



DERLEME/REVIEW

İntraabdominal Adezyon Oluşum Mekanizmalarına ve Tedavi Stratejilerine Histopatolojik Bakış

Histopathological Overview of Intraabdominal Adhesion Formation Mechanisms and Treatment Strategies

Ebru Eroğlu¹, Yiğit Uyanıkgil¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Intraabdominal adhesions are an important health problem that is seen in the postoperative period and negatively affects the quality of life. Chemical and thermal factors that occur in the peritoneal cavity and serosal surfaces, causing abdominal trauma, or infection and foreign body reactions may cause adhesion formation. Although the classification of intraabdominal adhesions is generally based on adhesion density and severity of prognosis, there is not yet a worldwide accepted standard classification system. Intraabdominal adhesions show clinical reflections with negative consequences such as pain, infertility, prolonged hospital stay after surgery and economic burden. In conclusion, adhesions encountered in the postoperative period are a serious problem and further studies should be adapted from laboratory environment to clinical research models in order to prevent adhesion formation. This review was prepared to review the literature on intraabdominal adhesion formation, histopathology, grading, prevention and clinical significance.

Keywords: Peritoneum, adhesion, histopathology.

ÖZET

Hayat standartlarını olumsuz etkileyen intraabdominal adezyonlar, postoperatif dönemde görülen önemli bir sağlık sorunudur. Peritoneal kavite ve serozal yüzeylerde oluşan, abdominal travmalara sebep olan kimyasal ve termal faktörler ya da enfeksiyon ve yabancı cisim reaksiyonları adezyon oluşumuna sebep olabilir. İntraabdominal adezyonların sınıflandırması genellikle adezyon yoğunluğuna ve prognoz ciddiyetine göre yapılırsa da henüz dünya çapında kabul görmüş standart bir sınıflandırma sistemi mevcut değildir. İntraabdominal adezyonlar ağrı, infertilite, cerrahi sonrası hastanede yatış süresinin uzaması ve ekonomik yük gibi olumsuz sonuçlarla klinik yansımalar gösterir. Sonuç olarak, postoperatif süreçte karşılaşılan adezyonlar ciddi bir sorundur ve adezyon oluşumunu engellemek için ileri çalışmaların laboratuvar ortamından klinik araştırma modellerine uyarlanması gerekmektedir. Bu derleme çalışması intraabdominal adezyon oluşumu, histopatolojisi, derecelendirilmesi, önlenmesi ve klinik önemi ile ilgili literatürü gözden geçirmek için hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Periton, adezyon, histopatoloji.

Giriş

Abdominal ve pelvik cerrahi girişimler sonrasında en sık görülen komplikasyon postoperatif adezyon oluşumudur. Yara enfeksiyonu veya anastomoz kaçağı gibi diğer postoperatif komplikasyonların aksine, adezyon oluşumu yaşam boyu süren riskler oluşturmaktadır¹.

Çoğu zaman asemptomatik olan intraabdominal adezyonlar ince bağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominopelvik ağrı, fistül gelişimi, infertilite, üreteral obstrüksiyon, dispareni, postoperatif kanama ve reoperatif cerrahide ciddi komplikasyonların ortaya çıkması gibi durumlara neden olabilmektedir². Ayrıca postoperatif adezyonların klinik yansımalarından en önemlilerinden biri de kadın infertilitesine sebep olan (%15-20) postoperatif intrauterinal yapışıklıklardır. İntraabdominal adezyonlar çoğunlukla abdominal operasyonlardan sonra ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en yüksek risk faktörlerine sahip operasyonlar gastrointestinal, kolorektal ve jinekolojik operasyonlar oluşturmaktadır³. Gelişmiş ülkelerde intraabdominal adezyonların neden olduğu ince bağırsak tıkanıklığı vakalarının nedeni yüksek oranda (%65-75) daha



önceden geçirilmiş intraabdominal operasyonlar olduğu kaydedilmiştir⁴. Adezyonlar, cerrahi süreçte mortalite ve morbidite artışlarına ek olarak ciddi mali kayıplara da sebep olmaktadır⁴.

Adezyonları önleme stratejileri günümüzde sık çalışılan araştırma konularından biridir ve bu stratejiler dört alt başlık altında sınıflandırılmıştır. Genel prensipler, önleme stratejisinin etkili ve ucuz olması ayrıca kullanım kolaylığı gibi alt başlıkları içerir. Cerrahi teknikler alt başlığında cerrahi uygulama sırasında oluşan peritoneal, serozal ve vasküler hasarlanmayı en aza indirme gibi faktörler vardır. Önleme stratejilerinin bir başka alt başlığı olan ve şu anda postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu azaltabilecek en faydalı yöntem olan mekanik bariyerler ise hasarlı serozal ve peritoneal alanların birbirleriyle temasını önleyen sıvı veya katı ajanlardır. Diğer bir önleme stratejisi ise kalıcı fibrin oluşumunu engelleyen kimyasal ajanlardır^{4,5}. Postoperatif adezyonlar veya buna bağlı komplikasyonlar, iş yükünün artmasına ek olarak belirgin bir ekonomik yük de oluşturmaktadır. ABD’de adezyon varlığına bağlı komplikasyonları önlemek için ayrılan yıllık bütçe tahmini 2 milyar dolar üzerindedir⁵.

