

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecimde, çağa uygun bir çocuk cerrahı olarak yetişmemde desteklerini hissettiren, yanlarında yetişmekten her zaman gurur duyacağım; değerli hocalarım Prof. Dr. H. Tuğrul TİRYAKİ, Prof. Dr. Emrah ŐENEL, Doç. Dr. Fatih AKBIYIK, Doç. Dr. MÜjdem Nur AZILI, Doç. Dr. Bilge KARABULUT ve Op. Dr. Y. Ziya LİVANELİOğLU'na emeklerinden dolayı saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Ayrıca; engin bilgi ve tecrübeleriyle ile bana her konuda yardımcı olan, verdiği fikirler ile ufkumu ačan, destek ve anlayışını benden esirgemeyen tanımaktan ve kendisiyle birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hocam, tez danışmanım, meslekteki idolüm Prof. Dr. H.Tuđrul TİRYAKİ'ye;

Hekimliğin sadece tıbbi bilgilerle değil insani değerlerle yapılacağı öğretisini hayatıma katan, mesleki ve manevi açıdan hep yanımda olduğunu hissettiren, klinik Őefim değerli hocam Prof. Dr. Emrah ŐENEL'e;

Tezimin her aşamasında, yardımını ve bilgisini paylaşmaktan kaçınmayan, fikirleriyle bana destek olan Op. Dr. Doğuş GÜNEY'e, tezimin patolojik değerlendirme aşamasında yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Sema HÜCÜMENOğLU ve Uzm. Dr. Pınar CELEPLİ'ye;

Asistanlık eğitim sürecinde bana her zaman destek ve yardımcı olan, birçok güzel anıyı ve zorluğu paylaştığım, uzman abilerim ile asistan arkadaşlarıma ve bütün hastane personelimize;

Bu günlere gelebilmemde en büyük pay sahibi olan sevgi, Őefkat ve dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen, maddi manevi en büyük destekçilerim haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam, kayınvalidem, kayınpederim ve kardeşlerime;

Bu zorlu süreçte beni bir an olsun tek hissettirmeyen sevgili eşim Buket İnci DEMİRTAŐ ve canım oğlum Türkün Demir DEMİRTAŐ' a teŐekkür ederim.

Dr. Gökhan DEMİRTAŐ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.PERİTON	3
2.2.ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ.....	5
2.3.ADEZYON OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER	11
i)Peritoneal Fibrinolitik Mekanizma:	11
ii) İskemi:.....	11
iii) Doku Hasarı:	12
iv) Sitokinler:	12
v) Peritoneal sütün ve yabancı materyaller:	13
vi) Enfeksiyon ve Peritoneal Adezyon:	13
2.4.ADEZYON OLUŞUMUNUN ENGELLENMESİ.....	13
2.5.PRP	15
3.MATERYAL ve METOD	16
3.1.Materyal	16
3.2.Metod:.....	17
a.Adhezyon modeli:	17
b. Bakteri Bulaşı Sağlanması:.....	18
c. PRP:	19
d. %50 dekstroz grubu:	19
e. Sham grubu:	19
f. Kontrol grubu:	20
g. Sakrifikasyon ve Değerlendirme:	20
4.BULGULAR	21
4.1.Makroskopik bulgular:	21

4.2.Histopatolojik bulgular:.....	23
4.3.TNF- α ve IL-6 düzeyleri:	26
4.4.İSTATİSTİKSEL VERİLER:	27
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇ	39
7.KAYNAKLAR	40



KISALTMALAR

CFU : Colony Forming Unit

IL-1 : Interlokin 1

IL-6 : Interlokin 6

IL-8 : Interlokin 8

LB-4 : Lokotrien B4

PAF : Platelet Activated Factor

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PgE2 : Prostaglandin-E2

PMN : Polimorf Nükleer Nötrofiller

PPA : Postoperatif Peritoneal Adezyonlar

PPP : Platelet Poor Plasma

PRP : Platelet Rich Plasma

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alfa

tPA : Tissue Plasminojen Activator

TABLO LİSTESİ

- Tablo-1: 'Nair' makroskopik adezyon klasifikasyonu
- Tablo-2: 'Zühlke' mikroskopik adezyon klasifikasyonu
- Tablo-3: Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirmesi
- Tablo-4: Gruplara göre histopatolojik sınıflama
- Tablo-5: Tüm deneklerde pre-op ve post-op TNF- α düzeyleri
- Tablo-6: Tüm deneklerde pre-op ve post-op IL-6 düzeyleri
- Tablo-7: Kontrol, Sham ve PRP grubunun karşılaştırılması
- Tablo-8: Kontrol, Sham ve E.coli grubunun karşılaştırılması
- Tablo-9: Kontrol, Sham ve Klebsiella grubunun karşılaştırılması
- Tablo-10: Kontrol, Sham ve Bacteriodes fragilis grubunun karşılaştırılması
- Tablo-11: Kontrol, Sham ve %50 Dekstroz grubunun karşılaştırılması
- Tablo-12: E.coli, Klebsiella ve Bacteriodes fragilis grubunun karşılaştırılması
- Tablo-13: PRP grubu ile E.coli, Klebsiella ve Bacteriodes fragilis grubunun karşılaştırılması

RESİM LİSTESİ

Resim-1 çekumun ortaya konması

Resim-2 Çekumda abrazyon oluşturulması

Resim-3 Batın içerisine bakteri ekim işlemi

Resim-4. PRP grubundaki denek makroskopik Grade 0 görüntüsü

Resim-5. %50 Dextroz grubundaki denek makroskopik Grade 1 görüntüsü

Resim-6. Sham grubundaki denek makroskopik Grade 2 görüntüsü

Resim-7. Klebsiella grubundaki denek makroskopik Grade 3 görüntüsü

Resim-8. E.coli grubundaki denek makroskopik Grade 4 görüntüsü

Resim-9. Normal görünümde kolon mukoza örneği.(H&E ve Mason Trikrom) (x100).

Resim-10. (Grade 1)Peritoneal yüzde fibrinli zayıf bağ doku izlenmektedir.(H&E ve Mason Trikrom, x200, x100)

Resim-11. (Grade 2)İnflamatuvar hücreler ve damarlar yoğun olarak izlenmektedir. Mason-Trikrom ile arada seyrek kollajen lifler (mavi lifler) (x100)

Resim-12. (Grade 3)Daha kalın bağ dokusu, sayıca fazla vasküler yapılar ve Mason-trikrom boya ile belirginleşen kollajen lifler (x100)

Resim-13. (Grade 4) H&E veMason-Trikrom boyası ile hücreden fakir kalın granülasyon dokusunda fibroblast aktivitesi ve kollajen dansitesi daha fazla izlenmektedir. (x100)

ÖZET

RATLARDA OLUŞTURULAN ADEZİV İNTESTİNAL OBSTRÜKSİYONDA FARKLI BAKTERİ KONTAMİNASYONUNUN ETKİSİ VE POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARI ÖNLEMEDE %50 DEKSTROZ SOLÜSYONU VE PRP'NİN ("PLATELET RİCH PLASMA" TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA) ROLÜ

Giriş:

Postoperatif Peritoneal Adezyonlar(PPA) abdominal cerrahi sonrası ciddi bir problemdir. Karın içi adezyonlar, ağrı, intestinal obstrüksiyon ve infertilite nedenidir.PPA 'lar peritoneal hasar sonucu meydana gelen vasküler geçirgenliğin artması ve fibrinden zengin eksüdanın salınması sonucu oluşur, bu sayede normal peritoneal iyileşmenin sınırlandırılmış olur. Peritoneal hasar oluşumunda mekanik, iskemik, enfektif, iltihabi ve kimyasal faktörler rol oynar. PPA'nın her hastada aynı düzeyde gelişmemesi, kişiye ait faktörlerinde önemli olduğunun işaretidir. İntraabdominal girişimlerde en önemli noktalardan biri barsak florası ve bunun enfeksiyon oluşumuna etkisidir. Florada bulunan, yada sıklıkla hastane florası olarak eklenen farklı mikroorganizmalar bireylerde farklı ağırlıkta enflamatuvar süreçlere yol açarak PPA oluşumuna sebep olabileceği düşünülmüştür.

Amaç:

Bu çalışmada PPA oluşumunda ve derecesinde, ratlarda adhezyon oluşumunda farklı bakteri suşlarının (Klebsiella spp, E. Coli spp, anaerob) etkisi ve adezyon oluşumunu engellemede %50 dextroz solüsyonu ve PRP nin rolü araştırılması planladı. Aynı zamanda, adezyon modeli oluşturmadan ve sakrifikasyon esnasında kan IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri ile adezyonların şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermek planlandı.

Materyal ve Metod:

Bu çalışmada ratlar, her biri onikişer rattan oluşan 7 ayrı gruba ayrılarak incelendi. Gruplar; E.coli, Klebsiella, Bacteriodes fragilis, PRP, %50 dextroz, Sham

ve Kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Ratlar ondördüncü gün sakrifiye edilip relaparotomileri yapıldı. Sonuçlar daha önceden belirlenmiş klasifikasyonlara uygun makroskopik ve mikroskopik açıdan değerlendirildi.

Bulgular:

Bakteri ile enfekte edilen gruplarla, sham ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hem mikroskopik, hem makroskopik olarak PPA oluşumunda anlamlı düzeyde artış izlenmiştir.

Sonuç:

DeneySEL olarak oluşturulan adezyon modelinde, PPA oluşumundan mikroorganizmaların etkin rol üstlendiği görülmüştür. PRP ve %50 dekstroZ uygulaması PPA oluşumunu engellemektedir.

Anahtar Kelimeler:

Postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA),% 50 dekstroZ, PRP, ratlarda adezyon

ABSTRACT

THE EFFECT OF DIFFERENT BACTERIA CONTAMINATION IN ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION AND THE ROLE OF %50 DEXTROZ SOLUTION AND PRP(PLATELET RICH PLASMA) IN PREVENTING THE POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS IN RATS

Introduction:

Postoperative peritoneal adhesions (PPA) are serious problems after abdominal surgery. Intraabdominal adhesions are the cause of pain, intestinal obstruction and infertility. PPAs occur as a result of peritoneal damage resulting from increased vascular permeability and release of fibrin rich exudate. Thus, normal peritoneal healing is limited. Mechanical, ischemic, infective, inflammatory and chemical factors play role in peritoneal injury. The fact that PPA does not develop at the same level in each patient indicates that individual factors also play role in this mechanism. One of the most important points in intraabdominal interventions is bowel flora and its effect on infection. It was thought that different microorganisms found in flora or frequently added as hospital flora might cause inflammatory processes and cause PPA formation.

Aim:

In this study, we aimed to investigate the effect of different bacterial strains (Klebsiella spp, E. coli spp, anaerobe) on the formation and degree of PPA in adhesion formation in rats and the role of %50 dextrose solution and PRP in preventing the formation of adhesion. At the same time, it was planned to demonstrate the relationship between serum IL-6 and TNF- α levels and adhesion intensity during sacrifice and before the operation.

Materials and Methods:

In this study, rats were divided into 7 groups, consisting of twelve rats. Groups were classified as; E.coli, Klebsiella, Bacteriodes fragilis, PRP, 50% dextrose, Sham and Control groups. The rats were sacrificed on the fourteenth day and relaparotomy was performed. The results were evaluated macroscopically and microscopically according to the previously determined classifications.

Results:

When bacterial infected groups were compared with sham and control groups, both microscopic and macroscopically significant increase in PPA was observed.

Conclusion:

In the experimentally generated adhesion model, microorganisms have been found to play an active role in PPA formation. PRP and 50% dextrose treatment prevent the formation of PPA.

Keywords:

Postoperative peritoneal adhesions, 50 % dextrose, PRP, adhesion in rats

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi ve teknolojideki gelişmelere bağlı olarak postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) konusunda bilgilerimizin giderek artmasına karşın PPA farklı disiplinlerden cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle Anesteziyoloji ve Genel Cerrahi alanındaki gelişmeler giderek daha çok sayıda laparotomi yapılmasına olanak sağlamıştır. Abdominal cerrahi girişimlerdeki bu sayısal artışa paralel olarak giderek artan oranda ameliyat sonrası periton içi adezyonlar meydana gelmektedir.

PPA abdominal cerrahi sonrası ciddi bir problemdir. Karın içi adezyonlar, ağrı, intestinal obstrüksiyon ve infertilite nedenidir. Abdominal ve pelvik adezyonlar peritoneal yüzey defektlerinin skar formasyonu ile iyileşmesi sırasında; peritoneal ve pelvik kavite yüzeyleri arasında oluşan patolojik yapıdaki bağlardır. Bu bağlar, ince bir konnektif doku bandından,yoğun kanlanan kalın ve fibröz bir bride veya iki organ yüzeyi arasında direkt bağlantıya kadar olan bir aralıkta olabilirler. Tipik olarak adezyonlar, yaralanan periton yüzeyinde olduğu gibi normal mezotel ile kaplanamayacak olan alanlarla kontakt halinde olan normal dokular arasında meydana gelir (1,2).

