya da intraperitoneal uygulamanın bu bulguları desteklemediği, aksine adhezyon oluşumunu artırdığı

izlenmiştir (22). Deneysel hayvan çalışmalarında östrojenik ajanlar kullanıldığında yağ nekrozu ve fibrotik değişiklikler daha sıklıkla izlenmiştir. Maymunlarda GnRH agonistleri kullanıldığında, kontrol grubuna göre daha az adhezyon oluşumu saptanmıştır. Bu da östrojenin adhezyon oluşumunu artırdığını göstermektedir(46). İnsanlarda hipoöstrojenik durumun adhezyon oluşumunu azaltmadaki rolü halen belirsizliğini korumaktadır.

i-Taurolin

Serum fizyolojik içine %1 veya %2'lik Taurolin' in intraperitoneal uygulanması hayvan deneylerinde peritoneal yapışıklıkları büyük oranda azalttığı gösterilmiştir (63). Taurolin bakteri hücre duvarı ile kimyasal bir etkileşime girerek etkili olur. Küçük bir molekül olan taurolidin aktif bileşikleri insan hücre membranı ve peritondan geçer. Etkinliği taurultam ve taurinamidin N- metilol gruplarına dayanır. Endotoksin lipopolisakkaritler ve eksotoksinlerin (polipeptid yapılı) Taurolinin primer amino grupları ile özgün ve geri dönüşsüz şekilde yok edildiği C işaretli taurolidin ile gösterilmiştir (61).

i-Doku Plazminojen Aktivatörü

Yapışıklık oluşumunun ilk basamağı fibrin birikimidir (64,71). Fibrin oluşuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) lokal intraperitoneal uygulanmasıyla batin içi yapışıklık profilaksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı bildirilmektedir (67,69,75). Fibrinolitik maddelerin ve tPA'nın sistemik kullanımında kanama gibi olumsuz etkiler bildirilmiştir (68).

k-Diğer İlaçlar

Fosfotidilkolin; yapışıklık oluşumunda peritoneal yüzey fosfolipid tabaka kaybında görev alabilir. Bu tabaka, tabakalar arasında lübriköz olarak görev yapar ve deneysel olarak eriyebilen fosfotidilkolin kullanımının, postoperatif yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Sfingolipid ve galaktolipid kullanımının da cerrahi sonrası yapışıklığı önlediği gösterilmiştir. Postoperatif barsak motilitesini arttıran ilaçların, hayvanlarda yapışıklık oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi; batin içi erken peristaltizm ile erken oluşacak fibröz yapışıklıkların engellenmesi ile göstermiştir (66). Halofujinon; Kollajen tip 1 sentez inhibitörü olan halofujinon hayvan modeli üzerinde kullanılmış ve yapışıklıkları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (76,80). L-arjinin ve pentoksofilin, peritoneal defekt oluşturan hayvan modelinde, postoperatif yapışıklıkları önlemede, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (76). İnterlökin-10 kullanımının, postoperatif yapışıklığı efektif olarak azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (72). Aprotinin'in, intraabdominal yapışıklık şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi lokal fibrinolitik aktivitenin erken depresyonun önleyerek yaptığı düşünülmektedir (73).

C. Fizik Bariyerler

İdeal bariyerler aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- Kullanımı kolay olmalı
- Bakteriyel üremeyi artırmamalı
- Yara iyileşmesine olumsuz etki yapmamalı
- İyileşmenin klinik aşamalarında etkisi devam etmeli
- Nonreaktif olmalı
- Kolay emilebilir olmalı

i-Bariyer Solüsyonlar:

1. Kristaloitler
2. %32 Dextran 70
3. Hyalüronik asit
4. Hyalüronik asit-Fosfat tamponlu salin
5. Karboksimetilselüloz

ii-Sentetik Solid Bariyerler:

1. Otolog Peritoneal Transplantlar
2. Politetrafluoroetilen
3. Oksidize-rejenere Sellülz
4. Seprafilm

i-Bariyer solüsyonlar;

Dekstran çok çalışılan bir solüsyon olmasına rağmen kalıcı klinik yararı gösterilememiştir (33).Yeni geliştirilen hyalüronik asit-fosfat tamponlu serum fizyolojik solüsyonu özellikle jinekolojik girişimlerde intraoperatif olarak kullanılmış, çok merkezli çalışmalarda araştırılmış ve ilk sonuçlar adhezyon önlemede etkili olabildiği bildirilmiştir (47). Diğer üç farklı mekanik bariyer adezyonları önlemede klinik ilerleme sağlamıştır ve politetrafluoroetilen ve Oksidize-Rejenere Sellüloz pelvik ve jinekolojik cerrahide kullanıma girmiştir (33). Diğer taraftan mekanik bir bariyer olan ve hyalüronik asit ve karboksi metilsellülozdan oluşan Seprafilm son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuş ve değişik cerrahi girişimleri takiben adhezyon gelişimini güvenle ve etkili bir biçimde önlediği ileri sürülmüştür (74,77).

Anti-adeziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar. Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler. İdeal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanısıra inflamasyona neden olmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik

remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, adhezyon ve enfeksiyona neden olmamalıdır (22,33).

1- Kristaloidler:

NaCl'ün 500 ml izoozmolar miktarı 24 saatten daha az sürede emilir. Peritondan su ve elektrolit emilimi ise daha hızlıdır. Intraperitoneal kristaloid uygulamanın adhezyon oluşumunu engelleyeceği umulmamalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık % 80'inde, kristaloid uygulaması sonrasında yapışıklık geliştiği gözlenmiştir (78,79). Ringer Laktat solüsyonunun ise deneysel hayvan modellerinde intraperitoneal uygulanmasının yapışıklığı önlediği gözlenmiştir (90).

2- %32 Dextran 70:

Uygulama sırasında lokal fibrin konsantrasyonunu azaltan %32 Dextran 70' in (Hysko®, Pharmacia, Uppsala, İsveç) izlem çalışmalarında adezyonları önlediği kanıtlanamamıştır (81).

3- Hyalüronik Asit:

Hyalüronik asit serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde olabilen serozal sıyrılma ve benzeri hasarlardan korur. Bununla birlikte hasarlanmadan sonra kullanıldığı durumlarda etkili değildir (78).

4- Hyalüronik Asit - Fosfat Tamponlu Salin:

Hyalüronik Asit, Fosfat Tamponlu Salin ile kombine edildiğinde makromoleküler bir solüsyon (Sepracoat®, Genzym, Cambridge, Massachusetts, ABD) peritoneal yüzeylere intraoperatif uygulanır, peritoneal yüzeyleri direkt travmalardan korur. Deneysel hayvan modellerinde, bu solüsyonun etkin olarak serozal hasarı, inflamasyonu ve postoperatif adezyonları azalttığı gösterilmiştir (58).

5- Karboksimetilsellüloz:

Hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırır, aynı zamanda travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adhezyon oluşumuna engel olur (78).

6- Otolog peritoneal transplantlar:

Visseral periton cerrahi sonrasında otolog peritoneal greft ya da sentetik bir fizik bariyer ile tamamen kaplanmalıdır. Sentetik bariyerin avantajı ise, istenilen boyutta kesilebilmesi ve sütür konulmadan uygulanabilir olmasıdır (59).

7- Politetrafluoroetilen:

Küçük porlar ile hücrel transmigrasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir. Travmatize dokuların üzerine yerleştirildiğinde adhezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (82).

8- Oksidize-Rejenere Sellüloz:

Hem hayvan hem de klinik çalışmalarında bir bariyer meydana getirerek ve komşu travmatize peritoneal yüzeyleri fiziksel olarak ayırarak ve bu yüzeyler arasında adhezyon gelişimini önleyerek adhezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (22). Yeni travmatize olmuş bir peritoneal yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir (23). Okside-rejenere sellüloz postoperatif yapışıklıkların insidansını, yaygınlığını ve şiddetini azaltır, fakat adezyonların oluşumunu tam olarak önlemez (72).