Periton Embriyolojisi

Peritonun gelişimi, gastrulasyon döneminde gebeliğin 5. haftasında başlar. Bu dönem, içte endoderm, dışta ektoderm ve endoderm ile ektoderm arasında kalan bölgede mezodermin farklılık üç germ yaprağının oluştuğu dönemdir⁶. Mezoderm tabakası, hücreler arası geniş boşluklara sahip belirgin hücre dışı matriksi (HDM) olmayan düzensiz şekilli hücrelerden oluşmaktadır. 25. gün civarında, mezodermal hücreler kübik (izoprizmatik) hücrelere dönüşmeye başlar⁷. Bu, hücreler arası boşlukların birleşmesi ile daha büyük bir boşluğun oluşmasına sebep olmaktadır. Söloomik veziküller olarak bilinen bu küçük boşluklar, küboidal mezodermal hücreler ile örtülü, tek ve büyük bir boşluk olan söloomik boşluğu meydana getirir. Mezoderm tabakası; lateral plak, ara (intermediet) mezoderm ve paraksiyal mezoderm olarak farklılık. Lateral plak mezodermi, sırasıyla amniyon ve vitellus kesesini örten paryetal ve visseral plak yapılarına ayrılır⁸. Paryetal plak mezodermi, ektoderm ile birlikte gelecekteki paryetal periton da dahil olmak üzere embriyonik vücut duvarını oluşturmaktadır. Visseral plak mezodermi ve endoderm, embriyonik bağırsak duvarını oluşturur. Embriyonik bağırsağı saran mezodermal hücreler gelecekteki visseral peritonu oluştururken, vücut duvarını ve septum transversumı örten mezodermal hücreler ise gelecekteki paryetal peritonu oluşturacaktır⁶.

Embriyonik periton boşluğu, perikardioperitoneal kanallar ve pleuroperitoneal membranların oluşumu ile plevral boşluktan ayrılır. Bu membranlar, ürogenital çıkıntıların kranial kısımlarıdır. Ürogenital organlara katkıda bulunmazlar, bunun yerine diyaframın bir kısmını oluştururlar⁹. Periton boşluğu, plevral boşluktan ayrıldığında, umbilikal seviyenin üzerinde bir sağ ve sol boşluk ve umbilikal seviyenin altında bölünmemiş bir boşluktan oluşmaktadır. Karaciğer septum transversum’dan köken almaktadır. Yetişkinde, septum transversum kalıntıları embriyonik ön bağırsağın önünde ve embriyonik perikardiyal boşluğun altında yerleşmiştir. Septum transversum, embriyolojik paryetal peritondan farklılık¹⁰.

Dorsal vücut duvarında mezonefrozdan iki genetal çıkıntı gelişir. Mezonefroz başlangıçta retroperitoneal yerleşimlidir ve bu nedenle paryetal periton ile kaplıdır. Mezonefroz çoğalıp ovaryum veya testislere farklılıkığında, bu organlar da paryetal periton ile kaplanır¹¹. Sol ve sağ genetal sırtlar, karın boşluğunun kaudal sınırında orta hatta kaynaşıp dorsal vücut duvarında bir V şekli oluşturur. İki genetal çıkıntının kaudal uçları kranial yönde genişler ve subperitonealden intraperitoneal pozisyona yerleşirler¹². Sonuç olarak, bu yapılar da paryetal kökenli periton ile örtülü olup duyuşal innervasyonu, nöral krest hücreleri tarafından sağlanmaktadır^{6,13,14}.

Periton Anatomisi

Periton, insan vücudunun en büyük seröz membran yapısıdır. Periton, insan derisine benzer şekilde yaklaşık 1.8 m²’lik bir yüzey alanına sahiptir. Paryetal periton, karın duvarlarının iç yüzeyini örterken visseral periton, organların dış serozal katmanları ile kaynaşıp visseral organları sarmaktadır¹³. Paryetal peritonun kanlanması, karın duvarı arterlerinden ve paryetal pelvik arterlerden sağlanır. Visseral peritonun kanlanması mezenterik, çölyak ve visseral pelvik arterlerden sağlanır. Visseral peritonun venöz kanı portal vene akarken, paryetal periton ise vena kavaya dönen sistemik damarlara akmaktadır¹⁵. Karın boşluğunun tüm lenfatik drenajının yaklaşık %80’i torasik kanal ve sağ lenfatik kanal tarafından sağlanır¹⁶. Üst karın paryetal peritonunun innervasyonu frenik sinir, torako-abdominal sinir ve subkostal ve lumbosakral sinirler tarafından sağlanırken

obturator sinir pelvisteki paryetal peritonu innerve eder¹⁶. Visseral peritonu innerve eden sinirler net olarak tanımlanmamıştır, ancak duyular splanknik sinirler, çölyak pleksus superior ve mezenterik pleksus tarafından sağlanmaktadır. Paryetal periton basınca, ağrıya, sıcaklığa ve yırtılmaya duyarlıdır^{17,18}. Visseral periton ise basınç, ağrı, sıcaklık ve yırtılmaya duyarlı olmayıp gerilmeye ve kimyasal dejenerasyona karşı duyarlıdır. Bu nedenle, benzer embriyonik gelişime rağmen visseral ve paryetal peritoneal yapılar farklı etmenlerden etkilenmektedir¹⁹.

