

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

ANTI-VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖRÜN LAPARATOMİZE RATLARDA ADEZYON
OLUŞMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. MURAT BAŞBUĞ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NURULLAH BÜLBÜLLER

ELAZIĞ-2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Danışman

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Yavuz Selim İLHAN'a daha sonra çok değerli hocalarım Prof.Dr. Osman DOĞRU, Doç.Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Doç.Dr. Nurullah BÜLBÜLLER, Doç.Dr. Cemalettin CAMCI, Doç.Dr. Erhan AYGİN, Yrd. Doç.Dr. Refik AYTEN'e sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Genel Cerrahi Kliniğinin personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. ÖZET	1
2.ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ.....	3
3.1 Periton	6
3.2 Peritoneal Sıvı	6
3.3 Yapışıklıkların Önemi.....	8
3.4 Normal Peritoneal İyileşme.....	10
3.5 Yapışıklıkların Patogenezi ve Moleküler Olaylar	13
3.5.1 Doku Travması ve Fibrin Bandların Gelişimi	15
3.5.2 Yapışıklık Gelişiminde İnflamatuvar Aracılarının Rolü.....	17
3.5.2.1 Kemokinlerin Rolü.....	20
3.5.3 Peritoneal Doku Tamiri.....	23
3.5.3.1 Büyüme Faktörlerinin Rolü	24
3.5.3.2 Sitokinlerin Rolü	25
3.5.4 Yapışıklık Gelişiminde Doku Yeniden Yapılanması.....	27
3.5.4.1 Fibrinolitik Sistemin Rolü	30
3.5.4.2 Matriks Metalloproteinazların Rolü.....	32
3.5.4.2.1 MMP ve TIMP: Adezyon Formasyon / Reformasyonunda ve Fibrinolizisteki Önemi	33
3.6 Yapışıklıkların Önlenmesi	33
3.6.1 Cerrahi Teknikler.....	34
3.6.1.1 Doku Hasarı	34
3.6.1.2 Peritona konan dikişler.....	35
3.6.1.3.Yabancı Maddeler	36
3.6.1.4 Gause'lı bez	36
3.6.1.5 İntraperitoneal Kan Depozitleri	36
3.6.1.6 Minimal İnvaziv Cerrahi	37
3.6.2. Farmakolojik Destekleyici Tedavi.....	37

3.6.2.1 Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAID)	38
3.6.2.2 Glikokortikoid ve Antihistaminik İlaçlar	38
3.6.2.3 Progesteron/Östrojen	39
3.6.2.4 Antikoagülanlar.....	39
3.6.2.5 Fibrinolitikler	39
3.6.2.7 Antibiyotikler	40
3.6.3 Adjuvan Bariyer Tedavisi.....	40
3.6.3.1 Bariyer Solüsyonları.....	41
3.6.3.1.1. Kristaloidler.....	41
3.6.3.1.2 %32 Dextran 70.....	42
3.6.3.1.3 Hyaluronik Asit (HA):	43
3.6.3.1.4 HA ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar (HA-PBS)	43
3.6.3.1.5 Karboksimetilselüloz:	43
3.6.3.2 Katı Bariyerler	44
3.6.3.2.1 Otolog Peritoneal Transplantlar	44
3.6.3.2.2 Sentetik Katı Bariyerler	44
3.6.3.2.2.1 Gore-tex	44
3.6.3.2.2.2 Interceed:.....	45
3.6.3.2.2.3. Seprafilm (HA-CMC)	46
3.7 Anjiyogenez ve Peritoneal Yapışıklık	47
3.7.1 Vasküler Patogenezisde Vasküler Endotelyal Growth Faktörün Yeri.....	50
3.7.1.1 VEGF Yapısı ve Fonksiyonu	51
3.7.1.2 Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörleri.....	52
3.7.2 Anjiyogenik Faktörlerin İnhibisyonu.....	54
3.7.2.1 Anti VEGF Stratejileri.....	54
3.7.2.1.1 VEGF'e Yönelik Monoklonal Antikorlar.....	54
3.7.2.1.2 VEGF Reseptörlerine Yönelik Tedaviler	55
3.7.2.1.3 VEGF Reseptör Tirozin Kinaz İnhibitörleri	56
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
4.1 Deneklerin Hazırlanması.....	58
4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	58

4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem	58
4.4 Sonuçların Değerlendirilmesi.....	59
4.5 Histopatolojik inceleme	60
5. BULGULAR.....	61
6.TARTIŞMA	67
7.KAYNAKLAR.....	73
8.ÖZGEÇMİŞ.....	88

KISALTMALAR LİSTESİ

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

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

PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
M-CSF	: Makrofaj cell stimulating faktör
INF- α	: İnterferon - α
PDGF- α	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- α
TGF- β 1	: Transforming büyüme faktörü beta1
TGF- β 2	: Transforming büyüme faktörü beta2
TGF- β 3	: Transforming growth faktör beta3
NK	: Natural killer
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
AIIIt	: Anexin II heterotetrameri(plazminojen reseptörü)

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Yapışıklık oluşumundaki cerrahi teknikler.....	33
Tablo-2: Yapışıklık oluşum aşamalarına etkili ilaçlar.....	36
Tablo-3: Yapışıklık oluşumunda kullanılması gereken katı ve solüsyon bariyerler.....	39
Tablo-4: Yapışıklıkların derecelendirilmesi	57
Tablo-5: Yapışıklık derecelerinin gruplara göre dağılımı	59
Tablo-6: Grupların yapışıklık dereceleri arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Periton yüzeyinin yeniden yapılandırılması	12
Şekil-2: Dokular arası yapışıklık oluşumu	14
Şekil-3: Peritoneal hasarın erken dönemindeki olayların şematik gösterilmesi	16
Şekil-4: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan anjyogenezisi düzenleyen sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin şematik gösterilmesi.....	17
Şekil-5: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya adezyon gelişimi ile sonuçlanan fibrinolizisi düzenleyen sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar ve yapışıklık moleküllerinin şematik gösterilmesi.....	22
Şekil-6: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya adezyon gelişimi ile sonuçlanan sitokinler, kemokinler ve yapışıklık molekülleri tarafından regüle edilen fibrinolitik sistem ve matriks metalloproteinazların şematik gösterilmesi	28
Şekil-7: Büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, eikosanoidler, proteazlar ve yapışıklık molekülleri tarafından düzenlenen fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun artması sonucunda oluşan yapışıklık gelişiminin şematik gösterilmesi.....	30
Şekil 8- Vasküler endotelyal growth faktör(VEGF) ve reseptörleri (VEGFR); VEGFR-1ve VEGFR-2 (damar) ve VEGFR-3 (lenfatik) gösterilmesi.....	51
Şekil -9 : Bevacizumab'ın etki mekanizması	53
Şekil-10: Yapışıklık derecesinin ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	60
Şekil-11: Yapışıklık derecesi 0 olan bir ratın görünümü	61
Şekil-12: Yapışıklık derecesi 1 olan iki ratın görünümü(A,B)	62

Şekil-13: Yapışıklık derecesi 2 olan bir ratın görünümü	63
Şekil-14: Yapışıklık derecesi 3 olan bir ratın görünümü	63
Şekil 15: Yapışıklık dokusunda damarsal yapılar ve VEGF reseptör düzeyleri	64
Şekil-16: Bevacizumab uygulanan ratlardaki yapışıklık dokusunun immunohisto- kimyasal inceleme sonrası görünümü	64

1. ÖZET

Cerrahi sonrası intraabdominal yapışıklık gelişimi infertilite, intestinal obstrüksiyon ve ağrıyla sonuçlanan önemli bir morbidite sebebidir. Özellikle sellüler ve moleküler düzeyde adezyon formasyonunun patogenezinin anlaşılması yapışıklık gelişiminin önlenmesi için daha fazla efektif tedaviler gelişmesine yardımcı olacaktır. Angiogenesis dokunun yeniden yapılanmasında ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Operatif doku hasarı sonrasında angiogenesis, intraabdominal yapışıklıkların gelişiminde önemli rol oynadığı gözlenmektedir. Çünkü yapışıklık oluşumu ile neovaskülarizasyon arasında korelasyon mevcuttur. Bu da hasarlı dokuda yeni damar oluşumu ile ilgilidir. Bu çalışmanın amacı; spesifik olarak Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) hedef alan anti-anjiyotik rekombinant monoklonal VEGF antikorunun postoperatif adezyon oluşması üzerine etkisini belirlemektir.

Ağırlıkları 180-220 gr arasında, Wistar-Albino cinsi 30 adet dişi rat 3 eşit gruba bölündü. Ratların çekum duvarında ve sağ alt kadranda batın ön duvarındaki peritonda abrazyon oluşturulduktan sonra; Grup 1 kontrol, Grup 2'ye %0.9NaCl, Grup3'e Bevacizumab(VEGF antikoru), intraperitoneal olarak uygulandı. Operasyondan 7 gün sonra ratların batınları açılarak yapışıklıklar ciddiyetine göre derecelendirildi. Daha sonra yapışıklık gelişen yüzeyler ve yapışıklıklar histopatolojik olarak incelenerek VEGF reseptör düzeyi immunokimyasal boyama yapıldıktan sonra subjektif olarak değerlendirildi.

Yapışıklık gelişimi skoru açısından kontrol grubu ile bevacizumab verilen grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Bevacizumab'ın adezyon formasyonunu ve VEGF reseptör düzeyini anlamlı olarak azalttığı gösterildi.

Sonuç olarak Bevacizumab kullanımı laparotomize ratlarda yapışıklık gelişimini azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yapışıklık, Bevacizumab, Anti-VEGF

2.ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTI – VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ON THE DEVELOPMENT OF ADHESION FORMATION IN LAPAROMIZED RATS

Intra-abdominal adhesion formation following laparotomy is a cause of significant morbidity, resulting infertility and pain. The understanding of pathogenesis of adhesion formation especially at the cellular and molecular level can help develop further to more effective treatments for prevention of adhesion formation. Angiogenesis plays an important role in wound healing and tissue remodeling. Angiogenesis appears to play an important role in the development of intraabdominal adhesions after operative tissue injury, because the extent of early neovascularization correlates with adhesion formation. This study's aim is to determine that Bevacizumab, anti-angiogenic and recombinant monoclonal antibody, which is a specific target of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), effects at the adhesion formation.

Wistar-Albino 30 female rats, weight range between 180-220 gr, divided into 3 groups. Following abrasion formation in the rat caecum wall and in the peritoneal surface at the localization of right lower quadrant of anterior abdominal wall; Group 1 only performed abrasion (as control) and in Group 2 performed abrasion + % 0.9 NaCl serum, in Group 3 performed abrasion + bevacizumab were administered intraperitoneally. On postoperative 7th day, re-laparotomy was performed and the number of the rats with adhesions was recorded and severity of adhesions was graded. After adhesions surfaces and fibrin band excised for immunohistochemical staining which are identify VEGF receptor, these receptor level assessed subjective.

There were statistically significant differences between control group and Bevacizumab group according to adhesion formation scale ($p < 0.001$). In group of Bevacizumab has been determined that adhesion formation and VEGF receptor level was significantly decreased.

Bevacizumab decreases adhesion formation following laparotomy in rats via blockage of VEGF receptors

Keywords: Adhesion, Bevacizumab, Anti-VEGF

3.GİRİŞ

Peritoneal yapışıklıklar peritoneal boşluk içerisinde yüzeyler arasında oluşan patolojik fibrotik bandlar olarak tanımlanmaktadır (1). Yapışıklıklar sıklıkla cerrahi bir müdahaleye bağlı olmakla birlikte peritonit, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, uzun süreli peritoneal dializ, kimyasal peritonitler, radyoterapi ve kanser durumlarında da gözlenmektedir (2,3).

Son zamanlardaki hem cerrahi teknikteki gelişmelere hem de yapışıklık gelişimini önlemek için alınan önlemlere rağmen bugün hala periton içi yapışıklıklar önemli bir problem olarak günümüzde de devam etmektedir. Son yapılan çalışmalarda; daha önce cerrahi müdahale geçiren hastaların % 33'ü postoperatif yapışıklıklarla ilişkili olarak ikinci kez hastaneye tedavi amaçlı yatmaktadır (3). Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir çalışmada, daha önce karın içi tek cerrahi girişim yapılmış olguların %67'sinde, birden fazla operasyon geçirmiş olanların ise %93'ünde yapışıklığa rastlandığı bildirilmiştir (4).

