

69453

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İNTRA-ABDOMİNAL ADHEZYON OLUŞUMUNUN
ÖNLENMESİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİKLERİNİN
KIYASLANMASI VE PROTEİN-C İLE DOKU PLAZMİNOJEN
AKTİVATÖRÜ'NÜN ADHEZYON OLUŞUMUNUN
ÖNLENMESİNDEKİ ROLÜ

DR. SABAHATTİN ALTUNYURT

UZMANLIK TEZİ

Tezi Yöneten:
PROF DR ATA ÖNVURAL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İzmir, 1998

İÇİNDEKİLER

✓ Önsöz.....	1
✓ Giriş ve Amaç.....	2
✓ Genel Bilgiler.....	4
◆ Pelvik Adhezyonların Nedenleri ve İnsidansı.....	4
◆ Adhezyon Oluşum Mekanizması.....	6
◆ Adhezyon Oluşumunun Patofizyolojisi.....	7
◆ Adhezyon Oluşumunun Morfogenezi.....	7
◆ Peritoneal Adhezyonların Komponentleri.....	10
◆ Mast Hücreleri.....	10
◆ Fibrin.....	11
◆ Yabancı Cisim.....	12
◆ Büyüme Faktörleri.....	12
◆ Ekstraselüler Matriks.....	13
◆ Peritoneal Tamirin Hücresel Elemanları.....	14
◆ Fibrinoliz.....	14
◆ Enfeksiyöz Sebepler ve Adhezyon Oluşumu.....	15
◆ Pelvik Adhezyonların Pelvik Ağrı ve Fertiliteye Etkisi..	17
◆ Pelvik Ağrı ve Adhezyonlar.....	17
◆ Açıklanamayan Infertilitede Adhezyonlar.....	18
◆ Ovaryan Cerrahi ve Adhezyonlar.....	22
◆ Pelvik Cerrahi Sonrası Adhezyonlar (Laparotomi veya L/S).....	23
◆ Adhezyon Oluşumunu Azaltmaya Yönelik Cerrahi Prensipier.....	25
◆ Adhezyon Oluşumunun Önlenmesinde Kullanılan Bariyer Maddeler.....	27

◆ Adhezyon Oluşumunun Önlenmesinde Kullanılan Non-Bariyer Maddeler.....	28
◆ Doku Plazminojen Aktivatörü.....	30
◆ İnsan Plazminojen Aktivatör ve İnhibitörlerinin Rolü.....	31
◆ rt-PA'nın Farmakokinetiği ve Metabolizması...	31
◆ Proteaz İnhibitörleri.....	32
◆ Adhezyonların Önlenmesinde t-PA Kullanımı.....	33
◆ Protein C.....	36
✓ Materyal ve Metod.....	37
✓ Bulgular.....	41
✓ Tartışma.....	45
✓ Özet.....	50
✓ Kaynaklar.....	52
✓ EK.Tablo.....	63

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim sırasında, bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan tüm hocalarıma; başta, böyle bir tezin hazırlanma fikrini verip, çalışma imkanı yarattığı için, tez danışmanım olan **Prof. Dr. Ata Önvural** olmak üzere, değerli hocalarım, **Prof. Dr. Oktay Erten**, **Prof. Dr. Berrin Acar**, **Prof. Dr. Namık Demir**, **Doç. Dr. Turhan Uslu**, **Doç. Dr. Bülent Gülekli**, **Doç. Dr. Cemal Posacı**, **Doç. Dr. Yakup E. Erata**, **Doç. Dr. Murat Celiloğlu**, **Yard. Doç. Dr. Uğur Saygılı**'ya ve tüm mesai arkadaşlarıma bilgi ve tecrübelerime kattıkları herşey için teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmasının proje aşaması dahil pekçok konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Biyokimya ABD Başkanı **Prof. Dr. Banu Önvural**'a ve yine Biyokimya ABD'da **Uzm. Dr. Sezer Çalışkan**'a ayrıca deney hayvanları konusunda bana yardımcı olan Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan **Vt. Hk. Çetin Pekçetin**'e de teşekkürlerimi sunarım...

Dr Sabahattin Altunyurt

GİRİŞ VE AMAÇ

Karın içi organların birbirleriyle ve karın duvarıyla yaptıkları yapışıklıklara obstetrik ve jinekolojide oldukça sık rastlanır. Bu yapışıklıklar, genellikle batın içi cerrahi girişimler sonrasında veya geçirilmiş batın içi enfeksiyonları takiben oluşmaktadırlar. Ağır vakalarda bazen barsak obstüksiyonu gibi ciddi problemlere yol açarlarken, çoğu zaman da hiçbir belirti vermezler. Bununla beraber infertilite, jinekolojide adhezyon oluşumunun önlenmesinin özellikle önem kazandığı bir konudur. Çünkü bu adhezyonlar ovulasyon sonrası overlerden atılan ovumun tubalar tarafından yakalanmasını kısıtlarlar. Geçirilmiş karın içi enfeksiyonlar sonrası adhezyon oluşumundan çok, uygulanan cerrahi prosedürler sonrasında oluşan adhezyonların önlenmesi uzun süre jinekologları meşgul etmiştir. Çünkü, uygulanan bu cerrahi girişimlerin bir kısmı zaten var olan infertilite problemini çözmek amacıyla yapılırken (örneğin: myomektomi, tubal cerrahi gibi), bu girişim sonrasında oluşan adhezyonlar cerrahinin başarısını oldukça azaltmaktadır.

Cerrahi girişim sonrası adhezyon oluşumunun önlenmesinde mikrocerrahi malzemenin kullanılması (8/0, 10/0 suture materyali, mikrocerrahi makas ve klemler gibi), açık yüzeylerin peritonize edilmesi, elektrokoter kullanımı gibi birçok teknik önerilmesine rağmen batın içi adhezyonlar yine de oluşmaktadır. Bazı araştırmacılar da muhtelif cins ilaçların operatif yapışıklıkların önlenmesi için kullanılmasını önermektedirler⁽¹⁻⁶⁾. İşte bu çalışmanın amacı, cerrahi girişimler sonrasında adhezyon oluşumunun önlenmesinde yaygın olarak kullanılan ilaçların (kortikosteroidler, heparin ve antihistaminikler) etkinliklerini değerlendirmek ve birbirleriyle kıyaslanmasını yapmaktır.

Adhezyon oluşumunda, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) gibi koagülasyon mekanizmasında yer alan bazı bileşiklerin etkin olduğu kanıtlandıktan sonra⁽⁷⁾, koagülasyon mekanizmasının adhezyon oluşumundaki

rolünün anlaşılmasına yönelik pekçok çalışma yapılmıştır. Biz de bu çalışmamızda, t-PA'nın yanında koagülasyon mekanizmasında rol alan bir diğer madde olan protein C'nin, adhezyon oluşumdaki rolünü aydınlatmayı, adhezyon oluşumunu önlemeye yönelik kullanılan ilaçların t-PA ve protein C üzerine etkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

PELVİK ADHEZYONLARIN NEDENLERİ VE İNSİDANSI

Adhezyonların oluşumlarının önlenmesi ve tedavisine yönelik yaklaşımlar pelvik cerrahide senelerden beri birçok araştırmacıya konu olmuştur. Uzun süreden beri araştırılan pelvik adhezyonların oluşum nedenleri ile ilgili birçok önemli bilgi elde edilmesine ve ilerleme kaydedilmesine karşın henüz tedavi yaklaşımları yüz güldürücü olmayıp, palyatif düzeyde kalmıştır.

Adhezyon oluşumu insidansının saptanmasında otopsi bulguları da bir yöntem teşkil eder. Weibel ve Majno 1973 yılında yayınlanan bu konudaki araştırmalarında, 336 kadın ve 416 erkekten oluşan 752 vakalık otopsi değerlendirmelerinin sonuçlarını açıklamışlardır⁽⁸⁾:

- ◆ Önceden cerrahi hikayesi olanlarda adhezyon oluşumunu yüksek saptamışlardır (%69 kadınlarda, %65 erkeklerde).
- ◆ Ancak tüm otopsilerin %25'inden fazlasında cerrahi öyküsü olmamasına karşın adhezyonlar saptanmış ve bunlar spontan adhezyonlar olarak değerlendirilmiştir.
- ◆ İstatistiksel fark olmamasına karşın erkeklerde adhezyon daha fazla saptanmıştır. Bununla beraber spontan adhezyonların kadınlarda daha fazla olmasını, kadınların her ay oluşan ovulasyon nedeniyle over korteksinde gelişen zedelenmenin ve her ay oluşan menstruasyon kanamasının enfeksiyöz olaylara ve dolayısıyla adhezyon oluşumuna predispozisyon yaratmasına bağlamışlardır.
- ◆ Multiple abdominal girişim öyküsü olan grupta 45 hastanın 42'sinde (%93) adhezyon oluşumu saptanmıştır.
- ◆ Jinekolojik girişimler geçirmiş olan kadınlarda adhezyon daha sık saptanmıştır.
- ◆ Histerektomi geçirmiş olan 17 vakanın hepsinde (%100), subtotal histerektomi veya myomektomi geçirmiş olan 10 vakanın 2'sinde (%20)

ve salpingo-ooferektomi ya da tuba ligasyonu geçirmiş olan 8 vakanın 6'sında (%75) adhezyon saptanmıştır.

◆ Hastanın kilosu her iki grupta da adhezyon oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, obez hastaların operasyon sürelerinin daha uzun ve peritoneal hasarın daha fazla olmasına bağlanmıştır.

Adhezyon sebepleri ve tedavi yaklaşımı ile ilgili bilgilerimizde yıllar içinde bir takım değişimler olmuştur. t-PA aktivitesindeki azalma, sebepler arasında yer alırken, korunmada da birçok yeni yöntem ve ajan ortaya atılmıştır (Tablo 1).

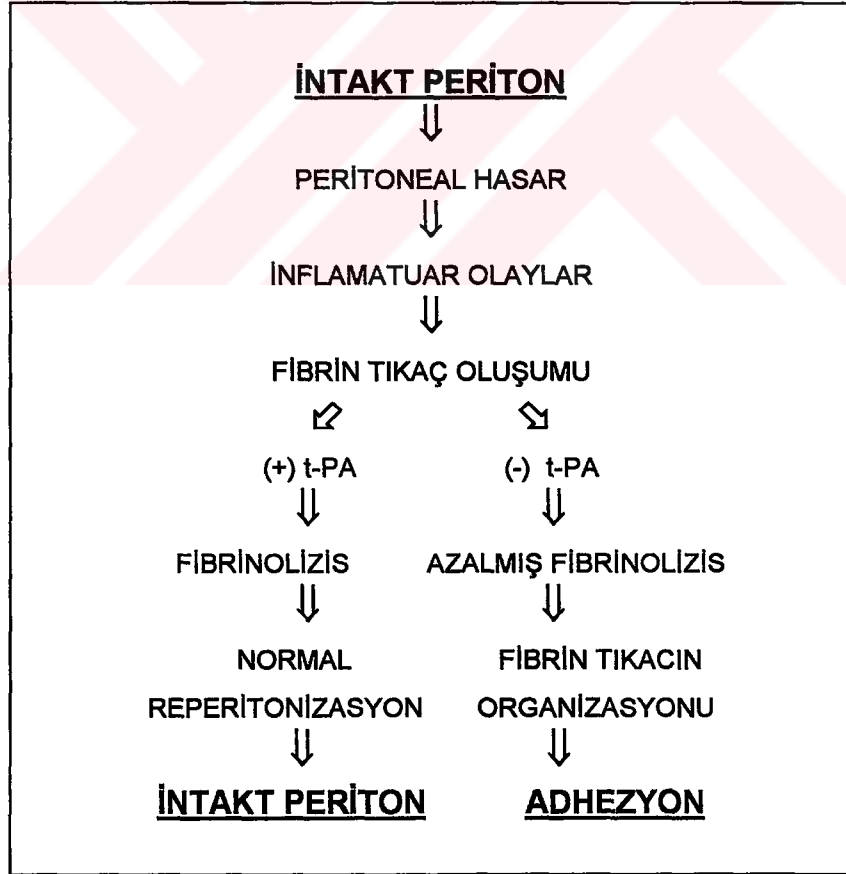
Tablo 1. Adhezyon oluşumunun sebepleri ve korunma yöntemleri açısından yıllar içinde oluşan gelişmeler.

<u>SEBEP:1973</u>		<u>SEBEP:1998</u>
Yabancı cisim Kan Peritoneal hasar Doku kuruması		Yabancı cisim Kan Peritoneal hasar İskemi t-PA aktivitesinde ↓
<u>KORUNMA:1973</u>	<i>GELİŞME</i>	<u>KORUNMA:1998</u>
Heparin+Tripsin Protoporfirin Oksifenobutazon Streptokinaz Glukokortikoidler Prometazin İnterpozisyon greftleri Batin içi sıvılar		Fibrinolitik ajanlar Hyalüronik asit Glukokortikoidler Antikoagülanlar Anti-inflamatuar ajanlar Antihistaminikler Antibiyotikler Bariyerler

Adhezyon Oluşum Mekanizması

Batın içi adhezyonlar, iki peritoneal yüzeyin birinde oluşan bir hasar sonucu birbirine yapışmasıdır. Genellikle iki visseral organ (omentum, barsak, reproduktif organ) veya bir visseral organ ile parietal periton arasında yapışıklık oluşur. Adhezyonlar, yara iyileşmesinin normalden sapmasının bir sonucu olarak da değerlendirilebilirler. Normal periton hasarının iyileşmesi herhangi bir yapışıklık olmaksızın rejenerasyon şeklinde olur⁽⁸⁾. Yara iyileşmesi ve adhezyon oluşumunun basamaklarını gösteren şema şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1. Yara iyileşmesi ve adhezyon oluşumunun basamakları



Adhezyon Oluşumunun Patofizyolojisi

Peritoneal yüzey, endotel hücrelerinden oluşan, abdominal duvara ve visseral organlara areolar doku ile tutunmuş olan devamlı bir tabakadır. Abdomen iç yüzeyini (parietal periton) ve visseral organların üzerini (visseral periton) sarar. Zayıf bir bağ dokusu ve mezotel tabakasından oluşmaktadır. Periton;

- ◆ Sürtünmeyi azaltarak visseral organların daha rahat hareket etmesini sağlar.
- ◆ Enfeksiyonlara direnci artırır ve lokalizasyonuna yardımcı olur.
- ◆ Özellikle omentum içinde olmak üzere yağ depolanmasını sağlar.

Peritonun iki yüzeyi arasında oluşan adhezyonlar bu görevleri yapmasına engel olur.

Adhezyon Oluşumunun Morfogenezi

Periton iki tabakadan oluşur:

- 1) Eksternal mezotelyal tabaka
- 2) Stroma (mezotel tabakasının altında uzanan bağ dokusu, kan damarları, lenfatikler ve makrofajlar gibi inflamasyonda rol alan hücreleri içerir)

Peritoneal hasar oluştuğunda stromadan vazoaktif kininler ve histamin salınır. Bu makrofaj ürünleri lokal vasküler permeabiliteyi arttırmaları. Bunun sonucunda inflamatuvar hücreleri içeren sero-anjinöz bir sıvı meydana gelir. Bu hücrelerin hepsi sitokin ve büyüme faktörü üretirler. Bu molekül ailesinin üyelerinin adhezyondaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada interleukin-1 (IL-1) adhezyon skorunu arttırmıştır⁽⁹⁾. Bu artışın doz ve zamandan bağımsız olması IL-1'in adhezyon gelişmesinde erken bir mediatör olduğunu düşündürmektedir. Diğer sitokinlerin de adhezyon oluşumunda rolünün olması muhtemeldir.

Oluşan inflamatuvar eksuda, fibrinden zengindir ve hasarlı bölgeyi bir tıkaç veya pıhtı gibi örter. Bu fibrin birikiminin yaklaşık 3. gününde dissolusyon oluşur. Takiben, alttaki mezoderm 5. gün civarında rejenere olur ve normal yara iyileşmesi gerçekleşir. Fibrin pıhtısının yıkımı (ya da fibrinolizis), bir fibrin yıkıcı enzim olan plazminin plazminojenden oluşumuna bağlıdır. Bu reaksiyon, mezotel ve alttaki stromanın her ikisinde de bulunan t-PA tarafından katalizlenir. Eğer fibrinolizis oluşmazsa, fibrin matriks, infamatuvar hücreler ve fibroblastlarca infiltre edilir. Böylece adhezyon oluşumu için organizasyon başlar.

Adhezyon oluşumu, aynı koagülasyon mekanizmasında olduğu gibi bir fibrin matriksin oluşmasıyla başlar⁽¹⁰⁾. Bu matriks giderek yerini makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreler içeren vasküler bir granülasyon dokusuna bırakır. Pıhtıların tamamen organizasyonu yavaş olur. Bu olay sırasında 2 ya da 3 katlı yassı hücre tabakasıyla çevrilmiş olan, band şeklinde veya dens fibrin kitleleriyle birbirinden ayrılan eritrosit kümeleri oluşur. Bu kümelerin arasında yama tarzında mononükleer hücre infiltrasyonu meydana gelir⁽¹⁰⁾. Sonuçta yer yer kalsifikasyon odakları içeren fibröz band şeklinde matür bir adhezyon gelişir. Matür adhezyonlar sıklıkla mezotel ile çevrilmiştir ve vaskülarizedir. Elastin gibi bağ dokusu lifleri içerirler. 6. ay civarında bir çok adhezyonda hemosiderin yüklü makrofajlar saptanır. Ratlarda adhezyon gelişiminin özellikleri ışık ve elektron mikroskopu kullanılarak araştırılmıştır⁽¹⁰⁾.