İntestinal obstrüksiyonların etyolojisine yönelik ilk yayınlarda; Vick (1932), intestinal obstrüksiyonların %7'sinin adezyon nedeniyle geliştiğini belirtirken; Mc Iver (1932), etyolojide %30 oranında adezyonları ,%44 oranında ise strangüle hernileri sorumlu tutmuştur (3). Günümüzde gelişmiş ülkelerde akut ince barsak obstrüksiyonlarının etyolojisinde adezyonların oranı gitgide artmaktadır. Bunlar; çoğu kez geçirilmiş bir ameliyat sonrası gelişmektedir. Günümüze geldikçe kasık fıtıklarının erken dönemde onarılması, fıtığa bağlı yaşanan obstrüksiyonların oranını azaltırken, abdominal cerrahinin sıklığının artması adeziv etyolojiyi ön plana çıkararak yüzyılın başındaki tabloyu tamamen değiştirmiştir (4,5).

Postoperatif intraabdominal adezyonların insidansı ve bununla ilişkili komplikasyonlar yaşam süresinin uzamasına, artan cerrahi prosedür sayısına ve cerrahi prosedürün büyüklüğüne paralel olarak artar (6,7). Adezyona bağlı intestinal

obstrüksiyon en sık pediatrik yaş grubunda görülür. Laparotomi yapılan yenidoğanların %8'i gelecekte bu nedenle relaparotomi geçirir (6). Adeziv obstrüksiyon hastaların 1/3'ünde ilk ameliyattan sonraki bir yıl içerisinde, geriye kalanlarda ise 20 yıl gibi uzun bir periyod içerisinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (5,6). Adeziv intestinal obstrüksiyon gelişen hastaların %5-21'inde daha sonra adeziv obstrüksiyon tekrar gelişir (4,5). Adezyon nedeniyle obstrüksiyon gelişen hastalar için mortalite oranını Nemir ve Perry %6 , Raf ise %8 olarak bildirmiştir (6). Bu oran literatürde ise %15 gibi yüksek bir rakam olarak göze çarpmaktadır (7). Major karın cerrahisi gerektirmeleri ve hospitalizasyon süresini uzatabilmelerinden dolayı postoperatif mortalite, morbidite ve maliyet artışına yol açarlar. Tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında postoperatif peritoneal adezyonlar oluşmaktadır. Bunların çoğu sessiz seyretmekte ancak %3'ünde postoperatif peritoneal adezyonlara bağlı intestinal obstrüksiyonlar oluşmaktadır. Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki kadın infertilitesinin en sık nedeni PPA'lardır .

PPA'lar peritoneal hasar sonucu, vasküler geçirgenliğin artması ve fibrinden zengin eksüdanın salınması sonucu olarak, normal peritoneal iyileşmenin sınırlandırılması sonucu meydana gelir. Peritoneal hasar oluşumunda mekanik, iskemik, enfektif, iltihabi ve kimyasal faktörler rol oynar. Bugüne kadar peritoneal adezyonlarının önlenmesi amacıyla birçok materyal ve farklı teknikler denenmiş ancak başarılı olunamamıştır. Tüm bu oluş mekanizmalarına karşın PPA'nın her hastada aynı düzeyde gelişmemesi, kişiye ait faktörlerinde önemli olduğunun işaretidir. İntraabdominal girişimlerde en önemli noktalardan biri barsak florası ve bunun enfeksiyon oluşumuna etkisidir. Florada bulunan, yada sıklıkla hastane florası olarak eklenen farklı mikroorganizmalar bireylerde farklı ağırlıkta inflamatuvar süreçlere yol açarak PPA oluşumuna sebep olabileceği düşünülmüştür.

Literatür taramalarında farklı mikroorganizma varlığının PPA'yı nasıl etkilediğini gösteren çalışma olmadığını saptadığımızdan, çalışmamızda gastrointestinal sistemde bulunabilen üç farklı mikroorganizma ile kontamine edilen ratlarda peritoneal adhezyon oluşumunda fark olup olmadığının değerlendirilmesinin yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca PPA tedavisinde Dextran molekülü intraperitoneal su miktarını artırarak kullanımı literatürde bildirilirken, daha ucuz ve kolay bulunabilen %50 dekstrozu kullanımı ile PPA oluşumunun engellenmesi, ayrıca PRP kullanımı ile

yara iyileşme sürecinin daha iyi olacağı kanısı ile PRP kullanımının PPA oluşumuna etkisini değerlendirilmesini aynı kontrol ve sham grubu kullanımı ile araştırılması planlanmıştır. Biz bu çalışmada PPA'ları önlemek için ratlarda adezyon oluşumunda farklı bakteri suşlarının (Klebsiella spp, E. Coli spp, anaerob) etkisi ve adezyon oluşumunu engellemede %50 dextroz solüsyonu ve PRP nin rolünü araştırmayı ve işlem öncesi ve sonrası kanda Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF alfa) ve Interlokin 6 (IL-6) düzeylerini karşılaştırarak etkilerini görmeyi planladık.

2.GENEL BİLGİLER

İntraabdominal adezyonlar en sık operasyonlara sekonder olarak meydana gelir ve başta intestinal obstrüksiyon olmak üzere ciddi karın ağrıları, intestinal disfonksiyon, infertilite gibi birçok klinik probleme yol açabilirler. Çocuk Cerrahisi Kliniklerinde, PPA'lar morbidite ve hospitalizasyon açısından önemli yer tutmaktadır. Batı ülkelerinde intestinal obstrüksiyonların en sık nedeni PPA'lardır (8). Karın ameliyatlarını takiben hastaların yaklaşık üçte ikisinde PPA oluşur ancak sadece beşte bir olguda semptom izlenir.

Adezyon oluşum mekanizmasını anlayabilmek için peritonun yapısı, fizyolojisi ve iyileşme sürecini incelemek gereklidir. İntrauterin hayatın 4. haftasında, coelom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmayı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton adı verilir. Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar (9,10).

2.1.PERİTON

Vücuttaki en büyük seröz boşluk olan karın ve pelvis boşluğunu örten ve bu boşlukta bulunan organların çoğunu saran seröz zara periton adı verilir. Yüzeyi düz, parlak ve nemlidir. Parietal ve visceral olarak isimlendirilen iki yapaktan oluşmaktadır. Parietal periton karın ve pelvis boşluğunun iç yüzünü örten kısımken,

visceral periton karın ve pelvis boşluğundaki organların üzerini örten kısımdır. Parietal ve visceral periton ayrı ayrı yapılar olmayıp birbirinin devamı niteliğindedir. Her iki periton bölümü mezotel kaynaklı olup tek katlı yassı epitel yapısındadır. İntrauterin hayatta periton, lateral mezodermin somatik ve splanknik tabakalara ayrılmasıyla primitif coelomdan gelişir. Gastrointestinal traktın gelişimiyle ayrılan iki kavite vardır. Somatik mezoderm coelomun gövde duvarını kaplarken, splanknik mezoderm barsakları örter. Embriyonik gövde duvarı ventrale doğru kapandığında iki coelomik kavite orta hatta birleşir. Arada gelişen barsak her iki kenarda splanknik mezodermle örtülür. Barsağı asan mezodermin çift kat tabakası mezenter olarak adlandırılır. Barsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki coelomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır. Periton abdomenin içyüzeyini, diyafragmatik, retroperitoneal ve pelvik yüzeyleri kaplar ve böylece peritoneal kavite oluşur. Periton ek olarak intraabdominal visserayı da kaplar . Erişkin bir erkekte kapladığı yüzey 1,8 m²'ye ulaşabilen periton, kapalı bir boşluk oluştururken; kadınlarda ise fallop tüplerinin müköz membranlarıyla devamlılığı vardır (11, 12, 13).

Her iki periton yaprağı arasında kalan boşluğa peritoneal kavite adı verilir. Vücuttaki en büyük boşluktur. Bu boşlukta yaprakların birbiri üzerinde kaymasını sağlayacak liquor peritonealis adı verilen bir sıvı bulunur. Liquor peritonealis in miktarı yaklaşık 30-50 cc kadardır. Sıvı lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür ve mm³'te 3000'den az hücre içerir. Liquor peritonealis antikor ve lökosit içerir. Bu sayede periton enfeksiyonlara karşı bir savunma mekanizmasına sahiptir. Ayrıca bu sıvı hareketli iç organların birbiri üzerinden kolayca kaymasını sağlar. Periton boşluğundaki sıvıda kompleman, lizozim ve çeşitli hücreler vardır ve bunlar peritonitte önemlidir. Dolaşımdaki monositlerden gelişen çok sayıda peritoneal makrofaj, eozinofil, bazofil ve mast hücreleri bulunur. Bazofil ve mast hücrelerindeki granüllerde ise bol miktarda histamin vardır (14).

Peritonun mezotelyal hücreleri de fibrinolitik etkileri dolayısıyla, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Bu nedenle, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Öte yandan, travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında, mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi çok azalır. Üstelik olumsuz etkilenmiş hücrelerden çıkan tromboplastinler de pıhtılaşmayı kolaylaştırır.

Sonuçta fibrin yapımı ve fibrinöz yapışıklık oluşumu artar. Dolayısıyla enfeksiyon sınırlanır, fakat fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak abse formasyonuna yol açar. Bu da periton boşluğunun savunma mekanizmalarından birini oluşturur (12,14). Bakteriyel peritonitin erken dönemlerinde, periton boşluğunu bakterilerden temizleyebilecek üç mekanizma vardır; diyafragmatik lenfatiklerle bakterilerin direkt absorpsiyonu, periton boşluğuna kemotaksis yoluyla göç eden makrofajlar ve polimorfonükleer granüositler tarafından bakterilerin fagositozla yıkımı ve enfeksiyonun abse olarak sınırlandırılmasıdır (15).

Normalde total peritoneal lenfatik drenajın %30'u diyafragma lenfatikleri ile, %70'i ise parietal periton yoluyla olur. Diyafragmadaki lenfatiklerle drenaj tendinöz diyafragmadaki lenfatiklerle olur ve bu bakterilerin peritoneal boşluktan uzaklaştırılmasında primer lokal savunma mekanizmasıdır. İkinci uzaklaştırma mekanizması ise; peritoneal makrofajlar tarafından fagositozdur. Hayvanlarda ise intraperitoneal bakterilerin yarısının, fiziksel olarak diyafragmatik yolla, diğer 1/3'ünün ise makrofajlarca gerçekleştirilen fagositozla uzaklaştırıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu iki mekanizma bakteriyel kontaminasyondan sonra bakterilerin uzaklaştırılmasında ilk basamaktır. Bu iki mekanizmanın gerçekleşmediği durumda ise daha ileri bakteriyel temizlik için, nötrofil birikimini uyaran inflamatuvar cevap başlar ve enfeksiyonu lokalize eder ya da içine alır (12,14). Özetlersek peritoneal savunma mekanizmaları; lenfatik yolla mekanik temizleme, immun hücrelerin aktivasyonu ile fagositoz ve fibrin depozitleri ile hapsedir.

2.2.ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ

Adezyonlar vücut yapısı ile komşu organlar arasında oluşan fibröz bantlardır. Tipik olarak inflamasyon ve cerrahi travmalardan sonra oluşurlar. Prospektif bir çalışmada intestinal obstrüksiyonlar nedeniyle yatırılan hastalar arasında mortalite oranı % 10 olarak belirtilmiştir. Adezyonların en sık sebebi önceden geçirilen operasyonlardır ve adezyolizis yapılan bölgelerde yeni adezyon oluşumuna neden olurlar.

Cerrahi sonrası gelişen intraabdominal adezyonların patofizyoloji ve etiogenezini anlamak için son yirmi yılda hatırı sayılır gelişme sağlanmıştır. Cerrahi bir işlemin kaçınılmaz sonucu olarak ortaya çıkan, herhangi bir tür periton hasarı intraabdominal adezyonları başlatan süreci tetikler. Abrazyon, kesi, iskemi, kuruma ve koagülasyon inflamasyonla sonuçlanır. İnflamasyon sürecinde eksüdasyon, inflamatuvar hücre infiltratı, proinflamatuvar sitokinlerin salınması, kompleman ve koagülasyon kaskatlarının aktivasyonu belirgindir. Peritoneal, plevral ve perikardiyal boşlukların seröz membranları embriyolojik olarak benzerdir ve mezotelial hücrelerle çevrilidir. Mezotelial hücreler bir bazal membrana tutunmuştur. Bazal membranın altında ekstrasellüler matriks bulunur. Ekstrasellüler matriks glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, glikoproteinler ve farklı tip kollagenler içerir. Vasküler yapılar ve lenfatikler subserozal alanda bulunur. Mezotelium ve submezotelial alandan sıvı diffuzyonu rahatça olur. Mezotelial hücreler bazal membrana zayıf biçimde tutunurlar ve hafif travma ile yerlerinden kolayca ayrılırlar.

Peritoneal iyileşme derinin iyileşmesinden farklılık gösterir. Deri epitelizeasyonu epitelial hücrelerin yara periferinden merkeze doğru proliferasyonu ile olur. Periton, hasarlanmanın boyutundan bağımsız olarak daha sonra hücre tabakalarına ilerleyecek mezotel hücre adacıkları oluşturarak mezotelize olur (16,17). Büyük deri yaralanmalarının iyileşmesi küçük bir yaralanmaya göre daha uzun zaman alırken büyük periton hasarları küçük periton hasarlarıyla aynı sürede remezotelize olurlar. Parietal periton beş-altı gün ve viseral periton beş-sekiz gün içinde terminal ileum ve parietal peritonun mezotelial tabakasını örtecek biçimde remezotelize olur.