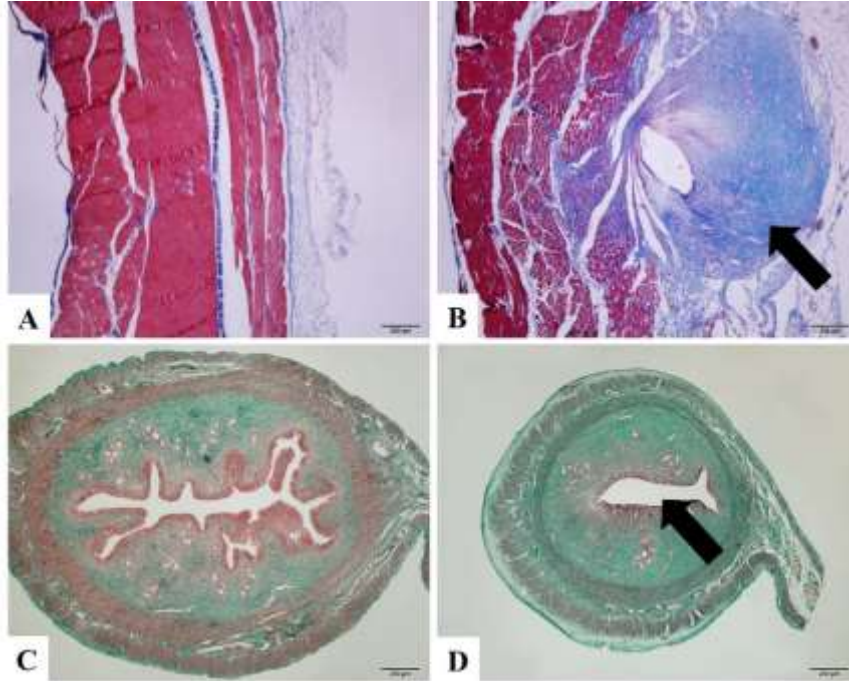
Periton ayrıca bağırsakları örter ve mezentere katkıda bulunur. Mezenter; bağ dokusu, adipositler, bağırsak damar sistemi, lenfatikler ve visseral peritonun başka bir bölgesi olan iki katlı mezenterik peritondan oluşur. İnce bağırsak mezenteri; transvers mezosigmoid ve lateral mezosigmoid hareketli iken sol ve sağ mezokolon ve medial mezosigmoid karın arka duvarına yapışmıştır²⁰.

Periton histolojik olarak genellikle üç katmanlı bir yapı olarak tanımlanır: mezotelyal hücre tabakası, bazal lamina ve submezotelyal stroma. Buna karşılık, periton bazen tek bir mezotelyal hücre tabakası olarak da tanımlanır²¹.

Adezyon Oluşumunun Histopatolojisi

Periton, karın içi organların hareketlerini kolaylaştırmada ve karın boşluğunda dengeyi sağlamada önemlidir. İnflamasyon, enfeksiyon veya postoperatif süreçte fibrotik adezyon oluşumu gibi durumlarda çeşitli semptomlar meydana gelebilmektedir¹³.

Adezyon oluşumu, normal peritoneal iyileşme süreci dışında gerçekleşmektedir. İntakt periton oluşumunun tetikleyicileri arasında termal, kimyasal, mekanik, yabancı cisim reaksiyonu gibi travmatik faktörler olabileceği gibi inflamasyon, endometriyozis, kimyasal peritonit, radyoterapi, periton diyalizi de olabilir, ancak yapışıklıkların çoğu cerrahi nedenlidir²². Adezyonlar, yapışmanın yeri ve yapısına bağlı olarak semptom göstermeden zararsız bir şekilde kalabilir veya patolojik komplikasyonlara neden olabilir. Pelvik bölgedeki adezyonlar, kronik pelvik ağrıya ve kadınlarda infertiliteye neden olabilir²³. Postoperatif adezyon oluşumu, hemen olabileceği gibi ameliyat sonrasındaki 10 yıllık süreçte de komplikasyonlara neden olabilmektedir²⁴.



Şekil 1. A. Normal histolojik yapıdaki abdominal kaslar ve periton yapısı x4 büyütme. B. Abdominal yapışıklık görülen periton yapısı. Siyah ok: Fibrotik adezyon bölgesi. x4 büyütme C. Normal histolojik yapıda uterus x4 büyütme D. İntrauterinal yapışıklık görülen bir uterus. Siyah ok: daralan uterus lümeni. x4 büyütme

Peritonu örten mezotel hücrelerinin hasarlanmasıyla hücrenel elemanlar ile doku ve pıhtılaşma faktörlerinin oluşturduğu bir dizi inflamatuvar yanıt oluşur ve adezyon oluşmaya başlar. İnflamatuvar yanıt ile sonraki üç saatte bu alanda fibrinöz eksüdasyon ve fibrin birikimi meydana gelir. Takip eden sürecin ilk gününde fagositler hasarlı alanda birikmeye başlar; 3. günde ise fibroblastlar kolajen lifleri oluşurmaya başlar. Bölgedeki lökositlerin büyük çoğunluğunu oluşturan makrofajlar, hasardan sonraki 5. gün salgı ve fagositik aktiviteleri ile oldukça aktif hale gelirler. Ayrıca makrofajlar 5-7. günlerde hasarlı alana yeni mezotel hücrelerinin bir araya gelmesiyle agregatlar oluşturur ve sonrasında proliferasyon olarak epidermis restorasyonuna sebep olurlar⁴. Bir araştırmaya göre 7. günden sonra adezyon oluşumu gözlenmemektedir. Burdan yola çıkarak, adezyon formasyonunun optimal olarak önlenmesi için travmatize bölgenin tedavisi amacıyla yapılacak uygulamaların, peritonun iyileşmesinde en kritik zaman olan ilk bir hafta içinde planlanması çok önemlidir²⁵.

