

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE PERFORASYONLARINDA PEROPERATİF BATIN İÇİ
TEMİZLİK YÖNTEMLERİ OLAN İNTRAPERİTONEAL LAVAJ
VE NEMLİ KOMPRESLE TEMİZLİK YÖNTEMLERİNİN
PERİTONEAL ADEZYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa UĞUR

**UZMANLIK TEZİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Recep ÇETİN**

2010 – ISPARTA

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE PERFORASYONLARINDA PEROPERATİF BATIN İÇİ
TEMİZLİK YÖNTEMLERİ OLAN İNTRAPERİTONEAL LAVAJ
VE NEMLİ KOMPRESLE TEMİZLİK YÖNTEMLERİNİN
PERİTONEAL ADEZYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa UĞUR

**UZMANLIK TEZİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Recep ÇETİN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1949-TU-09
proje numarası ile desteklenmiştir.**

2010 – ISPARTA

ÖNSÖZ

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

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mahmut Bülbül olmak üzere, Doç. Dr. Erol Eroğlu, Doç. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan, Doç. Dr. İbrahim Barut, Doç. Dr. Celal Cerçi'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın yapılandırılmasında, cerrahi sanatını öğrenmemde benden tecrübe ve deneyimlerini esirgemeyen, büyük bir özen ve titizlikle çalışma boyunca yardımlarını ve desteğini gördüğüm değerli tez danışmanım Prof. Dr. Recep Çetin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca ve bu çalışma sırasında bana desteğini bir an olsun esirgemeyen sevgili eşim Nimet Yıldız Uğur'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmam sırasında bana destek olan ve ELISA tetkiklerini yapımında yardımlarını benden esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Duygu Kumbul Doğuç'a teşekkür ederim.

Dr. Mustafa UĞUR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi	3
2.2. Peritonit	4
2.2.1. Tanımlama	4
2.2.2. Peritonite Karşı Gelişen Lokal ve Sistemik Yanıtın Patofizyolojisi.....	4
2.2.3. Sınıflandırma.....	6
2.2.3.1. Primer Peritonit	6
2.2.3.2. Sekonder Peritonit.....	7
2.2.3.3. Tersiyer Peritonit.....	11
2.3. Postoperatif Peritoneal Adezyonlar.....	12
2.3.1. Adezyonların İnsidansı ve Önemi	12
2.3.2. Adezyonların Patogenezi	13
2.3.3. Reepitelizasyon	13
2.3.4. Adezyon Oluşumunda Fibrinolizin Rolü	15
2.3.5. Adezyonu Etkileyen Diğer Faktörler	17
2.3.5.1. İskemi	17
2.3.5.2. Yabancı Cisimler.....	17
2.3.5.3. Kanama	18
2.3.5.4. Peritonun Sütürasyonu	19
2.3.5.5. Peritonit	19
2.3.5.6. Safra Taşları	19
2.4. Adezyonların Önlenmesi.....	20
2.4.1. Fibrin Birikiminin Önlenmesi	20
2.4.2. Oluşan Fibrinin Uzaklaştırılması	20
2.4.3. Serozal Yüzeylerin Birbirinden Uzaklaştırılması	21

2.4.4. Fibroblastik Proliferasyonun İnhibisyonu.....	21
3. MATERYAL ve METOD	22
3.1. Preoperatif Hazırlıklar ve Operasyon.....	22
3.2. Adezyonların Derecelendirilmesi	23
3.3. Örneklerin Alınması ve Doku Homojenizasyonu	24
3.4. Biyokimyasal Analiz.....	24
3.4.1. Microparticle Enzyme Immunoassay Reaksiyon Prensipleri	24
3.4.2. Rat t-PA ELISA Kitinin Çalışılması	25
3.4.3. Test Prosedürü.....	26
3.4.4. Değerlendirme.....	26
3.4.5. Rat PAI-1 ELISA	27
3.4.6. Test Prosedürü.....	27
3.4.7. Değerlendirme.....	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	34
ÖZET.....	38
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	40

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

PPA	: Postoperatif peritoneal adezyon
PDGF	: Platelet derived growth factor
TGF-β	: Transforming growth factor- β
EGF	: Epidermal growth factor
IL-1	: Interlökin-1
TNF-a	: Tümör nekroz faktör alfa
FGF f	: Fibroblast growth factor
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörleri
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivatör
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
MEIA	: Microparticle Enzyme Immunoassay
NaCl	: Sodyum klorür
İM	: İntramuskuler

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Adezyonların Derecelendirilmesi (Evans Skorlaması).....	24
Tablo 2. Evans skorlamasına göre adezyon skorları.....	30
Şekil 1. t-PA standart doğrusu	27
Şekil 2. PAI-1 standart doğruları	28
Şekil 3. Grupların postoperatif 7. Günde evans adezyon skorlamasına göre adezyon skorları	31
Şekil 4. Grupların postoperatif 7. günde t-PA konsantrasyonları (ng/mg protein)....	32
Şekil 5. Grupların postoperatif 7. günde PAI-1 konsantrasyonları.....	33

1. GİRİŞ

Postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) abdominal cerrahinin çok ciddi bir problemidir ve en sık nedeni geçirilmiş operasyonlardır (1). Postmortem bir çalışmada daha önce abdominal cerrahi girişim yapılan hastaların % 67'sinde adezyon olduğu, multipl ameliyatlardan sonra bu oranın %93'e çıktığı rapor edilmiştir (2). PPA'lar genel cerrahi kliniklerinde ileus, kronik pelvik ağrı; obstetri kliniklerinde infertilite gibi ciddi komplikasyonlara yol açması gibi yıllar geçtikçe önemi artan bir mortalite ve morbidite nedenidir (3).

Adezyon formasyonu peritoneal yaralanma sonrası oluşan çok basamaklı kompleks bir olaydır. Adezyon formasyonu peritonda hasara yol açan bir yaralanmayla başlar (4). Periton ve serozal yüzeylerin kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu, enfeksiyon ve travmatik faktörler gibi nedenlerle zedelenmesi adezyon oluşumu ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (5). Periton yaralanması sonrası histamin aracılığı ile vasküler permabilite artar. Böylece inflamatuvar eksüda sızar ve fibrin matriks oluşur. Sıklıkla bu fibrin matriks iki komşu yapıyı fibrin bantlar oluşturarak yapıştırır. Fibrin bantlar genellikle fibrinoliz ile çözülerek küçük fibrin moleküllere dönüştürülür ki bu molekülde periton boşluğundan kolayca uzaklaştırılır (6).

Günümüzde artık şunu iyice bilmeliyiz ki adezyon oluşumu için serozal defekt tek başına yeterli olmamakta, beraberinde granülom oluşturacak yabancı cisim veya iskemi oluşturacak suture, bağlama, doku ezilmesi, enfeksiyon, hematoma varsa ancak adezyon meydana gelmektedir (7).

Fibrinolitik aktivitenin depresyonu (doku iskemisi, devaskülarizasyon, nekroz, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve dikilmesi, enfeksiyon, peritoneal kavite içerisinde kanın varlığı, serozal yüzeylerde kuruluk ve cerrahi işlemler fibrinolitik aktiviteyi deprese ederler) sonucunda, lizis ve rezolüsyon normal seyrinde devam etmez. Lökositik veya peritoneal orijinli enzimler fibrinöz eksudatı çözmede yetersiz kalır. Fibrinöz adezyonlar ilerleyerek fibrinimsi ağ örgüsüne dönüşür. Kapiller damarların regresyonu ve fibroblastların alanı doldurması ile kalıcı fibröz adezyonlar şekillenir ve adezyon dediğimiz yapılar şeklinde organize olurlar (8).

Normal şartlarda fibroblast proliferasyonu reepitelizasyonla sonuçlanır. Yaralanan periton yüzeyi tipik olarak 5-7 günde reepitelize olur. Yüzeyin altında kollajen ve diğer bağ dokunun yeniden yapılanması (remodeling) birkaç ay sürer (9).

Peritoneal membranın kimyasal ajanlar veya bakterilerle uyarılması sonucu peritoneal savunma mekanizmaları harekete geçer. Bu savunma mekanizmaları üç temel unsur üzerine kurulmuştur. 1-Bakterilerin periton boşluğundan translenfatik absorpsiyon ile uzaklaştırılması, 2-Kompleman, makrofaj ve nötrofil fagositozu yolu ve bakteri lizisi ile bakterinin periton boşluğunda öldürülmesi, 3-Sistemik sirkülasyona geçişin fibrin tuzağı ve omentum ile engellenmesi (10,11).

Peritonitte cerrahi tedavinin esasını infeksiyon kaynağının kontrol altına alınması ve abdominal kavitenin temizlenmesi oluşturmaktadır. Abdominal kavitenin temizlenmesi birkaç şekilde yapılabilmektedir. Mekanik temizlik, intraoperatif lavaj, postoperatif abdominal irrigasyon, radikal peritoneal debritleme, açık karın ve planlı abdominal onarım şeklinde yapılmaktadır (12).

Bu çalışma ratlarda mide perforasyonu yapılarak oluşturulan peritonit modelinde abdominal kavitenin temizlenmesi için peroperatif uygulanan serum fizyolojik ile irrigasyon ve serum fizyolojik emdirilmiş nemli kompreslerle yapılan kuru temizlik yöntemlerinin PPA üzerine etkilerinin karşılaştırılması amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

Coeloma transvers intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batin içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu $< 3\text{gr/dl}$, lökosit miktarı $< 3000/\text{mm}^3$) yaklaşık 50cc serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar (13).

Peritoneum etimolojik olarak çepçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2 m^2 'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (14).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyolunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda

fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipid peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasıyla daha da hızlanır (15).

Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyafragmanın alt düzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. Enfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (16).

Tüm periton yüzeyi su ve suda çözünen düşük molekül ağırlıklı maddelerin difüzyonuna katılırken partiküllerin emilimi sadece diafragmatik lenfatikler aracılığıyla olur. Diafragmanın alt yüzündeki özel lenfatik kanallar (lakunalar), mezotelyal hücreler arasındaki küçük delikler (stomata) aracılığıyla peritoneal boşluğa açılır. Buradan torasik kanal yoluyla subklavyen vene boşalır (17).

Karın zarı deliklerinin büyüklüğü 8-12 μm 'dir. Daha büyük partiküller ancak omentumdan emilir. Bakterilerin ortalama çapı 0.5-2 μm arasında olduğu için kolaylıkla karın boşluğundan temizlenirler (18).

2.2. Peritonit

2.2.1. Tanımlama

Peritonit, peritonun tamamı veya bir kısmının inflamasyonu anlamına gelir. Enfeksiyon ve peritonit aynı anlamda değildir ancak klinikte ikiside kullanılır. Klinik olarak peritonun bakteriyel olmayan inflamasyonunu enfeksiyondan ayırmak çok zordur. Karın içi enfeksiyon tanımı teorik olarak, pankreatit veya peptik ülser perforasyonu sonrasında görülen kimyasal peritonit gibi, yalın peritoneal enflamasyon durumlarını da kapsayabilir. Peritonun başlangıçtaki inflamatuvar cevabı genelde aynıdır. Bu nedenle sınıflandırmada peritonit terimi tercih edilir, enfekte eden mikroorganizmalar inflamatuvar cevabı değiştiriyorsa enfeksiyon terimi kullanılır (19).

2.2.2. Peritonite Karşı Gelişen Lokal ve Sistemik Yanıtın Patofizyolojisi

Peritoneal kavitenin savunma mekanizmalarının elemanları peritoneal makrofajlar, dolaşan nötrofil ve monositler, abse formasyonuna katılan hücre

tiplerinden oluşur. Mikroorganizmaların bu hücreler tarafından sindirilmesi sonucunda bir dizi proinflatuar molekül sekrete olur. Buda sistemik yanıtın oluşmasına neden olur (20).

İnflatuar yanıtta en az 4 majör hücre tipi rol oynar. Bunlar peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki makrofajlar, mezotelyal hücreler, komşu kapiller endotelyal hücreler ve dolaşımdan gelen nötrofiller vardır.

Makrofajlar: Tüm makrofajlar hücrel savunmanın ilk basamağı olarak görev yaparlar ve inflammatuar yanıtı koordine ederler. Makrofaj ürünleri arasında IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , GM-CSF, G-CSF yer alır. Bu moleküller, mezotelyal hücreleri bölgeye toplar ve inflammatuar moleküllerin salgılanması için aktive eder.

