

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**İNTRAPERİTONEAL VERİLEN İŞARETLİ
E.COLİ'NİN FİBRİN YAPIŞTIRICI
(VİVOSTAT®) İLE KAPLI DİYAFRAGMADAN
SİSTEMİK DOLAŞIMA GEÇİŞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGÜR ÇAVDAROĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**İNTRAPERİTONEAL VERİLEN İŞARETLİ
E.COLİ'NİN FİBRİN YAPIŞTIRICI
(VIVOSTAT®) İLE KAPLI DİYAFRAGMADAN
SİSTEMİK DOLAŞIMA GEÇİŞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ÇAVDAROĞLU

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Sedat KARADEMİR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr.İbrahim Astarçioğlu, Prof.Dr. Hüseyin Gülay, Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Sedat Karademir, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof.Dr. Mehmet Ali Koçdor, Doç. Dr. Hüseyin Astarçioğlu Yrd. Doç. Dr. Koray Atila, Yrd. Doç. Dr. Tarkan Ünek, Yrd. Doç. Dr. Ali Sevinç'e,

Tezimin hazırlanmasına emekleri geçen, değerli danışman hocam Prof. Dr. Sedat Karademir, Yrd.Doç. Dr. Özhan Özdoğan, Uzm. Dr. Meral Karaman, Biyolog Özden Ülker, Araş. Gör. Mine Şencan Eren, Araş. Gör. Çiğdem Arslan'a ,

Asistanlık döneminde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,
Annem, kardeşim ve eşim Burcu Çavdaroğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Özgür Çavdaroğlu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ.....	iv
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
SONUÇLAR	48
TARTIŞMA	54
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

Cpm	count per minute
E. coli	Escherichia coli
nm	nanometre
μ m	mikrometre
SEM	Kesitsel elektron mikroskopisi
Tc	Teknesyum
TEM	Transmission elektron mikroskopisi
TNF	Tümör nekroz faktörü

TABLolar

Tablo1	Batın içi enfeksiyonda, bakteri invazyonundan multi-sistem organ yetmezliğine kadar olan patofizyolojik olaylar	28
Tablo2	Çalışma gruplarında radyoaktivite ölçüm çalışmalarının sonuçları	48

ŞEKİLLER

Şekil 1	Rat diyafragmatik peritonu lakuner alanının kesitsel elektron mikroskopunda (SEM) görünümü	15
Şekil 2	Stomataların görünümü (SEM) görünümü	15
Şekil 3	İntraperitoneal Hint mürekkebi enjeksiyonu sonrası rat hemidiyafragmasının peritoneal yüzden küçük büyütmede (x8) görünümü.	16
Şekil 4	Karbon partikülleri (C) ve Eritrositlerin (yıldız) peritoneal kaviteden lenfatik lümene geçişi TEM görünümü.	18
Şekil 5	Diyafragmadaki subperitoneal lenfatik lakunaların (L) büyük büyütmede (x400) görüntüsü	18
Şekil 6	Lakuner çatının TEM mikroskopik görüntüsü.	19
Şekil 7	Rat diyafragmasının lenfatik lakuner çatısını anlatam 3 boyutlu şekil	19
Şekil 8	Diyafragma lenfatik drenaj yollarını ve bu yolların göreceli olarak önemini önden gösteren şekil	23
Şekil 9	Vivostat® kimyasal yapısı	29
Şekil 10	Adezyon ve Esneklik	31
Şekil 11	Fibrin yapıştırıcı vivostat® mikroskopik yapısı	33
Şekil 12	Vivostat ® sistemi	33
Şekil 13	Vivostat ® fibrin yapıştırıcısının hazırlanması	34
Şekil 14	Vivostat® Spraypen™	34

GRAFİKLER

Grakik 1	Doku adezyonu	30
Grafik 2	Esneklik	30
Grafik 3	Polimerizasyon oranı	31
Grafik 4	Dokuya uyumluluk	32
Grafik 5	Kesinlik	32

RESİMLER

Resim 1	Ameliyat öncesi görünüm	39
Resim 2	Batın açılırken	39
Resim 3	Batına girildi	40
Resim 4	Falsiform ligament düşülürken	40
Resim 5	İnfradiyafragmatik bölgeye fibrin yapıştırıcı vivostat uygulaması	41
Resim 6	Fibrin yapıştırıcı uygulaması	41
Resim 7	Falsiform düşülüp karaciğer sağa deviye edilecek.	42
Resim 8	Fibrin yapıştırıcı vivostat uygulaması sonrası	42
Resim 9	E.coli uygulaması öncesi	43
Resim 10	45 ⁰ Trandelenburg pozisyonuna verildi.	43
Resim 11	45 ⁰ Trandelenburg pozisyonunda işaretli E.coli verilmesi.	44
Resim 12	Batın kapatıldıktan sonra 45 ⁰ Trandelenburg pozisyonunda 20 dakika dinamik görüntü alınması	44
Resim 13	1. , 2. ve 6. saat 10'ar dakikalık statik görüntü alınması supin pozisyonda	45
Resim14	6.saat çekim sonrası tekrar batının açılması	45
Resim 15	Sternotomi yapılırken	46
Resim 16	İntrakardiyak kan alırken (Kültür ve radyoaktivite sayımı için)	46
Resim 17	Hepatektomi ve splenektomi sonrası radyoaktivite sayımı için yakama	47
Resim18	Aktivite sayımı öncesi Kc ve Dalak tartılması	47
Resim 19	Kan , Karaciğer, Dalak radyoaktivitelerin sayımı.	47
Resim 20	Kontrol grubu beşinci dakika görüntü	49
Resim 21	Kontrol grubu dokuzuncu dakika görüntü	49

Resim 22	Kontrol grubu 15. dk. dinamik görüntü	50
Resim 23	Kontrol grubu birinci saat statik görüntü	50
Resim 24	Kontrol grubu ikinci saat statik görüntü	51
Resim 25	Kontrol grubu altıncı saat statik görüntü	51
Resim 26	Fibrin yapıştırıcı vivostat ® grubunda beşinci dakika dinamik görüntü	52
Resim 27	Fibrin yapıştırıcı vivostat ® grubunda dokuzuncu dakika dinamik görüntü	52
Resim 28	Fibrin yapıştırıcı vivostat ® grubunda 16. dakika dinamik görüntü	53

ÖZET

İntraperitoneal Verilen İşaretli *E coli*'nin Fibrin Yapıştırıcı (Vivostat®) ile Kaplı Diyafragmadan Sistemik Dolaşıma Geçişinin Değerlendirilmesi

Dr. Özgür Çavdaroğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir - TÜRKİYE

Tel: 0 232 4122901

GSM: 0 505 6715577

E-mail: ozgurcavdaroglu@gmail.com

İntraperitoneal gelişen enfeksiyonların sistemik etkilerinin oluşmasında diyafragmatik stomatalardan bakteri ve bakteri yıkım ürünlerinin geçişi önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalar, diyafragmadaki lenfatik stomatalardan geçişin engellenmesi halinde mortalitenin azaltılabildiğini göstermiştir. Ancak, bu çalışmalarda blokaj için kullanılan yöntemlerin klinik pratikte uygulanması mümkün görünmemektedir. Bir fibrin yapıştırıcı olan Vivostat®, biyouyumlu, esnek, adezyonu yüksek, dokuya zarar vermeyen ve hızlı polimerize olan yapısı ile cerrahi alanlarda çok amaçlı kullanılmakta, yüzeylere kolayca uygulanabilmektedir. Fibrin yapıştırıcıların diyafragmadaki lenfatik stomataları kapatıp kapatamayacağına ilişkin net bir bilgi bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile, sıçanlarda Vivostat'ın diyafragma lenfatik stomataları üzerindeki kaplayıcılığını gözlemlemeyi ve stomatalardan bakteri geçişine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla, 280-300 gr arası ağırlığında, 16 adet erişkin (2 tanesi ön çalışma için) erkek, Wistar - albino cinsi sıçan iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=7): infradiyafragmatik alana Tc-99m perteknetat ile işaretli *E coli* uygulandı. Grup 2 (n=7): diyafragma üzeri Vivostat® ile kaplandıktan sonra aynı alana Tc-99m perteknetat ile işaretli *E coli* uygulandı. Batın kapatıldıktan hemen sonra 20 dk dinamik, daha sonra 1, 2 ve 6'ncı saatlerde 10 dk statik sintigrafik görüntüler alındı. Altıncı saat statik görüntüleme sonunda ratlar sakrifiye edilerek kan kültürü ve radyoaktivite sayımı için intrakardiak kan, organlardaki radyoaktivite sayımı için ise hepatektomi ve splenektomi yapıldı.

Her iki gruptaki tüm ratlarda dinamik sintigrafik görüntülerde erken dönem diyafragma yolu ile mediastinal lenf sistemi ve kan dolaşımına geçiş izlendi ve tümünde kan kültürlerinde de üreme saptandı. Grup 1 ve 2'de kan, karaciğer ve dalak örneklerindeki radyoaktivite sayım

sonuçları sırası ile $3,4 \times 10^5 \pm 1,2 \times 10^5$, $3,9 \times 10^5 \pm 1,5 \times 10^5$ cpm/ml/dk ($p=0,655$), $5,7 \times 10^4 \pm 2,5 \times 10^4$, $7,7 \times 10^4 \pm 2,4 \times 10^4$ cpm/gr/dk ($p=0,277$), $3,2 \times 10^4 \pm 1,6 \times 10^4$, $3,5 \times 10^4 \pm 1,8 \times 10^4$ cpm/gr/dk ($p=0,749$) olarak bulundu ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Bu alışma sonuçları, fibrin yapıştırıcının (Vivostat®) diyafragmatik lenfatik stomatalardan *E coli* geçişini engellemediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İnraperitoneal, işaretli *E coli*, vivostat, diyafragma, sistemik dolaşıma geçiş

SUMMARY

Evaluation of Transdiaphragmatic Passage of Intraperitoneal Injected Labelled E.Coli Through Fibrin Sealant (Vivostat®) Coated Diaphragm

Dr. Özgür Çavdaroğlu

Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Surgery,

İnciraltı, İzmir - TÜRKİYE

Phone: 0 232 4122901

GSM: 0 505 6715577

E-mail: ozgurcavdaroglu@gmail.com

Transdiaphragmatic passage of bacteria and bacterial products is very important in systemic effects of intraperitoneal infections. In many studies it is shown that blockage of lymphatic stomata may decrease mortality but none of these methods could be clinically applied. Vivostat® is a bioadaptive, highly adhesive and elastic fibrin sealant that can be easily and safely applied to surgical surfaces with its rapid polymerization. There is no certain information about the blocking effects of fibrin sealant on diaphragm. In this study we aimed to show the coating effects of vivostat on diaphragmatic lymphatic stomata and bacterial migration through stomata.

Sixteen (2 rats for preparation) adult Wistar- albino rats of 280-300 grams were divided in 2 groups. Tc 99m pertechnetate labeled *E coli* is applied to infradiaphragmatic area with laparotomy in Group 1 (n=7). In group 2 (n=7) the same process was performed after the diaphragm was coated by Vivostat®. Sintigraphic dynamic images were captured at the 20th minute after the abdomen was closed and static images were captured at 1st, 2nd and 6th hours. Rats were sacrificed after the 6th hour static screening. Intracardiac blood samples were taken for blood cultures and radioactivity counts and hepatectomy and splenectomy were performed for tissue radioactivity counts.

Early diaphragmatic passage to mediastinal lymphatic system and systemic blood circulation were observed in dynamic sintigraphic images for both groups. All the blood cultures were positive. In group 1 and 2 radioactivity count result were respectively $3,4 \times 10^5 \pm 1,2 \times 10^5$, $3,9 \times 10^5 \pm 1,5 \times 10^5$ cpm/ml/min (p=0,655), $5,7 \times 10^4 \pm 2,5 \times 10^4$, $7,7 \times 10^4 \pm 2,4 \times 10^4$ cpm/gr/min (p=0,277), $3,2 \times 10^4 \pm 1,6 \times 10^4$, $3,5 \times 10^4 \pm 1,8 \times 10^4$ cpm/gr/min (p=0,749) in blood,

liver and spleen samples and there was no statistically significant difference between two groups.

This study shows that fibrin sealant (Vivostat®) does not block transdiaphragmatic passage of labeled *E Coli*.

Key Words: Intraperitoneal, labeled *E Coli*, vivostat, transdiphraghmic passage

GİRİŞ ve AMAÇ

Sekonder bakteriyel peritonit cerrahi tedavi ve etkin antibiyoterapiye karşın yüksek mortaliteye sahip ciddi bir hastalıktır. Peritoneal kavitedeki bakterilere karşı 3 farklı konak savunma mekanizması vardır: (i) peritoneal kaviteden bakterileri uzaklaştırmaya yönelik mekanizmalar (ii) bakterileri öldüren mekanizmalar (iii) bakteri sekestrasyonu ve sistemik dolaşıma bakteri karışmasını önleyen mekanizmalar (1-4). Efferent diyafragmatik damarlar ve diyafragmatik lakunalarla mediastinal lenf nodlarına torasik duktusa ve sonrasında kan akımına taşınma önceki çalışmalarla gösterilmiş iyi bilinen bir yoldur (5-8). Oponizasyon ve fagositoz in situ bakteri öldürülmesinde etkili yollardır. Sekestrasyon mekanizması ise inflamatuvar yanıt ürünleriyle gerçekleştirilir. Fibrinojenden zengin eksuda fibrinin bakteriyi direkt olarak sarması, omentum ve viseral yüzeyler arasında adhezyonlar oluşması yoluyla bakteri invazyonunu önlemek için çalışır (1,2,4,9). Peritoneal kaviteden bakteriyel eliminasyon oldukça etkindir (3,10).

Peritoneal kavitedeki ilk savunma yanıtları makrofajlar ve diyafragmatik lenfatik sistemdir. Nötrofiller aracılı akut inflamatuvar yanıt daha geç ortaya çıkar (3).

Peritoneal kavite içindeki bakteri ve partiküler debrisin diyafragmatik peritondaki lenfatik ağızlar tarafından absorbe edildiği ilk kez 1863'de Von Reclinghausen tarafından öne sürülmüştür (11). Daha sonra yapılan elektron mikroskopik çalışmalarla da bu anatomik yapıların varlığı ispatlanmış olup, periton içine çeşitli boyalar (indian ink) ya da partiküler (lateks spheres) enjeksiyonu ile absorpsiyon mekanizmaları da ayrıntılı olarak açıklanmıştır (5). Dumont ve arkadaşları, intraperitoneal madde enjeksiyonunun diyafragmatik lenfatik absorpsiyonu azalttığını göstermiş, benzer çalışmalar ülkemizde de yapılmıştır (10,12). Bunun olası açıklaması, enjekte edilen maddelerin lenfatik ağızlarda tıkaç oluşturmasıdır. Benzer şekilde fibrin yıkım ürünleri de tıkaç oluşturarak diyafragmatik absorpsiyonu azaltabilmektedir(1,9).

Diyafragma skarifikasyonu Allen ve Raybuck tarafından tanımlanmış ve yapıldıktan birkaç hafta sonra gelişen fibrozis ve skar nedeniyle transdiyafragmatik geçişi neredeyse tamamen önlediği gösterilmiştir (13). Benzer yöntem Dumont ve arkadaşları tarafından da uygulanmış, double kolonik perforasyondan 3 hafta önce diyafragmatik skarifikasyon yapılmıştır. Bu çalışmada ayrıca double kolon perforasyonundan hemen sonra intraperitoneal

plateletten zengin plazma verilmiş ve her iki grup içinde mortalitenin sham grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (12).

Gürleyik ve arkadaşları da infradiyafragmatik mesh yerleştirdikten 6 hafta sonra oluşturdukları peritonit modelinde mortalitenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada TNF, endotoksin değerleri ve kan kültürü sonuçlarını kullanarak, diyafragmatik stomatalar yoluyla bakteri ve bakteri ürünlerinin geçişinin sistemik cevabı tetiklediğini, karın içi enfeksiyonun sistemik yayılımında diyafragmatik lenfatik sistemin major rolü olduğunu ortaya koymuşlardır (10,14).

Bakterilerin ve yıkım ürünlerinin diyafragmatik stomatalar aracılığıyla sistemik dolaşıma geçmesi sistemik inflamatuvar cevabı ve dolayısıyla mortaliteyi arttırmıştır (10,12,14). Fakat bugüne kadar kullanılan diyafragmatik blokaj yöntemlerinin kliniğe aktarılabilmesi mümkün görünmemektedir.

Bu çalışma, transdiyafragmatik geçişin engellenmesinin mortaliteyi azaltabileceği fikrinden yola çıkarak, kolay uygulanabilir, biyouyumluluğu yüksek, katkı maddesi olmayan otolog uygulanabilen, diyafragma hareketlerini engellemeyecek dokuyla beraber hareket edebilecek esnek, adezyon kuvveti yüksek ve dokuya zarar vermeyen iki ile beş haftada elimine olabilen bir madde olan fibrin yapıştırıcı Vivostat® (16,17) ile diyafragma geçişi engellenebilir mi sorusuna cevap bulmak amacı ile planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Embriyogenez

Periton mezodermal kökenli bir membrandır (18).

Periton boşluğu iki ana bölümden ibarettir: büyük kese veya genel periton boşluğu ve küçük kese veya bursa omentalis. Bu iki boşluk birbiriyle, Winslow'un epiploik forameni yoluyla ilişkilidir. Periton boşluğu erkeklerde tamamıyla kapalı bir kese şeklindeyken kadınlarda fallop tüpleri yoluyla dış çevreyle ilişkidir (18).

Peritonun Cerrahi Anatomisi

Periton 22.000 cm² lik yüzey alanı ile vücuttaki en büyük seröz membrandır. Paryetal ve visseral olmak üzere iki bölümü vardır. Paryetal tabaka karın ve pelvis boşluklarını ve diyaframın abdominal yüzeyini örter. Visseral tabaka ise karın ve pelvis içindeki organların ve mezenterlerin yüzeyini kaplar (18).

Paryetal periton karın duvarına sıkıca yapışık değildir, karın duvarından hemen altındaki tela subseroza denilen bir yağ dokusu tabakasıyla ayrılmıştır. Buna karşılık visseral periton paryetal peritonun aksine üzerine kapladığı organlara sıkıca yapışiktir. Peritonun histolojik olarak iki katmanı vardır; mezotel dōşeli yüseysel katman (tunika seroza) ve onun altında kalan fibröz katman (tunika subseroza) (18).

Periton boşluğu potansiyel bir boşluktur. İçinde organ yüzeylerini kayganlaştıran, mide ve barsakların daha kolay hareket etmesini sağlayan az miktarda sıvı içerir. Bazı patolojik durumlarda bu sıvının miktarı periton boşluğunu dolduracak kadar artabilir (18).

Periton abdominopelvik boşluğun tamamını kaplamaz. Özellikle posterior duvardan, embriyolojik gelişimin bir sonucu olarak, karın arka duvarının önüne yerleşen organlarla ayrılır. Böylece, peritonla karın arka duvarı arasında, içinde bazı organların bulunduğu, retroperitoneal bir boşluk oluşur. Sadece bir yüzü peritonla kaplı organlara retroperitoneal organlar denir. Damarların girip çıktığı yerler hariç, yüzeyi tümüyle peritonla örtülü organlar da intraperitoneal organ olarak adlandırılır (18).

Peritonun Kan Damarları

Abdominal paryetal periton karın duvarı arterlerinin dallarıyla beslenir. Pelvik paryetal peritonu ise pelvik duvar damarları besler. Visseral peritonun kanlanması ise çöliak trunkus, süperior ve inferior mezenterik arterin dalları veya pelvik organlara ait kan damarları tarafından sağlanır (18).

Peritonun Lenfatikleri

Paryetal peritonun lenfatikleri karın duvarı lenfatiklerine katılır ve hep birlikte paryetal lenf düğümlerine drene olurlar. Buna karşı visseral peritonun lenfatikleri, ilgili organın lenfatiklerine katılarak onlarla birlikte drene olur.

Allen ve Weatherford, periton boşluğunda 10-20 mikron büyüklüğündeki partiküllerin bazal membrandaki açıklıklardan peritonun lenfatikleri yardımıyla uzaklaştırıldıkları belirtilmişlerdir. Bu özel yapıdaki lenfatiklerin sadece diyafragmın abdominal yüzünü örten peritonda mevcuttur (5,18).

Periton sıvısındaki partikülleri nefes alıp verirken temizleyebilen bu modifiye lenfatikler ilk kez 1863'te Von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır (11,18). Gevşemiş diyafragm bu lenfatik damarlardaki gözeneklerin açılmasına ve sıvının lenfatik dolaşıma girmesine izin vermektedir. Higgins ve arkadaşları diyafragm kasılmasıyla, retrosternal alandaki lenfatiklerin içindeki tek yönlü kapakçık mekanizmasında yardımıyla lenf ve içeriğinin (tanecikli madde ve moleküler yapılar) yukarıya doğru pompalandığını bildirmişlerdir (6,18).

Peritonun Sinirleri

Paryetal periton somatik afferent sinirler içerir. Periton ağrı duyusunun taşınabildiği çok sayıda duyuşal lif içerir. Ağrıyı özellikle paryetal peritonun anterior kısmı çok duyarlıdır. Paryetal periton, duyarlılık bakımından göğüs boşluğundaki paryetal plevraya benzer (18).

Visseral periton ise paryetal peritonun tam tersine somatik afferent sinir içermediğinden göreceli olarak ağrıya karşı duyarlı değildir. Burada oluşan duyular zayıf bir şekilde algılanır ve beyin tarafından açıkça lokalize edilemez. Bu genelde organlara otonom sinirlerce taşınan visseral afferent liflerin karakteristik özelliğidir. Visseral periton kökenli ağrıya neden olabilecek temel uyarı, organın sıkışması, gerilmesi veya iskemisi olabilir (18).

Diyafragmın abdominal yüzünü kaplayan periton periferi en altta 6 çift interkostal sinir ve subkostal sinirler tarafından inerve edilir (18).