Periton hasarı inflamasyon ile birlikte koagulatif bir durumu tetikler ve hasarlı sahaya çok sayıda kimyasal mediatör ve çeşitli maddeler salgılayacak hücreleri çeker. Makrofajlar, lökositler ve mezotelial hücreler peritoneal iyileşme ve inflamasyonda önemli hücrelerdir. Peritoneal iyileşme hasarlı alanda mezotelial hücrelerin proliferasyonu ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile belirgindir. Mezotelial hücrelerin Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-6 (IL-6) ve Interlökin-8 (IL-8) ; Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- α) ve Transforming Growth Factor (TGF- β) salgıladığı gösterilmiştir. Oluşan hasarı takiben, peritonun mezotelial hücreler ve makrofajlar gibi yerleşik hücreleri çeşitli ve sitokinler ve mediatörler salgılayarak inflamatuvar yanıtı

yol açacak diğer hücreleri de yönlendirir ve module ederler. Hasarlanmış peritonda ilk görünen hücreler polimorfonükleer nötrofillerdir (PMN) ve yaralı sahada 1-2 gün sebat ederler. Ardından makrofajlara dönüşecek monositler gelir ve dokuya eklenirler. Periton hasarının üçüncü gününde makrofajlar hasarlı sahada en belirgin hücrelerdir ve mezotelial hücrelerin yüzeyi örtmeye başlamasıyla dokuda daha derin yerleşirler. Beş ve altıncı günlere makrofajların sayısı tedricen düşerken dört ila yedinci günlerde peritoneal yüzeylerde mezotelial hücreler belirgin hale gelmiştir. Peritoneal sıvıda hücre sayısı artışı cerrahinin ilk 24 saatinde en yüksek düzeydedir. Eosinofiller 24. saatte, nötrofiller 72. saatte ve mast hücreleri 168. saatte en yüksek yüzdeye ulaşır. Lenfosit sayısı düşer . Cerrahinin beşinci gününde peritoneal sıvıda en belirgin hücre makrofajlardır.

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 iğ 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 (18). Yapışıklık oluşumunda önemli olan peritonu örten yüzeyel katmandır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri adezyon formasyonunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizmanın tetiğini çeker ve bununla birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda mediatör salınır; lökositler, mezotelial hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar (17,18).

Deri reepitelizasyonu epitelyal hücrelerin periferden derideki yaranın merkezine doğru proliferasyonu ile oluşur. Bunun aksine periton mezotelial hücre adalarından gelişen ve daha sonra hücre katmanlarına proliferen olan yaranın büyüklüğü önemli olmaksızın- yeni mezotelyum ile aynı anda mezotelize olur. Sonuçta büyük deri yaraları küçük peritoneal yaralardan daha uzun sürede reepitelize olurlar. Bu süre

parietal periton için 5-6 gün,terminal ileumu saran visseral mezotelyum ve parietal peritonun visseral tabakası için 5-8 gündür (18).Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAF), kollajenaz, elastaz, IL-1, IL-6, TNF- α , lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-E2 (PgE2) gibi çeşitli mediatörleri salgılar. Cerrahi sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri meydana getirir. Bu 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 oluşturur (19,20).

Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda en önemli basamaktır. Bu matriks birkaç adımda oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüdür, daha sonra çözünür fibrin polimerleri ortaya çıkar. Bu polimerler en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşime girer. 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 adezyon oluşturabilirler. Bu durum yalnızca cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir (21). Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), PPA oluşumuna karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörü aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürekinaz-tip plazminojen aktivatör, fibrin jel matriksini adezyon formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (22). Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse adezyon gelişimine yol açabilirler (22,23). Cerrahi yaralanma sonrası ortaya çıkan yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu nedenle fibrinoproliferatif süreç devamlı aktif hale gelir ve fibrovasküler adezyonların gelişimi kaçınılmaz olur (21).

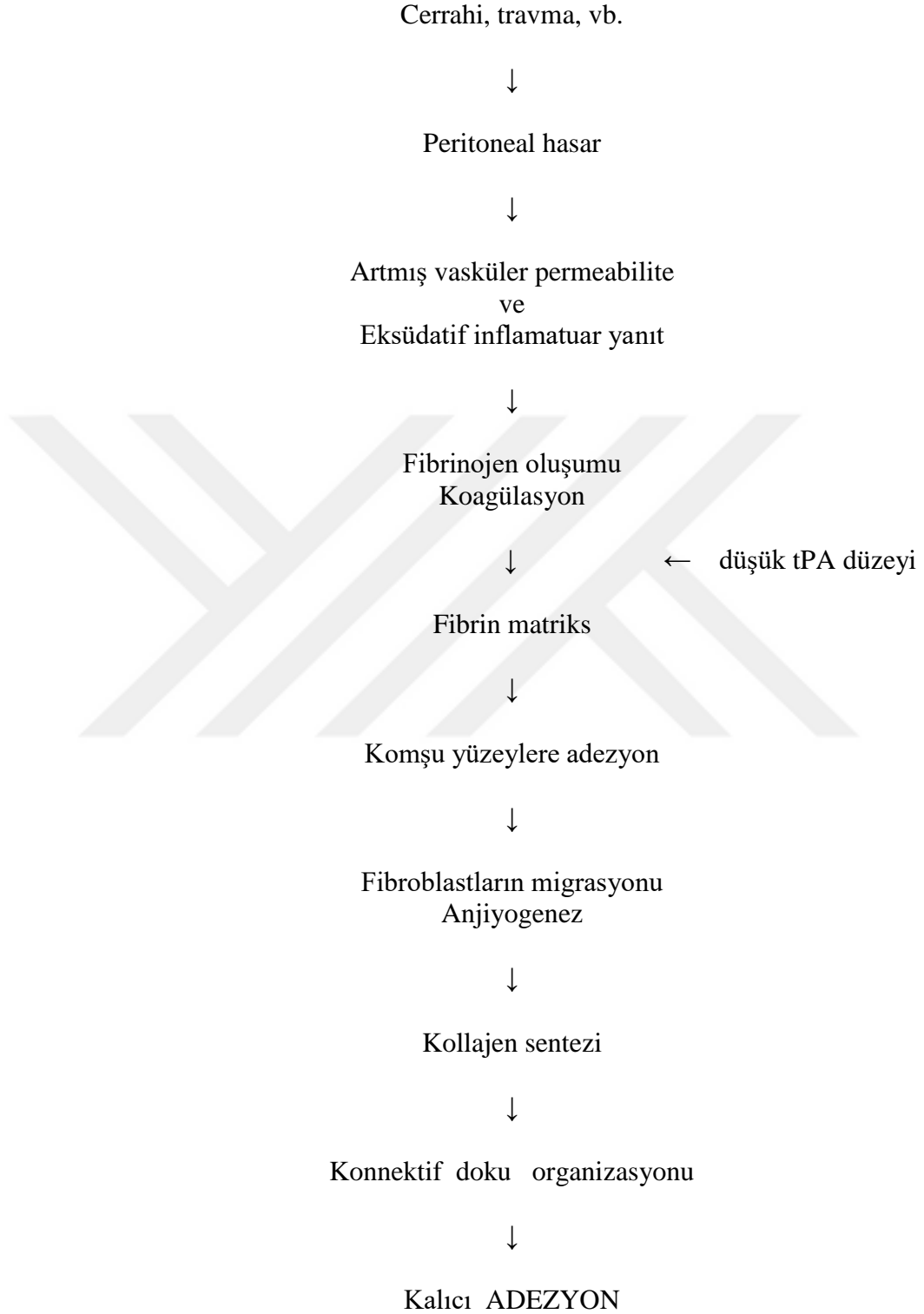
Postoperatif peritoneal adezyon oluşum eğilimi hastaya özgü bir durumdur. Beslenme durumu,diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini etkileyen hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler adezyon oluşumunu etkilerler. Adezyonlardan korunmak için

çeşitli metodlar araştırılmış, operasyon sonrası adezyon oluşumunu engellemek için çeşitli klinik tekniklerin ve ilaçların kullanımı ön plana çıkmıştır. Cerrahi tekniği iyileştirme, batın içi yapılara karşı travmayı azaltma ve benzer yöntemlerle PPA oluşumunu engellemek hedeflenmiştir ancak henüz tam başarı elde edilememiştir.

Adezyonlar karşılıklı peritoneal yüzeylein travmatize olmasıyla meydana gelir. Peritoneal travmayı en aza indiren ve yabancı maddeleri abdominal kaviteden uzaklaştıran yöntemler daha az adezyona neden olurlar. Dokuya nazik yakalaşım ve titiz hemostaz uygulanması adezyon oluşumunu engeller. Diğer etkili yöntemler ise, barsakların şiddetli travmaya uğramasını önleyecek işlemler, dokuları yıkayarak ıslak tutma, geniş cerrahi kesilerden ve gereksiz disseksiyonlardan kaçınma, serozal hasarlanmayı azaltan mikro ve atravmatik sütür materyallerinin kullanımındır (24,25).

Bütün dokuların aynı şekilde iyileşeceğini düşünmek mantıklı görünse de, bu tamamen doğru değildir. İyileşmenin pek çok komponenti pek çok doku tipinde ortak olmasına rağmen (örneğin hasar sonrası iltihap cevabı, yeni kollajen birikimi, yaranın maturasyonu) bir çok varyasyonu vardır. Bunlarda farklı dokularda, yara iyileşme hızının farklı olmasından sorumludur. İlk olarak barsak yarasındaki gerginlik kuvvetinin kazanılması hızı cilt dokusuna göre çok fazladır. İkinci olarak düz kas hücreleri ve ek olarak fibroblastlar, gastrointestinal sistemde kollajen sentez ederken, dermal dokuda düz kas hücrelerinin böyle bir rolü yoktur. Son olarak; fibroblastların deride ve gastrointestinal sistemde kollajen sentezi farklı olarak sentezlenmektedir (26, 27, 28).

Şekil 1 Adhezyon Patofizyolojisi Şematik Özet



Cerrahi sonrası oluşan intra abdominal adezyonlara bağı komplikasyonlar ve olumsuz sonuçlar sıktır. Bağırsak obstrüksiyonu, daha sonra yapılacak cerrahi bir işlemde yanlış enterotomi gibi korkutucu komplikasyonlar sadece morbidite değil, mortaliteye de yol açabilir.

2.3.ADEZYON OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

i) Peritoneal Fibrinolitik Mekanizma:

Fibrinolitik aktivite baskılanırsa, vasküler permeabilitenin artışıyla oluşan fibrinöz eksüda yok edilemeyip fibröz yapışıklıkları meydana getirir. Peritonitlerde ortaya çıkan fibrin depozitleri erken dönemde fagositozla bakterileri fibrin içerisinde hapseder. Bu duruma ikincil olarak kısa bir zaman sonra fibrin plakların yerini intraperitoneal abselere bırakır. Bu durumun dönemde mortaliteyi artıran önemli bir faktördür (29).

ii) İskemi:

Dokuda iskemiye neden olan her etken PPA gelişimine neden olduğu çok uzun zaman önce kanıtlanmıştır. Hipoperfüze periton fibrini yıkamaz ve aynı zamanda iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkımını da azaltır (30). Peritoneal yüzeylerde iskemi yada doku harabiyetini takiben inflamasyon ve vasküler permeabilite artışıyla hücrel elemanlar ekstravaze olarak adezyon oluşumunu başlatır. Hasarlı doku yüzeyi birkaç gün içinde inflamatuvar hücrelerden zengin fibrin ile örtülür. Oluşan eksüda, plazminojenin fibrinolizisten sorumlu plazmine dönüşümünde rol oynayan yeterli plazminojen aktivatör aktivite (PAA) varlığında 3 ile 5 gün içinde fibrinolizisle ortadan kalkar (31). Doku plazminojen aktivatörü (tPA), fibrinolitik bir enzimdir. Abdominal cerrahi sırasında peritonda oluşan hasarla eş zamanlı visseral peritondan salınır. Bir çalışmada normal peritonun fibrinolitik aktiviteye sahip olduğunu gösterilmiştir (32). Başka bir çalışmada da fibrinolitik sistem aktivasyonunda mezotel ve submezotelyal kapiller hücrelerin rolü bulunduğu, peritoneal hasar ile birlikte fibrinolitik aktivite ortaya çıkarak, kan ve fibrinöz eksüda içindeki plazminojeni fibrin parçalayan plazmine dönüştürdüğü gösterilmiştir (33).

iii) Doku Hasarı:

Gerek laparotomi gerekse laparoskopik cerrahi esnasında, nazik, mümkün olduğunca dokuyu travmatize etmeden ve hemostazı sağlamak için gerekli uygulamalar mutlaka yerine getirilmelidir. Cerrahi esnasında periton; termal, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu nedenlerle oluşan herhangi bir peritoneal yaralanmada yüzeysel mezotelial tabakada işlev kaybı ortaya çıkar. Mezotelial tabakadaki bağ dokunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandıran önemli bir durumdur (34,35).

iv) Sitokinler:

Lenfosit ve makrofajlar; mezotelial hasar onarımı sırasında, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu kontrol eden büyüme faktörlerini sentezinde önemli rol üstlenirler. “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, TGF- β , “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler bunlar arasında sayılabilir. Prostaglandinler (özellikle PGE2), gerek normal gerekse anormal mezotel onarımında etkilidir (36,37). IL-1 ve IL-6 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olarak görev alabilir. TGF- β , en yoğun olarak trombositlerde bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (38). Makrofaj ve fibroblastların ortaya çıkması ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince yapışıklıkları kalın yapışıklıklara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (38).