Mezotelyal Hücreler: Makrofaj sekresyon ürünleri, mikroorganizmalar ve onların ürünleri mezotelyal hücreleri hem aktive eder, hemde zedeler. Bu ürünlere yanıt olarak mezotelyal hücreler peritoneal kaviteye başka hücreleri çeken ve onları aktive eden moleküller salgılar. Mezotelyal hücreler; IL-8, bir nötrofil kemoatraktanı ve aktivatörü salgırlar. Aynı zamanda lökosit-mezotelyal hücre yakınlaşmasını arttıran çeşitli adezyon molekülleri salgırlar.

Nötrofiller: Nötrofiller inflammatuar yanıtta anahtar etkili hücrelerdir ve inflamasyonda görülen parankimal yıkımdan sorumludurlar. Nötrofiller; bazal ve interstisyel proteinleri sindirebilecek bir granüler enzim dizilimine sahiptirler. Bu da zedelenmiş dokuların sindirilmesini sağlar. Nötrofil kaynaklı proteazlar, inflamasyon yerinde bulunan, fonksiyonel olarak önemli bir seri molekülü yıkabilir. Bu moleküller arasında; immünglobulinler, kompleman, fibrinolitik ve pıhtılaşma sistemi elemanları sayılabilir. Nötrofiller ayrıca katyonik antibakteriyel protein, bakterisidal permeabilite arttırıcı faktör, TNF- α , IL-1 ve IL-8 salgılar.

Endotelyal Hücreler: Endotelyal hücrelerin inflammatuar molekülleri salgılayabilmesi için; TNF- α , IL-1 veya oksijen radikalleri tarafından endotelyal hücrelerin zedelenmesi veya aktivasyonu şarttır. Bu moleküller, lökosit endotelyal adezyonunu ve transendotelyal lökosit geçişini arttırırlar. Sonuç olarak, vasküler endotelin aktivasyonu, inflamasyonun kilit mekanizmasıdır. Endotelyal hücrelerin salgıladığı adezyon molekülleri, selektin ve immünglobulin ailelerinin elemanlarıdır

ve lökositlerin inflamasyon alanına yolculuğunu yönlendirirler. Endotelial hücreler aynı zamanda IL-8 ve platelet aktive edici faktör salgırlar. IL-8 ve platelet aktive edici faktör; nötrofil hareketinin durdurulmasına yardımcı olur ve aynı zamanda onları aktive eder (20).

2.2.3. Sınıflandırma

Peritonitleri primer, sekonder ve tersiyer olarak üç ana grupta toplayabiliriz.

2.2.3.1. Primer Peritonit

Primer peritonit; şüpheli ekstrapitoneal bir kaynaktan sıklıkla hematojen yayılım yoluyla peritonun inflamasyonudur (20). Önceleri nefrozisli çocuklarda daha sık görülen bu olay son yıllarda erişkinlerde daha sık görölmeye başlanmıştır (21).

a. Çocukluk Çağı Spontan Peritoniti: Çocukluk çağında primer peritonitten sorumlu etkenler streptokok ve pnömokoklardır. Hastalarda akut gelişen karın ağrısı, ateş ve lökositoz vardır. Öncesinde bir kulak veya üst solunum yolu enfeksiyonu bulunabilir. Parasentez ile elde edilen peritoneal sıvıda gram boyama tanı koydurur (19).

b. Erişkinlerde primer peritonit: Erişkinlerde spontan peritonit en sık siroza ikincil asiti olan hastalarda görülür. Son dekatta etken organizmaların spektrumu değişmiş ve koliform bakteriler daha sık görölmeye başlamıştır. Bu nedenle şimdi primer ve sekonder peritonitin birbirinden ayırt edilmesi güç olmuştur (19). Parasentez tanıda en kullanışlı testtir. Parasentez sıvısında, nötrofil hücre sayısı ve pH belirlenir. Gram boyamada yapılmalı ve kültür gönderilmelidir. Nötrofil hücre sayımı tanıda en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir ve milimetreküpte 250'den fazla nötrofil hücre sayısı pozitif kabul edilir (20).

Spontan bakteriyel peritonit tanısı doğrulandığında antibiyotik tedavisi başlanmalıdır ve hasta başlangıçta nonoperatif olarak tedavi edilmelidir. Genellikle bir sefalosporin veya ampisilin sulbaktam tedavisi başlanır. Çünkü spontan peritonitie neden olan organizmaların %90'ı bu antibiyotiklere duyarlıdır (20).

c. Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizinde Peritonit: Son evre böbrek yetmezliği olanlarda uygulanan sürekli ambulatuvar periton diyalizinin önemli bir

komplikasyonu peritonittir. Gram pozitif mikroorganizmalar en sık etkenlerdir. Psödomanas aeruginosa olguların %3,4'ünde rapor edilmiştir. Tedavisinde intravenöz ve intraperitoneal antibiyotikler kullanılmalıdır. Kataterin çıkarılması sıklıkla gereklidir, ancak Psödomanas aeruginosa' ya ikincil enfeksiyonlarda ise şarttır (19).

d. Tüberküloz Peritoniti: Tüberküloz basili muhtemelen hastalıklı barsak duvarı, tüberküloz salpenjit ve nefritten transmural olarak veya diğer organlardan hematojen yayılım ile peritona gelir. Tanı en iyi açık veya kapalı periton biyopsisi ile konur. Tedavide antitüberküloz ajanlar kullanılır. Cerrahi girişimler sadece iğne biyopsisinin yetersiz olduğu durumlarda tanı için veya fekal fistül gibi komplikasyonların varlığında tedavi için yapılır (19).

2.2.3.2. Sekonder Peritonit

Sekonder peritonit paryetal veya visseral peritonun bir bölümünün veya tamamının inflamasyonudur. Peritonitin mikrobiyolojisi özellikle ilk fazlarda enfeksiyonun tipi ve kaynağıyla ciddi olarak değişiklik gösterir. Sekonder peritonit polimikrobiyal bir enfeksiyondur ve en sık karşılaşılan peritonit şeklidir. Bu nedenle tanımlayıcı bir ön ifade kullanılmadan sadece peritonit denildiğinde sekonder peritonit kastedilir (21).

Etyoloji: Sekonder peritonit en sık gastrointestinal sistemden bakteriyel kontaminasyon nedeniyle meydana gelir (21).

Sekonder peritonitte enfeksiyon kaynağı geçmiş yıllara göre önemli değişiklikler göstermiştir ve ayrıca coğrafi yerleşimden de etkilenmiştir. Sekonder peritonitin en sık kaynağı 1926'da apendiksken (%58), 1990' da mide ve duodenum perforasyonları (%31) ilk sırayı almıştır. Hacettepe Tıp Fakültesi' inde 1987-1996 yılları arasında cerrahi olarak tedavi edilen 473 hasta değerlendirildiğinde %84.1'inin akut olgu, %15.9'unun postoperatif peritonit olduğu saptanmıştır. Akut olgularda mide ve duodenum en sık kaynakken (%38) postoperatif olgularda kolon (%26.7) en sık kaynaktır. Diğer kaynaklar akut olgularda mide-duodenumdan sonra sırası ile apendiks (%30.2), hepatopankreatikobiliyer sistem (%11.1), incebarsak (%9.6), kolon (%9) ve jinekolojik (%1.5); postoperatif olgularda ise kolondan sonra

sırası ile apendiks (%21.3), hepatopankreatikobiliyer sistem (%20), incebarsak (%14.7), mide-duodenum (%13.3) ve jinekolojik (%4) olarak belirlenmiştir (22).

Mide perforasyonları peptik ülser, tümörler, travma ve koroziif madde içimine bağılı olarak gelişirler. Perforasyondan sonra peritonit akut olarak gelişir. Hastalar sıklıkla perforasyonun oluştuğı zamanı kesin olarak verebilme yeteneğindedirler. Bu tür peritonitler başlangıçta kimyasaldır, fakat zamanla enfekte hale gelir. Hasta sıklıkla şiddetli ağrı nedeni ile erkenden doktora başvurur. Bu nedenle peritonit tablosunda belirgin artış olmadan, cerrahi tedavi sıklıkla mümkün olur. Uygun tedavi perforasyonun basitçe kapatılması ve batin içinin temizlenmesidir (20)

Tedavi: Sekonder peritonitte kaynağı ne olursa olsun kesin tedavide ya cerrahi ya da perkütan drenajla kaynak kontrolü yapmak şarttır. Destek tedavisi ve antibiyotiklerin verilmesi yardımcı yöntemlerdir (22).

İntraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan yöntemler:

1. Kaynak kontrolü (onarım): Kapatma, primer kaynağın rezeksiyonu, dışarı alma veya diversiyon, drenaj.
2. Bakteriyel kontaminasyonun azaltılması veya ortadan kaldırılması ve abse drenajı (Temizlik): Radikal periton debritlemanı, intraoperatif peritoneal lavaj.
3. Abdominal kompartman sendromunun tedavisi (dekompresyon): Açık karın, laparostomi, aşamalı abdominal onarım.
4. Kalan enfeksiyonun tedavisi ve rekurren enfeksiyonun önlenmesi (kontrol): Sürekli postoperatif periton lavajı, açık karın, laparostomi, aşamalı abdominal onarım (23).

Kaynak kontrolü intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde en önemli adımdır. Cerrahi kaynak kontrolü esas olarak gastrointestinal sistemdeki perforasyon veya sızdırma olan bölgenin kapanması, primer kaynağın rezeksiyonu, dışarı alma veya diversiyonu şeklinde yapılır (22).

Sekonder peritonit tedavisinde ikinci adım peritondan kontamine sıvıların boşaltılması ile yapılan mekanik işlemlerdir. Amaç enfeksiyona yol açan kaynağı

elimine etmek ve peritondan sistemik inflamatuvar yanıtı uyaran maddeleri temizlemektir (22).

Sekonder peritonit tedavisinde sadece enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması yeterli değildir. Ortamda bulunan yabancı cisim, nekrotik doku, fibrin, safra, kan ve barsak içeriği gibi ilave materyaller, ortamda bakteri sayısını artırarak, makrofaj ve nötrofil fonksiyonunu bozarak enfeksiyon şiddetinin artmasına neden olur. Bu yüzden, operasyonla birlikte eşzamanlı olarak peritoneal kavitenin de temizlenmesi gerekir. Bu konuda çeşitli alternatifler mevcuttur. Klasik olarak, gaz kompreslerle kuru temizlik, lavaj, debritman, drenaj ve postoperatif irrigasyon uygulanır (24).

Peroperatif Uygulanan Temizlik Yöntemleri:

Peritoneal kirlenmenin kısmen lokalize olduğu olgularda, operasyon esnasında gaz kompresler yardımıyla yapılan bölgenin kuru temizliği, kirli materyalin büyük kısmının ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlayabilir (25).

İntraoperatif lavaj intraabdominal enfeksiyonlarda standard olarak başvurulmuş bir işlemdir (26). Ancak etkisi randomize klinik çalışmalarla yeterince irdelenmemiştir (27). Operasyon esnasında uygulanan lavajın asıl amacı bakteri sayısını olabildiğince azaltmak ve zararlı yabancı maddeleri ortamdaki uzaklaştırmaktır (23).

Son zamanlarda yüksek volümlü intraoperatif lavaj da tavsiye edilmektedir (27). Bu işleme yıkama suyu temiz görünümde gelene kadar devam edilmesi gerekir. Genellikle, toplam 8 ila 12 litre serum fizyolojik veya ringer laktat solüsyonu yeterli olmaktadır. Lavaj solüsyonuna antimikrobiyal ajanlarda ilave edilebilir. Ancak etkisi konusunda tartışmalar mevcuttur. Uygun sistemik antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda buna gerek olmadığı yönündeki görüş son zamanlarda giderek ağırlık kazanmaktadır (28). Lavajın bakteri yayılımını artırmadığı experimental olarak tespit edilmiştir (29).

İntraoperatif debritman sınırlı olarak yapılabildiği gibi, radikal olarak yapılması gerektiği de savunulmaktadır (30). Ancak bunun tam anlamıyla uygulanması çok zordur. Sonuçları hakkında da çelişkili yayınlar mevcuttur (30,31). Radikal debritman konusunda en büyük handikap, organ yüzeylerine yapışık fibrin

temizlenirken aşırı kanama olmasıdır. Radikal debridman sonrası perforasyonların daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (31).