Diyafragmın abdominal yüzünü kaplayan peritonun orta kesimleri ise frenik sinirin duyu dalları tarafından inerve edilir. Bu nedenle, diyafragmın santralinde peritonu ilgilendiren bir patoloji, frenik sinir tarafından C3, C4 ve C5 spinal sinirlerin dağılımına bağlı olarak omuz bölgesinde ağrı duyusu olarak algılanır (18).

Alt 6 interkostal sinir ve lumbal sinirler, abdominal boşluğun paryetal peritonunu inerve eder (1).

Pelvik periton, obtrator sinir tarafından inerve edilir (18).

Visseral peritonun inervasyonu kesin olarak bilinmemekle birlikte, ağrı duyusu lifleri torasik ve lumbal splanknik sinirlerce taşınır (18).

Periton Histolojisi ve Fizyolojisi

Periton histolojik yapısını gevşek bağ dokusu ve yassı mezotel hücreleri oluşturur. Gevşek bağ dokusu, tıpkı bir vasküler endotel gibi, yassı mezotel hücreleri ile kaplı bir tabaka oluşturur. Peritonun varlığı, intraperitoneal organların ve kısmen de retroperitoneal organların hareketli olmalarına imkan tanır (18).

Periton boşluğu yaklaşık 300 mononükleer hücreyi içeren 50 ml izotonik sıvıyla dolu potansiyel boşluktur. Hastalık durumunda birkaç litre sıvının birikebilmesi mümkündür. Periton sıvısı, su, proteinler, elektrolitler yanında mast hücreleri, fibroblastlar, lenfositler, makrofajlar ve lökositler gibi çeşitli hücreler de içerir (1,18).

Golden ve Shaw, inflamatuvar hadiseler sırasında periton sıvısında artış olduğunu göstermişlerdir. Bu esnada sıvı içerisinde hücre sayısı yaklaşık 3000'e ulaşmakta ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturmaktadır (19).

Tüm periton yüzeyi su ve suda çözünen düşük molekül ağırlıklı maddelerin difüzyonuna iştirak etmesine rağmen, partiküllerin emilimi sadece diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile olur. Bir başka deyişle diyafragma dışı peritoneal yüzey pasif yarı geçirgen bir membran iken, diyafragmatik yüzey partikül ve sıvı emilimi yapabilme özelliğine sahiptir. Genelde karın boşluğunu saran mezotelyel hücreler mikrovililer ile kaplı, düzleşmiş ve sıkça yerleşmiş olduklarından bir halı görünümündedirler. Ancak diyafragmanın alt yüzeyinde bulunan özel lenfatik kanallar (lakuna), mezotelyal hücreler arasındaki küçük delikler (stomata) aracılığı ile peritoneal boşluğa açılırlar. Diyafragmanın soluk vermede gevşemesi ile peritoneal boşluktaki sıvı deliklerden lakunalara kolayca akar. Diyafragmanın soluk almada kasılması ile toraks içi basınçtaki eş zamanlı düşüşünde yardımcı ile lakunalarındaki sıvı

götürücü lenf kanallarına boşalır. Torasik lenfatiklerindeki tek yönlü kapakçıklar lenf sıvısının geri akışına engel olur. Buradan torasik kanala geçen sıvı son olarak da subklaviyan vene boşalır. Karın zarı deliklerin büyüklüğü (8-12 mikrometre) karın boşluğundan emilebilecek partiküllerin maksimum büyüklüğünü belirler. Daha büyük partiküllerin emilebildiği tek yer ise omentumdur (1).

Bakterilerin ortalama çapı 0.5-2 mikrometre arasında olduğundan karın boşluğundan kolayca temizlenirler. Köpeklerde periton içine bakteri enjeksiyonu takiben 6 dakika içinde sağ torasik kanalda, 12 dakika içinde ise kanda bakteriler görülmüştür. Yapılan çalışmalar ayakta duruş pozisyonunda bakteri emiliminin geciktiğini ve baş aşağı pozisyonunda ise arttığını göstermişlerdir. Karın içi basınç artışı, karın boşluğunun bakterilerden temizlenmesini hızlandırırken, geçirilmiş laparatomilere bağlı yapışıklar, geciktirir. Genel anestezi ilaçları ile solunumun baskılanması ve pozitif basınçlı ventilasyon, götürücü lenf akımını ve karın boşluğundan bakteri temizlenmesini azaltır(1).

Peritoneal İnflamasyon

Peritonun yaralanma ve enfeksiyona cevabı oldukça hızlıdır. Peritonda oluşan hasar 4 saatte yuvarlak hücreler tarafından kaplanır. Tam iyileşme ise bir haftada gerçekleşir. Yuvarlak hücrelerin mezotelyuma dönüşen submezotelyal makrofaj veya fibroblastlardan mı yoksa yaralanma bölgesinin yakınındaki mezotelyal hücrelerden mi kaynaklandığını tam açıklığa kavuşmamıştır. Mezotelyal hücreler plasminojen aktivatörlerinden zengin olduğu için periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Ayrıca bu fibrinolitik etki peritonitte de önemli rol oynar(1).

Peritoneal hasar ve enfeksiyon inflamatuvar cevabın ortaya çıkmasına neden olur. Hasarlı mezotelyal hücreler ve mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminler damar geçirgenliğini artırarak karın boşluğundaki sıvının alışverişini hızlandırır. Açığa çıkan doku tromboplastini protrombini trombine çevirir. Trombin ise karın boşluğundaki fibrinojeni fibrine dönüştürür. Fibrin bakterileri sararak bakteriyimi engeller ya da geciktirir. Fibrin ayrıca gastrointestinal yırtıkları omentum veya çevre organların yardımı ile etkili bir şekilde kapatabilir veya apse odağının dış duvarını çevreleyebilir. Fibrin sağlıklı karın boşluğundaki fibrinolitik enzimler (plazmin vs.) tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu enzimler inaktif hala geldiği için fibrin birikintileri ve fibroblastlar bölgesel olarak çoğalır ve kalıcı yapışıklar meydana gelir (1).

Peritoneal boşluğun bakteriler ile kontaminasyonu akut inflamatuvar cevabı tetikler. En az dört ana hücre tipi bu inflamatuvar tepkide anahtar rol oynar. Bunlar makrofajlar, mezotelyal hücreler, kılcal damar endotel hücreleri ve nötrofillerdir. Ayrıca; trombositler, damar düz kas hücreleri ve fibroblastlar da inflamatuvar cevapta rol oynar:

Periton kontaminasyonuna verilen bu cevabın bazı yan etkileri de mevcuttur. Bakterilerin diyafragmatik lenfatikler tarafından hızla emilimi periton içi kontaminasyonu azaltırken diğer yandan septisemiye neden olur. Oluşan inflamasyonun peritoneal damar geçirgenliğini arttırarak bakterinin opsonize olup fagosite olmasını sağlayan özelliği ise hipovolemik şoka neden olur. Ayrıca peritona geçen fazla miktarda sıvı diyafragmatik lenfatiklerin emme kapasitesini aşar ve periton boşluğunda birikir. Biriken sıvının opsoninleri çabucak tükenir böylece bakteriler fagosite edilemez ve aşırı çoğalmaya başlar. Şok, bakteriler, endotoksin ve nekrotik dokular inflamatuvar cevabı daha da aktive eder ve sonuçta sepsis, erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) , multisistem organ yetersizliği (MOF) tabloları gelişebilir (1).

Fibrin bakteriyi sararak jeneralize peritoniti engellemeye çalışır. Makrofajlar ve fibrin birikimi infeksiyonu sınırlar. Bunun sonunda piyojenik bir membran oluşur.

Trombositler lenfatik kapakçıkların tıkanmasına neden olarak bakterilerin diyafragmatik lenfatiklerce uzaklaştırılmasına engel olur ve buna bağlı olarak diyafragma altı apse gelişebilir. Ayrıca deney hayvanlarında kontamine fibrin partiküllerin bakteriyi fagositlerden koruyarak çoğalmasını zemin hazırladığı ve apse oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (6).

Apse duvarı bakterileri opsonin ve antibiyotiklerden korur. Gelişmekte olan apsenin içinde bakteriler çoğalmaya devam eder. Parçalanan fagositlerin proteolitik enzimleri ve üretilen toksinler apse içeriğini likefiye eder ve apse içinde basınç artar. Apse duvarından oksijen ve besleyici maddeler gerekli miktarda geçemediğinden anerobik glikoliz artar ve sonuçta anaerobik ortam oluşur. Drenaj apse aşamasına geçmiş infeksiyonların tedavisi için şarttır. (1,20).

Peritoneal Mezotelin Genel Yapı ve Fonksiyonu

Mezotelyal Hücreler

Periton ciltle eşit yüzey alanına sahip bir seröz zardır. Mezotelyum peritoneum tunika propria denen konnektif dokuyu örten bir bazal membrana sahiptir. Basit skuamöz epitelyal hücreler ışık mikroskopunda çekirdekleri yalnızca çıkıntı incelenebilen yassılaştırmış hücrelerdir. İntrasellüler sınırlar ancak gümüş nitratla hazırlanan hautchen preparatlarında celloidin filmiyle mezotel ayrıştırıldıktan sonra görüntülenebilmektedir. Normal mezotelde hücreler arasındaki gümüş depozitlerinin oluşturduğu sınırlar basit skuamöz epitelyuma özgü şekilde keskin, düzenli ve devamlıdır. İleri incelemede mezotelin 40nm kalınlığındaki bazal laminaya dizilmiş tek katlı yassı epitelyum olduğu görülebilir. Viseral peritonun hareketli olan bölgelerinde hücrelerin şekil ve boyutu da değişiklik göstermekle birlikte genellikle hücreler 0.5-2 µm kalınlığında ve 30-40 µm çapındadır. Çekirdekler periferik elektron-dense kromatin içeren düzensiz sınırlı disklerdir. Nükleoluslar bazen görüntülenebilir (21).

Yüzeyel Mikrovilluslar

Mezotelyal hücrelerin normal endotelial hücrelerden farklı özellikleri arasında peritoneal yüzeyde görülen ince mikrovilluslara sahip olmaları vardır. Uzunlukları 2.7 µm' ye ulaşan 50- 110 nm çapındaki bu yapıların sayı ve yoğunluğu lokalizasyona göre değişmekte ve sayıları peritonun hareketli viseral kısımlarında artış göstermektedir. Yüzey alanını artırarak çözünmüş maddelerin hücre membranından geçişini kolaylaştırırlar. Andrews ve Porter 1973' te ve Gaudio 1990' da mikrovillusların seröz bir eksuda oluşturarak mezotelyumu abdominal organların oluşturacağı mekanik hasardan koruduğunu göstermişlerdir (21).

İntrasoplazmik Organizasyon

Mezotelyal hücrelerin içerdiği organeller arasında düz endoplazmik retikulum, golgi aparatı ve serbest ribozomlar vardır. Bu organeller çoğunlukla perinükleer sitoplasmaya bağlanmıştır. Glikokaliks, plasmalemma, plasmatör aktivörleri gibi mezotelyal iyileşmede önemli maddelerin sentezinden sorumludurlar. Mezotelyal hücrelerin en karakteristik özelliği hücrelerin genellikle ince duvarlı sınırında yoğunlaşmış olan sitoplazmik veziküllerdir. Ortalama 70 nm çapındaki bu veziküller hem peritoneal hem de bazal yüzde yerleşmektedir. Transsellüler kanallar tıpkı endoteldeki gibi solut transferinde belki de bu vezikülleri

kullanılmaktadır. Mezotelde transfer sırasında kat edilen yol endotele göre oldukça uzun sayılabilir ve halen bu yolun aydınlatılmamış noktaları vardır. Lateral plasmalemmada da veziküller vardır. Intraseküler bileşke yerlerinde bu veziküller rozet şeklinde birleşerek sisternaları oluşturmaktadır. Hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan da solut transferini gösteren çalışmalar vardır. Veziküller sitoplazmanın derinliklerinde golgi kompleksi çevresinde de bulunmaktadıdır. Bu veziküller genellikle hücrelerarası transferde önemli bir rol oynamaz. Bunu dışında hücrelerin sınırlarında yerleşim gösteren kılıflı veziküller ve çukurlar vardır. Bu veziküllerin solutten çok katı maddelerin transportundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (21).

Intraseküler Boşluklar ve Bağlantı Sistemleri

Mezotelyal hücreler patolojik durumlarda birbirinden ayrılrsa da genellikle birbiriyle yakın ilişkide hücrelerdir. Hücrelerin bağlantı noktalarında mezotel 150-200 nm kalınlığa ulaşabilmektedir. Hücrelerarası bağlantı noktalarının peritoneal yüze bakan kısımlarında hücreler birbirine sıkı bağlantılarla (tight junction) bağlanmıştır. Frozen kesitlerde bu bağlantıların çok geçirgen olmadığı gösterilmiştir. Von Recklinghausen mezoteldeki porları ilk kez tanımlamıştır. Son elektron mikroskopu incelemeleri peritoneal kaviteden diyafragmal lenfatik drenajı direkt olarak sağlayan stomataları göstermektedir (21).

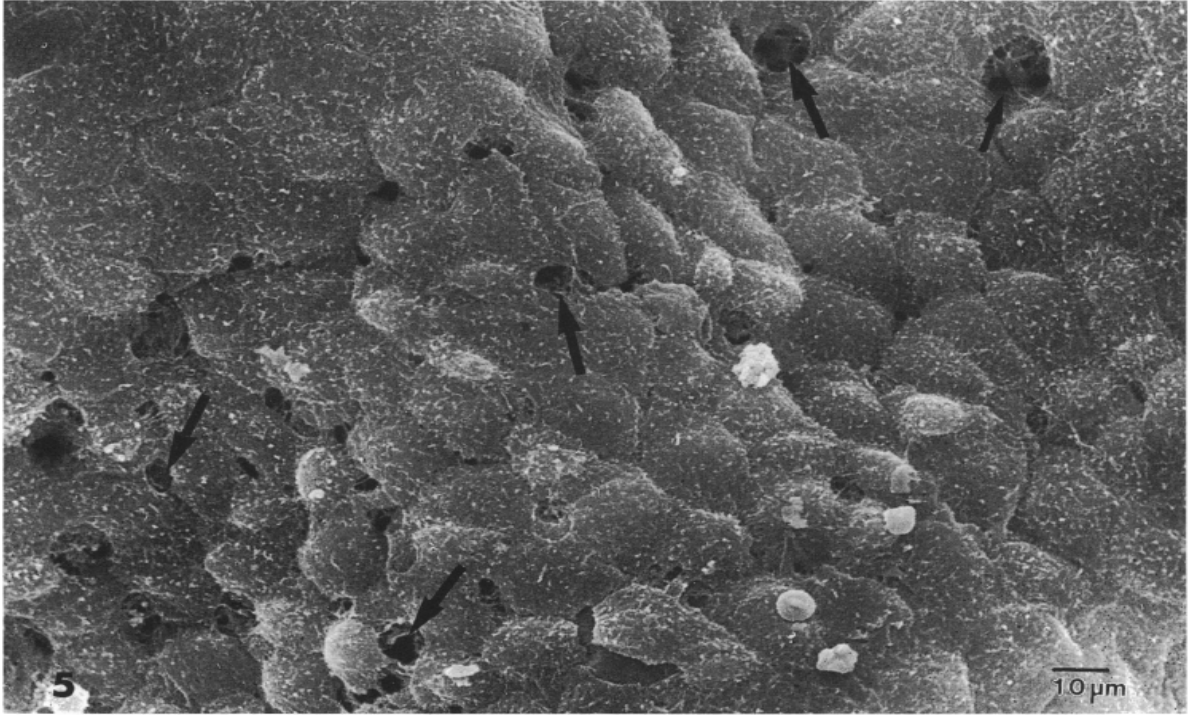
Metabolik Özellikler

Peritoneal membrandan basit difüzyonla solüt geçişi mümkündür ancak histobiyokimyasal incelemeler daha çok aktif transportun kullanıldığını göstermektedir. Tavşan ve kedi peritonlarında aktif transportta görevli asit ve alkalen fosfataz gibi birçok enzimler gösterilmiştir. Mezotelyal hücrelerin fibrinolitik aktivitesi de vardır. İzole mezotel kültürlerinde gösterilen bu fibrinolitik aktivite mezotelin kendi başına bir doku plazminojen aktivatörü kaynağı olduğunu desteklemektedir. Bu aktivite yara iyileşmesi sırasında artmakta ve bunun da peritonla oluşacak kalıcı fibröz adhezyonları önlediği düşünülmektedir. Mezotel hücreleri potent bir vazodilatör ve platelet inhibitörü olan PGI₂ de üretmektedir. Bu özellikler peritonun endotele bir alternatif olarak prostetik damar greftlerinde kullanımını gündeme getirmiştir. Mezotelin antitrombotik özelliklerinden yararlanarak venöz endotel yerine kullanılmasıyla parietal peritondan elde edilen venöz grefler üretilebilmektedir (21).

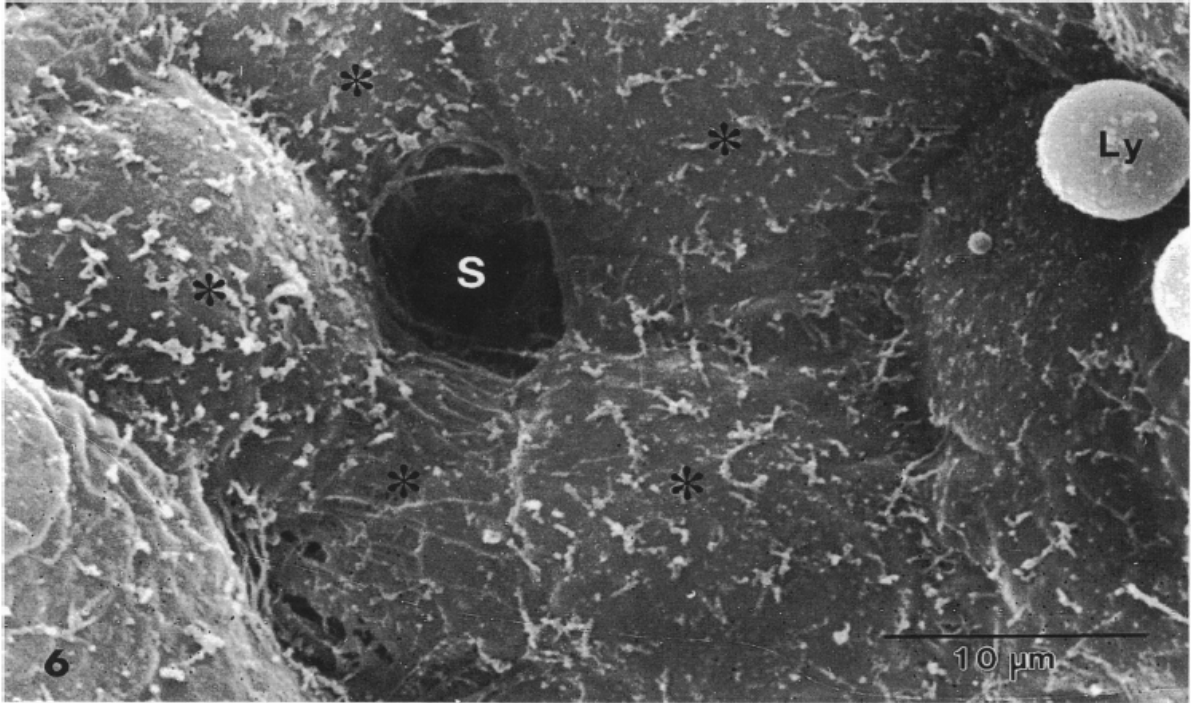
Diyafragmatik Peritonun Yapısı

Peritoneal sıvı absorpsiyonunu araştıran çalışmalar diyafragmanın peritoneal yüzeyinin drenajda önemli rol oynadığını göstermektedir (25,26). Lill ve ark (1979) NaCl solusyonlarının, %9 domuz albumini içeren Krebs-Ringer solusyonların (BSA) absorpsiyonunun diyafragma yüzeyi fibröz bir dokuyla kapatıldığında anlamlı oranda azaldığını göstermiştir (27).