Peritoneal hasar ve mikroorganizmaların endotoksin gibi konakçı organizmanın hücrel defans mekanizmalarını tetikleyerek tümör TNF- α , IL-1, IL-6 gibi “erken yanıt sitokinleri” ile birlikte, çok sayıda inflamatuvar mediatörü aktive ettikleri saptanmıştır. İşlem öncesi ve sakrifikasyon esnasındaki TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile PPA şiddetinin ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

v) Peritoneal sütür ve yabancı materyaller:

Cerrahi eldivenlerdeki yüzey pudraları, tampon lifleri, ve sütur materyalleri PPA ya neden olabilecek başlıca yabancı maddeler olarak sayılabilir. Ancak son zamanlardaki veriler ek peritoneal hasar olmadığı zaman yabancı cisimlerin nadiren adezyon oluşumuna neden olduğu şeklindeyir. Bir çalışmada batın içine bırakılan serbest ipek sütür materyalinin adezyon oluşumuna neden olmadığı gösterilmiştir (39). Ancak peritoneal defektlerin yaklaştırılması için sütürlerin kullanılması adezyon oluşumuna sebep olduğu ve bu durumun oluşan tansiyon ve iskemi oluşumuna bağlı olduğu belirtilmiştir (40).

vi) Enfeksiyon ve Peritoneal Adezyon:

Bakteriler doku hasarına neden olan çeşitli enzimler salgıyalar ve inflamasyona sekonder eksudaya yol açarlar. Ek olarak bu salgılanan maddeler dokunun perfüzyonunu bozarak, iltihabi hücrelerin bu bölgeye göçüne neden olurlar. Bu şekilde fibrinöz adezyonların oluşumunda görev alırlar.  günden daha uzun süren adezyonlara yol açarak fibroblastik proliferasyona neden olurlar (30). Peritona enjekte edilen bakterilerin 6 dk içerisinde duktus torasikus içinde , 30 dk sonrasında da dolaşımda tespit edildiğini gösteren hayvan deneyleri mevcuttur. Peritoneal bakteriyel kontaminasyonun sistemik enfeksiyon haline gelmesi hiç te şaşılacak bir durum değildir. Adezyonların oluşumunda bakterilerin rolü olduğu net olarak kanıtlanmamakla beraber kabul edilmektedir. Farklı grup bakteri suşlarıyla maruziyet sonrası adezyon oranları arasındaki farklılıklar görüleceği düşünülmektedir.

2.4.ADEZYON OLUŞUMUNUN ENGELLENMESİ

Postoperatif peritoneal adezyonlara bağlı olarak morbidite ve mortalite oranının düşürülmesi için ilk olarak yapılması gereken dikkatli ve özenli bir cerrahidir. Bunun sağlanması için ;

- Cerrahi prosedür sırasında doku iskemisine yol açacak işlemlerden kaçınılmalıdır. Periton boşluğu içerisinde l ve kanlanması bozuk dokular bırakılmamalıdır. Çünkü bu dokular adezyon formasyonuna neden olmaktadır.

- Tüm cerrahi ekibin eldivenindeki pudra ortamdan uzaklaştırılmalı ve bununla birlikte spanç parçası, doku artıklarının ve gastrointestinal içeriğin batın boşluğu içerisinde kalması önlenmelidir. Bu şekilde yabancı cisimlere bağlı olarak gelişebilecek granülatöz inflamasyon riski de azaltılmış olur.
- Peritoneal defektler usulüne uygun kapatılmalıdır.
- Hemostaz sağlanmadan batın kapatılmamalıdır.
- Serozal travmayı minimuma indirecek şekilde nazik manipulasyonla hareket edilmeli, kaba enstrümanlarla ve kuru spançla zedelenmeye yol açılmamalıdır.
- Gereğinden çok miktarda ve uygun olmayan suture materyali kullanılmamalı ve mümkünse az reaksiyon verenler tercih edilmeli ve bu şekilde travmaya bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyon arttırılmamalıdır.
- Dokuların nemli kalması sağlanmalıdır . Sık irrigasyon ve ıslak sponge kullanılmalıdır. Bu şekilde pudra ve buna benzer yabancı cisimlerin yol açacağı yabancı cisim reaksiyonu önlenebilir (41,42,43,44).

Bütün bu önlemlere rağmen nemli tutamama, iskemi, termal hasar, enfeksiyon ve yabancı madde varlığı gibi etkenler sonucu oluşan peritoneal travma, PPA'lara neden olmaktadır. Bu durum cerrahinin engellenemeyen sonuçlarındandır. Buna bağlı olarak cerrahi manipulasyonla ortaya çıkan travmatik süreci yok etmenin imkansızlığı nedeniyle vücudun bu uyarılara cevabını durdurarak PPA sıklığını azaltmak için her dönem birçok yöntem denenmiştir (42). PPA'ların sıklığını azaltmaya veya önlemeye yönelik yöntemler tarihsel olarak Ellis tarafından dört, Boys tarafından ise beş ana grupta toplanırken bu grupların sayısı zamanla artmıştır. Proteolitik enzim kullanarak veya kullanmadan periton lavajı ile fibrinöz eksüdanın uzaklaştırılması; bu amaçla tripsin, pepsin, papain, hiyalüronidaz, streptokinaz, streptodorinaz kullanımı yöntemler arasında sayılabilir (45,46). Ayrıca eksüdaya sekonder fibrin birikimini yok etmek amacıyla sodyum sitrat, heparin ve diğer antikoagulanlar kullanılmıştır. Fibrinle kaplı barsak duvarlarının birbirine temasını minimuma indirmek için batın içine oksijen verilmiş yada izotonik NaCl solüsyonu, parafin, zeytin yağı, lanolin,

konsantre dekstroz solüsyonu, dana gözünün vitreus sıvısı, amnion sıvısı, çeşitli makromoleküler solüsyonlar ve silikon ile doldurulmuştur. Hasarlanmış periton yüzeyi okside selüloz, amnion membran, yağlı ipek, gümüş folyo, dana peritonu, serbest omentum grefti ile kaplanmıştır. Çeşitli hormonlar, streoidler ve sitotoksik ajanlarla fibroblastik proliferasyon süreci engellenmeye çalışılmıştır. Hatta barsaklara pilikasyon sütürleri konarak kontrollü yapışıklıkların oluşturulması bile düşünülmüştür (6,47).

Ancak herşeye rağmen PPA oluşumunda gerek mekanizmanın tam anlamıyla ortaya konamaması, gerek te hastaya bağlı faktörlerin PPA gelişimindeki önemli rolü nedeniyle, tam başarı sağlanamamıştır. Bu çalışmada PPA tedavisinde Dextran molekülü intraperitoneal su miktarını artırarak kullanımı literatürde bildirilirken, daha ucuz ve kolay bulunabilen %50 dekstroz kullanımı ile PPA oluşumunun engellenmesi hedeflenmiştir. %50 dekstroz solüsyonu hipertonic özelliği sayesinde karın içi sıvı miktarını artırarak organların temasını engeller. Aynı zamanda yine hipertonic özelliği sayesinde belli bakterilerin ortamda yaşamasına izin vermez. Bu nedenle hem mekanik hem de hücresel düzeyde PPA oluşumunu engellemek için kullanılabilir.

Ayrıca güncel tıp dünyasında kullanımı hızla artan Trombositten zengin plazma (Platelet Rich Plasma) PRP kullanımı ile yara iyileşme sürecinin daha iyi olacağı düşünüldü. Bu amaçla PRP kullanımının PPA oluşumuna etkisinin araştırılması planlanmıştır.

2.5.PRIP

Trombositten zengin plazma (TZP) veya daha çok bilinen ismiyle Platelet Rich Plasma (PRP), üst sınır değerinden daha yüksek trombosit konsantrasyonlardaki plazmaya verilen isimdir. Bu sınır değer için net bir tanımlama yoktur , ortalama artış “4-5 kat” olarak kabul edilmektedir(48,49). PRP ilk kez M. Ferrari tarafından(1987’de) açık kalp ameliyatı sonrasında otolog kan ürünü transfüzyon komponenti olarak kullanılmıştır (50). PRP kullanılarak trombositlerdeki doku rejenerasyonunu arttıran biyolojik moleküllerin en üst düzeyde hasarlı dokuya aktarılması hedeflenmiştir. Spor hekimliği, çene cerrahisi ve diş hekimliği, kulak burun boğaz, ortopedi, beyin cerrahisi, oftalmoloji, üroloji, kozmetik, kardiyovasküler ve maksillofasial cerrahi

gibi birçok alanda kullanılmaktadır (50). Doğal ve güvenli kullanımı nedeniyle her geçen gün popülaritesi artmaktadır. Son yapılan çalışmalarla trombositlerin içerdikleri büyüme faktörleri ve sitokinlerin inflamasyon, postoperatif kan kaybı, enfeksiyon ve yara iyileşmesi üzerine iyi yönde oldukça etkili oldukları gösterilmiştir (50). Ayrıca plateletler makrofaj, mezankimal kök hücre aktivasyonunda görevli biyoaktif proteinler salgırlar. Böylece; hasarlı ve nekrotik dokuları temizlemekle kalmaz aynı zamanda doku rejenerasyonu ve iyileşmeye pozitif yönde katkı sağrlar (50).

3.MATERYAL ve METOD

3.1.Materyal

Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'na başvuru yapıldı. Kurulun 22.09.2017 tarihli toplantısında 42 no'lu kararı ile oybirliği sağlanarak etik kurul onamı alındı.Çalışma öncesi tüm ratlar tek tek tartıldı, ağırlıkları kayıt altına alındı ve çalışmada her biri yaklaşık 200-300 gr ağırlığında olan 84 adet Wistar-Albino karışık rat kullanıldı. Bu çalışmada sıçanlar her biri 12 sıçan olmak üzere 7 gruba ayrılarak incelendi. Bu gruplar;

Grup 1: E.coli ile bulaş sağlanan grup

Grup 2: Klebsiella spp. ile bulaş sağlanan grup

Grup 3: Anaerob suş (bacteriodes fragilis) ile bulaş sağlanan grup

Grup 4: PRP ile muamele edilen grup.

Grup 5: %50 dextroz ile muamele edilen grup

Grup 6 : Sham grubu

Grup 7 : Kontrol grubu

Çalışmada kullanılacak tüm ratlar deney öncesi 1 hafta boyunca aynı laboratuvar ortamında tutuldular. Tüm ratlar standart pellet yem ve su ile beslenip, metabolik kafeslerde standart laboratuvar koşullarında (gece/gündüz=12/12 saat, sıcaklık 21±2 °C, nem oranı %50 düzeyinde) izole ortamda izlendiler.