Postoperatif Uygulanan Temizlik Yöntemleri:

Drenaj, postoperatif dönemde abdominal kavitede birikebilecek zararlı maddelerin boşaltılması amacıyla çok eskiden beri uygulanan bir tekniktir. Son zamanlarda bu konuda çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Karın boşluğunun tüp drenler yardımıyla drene edilmesi en eski metoddur (32,33). Bunların etkisinin minimal olduğu da bilinir (34). Çünkü tüp drenler, fibrinin lümeninde birikmesi sonucu çabucak tıkanır ve iş göremez hale gelirler (35,36,37). Ayrıca periton içine yerleştirilen drenler organ veya damar duvarında erozyona neden olarak fistül oluşma veya kanama riskini artırır (26,38). Drenler organizmada yabancı cisim reaksiyonuna neden olacağından nötrofil fonksiyonu bozulur ve enfeksiyonun artışına neden olabilirler (39,40). Periton içine dışarıdan bakterinin girmesi hususunda da risk teşkil edebilir. Ancak bu riskin fazla olmadığı anlaşılmıştır (41). Tüp drenlerin uygulama alanları bu nedenle sınırlı olmakla birlikte sınırlı abselerin boşaltılması, safra drenajı gibi durumlarda önemini korumaktadır (37).

Postoperatif dönemde peritoneal kavitenin tüp drenler vasıtasıyla sürekli olarak yıkanması fikri yeni değildir. Ancak rezidüel intraabdominal enfeksiyonların önüne geçmek amacıyla son zamanlarda daha dikkatle ele alınmaktadır (42,43,44). Postoperatif irrigasyonda yıkama solüsyonunun abdominal kavitenin her tarafına yayıldığından ve lokal olarak sıvı birikintilerinin oluşmadığından emin olmak gerekir. Bu yüzden irrigasyonun 10 ila 12 litre diyaliz solüsyonu ile yapılması önerilir (42). Postoperatif dönemde uygulanan sürekli peritoneal lavajın yararlı etkilerine rağmen bu konuda kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle de bazı sonuçlar birbiriyle çelişmektedir (45). Drenlerde meydana gelen tıkanıklıklar ve sıvı-elektrolit dengesindeki bozukluklar bu yöntemin dezavantajlarını teşkil etmektedir (44).

Drenajın açık yapıldığı laparostomi tekniğinde temel prensip abdominal kavitenin bütünüyle sanki bir abse kavitesi gibi drenaja tabi tutulmasıdır ve drenajın serbestçe olmasını sağlamak amacıyla yapılır (27). Ancak yine pratikte fibrin nedeniyle gelişen batın içi yapışıklıklar, 1-2 gün içinde bu işlemi zora sokar (37). Esas olarak intraabdominal basıncın yüksek olduğu hastalarda basıncın

düşürülmesini sağladığı için tercih edilmektedir. Bu sayede, intraabdominal basıncın ventilasyon, kardiyovasküler ve renal fonksiyonlar üzerine negatif etkileri belli bir süre de olsa ortadan kaldırılabilir (46).

Abdominal kavitede rezidüel enfeksiyonlara yol açabilecek fibrin ve nekrotik materyallerin daha planlı ve kontrollü şekilde boşaltılması amacıyla planlı relaparotomi de önerilmektedir. Bu yöntemin yapılışını kolaylaştırmak için yine Marlex mesh fermuarlar da kullanılmıştır (47). Bu agresif tedavinin konvansiyonel cerrahi tedavilere nazaran rezidüel abse oluşumunu ve mortaliteyi azalttığı yönünde yayınlar mevcuttur. Ancak aşağıda sayılan nedenlerden bu tedavinin dezavantajları son zamanlarda daha çok tartışılır hale gelmiştir (27).

- Gereksiz re-eksplorasyon
- Serozal yüzeylerdeki fibrinin ayrılmasına ve abdominal kavitenin sık sık manüplasyonuna bağlı olarak kanama riskinin artması
- Spontan barsak fistülü oluşması
- Fibrinin çıkarılması ve yapışıklıkların ayrılmasına bağlı olarak anastomoz iyileşmesi üzerine negatif etki
- Aşırı sıvı ve protein kayıpları
- Geniş abdominal fıtıklar

Görüldüğü gibi yöntemlerin hepsinde de batın içinde oluşan fibrin ve organlardaki yapışıklıklar, sorun teşkil etmektedir. Son zamanlarda bu patofizyolojik süreci önlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (48).

2.2.3.3. Tersiyer Peritonit

Peritonit ve sepsisin başlangıçta cerrahi olarak kontrol altına alındığı ve başarılı antibiyotik tedavisi ile bakterilerin elimine edildiği hastalarda tersiyer peritonit gelişebilir ve bu tablo; konakçı savunma sistemlerinin oluşturduğu bir sürekli sistemik inflamasyon sendromudur (20).

Klinik tablo hiperdinamik kardiyovasküler bulgular, düşük ateş ve genel hipermetabolik dönem ile karakterizedir. Bu hastalarda tanımlanan bir enfeksiyon

odağı olmaksızın sepsisin klinik tablosu vardır ve sıklıkla rekurren veya rezidüel enfekte sıvıların drenajı için gereksiz laparotomiler uygulanmıştır. Sıklıkla hiçbir patojen yoktur veya düşük patojenitesi olan koagülaz negatif stafilokok ve mantarların neden olduğu ve yanlış olarak septisemi veya fungus sepsisi olarak yorumlanan bir tablo söz konusudur. Bu karmaşık patofizyolojik süreçte inhibitör otokoid maddelerin açığa çıkamaması bir faktör olabilir. Kür şansı bu eksikliklerin monoklonal teknolojisi kullanılarak giderilmesi ile sağlanabilir (19).

2.3. Postoperatif Peritoneal Adezyonlar

2.3.1. Adezyonların İnsidansı ve Önemi

Weibel ve arkadaşları tarafından trafik kazasında ölenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi geçirenlerin %67'sinde adezyonlar saptanmıştır. Bu rakam majör cerrahi geçirenlerde %76 iken birden çok ameliyat olanlarda %93'e kadar çıkmaktadır (2). Yine benzer olarak Menzies ve arkadaşları, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde adezyon saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10.4'ünde (%9.5'i inflamatuvar, %1'i konjenital) adezyon saptamışlardır (50). İnflamasyona bağlı adezyonların çoğunluğu akut apandisit (%42) ve divertikülite bağlıdır (%14.5), diğer nedenler arasında pelvik inflamasyon, kolesistit ve Crohn hastalığı vardır (1).

Postoperatif intraabdominal adezyonlar en sık omentum, ince barsaklar karın duvarı ve kadın üreme organlarında görülmelerine rağmen, obstrüksiyona sebep olan adezyonlar en sık ince barsaklarda ve özellikle ileumda görülürler (51). Miller ve arkadaşları 43 postoperatif adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon olgusunda obstrüksiyona sebep olan adezyonun 32 olguda ileum, 4 olguda jejunum, 6 olguda yeri tam olarak belirtilmeyen ince barsak ansı ve bir olguda sigmoid kolonda olduğunu bildirmişlerdir (52). Adezyonların karakteri göz önüne alındığında %48 olguda tek bant, %40 olguda multipl bant, %2'sinde omental bant, %10'unda ise bölgesel adezyonlar olduğu görülmüştür.

Akut kolesistit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi tedavi edilmemiş intraabdominal hastalığı veya multipl laparotomi hikayesi olanlarda, daha önceki operasyonunda intraabdominal komplikasyon (apse, hematoma, anastomoz kaçağı

gibi) ve adezyon hikayesi olanlarda adezyonların miktarı önemli derecede fazla bulunmaktadır (53,54,55).

Bununla birlikte tüm laparotomilerin %1'inde 1 yıl içerisinde, cerrahiden sonraki herhangi bir zamanda %3'nde adezyona bağlı obstrüksiyon gelişir (56,57,58). Tüm ince barsak obstrüksiyonlarının %60-70'i adezyonlara bağlıdır (58). Bu obstrüksiyonların cerrahi tedavisi (adezyoliz) sonrası %11-22 vakada nüks obstrüksiyonlar gelişmektedir (50). Relaparotomi yapılan hastaların %21'inde ameliyat sırasında adezyona bağlı barsak perforasyonu oluşur (59). Adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarının cerrahi tedavi mortalitesi %6-8 ve %13 olarak belirtilmiştir (60).

2.3.2. Adezyonların Patogenezi

Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü serbestleştirilmesi ile yapışıklık oluşumunun başlangıç noktasıdır. Peritonun travma ve iskemiye cevabı oldukça hızlıdır. Ameliyatta 3 saat gibi kısa bir süre içerisinde ortaya çıkan erken fibrinöz adezyonlara rastlanmıştır. Bu fibrinöz madde tamamen emilebilir veya organize olarak fibröz adezyonlar gelişebilir. Adezyon eğer üç gün veya daha uzun süre kalırsa eksuda içinde fibroblastik proliferasyon gelişir ve fibröz adezyon oluşumuna yol açar (57).

Karın cerrahisinin ilk zamanlarında periton endotelinin belirleyici olduğu kanısı hakimdi ve mezotel sağlam kalırsa fibrinin yok olacağı eğer yaralanırsa kalıcı fibröz adezyonlar gelişeceği düşünülüyordu. Birçok cerrahi kitap peritonun dikilmesini öneriyordu. Bu görüş derideki iyileşme göz önünde bulundurularak ortaya konulmuştu. Yıllar içinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar bu teorisinin tamamen yanlış olduğunu ortaya koydu. Çalışmalarda periton suturasyonun, serbest periton veya omentum greftlerinin adezyonu artırdığı saptandı (1).

2.3.3. Reepitelizasyon

Peritoneal yaralanma ile mezotel altındaki mikrovasküler yapıda hasar görülür. Bunu serum ve hücrel elemanların dışa çıkması takip eder. Defekt fibrinden zengin bir eksüda ile dolmuştur. Bu eksüda normal doku onarımı için gerekli iken diğer

yandan rezolüsyonunda cerrahi öncesi şartların sağlanması için gereklidir. Bu eksuda üç saat gibi kısa bir sürede pıhtılaşır. Bu şekilde oluşan adezyonlar normalde birkaç gün içinde yıkılırlar. Adezyon eğer üç gün veya daha uzun süre kalırsa eksuda içinde fibroblastik proliferasyon gelişir ve fibröz adezyon oluşumuna yol açar (61,62). Eksudadaki ana hücreler monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositlerdir (1). Fibrinöz eksuda oluşumundan 12 saat sonra fibrin lifleri arasında pek çok polimorf nüveli lökositler görülür, bunlar da daha sonra makrofajlar ile yer değiştirir. Yaralanmadan 48 saat sonra yara yüzeyi fibrin çatı ile desteklenen makrofaj tabakası ile örtülür. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa fibrinoliz başlar ve başlangıçta yara tabanında bulunan primitif mezotelial hücreler adacıklar oluşturarak mezotel tamirini sağlar. Sonraki 2-5 gün içinde yaralanan periton reepitelize olur ve eş zamanlı olarak da makrofajlar azalır (57).

Hızlıca iyileşen peritonun kaynağı tartışmalıdır. Başlıca üç görüş vardır. Birinci görüş; yeni periton yara tabanından yukarı doğru göç eden fibroblastlardan gelişmektedir. İkinci görüş; yüzeydeki adacık oluşturmuş hücreler yaralanma bölgesine değen komşu sağlam peritondan kopup gelmektedir. Üçüncü görüş; peritonda serbestçe yüzen mezotelial hücrelerin yaralanma bölgesine yapıştığıdır. Ayrıca serbest dolaşan monosit ve makrofajların da bu bölgeye yapışarak mezotel hücrelerine dönüştüğü düşünülmektedir (1). Raftery yaptığı bir çalışmada, makrofajları polystyren ile işaretlemiş ancak yeni mezotel hücrelerinde ya da fibroblastlarda bu işareti saptayamamıştır. Ayrıca periton sıvısındaki serbest mezotel hücrelerinin sayısı oldukça azdır ve çok azı canlı kalabilmektedir. Bu ötre göre yeni mezotelin hangi hücre grubu olduğu bilinmemekle birlikte, subperitoneal perivasküler bağ dokusundaki kök hücrelerin dönüşümüyle oluşmaktadır (62).