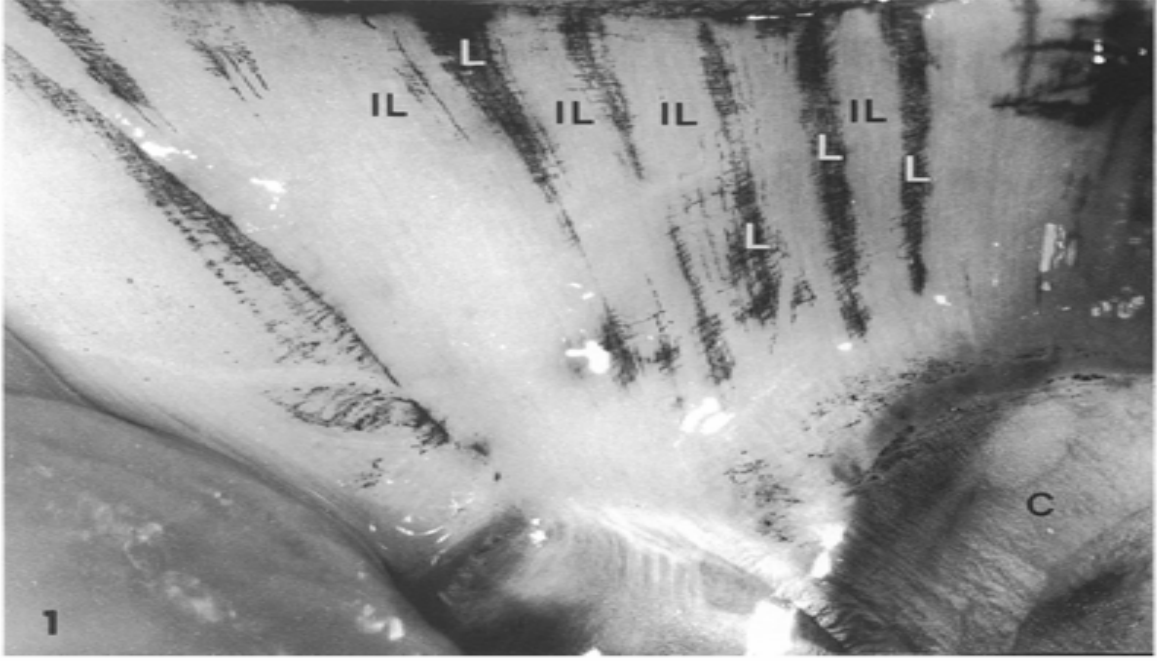
Diyafragmanın peritoneal yüzeyini inceleyen birçok elektron mikroskopi çalışması mezotelyal hücrelerin düzenli dağılmadığını göstermektedir (22-24) . Hücreler yuvarlak ya da kübik şekilli ve yassı olarak iki ana gruba ayrılabilir. Mezotelyal lenfatik laküner bölgeyi kaplayan ve diğer yüzeyleri kaplayan hücreler laküner ve interlakner hücreler olarak tanımlanmıştır. Laküner hücrelerin mezotelyal hücreler arasındaki bağlantılar çıkıntılıdır ve hücre çekirdeklerini içeren santral kısımlar peritoneal kaviteye doğru protrüde olmuştur. Bu yüzeyde birçok mikrovillus yer alır. Bu hücreler peritoneal kaviteyle olan ilişkilerinin yanı sıra komşu hücrelerle transportu sağlayan birçok vezikül ve bağlantı da içermektedir. Mezotelyal laküner çatının birçok kısmında mezotelyal hücrelerin birleşmesiyle oluşan stomatalar vardır (şekil 1,2). Bu oval açıklıklar birkaç mikrometre boyutundadır. Stomatalar interlakner alanlardaki gözlenmez. Diyafragmanın st yüzünde yer alan plevral mezotelde de stomatalar mevcuttur. Kesitsel elektron mikroskobu (SEM) plevral ve peritoneal mezotelin birbirinden farklı yapıda olduğunu gösterebilir. Plevral mezotelyal hücreler tek tiptir. Bu hücreler yassı ve düzgün sınırlıdır. Mikrovillus içerirler ve peritoneal mezoteldeki gibi lateral sitoplazmik çıkıntılara sahiptirler. Dış yüzeydeki aksine plevral yüzdeki stomatalar lentiform yapıdadır ve yoğunlukları peritoneal yüzeydekine göre daha azdır. Peritoneal kaviteden normal reabsorpsiyonu inceleyen çalışmalar absorpsiyonun daha çok lenfatikler yoluyla olduğunu, kan damarlarının kk bir rolü olduğunu göstermektedir. Elektron mikroskopisi çalışmaları mezotelyal hücreler arasında açık stomatalar olduğunu kanıtlamıştır. Stomatalar peritoneal kaviteyi zengin lenfatik ağla döşenmiş lakna olarak adlandırılan submezotelyal konnektif dokuya bağlamaktadır. Hayvanlarda intraperitoneal hint mürekkebi enjeksiyonu sonrası lakunalar hızla siyaha boyanmaktadır.(şekil 3) Siyaha boyalı laküner alanlar kolaylıkla interlakner alanlardan ayrılabilir. (şekil 3) Bu alanlar düzenli aralıklarla yerleşmiş transvers anastomozlarla birbirine bağlıdır. Bu anastomozlar biraz daha derinde yerleşir ve daha derindeki intermuskuler ve perivaskuler lenfatikler olarak adlandırılan zengin damar ağına açılırlar.



Şekil 1. Rat diyafragmatik peritonu lakuner alanının kesitsel elektron mikroskopunda (SEM) görünümü. Sirküler stomata (oklar) yalnızca lenfatik lakunalar üzerindeki kuboidal mezotelyal hücreler arasında izlenmektedir. Ölçek: 10 µm



Şekil 2. Beş kuboidal mezotelyal hücrenin (asteriks) birleşmesiyle oluşan bir stomata (S). Stomal açıklığın altından geçen bir endotelyal hücre çıkıntısı. Lenfositlerle (Ly) aynı boyuttaki hücreler stomatadan kolaylıkla geçebilmektedir. SEM Ölçek 10 µm

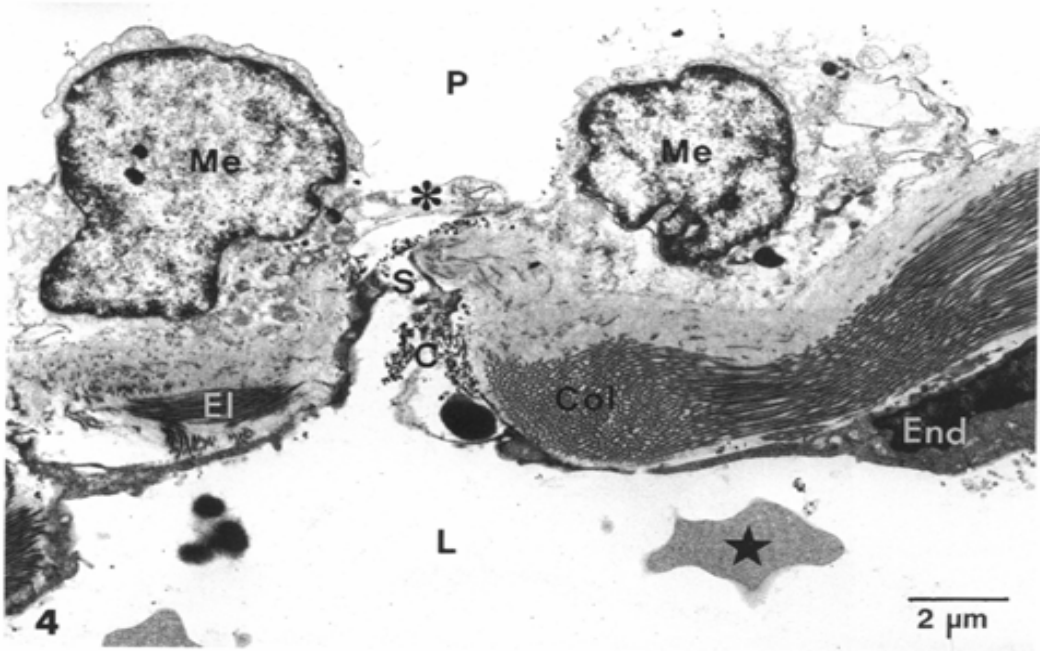


Şekil 3. İntraperitoneal Hint mürekkebi enjeksiyonu sonrası rat hemidiyafragmasının peritoneal yüzden küçük büyütmede (x8) görünümü. Mürekkeple dolu lenfatik lakunalar (L) kas liflerine paralel seyretmekte, interlakuner aralıklardan keskin şekilde ayırt edilmektedir (IL). C: Santal tendon

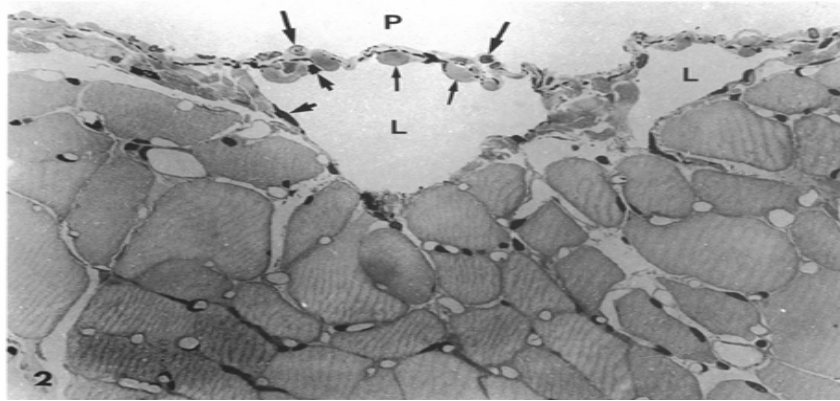
Diyafrafmatik subperitoneal lenfatik lakünaların yerleşimi ve yapısı türden türe değişiklik gösterir. Köpek ve tavşanlarda santral tendon çevresinde yoğunlaşmış (28), kemirgenlerdeyse daha çok diyafragmanın muskuler kısmında yerleşmişlerdir (7,29). Türe bağlı olan bu değişim plazma proteinleri ve eritrositler gibi substansların ve sıvının emilimindeki değişkenliği de beraberinde getirmektedir. Absorbsiyon en hızlı ratlarda, daha sonra tavşanlarda ve en yavaş olarak guinea domuzlarında saptanmıştır(25,30,31). Emilim miktarını ve hızını etkileyen diğer faktörler arasında genel anestezi altında normal solunum sırasındaki diyafragmal hareketlerin derecesi (32), intraperitoneal basınçtaki farklar (33) ve postür vardır (34). Fowler pozisyonunda (baş 45 derece yukarıda) tavşanlarda absorbsiyon azalmıştır. Hastaların eskiden beri Fowler pozisyonunda tutulmasındaki amaç intraperitoneal toksin absorbsiyonunu azaltmaktır.

Lenfatik lakünaların lümeni ince bir bazal membrana dizilmiş kübik mezotel hücre bariyeri, değişik kalınlıklarda kollajen depozitleri ve ince bir endotelial tabakayla peritoneal kaviteden ayrılmaktadır. Bu tabakalar lenfatik laküner çatı olarak adlandırılır. Stomata kenarında lenfatik endotel direkt olarak peritoneal yüzeye doğru devam etmekte ve yüzey endoteline katılmaktadır. (Şekil 4-7) Bu bölgede mezotelial bazal membran ve kollajen bulunmaz. İntraperitoneal enjekte edilen karbon partikülleri yine bu bölgelerden doğrudan lenfatik laküner lümenine geçebilir. Epitelial hücrelerle endotel arasındaki bu doğrudan ilişki nadir görülen bir durumdur. Vücutta yalnızca ovarian bursada, peritoneal ve plevral kaviteelerde ve belki perikardiyal kavitede görülmektedir (21).

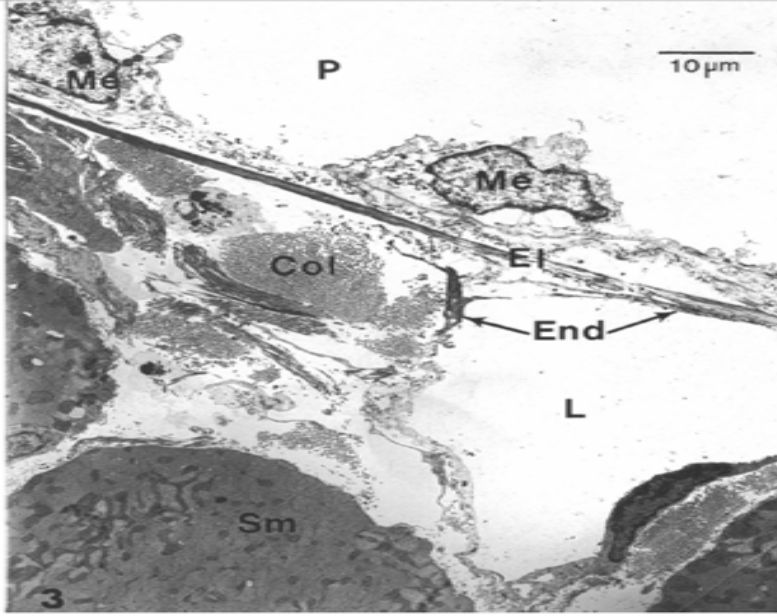
Diyafragmal periton haricinde parietal ve visseral peritondan absorpsiyon çok kısıtlıdır. Courtice ve Steinback tavşanlar üzerindeki çalışmalarında intraperitoneal enjekte edilen sıvının omentum ve mezenterdeki ekstraperitoneal koleksiyonunu göstermişlerdir. Simer (1948) ve Abu-Hijleh (1987) ratlarda intraperitoneal hint mürekkebi enjeksiyonu sonrasında peritoneal yüzeylerden boyanın farklı miktarlarda emildiğini saptamışlardır. Makroskopik olarak boya omentum, mezenter ve peritoneal yağ dokusunda fazla tutulmuştur. Mikroskopik inceleme omentum ve mezenterde birçok lenfatikte çok az karbon tutulumu olduğunu göstermiştir. Özellikle omentumdaki makrofajlar savunma mekanizması olarak boya maddesini tıpkı bakteriyel invazyonda olduğu gibi temizlemektedir. Bazı otörler dalak ve karaciğerin peritoneal kaviteye enjekte edilen maddelerin absorpsiyonun incelemiş ve intraperitoneal enjeksiyondan 10 saat sonra dalak ve karaciğerde önemli ölçüde thorotrast birikimi saptamışlardır. Whaley ve ark ratlarda enjeksiyondan 30 dk sonra kupfer hücreleri ve dalaktaki perifoliküler alanda karbon depozitlerini göstermişlerdir. Roser ve ark (1970) aktif koloidal altınla işaretli makrofajların farelerde 12 saat sonra paratimik lenf nodlarının subkapsüller alanlarında, 24 saat sonra ise karaciğer ve dalak parankiminde biriktiğini saptamışlardır. Abu-Hijleh ratlarda enjeksiyondan en erken 20 dakika sonra karbonla işaretlenmiş birkaç adet kupfer hücresi görmüştür. Bu çalışmaların hepsi intraperitoneal partiküllerin karaciğere gelirken diyafragmatik lenfatiklerden reyonel lenf nodlarına ve oradan venöz dolaşıma katıldığını göstermektedir (21).



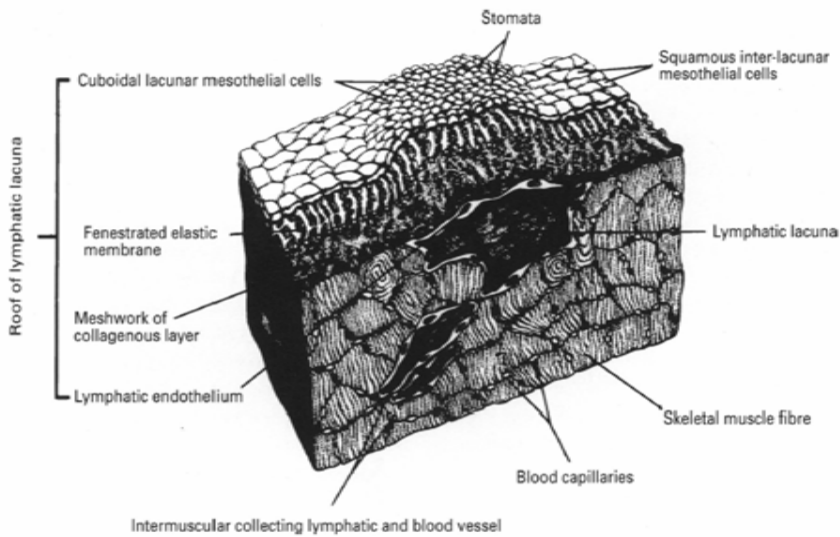
Şekil 4. Lakuna (L) altında uzanan bir stomal kanal (S). Lakuner lumenden kollajen lifler arasında (Col) peritoneal kaviteye (P) uzanan endotelial hücreler (End) mezotelial hücrelerle birleşmektedir. Karbon partikülleri (C) ve Eritrositlerin (yıldız) peritoneal kaviteden lenfatik lümene geçişi serbestçe ve hızlıca sağlanır. Köprü çeğindeki filamentöz yapı (asteriks) mezotelial hücreleri birbirine bağlamaktadır. TEM, ölçek: 2 μ m



Şekil 5. Diyafragmadaki subperitoneal lenfatik lakunaların (L) büyük büyütmede (x400) görüntüsü. Lakuner lümen peritoneal kaviteden (P) lakuner çatı olarak adlandırılan ince bir duvarla ayrılmaktadır. Laküner lümeni oluşturan yapılar: Kuboidal mezotelialum (büyük oklar), pencereleli elastik membran (koyu renk kesikli çizgiler) kollajen lifler (küçük oklar) ve lenfatik endotelialum (ok uçları). Semithin resin kesit Azar II boyama.



Şekil 6. Lakuner çatının TEM mikroskopik görüntüsü. L: Lenfatik lakuna, P: peritoneal kavite, Me: küboidal mezotelyal hücreler, El: pencereli elastik membran, Col: kollajen lifler, End: lenfatik endotelial hücreler, Sm: iskelet kası. Ölçek: 10 μ m



Şekil 7. Rat diyafragmasının lenfatik lakuner çatısını anlatam 3 boyutlu şekil. Üst yüzey peritonu temsil etmektedir.

MEZOTELYAL STOMALARIN DAĞILIMI VE MORFOLOJİSİ

Peritoneal sıvının lenfatik lakunalara geçtiği açıklıklar olarak Von Recklinghausen tarafından (1863) ilk kez tanımlanan stomatalar ilk kez gümüş nitrat kullanılarak gösterilmiştir. Bazı kaynaklarda (Allen,1936; Simer 1948) bu açıklıklar gümüş nitratın yarattığı defektler olarak tanımlanmışsa da Tsilibary ve Wissing (1977); Leak ve Rahil (1978) farelerde ilk kez diyafragmatik peritondaki stomataları elektron mikroskopuyla görüntülemiştir (21).

Seröz membranlardaki stomatalar düzenli dağılmamıştır. Plevranın visseral yüzü yerine parietal yüzde yerleşen stomatalar peritonun da diyafragmal yüzeyinde bulunur. Whils Nakatani ve ark (1998) perikardiyumda fenestra ya da porların olduğunu kemirgenlerle yaptıkları çalışmalarda göstermişlerse de perikardın boşluksuz devam eden bir zar olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Türe bağlı değişkenlik ve teknik nedenlerden dolayı stoma morfolojisi ve dağılımı seröz membranlarda farklılık arz ediyor olabilir. Bununla birlikte SEM incelemeleri stomaların gerçek varlığı ve dağılımıyla ilgili asıl kriterler olan dışta mezotelyal sınır ve içte endotelyal ağızdan oluşan yapıyı göstermede en güvenilir bilgiyi vermektedir. (Şekil 1,2) Bu incelemelerle gerçek stomata açıklıklarının tüm peritoneal ve plevral yüzeylerde olmadığı, diyafragmanın serozal yüzeyinde yerleştiği saptanmıştır. (Abu-Hijleh ve ark 1994)

Mezotelyal stomaların dağılımıyla ilgili türden türe hatta aynı tür içinde farklılıklar olduğu iddia edilmektedir. Tavşanlarda santral tendonda, farelerde kas tabakasında, altın golden hamsterlarda tendinöz kısımda daha fazla olmak üzere her iki diyafragmal kısımda stomaların yoğun yerleşimi gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise tavşan diyaframında stomata olmadığı, fare ve insan fetus diyaframında ise tüm diyafragmal yüzeyde eşit dağılıma sahip stomatalar olduğu saptanmıştır. Tüm bunlar stomaların diyafragmal yüzeydeki yerleşiminin türe bağlı değişkenlik arzettiğini ve aralıksız bazal membrana sahip yassı mezotelde, hücreler arası sıkı bağlantı noktalarında ve kalın submezotelyal kollayen tabakada stomaların çok nadir bulunduğunu desteklemektedir. (Bettendorf,1979) Stomaların en sık submezotelyal lenfatik lakunaları çevreleyen kübik hücre bölgelerinde yerleşmektedir. Mezotelyal stomata yoğunluğuyla submezotelyal lenfatik lakuna yoğunluğu arasında korelasyon vardır. Örneğin tavşanlarda plevral yüze göre diyafragmatik peritonda 8 kat fazla lenfatik lakuna vardır ve mezotelyal stomaların ortalama yoğunluğu peritoneal yüzeyde plevral yüzeyden 4 kat fazladır. Rat diyaframı için de benzer sonuçlar vardır. (Şekil 7)

SEM' le görüntülemeye birçok memelinin ve insan fetusunun 4-10 µm boyutunda oval mezotelyal hücrelerle çavrelenmiş stomatalar içerdiği görülmüştür. (Şekil 5,6) Görüntünün kaydedildiği andaki solunuma bağlı hareket fazına göre boyutlar değişkenlik göstermektedir. Bazı stomatalar submezotelyal konnektif dokunun elemanı gibi görünürken bazıları oldukça derin yerleşimlidir. (Şekil 5) stomal açıklıkta hücrel çıkıntılar tanımlanmıştır. Bunlar arasında komşu hücreler arasında köprü gibi davranan mezotelyal çıkıntılar (Şekil 4) ve /veya stomayı kısmen kapatan endotelyal flepler de vardır. (Şekil 2) Bu çıkıntıların fonksiyonu anlaşılamamıştır. Submezotelyal lenfatiklere yanlış yönde akımı engelleyen kapakçıklar gibi görev yapıyor olabilirler (21).