3.2. Metod:

Cerrahi işlemler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda aseptik koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Anestezik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) uygulandı. Tüm ratlara çalışma boyunca sıçanların normotermik (37°C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu. Eldiven pudrası steril serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırılmaya çalışıldı. Karın cildi tıraş edilerek %10 poviiodin ile temizlendikten sonra steril örtmeyi takiben aseptik cerrahi teknik ile yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Tüm deneklerden işlem öncesi kuyruk veninden 1 cc kan alındı ve biyokimya tüplerine kondu. Ardından pre-op serum TNF- α ve IL-6 düzeyi çalışmak için kan örnekleri 4000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Serum örnekleri Eppendorf tüplerine konularak (İnterlab A.Ş, TR) analiz gününe kadar -80°C' de saklandı.

a. Adhezyon modeli:

Batın içerisinde adhezyon olmadığı görüldükten sonra çekum ortaya kondu. Ardından tüm ratlarda, iyi tanımlanmış bir adezyon modeli olarak; çekuma karşı gelen parietal saha deserozalize edildikten sonra, kuru bir gazlı bezle çekumun antimezenterik yüzeyinde abrazyon oluşturuldu. Bu işleme serozal yüzeylerde peteşial kanama odakları görülünceye kadar devam edildi. (Resim-1,2)



Resim-1 çekumun ortaya konması



Resim-2 Çekumda abrazyon oluşturulması

b. Bakteri Bulaşı Sağlanması:

Ardından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından temin edilen, ATCC 25922 kodlu standart E.coli spp, ATCC 22914 kodlu standart Klebsiella spp suşları ve Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıha Enstitüsünden alınan ATCC 1422 kodlu standart anerob (bacteriodes fragilis spp) suş; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında mikrobiyoloji uzmanı tarafından canlandırılarak, yine uzman gözetiminde önceden belirlenmiş gruplara 1×10^4 “Colony Forming Unit” (CFU) uygulandı. (Resim-3)



Resim-3 Batın içerisine bakteri ekim işlemi

c. PRP:

8 rattan intrakardiyak 4er cc, içerisinde eritrositleri ayırmak için jel ,beyaz küreleri ayırmak için ficoll ve antikoagulan olarak da sitrat-dekstroz solüsyonu bulunduran tüplere kan alındı. Alınan kanlar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Biyokimya Laboratuvarına teslim edildi. Kanlar 3000 rpm de 10 dk çevrildikten sonra eritrositlerin tamamen jel altında tüpün dibinde gözleyip buffycoat ve hemen üzerindeki trombositten zengin plazmayı(PRP) ve trombositten fakir plazmayı(PPP) aldıktan sonra, bir başka konik tabanlı bir tüpte 2500 rpm de 8 dk döndürülerek , biyokimyasal olarak da trombositlerin miktarları tesbit edildi. Ardından pellet 2cc plazma ile sulandırıldıktan sonra aseptik koşullarda işleme hazır hale getirildi ve adhezyon modeli oluşturulduktan sonra karın kapatılmadan hemen önce PRP grubundaki ratlara 2 cc olarak uygulandı.

d. %50 dekstroz grubu:

Bir diğer gruba ise Neofleks %50 dekstroz solüsyonu; adhezyon modeli oluşturulduktan sonra karın kapatılmadan önce 5 cc olarak uygulandı.

e. Sham grubu:

Sham grubunu oluşturmak için, anesteziyi sonrası 3 cm'lik orta hat insizyonunu takiben adezyon olmadığı tespit edilen 12 adet ratın batın duvarları devamlı olarak 3/0 vicryl ve ciltleri ise tek tek 3/0 ipek suturelerle kapatılarak takibe alındı.

f. Kontrol grubu:

Kontrol grubunda ise yine 12 adet rata herhangi bir ilaç ya da bakteri suşu tatbik edilmeden adezyon modeli uygulandı. Ardından tüm ratlar takibe alındı.

g. Sakrifikasyon ve Değerlendirme:

Çalışmada postoperatif 14. Günde tüm ratlar yeniden tartılarak ağırlıkları yeniden kayıt altına alındı. Post-operatif dönemde takip edilen yedi gruba giren ratlarda, cerrahi ve anesteziye bağlı olarak toplamda 2 ayrı grupta 4 rat kaybedildi. Helsinki sözleşmesine uygun olarak tüm ratlar 14. günde yüksek doz eterle sakrifiye edilmelerini takiben batınlarına U insizyon yapılarak ve batın duvarları aşağıya doğru retrakte edilerek maksimum görüş sağlandı. Ardından Nair ve arkadaşlarının tanımlanan klasifikasyonla, adezyonlar kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirme, iki ayrı kişi tarafından, daha önce kendilerine anlatılan klasifikasyona uygun şekilde ve çift kör olarak gerçekleştirildi.(Tablo-1) Tüm deneklerden sakrifikasyon sonrası intrakardiyak 1 cc kan alınarak post-operatif serum TNF- α ve IL-6 düzeyi çalışmak için kan örnekleri 4000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Serum örnekleri Eppendorf tüplerine konularak (İnterlab A.Ş, TR) analiz gününe kadar -80°C' de saklandı.

Tablo-1 : 'Nair' makroskopik adezyon klasifikasyonu

Grade		
Adezyon yok	Grade 0	Adezyon yok
Belirgin olmayan adezyon	Grade 1	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında tek bir bant
Belirgin adezyon	Grade 2	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında iki adeziv bant
Belirgin adezyon	Grade 3	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında ikiden fazla adeziv bant veya batın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal ansların yapışıklığı
Ciddi adezyon	Grade 4	Viseranın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

Relaparotomi sonrası adezyon gelişen ratlarda adhezif bant etkilenen organlarla beraber ve gelişmeyenlerde ise parietal peritonla beraber çekum rezeke edildi. Sonrasında patolojik piyesler % 10 'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fiske edildi. Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara

gömüldü. Beş mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. Alınan örneklerin histopatolojik ve makroskopik incelemesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. İncelemeyi yapan patolog piyeslerin hangi gruptan alındığını bilmiyordu. Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler Zühlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmeye tabi tutuldular.(Tablo-2)

Tablo-2 : 'Zühlke' mikroskopik adezyon klasifikasyonu

Grade 0	Normal bulgular
Grade 1	Zayıf konnektif doku , zengin hücre , eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibrilleri
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku , nadir kollajen lifleri
Grade 3	Daha kalın konnektif doku , nadir hücreler , daha fazla damarlar , nadir elastik ve düz kas lifleri
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu , hücreden fakir , serozal tabakaların zor ayrılması

4.BULGULAR

4.1.Makroskopik bulgular:

Ratların Nair sınıflamasına göre makroskopik bulguları Tablo-3 te gösterilmiştir. Ayrıca sakrifikasyon sonrası makroskopik görünüm resim-4,5,6,7 ve 8 de mevcuttur.

Tablo-3 : Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirmesi

Denek	E. coli	Klebsiella	Anaerob	PRP	%50dextroz	Kontrol	Sham
1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade 0	Grade0	Grade1	Grade0
2	Grade2	Grade3	Grade4	Grade0	Grade1	Grade 4*	Grade4*
3	Grade4	Grade4	Ex	Grade1	Grade1	Grade0	Grade0
4	Grade4	Grade3	Grade3	Grade3	Grade0	Grade0	Grade0
5	Grade4	Grade4*	Grade3	Grade0	Grade2*	Grade0	Grade0
6	Grade3	Grade0	Grade3*	Grade0	Grade0	Grade1	Grade0
7	Grade3	Grade4	Grade4	Grade0	Grade3	Grade2	Grade0
8	Grade0	Grade3	Grade4	Grade0	Grade0	Grade1	Grade0
9	Grade1	Grade2	Grade4	Grade0	Grade0	Grade 1*	Grade 1*

10	Grade4	Grade3	Ex	Grade0	Grade0	Grade1	Grade0
11	Grade3*	Ex	Grade4	Grade1	Grade3	Grade1	Grade1
12	Grade4*	Ex	Grade4*	Grade3*	Grade0	Grade1	Grade0

Not: “*” ile işaretli numaralı deneklerde sutüre bağlı reaksiyon ya da yara yeri enfeksiyonu mevcuttur.



Resim-4. PRP grubundaki denek makroskopik Grade 0 görüntüsü



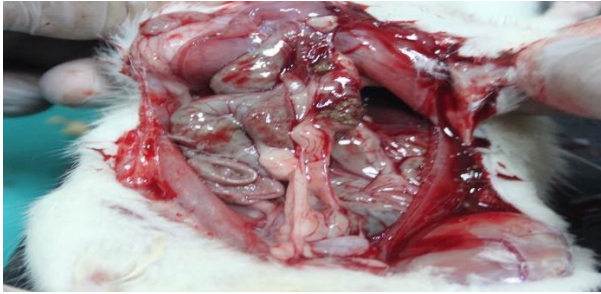
Resim-5. %50 Dextroz grubundaki denek makroskopik Grade 1 görüntüsü



Resim-6. Sham grubundaki denek makroskopik Grade 2 görüntüsü



Resim-7. Klebsiella grubundaki denek makroskopik Grade 3 görüntüsü

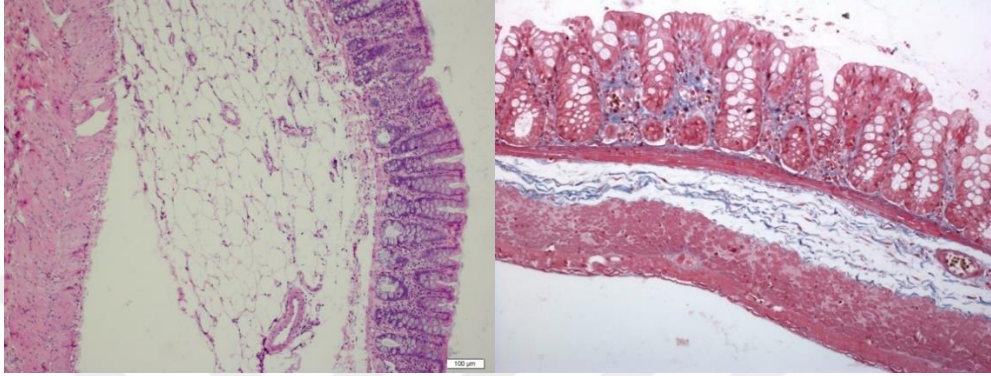


Resim-8. E.coli grubundaki denek makroskopik Grade 4 görüntüsü

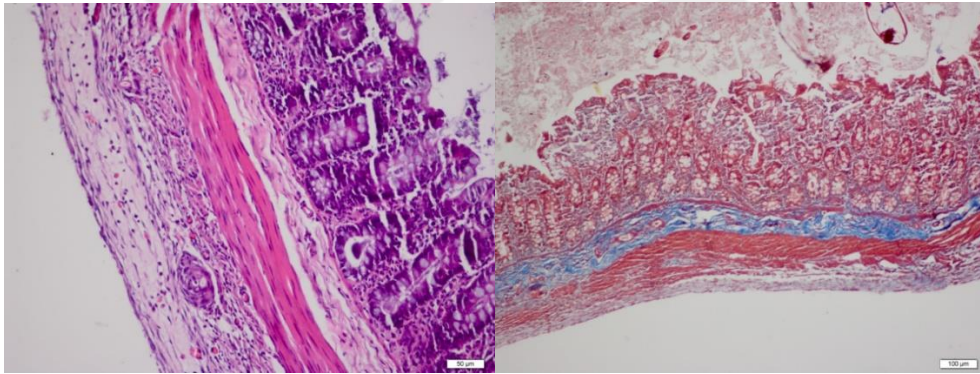
4.2.Histopatolojik bulgular:

Ratlara ait yaklaşık 3x2 cm boyutlarında barsak duvarına ait doku örnekleri 2 gün boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonu takiben dokular etanol dehidrasyonu (sırasıyla %50, %75, %96 ve %100) ve ksilen şeffaflandırma aşamalarından sonra parafine gömülmüştür. Mikrotom ile 4 mikronluk kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Mason Trikrom ile boyanarak incelenmiştir.

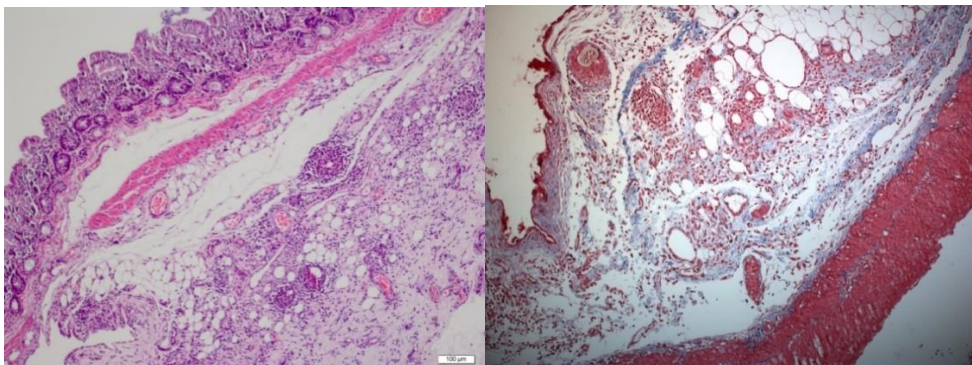
Histopatolojik inceleme OLYMPUS marka, BX51TF model x4, x10, x20, x40' lık objektiflerde değerlendirilmiştir. Barsak duvarına ait örneklerdeki değişiklikler “Zühlke” mikroskopik adezyon klasifikasyonuna göre semi-kantitatif skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir. (Tablo 2) Mikroskopik görüntülemeler resim-9,10,11,12 ve 13 te görülmektedir.



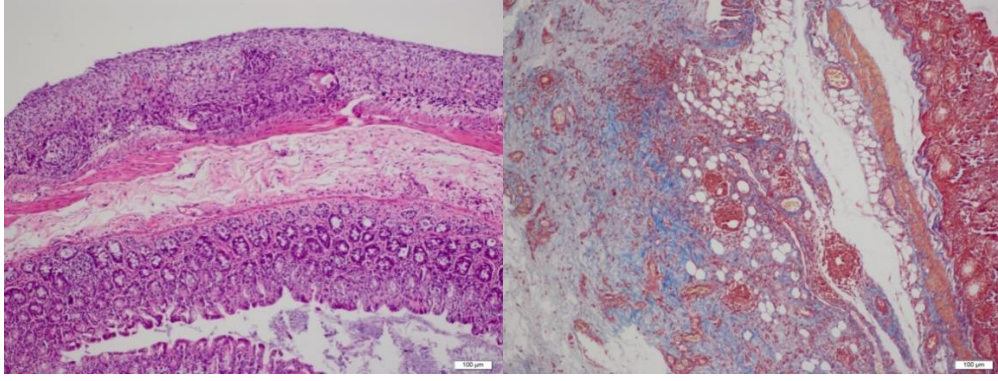
Resim-9 . Normal görünümde kolon mukoza örneği.(H&E ve Mason Trikrom) (x100).