Işık Mikroskopu

1-3. günlerde adhezyon fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elemanlardan oluşmaktadır. Hücreler primer olarak polimorfnükleer nötrofillerdir (PMN). Ancak makrofajlar, eozinofiller ve eritrositler de bulunur. Bu erken adhezyonlarda doku artıkları ve nekrotik hücreler de bulunmaktadır. 4. gün civarında fibrin yığını içindeki dominant lökositler makrofajlardır. Ayrıca uzun fibrin yığınlarının içinde az sayıda fibroblast da

yer alır. 5. günde az sayıda mast hücresi görülürken, organize olmamış fibrin görülmez. Aksine birçok fibroblast birlikte sinsisyum oluşturarak makrofajlarla bir arada bulunurlar. Yabancı cisim granülomlarının skarlaşmasında olduğu gibi uzun kollajen demetleri belirir. 7. günde kollajen ve fibroblastlar adhezyonun dominant komponentleridir. Bununla beraber endotel içeren küçük vasküler kanallar da görülür. Hasardan 2 hafta ile 2 ay sonrasında mast hücrelerinin sayısı giderek artar, kollajen de makrofajlarla karışık bir yapı oluşturur⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Elektron Mikroskobu

Elektron mikroskobu ile değerlendirildiğinde adhezyonlar arasında geniş bir farklılık görülmektedir⁽¹⁰⁾. Hasardan 2 gün sonra fibrin, lifler halinde görülmeye başlar. Çeşitli lökosit tipleri gözlenir. Makrofajların sayısı PMN'lerin sayısını geçer. Ayrıca hasarlı peritonda eosinofil miktarı da fazladır. Fibroblast ve kollajen de saptanır; ancak fibroblastlar eosinofillerin olmadığı yerlerde daha fazla yerleşirler. Adhezyon oluşumunun erken dönemlerinde mezotel hücrelerinin adhezyon yüzeyine tutunmasıyla ilgili işaretlere rastlanmamıştır. 4. günde fibrinin büyük kısmı kaybolurken daha fazla fibroblast ve kollajen görülmeye başlar. Kollajen birikimi ve organizasyonu arttığı için 5-10. günlerde fibroblastlar azalır. 2. haftada rölatif olarak daha az sayıda ve çoğunluğunu fibroblastların oluşturduğu hücreler izlenir. 1-2. aylarda kollajen yığınları organize olarak iğ şeklindeki fibroblastlarla ve az sayıda makrofajdan oluşan hücrelerle ilişki içinde bir görünüm verir.

Adhezyon oluşumuna etki eden faktörler gözden geçirilince, adhezyonu önlemeyi amaçlayan tedavi yaklaşımları daha iyi anlaşılabilir. Öncelikle periton hasarından kaçınılmalıdır. Minimal doku tutulması, kanama kontrolünün iyi yapılması, mikroskop ve elektrokoter kullanılması, elektrokoter ile diseksiyon sırasında dokuların serum fizyolojik ile irrigasyonu gibi mikrocerrahi tekniklerinin adhezyon oluşumunu azalttığı öne sürülmüştür⁽¹²⁾. İkinci olarak steroid ve anti-inflamatuar ajanların

kullanılmasıyla enflamasyonun azaltılması sağlanmalıdır. Üçüncü olarak t-PA aktivitesi artırılmalıdır. Son olarak da hasarlı yüzeyleri birbirinden bariyerler yardımıyla ayırmanın faydalı olacağı düşünülmektedir. Ne yazık ki bahsedilen bu adjuvan tedaviler her zaman başarılı olmazlar.

Genellikle, cerrahi sırasında sonradan adhezyon oluşumunda rol alacak olan birçok olumsuz faktör gerçekleşir. Herhangi bir şekilde visseral veya parietal peritonun tutulması mezotelyal hasara yol açar. Mezotelin bu şekildeki mekanik sıyrılmasının t-PA aktivitesini azalttığı bilinmektedir. Eğer bu hasar, ortamda zengin bir fibrin kaynağı olan kan varken oluşursa sonuçta adhezyon oluşur⁽⁶⁾. Doku iskemisi ve endometriotik lezyonlar da inflamatuvar cevabı uyararak t-PA aktivitesini azaltırlar⁽⁶⁾. Pelvik enfeksiyonlar da oksidasyon-redüksiyon potansiyelinde azalma nedeniyle t-PA aktivitesinde azalmaya yol açarlar⁽⁶⁾.

İskemiye yol açan her faktör t-PA aktivitesini azaltarak adhezyon oluşumuna predispozisyon yaratır. Bazı sütür maddeleri de (örn: ipek) şiddetli bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Sütürün boyutları da adhezyon oluşumunda önemli gibi görünmektedir. Kalın sütürlerde inflamatuvar yanıt daha fazla olmaktadır⁽¹³⁾. Hemostaz sağlamak için kullanılan cerrahi klipler de adhezyojeniktir⁽¹⁴⁾. Kliplerin tipi ise (titanyum veya absorbable) iskemiden daha az önem taşımaktadır.

Sonuçta özet olarak peritoneal bir travma sonucu oluşan fibrin tıkaçı, azalmış fibrinolitik aktivite söz konusu ise adhezyon ile sonuçlanan bir iyileşme sürecine girer (şekil 1). Bu bulgular adhezyon oluşumunu azaltmada temel prensipler olarak görülmektedir.

PERİTONEAL ADHEZYONLARIN KOMPONENTLERİ

Mast Hücreleri

Peritoneal kaviteye polietilen madde implantasyonunu takiben oluşan adhezyonlar incelendiğinde, ratlar ve tavşanlar arasında adhezyon oluşumunda farklılıklar izlenmiştir^(10,15). Ratlarda adhezyon kolayca oluşurken

tavşanlarda böyle olmamıştır. Rat peritonunda mast hücreleri bolca bulunurken, tavşanda bu kadar fazla değildir. Rat peritonunun hasarlanmasından sonra, hasar yeri ve çevresinde mast hücreleri kaybolurken; cerrahiden 3-4 gün sonra adhezyon oluşan hasar bölgesi ve çevresinde yüksek miktarda ortaya çıkmaktadırlar. Buna ilaveten son zamanlarda mast hücre stabilizatörleriyle yapılan bir çalışmada mast hücrelerinin adhezyon oluşumunda etkili oldukları ifade edilmektedir⁽¹⁵⁾. Yazarlar, adhezyon oluşumunda, mast hücrelerinden salgılanan histaminin vasküler permeabilite artışı, lizozomal instabilite ve fibroblast proliferasyonunu arttırıcı etkilerinin rolü olduğu düşünülmektedir.

Fibrin

Fibrinöz eksuda adhezyon oluşumu için gerekli bir prekürsördür. Yüksek mobiliteye sahip pelvik yapılar fibroblastların invazyonu sonucu kollajen birikintileri oluşana değin, hareketsiz bırakılmadıkları sürece birbirlerine yapışmazlar. Bu durum postoperatif 3. günde başlayan bir süreçtir. Bu süreç, fibröz bantların absorbe olup kaybolmaları veya organize olup adhezyon oluşturmaları gibi iki değişik sonuca gider.

Defibrine kan ve kan ürünleri kullanıldığında daha az adhezyon oluşması da fibrinin, adhezyon gelişiminde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir⁽¹⁰⁾. Serozal hasar kan ürünleriyle birleşince sıklıkla adhezyona neden olmaktadır. Hasar için sadece mezotel hücrelerinin kaybı yeterlidir. Peritonun kuruyan bölgelerinde oluşan plazma, fibrinöz bağlantılar oluşmasına neden olur. Bunların çoğu birkaç gün içinde kaybolur. Fibrin köprüleri oluştuktan sonra ortadan kaldırılmaları fibrinolitik mekanizmanın etkisiyle olur. Fibrin matriks selüler elemanlar içeriyorsa (Örn: eritrosit, lökosit, trombosit) fibrinolizis olmadığı takdirde organizasyon ve adhezyon oluşmasına son derece müsait olmaktadır⁽¹⁰⁾.

Yabancı Cisim

Ratlarda peritoneal kaviteye yabancı cisim konmasından sonra adhezyon oluşumunun aşamaları araştırılmış ve bu olayın 3 fazda olduğu gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Birinci fazda, peritoneal mezotel hücrelerinin dejenerasyon ve deskuamasyonu olur (0-6. saatler). İkinci fazda, hasarlı bölgede fibrin birikimi ve fibrinöz adhezyon köprüleri oluşur (7-10.saatler). Bu fibrinöz eksudanın fibröz adhezyonlara dönüşümü 3. fazı oluşturur ve daha uzun bir süre alır (10gün-1ay arası). Sonuç olarak, yabancı cisim sonrası adhezyon oluşumu da cerrahi travma sonrasındaki adhezyon oluşumu ile aynı basamaklardan geçer. Ancak bu defa süre daha uzundur. Ratlarda ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritonda oluşturulan hasar sonrasında bu bölgenin suture edilmesi, serbest bırakılmasına göre, adhezyon gelişimini anlamlı olarak arttırmıştır⁽¹⁶⁾. Aynı çalışmada separe veya devamlı suture tekniğinin adhezyon gelişiminde fark yaratmadığı ve peritondaki hasarın küt bir şekilde (kopma veya mekanik sıyrılma) olmasının keskin diseksiyonla yapılan hasarlardan daha fazla adhezyojenik olduğu bulunmuştur.

Büyüme Faktörleri

Derinin iyileşmesine etkisi olan birçok büyüme faktörü ve sitokin tanımlanmasına rağmen, bunların peritoneal hasarın iyileşmesindeki rolleri hakkında bilgiler kısıtlıdır. Birçok sitokinler, makrofaj, PMN ve diğer inflamatuvar olaylarda rol alan hücrelerce salınırlar. Bu sitokinler hem kendilerini salgılayan hücreleri (otokrin etki), hem de çevrede bulunan diğer hücreleri etkilerler (parakrin etki). Çeşitli büyüme faktörlerinin saptanan bazı etkileri bu faktörlerin adhezyon oluşumunda rol alabileceğini düşündürmektedir. Örneğin IL-1 ve tümör nekroze edici faktör (TNF) inflamasyonu ve koagülasyonu artırıcı etkileri nedeniyle adhezyon oluşumunu artırıcı bir rol alabilirler. Bu moleküllerin fazla fibrin birikintilerinin birikim ve uzaklaştırılmasına etkileri adhezyon üzerine etkilerini

belirlemektedir. Cerrahi sonrası intraperitoneal IL-1 verilmesi adhezyon oluşumunu arttırmaktadır (cerrahi olmadan aynı etki yok)⁽⁹⁾. Bu bulgular IL-1'in adhezyon oluşumuna katkıda bulunduğunu, ancak adhezyon oluşumu için tek başına yeterli olmadığı sonucunu getirmiştir. Son çalışmalar adhezyon oluşumunda transforming growth factor- β (TGF- β)'yı da suçlamaktadır⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. İki çalışmada rat uterin dokularında travma sonrası özellikle inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar içindeki TGF- β üretiminde artış olduğu immüno-histokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Buna ilaveten IL-1'de olduğu gibi cerrahi sonrası intraperitoneal TGF- β verilmesi de ratlarda adhezyon oluşumunu arttırmaktadır. Yine cerrahi yapılmayan ratlarda adhezyon oranı artmamıştır⁽¹⁷⁾.

Ekstraselüler Matriks (EM)

1) Ekstraselüler matriks fibroblast ve diğer özelleşmiş bağ dokusu hücreleri tarafından salgılanır. Yapısal özelliklerine ilave olarak bazı EM elemanları inflamatuvar cevapta rol alarak doku tamir prosesinde etkili olurlar (Örn: kollajen, fibronektin, hyalüronik asit (HA) ve elastin). Bu EM elemanları ve onların yıkım ürünleri fibroblastlar için kemotaktik etki yaparlar. EM elemanlarından biri olan HA yara iyileşmesinin potansiyel modülatörlerinden biridir ve hayvan modellerinde adhezyon oluşumunu azaltmıştır⁽¹⁹⁾. HA büyük bir glikozaminoglikan molekülüdür. Tüm bağ dokularında bulunur ve hücre yüzeyine özel reseptörlerle tutunur. HA bazı dokularda sıvı değiş-tokuşunu ve dokunun sıvı içeriğinin miktarını etkiler. Doku tamir prosesinin erken dönemlerinde üretilir ve inflamatuvar hücreler ile fibroblastların hareketini artırıcı etki yapar. HA ve fibrin yıkım ürünleri hasarlı dokuda vaskülarizasyonu artırırlar. HA hyalüronidazlarca yıkılırken matriksin yeniden yapılanması gerçekleşir ve bu esnada vaskülarizasyon olur⁽¹⁰⁾.

HA pıhtı oluşumu olayında da rolü olan bir molekülüdür. Fibrin-pıhtı'yı oluşturan hücrelerce de HA salgılanır. Bu şekilde fibrin matriksin daha stabil bir durum alması sağlanır. Bu matriks HA sayesinde hücrelerin hareketini

arttırıcı etkiye sahip olur. Fagositoz ve kemotaksis daha kolay gerçekleşir. Sekonder olarak gerçekleşen HA-fibrin matriksinin içine giren hücreler tarafından hyalüronidazlar ve plazminojen aktivatörü salgılanır. Bunun sonunda bu matriks yıkılır^(10,19).

Peritoneal Tamirin Hücresel Elemanları

Bu olayda dikkati çeken iki tip hücre vardır: Bunlar peritoneal lökositler ve doku tamir hücreleridir.

Peritoneal lökositlerin, özellikle de makrofajların yara iyileşmesindeki rolü, sadece bakterilerin eliminasyonu, doku artıklarının ve fibrin depozitlerinin uzaklaştırılması değil, aynı zamanda yara iyileşmesinin regülasyonunun da sağlanmasıdır. Cerrahiden sonraki dönemde lökositler hasarlı bölgeye gelir (ilk gelen PMN lökositlerdir sonra monositler gelir) ve farklılaşırlar⁽²⁰⁾. Cerrahi sonrası 5. günde makrofajların sayısı pik yapar (peritoneal eksuda hücrelerinin yaklaşık %90'ı makrofajlar olur). Peritoneal makrofajlar salgıladıkları araziidonik asit metabolitleri yanında TNF ve IL-1 gibi sitokinler aracılığıyla yara iyileşmesinin regülasyonunda rol alırlar^(10,11).

Peritoneal hasar olan bölgenin tekrar epitelizasyonu dermal iyileşmeden farklıdır. Peritondaki daha geniş bir hasar alanı küçük bir alan kadar hızlı epitelize olur. Bu epitelizasyonda rol alan doku tamir hücreleri fibroblast değildirler. Mezotelyal kaynaklı olan bu hücreler birçok sitokin ve büyüme faktörünün etkisiyle hızla proliferasyon olarak hasarlı alanın tekrar epiteliasyonunu sağlarlar^(10,11).

Fibrinoliz

Fibrin oluşumu herhangi bir hasar sonrasında kanın ekstravaze olmasını önlemeye yönelik olan hemostatik olayın bir parçasıdır. Fibrin, ayrıca bağ dokusu oluşumuna ve fibroblast migrasyonuna katkıları ile doku

tamirine de yardımcı olur. Fibrinin yapım ve yıkım olayı arasında dengesizlik olursa fazla fibrin birikir ve bu durumda adhezyon oluşumuna yol açar⁽¹⁰⁾.

Plazmin, fibrinolizin temel enzimlerinden biridir ve plazminojen aktivatörleri (PA) sayesinde plazminojenin plazmine dönüşümü ile oluşur. Fibrinolitik balansta sadece PA değil, plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) de önem taşırlar. Dekstran gibi bazı ajanların, cerrahi sonrası baskılanan PA aktivitesi neticesinde azalan fibrinolizisi arttırdığı ve bu şekilde adhezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir⁽²¹⁾. Bundan başka hayvan modellerinde rekombinant t-PA'nün intraperitoneal verilmesi sonrasında adhezyon oluşumunda azalma sağlanmıştır⁽²²⁾.

ENFEKSİYÖZ SEBEPLER VE ADHEZYON OLUŞUMU

Enfeksiyonun adhezyon oluşumunu indüklediğini gösteren yeterli bulgular mevcuttur. Daha önce de belirtildiği gibi pelvik enfeksiyon peritonda enflamasyona neden olarak oksidasyon-redüksiyon potansiyelini düşürür. Sonuçta enflamatuar bir eksuda oluşur ve fibrinolitik aktivite azalır. Bu da adhezyon oluşumu ile sonuçlanır. Bu adhezyojenik gelişimin değişik basamaklarına yönelik tedavi girişimleri de çoğunlukla başarısızdır.

Hayvan modellerinde pelvise veya reproduktif trakta inokülasyon yapılması sıklıkla adhezyonlara neden olur. Soper ve arkadaşları tavşan uterusuna Neisseria Gonorrhoeae inoküle etmişler ve adhezyon oluşumunu anti-inflamatuar ajanlar kullanarak (Ibuprofen) önlemeyi denemişlerdir⁽²³⁾. Ancak tedavi alan ve almayan grup arasında adhezyon oluşumu açısından bir fark görülememiştir. Bu sonuç anti-inflamatuar ajanların adhezyon oluşumunu önlemede fayda sağlamadığını göstermektedir. Yine Chlamidia Trachomatis ile yapılan benzer bir çalışmada da tedaviye anti-inflamatuar ajanların eklenmesinin adhezyon oluşumunu azaltıcı etkisinin olmadığı bulunmuştur⁽²⁴⁾.

Seksüel geçişli hastalık hikayesi pelvik adhezyon gelişiminde riski arttırmaktadır. Bir kez gonore hikayesi olan kadınların normal popülasyona

göre 2.4 kat daha fazla adhezyon riskine sahip olduğu saptanmıştır⁽²⁵⁾. Seksüel geçişli hastalık epizodu sayısı arttıkça rölatif risk de artış göstermiştir. Bu sonuçlara göre bir pelvik enfeksiyon hastalığı (PİH) atağından sonra tubal oklüzyon oranı %19.3 iken bu oran ikinci ve üçüncü atak sonrasında sırasıyla %31 ve %60'a çıkmaktadır⁽²⁵⁾.

Chlamidia Trachomatis'in yaptığı sessiz pelvik enfeksiyon da tubal infertilite ve tubal adhezyonlardan sorumlu önemli bir enfeksiyondur. Minassian ve Wu 157 vakayı klamidial antikolar açısından araştırıp aynı vakalara laparotomi yapıp, adhezyon skorlarını karşılaştırmışlar ve antikor titresi arttıkça adhezyon riskinin arttığını saptamışlardır⁽²⁶⁾. İlginç olarak 157 infertilite hastasının sadece 58'inde (%37) anti-klamidial antikolar (-) olarak bulunmuştur. Çalışma populasyonunun %60'ında antikolar (+) saptanırken vakaların %80'i PİH hikayesi vermemiştir. Neisseria gonorrhoeae daha fazla adhezyon oluşturmaya rağmen klamidia adhezyon olmadan intratubal ve fimbrial hasara yol açabilmektedir⁽²⁶⁾.