Mezotel onarımı sırasında, makrofaj ve lenfositler bir takım büyüme faktörleri üretirler. Bu maddeler fibroblast proliferasyonu ve kollojen sentezini düzenler. Bunlar platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), interleukin-1 (IL-1) ve tumor necrosis factor- α (TNF- α)'dır. PDGF ve TGF- β fibroblast kollojen sentezini artırır. FGF ve EGF'nin mitojenik etkisi in vitro olarak gösterilmiştir (63). Ayrıca TGF-P plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 sekresyonunu artırır. Tüm bu maddeler kollojen sentezini ve hücrel proliferasyonu artırarak

adezyon oluşumunu kolaylaştırır. Fibroblast proliferasyonu ile ilgili olmayan farklı bir yolla prostoglandinler, özellikle prostoglandin E2 mezotel onarımında rol oynar (64).

İnflamatuvar eksudanın çözülmesinde fibrinoliz merkezi bir rol oynar, böylece adezyon riskini azaltır. Bu süreç muhtemelen yaralanma bölgesindeki mezotel hücreleri ile başlatılır, çünkü fibrinolitik aktivite mezotel hücrelerinde gösterilmiştir. Normal fibrinoliz için yeterli kan akımı olması şarttır. Periton yaralanma bölgesinde iskemi varsa fibrinoliz engellenir ve fibrin hücresel matrikste organize olur (1,61). Adezyon gelişiminde fibroblast artışı, neovaskularizasyon ve son olarak da doku organizasyonu olur. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa peritondaki büyük yaralanmalar bile adezyonsuz iyileşebilir. Yaralanma bölgesindeki kan akımını azaltan maddeler adezyonu arttırır. Isı hasarı, infeksiyon, yabancı cisim reaksiyonları (örneğin dikiş veya mesh), radyasyon endarteriti ve fibrin yıkımını engelleyen diğer maddeler adezyonu arttırır (57).

2.3.4. Adezyon Oluşumunda Fibrinolizin Rolü

Plazmin fibrin pıhtılarını yıkmakla sorumlu olan enzimdir. Karın boşluğunda fibrinoliz, plazminin lokal aktivitesine bağlıdır (64). 1968 yılında mezotel yüzeylerinin, damar endoteli ve diğer dokulardan farklı bir fibrinolitik aktivatör aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (65). Plazminojenin plazmine dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile stimüle edilir. Bu enzim endotel ve mezotel hücrelerinden kaynaklanır.

Normal peritondaki fibrinolitik aktivite mezotel ve submezotelial dokudaki damarlarda yerleşik olan plazminojen aktvatörlerine bağlıdır. Bu aktivatörler kanda ve fibrinöz eksudada bulunan plazminojeni plazmine çevirir (66,67). Endometriozis plazminojen aktivatör aktivitesini azaltmaktadır. Endometriozisde ki adezyonlar bu şekilde açıklanmaktadır (61).

t-PA aktivitesi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir. tPA'nın PAI tarafından inhibisyonu periton sıvısında azalmış fibrinolizin en önemli nedenidir (49,68).

Gervin ve arkadaşları, köpeklerde gazlı bez ile abrazyon uygulanan peritonda fibrinolitik aktivitenin azaldığını saptamışlardır. Düşük fibrinolitik aktivite bulunan abrazyon bölgelerinde adezyonlar gözlenmiştir. Fibrinolitik aktivite %50 ya da daha fazla düştüğünde masif adezyonların oluştuğu gözlenmiştir (61). Thompson ve arkadaşları, ilk kez normal insan peritonunda plazminojen aktivatör aktivitesini ölçtüler. İskemi ve inflamasyonda bu aktivitenin azaldığını saptadılar (67). Vipond ve arkadaşları da insan inflame peritonunda fibrinolitik sistem aktivatör ve inhibitörlerini çalıştılar. tPA'nın peritondaki primer fizyolojik plazmin aktivatörü olduğunu ve inflamasyonda gözlenen fonksiyonel fibrinolitik aktivitede düşüşün PAI-1 ile sağlandığı sonucuna vardılar (64).

Goor ve arkadaşları tarafından sıçanlarda oluşturulan fokal peritonit modelinde, periton sıvısındaki tPA değerlerinde hafif artış, PAI'da ise çok belirgin bir artış saptanmıştır. Böylece abdominal fibrinolizdeki azalmanın temel nedeninin PAI'daki belirgin artış olduğu sonucuna varılmıştır. tPA ve PAI aktivitelerine peritondan alınan doku örneklerinde bakılmış ve PAI'da artış ile birlikte tPA'da da önemli bir azalma saptanmıştır. Peritonun, altındaki damar içeren diğer fibrokollajenöz dokulardan tam izole edilemeyeceğini ve dolayısıyla bu ölçümlerinde periton sıvısındakiler kadar sağlıklı olmayacağını ifade etmişlerdir (49).

Scott-Coombes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, postoperatif peritoneal fibrinolitik cevabı araştırmışlardır. Bu çalışmada, inflamatuvar olmayan bir hastalık nedeniyle laparotomi yapılan hastaların drenlerinden postoperatif 2, 6, 24 ve 48 saat sonra peritoneal sıvı örnekleri alarak incelenmiştir. Lökosit sayısında erken dönemde yükselme saptanmıştır. tPA aktivitesi erken dönemde düşük ancak 48. saatte yükselmiştir. Bununla birlikte PAI aktivitesinde dramatik bir artış gözlenmiştir (68).

"Adezyon gelişimi azalmış fibrinolitik kapasite ile ilgilidir" görüşü genel bir düşünce olmuştur (69). Bununla birlikte Bakkum ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Peritoneal fibrinolitik aktiviteyi inceledikleri bir sıçan adezyon modelinde postoperatif birinci günde total fibrinolitik aktivite ve tPA aktivitesi hafifçe artmış üçüncü ve sekizinci günlerde ve birinci ayda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Fibrinolitik kapasitedeki bu güçlü artış, adezyonların

devamlılığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki postoperatif birinci günden birinci yıla kadar değişmemektedir. Bu bulgular ışığında temel mekanizma fibrinolitik aktivitedeki azalma değil fibrin oluşumundaki aşırı artış karşısında fibrinolitik aktivitenin yetersiz kalmasıdır (70).

Fibrin yıkımı fibrinolitik sistem ile sağlanır. Bu sistemde inaktif proenzim plazminojen, tPA yada ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) ile aktif plazmine çevrilir (71).

2.3.5. Adezyonu Etkileyen Diğer Faktörler

2.3.5.1. İskemi

İskemik dokuların adezyon formasyonuna yol açtığı, ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir (72). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Karın içerisinde kanlanması bozulan yerlere 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 (73).

2.3.5.2. Yabancı Cisimler

Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal inflamasyona neden olurlar. Bilinenin aksine, pudralı eldivenler operasyon öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerinin kümeleşmesine neden olarak daha yoğun doku reaksiyonuna neden olarak adezyon gelişimini kolaylaştırır (74).

Adezyon önlenmesi 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 kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması gibi uygun bir

cerrahi teknikteki önemli noktaları teşkil eder (75). Ancak yapılan çalışmalar peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturunca doğası gözönüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği ileri sürülmektedir (76).

Renz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nişasta pudrasına maruz kalan sıçan peritoneal makrofajları (in vivo) ve insan monositleri (in vitro) yüksek miktarlarda TNF-a, IL-1, PGE2, tromboksan B2 ve hidrojen peroksit salgıladıkları saptanmıştır. bu inflamatuvar maddelerin salınımı makrofajların progresif olarak ölümüne yol açmıştır. Bu bilgi, nişasta pudrası partiküllerinin başlattığı postoperatif peritonit ve daha sonra granülom oluşumunun en azından bir bölümünün makrofaj kaynaklı sitokin ve reaktif oksijen bileşiklerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Sıçan peritonuna nişasta verilerek oluşturulan modelde, 2-4 gün içinde monosit ve makrofajların peritoneal kaviteye aşırı miktarda göç ettiği gözlenmiştir. Bu göçü lenfosit göçü takip etmektedir. Hücre sayılarının ancak iki hafta sonra normale döndüğü ve beş - yedi hafta sonra ise peritoneal kavitede pek çok granülom oluştuğu saptanmıştır (75).

Pudralı eldivenlerin yıkanması nişasta partikülü sayısını azaltmakla birlikte, eldivenin dış yüzeyi nişastadan tamamen temizlenmemektedir. Ayrıca pudranın içindeki magnezyum oksit de uzaklaştırıldığı için kalan nişasta partiküllerinde kümeleşme görülmektedir. Böylece eldivenler yıkansa da bir miktar pudranın peritona bulaşmasını engellemek imkansız gibi görülmektedir. Eldivenin delinmesi de bulaşmayı arttırmaktadır. Karın cerrahisinde olduğu gibi periton yaralanması ve pudra, az miktarda bile olsa, bir arada iken adezyon oluşumu artmaktadır (52).

2.3.5.3. Kanama

Ryan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada peritoneal yaralanma az olsa bile ortamda taze kan varlığı adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Peritoneal yaralanma olmadığı durumlarda pıhtılaşmış kanın adezyona yol açabileceği saptanmıştır (77).

2.3.5.4. Peritonun Sütürasyonu

Bir çalışmada periton defektlerinin yaklaştırma amacıyla dikilmesi adezyona neden olabileceği saptanmıştır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir (61).

Elkins ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada hayvanlar dört gruba ayrılmış; periton eksizyonu, periton koterizasyonu, çizgisel insizyon ve dikişle yaklaştırma uygulanmıştır. Daha sonra alınan örneklerin histolojik incelemesinde sadece periton eksizyonu uygulanan grupta düzgün bir epitelizasyon gözlenmiştir. Dikiş konulan bölgede doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu ile birlikte yavaş bir iyileşme gözlenmiştir. Peritoneal koterizasyon ve dikiş ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı, derin submezotelial dokuda kanama ve nekrozun olduğu gözlenmiştir. Böylece periton yaralanmalarının dikiş materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (78).

Yine sıçan ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritoneal defektin dikişle onarımının adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre devamlı dikiş, tek tek dikişe göre daha az adezyon yapma eğilimindedir (79).

2.3.5.5. Peritonit

Bakteriler dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılar ve inflamatuvar eksudaya yol açarlar. Ek olarak bu salgılanan maddeler dokunun kan akımını azaltır ve iltihabi hücreleri bu bölgeye çekerler. Böylece fibrinöz adezyonlar oluşur ancak genellikle geri emilirler. Üç günden daha uzun süren adezyonlar fibroblastik proliferasyonu davet eder (61).

2.3.5.6. Safra Taşları

Ağalar ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada sıçanlarda karın içindeki serbest safra taşının, E. coli ya da steril safra ile birlikte bulunmasının apse ve adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (80).

Zorluoğlu ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada enfekte safra ile birlikte bulunan serbest safra taşlarının, adezyonu belirgin olarak arttırdığı ve intraabdominal apseye neden olduğu saptanmıştır (81).

2.4. Adezyonların Önlenmesi

Adezyonu önlemek amacıyla yapılan çalışmalar ise birbiriyle çok fazla çelişik olarak bildirilmiştir. Adezyonu önleyebilmek amacıyla yapılan çalışmalarda önerilerin mantıklı olanlarını 4 grupta toplayabiliriz.

Fibrin birikiminin önlenmesi,

Oluşan fibrinin ortamdaki uzaklaştırılması,

3. Serozal yüzeylerin birbirinden uzaklaştırılmasıyla birbirine temas sürelerinin kısaltılması,

4. Fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi (1).

2.4.1. Fibrin Birikiminin Önlenmesi

Postoperatif dönemde periton içerisine fibrin birikiminin önlenmesi için çok çeşitli maddeler denenmiş, çok çeşitli çalışmalarda bulunulmuştur. Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, dikümarol, dekstran gibi antikoagülanlar, muhtemelen antiplazmik bir ajan olduğu iddia edilen aprotinin (trasylol) denenmiş ve sonuçları uzun uzun tartışılmıştır (82).

2.4.2. Oluşan Fibrinin Uzaklaştırılması

Cerrahlar, adezyonu önleyebilmek için yıllardır fibrini peritondan uzaklaştırmanın yollarını araştırmışlardır. Bunun için de periton için gaz kompresler yardımıyla kuru temizliği, peritoneal lavaj, peritoneal debritleme, fibrini seyreltme, fibrini hiyaluronidaz, fibrinolizin gibi maddelerle eritme veya çeşitli enzimlerle sindirmeyi düşünmüşlerdir (25,26,30).

