T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL ÇEKAL ABREZYON MODELİNDE POSTOPERATİF PERİTONEAL YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE KARBONDİOKSİT İNSÜFLASYONUNUN YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HARUN KARABACAK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MURAT AKIN

ANKARA – 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL ÇEKAL ABREZYON MODELİNDE POSTOPERATİF PERİTONEAL YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE KARBONDİOKSİT İNSÜFLASYONUNUN YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HARUN KARABACAK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MURAT AKIN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2012-35 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA – 2012

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	HARUN KARABACAK
Baba Adı	MEHMET UĞUR
Doğum Yeri/Tarihi	YOZGAT 24/08/1978
Diploma Tarihi/Diploma No	2005-3343
Mezun Olduğu Fakülte	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı	Genel Cerrahi
İhtisas Süresi	**Yıl:** 5 **Ay:** 9
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Ratlarda deneysel çekal abrezyon modelinde postoperatif peritoneal yapışıkların önlenmesinde karbondioksit insüflasyonunun yeri

JÜRİNİN KARARI: Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN
Prof. Dr.Bülent AYTAÇ

ÜYE
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER

ÜYE
Doç.Dr.Murat AKIN

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörüleri ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen başta tez hocam Doç.Dr Murat AKIN, Ana Bilim Başkanımız Prof Dr Bülent AYTAÇ'a ve diğer tüm hocalarıma

Tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr Özlem GÜLBAHAR, Yrd.Doç.Dr. Güldal YILMAZ, Doç.Dr. İpek Işıl GÖNÜL, Dr Zahid ÇIRACI, Dr Onur ERTUNÇ ve Dr Emine AVCI' ya

Uzmanlık Eğitim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, cerrahi kliniğinin tüm hemşire ve personellerine,

Bügünlere gelmemde maddi ve manevi olarak hiçbir şeyi esirgemeyen, herşeyimi borçlu olduğum aileme, bütün güçlükleri ve güzellikleri paylaştığım, uzmanlık eğitimim boyunca her an destegini esirgemeyen biricik eşim Dr Semaniye KARABACAK ve varlığından her an destek aldığım kızım Ceylin'e

Sonsuz Teşekkürler….

KISALTMALAR

tPA : Doku plazminojen aktivatörü

uPA : Ürokinaz plazminojen aktivatörü

PA : Plasminojen aktivatörü

PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü 1

PAI-2 : Plazminojen aktivatör inhibitörü 2

α2-AP : Alfa 2 anti plazmin

aa : Aminoasit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

1 GİRİŞ VE AMAÇ 1

2 GENEL BİLGİLER 3

2.1 Laparoskopik Cerrahi 3

2.2 Laparoskopi Tekniği 4

2.3Laparoskopinin Fizyolojisi 6

2.3.1 Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri 6

2.3.2 Solunum sistemi üzerine etkileri 7

2.3.3 İmmun sistem ve inflamasyon üzerine etkileri 7

2.3.4 Koagulasyon sistemi üzerine etkileri 8

2.3.5 İntestinal sistem üzerine etkileri 9

2.4 Perriton 9

2.4.1.Periton İyileşmesi 11

2.5 Adezyon Fizyopatolojisi 13

2.6 Postoperatif Adezyonların Klinik Önemi 20

3 GEREÇ VE YÖNTEM 22

3.1.Cerrahi Prosedür 22

3.2.Gruplar 23

3.3.1Doku Rat Malondialdehyde (MDA) düzeyi ölçümü 24

3.3.2.Doku plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) düzeyi ölçümü 25

3.4.İntraabdominal Adezyon Skorlamasi 25

3.5. Histopatolojik İnceleme 27

3.6. İstatiksel Analiz 31

4 BULGULAR 32

5 TARTIŞMA VE SONUÇ 49

6 KAYNAKLAR 55

7 ÖZET 72

8 SUMMARY 75

9 EKLER 78

9.1 TABLO LİSTESİ 78

10 ÖZGEÇMİŞ 79

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Adezyon (Yapışıklık) peritoneal yüzey defektlerinin skar formasyonu ile iyileşmesi sırasında oluşan patolojik bağlardır. Bu bağlar, ince bir konnektif doku bandından yoğun kanlanan kalın ve fibröz bir brit veya iki organ yüzeyi arasında direkt bağlantıya kadar olan çeşitlilikte olabilirler. Tipik olarak adezyonlar, yaralanan periton yüzeyinde olduğu gibi normal mezotel ile kaplanamayacak olan alanlarla kontakt halinde olan normal dokular arasında meydana gelir. (1)

Adezyonlar konjenital veya kazanılmış olabilir. Konjenital adezyonlar, peritoneal kavitenin anormal gelişimi sonucunda meydana gelir (Vitellointestinal bandlar vs.). Edinsel adezyonlar ise inflamatuar ve postoperatif olmak üzere ikiye ayrılır. İnflamatuar adezyonlar sıklıkla apandisit, kolesistit, divertikülit, pelvik inflamatuar hastalık ve intrauterine kontrasepsiyon cihazı kullanımı sonrasında oluşur (2).

Menzies, intraabdominal cerrahi prosedürün uygulandığı hastaların %79 ile %93' ünde intraabdominal adezyon geliştiğini bildirmiştir (3). İntraabdominal adezyonların başlıca neden oldukları morbiteler intestinal obtrüksiyon infertilite, zor ve riskli re-eksplorasyonlar ektopik gebelik ve kronik karın ağrısıdır (4,5).

Laparoskopi tekniği, cerrahi pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Laparoskopik operasyonlar; peritona daha az travma, daha az intraoperatif kanama, intraabdominal organlara ve dokulara daha kibar manipulasyonlar, operasyon dışı bölgelerde daha az doku hasarı, eldiven pudrası, gazlı bez,

kompres ve operasyon aletleri gibi yabancı maddelere daha az maruziyet ve postoperatif daha erken derlenme ile birliktedir. Bu özellikler laparoskopiyi adezyon formasyonu açısından konvansiyonel cerrahiye üstün kılmaktadır.

Karbondioksit (CO_2) gazı, laparoskopik ameliyatlarda insüflasyon için en sık kullanılan ve biyolojik özellikleri nedeniyle de halen en uygun gaz olarak kabul edilmektedir. Pnömoperitoneumun inflamatuar yanıtta değişikliklere, asit-baz dengesinde bozulmalara ve peritoneal makrofaj fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. CO_2 aynı zamanda immünolojik etkileri gösterilmiş olan tek gazdır. CO_2 insüflasyonunun sistemik durumu etkilemeksizin lokal peritoneal asidoza neden olduğu deneysel çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca pnömoperitoneumun TNF-α ve IL-6 üretimini azalttığı, ancak bir antiinflamatuar sitokin olan IL-10 üretiminde artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Laparoskopinin postoperatif adezyonlarla olan ilişkisi literatürde hep açık cerrahiye oranla daha az doku travmasına neden olduğu görüşü temel alınarak açıklanmaya çalışılmıştır. Oysa ki CO_2' nin bu inflamatuar yanıtı üzerinde çok az durulmuştur. Bu çalışmada, kapnoperitoneumun postoperatif adezyon formasyonunu önlemede rolü olup olmadığını laparoskopik girişim olmadan sadece CO_2 kullanarak araştırmak istedik.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopinin tarihçesi bir asır önceye dayanmaktadır (65). 1900'lerin başlarında endoskopi daha çok mesane, rektum, larinks, özofagus incelemesinde kullanılmakla birlikte 1901 yılında Dimitri Von Ott isimli bir Rus jinekolog minimal bir insizyon ile periton boşluğuna girerek karın içini incelediğini belirtmiş ve bu işleme "Ventroscopy" adını vermiştir (66,67).

George Kelling, köpeklerde karın içine bir ponksiyon iğnesi sokmuş, bu iğne yardımıyla hava ile periton boşluğunu şişirmiş, daha sonra Nitze ve Leiter tarafından geliştirilen sistoskopla karın içi daha net gözlenmiştir. Kelling'in yaptığı bu uygulama, bugünkü laparoskopi kavramına daha yakın olduğu için, birçok bilirkişi tarafından ilk laparoskopik girişim olarak kabul edilmektedir (66,69).

Torasik ve peritoneal boşlukların gözlemlenmesi olarak kullanılan "Laparothorakoskopie" terimini ilk olarak Jacobeaus tariflemiştir (71). Bu terimlerin tariflenmesinden sonra gelişmeler enstrümantasyonların gelişimine yoğunlaşmış, 1912'de Nordentoft trokar endoskopu, 1921'de Goetze insüflatörü

geliştirmiştir (66) İlk pnömoperitoneum hava kullanılarak oluşturulurken, 1924'te İsviçreli R. Zollikofer tarafından oksijen veya nitrojen yerine, patlamamasıperitondan kolay emilmesi nedeniyle karbondioksit gazının kullanımı önerilmiştir (68).

Laparoskopik olarak karın içi yapışıklıkların ayrılması ilk olarak Alman cerrah C. Fervers tarafından 1933'te gerçekleştirilmiştir. İlk terapötik laparoskopiyi gerçekleştiren Fervers, pnömoperiton için karın içine oksijen ensüfle ettiği bir hastasında adhezyon serbestleştirmesi için elektrokoter kullandığı anda karın içinde bir patlama olmuş ve bu olaydan sonra Fervers, pnömoperitoneum için filtre edilmiş hava kullanımını önermiştir (66).

2.2 Laparoskopi Tekniği

Laparoskopik girişimler, cerrahi görüş alanı oluşturmak amacı ile intraperitoneal ya da ekstraperitoneal olarak, akım debisi ile ortalama ve maksimum basınçları ayarlanabilen gaz pompaları ile kimyasal tepkimelere girmeyen bir gazla şişirerek elde edilen boşluklarda yapılır.

Laparoskopik işlem, karına giriş için karın duvarının iki çamaşır klempi veya karın duvarının el ile kaldırılmasını takiben Veress iğnesi adı verilen özel yaylı bir iğnenin karın boşluğuna yerleştirilmesi ile başlar (72,73). Bu iğne ile karın

duvarından geçerken cerrah iki farklı tabakadan geçtiğini hisseder; bu tabakalar faysa ve peritondur. İğnenin yerleştirilmesinden sonra cerrah, iğneye içinde serum fizyoljik konmuş bir enjektör takarak enjekte eder. Serum fizyoljiğin herhangi bir kuvvet uygulanmaksızın karın içine geçişi sağlandıktan sonra optik kameranın kullanılması için 5 mm ya da 10 mm lik trokar yerleştirilir (74).

Bazı durumlarda direkt peritoneal giriş (Hasson) tekniği kullanılır (75). Ayrıca, daha önce karın ameliyatı geçirmiş hastaların bir kısmında karına giriş oldukça risklidir. Bu nedenle yukarıda bahsedilen iki tekniğin haricinde Veress iğnesi için en güvenli yer sol üst kadrandaki subkostal bölgedir.

İnsufle edilen gazın seçiminde, gazın kandaki çözünürlüğü, doku permeabilitesi, yanıcı özelliği, maliyeti ve yan etki oluşturma potansiyeli göz önüne alınır. İdeal bir gaz fizyolojik olarak etkisiz, renksiz ve akciğerlerden kolayca atılabilir özelliklerde olmalıdır. Pnömoperitoneum yapmak amacıyla hava, oksijen, azot protoksit, nitrojen, helyum ve argon gazları denenmiştir (76,77). Karbon dioksit gazı günümüzde en çok kullanılan gazdır (78). Karbon dioksit gazının diğer gazlara göre avantajı; yanıcı ve patlayıcı olmaması, dokulara hızlı diffüzyonu ve nispeten ucuz olmasıdır. Gaz embolisi, pnömoperitoneum yapmak amacıyla kullanılan gazların en önemli komplikasyonudur. Karbon dioksit gibi hızla absorbe olan bir gaz, sağ ventrikül çıkışında persistan hava yolu obstrüksiyonuna daha az neden olur. Karbon dioksitin en önemli dezavantajı solüsyonlar içinde hızla çözünmesi, hiperkapni ve asidoz gibi biyolojik olarak istenmeyen etkilere yol açmasıdır (76). Fakat bu etkileri ileri derecede solunum ve kardiyak patolojisi olmayan kişilerde minimal düzeydedir. Bu nedenle

günümüzde halen en çok tercih edilen gaz karbon dioksittir. Kullanılacak gazın karbon dioksit dışında ne olabileceğinin düşünülmesinden ziyade gazın ısısının vücut sıcaklığı ile aynı olması gerektiğini ve böylece görüntünün daha net olacağı yönünde gelişmeler vardır.

Azot protoksit en sık kullanılan ikinci gazdır. Daha az peritoneal irritasyona neden olurken kardiyak disritmilere yol açması istenmeyen bir özelliğidir. Azot protoksitin ameliyathane ortamına kaçağı ameliyathanede çalışanlar üzerinde de istenmeyen etkilere neden olabilir (79). Helyum inert bir gazdır, karından absorbe edilemez ve gaz embolisi riski en fazla olan (80,81) gazdır. Oksijenin yüksek yanıcı özelliği kullanılmasını engeller.

2.3 Laparoskopinin Fizyolojisi

Pnömoperitoneumun fizyolojik etkileri, karın içine uygulanan basınçtan ve kullanılan gazın özelliklerinden kaynaklanır. Laparoskopik cerrahinin fizyolojik etkisi her organ sisteminde farklı sonuçlara neden olabilmektedir (82)

2.3.1 Kardiyovasküler sistem:

Pnömoperitoneum sırasında, santral venöz basıncında ve pulmoner kapiller kama basıncında artış olur. Bu parametrelerde rakamsal olarak artış olmasına rağmen, doğrudan ölçümlerde, kardiak odacık dolumu azalmaktadır (82,83).

Karın içi basıncın artışı ortalama arteryel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olur (82,84).

2.3.2 Solunum sistemi: İlk insüflasyonla birlikte karın içi basıncın artması diyafragmanın yukarı doğru itilmesine neden olur. Bu itilme, toraks içi basıncını artırır ve sonuç olarak inspiryum sayısı artar. Bu durumda fonksiyonel rezidüel kapasite ve pulmoner kompliyans azalır, inspiryum basıncı artar. İntraabdominal basıncın yüksek olduğu süre boyunca bronkopulmoner kompliyansın neredeyse %50 oarında azaldığını göstermişlerdir (85).

Karbon dioksit, dolaşıma peritoneal zardan hızla absorbe olarak geçer. Dolaşımda karbonik asit üretilir ve bu durum respiratuar asidoza neden olur (86). Kısa laparoskopik işlemler sırasında vücut tamponları, karbon dioksit'i absorbe eder ve hiperkarbi veya respiratuar asidoz gelişimini azaltır (86). Tamponlar doyduğunda respiratuar asidoz gelişir ve solunum sistemi karbon dioksit absorbsiyonunu ve bu tamponlardan serbestleşmesini üstlenir.