Jinekologlar rahim içi araç (RİA) kullanımını veya daha önce kullanım hikayesini adhezyon gelişimi ile ilişkili bulmuşlardır. Ancak bu ilişki geniş derlemelerde desteklenmemiştir. Guderian ve Trobough 245 infertil vakayı incelemiş ve daha önce RİA kullanımı hikayesi olan grup ile olmayan grup arasında klamidial antikor ve laparaskopi bulguları açısından fark bulamamışlardır⁽²⁷⁾. Kirshon ve arkadaşları tubal ligasyon yapılan 2131 vakayı pelvik adhezyonlar varlığı açısından incelemiş ve RİA kullanımı veya kullanım hikayesi yönünden adhezyon oluşumuyla bir korelasyon gösterememişlerdir.⁽²⁸⁾

Özet olarak pelvik enfeksiyonlar sıklıkla adhezyon oluşumuna yol açarlar. Enfeksiyon akut fazda saptansa dahi anti-inflamatuar ajanların ve antibiyotiklerin adhezyon oluşumunu azalttıkları kesin gösterilememiştir. Klamidial enfeksiyonun akut fazda yakalanması zor olduğundan bu grup hastalar için adhezyonların azaltılması mümkün olamamaktadır.

PELVİK ADHEZYONLARIN PELVİK AĞRI VE FERTİLİTEYE ETKİSİ

Pelvik Ağrı Ve Adhezyonlar

Kronik pelvik ağrının değerlendirilmesi zordur. Devamlı veya arasıra olan bir ağrı şeklinde olabilir. Bu kronik ağrıya bazen dismenore, dispareunia veya intermenstrual kanama eşlik edebilir. Kronik pelvik ağrı reproduktif yaştaki kadınların en sık yakınmalarından biridir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm operatif laparoskopi (L/S)'lerin %40'ı pelvik ağrının değerlendirme ve tedavisine yöneliktir⁽²⁹⁾. Abdominal ve pelvik ağrıda adhezyonların rolü tartışmalıdır. İlginç olarak bazen yoğun batın içi adhezyonları olan kadınların pelvik ağrı şikayeti olmazken⁽³⁰⁾; tersine çok daha az pelvik adhezyon saptanan hastalarda çok şiddetli olmayan fakat lokalize ağrı görülebilmektedir.

Kronik pelvik ağrı ve adhezyon ilişkisi ile ilgili bulgular çelişkilidir. Kronik pelvik ağrısı olan hastalar sıklıkla L/S ile endometriosis veya adhezyon yönünden değerlendirilirler. Bazıları kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda adhezyon frekansının fazla olduğunu ifade ederler⁽³¹⁾. Pelvik ağrı şikayeti olan 100 kadından L/S ile elde edilen adhezyon skoru sonuçları ile hiçbir şikayeti olmayıpta sadece sterilite isteği ile L/S olan 50 kadının adhezyon skoru sonuçları karşılaştırıldığında; pelvik ağrı grubunda adhezyon oranı %51 iken, şikayeti olmayan grupta %12 saptanmıştır⁽³¹⁾. Bazı çalışmacılar ise kronik pelvik ağrısı olanlarla infertilite veya sterilizasyon isteği gibi başka nedenlerle L/S yapılanların karşılaştırılmasında adhezyon frekansının farklı olmadığını öne sürmektedir⁽³⁰⁾. Pelvik ağrı nedeniyle L/S yapılan 100 hastanın %26'sında pelvik adhezyonlar saptanmıştır. Bu çalışmacılar adhezyonların pelvik organların hareketini kısıtlayarak ve gerilmelere neden olarak pelvik ağrı nedeni olduğunu ileri sürmektedirler.

Pelvik ve abdominal peritoneal dokunun derin duyusu (proprioepsiyon duyusu) olmadığından pelvik ağrının lokalizasyonu zor

hatta imkansız olur. Ancak bazı çalışmalarda özellikle pelvik adhezyonlara bağlı ağrıların lokalizasyonunun oldukça iyi olduğu bildirilmektedir⁽³⁰⁾.

Pelvik parietal periton, L₁ ve L₂'den gelen sinirlerle inerve edilir. Visseral organların duyusuna sempatik ve parasempatik duyular da katılır. Ağrı tedavisi için L/S ile adhezyolizis yapılan 30 hastadan %40'ında ağrıda hafifleme ya da tam düzelme sağlanmıştır⁽³²⁾. Özellikle ince barsak ve kolonun dahil olduğu adhezyonların pelvik ağrı oluşumunda rolünün daha fazla olduğu öne sürülmüştür⁽³²⁾.

İmmünohistokimyasal teknikle adhezyonlarda sinir lifleri olduğu gösterilmiştir⁽³³⁾. 17 adhezyondan 10 tanesinde sinir lifi görülmemesine rağmen yine de oluşan ağrının parietal periton sinirlerinin yanında adhezyonun kendi sinirleriyle de iletiliyor olabileceği düşünülmektedir⁽³³⁾.

Açıklanamayan İnfertilitede Adhezyonlar

Açıklanamayan infertilitenin tanısı farklılık göstermesine karşın bir çok araştırmacı laparoskopiyi değerlendirmeye dahil etmektedirler. Tanısal L/S'de en sık bulgular endometriosis ve pelvik adhezyonlardır. Bir çalışmada açıklanamayan infertiliteli 88 hastanın 34'ünde (%39) sebep olarak sadece adhezyon saptanmıştır⁽³⁰⁾. Ayrıca L/S öncesinde histerosalpingografi (HSG) yapılmayan 218 vakada %55 adhezyon ve %35 bilateral tubal oklüzyon (daha sonra HSG ile gösterilen) saptanmıştır. Philipsen ve arkadaşları, normal HSG'li infertil vakalarda, L/S'de %30 pelvik adhezyon saptamışlardır⁽³⁴⁾. Hastaların %80'inde serolojik olarak seksüel geçişli bir hastalık işareti saptanırken klinik hikaye alınamamıştır. Bu gruptaki hastalarda %30-55 saptanan adhezyonlar sürpriz olarak değerlendirilmemeli ve sessiz PIH ataklarına bağlanmalıdır.

Pelvik adhezyonlara sekonder gelişen infertilite oranı %15-20 kadardır⁽³⁵⁾. Pelvik adhezyonların tedavisinde cerrah minimal bir rekürens ve minimal yeni adhezyon oluşumunu amaçlar. Adhezyonların fertilitiyi olumsuz etkilemeleri birkaç mekanizmayla olur. İnsanlarda ovulasyonu

takiben oosit kumülüs hücreleri kitlesiyle over yüzeyine tutunur. Fimbrialarca over yüzeyi süpürülür tarzda taranır ve oosit müsküler hareketlerle tuba tarafından alınır. Peritubal veya paraovaryan adhezyon oluşumu bu mekanizmayı bozarak fertilitiyi etkileyebilir.

Adhezyonların, gonodotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunda ovaryan cevaba veya folikül gelişimine etkileri sorular oluşturmaktadır. Paraovaryan adhezyonların gonodotropinlere ovaryan cevabı anlamlı olarak değiştirmediyini öne süren araştırmacıların yanında⁽³⁶⁾, aksini iddia eden yayınlar da vardır. Nitekim bir yayında 45 normal overden ovulasyon indüksiyonu sonucu aspire edilen folikül sayısı 116 iken adhezyon olanlarda 37 overden 59 folikül aspire edilebilmiştir⁽³⁷⁾. Bu çalışmanın yazarları paraovaryan adhezyonların bilinmeyen bir yolla folikülogenezisi olumsuz etkilediyini öne sürmüşlerdir.

Overin adhezyonlarca sarılması yüzünden folliküller büyüdükçe over hacminin artmaması ve bu nedenle oluşacak basınç nedeniyle folikülogenez olumsuz etkilenebilir. Şiddetli adhezyonları olan hastaların kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokollerine cevabının daha uzun süre gerektirdiği ve daha az folikül gelişimi olduğu rapor edilmiştir⁽³⁸⁾. Ayrıca adhezyon olanlarda gebelik oranları da daha düşüktür. Bu hastaların büyük kısmında adhezyon nedeni olabilecek şiddetli bir PIH hikayesi mevcuttur⁽³⁸⁾.

Yoğun pelvik adhezyonları olan kadınların folikül sıvısında histamin miktarının daha fazla olduğu saptanmıştır⁽³⁹⁾. Bu histamin fazlalığından inflamatuvar olay sonrasında ovaryan ve paraovaryan dokuda artan mast hücreleri ve bazofiller sorumlu tutulmuştur. Bu hücrelerden salınan histaminin, folikül sıvısına sızmasının histamin artışının temel nedeni olduğu öne sürülmüştür. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda histaminin, folikülün gelişimiyle değil, folikül rüptürüyle ilgili bir etkisinin olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾. Bu bulgu ışığında fazla olan histamin nedeniyle oositin olgunlaşması tam olmadan folikül rüptürü olmaktadır diye düşünülmektedir.

Tuba içinde oluşacak adhezyonlar da fertilitiyi etkilerler. L/S'de normal olarak saptanan 68 kadının tubalarının kanülasyonu sonunda 20 tanesinde küçük intrafimbrial adhezyonlar saptanmıştır⁽⁴⁰⁾.

Adhezyonların cerrahi olarak ortadan kaldırılmasının gebelik oranları üzerine etkisi, adhezyonların yaygınlık ve şiddetiyle ilgilidir. Adhezyolizis sadece gebelik sağlama amacıyla değil, aynı zamanda ağrı semptomunun ortadan kaldırılması amacıyla da uygulanır. Adhezyolizis ile gebelik oluşturulması amaçlanıyor ise aynı anda adhezyonlardan başka faktörlerin de fertilité üzerine olumsuz etkileri olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Tedavi yaklaşımı mikrocerrahi, makrocerrahi yada ikisini birlikte içerir. Mikrocerrahi teknikleri fertilité cerrahisinin sonuçlarını büyük oranda iyileştirmiştir. Ancak sonuçların objektif bir şekilde kıyaslanma imkanı olmadığından kesin bir değerlendirme yapmak zordur.

Jinekolojik mikrocerrahide görüntünün büyütülmesi dokularda oluşan travmanın azalmasına ve mikroelektrod, mikrobipolar forsepslerin kullanımına olanak sağlar. Bu da hemostazın daha iyi sağlanması anlamına gelir. Mikroskopla adhezyolizis de daha kolay yapılır. Çünkü periton ve adhezyon sınırı daha net gözlenir. Yabancı cisim kontaminasyonu, daha iyi görüş imkanı olduğundan önlenmiş olur. Uygun sütür materyalinin minimal doku hasarıyla uygulanması sonucu seroza hasarı azalır ve adhezyonların rekürensi yada yeni adhezyon gelişimi en aza iner.

Tuboplasti yapılan hastalarda mikroskop kullanımı, sonuçları anlamlı olarak değiştirmiştir⁽⁴¹⁾. Yine mikrocerrahiyle yapılan salpingolizis sonucu makrocerrahi sonuçlarına göre iki kat daha fazla term gebelik sağlanmıştır⁽⁴²⁾.

Laparoskopik cerrahide lazer kullanımının laparotomiye göre daha az postoperatif adhezyon oluşumuna yol açtığı ifade edilmiştir⁽⁴³⁾. Yine laparoskopik adhezyolizis sonucunda canlı doğum oranlarının laparotomi sonuçlarına göre daha iyi olduğu öne sürülmüştür⁽⁴¹⁾.

Reprodüktif pelvik cerrahi sonrası pelvisin durumunu değerlendirmek için ikinci bakı L/S'si yapılmaktadır. Bu methodla adhezyonların tekrar

oluşumu ve yeni adhezyonların oluşumu değerlendirilirken, ayrıca tekrar adhezyolizis yapma imkanı da vardır. İkinci bakı L/S'nin zamanlaması literatürde postoperatif 1-3 hafta sonrası, arasında değişmektedir. Hatta erken ikinci bakı L/S'si sonrası birinci yıl sonunda üçüncü bakı L/S'sinden de bahsedilmektedir⁽⁴⁴⁾. Bu üçüncü L/S sonrası kümülatif gebelik oranları değişmese de ikinci bakı L/S'si yapılan grubun adhezyon skoru ve ektopik gebelik oranları, yapılmayan gruptan daha düşük bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. İkinci bakı L/S'si, cerrahi girişim sonrası pelvisin tekrar gözden geçirilmesine imkan verir. Buna ilave olarak girişimin başarısının değerlendirilmesine ve hastanın İn-vitro fertilizasyon(IVF) gibi başka tedavi seçeneklerine kanalize edilmesine yardımcı olur. Reprodüktif cerrahi girişimler sonrasında adhezyon gelişimi %55-100 arasında açıklanmıştır⁽⁴²⁾.

Pelvik ağrı veya infertilite yakınması olan bir çok kadında pelvik adhezyonlar saptanmıştır. Bazı hastalardaki adhezyon oluşumunun nedeni aydınlatılamamasına karşın, adhezyolizis iki tarafı keskin bir kılıç gibi görünmektedir. Bu şekilde bazen adhezyonlarda önemli bir azalma sağlanırken bazende adhezyonların kısa sürede tekrarlaması veya yeni adhezyon gelişimi görülmektedir. Bu yüzden fertilité sorununu aşmak için adhezyon rekürensini ve yeni adhezyon gelişimini önlemeye yönelik yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Ektopik gebelik tedavisi sonrası incelenen 33 hastanın 15'inde (%45) adhezyon saptanırken, bu oran ikinci kontrolde (L/S veya sezaryen) %52'ye çıkmıştır. Yani adhezyon olması ektopik gebelik gelişimini artırırken; ektopik gebelik nedeniyle yapılan cerrahi girişim de adhezyonların rekürensine veya yeni adhezyonlar oluşumuna yol açmaktadır⁽⁸⁾.

Myomektomi özellikle posterior ve birden çok uterin kesi olduğunda adhezyon oluşumu için ciddi bir risk faktörü olmaktadır. Büyük myomu olan ve posterior insizyon yapılmış 26 hastanın 15'inde (%94) insizyon yerinde barsak veya omentum ile adhezyon saptanmıştır⁽⁴⁵⁾. Sadece anterior insizyonu olan hastalarda bu oran %55 olarak (5/9) saptanmıştır. Genel olarak myomektomi sonrası adhezyon oranı ise %80 olarak bulunmuştur.

Myomektomide prensip mümkün olduğunca anterior ve az sayıda insizyon ile myomektomi yapılmaktadır.

Endometrioziste stage'e göre adhezyon insidansı tam olarak saptanamamıştır. Ancak stage III ve IV hastalarda adhezyon değişmez bulgudur. Zaten adhezyon olmadan stage IV hasta tarif etmek zordur. Hastalığın ileri evrelerinde ovumun yakalanma mekanizmasında adhezyonlar nedeniyle oluşan bozulma infertilitenin nedenlerindedir. Bir çalışmada yüksek stage'li endometriozisli 34 hastanın 10 tanesinde tedavi sonrası gebelik olurken tedavi almayan 32 hastanın hiç birinde gebelik oluşmamıştır⁽⁴⁶⁾. Bu bulgular ileri evrelerde adhezyon insidansı ile ilgili kesin rakamlar vermese de infertilitede adhezyonların etkisini göstermektedirler. Hafif ve orta endometriozisli vakalarda ise kesin insidans bilinmemekle beraber adhezyon oranı düşüktür.

OVARYAN CERRAHİ SONRASI ADHEZYONLAR

Over, cerrahi sonrası adhezyon gelişiminde en çok bilinen bölgelerden biridir. Overin dahil olduğu cerrahi girişimlerden olan endometrioma ve diğer over kistlerinin çıkarılması, endometrial implantların koterizasyonu, overin wedge rezeksiyonu, polikistik over(PCO) tedavisi için yapılan punktat koterizasyon gibi girişimler adhezyon gelişimi ile yakından ilişkilidirler.

Lyles ve arkadaşları PCO nedeniyle overlere elektrokoter veya Nd:YAG lazer ile koagülasyon uygulanan hastalarda yapılan erken ikinci bakı laparoskopisinde yaygın adhezyon oluşumu saptamışlardır⁽⁴⁷⁾. Ancak başka bir çalışmada ise adhezyon oluşumu hafif ve orta şiddette bulunmuştur⁽⁴⁸⁾.

Over korteksi suture edildiğinde adhezyon oluşumunun arttığını rapor edilmiştir⁽⁴⁹⁾. 19 tavşanın 17'sinde over korteksi kapatılmasına rağmen adhezyon gelişimi saptanmıştır. Overlere yapılan wedge rezeksiyon sonrası suture atılması durumunda da adhezyon oluşumunun arttığı bildirilmiştir^(13,50).

Cerrahi işlemlerden sonra yapılan ikinci bakı laparoskopisinin ve bu sırada saptanan adhezyonların ortadan kaldırılmasının gebelik oranlarını arttıracaklarını öne sürenler olsa da^(44,51), 1 yıl sonra yapılan ikinci bakı laparoskopisinin gebelik ve ektopik gebelik oranlarında iyileşme sağlamadığını öne sürenler de vardır⁽⁵²⁾.

Overlerin mezotelyal yüzeyleri kolaylıkla hasara uğrar ve adhezyon oluşumuna yol açabilir. Ovaryan kistektomi yada ovaryan wedge rezeksiyon gibi girişimler bu olaya neden olmaktadır. Ovaryan wedge rezeksiyon sonrası adhezyon oranı yaklaşık %34-37 oranında saptanmıştır^(53,54). Nd:YAG lazer kullanılan 40 PCO hastasından L/S yapılan 18 tanesinin 13 tanesinde (%68) adhezyon oluşumu saptanmıştır⁽⁵⁵⁾. Elektrokoter kullanılan benzer bir çalışmada da 25 hastanın %28'inde adhezyon görülmüştür⁽⁵⁶⁾. CO₂ lazer kullanılan 19 hastanın 5'inde (%26) adhezyon gelişmiştir⁽⁵⁷⁾.

