



T. C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**UTERİN HORN SIÇAN MODELİNDE ADEZYON ENGELLEYİCİ İLAÇLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Alpaslan PIÇAK

Uzmanlık Tezi

SİVAS – 2007

T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

UTERİN HORN SIÇAN MODELİNDE ADEZYON ENGELLEYİCİ İLAÇLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Alpaslan PIÇAK

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÇETİN

SİVAS – 2007

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 nolu kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28. 03. 2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem içerisinde ve tez çalışmamın gerçekleşmesi sırasında bana özel zaman ayırarak, gerek tıbbi gerekse diğer konulardaengin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, büyük bir özveri ile bize aktaran ve her konuda bize yol gösteren anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali ÇETİN'e, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Meral ÇETİN, Prof. Dr. Ali YANIK, Doç. Dr. Tevfik GÜVENAL, Doç. Dr. Şahende ELAGÖZ, Yrd. Doç. Dr. A. Gonca İMİR, Yrd. Doç. Dr. Figen KÖSEOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK'e ve kardeşim Uzm. Dr. Özlem Kayım'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Berber çalıştığım güzellik, dostluk ve yardımlarını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer tüm klinik çalışanlarına, hastane personeline,

Rotasyonlarım esnasında emeği geçen tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Alpaslan PIÇAK

Sivas -2007

Bu tıpta uzmanlık tezi Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında **“UTERİN HORN SIÇAN MODELİNDE ADEZYON ENGELLEYİCİ İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI”** adlı T-289 nolu grup projesi ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
RESİMLER.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
A. ADEZYON.....	2
B. PERİTONUN ÖZELLİKLERİ.....	6
B.1. Peritoneal yara iyileşmesi.....	8
C. ADEZYON OLUŞUM MEKANİZMASI.....	10
C.1. Adezyon oluşumu ve peritoneal fibrinolitik aktivite.....	13
C.2. Hücresel düzeyde adezyon oluşum mekanizması	15
C.3. Peritoneal iyileşmede mediatörlerin ve stokinlerin rolü	15
C.4. Adezyon oluşumunda risk faktörleri	16

C.5. Adezyon engelleme stratejileri.....	17
C.6. Adezyon gelişimini azaltmak için uygulanan adjuvan yöntemler	19
D. ANJİOGENEZ	21
D.1. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF).....	25
D.2.FGF	26
D.3. PDGF	27
D.4. TGF β	28
E. METİLEN MAVİSİ.....	29
F. PENTOKSİFİLİN	31
G. ENOKSAPARİN	32
MATERYAL VE METOD	33
H. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	48
I. BULGULAR	49
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitör

PA: Plazminojen aktivatör

EGF : Epidermal büyüme faktörü

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörleri

PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü

TGF β : Transforme edici büyüme faktörü beta

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

IL: İnterlökinler

TNF α : Doku nekrozis faktör-alfa

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör

G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

PGF: Plasental büyüme faktörü

ECM: Ekstraselüler matriks

MMP: Matriks metalloproteinazlar

VEGFR: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü

GTP: Guanosin trifosfat

cGMP: Siklik guanosin monofosfat

GC: Guanilat siklaz

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

Inos: İndüklenabilir nitrik oksit sentetaz

MPO: Myeloperoksidaz

LMW: Düşük molekül ağırlıklı heparin

MM: Metilen mavisi

NADPH:Nükleotid Adenozin Difosfat

HE: Hemotoksilen Eosin

MT: Masons tricrom

İHK: İmmünohistokimya

TABLolar

Tablo 1. Adjuvan yöntemler ve olası etki mekanizmaları..	20
Tablo 2. Adezyon yaygınlık skoru.	37
Tablo 3. Adezyon şiddet skoru.....	37
Tablo 4. Histolojik adezyon skoru.	38
Tablo 5. Gruplara göre bulguların dağılımı.	49

ŞEKİLLER

Şekil 1. Adezyon oluşum mekanizması..	9
Şekil 2. Anjiogenesis ve skar oluşum mekanizması	24

RESİMLER

Resim 1. Hornların koterizasyonu.....	35
Resim 2. Hornların birbirine bağlanması	35
Resim 3. Batın ön duvarında keskin diseksiyon gerektiren adezyon.....	39
Resim 4. Hornun %50'sini kaplayan orta direnç gösteren adezyon.	39
Resim 5. Hornda keskin diseksiyon gerektiren adezyon.....	40
Resim 6. Skor 4 adezyon.....	40
Resim7. Hornun %25'ini kaplayan adezyon.....	41
Resim 8. Yoğun omental yapışıklıklar.....	41
Resim 9. Enoksaparine ait Grade IV enflamasyo ve yaban cisim reaksiyonu (HEx10).....	42
Resim 10. Kontrol grubuna ait Grade III fibroblastik aktivite Grade II vasküler proliferasyon (HEx10).....	42
Resim 11. Enoksaparine ait Grade I kolejenizasyon (MTx40).....	43
Resim 12. Enoksaparine ait Grade IV kolejenizasyon (MTx20).....	43
Resim 13. Kontrol grubuna ait VEGF negatif (İHKx40).....	44
Resim 14. Kontrol grubuna ait VEGF dört pozitif (İHKx20).....	44
Resim 15. Kontrole ait TGFβ ile iğsi hücrelerde üç pozitif (İHKx20).....	45
Resim 16. Kontrole ait TGFβ ile iğsi hücreler mononükleer iltihabi hücreler ve zeminde kolejene matriks bir pozitif (İHKx10).....	45
Resim 17. Metilen mavisi ile TGFβ ile iki pozitif (İHKx20).....	46
Resim 18. Kontrol grubuna ait PDGF ile dört pozitif mononükleer hücreler (İHKx10).....	46
Resim 19. Enoksaparine ait bFGF ile dört pozitif mononükleer hücreler (İHKx20).....	47
Resim 20. Pentoksifiline ait bFGF ile iki pozitif mononükleer hücreler (İHKx20).....	47

ÖZET

Postoperatif adezyonlar morbidite, mortalite ve ekonomik kayıplara neden olan sık ve ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Adezyonlar postoperatif barsak obstrüksiyonu, infertilite ve kronik pelvik ağrının ana nedenidir. Bu çalışmada postoperatif adezyonları azaltmak için kullanılan pentoksifilin, enoksaparin ve metilen mavisinin etkinliklerini sıçan uterin horn modelinde karşılaştırmak ve bu ilaçların adezyon oluşumunda önemli bir basamak olduğuna inanılan anjiogenezis üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Randomize olarak 4 gruba ayrılan 40 Adet Wistar albino sıçana laparotomi yapıldı. Her iki uterin horn antimezenterik yüzüne koterizasyon yapılarak adezyon oluşturuldu. 14 gün sonra adezyonlar makroskopik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmeye tabi tutuldu. Sonuç olarak enoksaparinin adezyon oluşumunu anlamlı derecede engellediği görüldü. Pentoksifilinin adezyon oluşumu üzerine belirgin bir etkisi bulunmazken, metilen mavisinin histopatolojik olarak değerlendirilen adezyon belirteçleri ve anjiogenezis üzerine olumlu etkisi olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Sıçan, uterus, adezyon, metilen mavisi, enoksaparin, pentoksifilin

ABSTRACT

Postoperative adhesions still continue to be a common and serious problem leading to morbidity, mortality, and economic loss. Adhesions are the major cause of postoperative intestinal obstruction, infertility, and chronic pelvic pain. In this study, we aimed to compare adhesion preventive effects of pentoxifylline, enoxaparine and methylene blue in rat uterine horn model and to investigate the effects of these agents on angiogenesis which suggested as an important step in wound healing. Forty Wistar albino rats were randomized into four subgroups and the rats underwent laparotomy. The antimesenteric surfaces of both uterine horns were coagulated and subsequently adhesions developed. 14 days later adhesions were investigated by macroscopic, histopathologic and immunohistochemical methods. We found that enoxaparine significantly reduced adhesion formation. Pentoxifylline did not have a significant effect on adhesion formation, whereas, methylene blue had a significant reducing effect on histopathologically determined adhesion markers and angiogenesis.

Whereas Pentoxifylline and methylene blue were not effective in reducing adhesion formation.

Keywords: Rat, uterus, adhesion, methylene blue, pentoxifylline, enoxaparine.

GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal cerrahinin komplikasyonlarından biri intraabdominal adezyon oluşumudur. Postoperatif adezyonlar peritoneal yüzeyler arasında oluşan anormal birleşmelerdir. Aslında adezyonlar peritonun yaralanmaya karşı cevabı ve organizmanın bir savunma mekanizmasıdır. Adezyonlar beslenmesi bozuk dokuların revaskülarizasyonuna katkıda bulunan, enfeksiyonu sınırlandıran, anastomoz kaçaklarını önleyen yapılardır (1, 2). Bu mekanizmada gelişen aşırılık durumunda patolojik adezyonlar oluşmaktadır Adezyonların en sık sebebi önceden geçirilen operasyonlardır ve adezyolizis yapılan bölgelerde yeni adezyon oluşumuna neden olurlar (1).

Adezyonlar postoperatif barsak obstrüksiyonu, infertilite ve kronik pelvik ağrının ana nedenidir ve reoperatif cerrahi yapılmasını güçleştirmektedir (3). Bu problemlerin giderilmesi için harcanan tetkik ve tedavi giderleri, günümüzde klinik olarak kullanılmakta olan adezyon önleyici ajanların maliyetiyle karşılaştırıldığında çok daha fazla olmaktadır. Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçlar ya enflamatuar olaylara ya da oluşturan etkenlere (enfeksiyon, endotoksin, eksüda v.s.) yöneliktir. İlaç kullanımında bazı sorunlar vardır. Etken maddenin en çok hasarlı olan yerde olması gerekir. Yapışıklığa en yatkın alanlar iskemik bölgelerdir ve buralarda kan akımı azdır. Aynı zamanda periton zarının absorpsiyon gücü fazladır ve kullanılan ilaçların yarı ömrü kısadır. İlacın yapışıklığa spesifik olup normal yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilememesi gerekir (4).

Cerrahi sonrası adezyon oluşumunu engellemede cerrahi tekniklerdeki ilerlemelerle birlikte, normal ve anormal peritoneal iyileşme mekanizmalarının anlaşılmasına rağmen, intraabdominal ve pelvik adezyonlar önemli bir sorun olarak halen karşımızda durmaktadır (2). Sistemik ve intraperitoneal glukokortikoidler, antihistaminikler, antikoagülanlar,

nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, yüksek moleküler ağırlıklı dekstran, fibrinolitik ajanlar ve ekstraselüler matriks (ECM) komponentleri gibi birçok medikal tedavinin postoperatif adezyonları azalttığı öne sürülmüştür (5-7).

Bu çalışmada, postoperatif morbidite ve mortalite artışının önemli bir nedeni olan adezyonların önlenmesinde metilen mavisi, pentoksifilin ve enoksaparinin karşılaştırılması ve adezyon dokusunun histolojik incelenmesi ve bu ilaçların etkilerinin adezyon oluşum aşamalarında rol oynayan anjiogenezis üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A. ADEZYON

Pelvik adezyonların en sık nedeni geçirilmiş operasyonlardır. Abdominal operasyonlardan sonra, intraabdominal yapışıklık gelişme olasılığı % 67–93 arasındadır (8). Postoperatif adezyon oluşumunda geçirilen laparotomi sayısı da önemlidir. Bir kez laparotomi geçiren hastalarda adezyon sıklığı %20-60 iken, yineleyici laparatomilerde bu oran % 90'a kadar yükselmektedir (9). Jinekolojik operasyonlardan sonra adezyonlar en fazla omentumda gelişmekte (%57), bunu ince barsaklar (%21), kolon (%19) ve rektum (%3.7) izlemektedir (10).

Postoperatif adezyonlar morbidite, mortalite ve ekonomik kayıplara neden olan sık ve ciddi bir problem olmaya devam etmektedir (1, 2, 11). Menzies ve Ellis (12) bir veya daha fazla cerrahi geçiren hastaların %93'ünün intraabdominal adezyonları olduğunu bildirmiştir. İntraabdominal operasyon geçiren hastalarda barsak obstrüksiyonu oranı %0,3–10,7 arasındadır. (7,13). Herhangi tipte bir abdominal ya da pelvik cerrahi sonrası kronik pelvik

ağrı nedeniyle hastaneye başvuruların %5,7'sinin nedeni adezyonlardır ve başvuranların %3,8'inde tekrar laparotomik girişim gerekmiştir (14). Genel cerrahide tüm girişimlerin %1'i ve tüm laparatomilerin %3' peritoneal yapışıklıklar nedeniyledir (15). Jinekolojik ve pelvik operasyonlarda bu oran daha yüksektir (13). Postoperatif adezyonlar, reoperasyon durumunda batın içine ulaşım süresini artırır, abdominal kavitede eksplorasyonu zorlaştırır, kanama ve organ yaralanması riskini artırır (5, 6, 7, 13). Postoperatif adezyonlar hastanın hastanede yatış süresini uzattığı gibi, adezyonların açılması için gerekli tedaviler de maliyeti artırır(2).

Kronik pelvik ağrının prevalansı %12'dir. Kronik pelvik ağrı için yapılan diagnostik laparoskopilerin %10-25'inde tek bulgu pelvik adezyondur. Genel olarak adezyonların organ mobilitesini bozarak visseral ağrıya neden oldukları kabul edilmektedir (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyonun üzerinde kronik pelvik ağrı yakınması olan kadın olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların tedavi giderleri için harcanan para ortalama yıllık 1,2 milyar dolar, işgücü kaybı ve üretkenliğin azalmasına bağlı ekonomik kayıp ise yıllık 15 milyar dolar olarak hesaplanmaktadır (2). Adezyolizis ile kombine veya tek başına laparotomi uygulanmak üzere randomize edilmiş kronik pelvik ağrısı olan hastalarda adezyolizisin yalnızca barsakları içeren yoğun adezyonları olan hastalarda yararlı olduğu belirlenmiştir (5). Kronik abdominal ağrı nedeniyle opere edilen 95 hasta laparoskopik adezyolizis sonrasında 6 ay takip edilmişler, %37'inde ağrı kaybolmuş, %14'nde hafiflemiş, %40'ında geçici bir ağrısız dönem izlenmiştir (17). Mueller ve ark.(18) tarafından yapılan bir çalışmada ise 6 aydan fazla kronik ağrısı olan ve adezyondan başka anormal laparoskopik bulgu bulunmayan 45 hasta prospektif takibe alınmıştır. Laparoskopik adezyolizis sonrası ortalama 1 yıllık takipte; %47'sinde ağrının kaybolduğu, %36'sında belirgin bir azalma olduğu, %17'sinde ağrıda herhangi bir değişiklik izlenmediği rapor edilmiştir (18).

Hallfeldt (19) laparaskopi sonrası ağrıda %87 azalma oranı verirken, Bojahr (20) laparaskopide gözlenen adezyonların ancak %59'unun ağrı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmada hafif abdominal adezyonların laparoskopik lizisinin abdominal ve pelvik ağrıyı ortadan kaldırdığı ancak bu etkisinin sham cerrahiden farksız olduğu gözlenmiştir (21). Buna karşın, adezyonların immunohistokimyasal incelemesinde sinir lifleri gösterilmiş olmasına rağmen, adezyon ile ağrı arasındaki ilişki tutarsız bulunmuştur (22). Dahası adezyonların genişliği ile ağrının şiddeti arasında ilişki yoktur. Barsak ve adneksial adezyonların lizisinin abdominal ve pelvik ağrı üzerindeki etkisinin net olmadığı söylenebilir.

Tubal infertilitenin; enfeksiyona, endometriozise ve cerrahi sonrası ortaya çıkan adezyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Adezyonlar adneksial anatomisinin bozulmasına neden olarak; eşey hücresi ve embriyo taşınmasını bozarak fertilitiyi olumsuz etkileyebilir. Adneksial adezyonları olan infertil kadınlar arasında gebelik oranları, adezyolizis yapılırsa 12. ayda %32 ve 24. ayda %45, yapılmaz ise 12. ayda %11 ve 24. ayda %16 olarak belirlenmiştir (23). Tubal cerrahi sonrası ortalama 49 ay izlenen kadınlarda term gebelik oranı, adneksial adezyon skorları ile ters orantılı idi (24). Bir çalışmada uterus, tubalar ve overleri içeren adezyonların neden olduğu infertilitenin tüm infertilite türlerinin yaklaşık %20'sini oluşturduğu rapor edilmiştir (25).

Adezyonlar postoperatif ince barsak obstrüksiyonunun en yaygın nedenidir (26). Batı ülkelerinde intestinal obstrüksiyonun en sık sebebi postoperatif intraabdominal yapışıklıklardır (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada intraabdominal adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon oranı %16 olarak bulunmuştur (28). Yapılan bir çalışmada barsak obstrüksiyonlarının %79'unun postoperatif kaynaklı olduğu görülmüştür (6). Beş yüz elli iki

hastadan oluşan başka bir seride ise, intraabdominal adezyonların barsak obstrüksiyonlarının %74'ünden sorumlu olduğu saptanmıştır (29).

Cerrahi ve Klinik Adezyon Araştırmaları Grubu'nca yürütülen çalışmalar ile, İskoç Ulusal Sağlık Servisi hastanelerindeki cerrahi hastaların kayıtları analiz edilmiş ve postoperatif adezyonların epidemiyolojisi ve önemi araştırılmıştır (14, 30). Abdominal ya da pelvik cerrahi yapılan hastaların yaklaşık üçte biri, cerrahi sonrası 10 yıl içerisinde ortalama iki kez, gelişen adezyonlarla doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili durumlar veya olasılıkla oluşan adezyonlarla komplike olacak yeni bir cerrahi girişim için hastaneye yeniden başvurmuşlardır. Bu başvuruların %20'sinden fazlası ilk cerrahi girişimden sonraki ilk yıl içerisinde olmuştur ve başvuruların %4.5'inin nedeni ince barsak obstrüksiyonları olduğu saptanmıştır (14, 30). Açık cerrahi işlemler içerisinde over cerrahisi, en yüksek adezyonlarla ilişkili başvuru oranına sahipmiş (ilk cerrahi operasyonda 7.5/100) (30). İskoç verilerine göre, laparoskopik sterilizasyon işlemleri hariç açık ve laparoskopik jinekolojik cerrahi, adezyonla ilişkili yeniden başvuru için benzer risk taşımaktaydı (31). Jinekolojik cerrahiden sonra ince barsak obstrüksiyonu tanısıyla hastaneye başvuran Kanadalı kadınlar üzerine yapılan diğer retrospektif çalışmalar, en sık nedenin adezyonlar olduğunu ve benign durumlar için yapılan cerrahi işlemler içerisinde total abdominal histerektominin en yaygın işlem olduğunu ortaya koymuştur (32). İki çalışmada, abdominal histerektomi sonrası ince barsak obstrüksiyonu insidansı 1000'de 13,6 ile 16,3 arasında değişmektedir ve intestinal obstrüksiyonlar nedeniyle yatırılan hastalar arasında mortalite oranı % 11,4 olarak belirtilmiştir. (26, 32).

B. PERİTONUN ÖZELLİKLERİ

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısının bilinmesi gereklidir. İntauterin hayatın 4. haftasında, coelom, daha sonra diafragmaı meydana getirecek olan transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Böylelikle her ikisi de seröz bir zarla kaplı olan göğüs ve karın boşlukları oluşur. Karın boşluğu ve içindeki organların yüzeyini kaplayan endotel membranı periton olarak adlandırılır. Periton, embriyonun mezoderm tabakasından oluşmaktadır. Peritonun yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, vücut yüzeyine yakındır. Yarı geçirgen bir membran yapısındaki periton, fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir. Erkeklerde peritoneal boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri ile peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar (33, 34).

Peritonun visseral ve parietal olmak üzere iki tabakası vardır. Karın içindeki organların ve mezenterlerin yüzeylerini kaplayan periton tabakasına visseral, karın duvarlarını, diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplayan periton tabakasına ise parietal periton denir. Visseral ve parietal tabakalar arasındaki boşluğa peritoneal kavite denir. Bu kavitede transüda özelliğinde yaklaşık 50 cc sıvı bulunur. Bu sıvı, kayganlaştırıcı ve antibakteriyel özellikler taşımasının yanında fibrin oluşumunda da rol almaktadır. Periton sıvısı dinamik bir yapıya sahiptir, devamlı salınım ve emilim halindedir (35). Peritoneal sıvı diafram alt yüzünde yer alan lenfatiklere doğru drene olur.