2.3.3 İmmün sistem ve inflamasyon: Genel anestezi altında yapılan operasyonların hemen tümü yapılan işlemin büyüklüğüne bağlı olarak immün sistemde ciddi bir baskılanma ile sonuçlanırken, laparoskopik cerrahi immün sistemde önemli bir baskılanmaya yol açmadığından daha az ağrı ve hızlı iyileşme ile sonuçlanır. Cerrahi ya da travmaya fizyolojik cevap olarak stres hormonlarında ani bir yükselme oluşurken, hücresel immün cevapta ise baskılanma oluşur (82). Açık cerrahi ile periferik kanda lökosit sayısı artarken, T-hücre proliferasyonu ile ölçülen hücresel immünite ise baskılanır. Yapılan çalışmalar laparoskopik cerrahi sırasında IL2, interferon gama ve TNF düzeylerinin daha az baskılandığını göstermiştir. CRP, operasyondan sonraki 4-12 saatte yükselirken 24-72 saatte pik

yapar. Açık cerrahiye oranla laparoskopik cerrahi sonrası CRP artışı daha az olmaktadır. IL-6 cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak yükselen önemli bir sitokindir ve yapılan çalışmalar CRP gibi laparoskopi sonrası bu artışların daha az olduğunu göstermiştir. Özellikle immün yetmezliği olan hastalarda laparoskopik cerrahinin avantajlı olduğu bu veriler ışığında söylenebilir (87).

Cerrahi travma sonrası meydana gelen enflamasyon, fibrin yapışıklıklarına ve adhezyonlara neden olmaktadır. Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açık kolesistektomi ile laparoskopik kolesistektomi karşılaştırılmış ve laparoskopik grupta epinefrin, norepinefrin, IL-1β, IL-6 ve plazma glukoz seviyelerinde kotizol ve katekolamin seviyelerinde daha az artış saptanmıştır (88). Bu da laparoskopik gruptaki hastalarda daha az cevaba ve daha az doku zedelenmesine işaret eder (82,89).

2.3.4 Koagülasyon sistemi: Cerrahi travma, koagülasyon sistemde önemli değişikliklere neden olur. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ya da inhibisyonu intraoperatif veya postoperatif komplikasyonları önemli derecede arttırır (90). Laparoskopik cerrahide doku hasarının az olması ve bu nedenle doku iyileşmesinin kısa sürmesi gibi sebeplerden ötürü laparoskopik cerrahi yöntemlerin hemostazis üzerindeki değişiklikleri açık yöntemlere göre daha azdır.

Cerrahi sonrası meydana gelen tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık, koagülasyon sisteminde oluşan iki önemli değişiklik nedeniyle gerçekleşir. Bu değişikliklerden birincisi hiperkoagülabiliteye eğilimdir (91). İkinci değişiklik ise, fibrinolizisin başlangıçta artışı ve takibinde aktivitesinde düşme olmasıdır (92).

2.3.5 İntestinal fonksiyon: Laparoskopi sırasında sistemik enflamasyonun az olaması ve neticesinde proinflamatuar sitokin deşarjının az olması ile fibrin oluşumu ve adhezyonlar az görülmektedir. Ameliyat sonrası barsak fonksiyonlarının özellikle peristaltizmin açık yöntemlere oranla daha çabuk geri geldiği gösterilmiştir. Özellikle bu durum tüm yapılan operasyonlar için önemlidir, çünkü iyileşme ve hastanede kalış süresini anlamlı ölçüde etkilemektedir (82).

2.4 PERİTON:

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 visseral ve pariyetal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. 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 yaklaşık 50 cc kadar transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) serbest sıvı bulunmaktadır (1). Bu sıvıda plasma proteinleri (kan plazma konsantrasyonunun %50 si kadar), sitokinler, kemokin benzeri interlökinler, interferon gama, TNF α, TGF ß, VEGF bulunur. Hücresel olarak makrofajlar, mesotelyal hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler bulunur. Bu hücreler cerrahi sonrası yapışıklıklarda etkin rol oynarlar (1,11,12).

Erişkin insanlarda peritonun ortalama yüzeyi 1,8 m² dir. Inflamatuar olaylar sonucunda (diffuz peritonit), periton kalınlığında 1 mm'lik bir artış yaklaşık 18 litre sıvının birikimi ile sonuçlanır (13,14).

Perikardial, peritoneal ve plevral boşlukların seröz membranı benzer embriyojenik özellik göstermektedir. Periton tek kat halinde mezoteliyal hücrelerin örttüğü, vasküler yapıdan zengin, kollajen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren bağ doku tabakasından oluşur (10). Bu mezotelyal hücreler bazal membrana tutunmaktadırlar. Submezotelyal tabaka; farklı tip kollajenlerin, glikoproteinlerin (laminin ve fibronektin), glikozaminoglikanların oluşturduğu extrasellür matrixten oluşmaktadır. Vasküler ve lenfatik tabaka subserozal alanda bulunmaktadır. Difüzyon ve sıvının emilimi mezotelyum ve submezotelyal stromadan olmaktadır.

Mezotelyal hücreler bazal membrana gevşek olarak yapışıktır ve önemsiz bir travmada ayırılabilmektedirler (15). Mikrovillüslara sahip olup, ayrıca sitoplazmalarının çoğunu dolduran geniş ve belirgin ve büyük nükleusları vardır. Kromatinin nükleer membranın içi yüzünde dar, yoğun bantlar oluşturduğu periferik bölgenin dışında kromatin düzenli bir dağılıma sahiptir (16). Mezotelyal hücreler in vivo uyarıldığı zaman IL -1 , IL-2, 6 ve 8 ,TNF-alfa ve TGF-ß, ve Transforming growth faktör(TGF-ß) salgılanır (16,17,19,20). Mezotelyal hücreler, doku plazmojen aktivatörleri ve plazmojen aktivatör inhibitörü salgılayarak fibrinolitik sisteme katkıda bulunmaktadırlar (21,22) . İntraselüler yapışıklık molekülü-1 (ICAM-1) mezotelyal hücreler uyarıldığında salgılanmaktadır (18). Ayrıca hyalüronik asit ve prostoglandinler mezotelyal

hücreler tarafından sentez edilmektedir (23,24).

2.4.1 Periton iyileşmesi

Periton iyileşme dört basamak halinde özetlenebilir.

I- Peritoneal zedelenme; özellikle, sekresyonu artan prostaglandin E2 ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinde artış olur

II- Damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine serosanginöz, proteinden zengin bir eksüda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşıır. Oluşan fibrinöz yapı zedelenme bölgesine yapışarak inflamatuar hücrelerce infiltre edilir.

III- Normal iyileşme olacaksa bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri absorbe edilir. Bu absorbsiyon mekanizması mezoteliyal ve submezoteliyal vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. PAA inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve 8. günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

IV- Peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezoteliyal hücre ile örtülmüş olur. Iyileşme olgusu tüm defekt boyunca çok odaklı olarak oluşur (30,31).

Peritoneal iyileşmenin cildin iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir. Cilt epitelizasyonu epitelial hücrelerin yara periferinden merkeze doğru proliferasyonu ile olur. Peritonda bir defekt oluştuğunda, tüm yüzey eşzamanlı olarak epitelize olmaya başlar. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve prolifere olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de küçükleri kadar hızlı prolifere olur (12). Parietal periton beş-altı gün ve viseral periton beş-sekiz gün içinde terminal ileum ve parietal peritonun mezotelial tabakasını örtecek biçimde remezotelize olur (25,26).

Periton hasarı inflamasyon ile birlikte koagulatif bir durumu tetikler ve hasarlı sahaya çok sayıda kimyasal mediatör ve çeşitli maddeler salgılayacak hücreleri çeker. Peritoneal iyileşme hasarlı alanda mezotelial hücrelerin proliferasyonu ve inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile belirgindir. Mezotelial hücrelerin IL-1, -6 ve -8 ,TNF-α ve TGF-ß salgıladığı gösterilmiştir (16,17,19,20).

Peritoneal iyileşmede iki farklı yol vardır. Birincisi normal fizyolojik iyileşme, ikincisi de adezyon formasyonun oluşmasıdır. Normal fizyolojik iyileşmede ; peritoneal mezotelyal hücreler, hasarlanmanın boyutundan bağımsız olarak alt tabakadan başlayarak yaralanmış bölgeyi re-epitelize ederler (10). Büyük periton hasarları küçük periton hasarlarıyla aynı sürede remezotelize olurlar ve tam rejenerasyon 8 gün sürer (1,10).

İkinci peritoneal iyileşme mekanizması da adezyon formasyonu oluşumudur. Oluşan hasarı takiben, peritonun mezotelial hücreler ve makrofajlar gibi yerleşik hücreleri çeşitli ve sitokinler ve mediatörler salgılayarak inflamatuar yanıta yol açacak diğer hücreleri de yönlendirir ve modüle 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 (27,28). 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 (12). Cerrahinin beşinci gününde peritoneal sıvıda en belirgin hücre makrofajlardır (11,29).

2.5 ADEZYON FİZYOPATALOJİSİ

- Serozal hasar,
-Lokal enflamatuar yanıtın artması, vasküler geçirgenliğin ve enflamatuar eksudanın artışı,
-Süperoksit, peroksidaz ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikal oluşumları ve bu oluşumların hücre zarında hasara yol açması,
- Koagulasyon sisteminin (fibrin oluşumu) ve fibrinolitik sistemin (fibrin yıkımı) aktive olması ve ikisi arasındaki dengede oluşan imbalans intraperitoneal adezyonların oluşmasında iç içe geçmiş mekanizmalardır (32,33,34,35).

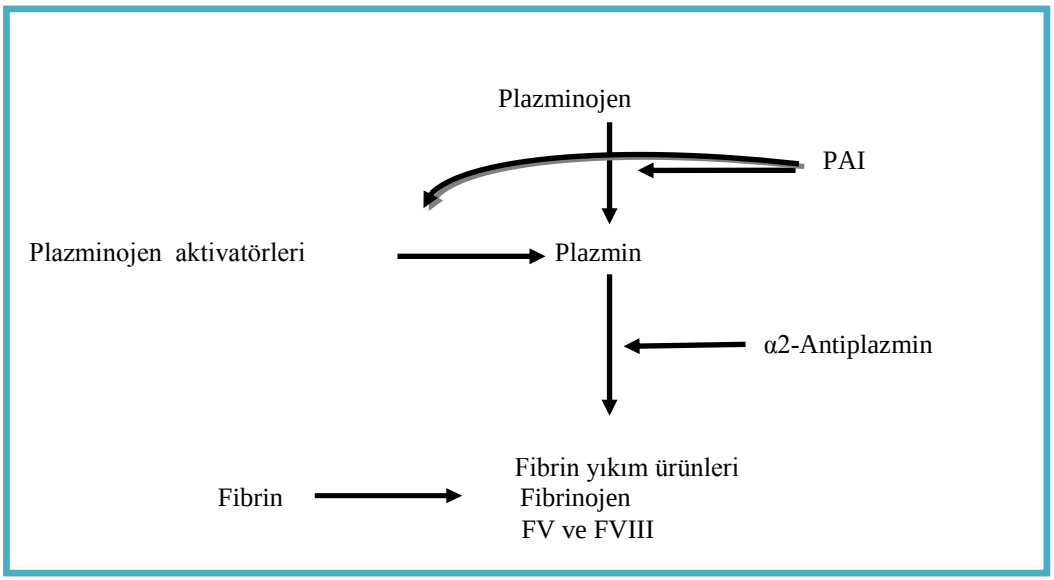
Cerrahi, infeksiyon veya travma sonucu oluşan peritoneal hasar, inflamatuar reaksiyonu başlatır ve vaskuler permeabilitenin artışı ile birlikte eksudasyon ve

inflamatuar hücreler fibrinöz eksuda ve fibrin formasyonu oluşturur. Fibrin oluşumu koagülasyon kaskadının sonucu olarak ortaya çıkar. Koagülasyon kaskadı sonucu protrombin (Faktör2) trombine (Faktör 2a) dönüşür. Trombin de fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür daha sonra da çözünebilir fibrin polimerine ve irrigasyon solusyonlarıyla dokuların yıkanmasıyla çözünemez fibrin polimerine dönüşür. Fibrin polimeri fibronektin gibi proteinlerle etkileşerek fibrin jel matriksi oluşturur (11,36). Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri,trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücresel ve cerrahi debrisleri içerir (43). Bu fibrin jel matrikse fibroblastlar, makrofajlar ve dev hücreler yerleşir. Hasarlı iki yüzeyi birleştiren jel matriks adeziv fibrin bandlara ilerler. Peritonun temas eden her iki yüzeyinde hasar oluştuğunda adeziv band oluşmasının daha kolay olduğu gösterilmiştir (37). Oluşan bu fibrin bandlar fibrinolizle daha küçük parçalara (fibrin yıkım ürünleri-FDP) ayrılabilir. Peritoneal iyileşme sırasında oluşabilecek iskemi inflamasyon veya iyileşmeyi bozacak süreçler fibrinolitik aktiviteyi de sekteye uğratır ve fibrin bandların organize olması ile sonuçlanır. Fibrinolitik aktivitenin artması ile yapışıklığın azalması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir(41,42).

Adezyon dokusu; organize olmuş fibroblastlar, doku debrisi, yabancı cisimler, eritrositler, makrofajlar, eosinofiller ve mast hücrelerinin karışımı gibidir. Adeziv dokunun olgunlaşması ile birlikte hücre içeriği değişiklik gösterir. 1-3.günlerde baskın hücre tipi polimorfonükleer (PMN) hücrelerken, 5-7.günlerde temel olarak fibroblastlardır (38). Adezyon dokusu küçük vaskuler kanallar

oluşturan endotelial hücreler (38) ve sinir hücreleri de içerir (39). Fibrinolizin adezyon oluşumu ve yeniden şekillendirilmesindeki rolü kritiktir. Zimogen prekürsor olan plasminojen, plasminojen aktivatörleri(PA) tarafından plasmine dönüştürülür. Bunlar doku plasminojen aktivatörü(tPA) ve ürokinaz tipi plasminojen aktivatörüdür (uPA). Peritoneal alanda fibrinojen aktivasyonunun %95'inden tPA sorumludur (40).