9- Anti-kuagulan maddeler (Heparin):

Heparin bir plazmin inhibitörü olan antitrombin 3'ebağlanarak onu katalize eden etkili bir ajandır. Böylece antitrombin III-Heparin kompleksi, trombin, Faktör IX a ve Faktör Xa'ya bağlanarak onları daha etkili olarak inaktive eder. Heparin trombini Faktör V ve

Faktör VIII'i aktive etmesine de engel olur. Heparin fibrinoliz etkisi nedeni ile batin içindeki fibrin oluşumu sonucu oluşan yapışıklıkları teorik olarak önleyebilir

10- Seprafilm:

Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbabl bir materyaldir. Seprafilm (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD) ABD'de Food Drug Administration (FDA) onayı almıştır ve 1990' ların başından bu yana postoperatif adezyonları azaltmak amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır. Hyalüronik asit, doğal olarak oluşan anyonik bir polisakkarittir (22). Konnektif doku, deri, kıkırdak ve sinovyal sıvıda bulunur. Hücre dışı matriksin ana bileşenidir. Oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahip, hidrofilik yapıdadır. Serozal yüzeyleri kaplama ve yağlama özelliğine sahip viskoelastik bir yapıya sahiptir (22). Karboksimetilsellüloz anyonik bir polisakkarittir. Polimeri daha hidrofilik yapan grupları içeren bir sellüloz türevidir. Hyalüronik asit-karboksimetilsellüloz, şiddetli postoperatif adezyonların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun bir materyaldir. Seprafilm uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır. Yaklaşık 1 dakikadan daha az sürede sulanır, 2 dakikadan daha az sürede ağırlığının 8 katı su tutabildiği gösterilmiştir Hacim artışına karşın 10 dakikada 6,4' ten 0 atmosfere düşen basınç dokuya hasar veren herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Hyalüronik asit komponenti vücuttan 28 gün içinde tamamen temizlenir, karboksimetilsellüloz ise vücuttan daha az oranda temizlenir. Farmakolojik işleyişin tersine daha düşük sistemik yan etki riskiyle birlikte daha yüksek bir etkinlik izlenir (83,89). Seprafilm uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki yapışıklığa yol açan oluşumları engeller. Seprafilm ortamda kan olduğunda bile

kullanılabilir (84). Abdominopelvik kaviteye, batin kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Membran kuru tutulmalı, cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Uygulanana kadar dokular ile temas olmamalıdır. Eğer olursa hafif irrigasyon ile kaydırılabilmektedir. Hyaluridik asitten elde edilmiş bariyerler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan yapışıklıkların kantitatif olarak %50'ye varan oranlarda azaldığını göstermiştir (83). Deneyisel modellerde Seprafilmin kullanımının serozal dokuları düzenli bir şekilde ayırarak fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı gösterilmiştir (15,85). Çok merkezli klinik bir çalışmada, Seprafilm ülseratif kolit veya familial polipozis koli nedeniyle total kolektomi, ileoanal anastomoz geçiren hastalarda ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkları laparaskopi ile değerlendirmiştir. Seprafilm kullanılan hastaların %51'inde hiç yapışıklık olmazken, Seprafilm kullanılmayanlarda bu oran %6 düzeyinde kalmıştır (83). Tüm yararlı etkilerine ek olarak Seprafilme ilgili problemlerde vardır. İlk olarak film şeklinde olduğu için kullanımı özel bir beceri gerektirmektedir. Nadir olsa da Seprafilme bağlı komplikasyonlar bildirilmiştir.

Son dönem böbrek yetmezliğinin ideal tedavi seçeneği olan renal transplantasyon günümüzde canlı veya kadaverik donörden elde edilen allograft ile yapılmaktadır. Günümüzde gelişen immünsüpresif tedavi modaliteleri ve cerrahi teknik imkânlarına rağmen postoperatif komplikasyonlar transplant cerrahlarının karşılaştıkları en önemli sorunlar arasındadır ve bazen reoperasyon gerektirmektedir. Reoperasyon girişimlerinde adhezyon hem greft lojunu explore etmede hem de yapılacak tedavi yaklaşımını uygulamada ciddi bir problem teşkil etmektedir. Biz bu çalışmada retroperitoneal alanda postoperatif fibrozisi azaltmak amacı ile seprafilm kullanımının etkilerini deneyisel olarak ratlarda inceledik.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda ilgili Ege Üniversitesi Hayvan Etik Kurulundan alınan izinle gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanı olarak 200–250 gr. ağırlığında 4–5 aylık erkek Sprague Dawley cinsi 40 adet rat kullanılmıştır. Ratlar oda sıcaklığında ve her gruptaki sıçanlar ayrı ayrı olacak şekilde metalik kafeslerde muhafaza edildi. Sıçanlar çalışma boyunca standart sıçan yemi ve şehir suyu ile beslendi.

Ameliyat öncesi ratlar 3 gruba ayrıldı.

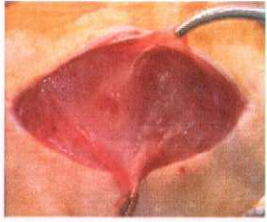
- Grup A (n=15) (Çalışma grubu) Retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal disseksiyon sonrasında üreter ve böbrek etrafına seprafilm uygulanan grup
- Grup B (n=15) (Kontrol grubu) Retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal disseksiyonu uygulanan grup
- Grup C (n=10) (Sham grubu) sol lumbotomi insizyon sonrasında ek uygulama yapılmadan kapatılan grup

Ameliyatlar temiz ancak steril olmayan koşullarda gerçekleştirildi. Tüm sıçanların anestezi için 50mg/kg ketamin (Ketalar® Eczacıbaşı İlaç San. Türkiye) intraperitoneal olarak verildi. İdame anestezi eter ile sağlandı. Lomber bölgede tüyler temizlendikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Tüm ratlarda sol lumbotomi insizyonla retroperitona girildi. Grup A'da retroperitoneal yaklaşım sonrası ortaya konacak olan üreter ve böbrek yüzeylerine modifiye sodyum hiyalüranat/karboksimetilsellüloz (Seprafilm® Geynzyme Biosurgery. USA) yerleştirilerek kapatıldı. Grup B retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal disseksiyonu yapıp ek işlem uygulanmaksızın kapamaya geçildi. Grup C (sham

grubu) lumbotomi insizyonla retroperitoneal alana girildi herhangi bir disseksiyon yapılmaksızın işlem sonlandırıldı.



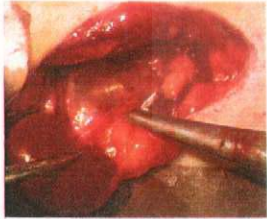
Şekil A: Lumbotomi ile retroperitoneal alana uygulanan cerrahi işlemlerin denek gruplarına göre şematize edilmesi



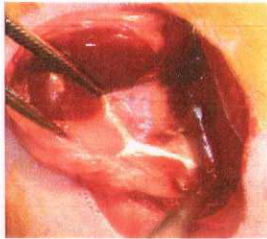
GrupC



Grup B



Grup A



Grup A'da bir, Grup B'de 4 rat işlem sonrası ilk hafta içinde eksitus oldu. Daha sonra işlemin 28. gününde ratlara uygun yüksek doz anestezik madde ile ötenazi uygulandı.

Transabdominal orta hat insizyonu ile retroperitoneal alanın ekspozuru sağlandı. Böbrek, üreter ve komşuluğundaki retroperitoneal dokular en-blok çıkarılarak %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Sonrasında parafinde bloklanarak 4 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim dalında yapıldı. Alınan örneklerde çeşitli büyölmeler kullanılarak histiositik infiltrasyon, fibrozis, yangısal infiltrasyon ve yağ nekrozu incelendi. Derecelendirme yoktan, minimum, orta ve maksimuma doğru 0'dan 3'e kadar skor verilerek yapılmıştır.

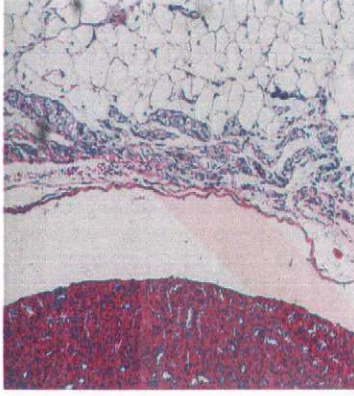
3.1.Patolojik Derecelendirme:

Makroskopik olarak değerlendirmede kullanılan Majuzi skorum sistemi göreceli olması ve peritoneal yüzeyde yapılacak olan disseksiyonun mikroskopik incelemenin sağlıklı yapılmasını bozma olasılığı nedeni ile bu çalışmada kullanılmadı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi sadece ışık mikroskopisi verilerine göre yapıldı.