Omentum, iki katlı periton yaprağından oluşan, vaskülarizasyonu ve mobilitesi oldukça iyi olan bir yapıdır. Enfeksiyonu sınırlamak ve iskemik dokulara kollateral dolaşımı sağlamakla görevlidir (36). Peritonun yüzeyindeki mezotel tabakasında skuamöz hücreler yer almaktadır. Mezotelyal hücreler, gevşek desmozomlar ve interselüler bağlarla birbirine bağlanarak ince bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki gevşek bağ dokusu tabakasında peritonun hareketliliğini sağlayan kollajen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ve

makrofajlar bulunur (37). Bazal membran ise fibroelastik dokudan oluşmaktadır ve fibroblastları, histiyositler, mast hücrelerini ve lenfositleri içermektedir (36).

Peritoneal sıvıda mezotelyal hücreler, makrofajlar, lenfositler, eozinofiller ve serbest mast hücreleri bulunmaktadır. İnflamasyon hallerinde nötrofiller de bulunabilir (57). Periton plazma ile ilişki halinde bir yapıdır. Plazma ile peritoneal kavite arasındaki geçiş iki yönlüdür. Sıvı ve elektrolit geçişi pasif difüzyon ve daha az olarak aktif transport ile olmaktadır. Peritonun fonksiyonel absorpsiyon yüzeyi yaklaşık 1m^2 'dir. Geçirgenliği inflamasyonla artar (9, 38).

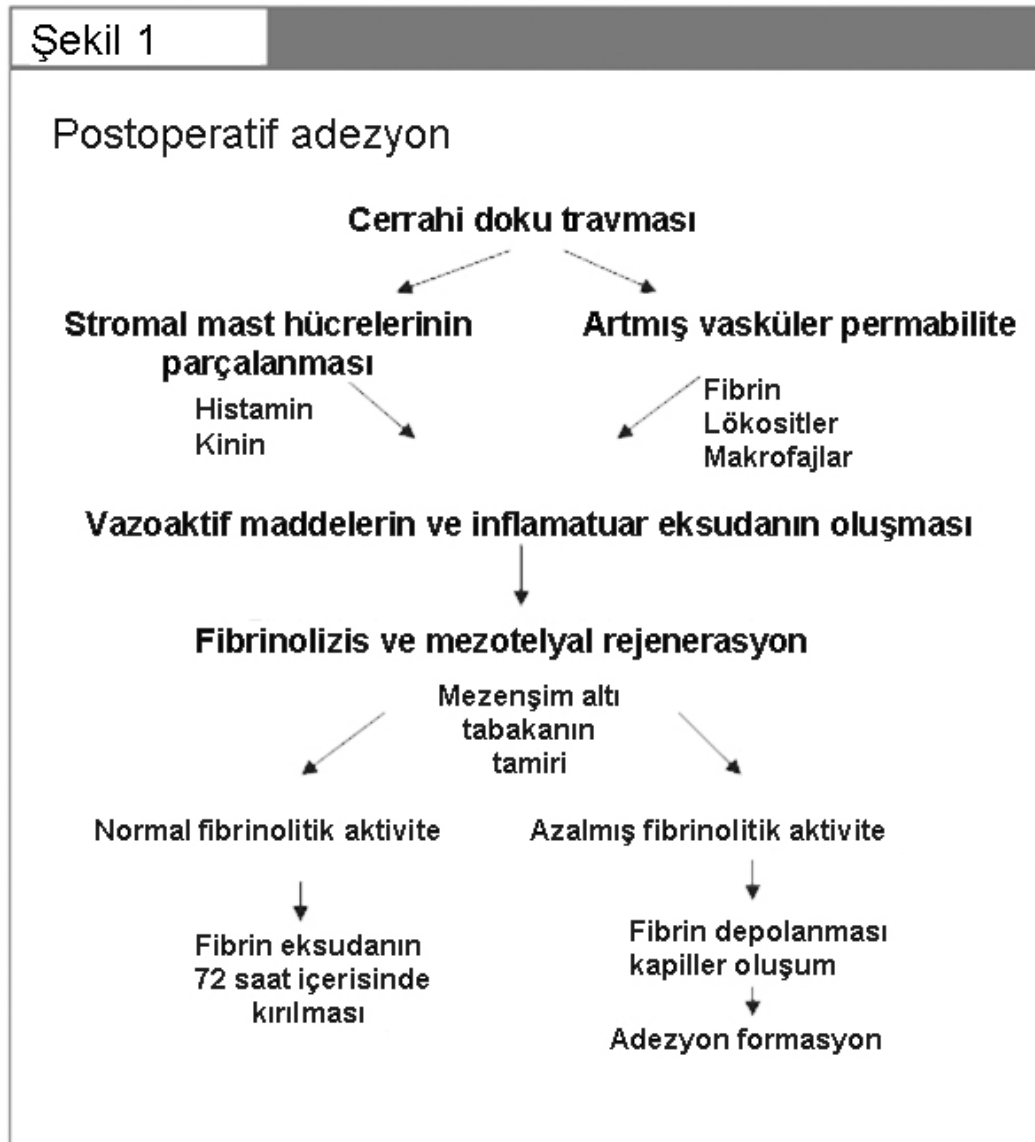
Peritonun ince ve hassas yapısı, periton yüzeyini travmalara karşı çok duyarlı kılmaktadır. Bununla birlikte hızlı reepitalizasyon yeteneği iyileşmeyi kolaylaştırmaktadır. Bu süreç hızlı ve genellikle peritoneal kavitede adezyon oluşturulmadan yapılır. Derinin insizyon kenarlarından reepitelize olmasına karşın peritoneal reepitelizasyon, peritoneal destekleyici matriks içerisindeki primitif hücrelerden hasarlı alana mezotelyal hücre migrasyonu ile olmaktadır. Mezotel hücrelerinin migrasyonunun orijini belirsizdir, submezotelial stem cellerden kaynaklandığı düşünülmektedir (40).

B.1. Peritoneal yara iyileşmesi

Adezyon olmaksızın iyileşme süreci, peritoneal hasarı takiben, 3 saat içerisinde, parçalanmış stromal mast hücrelerinden kapiller permeabilite artışı ve serözanjinöz bir sıvı salgılanmasına neden olan histamin ve vazoaktif kininlerin salınımı ile gerçekleşir (41). Bu olay sonucunda periton boşluğuna proteinden zengin plazma, tromboplastin, fibrinojen, ve doku plazminojeni aktive edici faktörler salınır, trombositler ve fibrin etkilenmiş olan bu bazal membranda birikirler. Bazal membran ile temas ettikleri zaman 12 saat içerisinde fibrin polimerizasyonu oluşur. Monositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer hücreler ve histiositlerin de aralarında olduğu birçok inflamatuvar hücre bu fibrinöz bantlara göç eder (42). Yeni oluşan fibrinöz adezyonlar fibrinolizise uğrar, ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri absorbe edilir ve normal peritoneal rejenerasyon gerçekleşir. Fibrinin lizisi peritoneal mezotelial plasminojen aktivatörünün işlevine bağlıdır (43). Normalde iyi oksijenlenen sağlam mezotel hücreleri plazminojeni aktive edici özelliğe sahiptir. Plazminojen aktivatör (PA) aktivitesi ile plazminojen plazmine dönüşür. Plazmin, fibrini parçalar. Genellikle 72 saat içerisinde fibrinolitik sistem bu bantları lizise uğratmak için tetiklenir ve yaralanmadan sekiz gün sonra normal değerlerinden daha yüksek düzeylere ulaşır. İyileşme fibrozis ve mezotelyal rejenerasyon kombinasyonu ile olur (1). Peritoneal defektin gelişiminden sonraki 2–3.günde tamir süreci başlar. 3–5. günlerde peritonun çıplak alanları reepitelize olur ve 3–4. haftalarda iyileşme tamamlanır (44) (Şekil 1).

Peritoneal defekt her yerde eş zamanlı olarak iyileşir. Ellis ve ark. (39) 1965 yılında sıçanlarda; dermal defektlerdekinden farklı olarak büyük peritoneal yaralanmaların da küçük peritoneal yaralanmalar ile aynı hızda iyileştiğini gösterdi. Büyük ve küçük peritoneal defektler aynı zamanda iyileşirler ve mezotelyal iyileşme 7 gün içinde tamamlanır (39, 46).

Bu özelliği nedeniyle peritoneal defektler, açık bırakılmaları veya suture edilmeleri halinde 3 hafta içinde mezotelial yüzeyden hemen hemen fark edilmez hale gelmektedir. (47).



Şekil 1. Adezyon oluşum mekanizması. (56).

C. ADEZYON OLUŞUM MEKANİZMASI

Peritoneal iyileşmenin multidisipliner bir yaklaşımla yeniden tanınmaya çalışılmasından bu yana, adezyon oluşumu daha iyi anlaşılmış ve araştırmaların yoğunluğu adezyon ve yara iyileşmesi fizyopatolojisine doğru kaymıştır (48). Adezyon oluşumunun patofizyolojisinin altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmaların anlaşılması adezyondan korunmada güvenli ve etkili yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Adezyon gelişimi normal fizyolojik peritoneal iyileşme sürecinin bozulmasıdır, bununla birlikte anormal iyileşme olarak adlandırmak doğru olmaz, çünkü adezyon oluşumu, devaskülarize dokulara oksijen ve besin maddelerini yeniden sağlamak için bir yol olarak değerlendirilebilir. Adezyonlar kesici, mekanik veya termal hasar, enfeksiyon, radyasyon, iskemi, venöz tıkanma, kuruma, sıyrık, kan ve yabancı cisim reaksiyonundan kaynaklanabilecek doku hasarının sonucudur. Hayvan ve insan deneyleri hasarın tek başına adezyonlara sebep olmadığına ilişkin veriler sunmaktadır. Aslında hasar bir başlangıç faktörüdür. İntraperitoneal kan varlığı da adezyon oluşumuna yol açmakla suçlanmıştır, bununla birlikte gerçek rolü tam olarak anlaşılammıştır (48). Genel olarak eşlik eden doku iskemisi yokluğunda intraperitoneal kan, adezyon oluşumuna neden olmaz. Serozal hasarın yokluğunda pıhtılaşmamış kanın adezyon oluşumunu uyarmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada defibrine kanın, plazmanın, serumun, yıkanmış eritrositlerin ve heparinize kan ürünlerinin adezyon oluşumunu uyarmadığı gözlenmiştir. Cerrahi işlem sırasında alana girebilecek yaygın reaktif yabancı cisimler arasında sütür, cerrahi eldiven pudrası, sargı bezi, metalik cisimler, kumaş parçası, maske ve laparotomi pedleri yer alır. Bu yabancı cisimler aşırı fibrin oluşumuna ve adezyon gelişimine neden olur. Bununla birlikte, eşlik eden peritoneal hasar yokluğunda bu yabancı cisimler daha az adezyon oluştururlar (48). kontrast madde enjeksiyonu ile gerçekleştirilen bir deneyde adezyon oluşumundan peritoneal defektin

değil iskemik dokunun primer sorumlu olduğu gösterilmiştir (49). Doku iskemisi, aşırı veya kaba doku manipülasyonu, ligasyonu, sütürasyonu, ezilmesi, koterizasyonu veya peritonun soyulmasından kaynaklanabilir. Bu durum fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu yolu ile adezyon oluşumuna ve iskemiye uğramamış alandan yeterli kan akımı olmayan alana doğru anjiogenezi stimüle eder (43). Ayrıca, uzamış cerrahi işlem süresince peritoneal dokunun kuruması, mezotelyal hücre deskuamasyonuna ve sonuç olarak bazal membranın açığa çıkmasına ve fibrin depolanmasına neden olur (48).

Adezyonların önemli nedenleri arasında karın içi enfeksiyonları da yer alır. Peritonit olduğu düşünülerek açılan hastalarda adezyon ve buna bağlı komplikasyonlar da sık görülür (9). Peritonitte damar permeabilitesindeki artışla peritoneal kavitede seroanginöz bir sıvı birikir ve bu sıvı adezyon gelişimine neden olur. Bu adezyonların çoğu geçici fibröz adezyonlar olup, birkaç günde kaybolurlar. Bir kısmında da fibroblast invazyonu ve kapiller damar gelişmesi ile kalıcı adezyonlara dönüşür. Bakteriyel peritonit ve doku iskemisinde plazminojen aktive edici sistemin etkisini azaltarak, adezyon oluşumunu arttırdığına dair insan çalışmaları da mevcuttur (50). Ortamdaki mikroorganizmalar toksin salgılayarak koagülasyon sistemini bozmakta ve serozal harabiyetin de artmasına neden olmaktadır. Bu da adezyon oluşumunu artırmaktadır (51).

Sütürasyonun adezyon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiş olmasına karşın, peritonun suture edilmesinin adezyon oluşumunu azalttığını öne süren yazarlar da mevcuttur (52). Zedelenmiş peritonun suture edilmesinin iyileşme süresine ve yaranın kalitesine hiçbir etkisi yoktur. Aksine postoperatif oluşacak ağrı ve adezyon oluşumunu artırmaktadır. Peritona konulan suture iskemiyeye neden olur. Oluşan yabancı cisim reaksiyonu sonucu inflamasyon ve bunu izleyen iyileşme sürecini olumsuz etkiler (50).

İnsan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, cerrahi travmanın, peritoneal yüzeylerde, komşu visseraya yapışabilen fibrinden zengin bir matriks birikimine neden olan inflamatuvar bir reaksiyon başlattığını göstermiştir (53). Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma veya infeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır veya adezyon oluşumunu engellemekte yetersiz kalır. Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda büyük önem taşır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Sürecin 1-3. günlerinde fibrin jel matriksinde, lökositler, eritrositler, trombositler, endotel, epitel ve mast hücreleri, hücresel ve cerrahi debrisler oluşur. Daha sonra oluşan bu matriks kademeli olarak; makrofaj, fibroblast ve dev hücreleri içeren, damarlanan granülasyon dokusuna dönüşür. 4. günde fibrinin çoğu erimiş olup, yerini çok sayıda fibroblast ve bunların oluşturduğu kollajen yapısına bırakır, bu yapının içerisinde, endotelial hücrelerin de bulunduğu küçük damar yapıları seçilmeye başlar. Beşinci ve onuncu günlerde fibrinojen ve kollajen yapısı tümü ile organize olmuştur. Yaralanmadan sonraki 1 ile 2.ay arasında kollajen lifler, iğsi şekilli fibroblastlar ve az sayıda makrofajları hala içermektedir. Adezyon kalsifiye alanlar içerebilen fibröz bir bant şeklini almıştır. Altıncı ayın sonunda ise adezyonda hemosiderin içeren makrofajlar izlenir (1). Zamanla fibröz adezyonlarda remodelling oluşur ve genellikle ilerleyici olarak fibröz adezyonlarda bir zayıflama oluşur.

Fibrin depolanması ve fibrinolitik aktivite arasındaki denge bozulursa fibrinöz bantlar kalıcı olur ve proliferatif fibroblastlarla infiltre olur ve daha sonra anjiogenez gelişir ve doku iskemisi mevcutsa adezyon oluşur (25). Herhangi bir nedenle periton irritasyonundan sonra adezyon oluşumundan sorumlu tutulan fibrinojenin fibrine dönüşümünde doku

tromboplastinin önemi büyüktür (38, 54). Tromboplastin kaynaklı fibrinin aşırı üretimi veya PAİ tip1 ile tip2'nin aktivitelerinde artış sonucu fibrinolizis tamamlanamaz.

İnflamatuar hücreler fibrinöz adezyonları invaze etmeye başladıklarında substans P, transforming büyüme faktör beta (TGF β) ve IL-1 gibi büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Fibroblastlar proliferer olur ve fibröz adezyon oluşumuna neden olan ECM salgırlar. Substance P'nin kemotaktik, anjiogenik ve mitotik potansiyeli, özellikle fibrinolitik sistemi modüle etme gibi birçok açıdan anjiogenezi kolaylaştırıp artırabilir. Serozal inflamatuvar reaksiyon ve takiben oluşan fibroblast proliferasyonunda trombositlerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir (7). Özetle, adezyon süreci doku inflamasyonu ile başlar, inflamatuvar eksuda içerisine fibrin depolanır, fibroblast ile invaze olan fibrin, kollajen depolanması ile organize olur ve kollajenin olgunlaşması ile kalıcı fibröz adezyonlar oluşur.

De novo adezyon oluşumu ile adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşumu mekanizmasının aynı olduğu şeklinde yaygın inanış vardır, bununla birlikte bu görüşü destekleyen deneysel veriler mevcut değildir. Hem klinik hem de deneysel araştırmalarda adezyon yeniden oluşum olasılığının de novo oluşum olasılığından daha yüksek olduğu bulunmuştur (55). Bu durum önceden hasar görmüş dokuda doku iskemisi olasılığının daha yüksek olmasına atfedilmektedir.

C.1. Adezyon oluşumu ve peritoneal fibrinolitik aktivite

Enzimatik çözümeyle gerçekleşen fibrinolizis lokal salınan fibrinolitik faktörlerin etkisiyle oluşur ve yaralanmayı takip eden günlerde yapışıklık gelişmeden süreci normale çevirir. Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma fibrinolitik aktiviteyi azaltır. Cerrahi oksidatif stresin oynadığı rollerin birinin de tPA aktivitesinin upregulasyonunu engellemek olduğu görülmektedir.

Peritoneal fibrinolitik aktivitede travma tarafından indüklenen lokal süpresyon adezyon oluşumuna yatkınlık yaratır (42). Adezyon oluşumunda fibrinolitik sistem bozukluğunun önemli role sahip olduğuna ilişkin hayvan çalışmalarından kanıtlar edinilmiş olup aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceğine dair veriler de mevcuttur (56). Postoperatif dönemde lokal fibrinolitik aktivitenin azalmasının, adezyon oluşumunda ana faktör olan plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) seviyesindeki artışa sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Normal peritonda gösterilmemiş olan PAİ, inflamasyon halinde salınmaktadır. Travma, mezotelyal, endotelyal ve inflamatuvar hücrelerden PAİ 1 ve 2'nin salınımına neden olur, bu durum PA'ni azaltır. Böylece fibrozis gelişmekte ve fibroblast hücre yoğunluğu artmaktadır (40). Bir çalışmada endometriotik odaklarda PA aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Bunun endometrioziste oluşan yapışıklıkların gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. Buckman (51) isimli araştırmacı tarafından yapılan bir deneyde, deperitonize alanı açık bırakma ve fleb ile kapama sonrası fibrinolitik aktivite farkı araştırılmıştır. Sağlam periton yanındaki deperitonize duvarın fibrinolitik aktivitesinin çok iyi olduğu, fleb ile örtülen ve sütüre edilen bölgelerin üzerinde kalıcı adezyonlar oluştuğu gösterilmiştir (51).

Kalsiyum, plazminojen aktivatörlerinin sentezinde rol alan bir kofaktör olarak, inflamatuvar cevapta önemli bir yere sahiptir. Buna bağlı olarak kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon gelişimini engellemede etkili oldukları görülmüştür (57).

Lökosit infiltrasyonun inhibisyonu, fibrinolitik sistemin artırılması kadar önemli olmayabilir. Nörokinin reseptör antagonisti CJ-12,555 lökosit infiltrasyonunu, MPO aktivitesini engellemeden adezyonu oluşumunu önler. Lökositlerin iyileşme sürecindeki etkileri tümüyle negatif değildir. Çalışmalar makrofajlar ve ürettikleri tPA'nın periton iyileşmesindeki rollerinin kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (58).