Hatta laparotomi yapılan hastaların % 90'dan fazlasında karın içi yapışıklık geliştiğini bildiren yayınlarda vardır (5). Karın içi yapışıklıkları azaltmak için doku hasarını önlemeye, uygun dikiş materyali ve cerrahi teknik kullanmaya, operasyon süresini mümkün olduğunca kısa tutmaya ve periton içi eksudaları azaltmaya çalışılmalıdır. Ancak mükemmel operasyon teknikleri bile postoperatif yapışıklıkların gelişmesini önleyemez. İnce barsak obstrüksiyonu, infertilite, kronik abdominal ve pelvik ağrı ve daha sonraki cerrahi müdahalelerin güçleşmesi peritoneal yapışıklıkların en sık sonuçlarıdır. Bu nedenle; karın içi yapışıklıklar, ağrı, barsak tıkanıklığı ve infertilite nedeni olarak, major karın cerrahisi gerektirmeleri ve hospitalizasyon süresini uzatabilmeleri gibi nedenlerle postoperatif morbidite ve maliyet artışına yolaçabilirler

(6). Bununla birlikte; cerrahi süresince hastanın yapışıklıkları mevcutsa operasyon süresinin uzaması ile sonuçlanmaktadır ve operasyon esnasında kanama, üreter, bağırsak, safra kesesi ve diğer intraabdominal organ yaralanmalarını içeren ameliyat sırasındaki komplikasyon riskinde artış olmaktadır.

Visseral ve/veya paryetal periton zarar gördüğünde bir iltihabi reaksiyon tetiklenmektedir. Peritoneal boşluk içinde oluşan sıvı trombin tarafından fibrine dönüştürülen yüksek derecede fibrinojen ihtiva etmektedir. Yapışma özellikleri gösteren fibrin bütünlüğü bozulmuş serozal yüzeylerin üzerine yerleşir ve birbirine bitişik iki yüzey arasında köprü oluşturmak sureti ile yayılır. Bu fibrin tortusu oluşumdan sonra birkaç gün içinde çözülmez ise fibroblastlar gibi onarıcı hücreler fibrin matrixinin içine yerleşerek; fibrin adezyonunu kollajenin varlığı ile fibröz adezyona dönüştürmektedir. Ve bu fibröz adezyonlar ilk etapta avasküler daha sonra vasküler tabaka oluşturacak şekilde olmaktadır. Ve bu geri dönüşümü olmayan adezyona yol açan bu süreç bir hafta içerisinde tamamlanmaktadır (7,8).

Halsted prensipleri olarak bilinen; dikkatli cerrahi tekniğin, dokuların cerrahi esnasında az travmatize edilmesinin, iyi yapılmış olan kanama kontrolünün ameliyat sonrası yapışıklıkları önlemedeki rolü önemlidir (9). Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda bir çok ajanın karın içi yapışıklık gelişimini kısmen önlediği ileri sürülmüştür. Bu ajanlar; nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar-(NSAID), interleukin-10, kortikosteroidler, antihistaminikler, ringer laktat, dextran, progesteron/östrojen, antikoagulan, hyaluranik asit, fibrinolitik ajanlar, antibiyotikler ve peritoneal bariyerlerdir (10). Bu ajanların bazılarının yapışıklıkların niteliğini ve sayısını azalttıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte; hiçbirinin etkinliği herkesce kabul görmemiş olmakla birlikte aktivasyon mekanizmaları da tam olarak anlaşılamamıştır(10,5).

Anjiogenezis yeni damar oluşumunda önemli bir aşama olmakla birlikte yara iyileşmesinde ve inflamasyonda önemli rol oynar. Yeni damar oluşumunun düzenlenmesi anjiogenetik growth faktörler veya anjiogenezis inhibitörleri ile sağlanmaktadır. Anjiogenetik ajanlar genellikle extraselüler matrikste lokalizedir. İyileşme ve diğer durumlarda kontrollü bir şekilde salgılanmaktadır. Anjiogenezisin intraabdominal adezyon gelişiminde önemli rol aldığı gözlenmiştir çünkü, adezyon formasyonu oluşumu erken neovaskülarizasyonun büyüklüğüyle ilişkilidir (5).

Bevacizumab, anti-anjiogenik ve anti-tümör etkinliği olan rekombinant monoklonal VEGF antikorudur. Faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği bulunmuştur (11). VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'in etkinliği önlenebilmektedir (12,13).

Yapılan çalışmalarda; genellikle Anti- VEGF 'in kanser dokusu üzerine ve anjiogenezise olan etkileri üzerine yoğunlaşmış ancak postoperatif adezyonlar üzerine etkisi yeteri kadar araştırılmamıştır.

Bu çalışma ile; anti-anjiogenik ve anti-tümör etkinliği olan spesifik olarak VEGF'i hedef alan rekombinant monoklonal VEGF antikorunun laparatomize ratlarda postoperatif adezyon oluşması üzerine etkisi ve adezyon dokusunda VEGF reseptör düzeyi belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.1 Periton

Perikardial, peritoneal ve plevral boşlukların seröz membranı benzer embriyogenik özellik göstermekle birlikte periton tek kat halinde mezotelyal hücrelerin örttüğü, vasküler yapıdan zengin, kollajen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren bağ doku tabakasından oluşur (3). Bu mezotelyal hücreler bazal membrana tutunmaktadırlar. Submezotelyal tabaka; farklı tip kollajenlerin, glikoproteinlerin (laminin ve fibronektin), glikozaminoglikanların oluşturduğu extrasellür matrixten oluşmaktadır. Vasküler ve lenfatik tabaka subserozal alanda bulunmaktadır. Difüzyon ve sıvının emilimi mezotelyum ve submezotelyal stromadan olmaktadır.

Mezotelyal hücreler bazal membrana gevşek olarak yapışık ve önemsiz bir travmada ayrılabilirler(14). Bunlar mikrovillilere sahip olup, ayrıca sitoplazmalarının çoğunu dolduran geniş ve belirgin nükleusları vardır. Mezotelyal hücreler uyarıldığı zaman IL-2, 6 ve 8 (15-18), tümör nekrozitan faktör- α (TNF- α) (16), ve Transforming growth faktör- β (TGF- β) (17) salgılanır. Mezotelyal hücreler, doku plazmojen aktivatörleri ve plazmojen aktivatör inhibitörü salgılayarak fibrinolitik olaya katkıda bulunmaktadır. İntraselüler yapışıklık molekülü-1 (ICAM-1) mezotelyal hücreler uyarıldığında salgılanmaktadır(19). Ayrıca hyalüronik asit ve prostoglandinler mezotelyal hücreler tarafından sentez edilmektedir.

3.2 Peritoneal Sıvı

Periton içerdiği peritoneal sıvı ile devamlı temas halindedir. Bu sıvı gastrointestinal sistemin, mesanenin normal fonksiyonunu kolaylaştırmakla birlikte kadın genital organlarında özellikle fallop tüplerinin motilitesinde ve oositlerin geri

alımında önemli rol oynamaktadır. Erişkin insanlarda peritonun ortalama yüzeyi 1,8 m² dir. İnflamatuvar olaylar sonucunda (diffuz peritonit), periton kalınlığında 1 mm'lik bir artış yaklaşık 18 litre sıvının birikimi ile sonuçlanır (20,21). Peritonun yaklaşık 1m² lik kısmı su, elektrolitler ve makromoleküllere karşı pasif, yarı geçirgen bir zar gibi davranır. Moleküllerin peritoneal boşluğa giriş çıkışları transudasyon, eksudasyon ve kolaylaştırılmış transport ile sağlanır. Normal şartlarda periton içerisinde 50 ml'den az, protein içeriği ve yoğunluğu düşük olan, mm³ de 3000'nin altında hücre içeren, peritoneal kavitede dinamik olarak dolaşan sıvı bulunur (20,22). Peritoneal iyileşmede peritoneal sıvıdaki sellüler moleküllerin aktivitesi önemli rol oynamaktadır. Peritoneal sıvı geniş sayıda lökosit az sayıda makrofajlar, eozinofil ve bazofil içermektedir. Bununla birlikte, bu hücrelerin peritoneal sıvıdaki durumu peritonun durumuna bağlıdır.

İzoosmolar sıvılar 30-40 ml/ saat hızla peritoneal boşluktan emilir. Bu emilim hızı gravitasyon (postür), peritoneal sıvının tonisitesi gibi faktörler tarafından etkilenir (23). Kristalloid ve kolloid solüsyonlarının postoperatif adezyon önlenmesinde kullanılmalarından bahsedilirken bu solüsyonların esasen normal mezoteliyal iyileşme ve adezyon oluşumu için gerekli olan süreden çok önce karın içinden absorbe oldukları ve bu teorik temelden hareketle önleyici etkilerinin olmadığı belirlenmiştir. Kristalloid ve kolloid solüsyonları; ringer laktat, izotonik solüsyon, fosfat tamponlu solüsyonlar, çeşitli konsantrasyonlarda dekstran bu amaçla çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmış ve farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu solüsyonların kullanılmasının teorik çıkış noktası peritoneal ve serozal yüzeylerin iyileşme sürecinde birbirleriyle olan temaslarının önlendiği bir ortamın oluşturulmasıdır (24).

3.3 Yapışıklıkların Önemi

Karın içi yapışıklık gelişimi ve yeniden modellenmesi cerrahi sonrasında morbiditenin önemli bir sebebidir (32). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bu olgu daha önce cerrahi müdahale geçiren hastaların yaklaşık %33'ünün cerrahi ile ilişkili komplikasyonlardan dolayı hastaneye tekrar yattığı belirlenmiştir. Doğumsal veya inflamatuvar yapışıklıklar barsak tıkanıklığı ile sonuçlanmaktadır.

Abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan yapışıklıklar, daha sonra neden oldukları barsak tıkanıklıkları, infertilite, kronik pelvik ağrı ve daha sonraki cerrahi girişimleri güçleştirmesi nedeni ile günümüzde genel cerrahların ve jinekologların önde gelen sorunlarından biridir. En mükemmel cerrahi teknikler bile, tek başına yapışıklıkları önleyememektedir. (10).

Yapışıklıklar, edinsel ve doğumsal olarak sınıflandırılabilir. Edinsel yapışıklıklar da inflamatuvar ve ameliyata sekonder diye sınıflandırılabilir (7).

Menzies ve Ellis, en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde yapışıklık saptarken ameliyat geçirmemiş olguların %10.4'ünde yapışıklık (%9.5'i inflamatuvar, %1'i doğumsal) saptamışlardır (7). İnflamasyona bağlı yapışıklıkların çoğunluğu akut apandisit (%42) ve divertikülit (%14.5) bağlıyken, diğer nedenler arasında ise pelvik inflamasyon, kolesistit ve crohn hastalığı göze çarpmaktadır (25).

Ameliyat sonrası yapışıklıklar, barsak tıkanıklıklarının % 40' ını oluşturmakla birlikte bu yapışıklıkların %60-70 ince bağırsakları içermektedir (26). Büyük olgu serilerinin analizlerinde tüm barsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve tüm ince barsak tıkanıklıklarının üçte ikisinden karın içi yapışıklıkların sorumlu olduğu görülmektedir (27,28). Kolonda gelişen yapışıklıklar daha azdır bunun en önemli nedeni kolon mezenterinin kısa olmasıdır. Bu nedenle kolon lümeni kolayca açılmaz, sonuçta

kolondaki yapışıklığa bağlı gelişen tıkanıklık, ince barsakta görülenin %2-10'u kadardır (29).

Cerrahi esnasında yapışıklığın varlığı uzun operasyon süresiyle sonuçlanmakta ve bağırsak, mesane, üreter yaralanması ve kanama gibi komplikasyon riskini de beraberinde taşımaktadır.

Tüm laparotomilerin %1'inde 1 yıl içinde, %3'ünde cerrahiden sonraki herhangi bir dönemde yapışıklığa bağlı tıkanıklık gelişir (28-30). Tüm ince barsak tıkanmalarının %60-70'i karın içi yapışıklıklara bağlıdır (30). Yapışıklıklara bağlı tıkanıklıkların cerrahi tedavisi (adezyolizis) sonrası %11-21 olguda nüks gelişmektedir (31). Relaparotomi yapılan hastaların %21'inde ameliyat sırasında yapışıklıklara bağlı barsak delinmesi oluşur (32). Karın içi yapışıklıklara bağlı tıkanıklıkların cerrahi tedavi mortalitesi yayınlanmış iki seride %6-8 ve %13 olarak bildirilmiştir (33,34).