Ovaryan kistektomi, özellikle endometrioma rezeksiyonu sıklıkla adhezyon oluşumuna neden olur. 3cm'den büyük endometrioması olan 42 hastanın %82'sinde tedavi sonrası, tedavi edilen adnekte yeniden adhezyon oluşmuştur; ayrıca %21 hastada tedavi edilen adnekte yeni adhezyon gelişimi olurken, %17 hastada diğer adnekte adhezyon gelişimi saptanmıştır⁽⁵⁸⁾.

Hayvan çalışmalarıyla ovaryan wedge rezeksiyon sonrası adhezyon gelişimi araştırılmıştır^(49,59-61). Bu çalışmalar ovaryan korteksin zedelenmesi sonrası adhezyon gelişimi olduğu konusunda fikir birliğindedirler. Ayrıca kortekse sütür konmasında adhezyon gelişimini arttırmaktadır. Kistektomi sonrası over korteksinin serbest iyileşmeye bırakılması daha az adhezyon oluşumuna yol açmaktadır^(13,62).

PELVİK CERRAHİ SONRASI ADHEZYONLAR (LAPARATOMİ VEYA L/S)

Lazer pelvik cerrahide kullanıma girdiğinde daha az travmatik olduğu, daha iyi hemostaz imkanı verdiği ve bu yüzden adhezyon oluşumu açısından

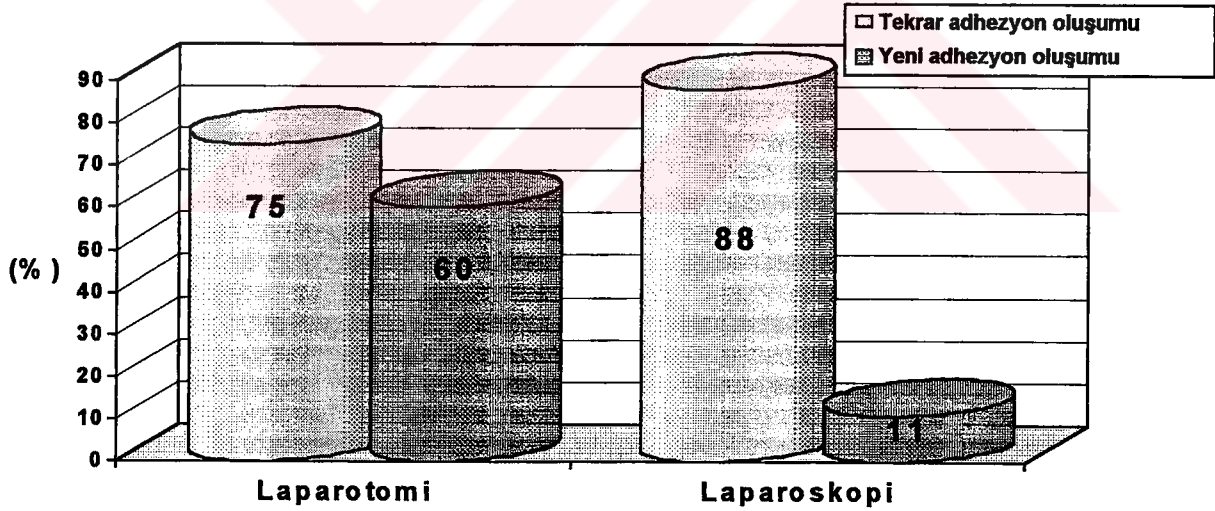
daha avantaj sağlayacağı düşünölmüştü⁽⁶³⁾. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışmada adhezyon oluşumu ve gebelik oranları açısından lazer, elektrocerrahi aletler ve mekanik aletler arasında fark görölmemiştir^(57,64). Bu çalışmalardan sonra hangi tip aletin kullanılacağından çok, aletlerin uygun kullanımı ön plana çıkmıştır. Laparoskopî ile laparotominin adhezyon oluşumu açısından farklı olmadığını öne sürenler olsa da⁽⁶⁵⁾, genel kanı, laparoskopînin postoperatif adhezyon oluşumu (ve yapılan adhezyolizis sonrasında rekürens ve yeni adhezyon oluşumu) oranları açısından laparotomiden daha üstün olduğu yönündedir^(43,44,66-68).

Laparotomî, adhezyon gelişiminde ciddi bir risk faktörüdür. Etkileyen faktörler arasında peritoneal hasar, sütün nedeniyle oluşan iskemi, dokuların kuruması sayılabilir. Son dönemde önem kazanan minimal cerrahi travmayı amaçlayan tekniklerin gelişimi adhezyon oluşumunda önemli azalma yaratacaktır. Mikrocerrahi teknikle laparotomî yapılan 256 hastanın tekrar değerlendirilmeleri sonucu: adhezyon saptanan 183 hastanın 158'inde (%92) tekrar adhezyon gelişmiştir. İlk girişimde adhezyon olmayan 72 hastanın 42'sinde (%58) yeni adhezyon gelişimi saptanmıştır⁽⁶⁹⁾. Laparotomî yapılan 61 hastanın erken ve geç dönemde yapılan kontrol L/S'leri karşılaştırıldığında erken dönemde %60 adhezyon görülürken geç dönemde %63 adhezyon saptanmıştır. Geç dönemde saptanan adhezyonlar erken dönemin aksine ince ve avasküler değil kalın ve neovasküler yapıda olarak saptanmıştır⁽⁷⁰⁾. Laparotomî ile tubal rekonstrüksiyon cerrahisi uygulanan 188 hastanın 8. günde yapılan L/S'lerinde 104 (%55) hastada adhezyon saptanmıştır⁽⁴⁴⁾. Yine benzer bir çalışmada 161 hastanın %72'sinde adhezyonların tekrar oluşumu ve ilaveten %51 hastada yeni adhezyon gelişimi saptanmıştır⁽⁴²⁾.

Bir hayvan modelinde L/S ve laparotomî sonrası adhezyon gelişimi araştırılmış ve tavşanların uterin boynuzlarında CO₂ lazer kullanılarak yapılan standart bir lezyonu takiben 1 hafta sonra L/S ile değerlendirilmişlerdir⁽⁴³⁾. Bu çalışmanın sonucuna göre L/S ile lezyon yapılan hayvanlarda adhezyon oluşmazken laparotomî sonrası adhezyon gelişimi

saptanmıştır. Ancak benzer başarı insanlarda sağlanamamaktadır. Primer cerrahileri sonrası adhezyon gelişmiş olan 68 hastanın L/S ile adhezyolizis yapılmasından sonra 66 hastada (%97) tekrar adhezyon gelişimi görülmüştür. Ayrıca %12'sinde de yeni adhezyonlar gelişmiştir⁽⁶⁸⁾. Bu konudaki birçok çalışmada birbirinden farklı rakamlar bildirilmiştir. Ancak ortalama rakamlara bakılınca laparotomi ile yapılan adhezyolizis sonrasında adhezyonların tekrar oluşması ortalama %75 gözlenirken, yeni adhezyon oluşum oranı %60 civarında bulunmuştur (şekil 2). Laparoskopisi ile yapılan adhezyolizis sonrasında ise adhezyonların tekrar oluşumu daha fazla (%88) saptanırken yeni adhezyon oluşumu çok daha az (%11) gözlenmiştir^(42,44,58,68-70).

Şekil 2: Laparoskopisi veya laparotomi ile yapılan adhezyolizis sonrasında adhezyonların tekrarlama ve yeni adhezyon oluşumu oranları



ADHEZYON OLUŞUMUNU AZALTMAYA YÖNELİK CERRAHİ PRENSİPLER

Ortamda kan bulunması adhezyon oluşumunda önemli bir faktördür. Ancak defibrine kan, plazma veya serum, yıkanmış eritrositler, ve heparinize kan ürünleri adhezyon oluşumunu indüklemezler. Ancak serozal hasar

olması durumunda fibrinolitik aktivite artacağından adhezyon gelişimi indüklenir. Bu durumda heparinize solüsyonların kullanılmasının adhezyon oluşumunu azaltması gerekir. Gerçektende irrigasyonda serum fizyolojik yerine heparinize sıvıların kullanılması adhezyon oluşumunu azaltmıştır.⁽⁷¹⁾ Cerrahi alanın irriga edilmesi kanayan damarların daha iyi görülmesine ve minimal doku hasarıyla hemostaz yapılabilmesine olanak sağlar. Batının kapatılmadan önce yıkanması gözden kaçan küçük kanama odaklarının görülebilmesi açısından faydalı olur.

Fibrinolitik aktivite artışının minimal olması için doku iskemisinin de minimalde tutulması gerekir. Bu nedenle dokular mümkün olduğunca nazik ve az tutulmalıdırlar. Batın içine konan kompresler de doku hasarı yapar ve adhezyon oluşumunu arttırırlar (ıslak kompreslerde bu hasar daha az olur).

Dokuları mutlaka yaklaştırmak için ısrar edilmemelidir. Doku iskemisi yaratacak sütürler adhezyon oluşumunu arttırırlar. Örneğin ektopik gebelik tedavisinde salpingostomi yerinin sütüre edilip primer kapatılması adhezyon oluşumunu arttırmıştır⁽⁷²⁾.

Cerrahide kullanılan tüm sütür materyalleri az veya çok şiddette akut bir inflamatuvar cevap oluştururlar. Katgüt sütürler fagositozla absorbe edildiklerinden enzimatik yolla absorbe edilen sentetik materyallardan daha şiddetli inflamasyon oluştururlar. Monoflaman sütürler ise en az inflamatuvar cevaba yol açarlar^(6,73). Sütüre karşı oluşan inflamatuvar cevapta ve dolayısıyla adhezyon gelişiminde sütür materyalinin cinsinden ziyade kalınlığı önemlidir ve sütür materyali mümkün olduğunca ince olmalıdır⁽⁶⁾.

Cerrahi eldivenlerde kullanılan pudraların da adhezyon oluşumunda önemleri vardır. Eldivenlerin yıkanması pudrayı tamamen ortadan kaldırmasa da miktarını azaltmaktadır⁽⁸⁾.

Perioperatif antibiyotik kullanılmasının adhezyon oluşumunun önlenmesindeki faydası yönünde kesin kanıtlar olmasa da enfeksiyonları önlemeye yönelik ampirik antibiyotikler kullanılmaktadır⁽⁸⁾. Enfeksiyon oluştuğunda bakterilerin salgıladığı bazı maddelerin doku hasarına yol açması neticesinde adhezyon oluşumu artacaktır. Bu nedenle jinekolojik

operasyonlardan sonra kullanılan ampirik antibiyotiklerin kullanım amaçlarından biri de adhezyon oluşumunun azaltılması olmaktadır⁽⁷⁴⁾.

ADHEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE KULLANILAN BARIYER MADDELER

Adhezyon oluşumunun önlenmesinde, hasarlanan periton yüzeylerinin rejenerasyon süresince birbirinden uzaklaştırılması amaçlanmıştır ve bu amaçla çok çeşitli bariyer maddeleri kullanılmıştır. Bu maddeler arasında batın içine bırakılan sıvılar (Serum fizyolojik, Laktatlı Ringer solüsyonu, Dekstran 70) ve adhezyon oluşumunu önlemeye yönelik özel olarak üretilmiş sentetik, absorbe edilebilir bariyer maddeleri (Interceed, Gore-tex, Poloxamer) sayılabilir.

Batın içine Serum fizyolojik, Laktatlı Ringer solüsyonu gibi kristaloid sıvıların bırakılmasının adhezyon oluşumunu önlemeye yönelik fayda sağladığını gösteren sağlam kanıtlar yoktur. Hatta bazı çalışmalarda bu sıvıların adhezyon oluşumunu arttırdığı ifade edilmiştir^(75,76). Bu sıvılar batın içine 100-250cc (ortalama 200cc) bırakılırlar. Bu miktardaki kristaloid sıvı ortalama 6saat içinde periton boşluğundan absorbe edilmektedir. Dekstran 70 gibi yoğun sıvılar ise daha yavaş emilirler ve 5-7 gün sonra yaklaşık yarısı periton boşluğunda kalmaktadır⁽⁷⁶⁾. Dekstran 70 (Hyskon) ile yapılan hayvan ve insan çalışmalarında ise adhezyon gelişimini önlemede faydalı olduğu yönünde sonuçlar açıklanmıştır⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Ancak, Dextran 70'in serum fizyolojikle kıyaslanıp farklı bulunmadığı çalışmalar da vardır⁽⁷⁶⁾. Yararlılığı konusundaki tartışmalı sonuçların yanında Dextran 70'in vulvar ödem, plevral efüzyon, allerjik reaksiyon, peritonit gibi yan etkileri de düşünüldüğünde adhezyon gelişiminin önlenmesinde yaygın kullanımı mümkün olmamıştır. Ayrıca bir hayvan çalışmasında batın içine dekstran konulan ratlarda dextran miktarı az olduğunda etki sağlanamazken, fazla miktarlarda da ölüm oranının yüksek olmaktadır. Bu yüzden insanlarda dikkatli kullanımı önerilmiştir⁽¹⁾.

Interceed (TC7), okside edilmiş selülozdan oluşan liflerin özel bir şekilde dokunmasıyla yapılan, absorbe olabilen bir bariyer maddesidir. Hasarlı bölgeye konulduğunda yapışır ve sütüre edilmesi gerekmez. Gore-tex, inert bir madde olan teflondan yapılmıştır ve hasarlı bölgeye sütürle tutturulur, kalıcıdır (sonradan laparoskopiyile alınabilir). Poloxamer 407 ise hidrofilik ve hidrofobik komponentleri olan jel şeklinde bir maddedir. Poloxamer 407 hasarlı bölgeye tatbik edildiğinde bölgenin üzerini bir deri gibi örterek adhezyon gelişimini önler. Bu üç sentetik bariyer materyali ile yapılan birçok hayvan ve insan çalışmasında, her üçünde adhezyon gelişiminde faydalı olduğunu gösteren çalışmaların yanında, başarısız olduğunu gösteren çalışmalar da vardır^(79,80-86). Bu durum konuyu tartışmalı bir duruma getirmektedir. Bu tartışmalarda materyallerin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Yapılacak insan çalışmalarının daha yeterli olması konuyu biraz daha aydınlatacaktır.

ADHEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE KULLANILAN NON-BARİYER MADDELER

Adhezyon oluşumunu önlemek için serozal yüzeylerin birbirine temasının engellenmesinin yanında ikinci bir yaklaşım şekli de adhezyon oluşumunu, biyokimyasal veya hücresele düzeyde değişikliklerden (İnflamatuvar olayı değiştirerek) yararlanarak önlemek olmuştur. Bu amaçla kullanılan maddeler arasında kortikosteroidler, antihistaminikler, heparin, non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar, progesterinler, antikoagülanlar, intra-peritoneal solüsyonlar, Kolşisin, hyalüronik asit, fosfatidil kolin gibi ajanlar sayılabilir.

Perioperatif olarak kortikosteroidlerin adhezyon gelişimini önlemek amacıyla kullanılması oldukça yaygındır. Bu ajanlar doku hasarına karşı oluşan inflamatuvar cevabı azaltarak, vasküler permeabiliteyi azaltarak, lizozomal membranları stabilize ederek, histaminin sentez ve salınımını azaltarak bu konudaki etkilerini gösterirler. Ayrıca kortikosteroidlerin

fibroblast migrasyon ve proliferasyonunu azalttığı da gösterilmiştir⁽¹²⁾. Cohen ve arkadaşları hidrokortizonlu Ringer laktat solüsyonunun ratlarda batin içine verilmesiyle adhezyon oluşumunun azaldığını ifade etmiştir⁽¹⁾. Aynı çalışmada heparinli ringer laktat solüsyonu da benzer başarılı sonucu vermiştir.

Kortikosteroidlerin adhezyon gelişimini azalttığı ancak bu etkinin olduğu dozlarda immünosüpresif etkileri nedeniyle yara iyileşmesinin gecikmesi ve yara enfeksiyonu gibi postoperatif morbiditede artışa neden oldukları saptanmıştır^(2,3). Klinik çalışmalarda kortikosteroidlerin adhezyon gelişimini önlemede başarısız olduğu yönünde de raporlar vardır⁽⁸⁷⁾. Bu tartışmalara rağmen kortikosteroidler adhezyon oluşumunun önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Antihistaminikler mast hücrelerinden salınan histamin miktarını azaltarak, histaminin yaptığı vasküler permeabilite artışı, lizozomal instabilite ve fibroblast proliferasyonu gibi etkilerini azaltırlar. Antihistaminiklerin kortikosteroidlerle kombine kullanımının adhezyon gelişimini azaltıcı etkisi yönündeki ilk bulgular, prospektif insan çalışmalarıyla desteklenmemiş olsa da bu kombinasyon halen yaygın olarak kullanılmaktadır⁽³⁾.

Heparin uronik asit, glukozamin ve sülfat komponentleri içeren kompleks bir moleküldür. Heparinin en önemli etkisi koagülasyonun inhibisyonudur. Bu inhibisyonu, antitrombin III ile bağlanıp serin esteraz aktivitesini artırarak yapar⁽⁵⁾. Serin esteraz, fibrin liflerinin birikimini azaltır ve fibrin tıkaç oluşumunu önler. Fibrin lifleri tarafından oluşturulan iskelet yapının üstüne fibroblastların yerleşmesiyle adhezyon oluşumuna adım atılmış olur. Heparinin direkt olarak t-PA aktivitesini arttırdığı da gösterilmiştir⁽⁸⁸⁾. Ancak bu etkisine rağmen sistemik kullanımda adhezyon gelişimini önlemediği rapor edilmiştir⁽⁸⁹⁾. Heparin daha çok operasyon sırasında irigasyon amaçlı sıvıların içinde kullanılır. Bu şekilde kanama yerleri daha iyi tesbit edilip daha iyi hemostaz sağlanabilir. Heparinin sistemik kullanımı ise kanama riskini beraberinde getirir ve bu şekilde kullanımı önerilmemektedir⁽⁸⁹⁾. Bir çalışmada cerrahi travma yapılmış olan

ratlarda işlem sırasında heparin ve karboksimetilselüloz kullanımı ile adhezyon gelişiminin belirgin olarak azaldığı rapor edilmiştir⁽⁴⁾.

DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ

Cerrahi sonrasında oluşturulan iskemik dokuların adhezyona neden olduğunun anlaşılmasından sonra, adhezyon oluşumunun patogeneziine yönelik araştırmalar artmıştır. Koagülasyon, ligasyon ve devaskularizasyon hepsi adhezyon oluşumu ile ilgilidir. Mekanik sıyrılma şeklinde doku hasarı da adhezyon oluşumuna neden olur⁽²⁾. Postoperatif ilk günde PMN'ler hasarlı yüzeyde görülürler. Bu hücreler 3-4. günlerde yerini önemli bir düzenleyici rolü olan makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar belirdikten kısa bir süre sonra hasarlı bölgede fibrin pıhtısı oluşur. Eğer bu fibrin pıhtısı rezorbe olursa adhezyon oluşmaz. Erken dönemde oluşan geçici fibrinöz adhezyonların büyük kısmı peritoneal fibrinolitik sistem tarafından 72 st içinde ortadan kaldırılır. Daha önce bahsedilen yollardan biri ile iskemik bir doku oluşunca fibrinolitik sistem baskılanmış olur. Bunun nedeni, peritoneal mezotelyal hücrelerden doku tipi plazminojen aktivatörü üretiminin azalmasıdır. Fibrinolitik aktivitenin baskılanması deneysel olarak da gösterilmiştir⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. İskemik dokuya komşu olan normal doku da fibrinolitik aktivitesini biraz kaybeder. Bu da adhezyon oluşumuna katkıda bulunabilir. Fibrinolitik aktivitenin baskılanması, plazminojen aktivatör inhibitörleri tarafından doku-tipi plazminojen aktivatörünün inhibe edilmesi nedeniyle olur. Bu inhibisyonun toplam süresi tam olarak bilinmese de en az 92 saat sürmektedir. Postoperatif 5. günden sonra fibroblastlar ve kollagen demetleriyle infiltre olmuş fibrinöz pıhtı gözlenirse, bu kalıcı adhezyon oluşacak demektir.

Adhezyon oluşumunun bu mekanizması dikkate alınarak intraperitoneal fibrin oluşumunu azaltan sodyum sitrat, heparin ve diğer antikoagülanlar gibi bir çok ajan çalışılmıştır. Oluşmuş olan fibrinin uzaklaştırılması için ürokinaz, streptokinaz ve streptodornaz gibi bazı

enzimler kullanılmıştır⁽⁹³⁾. Bu çalışmaların sonuçları karmaşıktır. Bu ajanların sistemik uygulamadan ziyade lokal olarak etkili olduğu yönünde bulgular açıklanmıştır. Son zamanlarda bir trombolitik ajan olan rekombinant insan t-PA'ü geliştirilmiştir ve adhezyon oluşumunu önlemede etkisini araştıran çalışmalar başlamıştır^(93,94-96).

İnsan Plazminojen Aktivatör ve İnhibitörlerinin Rolü

Pıhtı oluşum ve yıkılım mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasından sonra özellikle myokard enfarktüsünde kullanılan birçok fibrinolitik ajan geliştirilmiştir. Rekombinant t-PA (rt-PA) bunlardan biridir. rt-PA fibrine bağlanıp plazminojeni plazmine çevirerek aktive eden trombolitik bir ajandır. Plazmin, fibrinin proteolitik degradasyonu için gereklidir. rt-PA'nın diğer fibrinolitiklere göre avantajı pıhtı içindeki plazminojen ile etkileşmesi ve bu şekilde sistemik plazminojen, α_2 -antiplazmin ve fibrinojen tüketimini fazla etkilememesidir.

rt-PA karboksil ucunda serin proteaz zinciri ve amino ucunda da tipik plazma proteazları gibi birkaç başka zincir içerir. rt-PA molekülü 35 sistein içerir. Kabul edilen etkisi plazminojen peptidini R₅₆₁-V₅₆₂ noktasından kırarak plazminojene dönüştürdüğüdür.

rt-PA'nın Farmakokinetiği ve Metabolizması

¹²⁵I-rt-PA rat ve tavşanlara intravenöz olarak verildiğinde büyük kısmı karaciğerde birikir olur⁽⁷⁾. Hayvanların karaciğerlerinden alınan dokuların fraksiyone edilip, süpernatant kısmı triklorasetik asit(TCA) ile muamele edilince, zamanla intakt ¹²⁵I-rt-PA'nın TCA'da çözülen maddelere dönüşümünün giderek arttığı gözlenmiştir. Ayrıca karaciğerdeki total radyoaktivite de giderek azalırken kan, böbrek ve idrardaki artma göstermiştir. Bu sonuçlar karaciğerde birikim ve metabolizasyon olduğunu, ortaya çıkan ürünlerin de böbreklerden itrah edildiğini düşündürmektedir.

Proteaz İnhibitörleri

Proteaz inhibitörleri kan plazmasındaki proteinlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Bunlar sadece koagülasyon ve fibrinoliziste önemli bir rol almakla kalmaz; bağ dokusu turnover'i, kompleman aktivasyonu ve inflamasyonda da rol alırlar. Proteaz inhibisyonu birçok durumda proteazın aktif bölgesi ile inhibitör arasında irreversible bir bağ oluşması şeklinde olur. Birçok plazma kökenli ve yüksek molekül ağırlıklı inhibitörler t-PA ile etkileşip inhibisyon yaparlar. Rölatif olarak daha yavaş inhibisyon yapan ve fizyolojik önemi olmayan maddelere ise α_2 -antiplazmin, C1-esteraz inhibitör, ve bir α_2 -makroglobulin örnek verilebilir. Orta derecede inaktivasyon ise proteaz nexin ve plasental inhibitör, plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAİ-2) ile yapılır. Rölatif olarak hızlı etkili inaktivatör olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) plazmada, endotel hücrelerinde ve plateletlerde bulunur⁽⁷⁾.

Aktif PAİ-1'in plazmadaki konsantrasyonu sağlıklı kişilerde 0.0-1.3 nmol/L'dir. t-PA'nın plazmadaki yarılanma ömrü ise 100 sn kadardır. PAİ-1 aktivitesi bir akut faz reaktanı gibidir ve derin ven trombozu, yaş, hipertrigliseridemi, gebelik, septisemi ve cerrahi işlem ile artış gösterir. Bu inhibitör muhtemelen intrinsik fibrinolitik sistemin önemli bir komponentidir. Ayrıca PAİ-1'in plazmadaki konsantrasyonlarından çok, lokal konsantrasyonu önem taşımaktadır.

İn-vivo aktif t-PA miktarı; endotelden sekresyon, hepatik klirens ve PAİ-1 tarafından düzenlenir. PAİ-1 aktif t-PA için rölatif olarak sabit bir düzey sağlar. Plazma proteaz inhibitörleri sistemik plazminojen aktivatör aktivitesini düzenleyerek istenmeyen etkilerini önlerler. PAİ-1, t-PA'nın inaktivasyonunun %60'ını yaparken kalan %40 ise diğer inaktivatörlerce yapılır. PAİ-1 α_2 -antiplazmin plazminojen aktivatörlerinin kontrolünde fizyolojik rolünün yanında, fibrinolizisin moleküler mekanizmasında santral bir rol de oynar. İn-vivo trombusun lizisinde, plazminojen α_2 -antiplazmince inhibe edildiğinden pıhtı yüzeyinde sürekli olarak plazminojen bulunması gerekir⁽⁷⁾.

ADHEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE t-PA KULLANIMI

rt-PA'nın adhezyon gelişiminin önlenmesinde bir tedavi modalitesi olarak etkinliğini araştırmak için tavşanda peritonun belirli bölgelerinde adhezyon gelişimine rt-PA etkisini saptamaya yönelik bir hayvan modeli oluşturulmuştur⁽⁷⁾. Tavşan peritoneal yan-duvar modelinde, peritonun bir bölgesinde adhezyon oluşumuna imkan verecek devaskülarize ve iskemik bir alan oluşturulmuştur. 9cm²lik periton alanı çıkarılıp köşelerinden ipek sütürlerle devaskülarize hale getirilmiş, çekumun proksimal kısmında yaklaşık 75cm² alan kuru gazbezi kullanılarak punktat kanamalar olana kadar ovulmuştur. rt-PA'nın etkisini anlamak için tavşanlar 4 gruba ayrılmış ve cerrahi travma sonrası 0, 0.16, 0.31 ve 0.63 mg rt-PA içeren 2.5 gr jel yaralı alana ince bir film şeklinde sürülmüş. Sonra batin kapatılmış ve 7 gün sonra yapılan laparatomilerde adhezyonlara bakılmıştır.

rt-PA ile adhezyon oluşumunu önlemeye yönelik bu ilk çalışmada sonuç dramatik olarak olumlu bulunmuştur. 0 ve 0.16mg dozlarda adhezyon oluşumunda etki gözlenmezken 0.31 ve 0.63 mg dozlarda adhezyon oluşumunda azalma saptanmıştır⁽⁷⁾. İlave olarak çalışma uzatılarak rt-PA'nın adhezyonların tekrar oluşumuna etkisi araştırılmış ve 10 tavşana aynı işlem yapıldıktan sonra hiç jel sürülmeden 7 gün sonra yapılan laparatomide adhezyolizis uygulanmış. Grade 3 veya daha fazla adhezyon oluşan 9 tavşana adhezyolizis yapılmış. Bunların 5 tanesine birşey yapılmazken (kontrol grubu) 4 tanesi 0 ve 0.63 mg rt-PA içeren 2.5 gr jel ile tedavi edilmişler. 7 gün sonra tekrar değerlendirme yapılmış ve tedavi gruplarında skorlar grade 0 veya 1 iken tedavi almayan grupta grade 5.27 olarak saptanmıştır⁽⁷⁾.

Bundan başka jinekolojik cerrahide yapılabilecek benzer bir modelde (tavşan uterin-boynuz modeli) adhezyon oluşum ve rekürensinde rt-PA etkisi araştırılmıştır⁽⁹⁴⁾. Tavşanın uterin boynuzları koterle punktat kanamalar olana kadar koterize edilip hasarlı kısma inert rt-PA jeli sürülmüştür. Sonuçlar re-laparatomiyile değerlendirildiğinde sadece jel verilen kontrol grubuna göre

tedavi verilenlerde adhezyon oluşumunda doza bağlı bir azalma görülmüştür. Adhezyonların tekrar oluşumu da kontrol grubuna göre daha az olmuştur. Ayrıca adhezyonların yoğunluğu da daha düşük olarak saptanmıştır⁽⁷⁾.

rt-PA'nın direkt olarak adhezyon oluşacak bölgeye uygulanmasının önemini araştırmak için yapılan bir çalışmada, tavşanların hasarlı batin yan duvarın karşısındaki duvara rt-PA jeli sürülmüştür. Daha önce yeterli doz olarak saptanan 0.63mg rt-PA dozu verildiğinde 4 tavşanın 3'ünde adhezyon gelişmiştir. Daha yüksek dozlar verildiğinde 6 tavşanın 5 tanesinde adhezyon gelişmemiş ve bu şekilde uygulanınca gerekli dozun direkt uygulamanın 4 katı olduğu bulunmuştur⁽⁷⁾.

Tavşan uterin boynuz modeli farklı zedelenme tiplerinden sonra adhezyon gelişimini araştırmak için tavşanın uterin boynuzlarından birinin mezenterik arter arkının koterize edilmesiyle iskemik hale getirilmesi şeklinde daha ileriye götürülmüştür. Bu şekilde devaskularize edilen tüm uterin boynuzlarda adhezyon gelişirken, rt-PA ile adhezyon oluşum ve rekürensi yine önlenmiştir. Bu modelde adhezyon gelişiminde iskemi kullanılmıştır⁽⁹⁶⁾.

Cerrahi hasar sonrası endojen plazminojen aktivatörlerinin bir süre için baskılanması ihtimali düşünülerek, maksimum etkinlik için rt-PA'nın ne zaman uygulanması gerektiğini anlamaya yönelik bir çalışma yapılmıştır⁽⁹⁶⁾. Bu çalışmada; 24 tavşan 4 gruba ayrılıp yan-duvar modeline göre rt-PA uygulanmıştır. Uygulama 0.5mg/12st dozunda ve 1, 3 ve 5 gün için yapılmıştır. En iyi sonuçlar 5 günlük uygulamayla alınmıştır (1 günlük uygulamada adhezyonlarda azalma %33 iken, 5 günlük uygulamada oran %67).

Başka çalışmalarla da uterin boynuz modeli ile adhezyonların önlenmesi için total rt-PA dozunun ve gerekli sürenin saptanmasına çalışılmıştır. Tavşanlara intra-peritoneal rt-PA enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon 1, 2, 4 ve 8 gün uygulanmıştır. Tüm tavşanlara bu tedavi öncesi peritoneal devaskülerizasyon yapılmıştır. İnsizyonlar ilk cerrahi sırasında

sub-kutan yerleştirilen ve peritoneal kaviteye uzanan katater ile yapılmıştır. Tüm hayvanlar değişik srelere rağmen aynı total dozu almışlardır (16mg). 1 günlük uygulamadan 4 günlük uygulamaya doğru sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür⁽⁹⁵⁾.

Peritoneal soyulma sonrası rt-PA kullanımı ile, köpeklerde radikal pelvik cerrahi sonrası intraperitoneal rt-PA kullanımı ile⁽⁹⁷⁾, tavşanlarda peritonda kan bırakılıp tek doz rt-PA uygulamasıyla adhezyon oluşumunun engellenmesinde iyi sonuçlar alınmıştır. Perikard⁽⁹⁸⁾ ve göz gibi periton dışı bölgelerde de adhezyon gelişimi azaltılmıştır.

Birçok çalışmada rt-PA'nın insanlarda fibrinolitik sisteme etkisi araştırılmıştır. Yüksek doz rt-PA (>100mg) verildikten sonra sistemik fibrinojende düşme saptanmıştır⁽⁷⁾.

Hayvan çalışmalarında intraperitoneal rt-PA verilmesinden sonra sistemik fibrinolitik grlmemiştir. rt-PA verilen hayvanlarda kanama veya sirküle eden fibrinojende azalma saptanmamıştır⁽⁹⁴⁾. Hematokrit düzeyleri ve retikülosit sayımları da kontrollerden farklı bulunmamıştır.

İnternal iyileşme de tavşanların kalın barsak anastomozu modeliyle araştırılmış, ve sonuçta rt-PA tedavisiyle anastomoz yerinin patlama basıncı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. rt-PA tedavisinin intestinal anastomoz iyileşmesinde ters etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır⁽⁹⁶⁾.

Özetle ifade etmek gerekirse, rt-PA fibrine bağlanıp plazminojeni plazmine aktive eden trombolitik bir ajandır. Plazmin, fibrinin yıkımı için gereklidir. Postoperatif adhezyon oluşumunun temelinde fibrinin rol oynadığı düşünülürse hasarlı alana rt-PA uygulanması adhezyon oluşumunu azaltabilecektir.

Hayvan deneyleri sonrasında rt-PA kullanımı ile baskılanmış olan endojen fibrinolitik sistemin replasmanının sağlandığı, bunun için adhezyon oluşumunun ve rekrensinin önlenebileceği düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada Bakkum ve arkadaşları klasik bilgilerin aksine cerrahi sonrasında fibrinolitik sistemin baskılanmış olmadığını, aksine aktivitesinin arttığını ve buna rağmen adhezyonların oluştuğunu ortaya

atmışlardır⁽⁹⁹⁾. Bu bulgular rt-PA ile yapılan çalışmaların sonucunda elde edilen başarının mekanizmasının fibrinolitik sistemin replasmanı şeklindeki açıklamasını tartışmalı hale getirmektedir.

PROTEİN C

Protein C Karaciğerden salgılanan ve koagülasyon mekanizmasında rol alan bir proteindir. Koagülasyon mekanizmasında Faktör V ve Faktör VIII'in aktivitesini azaltarak koagülasyonu inhibe edici yönde etki eder. Bu inhibisyonda yine karaciğerden salgılanan bir başka protein olan protein S de, protein C'nin faktör V ve VIII'i inhibe edici etkisini artırarak rol alır⁽¹⁰⁰⁾. Koagülasyondaki etkisi yanısıra protein C, fibrinolizide de t-PA'nın salınımını artırarak, oluşan fibrinin yıkımını sağlar⁽¹⁰¹⁾. Protein C'nin batın içi adhezyon oluşumunda rolü olduğu ifade edilen t-PA üzerine olan bu etkisinden dolayı batın içi adhezyon oluşumunda da muhtemel bir role sahip olması ihtimali vardır. t-PA aktivitesindeki artışın adhezyon oluşumunu azalttığı bilinmektedir⁽⁷⁾. Biz de literatür ışığı altında adhezyon oluşumunun önlenmesinde kullanılan medikal tedavilerin (Heparin, antihistaminikler, kortikosteroidler), t-PA üzerine etkisinin olup olmadığını, böyle bir etki varsa bunun protein C ile muhtemel ilgisini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle de protein C'yi de çalışmamıza dahil ettik.