C.2. Hücresel düzeyde adezyon oluşum mekanizması

Son yıllarda bu konuda yapılmış pek çok çalışmada, adezyon oluşumu ile protein kinaz C arasındaki ilişki incelenmiştir. Protein kinaz C ile ilişkili fosforilasyonun lokal adezyon oluşumu için başlangıç sinyali olabileceği düşünülmüştür. Bu düşüncenin nedeni ise; protein kinaz C inaktivatörleri uygulandığı zaman adezyon bölgesinde hücrelerin olmayışıdır (59). Fibrinolitik sistemin yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması intraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan başlıca etmenlerdir. Yara yerinde farklı hücre türleri arasında etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyaller mevcuttur. Normal peritoneal iyileşme olması için bu sinyaller optimal, net ve senkronize olmalıdır. Bu sinyallerde olan bir bozulma, kesinti veya aşırı oluşum durumu ya bozulma (iyileşmeme) ya da aşırı doku oluşumuna (adezyon) yol açar.

C.3. Peritoneal iyileşmede mediatörlerin ve stokinlerin rolü

Aktive olan makrofajlar büyümeyi indükleyici ve sitotoksik özellikleri olan bir çok maddenin geninin okunmasını gerçekleştirir, üretimini ve salgılanmasını sağlar(60). Bu maddeler travmaya yanıt olarak yara yerinde oluşur. İnflamatuar hücreler, mezotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin göçlerini ve mitozlarını, hücrelerin farklılaşmalarını, anjiogenezi, ekstrasellüler matriks oluşumunu ve apoptozisi içeren hızlı doku reorganizasyon olaylarını yönetirler (61) Yara yerinden salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin, peritoneal doku tamiri ve adezyon oluşum sürecini değiştiren durumlardan etkilendiği görülmüştür. Peritoneal makrofajlardan salınan maddelerin, peritoneal doku tamiri ve kalıcı fibröz adezyon oluşumunda önemli etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada yaralanmadan 5 gün sonra elde edilen peritoneal lavaj fibroblastlarının, yaralanma sonrası 2, 7 ve 10. günlerde elde edilen fibroblastlara göre proliferasyon cevapları anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (63).

Yaralanma sonucu bölgede açığa çıkan kollajen ve debris ürünleri trombositlerin agregasyonuna neden olur. Aktive trombositlerden PDGF, TGF β salınmakta ve trombüs oluşmaktadır. Trombositlerden salınan polipeptid yapısındaki bu mediatörler inflamatuvar hücre göçü ve hücrel adezyondan sorumludur. Salgılanan PDGF fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır. Fibrin yıkım ürünleri de lökositler için kemotaktik ajanlardır. Önemli olarak 3. ve 4. günlerde nötrofillerin yerini alan makrofajlar neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunda önemli görevlere sahiptir (64).

Bir çalışmada iyileşme sürecinde peritoneal adezyonlarda IGF-1, IGF-1 reseptörü ve IGF bağlayıcı protein sentezi gösterilmiştir. Yara yerinde oluşan fibröz adezyondaki fibroblastların EGF reseptörlerinin seviyesinin 4. ve 7. günlerde maksimuma ulaştığı tespit edilmiştir. Bu günler peritoneal fibroblastların EGF'ün mitojenik etkisine en çok cevap verdikleri dönemdir (65). İyileşme sırasında fibröz adezyonlarda TGF α , IL-1, IL-3, IL-10, TNF α , GM-CSF, IFN- γ mRNA ekspresyonları olduğu gösterilmiştir. Travma sonrası 7. günde bu sitokinler için mRNA ve proteinlerin ekspresyonları yüksek olarak tespit edilmiştir. TGF α 'nın ve reseptörlerinin, peritoneal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumunda doğrudan sinyal olarak görev yaptığı düşünülmüştür (66). Başka bir çalışmada da trombositlerde yüksek miktarlarda bulunan bu maddenin, postoperatif adezyonlarda fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (67).

C.4. Adezyon oluşumunda risk faktörleri

Adezyon oluşumunda doku hipoksisinin tetikleyici faktör olduğu ve doku fibrozisinde artışla sonuçlanan inflamatuvar süreci oluşturan ve aralarında azalmış PA aktivitesi, ECM depolanması, artmış sitokin üretimi, artmış anjiogenez ve azalmış apoptozun bulunduğu bir dizi moleküler olayı başlattığı kabul edilmektedir (70). Adezyon oluşturmaya eğilim kişiye

özgü bir durumdur. Beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler adezyon oluşumunu etkilerler (8).

Pelvik adezyon oluşum mekanizmasının net olarak bilinmemesine karşın aşağıdaki risk faktörleri suçlanmaktadır:

- İntrabdominal infeksiyon
- Doku hipoksi veya iskemisi
- Doku kuruması
- Cerrahi süresince dokuların kaba manipülasyonu
- Reaktif yabancı cisim varlığı
- İntraperitoneal kan varlığı
- Önceki adezyonların diseksiyonu

C.5. Adezyon engelleme stratejileri

Cerrahi sonrası adezyonlar karşılıklı peritoneal yüzeylerin hasarı sonucu meydana gelir. Dokulara nazik yaklaşımla geniş ve gereksiz kesilerden kaçınarak periton ve organ travmasını azaltmak ve mikrocerrahi tekniklerin kullanımı, yabancı maddeleri ortamdan uzaklaştırmak, nekrotik dokunun eksizyonu, gelişebilecek iskemiye minimize etmek, infeksiyondan korunmak, etkili hemostaz sağlamak, dokuların kurumasını önlemek, serozal hasarı en aza indiren mikro ve atravmatik sütür materyallerini kullanmak suretiyle adezyon oluşumu mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılmalıdır (1, 8, 33, 71-72).

Özetle, adezyon oluşumu, lokal inflamatuvar yanıtı azaltmak, koagülasyon kaskadını inhibe etmek, fibrinolizisi başlatmak ve hasarlı dokular arasına adezyon engelleyici bariyerler

yerleştirmek suretiyle azaltılabilir. Bir sıçan modelinde lateks cerrahi eldivenler ve pudralı eldivenler kullanıldığında adezyon olduğu, ancak sentetik pudrasız eldivenlerle adezyon olmadığı gözlenmiştir (73). Lazerin kullanıldığı ameliyatlarda az adezyon geliştiğini savunanlar olsa da, yapılan araştırmalarda elektromikrocerrahinin adezyon oluşumunu azaltmadığı gösterilmiştir (74).

Laparoskopinin laparatomiden daha az adezyona yol ağtığı düşüncesi tamamen doğru değildir; belirleyici olan cerrahi yaklaşım değil doku hasarının genişliğidir (75). Laparoskopik cerrahi sonrası daha az adezyon geliştiğini gösteren çalışmaların yanısıra laparoskopik cerrahiden sonra da adezyonların oluştuğunu gösteren çalışmalar da vardır (76). Seçilen cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak, myomektomi gibi prosedürler genellikle adezyon oluşumu ile sonuçlanır. Açık abdominal myomektomiden sonra adezyon prevalansı %90'dan fazladır ancak laparoskopik myomektomiden sonra bu oran en az %70'tir (77).

Parietal peritoneal kapatmanın gerekli olup olmadığı tartışmalıdır (78–80). Laparotomi sonrası peritoneal kapama ile adezyon insidansının yaklaşık %22 ve peritoneal kapama olmaksızın %16 olduğu bildirilmiştir (78). Ovaryan kanseri olan kadınlarda pelvik ve periaortik peritonun kapatılması ile, disseke alanların açık bırakılmasına oranla daha fazla adezyon oluştuğu bildirilmiştir (79). Bununla birlikte, primer sezaryen doğumda parietal peritoneal kapamanın anlamlı düzeyde daha az yoğun, ince adezyon oluşumuna yol ağtığı gözlemlenmiştir (80).

1942 yılında Boys (72) adezyonların azaltılması için beş maddelik bir yaklaşım önermiştir:

1. Peritoneal travmanın azaltılması ya da peritonun korunması
2. Seröz eksudanın pıhtılaşmasının engellenmesi
3. Biriken fibrinlerin parçalanması

4. Mezotel rejenerasyonu oluncaya dek yüzeylerin ayrı tutulması
5. İnflamatuvar reaksiyonun engellenmesi

Aslında 1942 yılında önerilen yaklaşımlar aynı şekilde kalmıştır ve önemini sürdürmektedir. Ellis (81) ise koruyucu önlemleri 5 grupta ele almıştır: (1) lubrikan uygulama veya gazla distansiyon (2) peristaltik hareketleri artırma (3) hasarlı yüzeyleri kaplama (4) enzimatik sindirim (5) fibrin depolanmasını inhibe edici ilaçların kullanımı (81).

C.6. Adezyon gelişimini azaltmak için uygulanan adjuvan yöntemler

Adezyon gelişimini azaltmak için kullanılan çok sayıda adjuvan etkili yöntemin bir özeti Tablo 1’de sunuldu.

Tablo 1. Adjuvan yöntemler ve olası etki mekanizmaları (25, 82).

Fibrinolitik ajanlar (fibrinolizis, plazminojen aktivatörlerinin stimülasyonu)	Antikoagülanlar (pıhtı ve fibrin oluşumunun engellenmesi)	
Fibrinolizin Streptokinaz Ürokinaz Hyalüronidaz Kimotripsin Tripsin Pepsin Plasminojen aktivatörleri	Heparin Sitrat Okzalatlara	
Anti-inflamatuar ajanlar (vasküler permeabilitenin azaltılması, histamin salınımının azaltılması ve lizozomların stabilizasyonu)	Antibiyotikler (infeksiyondan koruma)	
Kortikosteroidler Nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar Antihistaminler Progesteron Kalsiyum kanal blokörleri Kolşisin	Tetrasiklinler Sefalosporinler	
Mekanik Ayırım (yüzey ayırımı, hidroflotasyon)		
İntraabdominal Uygulamalar	Bariyerler	
Dekstran	Endojen dokular	Ekzojen materyaller
Mineral yağ	Omental greftler	Fibrin yapıştırıcılar
Silikon	Peritoneal greftler	Politetrafluoroetilen
Vazelin	Mesane bantları	Oksidize selüloz
Kristaloid solüsyonlar	Fetal membranlar	Oksidize rejenere selüloz
Karboksimetilselüloz		Jelatin
Hyalüronik asit		
Şelate hyalüronik asit		
Poloksamer		

D. ANJİOGENEZ

Dokuda var olan küçük damarlardan yeni kan damarı oluşumu ile karakterize temel bir süreç olan anjiogenez, ilk kez 1935 yılında plasentada oluşan yeni kan damarlarını tanımlamak için kullanılmıştır (82, 83). Bu süreç, embriyojenik gelişme sırasında vasküler ağacın oluşumu, siklik olarak over folikülü, korpus luteum ve menstrüasyon sonrası endometrium rejenerasyonu, yara iyileşmesi, kronik inflamatuvar durumlar, diyabetik retinopati, psöriazis ve tümör büyümesi gibi birçok fizyolojik ve patolojik durumda rol almaktadır (83). Embriyonik gelişim sırasında damarlar endotel hücre prekürsörü olan anjioblastlardan gelişen primitif vasküler ağ yoluyla gelişir. Yetişkin dokularda damar oluşumu anjiogenez veya neovaskülarizasyon yoluyla olur (84). Fizyolojik anjiogenez dar kapsamlı, denetimli ve kendini sınırlayıcıdır. Patolojik anjiogenez ise devamlı ve ilerleyicidir (85). Normal koşullarda vücuttaki endotel hücrelerinin % 0.01'i aktiftir. Anjiogenez, spesifik anjiogenik moleküller ile başlatılır ve spesifik inhibitör moleküller tarafından durdurulur. Bu iki karşıt olay endotel hücre döngüsü esnasında devamlı olarak ve birlikte faaliyet gösterir. Normal hücreler tarafından inhibitörlerin yüksek düzeyde salınması, sağlıklı erişkin dokularda durağanlığı sağlar. Malign hücrelerde ise anjiogenik uyarıcıların salınımı artarken inhibitörlerin salınımı azalmaktadır (82, 86). Kapiller kan damarları; bazal membran, endotel hücreleri ve perisitlerden oluşurlar. Endotel hücreleri ve perisitler; tübüler yapı, dallanma ve kapiller ağ oluşumuna ait tüm genetik bilgileri taşımaktadırlar (82). Anjiogenik uyarıda temel hedef olan damarlar, postkapiller venüller ve küçük terminal venüllerdir.

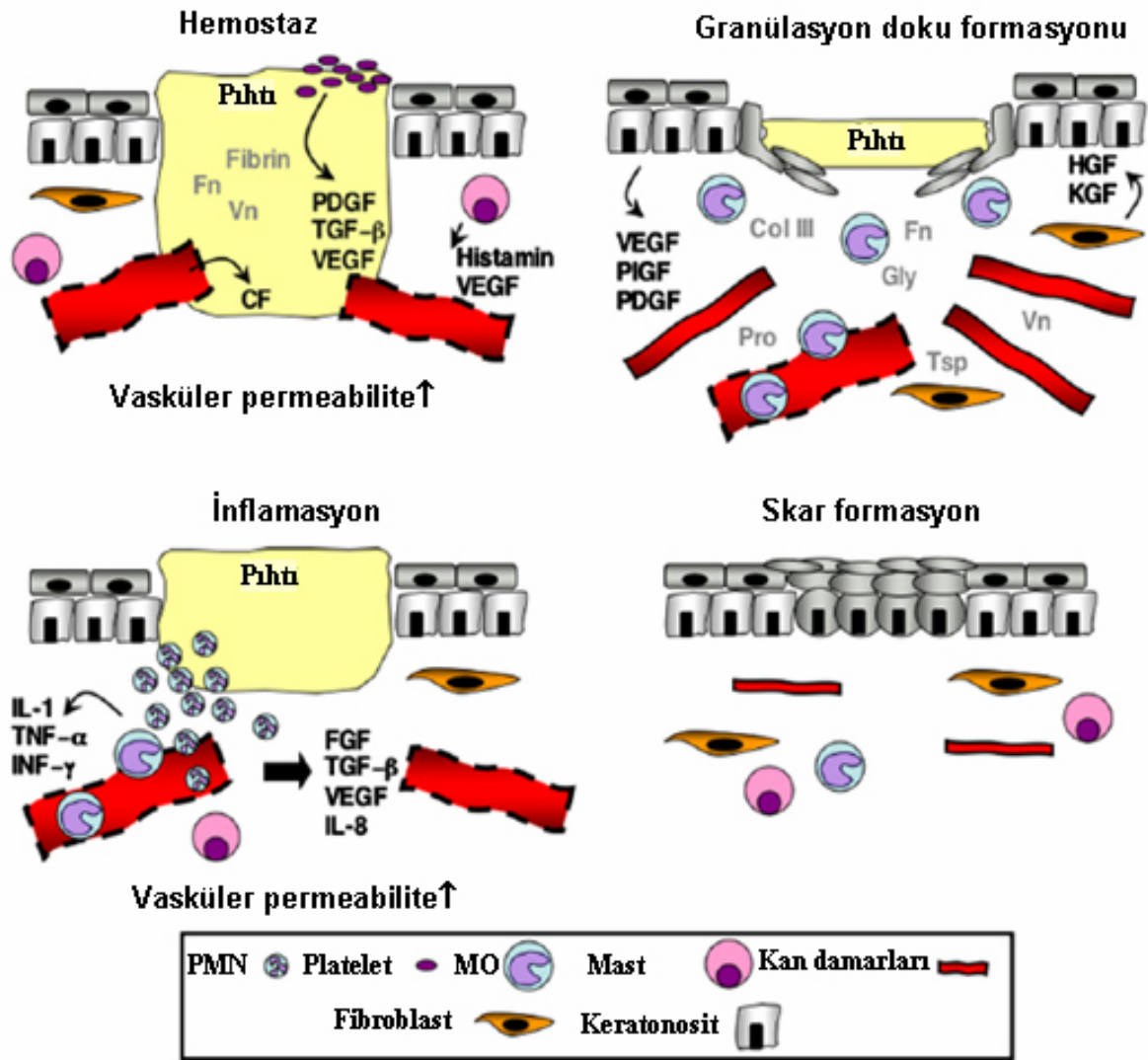
Anjiogenez, birbirini takip eden bir dizi basamak halinde gözlenmektedir. Kapiller gelişimdeki bu morfolojik olaylar şu basamakları içerir: 1) Ana venülde bazal membranın ve ECM'in, matriksmetalloproteinaz ve plazminojen aktivatörleri gibi çeşitli proteolitik enzimlerle degradasyonu, 2) Sitokinler, büyüme faktörleri ve adezyon moleküllerinin etkili

olduğu endotel hücre migrasyonu, 3) Endotel hücre proliferasyonu, 4) Lümen formasyonu ve tomurcuklanma, 5) Yeni bazal membran üretimi ve perisitlerin toplanması, 6) Düz kas hücreleri, fibroblastlar ve perisitler yardımıyla stromal matriksin şekillenmesi (87) (Şekil 2). Endotel hücre proliferasyonu anjiogenik gelişimin temel bileşenlerinden biri olmasına rağmen, Sholley ve ark.(88). yaptıkları bir çalışmada anjiogenez için endotel proliferasyonunun şart olmadığını, damarlarda var olan endotellerin yeniden dağılımı ile oluştuklarını belirtmektedirler.

Adezyonların mikroskopik incelemesi, içerisinde çok ince damarsal yapıların olduğunu göstermiştir (49). Fibrozis, onarım alanında erken evrede gevşek ECM ve yeni damar çatısından oluşan granülasyon dokusundan ibarettir. Bu olay zedelenme alanına fibroblast göçü ve proliferasyonu, bu hücrelerden salınan bazı maddeler ile ECM oluşumundan ibarettir. Bu basamaklardan birisini oluşturan anjiogenezis vasküler bazal membranın parçalanması, anjiogenik uyarı ile orijinal kapillerlerden endotel hücre göçü, endotel hücre proliferasyonu, maturasyonu ve kapiller tüp içine organizasyonundan ibaret kompleks bir olaydır. Bu süreç, özellikle lökositler, makrofajlar ve mast hücreleri başta olmak üzere ortamda bulunan iltihabi hücreler, perisitler veya tümöral hücrelerden salınan VEGF, b-FGF, TGF β , PDGF, TNF α , EGF, İL-8 ve anjiogenin gibi proanjiogenik sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisiyle başlar. Bu faktörlerden bazıları doğrudan endotelial hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak onların proliferasyon ve migrasyonunu sağlarken, diğerleri anjiogenezisi stimüle etmek için lokal stromal veya inflamatuvar hücreleri uyarır (89, 90). Direkt etkili büyüme faktörleri olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PGF) bilinmektedir. VEGF, hipoksik durumlarda üretilir. İndirekt etkili faktörler olan transforming büyüme faktörü 3 (TGF- β 3) ve (TNF α) ise inflamatuvar hücrelerden salgılanan başka sekonder büyüme faktörleri yoluyla endotel proliferasyonu ve

migrasyonunu uyarırlar. Normalde birçok dokunun ECM'inde inaktif olarak bulunan bazı fibroblast büyüme faktörü (bFGF), PDGF, prostaglandinler , bazal membran komponentlerinin proteolizisi ile oluşan hyaluronik asitten çıkan oligosakkaritler gibi peptidler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), human angiogenik faktör (HAF), anjiotropin, yeni tanımlanmış sekretuvar glikoprotein olan ECM 1 de diğer anjiogenik faktörlerdir (83, 86).

Ciddi doku hasarını takiben oluşan adezyonlarda, stroma çatısındaki zedelenmeyi takiben ortaya çıkan skar dokusuyla oluşan iyileşme temel modeldir. Bu olayın 4 genel komponenti vardır: 1. anjiogenezis, 2. fibroblast göçü ve proliferasyonu, 3. ECM depolanması ve 4. fibrin doku maturasyonu ve reorganizasyonu (84).



Şekil 2. Anjiogenesis ve skar oluşum mekanizması

D.1. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

VEGF'nin yedi subtipi mevcuttur, bunlar arasında VEGF-A, VEGF-F ve plasenta büyüme faktörü (PIGF)'de bulunur. Son 15 yıl içinde VEGF ailesinin ve reseptörlerinin embriyonik vasküler gelişimde anahtar rol oynadığı, yetişkinlerde fizyolojik ve patolojik angiogeneze rol aldığı gösterilmiştir (91).