Histiositik infiltrasyon	0	Yok
	1	Minimal (40'lık büyötm sahalarının yaklaşık yarısına kadar olan histiosit topluluğu kalınlık olarak) (resim 1)
	2	Orta (minimal ve belirgin histiosit topluluğu arası histiosit topluluğu) (resim 2,3)
	3	Belirgin (20'lik büyötm sahası veya daha fazlası histiosit topluluğu, kalınlık olarak) (Resim 4)

Yangısal infiltrasyon	0	Yok
	1	Minimal (histiosit toplulukları veya fibrozis alanlarında genelde mononökleer hücrelerden oluşan yangısal infiltrasyon) (resim 1)
	2	Orta (minimal ve belirgin yangısal infiltrasyon arası yangısal infiltrasyon)
	3	Belirgin (histiosit toplulukları veya fibrozis alanlarında genelde mononökleer hücrelerden oluşan belirgin yangısal infiltrasyon)

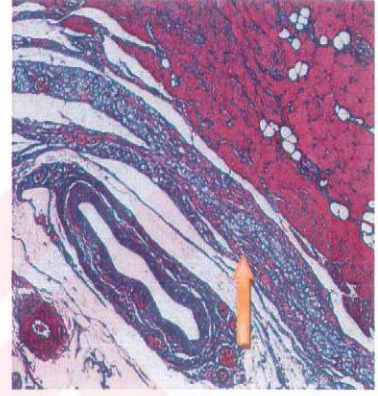
Yağ nekrozu	0	Yok
	1	Kuşkulu-minimal (normale çok yakın histolojik görünüm ancak bazı yağ vakuolleri miksoid özellikte) (resim 1)
	2	Minimal (Resim 3)
	3	Orta
Fibrozis	0	Yok
	1	Kuşkulu-minimal (resim 2)
	2	Minimal (resim 1)
	3	Orta (Belirgin fibrozis ve yapışıklık alanları, granülasyon dokusu özellikleri ile birlikte) (resim 3,5)



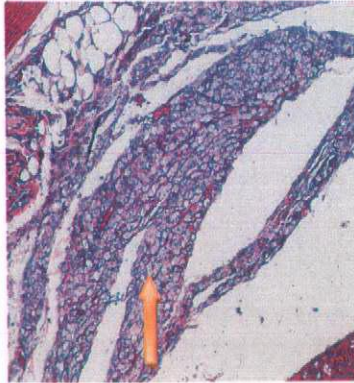
Resim 1



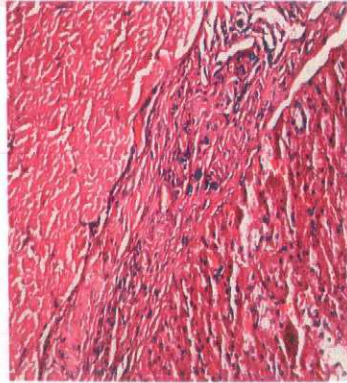
Resim 2
Histiyoitik infiltrasyonu
çevreleyen kollajenden
zengin fibrotik doku



Resim 3
Histiyoitik infiltrasyonu
çevreleyen fibrotik doku



Resim 4
Belirgin histiyoitik infiltrasyon



Resim 5

3.2.İstatiksel Değerlendirme:

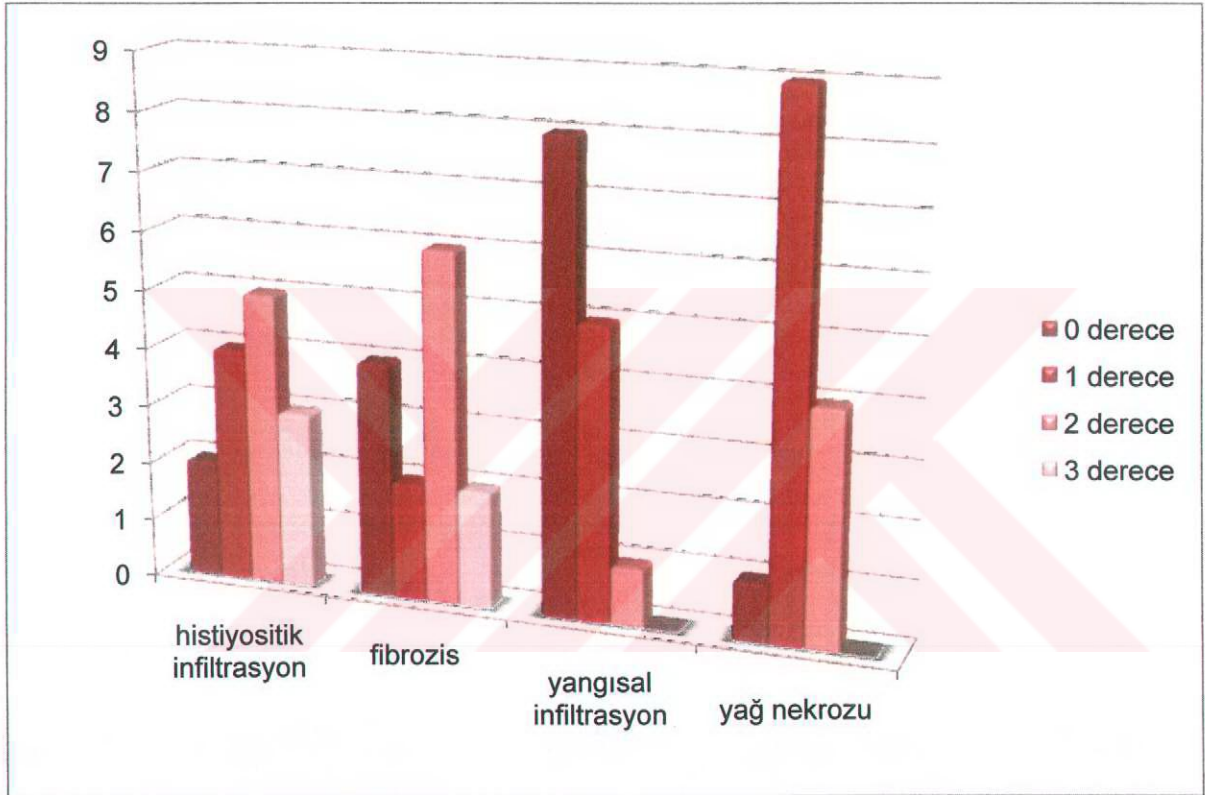
Elde edilen veriler Kruskal- Wallis testi ve Mann-Whitney testi, Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Patolojik inceleme için reksplorasyon yapılan rat sayıları grup A, B ve C de sırası ile 14, 11, 10 idi.

4.1 Grupların kendi içerisinde mikroskopi sonuçları:

Grup A 'daki ratlardan yapılan doku incelemelerinin mikroskopi sonuçlarının derecelendirilmesi grafik 1 da görülmektedir.