Diyafragmanın lenfatik drenaj sistemi normalde peritoneal sıvının turnoverıyla fonksiyon görür. Sistemden geçen sıvı miktarı peritoneal kavitedeki sıvıyla ilişkilidir. Stomata ve ilişkili olduğu kanalın oluşumu lakuner mezotel, submezotelyal konnektif doku ve lakuner endotelin yerleşimindeki lokal farklılıkla mümkündür. Belli bölgelerde yapısal olarak farklılaşmış bu tabakalar stomata kenarlarında mezotel ve lakuner endotelin birbiriyle birleştiği geçiş bölgesinde peritoneal kavite ve lenfatik lakunalar arasında bir kanal oluşturmaktadır. Mezotelyum ve lenfatik endotelyumun her ikisi de kanal çevresinde bazal membranlarını kaybeder ve yine kanal çevresinde submezotelyal konnektif doku kesintiye uğrayarak geçişe izin verir. Elektron mikroskopisinin sonuçlarına göre bu kadar karmaşık bir yapıda olan stomataların uzun bir süreçte oluştuğu ve kalıcı yapılar olduğu düşünülebilir. Stomataların gerilime bağlı (pasif) ve deneysel olarak gösterilebilen aktif fonksiyonel yanıt olarak oluştuğu iddia edilmiştir. Mezotelyal ve endotelyal sitoplazmada bulunan aktin benzeri filamentlerin stomata ve lenfatik kanalların öncülü olduğu düşünülmektedir. Tavşanlarda karbakol kolin enjeksiyonu sonrası kontrakte fazda gevşemiş faza göre 30 kat fazla stomata oluşumu olduğu ve totalde %40' varan yeni stomata oluşumu Miserocchi (1989) tarafından gösterilmiştir. Normal solunum siklusunda stomataya ait değişiklikleri gözlemek diyafragmanın solunum sırasında fiksasyonu çok kısa olduğu için zordur. Deneysel olarak solunum fazlarında diyafragmanın fiske edilmesi bu nedenele yanlış sonuçlar verebilir. Rat diyafragmasının SEM' le incelemesi sırasında vasküler perfüzyon ve immersiyon yöntemlerinden biriyle fiksasyon yapılmaktadır. Abu-Hijleh ve ark (1994) fiksasyon metoduyla ya da kontraktıl fazda yapılan incelemelerin aksine açık stomalar görüntülemiştir. Bu durum mezotelyal stomataların sayı ve yerleşiminin göreceli olarak değişken olduğunu göstermektedir (21).

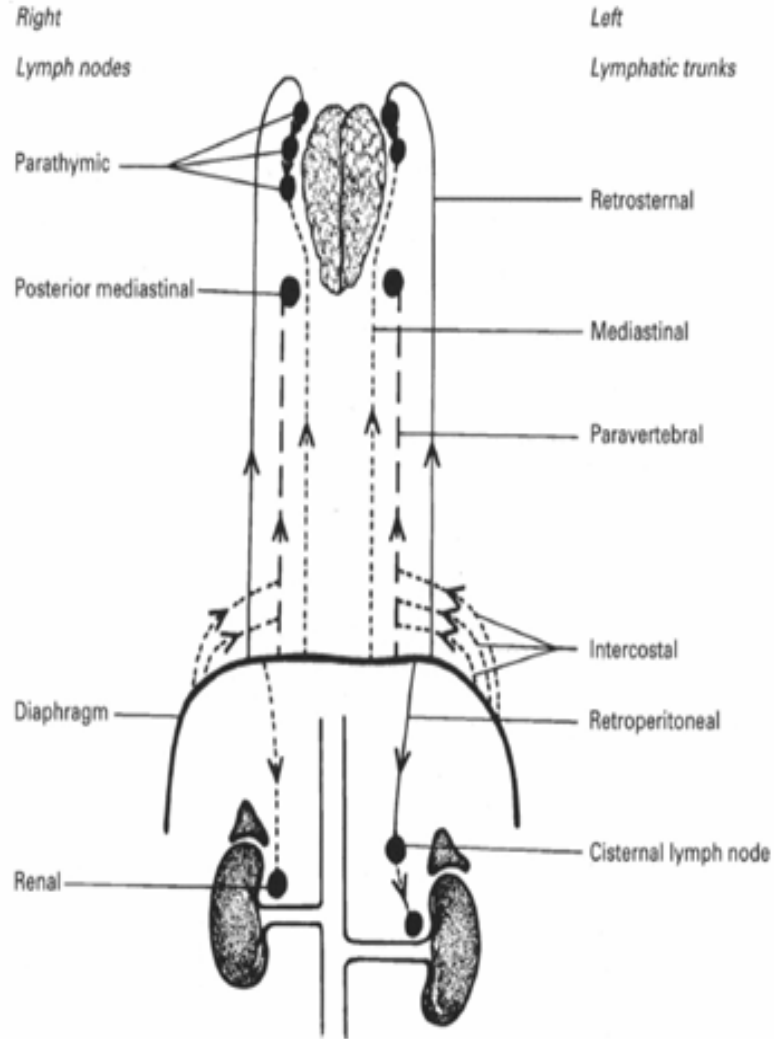
PERİTONEAL KAVİTE VE DİYAFRAGMANIN EKSTRENSEK LENFATİK DRENAJ

Birçok türde peritoneal kaviteden lenfatik drenaj yolları araştırılmıştır. Ratlarda lenfatik sıvının mezenterik ve retroperitoneal kanallardan geçerek ilişkili lenf nodlarına uğradıktan sonra sisternal nod aracılığıyla kana karıştığı (Abdou ve ark 1952) öne sürülmüştür. Radyolojik çalışmalar diyafragmatik lenfatiklerin aynı taraftaki internal torasik damarlarla ilişkili büyük toplayıcı duktuslara drene olduğunu göstermektedir. Sonrasında timus çevresindeki anterior mediastinal lenf nodlarından geçerek sağ lenfatik duktusla kana karışmaktadır. Köpek, kedi, tavşan, koyun ve guinea domuzlarında internal torasik yol (parasternal lenf kanalları) peritoneal kaviteden mediastinal/parasternal lenf nodlarına geçişte ana yoldur. Burdan sonraki durak lenfatik/torasik duktustur. Son çalışmalardan birinde ratlara enjekte edilen hint mürekkebinin bu yolda hem kraniyal hem kaudal hareketi gösterilmiştir. Gösterilen 4 adet yolun önemi, sıklığı, boyutu ve mürekkeple boyanma özellikleri şöyledir: (1) retrosternal (parasternal) yol: anterior diyafragmayı kraniyal yönde paratimik nodlara bağlar. (2) retroperitoneal yol: posterior diyafragmayı kaudal olarak sisterna ve renal nodlara bağlar. (3) interkostovertebral yol: kotsal diyafragmayı kraniyal olarak posterior mediastinal nodlara bağlar. (4) mediastinal yol: peritendinöz bölgeyi paratimik nodlara bağlar. (Şekil 8) Sisterna şili ya da büyük venlere dökülmeden önce tüm yollar bir ya da birkaç adet lenf noduna uğrar. Diğer yollardan çok peritoneal kaviteden kraniyal yönde lenfatik drenaj (retrosternal yol) önemli role sahiptir. Diyafragmanın embryolojik olarak 4 ayrı parçadan oluşması (Sadler 1990) (plöroperitoneal membranlar, ön barsak mezenteri, abdominal duvar mezodermi ve septum transversum) bu 4 yolun orijinini açıklayabilir.

Torasik duktusun absorpsiyondaki rolü de türler arasında değişkenlik göstermektedir. Courtice ve Steinback kedilerde, domuzlarda ve tavşanlarda lenfatik drenajın yalnızca %20-30' unun torasik duktus aracılığıyla olduğunu göstermişlerdir. Flessner ve ark ratlarda benzer sonuçlar elde etmiştir. Olin ve Saldeen (1964) radyografik olarak ratlarda duktus torasikusunu görüntüleyememiştir. İntraperitoneal enjekte edilen thorotrast deneyinden sonra torasik duktustaki lenf sıvısının çoğunun diyafragma yerine barsaktan geldiğini gözlemişlerdir. Fukuo ve ark intraperitoneal enjekte edilen mürekkebin ilk olarak diyafragmatik lenf nodlarına drene olduğunu (1. Lumbar vertebra hizasındaki nodlar) göstermişlerdir. Diğer türlerde ana yol olarak gösterilen retrosternal (parasternal) lenf nodlarında herhangi bir birikim saptamamışlardır. Peritondan lenfatik drenaj yollarında türe bağlı değişiklikler

olabilmektedir. Sonuç olarak birçok çalışmada sıvı ve partiküllerin peritoneal kaviteden sonra paratimik (mediastinal) lenf nodlarına giderken retrosternal yolu izlediğini, ardından yukarı terminal torasik duktus ya da sağ lenfatik duktusa döküldüğünü göstermektedir.

Jeneralize peritonite bağlı hızlı ve ciddi toksemide peritonun absorpsiyon fonksiyonu önem taşımaktadır. Diyafragmayı kaplayan zengin lenfatik laküner ağ peritoneal kaviteden ince bir bariyerle ayrılmaktadır. Mezotelyal hücreler arasındaki stomatalar peritoneal kaviteden bu lenfatik ağa doğrudan hızlı madde geçişine izin vermektedir. Stomatalar her zaman diyafragmanın peritoneal yüzüne yerleşir. Diyafragmal lenfatik drenaj ana olarak retrosternal yolu kullanarak mediastinal lenf nodlarına gelir. Torasik duktus ve diğer küçük kanallar diyafragmal lenf nodu drenajında yalnızca sekonder yollardır (21).



Şekil 8. Diyafragma lenfatik drenaj yollarını ve bu yolların göreceli olarak önemini önden gösteren şekil. Sürekli çizgiyle gösterilen yollar devamlı, kesikli çizgilerle (--) gösterilen yollar sıklıkla kullanılan, seyrek çizgilerle (- - -) gösterilen yollar nadiren kullanılan yollardır.

Peritonit

Enfeksiyon ve peritonit aynı anlamda değildir, fakat klinikte ikisinde kullanılır. Peritonit, peritonun tamamı veya bir kısmının inflamasyonu anlamına gelir. Karın içi enfeksiyon tanımı teorik olarak, pankreatit veya peptik ülser perforasyonu sonrasında görülen kimyasal peritonit gibi, yalın peritoneal enflamasyon durumlarında kapsayabilir. Klinik olarak peritonun bakteriyel olmayan inflamasyonunu enfeksiyondan ayırmak çok zordur. Peritonun başlangıçtaki inflamatuvar cevabı genelde aynıdır. Bu nedenle sınıflandırmada peritonit terimi tercih edilir, enfekte eden mikroorganizma inflamatuvar cevabı değiştiriyorsa enfeksiyon terimi kullanılır (23).

Peritonun 1mm kalınlaşması ile 1.8 litre sıvı burada toplanır (1,2).

Karın boşluğuna radyoaktif alyuvarları enjekte etmek suretiyle bu hücrelerin hala parçalanmadan kana geçtikleri saptanmıştır (35).

Periton boşluğundan sıvının ve molekül ağırlığı 20.000 daltonun üzerinde olan solütlerin emilimi lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir (36).

Tüm periton yüzeyi su ve suda çözünen düşük molekül ağırlıklı maddelerin difüzyonuna iştirak etmesine rağmen, partiküllerin emilimi sadece diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile olur. Bir başka deyişle diyafragma dışı periton pasif yarı geçirgen bir membran iken diyafragmatik yüzey partikül ve sıvı emilimi yapabilme özelliğine sahiptir. Genelde karın boşluğunu saran mezotelyal hücreler mikrovililer ile kaplı, düzleşmiş ve sıkça yerleşmiş olduklarından bir halı görünümündedirler. Ancak diyafragmanın alt yüzeyinde bulunan özel lenfatik kanallar (lakunae), mezotelyal hücreler arasındaki küçük delikler (stomata) aracılığı ile peritoneal boşluğa açılırlar. Diyafragmanın soluk vermede gevşemesi ile peritoneal boşluktaki sıvı deliklerden lakunalara kolayca akar. Diyafragmanın soluk almada kasılması ile toraks içi basınçtaki eşzamanlı düşüşün de yardımı ile lakunalarındaki sıvı götürücü lenf kanalları boşalır. Torasik lenfatiklerdeki tek yönlü kapakçıklar lenf sıvısının geri akışına engel olur. Buradan torasik kanala geçen sıvı son olarak da subklaviyan vene boşalır. Karın zarı deliklerinin büyüklüğü (8-12µm) karın boşluğundan emilebilecek partiküllerin maksimum büyüklüğünü belirler , partiküllerin emilebileceği tek yer ise omentumdur (1).

Peritoneal kavite içindeki bakteri ve partiküler debrisin diyafragmatik peritondaki lenfatik ağızlar tarafından absorbe edildiği ilk kez 1863'de Von Reclinghausen tarafından öne sürülmüştür. Daha sonra yapılan elektron mikroskopik çalışmalarla da bu anatomik yapıların varlığı ispatlanmış olup, periton içine çeşitli boyalar (indian ink) ya da partiküler (lateks

spheres) enjeksiyonu ile absorpsiyon mekanizmaları da ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Dumont ve arkadaşları, intraperitoneal madde enjeksiyonunun diyafragmatik lenfatik absorpsiyonu azalttığını göstermiştir, benzer çalışmalar ülkemizde de yapılmıştır (27,28). Bunun mekanizmasında; enjekte edilen maddelerin lenfatik ağızlarda tıkaç oluşturmasıdır. Benzer şekilde fibrin yıkım ürünleri de tıkaç oluşturarak diyafragmatik absorpsiyonu azaltabilir (12). Bakterilerin ortalama çapı 0,5-2µm arasında olduğundan karın boşluğundan kolayca temizlenirler (1).

Köpeklerde periton boşluğuna bakteri enjeksiyonunu takiben altı dakika içinde sağ torasik kanalda, 12 dakika içinde ise kanda bakteriler görülmüştür. Dumont ve arkadaşları peritonit modeli oluşturdukları sıçanlarda, intraperitoneal olarak madde enjekte ederek ya da diyafragma hasarı yaparak diyafragmatik absorpsiyonu engellemişlerdir. Heriki gruptaki sıçanlar da kontrol grubuna göre daha uzun yaşamışlardır (26). Bunun nedeni bakteriyeminin daha geç olmasıdır. .

Peritoneal kavite içindeki moleküller iki yolla absorbe olur; peritoneal kan kapillerleri ve lenfatikler. Kan kapillerleri sıvı, elektrolit ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin absorpsiyonunu sağlar.

Peritoneal lenfatik sistem haritası halen açık değildir. Çeşitli boyalar ve radyopak ilaçlarla yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda iki önemli akım şeması ortaya konulmuştur. Özellikle barsakların lenfatiklerinin toplandığı Cysterna Chyli ve bunun devamı olan duktus torasikus yolu.

Subdiyafragmatik geniş ağız yolu.

Diyafragmatik lenfatik absorpsiyon üzerine birçok faktör etkilidir :

İntraperitoneal endotoksin enjeksiyonu, absorpsiyon ve akım hızının artırır.

Abdominal cerrahi, absorpsiyon ve akımı artırır.

Genel anestezi ve özellikle de bazı volatil anestezikler azaltır.

Diyafragmatik ritmik hareketler, absorpsiyon ve akımı artırır.

İntraabdominal basınç artışı, akımı artırır.

Peritonit, akımı ve basıncı artırır.

Periton boşluğunda, bir immünolojik savunma sistemi bulunmaktadır. Bu savunma sisteminin bilinen bileşenlerini şöyle özetleyebiliriz.

1- Fagosite edilmiş bakterilerin lenfatiklerle periton boşluğundan uzaklaştırılması.

2- Fibrin parçacıkları ile bakterilerin kaplanarak etkisizleştirilmesi.

3- Periton sıvısının hücrel antibakteriyel savunma mekanizmaları:

a) Opsoninler:

- IgC, C3, fibronektin

b) Fagositoz:

- Peritoneal makrofajlar, polimorf nüveli lökositler (PNL), lenfositler, dendritik hücreler

- Kemotaktik faktörler (C5a, LTB4)

c) Reseptör aracılığı ile bakteri ve makrofajın birleşmeleri

d) Bakterinin makrofaj içinde öldürülmesi:

- Oksijene bağlı, peroksidazdan bağımsız yol

- Lizozomal enzimler

- Nitrik oksit yolu

Sık peritonit geçiren hastalarda yapılan çalışmalar bu hastalarda:

- PGE2 yapımının arttığını

- IL-1 beta yapımının azaldığını

- IFN gama yapımının azaldığı

- IFN gama azalmasına bağlı olarak Fc reseptör ekspresyonunun, respiratuar

burst aktivitesinin ve intrasellüler bakteri öldürme kapasitesinin azaldığını göstermiştir (1,,2,15,20).

Bu bilgilere karşın peritonit tedavisinde immün sistemin uyarılması ve düzeltilmesi prensibine dayalı tedavi yaklaşımlarının değeri yeterince araştırılmamıştır

Peritonit, viseral ve/veya paryetal peritonu içine alan bir inflamasyondur. İnflamasyona sebep olan barsak içeriği, bakteriler, bakteri yıkım ürünleri, polimorfonükleer hücreler ve makrofajlar periton yüzeyinden ve diyafram altındaki porlardan hızla kan dolasımına karışarak sistemik inflamatuar yanıt ve sepsise neden olurlar. Tıbbi bakım ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen peritoneal sepsis, yüksek mortalite oranı ile klinisyen ve araştırmacılar için sorun olmaya devam etmektedir.

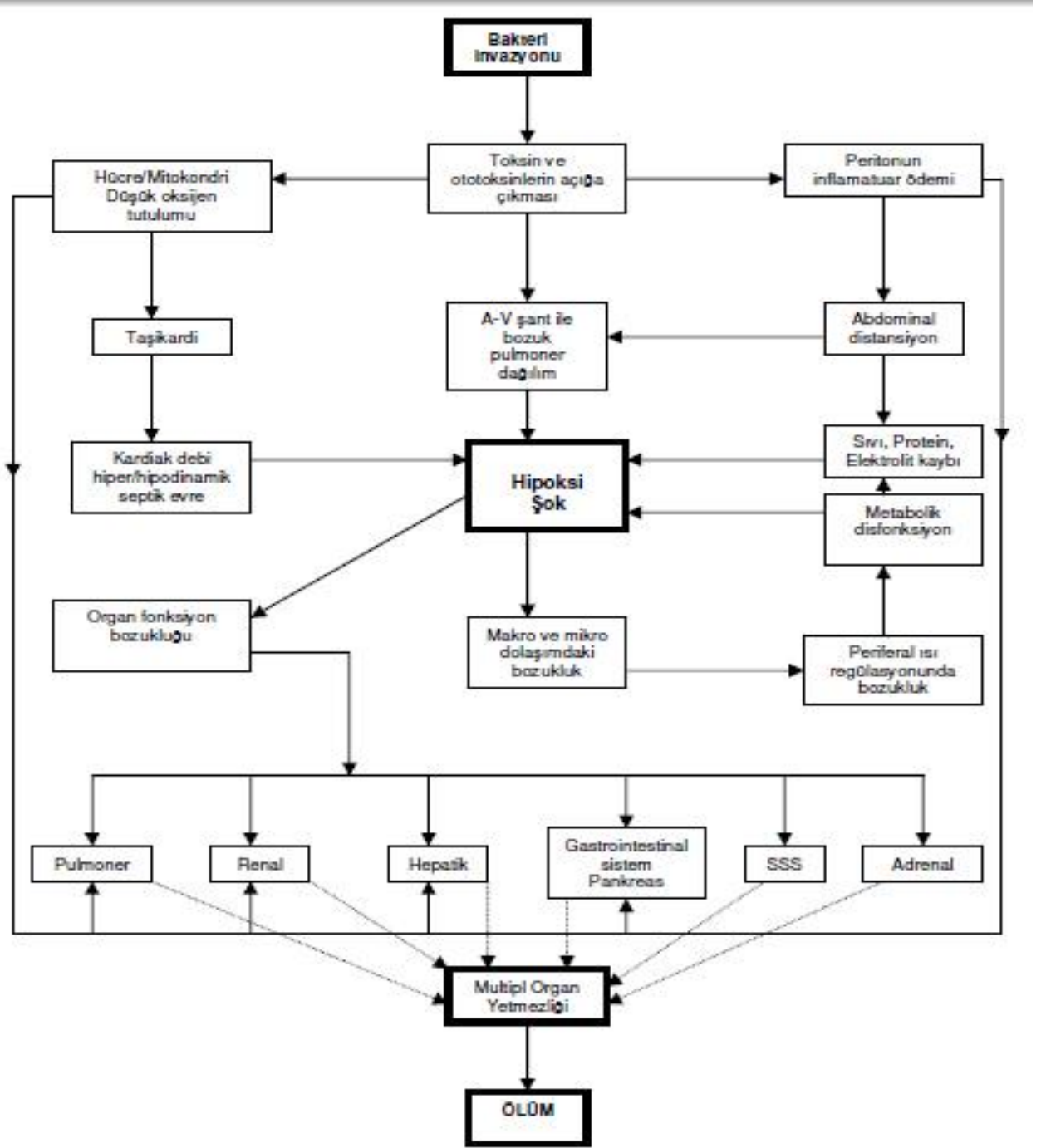
Peritonda meydana gelen inflamasyon, hümoral ve hücrel immün yanıtın aracılık ettiği bir süreçtir. Hücrel immünitede makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, trombositler ve lenfositler rol oynarken, hümoral immüniteyi immunglobulinler, kompleman sistemi, lökotrienler ve akut faz reaktanları oluşturur. Konakçının inflamasyona verdiği yanıt,

inflamasyonun ortaya çıktığı bölgenin yanı sıra organizmanın tüm sistemlerine ait doku ve hücrelerini etkiler- Gelismelere ragmen intraabdominal enfeksiyonların mortalitesi halen kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Bu yüzyılın başında, intraabdominal enfeksiyonlar cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edildiğinde gözlenen mortalite %90 civarındayken, standart cerrahi yöntemlerin kullanılmaya başlandığı 1920li yıllarda %40-50, antibiyotik kullanımıyla birlikte 1970li yıllarda %30-70 olarak bildirilmiştir. Antibiyotiklerin bu hastalardaki başarısızlığının nedenleri, peritonitin bakteriyolojik etyolojisi ve antibiyotiklerin farmakodinamisi ile ilgili yanlış bilgiler, altta yatan patofizyolojik olayların anlaşılabilmesi ve hastalığın tanımlanmasındaki zorluklar şeklinde yorumlanmıştır. 1970lerden sonra sorunlar anlaşılabilir hale gelmiş ve gelişmeler sonucunda mortalite oranı %10-20 düzeyine inmiştir (2).