VEGF-A endotelyal hücrelerin proliferasyonu, tomurcuklanması ve tüp formasyonunu indükler (92). Ayrıca endotelyal NO sentetazı indükleyerek NO düzeyini artırmak yoluyla vazodilatasyona neden olur (93). İn vivo olarak anjogenezi ve fizyolojik vaskülojenезisi indüklediği gösterilmiştir (94, 95). Farelerde VEGF-A delesyonu letaldır. Vasküler defektlere ve kardiovasküler anomalilere neden olur (96). VEGF-A yara iyileşmesi, kronik hipertansiyon, ovulasyon, menstrasyon ve gebelik gibi birçok angiogenik süreci etkiler (97).

VEGF-B inflamatuvar angiogenik süreçte rol alır. Nakavt farelerde kollajenin indüklediği artiritte angiogenezi azalttığı gösterilmiştir (98). VEGF-B'den yoksun farelerde myokard enfarktüsü sonrası iyileşme ve kollateral gelişiminde bozukluk olduğu görülmüştür. Cerrahi iskemi yapılan fare modellerinde proangiogenik etkisi olduğu saptanmıştır (98, 99).

VEGF-C lenfoangiogenезisin potent bir uyarıcısıdır. İskemik tavşan modellerinde rekombinant VEGF-C uygulamasının angiogeneziste artışa neden olduğu gözlenmiştir. Yara iyileşmesinde angiogenезis ve lenfoangiogenезisi artırıcı rolü mevcuttur (100).

VEGF-D iskemik ve tümör angiogenезisi gibi erişkin yaşamdaki patolojik durumlarda angiogenезisi ve lenfatik damar gelişimini indüklediği gösterilmiştir (102). VEGF-D'den yoksun farelerde embriyolojik gelişim esnasında lenfatik damar defekti ortaya çıkmıştır (101)

VEGF-E potansiyel bir endotelyal hücre büyümesi stimülatörü olduğu görülmüştür. Farelerde subkutanöz dokuda ödem olmadan angiogenезisi belirgin derecede artırdığı

saptanmıştır. Topikal uygulamalarda yara anjiogenezisini artırdığı ve yara kapanmasını desteklediği görülmüştür (103). VEGF-F henüz yeterli bir bilgi yoktur. Lenfoanjiogeneziste rol aldığı düşünülmektedir (104)

PlGF insan plasentasında yüksek düzeyde bulunmuştur. Tiroid, kalp, beyin, akciğer gibi çoğu dokuda bulunmaktadır. Mitojenik potansiyeli ve permeabiliteyi artırıcı etkisi VEGF-A'ya oranla daha zayıftır (105). Endotel hücreleri ve monositlerin migrasyonunu ve VEGF-A aktivitesini potansiyalize ettiği bulunmuştur. Primer vasküler ağın oluşumu ve fetal anjiogeneziste rol aldığı gösterilmiştir. PlGF eksikliğinde fizyolojik ve patolojik anjiogeneziste, yara iyileşmesinde, inflamasyonda, tümör gelişiminde, iskemi sonrası kollateral gelişiminde bozukluk olduğu görülmüştür (106).

D.2.FGF

Asidik ve bazik faktörlerdir (aFGF ve bFGF). Anjiogenezde önemli rol aldığı düşünülen heparine bağlanan protein mitojenleridir(99). aFGF anjiogenezle ilk ilişkilendirilen faktördür. İn vitro olarak her ikisi de endotel hücrelerinde birçok süreci etkilerler. Endotel migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle ederler (107, 108). Kollajenaz ve PA üretimini uyarırlar (109). Tavuk koryoallantoik membranı ve korneasında in vivo olarak kan damarlarının tomurcuklanmasını indüklerler (110, 111). FGF hedef hücreleri yüzeyindeki yüksek affiniteli tirozin kinaz FGF reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Böylece endotel hücrelerin proliferasyonuna yol açar (112). ECM degradasyonu, anjiogenezis sürecinin ilk fazları sırasında önemli bir basamaktır. Plazmin, PA sistemi ve MMP'lar bu olayda rol alırlar (113). Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü plazmini plazminojene çevirir. Bir serin proteazı olan plazmin, fibrin ve diğer matris proteinlerini parçalar ve birçok MMP'ı aktive eder (114). FGF endotel hücrelerdeki ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ve MMP üretimini artırır. Ayrıca ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü ekspresyonunu düzenler (115).

D.3. PDGF

İlk olarak plateletlerden pürifiye edilmiştir. Daha sonra diğer hücrelerde de tespit edilmiştir (116). A ve B zincirlerinden oluşan heterodimer (PDGF-AB) veya homodimer (PDGF-AA veya -BB) formda bulunur. Anjiogenezisteki rolü net değildir (117). İn vivo ve in vitro olarak vasküler hücreler üzerindeki etkileri anjiogeneziste rol aldığını desteklemektedir. Kapiller endotelyal hücreler PDGF reseptörlerini eksprese eder ve bu reseptörler uyarıldığında DNA sentezi artar (118, 119). Anjiogenik tomurcuklanma ve kanal oluşumunu sağlar (119, 120). PDGF reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiş olan perisitlerin ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder (116, 121). Yakın zamanda in vivo olarak anjiogenezisi stimüle ettiği bulunmuştur (122, 123). Nakavt fare modellerinde kapillerlerin gelişimi için gerekli olan tümör perisitlerinin birikiminde rol aldığı gösterilmiştir (124). Perisitlerin normal mikrodamar stabilitesi için gerekli olduğu düşünülmektedir. Perisit yokluğu olan fare modellerinde mikrovasküler yapıda birçok anomali olduğu gösterilmiştir (125, 126). Tümörlerde perisit birikimi araştırılmış, PDGF'nin önemli rol aldığı saptanmıştır. PDGF yokluğu olan fare modellerinde transplante edilen edilen tümör dokularında daha az perisit görülmüştür (126).

D.4. TGF β

Son derece korunmuş bir sitokin ailesidir (127). Endotelyal ve diğer hücreleri etkileyerek proanjiojenik ve antianjiojenik özellik gösterir. Düşük dozlarda anjiojenik faktörleri ve proteinazları upregüle ederek anjiogenezise katkıda bulunur. Yüksek dozlarda endotelyal hücre büyümesini inhibe eder. Bazal membran yeniden oluşumunu başlatır. Düz kas hücre diferansiasyonu ve birikimini stimüle eder (128). Farelerde gen çalışmaları ile TGF β kaybının damar duvarı bütünlüğünde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. TGF β reseptör inaktivasyonu hematopoetik sistem ve yolk sac damar yapılarında defektlere bağlı olarak letal sonuçlanmaktadır (129). TGF β 'nin anjiogenezisi stimüle ederek tümör büyümesini ve metastazını güçlü şekilde aktive ettiği gösterilmiştir (130, 131).

E. METİLEN MAVİSİ

Ehrlich tarafından 1891’de ilk sentetik antimalarial ajan olarak keşfinden bu yana metilen mavisi (MM) klinik tıbbın pek çok farklı alanında kullanılmaya başlanmıştır, bunlar arasında septik şok, nefrolithiasis, methemoglobinemi ve ensefalopati yer almaktadır (132–134).

Vitamin E, süperoksit dismutaz, katalaz ve allopurinol gibi antioksidan özellikli birçok bileşiğin adezyonlardan korunmada etkili olduğu bildirilmiştir (135). MM’nin antioksidan etki mekanizması sitokrom oksidaz, katalaz, vitamin E gibi antioksidanlardan farklı görünmektedir. MM, durumla ilişkili olarak peroksidan ve antioksidan özellik gösterir. Salaris ve ark.(136) MM’ni parazitik elektron alıcısı olarak tanımlamışlardır. Serbest oksijen oluşumuna neden olan reaksiyonlarda peroksidan özellik gösterir. NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz gibi NADPH tüketimini inhibe ederek antioksidan etki gösterir (137). Örneğin, bir elektron alıcısı olarak MM, ksantin oksidazdan elektron transferi için moleküler oksijen ile yarışarak süperoksit gibi oksijen radikallerinin üretimini inhibe eder (137, 138). MM ışık varlığında serbest oksijen oluşumunu artırarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmek yerine indükler (139). Perfüze arteriollerde MM hemen hücre içerisine transport edilir ve hücre içinde ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz gibi NADPH tüketici oksidazlardaki aktive demir sülfür merkezlerinden elektron alır (137). NADPH oksidaz aktivasyonu endotel hücre aktivasyonunda kritik bir basamaktır. Bu durumun sonucunda VCAM-1 ve E-Selektin gibi sellüler adezyon moleküllerinin yüzeyel ekspresyonunda artış olur. Bu fonksiyonuyla elektronların moleküler oksijene transferini ve süperoksitlerin enzimatik üretimini bloke eder (137). Perfüze arteriollerde ekstrasellüler SOD oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. MM, solubl guanilat siklaz (sGC) ve Inos’un (indüklenebilir nitrik oksit sentetaz) kombine nonselektif inhibitörüdür (41). MM, guanilat siklaz (GC) enziminin hem grubuna bağlanarak enzimin inhibisyonuna neden olur. GC enzimi GTP’yi cGMP’ye dönüştürür ve tüm hücrelerde

bulunur. cGMP hücrelerde sekonder messenger olarak rol alır. Sitozolda lokalize olan soluble GC izoenzimi, esas olarak NO tarafından aktive edilir ve enzimin prostetik hem grubuna bağlanır. Böylece cGMP bağımlı gen transkripsiyonu yoluyla endotel hücrelerinin büyümesini ve diferansiasyonunu sağlar.

MM'nin farmakolojik etkileri arasında O₂ radikali üretimi, nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibisyonu, K kanallarının inhibisyonu sayılabilir (18). NOS ezimine bağlı ferrous (iki değerlikli) demirin oksidasyonu ile enzimin katalitik fonksiyonlarını bloke eder.

MM'nin adezyon oluşumundan koruyucu etkisinin NOS inhibisyonu yolu ile olduğunu düşünülmüş olmasına karşın, N(G)-nitro L-arginine methyl ester (L-NAME) gibi NOS inhibitörlerinin cerrahi olarak indüklenmiş adezyon modellerinde MM'nin etkisini taklit etmedikleri gösterilmiştir (41). Paradoksik olarak L-arginine ve spermine-nitric oxide (SPERNO) gibi NO donörlerinin adezyon oluşumunu azalttıkları saptanmıştır (142,143). Bu nedenle, MM'nin adezyon oluşumu üzerine olan etkisinin farmakolojik profili NO yolağı inhibisyonu ile uyumlu değildir. MM'nin adezyon oluşumu üzerindeki inhibitör etkisini açıklayabilecek bir çok biyolojik etkisi vardır (144). MM'nin serbest radikaller üzerinden adezyon oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Süperoksitler, peroksitler ve hidroksil radikalleri gibi lokal üretilen serbest radikaller poliunsatüre yağ asitlerinin potansiyel oksitleyicileridir. Bu mekanizmayla selüler membranları hasarlayarak peritoneal adezyon oluşumunu indüklediği düşünülmektedir (145). MM yan etkisi olmayan güvenli bir maddedir. Siyanid zehirlenmesi olan insanlarda 7 mg/kg'a kadar uygulanmış ve herhangi bir yan etki gösterilmemiştir (146).

F. PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin [1-(5-oxohexyl)-3,7-dimetilksantin] bir metilksantin derivativesidir. Pentoksifilin'in etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (147, 148). Uzun yıllar periferik vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Bu ilacın hayvan modellerinde ve insanlarda farklı immün aracılı hastalıklarda etkili olduğu bilinmektedir. Pentoksifilin önemli immunoregülatuar ve antiinflamatuvar etkisi olan nonselektif bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Bazı çalışmalarda pentoksifilinin etkisinin fosfodiesteraz enzimi inhibisyonu sonucu intraselüler cAMP artışından kaynaklandığını gösterilmiştir (149). Pentoksifilin eritrosit deformabilitesini düzeltir, platelet ve eritrosit agregasyonunu azaltır. Ayrıca plazma ve fibrinojen viskozitesini azaltır. Pentoksifilinin normal lökosit fonksiyonları üzerine etkisi yoktur. Bununla birlikte tüm inflamatuvar hastalıklarda aktive nötrofil fonksiyonları üzerine etki eder. Lökositlerce yürütülen fibrinolitik yolak aktivasyonunu artırır ve trombozdan korunmada önemli rol oynar (150). İnflamatuvar sitokinler (IL-1 ve TNF α) adherens ve peroksidatif serbest radikal üretimini indükler, bu süreç vasküler doku hasarına ve ateroskleroz oluşumuna yol açar. Endotelyal hücreler ve yüzeyler üzerine yapışmayı azaltır. Lizozim ve süperoksit salınımı inhibe eder, kemotaksisi artırır. Bazı hayvan şok ve infeksiyon modellerinde aktive nötrofillerce yürütülen hücre doku hasarını azaltır. Dahası endotelyal hücrelere nötrofil adezyonunu inhibe ederek inflamasyon ve tromboz gelişiminde önemli bir faktör olan lökosit-endotel, lökosit-platelet etkileşimini düzenler. Pentoksifilin in vitro olarak periferik kan T lenfositlerinin aktivasyonunu ve adezyonunu inhibe eder (151-153). Pentoksifilin in vitro olarak dermal fibroblastlarda glikozaminoglikan ve kollajen sentezini inhibe eder. Ayrıca dermal fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Aynı etkiyi postoperatif adezyon bantlarından elde edilen fibroblastlar üzerinde gösterebilir. Böylece adezyonu azaltır. Sıçanlarda intestinal rezeksiyon sonrası anastomoz bölgesinde

intraperitoneal adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (154). Deneysel olarak indüklenmiş bir sıçan modelinde adezyonu azalttığı gösterilmiştir (155).

G. ENOKSAPARİN

Heparin adezyonlardan korunmada en çok araştırılmış antikoagülandır (156). Düşük molekül ağırlıklı (LMW) heparinlerin adezyon oluşumunu azaltıcı etkisi, heparin molekülünün farklı etki mekanizmaları ile açıklanabilir. LMW heparinler fragman olmayan heparin fragmanlarıdır ve kontrollü enzimatik veya kimyasal depolimerasyonu ile üretilirler (157). Heparine denk antitrombotik etkinliğe sahip olarak, daha az kanama riski oluşturmaları yanında kullanımları da daha kolaydır (158, 159). Stabil olmayan angina, inme, venöz tromboembolizm profilaksisi ve tedavisinde güvenle kullanılmaktadırlar (157). Heparin adezyon oluşumunu etkin bir biçimde engeller fakat yüksek hemoraji riski taşır. LMW heparinler ise kanama riski taşımazlar fakat adezyon oluşumunu engellemede yetersiz olabilirler (157).

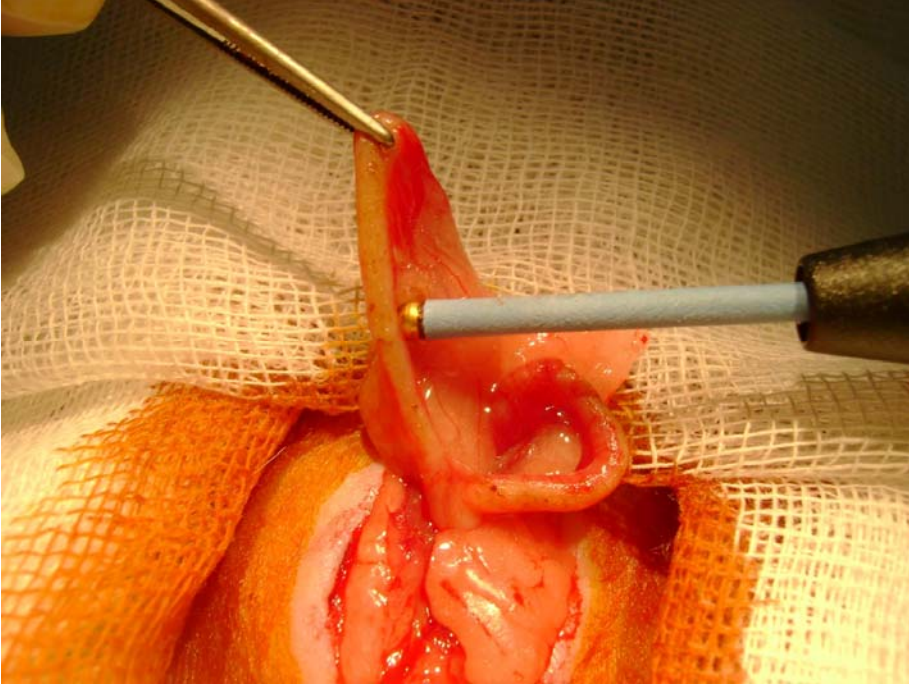
Heparin, in vivo olarak antitrombin III ile kompleks oluşturur ve trombin parçalanmasını artırır (160). Bu kompleks özellikle faktör Xa olmak üzere trombin dışındaki serin proteazları da inhibe eder (161). Heparin olasılıkla makrofajların PA salgılamasını stimüle eder ve ayrıca PA aktivitesini de doğrudan stimüle ederek plazminojenin etkisini artırır (162, 163). Böylece adezyon oluşumunun ikinci fazı olan fibrin depolanması azalır, sonuç olarak adezyon oluşumu engellenir. Heparin fibroblast büyüme faktörüne bağlanarak kutanöz yaraların iyileşmesine katkıda bulunur (164). Ayrıca, lökosit adezyonu olmak üzere lökosit fonksiyonunu da etkiler (165). Heparin fragmanları farklı olarak FGF mitojenik etkisini potansiyalize edebilir (18).

MATERYAL VE METOD

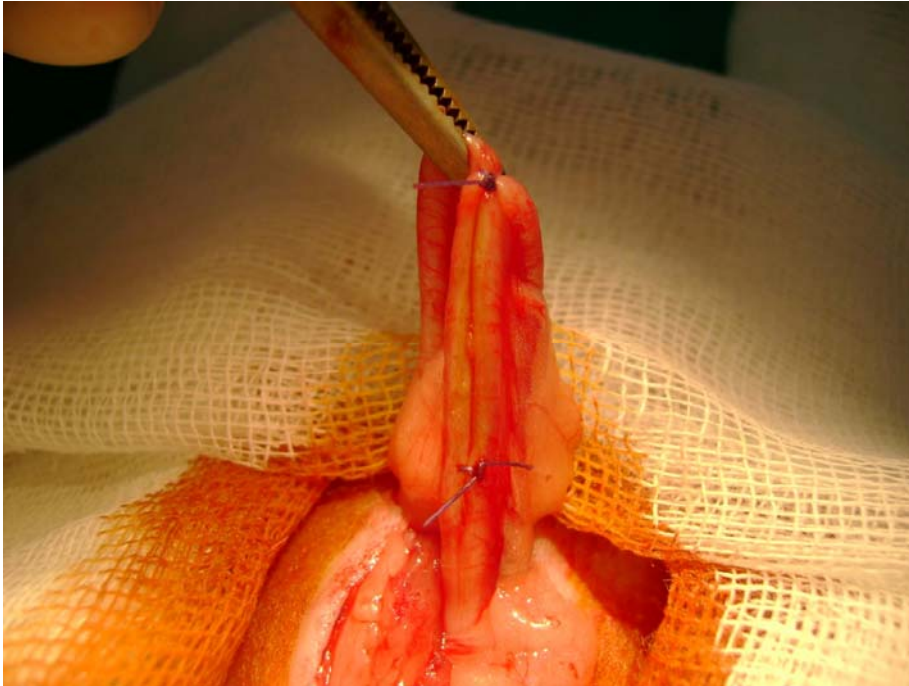
METOD

Bu çalışmada 40 adet, 200–250 gr ağırlığında, gebe olmayan Wistar albino türü dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta eşit sayıda olmak üzere 4 gruba randomize edildi. Sıçanlar standart oda ısısında (21-23 C°) ve %60-65 nem olan ortamda tutuldu. Standart sıçan besini ve su ortamda sınırsız miktarda bulunduruldu. Sıçanlara ketamin hidroklorid (40 mg/kg/IV, Xylazine) ile anestezi uygulandı. Operasyon öncesi sıçanların abdominal bölgeleri traş edilip, povidon iyodürle üç kez boyanarak sterilizasyon sağlandı. Steril şartlarda 3 cm'lik alt abdominal midline insizyonla batına giriş sonrası her 2 uterin hornun antimezenterik yüzeyinde 3 cm'lik alana radyofrekans unipolar koterle (Elman Surgitron®, Leofarma, İstanbul, Türkiye) 5 MHz frekansta koterizasyon yapıldı (Resim 1). Birinci grup olan kontrol grubundaki sıçanlara yalnızca koterizasyon uygulanmış, herhangi bir ajan kullanılmamıştır. İkinci gruba 1 mg/kg enoksaparin (164) (Clexane®, Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye), üçüncü gruba 2 ml % 1'lik MM (177,178) (Methylene Blue, Sigma, USA), dördüncü gruba 45 mg/kg pentoksifilin (143) (Trental ampul®, 100 mg /5 ml, Aventis Pharma, İstanbul, Türkiye) uterin hornlarda oluşturulan cerrahi lezyonun üzerine uygulandı ve her iki horn 4-0 polyglactin suturele birbirine bağlandı (Resim 2). Aynı tür suturele abdomen 2 kat devamlı, cilt ise tek kat devamlı kapatıldı. Uterin hornların hava ile temas süresi 10-20 dk arasında değişmiştir. Operasyondan 14 gün sonra sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürülmüş ve batına subkostal bölgeden laparotomi yapılmıştır. Sıçanlar, operasyonda hangi ajanın kullanıldığını bilmeyen kadın doğum uzmanı tarafından makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Makroskopik değerlendirme için daha önce Linsky ve ark. (71) tarafından tariflenmiş olan adezyon skorlama sistemi kullanıldı. (Tablo 1 ve 2). Total adezyon skoru ise; horn için belirlenen adezyon yaygınlık skoru ile adezyon şiddeti skorunun aritmetik toplamı

olarak hesaplandı. Total adezyon skoru değerleri 0-4 arasında değişti. rnek fotoğraflar alındı. (resim3-resim8).



