

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ANGIOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLAN
LİSİNOPRİL VE FOSFODİESTERAZ TİP V İNHİBİTÖRÜ OLAN
SİLDENAFİLİN ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Serdar COŞKUN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER**

ELAZIĞ-2008

Tez 1236 nolu proje ile FÜBAB tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan'a daha sonra çok değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Doğru, Doç. Dr. Ziya Çetinkaya, Doç. Dr. Cemalettin Camcı, . Doç. Dr. Nurullah Bülbüller, Doç. Dr. Erhan Aygen, Yrd. Doç. Dr. Refik Ayten'e teşekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tez hazırlanma sürecindeki yardımlarından ve dostluğundan dolayı Dr. Cüneyt Kırkıl'a ayrıca Genel Cerrahi Kliniđinin tüm personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3.GİRİŞ	3
3.1.Adezyonların Önemi.....	4
3.2.Adezyonların Oluşum Mekanizmaları.....	7
3.2.1.Peritoneal Adezyon Oluşumundaki Moleküler Olaylar	10
3.2.1.1.Adezyon Formasyonu ve İnflamatuvar Mediatorler	12
3.2.2 Anjiyogenez ve Peritoneal Adezyon.....	15
3.2.3.Peritoneal Doku Tamiri	17
3.2.3.1. Growth Faktörlerin Rolü	17
3.2.4 Adezyon Gelişiminde Doku Remodelingi	18
3.2.4.1. Fibrinolitik Sistemin Rolü	21
3.2.4.2 Matriks Metalloproteinazların Rolü.....	22
3.3.Adezyonların Önlenmesi İçin Strateji Ve Yöntemler.....	23
3.3.1. Cerrahi Teknikler	24
3.3.1.1 Doku Hasarı	25
3.3.1.2 Peritoneal Sütür.....	26
3.3.1.3.Yabancı Materyaller	26
3.3.1.4 Spançlar	27

3.3.1.5 İntraperitoneal Kan Depozitleri	27
3.3.1.6 Minimal İnvaziv Cerrahi	27
3.3.1.7 Laparoskopi	27
3.3.1.8 Periton Lavajı.....	28
3.3.2. Farmakolojik Terapi.....	28
3.3.2.1. Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar(NSAID)	29
3.3.2.2. Kortikosteroidler ve Antihistaminik İlaçlar.....	30
3.3.2.3. Progesteron/Östrojen.....	30
3.3.2.4. Antikoagülanlar.....	30
3.3.2.5. Fibrinolitikler	30
3.3.2.6. Antibiyotikler.....	31
3.3.3. Adjuvan Bariyer Terapi.....	31
3.3.3.1 Bariyer Solüsyonları.....	32
3.3.3.1.1. Kristaloidler	32
3.3.3.1.2. %32 Dextran 70	33
3.3.3.1.3. Hyaluronik Asit:.....	34
3.3.3.1.4.Hyaluronik Asit ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar(HA-PBS)	34
3.3.3.1.5. Karboksimetilselüloz:.....	34
3.3.3.2. Solid Bariyerler	34
3.3.3.2.1. Otolog Peritoneal Transplantlar	34
3.3.3.2.2. Sentetik Solid Bariyerler	35
3.3.3.2.2.1. PTFE (Gore-tex).....	35
3.3.3.2.2.2.Okside Rejenere Selüloz (Interceed).....	36
3.3.3.2.2.3. Seprafilm(HA-CMC).....	36
3.4. Sildenafil Sitrat ve Lisinopril Hakkında Genel Bilgiler	37

3.4.1 Sildenafil Sitrat	37
3.4.2 Lisinopril	39
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4.1 Deneklerin Hazırlanması.....	41
4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	41
4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem	41
4.4. Bulguların Değerlendirilmesi	42
5. BULGULAR.....	43
6. TARTIŞMA	49
7. KAYNAKLAR.....	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Cerrahi teknikler	25
Tablo-2: İlaçlar	29
Tablo-3: Bariyerler	32
Tablo-4: Adezyonların skorlandırılması	42
Tablo-5: Adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı	43
Tablo-6: Adezyon skorları arasındaki farkların istatistiksel olarak değerleri	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Peritoneal hasarda adezyon patogenezi gösteren şema	10
Şekil-2: Peritoneal hasarın erken dönemindeki olayların şematik gösterilmesi	11
Şekil-3: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya adezyon formasyonu gelişimi ile sonuçlanan anjiyogenezisi regüle eden sitokin, kemokin ve growth faktörlerin şematik gösterilmesi.....	12
Şekil-4: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya adezyon formasyonu ile sonuçlanan fibrinolizisi regüle eden sitokinler, growth faktörler, proteazlar ve adezyon moleküllerinin şematik gösterilmesi.....	15
Şekil-5: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya adezyon gelişimi ile sonuçlanan sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri tarafından regüle edilen fibrinolitik sistem ve matriks metalloproteinazların şematik gösterilmesi.....	19
Şekil-6: Growth faktörleri, sitokinler, kemokinler, eikosanoidler, proteazlar ve adezyon molekülleri tarafından regüle edilen fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun artması sonucunda adezyon formasyonunun şematik gösterilmesi	22
Şekil-7: Gruplara göre adezyon skorları	45
Şekil-8: Adezyon skorlarının dağılımı.....	46
Şekil-9: Adezyon skoru 3 olan bir rattaki adezyonların görünümü.....	47
Şekil-10: Adezyon skoru 0 olan bir ratın görünümü	47
Şekil-11: Adezyon skoru 1 olan ratın görünümü.....	48

KISALTMALAR LİSTESİ

CMC	:Karbosimetilsellüloz
VWF	:von Willebrand faktör
PDGF	:Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF- α	:Transforming growth faktör alfa
HB-EGF	:Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü
TGF	:Transforming growth faktör beta
PF4	:Trombosit faktör 4
LTB-4	:Lökotrien B-4
PGE2	:Prostaglandin E2
PAF	:Trombosit aktivatör faktörü
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
TNF- α	:Tümör nekroz faktör alfa
PGE1	:Prostaglandin E1
PGI2	:Prostasiklin 2
LTC-4	:Lökotrien C-4
LTD-4	:Lökotrien D-4
BLTR	:Lökotrien B-4 reseptörü
MCP-1	:Monosit kemoatraktan protein-1
MCP-5	:Monosit kemoatraktan protein-5
MIP-1 α	:Makrofaj inflamatuvar protein 1 α
MIP-1 β	:Makrofaj inflamatuvar protein 1 β
RANTES	:Regulated upon activation normal T-cell- expressed and secreted

SDF-1	:Stromal hücre kaynaklı faktör-1
IP-10	:İnterferon-indükleyici protein-10
MIP-2	:Makrofaj inflamatuvar protein-2
Gro- α	:Growth-related onkogen α
IL-3	:İnterlökin-3
IL-4	:İnterlökin-4
GM-CSF	:Granülosit makrofaj-cell sitümülated faktör
IL-10	:İnterlökin-10
IL-13	:İnterlökin-13
IFN γ	:İnterferon γ
Th 2	:T helper-2
IL-8	:İnterlökin-8
HA	:Hyaluronik asit
ECM	:Ekstrasellüler matriks
MMP	:Matriks metalloproteinaz
TIMP	:Metalloproteinazların doku inhibitörleri
VEGF	:Vasküler epidermal büyüme faktörü
FGF-1	:Fibroblast büyüme faktörü-1
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
TPA	:Doku plazminojen aktivatörü
UPA	:Ürokinaz plazminojen aktivatörü
PAIs	:Plazminojen aktivatör inhibitörleri
FGF-2	:Fibroblast büyüme faktörü-2
PA	:Plazminojen aktivatörü

PAI-1	:Plazminojen aktivator inhibitörü-1
KGF	:Keratinosit büyüme faktörü
M-CSF	:Makrofaj cell sitümulating faktör
INF- α	:İnterferon - α
PDGF- α	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- α
TGF- β 1	:Transforming büyüme faktörü beta1
TGF- β 2	:Transforming büyüme faktörü beta2
TGF- β 3	:Transforming growth faktör beta3
NK	:Natural killer
Th1	:T helper 1
Th2	:T heper 2
AIIt	:Anexin II heterotetrameri(plazminojen reseptörü)
PDE	:Fosfodiesteraz
NO	:Nitrik oksit
PTFE	:Politetrafloretillen

1.ÖZET

Postoperatif adezyonlar önemli ancak henüz çözümlenememiş bir problemdir. Devam eden çalışma ve gelişmelere rağmen en iyi ihtimalle dahi adezyon oluşumu insidansı düşürülmüş ancak adezyon gelişimi tamamen engellenememiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ACE inhibitörü olan lisinoprilin adezyonları azalttığı gösterilmiştir ve fosfodiesteraz tipV inhibitörü olan sildenafilin mezenterik yatakta kanlanmayı artırdığı gösterilmiş dolayısı ile iskemiye azaltarak adezyonları önleyebileceği düşünülmüştür. Bu çalışma sildenafil, lisinopril ve bu ikisinin kombinasyonunun laparotomize ratlarda adezyon oluşması üzerine etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 40 adet erkek rat 4 eşit gruba bölündü. Ratların çekum duvarında ve sağ alt kadranda batın ön duvarındaki peritonda abrazyon oluşturulduktan sonra, grup 1'e %0.9 NaCl, grup 2'ye Lisinopril, grup 3'e Sildenafil ile Lisinopril, grup 4'e sildenafil oral olarak uygulandı.

Adezyon formasyonu skoru açısından kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p<0.001$). İlaç uygulanan bütün gruplarda adezyon formasyonu azalmıştı. Ancak kombine grup ile tekli gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Adezyon, sildenafil sitrat, lisinopril

2. ABSTRACT

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR LISINAPRIL AND PHOSPHODIESTERASE TIP V INHIBITOR SILDENAFIL ON THE DEVELOPMENT OF ADHESION FORMATION IN IN RATS

Postoperative adhesions are still unsolved important problems. Although there are some studies and advancements in this issue, the incidence of adhesion formation has been decreased but not totally solved. Some studies have been showed that Lisinopril may decrease adhesion formation and sildenafil citrate increase blood flow in the mesenteric area . For this reason we think that sildenafil citrate decrease ischaemia and adhesion formation. This study; was planned to aim to compare the adhesion formation effects of sildenafil citrate, lisinopril and sildenafil citrate with lisinopril combinations in the laparotomized rats .

Wistar-Albino 40 male rats, weight range between 180-220 gr, divided into 4 groups. After abrasion formation in the rat's caecum wall and in the peritoneal surface at the localization of right lower quadrant of anterior abdominal wall; in Group1 0.9% NaCl, in Group 2 Lisinopril, in Group 3 Sildenafil citrate with Lisinopril, in Group 4 sildenafil citrate, were given by orally. There were statistically significant differences between control group and the study groups according to adhesion formation scala ($p<0.001$). In all groups that agents were used adhesion formation was decreased, but when the groups comparing the agents used, there was no statistically significant difference.

Sildenafil citrate and Lisinopril usage in the laparotomized rats decrease adhesion formation. But the combinations of these agents do not show any additional effect to decrease adhesion formation .

Key words: Adhesion, Sildenafil citrate, Lisinopril

3.GİRİŞ

Adezyon, abdominal organların cerrahiye bağılı yada peritonit, endometriozis, kemoterapi, radyasyon ve kanser nedeni ile oluşan fibröz bantlarla, kendi aralarında yada karın duvarına yapışmalarıdır (1).

Adezyonlar, intestinal tıkanıklık, kronik pelvik ağrı ve infertiliteye sebep olmak dışında üreteral tıkanıklık, mesane disfonksiyonuna, ve disparaneuya neden olabilirler. Kanser tedavisinde kullanılan, intraperitoneal uygulanan terapötik ajanların periton boşluğunda homojen yayılımını engelleyerek etkilerini kısıtlayabilirler. Daha sonra yapılacak operasyonlara güçlük teşkil edebilir ve organ perforasyonu riskini arttırabilirler (2,4).

Halsted prensipleri olarak bilinen; dikkatli uygulanan cerrahi tekniğin, cerrahi dokuların travmatize edilmesinin azaltılması, iyi hemostazın postoperatif adezyonları önlemedeki rolü önemlidir (5). Adezyonları önlemek için bugüne kadar bir çok yöntem ve ajan denenmiştir. Bunların başlıcaları, farmakolojik ajanlar (NSAID, kortikosteroidler, antihistaminikler, progesteron/östrojen, antikoagulan, fibrinolitik, antibiyotik) ve peritoneal bariyerlerdir (6).

Sildenafil bir fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörüdür. PDE-5, cGMP yıkımını sağlayan bir enzimdir ve inhibisyonu dokuda cGMP artışına neden olmaktadır. cGMP, protein kinaz G'yi (PKG) aktive ederek birçok hücrel işlevi tetiklemektedir. cGMP oluşumunu sağlayan enzim ise guanilat siklaz (GS)'dir. GS'in "soluble" ve "particulate" olmak üzere iki tipi vardır. "Soluble" GS nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit ile aktive edilebilmektedir. Hücre zarında bulunan "particulate" GS ise ANP ile aktive olmaktadır. Korpus kavernozumda uyarı ile nöronlardan ve endotel hücrelerinden NO sentezlenip salıverilmektedir. NO düz kasta "soluble" GS aktivasyonu ile cGMP sentezini artırarak, gevşemeye neden olmaktadır. NO hem bazal şartlarda, hem de çeşitli endojen ve ekzojen uyarılarla (Asetil kolin, ADP, ATP, anjiyotensin-II, noradrenalin, vazoaaktif intestinal peptid, araşidonik asit, P maddesi, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopressin, basınç, makaslama kuvveti) salgılanabilmektedir. NO'in yarı ömrü oldukça kısadır. Saniyeler içinde (2-30 sn) inaktive olması nedeniyle etkisi yereldir ve kısa sürmektedir. NO organizmada, L-argininin, L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmakta ve bu tepkimeyi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi

gerçekleştirmektedir. Colle ve arkadaşlarının deneysel siroz yapılan ratlarda sildenafil sitratın etkisini inceleyen çalışmasında, sildenafil sitratın intramezenterik ve intravenöz uygulamalarında ortalama arteriyel basıncı düşürdüğü ve mezenterik kan akımını artırdığı, portal venöz basıncı doza bağlı olarak artırdığı tespit etmişlerdir. Sonuçta sistemik hipotansiyona sebep olmakta ve mezenterik yatakta kan akımını artırmaktadır (7). Lisinopril, oral yoldan kullanılan, uzun etkili bir angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüdür. Bir peptidil dipeptidaz olan ACE, angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşmesini katalize eder. Angiotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olmanın yanında, adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını da sağlar. ACE'nin inhibe edilmesi, angiotensin II'nin plazma düzeyinin düşmesine neden olur AT-II, TGF- β salınımını artırmaktadır. TGF- β adezyon fibroblastları ve mezotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerde kendi ekspresyonunu up-regüle eder (8,9,10). Yüksek bazal TGF- β ekspresyonu olan dokuların diğer dokulara göre daha fazla adezyon gelişimine predispoze olduğunu görmekteyiz (11). Lisinopril serum ACE aktivitesini önemli miktarda azaltır ve TGF- β 1mRNA expressionunu suprese eder. Lisinoprilin AT-II'yi ve dolayısıyla TGF- β 1 düzeyini düşürerek intraperitoneal adezyon formasyonunu azaltması beklenir. Bazı çalışmalarda ACE inhibitörlerinin laparatomize ratlarda adezyon gelişimini anlamlı oranda azalttıkları gösterilmiştir, fakat adezyon oluşumu tamamen engellenememiştir. Sildenafille yapılmış, adezyonlar üzerine etkisini araştıran çalışma literatürde mevcut değildir. Mezenterik yatakta kan akımını artırması ve iskemiye azaltması ile adezyon oluşumunun azaltılabileceği düşünülmüştür. Bu deneysel çalışmanın amacı lisinopril, sildenafil ve sildenafil ile lisinoprilin kombine uygulamasının laparatomize ratlarda adezyon oluşması üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

3.1.Adezyonların Önemi

Periton, kendi adı ile bilinen boşluğu saran seröz bir zarıdır. Tamamen yada kısmen periton ile sarılı bulunan karın içi organlar, intraperitoneal organlar olarak kabul edilir.

Abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan adezyonlar, daha sonra neden oldukları intestinal tıkanıklıklar, infertilite, pelvik ağrı ve daha sonra yapılacak cerrahi müdahaleleri güçleştirilmesi nedeni ile günümüzde genel cerrahların ve jinekologların

önde gelen sorunlarından. En mükemmel cerrahi teknikleri bile tek başına adezyonları önlemekte yetersiz kalmakta, az yada çok adezyon oluşmaktadır (6). Adezyonların en sık nedeni olarak karşımıza çıkan neden geçirilmiş cerrahidir (1,2). Adezyonları edinsel ve konjenital olarak sınıflandırmak mümkündür. Edinsel adezyonlar da inflamatuvar ve cerrahiye sekonder diye sınıflandırılabilir (2).

Abdominopelvik cerrahinin az yapıldığı 19. yüzyılın ilk yarısında, adezyonlara bağlı intestinal tıkanıklıklar, tüm intestinal tıkanıklıkların az bir kısmını (%7-30) oluşturmaktaydı (1). Yine, operasyonların az yapıldığı geri kalmış ülkelerde de bu oranlar geçerlidir, ancak gelişmiş toplumlarda bu gün karın operasyonları çok sık yapılmaktadır. Buna paralel olarak intestinal tıkanıklıkların nedenleri içinde adezyonlara bağlı ortaya çıkan tıkanıklık sıklığı giderek artmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda intestinal tıkanıklık nedenleri içerisinde, adezyonların görülme oranı %64-91 olarak bulunmuştur (12). Laparotomi sonrasında hastaların %17-29 kısmında brid ileus ilk bir ay içinde gelişirken gecikmiş olanlar bir ay süreden dekatlar sonrasına kadar uzayabilir. Olguların %16-28 kısmında 1 ay -1 yıl arası, %25-28 kısmında 1 yıl-5 yıl arasında, %25-39 kısmında 5 yıl-20 yıl arasında, %5-17 kısmında ise 20 yıldan daha uzun sürede adeziv ileus gelişebilir. Apendektomi veya herniorafi sonrasında brid ileus intervali kolorektal veya jinekolojik işleme göre daha uzundur.

Weibel ve Majno tarafından daha önce karın ameliyatı geçiren kadavralar üzerinde yapılan bir çalışmada, olguların %67'sinde intraabdominal adezyonlara rastlanmıştır (1). Yine benzer olarak Menzies ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde adezyon saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10.4'ünde adezyon (%9.5'i inflamatuvar, %1'i konjenital nedenlere bağlı) saptamışlardır (2). İnflamasyona bağlı adezyonların çoğunluğu akut apandisit (%42) ve divertikülitte (%14.5) bağlıyken, diğer nedenler ise pelvik inflamasyon, kolesistit ve Crohn hastalığı gibi sebeplerdir (13).

Yüksek sayılı vakalara sahip serilerin analizlerinde tüm barsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve tüm ince barsak tıkanıklıklarının üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir (14,15). Adezyonlara bağlı ileuslarda en fazla tutlan organ ileumdur. Jejunum adezyonlardan daha az etkilenir. Çünkü jejunumun daha geniş çapı daha kısa mezenteri olup daha az mobildir. Kolonik adezyonlar daha azdır bunun en

önemli nedeni kolon mezenterinin kısa olmasıdır. Bu nedenle kolon lümeni kolayca açılmaz, sonuçta kolonun adeziv tıkanıklık oranları ince barsakta görülenden daha azdır ve %2-10 kadardır (16).