İzotonik NaCl, dekstroz, özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları bu amaç için kullanılmış, ancak peritondan hızla absorbe edildikleri için bu etkileri sınırlı kalmıştır. Bu nedenle de rutin olarak kullanılamamıştır. Akdeniz ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonunun peritoneal fibrinolitik aktiviteyi değiştirerek adezyon oluşumunu azaltabileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonu yapılan gruplar arasında adezyon skoru açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (83).

Fibrinin enzimlerle sindirilerek peritondan uzaklaştırılması düşünülmüş ve bunun için de pepsin, tripsin ve papain tavsiye edilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin periton tarafından hızla nötralize edildiğini, bu nedenle de adezyonu önlemede etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (1).

Fibrinolitik ajanlarla fibrinin eritilerek adezyonu önleyebilmek amacıyla ilk defa streptokinaz, laktaz, streptodonaz denenmiş ve bunların etkili olduğu bildirilmiştir (1,84). Ancak daha sonraki çalışmalarda bunların etkili olmadığı gösterilmiştir (1,85).

2.4.3. Serozal Yüzeylerin Birbirinden Uzaklaştırılması

Defektli serozal yüzeyin adezyonunu önleyebilmek için, bu yüzeyi diğer serozal yüzeylerden uzak tutmak, onlarla ilişkisini önleyebilmek amacıyla çok çeşitli metodlar kullanılmıştır. Her ne kadar, postoperatif intraperitoneal olarak verilen izotonik NaCl, ringer laktat, dekstroze solüsyonları, hidroksietil nişasta ve jelatinin faydalı olduğu savunulmuşsa da dekstran 70 haricindeki solüsyonların peritondan çok çabuk absorbe edilmeleri sebebiyle etkileri çok sınırlı kalmakta veya etkisiz olmaktadır (85).

2.4.4. Fibroblastik Proliferasyonun İnhibisyonu

Fibroblastik aktivitenin inhibe edilmesi amacı ile kortizon, çeşitli antihistaminikler, progesteron, 5-florourasil başta olmak üzere çeşitli sitostatik ajanlar ve bazı nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlardan bazıları adezyonları önlemede değişik oranlarda etkili olmuş ancak yan etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılamamış; bazıları da adezyon oluşumunu önleyememiştir (86,87,88,89).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Preoperatif Hazırlıklar ve Operasyon

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı etik kurulundan onam alındı. Denek sayısı, çalışma öncesi bir biyoistatistik uzmanı ile görüşülerek Mann-Whitney U testine göre belirlendi ve 40 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan (ortalama ağırlık 270 ± 30 g, ortalama yaş; 8-9 ay) üzerinde çalışıldı. Tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgü ile kapalı olan deney hayvanı üretim kafeslerinde yaşatılan sıçanlar deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yem ile beslendiler. Deney hayvanları, normal su ve uygun diyet verilerek ve 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu oluşturularak yaşamaları sağlanmıştır. Ratlar ilk operasyon sonrası 10' arlı gruplar halinde 4 ayrı kafeste yaşatıldı. İkinci operasyon sonrası tüm denekler periton doku örnekleri alındıktan sonra kurban edildi.

Ratlar 4 eşit gruba ayrıldı. Tüm ratlar aynı gün içerisinde 1. operasyona alındı.

Anestezi intramusküler olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Parke-Davis, Morris Plains) ve 2,5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer) ile sağlandı. Cerrahi işlemler steril koşullarda gerçekleştirildi. Tüm hayvanların karın ciltleri tıraş edildi ve povidon iyod ile silindi. Steril delikli yeşil ile batın örtüldü. Üç cm' lik karın orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Kontrol grubu dışındaki tüm ratlarda mide ve duodenum bulundu. Pilon bulunarak 0,5 cm proksimalinden 11 numara bistüri kullanılarak 0,4' cm lik tam kat perforasyon oluşturuldu. Açığa çıkan mide sıvısı ve gıda artıklarının tüm batına yayılması sağlandı. Mide batın içine normal anatomik pozisyonuna alındı ve batın üzerine ıslak gazlar konularak 1 saat beklendi. 1. saat sonunda midedeki perforasyon alanı tam kat 4.0 ipek suturelarla tek tek kapatıldı. Batın içi temizliği yapıldıktan sonra batın 3/0 prolene suturela tam kat kapatıldı.

1. Grup (Laparotomi Grubu): Laparotomi yapıp herhangi bir işlem yapılmadan 1. saat sonunda batın tam kat kapatıldı.

2. Grup (Perforasyon Grubu): Laparotomi yapıp mide perforasyonu oluşturularak mide içeriğinin batına yayılması sağlandı ve mide normal anatomik pozisyonuna alınarak 1 saat beklendi. 1. saat sonunda midedeki perforasyon alanı 4.0 ipek suturela tam kat 2 adet suturela kapatıldı. Batın içine yayılan mide sıvısı ve gıda artıklarının temizlenmesi için herhangi bir işlem yapılmadı. Batın 3.0 prolene suturelarla tam kat kapatıldı.
3. Grup (Serum Fizyolojik Grubu): Laparotomi yapıp mide perforasyonu oluşturularak mide içeriğinin batına yayılması sağlandı ve mide normal anatomik pozisyonuna alınarak 1 saat beklendi. 1. saat sonunda midedeki perforasyon alanı 4.0 ipek suturela tam kat 2 adet suturela kapatıldı. Batın içi, 50 cc oda ısısındaki serum fizyolojikle tüm gıda artıkları ve mide sıvısından temizleninceye kadar yıkandıktan sonra batın içindeki sıvı aspire edildi. Batın 3/0 prolene suturelarla tam kat kapatıldı.
4. Grup (Kompres Grubu): Laparotomi yapıp mide perforasyonu oluşturularak mide içeriğinin batına yayılması sağlandı ve mide normal anatomik pozisyonuna alınarak 1 saat beklendi. 1. saat sonunda midedeki perforasyon alanı 4.0 ipek suturela tam kat 2 adet suturela kapatıldı. Batın içi, oda ısısındaki serum fizyolojikle ıslatılarak sıkılmış gazlar aracılığıyla silinerek temizlendi. Batın içinde görülür sıvı ve gıda artığı olmadığından emin olundu. Batın 3.0 prolene suturelarla tam kat kapatıldı.

3.2. Adezyonların Derecelendirilmesi

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

Tablo 1. Adezyonların Derecelendirilmesi (Evans Skorlaması)

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

3.3. Örneklerin Alınması ve Doku Homojenizasyonu

Adezyon derecelendirildikten sonra, hayvanlar canlı iken U şeklinde kaldırılan karın duvarının peritonu insizyon hattını da içine alacak şekilde çıkartıldı. Biyopsiler alındıktan sonra periton hızlı bir şekilde serum fizyolojik ile yıkanıp kurutma kağıdı ile kurutuldu. Periton örnekleri Eppendorf tüplerinin içine konarak laboratuarda mevcut olan -80°C 'lik soğutucuda donduruldu ve homojenizasyona kadar bu şekilde -80°C ' de saklandı.

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

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

3.4. Biyokimyasal Analiz

3.4.1. Microparticle Enzyme Immunoassay Reaksiyon Prensipleri

Microparticle Enzyme Immunoassay teknolojisinde, mikrondan küçük boyutlardaki lateks partiküllerin asılı olduğu solüsyon kullanılarak parametrelerin ölçümü yapılır. Partiküller ölçülen parametre için spesifik olan yakalayıcı bir

molekülle kaplanmıştır. Mikropartiküllerin efektif yüzey alanı analiz kinetiklerini arttırırken analiz inkübasyon zamanını azaltır. Bu da MEIA analizlerinin diğer immün analiz yöntemlerinden daha kısa zamanda tamamlanmasını sağlar.

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

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

Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) analizleri için gerekli olan reaktifler:

Yakalayıcı molekülle (antijen, antikor veya viral partikül) kaplanmış mikropartiküller

Bulk Solüsyon 1-Fluorescent substrate, 4- Methylumbelliferly Phosphate (MUP)

Alkaline Phosphatase-labeled konjugat

3.4.2. Rat t-PA ELISA Kitinin Çalışılması

Rat tPA Ab EIA (Molecular Innovations, USA) rat dokusunda spesifik antikorların tespitinin yapıldığı bir enzyme linked immunoassaydır. Mikroplak kuyucukları rekombinant protein ve tPA sentetik peptidlerinin multipl epitopları ile kaplanmıştır. Doku tPA antikorları varlığında, peptid ve rekombinant proteinler ile reaksiyona girer ve solid faza yapışır. Non-spesifik antikorlar yıkama tamponu ile uzaklaştırılır. Antijenik proteinlere bağlı tPA spesifik human IgG, goat-anti- human

IgG peroxidaz konjugatı ile reaksiyona girer (1) ve kromojenik substratlı son reaksiyon ile gözlemlenebilir. Reaksiyonun yoğunluğu fotometrik olarak 450nm’de okutulur.

3.4.3. Test Prosedürü

Çalışmadan önce bütün reagentler oda ısısına getirildi.

Tüm serum örnekleri 1/10 oranında dilüe edildi.

Mikroplakdan negatif kontrol, pozitif kontrol ve blank (kör kuyucuk) için 2 kuyucuk ayrıldı. Tüm doku örnekleri (negatif ve pozitif kontrol hariç) için, numune diluentinden 100µl dağıtıldı.

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

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

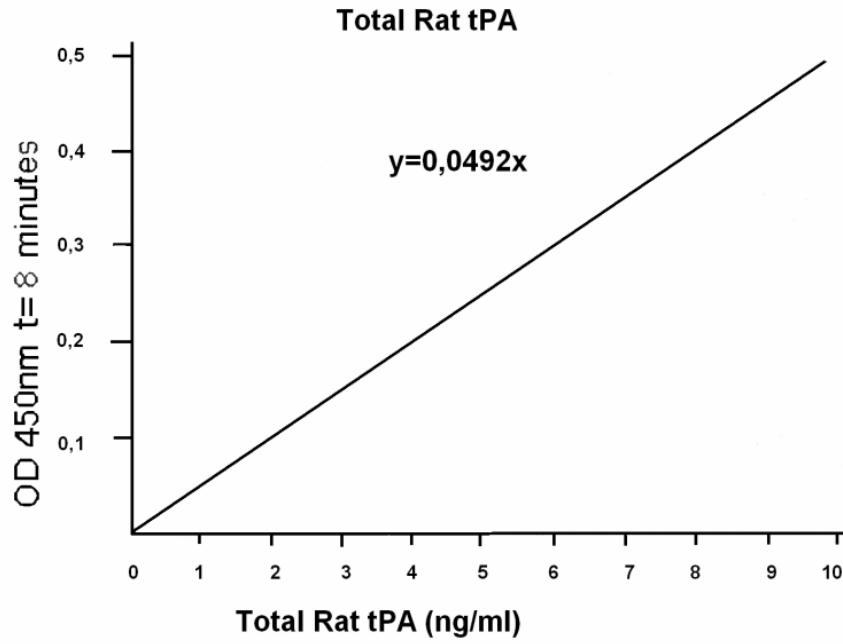
Her bir kuyucuğa 100 µl substrat solusyonu konularak, 10 dk karıştırıldı.

Renk reaksiyonunun sonlanması için her bir kuyucuğa stop solüsyonunun (2M sülfürik asit) 50 µl’si dağıtıldı.

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

3.4.4. Değerlendirme

Standartların optik değerlerinin ortalaması alındı. Ortalamalar x ve y eksenine konularak eğri çizildi (Şekil 1).



Şekil 1. t-PA standart doğrusu

3.4.5. Rat PAI-1 ELISA

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

3.4.6. Test Prosedürü

Çalışmadan önce bütün reagentler oda ısısına getirildi.

Tüm serum örnekleri 1/10 oranında dilüe edildi.

Mikroplakdan negatif kontrol, pozitif kontrol ve blank (kör kuyucuk) için 2 kuyucuk ayrıldı. Tüm doku örnekleri (negatif ve pozitif kontrol hariç) için, numune diluentinden 100µl dağıtıldı.