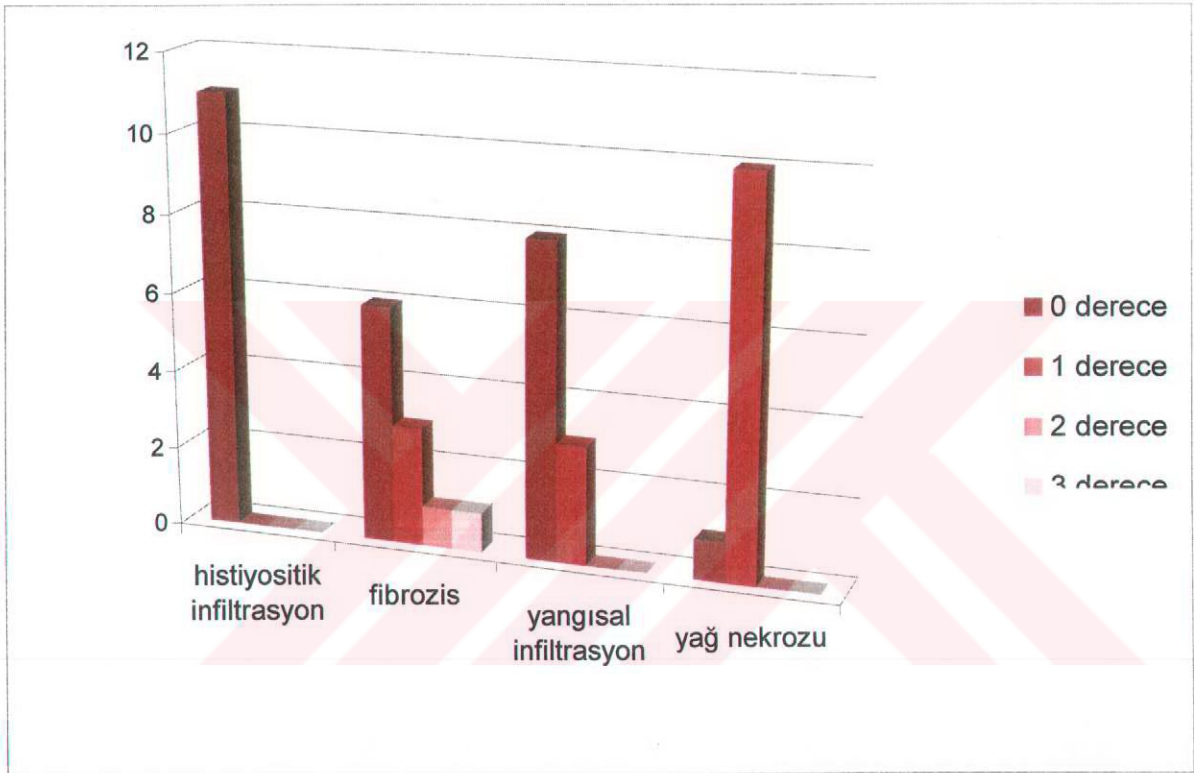


Grafik 1: Grup A' da (Çalışma Grubu) parametrelerin derecelerine göre dağılımı

Seprafilmin çalışma grubundaki farklı sayıdaki ratlarda (12/14) değişik derecelerde histiositik infiltrasyonu meydana getirdiği gözlemlendi. Aynı zaman çoğunlukla minimal olarak derecelendirilen (derece 1–2) fibrozise sebep olduğu izlendi. Dört ratta hiç fibrozise (derece 0) saptanmazken iki ratta ise granülasyon dokusu ile beraber seyreden belirgin fibrozise (derece 3) sebep olduğu belirlendi

(resim 5). Bu gruptaki ratlarda histiositlerin yoğun olarak bulunduğu infiltrasyon bölgelerinde (n=8) belirgin granülasyon dokusunun olmadığı izlendi. Orta derecede yağ nekrozu (derece 3) herhangi bir rat patolojisinde bulunmadı.

Kontrol grubu olarak belirlenen 11 ratta ait mikroskopik değerlendirme sonuçları grafik 2 de gösterilmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda histiositik infiltrasyonun çalışma grubuna oranla belirgin derecede azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$).

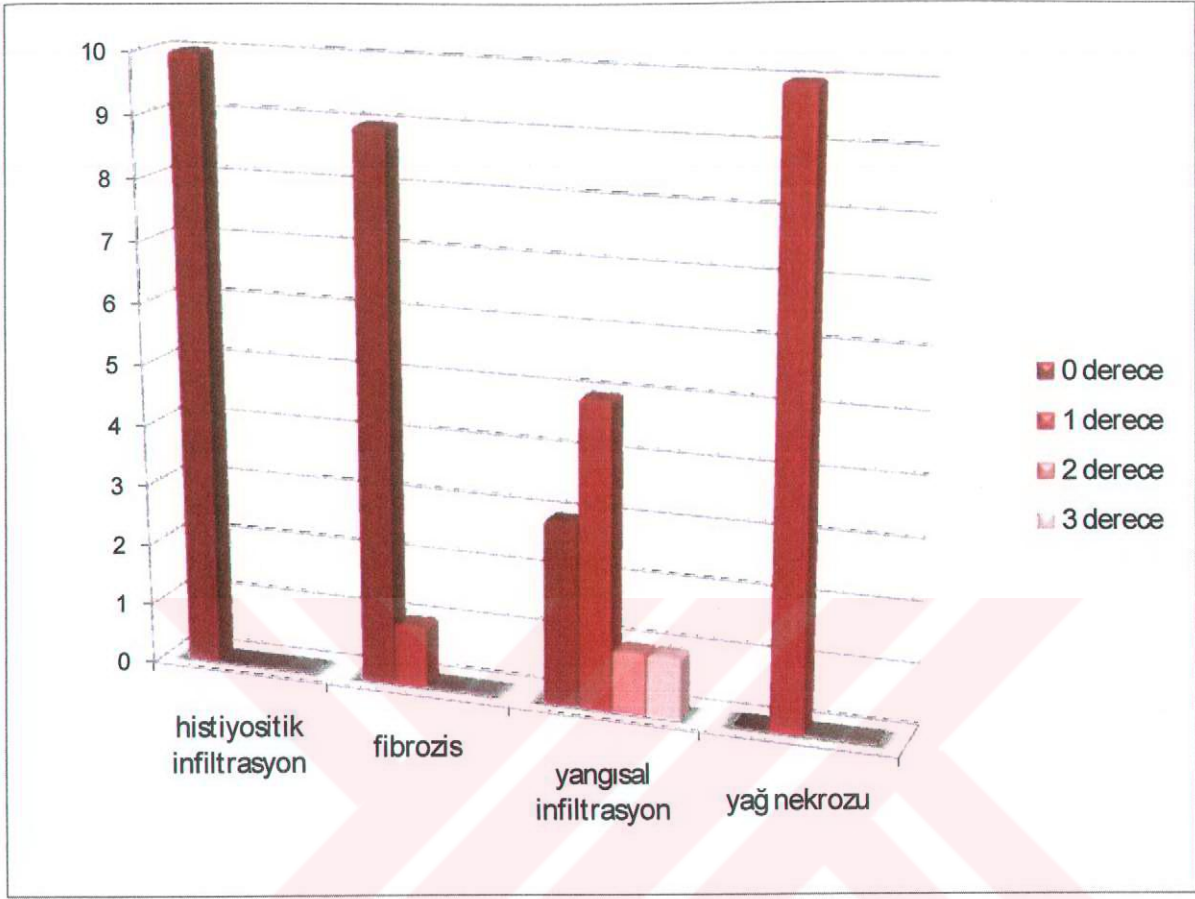


Grafik 2: Grup B' de parametrelerin derecelerine dağılımı

Bu gruptaki ratlarda belirgin histiositik infiltrasyon bulunmasada fibrozis değişik oranlarda tüm grup olgularında izlenmiştir. Ratların çoğunda şüpheli yağ nekrozu alanları gözlemlendi (derece 1).

Üçüncü grup oluşturan sham operasyonu uygulanan ratlarda histiositik infiltrasyon hiçbir olguda izlenmezken. fibrozis ratların çoğunda (1/10) ve ratların tümünde

şüpheli yağ nekrozu izlendi. Yangısal infiltrasyon ise farklı derecelerde ve farklı sayıda olmak üzere büyük çoğunluğunda izlendi (7/10).