Peritonit, peritonun bir kısmı ya da tamamının inflamasyonudur. Periton boşluğu normalde sterildir. Ancak herhangi bir kontaminasyon halinde inflamatuvar yanıt başlar ve peritoneal makrofajlar, mast hücreleri sitokinleri ve vazoaktif maddeleri üretmeye başlar. Bunlar da periton sıvısının kemotaksinler, opsoninler ve komplemanlar bakımından zenginleşmesini sağlar. Ardından biyokimyasal değişikliklerle birlikte periton ve subepitelyal bağ dokusunda masif sıvı birikimi olur. Bakteriler, lenfatikler tarafından hızlıca uzaklaştırılır ve sistemik dolaşıma geçerek sistemik savunma mekanizmaları ile karşı karşıya kalırlar. Erken inflamasyon döneminde, hasarlanan damar endotelinden plazma ve fibrin eksüdasyonu olur. Yüzey prokoagulan aktivitesi aracılığıyla peritoneal makrofajlar, fibrin birikimini artırıp peritoneal yüzeye hücre agregasyonu ve adherensini sağlarlar. Enfeksiyon ilerledikçe olay periferde doğru ilerler ve makrofajlar ile fibrin birikimi, enfeksiyonu sınırlamaya çalışır. Piyojenik bir membran oluşturarak abseleşebilir. Doku hasarı ve bakteri yoğunluğu, konakçı savunmasının enfeksiyonu ortadan kaldırma kapasitesini aştığı zaman, abse oluşması efektif savunma olduğunu gösterir (2).

Peritonitte, peritonda lokalize inflamatuvar olay, üçüncü boşluklara sıvı kaybı ile hipovolemik şoka neden olabilir. Paralitik ileus, bakteriyel asiri çoğalma ve bunların sonucunda gelişen bakteriyel translokasyon ile erken dönemde endotoksinler sistemik dolaşıma geçebilir. Bakteriyemi, endotoksemi ve şok ciddi sistemik inflamatuvar cevabı aktive edebilirler. Dolaşımdaki serbest bakteriyel ekzotoksinler ve endotoksinler birçok organ fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler. Sonuçta sepsis ve multiorgan yetmezliği tabloları gelişebilir. Organizmanın ani olarak endotoksinlerle yüklenmesi septik şoka neden olur. Başlangıçtaki hiperdinamik faz, hücrelerin oksijeni kullanamaması ve sirkülatuar sistemin

bunu kompanse etmeye çalışması ile açıklanır. Son asama organizmanın tükenmesine bağlı hipodinamik fazdır (23) (Tablo 1).



Tablo 1. Batın içi enfeksiyonda, bakteri invazyonundan multi-sistem organ yetmezliğine kadar olan patofizyolojik olaylar

FİBRİN YAPIŞTIRICI (VİVOSTAT®)

Vivostat Sistemi Merkezi Kopenhag, Danimarka'da olan Vivolution A/S tarafından üretilmektedir. CDK tıbbi malzene ltd.şti (İstanbul) tarafından sunulmaktadır.



Şekil 9. Kimyasal Yapısı

Fibrin Yapıştırıcının Kullanım Alanları

Hemostatik ajan olarak

- Kan kaybını / diffüz kanamaları engellemek
- Post-operatif komplikasyonları gidermek
- Kanamaya bağlı operasyonun tekrarlanma riskini ortadan kaldırmak

Kapama

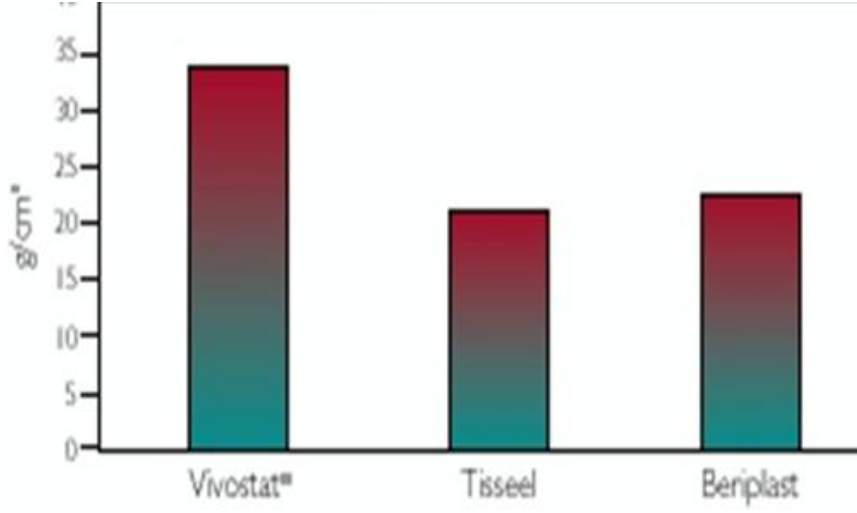
- Dokularda

Yapıştırma

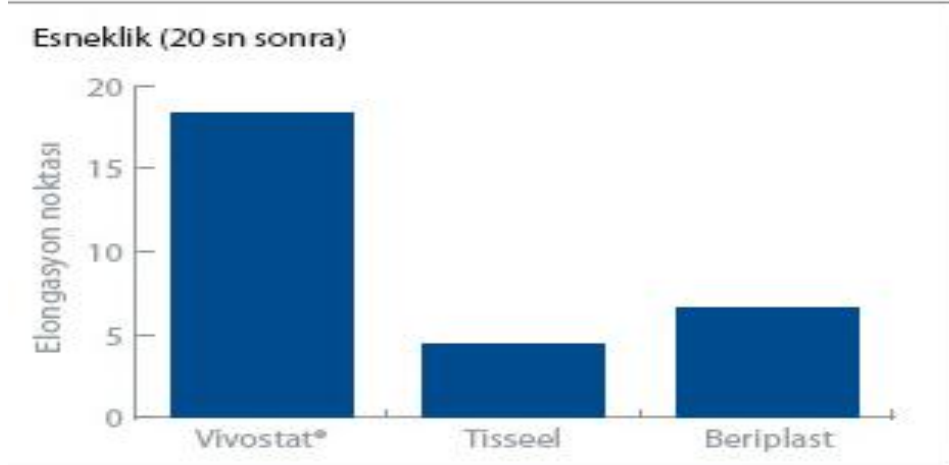
- Akciğerler (hava kaçaklarını engellemek)
- Anastamozlar
- Lenfoid dokular (lenf kaçaklarını engellemek)

Fiziksel Özellikler

Doku adezyonu (20 sn sonra)



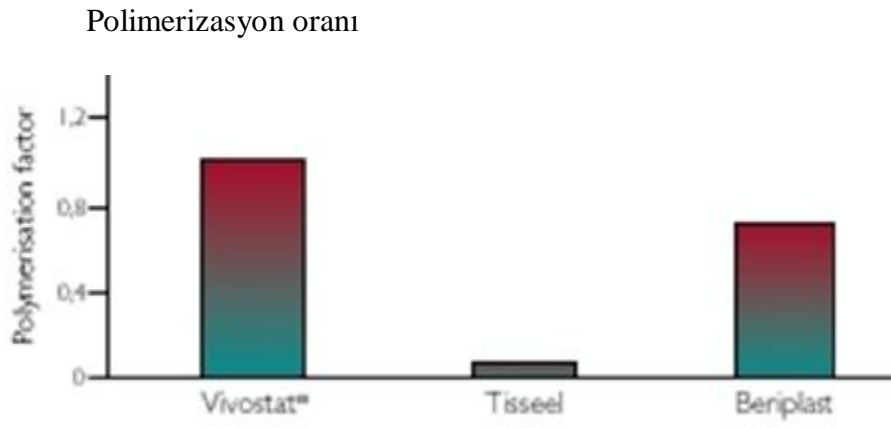
Grafik 1. Pek çok üründe, yapıştırma kuvvetine odaklanılır, ancak en önemli parametrelerden biri olan doku adezyonu göz ardı edilir. Yapıştırıcı ve dokunun kendi iç kuvvetinin korunumu yeterli seviyede olmalıdır. Grafik ilk kırılma anındaki adezyon kuvvetini göstermektedir. Grafikten de açıkça görüleceği üzere en iyi performansı Vivostat Fibrin Yapıştırıcı sergilemektedir.



Grafik 2. Cerrahi yapıştırıcıların dokuyla birlikte hareket edebilmesi için çok esnek olması gerekmektedir. Bu durum özellikle akciğer sönükken fibrinin kullanıldığı göğüs cerrahisi uygulamalarında önem taşımaktadır. Ayrıca, çoğu fibrin yapıştırıcıda kuvvet ve esneklik arasında ters orantı mevcuttur. Vivostat® Fibrin yapıştırıcı ise diğer ürünlerden yaklaşık dört kat daha esnektir.

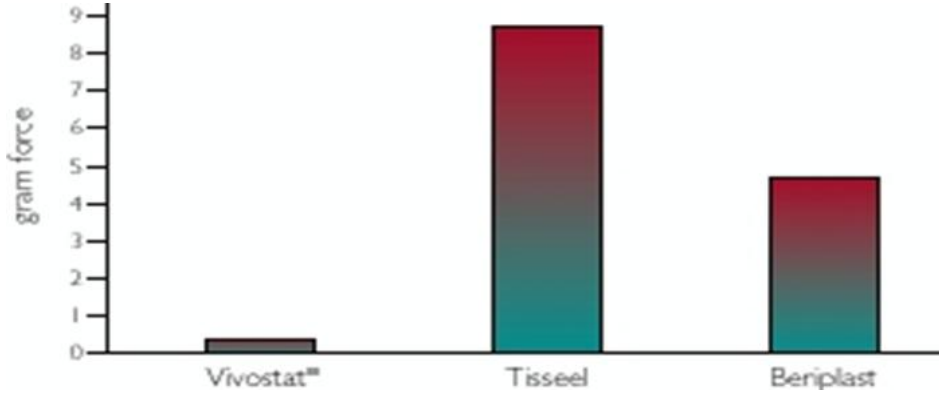


Şekil 10. Adezyon ve esneklik



Grafik 3. Hızlı polimerizasyon (polimerizasyonun %80'i 1 dakika içerisinde şekillenir)
Hemostaz zamanı kısalmır.
Fibrin, uygulandığı yerde kalır.

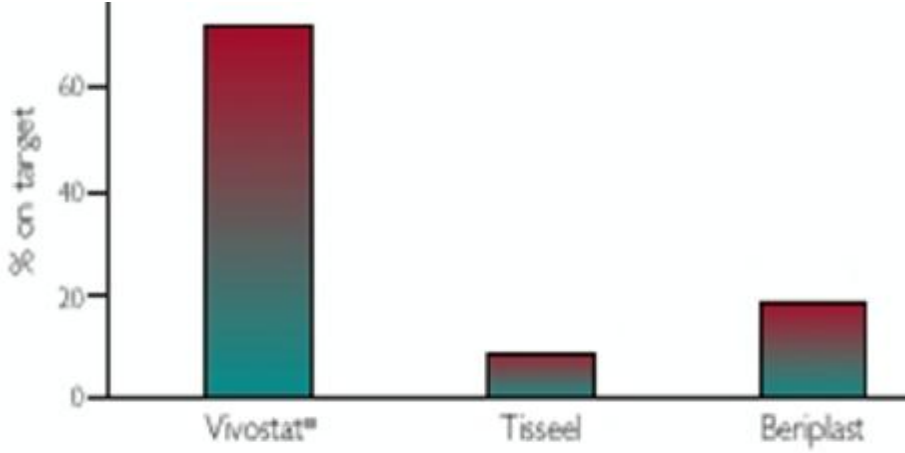
Sprey fors



Grafik 4. Dokuya uyumlu

Doku harabiyeti olmaz

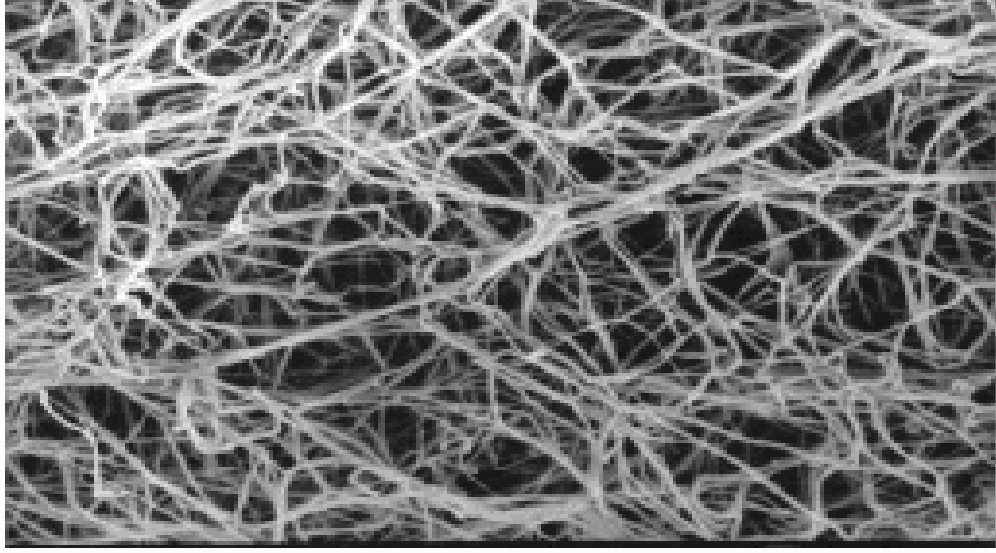
Kesinlik



Grafik 5. Tam hedefe uygulama

Noktasal uygulamalar yapar

Fibrin kaybı gerçekleşmez



Vivostat fibrin 1mg/ml

Şekil 11. Vivostat'ın mikroskopik yapısı.



Şekil 12. Vivostat sistemi



Şekil 13. 120 ml hasta kanından 5 ml fibrin yapıştırıcı elde edilir

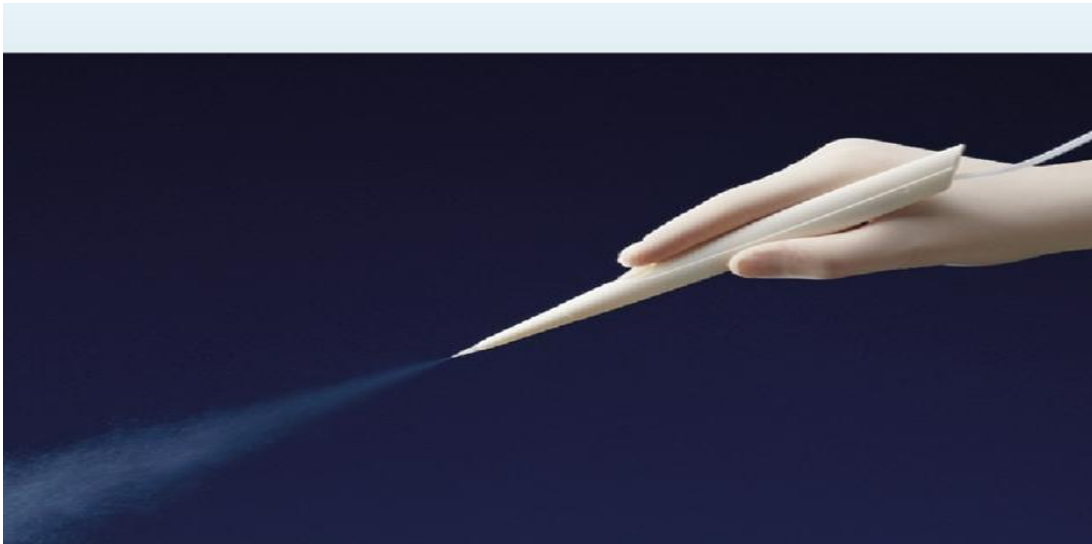
Bio-uyumluluk gösterir.

Viral kros kontaminasyonun eliminasyonunu sağlar.

Sığır yada sentetik orijinli maddeler içermez

Ekzojen trombin içermez.

Otolog hazırlanabilir.



Şekil 14. Vivostat® Spraypen cerraha tüm operasyon boyunca istediği açıda ve yönde fibrin yapıştırıcı kullanma özgürlüğünü sağlar.

Aralıklı kullanımlarda aplikatör sisteminde tıkanma meydana gelmez.

Etkin aplikasyonla fibrin kaybı oluşmaz.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışmada konvansiyonel olarak yetiştirilen, 280-300 gr arası ağırlığında, 16 adet erişkin (2 tanesi ön çalışma için) erkek, Wistar-albino cinsi sıçan kullanıldı. Çalışma için Deneysel Hayvanlar Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alındı ve ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deneysel Hayvanlar Laboratuvarı'ndan temin edildi. Ameliyatlarda Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda steril koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Anestezik madde olarak intramusküler ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 10 mg/kg) uygulandı. Etik kurulun kararı doğrultusunda 2 rat ile ön çalışma yapılarak uygulama yöntemi standardize edildi ve verilerin kurulca onaylanması üzerine 7'şer rattan oluşan 2 çalışma grubu oluşturuldu:

Grup 1 (Kontrol, işaretli *E coli*)(n=7): Batın açıldıktan sonra rat 45° trandelenburg pozisyonuna getirilerek kantitatif olarak titre edilmiş işaretli *E coli* solusyonu sol infradiyafragmatik bölgeye verildi.

Grup 2 (Fibrin Yapıştırıcı Vivostat ® + İşaretli *E coli*)(n=7): Batın açıldıktan sonra rat 45° trandelenburg pozisyonuna getirilerek tüm diyafragma üzerine fibrin yapıştırıcı Vivostat® uygulandı. dört dakika sonra aynı bölgeye kantitatif olarak titre edilmiş işaretli *E coli* solusyonu verildi.

İşlem sonrası 20 dakika süre ile dinamik görüntüleme yapıldı. Daha sonra 1,2 ve 6'ncı saatlerde statik görüntüleme uygulandı. Altıncı saatin sonunda ratlar eksanguinasyon (kansızlaştırma) yöntemi ile sakrifiye edildiler. Kültür ve radyoaktif ölçümler için kardiyak punktür ile alınan kanın yanısıra dalak ve karaciğer dokuları da sayım için örneklendi.

Ön çalışma ve işlemin standardizasyonu

İki ratlık ön çalışma (i) işaretlenmiş *E coli*'nin diyafragmatik yüzeyden geçip geçmediğini, (ii) geçiyorsa da bunun görüntü ve kantitatif ölçümlerle tespit edilip edilemeyeceği sorularına cevap verebilmek ve işlemi standardize edebilmek amacı ile Hayvan Etik Kurulunun önerisi ile planlandı.

Birinci rata supin pozisyonda perkütan yolla periton boşluğuna girilerek karın sağ alt kadrana işaretlenmiş *E coli* verildi. Dinamik ve statik görüntülerde 6 saat sonra bile radyoaktivite geçişi görülmedi. Ratın sakrifiye edilmesini takiben alınan örneklerde (kan, dalak ve karaciğer dokusu) aktivite izlenmedi. Kan kültüründe de üreme olmadı. Bunun üzerine 2'inci ratta batın açılıp falsiform ligament kesildi. Rat 45° trandelenburg pozisyonuna alındı ve infradiyafragmatik bölgeye işaretlenmiş *E coli* verildi. İşlem sonrası batın kapatıldı.

Pozisyon bozulmadan 20 dakika alınan dinamik çekimde, 1, 2 ve 6'ncı saatlerde supin pozisyonda yapılan statik çekimlerin görüntülerinde geçişin görülmesi, 6'ncı saatte son çekim sonrası sakrifiye edilip alınan kan, karaciğer ve dalak örneklerinde radyoaktivite sayımının yapılması ve kan kültüründe de üreme olması üzerine çalışma standardize edildi. Bu sonuçlar Hayvan Etik Kuruluna sunularak 14 ratlık çalışma için onay alındı.

Ön çalışma sırasında bu rattan elde edilen radyoaktif sayım ve kültür sonuçları, 7 ratlık kontrol grubundan indüksiyon aşamasında ölen ratın elde edilemeyen sonuçlarının yerine sayıldı.

Ameliyat Tekniği

İntramuskuler ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc. , 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5mg/kg) anestezisi sonrasında ratlar flasterlerle çalışma masasına tespit edildi. Ratların toraks öndüvarı ve batin öndüvarı tıraşbıçağı (Permatik®) ile traş edildi. Boyama %10'luk povidon iyodin (Baticon®) ile yapıldı. Steril yeşille örtmeyi takiben ksifoidden itibaren beş cm insizyonla batına girildi. Falsiform ligament mikromakasla batin ön duvarından düşüldü. Ratlara 45° derece açı verildi. Grup 1'deki ratlarda, sol infradiyafragmatik yüzeye, mililitrede 10^9 koloni işaretlenmiş ATCC 25922 *E coli* bulunan solüsyondan 1 cc uygulandı. Grup 2'de ise önce diyafragmanın her iki tarafına (tüm yüzeye) iki cm uzaktan fibrin yapıştırıcı Vivostat® püskürtüldü ve yapıştırıcının stabilize olması için 4 dakika beklendi. Daha sonra aynı şekilde ve aynı miktarlarda işaretlenmiş *E coli* solüsyonu, Vivostat ile kapanmış alana uygulandı. Ratların dinamik ve statik görüntüleri alındı. Altıncı saatte son çekimin ardından tüm ratlarda steril örtme ve boyama yapıldı. Sternotomi ardından 1 cc kültür, 1 cc de radyoaktivite sayımı için kardiak puntür ile kan alındı. Kansızlaştırma işlemi sonrası radyoaktivite sayımı için hepatektomi ve splenektomi yapıldı.

E-Coli'nin Tc-99m perteknetat ile işaretlenmesi:

İşaretlemede Diniz ve arkadaşlarının tanımladığı işaretleme tekniği modifiye edilerek kullanıldı (39). Bu amaçla önce 10 ml serum fizyolojik içerisinde bulunan yaklaşık konsantrasyonu 1×10^9 CFU/ml olan *E.coli* santrifüj tüpüne konularak üzerine 2 ml hacimde $40 \mu\text{M}$ $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (kalay klorür çözeltisi) eklendi. Bakteriler 10 dk oda ısısında bekletildi. Sürenin bitiminde materyal 4250 devir/dk hızda 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Bakteri peleti elde edildi. Bakteri peleti üzerine 3 ml hacim içerisinde 2 mCi Tc-99m perteknetat eklendi. On dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Daha sonra işaretleme işlemi tüp içerisine 3 ml serum fizyolojik ilave edilerek durduruldu. Örnek 10 dakika süreyle

İntraabdominal aktivitenin tüm ratlarda erken dönemde toraks içine geçişi görsel olarak izlenebildiği için ilgi alanı çizimleri ve zaman aktivite eğrilerinin kullanılması gerekmedi.