Yapışıklığa bağlı tıkanıklığın en sık neden olan cerrahi işlemler; kolon cerrahisi, apendektomi ve jinekolojik ameliyatlar sayılmaktadır (25). Karın içi yapışıklıklar primer olarak pelvik alanı etkilemektedir. Pelvik bölge yapışıklıkları infertilite vakalarının yaklaşık % 15 ile 20'sinden sorumludur. Yapışıklıklar, fallop tüplerine mekanik blokaj yaparak oosit geri alımını engelleyerek fertiliteye engel olmaktadır. Ayrıca pelvik yapışıklıklar uretral obstrüksiyona, mesane boşalmasında yetersizliğe ve kronik pelvik ağrıya sebep olmaktadır. Bir çok çalışmada; salpingo-ovariolizisin gebe kalma oranına faydalı etkilerinin olduğunu ortaya konulmuştur. (35,36). Cerrahi müdahale ile yapışıklıkların ayrılması kronik pelvik ağrının uygun tedavi şekli olduğu bildirilmektedir (37,38,39). Yine yapılan bazı çalışmalarda, asemptomatik infertilite hastaları ile kronik pelvik ağrısı bulunan hastaların laparoskopik olarak gözleminde,

yapışıklıkların yoğunluğu veya lokalizasyonları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (8).

Jinekolojik operasyonun boyutu veya cerrahi sebebinin kanser olması, ameliyat sonrası barsak tıkanıklığı ile doğru orantı gösterir. Benign hastalık nedeni ile jinekolojik ameliyat geçiren ancak histerektomi yapılmayan hastalarda, yapışıklığa bağlı barsak tıkanıklığı insidansı yaklaşık %0.3 iken, bu oran histerektomi yapılanlarda ortalama 10 kat artarak %2-3'e çıkmaktadır. Postoperatif barsak tıkanıklığı en sık over kanseri nedeni ile sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda meydana gelen yapışıklıklar sonucudur ve bu bir çalışmada %22 olarak bildirilmiştir. Radikal histerektomi sonrası radyasyon tedavisi alan hastalarda da barsak tıkanıklığı oranı %20'ye çıkmaktadır (40).

Jinekolojik cerrahi sonucu ortaya çıkan yapışıklıklar en sık omentum ile ince barsak distali arasında gelişir. Bu nedenle bu tür jinekolojik ameliyatlardan sonra ince barsak tıkanıklıklarının en sık görülme yeri ileumdur (40).

Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan ve intraperitoneal uygulanan terapötik ajanların periton boşluğunda homojen yayılımını engelleyerek etkilerini kısıtlayabilirler. Daha sonra yapılacak operasyonlara güçlük teşkil edebilir ve organ delinmesi riskini arttırabilirler (7-8).

3.4 Normal Peritoneal İyileşme

Peritoneal iyileşmenin hızı peritoneal yaranın büyüklüğü ile ilişkisizdir. Remezoteliyalizasyon tüm peritoneal yara boyunca kendiliğinden olarak başlar, 3 gün içerisinde bağ doku hücreleri yarayı sarar, 5. günden sonra submezoteliyal kök hücrelerinden köken alan mezoteliyal hücreler peritoneal yarayı kapamış olur (14). Periton iyileşme olayı dört basamak halinde özetlenebilir.

I- Peritoneal zedelenme; özellikle, sekresyonu artan prostaglandin E2 ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinde artış olur

II- Damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine serosanginöz, proteinden zengin bir eksüda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşır. Oluşan fibrinöz yapı zedelenme bölgesine yapışarak inflamatuvar hücrelerce infiltre edilir.

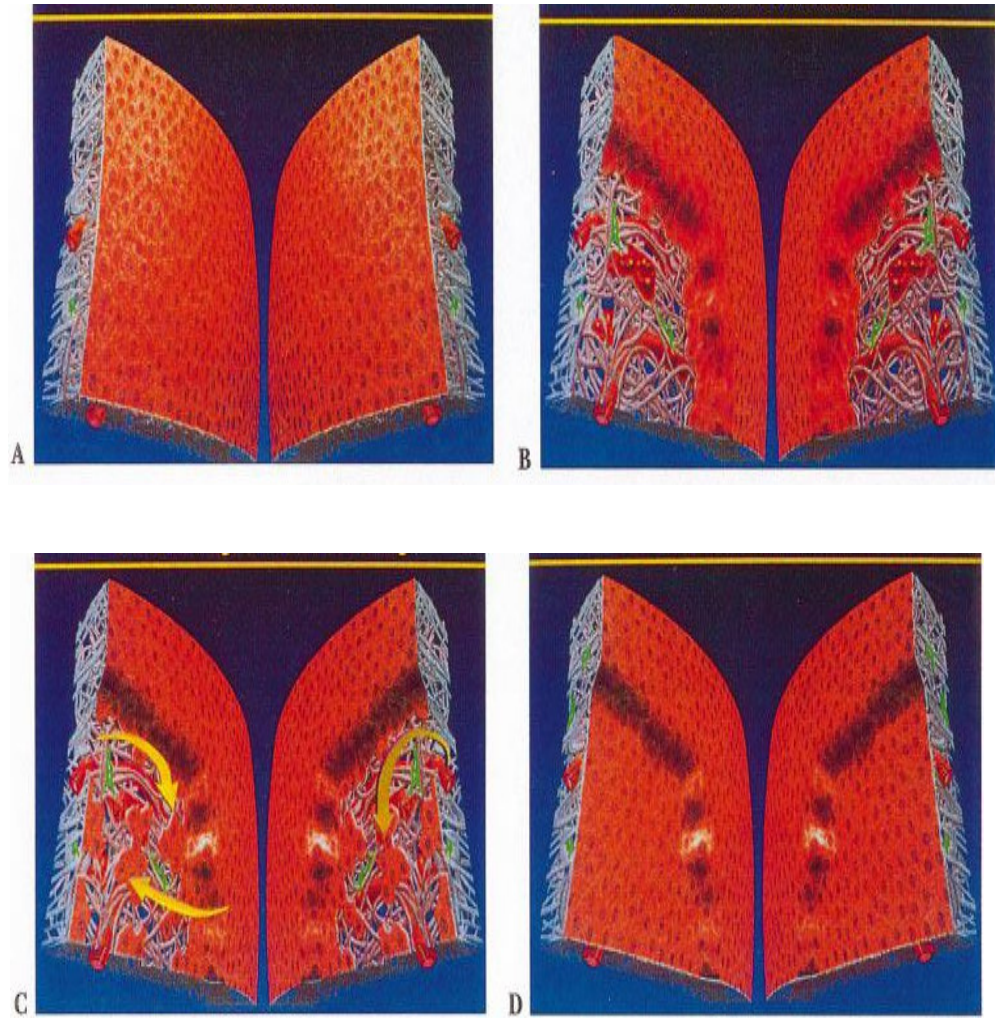
III- Normal iyileşme olarsa bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri absorbe edilir. Bu absorpsiyon mekanizması mezotelyal ve submezotelyal vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. PAA inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve 8. günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

IV- Peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezotelyal hücre ile örtülmüş olur. İyileşme olgusu tüm defekt boyunca çok odaklı olarak oluşur (41-49).

Şekil 1 de şematize edildiği gibi peritonun yüzeyi konektif dokunun iskelesini oluşturan mezotelyal hücreler tarafından oluşturulmuştur(beyaz iplikler). Zengin mikrosirkülasyonun desteklediği periton kırmızı görölmektedir. Matür mezotelyal hücrelerin progenitörleri olan mezotelyal stem hücreler (yeşil) dokunun iskelesine dağılmış durumdadır (şekil 1-A). Travma sonrası bu hücreler dökölmekte ve bu alanda ölü hücreler kalmaktadır. Reepitelizasyon süreci kemotaktik ajanların lokal üretimiyle başlamaktadır (şekil1-B). Hasarlanan alanın primer olarak reepitelizasyonun , yeni

mezotelyal hücrelerin bu alana göç etmesi periton yeniden adacıklar şeklinde oluşturulmaktadır (şekil 1-C).

Fibrinolitik sisteminde kontrolünde 5-7 günlük epitelizasyon sonrasında hasarlı kısım onarılmaktadır. Kollajenlerin ve doku proteinlerinin yeniden biçimlendirilmesi birkaç ay sürmektedir (şekil1- D) (50).



Şekil 1: Periton yüzeyinin yeniden yapılandırılması(50)

3.5 Yapışıklıkların Patogenezi ve Moleküler Olaylar

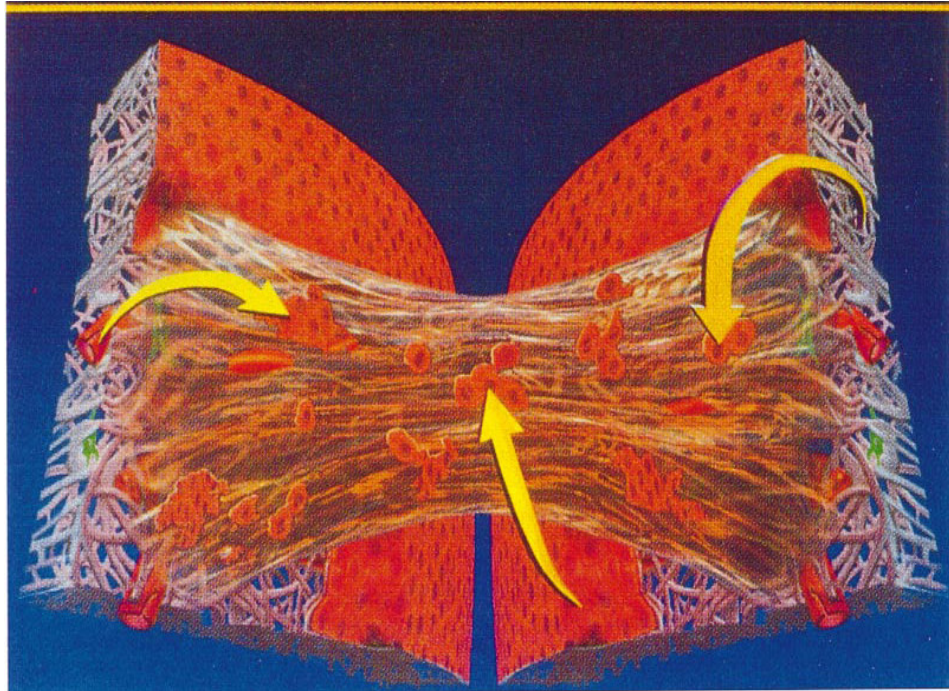
Yapışıklık gelişimi normal peritoneal iyileşme sürecinin bir çeşididir. Etkilenmemiş peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu enfeksiyon gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi yapışıklık oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (41). Peritoneal mezoteliyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki bağ dokuyu peritoneal sıvı ile temashı hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda Lökotrien B4 ve prostaglandin E2 seviyesinin artması ve PAA inhibisyonu ile sonuçlanır (42). Lökotrien B4 ve PGE 2 artışı adezyogenezisi stimule ederken, PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır; sonuçta denge adezyon oluşması lehine değişir.

Peritoneal yaralanma, aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olarak fibrin oluşması ile sonuçlanan pıhtılaşma olayını aktive eder. Eğer fibrin yıkımı yeterli olmaz ise bu fibrin, adezyon oluşumu için ortam sağlar. Fibrin üretimi fazla ise peritoneal plazminin fibrin yıkma kapasitesi aşılmış olacağından fibröz ortam oluşur (41,43,44).

Peritoneal zedelenme durumunda kavitede kan var ise yapışıklık oluşumu, kandan sağlanan fazla miktardaki fibrinden dolayı uyarılır. Peritoneal zedelenme durumunda peritoneal boşluktaki kanın heparinize edilmesinin yapışıklık oluşumunu engellediği bildirilmektedir (43). Anormal peritoneal iyileşme ve yapışıklık oluşumu, özellikle yetersiz fibrinolitik aktiviteyle giden, normal iyileşme sürecinin bir çeşitidir. Tromboplastin kaynaklı fibrin üretimi ve PAA inhibitör aktivitesi fazla olduğunda komplet fibrinolizis oluşamaz. Her iki madde de özellikle önemli travma ve inflamasyonun varlığında artar. (41,44). Fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu sonucunda lökosit ve peritoneal kaynaklı enzimler fibrinöz eksudatı çözmede yetersiz kalırsa fibrinöz yapışıklıklar ilerleyerek fibröz ağ örgüsüne dönüşür. Fibrositlerin göçü ve

kollajen birikimi ile bu fibrin örgüsü büyüyerek kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz yapışıklıklara dönüşür ve bu yapışıklıklar kalıcıdır (45,46). Doku iskemisi, devaskularizasyon, nekrozis, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve sütüre edilmesi, cerrahi işlemin bizzat kendisi fibrinolitik aktiviteyi azaltan faktörler olarak sayılabilirler (41,47). Peritoneal boşluk içerisinde kanın varlığı ve serozal kuruluğunda fibrinolitik aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (43,48). Doku hasarına cevap olarak PAA düzeyi başlangıçta fibrinöz yapı da olan adezyonların rezorbe veya kalıcı olacağını belirlemektedir (44).