PA peritonu döşeyen mezotelial hücreler ve makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından üretilebilir (44). Plasminojen dokuda yüksek konsantrasyonda mevcutken çok düşük PA miktarları büyük miktarda plasmin üretimi için yeterlidir (45). Plasminin başlıca görevi fibrini parçalamaktır ve etkin biçimde fibrini fibrin yıkım ürünlerine indirger. α-2 antiplasmin, α-2 makroglobulin, α-1 antitripsin gibi proteaz inhibitörleridir. Bu proteaz inhibitörleri plasmini inhibe edebilir. Plasminojen aktivasyonu plasminojen aktivasyon inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2) uPA ve tPA'yı inhibe etmesi yoluyla engellenir (46,47,48)



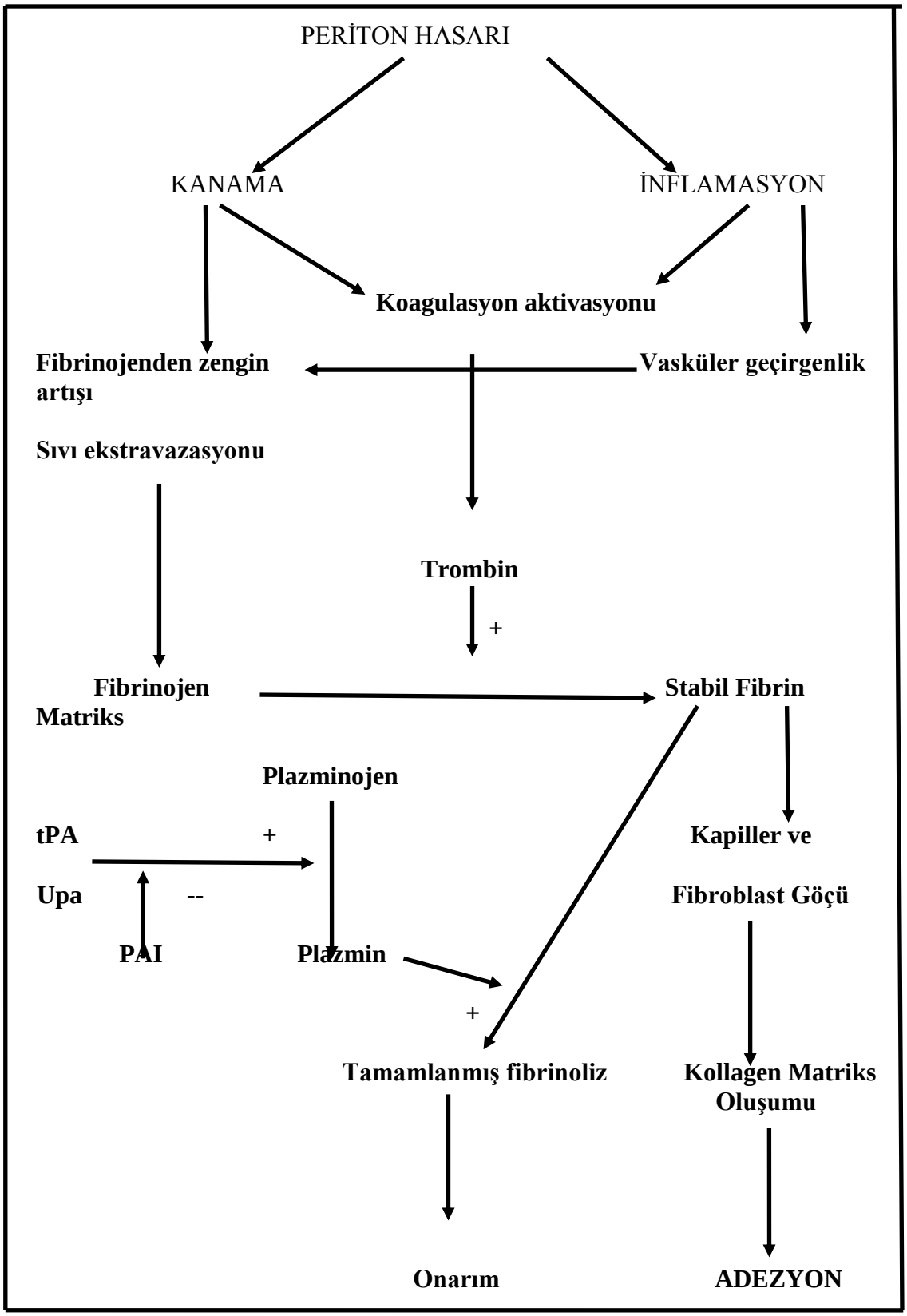
Şekil 1. Fibrinolitik Sistem ve Plazminojen Aktivasyonu/İnhibisyonu

Aktivatörler ve inhibitörler arasındaki etkileşimle süreç yürür. Plasminojenin en önemli aktivatörü serin protez doku-tipi PA (tPA) dır. tPA En önemli sentez yeri endotel hücresidir, megakaryositlerde, monositlerde, mezotelyal hücrelerde de sentezlenir. tPA nın fibrine yüksek miktarda afinitesi vardır. Bu arada fibrinin bol olduğu ortamlarda tPA plasminojen aktivasyonu azalır. Bu kontrol mekanizması sistemik etkinin azaltılması ve lokal etkinin arttırılmasını sağlar (50-51). Fibrin varlığında ise güçlü bir aktivatördür .Diğer plasminojen aktivatörü de ürokinaz proteaz doku tip PA (uPA) dır. uPA nın tPA dan farklı özellikleri vardır. tPA gibi uPA da fibrine yüksek affinite gösterir fakat uPA kendi kendini sınırlayıcı özelliği vardır(52). PA aktivatörleri PAI-1 ve PAI2 tarafından inhibe edilirler. tPA ve uPA nın en potent inhibitörü glikoprotein olan PAI-1 dir. PAI-1, plasminojen aktivatörlerinin de üretimine katılan mezotelial hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerce üretilir.(11,12,46,48,53). Endotelial hücreler, mezotelial hücreler, monositler ve fibroblastlarca üretilen PAI-2 plasminojen aktivatörleriyle etkileşimde daha zayıftır . Diğer PAIs inhibitörleri PAI-3,,protein nexin1 ve plasmin inhibitörleri α2-macroglobulin,α2-antiplasmin ve α1-antitripsinin fibrinolizisde rolleri bilinmemektedir (48). Normal mezotelial dokuda tPA, uPA ve PAI-1 bulunurken submezotelial tabakada uPA ve PAI-1 bulunur ancak tPA bulunmaz. İnflame peritonda mezoteliumda tPA ekspresyonu azalmışken submezoteliumda PAI-1 ekspresyonu artmıştır. Bunun sonucu olarakta peritoneal plasminojen aktivatörlerinin etkinliği azalır. tPA'nın submezotelium değil mezoteliumda bulunması peritoneal boşlukta fibrinin

yıkımında tPA'nın rolünü ortaya koyar. Cerrahi sırasındaki mezotelial hasarın tPA'yı ortadan kaldırdığı ve PAI-1'i ortaya çıkardığı görülmüştür (49,51,52). İnflame peritoneal dokuda, kısmen PAI konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak, peritoneal plasminojen aktivatörlerin etkinliği azalır. Laparatomi sonrası gelişen adezyon dokusu ve periton dokusundan yapılan biopsilerde daha şiddetli yapışıklık gelişen hastalarda sadece adezyon dokusunda değil, adezyona komşu peritoneal dokularda da PAI-1 ekspresyonun artmış, tPA aktivitesinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir (49). Peritoneal sıvıda artmış PAI-1 seviyeleri nedeniyle fibrinolitik aktivite düşmüştür (55-56).Postoperatif adezyonlar fibrin oluşumu, koagulasyon ve fibrinolizin arasındaki dengenin sonucuna göre oluşur.

Cerrahi, travma ya da infeksiyon bu dengeyi koagulasyon lehine bozar ve adezyon formasyonu artar. Düşük fibrinolitik aktivite bulunan abrazyon bölgelerinde adezyonlar gözlenmiştir. Fibrinolitik aktivite %50 ya da daha fazla düştüğünde masif adezyonların oluştuğu gözlenmiştir (48,54). Travmatize mezotelial dokuda artmış PAI-1 ekspresyonu ve azalmış tPA konsantrasyonları sonucu bozulmuş fibrinolitik aktivite bildirilmiştir (11,40,48,49,57). PAI-1 cerrahi sonrası adezyon oluşumunda kritik öneme sahip görünmektedir. 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'dakin 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(49). Yaygın yapışıklık gelişen hastaların peritoneal dokularında

yüksek yoğunlukta PAI-1 saptanmıştır bu da bu düşünceyi de doğrulamaktadır (54). İnfeksiyon için laparatomi yapılan hastalarda tPA aktivitesi temiz cerrahiye kıyasla düşüktür (58). İntraabdominal sepsiste peritoneal fibrinolitik aktivitenin düştüğü farklı çalışmalarla tanımlanmıştır (59,60,61,62,70).



Şekil 2: Peritoneal Adezyonun fizyopatolojisi

2.6 Postoperatif Adezyonların Klinik Önemi:

Postoperatif intraabdominal adezyonlar heryıl milyonlarca insanın yaşamını doğrudan etkilemektedir. Postoperatif intestinal obstrüksiyon, infertilite, disparoni, pelvik abdominalağrı, daha sonra yapılması gerekebilecek cerrahilerde istenmeyen enterotomiler, solid organ yaralanmaları, kanama, üreter ve mesane yaralanmaları, laparaskopiden açığa geçiş gerekliliği sadece morbidite değil mortalite de nedenidir. Adezyon gelişen bir karında herhangi bir nedenle yapılan cerrahi sırasında dikkatsizlik sonrası yanlışlıka enterotomi yapma oranı %19'lara kadar yükselebilir (101). Adezyona bağlı barsak obstrüksiyonlarının cerrahi tedavi mortalitesi %6-13 olarak bildirilmiştir (104,105)

İntraabdominal adezyonlar neredeyse tüm abdominal operasyonlardan sonra izlenebilir. Ortahat vertikal kesi anterior abdominal duvarda %70 oranında adezyon oluştururken, suprapubik transvers insizyonda adezyon oranı %25 kadardır (98). Postmortem çalışmalarda intraabdominal adezyonu olan kişilerin %67'sinde daha önce geçirilmiş abdominal cerrahi, %28'inde intraabdominal enfeksiyon olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada otopsi sonuçları şu şekilde bulunmuştur: Multipl cerrahi geçirenlerde yapışıklık %90, bir jinekolojik cerrahi geçirenlerde %70, apendektomi geçirenlerde %50, cerrahi öyküsü olmayanlarda yapışıklık oranının % 20'den fazla olduğu görülmüştür.

İntraabdominal adezyonlar özellikle incebarsaklarda obstrüksiyona neden olabilirler, özellikle ileumu etkilerler. İncebarsak obstrüksiyonunun etyolojisinde, %75'in üzerinde daha önce geçirilmiş abdominal cerrahi sonrası gelişen adezyonlar vardır. Bir kez laparotomi geçirmiş olanlarda hayat boyunca

incebarsak obstrüksiyonu gelişme insidansı %5'den fazladır. Adezyona bağlı incebarsak obstrüksiyonlarında adezyolizis sonrası tekrar obstrüksiyon gelişme riski %25-49 arasıdır (100). İncebarsak obstrüksiyonları özellikle alt abdomen cerrahisi sonrası görülür. Rektal cerrahi, sağ hemikolektomi, total kolektomi sonrasında 1 yıl içinde incebarsak obstrüksiyonu gelişme riski %11'dir, bu risk 10 yıl içinde %30'a çıkar (99). Kolonik adezyonlar daha az görülmektedir. Bunun en önemli nedeni kolon mezenterinin kısa olması nedeniyle kolon lümeni kolay açılanamamasıdır. Sonuçta kolonun adezif obstrüksiyonu ince barsakta görülenin %2-10'u kadardır (103).

İntraabdominal adezyon oluşumundaki preoperatif risk faktörleri ; yaş, cinsiyet, fiziksel performans, yapılmış olan cerrahi girişim sayısı, cerrahi girişimin yapılacağı alan, girişimin yapılacağı intestinal segment (foregut , midgut, hindgut) ve diğer abdominal organlarla beraber genital trakta yönelik eşzamanlı girişimler olarak belirlenmiştir. Bu 7 risk faktöründen 2 ve üzerinde risk faktörünün hastada bulunması postoperatif komplikasyon oranını artırır (102).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma T.C Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın B.30.2.GÜN.O.EU.00.00/38-5869 sayı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi Müdürlüğünden gerekli izinleri alınarak yapılmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezi(GÜDAM)' inde yapılmıştır. Araştırmada Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) yetiştirilen ortalama ağırlıkları 250±20 gr arasında değişen 30 adet dişi Wistar Albino tipi rat kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı ve her grup 6 rattan oluşmaktaydı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Ratlar altışarlı gruplar şeklinde standart polikarbon kafeslere yerleştirildi. Oda sıcaklığı yaklaşık 21 °C'de tutuldu. Ratlar araştırma süresince standart pelet yem ile beslendiler ve su ihtiyaçları musluk suyu ile karşılandı. Cerrahi anestezi, intramuskuler Ketamin Hydrochloride (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozuna ilave olarak Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg dozunda enjekte edilerek sağlandı.

3.1 Cerrahi prosedür: Anestezi sonrası gerekli steril şartlar sağlandıktan sonra dört ekstremitesinden kesim tahtasına tespit edilen ratların karın ön duvarları traş edildi ve povidon iyodür ile temizlendi. Kanül bir elektronik insüflatöre (Storz and Co., Tutthufen, Almanya) bağlandı ve karbondioksit 6 mmHg sabit basınçta tutulacak şekilde insüfle edildi (Resim 1). Karbon dioksit gazının periton

yüzeyinden emilimi veya her hangi bir kaçağı durumunda insüflatör otomatik olarak intraabdominal basıncın istenilen düzeyde kalmasını sağlamak için gaz insüfle edecek şekilde ayarlandı. Cerrahi sonrası hayvanlar ayrı ayrı gruplar halinde kafeslerine konuldu. Hayvanlar daha sonra standart beslenme ve yaşama ortamında 10 gün takip edildi. Doku örnekleri alınıp öncelikler sıvı azotlo dondurultuktan sonra analiz edileceği döneme kadar -80 ºC'de saklandı.

3.2.Gruplar

Grup I: Sham grubu (n: 6): Orta hattan laparotomi yapılıp, hiçbir müdehalede bulunmadan insizyon 3/0 vicril ile kapatıldı.

Grup II: Kontrol grubu (n: 6): Orta hattan laparotomi yapılıp, çekum üzeri steril kuru spanç ile peteşiel kanamalar ortaya çıkarıldı ve ileoçekal arter 1-2 dakika klemplenip scraping model oluşturuldu. İşlem sonrası insizyon 3/0 vicril ile kapatıldı.