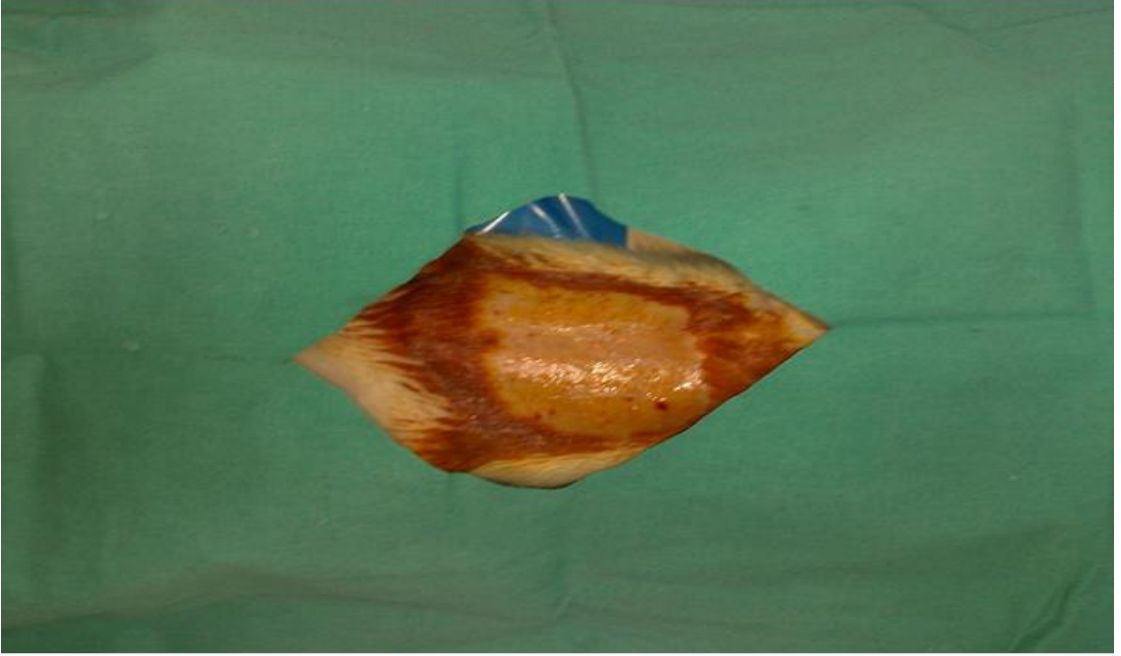
Radyoaktivite sayımları

Kan. Altıncı saat sonunda yaşamları sonlandırılmadan önce ratlardan intrakardiyak kan örnekleri alındı. Bu örneklerde “uptake probe” kullanılarak 2 dakikalık radyoaktivite sayımları belirlendi. Elde edilen sayımlardan önce 2 dakikalık oda zemin radyasyon sayımları çıkarıldı, sonra ikiye bölünerek “sayım/dk” ve son olarak elde edilen kan hacmine bölünerek “sayım/ml/dk” değerleri hesaplandı.

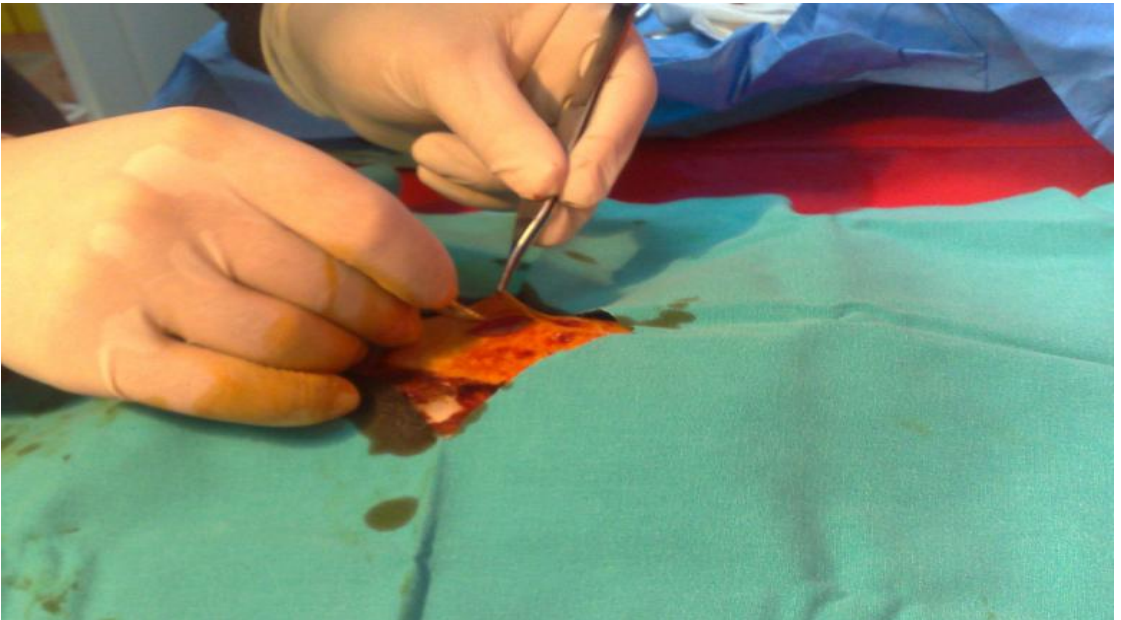
Karaciğer ve dalak. Yaşamları sonlandırılan ratların karaciğerleri çıkarıldı. Batın içindeki serbest radyoaktiviteye bağlı yüzeysel bulaşma SF dolu 3 steril idrar kutusunda peş peşe yıkanarak elimine edildi. Boş bir steril idrar kutusuna konulan karaciğerin ağırlığı hassas terazide ölçüldü. Daha sonra idrar kutusundaki karaciğerin radyoaktivitesi “uptake probe” kullanılarak 2 dakikalık sayımla belirlendi. İdrar kutusunun ağırlığı boş olarak ölçüldü. Elde edilen sayımlardan önce 2 dakikalık oda zemin radyasyon sayımları çıkarıldı, sonra ikiye bölünerek “sayım/dk” ve son olarak elde edilen karaciğer net ağırlığına bölünerek “sayım/gr/dk” değerleri hesaplandı. Karaciğer için uygulanan işlemler dalak dokusu için de tekrarlanarak “sayım/gr/dk” değerleri hesaplandı.

İstatistiksel Analiz:

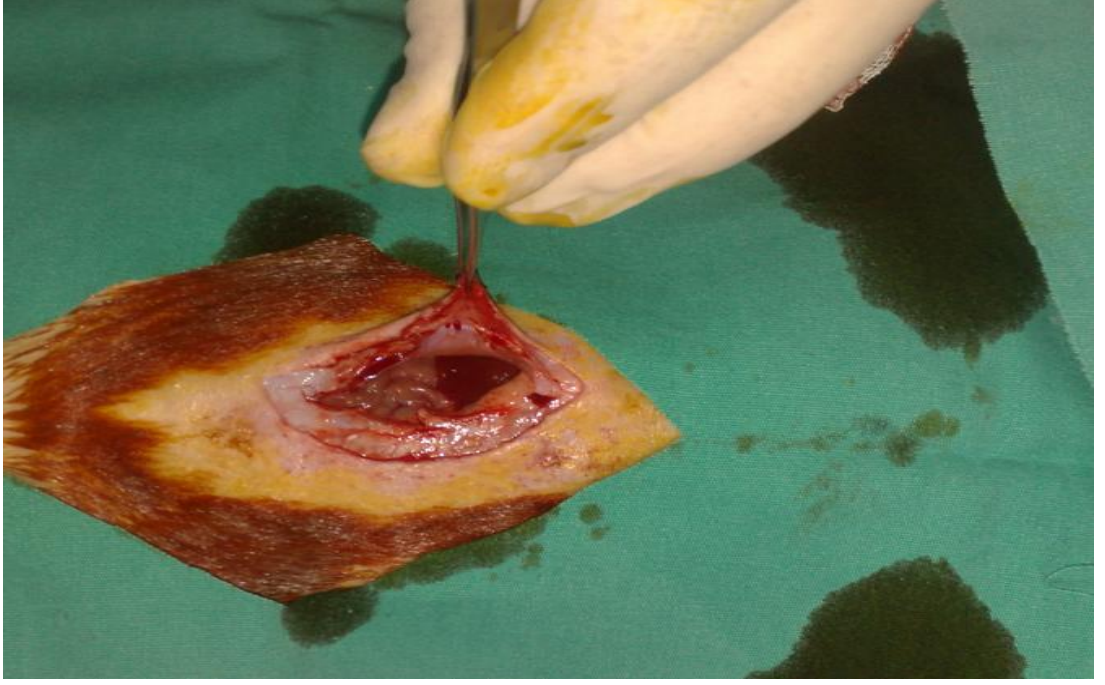
Gruplarda ölçülen sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek amacı ile parametrik değerler için Mann Whitney U testi uygulandı. P değerinin 0.05’den küçük olması halinde fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



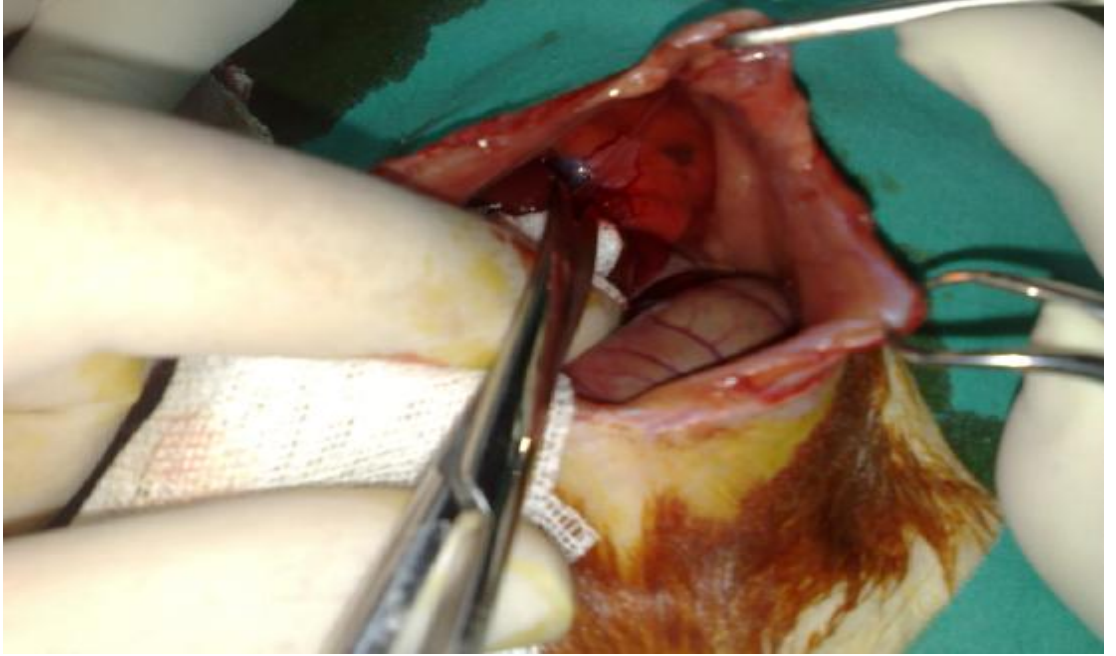
Resim 1 . Ameliyat öncesi görünüm



Resim 2. Batın açılırken



Resim 3. Batına girildi.



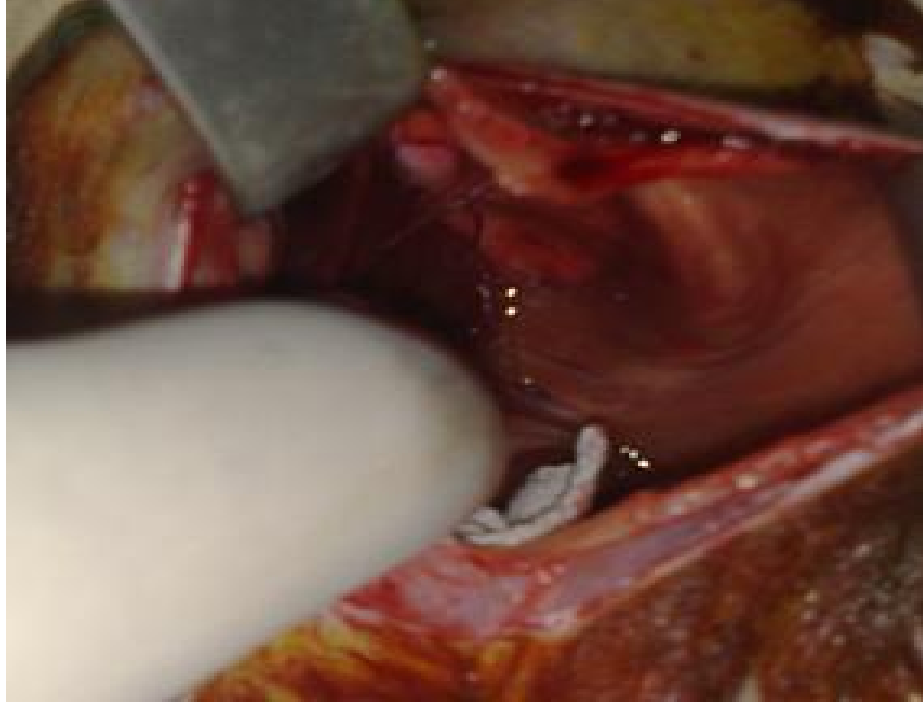
Resim 4. Falsifom ligament düşülürken



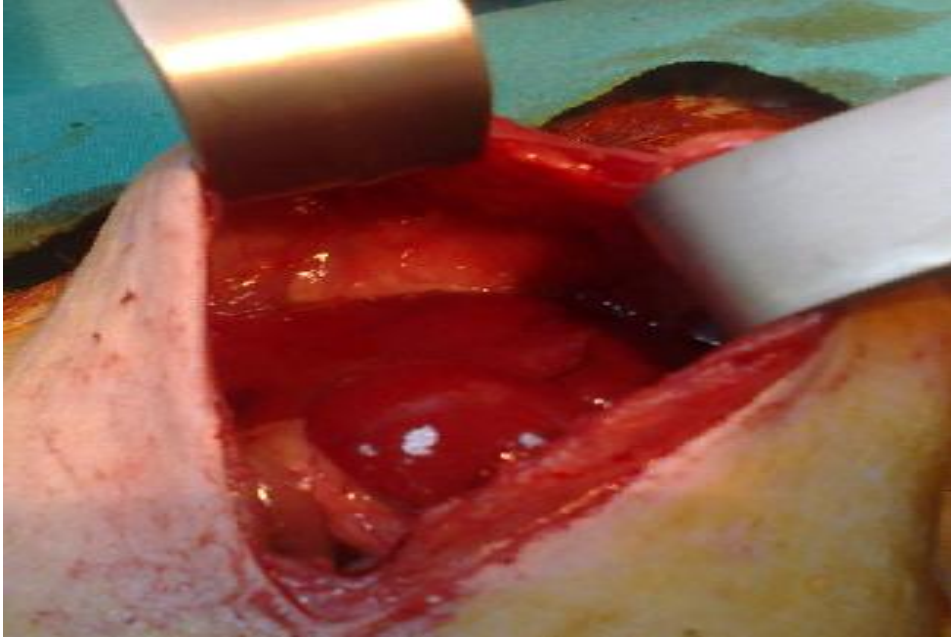
Resim 5. İnfradiyafragmatik bölgeye fibrin yapıştırıcı vivostat uygulaması



Resim 6. Falsiform ligament düşüldükten sonra diyafragmanın sağ tarafı görünür hale gelmesi için karaciğer sola yatırıldı. Sonrasında fibrin yapıştırıcı uygulaması.Sol taraf içinde karaciğer sağa yatırıldı.



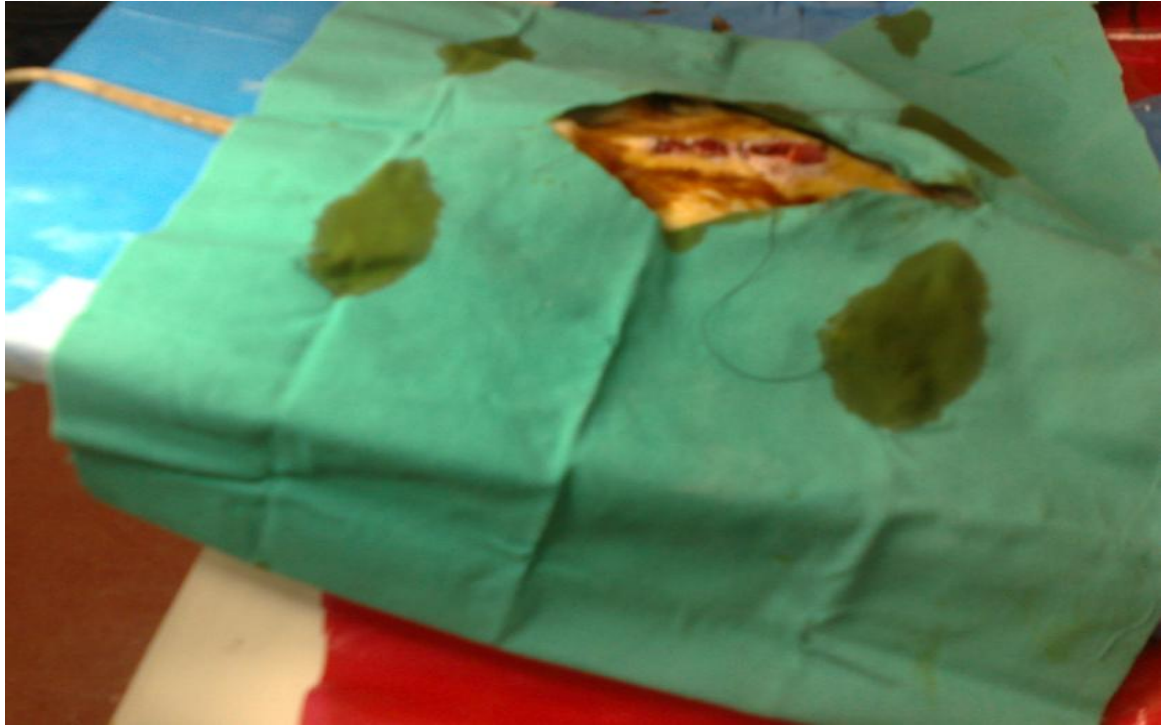
Resim 7 Falsiform düşölüp karaciğer sağı deviyeye edilecek.



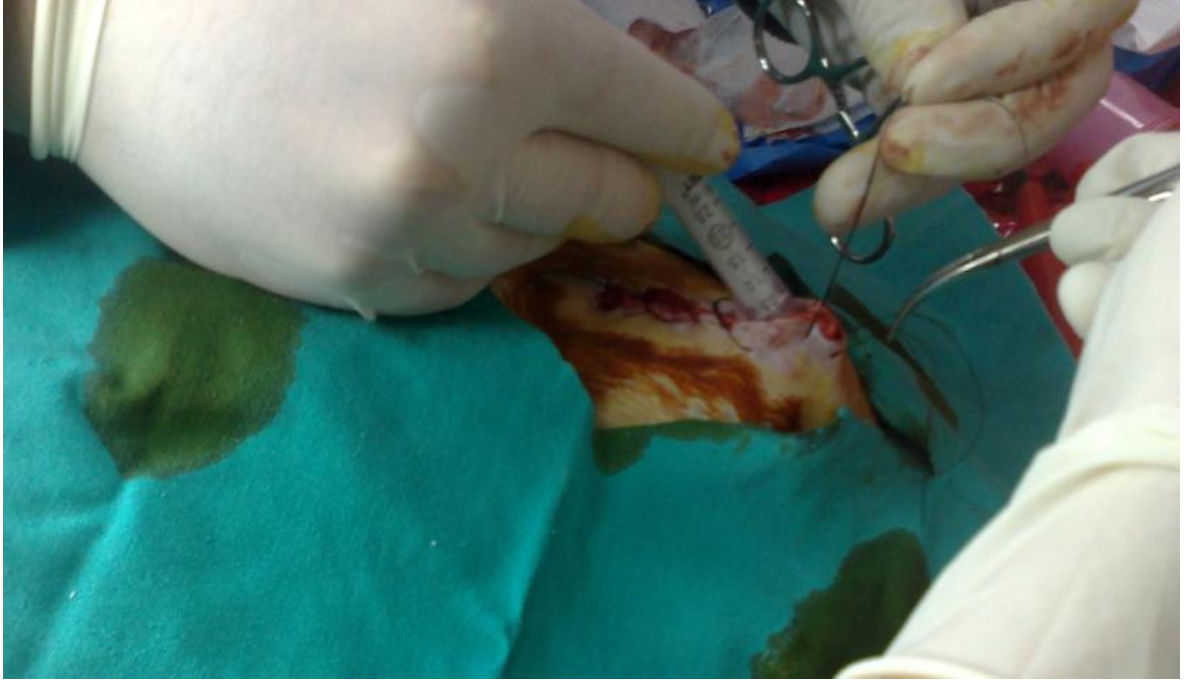
Resim 8. Fibrin yapıştırıcı vivostat uygulaması sonrası



Resim 9. E.coli uygulaması öncesi



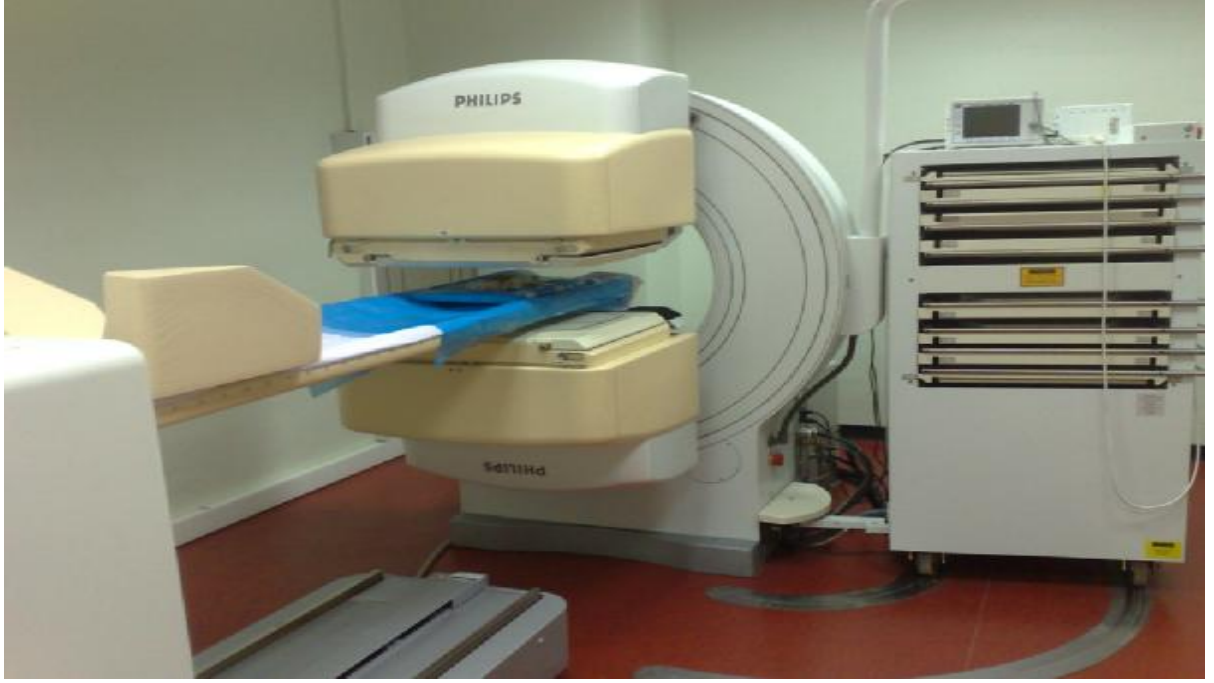
Resim 10. 45° Trendelenburg pozisyonuna verildi.