Tüm laparatomilerin %1'inde 1 yıl içinde, %3'ünde cerrahiden sonraki herhangi bir dönemde adezyona bağlı tıkanıklık gelişir (15-17). Tüm ince barsak tıkanıklıklarının %60-70'i adezyonlara bağlıdır (17). Adezyonlara bağlı tıkanıklıkların cerrahi tedavisi (adezyolizis) sonrasında %11-21 vakada nüks gelişmektedir (18). Relaparotomi yapılan hastaların %21'inde ameliyat sırasında adezyona bağlı barsak perforasyonu oluşur (19). Adezyona bağlı cerrahi tedavi mortalitesi %6-8 ve %13 olarak bildirilmiştir (20,21).

İntestinal tıkanıklıklarda oluşan bakteriyel olaylar hakkındaki bilgilerin artması, yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi, karyopulmoner desteğin ve nütrisyonel desteğin gelişmesi ile günümüzde basit barsak tıkanıklıklarında mortalite oranını %50'den %5-10'lara düşürmüştür. Bununla birlikte strangüle tıkanıklıklarda mortalite oranı aynı şekilde düşmemiştir ve %20-40 olarak bildirilmektedir (22).

Jinekolojik operasyonun boyutu veya cerrahi sebebin kanser olması, postoperatif barsak tıkanıklığı görülme oranı ile korelasyon gösterir. Benign hastalık nedeni ile jinekolojik ameliyat geçiren ancak histerektomi yapılmayan hastalarda, adezyona bağlı intestinal tıkanıklık insidansı yaklaşık %0.3 iken, bu oran histerektomi yapılanlarda %2-3'e çıkmaktadır. Postoperatif barsak tıkanıklığı özellikle jinekolojik operasyonlardan en sık over kanseri nedeni ile sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda meydana gelen adezyonlar sonucunda ortaya çıkmakta ve bu bir çalışmada %22 olarak bildirilmiştir. Radikal histerektomi sonrasında radyasyon tedavisinde alan hastalarda barsak tıkanıklığı oranları %20'ye çıkmaktadır (3,22).

İnce barsak tıkanıklıklarının en sık görülme yeri ileum olarak karşımıza çıkmaktadır (3,15,17,22). Jinekolojik cerrahi sonucu ortaya çıkan adezyonların en sık omentum ile ince barsak distali arasında geliştiği görülmüştür. Buda neden ince barsak tıkanıklıklarının en sık ileumda görüldüğünü açıklamaktadır.

Pelvik organların serbestçe hareketini kısıtlayan adezyonlar kronik pelvik ağrının nedeni olarak suçlanmışlardır. Pelvik adezyonlar kronik pelvik ağrısı olanların %20-50'sinde saptanmıştır (4,22). Adezyonların yaygınlığı ile hem pelvik ağrının mevcudiyeti ve şiddeti arasında kantitatif hiçbir ilişki bulunamamıştır. Ancak kronik

pelvik ağrının tedavisi için adezyonların giderilmesi önerilen bir tedavi yöntemidir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, asemptomatik infertilite hastaları ile kronik pelvik ağrısı bulunan hastaların laparoskopik olarak gözleminde, adezyonların yoğunluğu veya lokalizasyonları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır .

Adezyonlar; intestinal tıkanıklık, kronik pelvik ağrı ve infertilite, dışında üreteral tıkanıklık, mesane disfonksiyonuna, ve disparaneuya neden olabilirler. Kanser tedavisinde kullanılan, intraperitoneal uygulanan terapötik ajanların periton boşluğunda homojen yayılımını engelleyerek etkin olarak kullanılmalarına engel teşkil ederler. Daha sonra yapılacak operasyonlara güçlük teşkil edebilir ve organ perforasyonu riskini arttırabilirler.

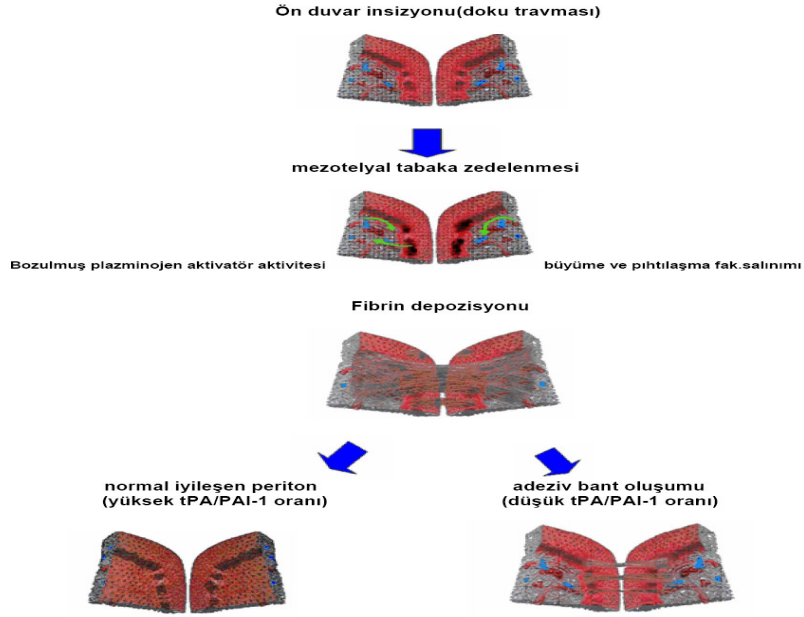
3.2.Adezyonların Oluşum Mekanizmaları

Periton, bağ dokusu üzerinde tek sıra halinde yerleşmiş mezotel hücrelerinden oluşmuş mezenkimal bir dokudur. Kan damarları, kollajen ve elastin lifleri, fibroblast, makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri ve yağ hücrelerini içerir (24,25) .

1919 yılında Hertzle peritondaki yara iyileşmesinin ciltten farklı olduğunu göstermiştir. Farklı iyileşme neticesinde geniş periton defektleri bile küçük yaralar kadar hızla kapanabilmektedir. Gerek visseral, gerekse parietal peritondaki defektler büyüklüğüne bakılmaksızın 5-8 ün içinde hızla iyileşmektedir. Adezyon oluşumu, büyük ölçüde peritonun, oluşan fibrini eritebilme yeteneğini azaltan yada aşırı fibrin birikimine yol açan faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; travma, iskemi, yabancı cisim reaksiyonları, enfeksiyon ve endometriozis artıklarıdır (26). İntraperitoneal adezyonların tümü cerrahiye bağlı değilse de çoğunluğu operasyon sırasındaki peritoneal travmaya bağlıdır. Trombositler ve fibrin etkilenmiş olan bazal membran ile temas ettikleri zaman fibrin polimerizasyonu oluşur. Normalde iyi oksijenlenen sağlam mezotel hücreleri plazminojen aktivatörlerini oluşturur ve akut yaralanmadan sonra ortaya çıkan fibrin pıhtılarını parçalar. Deneysel oluşturulan yaralanmalarda fibrinolitik aktivite yaralanmadan en az üç gün sonra, mezotelyal bütünlüğün sağlanmasından önce bulunmuştur. Yaralanmadan sekiz gün sonra fibrinolitik aktivite normal değerlerinden daha yüksek düzeylere ulaşır. Hipoksi ile birlikte fibroblastlar tarafından fibröz adezyonlar oluşturulur ve anjiyogenez ve kollojen sentezi için bir stimülasyon oluşur. Tam olarak gelişen fibröz adezyonlar peritoneal yaralanmadan 10 gün sonra görülür ve

iki ile üç haftada maksimum düzeye erişir. Bu akut bir olaydan sonra iki ile dört hafta içinde reoperasyonun zorluğunu açıklamaktadır. Zamanla fibröz adezyonlarda remodelling oluşur ve genellikle ilerleyici olarak fibröz adezyonlarda bir zayıflama oluşur. Komplikasyon olarak enterokütanöz fistül gibi intraabdominal kontaminasyon olan hastalarda, eğer ameliyat 10 ile 120 gün arasında yapılacak olursa mortalite % 20 oranında, eğer 10 günden önce yada 120 günden sonra yapılırsa mortalite %10 oranında görülmektedir. Adezyon oluşum patofizyolojisi daha çok batın içinde oluşan yapışıklıklar için araştırılmış olmasına rağmen bütün cerrahi yapışıklıkların aynı patofizyolojik olaylar sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Yara iyileşmesinde önemli rolü olan fibrinin yıkımı yapımıyla birliktedirler. Enzimatik çözünmeyle gerçekleşen yıkım lokal salınan fibrinolitik faktörlerin etkisiyle oluşur ve yaralanmayı takip eden günlerde yapışıklık gelişmeden süreci normale çevirir. Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma fibrinolitik aktiviteyi azaltır ve dolayısıyla yapışıklık görülme olasılığı artar. Bu uyarılar doku plazminojen aktivatör (DPA) düzeyini azaltmakta ve DPA etkisini ortadan kaldıran plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) tip1 ile tip2'nin düzeylerini arttırmaktadır. Böylelikle fibrozis gelişmekte ve fibroblast hücre yoğunluğu artmaktadır. Peritoneal yüzeyde oluşturulan travma sonrası fibrin depozisyonu 12 saat içinde ortaya çıkar. Yeni mesotelium başlangıç yaralanmadan 2-3 gün sonra gelişmeye başlar. Yeni mesotelium oluşumu 7 ila 9 gün içinde normal olarak tamamlanır. Postoperatif yapışıklılar periton ya da serozanın yaralanması ve mast hücrelerinin aktivasyonu, histamine ve vazoaktif kininlerin salınımı sonucu oluşurlar. Bu maddeler sonucunda kapiller permeabilite artar ve seröanjyöz vasıfta birikim olur. Bu birikimin absorbe edilmediği zaman komşu organlar arasında ya da peritoneal yüzey ile organlar arasında fibröz köprüler oluşur. Laparoskopik total ekstraperitoneal yaklaşımda peritonun karın duvarından diseksiyonu intraabdominal adezyonlara neden olmaktadır. Adezyon oluşumu periton dokusunun kanlanması bozulması sonucu oluşan iskemi, inflamasyon ve baskılanmış peritoneal fibrinolitik aktivite ile açıklanabilir. Doku travması ile birlikte damar harabiyeti, infeksiyon, dikilme, bağlanma, doku ezilmesi gibi iskemi oluşturan olaylar adezyon etiolojisinde en fazla rol oynayan faktörlerdir. Ancak adezyon oluşumunda iskemik uyarının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Adezyon konusunda en büyük deneyime sahip Ellis iskemiye en önemli etiolojik sebep olarak göstermiş ve iskemik dokuya yapışan sağlam dokudan

damarsal uzamaların meydana gelerek, iskemik dokunun beslenmesinin teminine çalışıldığını, bunun ise yapılmış bulunan anastomozun canlılığının korunmasına yardımcı olduğunun, travma sonucu beslenmesi bozulmuş doku parçasının adezyonlarla devamlılığının sağlandığını veya iskemik apandiks, safra kesesi gibi organların beslenmesinin sağlanarak perfore olmaktan korunduğunu düşünmüş. Bunun sonucunda adezyonların vücudun bir savunma ve korunma sistemi olarak hayat kurtarıcı olduğunu savunmuştur. Yaptığı deneysel çalışmada devaskularize edilen bir bağırsak segmenti biri polietilen filmle sarılarak yapışıklık önlenmiştir, fakat kanlanması bozulan barsak segmentinide nekroz kaçınılmaz olmuştur. Oysa adezyonlara izin verildiğinde kanlanması bozulan segmentte canlılığın bir derece kadar korunabildiği gözlenmiştir. Yine yapılan bir çalışmada kesilen ve yerinde bırakılan dalağın nekroze olmayabileceği çünkü dalağın omentum veya diğer batin içi organlar tarafından sarılarak oluşan adezyonlardan dalağın kanlanmasının temin edilmeye çalışılacağı belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada peritoneal defektlerde fibrin birikintileri üzerinde meydana getirilen fibrinoliz sahasında yüksek düzeyde plazminojen aktivitesi tesbit edilmiş. Ancak bu aktivite iskemik peritonda görülememiş ve iskemik dokuların komşu normal dokulardaki fibinolizisi inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. Belzer köpeklerde arter ven ve lenfatik kanalların dikkatle korunarak mezenter kesisi yapıldığında adezyon oluşmadığını arter veya ven bağlandığında adezyon oluşturduğunu ve sadece ven bağlananlarda adezyon oluşumunun arter bağlananlardan daha az şiddette olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin biyokimyası ve farmakodinamiği daha iyi anlaşıldığından bu yana, adezyon oluşumunda iskemi veya reperfüzünün çok önemli neden olduğu ve olayın potogenezinde serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu savunulmuş buna yönelik çalışmalar yapılmıştır. Serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği doku hasarını önlemek için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanların sınırlıda olsa adezyon oluşumunda engelleyici olabileceği görülmüştür. Antioksidan ajanlar serbest oksijen radikallerinin düzeyinde azalma sağlayarak adezyon oluşumunu azaltmıştır. Nitrik oksit süper oksit bağlayıcı özelliği dolayısıyla serbest oksijen radikallerinde azalma yapan bir fizyolojik düzenleyicidir. Nitrik oksit düzeyinde artış yapan ajanlarda adezyonu engelleyebilir. Sildenafil sitrat belirgin bir biçimde nitrik oksit düzeyinde artış yaptığından adezyonu engelleyebilir.



Şekil-1: Peritoneal Hasarda Adezyon Patogenezini Gösteren Şema

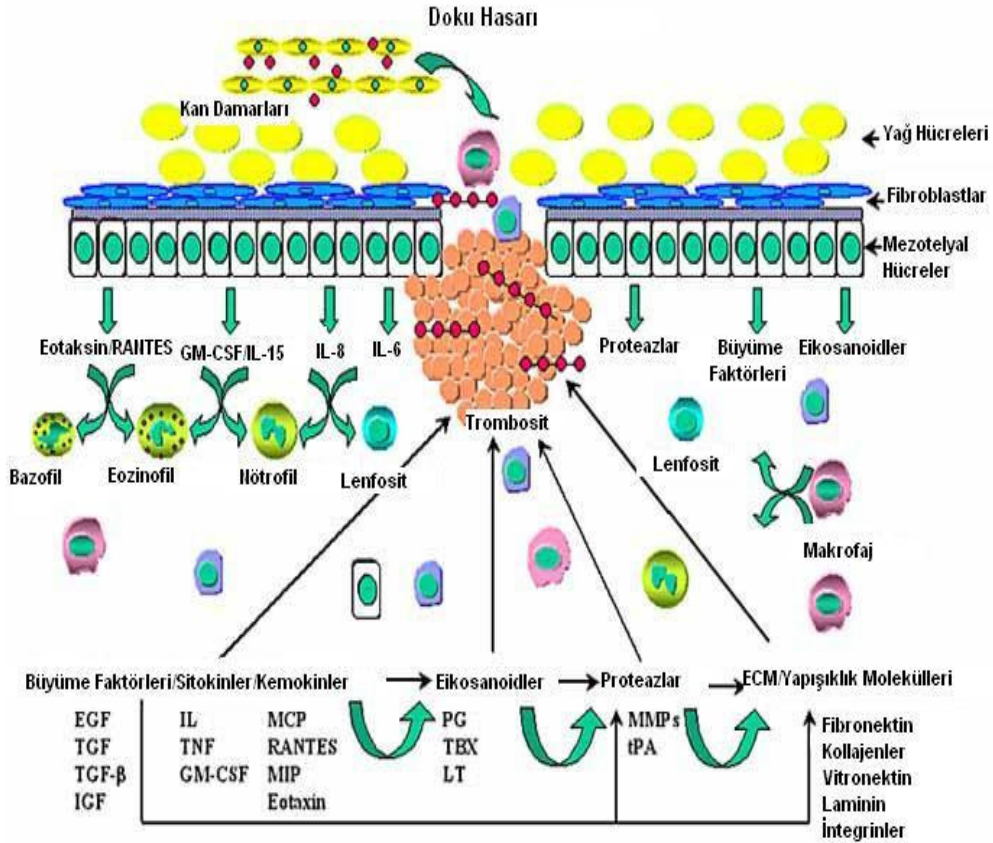
3.2.1.Peritoneal Adezyon Oluşumundaki Moleküler Olaylar

Periton içi organların serozal yüzeyi ve parietal periton mezotelyal hücreler tarafından döşenmiştir. Birlikte ele alındığında bu iki yüzey insan vücudundaki en büyük yüzey olan deri alanına hemen hemen eşit olur. Peritoneal inflamasyon, iskemi, infeksiyon ve cerrahi sebepli doku travması bu hücreleri submezotelyal bağ dokusunu korunmasız bırakarak hasar verebilir veya öldürebilir (11).

Hücre ve Doku Hasarı; defektif alanın tamirinin ilerlemesini sağlayan morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler, hücre ve doku hasarının başlangıcıyla bağlantılıdır. Ancak bu oluşumun regülasyonu bozulduğu zaman yara iyileşmesinin sonucu aşırı doku (keloid) veya skar oluşumu meydana gelir. Aksine fetal yaralar kusursuza yakın şekilde ve skarsız iyileşir .

İnflamatuar cevap, hücre büyümesi ve diferansiyasyonu, anjiyogenez, ekstraselüler matriks turnover'i, doku remodeling'i ve apoptozisi kapsayan dinamik olayların üst üste eklenmesi peritoneal doku hasarı iyileşmesine öncülük eder. Peritoneal yara tamirinin birçok fazı esnasında ve dermal yara iyileşmesini andıran bu

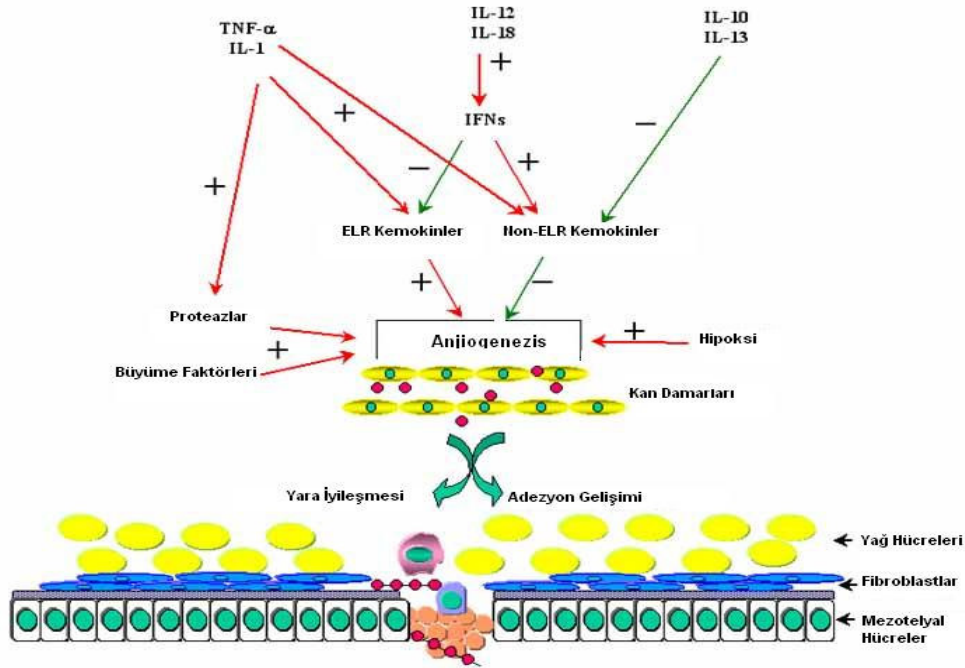
aktiviteler spesifik mekanizmalar tarafından regüle edilirken; iki temel farklılık göz önüne alınmalıdır. İlk olarak dermal yara iyileşmesi içe yönelik değil yüzeyeldir, dolayısıyla yara iyileşme hızı lezyonun boyutuna bağlıdır. Diğer yandan; peritoneal yaraların progenitör hücrelerin altında yattığı mezotelyal hücrelerin kenardan yaranın merkezine doğru hareketi ve mezotelyal hücrelerin yaraya ekilmesi sonucu diğer kısımlarda ayrılma meydana geldiği ve differansiyasyon yoluyla iyileştiği düşünülmektedir (27). İkinci olarak peritoneal yaralar; periton sıvısındaki inflamatuvar, immün ve mezotelyal hücreler tarafından ve yaradaki çeşitli hücreler tarafından sentezlenen maddelere devamlı olarak maruz kalır. Bundan dolayı bu moleküllerin lokal ekspresyonuyla başlatılan direkt ve indirekt otokrin/parakrin feed-back regülasyon; peritoneal iyileşme ve adezyon formasyonu sonucunun önemli bir komponenti ve determinantıdır (11).