Adezyon formasyonu moleküler düzeyde değerlendirildiğinde travma alanı ve yakınındaki hücrelerden salgılanan hücre adezyon molekülleri, büyüme faktörleri, sitokin ve nöropeptidler kompleks etkileşimlerle süreçte aktif rol oynarlar²⁶. Bu faktörlerin merkezinde skar oluşumunda ve yara iyileşmesi major etken olan TGF- β bulunmaktadır. Diğer taraftan FGF, IL-1, TNF- α , IL-6 ve VEGF adezyon formasyonunda rol oynayan elemanlardandır²⁷.

Adezyon oluşumundaki bir diğer önemli mekanizma da adezyon öncüllerinin fibrin moleküllerinin degradasyon ve formasyonu ile fibronektin ve bir aminoasit serisinin etkileşimiyle ortaya çıkan fibrin jel matriksi oluřumudur²⁸. Travmatik hasarlanma sonrasında, iki dengeli ve eř zamanlı süreç ilerlemeye başlar; ilki eksudadaki fibrin polimerlerinin fibronektin ile etkileşimleri sonucunda hasarlanmış yüzeyler arasında oluşan fibrin bantlarının temelini oluşturan fibrin jel matriksi, diğerisi ise fibrinolizis kaskatıdır. Yapılan çalışmalar fibrinolizis baskınlığı söz konusu olduğunda yapışıklık oluşmadan iyileşme olabileceğini ortaya koymuştur. Hasarlı dokuda fibrinolizis yeterli seviyede olmazsa denge fibrozis lehine bozularak yoğun fibrotik bantların oluşumu gözlenecektir²⁹. Doku iskemisi, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve sütüre edilmesi, nekroz, devaskularizasyon gibi cerrahi işlemler fibrinolitik aktiviteyi azaltan faktörlerdendir³⁰. Bu cerrahi işlemler gibi fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin veren faktörlerin varlığı, dokularda fibrovasküler yapışıklıkların gelişimine sebep olmaktadır³¹.

Seröz membranlar bakteriyel invazyona karşı oldukça duyarlıdır. Bu nedenle, peritonun anti-inflamatuvar rolü, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalık olan enfeksiyöz peritoniti önlemek için önemlidir. Peritonun inflamatuvar yanıtı, bağışıklık hücrelerinin toplanmasına yol ačan oldukça aşamalı bir yanıttır³². İnflamatuvar yanıt, artmış vasküler perfüzyon, makrofajların birikmesi ve ardından daha fazla immün hücrelerin infiltrasyonu ve pro- ve anti-inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile karakterizedir³³. Periton boşluğu ve submezotelyal stroma içinde yerleşik makrofajlar, yabancı maddelerin tanınması, sindirilmesi ve ardından monositler, lenfositler ve nötrofiller dahil olmak üzere kandan inflamatuvar lökositlerin alınmasında kilit bir rol oynar. Mezotelyal hücreler, toplanan bu lökositlere yanıt olarak bir dizi inflamatuvar aracı salgılar³⁴. Mezotelyumun stroma ve glikokaliksinde bulunan glikozaminoglikanlar kemokinleri bağlayabilir. İnflamasyon sırasında hiyaluronan üretimi, salgılanması ve çapraz bağlanması artar³⁵. Hiyaluronan yapısı, CD44 aracılı lökosit yapışması ve göçüne aracılık edebilir. Ayrıca, mezotelyal hücre yüzeyinde eksprese edilen vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM)-1 ve hücrelerarası yapışma molekülü (ICAM)-1 gibi yapışma molekülleri, göç eden lökositlerle etkileşime girer³⁶. Bu nedenle cerrahi, inflamasyon veya iskeminin neden olduğu periton hasarı, birkaç çapraz reaksiyon yolu aracılığıyla karmaşık bir peritoneal savunma mekanizmasını tetikler³⁷. Aşırı bağışıklık tepkileri, anjiyogeneze, fibrozise ve sonuçta periton hasarına yol açar. Stromadaki peritoneal fibroblastlar ve mezotelyal hücreler, peritoneal immün savunmaya aktif olarak katılırlar ve mikroçevrelerindeki fizyolojik ve patolojik değişikliklere yanıt verebilirler²⁸⁻³⁸.

Plazma proteini birikimi ile kombinasyon halinde trombosit agregasyonunu içeren pıhtılaşma, normal onarım sürecinin bir parçasıdır. Bununla birlikte, bu geçici fibrin açasından zengin matriks zamanında temizlenmediğinde, doku onarımındaki fonksiyonel hücrelerin büyümesi için bir iskele görevi görmektedir. Bu hücrelerin sentezi nedeniyle artan kolajen birikimine ve sonuçta fibrozise yol açmaktadır³⁹. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), fibrinolizin ana inhibitörlerinden biridir, oysa plazminojen aktivatörleri (PA'ler) plazminojeni aktive eder ve fibrinolyze aracılık eder⁴⁰. Ameliyat sonrası, PAI-1 düzeylerinin arttığı ve PA düzeylerinin azaldığı, bunun da gecikmiş fibrin matriks çözünmesine neden olduğu bulunmuřtur⁴⁰.