Resim 1. Hornların koterizasyonu



Resim 2. Hornların birbirine bağlanması

Dört gruba ait biyopsi materyalleri histolojik inceleme, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyamalar yapılmak üzere % 10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen hemotoksilen eozin ile boyalı preparatlar makroskopik adezyon skorları bilinmeksizin değerlendirilmeye alınmıştır. Serozal yüzeydeki inflamasyon, fibroblastik aktivite, yabancı cisim reaksiyonu, kollajen formasyonu ve vasküler proliferasyon şiddeti Kanbour-Shakir ve ark.(166) yöntemine göre grade 0 ile grade 4 arasında semikantitatif olarak derecelendirildi (Tablo 4). Ayrıca bütün preparatlarda kollajenizasyonun şiddetini daha belirgin hale getirmek amacıyla Massons-Trichrom histokimyasal boyama uygulandı. Buna ait sonuçlar ise 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak skorlandı. Adezyon oluşumunda bir basamak olan anjiogenezi yorumlamak amacıyla preparatlardan 4 mikron kalınlıkta kesitler alındı, immunohistokimyasal olarak VEGF Ab-7 (Mouse Monoclonal Antibody, Cat # MS-1467-R7, Neomarkers, USA, 2007), bFGF (Mouse Monoclonal Antibody, Cat # AM 359-5M, Biogenex, USA, 2007), PDGF (Rat Monoclonal Antibody Clone, Cat # RB-9257-R7, Neomarkers, USA, 2007), TGF- β 3 (Rabbit Monoclonal Antibody, Cat # RB-9262-R7, Neomarkers, USA, 2007) belirleyicileri kullanıldı. Sonuçlar, 0, 1+, 2+, 3+ ve 4+ olarak skorlandı. Örnek fotoğraflar alındı. (Resim9-Resim20)

Tablo 2. Adezyon yaygınlık skoru.

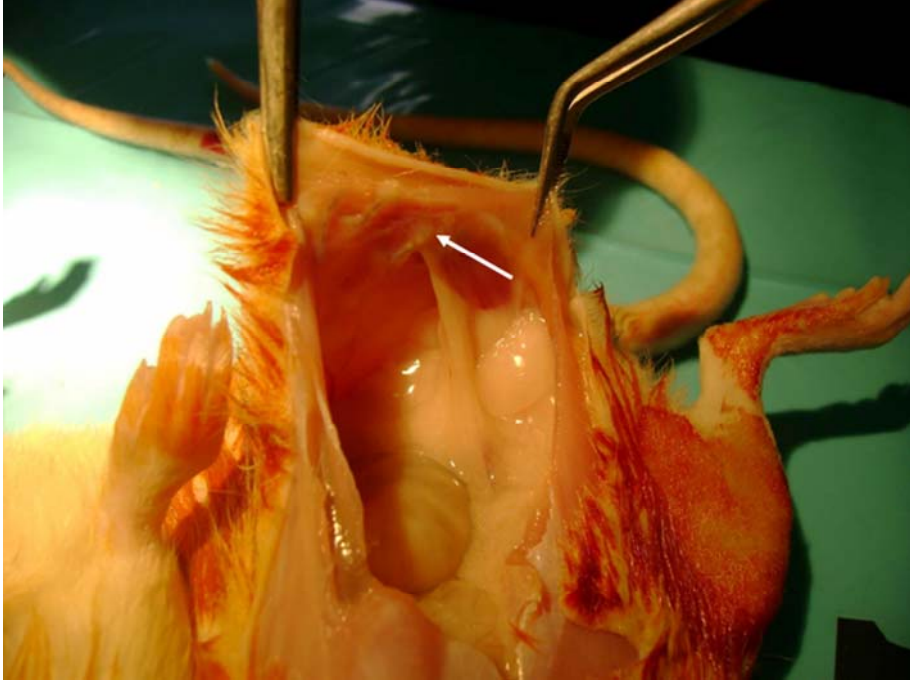
0	Adezyon yok
1	Travmatize alanın %25'inde
2	Travmatize alanın %50'inde
3	Total tutulum

Tablo 3. Adezyon şiddet skoru.

0	Ayrılmaya direnç yok
0,5	Orta şiddette direnç var
1	Keskin diseksiyona gerek var

Tablo 4. Histolojik adezyon skoru.

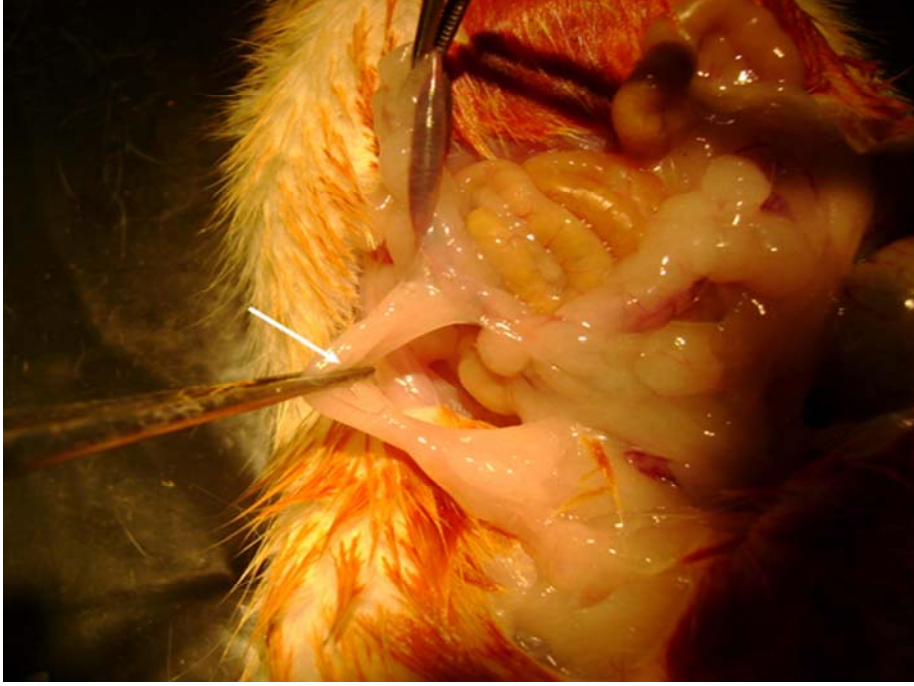
	inflamasyon	Fibroblastik aktivite	Yabancı cisim reaksiyonu	Kollojen formasyon	Vasküler proliferasyon
Grade 0	yok	yok	yok	yok	yok
Grade 1	%25 miks inflamasyon	hafif	hafif	hafif	hafif
Grade 2	%50 miks inflamasyon	orta	orta	orta	orta
Grade 3	%75 miks inflamasyon	belirgin	belirgin	belirgin	belirgin
Grade 4	Masif inflamasyon	masif	masif	masif	masif



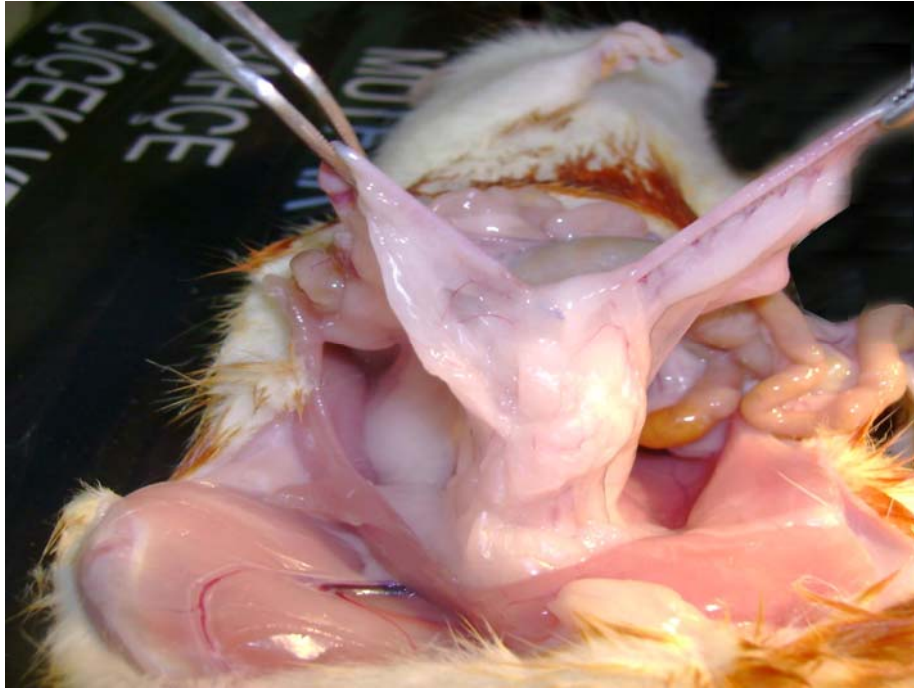
Resim 3. Batın ön duvarında keskin diseksiyon gerektiren adezyon.



Resim 4. Hornun %50'sini kaplayan orta direnç gösteren adezyon.



Resim 5. Hornda keskin diseksiyon gerektiren adezyon.



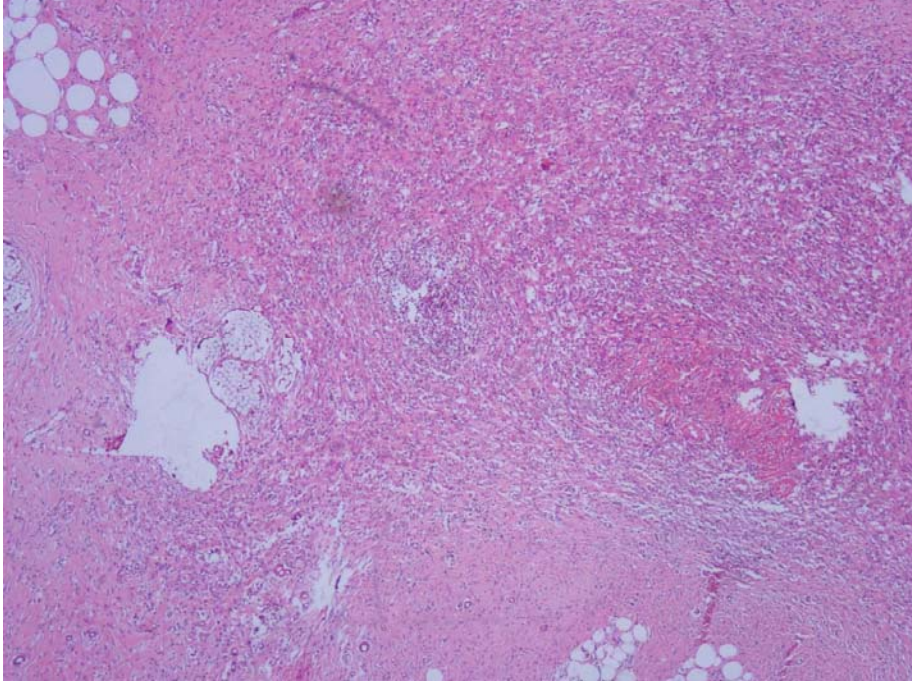
Resim 6. Skor 4 adezyon.



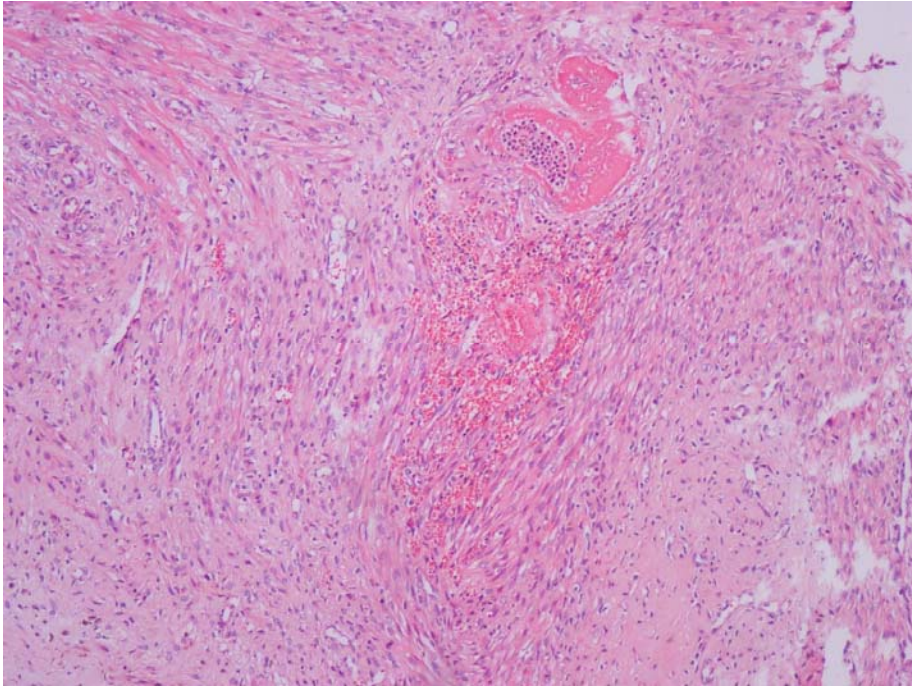
Resim7. Hornun %25'ini kaplayan adezyon



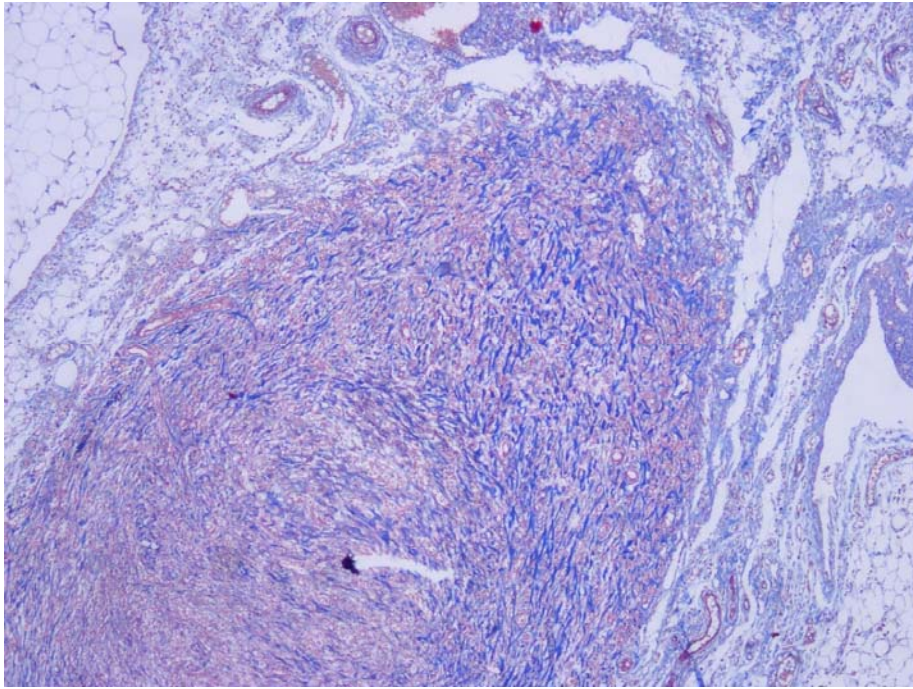
Resim 8. Yoğun omental yapışıklıklar.



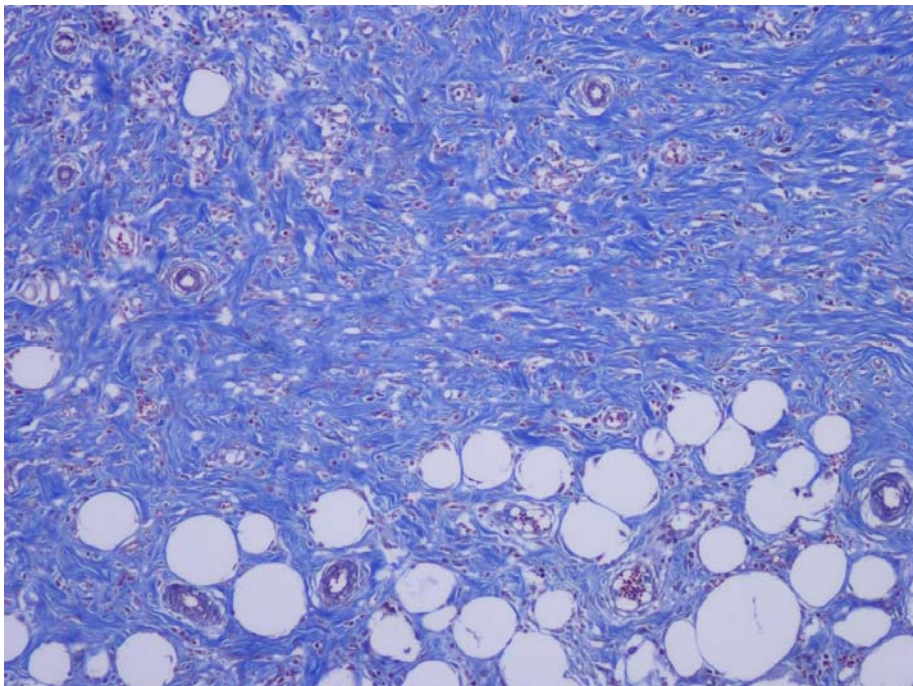
Resim 9. Enoksaparine ait Grade IV enflamasyo ve yaban cisim reaksiyonu (HEx10)



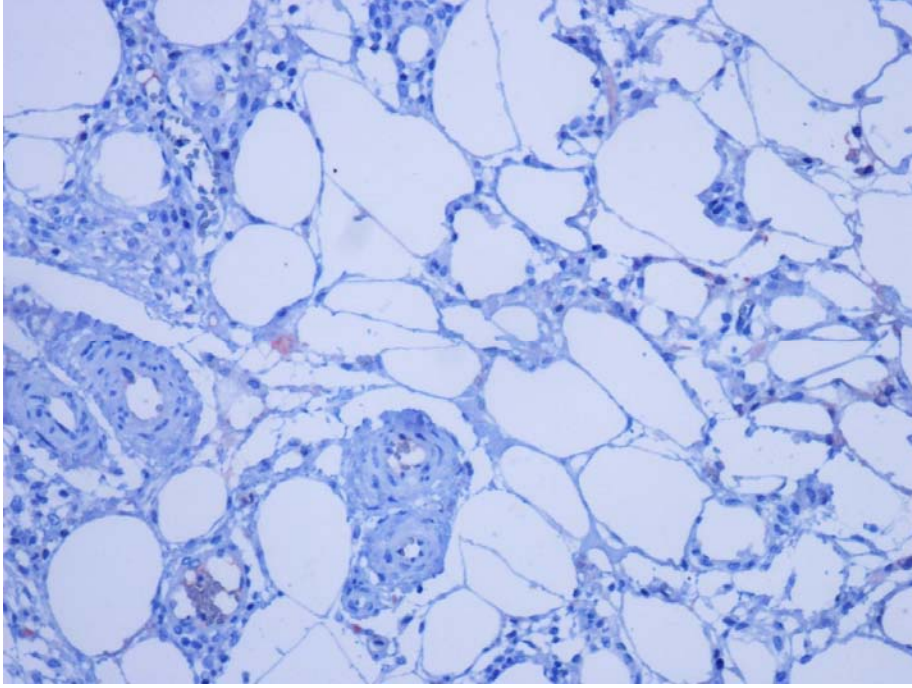
Resim 10. Kontrol grubuna ait Grade III fibroblastik aktivite Grade II vasküler proliferasyon (HEx10)