Şekil-2: Peritoneal Hasarın Erken Dönemindeki Olayların Şematik Gösterilmesi

3.2.1.1. Adezyon Formasyonu ve İnflamatuvar Mediatörler

Peritondaki inflamasyon ve bunun anahtar regülatörleri hakkındaki bilgilerin çoğu pelvik inflamatuvar hastalığı ve periton diyalizinden dolayı peritoneal inflamasyonu olan hastalarla yapılan klinik ve temel bilimsel araştırmalardan elde edilmiştir (28). Periton diyalizi adezyon formasyonunun sebeplerinden biridir (28). Yapılan çalışmalar defektli alanın iyileşmesinde, enfeksiyona cevapta veya hücresel/dokusal iyileşmede görev alan bu moleküllerin tanımlanmasında yardımcı olmuştur (11-29). Peritoneal kaviteye göç eden immün ve inflamatuvar hücreler, visseral paryetal peritondaki mezotelyal hücreler ve submezotelyal dokuya göç eden fibroblastlarla bunların salgıladıkları ürünler, bu olaylardaki peritoneal cevapta anahtar regülatörlerdir (11-29). Bu moleküllerin tek ve kombine hareketleri, hem inflamatuvar cevap, peritoneal yara iyileşmesi, hem de adezyon formasyonunu başlatır, artırır ve kontrol eder.

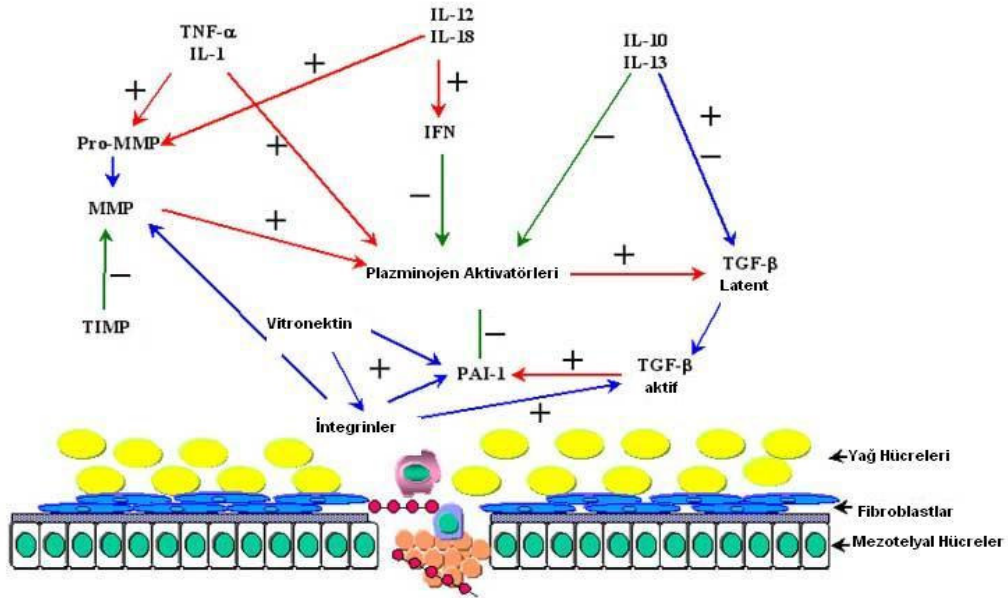


Şekil-3: Peritoneal Yara İyileşmesi Ve/Veya Adezyon Formasyonu gelişimi İle Sonuçlanan Anjiogenezisi Regüle Eden Sitokin, Kemokin Ve Growth Faktörlerin Şematik Gösterilmesi

Peritoneal yaralanma durumunda; koagülasyon ve platelet agregasyonu aşırı kan kaybını önlemek için başlatılır. Hasarlı hücrelerden salınan bir doku prokoagülan faktör olan Hegeman faktör hücre yüzey aktivasyonu yapar; buna ek olarak aktive plateletlerden ve vasküler endotelyal hücrelerden salınan hücre membran yüzey koagülasyon faktörleri ve fosfolipidler; bu olayı başlatır ve peritoenal defektlerin iyileşmesini sağlar (30,32). Aynı zamanda doku tamirinin başlaması gerektiğinden pıhtılar erimelidir. Pıhtı formasyonu ve eritilmesinin her ikisi de prostasiklin, trombosan, lökotrien, antitrombin III, protein C, plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörleri gibi eikozanoidler olan intrinsik substratlar tarafından regüle edilir (8,30). Geç dönemde inflamatuvar ve immün hücrelerin infiltre ve aktive ettiği, plateletler tarafından hazırlanan çeşitli çözünebilir faktörlerin lokal salınımıyla regüle edilebilir. Plateletler oldukça aktif bir substrat ağını yara çevresine salarlar, bunlar adeziv özellikte olup platelet agregasyonu için ligand gibi davranan fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve von Willebrand faktör VIII'dir. vWF ve faktörVIII aynı zamanda fibriler kollajenin integrin ve sonraki platelet aktivasyonunu oluşturarak platelet adezyonunun oluşumunu indükler (31,34). Aktive plateletler aynı zamanda lökosit kemotaktik faktörler, platelet kaynaklı growth faktör (PDGF), transforming growth faktör alfa(TGF- α), heparin bağlayan epidermal growth faktör (HB-EGF), transforming growth faktör beta (TGF- β) vs. salgırlar (36,37). Ekstraselüler matriksin erken bir formunu oluşturan fibrin pıhtısı; inflamatuvar hücrelerin yaraya göçünü sağlayan bu faktörlerin bir çoğunu içerir. Periferik kandaki nötrofil ve monositlerin infiltrasyonundan kaynaklanan lokal inflamatuvar reaksiyonun indüksiyonu yumuşak doku tamirinde önemli bir basamaktır. Dokulara makrofaj toplanması platelet kaynaklı sitokinlere ek olarak diğer kemoataktik faktörlerin bir kısmı tarafından desteklenir. Bu faktörler endotelyal hücreleri ve aktive nötrofillerden salınan fibrinojenin trombine yıkımından oluşan fibrinopeptidleri, plazmin tarafından hazırlanan fibrin yıkım ürünleri; platelet faktör 4 (PF4), eikozanoidler (LTB 4 ve PGE2) ve platelet aktivatör faktör (PAF) içerir (38). İnflamatuvar hücrelerin yaraya toplanması, aynı zamanda fibrin, fibronektin ve vitronektin gibi fibrin pıhtısında bulunan maddeler ve bu molekülleri tanıyan integrinlerle de kolaylaştırılır (8,34). Aktive olup makrofajlara differansiye olan infiltratif monositlerde; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, eikozanoidler ve proteazların major birer kaynağıdır (36,37).

Ek olarak peritoneal makrofajlar, nötrofiller, T hücreleri, mast hücreleri ve mezotelyal hücreler bu moleküllerin çoğunun kaynağıdır. Yani bu moleküller tek tek veya aralarındaki hareketleriyle peritoneal yarayı regüle ederler, sonunda doku tamiriyle sonuçlanan geriletici bir faza ilerlemesini sağlar. Yara içine salınan sitokin ve kemokinlerin çoğu, koagülasyon kaskadında ve inflamatuvar cevapta gerekli faktörler olan eikozanoidler ve proteazların üretimini regüle ederler (34,37).

TGF- β , EGF (epidermal growth factor) ve TNF- α 'nın, adezyon formasyonunda anahtar bir hücre tipi olan fibroblastlar üzerindeki stimülatör etkileri, siklooksijenaz inhibitörleriyle arttırılır, PGE2, PGE1 ve PGI2 varlığında azalır (36). Ek olarak eikozanoidler çeşitli hücre tiplerinde sitokin ve growth faktörlerin intraselüler medyatörleri gibi görev yaparlar. Eikozanoid üretimindeki ve reseptör sayısındaki artış adezyon formasyonundaki artışlarla ilişkilidir ve ibuprofen, indometazin ve meklofenamat gibi NSAID'ların kullanımıyla inhibe olmaları da adezyon formasyonunu azalttıklarının ispatıdır. Bunların yanında insandaki etkisini göstermek için yapılan sınırlı çalışmalar karışık sonuçlara sahiptir; periton diyalizi yüzünden peritoneal inflamasyonu olan hastalardan elde edilen kanıtlar, peritoneal inflamasyonlu hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar, infeksiyon veya cerrahi travma sonrası peritoneal kavitede peritoneal eikozanoid yapımını suprese eden ajanların kullanımını desteklemektedir (39). Sürekli periton diyalizi alan hastalardaki peritonit sırasında intraperitoneal indometazin kullanımının periton geçirgenliğini bazı makromoleküllere karşı azalttığı ancak bu makromoleküllerin diğer fonksiyonel peritoneal parametreleri değiştirmediği rapor edilmiştir (40)



Şekil-4: Peritoneal Yara İyileşmesi Ve/Veya Adezyon Formasyonu İle Sonuçlanan Fibinolizisi Regüle Eden Sitokinler, Growth Faktörler, Proteazlar Ve Adezyon Moleküllerinin Şematik Gösterilmesi

3.2.2 Anjiyogenez ve Peritoneal Adezyon

Anjiyogenez kendini sınırlayan ve tam anlamıyla kontrollü bir süreç olup sıralı bir şekilde oluşur. Yeni damar oluşumu için vasküler bazal membranın ve intersitisyel matrisin endotelial hücrelerce hasarlanmasına, endotelial hücrelerin migrasyon ve proliferasyonuna ve son olarak tubulogenez ve kapiller kıvrım oluşumuna ihtiyaç vardır (11). Anjiyogenik faktörlere yanıt olarak proteolitik enzimlerin üretimi anjiyogenez için gereklidir, yalnızca perivasküler matrixin doku stromasının parçalanması için değil hücrelerin göçü ve proliferasyonu için de gereklidir. Anjiyogenez esnasında endotelial hücrelerin ilk migrasyon ve proliferasyonu fibronektinden zengin olan ECM'de olur, oysa ileriki dönemde oluşan vasküler matürasyon lamininden zengindir (11). Bu süreç aynı zamanda integrinleri, ECM hücreleri arasındaki hareketleri artıran hücre migrasyonunu, gen ekspresyonunu, hücre diferansiyasyonunu ve diğer hücrel aktiviteleri gerektirir (8,35,55).

Anjiyogenezin ilk kısımlarında endotel hücrelerdeki matriks metalloproteinazları (MMPs) ve serin proteazlarının artışı, fibronektin ve laminin gibi ECM komponentlerini azaltmak için önemlidir (8,31,56). Ayrıca bu proteazlar inaktif formda üretilir ve lokal işlevlerini başlatmak için aktive olmaları gerekir. Bu enzimlerin proteolitik aktiviteleri, doğal fizyolojik inhibitörler, MMPs'nin doku inhibitörleri (TIMPs) ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) tarafından regüle edilir (8,31,56). IL-1, IL-8, TNF α , GM-CSF, VEGF, FGFs, EGF, TGF- α , TGF- β , PDGF ve IGF-1 gibi sitokinler ve büyüme faktörlerinin MMPs, fibrinolitik sistem ve onların inhibitörlerini regüle edebilme, endotel hücre proliferasyonu ve göçünü düzenleyebilme özellikleri nedeniyle anjiyogenik faktörleri arttırdıkları düşünülmektedir (8,31,56,57). MMPs, tPA, uPA, TIMPs ve PAIs paryetal peritonda, peritoneal mezotelial hücrelerde, adezyon fibroblastlarında ve benzer diğer sistemlerde ekspresyon edilir ve bunların ekspresyonu çeşitli sitokin ve büyüme faktörleriyle regüle edilir (30,33,36,55,57). İnsan peritoneal kapillerleri ve arteriyel endotel hücreleri, proteolitik hücreleri ve diğer inhibitörleri regüle edebilecek VEGF ve diğer faktörleri ekspresyon eder (58).

VEGF'in; koagülasyon, fibrinolitik ve anjiyogenik aktivitelerde anahtar rol oynamadığının bilinmesinden beri peritoneal adezyon gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (59). Peritoneal adezyonlara yol açan peritoneal mezotelial hücreler ve kan damarlarının vasküler endotelial hücreleri; adezyon formasyonu sırasında peritoneal anjiyogenezin düzenlenmesinde rol alan bu sitokinlerin ikisinin de (VEGF ve FGF-2) ekspresyonundan sorumludur (58). FGF-1 ve FGF-2 klasik sekretuar sinyal peptitlerine ihtiyaç duyar ve bunların ECM'de ve periton sıvısında bulunması bilinmeyen hücre kaynaklıdır. Bununla birlikte, bunlar mekanik kaynaklı yaralanmanın bir sonucu olarak salınırlar (57).

Bu büyüme faktörlerinin anjiyogenik önemi mikrovasküler endotelial hücrelerdeki PA (uPA ve tPA) ve PAI-1 'in ekspresyonunun değişmesine yansır ve VEGF endotelial hücrelerde von Willebrand faktör ve doku faktörlerini stimüle eder, bunların yanında VEGF, FGF, EGF ve TGF- α hem tek başına hem de sinerjistik etkilerle birlikte TGF- β 'yı latent formundan aktif formuna çeviren PA ekspresyonunu stimüle eder (11,33,36). FGF-2 ve TGF beta PA aktivitesi üzerinde ayrıca zıt bir etkiye de sahiptir; FGF; PAI-1 sentezi üzerinde nispeten az bir etki gösterir ve uPA ekspresyonunda potent bir indükleyici olarak rol oynar, oysa ki TGF beta uPA sentezini

down-regüle, PAI-1 sentezini ise up-regüle eder (36). Keratinosit growth faktör (KGF) epitel hücreleri için yüksek mitojen aktivite içerir ve ayrıca uPA ekspresyonunu uyarır (57). M-CSF, GM-CSF, MCP-1 gibi sitokin ve kemokinler fibrinolitik sistemi regüle ederler (28,29,55).

Anjiyogenez ayrıca anjiyogenik faktörler ve onları inhibitörleri arasındaki dengeye de bağlıdır. TGF- β , TNF- α , INF- α gibi sitokinler ve çeşitli başka ajanlar anjiyogenetik supresörlerdir (60). Bunlar kollajen sentez düzenleyicileri olan protamin (arjininden zengin FGF'ün mitojen aktivitesini inhibe eden bir protein), siklosporin, PGF-4 ve HA (yıkım ürünleri de anjiyogenetik olabilir), trombospondin (plateletlerden salınan) olgun hareketsiz damarların çevresinde bulunur. Vasküler endotelial hücreler; bunları peritonda bulundurarak, ovaryan steroidler için reseptörler içerir, bunlarda peritoneal iyileşme ve adezyon formasyonu ile sonuçlanan vasküler aktiviteleri potansiyel olarak regüle ederler (58).

3.2.3.Peritoneal Doku Tamiri

Hasarlı paryetal peritonun tamiri yaralanmadan hemen sonra hızlıca başlar. Çeşitli growth faktörler, sitokin ve kemokinler, spesifik reseptörleri veya bağlayıcı proteinleri; bu hızlı ve dramatik doku reorganizasyonunun yönetim özelliğine sahip olduğu görülmektedir. Bu sitokin ve growth faktörlerin birçoğunun ekspresyonu paryetal peritonda ve adezyonlarda tespit edilmişlerdir. Bu moleküllerden herhangi birinin yara tamiri ve skar dokusu formasyonunun sonuçlarını etkileyen normal fizyolojik veya patofizyolojik proseslere bağlamanın kanıtı, yara iyileşmesindeki lokal ekspresyonlarıdır; bu da onları çeşitli peritoneal biyolojik aktivitedeki önemlerini gösterir. Ayrıca peritoneal mezotelial hücreler ve adezyon fibroblastlarını hücrel aktivitelerinde görev alan sitokin ve kemokinlerle ilgili bilgiler kısıtlıdır, bunların intraselüler biyolojik aktivitelerini düzenleyen reseptör sinyal mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir (11).

3.2.3.1. Growth Faktörlerin Rolü

Peritoneal yara iyileşmesi ve adezyon oluşumu sırasında tanımlanan ilk büyüme faktörü EGF'idi ve takip eden diğer EGF ailesi üyelerinin karakterizasyonunda ise TGF- α ve HB-EGF ve bunların genel reseptörü olan EGF reseptörü bulunur (61). EGF ekspresyonu ve dağıtımı ile ilgili çalışmalar, paryetal periton ve adezyonlarda gösterdi

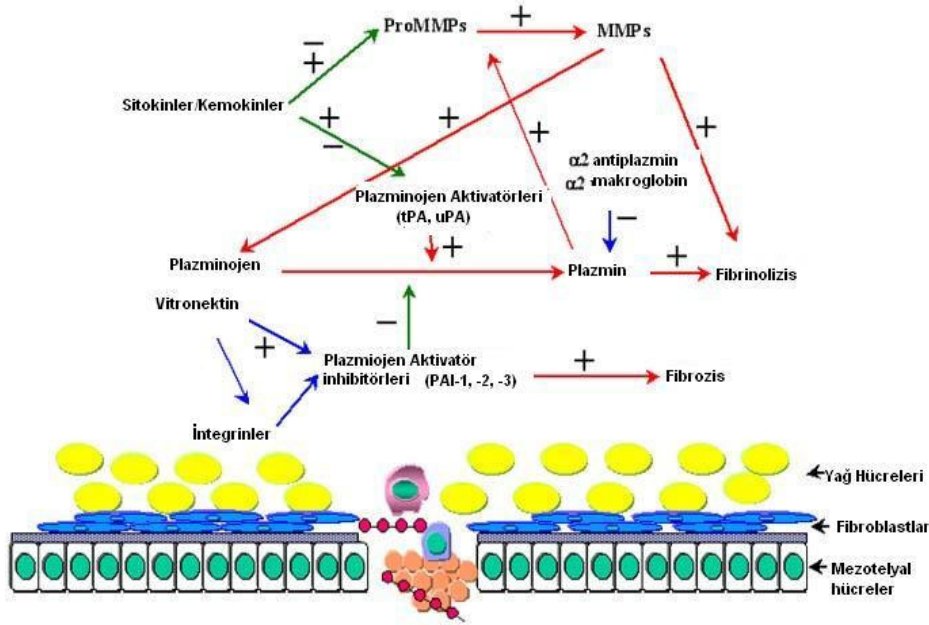
ki; çeşitli iyileşme hücreleri ilişkileri yaygındır. Bu veri growth faktörlerin EGF ailesi; peritoneal iyileşme esnasında geniş orandaki aktiviteleri potansiyel olarak etkileyebilir. Bu ihtimalle tutarlı olarak; sinerjistik bir şekilde VEGF, IGF ve PDGF tarafından artırılan mezotel ve adezyon fibroblastları için mitojen bir faktör olarak rol oynar (11).