Cerrahi travma sonrasında da iskemik durumların oluşmasıyla fibrinolitik aktivitenin baskılanmasıyla kalıcı fibrin bandları oluşabilmektedir (şekil 2).



Şekil 2: Dokular arası yapışıklık oluşumu (50)

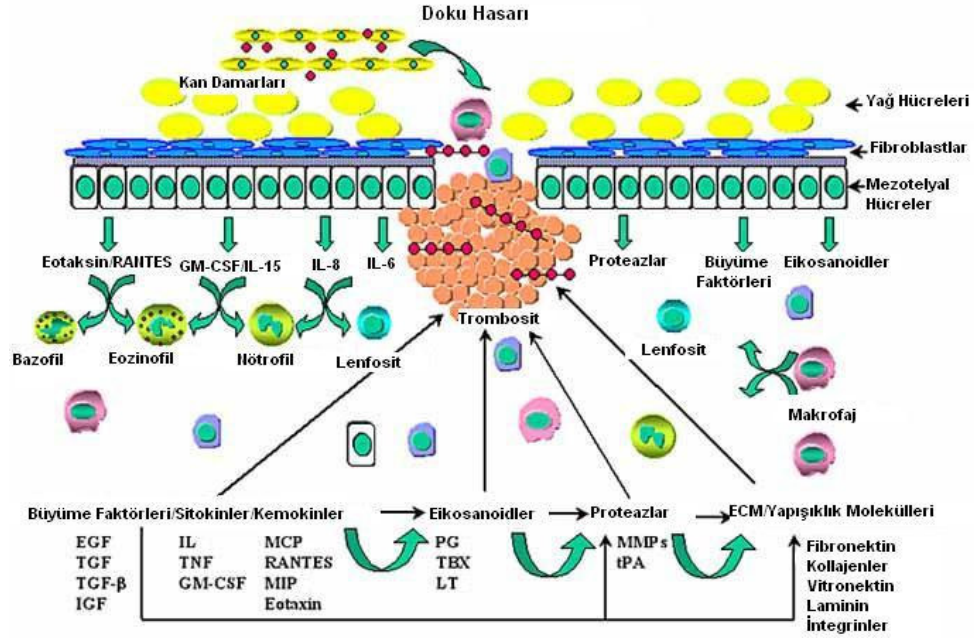
3.5.1 Doku Travması ve Fibrin Bandların Gelişimi

Doku travmasında; inflamatuvar cevap, hücre büyümesi ve farklılaşması, damar gelişimi (anjiyogenez), hücre dışı ortam döngüsü, dokunun yeniden oluşumu ve apoptozisi (kontrollü hücre ölümünü) kapsayan dinamik olayların üst üste eklenmesi, diğer dokularda olduğu gibi peritoneal doku hasarı iyileşmesine de öncülük eder. Kabul gören görüş; peritoneal yaralanma ya yara tabanında yetersiz damar oluşumu ya da yetersiz kan akımına bağlı olduğudur (14). Peritoneal inflamasyon, iskemi, infeksiyon ve cerrahi sebeple oluşan doku travması bu hücreleri korunmasız bırakarak hasar verebilir veya öldürebilir (50). Yapışıklık bandları sıklıkla cerrahi sonrasında hasarlanmış periton yüzeyleri arasında gelişmektedir.

Peritonda travma / yaralanma sonrasında hasarlı alanı besleyen damarların geçirgenliğinde artış meydana gelmekte ve sonrasında inflamatuvar hücreler eksudasyonu gerçekleşmektedir. Bu olaylar bu alanda fibrin ortam gelişimine neden olmaktadır. Fibrin ortam zaman içerisinde organize olur ve fibroblastlar ,makrofajlar ve dev hücreler ile dokunun yerini alır. Fibrin ortam iki yaralanmış peritoneal yüzey arasında bandlar oluşturur. Bu fibrin bandlar bazı küçük moleküller tarafından fibrinolizis ile yıkılmaya çalışılmaktadır. Bu anormal peritoneal iyileşme durumunda, iskemi fibrinolizisin azalması ile sonuçlanmakta ve böylece kalıcı fibrin bandları oluşmaktadır. Bu bandların zaman içerisinde organizasyonu sonrasında kalıcı olmaktadır. Yapışıklık dokusunda makrofajlar, eozinofiller, eritrositler, debris mast hücreleri ve fibroblastlar bulunur. Yapışık dokular ayrıca küçük sinir lifleri ve küçük endotel hücrelerin oluşturduğu damar yapılarında içermektedir.

Peritoneal yara tamirinin birçok fazı esnasında ve dermal yara iyileşmesini andıran bu aktiviteler özgül mekanizmalar tarafından düzenlenirken; iki temel farklılık

göz önüne alınmalıdır. İlk olarak dermal yara iyileşmesi içe yönelik değil yüzeyeldir, dolayısıyla yara iyileşme hızı lezyonun boyutuna bağlıdır. Diğer yandan; peritoneal yaraların progenitör hücrelerin altında yattığı mezotelyal hücreler yaranın kenarından merkezine doğru hareketi ve mezotelyal hücrelerin yaraya ekilmesi sonucu diğer kısımlarda ayrılma meydana geldiği ve başkalaşım yoluyla iyileştiği düşünülmektedir (52). İkinci olarak peritoneal yaralar; periton sıvısındaki inflamatuvar, immün ve mezotelyal hücreler tarafından ve yaradaki çeşitli hücreler tarafından sentezlenen maddelere devamlı olarak maruz kalır. Bundan dolayı bu moleküllerin lokal salınımı ile başlatılan direkt ve indirekt otokrin/parakrin feedback'in düzenlemesi; peritoneal iyileşme ve yapışıklık gelişiminin önemli bir bileşenidir (şekil 3) (51).

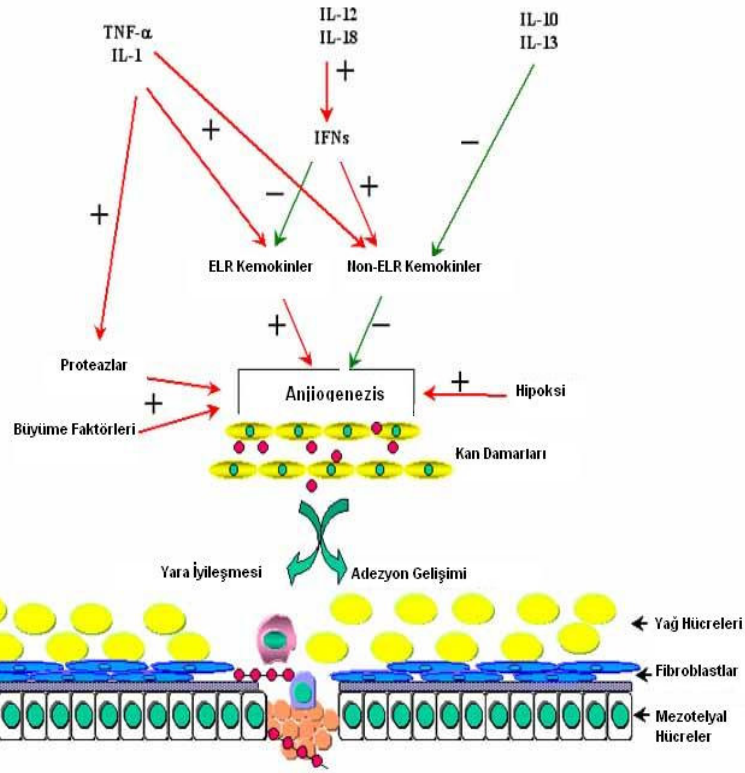


Şekil-3: Peritoneal hasarın erken dönemindeki olayların şematik gösterilmesi

(51)

3.5.2 Yapışıklık Gelişiminde İnflamatuar Aracılarının Rolü

Yapılan çalışmalar, defektli alanın iyileşmesinde, enfeksiyona cevapta veya hücresel/dokusal iyileşmede görev alan moleküllerin tanımlanmasında yardımcı olmuştur. Peritoneal boşluğa göç eden immün ve inflammatuar hücreler, visseral / paryetal peritondaki mezotelyal hücreler ve submezotelyal dokuya göç eden fibroblastlarla bunların salgıladıkları ürünler; bu olaylardaki peritoneal cevapta anahtar düzenleyicilerdir (51-53). Bu moleküllerin tek ve birleşik hareketleri; hem inflammatuar cevap, peritoneal yara iyileşmesi, hem de yapışıklık gelişimini başlatır, artırır ve kontrol eder (Şekil 4) (51).



Şekil-4: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan anjiyogenezisi düzenleyen sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin şematik gösterilmesi (51)

Peritoneal yaralanma durumunda; aşırı kan kaybını önlemek için koagülasyon ve trombosit agregasyonu başlatılır. Hasarlı hücrelerden salınan bir doku prokoagülan faktör olan Hageman Faktör hücre yüzey aktivasyonu yapar; buna ek olarak uyarılmış trombositlerden ve vasküler endotelial hücrelerden salınan hücre membran yüzey koagülasyon faktörleri ve fosfolipidler; bu olayı başlatır ve peritoneal defektlerin iyileşmesini sağlar (54,55). Aynı zamanda doku tamirinin başlaması gerektiğinden pıhtılar erimelidir. Pıhtı oluşumu ve eritilmesi prostasiklin, tromboksan, lökotrien, antitrombin III, protein C, plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörleri gibi eikozanoidler olan intrinsik ana maddeler tarafından düzenlenir (54-56). Trombositler oldukça aktif bir substrat ağını yara çevresine salarlar, bunlar yapışkan özellikte olup trombosit agregasyonu için bağlayıcı gibi davranan fibrinojen, fibronektin, trombospondin, von-Willebrand faktör ve Faktör VIII'dir. vWF ve Faktör VIII aynı zamanda fibriler kollajenin, integrinin ve daha sonra trombosit aktivasyonunu oluşturarak trombosit kümeleşmelerinin oluşumunu indükler (57,58). Aktive trombositler aynı zamanda lökosit kemotaktik faktörler, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), *Transforming Growth Factor Alfa* (TGF- α), Heparin Bağlayan Epidermal Growth Faktör (HB-EGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) vs. salgılarlar (59,60). Hücre dışı ortamın erken bir formunu oluşturan fibrin pıhtısı; inflamatuvar hücrelerin yaraya göçünü sağlayan bu faktörlerin bir çoğunu içerir. Periferik kandaki nötrofil ve monositlerin infiltrasyonundan kaynaklanan lokal inflamatuvar reaksiyonun indüksiyonu, yumuşak doku tamirinde önemli bir basamaktır. Dokulara makrofaj toplanması trombosit kaynaklı sitokinlere ek olarak diğer kemotaktik faktörlerin bir kısmı tarafından da desteklenir. Bu faktörler endotel hücreleri ve aktive nötrofillerden salınan fibrinojenin trombine yıkımından oluşan fibrinopeptidleri,

plazmin tarafından hazırlanan fibrin yıkım ürünleri; trombosit faktör 4 (PF₄), eikozanoidler (LTB₄ ve PGE₂) ve trombosit aktivatör faktör'ü (PAF) içerir (61). İnflamatuar hücrelerin yaraya toplanması, aynı zamanda fibrin, fibronectin ve vitronektin gibi fibrin pıhtısında bulunan moleküller ve bu molekülleri tanıyan integrinler ile kolaylaştırılır (56,57). Aktive olup makrofajlara dönüşen infiltratif monositler de; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, eikozanoidler ve proteazların major kaynağıdır (59,60).

Ek olarak peritoneal makrofajlar, nötrofiller, T hücreleri, mast hücreleri ve mezotelyal hücreler bu moleküllerin çoğunun kaynağıdır. Yani bu moleküller tek tek veya aralarındaki hareketleriyle peritoneal yarayı düzenler ve sonunda doku tamiriyle sonuçlanan faza ilerlemesini sağlarlar. Yara içine salınan sitokin ve kemokinlerin çoğu; koagülasyon olayında ve inflammatuar cevapta gerekli faktörler olan eikozanoidler ve proteazların üretimini düzenlerler (57,60).