Grup III (n: 6): Laparotomi öncesi 15 dakika karbondioksit insüflasyonunu sonrası orta hattan laparotomi yapıldı. Daha sonra çekum üzeri steril kuru spanç ile peteşiel kanamalar ortaya çıkarılıp ileoçekal arter 1-2 dakika klemplenip scraping model oluşturdu. İşlem sonrası insizyon 3/0 vicril ile kapatıldı..

Grup IV (n: 6): Laparotomi öncesi 15 dakika karbondioksit insüflasyonun sonrası orta hattan laparotomi yapıldı. Daha sonra çekum üzeri steril kuru spanç ile peteşiel kanamalar ortaya çıkarılıp ileoçekal arter 1-2 dakika klemplenip scraping model oluşturdu. İşlem sonrası insizyon 3/0 vicril ile kapatıldı.Sonra 45 dakika karbondioksit insüflasyonu uygulandı.

Grup V (n: 6): Orta hattan laparotomi yapıldı, çekum üzeri steril kuru spanç ile peteşiel kanamalar ortaya çıkarıldı ve ileoçekal arter 1-2 dakika klemplenip scraping model oluşturuldu. İşlem sonrası insizyon 3/0 vicril ile kapatıdı. Sonra 45 dakika karbondioksit insüflasyonu uygulandı.

Resim 1: CO_2 gazının insüflatör aracılığı ile verilmesi



3.3 Parametreler

3.3.1 Doku Rat Malondialdehyde (MDA) düzeyi ölçümü: MDA'nın kantitatif ölçümü Csabio ® tPA (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile yapıldı. Değerler pg/ml olarak ifade edildi.

3.3.2 Doku Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) düzeyi ölçümü: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 miktarının kantitatif tayini için Cusabio ® Plasma PAI-1 (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Değerler pmol/ml olarak ifade edildi

3.4 İntraabdominal Adezyon Skorlamasi

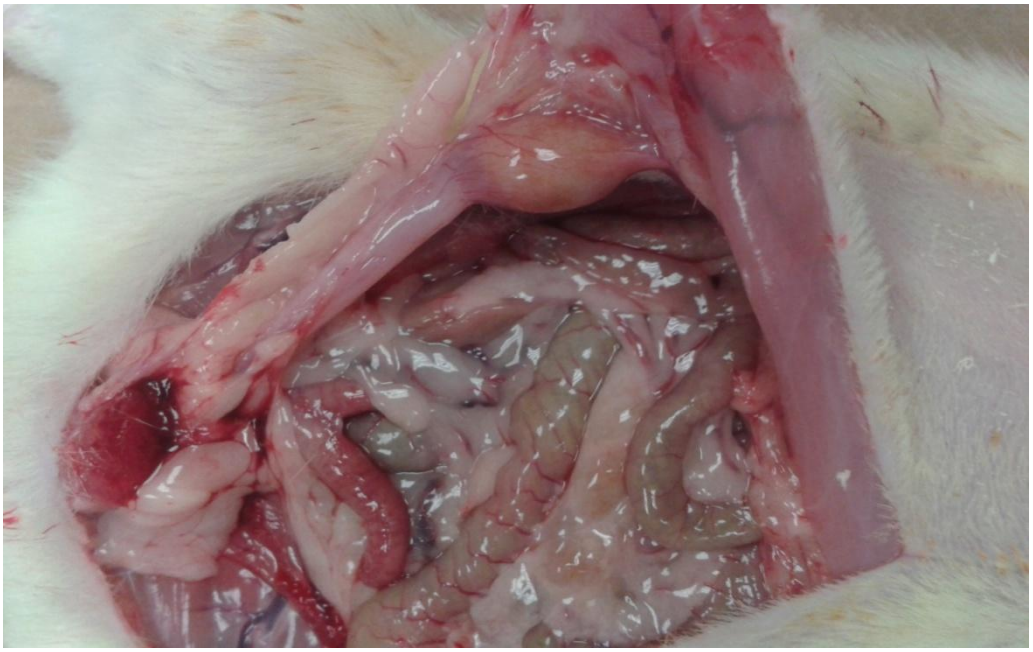
10 gün sonra ratlar 75 mg /kg ketamin hydroklorid yapılarak anestezi altında işleme alındı. İyi bir görüş sağlayabilmek için karın ön duvarına ters-U şeklinde bir insizyon yapılarak karın ön duvarı kaldırıldı ve karın içerisindeki tüm adezyonlar incelenip kayıt edildi ve sınıflandı (Resim 9). Makroskobik sınıflamada Mazuji sınıflaması kullanıldı(55). Oluşan yapışıklıklar zarar verilmeden çıkarılarak %10'luk formalin solüsyonu içinde tespit edilip histopatolojik değerlendirme için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Yine bu örneklerden doku MDA düzeyi ve PAI düzeyleri ölçülmesi için biyokimya labaratuarına gönderildi. Örnekleme sonrası anestezi altında iken, intrakardiak kan alınması ile hipotansif kollaps sonucu ratlar sakrifiye edildi.

Yapışıklıkların skorlaması makroskopik olarak tablo'1de görüldü gibi Mazuji ve arkadaşlarının önerdiği 0–4 arası puanlanan yapışıklık skorlama sistemi kullanılarak yapıldı (55).

Tablo 1: Makroskopik adezyon değerlendirme skorlaması (Mazuji ve ark)

Skor	Bulgular
0	Hiç adezyon yok
1	İnce veya dar, kolaylıkla ayrılabilen adezyon
2	Bir alanda sınırlı kalın adezyon
3	Kalın ve geniş bir alana dağılmış adezyon
4	Kalın ve geniş adezyonlar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan adezyonlar

Resim 2 : Kalın ve geniş adezyonlar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan adezyon(Grup 4 Adezyon)



Resim 3: Bir alanda sınırlı kalın adezyon(grup 2 adezyon)



3.5 Histopatolojik İnceleme

Yapışıklık oluşumu incelemesi için hasarlı ileum ve çekumun fibröz bantları ve peritonu içine alan kesitler alınarak, spesmenler % 10'luk formalin ile fiske edildi ve standart takibe alındı. Dehidrate edilen ve parafinlere gömülen spesmenler 1 mm kalınlığında ve H&E ile boyanarak ışık mikroskobunda fibrozis ve inflamasyon açısından değerlendirildi (Tablo 2,3). Histopatolojik incelemede fibroblast hücre yoğunluğu (Tablo 2) ve inflamasyon skorlama sistemleri (Tablo 3) kullanılarak incelendi (42).

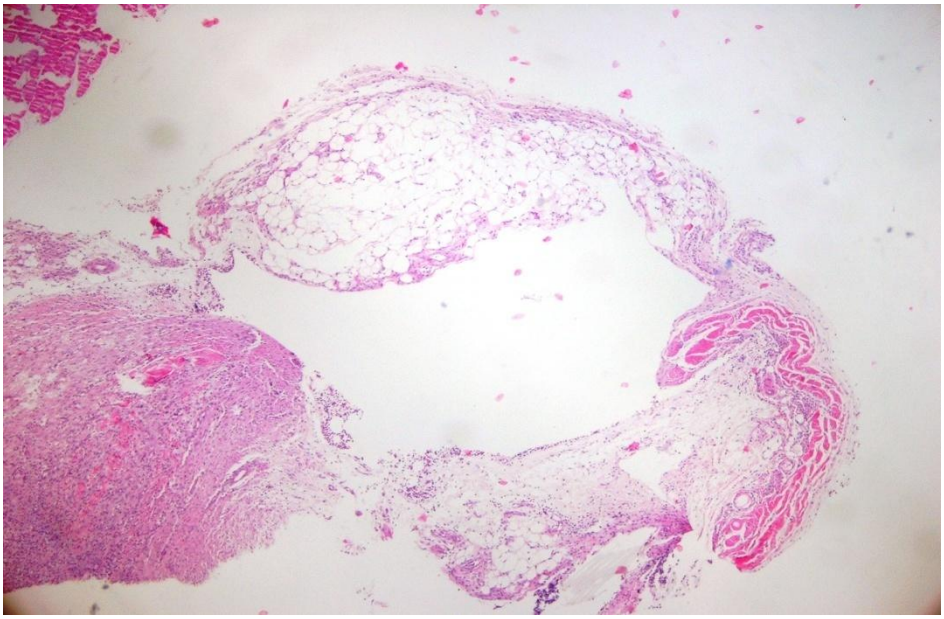
Tablo2 : Fibrozis değerlendirme skorlaması (Hooker ve ark.).

Skor	Değerlendirme
0	Fibrozis yok
1	Minimal,gevşek
2	Orta dercede
3	Florid,yoğun

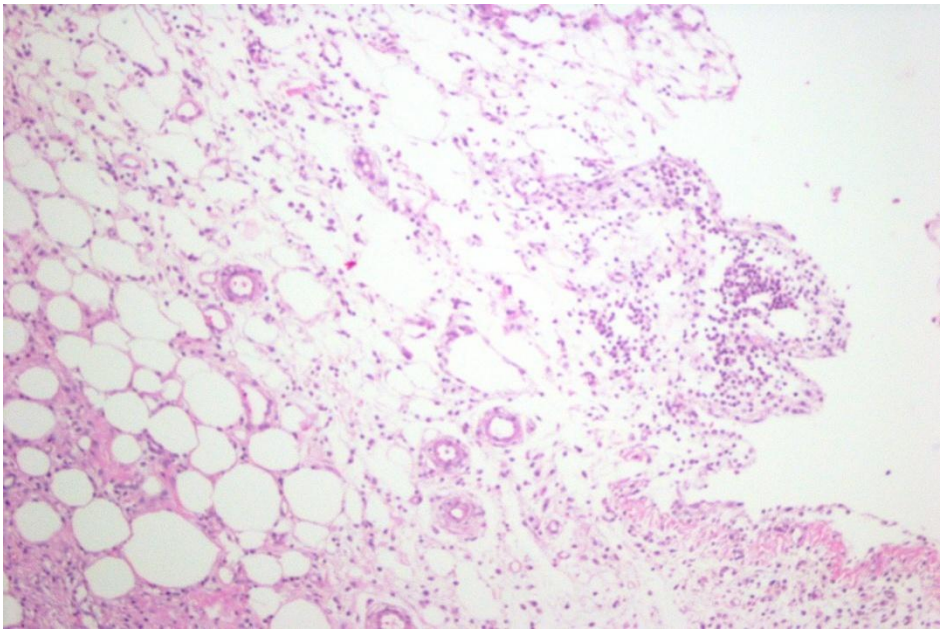
Tablo 3: İnflamasyon değerlendirme skorlaması (Hooker ve ark.).

Skor	Değerlendirme
0	İnflamasyon yok
1	Dev hücreler, arada dağınık mononükleer inflamtuar hücreler (Kronik inflamasyon)
2	Dev hücreler artmış sayıda karışık lenfositler, nötrofil, eozinofil , plazma hücreleri (Akut inflamasyon)
3	Çok sayıda karışık inflamatuar hücre, mikroabse varlığı (akut süpüratif inflamasyon)

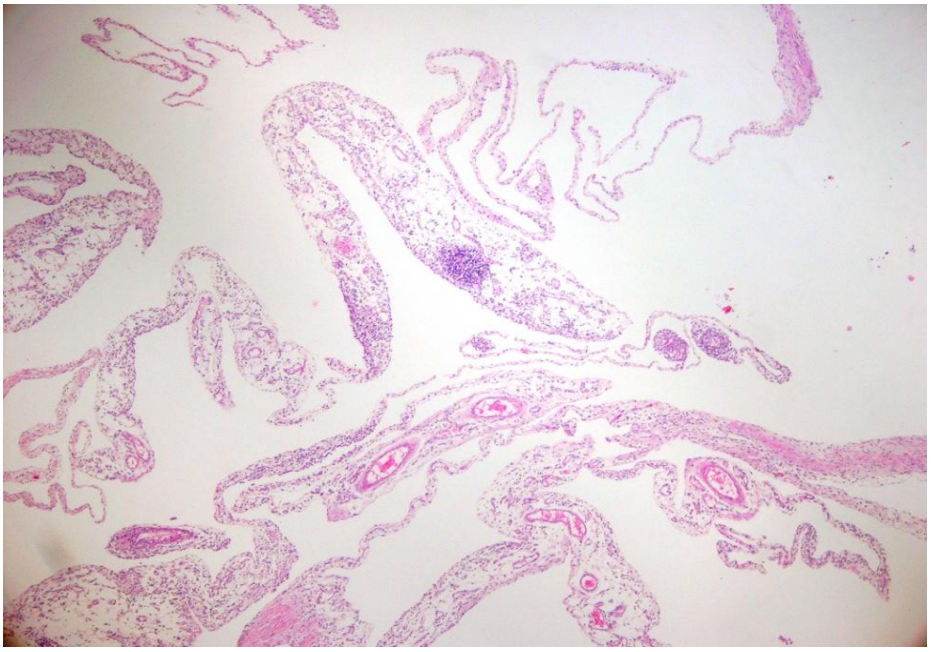
Resim 4 : Grup 1 olguda histolojik görüntü(H&Ex 40)



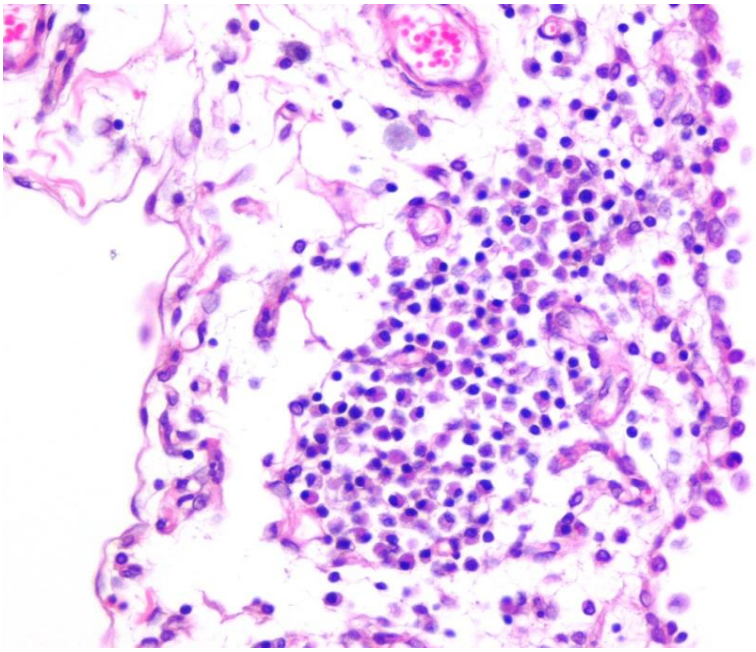
Resim 5 : Grup 2 olguda histolojik görüntü(H&Ex 40)