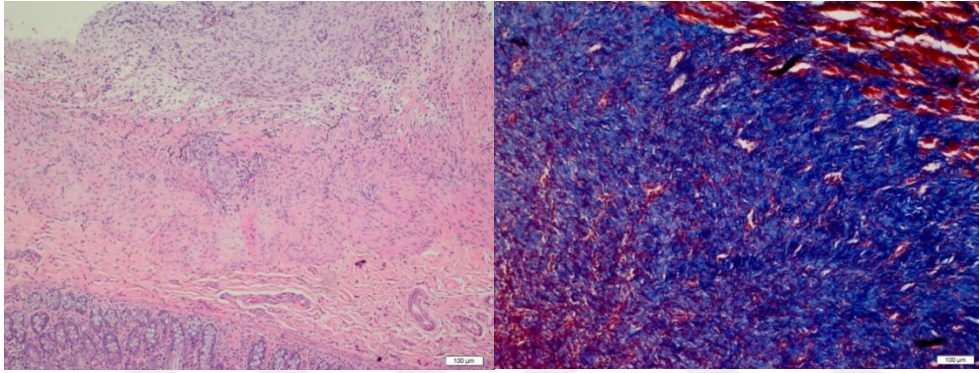
Resim-10 .(Grade 1) Peritoneal yüzde fibrinli zayıf bağ doku izlenmektedir.(H&E ve Mason Trikrom, x200, x100)



Resim-11 . (Grade 2) İnflamatuar hücreler ve damarlar yoğun olarak izlenmektedir. Mason-Trikrom ile arada seyrek kollajen lifler (mavi lifler) (x100)



Resim-12. (Grade 3) Daha kalın bağ dokusu, sayıca fazla vasküler yapılar ve Mason-trikrom boya ile belirginleşen kollajen lifler (x100)



Resim-13. (Grade 4) H&E veMason-Trikrom boyası ile hücreden fakir kalın granülasyon dokusunda fibroblast aktivitesi ve kollajen dansitesi daha fazla izlenmektedir. (x100)

Tablo- 4 Gruplara göre histopatolojik sınıflama :

Denek	E.coli	Klebsiella	Anaerob	PRP	Dextroz	Kontrol	Sham
1	Grade 3	Grade3	Grade2	Grade0	Grade1	Grade2	Grade2
2	Grade 3	Grade3	Grade3	Grade1	Grade2	Grade4	Grade4
3	Grade 3	Grade3	Ex	Grade2	Grade2	Grade1	Grade2
4	Grade 3	Grade3	Grade3	Grade3	Grade0	Grade0	Grade1
5	Grade 3	Grade4	Grade3	Grade0	Grade2	Grade0	Grade1
6	Grade 4	Grade2	Grade3	Grade0	Grade0	Grade1	Grade1
7	Grade 3	Grade3	Grade3	Grade0	Grade2	Grade1	Grade1
8	Grade 3	Grade3	Grade4	Grade1	Grade1	Grade0	Grade1
9	Grade 3	Grade2	Grade3	Grade0	Grade0	Grade1	Grade3
10	Grade4	Grade4	Ex	Grade0	Grade1	Grade2	Grade2
11	Grade3	Ex	Grade3	Grade3	Grade3	Grade1	Grade4
12	Grade4	Ex	Grade3	Grade4	Grade1	Grade1	Grade1

4.3.TNF- α ve IL-6 düzeyleri:

Pre-operatif dönemde ve sakrifikasyon esnasında alınan serum örnekleri Eppendorf tüplerinde analiz gününe kadar -80°C ' de Sağlık Bilimleri Üniversitesi SAUM Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' nda saklandı. Serum TNF- α düzeyi; SUNRED Rat TNF- α ELISA kiti ile saptandı (birim değeri pg/ml) (Rat TNF- alpha ELISA Kit, Katalog Numarası: 201-11-0765, Shanghai). Serum IL-6 düzeyi; SUNRED Rat IL-6 ELISA kiti ile saptandı (birim değeri pg/ml) (Rat IL-6 ELISA Kit, Katalog Numarası:201-11-0136 , Shanghai). Tüm gruplardan alınan serum örnekleri, Rat TNF- α ve Rat IL-6 kitleri kullanılarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi SAUM Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ELISA okuyucu cihazda (UQuant, Biotec instruments, Inc. Vermont, USA) çalışıldı. Sonuçlar Tablo-5 ve Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo-5: Tüm deneklerde pre-op ve post-op TNF- α düzeyleri:

Denek TNF- α	E.coli preop	E.coli postop	Klebsiella preop	Klebsiella postop	Anerob preop	Anaerob postop	PRP preop	PRP postop	Dextroz preop	Dextroz postop	Kontrol preop	Kontrol postop	Sham preop	Sham postop
1	415,18	632,44	385,64	286,9	367,59	572,51	369,23	256,33	322,28	256,32	59,73	316,44	359,38	362,23
2	392,21	633,54	370,87	47,67	349,54	532,42	347,9	218,44	351,18	284,14	331,49	645,22	351,27	563,22
3	296,44	673,23	354,26	643,23	172,43	Ex	322,43	377,44	342,12	377,44	322,16	344,2	341,77	422,13
4	321,45	603,22	342,15	464,33	352,12	532,13	361,32	549,43	295,26	338,05	242,34	294,33	294,33	307,43
5	366,4	691,45	321,95	632,22	92,43	179,32	344,43	240,55	347,1	611,26	218,34	258,44	366,34	365,33
6	321,93	632,12	371,54	210,32	196,43	432,47	322,12	240,22	322,45	336,41	321,23	394,22	397,43	392,13
7	322,98	496,33	286,43	532,34	321,54	42,74	295,43	218,54	342,32	596,34	328,49	462,11	402,23	396,44
8	197,34	201,33	293,22	621,14	294,32	56,99	312,56	296,44	301,83	341,33	374,32	482,11	388,34	385,44
9	56,45	79,22	295,31	413,12	293,32	347,54	307,54	295,44	296,34	223,37	316,43	392,22	394,32	569,22
10	294,33	654,32	296,53	554,33	327,43	Ex	219,55	178,56	45,32	40,55	321,97	372,22	342,56	338,22
11	401,22	693,23	212,56	Ex	382,32	539,73	286	514,34	361,34	632,21	342,2	410,26	354,22	423,23
12	365,22	644,42	107,64	Ex	321,46	47,12	276,2	622,14	267,21	223,43	310,3	356,1	356,32	355,22

Tablo-6: Tüm deneklerde pre-op ve post-op IL-6 düzeyleri:

Denek IL-6	E.coli preop	E.coli postop	Klebsiella preop	Klebsiella postop	Anerob preop	Anaerob postop	PRP preop	PRP postop	Dextroz preop	Dextroz postop	Kontrol preop	Kontrol postop	Sham preop	Sham postop
1	43,91	128,43	36,48	103,22	39,07	37,04	36,85	40,69	33,7	24,81	20,56	40,23	36,48	44,78
2	42,18	98,32	39,63	87,76	33,15	78,23	31,11	32,22	34,26	29,63	35,37	110,23	29,63	80,24
3	37,44	139,43	24,42	94,22	41,19	Ex	32,2	41,55	34,2	42,18	20,18	29,22	27,34	44,36
4	39,97	161,22	29,76	127,65	32,14	76,32	29,49	77,24	29,77	37,04	28,23	25,22	40,16	42,13
5	38,56	144,22	27,56	142,87	37,44	104,33	27,77	24,22	31,23	67,41	39,32	41,32	38,44	36,14
6	41,38	94,32	42,32	29,55	38,31	139,54	32,14	19,57	34,56	32,54	41,23	92,23	39,46	38,16
7	29,55	67,43	38,66	142,76	42,19	155,12	34,33	27,55	32,22	84,22	34,34	123,23	21,78	22,28
8	39,55	49,54	35,93	105,76	41,87	188,34	32,87	31,28	39,87	37,55	21,35	24,32	44,78	49,76
9	41,54	81,32	38,41	137,65	29,77	103,3	31,87	26,64	33,29	14,14	29,12	71,29	28,44	84,43
10	27,6	142,33	38,65	84,11	22,15	Ex	29,39	24,96	41,22	37,59	19,39	52,22	29,68	35,22
11	35,96	107,42	51,7	Ex	27,65	104,32	27,56	72,24	38,77	74,22	27,39	39,23	34,66	92,13
12	32,46	137,38	43,77	Ex	31,55	151,34	32,33	81,54	37,55	30,37	34,76	43,23	42,46	48,66

4.4.İSTATİSTİKSEL VERİLER:

Çalışmada bulgular istatistiksel olarak değerlendirilirken IBM SPSS(Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0; SPSS Inc.,Chicago, IL) programı kullanıldı. Gruplandırılmış veriler (mikroskopik evreleme,makroskopik evreleme, takipte durum, komplikasyon varlığı,yara yeri enfeksiyon varlığı) karşılaştırılırken Pearson kare testi kullanıldı. Sayısal değerler içeren veriler (pre-op ve sakrifikasyon öncesi ağırlık, pre-op ve sakrifikasyon öncesi IL-6 ve TNF-alfa değerleri) karşılaştırılırken One-Way ANOVA testi kullanıldı. Analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol, sham ve PRP grubu tüm nominal veri parametreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. (Tablo-7)

		Sham grup (N=12)		Kontrol grup (N=12)		Prp (N=12)		P *
		N	%	n	%	n	%	
Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	8	66,7	0,066
	Grade 1	2	16,7	7	58,3	2	16,7	
	Grade 2	0		1	8,3	0		
	Grade 3	0		0		2	16,7	
	Grade 4	1	8,3	1		0		
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	8	66,7	0,048
	Grade 1ve2	2	16,7	8	66,7	2	16,7	
	Grade 3ve4	1	8,3	1	8,3	2	16,7	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	0		3	25	6	50	0,161
	Grade 1	6	50	6	50	2	16,7	
	Grade 2	3	25	2	16,7	1	8,3	
	Grade 3	1	8,3	0		2	16,7	
	Grade 4	2	16,7	1	8,3	1	8,3	
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0,1,2	9	75	11	91,7	9	75	0,492
	Grade 3ve4	3	25	1	8,3	3	25	
Takip	Normal	10	83	9	75	11	91,7	0,287
	Beslenme bozukluğu	2	16,7	3	25	0		
	Genel durum bozukluğu	0		0		1	8,3	
Yara yeri enfeksiyonu	Yok	10	83,3	10	83,3	12	100	0,325
	Var	2	16,7	2	16,7	0		
Komplikasyon	Yok	10	83,3	10	83,3	11	91,7	0,793
	Var	2	16,7	2	16,7	1	8,3	

Tablo-7 : Kontrol, Sham ve PRP grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

Kontrol, sham ve E.coli grubu tüm nominal veri parametreleri açısından karşılaştırıldığında; yara yeri enfeksiyonu ($p=0,793$) ve komplikasyon ($p=1,000$) açısından her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Diğer parametreler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sonuçlar tablo-8 de gösterilmiştir.

		Sham grup (N=12)		Kontrol grup (N=12)		E.coli (N=12)		P *
		n	%	n	%	N	%	
Nair Klasifikasyonu	Grade 0	9	75	3	25	1	8,3	0,001
	Grade 1	2	16,7	7	58,3	1	8,3	
	Grade 2	0		1	8,3	2	16,7	
	Grade 3	0		0		3	25	
	Grade 4	1	8,3	1	8,3	5	41,7	
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	1	8,3	0,001
	Grade 1ve2	2	16,7	8	66,7	3	25	
	Grade 3ve4	1	8,3	1	8,3	8	66,7	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	0		3	25	0		0,001
	Grade 1	6	50	6	50	0		
	Grade 2	3	25	2	16,7	0		
	Grade 3	1	8,3	0		9	75	
	Grade 4	2	16,7	1	8,3	3	25	
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0,1,2	9	75	11	91,7	0	0	0,001
	Grade 3,4	3	25	1	8,3	12	100	
Takip	Normal	10	83,3	9	75	1	8,3	0,001
	Beslenme bozuk	2	16,7	3	25	7	58,3	
	GD bozuk	0		0		4	33,3	
Takip grup	Normal	10	83,3	9	75	1	8,3	0,001
	Beslenme / GD bozuk	2	16,7	3	25	11	91,7	
Yara yeri enfeksiyonu	Yok	10	83,3	10	83,3	11	91,7	0,793
	Var	2	16,7	2	16,7	1	8,3	
Komplikasyon	Yok	10	83,3	10	83,3	10	83,3	1,000
	Var	2	16,7	2	16,7	2	16,7	

Tablo-8 : Kontrol, Sham ve E.coli grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

Kontrol, sham ve Klebsiella grubu tüm nominal veri parametreleri açısından karşılaştırıldığında; yara yeri enfeksiyonu ($p=0,973$) ve komplikasyon ($p=0,882$) açısından her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Diğer parametreler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sonuçlar tablo-9 da gösterilmiştir.