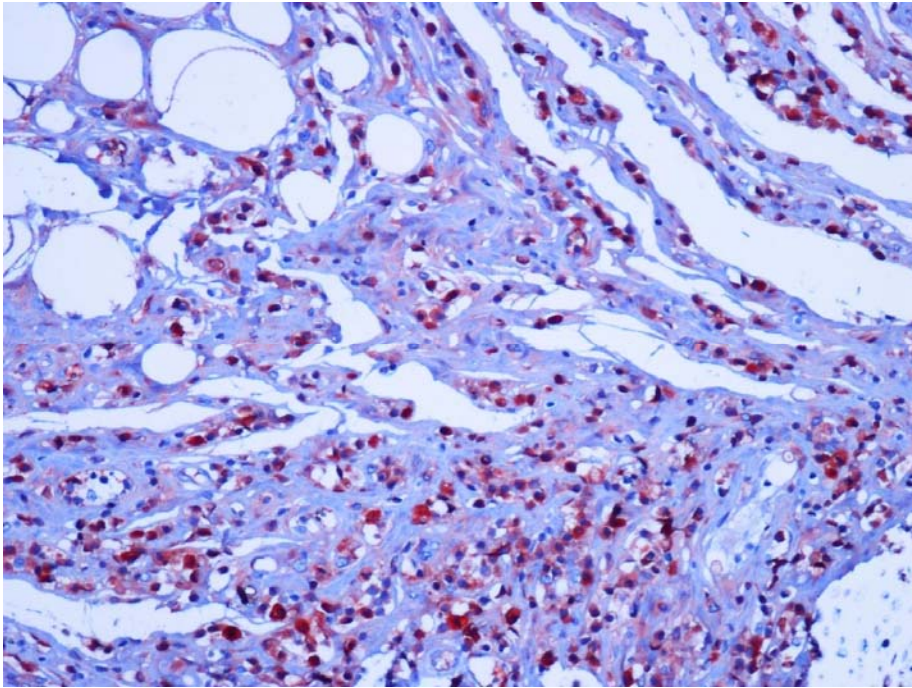
Resim 11. Enoksaparine ait Grade I kolejenizasyon (MTx40)



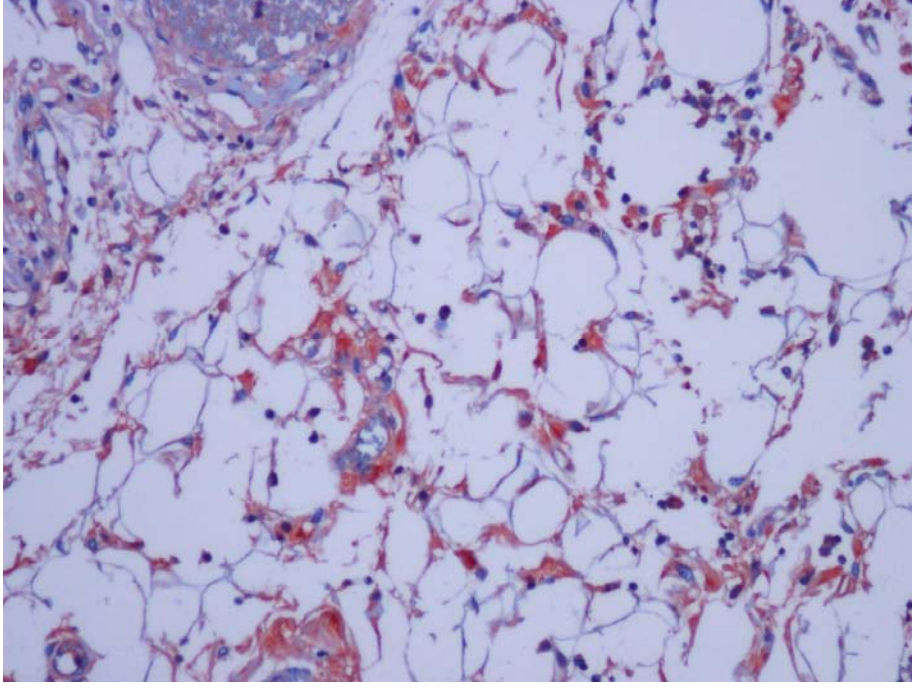
Resim 12. Enoksaparine ait Grade IV kolejenizasyon (MTx20)



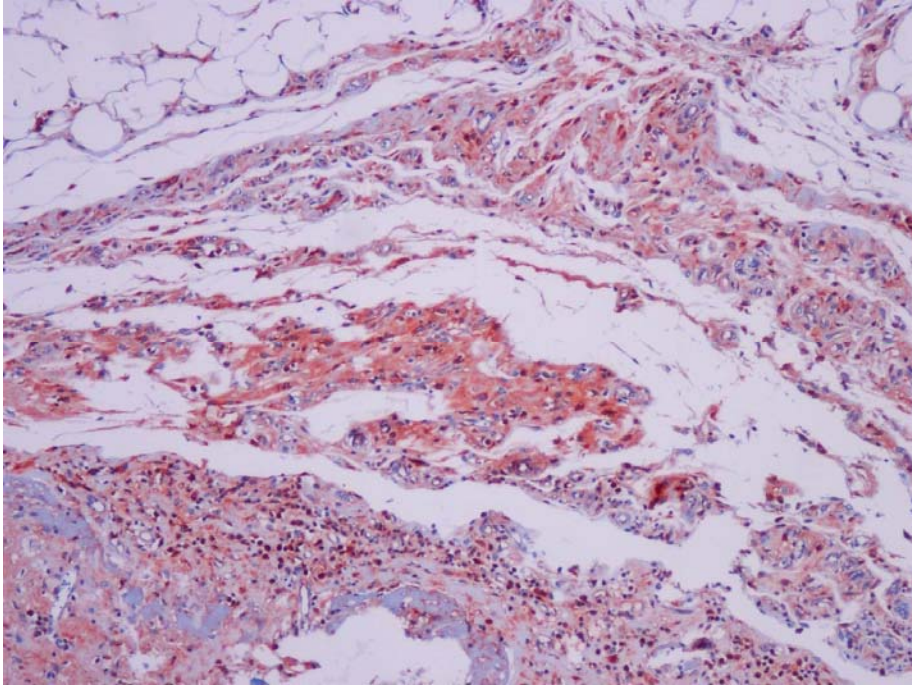
Resim 13. Kontrol grubuna ait VEGF negatif (İHKx40)



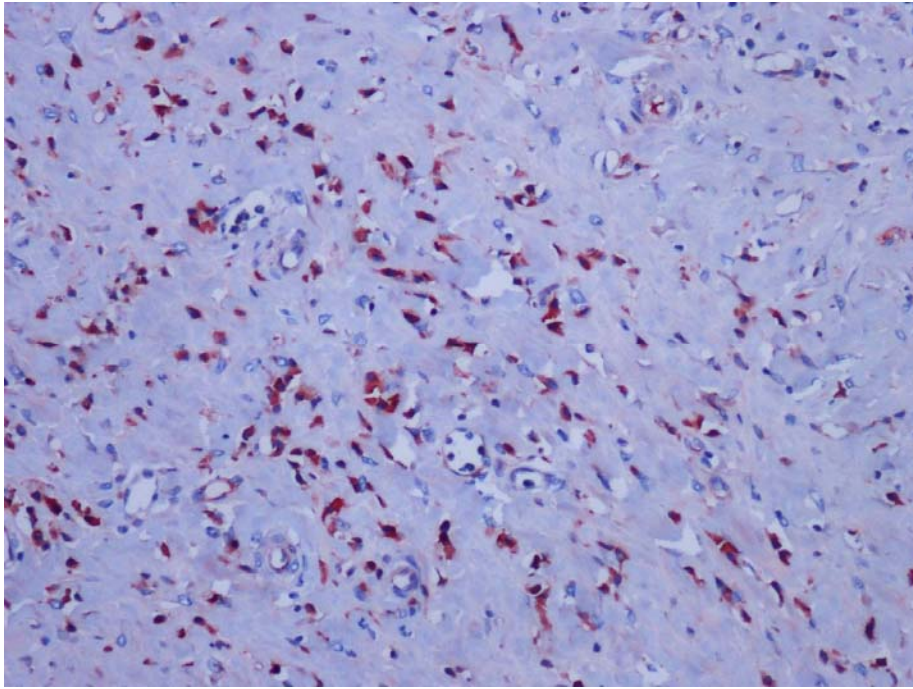
Resim 14. Kontrol grubuna ait VEGF dört pozitif (İHKx20)



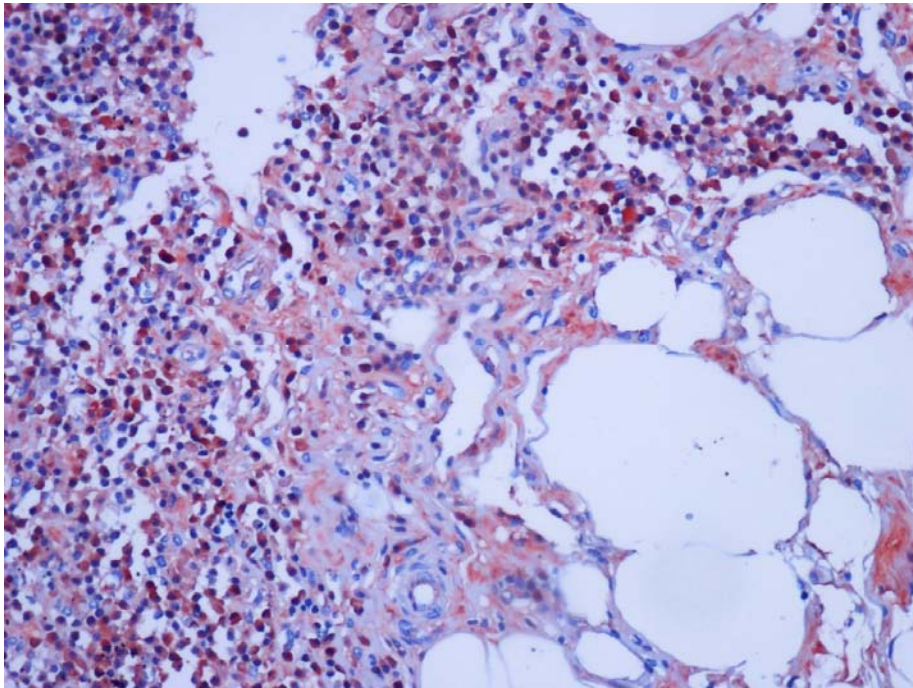
Resim 15. Kontrole ait TGFβ ile iğsi hücrelerde üç pozitif (İHKx20)



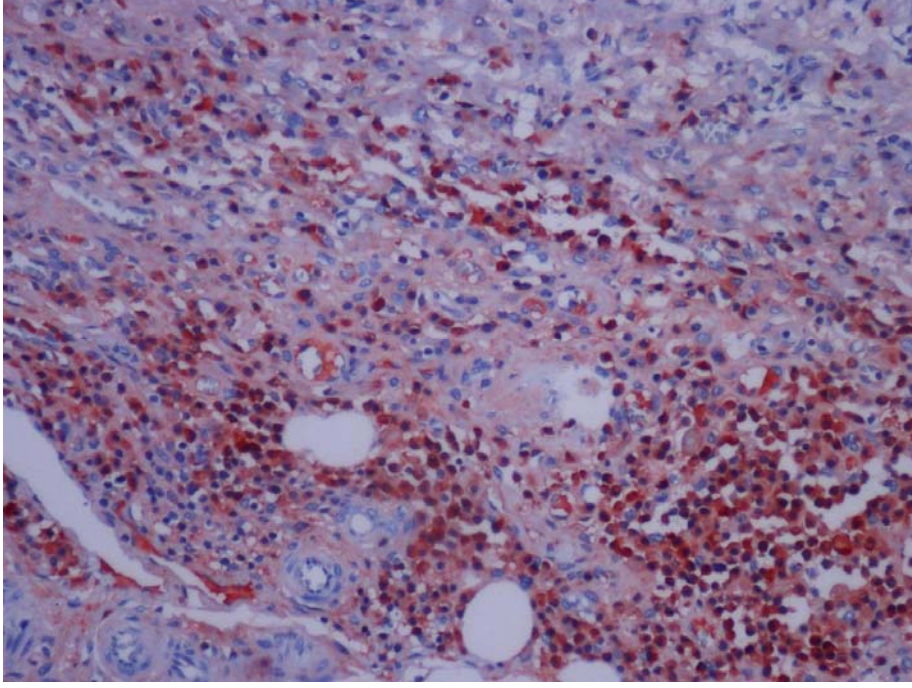
Resim 16. Kontrole ait TGFβ ile iğsi hücreler mononükleer iltihabi hücreler ve zeminde kolejene matris bir pozitif (İHKx10)



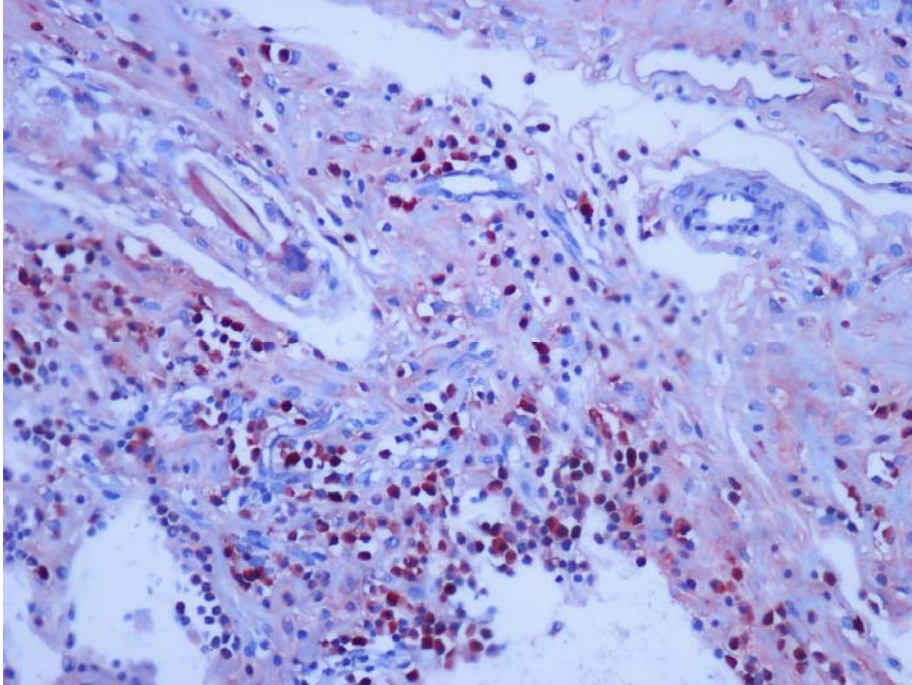
Resim 17. Metilen mavisi ile TGFβ ile iki pozitif (İHKx20)



Resim 18. Kontrol grubuna ait PDGF ile dört pozitif mononükleer hücreler (İHKx10)



Resim 19. Enoksaparine ait bFGF ile dört pozitif mononükleer hücreler (İHKx20)



Resim 20. Pentoksifiline ait bFGF ile iki pozitif mononükleer hücreler (İHKx20)

H. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gruplar arasındaki adezyon yaygınlık, adezyon şiddet, total adezyon, inflamasyon, fibroblastik aktivite, yabancı cisim aktivasyonu, kollajen formasyonu, vasküler proliferasyon, MT, VEGF, PDGF, TGF ve aFGF skorların karşılaştırılması için Kruskal Wallis ANOVA ve Tukey testi uygulandı. $P < 0,05$ ise fark anlamlı olarak kabul edildi.

İ. BULGULAR

Çalışma gruplarının tüm adezyon ve histolojik bulguları Tablo 5’de sunuldu.

Tablo 5. Gruplara göre bulguların dağılımı.

	Kontrol (n=10)	Enoksaparin (n=10)	Metilen mavis (n=10)	Pentoksifilin (n=10)
Adezyon yaygınlık skoru	3(1-3)	1,5-(1-3) ^a	3(1-3)	3(2-3)
Adezyon şiddet skoru	2(1-2) ^b	1(0-1)	1(0-2)	1(1-1)
Total adezyon skoru	3,75-(2-4)	2(1-3,5) ^c	3(1,5-4)	3,5(2,5-3,5)
İnflamasyon skoru	1(0-3)	3(2-4) ^d	2(1-3)	1,5(0-3)
Fibroblastik aktivite skoru	2(2-4)	2(1-4)	1(0-2) ^e	2(2-3)
Yabancı cisim reaksiyon skoru	1,5(0-3)	3(1-4)	3(1-4)	1(0-3)
Kollajen formasyon skoru	2,5(2-4)	1,5(1-4)	1(0-4) ^f	2(1-3)
Vasküler proliferasyon skoru	2(1-3)	2(1-3)	1(0-3) ^g	2(1-4)
MT skoru	2,5(1-4)	2(1-4)	0,5(0-2) ^h	2(2-3)
VEGF skoru	0,5(0-4)	0,5(0-2)	0(0-1)	0(0-3)
PDGF skoru	2,5(1-4)	2(1-4)	1(0-2) ⁱ	1(1-3)
TGF skoru	2(0-4)	2(0-3)	1(0-3)	2(0-3)
aFGF skoru	2(0-4)	2(1-4)	1(0-2)	2(0-4)

MT, Masons trickrom; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; PDGF, platelet kökenli büyüme faktörü; TGF, transforme edici faktör; aFGF, asidik fibroblast büyüme faktörü.

^aP < 0,05 pentoksifilin grubuna karşın.

^bP < 0,05 enoksaparin, metilen mavis ve pentoksifilin grubuna karşın

^cP<0,05 kontrol, metilen mavis ve pentoksifilin grubuna karşın

^dP<0,05 kontrol, metilen mavis ve pentoksifilin grubuna karşın

^eP<0,05 kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin grubuna karşın

^fP<0,05 kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin grubuna karşın

^gP<0,05 kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin grubuna karşın

^hP<0,05 kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin grubuna karşın

ⁱP<0,05 kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin grubuna karşın

1. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının adezyon yaygınlık skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece enoksaparin grubunun adezyon yaygınlık skoru pentoksifilin grubununkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
2. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının adezyon şiddet skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece kontrol grubunun adezyon şiddet skoru enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).
3. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının total adezyon skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece enoksaparin grubunun total adezyon skoru kontrol, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
4. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının inflamasyon skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece enoksaparin grubunun inflamasyon skoru kontrol, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).
5. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının fibroblastik aktivite skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece metilen mavisi grubunun fibroblastik aktivite skoru kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
6. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının kollajen formasyon skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece metilen mavisi grubunun kollajen formasyon skoru kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

7. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının vasküler proliferasyon skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece metilen mavisi grubunun vasküler proliferasyon skoru kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
8. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının MT skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece metilen mavisi grubunun MT skoru kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
9. Kontrol, enoksaparin, metilen mavisi ve pentoksifilin gruplarının PDGF skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece metilen mavisi grubunun PDGF skoru kontrol, enoksaparin ve pentoksifilin gruplarınınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Postoperatif adezyon oluşumu, cerrahinin sonucunu belirleyen parametrelerin en önemlilerinden olup, özellikle genç kadınlarda infertilite ve kronik ağrı gibi önemli sonuçlar doğurabilmektedir (1, 2). İnfertilite, abdominal ve pelvik ağrı, barsak obstrüksiyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açması nedeni ile postoperatif adezyonlar yıllar geçtikçe önemi artan bir durumdur.