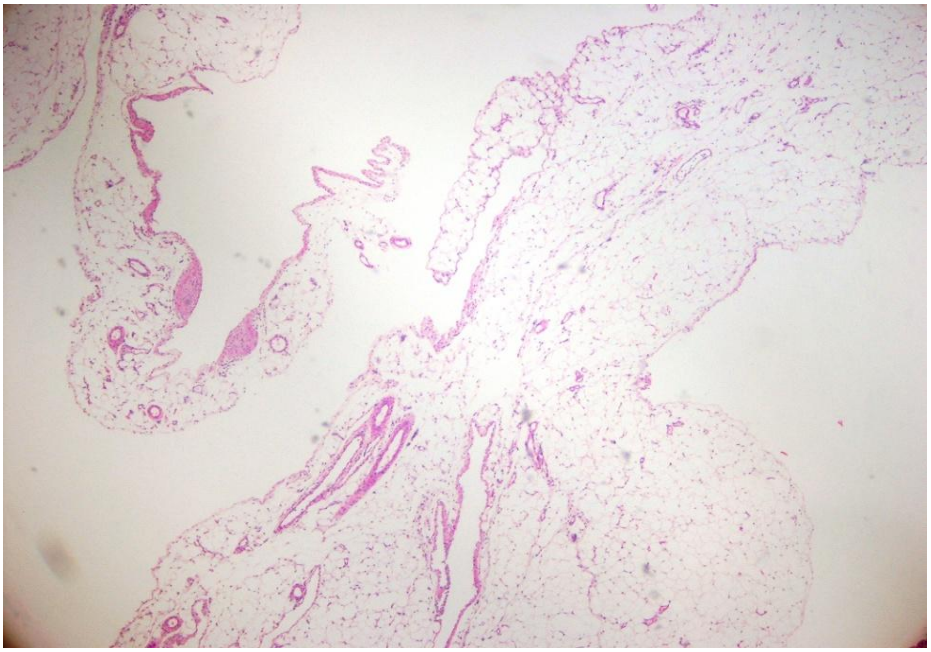
Resim 6 : Grup 3 olguda histolojik görüntü(H&Ex 40)



Resim 7 : Grup 4 olguda histolojik görüntü(H&Ex 40)



Resim 8 : Gup 5 olguda histolojik görüntü(H&Ex 40)



3.6 İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 11.0 bilgisayar paket programına girildi. Gruplar arası farkı tespit etmede Kruskall-Wallis varyans analizi, farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmede de Mann-Whitney U nonparametrik test kullanılmıştır. İstatiksel değerlendirmede $p<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalamalar ortalama±standart sapma şeklinde verildi

4 BULGULAR

Tablo 4: İnflamasyon, Fibrozis ve Adezyon skorlamasının sayı olarak dagılımı

	Sayı	(%)*
İnflamasyon (n=30)		
0	4	13,3
1	11	40,0
2	8	26,7
3	6	20,0
Fibrozis(n=30)		
0	6	20,0
1	15	50,0
2	9	30,0
Adezyon(n=30)		
0	-	-
1	4	13,3
2	13	43,3
3	8	26,7
4	5	16,7

(%)*:Kolon yüzdesi

Tablo 5: PAI ve MDA nın ortalama değeri

	Ortalama±SD Ortanca(min;-maks;)
PAI (n=30)	121,86±53,41 119,00(25-234)
MDA (n=30)	7716,26±8135,97 3192(350-25943)

Tablo 5 : Gruplar arasında inflamasyon oranlarının karşılaştırılması

Grup	İnflamasyon				P değeri
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	
1	-	-	-	6(100)	**0,0001**
2	-	-	6(100)	-	
3	-	4(66,7)	2(33,3)	-	
4	-	6(100)	-	-	
5	4(66,7)	2(33,3)	-	-	

(%)*:Satır yüzdesi Kruskall Wallis Testi kullanılmıştır.

Patoloji sonuçlarına göre grup 1'de incelenen preparatların tamamında (6) evre 3 inflamasyon, grup 2'de preparatların tamamında (6) evre 2 inflamasyon, grup 3'te preparatların 2'sinde evre 2, 4'ünde evre 1 inflamasyon, grup 4'te preparatların tamamında (6) evre 1 inflamasyon, grup 5'te preparatların 2'sinde evre 1 inflamasyon varken, 4'ünde inflamasyon bulgusuna saptanmamıştr. Gruplara göre inflamasyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe inflamasyon bulguları hafiflemektedir.

Tablo 6 : Gruplar arasında fibrozisin karşılaştırılması

Grup	Fibrozis			P değeri
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	
1	-	1(16,7)	5(83,3)	**0,0001**
2	-	5(83,3)	1(16,7)	
3	-	3(50,0)	3(50,0)	
4	-	6(100)	-	
5	6(100)	-	-	

(%)*:Satır yüzdesi Kruskall Wallis Testi kullanılmıştır.

Patoloji sonuçlarına göre grup 1'de incelenen preparatların 4'ünde evre 2 fibrozis, 1'inde evre 1 fibrozis, grup 2'de preparatların 1'inde evre 2 fibrozis, 5'inde evre 1 fibrozis, grup 3'te preparatların 3'ünde evre 3 fibrozis , 3'ünde evre 1 fibrozis, grup 4'te preparatların tamamında (6) evre 1 fibrozis bulgusu saptanırken, grup 5'te preparatların tamamında (6) fibrozis bulgusuna saptanmamıştr. Gruplara göre fibrozis sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe fibrozis bulguları hafiflemektedir.

Tablo 7 : Gruplar arasında adezyonun karşılaştırılması

Grup	Adezyon				P değeri
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
1	-	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	**0,022**
2	-	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	
3	1(16,7)	3(50,0)	2(33,3)	-	
4	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	-	
5	2(33,3)	3(50,0)	1(16,7)	-	

(%)*:Satır yüzdesi Kruskall Wallis Testi kullanılmıştır.

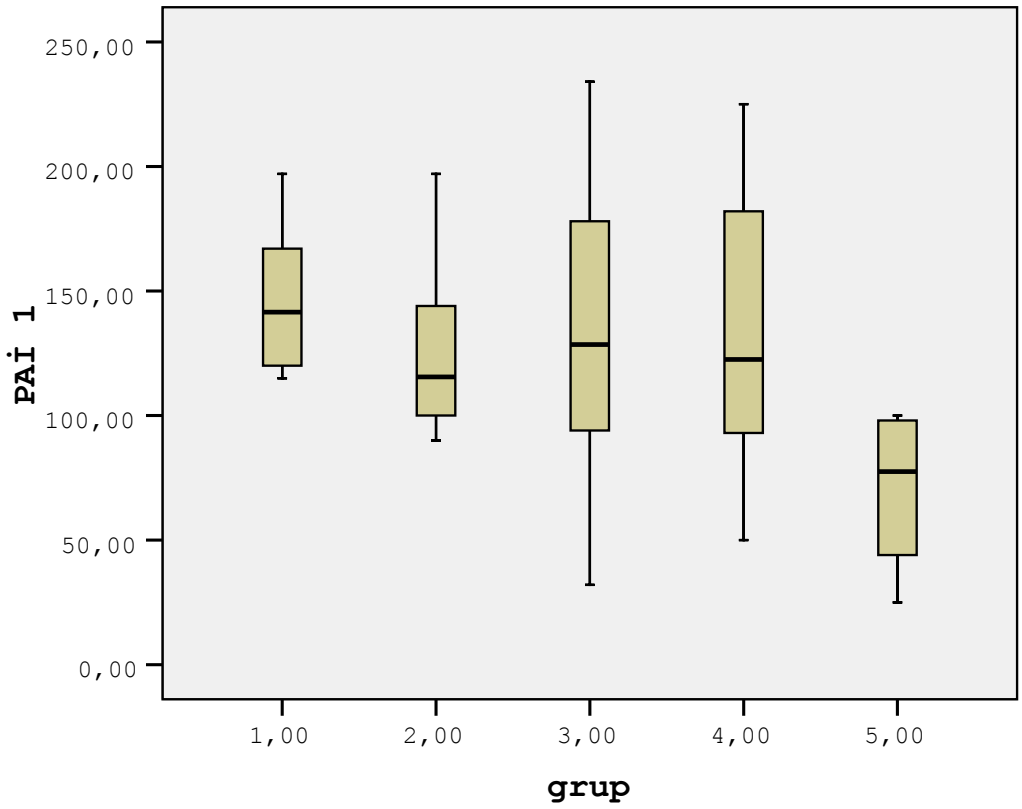
Patoloji sonuçlarına göre grup 1'de incelenen preparatların 2'sinde evre 2 adezyon, 2'sinde evre 3 adezyon, 2'sinde evre 4 adezyon, grup 2'de preparatların 1'inde evre 2 adezyon, 2'sinde evre 3 adezyon, 3'ünde evre 4 adezyon, grup 3'te preparatların 1'inde evre 1 adezyon, 3'ünde evre 2 adezyon, 2'sinde evre 3 adezyon, grup 4'te 1'inde evre 1 adezyon, 4'ünde evre 2 adezyon, 1'inde evre 3 adezyon, grup 5'te preparatların 2''sinde evre 1 adezyon, 3'ünde evre 2 adezyon, 1'inde evre 3 adezyon bulgusuna saptanmamıştr. Gruplara göre adezyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe adezyon bulguları hafiflemektedir.

Tablo 8 : Grupların PAI VE MDA değerlerinin karşılaştırılması

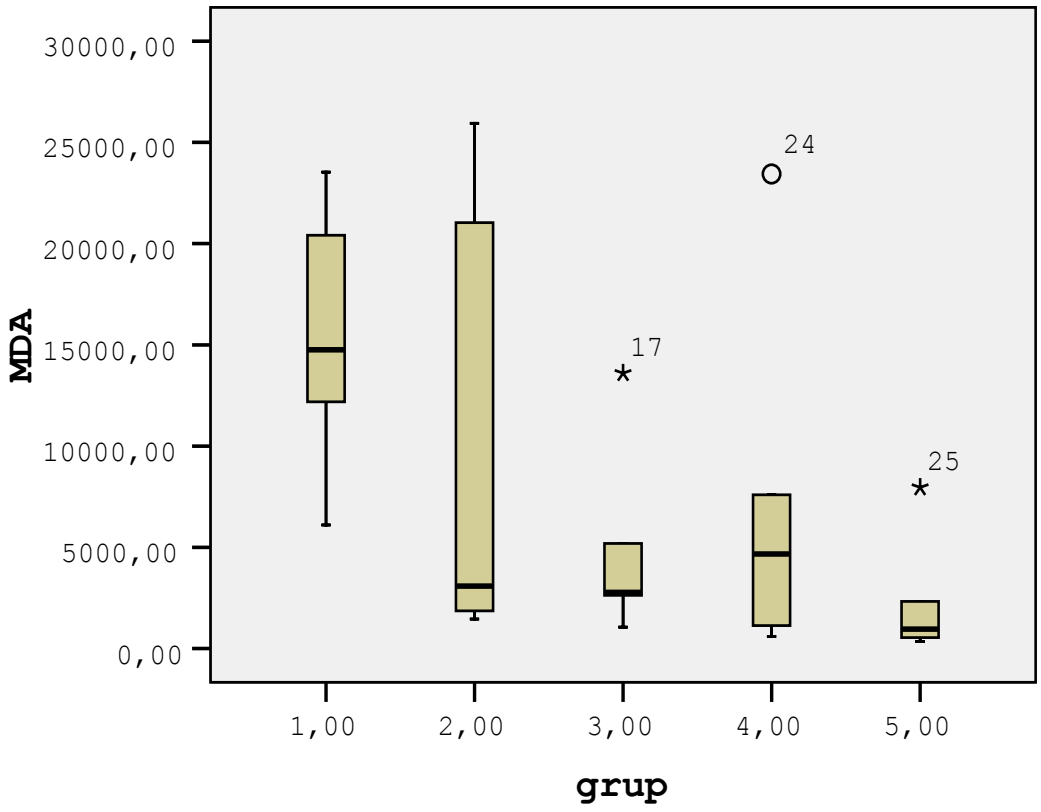
Grup	N	PAI	MDA
		Ortalama±SD **Ortanca(min;-maks;)**	**Ortalama±SD** **Ortanca(min;-maks;)**
1	6	147,00±32,23 141,50(115-197)	15291,67±6236,68 14755,50(6107-23529)
2	6	127,00±39,15 115,50(90-197)	9413,00±11036,44 3087,00(1461-25943)
3	6	132,50±69,26 128,50(32-234)	4672,16±4571İ19 2775,50(1057-13605)
4	6	132,50±62,63 122,50(50-225)	7019,33±8547,50 4673,00(599-23438)
5	6	70,33±31,75 77,50(25-100)	2185,16±2920,85 962,50(350-7961)
		P=0,070	**P=0,030**

Kruskall Wallis Testi kullanılmıştır.

Gruplara göre PAI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplara göre MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Fark grup 1 ve 5'ten kaynaklanmaktadır. Grup 1'in MDA değerleri, diğer gruplara göre daha yüksek iken, grup 5'in MDA değerleri diğer gruplara göre daha düşük olarak bulunmuştur.



Grafik 1. Grupların PAI Değerlerinin Ortalamaları



Grafik 2. Grupların MDA Değerlerinin Ortalamaları

Tablo 9 : PAİ 1 ve MDA Değerleri Arasındaki İlişki

		MDA
PAİ 1	**Korelasyon katsayısı (rho)**	0,381*
	N	30
	P değeri	**0,038**

PAI ve MDA değerleri arasında pozitif yönlü orta derecede doğrusal bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,381, $p<0,05$). PAI değerleri artıkça MDA değerleri de artmaktadır.

Tablo 10 :İnflamasyon, Fibrozis, Adezyon, PAİ 1 ve MDA Değerleri Arasındaki İlişki

		İnflamasyon	Fibrozis	Adezyon	PAI	MDA
İnflamasyon	**Korelasyon katsayısı (tau)**	1	0,454*	0,193	0,111	0,382*
	n	30	30	30	30	30
	P değeri	.	**0,005**	0,238	0,433	**0,007**
Fibrozis						
	Korelasyon katsayısı (tau)	0,454*	1	0,193	0,513*	0,399*
	n	30	30	30	30	30
	P değeri	**0,005**	.	0,238	**0,0001**	**0,007**
Adezyon						
	Korelasyon katsayısı (tau)	0,294	0,193	1	0,324*	0,051
	n	30	30	30	30	30
	P değeri	0,114	0,238	.	**0,024**	0,719

İnflamasyon ve fibrozis bulguları arasında pozitif yönlü orta derecede doğrusal bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,454, $p<0,05$). İnflamasyon bulguları şiddetlendikçe, fibrozis bulgularının şiddeti de artmaktadır. İnflamasyon bulguları ve MDA değerleri arasında pozitif yönlü orta derecede doğrusal bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,382, $p<0,05$). İnflamasyon bulguları şiddetlendikçe, MDA değerleri de artmaktadır. Fibrozis bulguları ve PAI

değerleri arasında pozitif yönlü güçlü, doğrusal bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,513, p<0,05). Fibrozis bulguları şiddetlendikçe, PAI değerleri de artmaktadır. Fibrozis bulguları ve MDA değerleri arasında pozitif yönlü orta derecede doğrusal bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,399, p<0,05). Fibrozis bulguları şiddetlendikçe, MDA değerleri de artmaktadır. Adezyon bulguları ve PAI değerleri arasında pozitif yönlü orta derecede doğrusal bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,324, p<0,05). Adezyon bulguları şiddetlendikçe, PAI değerleri de artmaktadır.