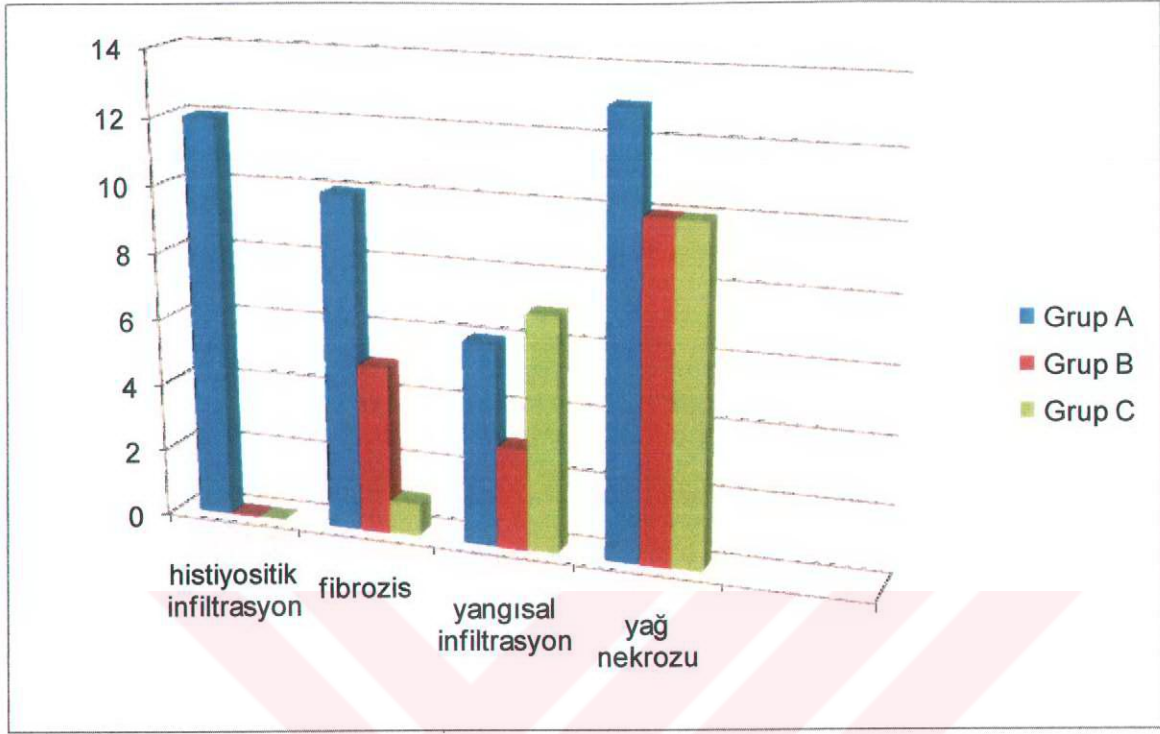
Grup C (Sham Grup) çalışılan parametrelerin dağılımı

4.2. Gruplar arası mikroskopi sonuçların karşılaştırılması

Histiyoitik infiltrasyon açısından yapılan gruplar arasındaki karşılaştırmada grup A (çalışma grubu) , grup B ve C ile karşılaştırıldığında infiltrasyon istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grup B ile Grup C arasında ise anlamlı fark görülmemiştir.

Fibrozis açısından yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede Grup A ile B arasında anlamlı fark gözlenmez iken grup A ile Grup C (sham grubu) arasında fibrozis istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p<0.05$).

Yağ nekrozu ve yangısal infiltrasyon bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir.



Çalışılan parametrelerin gruplara dağılımı

5. TARTIŞMA

Ameliyat sonrası meydana gelen yapışıklıklar cerrahinin her alanında zaman zaman çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Özellikle batin ameliyatlarından sonra ortaya çıkan yapışıklıklar, barsak obstrüksiyonu, infertilite ve kronik ağrıya yol açmakta, ikinci ameliyatı zorlaştırmakta, ikinci ameliyata bağlı morbiditeyi arttırmakta ve buna bağlı olarak hem yaşam kalitesini bozmakta hem de maliyetleri arttırmaktadır (4,11). Bu ciddi problemlerin bir kısmı hastalarda re-operasyonları gerektirebilir, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilirler. Ayrıca adhezyonların planlı veya acil re-laparotomilerde batin içine giriş süresini uzattığı, eksplorasyonu güçleştirdiği ve iyatrojenik barsak yaralanması olasılığını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklıklar ve bunların komplikasyonları için yapılan çalışmalar çoğunlukla peritonla ilgilidir. Peritonun batin içi patolojilerde aktif rol alması ve gelişen yapışıklıklara bağlı morbiditenin yüksek olmasından dolayı batin ameliyatlarından sonra gelişen yapışıklıklar önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bu yapışıklıkları önlemek için çeşitli yöntemler (cerrahi teknikler, birtakım ilaçlar veya koruyucular) önerilmiş ve bu konuda birçok çalışma yapmalarına rağmen ideal bir yöntem henüz bulunamamıştır (94). İdeal yapışıklık koruma ürünü enfeksiyon potansiyeli oluşturmamalı, kan varlığında da etkili olabilmeli, kendisi yapışıklık oluşturmamalı ve iyileşme sürecini etkilememeli, yüksek biyoyumluluk göstermeli, travmatize yüzeye uygulanabilmeli, laparoskopik olarak uygulanabilmeli, pahalı olmamalı, iyileşmenin kritik evreleri boyunca kalıcı olmalı ve eriyebilir olmalıdır (98–102).

Dokuları fiziksel olarak ayırmaya dayalı yeni yöntemlerle yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu amaçla Hyskon (%32 Dextran 70) ve Ringer Laktat gibi sıvılar kullanılabileceği gibi Interceed, Poloxamer 407, Polyactive, fibrin yapıştırıcı

(Tissicol) ve Seprafilm gibi solid materyaller de kullanılabilir. Bariyerlerin kullanımı ile cerrahi olarak travmatize olan yüzeylerde rejenerasyon süresince örtülü kalır, böylece komşu yapıların teması önlenerek yapışıklık oluşumunu azaltırken diğer yandan iskemiye yol açması, inflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna neden olması dezavantajları arasında sayılabilir (7, 98–102). Membran bariyerler birlikte sıvı bariyerlerin de postoperatif yapışıklıkları önlemek için kullanıldığı diğer bir çalışmada da yapışıklıkları önlemede etkinlik sağlandığı bildirilmiştir (22).

Seprafilm 1990'lı yıllarda FDA onayı almasından sonra ABD'de yoğun olarak kullanılmaktadır. Hyalüinat ve karboksimetil selüloz içeren bu materyal filmsi yapıdadır ve etkinliği birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (88,91). Sunulan bir çalışmada ileostomi açılan hastalarda Seprafilm uygulanmış ve ileostomi kapatılması sırasında oluşan yapışıklıklar değerlendirilmiştir. Bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada Seprafilm uygulanan hastalarda anlamlı derecede daha az yapışıklık olduğu ortaya konulmuştur (83). Fakat Seprafilm'in kullanımı filmsi yapısı nedeni ile zordur. Maliyet-etkinlik olarak değerlendirildiğinde Seprafilm gelişmiş ülkelerde ciddi bir mali yük oluşturmaya da, gelişmekte olan ülkelerde kullanımı maliyetinin yüksekliği nedeniyle problem doğurabilmektedir.

Seprafilmin abdominal cerrahi sonrası yapışıklık gelişmesini azalttığı birçok çalışma ile ortaya konulmaktadır. Seprafilmin sistemik inflamatuvar yanıtı ağırla etmediği ve postoperatif septik ortamlardada güvenle kullanılabileceğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (103). Jinekolojik cerrahi sonrası gelişen %5 oranındaki intestinal obstruksiyon üzerine yapılan birçok çalışmada etkinliği ortaya konulmuş olan seprafilm son zamanlarda birçok araştırmacı için konu olmuştur (98–102)

Farquhar ve ark'nın seprafilmin adhezyon oluşumunu önlemede efektif olmadığını bildirdiği çalışmaları vardır (93). Bunun yanı sıra Seprafilm ve diğer

adhezyon bariyerlerinin adhezyonu engelleme potansiyelinin bireyler arasında değişkenlik gösterdiğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (94). Adhezyon bariyerlerinin artan popülaritesi nedeni ile tiroid (92), şaşılık cerrahisinde (95), nöral (96) ve tendon (97) adhezyonları önlemesine yönelik yapılan çalışmaların olumlu sonuç verildiğı görölmektedir. Özefagus gibi serozası olmayan organ cerrahisi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda diğerk adhezif bariyerlere üstünlüğünün olmadığı ortaya konulmuş (105). Barsak anastomozlarının çevresine uygulamanın anastomoz kaçak riskini artırdığını bildiren deneysel çalışmalarda mevcuttur (104).