Postoperatif adezyon oluşumunu önlemek amacıyla birçok tedavi yöntemi kullanılmıştır. Adezyon oluşum basamakları şöyledir: doku enflamasyonu ve anjiogenezis, fibrin depolanması, fibrin organizasyonu, kollajen oluşumu ve maturasyonu. Bu basamakların herbirine müdahale edilerek adezyon oluşumu önlenir. Omentum majus adezyon oluşumunda en fazla etkilenen dokudur ve omental adezyonlar daha hızlı gelişir (167, 168). Çalışmamızda da yoğun olarak omental adezyonlar gözlenmiştir.

Hayvan çalışmaları adezyonların cerrahi sonrası barsağın iskemik alanlarına vasküler köprü sağlamak üzere oluştuğunu ancak zamanla avasküler fibröz yapılara dönüştüklerini desteklemektedir (10, 168). Kemirici hayvan modelleri travmadan 6 saat sonra adezyon içerisinde kan damarları oluştuğunu ve maksimal anjiogenezisin 3. ve 12. günler arasında geliştiğini göstermişlerdir (169, 170). Histolojik ve ultrastrüktürel çalışmalar matür insan adezyonlarının çok sayıda kan damarları içerdiklerini saptamışlardır (171). Bununla birlikte adezyon içerisindeki kan damarlarının gerçek bir intimaya sahip olmadıkları, bu nedenle fonksiyonel olmadıkları öne sürülmüştür (172). Adezyon damarlarının zaman içerisinde afonksiyonel hale geldiği belirlenmiştir (168).

MM'nin, in vivo ve in vitro olarak anjiogenezisi stimüle ettiği, anjiogenik tomurcuklanma ve kanal oluşumunu sağladığı gösterilmiş olan PDGF düzeyini azalttığı

gösterilmiştir(173). MM'nin tavuk koryoallantoik membranında antiangiogenik etkide bulunduğu gösterilmiştir (174). Ancak, MM'nin anjiogenezis ile ilişkilendirilmiş diğer sitokinler olan VGF, aFGF ve TGF üzerine anlamlı etkisi yoktu.

İnflamatuar süreç mezotelyal hücrelerin aktivasyonu ile birlikte nötrofil, monosit, makrofaj ve mast hücrelerinin depolanması ile seyreder. Bu hücreler inflamatuvar sitokinler sekrete ederler. Reaktif oksijen radikalleri salgırlar. Bu maddeler adezyon oluşumu ve maturasyonunu başlatır. Bu hipotezi destekleyen çalışmalarda oksidatif stresle azalmış fibrinolitik aktivite arasında ilişki gösterilmiştir. Birçok antioksidan maddenin deneysel olarak indüklenmiş adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (175, 176). İntraperitoneal MM uygulamasının abdominal cerrahide adezyon oluşumunu etkili bir biçimde azalttığı gösterilmiştir (41, 137, 177-179). Kluger ve ark.(177) %1 ve %0,125 aralığındaki konsantrasyonlarda yapılan çalışmalarda en etkili konsantrasyonun %1'lik olduğunu saptamışlardır. Optimal etkili intraperitoneal MM uygulama dozunun %1-2 (v/v) aralığında olduğu bildirilmiştir (41, 177). Bir çalışmada MM'nin %1'lik konsantrasyonunun adezyon oluşumunu engellemede etkili olduğu gösterilmiştir (178). Bununla birlikte, daha yüksek (%5-7) ve düşük (%0,1-0,5) konsantrasyonların etkisiz olduğu belirtilmektedir (177). MM'nin yüksek konsantrasyonlarda (%9) adezyonları indüklediği ve makrofajları aktive ettiği bildirilmiştir.

MM'nin antiangiogenik etkisi olduğu gösterilmiştir ve bu etkisinin NO üzerine olan etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (174). MM, sGC ve Inos'un kombine nonselektif inhibitörüdür. MM'nin nonselektif bir NOS inhibitörü olduğu gösterilmiştir; hem yapısal hem de indüklenebilir NOS izoformlarının inhibisyonunda rol oynadığı belirtilmektedir. NO düz kasları gevşetirci etkisini inhibe eder ve aynı zamanda vazodilatatör etkisi de vardır (180, 181). L-Arjinin'den NOS tarafından sentezlenen NO'nin koruyucu ve yıkıcı etkileri olabilir

(182). NO anjiogenezisin ana mediatörüdür; anjiogenik ve angiostatik etkileri gösterilmiştir (183, 184). MM'nin adezyon oluşumundan koruyucu etkisinin NOS inhibisyonu yolu ile olup olmadığına ilişkin çelişen görüşler mevcuttur. NOS inhibitörlerinin cerrahi olarak indüklenmiş adezyon modellerinde MM'ne benzer etki göstermedikleri saptanmıştır (41). Bu nedenle, MM'nin adezyon oluşumu üzerine olan etkisinin farmakolojik profilinin NO yolağı inhibisyonu ile uyumlu olmadığı iddia edilmektedir (145). NO'in kompleks etkileri nedeniyle, MM'nin inflamatuvar süreçte benzeyen adezyon oluşumunu önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (41, 137, 177).

MM'nin adezyon oluşumu üzerindeki inhibitör etkisini açıklayabilecek başka bir çok biyolojik etkisi vardır (144). MM, durumla ilişkili olarak peroksidan ve antioksidan özellik gösterir. Serbest oksijen oluşumuna neden olan reaksiyonlarda peroksidan özellik gösterir (136). Flavoenzimlerle elektron transferi için moleküler oksijen ile yarışır ve böylece oksijen radikalleri oluşumunu engeller (137). MM'nin serbest radikaller üzerinden adezyon oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Bir sıçan modelinde MM'nin 24 saat içerisinde gelişen oksidatif stresi inhibe ederek protoadezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte MM'nin antioksidan etkisi adezyon oluşumunun ilk aşamasını engellemek şeklinde değil, henüz olgunlaşmamış adezyon yapısının yıkılmasıyla ilgili görülmektedir (adezyon regresyonu). Bu durum peritoneal fibrinolitik aktiviteyi artırmasına bağlanabilir. MM'nin peritoneal fibrinolitik aktivitenin oksidatif strese bağlı azalmasını inhibe ederek adezyon oluşumunu engellediği gösterilmiştir (144). MM'nin pentozfosfat yoluyla NADPH üretimini stimüle ettiği, iki ile dördüncü gün sonrası tPA sekresyonunda artış olduğu bildirilmiştir (185). Cerrahi sonrası 1. ve 7. günlerde fibrin oluşumunu engellemekten çok fibrinöz protoadezyonların yıkımını indüklediği gösterilmiştir. İntraoperatif tek doz MM uygulaması sonraki 24 saati aşkın sürede fibrinolitik sistemin upregülasyonunu sağlar.

Böylece fibrinöz protoadezyonların parçalanmasına neden olur (144). MM, MPO üzerindeki güçlü inhibitör etki ile lökosit kaynaklı inflamatuvar mediatörlerin salınımını ve adezyon oluşumunu azaltır. Nötropenin adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (186). Süperoksitler, peroksitler ve hidroksil radikalleri gibi lokal üretilen serbest radikaller poliunsatüre yağ asitlerinin potansiyel oksitleyicileridir. Bu mekanizmayla selüler membranları hasarlayarak peritoneal adezyon oluşumunu indüklediği düşünülmektedir (145).

MM'nin cerrahi sırasında uygulanması uygundur, çünkü adezyon oluşumu erken evrelerde tetiklenir (19, 187). Çalışmamızda intraoperatif %1'lik MM uygulanan sıçanlarda total adezyon skorunda anlamlı azalma bulmadık, fakat adezyon şiddet skorunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma mevcuttu. Adezyon gelişiminde önemli basamakları ifade eden fibroblastik aktivasyon, kollajen formasyonu, MT ile boyanmayla saptanan kollajenizasyon ve vasküler proliferasyon skorları karşılaştırıldığında MM grubunda anlamlı azalma gözlemlendi. MM'nin intraperitoneal uygulanmasının adezyon oluşumunu azaltmasına karşın anastomotik yara iyileşme sürecinin erken fazını olumsuz etkilediği bildirilmektedir (41). MM ile ilişkili saptadığımız olumlu sonucu değerlendirirken, yara iyileşmesi üzerindeki olası olumsuz etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda pentoksifilin grubunun, adezyon yaygınlık skorunun kontrol grubundan daha yüksek olduğu, adezyon şiddeti skorunun ise daha düşük olduğunun saptanmış olmasına karşın total adezyon skoru ve histopatolojik skorlama ile değerlendirilen adezyon belirteçleri açısından kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediği belirlendi. Ayrıca, anjiogenezis ile ilişkili sitokinler yönünden de anlamlı farklılık bulunmadı. Genel olarak, pentoksifilin adezyon oluşumu ve anjiogenezis üzerine anlamlı etkide bulunmadığı gösterildi.

Pentoksifilin, mikrosirkülasyon üzerindeki yararlı etkileri olan eritrosit ve lökosit deformabilitesini artırma, platelet ve eritrosit agregasyonunu azaltma yoluyla mikrovasküler

kan akımını düzeltme üzerinden adezyon oluşumunu azalttığı düşünülmektedir (188). Pentoksifilin kan viskozitesini azaltarak kan akımını artırır ve plazmanın fibrinolitik aktivitesini yükseltir. İntravenöz ve intraperitoneal uygulamasının fibrinolitik aktiviteyi değiştirerek adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (189). Pentoksifilin mürin ve insan makrofaj ve lökositlerinden TNF α üretimini mRNA ve protein sentezi üzerinden inhibe eder. Başka bir çalışmada da TNF α ve IL-1 ile indüklenen nötrofil fonksiyon ve aktivasyonunun pentoksifilinle bloke edildiği gösterilmiştir (190). Krakauer ve ark. (191) çalışmasında ise pentoksifilin adezyon ve kemokinlerin epitel hücresi üzerine olan etkilerini inhibe edici etkisinin olduğu, yani pentoksifilin IL-1 ve TNF α gibi sitokinlerin aksiyonunu inhibe ettiği ve bu sitokinlerle oluşan inflamasyon kaskadını önlediği gösterilmiştir. Kaleli ve ark. (143) sıçan uterin horn modelinde pentoksifilin intraabdominal adezyonları azalttığını bulmuşlardır. Sıçanlarda intestinal rezeksiyon sonrası anastomoz bölgesinde intraperitoneal adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (154). İndüklenmiş bir sıçan modelinde adezyonu azalttığı gösterilmiştir (155). Oysa Steinleithne ve ark. (192) tavşan uterin horn modelinde pentoksifilin adezyon gelişimini azaltmadığını göstermişlerdir.

Pentoksifilin, tümörün indüklediği anjiogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkisinin olasılıkla endotelial hücre proliferasyonu ve bu hücrelerden salınan ürokinaz tipi PA düzeyini azaltmak üzerinden olduğu düşünülmektedir (193).

Total adezyon skoru göz önüne alındığında, gruplar arasında en düşük skorun enoksaparin grubunda olduğu görüldü. Bununla birlikte, histopatolojik olarak değerlendirilen adezyon belirteçlerinden inflamasyon skorunu anlamlı olarak artırdığı, diğer skorlar üzerine anlamlı etkide bulunmadığı saptandı. Saptanan bu etki, heparinin PA aktivitesini doğrudan etkileyerek adezyon oluşumunu fibrinolizis sağlayarak fibrin birikimini önleyerek bloke etmesi ile açıklanabilir (194). Özellikle heparin olmak üzere antikoagülanlar intraabdominal

adezyonların insidansını azaltmakta etkili bulunmuştur (156, 195–197). LMW heparinlerle ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur. Heparinin intraperitoneal uygulanması hayvan modellerinde etkili bulunmuştur (198, 199). Arıkan ve ark. sıçanlarda enoksaparinin yara iyileşmesini bozmaksızın intraabdominal adezyonları azalttığını bulmuşlardır (200). Şahin ve Sağlam, sıçan uterin horn modelinde laparotomi sırasında intraperitoneal olarak sodyum karboksimetilselüloz-LMW kombinasyonu uygulamışlar ve postoperatif adezyonları engellemede etkili olduğunu bildirmişlerdir (201). Tayyar ve ark.(202) ise tavşan uterin horn modelinde heparin eklenmiş amniyotik membranın adezyon gelişimini engellemede etkili olduğunu saptamışlardır Sıçanlarda oluşturulan fibrinopürülan peritonitin tedavisinde ilk dozu IV, idame dozları subkutan olarak uygulanan heparinin postoperatif intraabdominal adezyonları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (39). Bununla birlikte, başka hayvan modellerinde ve insanlarda etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Diamond ve ark.(203) tavşan uterin horn modelinde, intraperitoneal lavaj, intravenöz injeksiyon ve intraabdominal olarak uygulanan heparinin adezyon oluşumunu engellemede etkisiz olduğunu bildirmişlerdir Benzer biçimde, karboksimetilselüloz veya Dekstran 70 ile kombine edilmiş heparinin etkin olmadığı, yalnızca Interceed (TC7) ile uygulanan heparinin etkili olduğu bildirilmiştir (203). Interceed ile birlikte, her bir tavşan hornuna uygulanan 500 ve 1000 USP ünite dozunda heparinin adezyon korunmada anlamlı düzeyde etkin olduğu saptanmıştır (204). Ancak, insanlardaki klinik çalışmalarda, enoksaparinin hayvan çalışmaları ile desteklenen adezyon oluşumunu azaltıcı etkisi doğrulanmamıştır (196, 205). Pelvik cerrahi çalışmalarında heparin solüsyonu ile peritoneal irrigasyonun peritoneal adezyonları azalttığı gözlenmemiştir (205).

Heparinlerin, FGF-2 ve VEGF gibi proanjiogenik faktörlerle stimüle edilen makrovasküler yataktan insan endotelial hücrelerinin kapiller tüp oluşturmasını inhibe

ettikleri gözlenmiştir, heparinin inhibitör kapasitesi moleküler ağırlığına bağlıdır (206). Heparinin anjiogenik büyüme faktörlerinin hücre reseptörlerine bağlanmasını düzenleyerek anjiogenezi etkileyebilir.

LMW heparinlerin adezyon oluşumu üzerine şimdiye dek saptanmış ve çalışmamızda da desteklenmiş olası azaltıcı etkisi yanında, yara iyileşmesi üzerine olumlu etkide bulunabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada diyabetik kronik ayak ülserli hastalarda ülser iyileşmesini olumlu yönde etkiledikleri ve bunu da ülser kenarındaki kapiller sirkülasyonu artırarak yaptıkları gösterilmiştir (140). Yine başka bir çalışmada da ülser iyileşmesini olumlu yönde etkiledikleri gösterilmiştir (141).

SONUÇLAR

Adezyon oluşumu mortalite ve morbidite sebebiyle cerrahinin en önemli sorunlarından biridir. Adezyon oluşumunu engellemek için pek çok ajan denenmiştir. Son yıllarda postoperatif adezyon oluşumunu engellemek için önerilenler ise; operasyonda periton hasarını minimize etmek, koagülasyonu kaskadını baskılamak, fibrinolitik aktiviteyi artırmak, hasarlı yüzeyleri birbirinden uzaklaştırmak, inflamatuvar yanıtı ve doku iskemisini azaltmaktır. Dikkat edilmesi gereken hususlar ise travmadan sonraki ilk hafta adezyon oluşumundaki en hassas dönemdir ve adezyon oluşumunu engelleyecek yöntemler bu dönemde oluşacak seri reaksiyonları etkili bir şekilde engellemelidir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, enoksaparin, pentoksifilin ve MM uygulanan gruplarda adezyon şiddet skorunda anlamlı azalma olduğu, ancak total adezyon skorunda gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Postoperatif kanamaya neden olmayan ve yara iyileşmesi üzerine olası olumlu etkisi bulunan enoksaparinin olasılıkla fibrinolitik aktiviteyi artırarak adezyon oluşumunu etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Makroskobik olarak değerlendirilen adezyon skorlamasında anlamlı etkisinin bulunmamasına karşın, histopatolojik olarak değerlendirilen adezyon oluşum basamakları ve bir anjiogenezis belirteci olan PDGF'yi inhibe ettiği gösterilmiş olan MM uygulaması değerlendirilirken, antibakteriyel ve antiseptik özellikleri yanında ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkide bulunabileceği göz önüne alınmalıdır. Pentoksifilin ise, genel olarak adezyon oluşumu ve anjiogenezis üzerine anlamlı etkide bulunmadı. Bunun nedeni adezyon modeli ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın sonuçları, MM ve enoksaparinin adezyon oluşumunu azaltıcı etkide bulunabileceğini desteklemektedir. Sonuçlarımızı destekleyecek daha fazla sayıda ve klinik çalışmalara gereksinim vardır. Adezyonlar en sık iskemik alanlarda gelişmekte bu nedenle bu bölgelerde etkin ilaç konsantrasyonuna ulaşmak zor olmaktadır. Ayrıca peritonunun dinamik bir yapıya ve güçlü

absorbsiyon özelliğine sahip olması ilaçların yarı ömrünü kısaltmaktadır. Adezyon oluşum sürecinin aktif ve uzun bir süreç olması bunun yanında ilaçların yarı ömürlerinin çok kısa olması tedaviyi güçleştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. di Zerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219–235.
2. Ray NF, Larsen JW , Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:271–276.
3. Tulandi T, Chen MF, Al-Took S, Watkin K. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstet Gynecol* 1998;92:766–788.
4. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001;101:52–55.
5. Peters AA, Trimbos-Kemper GC, Admiraal C, Trimbos JB, Hermans J. A randomized clinical trial on the benefits of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:59–62.
6. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:497–511.
7. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497–507.
8. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18:260-273.
9. Walker AP, Condon RE. Peritonitis and intraabdominal abscess. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Huser WC (eds). *Principles of surgery*. Signapere :Kim Hup Lee printing Co Pte Ltd.1989;p:1459-1491.
10. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973;126:345-353.
11. Al Jaroudi D, Tulandi T. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol Survey* 2004; 59:360–367.

12. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesion—how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60–63.
13. Pellicano M, Guida M, Bramante S, et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005;83:498–500.
14. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476–1480.
15. Kalaycı G. Barsak Tıkanmaları in Genel Cerrahi, Saray Yayınevi 2002;1311-1315.
16. Duffy DM, di Zerega GS. Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996;41:19–26.
17. Wipfli-Funke A, Heidrich J, Riedel HH. Chronic recurrent abdominal pain--significance and success of laparoscopic/pelviscopic adhesiolysis. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(2):72-6.
18. Stockand JD, Sansom SC. Activation by methylene blue of large Ca(2+)-activated K⁺ channels. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1285: 123-6.
19. Hallfeldt KK, Kantelhardt T, Waldner H, Schweiberer L. Laparoscopic adhesiolysis in therapy of chronic abdominal pain. *Zentralbl Chir.* 1995;120(5):387-91.
20. Bojahr B, Romer T, Lober R. The value of laparoscopy in diagnosis and therapy in patients with chronic pelvic pain. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(6):304-9.
21. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003;361:1247–51.
22. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 1993;82:566–8.
23. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:354–7.
24. Marana R, Rizzi M, Muzii L, Catalano GF, Caruana P, Mancuso S. Correlation between the American Fertility Society classification of adnexal adhesions and distal tubal

- occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995;64:924–9.
25. Diamond MP, Hershlag A: Adhesion formation/reformation. In diZerega GS et al, eds.: Treatment of postsurgical adhesions. New York, 1990, Alan R Liss.
 26. Al-Took S, Platt R, Tulandi T. Adhesion-related small bowel obstruction after gynecologic operations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:313–5.
 27. Fabri PJ, Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am* 1991;71:131-146.
 28. Kebudi A, İşgör A, Kaya A. Akut mekanik intestinal obstrüksiyon. *Ulusal Travma Dergisi* 1995;1:110-112.
 29. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2000;180:33–36.
 30. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000;107:855–62.
 31. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24,046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:877–895.
 32. Al-Sunaidi M, Tulandi T. Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 2006;108:1162–6.
 33. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77:671-688.
 34. Coakley FV, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999;54:563-574.
 35. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study. *Br J Surg* 1973;60:293-299.
 36. Carter D, True L, Otis CN. Serous membranes. Sternberg SS. *Histology for pathologists*. New York 1992, Chapter 25, sy: 499-514.
 37. Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:10-6.