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

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

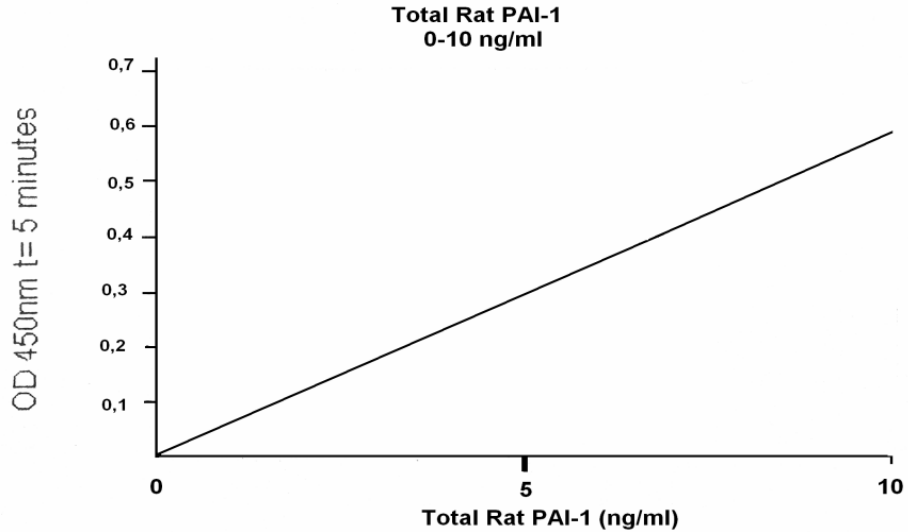
Her bir kuyucuğa 100 µl substrat solusyonu konularak, 10 dk karıştırıldı.

Renk reaksiyonunun sonlanması için her bir kuyucuğa stop solüsyonunun (2M sülfürik asit) 50 µl’si dağıtıldı.

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

3.4.7. Değerlendirme

Standartların optik değerlerinin ortalaması alındı. Ortalamalar x ve y eksenine konularak eğri çizildi (Şekil 2).



Şekil 2. PAI-1 standart doğruları

3.5. İstatistiksel Analiz

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

4. BULGULAR

İlk operasyondan 7 gün sonra laparotomi grubu, perforasyon grubu, serum fizyolojikle peritoneal lavaj grubu ve nemli kompresle peritoneal kuru temizlik grubundaki 10' ar adet rat U insizyon yapılarak morfolojik olarak adezyonları değerlendirildi.

Tablo 2. Evans skorlamasına göre adezyon skorları

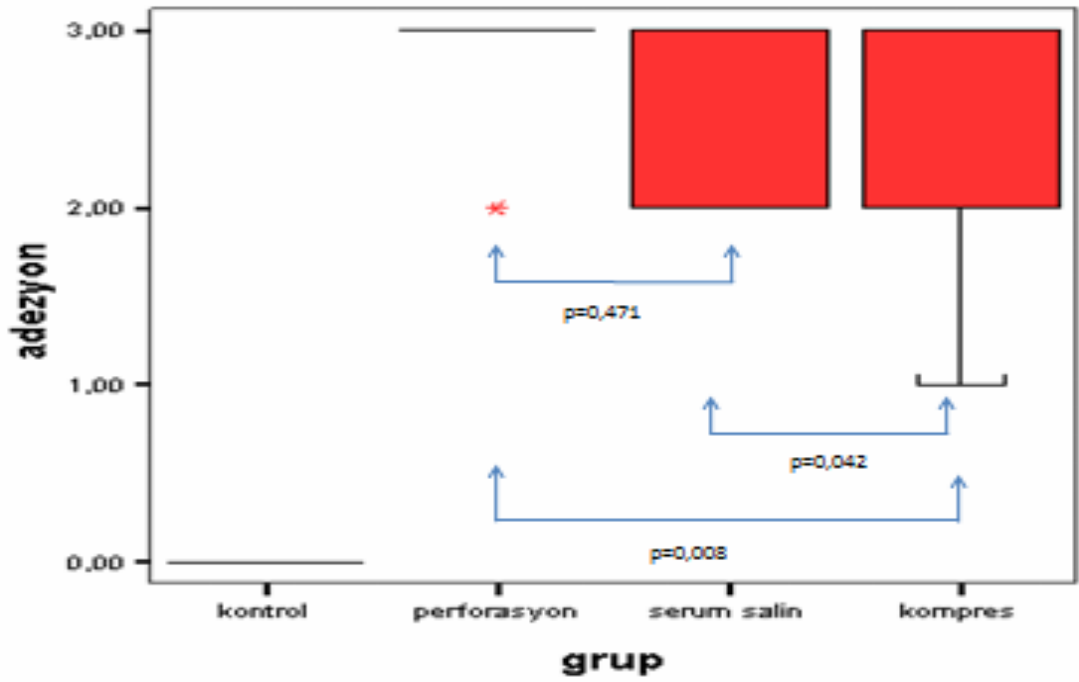
Adezyon Skoru	Perforasyon Grubu n =10	Serum Fizyolojik Grubu n= 10	Kompres Grubu n= 10
0	----	----	----
1	----	----	1
2	2	3	5
3	8	7	4

Perforasyon grubu ile serum fizyolojik gruplarının adezyon skor değerleri Mann-Whitney U testi yapılarak karşılaştırıldı ve anlamlı fark olmadığı görüldü. (p=0,472, şekil 3).

Perforasyondan sonra batın içi kompresle temizlendiğinde adezyon skorunun anlamlı derecede azaldığı görüldü. (p=0,008, şekil 3).

Perforasyondan sonra serum fizyolojikle yapılan batın içi temizlikten sonra adezyon skorlarında bir miktar azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildir. (p=0,472, şekil 3).

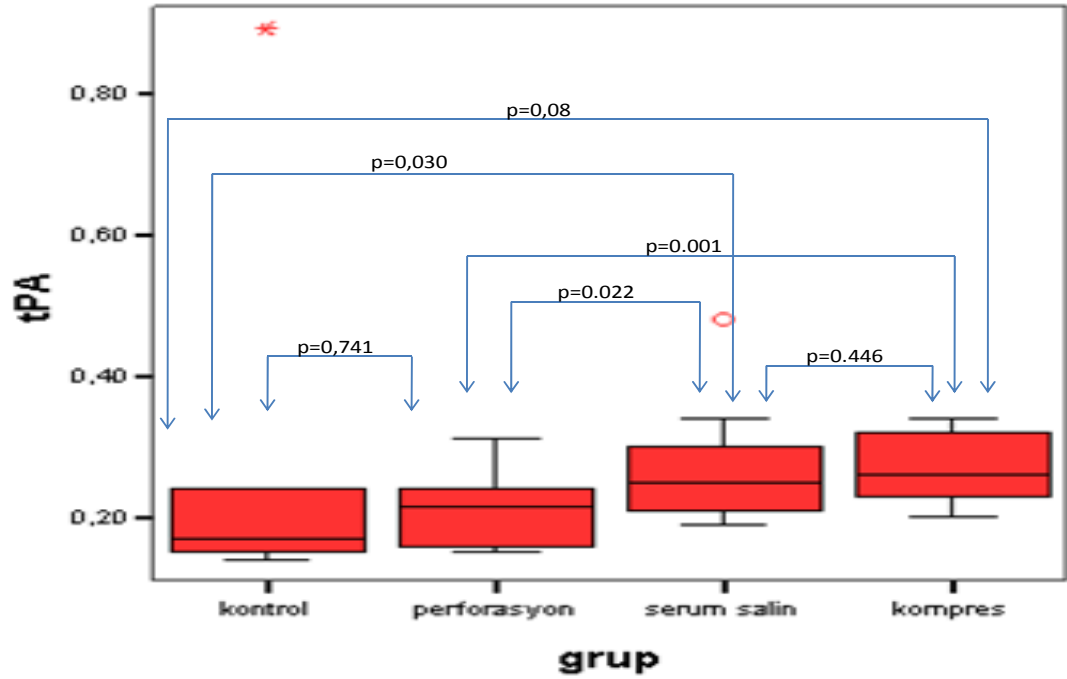
Serum fizyolojik grubu ile kompres grubu karşılaştırıldığında adezyonların kompres grubunda daha az olduğu ve farkın anlamlı olduğu görüldü. (p=0,042, şekil 1).



Şekil 3. Grupların postoperatif 7. Günde evans adezyon skorlamasına göre adezyon skorları

Doku t-PA Düzeyleri

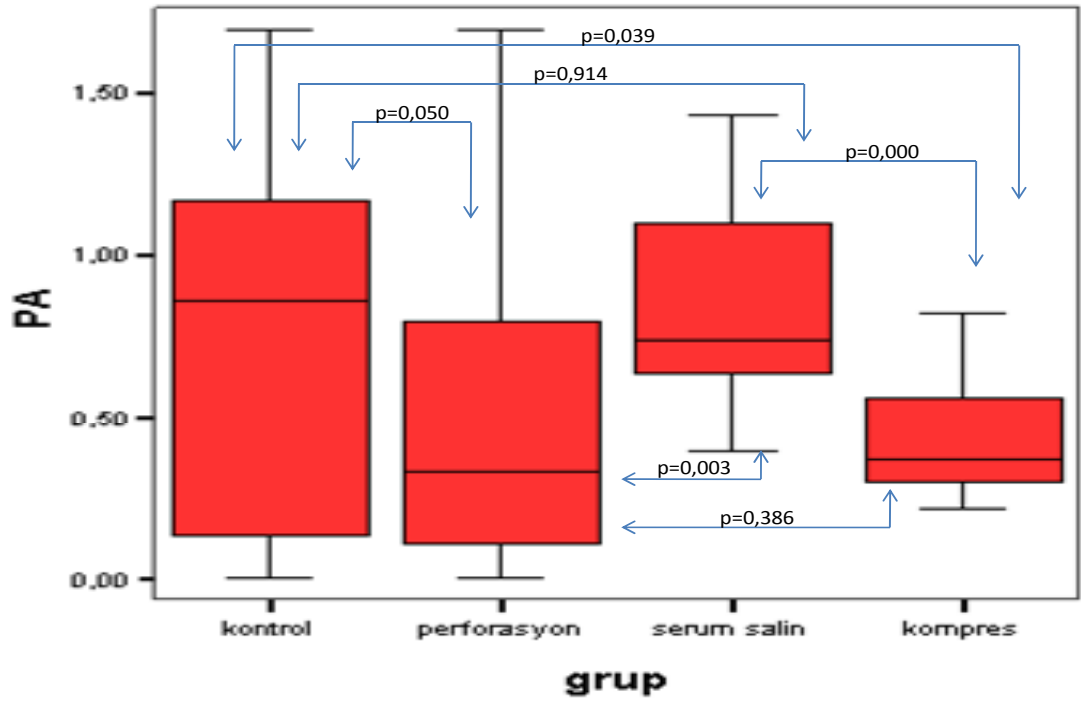
Perforasyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki t-PA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. ($p=0,741$, şekil 4). Serum fizyolojikle temizlenen grupta doku t-PA düzeyleri anlamlı derecede artmıştı ($p=0,022$, şekil 4). Kompresle temizlenen grupta doku t-PA düzeyleri anlamlı derecede artmıştı ($p=0,001$, şekil 4). Ancak kompres grubunda t-PA değerleri daha yüksekti.



Şekil 4. Grupların postoperatif 7. günde t-PA konsantrasyonları (ng/mg protein)

Doku PAI-1 Düzeyleri

Perforasyon grubunda sağlıklı peritona göre dokudaki PAI-1 değerleri anlamlı ölçüde azalmıştı. ($p=0,050$, şekil 5). Perforasyondan sonra batın içinin serum fizyolojikle temizlenmesin anlamlı etkisi vardı ve PAI-1 değerleri artmıştı ($p=0,003$, şekil 5). Perforasyondan sonra batın içinin kompresle temizlenmesinin ise anlamlı etkisi yoktu. ($p=0,386$, şekil 5). Serum fizyolojik grubu ile kompres grubu arasında ise anlamlı fark vardı. PAI-1 düzeyleri serum fizyolojik grubunda yüksekti.



Şekil 5. Grupların postoperatif 7. günde PAI-1 konsantrasyonları

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada mide perforasyon modeli oluşturulan ratlarda perforasyon onarımını takiben batın içinin nemli kompreslerle temizlenmesinin adezyonları azalttığı görülmektedir. Batın içi, serum fizyolojikle irrigasyon yapılarak temizlenen grupta ise adezyonlarda bir miktar azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi.

Günümüzde sekonder peritonitin en sık nedeni mide-duodenum perforasyonlarıdır. Kaynak kontrolü intraabdominal infeksiyonların tedavisinde en önemli adımdır. Cerrahi kaynak kontrolü esas olarak gastrointestinal sistemdeki perforasyon veya sızdırma olan bölgenin kapatılması, primer kaynağın rezeksiyonu, dışarı alma veya diversiyonu şeklinde yapılır (22).