Bizim çalışmamız seprafilmin daha önce uygulanmadığı bir alandaki etkisini değerlendirmeye yönelik kurgulanmıştır. Retroperitoneal alanda uygulanan renal transplantasyon sonrası gelişecek olan komplikasyonlara uygulanacak olan cerrahiler için postoperatif gelişen fibrozis işlem süresini uzatmakta, özellikle vasküler ve üreteral yaralanmalara sebep olmaktadır. Bu konuda cerrahların geri bildirimini yapmaması ve sıklıkla işlem sırasında onarım uygulanmasına bağılı olarak reoperasyon sırasında organ yaralanması insidansı hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Komplikasyon nedeni ile reoperasyon uygulanan olgularda bu bölgede gelişen yoğun adhezyona bağılı olarak gerek vasküler gerek ürolojik yapılarda greft kaybına sebep olabilecek yaralanmalar gelişebilmektedir. Reeksplorasyon uygulanan olgularda cerrahi girişimin zor olması cerrahın stres altında kalmasına sebep olur. Bu durumda cerrahın hata yapma olasılığının artmasına sebep olacaktır (107).

Böbrek transplantasyonu sonrası cerrahi komplikasyonlar arasında yara yeri enfeksiyonu, lenfösel, kanama, vasküler tromboz, renal arter darlığı, idrar kaçağı, üreter tıkanıklığı, üreter nekrozu sayılabilir. Bunlar içinde en sık reoperasyon gerektiren sorunlar ürolojik komplikasyonlara bağılı gelişen tablolardır (55,87). Çoğunlukla komplikasyonların ilk tedavi seçeneğı perkütan yolla yapılan girişimler

olmakta ise de başarı sağlanamayan olgulara reoperasyon gerekmektedir (7, 55, 62, 68). Streeter ve ark.'nın 1535 renal transplantasyon olgusunu değerlendirdikleri çalışmada ürolojik komplikasyonlara sekonder uygulanan reoperasyon oranını % 4.2 olarak bildirmişlerdir (7) . Böyle yüksek oranlar, greft kaynağının az olduğu ülkemizde önemli bir problem teşkil etmektedir.

Çalışmamızda pariyetal periton ile üreter ve böbrek arasına yerleştirilen seprafilmin istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde histiositik infiltrasyonu tetiklediği görüldü. Histiositler gevşek bağ dokusu liflerine tutunmuş fuziform veya yıldız şeklindeki kaynağı kandaki monositler olan hücrelerdir. Retiküloendotelyal sistem içinde olan bu hücrelerin serbest ve sabit formları mevcuttur. Fagositoz yetenekleri farklı olan bu formların birbiri arasında dönüşüm yapma potansiyeli vardır (3). Yabancı cisimlere karşı ortaya çıkan histiosit infiltrasyonun yara dudakları arasında ve dokular arasında oluşmasının yara iyileşmesini yavaşlatıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur (106). Bizim çalışmamızda da grup A 'da kullanılan Seprafilmin fagositozu için gelen makrofajların bu bölgede dokular arasında birbiri ile sıkı ilişkili histiosit toplulukları meydana getirdiği izlendi. Çalışmada histiositlerin birbirine gevşek bağlarla bağlı olduğunu, aralarında doku stabilizasyondan temel sorumlu olan kollajen liflerinin az olduğunu izledik. Histiositik infiltrasyonla fibrozis alanları birbiri ile ilişkisi sınırlı olduğu görüldü. Histiositik infiltrasyonun viseral periton ile böbrek ve üreter arasında yoğun olması ve bu yüzeylerin üzerinde cerrahiye bağlı olarak oluşan fibrotik dokunun izlenmesi bunlar arasındaki güvenli disseksiyona imkân vereceğini, histiositler arasındaki gevşek bağların kas ve diğer organların birbirinden ayrılmasında kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz. Seprafilmin adhezyon önleme etkisini cerrahi yüzeyler arasında oluşturduğu bu histiositik infiltrasyona bağlamak mümkündür.

Batın içi uygulamalarda adhezyon oluşmasında ki kritik evrede yüzeyler arasında oluşturduğu bariyer etkisi ile sağlayan Karboksimetil Selüloz aynı zamanda fibroblastik aktivite üzerinde süpresif etkisi yaparak adhezyonu engellediği çalışmalarla bildirilmiştir. Seprafilm bunu Plateletler, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden fibroblast aktive edici sitokinlerin salınımını baskılayarak ya da makrofajlardan salınan fibroblast büyüme inhibitörlerini indükleyerek bu etkisini gösteriyor olabilir (70, 83, 108). Bizim çalışmamızda dokular arasında emilimi peritondaki kadar kolay olmayan ve bu amaçla histiositik infiltrasyonla yok edilen seprafilm adhezyon oluşumunu engellemede dokular arasında bu etkisi ile sağladığını düşünmekteyiz. Nitekim karşılaştırmalı olarak kullanılan grup B ve C ratlarında histiositik infiltrasyona rastlanmamaktadır.

Fibrozis gelişmesi açısından gruplar değerlendirildiğine kontrol grup ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması bize adhezyonu önleme açısından yardımcı olabileceği düşüncesini vermektedir. Bununla birlikte gerek yağ nekrozu gerek se yangısal infiltrasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmaması seprafilmin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, retroperitoneal alanda uygulanacak cerrahi sırasında seprafilmin kullanılmasının reoperasyonlarda oluşabilecek yapışıklıklara bağlı disseksiyon zorluğunu giderebileceğini ve komplikasyon oranlarında azalma sağlayacağını düşünmekteyiz. Fakat bu çalışmada değerlendirmeye alınmayan renal transplantasyon olgularında immunsüpresif tedavi kullanımının etkilerinin daha sonraki araştırmalarda çalışmaya dahil edilmesi seprafilmin klinik kullanımdaki etkinliği konusunda daha net sonuçlar sağlayabilir.

6. ÖZET

Çeşitli nedenlerden dolayı greft reoperasyonunda adhezyon ve fibrozis nedeniyle iatrojenik yaralanma meydana gelebilmektedir. Bu nedenle intraoperatif dönemde postoperatif gelişebilecek adhezyondan ve fibrozisten koruyucu yaklaşımlar gerekmektedir. Postoperatif adhezyondan korunmada etkili birçok farmakolojik ajan ve korunma bariyerleri mevcuttur. Bunlardan biride Seprafilm'dir. Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbabl bir materyaldir. Hyalüronik asit, doğal olarak oluşan anyonik bir polisakkarittir. Konnektif doku, deri, kıkırdak ve sinovyal sıvıda bulunan bir maddedir.

Bu deneysel çalışma; retroperitoneal alanda seprafilm kullanımının postoperatif adhezyona olan etkisini göstermeyi planlanarak yapılmıştır. Çalışmada deney hayvanı olarak 200–250 gr. ağırlığında 4–5 aylık erkek Spraque Dawley cinsi 40 adet rat kullanıldı. Gruplar; Grup A (n=15) (Çalışma grubu) Retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal disseksiyon sonrasında üreter ve böbrek etrafına seprafilm uygulanan grubu, Grup B (n=15) (Kontrol grubu) Retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal disseksiyon uygulanan grubu ve Grup C (n=10) (Sham grubu) sol lumbotomi insizyon sonrasında ek uygulama yapılmadan kapatılan grubu olacak şekilde düzenlendi. İşlem sonrası yirmi sekizinci günde ratlara ötenazi uygulandı. Gerekli dokular patolojik inceleme için eksize edildi. Alınan örneklerde çeşitli büyütmeler kullanılarak histiositik infiltrasyon, fibrozis, yangısal infiltrasyon ve yağ nekrozu incelendi. Derecelendirme yoktan, minimum, orta ve maksimuma doğru 0'dan 3'e kadar skor verilerek yapıldı. Histiositik infiltrasyon açısından yapılan gruplar arasındaki karşılaştırmada grup A (çalışma grubu) , grup B ve C ile karşılaştırıldığında infiltrasyon istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup B ile Grup C arasında ise anlamlı fark görülmemiştir. Fibrozis açısından yapılan

karşılaştırmalı değerlendirmede Grup A ile B arasında anlamlı fark gözlenmez iken grup A ile Grup C (Sham grubu) arasında fibrozis istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p<0.05$). Yağ nekrozu ve yangısal infiltrasyon bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir.