Sonuç olarak, birbirine çok yakın hasarlı serozal alanlar arasında oluşan fibrinden zengin bantlar, onarım hücrelerinin akışına izin vermekte ve bu bantlarının gereğinden devamlılığını sağlamaktadır. Bununla birlikte vaskülarizasyon ve HDM birikimi ile bu kırılabilir yapılar, genellikle cerrahiden sonraki bir hafta içinde kalıcı özellik kazanırlar^{41,42}. Sütürler veya ağ implantları gibi yabancı cisimlerin varlığı ve/veya enfeksiyon, fibrinolizdeki bu dengesizliği şiddetlendirerek aşırı fibrin birikimine ve adezyon gelişme riskinin artmasına neden olur. Birçok çalışma, doku plazminojen aktivatörünü (tPA) azaltmanın veya PAI-1'i artırmanın adezyon oluşumunun artmasıyla sonuçlandığını, buna karşın tPA'nın artmasının ve PAI-1 aktivitesinin azalmasının daha az adezyon oluşumunu indüklediğini göstermektedir^{43,44}.

Adezyonların Derecelendirilmesi

İntraabdominal adezyonlar için standart bir sınıflandırma sistemi yoktur ve bu durum karşılaştırmalı çalışmaların analiz edilmesini zorlaştırmaktadır. Mevcut sınıflandırmaların çoğu yapışıklıkların şiddetine ve prognoz ciddiyetine göre derecelendirilir. Kabul görmüş sınıflandırma sistemlerinden biri olan Knightly Sınıflandırma Kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir⁴⁵.

Tablo 1. Peritoneal adezyonların kapsam ve şiddeti için Knightly Sınıflandırma Kriterleri⁴⁵.

	Peritoneal Yapışıklıkların Kapsamı	Peritoneal Yapışıklıkların Şiddeti
0	Yapışma yok	Yapışmanın tamamen yokluğu
I	Travmatize bölgenin %1-25'inden daha azını kaplayan yapışıklıklar	Tek ince, kolayca ayrılan yapışma
II	Travmatize bölgenin %26-50'sini kaplayan yapışıklıklar	Daha az kapsamlı, ancak çekişe zayıf bir şekilde dayanan zayıf yapışmalar
III	Travmatize bölgenin %51-75'ini kaplayan yapışıklıklar	Visseroparyetal uzantı olmadan çok sayıda, geniş visseral yapışıklıklar.
IV	Travmatize bölgenin %76-100'ünü kaplayan yapışıklıklar	Komşu mezenter, bağırsaklar ve omentumu tutan ve karın duvarına uzanan çok sayıda, geniş, yoğun yapışıklıklar.

Adezyonların Önlenmesi

İntraabdominal adezyonları önleme stratejileri genel prensipler, cerrahi teknikler, mekanik bariyerler ve kimyasal ajanlar olacak şekilde dört kategoride gruplandırılabilir⁴⁶.

Genel Prensipler

İntraabdominal adezyonların önlenmesi için kullanılan stratejilerin temel amacı fibroblastik proliferasyonu ve kolajen sentezini inhibe etmek, fibrin birikimini ve inflamasyonu azaltıp fibrinolizisi artırarak adezyonları önlemektir. Bunlar dışında intraabdominal adezyon önleyici yöntemlerin etkili ve ucuz olması, kullanımının kolay olması, yeniden emilebilir ve biyouyumlu olması ve normal doku onarım sürecine müdahale etmemesi gibi özellikleri de ana unsurlardan olmalıdır²⁹.

Cerrahi teknikler

Cerrahi yaklaşımlar adezyon oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğinden minimal invaziv cerrahi yaygınlaşmasına karşın postoperatif adezyonların ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonların önlenmesinde yeterince etkin değildir. Adezyonların önlenmesindeki başlıca dikkat edilmesi gereken faktör serozal hasarlanmadan kaçınmak veya minimum seviyede tutmaktır²⁷. Serozal hasarlanma, dokuların ameliyat ışıklarından kaynaklı termal travmaya uğraması gibi indirekt yollardan olabileceği gibi, peritoneal iskemi, doku ve organların gereğinden fazla travmatize edilmesi, kaba cerrahi teknik, abdominal defektlerin

greftlenmesi veya dikilmesi, devaskularizasyon ve nekrozu artırarak bölgenin fibrinolitik aktivitesinin azalmasına ve adezyon oluşumunun artmasına sebep olunması gibi doğrudan da olabilir³⁰.

Tüm abdominal cerrahi işlemler sırasında bazı temel ilkelere uyulmalıdır. Bu ilkeler, bu önlemlerin önemini fark eden ilk cerrah olan William Stewart Halsted tarafından tanımlanmıştır. “Halsted ilkelerine” göre; cerrahi sırasında doku kullanımına ve hemostaza dikkat edilerek, sürekli irrigasyon ve kurutmadan kaçınarak, yabancı cisimlerin gereksiz kullanımından ve dokunun dikilmesi veya klemlenmesinden kaçınarak periton hasarı azalmaktadır⁴⁷. İnce ve biyouyumlu sütür malzemelerin, atravmatik aletlerin ve pudrasız eldivenlerin kullanılması da bu sürecin minimum düzeyde kalması için önerilir².