MATERYAL ve METOD:

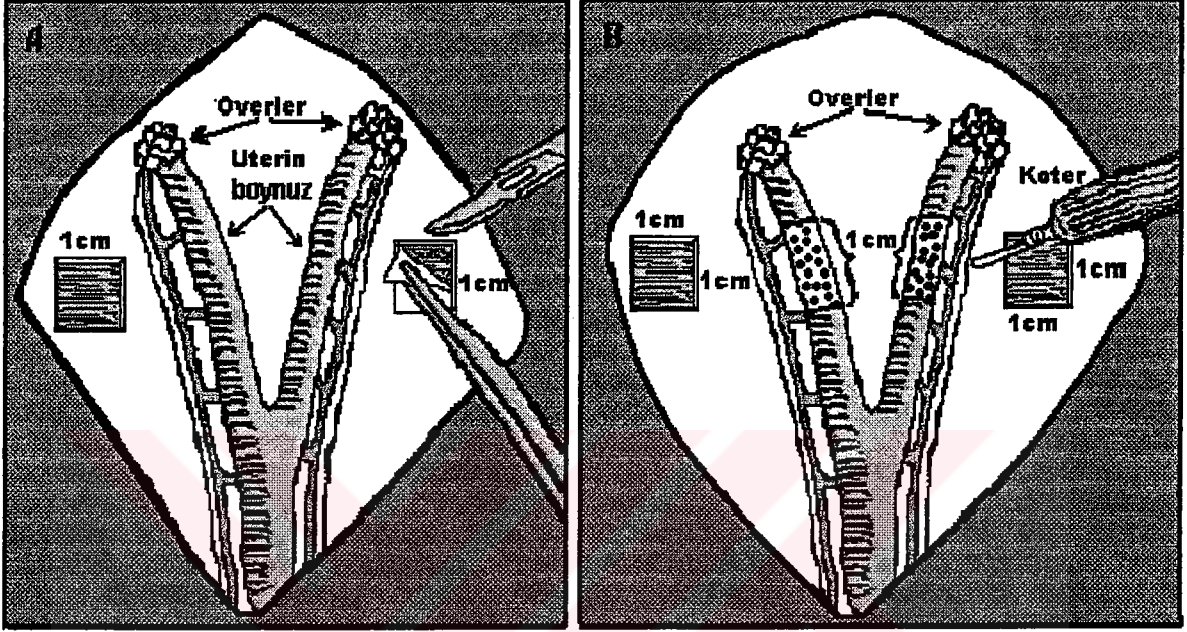
Çalışma 15 Nisan - 31 Aralık 1997 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmanın hayvan modelinin tesbit edilmesinde daha önce yapılmış hayvan çalışmalarından ve 1994'te Bakkum ve arkadaşlarının ratlarda intra-abdominal postoperatif adhezyon oluşumunun değerlendirilmesi için önerdikleri hayvan modeli ve adhezyon skorlamasından yararlanıldı⁽¹⁰²⁾ (tablo 2). Çalışmada aynı laboratuvardan elde edilen 50 adet Wistar Albino tipi erişkin dişi rat kullanıldı. Ratlar 14 saat aydınlık, 10 saat karanlıkta, 27 ± 2 °C sıcaklıkta, çelik kafeslerde gruplar halinde tutuldular. Her rat için ayrı bir form düzenlenerek tüm bilgiler bu formlara kaydedildi. Çalışma öncesi tüm ratlar tartılarak ağırlıkları saptandı.

Çalışmaya kontrol grubundan başlandı. Bu gruptaki 10 rata laparotomi yapıldı. Tüm laparotomiler laboratuvarında ve steril şartlarda, ratların eter ile inhalasyon anestezisi sonrası batin temizliğini takiben yapıldı. Laparotomi sırasında herhangi bir batin içi müdahale yapılmaksızın batin kapatıldı ve böylece ilk laparotomiler bitirildi. Diğer 4 grubu oluşturan (her grupta 10'ar rat olmak üzere) toplam 40 adet rata ise; laparotomi yapıp her iki batin yan duvarında 1x1cm'lik bir periton alanı eksize edilerek peritoneal bir defekt oluşturuldu. Ayrıca uterusun her iki boynuzunda ön ve arka yüzeyleri kapsayan 1cm uzunluğunda sirküler bir alanda elektrokoter ile periton hasarı gerçekleştirildi. Laparotomide oluşturulan periton hasarı şekil 3'te şematize edilmiştir.

Şekil 3: Ratlarda tedavi öncesi yapılan periton hasarı

A –Batin yan duvarında 1cm²'lik periton defekti oluşturuldu.

B –Rat uterusunun her iki boynuzunda elektrokoterizasyon ile 1 cm uzunluğunda sirküler bir bölgede periton hasarı yaratıldı.



İlk laparotomi yapılan ratlardan (40 adet rat):

- ◆ 10 tanesine intra-peritoneal olarak Heparin (Liquemine®) 2 x 150 IU/kg/gün (70 kg insanda 2 x 5000 IU/gün' e eşdeğer doz) 14 gün süreyle,
- ◆ 10 tanesine Deksametazon fosfat (Dekort® Amp) 3 x 0,1 mg/kg/gün (70 kg insanda 3 x 8mg/gün'e eşdeğer doz) 14 gün süreyle,
- ◆ 10 tanesine Klorfenoksamin HCL (Systral® Amp) 3 x 0,15 mg/kg/gün 14 gün süreyle uygulandı
- ◆ 10 adet rat ise bu işlem sonrasında herhangi bir ilaç verilmeyip kontrol grubu olarak ayrıldı (medikal kontrol grubu).
- ◆ Bu grupların dışında 10 adet rat ise herhangi bir cerrahi girişim yapılmaksızın bekletildi. Bu grup cerrahinin ölçümlere etkisini saptamak

amacıyla oluşturuldu ve ölçülen bazal değerler medikal kontrol grubu ile kıyaslandı (cerrahi kontrol grubu) (Tablo 3).

Tüm gruplara ilk laparotomi tarihinden 15 gün sonra ikinci laparotomi uygulandı. Bu ikinci laparotomide daha önce batında oluşturulan cerrahi travma alanlarında adhezyon oluşumu olup olmadığı saptanıp her 4 bölge ayrı ayrı adhezyon yokluğuna sıfır puan, ince-zayıf adhezyonların varlığında (hasar bölgesinin %50'sinden daha azını kapsayan adhezyon) 1 puan ve yoğun adhezyon varlığında (hasar bölgesinin %50'sinden daha fazlasını kapsayan adhezyon) ise 2 puan verilerek skora yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Adhezyon skorlamasında esas alınan nümerik değerlendirme.

Skorlama yapılan bölge	Adhezyon yok	Adhezyon var	
		%50'den az	%50'den fazla
Sağ batın duvarı	0	1	2
Sol batın duvarı	0	1	2
Sağ uterin boynuz	0	1	2
Sol uterin boynuz	0	1	2

İkinci laparotomide ayrıca ratların sol renal venlerinden yaklaşık 2 cc kan alındı. Alınan kanlar 1/9 oranında %3.8'lik Na-sitrat ile karıştırılıp cam ve kapaklı tüplerde toplandı. 20 dakika içerisinde 3000 devir/dk'da 10 dakika süreyle santrifüj edilip serumları ayrıldı. Bu serumlar -27°C'de dondurularak muhafaza edildi. Çalışma bittiğinde alınan örneklerin hepsinde t-PA (Asserachrom®tPA Cat. No: 00248 Enzyme Immunoassay of Tissue Plasminogen Activator- Diagnostica Stago) ve protein C (Accucolor Protein C™. Procedure no: CRS 101- Chromogenic Assay for Plasma Protein C- Sigma Diagnostic) ölçümleri yapıldı. t-PA ölçümleri ng/ml, protein C ölçümleri ise kontrol grubuna göre % olarak elde edildi. Gruplardan elde edilen sonuçlar birbiriyle ve medikal kontrol grubu ile (cerrahi yapıp herhangi bir tedavi almayan grup)karşılaştırıldı. Medikal kontrol grubu da cerrahinin sonuçlara etkisini saptamak ve bunun çalışmayı etkilemesini önlemek için

cerrahi kontrol grubu ile (cerrahi yapılmadan ölçüm yapılan grup) karşılaştırdı.

Adhezyon skoru sonuçlarının karşılaştırılmasında ve t-PA ile protein C sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann-Witney U testi kullanıldı. İstatistiksel işlemler "SPSS for Windows Release 6.0" bilgisayar programı ile yapıldı. Tüm ratların kayıtları son bölümde sunulan tablo 4'te verilmiştir.



BULGULAR

Cerrahi kontrol grubu hariç (Bu grup protein C ve t-PA inhibitörü ölçümlerinde kontrol grubu olarak kullanılmıştır) kalan dört grupta ilk laparatomide oluşturulan periton hasarından 15 gün sonra gerçekleştirilen ikinci laparatomide yapılan adhezyon skorlamasında plasebo grubunda ortalama adhezyon skoru 3.1 ± 0.57 bulunurken antihistaminik, steroid ve heparin verilen gruplarda sırasıyla 2.9 ± 0.66 , 2.4 ± 0.54 , 1.5 ± 0.43 bulunmuştur (Tablo 3) (Şekil 4). Grupların birbirleriyle ve medikal kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmasında heparin grubunda gözlenen adhezyon skoru azalmasının kontrol grubundan belirgin olarak az olduğu ($p < 0.05$) ancak diğer gruplarda kontrol grubu ile arada anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p > 0.05$).

Tablo 3. Gruplarda elde edilen adhezyon skoru t-PA ve protein C ölçüm sonuçları ve bunların karşılaştırılmaları sonucu elde edilen p değerleri

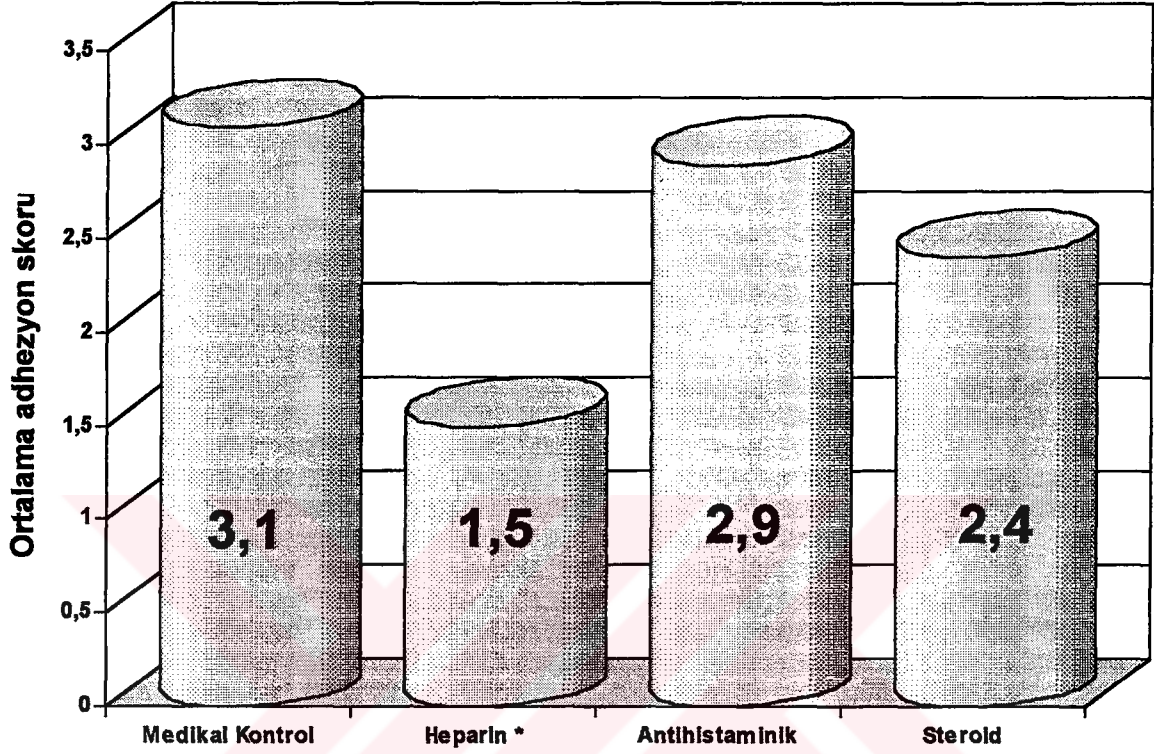
Grup	İlk laparotomiden sonra verilen ilaç	2. laparotomi (15 gün sonra)					
		Ortalama adhezyon skoru	p	t-PA (ng/ml)	p	Protein C (%)	p
Cerrahi Kontrol	Laparotomi yapılmayan grup	-	-	0.21 ± 0.03	-	100.0 ± 0	-
Medikal Kontrol *	Sadece laparotomi yapıp, ilaç verilmeyen grup	3.1 ± 0.57	-	0.22 ± 0.02	0.32	93.43 ± 2.54	0.1
Heparin ^a	Heparin 2x150 IU/kg/gün i.p.	1.5 ± 0.43	0.037	0.16 ± 0.01	0.015	61.06 ± 6.58	0.0015
Antihistaminik ^a	Klorfenoksamin HCl 3x0.15mg/kg/gün i.p.	2.9 ± 0.66	0.96	0.17 ± 0.01	0.025	96.08 ± 4.15	0.49
Steroid ^a	Deksametazon fosfat 3x0.1mg/kg/gün i.p.	2.4 ± 0.54	0.31	0.18 ± 0.02	0.04	95.44 ± 3.37	0.7

* Medikal kontrol grubu Cerrahi Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

^a Gruplar Medikal Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

i.p. - intraperitoneal

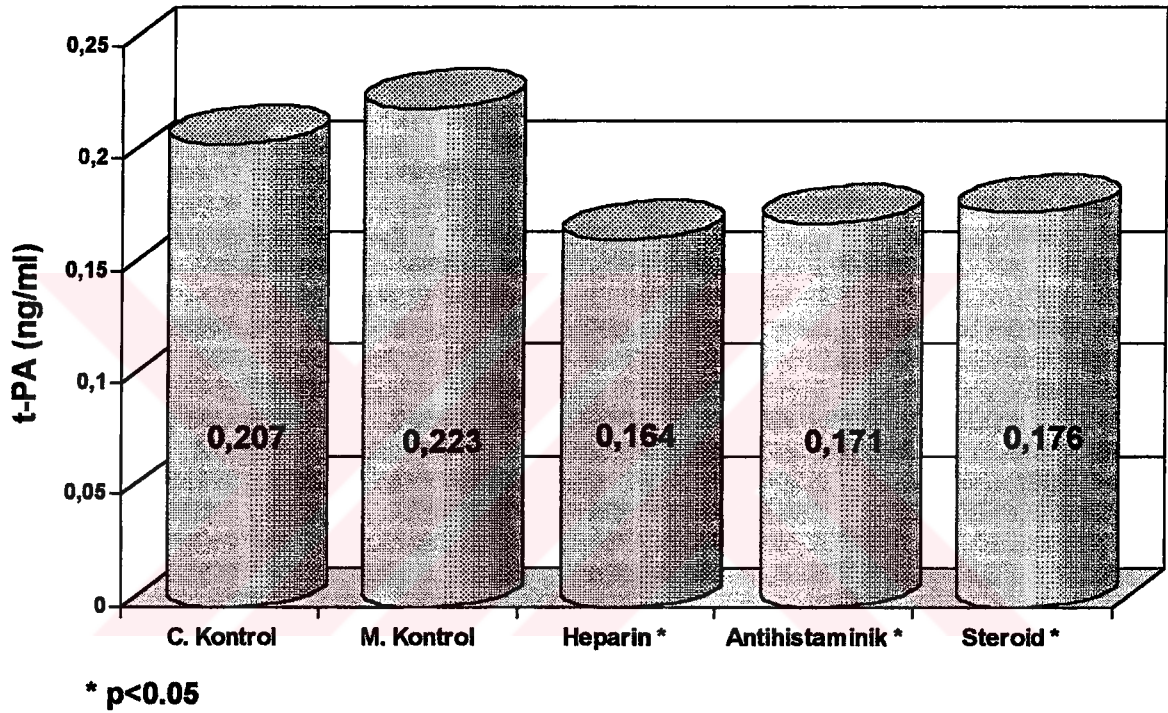
Şekil 4: Gruplarda ortalama adhezyon skoru



Ratlardan elde edilen serumlarda yapılan ölçümlerde medikal kontrol grubunda t-PA değeri ortalaması 0.22 ± 0.02 ng/ml (\pm SEM) bulunurken, diğer gruplardaki ortalama t-PA değerleri heparin grubunda 0.16 ± 0.01 ng/ml, antihistaminik grubunda 0.17 ± 0.01 ng/ml ve steroid grubunda da 0.18 ± 0.02 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 3)(Şekil 5). Cerrahi yapılmayan ve bazal değerler olarak kabul edilen grubun değeri ise 0.21 ± 0.03 ng/ml ölçülmüştür. Gruplardan elde edilmiş olan t-PA değerlerinin birbirleriyle ve medikal kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu heparin grubunda daha fazla olmak üzere antihistaminik ve steroid gruplarında da elde edilen değerlerin medikal kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). Cerrahinin olaya

etkisinin saptanması için medikal kontrol grubu cerrahi girişim yapılmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve her iki grubun farklı olmadığı, dolayısıyla cerrahi sonrası t-PA miktarında saptanan artışın anlamlı olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$).

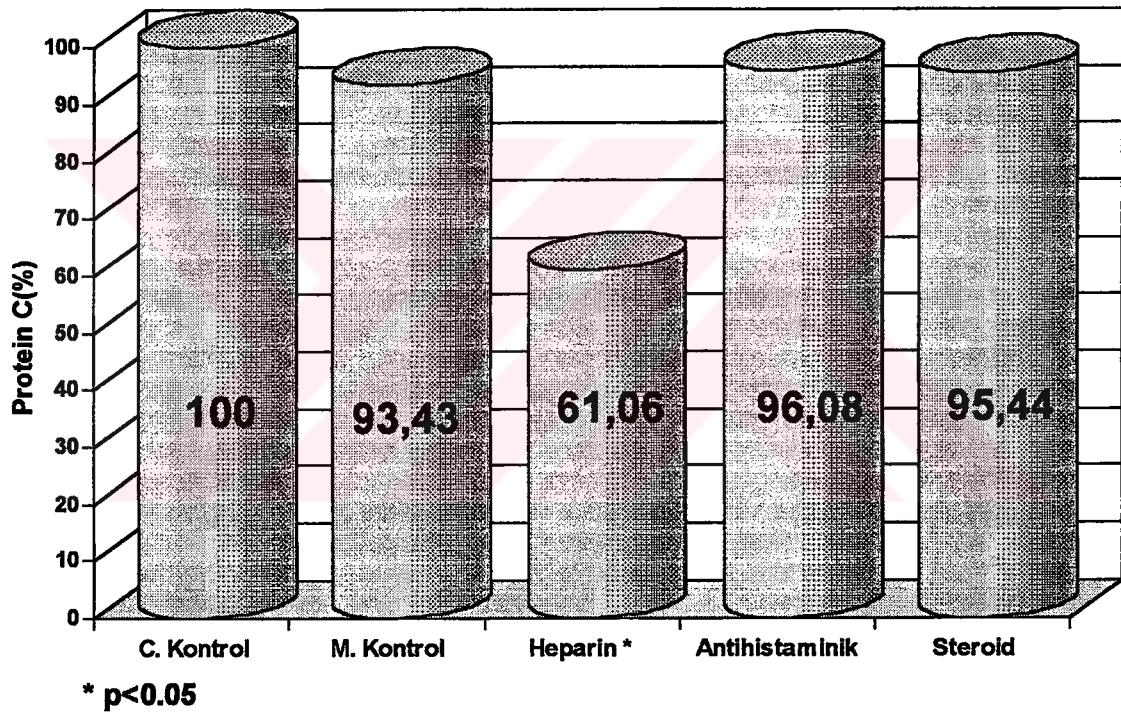
Şekil 5: Grupların ortalama t-PA ölçümlerinin karşılaştırılması



Protein C açısından gruplara bakıldığında ise; medikal kontrol grubunun ortalama protein C düzeyi cerrahi yapılmayan ve bazal değer olarak (%100) kabul edilen kontrol grubunun 93.43 ± 2.54 (\pm SEM)'ü olarak bulunmuştur. Heparin grubunda sonuç 61.06 ± 6.58 , antihistaminik grubunda 96.08 ± 4.15 ve steroid alan grupta da 95.44 ± 3.37 olarak ölçülmüştür. Heparin grubunda ölçülen protein C

düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanırken ($p<0.05$) antihistaminik ve steroid gruplarının kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Medikal kontrol grubunun cerrahi kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda da cerrahinin protein C düzeyine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 3) (Şekil 6).