		Sham grup (N=12)		Kontrol grup (N=12)		Klebsiella (N=10)		P *
		N	%	n	%	N	%	
Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	1	10	<0,001
	Grade 1	2	16,7	7	58,3	0		
	Grade 2	0		1	8,3	1	10	
	Grade 3	0		0		5	50	
	Grade 4	1	8,3	1		3	30	
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	1	10	<0,001
	Grade 1ve2	2	16,7	8	66,7	1	10	
	Grade 3ve4	1	8,3	1	8,3	8	80	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	0		3	25	0		0,005
	Grade 1	6	50	6	50	0		
	Grade 2	3	25	2	16,7	2	20	
	Grade 3	1	8,3	0		6	60	
	Grade 4	2	16,7	1	8,3	2	20	
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0,1,2	9	75	11	91,7	2	20	0,001
	Grade 3ve4	3	25	1	8,3	8	80	
Takip	Normal	10	83	9	75	2	20	0,015
	Beslenme bozukluğu	2	16,7	3	25	6	60	
	Genel durum bozukluğu	0		0		2	20	
Yara yeri enfeksiyonu	Yok	10	83,3	10	83,3	8	80	0,973
	Var	2	16,7	2	16,7	2	20	
Komplikasyon	Yok	10	83,3	10	83,3	9	90	0,882
	Var	2	16,7	2	16,7	1	10	

Tablo-9 : Kontrol, Sham ve Klebsiella grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

Kontrol, sham ve Bacteriodes fragilis grubu tüm nominal veri parametreleri açısından karşılaştırıldığında; yara yeri enfeksiyonu (p=0,973) ve komplikasyon (p=0,973) açısından her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Diğer parametreler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sonuçlar tablo-10 da gösterilmiştir.

		Sham grup (N=12)		Kontrol grup (N=12)		Bacteriodes (N=10)		P *
		n	%	n	%	N	%	
Nair Klasifikasyonu	Grade 0	9	75	3	25	0		<0,001
	Grade 1	2	16,7	7	58,3	0		
	Grade 2	0		1	8,3	0		
	Grade 3	0		0		7	70	
	Grade 4	1	8,3	1	8,3	3	30	
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	0		<0,001
	Grade 1ve2	2	16,7	8	66,7	0		
	Grade 3ve4	1	8,3	1	8,3	10	100	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	0		3	25	0		<0,001
	Grade 1	6	50	6	50	0		
	Grade 2	3	25	2	16,7	1	10	
	Grade 3	1	8,3	0		7	70	
	Grade 4	2	16,7	1	8,3	2	20	
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0,1,2	9	75	11	91,7	1	10	<0,001
	Grade 3,4	3	25	1	8,3	9	90	
Takip	Normal	10	83,3	9	75	3	30	0,046
	Beslenme bozuk	2	16,7	3	25	5	50	
	GD bozuk	0		0	3	2	20	
Takip grup	Normal	10	83,3	9	75	3	30	0,022
	Beslenme / GD bozuk	2	16,7	3	25	7	70	
Yara yeri enfeksiyonu	Yok	10	83,3	10	83,3	8	80	0,973
	Var	2	16,7	2	16,7	2	20	
Komplikasyon	Yok	10	83,3	10	83,3	8	80	0,973
	Var	2	16,7	2	16,7	2	20	

Tablo-10 : Kontrol, Sham ve Bacteriodes fragilis grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

Kontrol, sham ve %50 dextroz grubu tüm nominal veri parametreleri açısından karşılaştırıldığında; anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar tablo-11’de gösterilmiştir.

		Sham grup (N=12)		Kontrol grup (N=12)		%50 Dekstroz (N=12)		P *
		N	%	N	%	n	%	
Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	7	58,3	0,096
	Grade 1	2	16,7	7	58,3	2	16,7	
	Grade 2	0		1	8,3	1	8,3	
	Grade 3	0		0		2	16,7	
	Grade 4	1	8,3	1		0		
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	9	75	3	25	7	58,3	0,084
	Grade 1ve2	2	16,7	8	66,7	3	25	
	Grade 3ve4	1	8,3	1	8,3	2	16,7	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	0		3	25	3	25	0,519
	Grade 1	6	50	6	50	4	33,3	
	Grade 2	3	25	2	16,7	4	33,3	
	Grade 3	1	8,3	0		1	8,3	
	Grade 4	2	16,7	1	8,3	0		
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0,1,2	9	75	11	91,7	11	91,7	0,395
	Grade 3ve4	3	25	1	8,3	1	8,3	
Takip	Normal	10	83	9	75	9	75	0,852
	Beslenme bozukluğu	2	16,7	3	25	3	25	
	Genel durum bozukluğu	0		0		0		
Yara yeri enfeksiyonu	Yok	10	83,3	10	83,3	12	100	0,325
	Var	2	16,7	2	16,7	0		
Komplikasyon	Yok	10	83,3	10	83,3	11	91,7	0,793
	Var	2	16,7	2	16,7	1	8,3	

Tablo-11 : Kontrol, Sham ve %50 Dekstroz grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

E.coli, Klebsiella ve Bacteriodes grubu tüm nominal veri parametreleri açısından karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar tablo-12’de gösterilmiştir.

		E.coli grup		Klebsiella grup		Bacteriodes grup		P *
		(N=12)		(N=10)		(N=10)		
		N	%	N	%	N	%	
Nair Sınıflaması	Grade 0	1	8,3	1	10	0		0,525
	Grade 1	1	8,3	0		0		
	Grade 2	2	16,7	1	10	0		
	Grade 3	3	25	5	50	3	30	
	Grade 4	5	41,7	3	30	7	70	
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	1	8,3	1	10	0		0,345
	Grade 1ve2	3	25	1	10	0		
	Grade 3ve4	8	66,7	8	80	10	100	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	0		0		0		0,627
	Grade 1	0		0		0		
	Grade 2	0		2	20	1	10	
	Grade 3	9	75	6	60	7	70	
	Grade 4	3	25	2	20	2	20	
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0,1,2	0		2	20	1	10	0,276
	Grade 3ve4	12	100	8	80	9	90	
Takip	Normal	1	8,3	2	20	3	30	0,733
	Beslenme bozukluğu	7	58,3	6	60	5	50	
	Genel durum bozukluğu	4	33,3	2	20	2	20	
Yara yeri enfeksiyonu	Yok	11	91,7	8	80	8	80	0,679
	Var	1	8,3	2	20	2	20	
Komplikasyon	Yok	10	83,3	9	90	8	80	0,821
	Var	2	16,7	1	10	2	20	

Tablo-12 : E.coli, Klebsiella ve Bacteriodes fragilis grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

PRP grubu; bakteri ile bulaş sağlanan 3 grupta nominal veriler açısından karşılaştırıldığında; yara yeri enfeksiyonu ($p=0,372$) ve komplikasyon görülmesi ($p=0,841$) dışında, diğer tüm verilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (Tablo-13)

		PRP		E.coli		Klebsiella		Bacteriodes		P *
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Nair Sınıflaması	Grade 0	8	66,7	1	8,3	1	10	0	0	0,002
	Grade 1	2	16,7	1	8,3	0	0	0	0	
	Grade 2	0	0	2	16,7	1	10	0	0	
	Grade 3	2	16,7	3	25	5	50	3	30	
	Grade 4	0	0	5	41,7	3	30	7	70	
Modifiye Nair Sınıflaması	Grade 0	8	66,7	1	8,3	1	10	0	0	0,001
	Grade 1,2	2	16,7	3	25	1	10	0	0	
	Grade 3,4	2	16,7	8	66,7	8	80	10	100	
Zuhlke Sınıflaması	Grade 0	6	50	0	0	0	0	0	0	0,004
	Grade 1	2	16,7	0	0	0	0	0	0	
	Grade 2	1	8,3	0	0	2	20	1	10	
	Grade 3	2	16,7	9	75	6	60	7	70	
	Grade 4	1	8,3	3	25	2	20	2	20	
Modifiye Zuhlke Sınıflaması	Grade 0, 1, 2	9	75	0	0	2	20	1	10	<0,001
	Grade 3, 4	3	25	12	100	8	80	9	90	
Takipte Durum	Normal	11	91,7	1	8,3	2	20	3	30	0,002
	Beslenme Bozukluğu	0	0	7	58,3	6	60	5	50	
	Genel Durum Bozukluğu	1	8,3	4	33,3	2	20	2	20	
Yara Yeri Enfeksiyonu	Yok	12	100	11	91,7	8	80	8	80	0,372
	Var	0	0	1	8,3	2	20	2	20	
Komplikasyon	Yok	11	91,7	10	83,3	9	90	8	80	0,841
	Var	1	8,3	2	16,7	1	10	2	20	

Tablo-13 : PRP grubu ile E.coli, Klebsiella ve Bacteriodes fragilis grubunun karşılaştırılması

‘*’ : p değeri Pearson kıkare testine göre hesaplanmıştır.

Grupların TNF- α ve IL-6 değışikliğini karşılaştırmak için sakrifikasyon öncesi TNF- α değerinden işlem öncesi TNF- α değeri çıkarılarak aradaki sayısal fark ile karşılaştırma yapıldı, benzer şekilde sakrifikasyon öncesi IL-6 değerlerinden işlem öncesi IL-6 değeri çıkarılarak karşılaştırma yapıldı. Değerler One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Buna göre; TNF- α değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; E.coli ve kontrol grubu (p=0,003), E.coli ve %50 dextroz grubu (p=0,034), E.coli ve PRP grubu (p=0,017) arasında anlamlı farklılık saptandı.

IL-6 değerlendirildiğinde ise ; Kontrol ve E.coli grubu (p=0,003), kontrol ve klebsiella grubu arasında (p=0,032) ve kontrol ve bacteriodes grubu (p=0,029) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Grupların işlem öncesi ve sakrifikasyon öncesi ağırlıklarındaki değişimi karşılaştırmak için sakrifikasyon öncesi ağırlığından işlem öncesi ağırlığı çıkarılarak aradaki sayısal fark ile karşılaştırma yapıldı. Bulunan değerler One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Buna göre; Kontrol ve E.coli grubu (p<0,001), Sham ve E.coli grubu (p<0,001),%50 dekstroz ve E.coli grubu (p<0,001), PRP ve E.coli grubu (p<0,001) ve PRP ve Klebsiella grubu (p=0,014) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

5.TARTIşMA

PPA'lar uzun dönem morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Bu nedenle de PPA' ları önlemeyle ilgili çalışmalar literatürde her geçen gün artmaktadır. PPAlar tekrarlayan ağırlara, intestinal obstrüksiyonlara ve infertiliteye sebep olabilmektedir. Bu nedenlerle hastaların tekrarlayan sayıda, ayaktan ya da yatarak tedavi ihtiyacı oluşmakta , hatta bazı hastalar tekrar ameliyat olmak zorundadır. Bu durumun hastalara getirdiği ek morbiditelerin yanında sağlık harcamalarına da ciddi yük olarak yansımaktadır. PPA oluşumunu önleyen bir yöntem, tekrarlayan ameliyatlara ve bunun getirmiş olduğu morbidite ve mali yükü ortadan kaldıracaktır (51).

Yaygın kabul gören fikir, dikkatli uygulanan cerrahi tekniğin postoperatif yapışıklıkları sınırlandırabileceğidir. Ancak cerrahi travmanın artması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlar, yabancı cisim ve nekrotik dokuların cerrahi alandan uzaklaştırılmaması, dokuda iskeminin ve dehidratasyona bağlı kuruma ile girişimlerin minimal invaziv şekilde uygulanmaması PPA oluşumunda artışa neden

olan sebeplerdir. Bunlarla birlikte enfeksiyon ya da bakteriyel maruziyete bağılı gelişen inflamatuvar süreç te PPA oluşumunu artıran önemli bir sebeptir.

Cerrahi girişim sırasında oluşabilecek travmayı azaltmak amacıyla laparoskopik teknikler ve minimal invaziv cerrahinin benimsenmesine rağmen, cerrahi teknik tek başına postoperatif yapışıklıkların ve bununla ilişkili komplikasyonların azaltılması için yeterli değildir(52). Peritoneal travma, doku hiperperfüzyonu, enfeksiyon ve yabancı cisimlere karşı gelişen inflamatuvar cevap, peritoneal yaralanmaya karşı oluşan ilk cevaptır (52,53). Bu problemleri önleme amacıyla her geçen gün yeni çalışmalar literatüre eklenmektedir. Doku hasarını minimuma indirgeyecek cerrahi tekniğin uygulanmasının öneminin vurgulanmasının yanısıra bazı ilaçlar ve materyaller bu amaçla denenmekte ve kullanılmaktadır. Temiz kontamine ameliyatlarda sonrası PPA ların oranının, kirli ameliyatlara göre çok daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (54). Bu nedenle enfeksiyon varlığı, PPA'ları ciddi oranda artıran bir parametredir. Ayrıca ratlar ve insanlardaki peritonun, yaralanmaya verdiği cevapta meydana gelen sitokin üretiminin benzerliği üzerinde durulmuştur (55). Peritonun iyileşmesi sırasında en kritik zaman olan ilk 5-7 gün içerisinde travmatize yüzeylerin birbirine yapışmasını engellemektir.