Laparoskopik cerrahi yöntemlerin yaygınlaşması ile serozal hasarlanmanın minimuma indirgenmesinde önemli bir yol alınmıştır. Laparoskopik abdominal cerrahi ile girişimlerin daha az travmatize olacağı ve operasyon bölgelerinde minimum adezyon oluşumu gözleneceği düşünülse de kullanılan bazı aletler intraabdominal travmaya neden olabilmektedir⁴⁸.

Mekanik bariyerler

Abdominal bölgede bir süre çözülmeyen kalabilecek şekilde tasarlanmış ve hasarlanmış serozal yüzeyler arasında ve serozanın paryetal peritonla etkileşimini engelleyen ajanlardır. Mekanik bariyerler; hem laparoskopik hem de açık operasyonlarda kolay kullanımlı, güvenli, anti-inflamatuvar, enfeksiyonu desteklemeyen, yapışıklıklara neden olmayan ve iyileşmeyi engellemeyen bir yapıda, sütür olmadan yerinde kalabilecek şekilde tasarlanmış, kanamalı alanda aktif kalabilen özellikte, serozal reepitelizasyon için gerekli olan 5-7 günlük süre boyunca periton içerisinde kalıp peritoneal iyileşmeyi takiben absorbe olabilmesi gibi temel tanımlamalara uygun olmalıdır⁴⁹.

Mekanik bariyerler sıvı ve katı bariyerler olmak üzere iki grup altında sınıflandırılmaktadır. Sıvı bariyer olarak sıklıkla kullanılan kristaloid, dekstran, hiyaluronik asit ve ikodekstrin gibi sıvı çözeltiler püskürtme, dökme, ekstrüzyon gibi çeşitli yöntemlerle uygulanmaktadır. En çok tercih edilen kristaloid çözeltiler, ringer laktat ve sodyum klorürdür; ancak bu çözeltilerin kullanımı, temas ettikleri yüzeyden hızlıca emildikleri için, çok fazla tercih edilmemektedir⁵⁰. Ciddi yan etkileri nedeni ile daha önceki dönemde sık kullanılan hipertonic solüsyon ise %32 dekstran 70 çözeltisinin kullanımı artık tercih edilmemektedir. Sıvı bariyerlerden hiyaluronik asit ve ikodekstrin’in karın boşluğunda uzun süre emilmeden kalabilmeleri onları çalışmalarda sıklıkla tercih edilen ajanlar haline getirmiştir⁴⁹.

Emilmeyen ve biyoemilebilir filmler, jeller ya da solid membranların yer aldığı katı bariyerlerden en sık kullanılanlar ise; politetrafloroetilen, hiyaluronik asit, polietilenglikol, okside rejener selüloz ve karboksimetil selüloz içeren biyobozunur membranlardır. Bunlardan üzerinde yoğunlukla çalışılanlar, okside rejener selüloz ile 7 gün içerisinde emilen ve 28 gün içerisinde vücuttan uzaklaştırılan hiyaluronik asit ve karboksimetil selüloz içeren biyobozunur membrandır⁵¹. Ancak bu katı bariyerin anastomozlarda belirgin bozulmalara yol açması kullanımı için bir dezavantajdır ve cerrahi sırasında dikkatli biçimde uygulanmalıdır⁵².

Bariyerler şu anda postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu azaltabilecek en kullanışlı yardımcı maddeler olarak kabul edilmektedir, ancak yine de bu bariyerlerin hiçbirisi tüm cerrahi uygulamalarda tutarlı bir şekilde etkili değildir. Mevcut cihazların başlıca sınırlamalarından bazıları, uygulama yerinde kısa kalış süresi, kullanımda veya dokulara fiksasyonda zorluk ve laparoskopik prosedürlerle uyumsuzluktur⁵³. Genellikle membran veya önceden oluşturulmuş hidrojel formlarıyla ilgili bir başka dezavantaj, örtülecek alanın boyutunu ve şeklini önceden belirlemedeki zorluktur. Bu nedenle cerrah, olası adezyon oluşum bölgelerinin yerini, boyutunu ve şeklini tahmin etmelidir. Ancak, malzemenin cerrahi olarak alınmasına gerek olmaması ve karın dışından istenilen büyüklükte kesilip dikişsiz olarak uygulanabilmesiyle sağlanan avantaj sentetik bariyer kullanımını tercih edilir hale getirmektedir⁵⁴.

Kimyasal ajanlar

Fibroblastik proliferasyon inhibisyonu ile kalıcı fibrin oluşumunu engelleme amacıyla genellikle kimyasal ajanlar kullanılır. Bu proliferasyonu inhibe etmek için kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler), antikoagülanlar, vitaminler, kalsiyum kanal blokerleri, histamin antagonistleri, hormonlar,

antibiyotikler, fibrinolitik ajanlar, antioksidanlar, kolşisin ve bazı immünsüpresanlar gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır²⁹.

Kortikosteroidlerin fibrinolitik aktivite ve inflamatuvar cevabın azalmasıyla adezyon oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Ancak yara iyileşmesinde gecikme, immünsüpresyon ve infeksiyöz komplikasyonlar gibi yan etkilerinin fazla olmasıyla artık kullanımı tercih edilmemektedir⁵⁵.