Şekil 6: Grupların ortalama protein C değerlerinin karşılaştırılması



TARTIŞMA:

Özellikle infertilite cerrahisinde cerrahi girişime bağlı adhezyon oluşumunun önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Çünkü cerrahi sonrasında oluşacak minör adhezyonlar bile klinik şikayet oluşturmaksızın fertilité üzerine olumsuz etki yaparak cerrahinin başarısını gölgede bırakabilirler. Bu durum, cerrahi işlem yapmak için bir kararın alınmasında büyük zorluk oluşturmaktadır. Bu zorluklara rağmen infertilite tedavisinde yapılan cerrahi sonrası (Myomektomi, tubal cerrahi, adhezyolizis, endometriosis'e yönelik girişimler gibi) adhezyon oluşumunu önlemek amacıyla değişik kliniklerde farklı protokollerde olsa da, yukarıda bahsedilen yöntem ve ajanlardan bir veya birkaçı yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antihistaminikler, mast hücrelerinden salınan histamin miktarını azaltarak histaminin yaptığı vasküler permeabilite artışı, lizozomal instabilite ve fibroblast proliferasyonu yönündeki etkilerini azaltırlar. Antihistaminiklerin kortikosteroidlerle kombine kullanımının adhezyon gelişimini azaltıcı etkisi yönündeki ilk bulgular daha sonra prospektif insan çalışmalarıyla desteklenmemiştir⁽¹⁰⁾. Liebman ve arkadaşları, 1993 yılında ratlarda yaptıkları çalışmalarında⁽¹⁵⁾, mast hücrelerinden histamin salınımını önleyen Disodyum kromoglikat ve Nedokromil sodyum kullanımı ile kontrol grubuna göre daha az adhezyon oluşumu saptamışlardır. Araştırmacılar histaminin adhezyon oluşumunda rolü olduğunu ve antihistaminiklerin adhezyon oluşumunu önlemede kullanılabileceği fikrini tekrar önermişlerdir. Ancak, daha sonra yapılan bir başka hayvan çalışmasında⁽¹⁰³⁾, disodyum kromoglukat adhezyon oluşumunun önlenmesinde başarısız bulunmuştur. Güvenilir verilerin eksikliğine rağmen antihistaminikler, adhezyon oluşumunu önlemeye yönelik uygulanan tedavi kombinasyonlarında halen yaygın olarak kullanılmaktadır⁽³⁾. Biz de bu veriler ışığında çalışmamızda, cerrahi sonrası intraperitoneal Klorfenoksamin vererek histaminin yukarıda sayılan mekanizmalar ile adhezyon oluşumundaki

yerini saptamayı amaçladık. Sonuçta, antihistaminik uygulanan ratlarda adhezyon skoru kontrol grubundan farklı gözlenmemiştir. (3.1'e karşılık 2.9) Bu bulguların ışığında, antihistaminiklerin adhezyon profilaksisinde kullanımı bizce de tartışmalı gibi görünmektedir.

Cohen ve arkadaşlarının hidrokortizonlu Ringer laktat solüsyonunun ratlarda batin içine verilmesiyle adhezyon oluşumunun azaldığı şeklindeki bulguları⁽¹⁾ ve kortikosteroidlerin fibroblast migrasyon ve proliferasyonunu azalttığıнын gösterilmesi, adhezyon oluşumunda faydalı olabileceklerini düşündürmektedir⁽¹²⁾. Jarvinen ve arkadaşlarının hayvanlarda intra-peritoneal hidrokortizon uygulaması ile adhezyon gelişiminde azalma saptadıklarını açıklamalarından sonra bu konuda birçok araştırmada kortikosteroidler kullanılmıştır⁽¹⁰⁴⁾. Bu çalışmalardan bir çoğunda kortikosteroidlerin adhezyon gelişimini önlemede başarısız olduğu yönünde bulgular vardır^(87,105-107). Bizim çalışmamızda da cerrahi sonrası Dexametazon tedavisi verilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, steroidlerin adhezyon skorunu azalttığı (3.1±0.57'ye karşın 2.4±0.54), ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0.05). Bu bulguların yanında, immünsüpresif etkileri ile postoperatif morbiditede artış yaptığı yönündeki açıklamaları da^(2,3) göz önüne alındığında, kortikosteroidlerin adhezyon oluşumunun önlenmesinde kullanımı konusunda tartışmalı durum devam etmektedir.

Heparinin adhezyon oluşumundaki faydası konusunda karşıt sonuçlar ortaya koyan birçok araştırma mevcuttur. Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda; ratlarda⁽¹⁰⁸⁾ ve köpeklerde⁽¹⁰⁹⁾ intraperitoneal heparin kullanımının adhezyon oluşumunu önlemede fayda sağlamadığı savunulurken, bazılarında da intraperitoneal heparin kullanımının adhezyon oluşumunu azalttığı yönünde bulgular açıklanmıştır^(4,5,88,110). Nitekim, Türkçapar ve arkadaşları intraperitoneal heparin verilen 10 ratlık grubun, periton hasarı sonrasında saptanan adhezyon skorunun kontrol grubundan belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir⁽¹¹⁰⁾. Aynı çalışmada, subkutan uygulanan heparin ile benzer

başarısının sağlanamadığı da gözlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da⁽⁵⁾ tavşanlarda peritoneal hasar sonrasında intraperitoneal heparin verilen grupta adhezyon skoru kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu bulgular desteklenmiş ve heparin kullanımı ile adhezyon skorunda belirgin bir azalma sağlanmıştır. (3.1 ± 0.57 'ye karşılık 1.5 ± 0.43) ($p < 0.05$). Bu bulgular heparinin intraperitoneal olarak verilmesinin adhezyonların oluşumunu azalttığı ve bu amaçla kullanılabileceği görüşünü daha da desteklemektedir. Ancak burada koagülasyon sistemine etkilerinin yanında heparinin adhezyonları azaltmadaki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Heparinin bu etkisini koagülasyonun inhibisyonunun yanında, fibrinolitik sistem üzerine olabilecek muhtemel aktivite artırıcı etkilerine bağlanabileceği düşünülmüştür^(4,5).

t-PA'nın adhezyon oluşumunu önlemesi konusunda rt-PA ile yapılan birçok çalışmada, lokal olarak jel şeklinde uygulandığında adhezyon oluşumunun azaldığı gösterilmiştir^(7,94-98). Bu çalışmalarda rt-PA'nın lokal olarak kullanılmasının nedeni, t-PA'nın daha çok lokal etkili bir bileşik olmasıdır. Biz çalışmamızda teknik zorluk nedeniyle lokal t-PA ölçümü yerine kandaki t-PA değerini tesbit ettik. Çünkü kandaki t-PA değerlerinin, lokal konsantrasyonları tam olarak yansıtmasa da, lokal olarak artan t-PA'nın genel dolaşıma geçmesi nedeniyle, sistemik dolaşımdaki t-PA ölçümlerinin uygulanan tedavinin t-PA seviyesine etkisini yansıtabileceğini düşündük. rt-PA fibrine bağlanıp plazminojeni plazmine aktive eden trombolitik bir ajandır. Plazmin fibrinin yıkımı için gereklidir. Postoperatif adhezyon oluşumunun temelinde fibrinin rol oynadığı düşünülürse hasarlı alana rt-PA uygulanması adhezyon oluşumunu azaltabilecektir. Bu nedenle t-PA aktivitesini arttıran etkenlerin adhezyon oluşumunu azaltıcı yönde etki etmesi beklenebilir. Bizim çalışmamızda cerrahi sonrası uygulanan heparin, atihistaminik ve kortikosteroid tedavisinin her üçü de t-PA aktivitesini anlamlı olarak azaltmışlardır. Adhezyon oluşumunu önlemek amacıyla kullanılan bu medikasyonların t-PA aktivitesini azaltması

beklenmeyen bir durumdur. Çünkü t-PA aktivitesinin azalması adhezyon oluşumunu arttıracak bir etkidir⁽⁷⁾.

Hayvan deneylerinde gösterildiği gibi, cerrahi travma ile baskılanmış olan endojen fibrinolitik sistemin, rt-PA kullanımı sonucu replasmanının sağlandığı düşünülmektedir. Bu şekilde adhezyon oluşumunun ve rekürensini önlenebileceği beklenmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise Bakkum ve arkadaşları klasik bilgilerin aksine cerrahi sonrasında fibrinolitik sistemin baskılanmadığını, aksine aktivitesinin arttığını, buna rağmen adhezyonların oluştuğunu ortaya atmışlardır⁽⁹⁹⁾. Bu bulgular, rt-PA kullanılan çalışmalarda saptanan, adhezyon oluşumundaki azalmanın mekanizmasının, fibrinolitik sistemin replasmanı şeklindeki açıklamasını tartışmalı hale getirmektedir. Bizim çalışmamızda da verilen medikasyonlar t-PA aktivitesini anlamlı bir şekilde azaltmışlardır. t-PA aktivitesi azalınca adhezyon oluşumunda artış beklenirken, hiç bir grupta artış olmamış aksine heparin grubunda anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar adhezyon oluşumunda fibrinolitik sistemin dışında etkili başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. Bu başka faktörler arasında özellikle makrofaj ve PMN lökositlerden salınan sitokin ve büyüme faktörleri ailesinin elemanları öncelikle düşünülmelidir⁽⁹⁾. Özellikle heparin, bizim çalışmamızda t-PA aktivitesini belirgin olarak azaltmasına rağmen, adhezyon oluşumunu arttırmayıp tam tersine belirgin olarak azaltmıştır. Bu durum bizde, heparinin fibrinolitik sistem üzerine olan etkisinden daha çok, sitokin ve büyüme faktörleri üzerine olan etkisinin rolü olabileceği kanısını uyandırmıştır. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar, heparinin sitokinler ve fibrinolitik sistem ile olan etkileşimini ve bu etkileşimin adhezyon oluşumundaki rolünü aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Protein C, koagülasyonu inhibe edici etkisinin yanında (faktör V ve VIII inhibisyonu ile) fibrinolizide de t-PA'nın salınımını arttırarak, oluşan fibrinin yıkımını sağlar⁽¹⁰¹⁾. Çalışmamızda verilen medikasyonlardan sadece heparin protein C düzeyinde anlamlı bir azalma sağlamıştır (medikal kontrol grubu

cerrahi kontrol grubunun 93.43 ± 2.54 'ü iken heparin grubu 61.06 ± 6.58 'si olarak ölçülmüştür). Bu sonuçlara göre, protein C düzeyinin daha az olması, onun koagülasyonu inhibe edici ve fibrinolitik sistemi aktive edici etkilerinin de azalması anlamına gelir. Bu etkilerin azalması da adhezyon oluşumuna uygun ortam yaratacaktır. Bu nedenle çalışmamızda heparin grubunda adhezyon oluşumunun artması beklenirken, artış değil tersine anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu sonuç da yukarıda belirtildiği gibi heparinin fibrinolitik sistemin dışında başka bir etkisi ile adhezyon oluşumunun azalmasında etkili olduğunu desteklemektedir.



ÖZET:

Cerrahi girişimler sonrasında oluşan batın içi adhezyonlar jinekolojide ve özellikle de infertilitede önemini korumaktadır. Heparin, antihistaminikler ve kortikosteroidler bu konuda tedavi amaçlı kullanılan medikasyonlardan sadece birkaçıdır. Bu çalışmamızda öncelikle saydığımız bu ilaçların adhezyonları önlemede etkinliğini saptamak ve birbirleriyle kıyaslamasını yapmak amaçlanmıştır. Değerlendirmelerimiz sonunda antihistaminikler ve kortikosteroidlerin adhezyon oluşumunu önlemede başarısız kaldığını ve anlamlı bir azalma sağlamadığını gözledik. Ancak heparin, 15 günlük intra-peritoneal tedavi sonrası adhezyon oluşumunu belirgin olarak azaltmıştır.

Son yıllarda adhezyon oluşumunda özellikle fibrinolitik mekanizmanın yetersiz çalışmasının etkili olduğu ve t-PA aktivitesindeki azalmanın adhezyon oluşumuna yol açtığı fikri ağırlık kazanmıştır. Bu amaçla birçok çalışmada lokal olarak rt-PA kullanılarak fibrinolitik aktivitenin eksikliğinin yerine konduğu ve bu şekilde adhezyon oluşumunun azaltıldığı ifade edilmiştir. Biz de çalışmamızda, kullanılan ilaçların t-PA üzerine etkisini araştırdık ve antihistaminiklerin, kortikosteroidlerin ve heparinin her üçünde t-PA düzeyinde belirgin bir azalma yaptığını belirledik. Saptanan belirgin t-PA azalmasına karşın gruplarda adhezyon skoru, kontrol grubundan daha fazla olmamış, aksine heparin grubunda belirgin olarak daha da az saptanmıştır. Bu bulgular bize adhezyon oluşumunda fibrinolitik sistemden daha etkili başka etkenlerinde varlığını düşündürmüştür. Özellikle heparinin sitokin ve büyüme faktörleri ile etkileşimini düşündüren bulgular nedeniyle bu molekül ailesine daha fazla ilgi gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Protein C, koagülasyonda faktör V ve VIII üzerinden inhibitör etki yapar. Ayrıca fibrinolitik sistemde t-PA salınımını da artırarak etkilidir. Bu etkileşim nedeniyle adhezyon oluşumunu azaltıcı bir etkisi beklenebilir. Bizim

çalışmamızda verilen ilaçlardan antihistaminikler ve steroidler protein C miktarında farklılık yaratmazken, heparin protein C miktarında belirgin azalma yapmıştır. Bu azalma adhezyon gelişimi açısından olumsuz bir etki olarak görünse de, gruplarda adhezyon skorunda artma saptanmamış aksine yine heparin grubunda anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu sonuç da yukarıda bahsedilen fibrinolitik sistemden daha etkili bir mekanizma ile heparinin t-PA miktarındaki azalmaya rağmen adhezyon oluşumunu azalttığı fikrini güçlendirmektedir. Bu konuda bizim fikrimiz sitokin ve büyüme faktörleri ailesine daha fazla ilgi gösterilmesi yönündedir.



KAYNAKLAR

- 1) Cohen BM, Heyman T, Mast D. Use of intraperitoneal solutions for preventing pelvic adhesions in the rat. *J Reprod Med* 28:649-53, 1983.
- 2) Holtz G: Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 41:497-507, 1984.
- 3) Lu YP, Raj MHG, Elkins TE. Nonbarrier surgical adjuvants used in reduction of postoperative adhesion formation. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company, 5:3;445-461,1994.
- 4) Sahin Y, Saglam A. Synergistic effect of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:70-73, 1994.
- 5) Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil* 36(5): 296-301, 1991.
- 6) Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 577:32-9, 1997.
- 7) Dunn RC, Mohler MA. Tissue plasminogen activator. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company, 5:3;529-538,1994.
- 8) Grainger D. Incidence and causes of pelvic adhesions. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company, 5:3;391-404,1994.
- 9) Hershlag A, Otterness I, Bliven M, et al : The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 165:771-74, 1991.
- 10)Rodgers K. Pathophysiology of adhesion formation. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company, 5:3;413-426,1994.

- 11) Shimanuki T, Nakamura RM, di Ziegra GS. A kinetic analysis of peritoneal fluid cytology and arachidonic acid metabolism after abrasion and reabrasion of rabbit peritoneum. *J Surg Res* 41:245-251, 1986.
- 12) Richard-Davis G, Leach RE. Surgical principles that reduce postoperative adhesion formation. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company; 5:3:427-436, 1994.
- 13) Hurd WW, Himebaugh KS, Cofer KF, Gauvin J, Elkins TE. Etiology of closure-related adhesion formation after wedge resection of the rabbit ovary. *J Reprod Med* 38:465-68, 1993.
- 14) Grainger DA, Meyer WR, De Cherney AH, et al: Laparoscopic clips: Evaluation of absorbable and titanium with regard to hemostasis and tissue reactivity. *J Reprod Med* 36:493-95, 1991.
- 15) Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 165(1):127-30, 1993.
- 16) Holmdahl L, Al-Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg Res* 26:248-56, 1994.
- 17) Williams RS, Rossi AM, Chegini N, et al: Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 52:65-70, 1992.
- 18) Chegini N, Gold LI, Williams RS, Wasterson BJ. Localisation of transforming growth factor beta isoforms TGF- β 1, TGF- β 2 and TGF- β 3 in surgically induced pelvic adhesions in the rat. *Obstet Gynecol* 83:449-54, 1994.
- 19) Shushan A, Mor-Yosef S, Avgar A, Laufer N. Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesions. *J Reprod Med* 39:398-402, 1994.
- 20) Rodgers KE, diZerega GS: Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 6:9-23, 1993.