Dokular arasında emilimi peritondaki kadar kolay olmayan ve bu amaçla histiositik infiltrasyonla yok edilen seprafilm adhezyon oluşumunu bu mekanizma ile sağlamaktadır. Çalışma grubunda meydana gelen histiositik infiltrasyon, yapısı gereği birbirine gevşek bağlarla tutunmakta ve yüzeylerin birbirinden kolay ayrılmasını sağlamaktadır. Nitekim karşılaştırmalı olarak kullanılan grup B ve C ratlarında histiositik infiltrasyona rastlanmaması bunu gösterir. Fibrozis gelişmesi açısından gruplar değerlendirildiğine kontrol grup ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması bize adhezyonu önleme açısından yardımcı olabileceği düşüncesini vermektedir. Çalışmada değerlendirmeye alınmayan renal transplantasyon olgularında immünsüpresif tedavi kullanımının etkilerinin daha sonraki araştırmalarda çalışmaya dahil edilmesi seprafilmin klinik kullanımdaki etkinliği konusunda daha net sonuçlar sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Sayek İ, Temel Cerrahi, Güneş Kitapevi, 2004.
- 2- Kalaycı G, Genel Cerrahi, Cilt I-II, Nobel Tıp Kitapevi, 2002.
- 3- Çevikbaş U, Temel Patoloji, Çeviri Editörü, Vinay Kumar, Ramzi S.Cotran, Stanley L.Robbins, Basic Pathology, 6th Edition, Nobel Tıp Kitabevi, 2000.
- 4- John D Corson, Richard CN Williamson, Surgery, Mosby, 2001.
- 5- Seymour I. Schwartz, Editör-in-Chief, Principles of Surgery I-II, 7th Edition, International Editions, 1999, Mc-Graw-Hill Companies.
- 6- Richard S. Snell, Clinical Anatomy for Medical Students, 5th Edition, Nobel TıpKitapevi, 1998.
- 7- E.H. Streeter, D.M. Little, D.W. Cranston and P.J. Morris The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients BJU International 2002 90, 627–634.
- 8- Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. Br J Surg 2000; 87: 467–71.
- 9- Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adesions; etiology, pathophysiology, and clinical signifcance. Dig Surg 2001;18: 260–73.
- 10- Barbul A, "Wound Healing", The Surgical Clinics of North America, 1997;77,3.
- 11- Martha K. Tibbs, "Wound healing following radiation therapy: a review", Radiotherapy and Oncology 1997; 42(99)-106.
- 12- Mustoe TA, Porras-Reyes BH," Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues.", Clin Plast Surg. 1993; 20(3):465–72.
- 13- Michael Schaffer, Wiebke Weimer, Susanne Wider, Christina Stülten, Martina Bongartz, Wilfried Budach, Horst-Dieter Becker, "Differential Expression of Inflammatory Mediators in Radiation-Impaired Wound Healing", Journal of Surgical Research, 2002, 107, 93–100.
- 14- Di Zerega GS: Biocemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997; 577: 10–6
- 15- Rodgers KE, di Zeregga GS, Function of peritoneal eksudate cells after abdominal surgery J Invest. Surg 1993; 6: 9–23.

- 16- Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701–5.
- 17- Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma Surgery 1998; 13: 539–44,56.
- 18- Pagidas K, Tulandi T. Effect of ringer 's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. Fertil Steril 1992; 57: 199–201
- 19- Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. Br Surg 1962 50: 10–3.
- 20- Raftery AT: effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. Eur Surg Res 1987; 13: 397–401.
- 21- Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesehelial re-epitelization. In: De Cherney AH, Polon ML. Editors. Reproductive Surgery Chicago: year Book Medical Publishers 1983; 31–47.
- 22- Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm beoresorbable membrane. Eur J Surg. 1997; 577: 40–8.
- 23- Di Zerega GS, Contemporary adhesions prevention Fertil Steril 1994; 61: 219–35
- 24- Thompson JN. Patterson-Brown S, Horbourne T, et al. Reduced human peritoneal plaminogen activity: possible mechanism of edhesion formation. Br J Surg 1989; 76.382–84.
- 25- Vipond MN, Whawail SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesion. Lancet 1990; 335: 1120–24.
- 26- Hershlag A, Otternes I, Blivers M et al. The effect of interleukin–1 adhesion formation in the rat. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 771–74.
- 27- Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, Ali MA, Dawe EJ, Silva YJ. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interlökin–1 (IL–1) and their impact on peritoneal adhesion formation Am Surg 1995; 61: 569–72.
- 28- Kovacs EJ, Brook B, Silber IA, et al. Production of fibrogenic cytokines by interleukin–2 treated peripheral leukoyctes: expression of transforming growth factor- β chain genes. Obstet Gynecol 1993; 82: 29–36.
- 29- Di Zerega, G Fertil Steril: Contemporary adhesion prevention. 1994; 61: 219–35.

- 30- Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 1: 9–11.
- 31- Ellis H: The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg. Gynecol Obstet.* 1971;133: 497–511.
- 32- Montesano R, Oral L. Transforming growth factor- β stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Sc USA* 1988; 85: 597–620.
- 33- Luijendijk RW, Lange D, Wauters AP. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1998; 3: 242–48.
- 34- Menzies D: Peritoneal adhesions incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992; 24: 29–45.
- 35- Diamond MP: Prevention of adhesions. In Greshenson DM, De Cherney AH, Curry SL (eds). *Operative Gynecology-Philadelphia*, WB Saunders, 1995; 147–58
- 36- Ellis H: Prevention and treatment of adhesions. *Infec surg* Nov. 1983; 803–7
- 37- Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991; 55: 700–4.
- 38- Elkins TE; Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL: A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225–8.
- 39- Luchtefeld MA. What's new in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 109–14.
- 40- Grosfield JL, Berman IR, Schiller M, morse TS: Excessive morbidity resulting from the prevention of intestinal adhesions with steroids and anti-histamines. *J. Pediatr Surg.* 1973; 8: 221–6.
- 41- Kapur BML, Gulait SM, Talwar JR: Prevention of reformation of peritoneal adhesions. Effect of oxyphenbutazone, proteolytic enzymes for carcia papaya and dextran. *Arch. Surg.* 1972; 105: 761–4.
- 42- Bateman BG, Nunley WC Jr, Kitchin JD 111: Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril* 1982; 38: 107–08.
- 43- Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, et al: Transforming growth factor β ; in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization. *J.Biol Chem.* 1983; 258: 7155.

- 44- Azzorone B, Krief P, Soria J: Modulation of Fibroblast induced clot retraction by calcium channel blocking drugs and the monoclonal antibody. *J. Cell Physiol* 1985; 125: 420.
- 45- Horne HW Jr, Clyman M, Debrouner C, Gripps g: The prevention of postoperative pelvic adhesions following conservative operative treatment for human infertility *Int. J. Fertil* 1973;18: 109–15.
- 46- Chand N,Diamantis W,Sfia RD.:Inhibition of allergic and non-allergic histamine secretion from not peritoneal mast cells by calcium antagonists. *Br.J. Pharmacol* 1984;83:899.
- 47- Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a prospective, randomized, multicenter clinical study. *Ferti Steril* 1996; 6: 904–10.
- 48- Holtz G,MD. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 41(4):1984;497-504.
- 49- Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA: The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice *Arch. Surg.* 1985; 120: 949–51.
- 50- Erdener A, Çetinkurşun S, İlhan H, Ulman İ: Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1989; 5: 29–31
- 51- Steiner M: Alpha tocopheroli apotent inhibitor of platelet adhesion. *J. Nutrsci Vitaminol Spec.* 1992: 185–91.
- 52- Haluk Tokmak, Hasan B.Tibet, Müjdat Balkanlı. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde vitamin E'nin sinerjistik etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi.*1995, 11.162–7
- 53- Steiner M, Glantz M, Lekös A: Vitamin E plus aspirin compered with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. *Am. J. Clin Nutr.* 1995; 62: 1381–84.
- 54- Berman B,Duncon MR. Short-term keloid treatment invivo with human interferon alpa-2b results in a selective and persistant normalization of keloid fibroblast collagen glycosaminoglycan, and collagenase production vitro *J.Am. Acad Dermatol* 21: 1986; 694–702.
- 55- B. Akman, B. Afsar, M. Haberal Predictors of Vascular Access Thrombosis Among Patients on the Cadaveric Renal Transplantation Waiting List *Transplantation Proceedings*, 2006;38, 413–415.