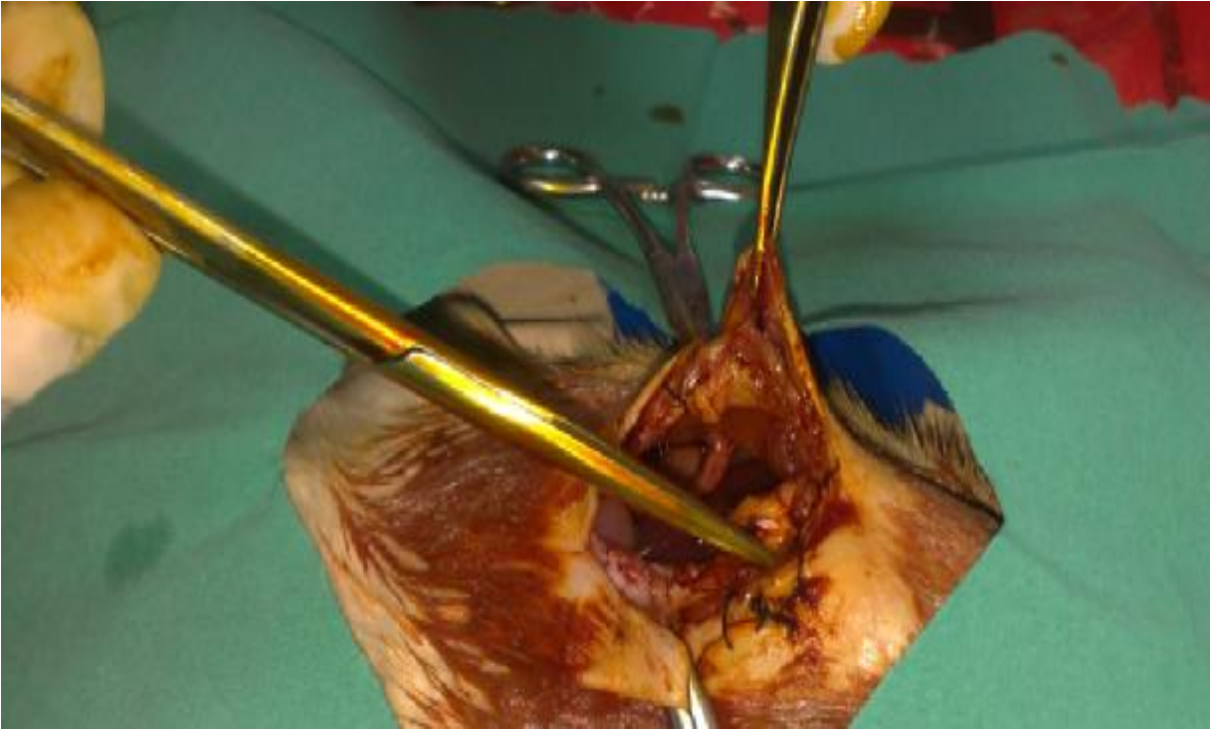
Resim 11. 45⁰ Trandelenburg pozisyonunda işaretli E.coli verilmesi.



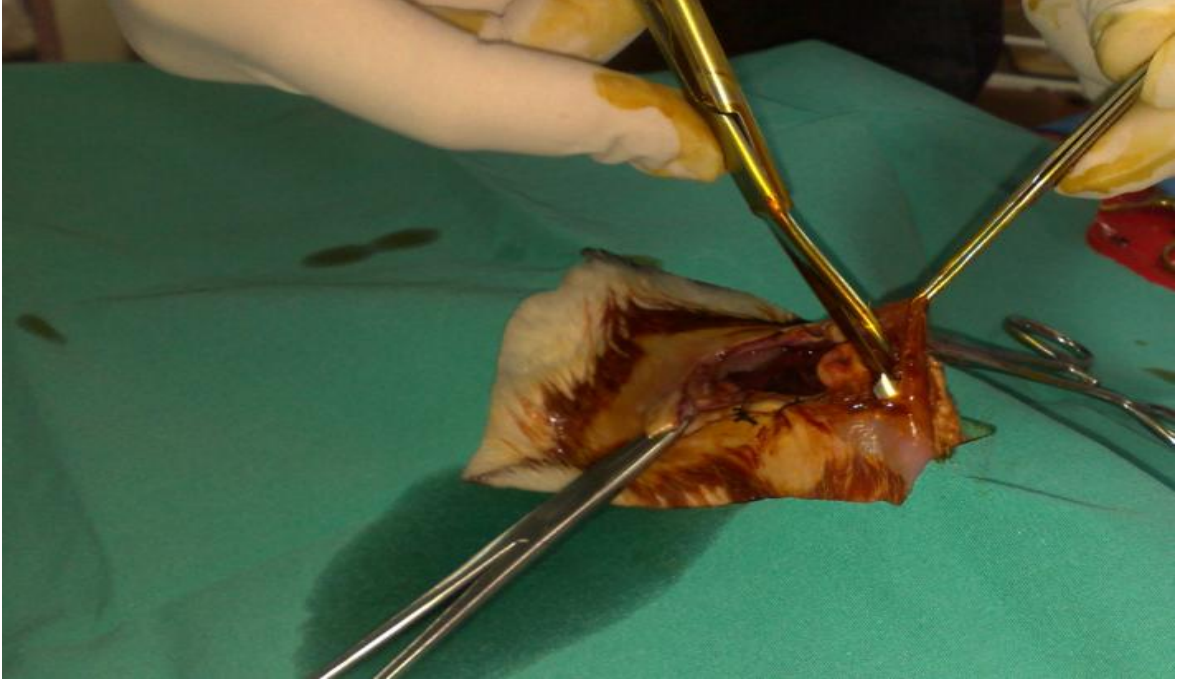
Resim 12. Batın kapatıldıktan sonra 45⁰ Trandelenburg pozisyonunda 20 dakika dinamik görüntü alınması



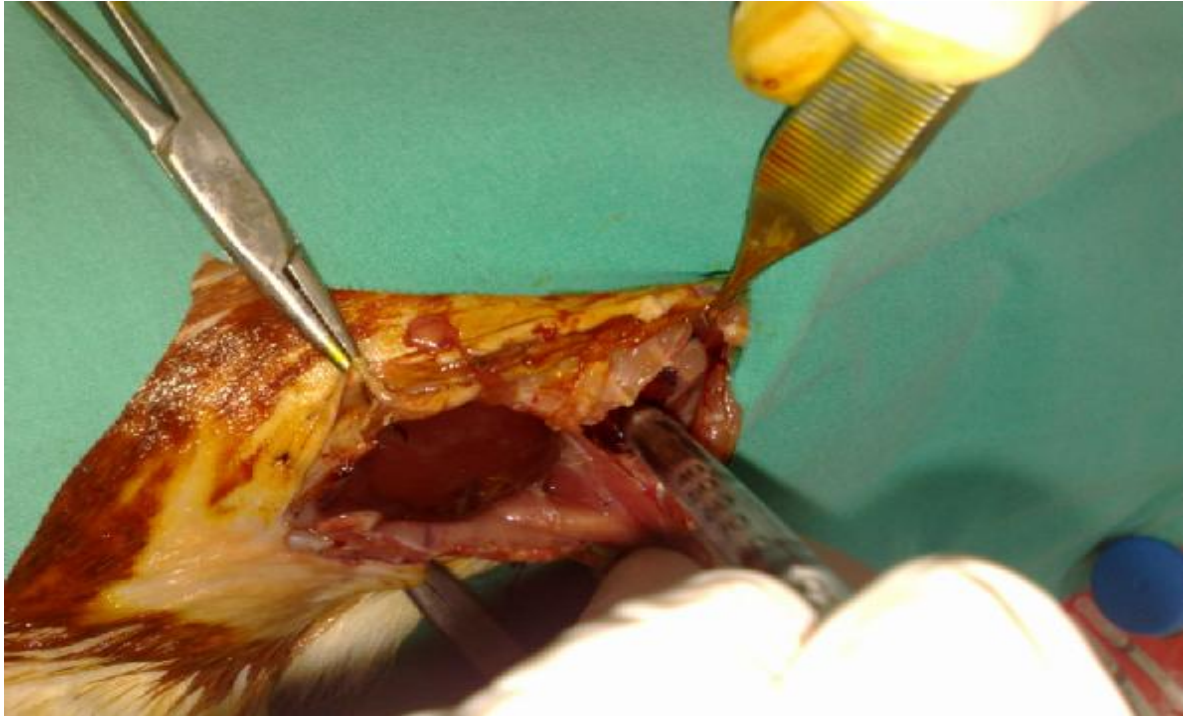
Resim 13. 1. , 2. ve 6. saat 10'ar dakikalık statik görüntü alınması supin pozisyonda



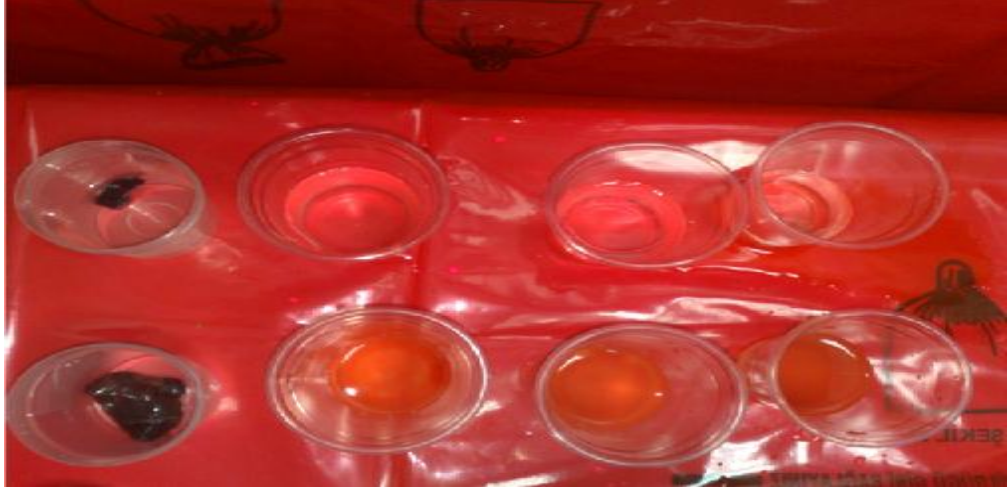
Resim 14 6.saat çekim sonrası tekrar batının açılması



Resim 15 Sternotomi yapılırken



Resim 16 İntrakardiak kan alırken (Kültür ve radyoaktivite sayımı için)



Resim 17 Hepatektomi ve splenektomi sonrası radyoaktivite sayımı için yıkama



Resim 18 Aktivite sayımı öncesi Kc ve Dalak tartılması



Resim 19 Kan, Karaciğer, Dalak radyoaktivitelerinin sayımı.

SONUÇLAR

Kontrol grubunda anestezinin komplikasyonu sonucu kaybedilen ratın yerine ön çalışmada standardizasyon amaçlı işleme alınan rat dahil edildi.

Kan ve doku radyoaktivite sayımları

Ratlara uygulanan *E coli*'lere bağlanmış radyoaktif kaynağın kantitatif ölçümleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Radyoaktivite ölçümleri sonucu gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış kan, dalak ve karaciğer sonuçları fibrin yapıştırıcının diyafragmatik geçişi engellemediğini göstermiştir.

	n	Grup 1	Grup 2	P
Enjekte edilen net aktivite (mikrocüri)	7	203±7,1	214±12	0,096
Görüntüleme öncesi geçen süre (dk)	7	2,71±1,1	4,4±0,97	
Enjeksiyon ile kan aktivitesi zaman ölçüm farkı (dk)	7	374±8,1	384±4,2	
Mililitre için net kan sayımı (cpm/ml)	7	3,4E5±1,2E5	3,9E5±1,5E5	0,655
Net karaciğer ağırlığı (gr)	7	10,5±1,1	11±1,4	
Net dalak ağırlığı (gr)	7	1,2±0,17	1,0±0,25	
Gram doku başına karaciğer aktivitesi (cpm)	7	5,7E4±2,5E4	7,7E4±2,4E4	0,277
Gram doku başına dalak aktivitesi (cpm)	7	3,2E4±1,6E4	3,5E4±1,8E4	0,749

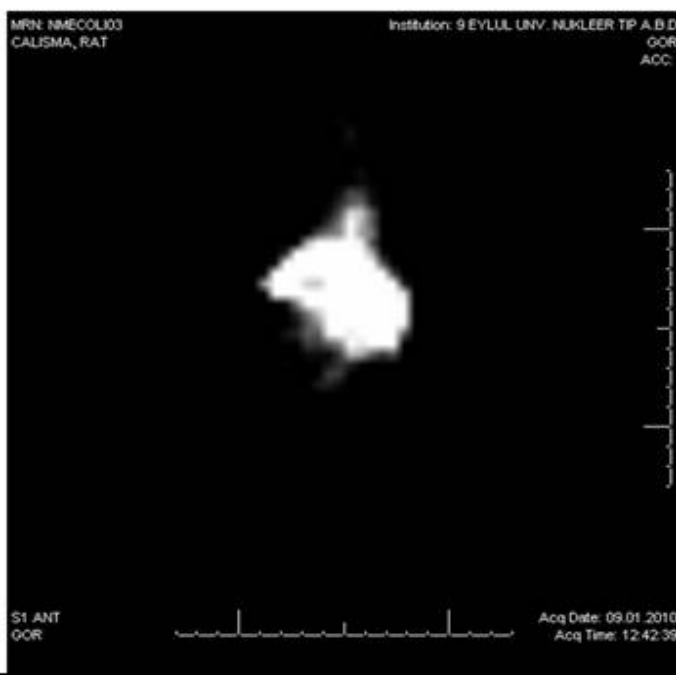
Tablo 2 . Çalışma gruplarında radyoaktivite ölçüm çalışmalarının sonuçları

Kan kültür sonuçları

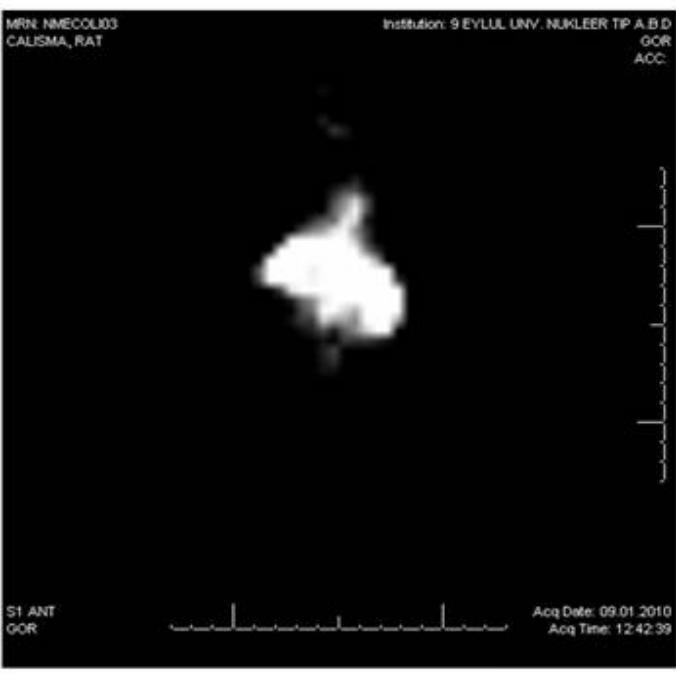
Her iki grupta tüm ratlarda kan kültürlerinde üreme saptandı.

Radyoaktivite görüntüleme

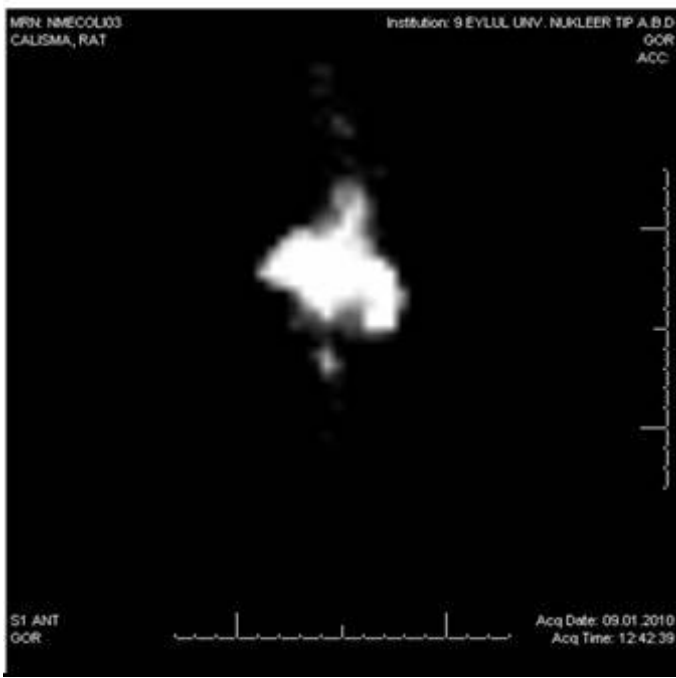
Çalışma gruplarında alınan dinamik ve statik görüntü örnekleri aşağıda gösterilmektedir



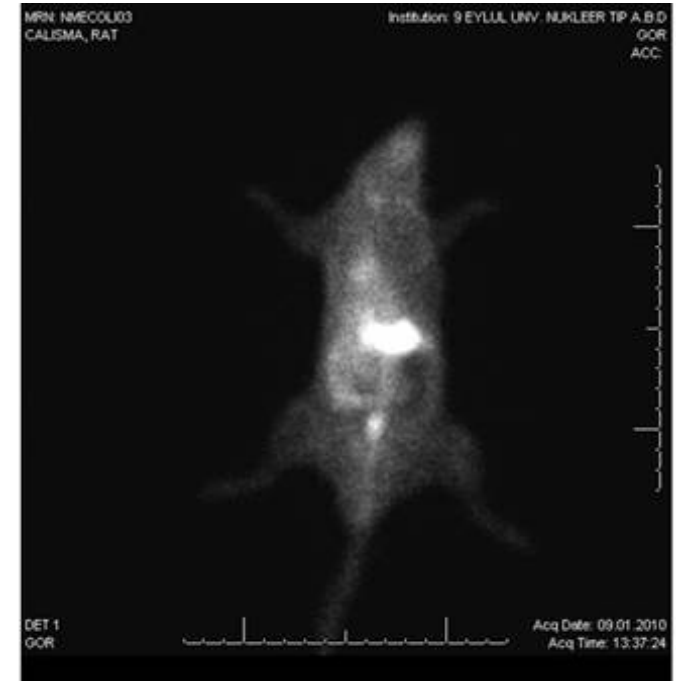
Resim 20. Enjeksiyondan sonraki 5. dakikada diyafragma üzerinde saptanan radyoaktivite dinamik görüntü ve görülüyor. (Kontrol grubu)



Resim 21. Enjeksiyondan sonra 9.dakika (Kontrol grubu)