Aktive TGF- β integrinleri, ECM'i ve proteazları tıpkı fibrinolitik sistem, MMPs ve bunların inhibitörleri gibi regüle eder (8,36). TGF- β , hücre tipine ve spesifik mikroçevreye bağımlı olarak multipl biyolojik aktivitelere sahiptir. TGF- β hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerinde hem simülasyon hem de inhibitör etkiye sahiptir ve bunların mitojen aktivitesinin PDGF ve PDGF- α reseptörleri gibi growth faktörlerinin indüksiyonuna bağlı olarak direkt etki ettiği rapor edilmiştir (8). TGF- β reseptörleri ayrıca EGF reseptörünün ekspresyonunu sağlarlar, ayrıca EGF'nin indüklediği TGF- β 1 gen ekspresyonuyla sinerjistik etki gösterir ancak TGF- β 2 ile göstermez. Sonuç olarak TGF- β adezyon fibroblastları ve mezotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerde kendi ekspresyonunu up-regüle eder (8,9,10). TGF- β 1'in ekspresyonunun arttığı birkaç hastalık; pulmoner fibrozis, glomerülonefrit, karaciğer sirozu ve deri skarlaşmasıdır (36). TGF- β 1 geninin delesyonu gösteriyor ki degranüle plateletlerden TGF- β 1 salınımı veya infiltratif makrofajlardan ve fibroblastlardan sekresyonu doku tamirinin ne başlangıcı için ne de devamı için kritik değildir ve de şunu da gösteriyor ki endojen TGF inflamasyonu ve kötü yara iyileşmesini artırmaktadır (62). Mezotelyal hücreler ve adezyon fibroblastlarıyla oluşan adezyonlar TGF- β ekspresyonunun major yerleridir. TGF- β 'nın yükselmiş seviyeleri cerrahi adezyonlu hastaların adeziv dokularında veya peritoneal sıvılarında gözlenmiştir (11). TGF- β 1 ve TGF- β 3 paryetal peritonun serozasından, uterustan overlerden, omentumdan, ince ve kalın bağırsaklardan, eksprese edilir, adezyonlu vakalarda adezyon yeri intakt peritona göre anlamlı olarak fazla TGF- β 1 eksprese eder. Bu dokularda TGF-beta ekspresyonu değiştiğinden beri; yüksek bazal TGF- β ekspresyonu olan dokuların diğer dokulara göre daha fazla adezyon gelişimine predispoze olduğunu görmekteyiz (11).

3.2.4 Adezyon Gelişiminde Doku Remodelingi

Ekstrasellüler Matriks (ECM) depositleri ve doku yeniden modellenmesi normal yara iyileşmesinin bütün fazlarında yani; hücre migrasyonu, büyüme ve differansiyasyon, anjiogenesis ve doku fibrosisinde kritik öneme sahiptir (9,56). Yara

iyileşmesi boyunca, yara hücreleri ECM ile dinamik bağlantı içindedirler ve integrinler tarafından yürütülen etkileşim ve iletişim süresince yukarıdaki işlemleri düzenleyen hücreler arası sinyaller gönderirler.



Şekil-5: Peritoneal Yara İyileşmesi Ve/Veya Adezyon Gelişimi İle Sonuçlanan Sitokinler, Kemokinler ve Adezyon Molekülleri Tarafından Regüle Edilen Fibrinolitik Sistem Ve Matriks Metalloproteinazların Şematik Gösterilmesi

Doku zedelenmesinden hemen sonra, fibriller kollajenin kana karışması ECM'i düzenleyen; agregasyon ve paletetlerin aktivasyonu, kemotaktik faktörlerin salgısı, büyüme faktörlerinin salgısı gibi basamakları tetikler. ECM'in major yapıtaşlarından olan fibronektin, hücre migrasyonu ve kollajen depositleri ve daha sonraki reepitelizasyon ve yara kontraksiyonunun düzenlemesi için bir yapı iskelesi gibi yara içerisinde depolanır (9). Kollajenlerin proteolitik yıkımı ve küçük fragmanlardaki fibronektin inflamatuvar hücreleri ve fibroblastları hasarlı alanın içine çeker. Hasarlı fibronektin fragmanları aynı zamanda MMPs ve PA salınımını indükler ve proteoglikan konsantrasyonunu artırır (11). Bu fragmanlar aynı zamanda çeşitli growth faktörlerin ve sitokinlerin salınımını indükler (11). Bu sitokinlerin birçoğu proteazları ve ECM ekspresyonunu düzenler. Bu sitokinlerin hareketlerinin nötralizasyonu, fibronektin

fragment-aracılı MMP-3 salgısını ve suprese edilmiş proteoglikan sentezini azaltır. Şekil-4'de gösterildiği gibi ECM yapıtaşları boyunca interaksyonlar, proteazlar ve sitokinler, yara iyileşme işlemi süresince ortaya çıkan inflamatuvar tepki, angiogenezis ve doku tamirine kritik olan feedback mekanizması boyunca regüle edilir (11).

ECM'nin peritoneal çevrede; yara iyileşmesi ve adezyon gelişmesi boyunca rolü reekspresyonu hakkında çok az bilgi vardır (10,11). kollajen tip1 ve tip3 ve fibronektin peritoneal duvarda yerleşmiştir ve bunların ekspresyonları peritoneal mezotelyal hücreler ve adezyondaki fibroblastlarda görülmüştür. TGF- β , human adezyon fibroblasttaki fibronektin ve prokollajen 1 ekspresyonunu artırır, halbuki TGF- β mezotelyal hücrelerde kollajen 1 üzerindeki sınırlı etkisiyle kollajen tip3'ü tetikler (11). Çünkü TGF- β nın fazla üretimi artmış adezyon formasyonu insidansı ile ilişkilidir; adezyon fibroblasttaki ECM ekspresyonu modülasyonu kısmi olarak TGF- β tetikli adezyonlarda etkilidir (11). Peritoneal mezotelyal hücreler ve birçok peritoneal organın serozal yüzeyi ve pariyetal peritonda α ve β 3 gibi integrinleri eksprese eder (11). Bu integrinler özellikle fibronektin ve nitronektini bağlar, peritoneal serozal doku ve mezotelyal hücreler tarafından eksprese edilir ve TGF- β tarafından regüle edilir (58).

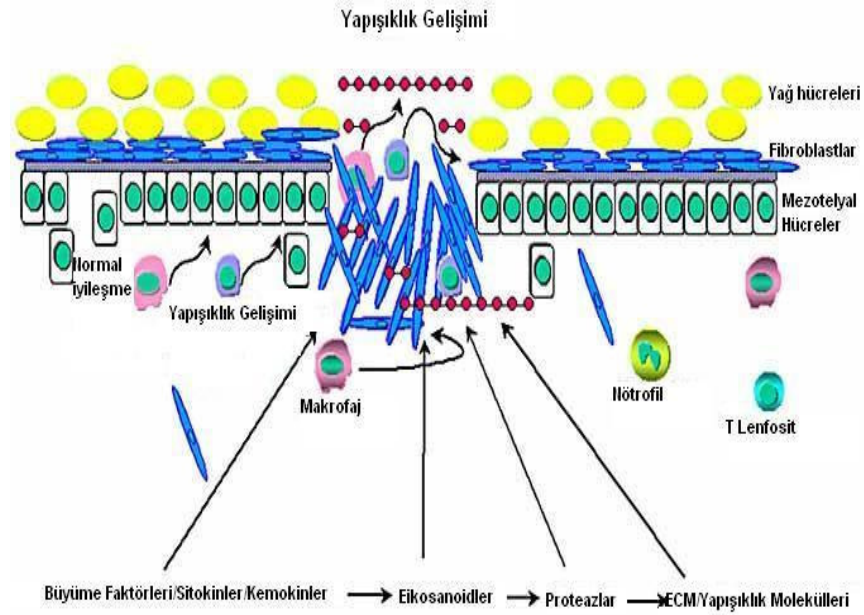
ECM yapı taşları ayrıca büyüme faktörleri ve sitokinlerin regülasyonunda önemlidir. TNF- α ve PDGF ekspresyonlarının ECM proteinlerinin varlığına bağlı olduğu in-vitro deneylerde gösterilmiştir (11).

Doku yeniden modellenmesi ve fibrosis indüksiyonu sadece fibroblastın kemotatik ihtiyacının yükseltilmesi ve ECM proteinlerinin artırılması tarafından değil, aynı zamanda ECM'i parçalayan proteolitik enzimlerin diferansiyel regülasyonu boyunca da oluşur. Yara tamiri işlemindeki ilk olay fibrinden zengin eksuda geçici matriksde depolanır (9,28,56). Bu matriks, yara iyileşmesinin başlatılmasındaki anahtar elementler olan farklı maddeler içerir, fakat bu matriksin rezolüsyonu ayrıca iyileşme sürecinin devamlılığı için gereklidir (9). Fibrinolitik sistemin ve MMP'lerin yapıtaşları, ECM proteolizi için gerekli birçok süreci regüle etmek için farklı yollarla birlikte hareket ederler (9,33).

3.2.4.1. Fibrinolitik Sistemin Rolü

Plazmin ECM komponentlerini parçalayan ve fibrini yıkan serin proteaz bir enzimdir. Proenzimleri tPA ve uPA olup, PAIs'in subünitesi olan PAI-1 tarafından inhibe edilir (33). Yara hücreleri içeren farklı hücre tipleri fibrinolitik sistemin yapıtaşlarının salınımına neden olurlar (33). Peritoneal küçük yara deliklerinde makrofajlar tPA, PAI-1 ve onların reseptörlerini üretir, fakat abdomende fibrinolitik aktiviteye asıl katılımcı mezotelyal hücre olarak ortaya çıkar (28,29). Mezotelyal hücreler temel olarak fibrinolizis aktivatörlerini salarlar, zıt olarak onların inhibitörleri farklı dokular içinde geniş bir şekilde dağıtılmıştır. Gen hedefleme yara iyileşmesini de içeren fizyolojik ve patolojik olaylardaki fibrinolitik yapıtaşlarının rollerini destekleyen önemli kanıtlar sunar. Plazminojen eksikliği zarar görmüş keratinosit migrasyonuna bağlı olarak kısmi bir şekilde geciken yara iyileşmesi ile birlikte sıkı trombozise neden olur. Plazminojen ve fibrinogenin birlikte eksikliği ortaya çıkarmıştır ki, fibrinogenin hücreSEL çevreden atılması, plazminojen eksikliği ile alakalı hasarı azaltır ve iyileşmeyi düzgünleştirir. (68,69). Vitronektin yetmezliği durumunda uPA ve tPA aktivitesinde bir artış gözlenir(11). Ek olarak, tPA bağlayan annexin II heterotetrameri (AII_t), plazminojen ve plazmin, plazminojenin plazmine tPA bağımlı dönüşümünü stimüle eder, ve AII_t endotelial hücrelerin ekstrasellüler yüzeylerindeki plazminojen için anahtar fizyolojik reseptördür.

Doku travması, iskemi ve enfeksiyon gibi adezyon formasyon insidasyonunu arttıran olaylar, tPA aktivitesindeki hızlı düşüş nedeniyle indirgenmiş peritoneal fibrinolitik aktivite ve operasyon sonrası oluşan PAI-1 üretimindeki artış ile alakalıdır (28,70). PAI-1'in yüksek salınımı ve azalmış tPA aktivitesi adezyolizisten sonraki adezyon reformasyonunun yüksek frekansını açıklayabilir.



Şekil-6: Growth Faktörleri, Sitokinler, Kemokinler, Eikosanoidler, Proteazlar Ve Adezyon Molekülleri Tarafından Regüle Edilen Fibroblast Proliferasyonu Ve Migrasyonunun Artması Sonucunda Adezyon Formasyonunun Şematik Gösterilmesi

3.2.4.2 Matriks Metalloproteinazların Rolü

Fibrinolitik sisteme ek olarak, çinko-bağımlı endopeptidaz ailesi olan MMP'lar grup olarak, yeni granülasyon dokusu ve dokunun yeniden modellenmesini kontrol eden ECM'in temel bütün yapı taşlarını parçalayabilirler. MMP ailesinin 28 üyesi tanımlanmıştır. Yapılarına ve substrat özelliklerine göre aşağıda alt gruplara bölünmüştür.

Kollajenazlar (MMP-1,MMP-8,MMP-13)

Jelatinazlar (MMP-2,MMP-9)

Stromelisinler (MMP-3,MMP-7,MMP-10,MMP-11)

Matrilysin (MMP-9)

Membrane-tip MMPlar (MT-MMPs);MT-MMP-1 gibi(9,56,71).

MMP'lerin katalitik aktiviteleri fizyolojik inhibitörleri olan TIMP-1-2-3 ve 4'den oluşan, TIMP'leri (tissue inhibitör metalloproteinaz) tarafından kontrol edilir (56,72). MMP'ler, sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar, ve hücre-hücre ve hücre-matrix ilişkileri tarafından regüle edilir. Buna zıt olarak, TIMP'lerin ekspresyonları birçok dokuda yaygındır ve MMP'lerin ekspresyonu ile koordine bir şekilde regüle edilirler. TIMP'ler, çeşitli hücre tiplerinde aktivite, farklı türde angiogenesis ve diğer birçok hücre aktivitesi ile ilişkili büyüme faktörüne sahiptir. MMP'lar inaktif proenzimler olarak üretilir ve aktivasyon gereksinimi vardır. Bu da plazmin, tripsin, ve nötrofil elastaz gibi serin proteazlar ile sağlanır (56,71,72). Eksizyonel doku tamirinin; inflamasyon, granülasyon, erken doku remodelingi fazları esnasında MMPs salınımları pik yapar (73).

Periton ve adezyon dokularının TIMP-1 ile birlikte, peritoneal serozal dokudakinden belirgin seviyede yüksek biçimde fibröz adezyonda MMP'lar ve TIMP'ların salındığı gösterilmiştir (84). Fibröz adezyonlardaki bu TIMP-1 salınımının artışı, TGF- β 1 ve integrin salınımı ile paraleldir. İn vitro durumlarında TGF- β 1, MMP'ların salınımını inhibe eder, TIMP'leri artırır; bu sırada matrix yıkımını azaltır ve doku fibrozisini artırır (36,56,). İzole edilmiş peritoneal mezotelyal hücreler ve adezyon fibroblast kullanılarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki TGF- β 1, MMP-1, mRNA ekspresesini bu hücreler yolu ile düşürürken, kollajen, fibronektin ve TIMP-1 seviyelerini artırır (10). Salınımı kısmi olarak TGF- β ve diğer sitokinler tarafından regüle edilen proteolitik enzimler, ECM turnover ve adezyon formasyonu üzerinde etkili olabilirler (11).

3.3.Adezyonların Önlenmesi İçin Strateji Ve Yöntemler

Postoperatif cerrahi adezyon gelişimini azaltmak gerekliliği aşikardır. Adezyon olumunun patofizyolojisi tanımladıktan sonra patofizyolojide rol alan farklı basamaklara etkili olabilen tedavi stratejileri geliştirilmiştir. İlk olarak 1942 yılında Boys adezyonların azaltılması için beş maddelik bir yaklaşım önermiş.

1. Peritoneal travmanın azaltılması yada peritonun korunması
2. Seröz eksuda pıhtılaşmasının engellenmesi

3. Biriken fibrinlerin parçalanması
4. Mezotel regenerasyonu olana kadar yüzeylerin ayrı tutulması
5. İnflamatuar reaksiyonun engellenmesi

Aslında 1942 yılında önerilen yaklaşımlar aynı şekilde kalmıştır ve önemini sürdürmektedir. Cerrahi sonrası ortaya çıkan yapışıklıkların barsak tıkanıklığı, infertilite ve kronik pelvik ağrılar, ikincil operasyonlara gereksinmenin artması ve bunun getirdiği iş gücü ve ekonomik kayıplar gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Adezyonu önlemek için etkili metodları araştırmada, postoperatif adezyon gelişimini engellemek için çeşitli klinik teknikler ve ajanlar geliştirildi. Adezyonu engellemede temel yaklaşımlar; uygun cerrahi teknik, intraabdominal yapılara yönelik travmanın azaltılması, adezyonları önlemeye yönelik adjuvanları içermektedir (75). Cerrahi sonrası adezyonlar yalnızca birbirine temas eden iki yüzeyin her ikisinde cerrahi sırasında travmatize olmasıyla oluşur. Peritoneal travmayı minimale indiren yaklaşımlar ve yabancı cisimlerin abdominal kaviteye girişini engelleyen metodlar adezyon gelişimini azaltabilir. Diğer efektif yaklaşımlar; ciddi travmayı önlemek için barsakların nazik şekilde tutulması, dokuların irrigasyon ile nemli tutulması, geniş abdominal yaralar ve gereksiz diseksiyonlardan kaçınılması ve serozal yaralanmaları azaltmak için mikro ve atravmatik malzemelerin kullanılmasını içermektedir. Adjuvan terapi iki ana kategoriye ayrılmaktadır; adezyon oluşumuna yol açan inflamatuvar hadiseyi bozan ilaçların uygulanması ve ile yara iyileşmesinin erken safasında bariyer yöntemler ile serozal yüzeylerin temasının engellenmesidir (76).

3.3.1. Cerrahi Teknikler

Abdominal cerrahi sonrası açılan peritonun dikişlerle kapatılmasının adezyonlar üzerine faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak travmaya uğramış periton yüzlerinin dikişle kapatılması peritoneal onarımı kolaylaştırmaz. Üstelik birçok deneysel ve klinik çalışma dikiş hatlarında çok daha fazla adezyon oluştuğu göstermiştir.

Günümüzde tüm adezyon önleyiciler içinde yeri değişmeyen ve etkinliği kesin olarak belirlenen faktör cerrahi tekniktir. Dokulara nazik davranma, titiz hemostaz, iyi irrigasyon, enfeksiyon profilaksisi, yabancı cisim reaksiyonlarının azaltılması, termal

travmayı önleme adezyon önlemede cerrahi püf noktalarıdır. Adezyonların önlenmesinde cerrahlar arasında fikir birliği olan diğer konular arasında pudrasız eldivenlerin kullanılması, mikroinvazif cerrahi prosedürler ve laparoskopi tercihi, peritoneal yüzeylerin sıyrılmama, gaz ve pedlerden korunması, intestinal tüp ve nazogastrik sondaların kullanılması, peritonun dikişsiz kapatılması, fazla sıvıların aspire edilmesi, klivaj planların doğru belirlenmesi, dokuların karşı karşıya getirilmesi, ameliyat sahası ve büyütmenin yeterli olmasıdır.

Cerrahi teknikler ile adezyon oluşumu arasındaki ilişkiler tablo 1'de gösterilmiştir(6).

Tablo-1 Cerrahi Teknikler

1.	Doku hasarı
2.	Peritoneal Sütür
3.	Yabancı Materyal
4.	Spançlar
5.	İntraperitoneal Kan Depozitleri
6.	Minimal İnvaziv Cerrahi
7.	Laparoskopi
8.	Peritoneal lavaj

3.3.1.1 Doku Hasarı

Cerrahi sırasında periton; ezilme, termal, elektrik, lazer, mekanik, hipoksik ve strangülasyon injurisine yatkındır ve bu durum süperfisiyal mezotelyal tabakanın hasarlanmasına neden olur. Alttaki konnektif doku ve ilişkili mikrovasküler yapıların bozulması inflamatuvar cevaba yol açar, fibrinolitik aktiviteyi baskılar ve adezyon oluşumuna neden olur. Cerrahlar gerek laparotomi gerekse laparoskopi esnasında

atravmatik, yumuşak ve kanamasız prensiplere uymalı, serozal bütünlüğü azaltan ve vasküler travmaya yol açan ekartör ve kempler diseksiyonu düşünülmeyen dokulara yerleştirilmemelidir (6).