TGF- β , Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve TNF- α 'nın, yapışıklık gelişiminde anahtar bir hücre tipi olan fibroblastlar üzerindeki uyarıcı etkileri siklooksijenaz inhibitörleriyle arttırılır, PGE₂, PGE₁ ve PGI₂ varlığında azalır (59). Ek olarak eikozanoidler çeşitli hücre tiplerinde sitokin ve büyüme faktörlerinin hücre içi medyatörleri gibi görev yaparlar. Eikozanoid üretimindeki ve reseptör sayısındaki artış, yapışıklık gelişimindeki artışla ilişkilidir ve İbuprofen, İndometazin ve Meklofenamat gibi NSAID'ların kullanımıyla inhibe olmaları da yapışıklık gelişimini azalttıklarının ispatıdır. Bunların yanında insandaki etkisini göstermek için yapılan sınırlı çalışmalar karışık sonuçlara sahiptir. Periton diyalizi nedeniyle peritoneal inflamasyonu olan hastalardan elde edilen kanıtlar ve in-vitro çalışmaların sonuçları, infeksiyon veya cerrahi travma sonrası, peritoneal boşlukta eikozanoid yapımını baskılayan ajanların

kullanımını, yapışıklıkların önlenmesi amacıyla desteklemektedir (62). Bununla birlikte sürekli periton diyalizi alan hastalardaki peritonit sırasında intraperitoneal Indometazin kullanımının, periton geçirgenliğini bazı makromoleküllere karşı azalttığı, ancak bu makromoleküllerin diğer fonksiyonel peritoneal göstergeleri değiştirmedeği bildirilmiştir (63).

Nötrofil, makrofaj ve eozinofillere etkili kemoatraktanlar olan lökotrienlerin çeşitli inflamatuvar süreçlerin patogeneziyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Cerrahi kaynaklı yaralar, iyileşme ve peritoneal yapışıklık gelişimi sırasında, prostaglandin, tromboksan, 5-siklooksijenaz, LTB-4, LTC-4 ve LTD-4'ün salınımında artış görülmektedir (62). Diğer kemoatraktan reseptörlerle birlikte lökositlerin ve kısmen eozinofillerin inflame peritona toplanması ve/veya birikiminde LTB-4 ve BLTR (LTB-4 reseptörü)'nin rol oynadığı açıktır (64).

3.5.2.1 Kemokinlerin Rolü

Kemokinler lökositlere karşı etkili kemoatraktan aktivitesi olan ve inflamasyonu, anjiyogenezi, hematopoezi ve enfeksiyona konak cevabı düzenleyen küçük polipeptitlerdir (65,66). Sıklıkla rastlanan kemokinler; monosit kemoatraktan proteinler (MCP), makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP), eotaksin, "*Regulated upon Activation Normal T-cell- Expressed and Secreted*" (RANTES), stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1), IFN-indükleyici protein-10(IP-10) ve Growth-Related Onkogen- α (Gro- α)'yı içerir (56,59).

Peritoneal biyolojideki özellikle yapışıklık gelişimine öncülük eden inflamatuvar cevapla ilgili in-vitro ve in-vivo çalışmalar kemokinlerin kritik rolüne işaret etmektedir (67). İnflamasyon bölgesindeki endotel hücre retraksiyonuna yanıt olarak salınan

plazma kaynaklı fibrinojenin; peritoneal makrofaj salınımını ve MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2 ve MCP-1 dahil olmak üzere bir çok kemokinin salınımını başlattığı gösterilmiştir (68). Peritoneal hasarın başlatılmasını takiben LTB-4 üretilmesi ile kemokinlerin hareketlenmesi gerçekleşmekte ve bu kemokinler nötrofillerin hasar bölgesine göçüne aracı olmaktadır (69).

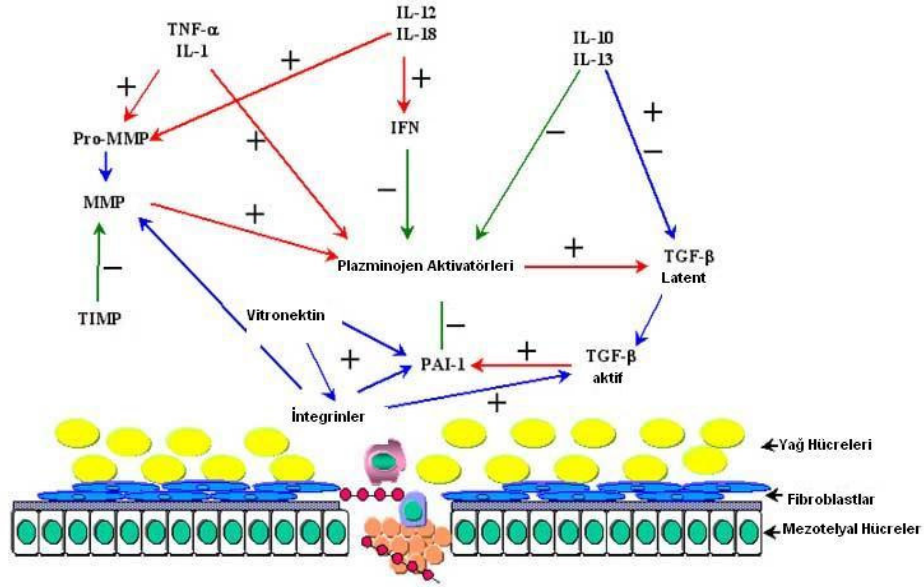
IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10 ve IL-13 mezotelyal hücrelerce salınan ve periton sıvısında bulunan sitokinlerdir, ayrıca konak savunma reaksiyonunun kronik evresini düzenleyen kemokinlerin makrofajlardan salınımını da sağlarlar. Bunlara ek olarak, MCP-1 ve MIP-1 α salınımı, IL-3 ve GM-CSF ile indüklenirken, IL-4 ve IFN γ ile inhibe edilir (70,71).

IL-13 potent anti-inflamatuar aktivitesi olan bir T-helper (Th2) sitokindir ve koruyucu etkisini inflamatuvar sitokin ve kemokinleri baskılama yoluyla yapmaktadır(72). Antiinflamatuvar özelliklere sahip bir başka sitokin de IL-10'dur ve bu sitokin; MCP-1, MCP-5, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2, IP-10, RANTES ve IFN γ 'nın salınımını etkili bir biçimde inhibe etmektedir (73).

İnsan peritoneal fibroblastlar MCP-1 ve IL-8'i salgılar ve bunların salınımı, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle ve peritoneal makrofaj toplanmasıyla ilişkilidir (74). IL-1 β , TNF- α , IFN- γ veya bunların kombinasyonu MCP-1, RANTES, IP-10 ve GRO α 'nın salınımını arttırmaktadır (75). Bu gözlemler inflamatuvar ve immün yanıtta sitokin ve kemokinlerin aralarındaki karmaşık hareketlerin önemini göstermektedir ve bunların peritoneal çevredeki hareketleri peritoneal inflamasyona, iyileşmeye ve yapışıklık gelişimine yol açabilir (71).

Hyaluronik asit (HA) ve onun deriveleri; membranlar, jeller ve solüsyonlar gibi biyolojik olarak indirgenebilir materyaller, yapışıklık gelişimini önlemek için yaygın

olarak kullanılır (76,77). Deneysel olarak üretilmiş HA parçacıklarının, insan mezotelyal hücrelerinde MCP-1 ve IL-8 salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, periton diyalizi uygulanan hastalarda peritoneal boşluğunda artmış HA seviyeleri ve biyolojik olarak indirgenebilir HA kaynaklı aletler, uzamış inflamasyona neden olan kemokinlerin lokal üretimini değiştirebilir (51). Ek olarak peritoneal inflamasyon esnasında nötrofiller elastaz üretirken peritoneal doku yaralanmasının olduğu bölgede makrofajlarca da MCP-1 üretimi olur ve bu makrofajlar serin proteaz inhibitörü olan fenilmetilsulfonil floridle inhibe edilir (78). Bunlar gösteriyor ki; Ekstrasellüler matriks (ECM) indirgenmesine ek olarak proteazlar, peritoneal iyileşme ve yapışıklık gelişiminde zayıflamaya neden olan makrofajlarca üretilen kemokinlerin salınmasını uyarabilir. Azaltılmış nötrofil infiltrasyonu ile başlayan inflamatuvar reaksiyonun çözülmesi aynı zamanda tamir sürecinin anlaşılması için de gereklidir. Doku nötrofilleri, apoptotik hale geldikleri ve makrofajlarca fagosite edildikleri dokuda ve pıhtı içinde tuzaklanırlar. Mezotelyal ve diğer yara çevresi hücreleri tarafından salınan GM-CSF, IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ gibi birkaç sitokin peritoneal sıvıda bulunur ve makrofajlarca nötrofil geri alımını kolaylaştırır (51). Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan fibrinolizisi düzenleyen sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar şekilde de görüldüğü gibi önemli bir rol oynamaktadırlar.



Şekil-5: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan fibrinolizisi düzenleyen sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar ve yapışıklık moleküllerinin şematik gösterilmesi (51)

3.5.3 Peritoneal Doku Tamiri

Hasarlı paryetal peritonun tamiri yaralanmadan hemen sonra hızlıca başlar. Hızlı şekilde yeni doku yapılanması; çeşitli büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinler ve bunların özgül reseptörleri veya bağlayıcı proteinleri ile düzenlenmektedir. Bu sitokin ve büyüme faktörlerinin birçoğunun salınımı paryetal peritonda ve karın içi yapışıklıklarda gösterilmiştir. Bu moleküllerden herhangi birinin yara tamiri ve skar dokusu gelişiminin sonuçlarını etkileyen normal fizyolojik veya patofizyolojik oluşumlara bağlamanın kanıtı yara iyileşmesindeki lokal salınımlarıdır; bu da adı geçen maddelerin çeşitli peritoneal biyolojik aktivitelerdeki önemlerini göstermektedir. Ayrıca peritoneal mezotelyal hücreler ve yapışıklık fibroblastlarını hücresel aktivitelerinde görev alan sitokin ve kemokinlerle ilgili bilgiler kısıtlıdır, bunların intraselüler biyolojik

aktivitelerini düzenleyen reseptör sinyal mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir (51).

3.5.3.1 Büyüme Faktörlerinin Rolü

Peritoneal yara iyileşmesi ve yapışıklık oluşumu sırasında tanımlanan ilk büyüme faktörü EGF idi, takip eden diğer EGF ailesi üyelerinin belirlenmesinde ise TGF- α ve HB-EGF ve bunların genel reseptörü olan EGF reseptörü bulunur (79). EGF ile ilgili yapılan çalışmalarda; paryetal periton ve yapışıklıklarda EGF salınımı ile çeşitli iyileşme hücreleri arasındaki ilişkilerin yaygın olduğu gösterilmiştir. Bu veri ile EGF ailesi; peritoneal iyileşmesini geniş orandaki aktiviteleri ile potansiyel olarak etkileyebilirler. Bu nedenle EGF; sinerjistik bir şekilde VEGF, IGF ve PDGF tarafından artırılan mezotel ve adezyon fibroblastları için mitojen bir faktör olarak rol oynar (51).

Aktive TGF- β integrinleri, ECM'i ve proteazları tıpkı fibrinolitik sistem, MMPs ve bunların inhibitörleri gibi düzenler (56,59). TGF- β , hücre tipine ve özgül mikroçevreye bağımlı olarak birden çok biyolojik aktiviteye sahiptir. TGF- β hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkiye sahiptir ve bunların mitojen aktivitesinin PDGF ve PDGF- α reseptörleri gibi büyüme faktörlerinin uyarılmasına bağlı olarak direkt etki ettiği rapor edilmiştir (56). TGF- β reseptörleri ayrıca EGF reseptörünün üretimini arttırır, ayrıca EGF'nin indüklediği TGF- β 1 gen ekspresyonuyla sinerjistik etki gösterir ancak TGF- β 2 ile göstermez. Sonuç olarak TGF- β , adezyon fibroblastları ve mezotelyal hücreler gibi hücrelerde kendi salınımını arttırmaktadır(56,80,81). TGF- β 1'in salınımının arttığı birkaç hastalık; pulmoner fibrozis, glomerülonefrit, karaciğer sirozu ve deri skarlaşmasıdır(59). TGF- β 1 geninin kaybı, degranüle trombositlerden TGF- β 1 salınımı veya infiltratif makrofajlardan ve

fibroblastlardan sekresyonu doku tamirinine başlangıcı için ne de devamı için kritik olmadığını ve de endojen TGF inflamasyonu ve kötü yara iyileşmesini arttırdığını göstermektedir (82). Mezotelyal hücreler ve adezyon fibroblastlarıyla oluşan yapışıklıklar TGF- β salınımının ana yerleridir, TGF- β 'nın yükselmiş seviyeleri cerrahi yapışıklığı olan hastaların yapışık dokularında veya peritoneal sıvılarında gözlenmiştir. TGF- β 1 ve TGF- β 3 paryetal peritonun serozasından, uterusun, overlerden, omentumdan, ince ve kalın barsaklardan salgınır. Yapışıklığı olan vakalarda yapışıklık yeri, hasarsız peritona göre anlamlı olarak fazla TGF- β 1 salınımına neden olur. Bu dokularda TGF- β salınımının farklılığının bilinmesiyle yüksek bazal TGF- β salınımı olan dokular diğer dokulara göre daha fazla yapışıklık gelişimine yatkın olduğunu görülmektedir. (51).