Sekonder peritonit tedavisinde ikinci adım peritondan kontamine sıvıların boşaltılması ile yapılan mekanik işlemlerdir. Amaç enfeksiyona yol açan kaynağı elimine etmek ve peritondan sistemik inflamatuvar yanıtı uyaran maddeleri temizlemektir (22).

Sekonder peritonit tedavisinde sadece enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması yeterli değildir. Ortamda bulunan yabancı cisim, nekrotik doku, fibrin, safra, kan ve barsak içeriği gibi ilave materyaller, ortamda bakteri sayısını artırarak, makrofaj ve nötrofil fonksiyonunu bozarak enfeksiyon şiddetinin artmasına neden olur. Bu yüzden, operasyonla birlikte eşzamanlı olarak peritoneal kavitenin de temizlenmesi gerekir (24).

Postoperatif dönemde oluşan adezyonlar cerrahide mekanik barsak obstüriksiyonu, infertilite, dispareni, kronik pelvik ağrı ve fistülizasyon gibi pek çok soruna yol açmaktadır. Halen cerrahide önemli bir morbidite sorunu olmaya devam etmektedir.

Cerrahlar, adezyonu önleyebilmek için yıllardır fibrini peritondan uzaklaştırmanın yollarını araştırmışlardır. Bunun için de periton içini yıkama, fibrini seyreltme, fibrini hiyaluronidaz ve fibrinolizin gibi maddelerle eritme, peritoneal kuru temizlik veya çeşitli enzimlerle sindirmeyi düşünmüşlerdir. Serum salin, dekstroze, özellikle hipertonic dekstroze solüsyonları bu amaç için kullanılmış, ancak peritondan hızla absorbe edildikleri için bu etkileri sınırlı kalmıştır (90,91).

Serum salin ile periton lavajının adezyon üzerine etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiş ve adezyon üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (91). Buna rağmen adezyonu önleyici etkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur (92, 93,94). Tarhan ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonunun peritoneal fibrinolitik aktiviteyi değiştirerek adezyon oluşumunu azaltabileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada taurolidin ve salin irrigasyonu yapılan gruplar arasında adezyon skoru açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (95).

Fibrini peritondan uzaklaştırmanın bir diğer yolu nemli kompresler aracılığı ile yapılan peritoneal kuru temizliktir. Ancak bu yöntemin adezyon üzerine etkisi hakkındaki yayınlar oldukça sınırlıdır.

Kotan ve arkadaşları intraabdominal enfeksiyon nedeni ile cerrahi tedavi yapılan olguları, yapılan batın içi temizlik yöntemine göre gruplandırmışlar ve nemli kompresle temizlik yapılan hastaların, intraoperatif lavaj ve batikonlu sıvılarla yıkama yapılanlara göre hastanede daha az kaldıklarını, dren gereksinimi, morbidite ve mortalitenin daha az olduğunu belirtmişlerdir (12).

Kuzu ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada operasyonlarda ekartasyon amacı ile kullanılan kompreslerin serozal abrazyonlara yol açarak peritoneal inflamasyonu arttırdığını ve sonuçta adezyon oluşumuna neden olduklarını göstermişlerdir (96). Ancak bu çalışmada kompresler batın içindeki fibrinleri temizlemek için değil, ekartasyon amacı ile belli bir süre ve barsaklara basınç uygulanarak yapılmıştır.

Cerrahi kliniklerinde, mide perforasyonlarında kaynak kontrolünden sonra batın içi temizliğin hangi yöntemle yapılması konusunda farklı kliniklerde farklı yaklaşımlar vardır. Bu uygulamada standart bir yaklaşım yoktur.

Deneysel modelimiz mide perforasyon modeli olup, klinikte karşılaşılan perforasyonları taklit etmektedir. Ratlarda mide perforasyonu oluşturulduktan sonra 1 saat beklenerek hem mide içeriğinin batına yayılması sağlanmış, hem de perforasyonla operasyon arasındaki süre taklit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda mide perforasyonlarında kaynak kontrolü sağlandıktan sonra batın içi temizlik yöntemleri olan serum fizyolojikle irrigasyon ve nemli kompreslerle kuru temizlik yöntemlerinin adezyon formasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda tüm

gruplara adezyon skorlaması yapılmış, fibrinolitik sistem elemanları olan t-PA ve PAI-1 düzeylerine bakılmıştır.

İlk kez 1968 yılında Forter ve arkadaşları mezotelial yüzeylerde bir fibrinolitik aktivatörün olduğunu ve bu aktivatörün fenol ve formaldehit ile peritoneal travma oluşturulması sonrası belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir (97). Peritoneal hasar fibrinden zengin infiltratuvar eksuda salgılanmasına neden olmaktadır. Peritoneal fibrinolitik aktivasyon sisteminin azalması sonucunda da intraabdominal adezyonlar gelişmektedir (98). t-PA plazminojenin plazmine dönüştürülmesinde önemli rol oynamaktadır. t-PA'nın azalması sonucunda fibrin parçalanamayacağı için fibrinöz adezyonlar oluşacak bunlarda daha sonra organize fibröz adezyonlara dönüşecektir (99).

Vipond ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada t-PA'nın peritoneal dokudaki ana fizyolojik plazminojen aktivatörü olduğu ve fibrinolitik aktivite azalmasının plazminojen aktivatör inhibitörleri ile sağlandığı gösterilmiştir (64). Esas olarak t-PA, plazminojen aktivatör inhibitör tip1 (PAI-1)'in kompetitif inhibisyonu ile adezyon formasyonu engellenmektedir. Whawel ve arkadaşları inflamasyonda PAI-1 ve PAI-2 birbirinden bağımsız olarak arttığını ve PAI-1 değerlerindeki artışa sekonder olarak peritoneal plazminojen aktivatör aktivitesi azaldığını bildirmişlerdir (100). Travmatize periton dokusunda bulunan IL-1 ve TNF- α gibi infiltratuvar mediatörler varlığı PAI-1 düzeylerinin artmasına neden olur. PAI-1 abdominal boşlukta fibrin birikimlerinin lizisini inhibe eder. Böylece adezyon formasyonu ilerler (99). PAI-1 plazminojen aktivatörleri ile inaktif kompleksler oluşturarak fibrin degradasyonu inhibe eder.

Adezyon formasyonu ortalama 5-7 günde oluşmaktadır (90). Çalışmamızda kompres grubunda PAI-1 düzeyleri düşük olarak ölçülmüştür. Serum fizyolojik grubunda ise PAI-1 düzeylerinin arttığı görüldü. PAI-1 düzeylerinin yüksek olması t-PA'nın inhibisyonuna neden olarak fibrinolitik aktivitenin baskılanmasına ve sonuçta adezyon formasyonu gelişmesine neden olmuştur. PAI-1 düzeylerinin düşük olması ise tPA'nın inhibisyonunu azaltacağı için plazminojenin plazmine dönüşümü artmış ve daha az fibrin oluşmuştur. Morfolojik olarak adezyon skorlamasına bakıldığında

ise kompres grubunda hem adezyon skoru daha düşük, hem de adezyon olan denek sayısı daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamız, serum fizyolojikle yapılan peritoneal lavajın doku PAI-1 düzeyini arttırdığını göstermiştir. Yüksek PAI-1 düzeyleri ise azalmış fibrinolitik aktivite ve dolayısıyla artmış adezyon oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik uygulamada, sekonder peritonit olgularında kaynak kontrolünden sonra batın içinin nemli kompreslerle temizlenmesinin adezyonları önlemede daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Mide Perforasyonlarında Peroperatif Batın İçi Temizlik Yöntemleri Olan İntraperitoneal Lavaj ve Nemli Kompresle Temizlik Yöntemlerinin Peritoneal Adezyon Üzerine Etkisi

Mide ve duodenum perforasyonlarında batın içerisine mide sıvısı, gıda artıkları ve safra gibi irritan maddeler dökülmektedir. Buda peritonite ve postoperatif peritoneal adezyonlara neden olmaktadır. Cerrahi işlem sırasında öncelikle kaynak kontrolü yapıldıktan sonra batın içerisinin peritonite neden olan yabancı maddelerden arındırılması gerekmektedir. Bunun için peritoneal kavitenin serum fizyolojik, laktat ringer gibi sıvılarla lavajı yada nemli kompresler aracılığı ile kuru temizlik yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kırk adet Wistar Albino erkek sıçan (ortalama ağırlık 250 ± 20 gram; ortalama yaş 7-8 ay) dört eşit gruba ayrıldı. 1. grup kontrol grubu olarak belirlendi ve laparotomi yapılarak mide perforasyonu oluşturulmadan batın kapatıldı. 2. grupta mide perforasyonu oluşturularak bir saat beklendikten sonra mide primer onarımı yapılarak batın içi temizlenmeden kapatıldı. 3. grupta mide perforasyonu oluşturularak bir saat beklendikten sonra mide primer onarımı yapıldı ve batın içi serum fizyolojikle yıkanarak kapatıldı. 4. grupta mide perforasyonu oluşturularak bir saat beklendikten sonra mide primer onarımı yapıldı ve batın içi nemli kompreslerle temizlenerek kapatıldı. Postoperatif yedinci günde tüm ratlar sakrifiye edilerek oluşan adezyonlar evrelendirildi. Tüm ratlardan peritoneal örnekler alınarak rat spesifik t-PA-1 ve PAI-1 çalışıldı. Perforasyon grubunda sekiz denekte grade 3 (%80), iki denekte grade 2 (%20); serum fizyolojik grubunda yedi denekte grade 3 (%70), üç denekte grade 2 (%30); kompres grubunda dört denekte grade 3 (%40), beş denekte grade 2 (%50), bir denekte grade 1 (%10) adezyon tespit edildi.

Postoperatif yedinci günde peritoneal örneklerden çalışılan t-PA düzeylerinin kompres grubunda arttığı görüldü. PAI-1 düzeyleri ise serum fizyolojik grubunda en yüksekti.

Çalışmamız göstermiştir ki mide perforasyonlarından sonra batın içinin nemli kompresle temizlenmesi, serum fizyolojikle yapılan irrigasyona göre daha az adezyona neden olmuştur.

Klinik uygulamada, sekonder peritonit olgularında kaynak kontrolünden sonra batın içinin nemli kompreslerle temizlenmesinin adezyonları önlemede daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Peritonit, Peritoneal adezyon, Peritoneal lavaj ve kuru temizlik

SUMMARY

Intraperitoneal cleaning methods effects on postoperative peritoneal adhesions in stomach perforations

In gastric and duodenum perforations, irritating substances like gastric juice, food remnants, and bile are infused into the abdomen. This causes peritonitis and postoperative peritoneal adhesions. During surgical operations, after source control is done the inner part of the abdomen should be cleaned from foreign substances that cause peritonitis. To do this, lavage of the peritoneal cavity using liquids such as physiological saline, lactated Ringer solution or dry cleaning methods involving moist compresses are frequently used.

In this study, forty Wistar Albino male rats (average weight 250 ± 20 gr; average age 7-8 months) were divided into four equal groups. First group was assigned as the control group and abdomen was closed after performing laparotomy without performing gastric perforation. In the second group, gastric perforation was performed in the stomach and after waiting for an hour, the primary repair of the stomach was performed and the abdomen was closed without cleaning the inner part of the abdomen. In the third group, gastric perforation was performed in the stomach and after waiting for an hour, the primary repair of the stomach was performed and the abdomen was closed after washing the inner part of the abdomen with physiological saline. In the fourth group, gastric perforation was performed in the stomach and after waiting for an hour, the primary repair of the stomach was performed and the abdomen was closed after cleaning the inner part of the abdomen with moist compresses. On the seventh postoperative day, all rats were sacrificed and the resulting adhesions were phased. Peritoneal samples were taken from all the rats; rat-specific t-PA-1 and PAI-1 were studied. In the perforation group, grade 3 (80%) adhesion was detected in 8 subjects and grade 2 (20%) adhesion was detected in 2 subjects; in the physiological saline group, grade 3 (70%) adhesion was detected in 7 subjects and grade 2 (30%) adhesion was detected in 3 subjects; and in the compress group, grade 3 (40%) adhesion was detected in 4 subjects, grade 2 (50%) adhesion was detected in 5 subjects and grade 1 (10%) adhesion was detected in 1 subject.

On the seventh postoperative day, it was observed that the t-PA levels of the studied peritoneal samples increased in the compression group. PAI-1 levels were highest in the physiological saline group.