3.3.1.2 Peritoneal Sütür

Oldukça fazla miktardaki deneysel çalışmalarda peritoneal sütürlerin adezyon formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (77). Peritoneal defektin sütürizasyonu yada greftlenmesi iskemi, devaskularizasyon, ve nekrozisi arttırmakta ve azalmış fibrinolitik aktiviteyi predispoze ederek adezyon oluşumunu arttırmaktadır (78). Sütür materyallerinin varlığı değişik derecelerde yabancı cisim reaksiyonlarına neden olur. Örgünlü sütür materyalleri monoflaman sütürlerle kıyaslandığında mikroskobik düzeyde gözenekler içerdiğinden bakteriler için barınak oluşturmakta ve enfeksiyona yol açabilmektedirler. Katgüt sütürler hızlıca absorbe edilmekte, önemli doku reaksiyonlarına neden olmakta iken monoflaman polyglykolik asit deriveleri ve sentetik monoflamanlar daha az doku reaksiyonuna neden olurlar. Yapılan bazı çalışmalarda sekond-look laparaskopi ile değerlendirilen laparotomi insizyonundaki pariyetal peritonun sütürüze edilmesi veya edilmemesi durumunda yara iyileşmesi ve komplikasyonlar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak günümüzdeki veriler peritonun kapatılmamasını desteklemektedir. Peritoneal kapama iskemi ve adezyon gelişimini indüklemektedir. Özellikle intraperitoneal bakteriyel kontaminasyon veya enfeksiyon varlığında postoperatif peritoneal adezyon ile sonuçlanabileceğinden dolayı abdominal yaraların peritoneal sütürizasyonundan kaçınılmalıdır. Peritoneal mezotelyal hücrelerin geri büyümesi 48-72 saatte olur. Adezyon gelişimi için yüksek riskli alanlar omentum, peritoneal flepler, falciform ligamant yada broad ligamant ile kapatılabilir (79).

3.3.1.3.Yabancı Materyaller

Eldiven tozu, cerrahi paketlerin tozları, sütürler ve gastrointestinal trakttan sıçrayan materyaller peritoneal inflamatuvar reaksiyona yol açar. Bu inflamatuvar yanıt adezyon formasyonunu multipl yabancı cisim granülomlarıyla potansiyalize eder. Tozsuz eldiven kullanmak tozla indüklenen adezyon oluşumunu önleyecektir. İlginç olarak, tozlu eldivenler yıkandığında toz granüllerinin kümelenmesine öncülük ederek hassas doku reaksiyonu oluşturur (80).

3.3.1.4 Spançlar

Peritoneal kavitedeki adezyon formasyonu ve spanç kullanımını arasında bir ilişki olduğu farkedilmiştir. Spançların ıslatılması de novo adezyon formasyonunu önlemek için uygulanmaktadır, ancak bu tekniğin faydalarına dair tartışmalar mevcuttur. Bağırsağın operatif alanın dışına çıkarılması gerektiğinde atravmatik bir paket seroza hasarını azaltabilir (20,80).

3.3.1.5 İntraperitoneal Kan Depozitleri

İntraperitoneal kan depozitlerinin varlığında adezyonların harekete geçmesi hala tartışmalıdır. Hayvan modellerinde büyük pıhtılar adezyon üretir, ancak küçük pıhtılar peritoneal hasar yoksa adezyon üretimine neden olmaz (81).

3.3.1.6 Minimal İnvaziv Cerrahi

Dokulara nazik davranma, titiz hemostaz, iyi irrigasyon, enfeksiyon profilaksisi, yabancı cisim reaksiyonlarının azaltılması ,termal travmayı önleme adezyon önlemede cerrahi püf noktalarıdır. Adezyonların önlenmesinde cerrahlar arasında fikir birliği olan diğer konular arasında pudrasız eldivenlerin kullanılması, mikroinvazif cerrahi prosedürler ve laparoskopi tercihi, peritoneal yüzeylerin sıyrılmama, gaz ve pedlerden korunması, intestinal tüp ve nazogastrik sondaların kullanılması, peritonun dikişsiz kapatılması, fazla sıvıların aspire edilmesi, klivaj planlarının doğru belirlenmesi, dokuların karşı karşıya getirilmesi, ameliyat sahası ve büyütmenin yeterli olmasıdır.

3.3.1.7 Laparoskopi

Son dönemlere yapılan çalışmalar mikrocerrahi ve laparoskopinin adezyon oluşumunu oldukça azalttığı görülmüştür. Ancak laparoskopik işlemler adezyon oluşumunu tamamen engellemez. Diamond, laparoskopik adezyolizis yapılan hastaların %96 lık kısmında yeniden adezyon oluştuğunu ve adezyon skorlarında sadece % 50 azalma olduğunu göstermiştir (126).

Genelde laparoskopi laparotomiye göre daha az adezyojenik tekniktir denebilir. Ancak kötü yapılan laparoskopide yeterli ve titiz yapılan laparotomiye göre daha fazla adezyon oluşumu riski vardır.

Mikrocerrahide kurallara iyi uyulmalıdır. Büyütme, atravmatik davranma, iyi hemostaz, gereksiz iskemilerden kaçınma, anormal dokuların tam eksizyonu, klivaj

planlarının iyi belirlenmesi, dokuların irrije edilmesi uyulması gerekli kurallardır. Laparoskopide dokuların gereksiz sıkıştırılmasından kaçınılmalıdır. Trokar yerleri iyi belirlenmelidir. Laparoskopik cerrahi sonrasında ensik adezyonlar umbilikal trokar giriş yerinde ortaya çıkar. Laparoskopik cerrahide adezyonların önlenmesi için ksifoid altı mini laparotomi, düşük basınçlı veya gazsız laparoskopi, inguinal herni için ekstra peritoneal yaklaşım önerilmektedir.

Laparoskopik cerrahide açık cerrahiye oranla;

1. Abdominal duvar insizyonunda daha az doku harabiyeti
2. Abdominal eksplorasyon sırasında daha az kör diseksiyon yapılması
3. Retraktör-kompres gibi maddelerin daha az kullanılması
4. Peritonun yıkanıp kurutulmasının daha az yapılması
5. Daha az oranda yabancı cisim teması
6. Daha az doku travması
7. Daha az operatif bölge kanaması söz konusudur.

Dolayısı ile laparoskopinin daha az adezyona neden olduğunu söylemek mantıklıdır.

3.3.1.8 Periton Lavajı

Periton lavajı ile ortamdaki makrofajların miktarının dolayısı ile adezyonların azaltılması teorisi klinik uygulamalarda başarılı bulunmamıştır. Deneysel ve klinik çalışmalar da bu işlemin başarısız olduğunu göstermiştir.(124)

3.3.2. Farmakolojik Terapi

Farmakolojik ajanlar inflamatuvar sürecin ve/veya adezyon formasyonunun (koagülasyon, fibrin depolanması gibi) çeşitli etkiler ve komponentlerine uygulanabilir. Bazı engeller, ilaçların adezyon önlenmesinde kullanılmadan önce baskın gelmektedir. İlk olarak iskemik bölgeler adezyon formasyonu için eğilimlidir ancak, kan akımı yoktur ve bu yüzden sistemik ilaç yararlanımı yoktur. İkincisi; peritoneal membran hızlı absorpsiyon mekanizmasına sahiptir, bunu da intraperitoneal uygulanan ajanların

etkinliğini ve yarılanma ömrünü sınırlandırarak yapar. Üçüncüsü; herhangi bir anti-adezyon ajanı adezyon formasyonuna ve normal olmayan yara iyileşmesine karşı spesifik olarak etki etmek zorundadır; bu adezyon formasyonu ve remezotelizasyon aşamaları ile aynı kaskadı kullanır(eksudasyon, koagülasyon, fibrin depozisyonu ve fibroblastik aktivite ve proliferasyon) (75).

Tablo-2 İlaçlar

-
1. NSAID
 2. Kortikosteroidler ve Antihistaminikler
 3. Progesteron,östrojen
 4. Antikoagülanlar
 5. Fibrinolitikler
 6. Antibiyotikler
-

3.3.2.1. Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar(NSAID)

Antienflamatuvar ilaçların kullanımı fibrinöz eksuda birikimini sınırlayarak adezyon oluşumunu azaltır. NSAID'ler siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostoglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. Prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek NSAID'ler vasküler permeabiliteyi, plazmin inhibitörünü, platelet agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar. Periton boşluğuna prostoglandin F2 alfa ve prostoglandin E2 verilmesinin adezyon oluşumunu artırdığı görülmüştür. NSIAD'lar birçok hayvan modelinde peritoneal adezyon formasyonunu azaltmıştır (75,82). Bazı çalışmalarda ise aynı olumlu sonuç alınamamıştır. Genelde antienflamatuvar ajanların adezyonu azalttığı söylenebilir ancak klinik etkinlik, uygun dağılımın sağlanması üzerine sorular vardır. Genelde devaskularize edilen alanlar hipoksik olup adezyon oluşumunun en çok olduğu alanlardır. Sistemik verildiğinde iskemik alanlara rahat ulaşamamasından dolayı NSAİ ilaçların lokal kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir.

3.3.2.2. Kortikosteroidler ve Antihistaminik İlaçlar

Kortikosteroid tedavisi vasküler permeabiliteyi ve sitokinlerle kemokinlerin serbestlenmesini azaltarak inflamatuvar yanıtı zayıflatır. Deneysel modellerde bu ajan çok başarılı bulunmamıştır. Klinikte ise immunsupresyon ve gecikmiş yara iyileşmesi etkilerinden dolayı kullanımı sınırlı kalmaktadır. Cohen intraperitoneal steroid içeren solusyonların kullanılması halinde adezyon oluşumunun oldukça azaltılabileceğini söylese de bu bulgu diğer çalışmalarla desteklenmemiştir. Bu terapide karışık sonuçlarla karşılaşılır (75). Dekametazon, hidrokortizon ve prednizolon gibi kortikosteroidlerle yalnız ve prometazin gibi antihistaminiklerle birlikte intraperitoneal uygulanmış ve adezyon gelişimini azaltmıştır. Sıklıkla kortikosteroidlerle birlikte kullanılan antihistaminikler, fibroblast proliferasyonunu inhibe eder. İmmünsupresyon ve gecikmiş yara iyileşmesiyle başlatılan potansiyel yan etkiler (infeksiyon, insizyonel herni ve yara ayrılması gibi) göstermektedir ki; bu ajanlar oldukça dikkatli kullanılmalıdır (6,75,81).

3.3.2.3. Progesteron/Östrojen

Progesteron hayvan modellerinde azalmış bir adezyon formasyonu gösterir. İnsan çalışmalarında bu bulguyu onaylamak mümkün olmadığı gibi gerek intraperitoneal gerekse intramusküler medroksiprogesteron asetat kullanılması ile adezyon formasyonunun arttığı görüldü. Östrojen hayvan modellerinde artmış adezyonla ilişkilidir ve hayvan çalışmalarında yağ nekrozu ve fibrotik değişiklikler, anöstrojenik deneklerden az sıklıkta bulunmuştur .

3.3.2.4. Antikoagülanlar

Heparin sülfat, fibrin pıhtılaşmasını inhibe ederek intra-abdominal adezyonu azaltır. Ancak heparinin bu kullanımı hemorajiler ve gecikmiş yara iyileşmesiyle ilişkilidir (83). Düşük molekül ağırlıklı heparinin intraabdominal uygulanması adezyon gelişimini azaltır ve hemoraji ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olmaz (83).

3.3.2.5. Fibrinolitikler

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açtı, bununla beraber; rekombinant tPA lokal olarak uygulandığında hayvan modellerinde komplikasyon oranlarını arttırmadan adezyonu azalttığı gösterilmiştir (81,84). Cerrahi sonrası adezyon profilaksisinde umut verici bir yaklaşım tPA kullanımıyla tanımlanmıştır ve t-PA'nın

efektifliği rekombinant DNA teknikleriyle tPA üretimi ile hayvan çalışmalarında rekürren adezyon formasyonu önlenmesinde araştırılmıştır. Azalmış plazminojen aktivatör aktivitesinin adezyon gelişiminde muhtemel patojenik faktör olduğuna inanılmaktadır. Deney modellerinde bu aktivite; termal veya mekanik travma, iskemi ve adezyon formasyonuna öncülük ettiği bilinen inflamatuvar faktörlerin varlığında azalır. Bununla beraber tPA uygulanması bir tavşan modelinde çalışıldığında adezyon formasyonunun azaltılmasında başarılı olmuştur, süren araştırmalar; insan deneklerde tPA kullanımının güvenilirliği ve efektifliğini ortaya koymalıdır. Klinik ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler gösteriyor ki; güven, etkinlik ve postoperatif adezyon formasyonu problemi elimine edilmeksizin tüm bu yaklaşımlar yalnızca sınırlı başarıya sahiptir (6,18,84).

3.3.2.6. Antibiyotikler

Geniş-spektrumlu antibiyotikler postop infeksiyon ve adezyon formasyona karşı profilaktik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. İntra-abdominal irrigasyon sıvısındaki antibiyotikler aslında adezyon formasyonuna yol açar ve adezyon önlenmesinde tek ajan olarak önerilmemektedirler .

3.3.3. Adjuvan Bariyer Terapi

Antiadezyon bariyerleri temel olarak 2 ana gruba ayrılırlar: makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler(tablo 3). Geçmiş yıllarda her iki tip bariyer de adezyon önlenmesinde gerçek bir ilerleme gösterdi (6,82). İdeal bariyer, güvenli ve efektif olmanın yanında non-inflamatuvar, non-immünojenik, kritik remezotelizasyon fazı süresince sütür veya stapler olmayan yerde kalan, kanın varlığında aktif kalan ve tamamen bio-degradabl olarak kalan bir madde olmalıdır. Ek olarak, iyileşmeyi engellememeli, infeksiyonu artırmamalı ve adezyonlara neden olmamalıdır (6).

Tablo-3 Bariyerler(6)

Solusyonlar

1. Kristaloidler
2. %32 Dextran 70
3. Hyaluronik asit
- 4.HA-PBS/ Seprocoat
5. Karboksimetilsellüloz

Solid Bariyerler

1. Otolog Peritoneal Transplantlar
 2. PTFE
 3. ORC (Okside Rejenere Selüloz)
 4. HA-CMC (Seprafilm)
-

3.3.3.1 Bariyer Solüsyonları

3.3.3.1.1. Kristaloidler

Adezyonların önlenmesi için en sık kullanılan solüsyonlar ringer laktat,normal salin, fosfat tamponlu solusyonlarıda içeren kristaloidlerdir.1980 yıllarında yapılan dört klinik çalışmada kristaloid kullanılanlarda %80 oranında adezyon geliştiği, kristaloidlerin adezyon gelişimini önleyemediği hatta bazılarında artırdığı bile dile getirilmiştir. Peritoneal kaviteden su ve elektrolit emilimi hızlıdır. 500 ml'ye kadar isoosmolar sodyum klorid 24 saatten daha az bir sürede absorbe olur. Çünkü peritoneal yüzeyin remezotelizasyonu 5-8 gün sürer, fibrin depozisyonu ve adezyon formasyonu aşamalarından önce kristaloid bir solüsyon absorbe edilmiş olmalıdır. İntraperitoneal kristaloid yüklenmesinin adezyon formasyonunu engellemesi beklenmez. Çalışmalar

kristaloid yüklemesi alan hastaların yaklaşık %80'inde tekrar adezyon oluşumu olduğunu göstermiştir (20,85).

Cerrahi sonrası peritoneal kavite asidiktir ve cerrahide kullanılan irrigasyon solüsyonu verilmesi düşünülebilir (20,85). Ringer laktat güvenli, ucuz, kolay ulaşılabilir ve normal tuza göre daha yüksek etki kapasitesine sahiptir. İntraperitoneal Ringer laktat yüklenmesi hayvan modellerinde adezyon formasyonu ve reformasyonunu azaltır (86,87). Etki mekanizması açık değildir. Ancak abdominal kavitede büyük hacimde ringer laktat varlığında peritoneal yüzeyleri ayırır ve adezyon formasyonunu önler. Ayrıca ringer laktat yeni oluşmuş fibrin eksüdatını da temizlemesi muhtemeldir. İlk fibrin, fibrinoliz veya absorpsiyonla ortadan kalkmamışsa inflamatuvar bir yanıt üretir, fibroblast proliferasyonu olur ve adezyon formasyonu gerçekleşir. Ringer laktatın etkinliği klinik olarak ispatlanabilmiş değildir (88). Erken postoperatif dönemde hidrofotasyon adezyon önlemede başarılı olabilir ancak bilindiği üzere adezyon oluşumu çok daha uzun dönemi kapsamaktadır. Buna göre postoperatif dönemde batına eklenen kristaloidlerin etkinliği olmaması beklenir, üstelik fazla eklenen sıvının peritoneal savunma mekanizmaları üzerinde olumsuz etkisi olacaktır.

3.3.3.1.2. %32 Dextran 70

Dextran suda eriyebilen bir glukoz polimeridir. Farklı molekül ağırlıklarında üretilebilir. Ancak çalışmaların çoğu dextran 70 denilen %32'lik solüsyonla yapılmaktadır. Ortalama molekül ağırlığı 70 000 dalton'dur. .Bu madde peritonda yavaş yavaş emilmekte ve emilme süreci 5-7 gün sürmektedir. Dextran solüsyonuyla intraabdominal organların yüzdürülmesi peritoneal yüzeylerde fizyolojik bir ayrılmaya sebep olur (82). Dextranın bir türevi olan Hykson solüsyonunun peritonda osmotik gradyent yaratarak geçici peritoneal asit ile kaviteye 2-3 misli daha fazla sıvı çekmesi ile adezyonları daha iyi önlediği iddia edilmiştir. Dilüsyon süresince, dextran lokal fibrin konsantrasyonunu azaltır, lokal plazminojen aktivatörlerini hazırlar ve adezyon moleküllerinin nötrofil ekspresyonunu engeller. Dextran solüsyonu yavaşça emilir ve sıvı abdominal kaviteye yönlendirilir. Bu ayrıca pıhtı oluşumunu da azaltır. İlk gözlemleri takip eden çalışmalar, adezyonlarda bir azalma gösterdi. Klinik alanda özellikle infertilite hastalarında yapılmış prospektif iki adet çalışma vardır. İkiside olumlu sonuçlar vermektedir. Dextranın başarısız olduğuna dair de yayınlarda vardır.

Bununla beraber, asit, kilo alımı, plevral effüzyon, labial ödem, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve ne kadar nadir de olsa DIC ve anafilaksi gibi anlamlı yan etkiler tespit edildi (82).

3.3.3.1.3. Hyaluronik Asit:

HA ekstraselüler matriksin major bir komponenti olup doğal bir glikozaminogliklan'dır. Bağ dokusunda, deride, kıkırdakta, vitröz sıvıda ve sinoviyal sıvıda bulunur. HA non-immünojen, non-toksik ve doğal bioabsorbabl'dır. Karboksimetilselüloz gibi fizyolojik pH'ta negatif şarj olur ve serbest olarak çözünebilir (20). HA serozal yüzeyleri kaplar ve serozal yüzeyleri kuruluştan ve diğer tip doku hasarlarından korur (88,89).

3.3.3.1.4. Hyaluronik Asit ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar(HA-PBS)

HA adezyon formasyonunu önlemek için PBS ile makromoleküler bir solüsyonda birleştirilir ve buna "Sepracoat" adı verilir. HA-PBS intraopertatif olarak uygulanır, ilk olarak diseksiyona başlamadan uygulanır, travmadan sonra peritoneal yüzeylerin ayrılmasından ziyade; indirekt cerrahi travmadan korumak için kullanılır (90). Hayvan modellerinde bu solüsyon serozal hasarı, inflamasyonu ve cerrahi sonrası adezyonları azaltır (90).