- 21)** Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, et al: Effect of viscous macro-molecules on peritoneal plasminogen activator activity: Potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol* 159:957-63,1988.
- 22)** Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC: Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 51: 509-12,1989.
- 23)** Soper DE, Krebs S: Failure of anti-inflammatory agents to modulate infection-induced pelvic adhesive disease in rabbits. *J Reprod Fert* 79:517-21, 1987.
- 24)** Landers DV, Sung M, Botyles K, Schachter J. Does addition of anti-inflammatory agents to antimicrobial therapy reduce infertility after murine chlamydial salpingitis. *Sexually Transmitted Diseases* 20:3,121-25,1993
- 25)** Westrom L: Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 138:880-92, 1980.
- 26)** Minassian SS, Wu CH: Chlamydia antibody by enzyme linked immunosorbent assay and associated severity of tubal factor infertility. *Fertil Steril* 58(6):1245-47, 1992.
- 27)** Guderian AM, Trobough GE: Residues of pelvic inflammatory disease in intrauterine device users: A result of the intrauterine device or *Chlamydia trachomatis* infection? *Am J Obstet Gynecol* 154:497-503, 1986.
- 28)** Kirshon B, Poindexter AN III, Spitz MR: Pelvic adhesions in intrauterine device users. *Obstet Gynecol* 71(2):251-54, 1988.
- 29)** Peterson HB, Hulka JF, Phillips JM: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1988 membership survey on operative laparoscopy. *J Reprod Med* 35:587-589,1990.
- 30)** Rapkin A: Adhesions and pelvic pain: A retrospective study. *Obstet Gynecol* 68:13-15,1986.

- 31)**Kresch A, Seifer D, Sachs L, et al: Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 64:672-674, 1984.
- 32)**Steege J, Stout A: Resolution of chronic pelvic pain after laparoscopic lysis of adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 165(2):278-281,1991.
- 33)**Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, et al: Immüno-histochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 82(4 pt 1):566-568, 1993.
- 34)**Philipsen T, Hansen BB: Comparative study of hystero-salpingography and laparoscopy in infertile patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 60(2):149-51, 1981.
- 35)**Drollette C, Badawy S: Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 37:107-122, 1992.
- 36)**Diamond MP, Pellicer A, Boyers SP: The effect of periovarian adhesion of follicular development in patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization - embryo transfer. *Fertil Steril* 49:100-103, 1988.
- 37)**Mahadevan MM, Wiseman D, Leader A, et al: The effects of ovarian adhesive disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 44: 489-492, 1985.
- 38)**Molloy D, Martin M, Speirs A, et al: Performance of patients with a " frozen pelvis" in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 47:450-455, 1987.
- 39)**Shrivastav P, Gill D, Jeremy J, et al: Follicular fluid histamine concentrations in infertile women with pelvic adhesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 67:727-729, 1988.
- 40)**Nordenskjold F, Ahlgren M: Interfimbrial Adhesions: Detection and treatment of an easily overlooked cause of infertility. *J Reprod Med* 29(8):595-596, 1984.
- 41)**Fayez J, Schneider P: Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 157:1184-1188, 1987.

- 42)** Diamond MP, Daniell JF, Feste J, et al: Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 47:864-866, 1987.
- 43)** Luciano AA, Maier DB, Koch EI, et al: A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol* 74:220-24, 1989.
- 44)** Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JB, van Hall EV: Adhesion formation after tubal surgery: results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients. *Fertil Steril* 43:395-400, 1985.
- 45)** Tulandi T, Murray C, Guralnick M: Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 82(2):213-15, 1993.
- 46)** Olive DI, Lee KL: Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 154(3):613-19, 1986.
- 47)** Lyles R, Goldziecher JW, Betts JW, et al: Early second look laparoscopy after treatment of polycystic ovarian disease with laparoscopic ovarian electrocautery and/or Nd:YAG laser photocoagulation. *Fertil Steril (suppl.)* 620-25, 1989.
- 48)** Gurgan T, Kisinisci H, Yarali H, et al: Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 56(6):1176-78, 1991.
- 49)** Brumsted JR, Deaton J, Lavigne E, et al: Postoperative adhesion formation after ovarian wedge resection with and without ovarian reconstruction in the rabbit. *Fertil Steril* 53(4):723-26, 1990.
- 50)** Eddy CA, Asch RH, Balmaceda JP: Pelvic adhesions following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertil Steril* 33(5):557-61, 1980.

- 51)**Raj SG, Hulka JF: Second-look laparoscopy in infertility surgery: therapeutic and prognostic value. *Fertil Steril* 38(3):325-29,1982.
- 52)**Tulandi T, Falcone T, Kafka I: Second-look operative laparoscopy 1 year following reproductive surgery. *Fertil Steril* 52(3):421-24,1989.
- 53)**Buttram VC Jr, Vaquero C: Post-ovarian wedge resection adhesive disease. *Fertil Steril* 26(9):874-76, 1975.
- 54)**McLaughlin DS: Evaluation of adhesion reformation by early second-look laparoscopy following microlaser ovarian wedge resection. *Fertil Steril* 42(4):531-37, 1984.
- 55)**Gurgan T, Urman B, Aksu T et al. The effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rates following ND-YAG laser photocoagulation of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 80(1):45-47, 1992.
- 56)**Dabirashrafi H, Mohamad K, Behjatnia Y et al. Adhesion formation after ovarian electrocauterization on patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 55(6):1200-01, 1991.
- 57)**Canis M, Mage G, Wattiez A et al: Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 58(3):617-19, 1992.
- 58)**Meyer WR, Grainger DA, De Cherney AH, et al: Ovarian surgery on the rabbit: Effect of cortex closure on adhesion formation and ovarian function. *J Reprod Med* 36(9):639-43, 1991.
- 59)**Oelsner G, Graebe RA, Boyers SP et al: A comparison of three techniques for ovarian reconstruction. *Am J Obstet Gynecol* 154(3):569-72, 1986.
- 60)**Wiskind AK, Toledo AA, Dudley AG, et al: Adhesion formation after ovarian wound repair in New Zealand white rabbits: A comparison of ovarian microsurgical closure with ovarian nonclosure. *Am J Obstet Gynecol* 163(5):1674-78, 1990.
- 61)**Nezhat C, Luciano A.: Adhesions after resection of ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 59(4):617-20, 1992.

- 62)**Chong AP, Baggish MS: Management of pelvic endometriosis by means of intraabdominal CO₂ laser. *Fertil Steril* 41(1):14-19, 1984.
- 63)**Tulandi T, Vilos GA: A comparison between laser surgery and electrocauterization for bilateral hydrosalpinx: A 2 year follow-up. *Fertil Steril* 44(6):846-48,1985.
- 64)**Tulandi T: Salpingo-ovariolysis: A comparison between laser surgery and electrocauterization. *Fertil Steril* 45:48, 1986.
- 65)**Filmar S, Gomel V, McComb PF: Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: A comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 48:486-90, 1987.
- 66)**Maier DB, Nulsen JC, Klock A et al: Laser laparoscopy versus laparotomy in lysis of pelvic adhesions. *J Reprod Med* 37:965-968, 1992.
- 67)**Nezhat C, Metzger DA, Nezhat F, et al: Adhesion formation following reproductive surgery by videolaparoscopy. *Fertil Steril* 53: 1008-1011, 1990.
- 68)**Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 55:700-704, 1991.
- 69)**Jansen RP, Early laparoscopy after pelvic operations to prevent adhesions: Safety and efficacy. *Fertil Steril* 49(1):26-31, 1988.
- 70)**DeCherney AH, Mezer HC: The nature of posttuboplasty pelvic adhesions as determined by early and late laparoscopy. *Fertil Steril* 41(4):643-46, 1984.
- 71)**Pfeffer WH: Adjuvants in pelvic surgery. *Fertil Steril* 33:245, 1980.
- 72)**Tulandi T, Guaralnick M: Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with and without tubal suturing and salpinxectomy. *Fertil Steril* 55:53-56, 1991.
- 73)**Delbeke L, Gomel V, Mc Comb P, et al: Histologic reaction to four synthetic microsutures in the rabbit. *Fertil Steril* 40(2):248-52, 1983.
- 74)**Hemsell DL: Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. *Rev Infect Dis* Sept-Oct, 13 Suppl. 10:821-841,1991.

- 75)**Rosenberg SM, Board JA: High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol* 148(4):380-85,1984.
- 76)**di Ziegra GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company; 5:3;463-478,1994.
- 77)**Adhesion Study Group: Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal %32 dextran 70: A prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 40(5):612-19,1983.
- 78)**Rosenberg SM, Board JA: High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol* 148(4):380-85,1984.
- 79)**Best CL, Rittenhouse D, Sueldo CE: A comparison of TC7 and %32 dextran for prevention of postoperative adhesions in hamsters. *Obstet Gynecol* 78 (5): 858-60, 1991.
- 80)**Diamond MP, Wiseman DM, Linsky C. Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company; 5(3):485-508,1994.
- 81)**Boyers SP. Gore-tex surgical membrane. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company; 5(3)509-528,1994.
- 82)**Leach RE. Poloxamer 407 Application as a resorbable barrier in adhesion reduction. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company; 5(3)539-550,1994.
- 83)**Franklin RR, and Ovarian Adhesion Study Group. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. *Obstet Gynecol* 86:335-40, 1995.

- 84)**Karadadaş N, Özşener S, Sağol S ve ark. Postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde iki farklı barrier yönteminin deneysel olarak karşılaştırılması. Türk Fertilité Dergisi 4:296-303, 1997.
- 85)**Wiskind AK, Rice WM, Dudley AG. Evaluation of adhesion formation using Interceed (TC7) absorbable barrier on ovarian surgery in the rabbit model. Obstet Gynecol 82(6): 1025-28, 1993.
- 86)**Rice VM, Shanti A, Moghissi KS, Leach RE: A comparative evaluation of poloxamer 407 and oxidized regenerated cellulose (interceed-TC7) to reduce postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. Fertil Steril 59(4):901-6, 1993.
- 87)**di Ziegra GS, Hodgen GD:Prevention of postsurgical tubal adhesions: Comparative study of commonly used agents. Am J Obstet Gynecol 136:173-178, 1980.
- 88)**Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. Int J Fertil 32(4):332-35, 1987.
- 89)**Tulandi T. Intraperitoneal instillates. In: Diamond M, De Cherney AH, Leach RE, ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company; 5(3)479-483,1994.
- 90)**Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. Br J Surg 82(3): 414-7, 1995.
- 91)**Van Goor H, de Graaf JS, Grond J et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. Br J Surg 81(7): 1046-9, 1994.
- 92)**Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 335(8698):1120-2, 1990.
- 93)**Hill-West JL, Dunn RC, Hubbel JA. Local release of fibrinolytic agents for adhesion prevention. J Surg Res 59(6): 759-63, 1995.

- 94)**Doody K, Dunn RC, Buttrum VC: Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 51(3):509-512, 1989.
- 95)**Dunn RC, Mohler M: Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res* 54(3):242-245, 1993.
- 96)**Dunn RC, Mohler M: Formation of adhesions after surgical injury and their prevention with tissue-type plasminogen activator in a rabbit pelvic model. *Infertility* 13: 103-111, 1990.
- 97)**Montz FJ, Fowler LM, Wolff AJ, Lacey SM, Mohler M. The ability of recombinant tissue plasminogen activator to inhibit post radical pelvic surgery adhesions in the dog model. *Am J Obstet Gynecol* 165(5) 1539-42,1991.
- 98)**Wiseman DM, Kamp K, Linsky CB, et al: Fibrinolytic drugs prevent pericardial adhesions in the rabbit. *J Surg Res* 53(4):362-368, 1992.
- 99)**Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 66(6): 1018-22, 1996.
- 100)**Andrade-Gordon P, Strickland S. Interaction of heparin with plasminogen activator and plasminogen: Effect on the activation of plasminogen. *Biochemistry* 25:4033-40, 1986.
- 101)**Handin RI. Bleeding and thrombosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 12th ed. volume 1: 348-53, 1991.
- 102)**Bakkum EA, Blitterswijk CA, Dalmeijer RAJ, Trimpos JB. A semiquantitative rat model for intraperitoneal post-operative adhesion formation. *Gynecol Obstet Invest* 37(4):99-105, 1994.
- 103)**Vural B, Mercan R, Corakci A et al. A trial of reducing adhesion formation in a uterine horn model. *Gynecol Obstet Invest* 45(1):58-61, 1998.

- 104)**Jarvinen PA, Nummi S. Prevention of intraperitoneal adhesions by dextran, Hydrocortisone and chymotrypsin. An experimental study. Acta Obstet Gynecol Scand 55(3):271-73,1976.
- 105)**Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MR. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate and phosphatidylcholine. Eur J Surg 158(1):33-35,1992.
- 106)**Dargenio R, Cimino C, Ragusa G, Garcea N Stella C. Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally induced in the rat. Acta Eur Fertil 17(4):267-72,1986.
- 107)**Querleu D, Boutteville C, Regnier C, Crepin G. Prevention of peritoneal adhesions by local treatments. Experimental study in the rat. J Gynecol Obstet Biol Reprod 14(6):683-87,1985.
- 108)**Ortega-Moreno J. Effects of TC7 associated to %32 dextran 70, heparin and carboxymethylcellulose in adhesion prevention in the rat. Arch Gynecol Obstet 253:27-32,1993.
- 109)**Florencio R de S, Baracat EC, Focchi J, de Lima GR. Heparin effect on prevention of pelvic adhesions. Experimental study. Rev Paul Med 109:247-51,1991.
- 110)**Turkcabar AG, Ozarslan C, Erdem E et al. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. Int Surg 80(1):92-94,1995.

EK:**Tablo 4: Çalışmaya katılan tüm ratların ağırlık, adhezyon skoru, t-PA inhibitörü, protein C değerleri.**

Gruplar	No	Ağırlık (gr)	Adhezyon skoru					t-PA (ng/ml)	Protein C (%) *
			Sağ Batın	Sol Batın	Sağ Uterus	Sol Uterus	Top.		
Cerrahi Kontrol Grubu	1	271	-	-	-	-	-	0.183	100.0
	2	225	-	-	-	-	-	0.155	100.0
	3	232	-	-	-	-	-	0.348	100.0
	4	235	-	-	-	-	-	0.293	100.0
	5	254	-	-	-	-	-	0.155	100.0
	6	263	-	-	-	-	-	0.183	100.0
	7	256	-	-	-	-	-	0.137	100.0
	8	221	-	-	-	-	-	0.147	100.0
	9	230	-	-	-	-	-	0.339	100.0
	10	258	-	-	-	-	-	0.138	100.0
Ortalama ±SEM		244.5 ±5.62	-	-	-	-	-	0.207 ±0.03	100.0 ±0
Medikal Kontrol Grubu	1	271	2	1	1	0	4	0.229	100.8
	2	250	0	0	0	0	0	0.265	99.1
	3	234	0	2	1	2	5	0.247	97.4
	4	263	0	2	1	2	5	0.211	93.9
	5	222	0	2	1	0	3	0.128	83.4
	6	227	0	0	0	0	0	0.183	88.6
	7	228	1	2	0	1	4	0.257	80.8
	8	240	2	0	0	1	3	0.211	100.4
	9	235	1	0	1	1	3	0.192	86.5
	10	209	0	0	2	2	4	0.312	103.4
Ortalama ±SEM		237.9 ±5.97	0.6	0.9	0.7	0.9	3.1 ±0.57	0.223 ±0.02	93.43 ±2.54
Heparin Grubu	1	211	0	0	0	1	1	0.174	47.2
	2	249	1	0	0	1	2	0.174	76.4
	3	232	0	0	0	0	0	0.128	89.0
	4	235	0	1	0	1	2	0.101	86.8
	5	226	0	0	0	0	0	0.165	45.9
	6	241	0	0	0	0	0	0.147	80.9
	7	255	0	1	0	0	1	0.239	63.6
	8	244	1	0	0	2	3	0.229	34.5
	9	237	1	0	2	1	4	0.147	48.2
	10	233	1	1	0	0	2	0.138	38.1
Ortalama ±SEM		236.3 ±3.90	0.4	0.3	0.2	0.6	1.5 ±0.43	0.164 ±0.01	61.06 ±6.58

Gruplar	No	Ağırlık (gr)	Adhezyon skoru					t-PA (ng/ml)	Protein C (%) *
			Sağ Batın	Sol Batın	Sağ Uterus	Sol Uterus	Top.		
Anti-histaminik Grubu	1	253	0	2	1	1	4	0.229	97.4
	2	241	0	0	2	2	4	0.137	96.5
	3	262	2	2	0	0	4	0.128	113.4
	4	243	1	1	2	1	5	0.137	86.5
	5	252	0	1	2	1	4	0.183	103.9
	6	237	0	0	0	0	0	0.165	69.5
	7	232	0	0	0	0	0	0.137	107.0
	8	248	0	0	0	0	0	0.183	108.5
	9	219	0	1	2	2	5	0.247	86.0
	10	214	2	0	1	0	3	0.165	92.1
Ortalama ±SEM		240.1 ±4.79	0.5	0.7	1.0	0.7	2.9 ±0.66	0.171 ±0.01	96.08 ±4.15
Steroid Grubu	1	206	0	1	1	1	3	0.137	97.6
	2	237	0	0	1	1	2	0.302	101.5
	3	252	2	1	0	1	4	0.138	104.6
	4	238	1	0	1	2	4	0.165	116.4
	5	266	0	0	0	0	0	0.137	99.2
	6	253	1	1	0	0	2	0.183	84.3
	7	242	0	0	0	0	0	0.229	85.9
	8	239	0	0	1	0	1	0.140	91.4
	9	221	1	2	1	1	5	0.156	81.3
	10	228	0	0	2	1	3	0.174	92.2
Ortalama ±SEM		238.2 ±5.41	0.5	0.5	0.7	0.7	2.4 ±0.54	0.176 ±0.02	95.44 ±3.37

* Protein C ölçüm sonuçlarında deneklerdeki değerler kontrol grubuna göre (cerrahi uygulanmayan grup) yüzde ile ifade edilmiştir.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