3.5.3.2 Sitokinlerin Rolü

İnterlökinler, peritoneal yara iyileşmesinin ve yapışıklık gelişiminin başka bir grup anahtar düzenleyicileridir. IL-1'in proinflamatuvar bir sitokin olduğu ve IL-1- α ve IL-1- β 'nın yara iyileşmesinin erken dönemi sırasında salgılandığı düşünülmektedir. Bu sitokinler mezotelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından da salgınmaktadır. Peritoneal sıvıda da tespit edilebilirler ve yara iyileşmesinin doku fibrozisine neden olan fazlarına etki ederler (52,53,80).

IL-2 aktive T-helper hücrelerce sentezlenir ve T, NK ve B hücreleri için mitojendir. Ek olarak IL-2; IFN- γ , IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF üretimini de uyarır. Mezotelyal hücrelerin IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 salgıladıkları gösterilmemiştir (83). Ancak bir insan mezotelyal hücre çizgisi bu sitokinleri salınımına neden olur ve bu sitokinler peritoneal sıvıda tespit edilmiştir (52,67).

IL-4; T hücreleri, mast hücreleri ve bazofillerce üretilir ve Th-1 hücrelerinin gelişimini baskılar. IL-4'ün bağ dokusu fibroblastlarını uyardığı, IL-6 üretimini sağladığı ve IL-1 ile IL-8 ve TNF- α salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca IL-4'ün yara iyileşmesinde anahtar bir sitokin olduğu düşünülmektedir (84).

IL-6 endotelial hücre proliferasyonu ve VEGF salınımı üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir, peritonitte ve ameliyat sonrası peritoneal yaralanmayı takiben oluşan yapışıklık gelişiminde artmış IL-6 salınımı gösterilmiştir (52,67).

Kemokin ailesine ait olan IL-8 nötrofillerin temel kemotaktik faktörüdür. Bu hücre yüzey endotelial lökosit yapışıklık molekülleri ve intrasellüler yapışıklık molekülleri gibi yapışıklık moleküllerini artırır ve bu yapışıklık molekülleri ise nötrofillerin endotelial hücrelere yapışması ile bunların damar duvarına göçünü sağlar. IL-8 paryetal peritondan ve yapışıklık olan dokularda salınır, ayrıca mezotelial hücrelerden salınımı, IL-1 ve TNF- α tarafından düzenlenir (53,67).

IL-10; Th-2 hücreleri tarafından üretilir ve IL-10 salınımı yaralanma sonrası hızlıca doruk seviyeye ulaşır ve 24 saat içinde normal sınırlara döner, ancak belirli bir süre sonra tekrar yükselir. IL-10'un; MCP-1, MIP-1- α , IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın doku yaralanmasını takiben artışını inhibe ettiği gösterilmiştir (52). IL-10 peritoneal yara iyileşmesi süresince salınmaktadır, ayrıca yapışıklık gelişimi insidansını düşürmede etkili olduğu da gösterilmiştir (85).

IL-13; anahtar bir anti-inflamatuar sitokindir ve IL-4'le yakın ilişkilidir. Esas olarak T hücreleri, mast hücreleri ve aktive bazofiller tarafından üretilir. IL-13'ün anti-inflamatuar aktivitesi IL-1, TNF- α , IL-8 ve IL-6 gibi inflammatuar sitokinleri inhibe eden özelliğine bağlıdır (86).

IL-15; biyolojik aktivitelerinin birçoğunu IL-2 ile paylaşan önemli bir sitokindir ve mezotelyal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinden salınmaktadır. IL-15 lokal doku inflamatuvar yanıtının ve adaptif immünitinin anahtar bir düzenleyicisidir. Ayrıca kısmen NK hücre proliferasyonu, sitotoksikite, IFN- γ ve TNF- α üretimiyle ilişkilidir (87).

3.5.4 Yapışıklık Gelişiminde Doku Yeniden Yapılanması

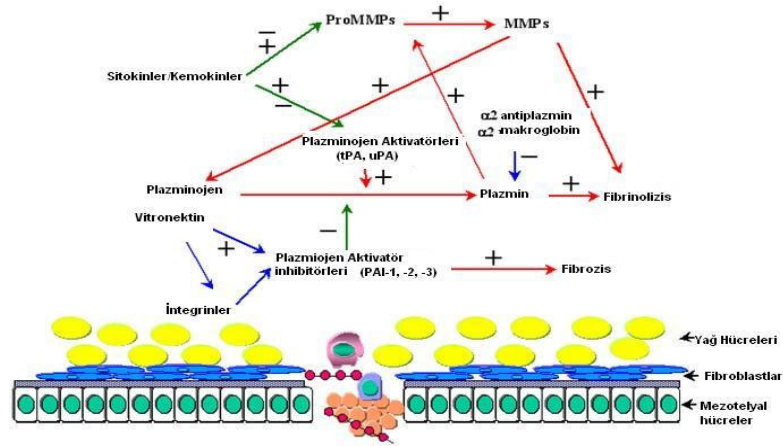
Ekstrasellüler Matriks (ECM) depositleri ve doku yeniden modellemesi normal yara iyileşmesinin bütün fazlarında yani; hücre migrasyonu, büyüme ve başkalaşım, angiogenez ve doku fibrozisinde kritik öneme sahiptir (86,88). Yara iyileşmesi boyunca, yara hücreleri ECM ile dinamik bağlantı içindedirler ve integrinler tarafından yürütülen etkileşim ve iletişim süresince yukarıdaki işlemleri düzenleyen hücreler arası sinyaller gönderirler. Ek olarak, yara hücreleri; kollajenaz, fibronektin, nitranektin, laminin, elastin ve proteoglikan gibi hücre iyileşmesi işlemine izin veren birçok proteolitik enzim sentezler ve salgılarlar (80).

Doku zedelenmesinden hemen sonra, fibriller kollajenin kana karışması ECM'i düzenleyen; agregasyon ve trombositlerin aktivasyonu, kemotaktik faktörlerin salgısı, büyüme faktörlerinin salgısı gibi basamakları tetikler. ECM'in major yapıtaşlarından olan fibronektin; hücre migrasyonu ve kollajen depositleri ve daha sonraki reepitelizasyon ve yara kontraksiyonunun düzenlemesi için bir yapı iskelesi gibi yara içerisinde depolanır (80). Kollajenlerin proteolitik yıkımı ve küçük fragmanlardaki fibronektin inflamatuvar hücreleri ve fibroblastları hasarlı alanın içine çeker. Hasarlı fibronektin parçacıkları aynı zamanda MMPs ve PA salınımını uyarır ve proteoglikan yoğunluğunu artırır (51). Bu parçacıklar aynı zamanda çeşitli büyüme faktörlerinin ve

sitokinlerin salınımını da uyarmaktadır (51). Bu sitokinlerin birçoğu proteazları ve ECM yapılanmasını düzenler. Bu sitokinlerin hareketlerinin nötralizasyonu, fibronectin parçacık-aracılı MMP-3 salgısını ve baskılanmış proteoglikan sentezini azaltır. Şekil-4’de gösterildiği gibi ECM yapıtaşları boyunca etkileşimler, proteazlar ve sitokinler, peritoneal yara iyileşme işlemi süresince ortaya çıkan inflamatuvar cevap, anjiyogenez ve dokunun yeniden yapılanmasında kritik rol alan feed mekanizmasını düzenler (51) (şekil 4).

ECM’nin peritoneal çevrede; yara iyileşmesi ve yapışıklık gelişmesi süresince olan rolü ve yeniden yapılanması hakkında çok az bilgi vardır (51,77). Kollajen tip 1, kollajen tip 3 ve fibronectin peritoneal duvarda yerleşmiştir ve bunların sentezlenmesi peritoneal mezotelyal hücreler ve yapışıklıktaki fibroblastlarda görülmüştür. TGF- β , insan yapışıklık fibroblastındaki fibronectin ve prokollajen 1 sentezini artırır, halbuki TGF- β mezotelyal hücrelerde kollajen 1 üzerinde sınırlı etkiye sahip olup asıl olarak kollajen tip 3 sentezini uyarır. TGF- β ’nın fazla üretimi, artmış yapışıklık gelişim insidansı ile ilişkilidir Peritoneal mezotelyal hücreler, birçok peritoneal organın serozal yüzeyinde , α ve β 3 gibi integrinleri sentezler (51).

Şekil 6 ‘da görüldüğü gibi, bu integrinler özellikle fibronectin ve nitronectini bağlar, peritoneal serozal doku ve mezotelyal hücreler tarafından salınır ve TGF- β tarafından düzenlenirler (89).



Şekil-6: Peritoneal yara iyileşmesi ve/veya yapışıklık gelişimi ile sonuçlanan sitokinler, kemokinler ve yapışıklık molekülleri tarafından regüle edilen fibrinolitik sistem ve matriks metalloproteinazların şematik gösterilmesi (51)

ECM ayrıca büyüme faktörleri ve sitokinlerin düzenlenmesinde de önemlidir. TNF- α ve PDGF salınımları ECM proteinlerinin varlığına bağlı olduğu in-vitro deneylerde gösterilmiştir (51).

Doku yeniden modellemesi ve fibrozis uyarılması; sadece fibroblastın kemotatik ihtiyacının yükseltilmesi ve ECM proteinlerinin arttırılması tarafından değil, aynı zamanda ECM'i parçalayan proteolitik enzimlerin farklılaşmasının düzenlenmesi esnasında da oluşmaktadır. Yara tamiri işlemindeki ilk olay fibrinden zengin eksudanın geçici matrikste depolanmasıdır (67,80,88). Bu matriks; yara iyileşmesinin başlatılmasındaki anahtar elementleri ile beraber farklı maddeleri içerir; fakat bu matriksin çözünmesi, iyileşme sürecinin devamlılığı için gereklidir (80). Fibrinolitik sistemin ve MMP'lerin yapıtaşları, ECM proteolizi için gerekli birçok süreci düzenlemek için farklı yollarla birlikte hareket ederler (80,90).

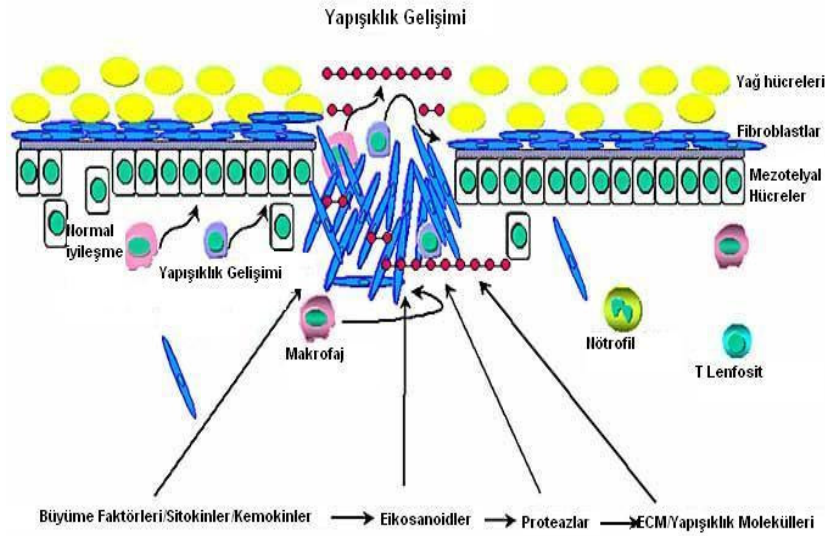
3.5.4.1 Fibrinolitik Sistemin Rolü

Yapışıklık gelişimi ve yeniden yapılanmasında fibrinolizisin rolü, iyileşme süresince oluşan fibrin pıhtılarını eritmektir. Zimojen prekürsör, plazminojen doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve urokinaz –benzeri plazminojen aktivatörü (uPA) tarafından plazmine dönüştürülür. Plazminojen aktivatörleri endoproteinaz ailesinde olan bir serin proteinazdır. Diğer endoproteinazlar sistein proteinaz, aspartil proteinaz ve metalloproteinazdır.