3.3.3.1.5. Karboksimetilselüloz:

Karboksimetilselüloz bir selüloz derivesidir. Glikosidik hidroksil gruplarının karboksimetilasyonu polimeri hidrofilik yapar. Fizyolojik pH'ta negatif yüklenme olur ve serbestçe çözünebilir. Karboksimetilselüloz yüzeylerin ayrılması yoluyla iş görür bunu da travmatize peritoneal yaprakların ayrı iyileşmesini sağlayarak yapar (20,88,90).

3.3.3.2. Solid Bariyerler

3.3.3.2.1. Otolog Peritoneal Transplantlar

Deneysel çalışmalar gösterdi ki paryetal peritondaki lezyonları mikrocerrahi yoluyla otolog peritoneal transplantlarla kapatmak şiddetli adezyon oluşumunu önleyebilir. Visseral peritoneal adezyonların otolog peritoneal transplantlar kullanılarak uterus serozanın yaralanması durumunda daha anlamlı düşüşler görülmüştür. Bu da gösteriyor ki; jinekolojik cerrahi sonrası visseral peritonda paryetal peritona göre adezyon oluşumu riski daha fazladır. Visseral periton genellikle cerrahinin

sonlanmasıyla, hem otolog peritoneal greftlerle hem de sentetik bariyerle kaplanabilir. Sentetik bariyerin avantajı materyalin cerrahi olarak bulunmasının gerekmemesidir ve abdomenin dışında ebatına göre kesilip sütürsüz yerleştirilebilir (91).

3.3.2.2.2. Sentetik Solid Bariyerler

Doğal ve sentetik greft materyallerinin bir çoğu travmatize yüzeylerde adezyonu önlemek için kullanılmaktadır. Doğal materyaller; periton, omentum, HA, yağ, amnion zarıdır (26). Sentetik materyaller; polivinil alkol film ve tantalum kağıdı geçmişte kullanıldı (6). Şimdilerde ilgi doku yüzeylerini ayırmak için cerrahi sonunda travmatize dokuya mekanik bariyerler konulmasına odaklandı. Bu sentetik bariyerler; Gelfilm®, Gelfoam®, Surgicel®, Silastic®, politetrafloretillen meşleri (PTFE, Gore-Tex®), Interceed(TC7) ® ve Seprafilm®-sodyum hyaluronat ve karboksimetilselüloz kimyasal olarak üretilmiş bioresorbable membran (HA-CMC)'dir (26).

3.3.3.2.2.1. PTFE (Gore-tex)

Bu 0,1 mm alınlığında ince bir PTFE plakasıdır. 1 mikro metreden küçük porları ile sellüler penetrasyonu engeller. Genişletilmiş PTFE non-reaktif, anti-trombojenik, non-toksik sentetik üretim olup sellüler transmigrasyon ve doku adheransını inhibe eden gözenekleri vardır. Travmatize olmuş dokuya konduğunda adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (92). Bir PTFE bariyeri adezyon ve readezyon formasyonunu dikkatsizce doku yaralanması veya hemostaz olmaksızın önler. Genişletilmiş PTFE'nin postmiyomektomi adezyonlarını ve pelvik yan duvar adezyonlarını azalttığı bulunmuştur (93).

PTFE'nin laparoskopide kullanımı ağırdır ve elle kullanılması kolay değildir (88). PTFE ayrıca fizyolojik ve non-absorbable bir alanda tutulması gerekmektedir. Bundan dolayı hem sürekli olarak bu yerde bırakılmalıdır hem de cerrahi olarak çıkarılmalıdır. PTFE en az reaktif polimerlerden biridir ve peritonda morfolojik değişikliklere az yol açar ya da yol açmaz ve in vivo birkaç yıldan sonra bile kimyasal ve biyolojik degradasyonlara karşı koyar. PTFE ayrıca kardiyovasküler cerrahide de başarıyla kullanıldı, burda perikardiyal yama olarak kullanıldı minimal adezyon formasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu görüldü (88,92).

3.3.3.2.2.2. Okside Rejenere Selüloz (Interceed)

Oksidize selüloz ideal olarak fiziksel bir bariyerin sahip olması gereken non reaktif olma, reepitelizasyonun kritik dönemi boyunca kalıp aktif olma ve sonra absorbe olma gibi özellikleri içeren bir adezyon bariyeridir. ORC (Okside Rejenere Selüloz) hem hayvan hem de insan çalışmalarında peritoneal yüzeyleri ayırarak ve aralarında bariyer oluşturarak adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir. ORC'nin adezyon formasyonu-reformasyonunu önlemenin ötesinde ince cerrahi teknik elde etmeyi sağladığı görülmektedir. ORC yüzey alanını ve adezyon formasyonunu %20 oranında azatır. Peritoneal bir yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir (75). ORC laparoskopiyile kolaylıkla uygulanabilir, organ konturunu takip eder ve sütürlemeye ihtiyaç duymaz .

ORC peritoneal yüzeye uygulanmadan önce komplet hemostazın sağlanması gereklidir, nitekim intraperitoneal kan varlığı yararlandırıcı etkiyi negatif yönde etkiler (94). Klinik gözlem göstermektedir ki; ORC konduğu esnadaki küçük miktardaki kanama, materyalin dalgasının kan sızdırmasına neden olur. Fibroblastlar pıhtılaşmış kanın kenarlarında ortaya çıkar ve kollajen depozisyonuyla vasküler proliferasyon ortaya çıkarırlar (20). Bu da adezyon bariyeri olmaksızın adezyon görülmesini açıklar. ORC bariyerlerinin etkinliğini maksimize etmenin en önemli adımları; intraperitoneal irriganları çıkarmak, yeterli hemostaz elde edildiğinden emin olmak için operatif alanı araştırmak ve yeterli büyüklükte bir ORC parçasını kullanmak. Bunun hemostazı sağlanamadığında ORC siyaha veya kahve-siyaha döner. Bu vakalarda materyal alınmış olmalı, hemostaz sağlanmalı ve yeni bir ORC parçası konmalıdır (20,82). ORC; postoperatif pelvik adezyonların insidansını, büyüklüğünü ve şiddetini azaltır, ancak önlemez. "Interceed" postoperatif adezyon gelişimini azaltmada önemli bir rol oynar (6). Interceed FDA onayı almıştır .

3.3.3.2.2.3. Seprafilm(HA-CMC)

Seprafilm hyalüronik asit ve karboksimetilselüloz içeren bir bariyerdir. HA-CMC; şiddetli postop adezyon önlenmesinde kullanılan non-toksik, non-immünojenik, bio uyumlu bir materyaldir. Konulduktan yaklaşık 24 saat sonra hidrofilik jel haline gelir ve hasarlı dokuyu remezotelizasyon sırasında 7 gün boyunca koruyan bir tabaka sağlar. ORC gibi HA komponenti de vücuttan 28 gün içinde temizlenir; daha az

temizlenen ise CMC komponentidir. HA-CMC kan varlığında kullanılabilir (95). HA-CMC; insizyon hattındaki postop adezyon insidansını %50'den fazla azaltmaktadır, laparotomi olan hastalarla karşılaştırıldığında ise adezyon oranı %40'ın altında tespit edilmiştir. HA-CMC'ye cevap veren hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ayrıca daha az şiddetli adezyonlara sahiptir. Omentum, mide, ince bağırsak, abdominal duvar ve dalakla ilişkili insizyonel adezyonların insidansı; orta hat insizyonu olup HA-CMC uygulanan hastalarda anlamlı olarak düştüğü görüldü. HA-CMC ile tedavi edilen hastalarda yüksek bir pulmoner emboli ve intraperitoneal apse tespit edilmiş ancak, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (53,76). Bu komplikasyonların mekanizmaları bilinmemektedir.

3.4. Sildenafil Sitrat ve Lisinopril Hakkında Genel Bilgiler

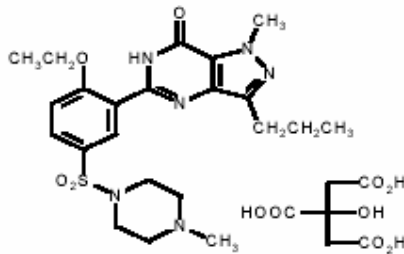
3.4.1 Sildenafil Sitrat

Sildenafil sitrat selektif bir fosfodiesteraz Tip 5 (PDE-5) inhibitörü olup (7) tüm dünyada erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılan bir ilaçtır.(114)

Kimyasal formül:

1-[[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1Hpyrazolo [4,3-d]pyrimidin- 5-yl) -4-ethoxyphenyl]sulfonyl] -4-methylpiperazine citrate

Yapısal formül:



Farmakokinetik: Sildenafilin oral biyoyararlanımı yaklaşık %40'dır. En yüksek kan derişimine oral alımdan 0.5-2 saat sonra erişmektedir ve plazma proteinlerine yaklaşık % 96 orarında bağlanmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 3-5 saattir. Büyük oranda karaciğerdeki sitokrom P450 3A4 enzimleri ile parçalanır ve metabolitleri bağırsak yoluyla atılır. Sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar ve gıdalar, plazma sildenafil derişimini artırabilirler PDE-5 enzimi kavernoza cisim düz kas

hücrelerinde bulunan protein yapıda bir enzim olup, aktif siklik guanozin monofosfatı (c-GMP), inaktif c-GMP'a katalize ederek (7), kavernoza cisim düz kas hücresi içerisindeki iyonize kalsiyum miktarını artırır. Bu duruma bağlı olarak kavernoza cisim düz kas hücresi relaksasyon sürecinden çıkarak kontraksiyon sürecine girer (114). Seksüel stimulusla nonadrenarjik ve nonkolinerjik terminal sinir uçlarından ve endotel hücrelerinden salınan NO kavernoza hücrelere difüzyonla geçerek guanilat siklaz enzimini aktive eder ve c-GMP düzeyini artırır(115,116). Artan c-GMP 'de protein kinaz-G enzimini aktive ederek kavernoza hücrelerdeki intrastoplazmik kalsiyum düzeyini azaltır, kavernoza ereksiyon oluşumu için gerekli relaksasyon süreci başlar (117). Spesifik tip-5 PDE inhibitörleri c-GMP'yi metabolize eden PDE 'leri inaktive eder. Buna bağlı olarak, c-GMP'nin birikimi düz kas relaksasyonunun artmasına ve hedef dokuda kan akımı artışına neden olur (118). İnsan mezenterik arterinde PDE'nin 1,2,3,4 ve 5 tipleri bulunur. İnsan plateletlerinin 6,3 nm'nın konsantrasyonda sildenafil ile %50 oranında inhibe edilen PDE 5 taşıdığı tespit edilmiştir. Sildenafil tek başına platelet fonksiyonları üzerine doğrudan etkiye sahip değildir ancak sodyum nitroprusidinin tavşan ve insan plateletindeki invitro antiagreguar aktivitesini potansiyelize eder (119). PDE enziminin 11 alt tipi vardır. PDE-5,6,9 alt tipleri c-GMP için spesifiktir. PDE 1,2,3,10,11 alt tipleri ise hem c-AMP hemde c-GMP için spesifiktir. PDE 4,7,8 c-AMP için spesifiktir.

Sildenafil fosfodiesteraz tipV afinitesi diğer PDE izoformlarına göre 80-8500 kat daha yüksektir. Bununla birlikte yüksek dozlarda diğer PDE formlarında etki ederek, sistemik etki gösterir. PDE tip V mezenterik arter, pulmoner arter ve diğer vasküler yapılarda bulunur.(7)

Sildenafil yaygın etkilerinden birisi ereksiyondur. Seksüel stimülüse sekonder olarak Azalmış c-GMP yıkımı ve artan NO salınımına bağlı olarak penil sirkulasyondaki vazodilatör etkinin artışı ile bu durum sağlanır. Sildenafil fizyolojik relaksasyonu artırarak guanilat siklaz yolu ile vasküler sisteme etkili olan ilaçların farmakolojik etkilerini artırır (120). Sildenafil istenmeyen yan etkilerinin çoğunluğundan vazodilatör etkileri sorumludur. Sildenafil yaygın yan etkileri başağrısı, flushing, nazal konjesyondur. Trombüslerde PDE tipV içerdiğinden dolayı bu hücrelere ait fonksiyonları etkileyebilir ve platelet agregasyonu değiştirebilir. Fakat kanama kanama zamanı ve mikrosirküluar dağılım üzerine

etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Sarıfakioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sildenafil sitratın flep yaşamı üzerine olan etkisi incelenmiş ve flep yaşam sürelerini artırdığı görülmüştür. Bunun özellikle sildenafilin iki özelliğinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bu özellikler kan dolaşımında vazodilatasyon yolu ile artış sağlanması ve sildenafilin trombosit agregasyonunu etkileyerek kan damarlarındaki potansiyel trombozisi engellemesidir (120). Colle ve arkadaşlarının deneysel siroz yapılan ratlarda sildenafil sitratın etkisini inceleyen çalışmasında, sildenafil sitratın intramezenterik ve intravenöz uygulamalarında ortalama arteriyel basıncı düşürdüğü ve mezenterik kan akımını artırdığı, portal venöz basıncı doza bağlı olarak artırdığı tespit etmişlerdir. Sonuçta sistemik hipotansiyona sebep olmakta ve mezenterik yatakta kan akımını artırmaktadır.(7)

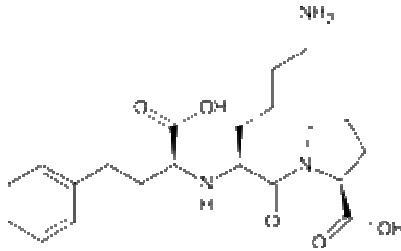
3.4.2 Lisinopril

Lisinopril, oral yoldan kullanılan, uzun etkili bir angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüdür. Bir peptidil dipeptidaz olan ACE, angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşmesini katalize eder. Angiotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olmanın yanında, adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını da sağlar. ACE'nin inhibe edilmesi, angiotensin II'nin plazma düzeyinin düşmesine neden olur. Böylece angiotensin II'ye bağlı vazopresör aktivite ve aldosteron salgılanması azalır. Esansiyel hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, diabetin renal ve retinal komplikasyonlarında kullanılmaktadır.

Kimyasal formül:

1-[6-amino-2- (1-carboxy-3-phenyl-propyl) amino hexanoyl]pyrrolidine- 2-carboxylic acid dihydrate

Yapısal formül:



Farmakokinetik: Lisinopril, oral olarak alındıktan yaklaşık 6-8 saat sonra en yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşır. Serum konsantrasyonunun düşmesi sırasında, ilaç birikimine neden olmayan uzun bir son aşama görülür. Bu uzun süreli son aşama doza bağlı değildir ve muhtemelen ACE'ye bağlanmanın doymuş olmasından kaynaklanmaktadır. Lisinopril, diğer plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize olmadan tümüyle idrarla atılır. Yinelenen dozlardan sonra efektif birikim yarılanma süresi 12 saattir. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar, lisinoprilin kan-beyin bariyerini çok az aşabildiğini ve uzun süreli kullanımda herhangi bir dokuda birikim yapmadığını göstermiştir. Radyoaktif ¹⁴C ile işaretlenmiş lisinoprilin sıçanlarda süte ve plasentaya geçtiği, ancak fetüse geçmediği saptanmıştır AT-II, TGF- β salınımını artırmaktadır. TGF- β adezyon fibroblastları ve mezotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerde kendi ekspresyonunu up-regüle eder (8,9,10). TGF- β 1 geninin delesyonu gösteriyor ki degranüle plateletlerden TGF- β 1 salınımı veya infiltratif makrofajlardan ve fibroblastlardan sekresyonu doku tamirinin başlangıcı için önemlidir ve endojen TGF, inflamasyonu ve kötü yara iyileşmesini artırmaktadır (62). Mezotelyal hücreler ve adezyon fibroblastlarıyla oluşan adezyonlar TGF- β ekspresyonunun major yerleridir, TGF- β 'nın yükselmiş seviyeleri cerrahi adezyonlu hastaların adeziv dokularında veya peritoneal sıvılarında gözlenmiştir (11). TGF- β 1 ve TGF- β 3 paryetal peritonun serozasından, uterustan overlerden, omentumdan, ince ve kalın bağırsaklardan, eksprese edilir, adezyonlu vakalarda adezyon yeri intakt peritona göre anlamlı olarak fazla TGF- β 1 eksprese eder. Bu dokularda TGF-beta ekspresyonu değiştiğinden beri; yüksek bazal TGF- β ekspresyonu olan dokuların diğer dokulara göre daha fazla adezyon gelişimine predispoze olduğunu görmekteyiz (11). Lisinopril serum ACE aktivitesini önemli miktarda azaltır ve TGF- β 1mRNA expressionunu suprese eder . Lisinoprilin AT-II'yi ve dolayısıyla TGF- β 1 düzeyini düşürerek intraperitoneal adezyon formasyonunu azaltması da beklenen bir sonuçtur.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 40 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar beşerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç ve susuz bırakıldı.

4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler herbiri on rattan oluşan dört gruba ayrıldı. Gruplara oral olarak Sildenafil(Viagra tablet, Pfizer ilaçları, İstanbul, Türkiye), Lisinopril(Zestril tablet, Abdi İbrahim ilaçları, İstanbul, Türkiye) verildi.

1.grup: Laparotomi yapılarak peritonda defekt oluşturulup oral yolla taşıyıcı madde olarak 7 gün % 0,9 'luk sodyum klorür verilen grup

2.grup: Laparotomi yapılarak peritonda defekt oluşturulup 7 gün boyunca Lisinopril 6.5 mg/kg/gün oral olarak verilen grup

3.grup: Laparotomi yapılarak peritonda defekt oluşturulup sildenafil 0.8mg/kg/gün ve Lisinopril 6.5 mg/kg/gün oral olarak 7 gün verilen grup

4.grup: Laparotomi yapılarak peritonda defekt oluşturulup sildenafil 0.8mg/kg/gün oral olarak 7 gün verilen grup

4.3.Anestezi ve Cerrahi İşlem

Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0.25ml/100 gr vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg /ml konsantrasyonunda ketamin HCL (ketalar flakon, Eczacıbaşı) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCL (Rhompon flakon, bayer) ratların sağ arka bacağına intramuskuler uygulandı. Anesteziden sonra karın traşları yapılarak hayvanlarda operasyon sahası %10 Povidon iodine ile temizlendi. Yalnızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Adezyon indüksiyonu için daha önce Krause tarafından tanımlanan modelin modifikasyonunu

kullanıldı. Dört santimetre uzunluğunda orta hat insizyonu yapıldıktan sonra, çekum bulundu ve 4 X 4 cm, steril kuru spanç ile yüzeyinde noktasal kanama gözlenene kadar abrazyon yapıldı. Çekum lokalizasyonuna karşılık gelen paryetal periton da 11 no bistüri ile çizilerek, bu yüzeylerin karşı-karşıya gelmesi sağlandı ve çekum orijinal lokalizasyonuna yerleştirildi. Batın orta hatta açılan yara 3/0 ipek ile devamlı suturler kullanılarak kapatıldı..

4.4. Bulguların Değerlendirilmesi

Operasyondan 7 gün sonra genel anestezi altında, grupları bilmeyen ayrı bir cerrah tarafından her iki kosta yayının altından olacak şekilde ters U insizyonla batın açıldı ve ciddiyetine göre adezyonlar 4 grupta skorlandırıldı (tablo 4) (50).