NSAİ'lerin, bazı hayvan modellerinde prostaglandin ve tromboksan sentezi inhibisyonu yoluyla peritoneal adezyonları azalttığı saptanmıştır. Vasküler geçirgenliği, trombosit agregasyonunu, plazmin inhibitörlerini ve pıhtılaşmayı azaltmakta ayrıca makrofaj fonksiyonunu arttırmaktadırlar⁵⁶. NSAİ ajanların iki- üç gün süreyle intraperitoneal olarak uygulanmasının adezyon formasyonunu önlediği bildirilmiştir⁵⁷.

Antikoagülanlardan aprotinin, heparin, dekstran ve dikumarol gibi solüsyonların fibrinolizis ile adezyon formasyonundan sorumlu olan fibrin bantların oluşumunu engellediği ve buna bağlı olarak adezyon oluşumunu azalttığı bilinmektedir²⁹. Bu konuda en çok üzerinde çalışılan antikoagülan heparindir. Ancak klinik çalışmalar, tek başına ya da okside rejenere selüloz ile birlikte kullanıldığında adezyon formasyonunun azaldığını henüz gösterememiştir⁵⁸.

Adezyon önlenmesinde kimyasal ajan olarak kullanılan vitamin E, adezyonların önlenmesinde üzerinde en çok çalışılan vitamindir. Yağda çözünen bu vitamin etkisini, hücre membran stabilitesini artırarak göstermektedir. *In vitro* çalışmalar ile vitamin E'nin antikoagülan, antioksidan, antifibroblastik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu; ayrıca kolajen yapımını azaltıp fibrin yapımını baskıladığı gösterilmiştir⁵⁹. Ayrıca, intramusküler enjeksiyona kıyasla intraperitoneal olarak uygulanması postoperatif adezyonları önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁰.

Adezyon önleyici kimyasal ajan olarak kullanılan hormonlardan biri olan progesteron, anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahiptir ancak sadece küçük çaptaki adezyon oluşumunun azaltılmasında pozitif etki göstermektedir⁶¹. Ayrıca, östrojen ve gonadotropin salgılatıcı hormon adezyon oluşumunu engellememektedir. Ancak östrojenle tedavi edilen hayvanlarda tedavi edilmeyen hayvanlara göre daha az adezyon oluştuğu gösterilmiştir⁶².

İnflamatuvar yanıtta önemli bir bileşen olduğu düşünülen ve bu sebeple deneysel hayvan modellerinde kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir⁶³.

Sonuç

Adezyonlar, cerrahi girişimler sonrası yüksek oranla karşılaşılan bir komplikasyon olup önlenabilirliği iyi bilinmeyen bir problemdir. Günümüzde cerrahi uygulamalarda gerekli özen gösterilse de adezyon oluşumunu engelleme amacıyla kullanılan mekanik bariyerler veya kimyasal ajanlardan hiçbiri postoperatif adezyonları kesin olarak önleyememektedir. İntraabdominal adezyonlar ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Temel bilimler ve cerrahi bilimler arasında multidisipliner bir yaklaşım ile bir araya gelerek histopatolojik mekanizmalar üzerinden kliniğe projeksiyonlar yapılmalıdır. Konu ile ilgili yapılacak ileri araştırmalar, postoperatif dönemde oluşabilecek adezyonları giderecek yeni stratejilerin gelişmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Ten Broek RPG, Strik C, Issa Y, Bleichrodt RP, Van Goor H. Adhesiolysis-related morbidity in abdominal surgery. *Ann Surg*. 2013; 258:98-106.
2. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CNE et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16:1256-74.
3. Lower AM, Hawthorn RJS, Emeritus HE, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG*. 2000; 107:855-62.
4. Attard JAP, Maclean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Canadian Journal of Surgery*. 2007; 50:291.
5. Sikirica V, Bapat B, Candrilli SD, Davis KL, Wilson M, Johns A. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US. *BMC Surg*. 2011;11.
6. Sadler TW (Thomas W), Langman J. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2012.