Plazmin peritoneal boşlukta da mevcut olan mezotelyal hücreler ve makrofajlar tarafından oluşturulmaktadır. Plazmin ECM komponentlerini parçalayan ve fibrini yıkan serin proteaz bir enzimdir. Yara hücreleri içeren farklı hücre tipleri fibrinolitik sistemin yapıtaşlarının salınımına neden olurlar (90). Peritoneal küçük yara deliklerinde makrofajlar tPA, PAI-1 ve onların reseptörlerini üretir, fakat karın içinde fibrinolitik aktiviteye asıl katılımcı mezotelyal hücre olarak ortaya çıkar (53,67). Mezotelyal hücreler temel olarak fibrinolizis aktivatörlerini salarlar; zıt olarak onların inhibitörleri farklı dokular içinde geniş bir şekilde dağıtılmıştır (53,67). Bu olgu içerisinde plasminojen aktivatör inhibitörü –I (PAI-I) ve PAI-II glikoprotein yapısında olup aktivatörleri farklı aşamalarda inhibe etmektedirler. Şekil 2 de adezyon formasyonunda fibrinolitik sistemin rolü göstermektedir. Gen hedefleme yöntemiyle yara iyileşmesini de içeren fizyolojik ve patolojik olaylardaki fibrinolitik yapıtaşlarının rollerini destekleyen önemli kanıtlar elde edilmiştir. Plazminojen eksikliği zarar görmüş keratinosit migrasyonuna bağlı olarak kısmi bir şekilde geciken yara iyileşmesi ile birlikte sıkı trombozise neden olur. Plazminojen ve fibrinojenin birlikte eksikliği, fibrinojenin hücrel çevreden atılması, plazminojen eksikliği ile alakalı hasarı azaltır ve iyileşmeyi düzgünleştirir (91,92). Fibronektin yetmezliği durumunda uPA ve tPA

aktivitesinde bir artış gözlenir. Ek olarak, tPA bağlayan annexin II heterotetrameri (AII_t), plazminojen ve plazmin, plazminojenin plazmine tPA bağımlı olarak dönüşümünü uyarır ve AII_t endotelial hücrelerin ekstrasellüler yüzeylerindeki plasminojen için anahtar fizyolojik reseptördür.

Doku travması, iskemi ve enfeksiyon gibi yapışıklık gelişiminin insidansını arttıran olaylar, tPA aktivitesindeki hızlı düşüş nedeniyle indirgenmiş peritoneal fibrinolitik aktivite ve operasyon sonrası oluşan PAI-1 üretimindeki artış ile ilişkilidir (67,93). PAI-1'in salınımının artması ve azalmış tPA aktivitesi adezyolizden sonraki yapışıklıkların yeniden oluşumundaki artmış insidansı açıklayabilir. Ayrıca salınımı kısmi olarak TGF- β ve diğer sitokinler tarafından düzenlenen proteolitik enzimler, ECM yıkılması ve yapışıklık gelişimi üzerinde etkili olabilirler (şekil 7)(51).



Şekil-7: Büyüme faktörleri, sitokiller, kemokinler, eikosanoidler, proteazlar ve yapışıklık molekülleri tarafından düzenlenen fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun artması sonucunda oluşan yapışıklık gelişiminin şematik gösterilmesi

3.5.4.2 Matriks Metalloproteinazların Rolü

MMP, ECM'in çeşitli komponentlerini parçalayan endopeptidaz enzim ailesindendir. Bu enzimler katalitik aktivasyonu için çinko gerekmektedir. Çinko-bağımlı endopeptidaz ailesi olan MMP'ler grup olarak, yeni granülasyon dokusu ve dokunun yeniden modellenmesini kontrol eden ECM'in temel bütün yapı taşlarını parçalayabilirler. Bu enzimlerin aktivasyonunu TIMP (tissue inhibitör metalloproteinaz) tarafından kontrol edilmektedir (88,94). MMP 'in günümüze kadar yaklaşık 17 den fazla farklı tipi bulunmaktadır (88,95). MMP'ler; sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkileri tarafından düzenlenir. MMP'nin farklı beş üyesinin yara iyileşmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Bunlar; kollajenaz (MMP-1,8,13), jelatinazlar (MMP-2,9), stromelizinler (MMP-3,7,10,11), membran tip metalloproteinazlar (MMP-14,17) ve diğer matrix proteinazlardır (MMP-12). Günümüzde 4 adet TIMP tanımlanmıştır (TIMP1-4). MMP; menstrasyon ,ovulasyon, implantasyon ve prostat fonksiyonlarında önemli görevleri bulunmaktadır. MMP'ler inaktif proenzimler olarak üretilir ve aktivasyon gereksinimi vardır. Bu da plazmin, tripsin, ve nötrofil elastaz gibi serin proteazlar ile sağlanır (88,94,95).

Peritoneal serozal yüzeylerde ve fibröz yapışıklıklarda MMP ve TIMP salınımı gösterilmiştir. Ancak fibröz yapışıklıklarda özellikle TIMP-1 seviyesi peritonda serozal yüzeylere oranla belirgin olarak yüksek tesbit edilmiştir (96). Anormal MMP ve TIMP salgılanması endometriozis içeren çoğu jinekolojik durumlarla ve yapışıklık gelişmesi / yeniden oluşmasıyla ilişkilidir (97,98). Fibröz yapışıklıklardaki bu TIMP-1 salınımının artışı, TGF- β 1 ve integrin salınımı ile paraleldir (59,88).

3.5.4.2.1 MMP ve TIMP: Adezyon Formasyon / Reformasyonunda ve Fibrinolizisteki Önemi

Şekil 7 görüldüğü gibi yapışıklık gelişimi olayında MMP ve TIMP önemli bir oynamaktadır. Plazmin, latent MMP'ı aktive edebilmektedir. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, insan pariyetal peritonu ve bir çok intraabdominal organlar MMP ve TIMP salgılamaktadır (99). Mezotelyal hücreler düşük oranda MMP-1 yüksek oranda MMP-3 ve benzer oranda TIMP salgılar. Cerrahi manipulasyon sonucu adezyon formasyonunda peritoneal sıvı içerisinde hem PA/PAI hem de MMP/TIMP dengesinin değiştiği gösterilmiştir (98). Cerrahi öncesi GnRH analoglarının kullanılması, cerrahi sonrasında yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda; peritoneal sıvıda PA ve MMP'in aktivitesini arttırıp, PAI ve TIMP aktivitesini azaltarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (98).

3.6 Yapışıklıkların Önlenmesi

Postoperatif cerrahi yapışıklıları azaltmak için bir çok yöntem denenmiştir. Yapılan araştırmalarda, klinik olarak adezyonların önlenmesi için efektif metodlardan cerrahi teknikler ve klinik ajanlar primer ve sekonder postoperatif peritoneal yapışıklıkların oluşumunun önlenmesinde etkindirler. Yapışıklığı engellemede temel yaklaşımlar; uygun cerrahi teknik, intraabdominal yapılara yönelik travmanın azaltılması, yapışıklıkları önlemeye yönelik maddeleri içermektedir (100). Genel olarak sıralayacak olursak ; mümkün olduğunca az iskemik doku bırakılması, serozal yüzeylerin yaralanmasına dikkat edilmesi, ıslak kompreslerin operasyonda kullanılması, gereksiz disseksiyondan kaçınılması, hemostazın iyi yapılması, çok zorunlu olmadıkça dren konulmaması vb. sayılabilir.

Destekleyici tedaviler de iki başlık altında incelenebilir; i) yapışıklık oluşumuna yol açan inflamatuvar hadiseyi bozan ilaçların uygulanması ve ii) yara iyileşmesinin erken safhasında bariyer yöntemler ile serozal yüzeylerin temasının engellenmesidir (101).

3.6.1 Cerrahi Teknikler

Cerrahi teknikler ile yapışıklık oluşumu arasındaki ilişkiler Tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo–1: Yapışıklık oluşumundaki cerrahi teknikler

1.	Doku hasarı
2.	Peritona konan dikişler
3.	Yabancı madde kullanılması
4.	Gause’lı bez
5.	İntraperitoneal kan depozitleri
6.	Minimal invaziv cerrahi

3.6.1.1 Doku Hasarı

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

atravmatik, yumuşak ve kanamasız prensiplere uymalı, serozal bütünlüğü bozan ve vasküler travmaya yol açan ekartör ve cerrahi aletler diseksiyonu düşünülmeyen dokulara yerleştirilmemelidir (10).

3.6.1.2 Peritona konan dikişler

Birçok deneysel çalışmada peritona konan dikişlerin yapışıklık gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (102). Peritoneal defektin dikilmesi ya da greftlenmesi iskemi, devaskülarizasyon, ve nekrozu arttırmakta ve azalmış fibrinolitik aktiviteye neden olarak yapışıklık oluşumunu arttırmaktadır (103). Dikiş materyallerinin varlığı değişik derecelerde yabancı cisim reaksiyonlarına neden olur. Örgülü dikiş materyalleri monoflaman sütürlerle kıyaslandığında mikroskopik düzeyde gözenekler içerdiğinden bakteriler için barınak oluşturmakta ve enfeksiyona yol açabilmektedirler. Katgut sütürler hızlıca absorbe edilmekte, önemli doku reaksiyonlarına neden olmakta iken monoflaman poliglikolik asit deriveleri ve sentetik monoflamanlar daha az doku reaksiyonuna neden olmaktadır (10). Yapılan bazı çalışmalarda ikinci bakı laparoskopi ile değerlendirilen laparotomi kesisindeki pariyetal peritonun dikilmesi veya dikilmemesi durumunda yara iyileşmesi ve komplikasyonlar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak günümüzdeki veriler peritonun kapatılmamasını desteklemektedir. Peritoneal kapama iskemi ve yapışıklık gelişimini uyarmaktadır. Özellikle intraperitoneal bakteriyel kontaminasyon veya enfeksiyon varlığında ameliyat sonrası peritoneal yapışıklık ile sonuçlanabileceğinden dolayı kesi altındaki peritonun kapatılmasından kaçınılmalıdır. Peritoneal mezotelyal hücrelerin yeniden gelişmesi 48-72 saatte olur. Yapışıklık gelişimi için yüksek riskli alanlar omentum, peritoneal flepler ya da falsiform bağ ile kapatılabilir (104). Eldiven tozu, cerrahi paketlerin tozları,

dikişler ve gastrointestinal yoldan sıçrayan maddeler peritoneal inflamatuvar reaksiyona yol açar. Bu inflamatuvar yanıt yapışıklık gelişimini multipl yabancı cisim granülomlarıyla potansiyalize eder.

3.6.1.3.Yabancı Maddeler

Eldiven tozu, cerrahi paketlerin tozları, dikişler ve gastrointestinal yoldan sıçrayan maddeler peritonda inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu inflamatuvar yanıt yapışıklık gelişimini multipl yabancı cisim granülomlarıyla potansiyalize eder. Tozsuz eldiven kullanmak tozla indüklenen yapışıklık oluşumunu önleyecektir. İlginç olarak, tozlu eldivenler yıkandığında toz granüllerinin kümelenmesine öncülük ederek hassas doku reaksiyonu oluşturur (105).

3.6.1.4 Gause'lı bez

Peritoneal boşluktaki yapışıklık gelişimi ve Gause kullanımı arasında bir ilişki olduğu farkedilmiştir. Gause'ların ıslatılması yeni yapışıklık gelişmesini önlemek için uygulanmaktadır, ancak bu tekniğin faydalarına dair tartışmalar mevcuttur. Barsağın operatif alanın dışına çıkarılması gerektiğinde atravmatik bir paket kullanılması, seroza hasarını azaltabilir (32).

3.6.1.5 İntraperitoneal Kan Depozitleri

İntraperitoneal kan depozitlerinin varlığında yapışıklıkların artması hala tartışmalıdır. Günümüze kadar yapılan hayvan modellerindeki çalışmalarda büyük pıhtılar yapışıklık ürettiği, ancak küçük pıhtıların peritoneal hasar yoksa yapışıklık üretimine neden olmadığı bildirilmiştir (106). Hemostaz gereklidir ve kan yıkama

sıvılarıyla ortamdan uzaklaştırılır. Eğer iğne uçlu koter ile yeterli hemostaz sağlanamazsa, doku strangülasyonunu önleme düşüncesiyle en ince sentetik dikişler kullanılmalıdır (10). Sonuç olarak , cerrahi müdahale sonrasında yapılan hemostazın, oluşacak kanama ve pıhtı oluşumunun büyüklüğü ile doğru orantılı olarak yapışıklık gelişmesi üzerine önemli bir rolü vardır.