38. Renvall SY. Peritoneal metabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand Suppl* 1980;503:1-48.
39. Hertzler AE, The peritoneum. St. Louis: DV Mosby. 1919:20-69
40. Solomkin SJ, Wittman W, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections. Ed:Schwartz S.I, In: *Principles of Surgery 7 th international edition*. 1999; 2:1515-50. McGraw-Hill Companies Inc. New York.
41. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998;175:30–32.
42. Diamond MP, El-Mowafi DM. Pelvic adhesions. *Surg Technol Int* 1998;7:273–283.
43. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001;18:260-273.
44. Thompson, J. (2000) in *Peritoneal Surgery*, ed. diZerega, G. S. (Springer-Verlag, New York), pp. 133-142.
45. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the spraygel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *American Society for Reproductive Medicine Fertility And Sterility*. 2001; 75:411-16.
46. Ozel H, Avsar FM, Sahin M, Kafali E, Pasaolu H, Kurnaz H. The Effects of Na Hyaluronate Derivatives on the Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions. Abstract. 36th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR) Spain 2001;167.
47. Hugh TB, Nankivell C. Is closure of the peritoneal layer necessary in the repair of midline surgical abdominal wound? *World Journal of Surgery* 1990;14:231-234.
48. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107-121.
49. Baillie. *The Morbid Anatomy of the Human Body*. London 1987 (1833-47)
50. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996;119:701-705.
51. Buckman RF Jr, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976;21:67-76.
52. Sarı S. Göbek üstü median kesilerde periton dikilmesi ve açık bırakılmasının cerrahideki önemi. Doçentlik tezi. Ankara 1973.

53. di Zerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and postsurgical adhesion formation. *Human Reprod Update* 2001;7:547.
54. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993;165:127-130.
55. Diamond MP. Surgical Aspects of Infertility. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper & Row 1995;p 1-26.
56. Hellebrekers BWJ, Emeis JJ, Kooistra T, Trimbos-Kemper TCM. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 2005;83:122–129.
57. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, et al. Calcium antagonist. Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68:529-32.
58. Ar'Rajab A, Dawidson I, Sentementes J, et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995;58:307.
59. Store K. Adhesions in gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:322-327
60. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science* 1988;241:708-712.
61. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993;166:74-81.
62. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-14.
63. Rodgers KE, diZerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 1993;6:9-23.
64. Turgut M, Vargel I. Ark. Yara iyileşmesi sürecinin özellikleri ve değişik faktörlerin bu süreç üzerine olan etkileri. *Yeni Tıp Dergisi* 1995;12:142-9
65. Chegini N, Gold LI, Williams RS. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in surgically induced endometriosis in the rat. *Obstet Gynecol* 1994;83:455-461.
66. Williams SR, Rossi AM. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 1991;52:65-70
67. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 1992;52:65-70.

68. Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD. Pathology of recombinant human transforming growth factor-beta 1 in rats and rabbits. *Int Rev Exp Pathol* 1993;34:43-67.
69. Kane CJ, Hebda PA, Mansbridge JN, Hanawalt PC. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* 1991;148:157-173.
70. Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *Am J Surg* 2004;188:491-494.
71. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987;32:17-20.
72. Boys F. The prophylaxis of peritoneal adhesions: a review of the literature. *Surgery* 1942;11:118-168.
73. Dwivedi AJ, Kuwajerwala NK, Silva YJ, Tennenberg SD. Effects of surgical gloves on postoperative peritoneal adhesions and cytokine expression in a rat model. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:307-314.
74. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. II. Carbon dioxide laser and surgical microscissors. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1068-1072.
75. Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:353-356.
76. Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991;55:700-704.
77. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213-215.
78. Roset E, Boulvain M, Irion O. Nonclosure of the peritoneum during caesarean section: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:40-44.
79. Cheong YC, Bajekal N, Li TC. Peritoneal closure—To close or not to close. *Hum Reprod* 2001;16:1548-1552.

80. Lyell DJ, Caughey AB, Hu E, Daniels K. Peritoneal closure at primary cesarean delivery and adhesions. *Obstet Gynecol* 2005;106:275–280
81. Ellis H. Internal overhealing: The problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg* 1980;4:303–306.
82. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biological Chem* 1992;267:10931-10934.
83. Özuysal S. Tümöral anjiogenezis. *Türk Patoloji Dergisi* 2001;17:90-93.
84. Cotran Kumar Collins. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. WB. Saunders Company. Philadelphia. Londra. 2004;90–112.
85. Logan A. Angiogenesis. *Lancet* 1993: 341;1467-1468.
86. 5. Al-Took S, Platt R, Tulandi T. Adhesion-related small bowel obstruction after gynecologic operations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:313-315
87. Cotran RS, Kumar V, Collins T. editors. Neoplasia in: *Pathologic Basis of Disease*. 6th. Edition. Philadelphia, WB Saunders Company 1999: 260-327
88. Sholley MM, Ferguson GP, Selbel HR, Montour JL, Wilson JD. Mechanism of neovascularisation. *Lab Invest* 1984;51; 624-634.
89. Heldin CH. Development and possible clinical use of antagonists for PDGF and TGF- β . *Ups J Med Sci* 2004;109:165–78
90. Philipp K, Riedel F, Sauerbier M, Hormann K, Germann G. Targetting TGF- β in human keratinocytes and its potential role in wound healing. *Int J Mol Med* 2004;14:589–593.
91. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368–4380
92. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–676.
93. Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* 1994;269:25646–54
94. Jakeman LB, Armanini M, Phillips HS, et al. Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology* 1993;133:848–859

95. Shweiki D, Itin A, Neufeld G, et al. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis. *J Clin Invest* 1993;91:2235–2243
96. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele, *Nature* 1996;380:435–43
97. Brown LF, Yeo KT, Berse B, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992;176:1359–1375
98. Mould AW, Tonks ID, Cahil MM, et al. Vegfb gene knockout mice display reduced pathology and synovial angiogenesis in both antigen induced and collagen-induced models of arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2660–2669
99. Thomas KA. Fibroblast growth factors, *FASEB J.* 1 (1987) 434–440.
100. Witzendichler B, Asahara T, Murohara T, et al. VEGF-C/VEGF-2 promotes angiogenesis in the setting of tissue ischemia. *Am J Pathol* 1998;153:381–394
101. Baldwin ME, Catimel B, Nice EC, et al. The specificity of receptor binding by VEGF-D is different in mouse and man. *J Biol Chem* 2001;276:19166–19171.
102. Staker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001;7:186–191
103. Kiba A, Sagara H, Hara T, Shibuya M. VEGFR-2-specific ligand VEGF-E induces non-edematous hypervascularization in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:371–377
104. Yamazaki Y, Takani K, Atoda H, Morita T. Snake venom VEGFs exhibit potent activity through their specific recognition of KDR. *J Biol Chem* 2003;278:51985–51988.
105. Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* 1994;269:25646–256
106. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between VEGF and PlGF contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7:575–583.
107. Terranova VP, DiFlorio R, Lyall RM, et al. Human endothelial cells are chemotactic to endothelial cell growth factor and heparin. *J Cell Biol* 1985;101:2330–2334

108. Gospodarowicz D, Abraham JA, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary derived folliculo stellate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7311–7315
109. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993;72:835–846.
110. Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al. Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone. *Science* 1983;221:719–725.
111. Lobb RR, Alderman EM, Fett JW. Induction of angiogenesis by bovine brain derived class 1 heparin-binding growth factor. *Biochemistry* 1985;24:4969–4973.
112. Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:201–207
113. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991;64:327–336
114. Hiraoka N, Allen E, Apel IJ, et al. Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell* 1998;95:365–37
115. Mignatti P, Rifkin DB. Nonenzymatic interactions between proteinases and the cell surface: novel roles in normal and malignant cell physiology. *Adv Cancer Res* 2000;78:103–157
116. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;79:1283–1316.
117. Bender JG, Cooney EM, Kandel JJ, et al. Vascular remodeling and clinical resistance to antiangiogenic cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2004;7:289–300.
118. Bar RS, Boes M, Booth BA, et al. The effects of platelet-derived growth factor in cultured microvessel endothelial cells. *Endocrinology* 1989;124:1841–1848.
119. Battegay EJ, Rupp J, Iruela-Arispe L, et al. PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF betareceptors. *J Cell Biol* 1994;125:917–928.
120. Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin-like growth factor-1 promote rat aortic angiogenesis in vitro. *Am J Pathol* 1994;145:1023–1029

121. Edelberg JM, Aird WC, Wu W, et al. PDGF mediates cardiac microvascular communication. *J Clin Invest* 1998;102:837–843.
122. Risau W, Drexler H, Mironov V, et al. Platelet-derived growth factor is angiogenic in vivo. *Growth Factors* 1992;7:261–266
123. Oikawa T, Onozawa C, Sakaguchi M, et al. Three isoforms of platelet derived growth factors all have the capability to induce angiogenesis in vivo. *Biol Pharm Bull* 1994;17:1686–1688.
124. Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;5:215–228
125. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277:242–245.
126. Hellstrom M, Gerhardt H, Kalen M, et al. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol* 2001;153:543–553
127. Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:597–641
128. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653–660.
129. Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G. Controlling the angiogenic switch: a balance between two distinct TGF- β receptor signaling pathways. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13: 301–307.
130. Waite KA, Eng C. From developmental disorder to heritable cancer: it's all in the BMP/TGF- β family. *Nat Rev Genet* 2003;4:763–773.
131. Ogawa S, Oku A, Sawano A, Yamaguchi S, Yazaki Y, Shibuya M. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1998;273:31273–31282
132. Guttmann P, Ehrlich P. Ueber die wirkung des methylenblau bei malaria. *Berlin Klin Wochschr* 1891;39:953-6.
133. Wainwright M, Crossley KB. Methylene blue—a therapeutic dye for all seasons? *J Chemother* 2002;14:431-443.
134. Clifton J II, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10:289-291
135. Portz DM, Elkins TE, White R, et al. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil* 1991;36:39-42.

136. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor Necrosis Factor α : Marker for peritoneal adhesion formation J Surg res 1995;58:516-518.
137. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD III. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. Biochem Pharmacol 1991;42:499-506.
138. Kelner MJ, Bagnell R, Hale B, et al. Methylene blue competes with paraquat for reduction by flavo-enzymes resulting in decreased superoxide production in the presence of heme proteins. Arch Biochem Biophys 1988;262:422-426.
139. Kamat JP, Devasagayam TP. Methylene blue plus light induced lipid peroxidation in rat liver microsomes: Inhibition by nicotinamide (vitamin B3) and other antioxidants. Chem Biol Interact 1996;99:1.
140. Shimizu S, Yamamoto T, Momose K. Inhibition by methylene blue of the L-arginine metabolism to L-citrulline coupled with nitric oxide synthesis in cultured endothelial cells. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1993;82:35-38.
141. Luo D, Das S, Vincent SR. Effects of methylene blue and LY83583 on neuronal nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase. Eur J Pharmacol 1995;290:247-251.
142. Gül A, Kotan Ç, Dilek I, et al. Effects of methylene blue, indigo carmine solution and autologous erythrocyte suspension on formation of adhesions after injection into rats. J Reprod Fertil 2000;120:225-229.
143. Kaleli B, Ozen A, Aybeks Z, Bostanci B. The effect of L-Arginine and Pentoxifylline on postoperative adhesion formation. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:377-380
144. Heydrick SJ, Reed KL, Cohen PA, et al. Intraperitoneal Administration of Methylene Blue Attenuates Oxidative Stress, Increases Peritoneal Fibrinolysis, and Inhibits Intraabdominal Adhesion Formation Journal of Surgical Research 2007;143:311-319
145. Cetin M, Duran B, Demirkoprulu N, et al. Effects of diazeniumdiolates (NONOates) and methylene blue on the reduction of postoperative adhesion in rats. Gynecol Obstet Invest 2004;57:186.
146. Windholz M, Budavari S, Blumetti RF, Otterbein ES, The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, And Biologicals. 10th ed. Rahway, NJ: Merck, 1983.
147. Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling

- pathway. *J Exp Med* 1990;172:391–394.
148. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 β , IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor— α by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 1994;83:262–267.
 149. Semler J, Gebert U, Eisenhut T. Xanthine derivatives: comparison between suppression of tumor necrosis factor production and inhibition of cAMP phosphodiesterase activity. *Immunology* 1993;78:520–525.
 150. Lenoble Giovannangeli M. New aspects of the pharmacology of pentoxifylline. *J Mal Vasc* 1989;14:35-41.
 151. Schwarz A, Krone C, Trautinger F, et al. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol* 1993;101:549-552.
 152. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. *Drugs* 1987;34:50-97.
 153. Dunzendorfer S, Schratzberger P, Reinisch N, Kahler CM, Wiederman CJ. Pentoxifylline differentially regulates migration and respiratory burst activity of the neutrophil. *Ann N Y Acad Sci* 1997;15:330-340.
 154. Lai HS, Chu SY, Chen Y, Wu CH, Lin LT. Effect of pentoxifylline on intraperitoneal adhesions after intestinal resection in rats. *J Formos Med Assoc* 1994;(11-12):911-915
 155. Chalkiadakis GE, Kostakis A, Karayannacos PE, et al. Pentoxifylline in the treatment of experimental peritonitis in rats. *Arch Surg* 1985;120:1141-1144.
 156. Reijnen MM, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyalu-ronan. *Br J Surg* 2003;90:533–541.
 157. Weitz JI. Low-molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688–698.
 158. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, et al. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982;59:1239–1245.
 159. Andriuoli G, Mastacchi R, Barbanti M, et al. Comparison of the antithrombotic and hemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in the rat. *Haemostasis* 1985;15:324.
 160. Gupta S, Jain PK. Low-dose heparin in experimental peritonitis. *Eur Surg Res* 1985;17:167–172

161. Walker FJ, Esmon CT. Interactions between heparin and factor Xa. Inhibition of prothrombin activation. *Biochim Biophys Acta* 1979;585:405–415.
162. Markwardt F, Klocking HP. Heparin induced release of plasminogen activator. *Haemostasis* 1977;6:370–374.
163. Orita H, Campeau JD, Gale JA, et al. Differential secretion of plasminogen activator activity by postsurgical activated macrophages. *J Surg Res* 1986;41:569–573.
164. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G: Structural characterization and biological function of fibroblast growth factor. *Endocr Rev* 1987;8:95.51
165. Baram D, Rashkovsky M, Herskoviz R, et al. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation. *Clin Exp Immunol* 1997;110:485–491.
166. Kanbour-Shakir A, Kunz HW, Gill TJ 3rd, Armstrong DT, MacphersonTA. Morphologic changes in the rat uterus following natural mating and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol* 1990;23:78–83.
167. Hosgood G, Salisbury SK, Cantwell HD, DeNicola DB. Intraperitoneal circulation and drainage in the dog. *Vet Surg* 1989;18:261–8.
168. Ellis H. The aetiology of postoperative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962;50:140-148
169. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:497–511
170. Myllarniemi H, Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 1968;55:605–8
171. Bigatti G, Boeckx W, Gruft L, Segers N, Brosens I. Neoangiogenesis in adhesion formation and peritoneal healing. In: Treutner K-H, Schumpelik V, eds. *Peritoneal adhesions*. Berlin: Springer-Verlag, 1997:37–48
172. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol* 2000;192:67–72.
173. Elkelani OA, Molinas CR, Mynbaev O, Koninckx PR. Prevention of adhesions with crytalloids during laparoscopic surgery in mice. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*

- 2002;9:447–452.
174. Zacharakis N, Tone P, Flordellis C, et al. Methylene blue inhibits angiogenesis in chick chorioallantoic membrane through a nitric oxide-independent mechanism *J. Cell. Mol. Med.* 2006;10: 493-498
 175. Kalfarentzos F, Spiliotis J, Kaklamanis L, et al. Prevention of peritoneal adhesion formation in mice by vitamin E. *J R Coll Surg Edinb* 1987;32:288.
 176. Rijhwani A, Sen S, Gunasekaran S, et al. Allopurinol reduces the severity of peritoneal adhesions in mice. *J Pediatr Surg* 1995;30:533
 177. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Abraham R, et al. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. *Eur J Surg* 2000;166:568-571.
 178. Cetin M, Ak D, Duran B, Cetin A, Guvenal T, Yanar O. Use of methylene blue and N,0-carboxymethylchitosan to prevent postoperative adhesions in a rat uterine horn model. *Fertil Steril* 2003;80:698-701.
 179. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg* 2006;49:321-328.
 180. Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:171-191.
 181. Matsuoka I, Sakurai K, Ono T, Nakanishi H, Involvement of endogenous noradrenaline release in methylene blue induced contraction of isolated rabbit aorta. *Jpn J Pharmacol* 1987;44:23–33.
 182. Stoclet JC, Muller B, Andriantsitohaina R, Kleschyov A. Overproduction of nitric oxide in pathophysiology of blood vessels. *Biochemistry (Mosc)* 1998;63:826–832.
 183. Foster DC, Wedel BJ, Robinson SW, Garbers DL. Mechanisms of regulation and functions of guanylyl cyclases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999;135:1–39.
 184. Vesely DL. Signal transduction: activation of the guanylate cyclase-cyclic guanosine-3-5 monophosphate system by hormones and free radicals. *Am J Med Sci* 1997;314:311–423.
 185. Schnyder J, Baggiolini M. Induction of plasminogen activator secretion in macrophages

- by electrochemical stimulation of the hexose monophosphate shunt with methylene blue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:414
186. Vural B, Canturk NZ, Esen N, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Human Reprod* 1999;14:49.
 187. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997;(577):56-62.
 188. Fantin M, Quintieri L, Kúsz E, et al. Pentoxifylline and its major oxidative metabolites exhibit different pharmacological properties. *Euor J Pharmacol* 2006;535:301-309.
 189. Tarhan OR, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats *Tohoku J Exp Med* 2006;209:249-255.
 190. Sullivan GW, Patselas TN, Redick JA, Mandell GL. Enhancement of chemotaxis and protection of mice from infection. *Trans Assoc Am Physicians* 1984;1997:337-345.
 191. Krauker T. Pentoxifylline inhibits ICAM-1 expression and chemokine production induced by proinflammatory cytokines in human pulmonary epithelial cell *Immunopharmacology* 2000;46:253-261.
 192. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P, Roy S. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, prevents postsurgical adhesion reformation in rabbits. *Obstet Gynecol* 1990;75:926-928.
 193. Gude RP, Binda MM, Boquete AL, Bonfil RD. Inhibition of endothelial cell proliferation and tumor-induced angiogenesis by pentoxifylline. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127:625-630.
 194. Tayyar M, Basbug M. The effects of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. *Res Exp Med* 1999;198:269-275.
 195. Turkcapar AG, Ozarlan C, Erdem E, et al. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995;80:92- 94.

196. Reid RL, Hahn PM, Spence JE, Tulandi T, Yuzpe AA, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertil Steril* 1997;67:23–29.
197. Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. *Int J Fertil* 1987;32:332–335.
198. El-Chalabi HA, Otubo JAM. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation. An experimental evaluation in rats. *Int J Fertil* 1987;32:332.
199. Fukysawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil* 1991;46:213.
200. Arikan S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *The American Journal of Surgery* 2005;189:155–160.
201. Sahin Y, Saglam A: Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:70.
202. Tayyar M, Turan R, Ayata D: The use of amniotic membrane plus heparin to prevent postoperative adhesions in the rabbit. *Tokai J of Experimental & Clinical Medicine* 1993;18:57.
203. Diamond MP, Pines E, Linsky CB, DeCherney AH, Cunningham T, diZerega GS, Kamp L. Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991;55:389.
204. Diamond MP, Lisky CB, Cunningham T, et al. Adhesion reformation: reduction by the use of Interceed (TC7) plus heparin. *J Gynecol Sum* 1991;7:1.
205. Jansen RP. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:154–160.
206. Khorana AA, Sahni A, Atland OG, Francis CW. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2110–5.