Tablo 11 : Grup 1'in adezyon ile PAI, Grup 3 adezyon ile MDA arasındaki ilişki

Adezyon		**PAI**	**MDA**
Grup 1	**Korelasyon katsayısı (tau)**	0,745*	
	N	6	
	P değeri	**0,047**	
Grup 3			
	Korelasyon katsayısı (tau)		(-)0,856*
	N		
	P değeri		**0,024**

Grup 1'de adezyon ile PAI değerleri arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0,745, p<0,05). Grup 1'de adezyon bulguları şiddetlendikçe PAI değerleri artmaktadır.

Grup 3'te adezyon ile MDA değerleri arasında negatif yönlü çok güçlü bir ilişki saptanmıştır (korelasyon katsayısı:-0,856, p<0,05). Grup 3'te adezyon

bulguları şiddetlendikçe MDA değerleri azalmaktadır.

Tablo 12 : Gruplar arası MDA değerinin karşılaştırılması

Grup	N	MDA Ortalama±SD Ortanca(min;-maks;)	P değeri
1	6	15291,67±6236,68 14755,50(6107-23529)	0,262
2	6	9413,00±11036,44 3087,00(1461-25943)	
1	6	15291,67±6236,68 14755,50(6107-23529)	**0,016**
3	6	4672,16±4571İ19 2775,50(1057-13605)	
1	6	15291,67±6236,68 14755,50(6107-23529)	0,078
4	6	7019,33±8547,50 4673,00(599-23438)	
1	6	15291,67±6236,68 14755,50(6107-23529)	**0,006**
5	6	2185,16±2920,85 962,50(350-7961)	

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Grup 1 ile grup 3 ve grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 1 ile grup 2 ve grup 4 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13 : Gruplar arası MDA değerinin karşılaştırılması

Grup	N	MDA Ortalama±SD Ortanca(min;-maks;)	P değeri
2	6	9413,00±11036,44 3087,00(1461-25943)	0,749
3	6	4672,16±4571İ19 2775,50(1057-13605)	
2	6	9413,00±11036,44 3087,00(1461-25943)	0,631
4	6	7019,33±8547,50 4673,00(599-23438)	
2	6	9413,00±11036,44 3087,00(1461-25943)	0,055
5	6	2185,16±2920,85 962,50(350-7961)	
3	6	4672,16±4571İ19 2775,50(1057-13605)	1,000
4	6	7019,33±8547,50 4673,00(599-23438)	
3	6	4672,16±4571İ19 2775,50(1057-13605)	0,078
5	6	2185,16±2920,85 962,50(350-7961)	
4	6	7019,33±8547,50 4673,00(599-23438)	0,200
5	6	2185,16±2920,85 962,50(350-7961)	

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Grup 2 ile grup 3,4 ve grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Grup 3 ile grup 4 ve grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Grup 4 ile grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 14: Gruplar arası inflamasyonun karşılaştırılması

Grup	**İnflamasyon**				**P değeri**
	0 n (%)	**1 n (%)**	**2 n (%)**	**3 n (%)**	
1	-	-	-	6(100)	
2	-	-	6(100)	-	**0,001**
1	-	-	-	6(100)	
3	-	4(66,7)	2(33,3)	-	**0,002**
1	-	-	-	6(100)	
4	-	6(100)	-	-	**0,001**
1	-	-	-	6(100)	
5	4(66,7)	2(33,3)	-	-	**0,002**
2	-	-	6(100)	-	
3	-	4(66,7)	2(33,3)	-	**0,019**
2	-	-	6(100)	-	
4	-	6(100)	-	-	**0,001**
2	-	-	6(100)	-	
5	4(66,7)	2(33,3)	-	-	**0,002**
3	-	4(66,7)	2(33,3)	-	
4	-	6(100)	-	-	0,138
3	-	4(66,7)	2(33,3)	-	
5	4(66,7)	2(33,3)	-	-	**0,014**
4	-	6(100)	-	-	
5	4(66,7)	2(33,3)	-	-	**0,019**

(%)*:Satır yüzdesi Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Grup 1 ile grup 2, 3, 4 ve grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 2 ile grup 3, 4 ve grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 3 ile grup 4 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 3 ile grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 4 ile grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 15 :Gruplar arası fibrozisin karşılaştırılması

Grup	Fibrozis			P değeri
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	
1	-	1(16,7)	5(83,3)	
2	-	5(83,3)	1(16,7)	**0,027**
1	-	1(16,7)	5(83,3)	
3	-	3(50,0)	3(50,0)	0,241
1	-	1(16,7)	5(83,3)	
4	-	6(100)	-	**0,005**
1	-	1(16,7)	5(83,3)	
5	6(100)	-	-	**0,001**
2	-	5(83,3)	1(16,7)	
3	-	3(50,0)	3(50,0)	0,241
2	-	5(83,3)	1(16,7)	
4	-	6(100)	-	0,317
2	-	5(83,3)	1(16,7)	
5	6(100)	-	-	**0,001**
3	-	3(50,0)	3(50,0)	
4	-	6(100)	-	0,056
3	-	3(50,0)	3(50,0)	
5	6(100)	-	-	**0,002**
4	-	6(100)	-	
5	6(100)	-	-	**0,001**

(%)*:Satır yüzdesi Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Grup 1 ile grup 2, 4 ve grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 1 ile grup 3 fibrozis bulguları değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 2 ile grup 3 ve 4 fibrozis bulguları

arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 2 ile grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 3 ile grup 4 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 3 ile grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 4 ile grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 16 : Gruplar arası adezyonun karşılaştırılması

Grup	Adezyon				P değeri
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
1	-	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	
2	-	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	0,495
1	-	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	
3	1(16,7)	3(50,0)	2(33,3)	-	0,127
1	-	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	
4	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	-	0,058
1	-	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	
5	2(33,3)	3(50,0)	1(16,7)	-	**0,044**
2	-	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	
3	1(16,7)	3(50,0)	2(33,3)	-	**0,037**
2	-	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	
4	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	-	**0,018**
2	-	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	
5	2(33,3)	3(50,0)	1(16,7)	-	**0,016**
3	1(16,7)	3(50,0)	2(33,3)	-	
4	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	-	0,652
3	1(16,7)	3(50,0)	2(33,3)	-	
5	2(33,3)	3(50,0)	1(16,7)	-	0,434
4	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	-	
5	2(33,3)	3(50,0)	1(16,7)	-	0,652

(%)*:Satır yüzdesi Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Grup 1 ile grup 2, 3 ve grup 4 adezyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 1 ile grup 5 adezyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 2 ile grup 3, 4 ve 5 adezyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 3 ile grup 4 ve 5 adezyon bulguları

arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 4 ile grup 5 adezyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Diğer gruplarda diğer bulgu ve değerler arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$)

5 TARTIŞMA VE SONUÇ

Peritonu oluştıran tek katlı mezotelyal hücrelerin herhangi bir sebepten dolayı(mekanik, iskemik, kimyasal, enfektif, inflamatuar, vs) dolayı hasar görmesi sonucunda peritoneal adezyonlar meydana gelmektedir.Hasarlı alanda fibrinden zengin eksuda oluşur. Fibrin bantlar ve bunlar arasındaki boşluğu dolduran hyalüronik asitten zengin matriks, kolllegen sentezi için uygun bir ortam oluşturur. Kollajenin sentezlenmesi ile gerçek adezyonlar meydana gelir.(3,93,94)

Cerrahi işlemlere göre adezyona bağlı tekrar başvuru oranları açık apendektomi için %1.4, laparoskopik apendektomi için %1.3, açık kolesistektomi için %7.1, laparoskopik kolesistektomi için %0.2, açık kolektomi için %9.5, laparoskopik kolektomi için %4.3, total kolektomi ve ilioanal J poş için %19.3 gibi bildirilirken genel insidans %4.6 olarak bildirilmiştir (95).

Laparaskopik grubta CO2 insuflasyonuna sekonder olarak PAI-1 konsantrasyonun arttığını tespit etmişlerdir (10,29). PAI-1 artışı diğer çalışmalarla desteklenememiştir. Miyano ve ark CO2 insuflasyonunun hasarlı yüzeyler arasındaki teması azalttığını bildirmişlerdir (96).

Adezyonu önlemede bir ajan kullanımıyla ilgili yayınlanmış ilk raporun 1886'da Müller ve ark'ın (97) normal salin solüsyonu kullanmayı önermesiyle ortaya çıktığı görülmektedir. On yıllar boyunca yoğun biçimde etkili bir antiadezyon ürünü araştırılmasına ve çeşitli farmakolojik ajanların, solüsyonların ve fiziksel bariyerlerin önerilmesine rağmen (43) bunların hiçbiri kalıcı biçimde etkili olmamıştır.

Daha öncede deneysel adezyon modeli oluşturmak için hasarlı uterus boynuz modeli, periton hasar modeli, kolon anastomoz modeli, ileal tarnseksiyon modeli, bakteriyel peritonit modeli ve klempleme modeli gibi çeşitli modeller oluşturulmuştur. Kendi çalışmamızda uyguladığımız klempleme modelinde hasar iki aşamalı olduğu için uygun modeldir. Birinci aşama direkt spanç ile mekanik serozal barak duvarı hasarı , ikinci aşama ise damarın klempe edilip iskemik hasar oluşturulmasıdır. Bizim bu modeli tercih sebebimiz, karındaki cerrahi yöntemlere benzerliği nedeniyledir.

Çeşitli araştırıcılar yapışıklıkları sınıflamak için farklı kriterler kullanmışlardır. Biz mazuji ve arkadaşlarının kullandığı adezyonları 0 ile 4 arasında skorlayan makroskopik adezyon skorlama yöntemini, histopatalojik incelemede Hooker ve arkadaşlarının kullandığı 0 ile 3 arası skorlanan fibrozis değerlendirme skorlamasını ve yine Hooker ve arkadaşlarının kullandığı inflamasyon değerlendirme skorlamasını kullandık. Bu yöntemin basitliği ve uygunluğu tercih sebebimizdi.

Bizim Çalışmamamızda gruplara göre inflamasyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe inflamasyon bulguları hafiflediğini bulduk..Gruplara göre fibrozis sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe fibrozis bulguları hafiflediğni bulduk. Gruplara göre adezyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe adezyon bulguları hafiflediğini saptadık.

Bizim çalışmamızı destekler şekilde Scott-Coombes ark yaptıgı çalışmada

yaygın yapışıklık gelişen hastaların peritoneal dokularında yüksek yoğunlukta PAI-1 saptanmışlardır (54).yine biz çalışmamızda

Gruplara göre PAİ 1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadık. Gruplara göre MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Fark grup 1 ve 5'ten kaynaklanmaktadır. Grup 1'in MDA değerleri, diğer gruplara göre daha yüksek iken, grup 5'in MDA değerleri diğer gruplara göre daha düşük olarak bulunmuştur. PAİ 1 değerleri artıkça MDA değerleri de artmaktadır.

İnflamasyon bulguları şiddetlendikçe, fibrozis bulgularının şiddeti de artmaktadır. İnflamasyon bulguları şiddetlendikçe, MDA değerleri de artmaktadır. Fibrozis bulguları şiddetlendikçe, PAİ 1 değerleri de artmaktadır. Fibrozis bulguları şiddetlendikçe, MDA değerleri de artmaktadır. Adezyon bulguları şiddetlendikçe, PAİ 1 değerleri de artmaktadır.

Grup 1'de adezyon bulguları şiddetlendikçe PAİ 1 değerleri artmaktadır.
Grup 3'te adezyon bulguları şiddetlendikçe MDA değerleri azalmaktadır. Diğer gruplarda diğer bulgu ve değerler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Grup 1 ile grup 3 ve grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır.Grup 1 ile grup 2 ve grup 4 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 2 ile grup 3,4 ve grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 3 ile grup 4 ve grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 4 ile grup 5 MDA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 1 ile grup 2, 3, 4 ve grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 2 ile grup 3, 4 ve grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 3 ile grup 4 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 3 ile grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 4 ile grup 5 inflamasyon bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır

Grup 1 ile grup 2, 4 ve grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 1 ile grup 3 fibrozis bulguları değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 2 ile grup 3 ve 4 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 2 ile grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 3 ile grup 4 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 3 ile grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 4 ile grup 5 fibrozis bulguları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Pnömoperitoneum süresi ve insuflasyon basıncıyla etkisi arttığı için peritoneal hipokside adezyon artışında bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür (29, 30). Corona ve ark yaptığı deneysel CO2 modelinde adezyonun ve inflamasyonun arttığı bildirmişlerdir (50). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamaızda kapnoperitoneum özellikle uzun süreli grupta adezyon ve inflamasyonun azalttıgı yönündedir.

Çalışmamızda CO2 nedenli herhangi bir klinik yan etki veya histopatolojik anormallik gözlemedik ki bu sonuç, Miyano ve ark (96) ve Bustorff-Silva ve ark'ın (13) sonuçlarını desteklemektedir.

Adezyon formasyonu komplike bir süreçtir. Makrofajlar, fibroblastlar ve mezotelyal hücreler adezyon formasyonunun evrelerinde majör role sahiptir. Yapılan çalışmalar adezyonun bu evrelerinde pro- ve antiinflamatuar sitokinler arasında dinamik bir denge olduğunu göstermiştir (106- 107). Cerrahi, inflamasyon ,vb faktörler bu dengenin bozulmasına neden olan faktörlerdir. Hasarlı iki yüzeyin bir araya gelmeleri durumunda intraperitoneal adezyon formasyonunun tetiklendiğini bilmekteyiz.Miyano (96) ve ark , Jansen ve ark (108) pnömoperitoneumun mekanik etkisini CO2 insuflasyonunun hasarlı yüzeyler arasındaki teması azalttığını ifade ederek bildirmişlerdir.