Tablo 4. Adezyonların Skorlandırılması

0	Adezyon yok
1	İnce, avasküler, künt diseksiyonla açılan adezyon
2	Sınırlı damarlanma, agresif künt diseksiyonla açılan adezyon
3	İyi damarlanmış, keskin diseksiyonla açılan adezyon

Çalışma sonucunda her grupta elde edilen adezyon skorları arasında farklar, %95 güvenlik aralığında **Kruskal-Wallis** testi ile değerlendirildi. P-değeri<0,05 olanlar anlamlı, P-değeri<0,001 olanlar yüksek anlamlı olarak kabul edildi.

5.BULGULAR

Adezyon formasyonu yönünden grupların adezyon skorları Tablo-5 de, adezyon ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel değerlendirilmesi ise Tablo-6 de görülmektedir.

Tablo-5: Adezyon Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı

Adezyon Skorları	0	1	2	3
Kontrol	0	0	7	3
Sildenafil	6	2	2	0
Lisinopril	3	5	2	0
Sildenafil +Lisinopril	6	1	3	0

Tablo-5 de görüldüğü gibi, kontrol grubunda adezyon skoru 2 olan 7 adet rat vardı ve adezyon skoru 3 olan 3 adet rat vardı. Sildenafil grubunda adezyon skoru 0 olan 6 adet rat vardı, adezyon skoru 1 olan 2 adet ve adezyon skoru 2 olan 2 adet rat vardı. Lisinopril grubunda adezyon skoru 0 olan 3 adet ,adezyon skoru 1 olan 5 adet ve adezyon skoru 2 olan 2 adet rat vardı. Sildenafil ve Lisinopril grubunda adezyon skoru 0 olan 6 adet, adezyon skoru 1 olan 1 adet ve adezyon skoru 2 olan 3 adet rat vardı.

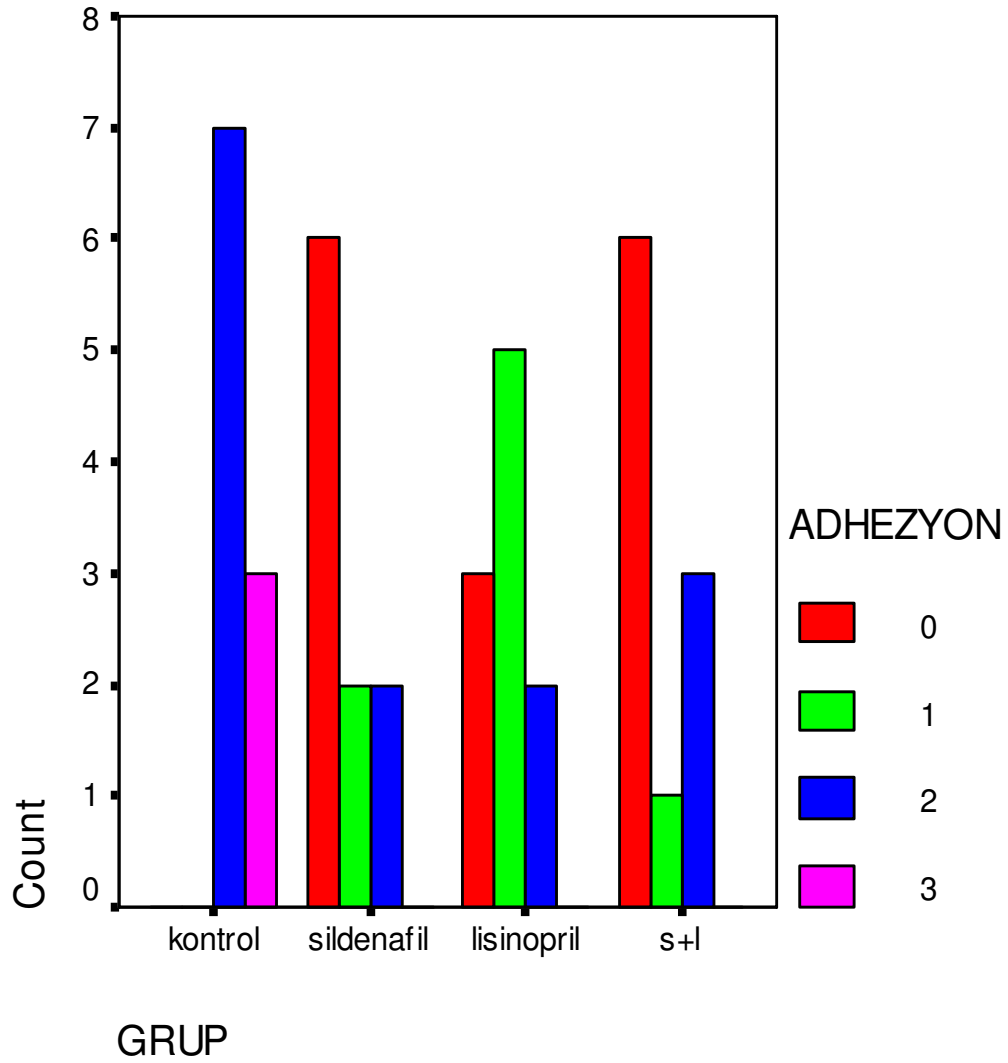
Tablo-6: Adezyon Skorları Arasındaki Farkların İstatiksel Olarak Değerleri

	Sildenafil	Lisinopril	S ¹ +L ²
Kontrol	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Sildenafil	-----	p>0,05	p>0,5
Lisinopril	p>0,05	-----	p>0,05
Sildenafil + Lisinopril	p>0,5	p>0,05	-----

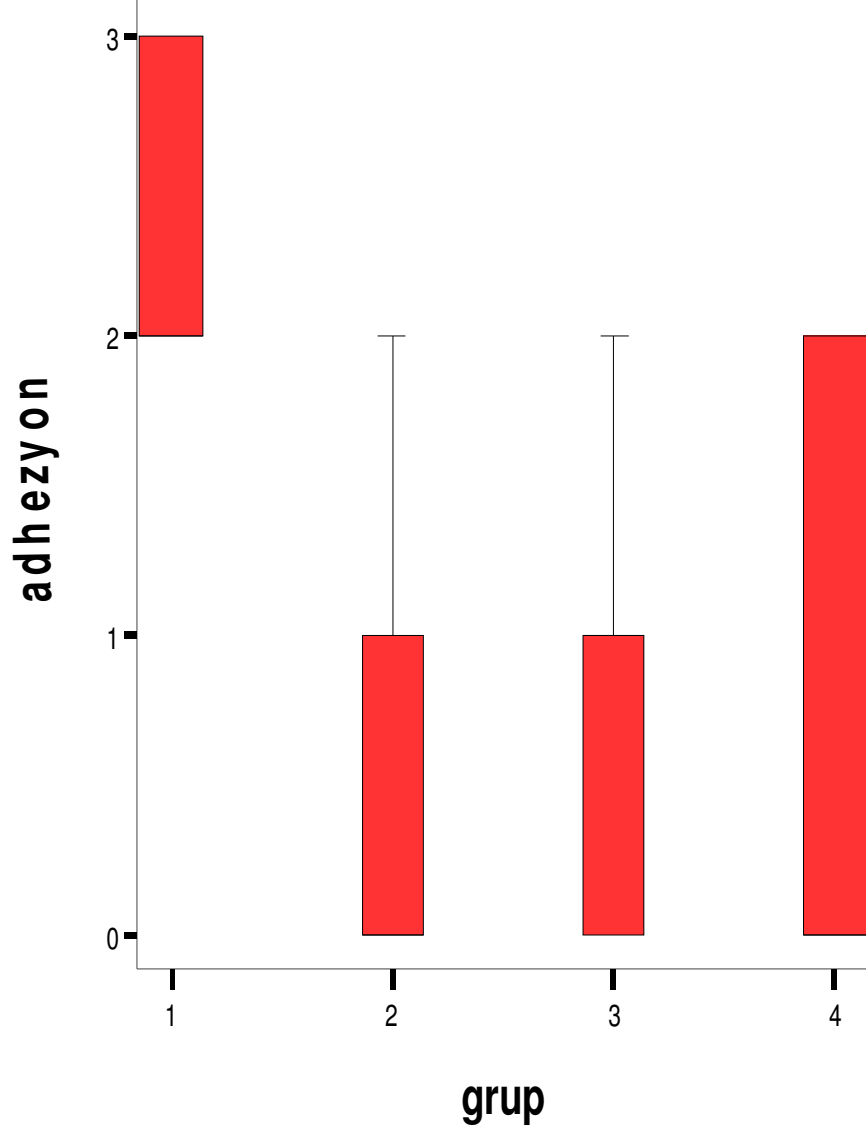
¹ Sildenafil

² Lisinopril

Tablo 6 da görüldüğü gibi kontrol grubu ile sildenafil ,lisinopril ve sildenafil ile lisinoprilin beraber oral olarak verildiği gruplar arasında adezyon oluşumu açısından anlamlı bir fark vardır (p<0,001) Tablodada görüldüğü üzere Sildenafil, Lisinopril ve Sildenafil ile Lisinoprilin beraber oral verilmesi ile kontrol grubuna göre anlamlı derecede adezyon oluşumunu azaltmışlardır. Sildenafil ile Lisinopril arasında adezyonu önleme açısından anlamlı bir fark yoktur.Sildenafil ile Lisinoprilin beraber verilmesinin Sildenafil ve Lisinoprilin yalnız başına verilmesi durumundaki adezyon önleyici etkileri bakımından aralarında anlamlı bir fark yoktur. Sildenafil ile Lisinoprilin beraber verilmesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede adezyon oluşumunu azalttığı görülmüştür.



Şekil - 7 : Gruplara Göre Adezyon Skorları



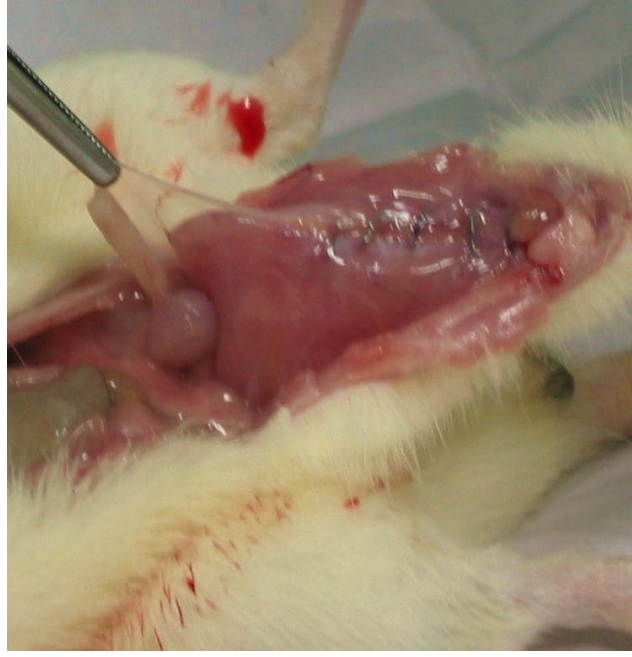
Şekil – 8: Adezyon Skorlarının Dağılımı



Şekil 9: Adezyon Skoru 3 Olan Bir Rattaki Adezyonların Görünümü



Şekil-10: Adezyon Skoru 0 Olan Bir Ratın Görünümü



Şekil-11: Adezyon Skoru 1 Olan Bir Ratın Görünümü

6.TARTIŞMA

İnsanlarda, intraabdominal girişimler yapılmaya başladıktan sonra postoperatif adezyon oluşumu önemli bir sorun olmuştur. Adezyon oluşumu cerrahi enstrumentasyon ve tekniklerindeki büyük gelişmelere rağmen bu gün hala büyük bir klinik kaygı olarak kalmaktadır.

Adezyonlar; infertilite oluşumunda, kronik abdominal/pelvik ağrı ve barsak obstrüksiyonunda önemli etkiye sahiptirler ve bu organların fizyolojik fonksiyonlarını bozan ve çoğunlukla postoperatif oluşan bir morbidite sorunudur. Adezyonla ilişkili komplikasyonlara maruz olmayan hastalar için başka bir nedenle yeniden ameliyat olması gerektiğinde adezyon varlığı operasyon zamanını uzatabilir veya barsak, mesane, kan damarları ve diğer bölgelerde de adezyonlara bağlı yaralanma riskini artırır.

Geçen 20 yıl boyunca abdominal pelvik cerrahiye maruz kalan hastaların %60 ile %100'ünde peritoneal adezyon gelişimi klinik gözlemlerce birbirine uygun olarak tahmin edilmiş ve onaylanmıştır. Bu gözlemler aynı zamanda adezyon formasyonunun tekrar oranı ve cerrahinin sıklığı arasındaki korelasyonu da ortaya çıkarmıştır (11).

Fibröz yapışıklıklar, peritonun yaralanmaya cevabının bir sonucu olarak gelişir. Periton bir kimyasal maddeye, iskemiye veya mekanik travmaya maruz kaldığında inflamatuvar bir reaksiyon başlar. Mast hücrelerinin yıkılması ve vazoaktif aminlerin salınması kan damarlarının permeabilitesini artırır ve zengin bir eksüda salınmasını uyarır. Koagulum oluşumunu fibrin ve fibrin ağı oluşumu takip eder. Bu fibrin makrofajlar, fibroblastlar ve mezenkimal hücrelerle kaplanır ve granülasyon dokusu gelişir. Peritoneal fibrinolizis aktivitesi olmadığı zaman fibrin çözülemez. Üç günden uzun süre çözülme-yen fibrinöz adezyonlar fibroblastik dönüşüm ve peritoneal adezyonlarla sonuçlanır (84).

1942 den beri adezyon gelişimini önlemek için yapılan bütün büyük girişimler 5 başlık altında toplandı ve bunlar günümüzdeki araştırmaların temeli durumundadırlar

1. Başlangıçtaki peritoneal hasarı önlemek yada sınırlandırmak;
2. Seröz eksüdanın koagülasyonunu önlemek;
3. Biriken fibrini uzaklaştırmak yada eritmek;

4. Mezotelizasyon meydana gelene kadar fibrin kaplı peritoneal yüzeylerin temasını engellemek

5. Fibroblastik proliferasyonun inhibisyonunu sağlamak.

Adezyonları önlemek için bugüne kadar bir çok ajan denenmiştir. Bunların başlıcaları; farmakolojik ajanlar (NSAID, kortikosteroidler, antihistaminikler, progesteron/östrojen, antikoagulan, fibrinolitik, antibiyotik) ve peritoneal bariyerlerdir (6). Devam eden çalışma ve gelişmelere rağmen en iyi ihtimalle adezyon oluşumu insidansını düşürülmüş ancak adezyon gelişimi tamamen engellenememiştir.

Lisinopril, oral yoldan kullanılan, uzun etkili bir angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüdür. Bir peptidil dipeptidaz olan ACE, angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşmesini katalize eder. Angiotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olmanın yanında, adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını da sağlar. ACE'nin inhibe edilmesi, angiotensin II'nin plazma düzeyinin düşmesine neden olur. Böylece angiotensin II'ye bağlı vazopresör aktivite ve aldosteron salgılanması azalır. esansiyel hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü diyabetin renal ve retinal komplikasyonlarında kullanılmaktadır.

Angiotensin-II TGF- β salınımını artırmaktadır. TGF- β adezyon fibroblastları ve mezotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerde kendi ekspresyonunu up-regüle eder (8,9,10). TGF- β 1'in ekspresyonunun arttığı birkaç hastalık; pulmoner fibrozis, glomerülonefrit, karaciğer sirozu ve deri skarlaşmasıdır (36). TGF- β 1 geninin delesyonu gösteriyor ki endojen TGF salınımı, inflamasyonu ve kötü yara iyileşmesini artırmaktadır (62). Mezotelyal hücreler ve adezyon fibroblastlarıyla oluşan adezyonlar TGF- β ekspresyonunun major yerleridir, TGF beta 1 ve beta 3 mRNA transkripsiyonu travmaya uğramış peritonda normal peritona göre seviyeleri artmış olarak bulunur. Freeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile hasara uğramış peritonda normal peritona göre artmış TGF beta 1 ve beta 3 seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (121). TGF- β 'nın yükselmiş seviyeleri cerrahi adezyonlu hastaların adeziv dokularında veya peritoneal sıvılarında gözlenmiştir (30). TGF- β 1 ve TGF- β 3 paryetal peritonun serozasından, uterustan overlerden, omentumdan, ince ve kalın bağırsaklardan, eksprese edilir, adezyonlu vakalarda adezyon yeri intakt peritona göre anlamlı olarak fazla TGF- β 1 eksprese eder. Bu dokularda TGF-beta ekspresyonu değiştiğinden beri; yüksek bazal TGF- β

ekspresyonu olan dokuların diğer dokulara göre daha fazla adezyon gelişimine predispoze olduğunu görmekteyiz (122). Chegini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal doku ve serum TGF- β konsantrasyonlarının adezyon gelişen kişilerde fazla olduğunu ve bununla serum TGF- β konsantrasyonlarının adezyon gelişiminde indikatör olduğunu göstermişlerdir. (11). Lisinopril serum ACE aktivitesini önemli miktarda azaltır ve TGF- β 1mRNA expressionunu suprese eder. Lisinoprilin AT-II'yi ve dolayısıyla TGF- β 1 düzeyini düşürerek intraperitoneal adezyon formasyonunu azaltması da beklenen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda lisinoprilin oral olarak verildiği grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde adezyon oluşumunun azaldığı görüldü. Bu bulgularımız Ghellai ve arkadaşlarının bulguları ve Bülbüller ve arkadaşlarının bulguları ile paralellik göstermekteydi (122,123)

Sildenafil sitrat selektif bir fosfodiesteraz Tip 5 (PDE-5) inhibitörü olup (7) tüm dünyada erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılan bir ilaçtır (114). Spesifik tip-5 PDE inhibitörleri c-GMP'yi metabolize eden PDE 'leri inaktive eder. Buna bağlı olarak , c-GMP'nin birikimi düz kas relaksasyonunun artmasına ve hedef dokuda kan akımı artışına neden olur (118). İnsan mezenterik arterinde PDE'nin 1,2,3,4 ve 5 tipleri bulunur. İnsan plateletlerinin 6,3 nm'nin konsantrasyonda sildenafil ile %50 oranında inhibe edilen PDE 5 taşıdığı tespit edilmiştir. Sildenafil tek başına platelet fonksiyonları üzerine doğrudan etkiye sahip değildir ancak sodyum nitropuridinin tavşan ve insan plateletindeki invitro antiagregatuar aktivitesini potansiyelize eder (119). PDE enziminin 11 alt tipi vardır. PDE-5,6,9 alt tipleri c-GMP için spesifiktir. PDE 1,2,3,10,11 alt tipleri ise hem c-AMP hemde c-GMP için spesifiktir. PDE 4,7,8 c-AMP için spesifiktir (117). Sildenafilin fosfodiesteraz tipV afinitesi diğer PDE izoformlarına göre 80-8500 kat daha yüksektir. Bununla birlikte yüksek dozlarda diğer PDE formlarında etki ederek, sistemik etki gösterir. PDE tip V mezenterik arter, pulmoner arter, ve diğer vasküler yapılarda bulunur (7). Sildenafil fizyolojik relaksasyonu artırarak guanilat siklaz yolu ile vasküler sisteme etkili olan ilaçların farmakolojik etkilerini artırır (120) . Sildenafilin istenmeyen yan etkilerinin çoğunluğundan vazodilatatör etkileri sorumludur. Sildenafilin yaygın yan etkileri baş ağrısı, flushing ve nazal konjesyondur. Trombüslerde PDE tipV içerdiğinden dolayı bu hücrelere ait fonksiyonları etkileyebilir ve platelet agregasyonu değiştirebilir. Fakat kanama kanama zamanı ve mikrosirkülatur dağılım

üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (120). Sarıfakioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sildenafil sitratın flep yaşamı üzerine olan etkisi incelenmiş ve flep yaşam sürelerini artırdığı görülmüştür. Bunun özellikle sildenafilin iki özelliğinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bu özellikler kan dolaşımında vazodilatasyon yolu ile artış sağlanması ve sildenafilin trombosit agregasyonunu etkileyerek kan damarlarındaki potansiyel trombozisi engellemesidir (120). Colle ve arkadaşlarının deneysel siroz yapılan ratlarda sildenafil sitratın etkisini inceleyen çalışmasında, sildenafil sitratın intramezenterik ve intravenöz uygulamalarında ortalama arteryel basıncı düşürdüğü ve mezenterik kan akımını artırdığı, portal venöz basıncı doza bağlı olarak artırdığı tespit etmişlerdir. Sonuçta sistemik hipotansiyona sebep olmakta ve mezenterik yatakta kan akımını artırmaktadır (7). Sildenafil ayrıca iskemi durumunda nötrofil aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. İskemi durumunda nötrofillerin hasarı tetiklediği ve inflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir. Nitrik oksit'in serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi ve antioksidan özellikleri çelişkilidir. Aktif makrofajların mikrosidal aktivitelerini nitrik oksit ile gösterdikleri öne sürülmekte ve nitrik oksitten üretilen nitrojen dioksitin ikincil bir anti oksidan olabileceği düşünülmektedir. Süperoksit bağladığı içinde nitrik oksitin serbest radikalleri temizleyen koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Sildenafil nitrik oksit düzeyinde artış yaparak iskemik hasarı azalttığı görülmüştür. Sildenafil ile inflamasyonun ve iskeminin azaltılarak dolayısıyla adezyonların önlenebileceğini düşündük. Çalışmamızda sildenafil oral olarak verilen grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak adezyon oluşumunda azalma tespit edildi. Yapışıklık gelişmesi açısından sildenafil ve lisinoprilin kullanıldığı tekli gruplarda anlamlı bir azalma tespit edilmiş ancak tekli grupların birbirlerine anlamlı üstünlükleri görülmemiştir. Kombine olarak verilen sildenafil ile lisinoprilin kullanıldığı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde adezyon oluşumunda azalma görülmüş ancak tekli gruplara göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak lisinopril ve sildenafil laparotomize ratlarda adezyon oluşumunu azaltmıştır. Ancak birbirlerine ve kombine edildiklerinde tekli gruplara nazaran adezyon azaltmada üstünlükleri tespit edilmemiştir. Adezyon oluşumunun engellenmesi için pek çok çalışma yapılmış ancak adezyon oluşumunun azaltılması sağlanmışsada tamamen oluşumun engellenmesi henüz mümkün olmamıştır. Bu çalışmada da adezyon oluşumu azaltılmış ancak tamamen engellenememiştir.