Çalışmanın sonuçlarından ulaşılan bulgulara göre, enfekte gruplarda PPA oluşumu, kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı olarak fazla görülmüştür. Ancak farklı mikrobiyolojik ajanların PPA'lar üzerine etkilerinin farklılıkları ile ilgili bilgiye ulaşılammıştır. Kişilerde farklı mikroorganizmaların bulunabileceği ve her ameliyatanenin kendi florası olduğu düşünöldüğünde; farklı derecede ve insidanda PPA izlenebileceği kanısına varılmıştır. Çalışmamızda; E.coli spp, Klebsiella spp ve Bacteriodes fragilis spp olmak üzere 3 farklı bakteri suşu kullanılmıştır. 3 grupta da ciddi PPA izlenmiş olup, kontrol ve sham gruplarına göre PPA oluşumunda hem mikroskopik hem makroskopik anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ancak 3 bakteri grubunun PPA oluşumu ve şiddeti açısından birbirleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Böylece enfeksiyonun kendisinin PPA oluşumunda önemli bir etken olduğu ancak farklı bakteri gruplarının adezyon derecesi üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle işlem öncesi baskın floraya yönelik antibiyotik kullanımının PPA oluşumunu önemli oranda azaltacağını düşünmekteyiz. Ayrıca; doku hasarını

minimumuna indirgeyecek şekilde cerrahiyle birlikte, enfeksiyon ve bakteriyel translokasyonun önüne geçecek yöntemlerle PPA oranını azaltabiliriz.

PPA'ların en aza indirilmesi için müdahale edilebilecek iki temel süreç vardır: Peritoneal travmanın önlenmesi ve travmaya maruz kalmış peritoneal yüzeyin herhangi bir yüzeye adezyonunun önlenmesi. İlk aşamaya müdahale etmek çok daha basit ve etkin bir yöntemdir. Özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılarak, yeterli hemostaz sağlanarak, karın içinde yabancı cisim ya da sutür materyali bırakmayarak, peritoneal defektleri mümkünse gerginlik oluşturmadan onararak; eğer gerginlik oluşuyorsa defekti açık bırakarak ve Bakterilerin de etiyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak enfeksiyon ile mücadele edilerek PPA oluşumu engellenebilir. İkinci aşama ile mücadele etmek daha güçtür. Çünkü travma olduktan sonra başlayan inflamasyon ve yara iyileşme süreçleri oldukça karmaşıktır ve birçok bilinmeyen basamaklar içermektedir. Bu süreçlerin fizyopatolojisi aydınlatılmadan yapılacak uygulamalarda başarı şansı görece düşük olacaktır. Üstelik, travma olduktan sonra kullanılacak madde/yöntem ne olursa olsun; bir yandan peritoneal mezotelial hücrelere toksik etki oluşturmazken, bir yandan da yara iyileşmesini hızlandırmak ve/veya yara iyileşme süreci tamamlanana kadar mezotelial yüzeylerin birbirine adezyonunu önlemek zorunda kalacaktır. Tüm bu faktörleri bir madde/yöntemde bir araya getirmek ve üstelik optimize etmek oldukça güçtür. Nitekim, bugüne kadar böyle bir madde/yöntem bulunamamıştır.

PPA oluşumun engellemek amacıyla birçok mekanik ve fizyolojik yöntemlerde denenmiştir. Yüzeylerin çeşitli metodlarla ayrılması ve komşu barsak ansları arasındaki uzamış temasın önlenmesi için çeşitli ajanlarla barsak peristaltizminin stimülasyonu; yüzeylerin birbirinden ayrılması için sodyum karboksimetilsellüloz, gore-tex, hyskon, povidon, oksidize rejenere sellüloz, dekstran 40, serbest omentum greftleri, peristaltizmin arttırılması için ise prostigmin ve pantotenik asit kullanılmıştır. Peritoneal onarımın erken fazında doku karşılaşmasını sınırlayarak adezyon formasyonunun önlenmesi amacıyla konsantre dekstroz solüsyonları zeytinyağı, sıvı parafin, oksijen ensüflasyonu, salin, lanolin, , amniyon mayii, makromoleküler solüsyonlar, silikon, polivinil pirolidin, ekzojen fosfolipidler gibi ajanlar da uygulanmıştır (41,45). Çalışmamızda bir grupta %50 dekstroz kullanarak PPA

üzerinde etkisini göstermeyi hedefledik. Yapılan analizler sonucunda %50 dekstroz solüsyonu kullanılan gruba kontrol ve sham grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir. Ancak bakterilerle enfekte edilen gruplara oranla PPA oluşumunun azaldığı izlenmiştir.

Plateletlerin içerisindeki alfa granülleri; inaktif durumdaki büyüme faktörleri için depo görevi görür ve hücre büyümesini, diferansiasyonunu, sitokin salınımını, anjiogenezisi; kollajen sentezini ve kemotaksisi uyararak anti-apoptotik etki gösterirler. İçerdikleri büyüme faktörleri ile fibronektin ve vitronektin gibi adhezyon proteinleri arasındaki kompleks etkileşim, kemotaksis, hücre proliferasyonu, doku debrisinin uzaklaştırılması, anjiogenez ile rejeneratif süreci yönetmekte ve yara iyileşmesini sağlamaktadır (56). PRP'nin PPA üzerine etkisini göstermek amacıyla bir gruba, PRP uygulandı. Sonuçlar değerlendirildiğinde; her 3 bakteri grubuyla PRP karşılaştırıldığında hem makroskopik düzeyde hem mikroskopik düzeyde PRP uygulana grupta PPA oluşumunun anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

Adezyonu önlemek için gelecekteki tedavi stratejileri; adezyon formasyon sürecinin başlangıcında peritoneal sıvıdaki hücresel mediatörlerin kontrolünü amaç edinmelidir (57). Bu mediatörler arasında IL-1 α , TGF- α , EGF, TGF- β , IL-6 ve TNF- α yer almaktadır. Çalışmamızda; PPA ve sitokin düzeyleri etkisini göstermek amacıyla, deneklerden işlem öncesi ve sakrifikasyon öncesi alınan örneklerden TNF- α ve IL-6 sonuçları incelendi. PPA oluşumunun diğer gruplara göre fazla olduğu bakterilerle enfekte gruplarda; TNF- α ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu izlendi. Literatürde; IL-10' un adezyon önleyici olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (52). TNF- α ve IL-6'nın ise PPA oluşum sürecinde marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızdan ulaşılan sonuçlar;

- 1- Enfeksiyon oluşturulan gruplarda PPA oluşumu, kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı olarak fazladır.
- 2- Üç farklı bakteri grubunun PPA oluşumu ve şiddeti açısından birbirleri arasında anlamlı fark yoktur.
- 3- PPA oluşumunun diğer gruplara göre fazla olduğu bakterilerle enfekte gruplarda; TNF- α ve IL-6 düzeyleri yüksektir.
- 4- PPA oluşumunu engellemek üzere %50 dekstroz solüsyonu kullanılan grupla kontrol ve sham grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir. Ancak bakterilerle enfekte edilen gruplara oranla PPA oluşumunun azaldığı izlenmiştir.
- 5- PPA oluşumunu engellemek üzere PRP kullanılan grupla her 3 bakteri grubuyla karşılaştırıldığında hem makroskopik düzeyde hem mikroskopik düzeyde PRP uygulana grupta PPA oluşumunun anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.
- 6- %50 dekstroz ve PRP uygulamasının PPA oluşumunu azalttığı görülmektedir.

Deneysel olarak oluşturulan adezyon modelinde, PPA oluşumundan mikroorganizmaların etkin rol üstlendiği görülmüştür. PRP ve %50 dekstroz uygulaması PPA oluşumunu engellediği görülmüştür. Olası etkene yönelik antibiyoterapi ve daha steril koşullarda operasyonlarla PPA oluşumu minimuma indirgenebilir. Aynı zamanda PRP ve %50 dekstroz PPA oluşumunu azaltmak için kullanılabilir yöntemler arasında düşünülmelidir.

7.KAYNAKLAR

- 1-) Herrick EH, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, Foster LY, Laurent JL. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated and vascularized. J Pathol 2000; 192: 67-72.
- 2-) Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JBMZ, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertil Steril 2000; 74: 203-212
- 3-) Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg. Gynecol-Obstet, 1971; 133: 497-511.
- 4-) Parlak M. İncebarsak hastalıkları. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; Cilt 2: 1299-1319.
- 5-) Alican F. İncebarsak. Alican F (ed). Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 2: 247-306
- 6-) DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 1997; 77: 671-688.
- 7-) Müller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. J Surg Res 2001; 96: 68-74.
- 8-)Tanphiphat C, Chittmitrapap S. Adhezive Small bowel obstruction.Am. J.Surg.1987,154:283-7
- 9-) 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
- 10-) Coakley FV, Hricak H: Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999; 54(9): 563-74
- 11-) Rohr MS, McDonald JC. Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, and mesenteries.Sabiston DC (ed). Textbook of Surgery. W.B. Saunders Company 13.th edition. 1986;Vol 1: 774-789.
- 12-) Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (ed). Maingot's Abdominal Operations. Appleton& Lange 10.th edition. 1997; Vol 1: 633-653.

- 13-) Sezgin İ. Gastrointestinal sistem anatomisi. Sayek D (ed). Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996: Cilt 1 : 895-906.
- 14-) Sayek İ. Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları. Klinik Deneysel Cerrahi Dergisi 1997; 5: 12-19.
- 15-) Alican F. Periton. Alican F (ed). Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 1: 495-525.
- 16-) Glucksman DL. Serosal integrity and intestinal adhesions. Surgery 1966;60: 1009-1011
- 17-) Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. Eur J Surg.1997; 577: 40-8
- 18-) 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.
- 19-) Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. Eur J Surg.1997; 577: 40-8
- 20-) Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997;577:10-6
- 21-) Di Zerega GS, Contemporary adhesions prevention Fertil Steril 1994; 61: 219-35
- 22-) Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5
- 23-) 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
- 24-) Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. Dig Surg 2001;18: 260-73
- 25-) 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.
- 26-) Graham MF, Blomquist P, Zederfelt B. The alimentary cand. In cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing. Biochemical and Clinical Aspects Philedelphia WB Saunders, 1992; 433-449.

- 27-) Mastboom WJ, Hendriks T, van Elteren P, et al. Piroxicam effects collojen changes around experimental intestinal anastomoses. *Eur Surg Res* 1989;21:305.
- 28-)Tanphiphat C, Chittmitrapap S. Adhezive Small bowel obstruction.*Am. J.Surg.*1987,154:283-7
- 29-) Adrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery*, 1988; 1: 41- 48.
- 30-) Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497- 507.
- 31-)Thomson JN, Paterson S., Harbourne T. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation . *Br. J. Surg.* 1989;76:382-384.
- 32-) Hau T, Payne W, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148: 415- 418.
- 33-) Porter JM, Mc Gregor FH, Mullen OC, Silver O. Fibrinolytic activity of mesothelial surfaces. *Surg Form* 1969; 20: 80-81.
- 34-) Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5
- 35-) 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
- 36-) 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
- 37-) Kovacs EJ, Brook B, Silber IA, et al. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2 treated peripheral leukocytes: expression of transforming growth factor- β chain genes. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 29-36
- 38-) 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
- 39-)Ellis H. The hazards of surgical glove dusting powders. *Surg gynecol Obstet* 1990;171: 521- 527.
- 40-) Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133: 497- 511.

- 41-) Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstruction. Nyhus LM (ed). Shackelford's Surgery of alimentary tract. Saunders Company 4.th edition, 1996; Vol 5: 375-416.
- 42-) Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions by N,O-carboxymethylchitosan. *Surgery* 1996;120: 866-870.
- 43-) Gimbel ML, Chelius D, Hunt TK, Spencer EM. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesions through the inhibition of insulinlike growth factor I activity. *Arch Surg* 2001; 136: 311-317.
- 44-) Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999; 13: 10-13.
- 45-) Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-32.
- 46-) Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-910.
- 47-) van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ, Bom VJ, Bleichrodt R. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994;81: 1046- 1049.
- 48-) Garrett CG, Soto J, Riddick J, BillanteCR, Reinisch L. Effect of mitomycin-C on vocal fold healing in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:25–30.
- 49-) Graziani et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Apr;17(2):212-9.
- 50-) Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259– 2272.
- 51-)Conze J, Junge K, Klinge U, Intraabdominal adhesion formation of polypropilen mesh. *Surg Endosc.* 2005;19:798-803
- 52-) Güvenal T, Çetin A, Özdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16: 1732-1735.
- 53-) Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase(cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur JPharmacol* 1998; 355: 211-217

54-) Ertürk A, Karaman İ, Karaman A, Yılmaz E, Afşarlar ÇE, Erdoğan D, Çavuşoğlu YH, Balcı Ö, Özgüner İF. Laparotomi yapılan hastalarda brid ileus risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2017;8(4):191-197.

55-) Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of posoperative abdominal adhesions. J Surg Res 2006;132:3-12

56-) Hammond TH, Gray SD, Butler J, Zhou R, Hamond E. Age- and gender-related elastin distribution changes in human vocal folds. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 119:314-322.

57-) Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations : a pilot study. Hum Reprod 2002; 17: 1039-1045