Laparoskopi de daha küçük giriş ve manipülasyon injürileriyle ilişkilidir, ancak pnömoperitoneum aynı zamanda akut faz yanıtının azalmasından sorumludur (109). Abdominal eksplorasyonlarda laparoskopik cerrahi daha az kör diseksiyon ve retraktörler ve kompres gibi materyallerin daha az kullanılmasını sağlar. Ayrıca geleneksel cerrahiyle kıyaslandığında peritonun yıkanma ve kuruma miktarını azaltarak yabancı cisim temasını, doku hasarını ve cerrahi alandaki kanamayı azaltır (109,110). Bu yüzden laparoskopinin daha az adezyona neden olduğunu söylemek mümkündür. CO2 pnömoperitoneumun laparoskopik cerrahi sırasında sistemik immün yanıtı uygun biçimde değiştirdiğini bilinmektedir. CO2 insuflasyonları lokal peritoneal asidoza neden olduğu kanıtlanmıştır. CO2 güçlü bir antienflamatuar ajandır (111,112,113). Kapnoperitoneumun makrofaj fonksiyonunda ve sistemik inflamatuar yanıtlarda azalmaya yol açtığı deneysel çalışmalarla doğrulanmıştır (113,114). CO2 yoluyla insuflasyon sonrası peritoneal pH'nin 6,1'e düşürülmesi durumunda makrofajların

intrasellüler pH'lerinin de düşmektedir. (115). Fagosit ve sitokinlerin yanı sıra süperoksit üretiminin intrasellüler pH'deki azalmayla birlikte baskılandığı da gösterilmiştir (116- 117). Laparoskopiden sonra peritoneal dokularda azalan proinflamatuar sitokin üretimi, postoperatif ağrı ve adezyon formasyonunun azalmasından sorumlu olabilir. (116-118).

Sonuçlarımız CO2 pnömoperitoneumun postoperatif intraperitoneal adezyon gelişiminde olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamaızda scraping model oluşturduğumuz için adezyon oluşumunun mekanik etkiyle azalttığını söyleyemeyiz.Postoperatif adezyon formasyonunun patofizyolojik ve moleküler temeli iyi biçimde belgelenmiş ve tanınmlanmıştır.ancak kapnoperitoneum ve postoperatif adezyon formasyonunun anti inflamatoar etkiyle önlediğini düşünmekteyiz. Bu mekanizmayı araştırmak için bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır

6 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. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice.Ann R Coll Surg Engl 1993;75:147-153.

3. Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evalution in two animal species. Fertil Steril 1996; 66: 814-821.

4. Canis M, Botchorishvili R, Wattiez A ve ark. Prevent ion of peritoneal adhesions.J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30: 305–324.

5. Roman H, Canis M, Kamble M ve ark. Efficacy of three adhesion-prevent ing agents in reducing severe peritoneal trauma induced by bipolar coagulat ion in a laparoscopic rat model. Fert il Steril 2005; 83: 1113–1118.

6. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. J Reprod Med 1992;37:107-122

7. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? Ann R Coll Surg Engl 1990;72:60-63.

8. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg 2001;18:260-273.

9. Marks G, Mohiudden M. The surgical management of the radiation-injured intestine.Surg Clin North Am 1983;63:81-96.

10. Y.C.Cheong. Peritoneal healing and adhesion formation /reformation Human Reproduvtive Update 2001; 7:556-566

11. J-J. Duron. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. Colorectal Disease 2007; 9 Suppl. 2: 14–24

12. Adam H, Wojciech D, Marzanna O.Peritoneal Cell Response during Adhesion Formation. Journal of Investigative Surgery 2010;23: 267–272

13. Dixon CT, Rixford EL. Cytologic response to peritoneal irritation in man: a protective mechanism. Am J Surg 1934; 25:504-505.

14. Wittman DH, Walker AP, Peritonitis and intraabdominal infection. Surgery 1991; 6:1449- 1483

15. Raftery A, Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal Br J Surgery 2000; vol 60: 969-975

16. Bachus, K., Doty, E. and Haney, A. (1995) Differential effects of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha, indomethacin, hydrocortisone, and

macrophage co-culture on the proliferation of human fibroblasts and peritoneal mesothelial cells. J. Soc. Gynecol. Invest., 2, 636-642

17. Douvdevani A. et al.Human peritoneal mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta. Kidney Int 1994 ;46:993-1001

18. Liberek T. Adherence of neutrophills to human peritoneal mesothelial cells; role of intercellular adhesion molecule-1 J Am Soc Nephrol 1996; 7:208-217

19. Offner ,F.Feictinger, TgF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells ınduction by interleukin -1 .Am J Pathol 1995; 148:1679-1688

20. Arici A. Interleukin -8 concentration in peritoneal fluid of patient with endometriosis and modulation of interleukin -8 expression in human mesothelial cells. Molecular Human Reproductive 1996;2:40-45

21. Berborowicz, A..Rodela, H., Karon, J. et al. (1997) In vitro stimulation of the effect of peritoneal dialysis solution on mesothelial cells. Am. J. Kidney Dis., 29,404-449

22. Sitter, T., Spannagl, M., Schiffl, H. et al. (1995) Imbalance between intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during peritonitis of CAPD patients: the role of mesothelial cells. Nephrol. Dial. Transplant. 10, 677- 683

23. Yung, S., Coles, G. and Davies, M. (1996) IL-1 beta, a major stimulator of hyaluronan synthesis in vitro of human peritoneal mesothelial cells:relevance to peritonitis in CAPD. Kidney Int., 50, 1337-1343

24. Topley, N., Peterson, M., Mackenzie, R. et al. (1994) Human peritoneal mesothelial cell prostaglandin synthesis: induction of cyclooxygenase mRNA by peritoneal macrophage derived cytokines. Kidney Int., 46, 900-909

25. 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; 77:671–688.

26. Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997;577:10–16

27. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. J Anat. 1973;115:375–392

28. Di Zerega G.S. 1990 The peritoneum and its response to surgical injury. diZerega GS, Malinak L, Diamond M, and Linsky C,(eds),Treatment of Postsurgical Adhesions. WileyLiss, New York, pp.379-399

29. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. Am J Surg 1963;106:892-7

30. Gomel V, Urman B, Gürgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies fo prevention. J Reprod Med 1996; 41:35-41

31. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. In : Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) Maingot's Abdominal Operations. Edited By

Appleton & Lange Stanford 1997; 34: 633-654.

32. Hellebrekers B.W,Trudy C.M,Baptist J, Trimbos M.Z,Emeis J.Use of fibrinolyticagents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertility and Sterility. 2000; Vol.74, No.2, 203-212

33. Günay C,Sağlıyan A,Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. F.Ü.Sağlık Bil.Dergisi 2005; 19(1): 51-55

34. Reed K.L. Stucchi A,.Becker J.M. The peritoneal fibrinolytic response to conventional and prolonged surgery is similar.Journal of Surgical Research 2009; 152: 175-177

35. Menzies D,.Ellies.Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator.Journal of the royal society of medicine,1989;82: 534-535

36. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. Am J Surg 1963;106:892-7

37. Haney A, Doty S, Formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. Fertil Steril 1994; 61, 767-775

38. Milligan D, Raftery A. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. Br J Surg 1974; 61, 270-280

39. Tulandi T, Chen M, al-Took S et al. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis related adhesions. Obstet Gynecol 1998; 92, 766-768

40. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. Surgery 1996; 119: 701–705

41. Buckman RF, Woods M, Sargendt L, A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 1976; 201-5

42. Raftery AT: effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. Eur Surg Res 1987; 13: 397-401

43. Di Zerega GS, Contemporary adhesions prevention Fertil Steril 1994;61: 21935

44. Van de Poll T, Levi M, Buller H et al. Fibrinolytic response to tumour necrosis factor in healthy subjects. J Exp Med 1991; 175, 729-732.

45. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion.Physiol Rev 1993; 73: 161–195.

46. Practice Committee of The American Society For Reproductive Medicine Pathogenesis, consequences,and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery.Fertil Steril 2006;86(Suppl 4):S1–S5

47. Remah M.Kamel Prevention of postoperative peritoneal adhesions . European

Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology 2010; 150:111-118

48. Carlos Roger Molinas, Maria Mercedes Binda,Philippe Robert Koninckx . Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation.Gynecol Surgery 2006; 3:157-167

49. Norrman B, Wallen P, Ranby M . Fibrinolysis mediatedby tissue plasminogen activator: disclosure of a kinetictransition. Eur J Biochem 1985; 149:193–200

50. Roberta Corona MD, Jasper Verguts MD,Ron Schonman MD,Maria Mercedes Binda Ph D,Karina Mailova MD and Philippe Robert Koninckx MD Ph D. Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparascopic mouse model. Fertility and Sterility 2011; Vol 95 No:4 1224-1228

51. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 1990;335:1120-2

52. Binnebösel M, Klinge W, Rosch R, junge K, Lynen P , Schumpelick J. Morphology,quality, and composition in mature human peritoneal adhesions . Langenbecks Arch Surg 2008; 393:59-66

53. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL,Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/ reformation. Hum Reprod Update 2001; 7: 556–66

54. Scott-Coombes D,Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal ibrinolytic response to elective surgery. Br J Surg 1995; 82: 414–417

55. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysduring operation is a local response to trauma. Surgery 1998; 123: 539–544.

56. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, Bakkum EA et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation.Thromb Haemost 2000; 84: 876–881.

57. Scott-Coombes DM, Whawell SA, Thompson JN. The operative peritoneal fibrinolytic response to abdominal operation. Eur J Surg 1995; 161: 395–399

58. Ivarsson ML, Holmdahl L, Eriksson E, Soderberg R et al. Expression and kinetics of fibrinolytic components in plasma and peritoneum during abdominal surgery. Fibrinolysis Proteolysis 1998; 12: 61–67.

59. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson M et al. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue A.PM.I.S. 1997; 105, 25-309.

60. Van Goor H, de Graaf JS, Grond J, SluiterWJ, van der Meer J, Bom VJ et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. Br J Surg 1994; 81:1046–1049.

61. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 1990; 335: 1120–1122.

62. Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, Risberg B et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. Br J Surg 1998; 85: 1549–1554.

63. Chegini N, Zhao Y, Kotseos K. Comperative analysis of matrix metalloproteinase (MMP-1), tissue inhibitor of MMP (TIMP-1) and MMP/TIMP-1 complex expression intraperitoneal environment and their relation to adhesion development. Fertil Steril 1998;70, (Suppl.), 26.

64. Saed G, Jiang Z, Diamond M, et al. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of postoperative adhesions. Wound Repair Regen 2009;17(4):531–9.

65. Joris JL. Anesthetic Management of Laparoscopy. In: Miller RD (ed) Anesthesia. Sixth edition, churcill. Livingstone, New York, 2005; pp. 2285-2306

66. Lau WY, Leow CK, Li AKC. History of endoscopic and laparoscopic surgery. World J Surg 1997; 21:444-453.

67. Valdivieso E, Saenz R, Cladio N. Natural orifice transluminal endoscopic surgery: putting together minimal invasive techniques for a new era. Gast Endosc 2007; 66: 340-342.

68. Zollikofer R. Zur Laparaskopie. Schweiz Med Wochenschr 1924; 54:264.

69. Çiçek NM. Akyürek C. Çelik Ç. Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum

Bilgisi. Güneş Kitabevi Ltd. şti. Ankara, 2006.

70. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic-activity. Eur J Surg 1994; 160: 471–477.

71. Hatzinger M, Häcker A, Langbein S, Kwon S, Hoang-Böhm J, Alken P. Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. Urologe A 2006; 45:1184-1186.

72. Byron JW, Markenson G, et al: A randomised comparison of Veress needle and direct insertion for laparoscopy. Surg Gynecol Obstet 177:259-1993.

73. Fletcher DR: Laparoscopic access, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): Endosurgery. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 189.

74. Hanney RM, Alle KM, Cregan PC: Major vascular injury and laparoscopy. Aust N Z J Surg 65:533, 1995.

75. Catarci M, Carlini M, Gentileschi P, Santoto E: Major and minor injuries during the creation of pneumoperitoneum. A multicenter study on 12, 919 cases. Surg Endosc 15:566, 2001.

76. Avtan L, Özmen V. Pnöperitoneum. Avcı C, Avtan L, editörler, Videoskopik Cerrahi. Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. p: 81-95.

77. Erkan M, Tekant Y. Laparoskopik Cerrahi. Sayek İ, editör. Temal Cerrahi 3. baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2004. s. 1651-1672.

78. Richardson WS, Trus TL, Heter JG. Laparoscopic Surgery. In: Carol EH, Conner S, editors. The Surgical Clinics of North America. W. B. Sounders Company. 1996. p. 437-644

79. Ivankovich AD, Miltich DJ, Albrecht RF, et al. Cardivaculer effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in dog. Anesthesiology 1975; 42: 281-287.

80. Leighton TA, Liu SY, Bongard PS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. Surgery 1993; 113: 527-531

81. Bongard PS, Pianium NA, Leighton TA, et al. Helium insufflation for laparoscopic operation. Surg Gynecol Obstet 1993; 177:140-146.

82. Chekan EG, Pappas TN: Minimally Invasive Surgery. In: Townsend CM Jr, editor. Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, Inc; 2001: p. 292-310.

83. Azbarov AA, Burov NE, Butovskii SA, Zhdanova OR, Kornienko AN. Correction of cardiorespiratory disorders in laparoscopic cholecystectomy. Anesteziol Reanimatol. 2001; 2: 24-28.

84. Chui PT, Gin T, Oh TE. Anaesthesia for laparoscopic general surgery. Anaesth Intens Care. 1993; 21: 163-171.

85. Bardoczky GI, Engelman E, Levarlet M, Simon P. Ventilatory effects of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry. Anaesthesia 1993;48:309-311.

86. Calley MP, Soper NJ: Physiology of the pneumoperitoneum, in Hunter don/Philadelphia: Bailliere Tindall, 1993, p 757.

87. Grande M, Tucci GF, Adorisio O et al. Systemic acute-phase response to conventional laparoscopik and open cholecystectomy. Surg endosc 2002; 16: 313-316.

88. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. Br J Anaesth. 1997; 78: 128-133.

89. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg. 1995; 221, 4: 372-380.

90. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Wheeler HB, Merli GJ (1998). Prevention of venous thromboembolism. Chest 114:531S-560S.

91. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy R, Ivancovich AD (1987). Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thromboelastography.

Anesth Analg 66:856-863.

92. Murphy w, Davies M, Eduardo A (1993). The haemostatic responce to surgery

93. Senthilkumar MP, Dreyer JS. Peritoneal adhesions: pathogenesis, assessment and effects. Trop Gastroenterol. 2006; 27: 11-18.

94. Holmdahl L; Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. Eur J Surg 1997; 163: 169-174.

95. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC ve ark. Prevent ion of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. Am J Surg. 2011 Jan; 201 (1): 111-21.