- 56- Böbrek Transplantasyonu Temel Bilgiler ve Uygulama. Peter J. Morris, Çevir. Edit: Erek Nobel Tıp Kitabevi 4. Baskı 1994 sayfa:127,317.
- 57- Erenoğlu C, Akın M, Aydın S: Postoperatif peritoneal adezyon profilaksisinde E vitamini ve interferonun etkileri. *Çağdaş Cerrahi Derg.* 1997; 11; 195–8.
- 58- Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Seprocoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril* 1998; 69: 1067–74.
- 59- Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritonium. An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril* 1998; 69: 132–37.
- 60- Boissier MC, Chiocchia G, Bessis N, Hajnal S, Garotta G, Nicoletti F, Fournier C. Biphasic effect interferon- gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur J. Immunol.* 25,1995;1184–9060.
- 61- Leaper DJ. Prevention of peritoneal adhesion after thermal injury using noxytolin and taurolidin. In: Brückner und Pfirmann (hsg). *Taurolin. Ein neues Konzept zu antimikrobiellen Chemotherapie chirurgische infektionen.* Urban –Schwarzenberg 1985; 115–9.
- 62- W.G. Polak, D. Jezior Incidence and Outcome of Transplant Renal Artery Stenosis: Single Center Experience, *Transplantation Proceedings*, 38, 131–132 (2006).
- 63- Holtz G, Baker E: Inhibition of peritoneal adhesion reformation after lysis with thirty-two percent dextran 70. *Fertil Steril* 1980;34: 394–5.
- 64- Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Polti Z: Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: A potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion formation. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1988; 159: 957.
- 65- Sarah Tc, Cynthia c, Clolinger: Tissue plasminogen activator: A new thrombolytic agent *Clinical Pharmacy* 1987;661.
- 66- Wicki, O. And Pfirmann R. W: *Taurolin bei peritonitis.* In: *Lokalbehandlung chirurgischer infektionen* 1979;1: 42.
- 67- Mohler M, Hollenback S, Nguyen T. Et al: Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator(r-tpa) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thromb Haemost* 1987; 58: 270.
- 68- Zietek Z, Lymphocele after kidney transplantation *Transplant Proc.* 2007 Nov;39(9):2744–7.

- 69- Door PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN: Prevention of postoperative adhesions by tissue plasminogen activator (t-PA) in the rabbit Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 37: 287
- 70- Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesions formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. Surgery 1995; 117: 663–669.
- 71- Rosenthal GA, Quinto B Se, T. Kao, Rotstein: Prevention of intraabdominal abscesses with fibrinolytic agents. The Canadian Journal of Surgery 1988;31,2.
- 72- Kaleli B, Özden A, Aybek Z: The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation Acta Obstet gynecol Scand 1998; 77 (4): 377–80.
- 73- Özoğul IY, Baykal A, Onat D. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. Am J Surg. 1998; 175 (2): 137–41.
- 74- Ryan GB, Groberty Y, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions. Am J Pathol 1971; 65: 117–48,62.
- 75- Vigond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA: Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. Lancet, 1990; 335: 1120–2.
- 76- Nagler A, Rivkind AI, Raphael J. Halofuginone—an inhibitor of collagen type I Synthesis prevents postoperative formation of abdominal adhesions. Ann. Surg. 1998; 227 (4): 575–82.
- 77- Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Seprafilm reduced adhesions to polypropylene mesh. Surgery 2000; 128: 86–92.
- 78- De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 1997; 77: 671–88.
- 79- Fayez JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. Am J Obstet gynecol 1987, 57: 1184–8.
- 80- Treutner KH, Bertram P, Lerch MM: Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. J. Surg. Res. 59(6):1995;764–71.
- 81- Jazek Rozga, Bo Ahren, Stig Bengmark. prevention of adhesion by high molecular weight dextrans in rats. Acta Chir scand. 1990, 156: 763–963.
- 82- Haney AF, Doty ED. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose but not expanded polytetrafluoroethylene. Fertil Steril 1992; 57: 20–8.

- 83- Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*, 1996; 183: 297–306.
- 84- Beck DE, The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 49–55.
- 85- Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN; Wilson MS, Menzies D, et al. Postoperative adhesions: Ten year follow-up of 12584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:822–30.
- 86- Starzl T. E, Groth C.G, Putman C, urological complications in 216 human recipients of renal transplants. 1970. *Ann Surg* 172,1.
- 87- Hamid R, Hootman Y. Urological complications in 980 consecutive patients with renal transplantation *International Journal of Urology* (2006) 13, 1271–1275.
- 88- Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001;18: 260–73.
- 89- Salum MR, Lam DTY, Wexler SD, Pikarsky A, Baig MK, et al. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm®) have possible short-term beneficial impact? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 706–12.
- 90- Di Zerega GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions; crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 463–78.
- 91- Remzi FH, Öncel M, Church JM, Senagore AJ, Delenay CP, Fazio VW, An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application *Am Surg*. 2003 Apr;69(4):356.
- 92- Yigit O, Coskun B, Coskun H Efficacy Of Anti-Adhesive Barriers in Secondary Thyroidectomy: An Experimental Study *Laryngoscope*, 114:1668–1673, 2004.
- 93- C farquhar, P Vandekerckhove, A. Watson, Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility, *Cochrane Data base syst. Rev.* 2 (2000).
- 94- A.H. DeCherney, G.S. diZerega, Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers, *Surg. Clin. North Am.* 77 (1997) 671–688.
- 95- S.B. Ozkan, E. Kir, N. Culhaci, V. Dayanir, The effect of Seprafilm on adhesions in strabismus surgery-an experimental study, *J AAPOS* 8 (2004) 46–49.

- 96- K. Ikeda, D. Yamauchi, N. Osamura, N. Hagiwara, K. Tomita, Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion, *Br. J. Plast. Surg.* 56 (2003) 342—347.
- 97- G. Karakurum, O. Buyukbebeci, M. Kalender, A. Gulec, Seprafilm interposition for preventing adhesion formation after tenolysis. An experimental study on the chicken flexor tendons, *J. Surg. Res.* 113 (2003) 195—200.
- 98- Kurt N.Yıldırım M.Küçük HF. Kuroğlu E.Topaloğlu İ.Gül Ö.Gülmen M.Sıçanlarda oluşturulan Fibrinopürulan Peritonitin tedavisinde Heparin ve Piroksikam'ın Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi.* 2000;14.131-
- 99- Abud Kebudi, Adnan İşgör, Akın Kaya, akut mekanik intestinal obstrüksiyon *Ulusal Travma Dergisi*, 1995,1:110—2.
- 100- Raftery AT. Regeneratipn of parieyel and visseral periteneum a light microscopical study *Br J Surg* 1973,60: 293—9.
- 101- De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation foolowing general suegery and thee use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671—88.
- 102- Buckman RF, Woods M, Sargendt L, A unifying pathogenetic mechanism inthe etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 201—5.
- 103- Uchida K, Urata H, Mohri Y, Inoue M, Miki C, Kusunoki M Seprafilm does not aggravate intraperitoneal septic conditions or evoke systemic inflammatory response. *Surg Today.* 2005;35(12):1054—9.
- 104- E Çubukçu, Ç Savaş, A Kaya, O Aktürk Evaluation of Adhesion Barriers in Different Forms in a Rat Model of Intestinal Anastomosis.
- 105- Yilmaz O, Genc A, Taneli F Assessment of the efficacy of absorbable adhesion barriers on dissection in esophagus operations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2007) 71, 409—414.
- 106- TA Wynn, cellular and moleculler mekanisms of fibrosis, *journal of patology* 2008; 214:199—210.
- 107- New strategies to prevent laparoscopic bile duct injury-surgeons can learn from pilots, *Surgery* 2002; 132(5): 826—35.
- 108- Buckenmaier CC, Pusateri AE, Haris RA. Comparison of antiadhesive treatments using an object rat model. *Am Surg* 1999; 65: 274—282.