Gelecek için umut veren pekçok çalışma vardır. Bertam ve arkadaşlarının üzerinde çalıştığı otolog mezotel hücre transplantasyonu bunlardan birisidir. Adezyon oluşma riski yüksek kişilerde mezotel hücreleri biopsi ile alıp hücre kültürlerinde üreterek tekrar abdominal kaviteye verilmesi ile ilgili olan çalışma henüz yeterli değildir. Ayrıca demir şelatör ajan olan Mn–desferrioksaminin adezyon oluşumunda kullanımı başarılı olmuştur. Arrajob ve arkadaşlarının bildirdiği GnRH analoglarının adezyon da kullanımı başarılı olmuştur ve umut vericidir. Montz ve arkadaşlarının üzerinde çalıştığı rekombinant intraperitoneal doku plazminojen aktivatörleri umut verici ancak pahalıdır (127-128).

Sonuç olarak adezyon önlenmesine yönelik çalışmalar daha uzun yıllar gündemdeki önemini koruyacak ve etkili bir ajan bulunana kadar devam edecektir.

7.KAYNAKLAR

- 1:Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg. 1982;69:241-243,
- 2:Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? Ann R Coll Surg Engl. 1990;72:60-63.
- 3:Soo KC, Davidson T, Parker M, Paterson I, Paterson A. Intestinal obstruction in patients with gynaecological malignancies. Ann Acad Med . 1988;17:72-75.
- 4:Cunanan RG Jr, Courey NG, Lippes J. Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. Am J Obstet Gynecol. 1983;146:589-591.
- 5:Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. Curr Opin Obstet Gynecol. 1991;3:369-374.
- 6:Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg. 2001;18:260-273.
- 7: Colle I, De Vriese, Van Vlierberghe H, Lamerie NH, De Vos M, Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrotic patients .Live international 2004;24:63-68
- 8: :Holly SP, Larson MK, Parise LV. Multiple roles of integrins in cell motility. Exp Cell Res. 2000;261:69-74.
9. SingerAJ,Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999;341:738-746.

10. Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen.* 1999;7:504-510.
- 11: Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Front Biosci.* 2002;7:91-115.
- 12:Ellis H. Wound repair. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann R Coll Surg Engl.* 1978;60:219-221.
- 13:Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;133:497-511.
- 14:Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg.* 1998 ;186:1-9.
- 15:Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: countingthecost. *Br J Surg.* 1998;85:1294-1298.
- 16:Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:1396-1403.
- 17:Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl.* 1997;5-9.
- 18:Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993;75:147-153.
- 19:Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. Adhesion-related hospital readmissions

after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1476-1480.

20:DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am*. 1997;77:671-688

21:Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. *Eur J Surg Suppl*. 1997;579:43-45.

22:Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg*. 1978; 187:189-193.

23:Stovall TG, Elder RF, Ling FW. Predictors of pelvic adhesions. *J Reprod Med*. 1989;34:345-348.

24:Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg*. 1965;52:471-476.

25:Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol*. 1987;70:225-228.

26:Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med*. 1992;37:107-121

27:Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *J Anat*. 1979;129:659-664.

28:Topley N, Williams JD. Effect of peritoneal dialysis on cytokine production by peritoneal cells. *Blood Purif*. 1996;14:188-197.

29:Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg.* 1999; 165:1012-1019.

30:Muller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids. *J Surg Res.* 2001;96:68-74

31:Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell.* 1988;53:505-518.

32:Gaffney PJ. Fibrin degradation products. A review of structures found in vitro and invivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:594–610.

33:Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:226–236.

34:Bennett JS. Platelet-fibrinogen interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:340–354.

35:Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost.* 2001;86:189–197

36:Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1350-1358.

37:Iwamoto R, Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor: a juxtacrine growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11:335-344.

38:Fitzpatrick FA, Soberman R. Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest.* 2001;107:1347-1351.

- 39:Chegini N, Rong H. Postoperative exposure to glove powders modulates production of peritoneal eicosanoids during peritoneal wound healing. *Eur J Surg.* 1999;165:698-704.
- 40:Douma CE, de Waart DR, Zemel D, Struijk DG, Krediet RT. Prostaglandin inhibition by intraperitoneal indomethacin has no effect on peritoneal permeability during stable CAPD. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:803-808.
- 41:Tager AM, Dufour JH, Goodarzi K, Bercury SD, von Andrian UH, Luster AD. BLTR mediates leukotriene B(4)-induced chemotaxis and adhesion and plays a dominant role in eosinophil accumulation in a murine model of peritonitis. *J Exp Med.* 2000;192:439-446.
- 42:Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol.* 2001;2:108-115.
- 43:Horuk R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12:313-335.
- 44:Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol.* 2001;167:2887-2894.
- 45:Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Strieter RM, Kunkel SL. Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) protects mice in a model of acute septic peritonitis: cross-talk between MCP-1 and leukotriene B4. *J Immunol.* 1999;163:6148-6154.
- 46:Steinhauser ML, Hogaboam CM, Matsukawa A, Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Chemokine C10 promotes disease resolution and survival in an experimental model of bacterial sepsis. *Infect Immun.* 2000;68:6108-6114.
- 47:Orlofsky A, Wu Y, Prystowsky MB. Divergent regulation of the murine CC chemokine C10 by Th(1) and Th(2) cytokines. *Cytokine.* 2000;12:220-228.

48:Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Evanoff HL, Strieter RM, Kunkel SL. Expression and contribution of endogenous IL-13 in an experimental model of sepsis. *J Immunol.* 2000;164:2738-2744.

49:Kopydlowski KM, Salkowski CA, Cody MJ, van Rooijen N, Major J, Hamilton TA, Vogel SN. Regulation of macrophage chemokine expression by lipopolysaccharide in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;163:1537-44.

50.Witowski J, Thiel A, Dechend R, Dunkel K, Fouquet N, Bender TO, Langrehr JM, Gahl GM, Frei U, Jorres A. Synthesis of C-X-C and C-C chemokines by human peritoneal fibroblasts: induction by macrophage-derived cytokines. *Am J Pathol.* 2001;158:1441-1550.

51:Visser CE, Tekstra J, Brouwer-Steenbergen JJ, Tuk CW, Boorsma DM, Sampat-Sardjoepersad SC, Meijer S, Krediet RT, Beelen RH. Chemokines produced by mesothelial cells: huGRO-alpha, IP-10, MCP-1 and RANTES. *Clin Exp Immunol.* 1998;112:270-275.

52:Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril.* 1998;69:1067-1074.

53:Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg.* 1996;183:406-407.

54:Ishihara K, Yamaguchi Y, Okabe K, Ogawa M. Neutrophil elastase enhances macrophage production of chemokines in receptor-mediated reaction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1999;103:139-147.

- 55:Kurz H. Physiology of angiogenesis. *J Neurooncol.* 2000;50:17-35.
- 56:Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen.* 1999;7:423-432.
- 57:Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2001;2:3005.
- 58:Wiczak HP, Grow DR, Adams LA, O'Shea DL, Reece MT. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril.* 1998;69:511-516.
- 59:Rout UK, Oommen K, Diamond MP. Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43:299-304.
- 60:Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2000;5:40-46.
- 61:Chegini N, Simms J, Williams RS, Masterson BJ. Identification of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and epidermal growth factor receptor in surgically induced pelvic adhesions in the rat and intraperitoneal adhesions in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:321-327.
- 62:Koch RM, Roche NS, Parks WT, Ashcroft GS, Letterio JJ, Roberts AB. Incisional wound healing in transforming growth factor-beta1 null mice. *Wound Repair Regen.* 2000;8:179-191
- 63:Jonjic N, Peri G, Bernasconi S, Sciacca FL, Colotta F, Pelicci P, Lanfrancione L, Mantovani A. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med.* 1992;176:1165-1174.
- 64:Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol.* 1996;105:589-598

65:Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res.* 1997;70:138-143.

66:Brombacher F. The role of interleukin-13 in infectious diseases and allergy. *Bioessays.* 2000;22:646-656.

67:Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood.* 2001;97:14-32.

68:Bugge TH, Kombrinck KW, Flick MJ, Daugherty CC, Danton MJ, Degen JL. Loss of fibrinogen rescues mice from the pleiotropic effects of plasminogen deficiency. *Cell.* 1996;87:709-719.

69:Carmeliet P, Collen D. Molecular genetics of the fibrinolytic and coagulation systems in haemostasis, thrombogenesis, restenosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:118-125.

70:Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery.* 1998;123:539-544.

71:Ravanti L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in wound repair. *Int J Mol Med.* 2000;6:391-407.

72:Vincenti MP. The matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) genes. Transcriptional and posttranscriptional regulation, signal transduction and cell-type-specific expression. *Methods Mol Biol.* 2001;151:121-148.

73:Soo C, Shaw WW, Zhang X, Longaker MT, Howard EW, Ting K. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:638-647.

74:Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Ma C, McLean F, Diamond MP, Holmdahl L, Burns J; Pritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study Group. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil Steril*. 2001;76:1212-1219.

75:Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:32-39.

76:Beck DE. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:49-55.

77:Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary? *Obstet Gynecol Surv*. 1994;49:817-822

78:Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*. 1996;41:35-41.

79:Nygaard IE, Squatrito RC. Abdominal incisions from creation to closure. *Obstet Gynecol Surv*. 1996;51:429-436.

80:Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Pailler JL, Camprodon BR, Holmdahl L, van Geldorp HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg*. 1996;223:242-248.

81:Diamond MP, Decherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery*. 1987;8:103-107.

- 82:DiZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril.* 1994;61:219-235.
- 83:Sagol S, Ozsener S, Dincer O, Yilmaz H, Karadadas N. The effect of medroxyprogesterone acetate and heparin in the prevention of postsurgical adhesion formation in the rat uterine model. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999;25:287-293.
- 84:Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril.* 2000 Aug;74(2):203-12.
- 85:Fayez JA, Mutie G, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:1184-1188.
- 86:Sahakian V, Rogers RG, Halme J, Hulka J. Effects of carbon dioxide-saturated normal saline and Ringer's lactate on postsurgical adhesion formation in the rabbit. *Obstet Gynecol.* 1993;82:851-853.
- 87:Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril.* 1992;57:199-201.
- 88:Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41:452-457
- 89:Urman B, Gomel V. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation and reformation in the rat model. *Fertil Steril.* 1991;56:568-570.
- 90:Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y, Goldberg EP. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res.* 1995;59:644-652.

91:Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? *Fertil Steril.* 1998;69:132-137.

92:Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex.Surgical.Membrane).*Fertil Steril.* 1992;57:202-208.

93:The Surgical Membrane Study Group. Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: a multicenter clinical investigation. *Fertil Steril.* 1992;57(4):921-3.

94:Diamond MP., Linsky CB, Cunningham T, Constantine B, diZerega GS, DeCherney AH. A model for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier. *Microsurgery.* 1987;8:197-200.

95:Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion.Study.Group.*Fertil Steril.* 1996;66:904-910.

96:Aydin E, Uckan S, Ozdemir BH, Uyar P. Mitomycin C effect on fibrous adhesions of rabbit temporomandibular joint. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:672-676.

97.Arbag H, Avunduk MC, Ozer B, Ozturk K, Ulku CH. Increased expression of epidermal growth factor receptors in the tracheal epithelia after topical mitomycin-C in rabbits. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32:65-70.

98:Fattah A.H, Hamza A, GaafarA, Hamza M, Mourad Z. Inhalation mitomycin-C in management of laryngeal fibrosis: rationale, benefits, and pitfalls. *International congress series.* 2003;1240:831-837

- 99:Porter GT, Gadre SA, Calhoun KH. The effects of intradermal and topical mitomycin C on wound healing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:56-60.
- 100:Talmi YP, Orenstein A, Wolf M, Kronenberg J. Use of mitomycin C for treatment of keloid: a preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:598-601
- 101:Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN. Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis. *Surgery.* 2002;131:81-84.
- 102:Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg.* 1991;78:497-498.
- 103:Bergman A, Yanai J, Weiss J, Bell D, David MP. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *Am J Surg.* 1983;145:374-376.
- 104:Efem SE. Clinical observations on the wound healing properties of honey. *Br J Surg.* 1988;75:679-681.
- 105:Jeddar A, Kharsany A, Ramsaroop UG, Bhamjee A, Haffejee IE, Moosa A. The antibacterial action of honey. An in vitro study. *S Afr Med J.* 1985;67:257-258.
- 106:Rao CV, Desai D, Simi B, Kulkarni N, Amin S, Reddy BS. Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. *Cancer Res.* 1993;53:4182-4188
- 107:Gribel NV, Pashinskii VG. The antitumor properties of honey. *Vopr Onkol.* 1990;36:704-709.

108:Hamzaoglu I, Saribeyoglu K, Durak H, Karahasanoglu T, Bayrak I, Altug T, Sirin F, Sariyar M. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. Arch Surg. 2000;135:1414-1417.

109:Efem SE, Udoh KT, Iwara CI. The antimicrobial spectrum of honey and its clinical significance. Infection. 1992;20:227-229.

110:Osato MS, Reddy SG, Graham DY. Osmotic effect of honey on growth and viability of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 1999;44:462-464.

111:Reijnen MM, Meis JF, Postma VA, van Goor H. Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. Arch Surg. 1999;134:997-1001.

112:Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau J, diZerega GS. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. Fertil Steril. 1997;67:553-558.

113: Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. Am J Surg. 1993;165:229-232.

114: Raifer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ : Nitric oxide as a mediator of

relaxation the corpua cavernosum in response to adrenergic, noncolinerjik neurotransmission N Engle JMed 1992 jan:326(2):90-94

115: Waldman SA, Murad F, Biochemical mechanism underlying vascular smooth muscle relaxation GMP system. J Cardivas Pharmacol 1998;12:115-118

116: Jackie D, Corbin H, Sharron H, Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Targets of sildenafil J Biol.Chem.1992;274:13729-13712

117: Boolell M, Allen M J, Ballard S A, Gepi-Atte S, Muirhead G J, Naylor A M, et al Sildenafil an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction .Int.J Import Res 1996 Jun 8(2):47-52

118:Yagi K, Assay of blood plasma or serum methods of in enzymology 1984,105,328-331

119:İngibjörg J, Gudmundsdottir, Sarah J, McRobbie, et al: Sildenafil potentiates nitric oxide mediated inhibition of human platelet aggregation .Biochemical and Biophysical Research Communications 337(2005) 382-385

120: Sarıfakıoğlu N, Gökem S, Ates L,Unzile B,Gürçan A :The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats : an experimental study .The British Association of plastic surgeons 2004,57,769-772

121:Freeman,M.L, Saed,G.M, Elhammady ,E.F, et al. Expression of transforming growth factor beta isoform mRNA in injured peritoneum that healed with and without adhesions and uninjured peritoneum Fertil .Steril. 80:S708,2003

122:Ghallai, A.M, Stucchi A.F, Chegini N, et al. Role of transforming growth factor beta 1 in peritonitis-induced adhesions . J.Gastrointest. Surg. 4:316,2000

123:Bulbuler N, İlhan Y S, Kirkil C, Cetiner M. Et al, Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? Journal of surgical research 125,94- 97(2005)

124 :Hamle J, Becker S, Haskill S, Altered maturation and function of peritoneal Macrophages possible role of in pathogenesis of endometriosis Am. J. Obst. Gynecol 1987;156:783-9

125:Dunn DI, Barke RA, Ahrenholz DH, Humprey EW, The adjuvant effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis Ann Surg 1984 ;199:37-43

126:Sato Y, İdo K, Kumagai M, İsorda N ,Hozumi M , Nagamine N ,Laparoscopik adhsiolysis for recurrent small bowel obstruction :Long term follow up Gastrointestinal Endoscopy 2001;54(4) 476-9

127:Soybir GR, K ksoy FN, Ekiz F, zseker A,  okneşeli B, The effect of Mn-Desferrioxamin in the prevention of peritoneal adhesions J R Coll Surg. Edinb 1998;39:164-6

128:Montz FJ, Fowler JM Wolf AJ ,Lacey SM, The ability of recombinant tissue plasminogen activator to inhibit post- radical pelvic surgery adhesions in the dog model .Am.J Obst.Gynecol 1991 ;165:1539-42

129:Holtz O, Overview of classical adjuvant appoches Prog.Clin .Biol.Res 1993,381.81-3

8.ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Samsun da doğdum. İlkokulumu Kazım Orbay ilkokulunda, ortaokulumu İlkadım Ortaokulunda, liseyi Ondokuzmayıs Lisesinde okudum. 1990 yılında Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim. 1997 yılında Tıp Fakültesini bitirerek göreve başladım. Bolu Göynük Devlet Hastanesi, Düzce Devlet Hastanesi, Mudurnu Devlet Hastanesi, Bolu Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinde çalıştım. 2002 yılında Fırat Üniversitesinde Genel Cerrahi kliniğinde asistanlığa başladım. Halen bu birimde görev yapmaktayım.