96. Miyano G, Yamataka A, Doi T, Okawada M, Takano Y,Kobayashi H, et al. Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents intraperitoneal adhesions after laparotomy in rats. J Pediatric Surg 2006;41:1025–1028.

97. Richardson EH Studies on Peritoneal Adhesions: With a Contribution to the Treatment of Denuded Bowel Surfaces.. Ann Surg 1911;54: 758- 97

98. Levrant SG, Bieber E, Barnes R. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997; 4: 353–6.

99. Barbul A. Wound Healing. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL,Hunter JG, Pollock RE(eds), In Schwartz's Principles of Surgery 8 th. ed. McGrawHill,Philadelphia 2005; pp. 223-24.

100. Miller G, Boman J, Shrier I, et al. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. Br J Surg 2000; 87:1240-1247.

101. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. Br J Surg 2000; 87: 467-471.

102. Felton RJ, Tugle DW, Milewicz AL, Shock CK, Taylor DV, Perkins TA, Tunell WP: High mortality with an intraabdominal antiadhesive in the rat. Curr Surg 47;444-6, 1990.

103. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1396-1403.

104. Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. Eur J Surg Suppl 1997;579:43-5.104.

105. 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;77:671-88.

106. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: Hyperinflammation versus immunosuppression? Langenbecks Arch Surg 2004;389:475–484.

107. Romeo C, Cruccetti A, Turiaco A, Impellizzeri P, Turiaco N, Di Bela C, et al. Monocyte and neutrophil activity after minor surgical stres. J Pediatr Surg 2002;37:741–744.

108. Jansen RPS. Controlled clinical approaches to investigating the prevention of peritoneal adhesions. Prog Clin Biol Res 1990;358:177–192.

109. Are C, Talamini MA, Murata K, De Maio A. Carbon-dioxide pneumoperitoneum alters acute-phase response induced by lipopolysaccharide. Surg Endosc 2002;16:1464–1467.

109. Ellis H, Moran DJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study. Lancet 1999;353:1476–1480.

110. Nagelschmidt M, Gerbecks D, Minor T. The impact of gas laparoscopy on abdominal plasminogen activator activity. Surg Endosc 2001;15:585–588.

111. Fuentes JM, Hanly EF, Aurora AR, De Maio A, Shih SP, Marohn MR, et al. CO2 abdominal insufflation pretreatment increases survival after lipopoysaccharide-contaminated laparotomy. J Gastrointest Surg 2006;10:32–38.

112. Hanly EJ, Fuentes JM, Aurora AR. CO pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. Gastroenterology 2005;128:A783.

113. Hanly EJ, Aurora AR, Fuentes JM, Shih SP, Marohn MR, De Maio A, et al. Abdominal insufflation with CO2 causes peritoneal acidosis independent of systemic pH. J Gastrointest Surg 2005;9:1245–1252.

114. O'Boyle CJ, deBeaux AC, Watson DI, Ackroyd R, Lafullarde T, Leong JY, et al. Helium versus carbon dioxide gas insufflation with or without saline lavage during laparoscopy. Surg Endosc 2002;16:620–625.

115. West MA, Hackam DJ, Baker J. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide. Ann Surg 1997;226:179–190.

116. Kopernik G, Avinoach E, Grossman Y, Levy R, Yulzari R, Rogachev B, et al. The effect of a high partial pressure of carbon-dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells—relevance to carbondioxide pneumoperitoneum. Am J Obstet Gynecol 1998;179: 1503–1510.

117. Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Yulzari R, Moran A,Chaimovitz C. Intracellular acidification mediates the inhibitory effect of peritoneal dialysate on peritoneal macrophages. J Am Soc Nephrol 1995;6:207–213.

118. Topley N, Mackenzie RK, Williams JD. Macrophages and mesothelial cells in bacterial peritonitis. Immunobiology 1996;195:563–573.

119. Elkelani OA, Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Effect of adding more than 3% oxygen to carbon-dioxide pneumoperitoneum on adhesion formation in a laparoscopic mousemodel. Fertil Steril 2004;82:1616–1622.

120. Molinas CR, Campo R, Elkelani OA, Binda MM, Carmeliet P, Koninckx PR. Role of hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation
after laparoscopic surgery in transgenic mice. Fertil Steril 2003;80 (Suppl 2):795–802

7 ÖZET

Amaç: Laparoskopi tekniği, cerrahi pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Laparoskopik operasyonlar; peritona daha az travma, daha az intraoperatif kanama, intraabdominal organlara ve dokulara daha kibar manipulasyonlar, operasyon dışı bölgelerde daha az doku hasarı, eldiven pudrası, gazlı bez, kompres ve operasyon aletleri gibi yabancı maddelere daha az maruziyet ve postoperatif daha erken derlenme ile birliktedir. Bu özellikler laparoskopiyi adezyon formasyonu açısından konvansiyonel cerrahiye üstün kılmaktadır. Laparoskopinin postoperatif adezyonlarla olan ilişkisi literatürde hep açık cerrahiye oranla daha az doku travmasına neden olduğu görüşü temel alınarak açıklanmaya çalışılmıştır. Oysa ki CO_2' nin bu inflamatuar yanıtı üzerinde çok az durulmuştur.Bu çalışmada, kapnoperitoneumun postoperatif adezyon formasyonunu önlemede rolü olup olmadığını laparoskopik girişim olmadan sadece CO_2 kullanarak araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: 250±20 gr arasında değişen 30 adet dişi Wistar Albino tipi rat kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı ve her grup 6 rattan oluşmaktaydı. Grup 1 Sham grubu; grup 2 kontrol grubunu; grup 3 laparotomi öncesi 15 dakika karbondioksit insüflasyonunu sonrası orta hattan laparotomi yapıldı. Daha

sonra scraping model oluşturdu grup 4 Laparotomi öncesi 15 dakika karbondioksit insüflasyonunu sonrası orta hattan laparotomi yapıldı. Daha sonra scraping model oluşturdu. İşlem sonrası insizyon 3/0 vicril ile kapatıldı.Sonra 45 dakika karbondioksit insüflasyonu uygulandı; grup 5 Orta hattan laparotomi yapıldı, daha sonra scraping model oluşturulup 45 dakika karbondioksit insüflasyonu uygulandı. 10 gün sonra ratların karın ön duvarına ters-U şeklinde bir insizyon yapılarak karın ön duvarı kaldırıldı ve karın içerisindeki tüm adezyonlar incelenip kayıt edildi. Alınan doku örneklerinden histopatolojik inceleme yapıldı ve biyokimyasal olarak MDA ve PAI çalışıldı.

Sonuçlar: Gruplara göre inflamasyon, fibrozis ve adezyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe inflamasyon, fibrozis ve adezyon bulguları hafiflemektedir. Gruplara göre PAİ 1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplara göre MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Fark grup 1 ve 5'ten kaynaklanmaktadır. Grup 1'in MDA değerleri, diğer gruplara göre daha yüksek iken, grup 5'in MDA değerleri diğer gruplara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Fibrozis bulguları ve PAİ 1 değerleri arasında pozitif yönlü güçlü, doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Adezyon

bulguları şiddetlendikçe, PAİ 1 değerleri de artmaktadır.

Yorum: Sonuçlarımız CO2 pnömoperitoneumun postoperatif intraperitoneal adezyon gelişiminde olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamaızda scraping model oluşturduğumuz için adezyon oluşumunun mekanik etkiyle azalttığını söyleyemeyiz.Postoperatif adezyon formasyonunun patofizyolojik temeli iyi biçimde tanınmlanmıştır. Ancak kapnoperitoneumun postoperatif adezyon formasyonunu antiinflamatuar mekanizmayla azalttığını düşünmekteyiz. Bu mekanizmayı araştırmak için bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Anahtar kelimeler: Postoperatif adezyon, laparoskopi, kapnoperitoneumun, komplikasyon

8 SUMMARY

Background and aims: Laparoscopic operations are associated with less trauma to peritoneum, lower bleeding, less invasive to intra abdominal organs and tissues, reduced manipulation of structures distant from the operative site, lower contamination with foreign bodies such as glove powder, starch powder, gauzes, operation materials, etc and early recovery.There are many reports about the superiority of the laparoscopic procedures than conventional operations for reducing the incidence of postoperative adhesions. Relationship between laparoscopy and postoperative adhesions has been studied on the basis of the less tissue trauma effect of laproscopy and it has been compared with open surgery about the effects on adhesion formation. In this study we explored the role of capnoperitoneum for the prevention of the postoperative adhesion formation.

Materials and Methods: Thirty Wistar Albino type female rats those weights ranging from 250 ± 20 g were used. The rats were divided into 5 groups and each group consisted of six rats. Group 1 represented the Sham group while the Group 2 represented the control group. On the other hand, midline laparotomy was performed in Group 3 after carbon dioxide insufflation for 15 minutes. Then the scraping model was created. Group 4 underwent midline laparotomy after carbon dioxide insufflation for 15 minutes. Then the scraping model was created. The incision was closed by 3/0 vicryl after the procedure. After that carbon dioxide insufflation was applied for 45 minutes. Group 5 underwent midline laparotomy.

After creating the scraping model carbon dioxide insufflation was applied for 45 minutes. The anterior abdominal wall was removed by making an inverted-U-shaped incision to anterior abdominal wall of whole rats and all the adhesions in the abdomen were examined and recorded. The tissue samples obtained were examined histopathologically and biochemical MDA and PAI studies were performed.

Results: A statistically significant difference was observed between the groups relating to the inflammation, fibrosis and adhesion results ($p<0.05$). The findings associated with fibrosis, inflammation and adhesion were gradually decreased from Group 1 to Group 5. There was no statistically significant difference between the groups according to the PAI 1 levels. ($p> 0.05$). There was statistically significant difference between the groups associated with MDA levels. ($p< 0.05$). The difference was resulted from Group 1 and Group 5. The MDA levels of Group 5 was found lower than the other groups while the MDA levels of Group 1 was found to be higher than the others. A strong, positive and linear relationship was detected between fibrosis findings and PAI 1 values. As long as the findings of adhesion are exacerbated, the PAI 1 levels are increased.

Comment: Our results suggest that CO2 pneumoperitoneum has positive effects on development of postoperative intraperitoneal adhesions. It is impossible to say that the adhesion formation is reduced with mechanical effect due to creating the scraping model. The pathophysiological basis of postoperative adhesion formation

is well-characterized. However, we think that capnoperitoneum reduces the postoperative adhesion formation via anti-inflammatory mechanism. Further studies are required to investigate this mechanism.

Keywords: Postoperative adhesions, laparoscopy, capnoperitoneumun, complication

9 EKLER

9.1 Tablo listesi

Tablo 1: Makroskopik adezyon değerlendirme skorlaması (Mazuji ve ark)

Tablo 2 : Fibrozis değerlendirme skorlaması (Hooker ve ark.).

Tablo 3: İnflamasyon değerlendirme skorlaması (Hooker ve ark.).

Tablo 4: İnflamasyon, Fibrozis ve Adezyon skorlamasının sayı olarak dagılımı

Tablo 5 : Gruplar arasında inflamasyon oranlarının karşılaştırılması

Tablo 6 : Gruplar arasında fibrozisin karşılaştırılması

Tablo 7 : Gruplar arasında adezyonun karşılaştırılması

Tablo 8 : Grupların PAI VE MDA değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9 : PAİ 1 ve MDA Değerleri Arasındaki İlişki

Tablo 10 :İnflamasyon, Fibrozis, Adezyon, PAİ 1 ve MDA Değerleri Arasındaki İlişki

Tablo 11 : Grup 1'in adezyon ile PAI, Grup 3 adezyon ile MDA arasındaki ilişki

Tablo 11 : Grup 1'in adezyon ile PAI, Grup 3 adezyon ile MDA arasındaki ilişki

Tablo 12 : Gruplar arası MDA değerinin karşılaştırılması

Tablo 13 : Gruplar arası MDA değerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Gruplar arası inflamasyonun karşılaştırılması

Tablo 15 :Gruplar arası fibrozisin karşılaştırılması

Tablo 16 : Gruplar arası adezyonun karşılaştırılması

10 ÖZGEÇMİŞ

Adı **:** Harun

Soyadı **:** KARABACAK

Doğum Tarihi ve Yeri **:** 24/08/1978, YOZGAT

Yabancı Dili **:** İngilizce

Eğitimi **:**

- **2007-2012** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

- **1997-2004** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

- **1996-1993** Yozgat Lisesi

Bilimsel Etkinlikleri **:**

Katıldığı Kongre ve Kurslar (Katılım Belgeleri)

- Ankara Cerrahi Derneği Yanık Kursu (11 Nisan 2009)

- Gazi Cerrahi Buluşması: Cerrahi ve Hastane Enfeksiyonları (11 Nisan 2009)

- Gazi Fıtık Günleri (18-19 Ekim 2008)

- Temel Cerrahi-Kavramlar,Tutumlar ve Beceriler Kursu (22 Mart 2008-Ankara Cerrahi Derneği)

- Bening Anorektal Hastalıklar Kursu (12 Nisan 2008-Ankara Cerrahi Derneği)

- Medikal Makale Yazımında İleri teknikler ve Uygulama Kursu (21-24 Eylül 2011-2.Minimal İnvaziv Cerrahi Kongresi)

- Cerrahide Stapler Kullanım Kursu Kursu (21-24 Eylül 2011-2.Minimal İnvaziv Cerrahi Kongresi)

- Cerrahi Endoskopi Temel Eğitim Kursu Kursu (21-24 Eylül 2011-2.Minimal

İnvaziv Cerrahi Kongresi)

- Lapaskopik Sutür Kursu Kursu (21-24 Eylül 2011-2.Minimal İnvaziv Cerrahi Kongresi)

- 17. Ulusal Cerrahi Kongresi (26-29 Mayıs 2010)

- 2. Minimal İnvaziv Cerrahi Kongresi (21-24 Eylül 2010)

- 5.Cerrahi Araştırma Kongresi (10-12 Aralık 2009)

Sertifikalandırılan Kurslar

- Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu VII, 21-29 Aralık 2009 Gazi Üniversitesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi

Yurtiçi Kongre Bildirileri

- Kozan R, Yüksel O, **Karabacak H**, Dikmen K, Akyürek N, Pankreas Kanserlerinde Lokoregional ve Ekstrapankreatik Nükste Etkili Olan Faktörler,17.Ulusal Cerrahi Kongresi, 26-29 Mayıs 2010

- Akın M, **Karabacak H**, Kurukahvecioglu O, Alkan A, Kozan R, Tekin E, İdiyopatik Granülomatöz Mastit; 47 Hastanın Tanı ve Tedavisi, 11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi, 5-9 Ekim 2011