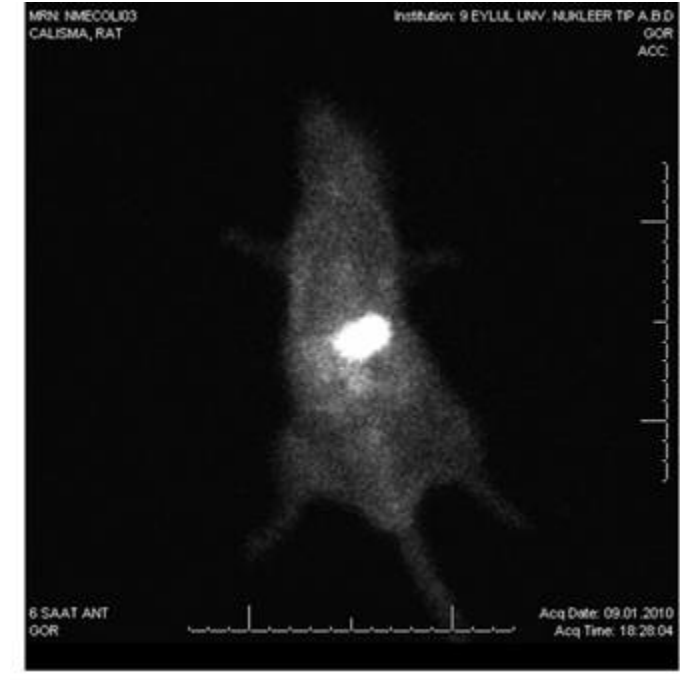
Resim 22. Enjeksiyondan 15. dakika Kontrol grubu



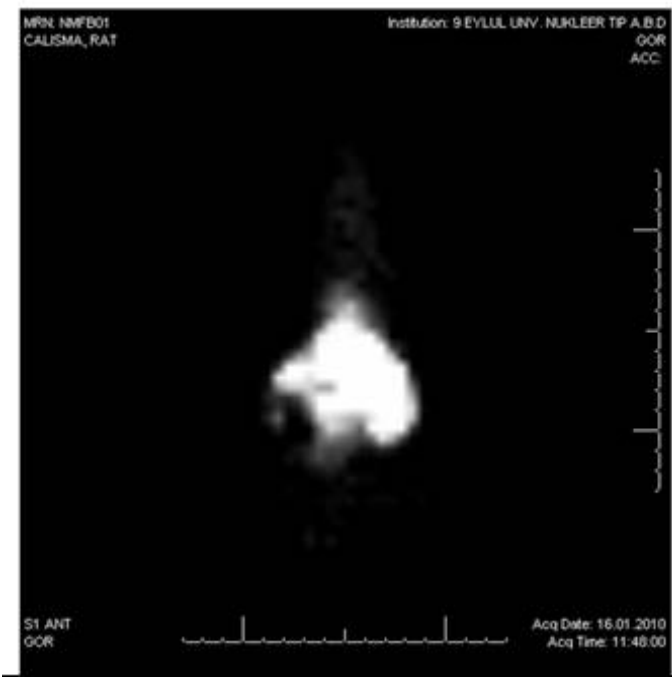
Resim 23. 1.saat statik görüntü



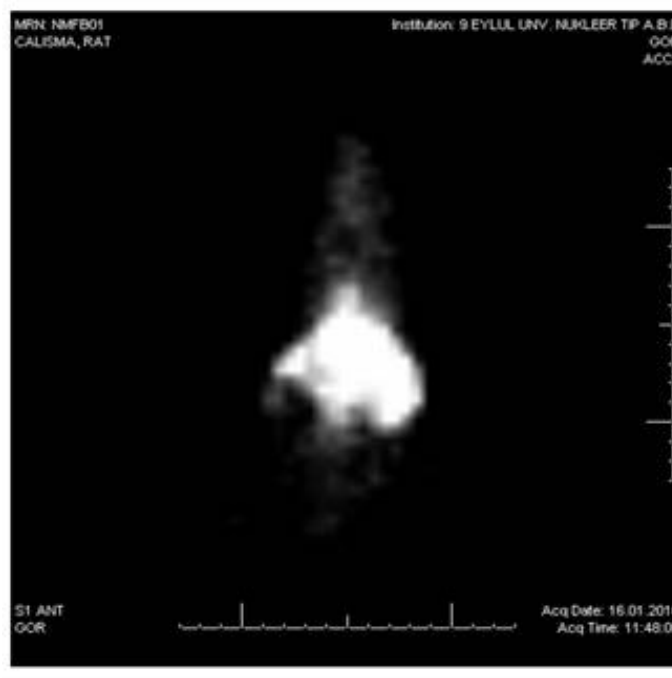
Resim 24. 2.saat statik görüntü



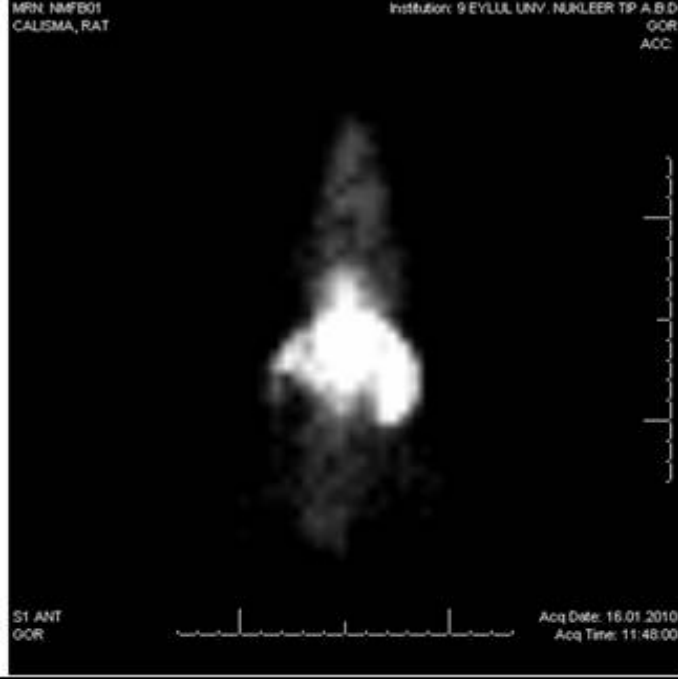
Resim 25. 6.saat statik görüntü



Resim 26. Fibrin yapıştırıcı vivostat yapılmış rat, enjeksiyondan 5 dakika sonraki dinamik görüntü. Diyafragma üzerinde radyoaktivite görülüyor



Resim 27. Fibrin yapıştırıcı vivostat® uygulanan rat 9.dakika dinamik görüntü diyafragma üzerinde iki longitudinal hat. Olası solda ve sağda retrosternal lenfatik yollar.



Resim 28. Fibrin yapıştırıcı uygulanan rat 16. dakika dinamik görüntü.

TARTIŞMA

Akut bakteriyel peritonitte bakteri ve toksinlerin hematojen ve lenfatik yol ile emilimi sistemik etkilere neden olur, bakteriyemi ve sepsis gelişebilir. Peritonit gelişiminden çoğunlukla intraperitoneal içi boş organ perforasyonları sorumludur. Bu olgulardaki mortalite oranları %10-20 arasındadır. Ameliyat sonrası gelişen peritonitler olguların %10-30'unu oluştururken bunlardaki mortalitesi riski %63-%76 arasında değişmektedir (2).

Peritonite sekonder sepsis gelişiminde etkili faktörden biri bakteri ve toksinlerin lenfatik emilimidir. Peritoneal içeriğin temizlenmesinde diyafragmatik lenfatiklerin rolü Dunn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Sonuçlar, diyafragmatik lenfatiklerin 1 saat sonunda peritoneal içeriğin %80'inin temizlenmesinden sorumlu olduğunu göstermiştir. Sekestrasyonun ihmal edildiği bu çalışmada makrofaj ve nötrofil aracılı eliminasyon %20 rol oynamıştır (3).

Peritoneal yüzeylerde gerçekleşen transport işlemi neticesi periton içine verilen bakterilerin altı dakika sonra duktus torasikusa, 12 dakikada kana eriştiği saptanmıştır. Ayrıca intraperitoneal verilen bazı işaretlenmiş sıvıların da kısa süre içinde duktus torasikusta görülmüştür (1,3).

Tüm periton yüzeyi su ve suda çözünen düşük molekül ağırlıklı maddelerin difüzyonuna iştirak etmesine rağmen, partiküllerin emilimi sadece diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile olur. Bir başka deyişle diyafragma dışı peritoneal yüzey pasif yarı geçirgen bir membran iken, diyafragmatik yüzey partikül ve sıvı emilimi yapabilme özelliğine sahiptir (1).

Diyafragmatik lenfatik emilim infradiyafragmatik stomata aracılığıyla olmaktadır. Bu emilim hızı birçok faktöre bağlıdır. Stomata etrafındaki kasılabilir flamanlar stomata çapını artırarak emilimi kolaylaştırır. Önemli bir faktör diyafragma hareketleridir. Ekspiriumda diyafragma gevşemekte ve stomatalar açılmakta, negatif torasik basınç nedeniyle intraabdominal sıvı ve partiküller hızla emilmektedir. İntraabdominal basıncın koleksiyon ve distansiyonla artması emilimi artırır. Ayrıca, intraabdominal inflamasyon da mezotelial hücrelerde kontraksiyona neden olarak lenfatik emilimi hızlandırır (3,7,12,43,44). Bütün bu faktörler peritonit varlığında etkili olmakta ve septik periton içeriğinin emilimi hızlanmaktadır.

Karaciğerde kan akımına doğru uzanan pek çok kupffer hücresi vardır. Bu hücreler çok yüksek fagositik aktivite göstererek portal venöz kandaki bakterilerin yüzde 99'unu, hatta fazlasını karaciğer sinusoidlerinden ayrılmadan tutarlar (5). Olofsson'un duktus torasikus

fistülü yaparak lenf ve kanda endotoksin ölçümü yaptığı araştırmasında diyafragmatik lenfatik emiliminin sistemik etkilerdeki rolü daha net gösterilmiştir. Vena portada saptanan toksin seviyesi erken dönemde karaciğer nötralizasyon kapasitesini geçmemektedir. Oysa diyafragmatik lenfatik emilim sonucunda duktus torasikusta saptanan bakteri ve toksinler karaciğer bariyerini atlayarak sistemik dolaşıma katılır. Duktus torasikusta endotoksin saptanmasından sonra sistemik dolaşımda yüksek toksin seviyeleri görülmesi prognozu negatif etkilemektedir (41,42).

Diafragmatik lenfatiklerin sistemik etkilerdeki rolünü göstermek için, farklı yöntemlerle bu geçiş yolu bloke edilmeye çalışılmıştır. Dumont ve arkadaşları, rat diyafragmanı zımparalayıp üzerine talk pudrası döktükten 3 hafta sonra peritonit oluşturmuşlar, bu yöntemle de %99 sağkalım elde etmişlerdir. Kontrol grubunda olan işlemsiz peritonit sonucu ise sağkalım oranı %20'lerde kalmıştır. Aynı çalışmada intraperitoneal trombosit zengin plazma uygulanan ratlarda da peritonit ortamında %86 gibi bir sağkalım başarısı sağlanmıştır. Ancak, trombosit zengin plazmanın peritonit geliştirmesinde kullanılan perforasyon yönteminin işlem bölgesinde hızla yapışmaya ve perforasyonun sınırlandırılmasına neden olarak sağkalımı artırmış olabileceği de speküle edilmiştir (12).

Gürleyik ve ark., infradiyafragmatik yüzeye mersilen mesh yerleştirerek fibrozis oluşturdukları ratlarda 6 hafta sonra peritonit geliştirmiş, mortalitenin %45'den %10'e düştüğünü saptamışlardır (10).

Diyafragmatik stomatalardan geçişin engellenmesi mortaliteyi azalttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiş olması fikrinden yola çıkarak fibrozis oluşturmadan geçici süre (2-5 hafta) bulunduğu ortamda kalan, dokuya zarar vermeyen, adezyon kuvveti yüksek, diyafragma ile beraber hareket edebilen esnek, 1 dakikada %80 polimerize olabilen fibrin yapıştırıcı vivostat® ile infradiyafragmatik yüzü kaplamayı amaçladık.

Çalışmada, Tc 99m ile işaretli *E coli* (ATCC-25922) 10^9 koloni/ml konsantrasyonda 1ml olacak şekilde sol infradiyafragmatik alana verildi. Öncesinde vivostat® uygulanan gruptaki ratlardan alına kan kültür sonuçlarında uygulanmayanlardakilerde olduğu gibi üreme saptandı. Ayrıca, işaretli *E coli*'nin fizyolojik davranışını izleyebilmek amacıyla işlemi takiben birer dakikalık arayla ardışık 20 görüntü elde edildi. Daha sonra 1, 2 ve 6'ncı saatlerde 10'ar dakikalık planar görüntüler elde edildi. Sakrifiye edilen ratlarda kan, karaciğer ve dalak aktivite ölçümleri yapıldı. İntraabdominal aktivitenin tüm ratlarda erken dönemde toraks içine geçişi görsel olarak izlendi. Kan, karaciğer ve dalakta yapılan aktivite sayımları

arasında da anlamlı fark bulunmaması nedeni ile rat modelinde sağlam diyafragma yüzeyine uygulanan fibrin yapıştırıcının (vivostat®) işaretlenmiş *E coli*'lerin sistemik dolaşıma geçişini engelleyemediği ve/veya azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun, fibrin yapıştırıcının hazırlanması, saklanması ve uygulanmasına ait teknik hatalara bağlı olup olmayacağı konusu geriye dönük araştırıldığında tüm uygulamaların önerildiği gibi hazırlanmayı takip eden 8 saat içinde yapıldığı, polimerizasyonun %80'ini püskürtme sonrası 1'inci dakikada tamamlayan vivostat®'in uygulamasını takip eden 4'üncü dakikada da işaretli *E coli*'lerin ortama bırakıldığı belirlendi.

Fibrin yapıştırıcı vivostat®'in diyafragma yüzeyine püskürtüldükten sonra şeffaf bir katman oluşturduğu uygulamacılar tarafından gözlemlendi. İki ratta da mumsu bir tabaka oluştuğu görüldü. Miktar olarak eşit uygulanamaması ve kapanacak yüzeyin makroskopik değerlendirilmesinin subjektif olması nedeniyle mikroskopik düzeyde açık alanların kalmış olma olasılığı düşük olsa da ekarte edilemez.

Diyafragma yüzeyinde mumsu bir katman oluşan iki ratın 6 saat sonraki sakrifikasyonu sırasında vivostat®'in yüzeyden yer yer ayrılarak döküldüğü gözlenmiştir. Bu ratlarda kan ve doku radyoaktivite değerlerinin diğer ratlardan daha yüksek olmaması nedeniyle sliken şeklinde dökülmelerin yetersiz uygulamadan çok aynı yere fazla miktarda uygulamadan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Trombosit ve eritrosit gibi hücreler fibrin ağlarından geçememektedir. Trombositler yaklaşık 2-4 mikrometre, eritrositler ise 8 mikrometre boyundadır. Buna karşılık *E coli*'nin eni 1-1,5, boyu ise 2-6 mikrometredir (1,35,45). Bu yapısı ile *E coli*'nin de fibrin ağları arasında süzülmeyeceği varsayılmaktadır. Ancak fibrin yapısında oluşacak bozulma bu boyuttaki hücrelerin geçişini engellemeyebilir. Vivostat® uygulanan diğer beş ratta oluşan şeffaf katmanın deney sonunda subjektif bir değerlendirme olsa da incelendiği gözlenmiştir. Bunun olası nedenleri arasında, mezotel hücrelerinin plazmin aktivasyonu ve sağlam mezotelde yeterli fibrin polimerizasyonun olamaması sayılabilir. Bu durumda polimerizasyonunu tamamlayamayan fibrin molekülleri arasından *E coli* geçişine izin verecek kadar açıklığın kalması olasılık dahilindedir. Bununla ilgili net sonuca varabilmek için elektron mikroskobu çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ertekin C. "İstanbul Tıp Genel Cerrahi Cilt-1" 2002 ;1:217-238
2. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004; 1:1477-1498
3. Dunn AE, Barke RA, Knight NB: Role of resident macrophages, peritoneal neutrophils and transdiaphragmatic absorption in bacterial clearance from the peritoneal cavity, *Infect. Immun* 1985;49:257.
4. Dunn DL, and Beilman GJ "Schwartz's Principles of Surgery" 2005, Türkçe çevirisi, Şen D, Ersöz N "Cerrahinin ilkeleri " 2008;5:113-132
5. Allen L, Weatherford, T. Role of fenestrated basement membrane in lymphatic absorption from peritoneal cavity. *Am J Physiol* 1959;197:551.
6. Higgins GM, Beaver MG, Lemon WS. Phrenic neurectomy and peritoneal absorption. *Am J Anat* 1930;45:137.
7. Tsilibary EC, Wissig SL (1977) Absorption from the peritoneal cavity: SEM study of the mesothelium covering the peritoneal surface of the muscular portion of the diaphragm. *American Journal of Anatomy* 149, 127-133.
8. Courtice, F. C., J. Harding, and A. W. Steinbeck. 1953. The removal of free red blood cells from the peritoneal cavity of animals. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 31:215-225
9. Dunn DL, and RL Simmons. 1982 Fibrin in Peritonitis. III. The mechanism of bacterial trapping by polymerizing fibrin. *Surgery.* 92:513-519
10. Günay Gürleyik, Emin Gürleyik, Selçuk Ünalmişer. Systemic spread of intraabdominal infection via transdiaphragmatic lymphatics: evaluation with serum endotoxin and cytokine level in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2000; 6: 24-27.
11. Von Recklinghausen FT. Lymphatics and absorption. *Arch Pathol Anat Physiol* 1863;26:172.
12. Dumont AE, Robbins E, Martelli A, et al. Platelet blockade of particle absorption from the peritoneal surface of the diaphragm. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981; 167:137-142
13. Allen L, and Raybuck HE. The effect of obliteration of the diaphragmatic lymphatic plexus on serous fluid. *Anat. Rec.*, 1960, 137:25-32.
14. Gürleyik E, Gürleyik G, Ünalmişer Selçuk. Blockade of transdiaphragmatic lymphatic absorption reduced systemic inflammatory response syndrome during experimental peritonitis: Evaluation with body oxygen kinetics in rats

15. Gülay H. “Temel ve Sistemik Cerrahi” 2005;1:311-378
16. <http://www.cdkmed.com>
17. <http://www.vivostat.com>
18. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Kingsnorth AN ark. Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri 2008;1:495-549
19. Golden GT, Shaw A. Primary peritonitis. Surg Gynecol Obstet 1972;135:513
20. Robbins KC “ Basic Patholoji” ,Türkçe çevirisi, Çevikbaş U “Temel Patholoji” 1994;1:25-46
21. Abu Hijleh MF, Habbal OA, Moqattash ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. J Anat 1995; 186: 453-467
22. Leak LV, Rahil K (1978) Permeability of the diaphragmatic mesothelium: the ultrastructural basis for 'stomata'. American Journal of Anatomy 151, 557-592.
23. Tsilibary EC, Wissing SL (1987) Light and electron microscopic observation of the lymphatic drainage units of the peritoneal cavity of rodents. American Journal of Anatomy 180, 195-207.
24. Abu-Hijleh MF et al. (1994) Distribution of mesothelial stomata in the rat. Clinical Anatomy 7, 189-203.
25. Courtice FC, Steinbeck AW (1951) Absorption of protein from the peritoneal cavity. Journal of Physiology 114, 336-355.
26. Bettenford U 1979 Electon-microscopic studies on the peritoneal reseption of İntraperitoneal injected particles via the diafhragmatic lymphatics. Lymphology 12,66-70.
27. Lill SR, Parsons RH, Buhac I (1979) Permeability of the diaphragm and fluid resorption from the peritoneal cavity in the rat. Gastroenterology 76, 997-1001.
28. Negrini D, Mukenge S, Del Fabbro M, Gonano C, Mıserocci G (1991) Distribution of diaphragmatic stomata. Journal of Applied Physiology 70, 1544-1549.
29. Abu-Hijleh MF, Scothorne RJ (1994) Regional lymph drainage routes from the diaphragm in the rat. Clinical Anatomy 7, 181-188.
30. Courtice FC, Steinbeck AW (1950) The lymphatic drainage of plasma from the peritoneal cavity of the cat. Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences 28, 161-169.

31. Courtice FC, Steinbeck AW (1950) The rate of absorption of heparinized plasma and of 0.9% NaCl from the peritoneal cavity of the rabbit and guinea-pig. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences* 28, 171-182.
32. Bettendorf U (1978) Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology* 11, 111-116.
33. Tsilibary EC, Wissig SL (1983) Lymphatic absorption from the peritoneal stomata. *Microvascular Research* 25, 22-39.
34. Courtice FC, Steinbeck AW (1951) The effects of lymphatic obstruction and of posture on the absorption of protein from the peritoneal cavity. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences* 29, 451-458.
35. Guyton Tıbbi Fizyoloji 1986 ;1:550
36. Leak LV, Rahil K. Permeability of the diaphragmatic mesotelium:the ultrastructural basis for stomata. *Am J Anat* 1978; 151: 557-594
37. Cirioni O, Castelletti S, Scalise G, Giacometti A, Efficacy of the Combination of Tachyplesin and III and Clarithromycin in Rat Models of Escherchia coli Sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Dec.2008, p. 4351-4355
38. Cantürk NZ , Sayek İ. Cerrahi Araştırma.
39. Diniz SO, Resende BM, Nunan EA, Simal CJ, Cardoso VN. 99mTechnetium labelled Escherichia coli. *Appl Radiat Isot.* 1999;51(1): 33-6.
40. Bayramıçlı M. Deneysel Mikrocerrahi. 2005. 143-171.
41. Olofsson P. Evaluation of the effects of lymph drainage by a thoracic fistula in experimental peritonitis. *Acta Chir.Scand.* 1988:154 (7-8): 453-9.
42. Olofsson P, Nylander G, Olsson P: Endotoxin; Routes of transport in experimental peritonitis. *Am J. Surg.* 1986:151 (4):443-6
43. Skau T, Nystrom PO, Ohman L: Bacterial clearance and granulocyte response in experimental peritonitis. *J. Surg. Res.* 1989:40:13.
44. Last M, Kurtz L, Stein TA. Effect of PEEP on the rate of thoracic duct lymph flow and clearance of bacteria from the peritoneal cavity. *Am J. Surg. Res.* 1989:40:13
45. Topçu WA, Söyletir G, Doganay M. ‘‘ Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2’’ 2008;2:2136