7. G.C. Schoenwolf, P.R. Brauer PHFW. Larsen's Human Embryology, 5th Edition (Online Access Included). Vol 2. Ringgold, Inc; 2015.
8. De Bakker BS, De Jong KH, Hagoort J, et al. An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development. *Science*. 2016;354(6315).
9. van Baal Joam, van Noorden CJF, Nieuwland R, et al. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J Histochem Cytochem*. 2018; 66:67-83.
10. Hesseldahl H, Larsen JF. Ultrastructure of human yolk sac: endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium. *Am J Anat*. 1969; 126:315-35.
11. Hesseldahl H, Larsen JF. Ultrastructure of human yolk sac: endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium. *Am J Anat*. 1969; 126:315-35.
12. R A Langemeijer. [The coelom and its lining as organoblastema] - PubMed. *Bull Assoc Anat (Nancy)*. 1976;60(170):547-558.
13. van Baal Joam, Van de Vijver KK, Nieuwland R, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell*. 2017; 49:95-105.
14. Larsen WJ (William J, Sherman LS, Potter SS, Scott WJ (William J. *Human Embryology*. 3rd ed. / . Churchill Livingstone. 2001.
15. Khanna R, Krediet RT. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis. 3. Aufl. Springer-Verlag. 2009.
16. Aguirre AR ita, Abensur H. [Physiology of fluid and solute transport across the peritoneal membrane]. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2014; 36:74-9.
17. Colborn GL, Skandalakis JE. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. PMP. 2004.
18. Snell RS (Richard S. *Clinical Anatomy by Regions*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
19. Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23:326-30.
20. Healy JC, Reznik RH. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes. *Eur Radiol*. 1998; 8:886-900.
21. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2006; 183:1-144.
22. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353:1476-80.
23. Trimbo-Kemper TCM, Trimbo JB, Van Hall E V. Adhesion formation after tubal surgery: results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients. *Fertil Steril*. 1985; 43:395-400.
24. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:822-30.
25. Montz FJ, Holschneider CH, Solh S, Schuricht LC, Monk BJ. Small bowel obstruction following radical hysterectomy: risk factors, incidence, and operative findings. *Gynecol Oncol*. 1994; 53:114-20.
26. Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg*. 2011; 98:1503-16.
27. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg*. 2011; 9:589-94.
28. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update*. 2001; 7:556-66.
29. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:4545-53.
30. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention - PubMed. *J Reprod Med*. 1996; 41:35-41.
31. Diamond MP, El-Hammady E, Wang R, Kruger M, Saed G, Schenken RS. Regulation of expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:926-33.
32. Topley N, Williams J D. Role of the peritoneal membrane in the control of inflammation in the peritoneal cavity - PubMed. *Kidney Int Suppl*. 1994; 48:71-8.
33. Faull RJ. Peritoneal defenses against infection: winning the battle but losing the war? *Semin Dial*. 2000; 13:47-53.
34. Mazar J, Agur T, Rogachev B, et al. CD40 ligand (CD154) takes part in regulation of the transition to mononuclear cell dominance during peritonitis. *Kidney Int*. 2005; 67:1340-9.
35. Johnson Z, Power CA, Weiss C, et al. Chemokine inhibition--why, when, where, which and how? *Biochem Soc Trans*. 2004; 32:366-77.
36. Yung S, Thomas G J, Stylianou E, Williams J D, Coles G A, Davies M. Source of peritoneal proteoglycans. Human peritoneal mesothelial cells synthesize and secrete mainly small dermatan sulfate proteoglycans - PubMed. *Am J Pathol*. 1995; 146:520-29.
37. Kothari H, Kaur G, Sahoo S, Idell S, Rao LVM, Pendurthi U. Plasmin enhances cell surface tissue factor activity in mesothelial and endothelial cells. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:121-131.
38. Witowski J, Kawka E, Rudolf A, Jörres A. New developments in peritoneal fibroblast biology: implications for inflammation and fibrosis in peritoneal dialysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
39. De Giorgio-Miller A, Bottoms S, Laurent G, Carmeliet P, Herrick S. Fibrin-induced skin fibrosis in mice deficient in tissue plasminogen activator. *Am J Pathol*. 2005; 167:721-32.
40. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:4545-53.

41. Xu X, Rivkind A, Pappo O, Pikarsky A, Levi-Schaffer F. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation. *Ann Surg.* 2002; 236:593-601.
42. DiZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update.* 2001; 7:547-55.
43. Honjo K, Munakata S, Tashiro Y et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates macrophage-dependent postoperative adhesion by enhancing EGF-HER1 signaling in mice. *FASEB J.* 2017; 31:2625-37.
44. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery.* 1995; 117:663-69.
45. Üreyen O, Akif Üstüner M, Argon A et al. The effect of Resveratrol and Octreotide on peritoneal adhesions in a rat model.
46. Stangel J J, Nisbet J D, Settles H. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions - PubMed. *J Reprod Med.* 1984; 29:143-56.
47. Akyol C, Sozener U, Ozgun A, et al. Comparison between the intraoperative use of polyvinyl chloride cover and surgical compresses for preventing postoperative adhesions. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes.* 2013; 50:44-55.
48. Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1999; 13:10-13.
49. Kocaay AF, Çelik SU, Eker T, Çetinkaya ÖA, Genç V. Intraperitoneal adhesions: pathogenesis, clinical significance, and prevention strategies. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital.* Published online. 2015:231-37.
50. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg.* 2011; 9:589-94.
51. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, Van Laarhoven CJHM, Keus F, Van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014; 383:48-59.
52. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, Van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46:1310-19.
53. Liu Y, Li H, Shu XZ, Gray SD, Prestwich GD. Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions. *Fertil Steril.* 2005; 83:1275-83.
54. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001; 18:260-73.
55. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1984; 41:497-510.
56. Menzies D, Frcs MB, Registrar S, Ellis H, Dm C, Frcs M. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 1990; 72:60.
57. Rodgers K, Girgis W, diZerega G S, Johns D B. Intraperitoneal tolmetin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits - PubMed. *Int J Fertil.* 1990; 35:40-5.
58. Türkçapar A G, Ozarlan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model - PubMed. *Int Surg.* 1995; 80:92-4.
59. Sanfilippo J S, Booth R J, Burns C D. Effect of vitamin E on adhesion formation - PubMed. *J Reprod Med.* 1995; 40:278-82.
60. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta cirurgica brasileira.* 2008; 23:36-41.
61. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update.* 2007; 13:379-94.
62. Blauer K L, Collins R L. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits - PubMed. *Fertil Steril.* 1988; 49:144-49.
63. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, Langer R, David MP. Calcium Antagonist Effect On Adhesion Formation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 1989; 68:529-32.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yiğit Uyanıkgil
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
İzmir, Turkey
e-mail: yigituyanikgil@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 14.05.2022

Kabul tarihi/ Accepted: 15.09.2022