This research shows that after stomach perforations, cleaning the inner part of the abdomen with moist compress causes less adhesion as compared with that caused by the irrigation with physiological saline.

We think that in clinical practice, in secondary peritonitis cases, cleaning the inner part of the abdomen with moist compresses after the source control is more useful in preventing adhesions.

Key Words: Peritonitis, Peritoneal adhesions, Peritoneal lavage and dry cleaning

KAYNAKLAR

1. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. Surg Gynecol Obstet 1971;133:497-511.
2. Weibel MA, Manjo G: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. Am J Surg 126:345-353, 1973.
3. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg. 1982 ;69:241-243.
4. Christen D, Bchmann P. Peritoneal adhesions after laparotomy: Prophylactic measures. Hepato-Gastroenterol. 38: 283-286,1991.
5. Arnold, P.B., Green, C.W., Foresman, P.A., Rodeheaver, G.T. (2000): Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. Fertility and Sterility (The American Fertility Society) Vol. 73, No-1, 157-161.
6. Hershalg A, Diamond MP, DeCherney AH. Adhesiolysis. Clin Obstet Gynecol 1991;34:395-398.
7. Tolu ve Ark. Adezyonların Sebepleri ve Önlenmesi T. Klin Tıp Bilimleri 1992, 12.
8. Reissman, P, Spira, R.M, Laparoscopy for Adhesions. Semin. Lap. Surg. 2003 Dec; 10(4); 185-190.
9. Afyez JA. An assesment of the role of operative laparoscopy in tuboplasty. Fertil Steril 1983;39:476-.479.
10. Dunn DL, Simmons RL: Fibrin in peritonitis. The mechanism of bacterial trapping by polimerizing fibrin. Surgery 92: 519-23, 1982.
11. Puntis M Peritoneal defense mechanisms. in: S Bengmark (Ed) The peritoneum and Peritoneal access. Butterford and Co. Oxford. 1989.
12. Kotan Ç. ve ark. Van Tıp Dergisi: 6 (2): 22-25, 1999.
13. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. Am J Surg 1963;106:892-7.
14. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. Nephron 1981;29:201-2.
15. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. Perit Dial 1985;5:109.
16. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 1976;20:1-5.
17. Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal Infections. In Schwartz IS (Eds) Principles of Surgery. 7th ed. Vol. 2. 1515-1551, New York, 1999.

18. Ertekin C. Karın İçi Enfeksiyonlar. In Kalaycı G. Eds. Genel Cerrahi. İstanbul Nobel Tıp, 2002: I, 217-243
19. Wittmann D. Karın İçi Enfeksiyonlar. In Sayek I. Ed. Temel Cerrahi Güneş Kitabevi, 2004: 3, 1455-1498.
20. Aprahamian C, Wittmann DH. Operative management of intraabdominal infection. Infection 19:453, 1991.
21. Oygür N, Mesci A. In Bilgel H. Ed. Genel Cerrahi. Avrupa Tıp Kitapçılık, 2007: I, 871-881.
22. Sayek I, Baykal A. In Sayek I, Çoker A, Sökmen S. Eds. Cerrahi İnfeksiyon. Güneş Kitabevi, 2001:I, 310-360.
23. Edmiston CE, Goheen MP, Kornhall S ve ark: Fecal Peritonitis: Microbial adherence to serosal mesothelium and resistance to peritoneal lavage. World J Surg 1990; 14: 210-217.
24. Güler O Van Tıp Dergisi, Cilt: 5, Sayı: 3, Temmuz/1998 179
25. Wittmann DH, Walker AP, Condon RE: Peritonitis and intraabdominal infection, In: Principles of Surgery. eds. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. New York, McGraw-Hill Inc. 1994, pp: 1449-1483.
26. Farthmann EH, Schoffel U: Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections. World J Surg, 14: 176-217, 1990.
27. Schein M, Saadia R, Decker G: Intraoperative peritoneal lavage. Surg Gynecol Obstet, 166: 187-195, 1988.
28. Pollock AV: Reviews on wound and peritoneal lavage: concepts, experiments and clinical trials for decision making. Theor Surg, 8: 103-110, 1993.
29. Autio V: The spread of intraperitoneal infection: studies with roentgen contrast medium. Acta Chir Scand, 123: 1-31, 1964.
30. Hudspeth AS: Radical surgical debridement in the treatment of advanced generalized bacterial peritonitis. Arch Surg, 110: 1233-1236, 1975.
31. Polk HC Jr, Fry DE: Radical peritoneal debridement for established peritonitis. The results of a prospective randomized clinical trial. Ann Surg, 192: 350-355, 1980.
32. Hosgood G: The history of surgical drainage. J Am Vet Med Assoc, 196: 42-44, 1990.
33. Hoffmann J, Shokouh-Amiri MH, Damm P, Jensen R: A prospective, controlled study of prophylactic drainage after colonic anastomoses. Dis Colon Rectum, 30: 449-452, 1987.
34. Philip RS: The use of drains in abdominal surgery. Cleve Clin Q, 49: 51-57, 1982.

35. Agrama HM, Blackwood JM, Brown CS, Machiedo GW, Rush BF: Functional longevity of intraperitoneal drains: an experimental evaluation. *Am J Surg*, 132: 418-421, 1976.
36. Hanna EA: Efficiency of peritoneal drainage. *Surg Gynecol Obstet*, 131: 983-985, 1970.
37. Dougherty SH, Simmons RL: The biology and practice of surgical drains. Part 1. *Curr Probl Surg*, 29: 559-623, 1992.
38. Stone HH, Hooper CA, Millikan WJ Jr: Abdominal drainage following appendectomy and cholecystectomy. *Ann Surg*, 187: 606-612, 1978.
39. Cerise EJ, Pierce WA, Diamond DL: Abdominal drains: their role as a source of infection following splenectomy. *Ann Surg*, 171: 764-769, 1970.
40. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA: Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest*, 73: 1191-1200, 1984.
41. Nora PF, Vanecko RM, Bransfield JJ: Prophylactic abdominal drains. *Arch Surg*, 105: 173-176, 1972.
42. Stephen M, Loewenthal J: Continuing peritoneal lavage in high-risk peritonitis. *Surgery*, 85: 603-606, 1979.
43. Buanes TA, Andersen GP, Jacobsen U, Nygaard K: Perforated appendicitis with generalized peritonitis. Prospective, randomized evaluation of closed postoperative peritoneal lavage. *Eur J Surg*, 157: 277-279, 1991.
44. Hallerback B, Andersson C, Englund N, et al: A prospective randomized study of continuous peritoneal lavage postoperatively in the treatment of purulent peritonitis. *Surg Gynecol Obstet*, 163: 433-436, 1986.
45. Leiboff AR, Soroff HS: The treatment of generalized peritonitis by closed postoperative peritoneal lavage. A critical review of the literature. *Arch Surg*, 122: 1005-1010, 1987.
46. Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W: Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg*, 197: 183-187, 1983.
47. Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM: Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg*, 14: 218-226, 1990.
48. Steinberg B: Infections of the peritoneum. New York, NY: Hoeber; 1944.
49. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, et al: Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg*, 81: 1046-1049, 1994.
50. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 75:147-153, 1993

51. Nancy Fox Ray John W. Larsen, Robert J. Stilman. Economic impact of hospitalization for lower abdominal adhesiolysis in the USA in 1988. *Surg. Gynecol. Obstet.*
52. W. Luijendijk, D.C.D. de Lange, Foreign materials in postoperative adhesions. *Ann. Surg.* 1996, 223:242-8
53. Peter J Mucha, Small intestinal obstruction. *Surg. Clin. North Am.* 1987, 67:597-620
54. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1297-9.
55. Peter J. Fabri, Alexander Rosemurgy, Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg. Clin North Am.* 1991, 71:131-46.
56. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of small bowel obstruction: continuing cost. *Br J Surg.* 85:1294-1298, 1998.
57. John F Perry, Grafton A. Smith, Earl G, Yonehiro, intestinal Obstruction caused by adhesion. *Ann. Surg.* 1955, 142:810-6.
58. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: a significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 170:1396-1403, 1994
59. Ellis H. Adhesion related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet* 353:1476-1480, 1999.
60. 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
61. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg.* 125:80-88, 1973
62. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg.* 60:293-299 1973.
63. Rougier JP, Guia S, Hagege J, Nguyen G, et al. PAI-1 secretion and matrix deposition in human peritoneal mesothelial cell cultures: transcriptional regulation by TGF-beta 1. *Kidney Int* 1998;54:87-98.
64. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 335:1120-1122, 1990.
65. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: Inpatient care and expenditures in the U.S.A in 1994. *American College of Surgeons* 186:1-9, 1998.
66. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery* 88:41-7, 1980.

67. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg*. 76:382-4, 1989.
68. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995;82:414-7.
69. Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Br Surg* 1962 50:10-3.
70. Bakkum EA, Emeis JJ, Djamer Raj, van Blitterswick CA, Trimbos BJ, Trimbos-Kemper TCM. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in rat model. *Fertil Steril* 66: 1088-1022, 1996
71. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
72. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 1: 9-11
73. Peacock EE, van Winkle W. Wound repair, Second Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 609-620, 1976.
74. 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.
75. Renz H, Gemsa D. Effects of powder on infection risks and associated mechanisms. *Eur J Surg Suppl* 1997;579:35-8.
76. Risberg B. Adhesions preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997;577: 32-39.
77. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol* 1971;65:117-48.
78. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987;70:225-8.
79. Tulandi T, Hum HS, Gelfand MM. Closure of laparotomy incisions with or without peritoneal suturing and second-look laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:536-7.
80. Agalar F, Sayek I, Agalar C, Cakmakçi M, et al. Factors that may increase morbidity in a model of intra-abdominal contamination caused by gallstones lost in the peritoneal cavity. *Eur J Surg* 1997;163:909-14.
81. Zorluoğlu A, Özgüç H, Yilmazlar T, Güney N. Is it necessary to retrieve dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 1997;11:64-6.
82. diZeraga GS, Hogden GD. Prevention of postsurgical tubal adhesions: Comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet. Gynecol* 1980; 136:173.

83. Akdeniz Y, Tarhan O.R, Barut İ. Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study. *Turkish Journal of Trauma Emergency Surgery* 13(2):94-100, 2007
84. Collins DL, Sady JT. Peritoneal adhesions; experimental use of fibrinolysm to prevent reformation. *Arch Surg* 1965; 91:413
85. James DCO, Ellis H and Hugh TB. The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesions formation. *J Patt Bact* 1965; 90:279.
86. Punnosu KJ, Sachdeva HS. Experimental peritoneal adhesions and the value of silicone in their prevention; a study in rats. *Am Surg* 34:665, 1968.
87. Pfeiffer WH. Adjuvants in tubal surgery. *Fertil STeril* 1980;33:245.
88. Stewens LE. A re-assement of papain in preventing peritoneal adhesions. *Am J Surg* 1986; 115:355i.
89. Glucksman DL, Warren WD. The effect of the topically applied corticosteroids in the prevention of peritoneal adhesions. *Surgery* 60:352, 1968.
90. Replogle RL, Johnson R Gross EC. Prevention of postoperative adhesions with combined promethasine and dexamethasone therapy. *Ann Surg.* 163:580, 1966.
91. Dinsmore RC, Calton WC Jr, Harvey SB Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatizde bowel model. *J Am Coll Surg.* 191:131-136, 2000.
92. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM, et al. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res* 59:764, 1995.
93. Sortini D, Feo C.V, Marevegias K, Carcoforo P, Pozzo E, Liboni A, Sortini A. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats:An experimental study. *J. Investigative Surgery* 15:291-297 2006.
94. Larsson B, Lalos O, Marsk L, et al. Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:437 1985.
95. Tarhan O.R, Barut İ, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intraabdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *Journal of Surgical Research* 144: 151–157, 2008.
96. Akyol C, Kuzu MA. Ameliyatta kullanılan kompres postoperatif intraabdominal yapışıklığa neden oluyor mu? *Ankara Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. Tıpta Uzmanlık Tezi.*
97. Milligan DW, Raftery A.T. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopal study. *Br. J surg* 61:274-280, 1974.
98. Eroglu A, Demirci S, Kurtman C, Akbay A, et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. *Colorectal Dis* 3:33-7. 2001.

99. Menzies D, Ellis H: The role of plasminogen activator in adhesion prevention Surg Gynecol Obstet. 172:362-366, 1991.
100. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. Br J Surg 80:107-109, 1993.