3.6.1.6 Minimal İnvaziv Cerrahi

Yeni gelişen yapışıklıkların laparotomi olmuş hastalarda daha sık olmasından beri; minimal invaziv/laparoskopik cerrahi teknikleri kullanmanın yapışıklığı önlemede çözüm için cesaretlendirici olabileceği düşünülmüştür. Laparoskopiyle yapışıklık gelişimi tekrar oluşabilir ve laparoskopinin mikrocerrahi adezyolize üstün olduğu gösterilememiştir (10).

3.6.2. Farmakolojik Destekleyici Tedavi

Farmakolojik ajanlar (Tablo 2) inflamatuvar olayın ve/veya yapışıklık gelişiminin (koagülasyon, fibrin depolanması gibi) çeşitli etkilerine ve basamaklarına uygulanabilir. İlk olarak iskemik bölgeler yapışıklık gelişimine eğilimlidir ancak kan akımı yoktur ve bu yüzden sistemik ilaç yararlanımı da yoktur. İkincisi; peritoneal membran aşırı bir hızlı absorpsiyon mekanizmasına sahiptir, bunu da periton içine uygulanan ajanların etkinliğini ve yarılanma ömrünü sınırlandırarak yapar. Üçüncüsü; herhangi bir yapışıklık önleyici ajan yapışıklık gelişimine ve normal olmayan yara iyileşmesine karşı spesifik olarak etki etmek zorundadır; bu yapışıklık gelişimi ve normal iyileşme aşamaları ile aynı basamakları kullanır. (eksudasyon, koagülasyon, fibrin depozisyonu ve fibroblastik aktivite ve proliferasyon) (100).

Tablo-2: Yapışıklık oluşum aşamalarına etkili ilaçlar

1.	NSAID
2.	Kortikosteroidler
3.	Antihistaminikler
4.	Progesteron/Östrojen
5.	Antikoagulanlar
6.	Fibrinolitikler

3.6.2.1 Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAID)

NSAID’lar siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostaglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. NSAID’lar prostaglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek, damarsal geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar. NSAID’lar birçok hayvan modelinde peritoneal yapışıklık gelişimini azaltmıştır (100).

3.6.2.2 Glikokortikoid ve Antihistaminik İlaçlar

Kortikosteroid tedavisi damarsal geçirgenliği ve sitokinlerle kemokinlerin serbestlenmesini azaltarak inflamatuvar yanıtı zayıflatır. Bu tedavide karışık sonuçlarla karşılaşılır (100). Deksametazon, hidrokortizon ve prednizolon gibi kortikosteroidler yalnız ve prometazin gibi antihistaminiklerle birlikte intraperitoneal uygulandığından yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (10). Sıklıkla kortikosteroidlerle birlikte kullanılan antihistaminikler, fibroblast proliferasyonunu inhibe eder. İmmünosüpresyon ve gecikmiş yara iyileşmesiyle başlatılan potansiyel yan etkiler (enfeksiyon, insizyonel

herni ve yara ayrılması gibi) göstermektedir ki; bu ajanlar oldukça dikkatli kullanılmalıdır (10,100,106).

3.6.2.3 Progesteron/Östrojen

Progesteron, hayvan modellerinde yapışıklık gelişimini azaltır. İnsan çalışmalarında bu bulguyu onaylamak mümkün olmadığı gibi gerek intraperitoneal gerekse intramusküler Medroksiprogesteron Asetat kullanılması ile yapışıklık gelişiminin arttığı görülmüştür. Östrojenin hayvan modellerinde yağışıklığın arttığı gözlenmiş yine hayvan çalışmalarında yağ nekrozu ve fibrotik değişikliklerin anöstrojenik deneklerde daha az görüldüğü bildirilmiştir. (10).

3.6.2.4 Antikoagülanlar

Heparin sülfat, fibrin pıhtılaşmasını inhibe ederek karın içi yapışıklığı azaltır. Ancak heparinin bu kullanımı beklenmeyen kanamalar ve gecikmiş yara iyileşmesiyle birlikte. Düşük molekül ağırlıklı heparinin intraabdominal uygulanması yapışıklık gelişimini azaltır ve heparin gibi hemoraji ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olmaz (107).

3.6.2.5 Fibrinolitikler

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte rekombinant tPA (rtPA) ,lokal olarak uygulandığında hayvan modellerinde komplikasyon oranlarını arttırmadan yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (87,90). Cerrahi sonrası yapışıklık önlenmesinde umut verici bir yaklaşım tPA kullanımıyla tanımlanmıştır. rtPA'nın etkinliği rekombinant DNA teknikleriyle

tPA üretimi ile hayvan çalışmalarında tekrarlayan yapışıklık gelişimi araştırılmıştır. Azalmış plazminojen aktivatör aktivitesinin yapışıklık gelişiminde muhtemel patojenik faktör olduğuna inanılmaktadır. Deney modellerinde bu aktivite; termal veya mekanik travma, iskemi ve yapışıklık gelişimine öncülük ettiği bilinen inflamatuvar faktörlerin varlığında azalır. Bununla beraber rtPA uygulanması bir tavşan modelinde çalışıldığında yapışıklık gelişiminin azaltılmasında başarılı olmuştur. Devam eden araştırmalar; insan deneklerde rtPA kullanımının güvenilirliği ve etkinliğini ortaya koymalıdır. Klinik ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler gösteriyor ki; güven, etkinlik ve ameliyat sonrası yapışıklık gelişim problemi ortadan kaldırılmaksızın, tüm bu yaklaşımlar yüksek maliyet oranı ile birlikte olup, yalnızca sınırlı başarıya sahiptir (10,31,108).

3.6.2.7 Antibiyotikler

Geniş-spektrumlu antibiyotikler ameliyat sonrası infeksiyon ve yapışıklık gelişimine karşı koruyucu olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Karın içi yıkama sıvısındaki antibiyotikler aslında yapışıklık gelişimine yol açar ve yapışıklık önlenmesinde tek ajan olarak önerilmemektedirler (10).

3.6.3 Adjuvan Bariyer Tedavisi

Yapışıklık önlenmesi için kullanılan bariyerler temel olarak 2 ana gruba ayrılırlar: makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler (Tablo 3). Geçmiş yıllarda her iki tip bariyer de yapışıklık önlenmesinde gerçek bir ilerleme göstermiştir (10,109). İdeal bariyer, güvenli ve efektif olmanın yanı sıra non-inflamatuvar, non-immünojenik, yeni mezotelyal hücrelerin gelişimi süresince sütür veya stapler olmayan yerde kalan,

kanın varlığında etkinliğini kaybetmeyen, tamamen biyolojik olarak indirgenebilir ve ucuz olan özelliklere sahip olmalıdır. Ek olarak; iyileşmeyi engellememeli, infeksiyonu artırmamalı ve yeni yapışıklıklara neden olmamalıdır (10).

Tablo-3: Yapışıklık oluşumunda kullanılması gereken katı ve solüsyon bariyerler

Solüsyonlar	Katı Bariyerler
1. Kristaloidler	1.Otolog peritoneal transplantlar
2. %32 Dextran 70	2. PTFE(Gore-Tex)
3. Hyaluronik Asit	3. Okside rejenere selülöz (ORC)(İnterceed)
4. HA-PBS/ Sepracoat	4. HA-CMC (seprafilm)
5. Karboxymetilsellüloz	

3.6.3.1 Bariyer Solüsyonları

3.6.3.1.1. Kristaloidler

Peritoneal boşluktan su ve elektrolit emilimi hızlıdır, 500 ml'ye kadar olan isoosmolar sodyum klorid 24 saatten daha az bir sürede emilir (10). Çünkü peritoneal yüzeyde yeni mezotelyal hücreler oluşumu 5-8 gün sürer, fibrin depozisyonu ve yapışıklık gelişimi aşamalarından önce kristaloid bir solüsyon absorbe edilmiş olmalıdır. İntraperitoneal kristaloid yüklenmesinin yapışıklık gelişimini engellemesi beklenmez. Çalışmalar kristaloid yüklemesi alan hastaların yaklaşık %80'inde tekrar yapışıklık gelişimi olduğunu göstermiştir (33).

Cerrahi sonrası peritoneal boşluk asidiktir ve cerrahide kullanılan yıkama solüsyonu verilmesi düşünülebilir (33). Ringer laktat güvenli, ucuz, kolay ulaşılabilir ve normal tuza göre daha yüksek etki kapasitesine sahiptir. İntraperitoneal ringer laktat yüklenmesinin hayvan modellerinde yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (110,111). Etki mekanizması açık değildir. Ancak karın içi boşlukta büyük hacimde ringer laktat varlığında peritoneal yüzeyleri ayırır ve yapışıklık gelişimini önler. Ayrıca ringer laktatın yeni oluşmuş fibrin eksüdatını da temizlemesi muhtemeldir. İlk fibrin, fibrinoliz veya absorpsiyonla ortadan kalkmamışsa inflamatuvar bir yanıt üretir, fibroblast proliferasyonu olur ve yapışıklık gelişimi oluşur. Ringer laktatın etkinliği klinik olarak ispatlanabilmiş değildir (112).

3.6.3.1.2 %32 Dextran 70

Yapışıklık önlenmesinde %32 dextran 70 sık kullanılan bir solüsyondur. Dextran solüsyonuyla intraabdominal organların yüzdürülmesi peritoneal yüzeylerde mekanik bir ayrılmaya sebep olur (109). Dilüsyon süresince, dextran lokal fibrin konsantrasyonunu azaltır, lokal plazminojen aktivatörlerini hazırlar ve yapışıklık moleküllerinin polimorfonükleer nötrofil salınımını engeller. Dextran solüsyonu yavaşça emilir ve sıvı karın boşluğuna yönlendirilir. Bu ayrıca pıhtı oluşumunu da azaltır. İlk gözlemleri takip eden çalışmalar, yapışıklıklarda bir azalma göstermiştir. Bununla beraber, bu madde ile asit, kilo alımı, plevral effüzyon, labial ödem, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve ne kadar nadir de olsa DIC ve anafilaksi gibi anlamlı yan etkiler tespit edilmiştir (109).

3.6.3.1.3 Hyaluronik Asit (HA):

HA ekstraselüler matriksin ana elemanı olup doğal bir glikozaminoglikan'dır. Bağ dokusunda, deride, kıkırdakta, vitröz sıvıda ve sinoviyal sıvıda bulunur. HA non-immünojen, non-toksik ve doğal bioabsorbabl'dır. Karboksimetilselüloz gibi fizyolojik pH'ta negatif yüklenir ve serbest olarak çözünebilir (33). HA serozal yüzeyleri kaplar ve serozal yüzeyleri kuruluktan ve diğer tip doku hasarlarından korur (112).

3.6.3.1.4 HA ile Kombine Fosfat-Tamponlu-Tuzlar (HA-PBS)

HA yapışıklık gelişimini önlemek için PBS ile makromoleküler bir solüsyonda birleştirilir ve buna Sepracoat® (Genzyme, Cambridge, Mass) adı verilir. HA-PBS intraoperatif olarak diseksiyona başlamadan önce uygulanır ve travmadan sonra peritoneal yüzeylerin ayrılmasından ziyade; indirekt cerrahi travmadan korumak için kullanılır (113). Hayvan modellerinde bu solüsyon serozal hasarı, inflamasyonu ve cerrahi sonrası yapışıklıkları azalttığı gözlenmiştir (113). Laparotomi ile jinekolojik pelvik yaklaşımlarda multipl travmatize edilen hastalar üzerinde HA-PBS denenmiş ve yeni yapışıklık oluşum insidansını, boyutunu ve şiddetini anlamlı ve güvenli olarak azalttığı tesbit edilmiştir (76).

3.6.3.1.5 Karboksimetilselüloz:

Karboksimetilselüloz bir selüloz derivesidir. Glikosidik hidroksil gruplarının karboksimetilasyonu polimeri hidrofilik yapar. Fizyolojik pH'ta negatif yüklenir ve serbestçe çözünebilir. Karboksimetilselüloz, travmatize peritoneal yaprakların ayrı iyileşmesini sağlayarak yapışıklık gelişimini azaltır (33,112).

3.6.3.2 Katı Bariyerler

3.6.3.2.1 Otolog Peritoneal Transplantlar

Deneysel çalışmalarda; paryetal peritondaki lezyonların mikrocerrahi yoluyla otolog peritoneal transplantlarla kapatmanın şiddetli yapışıklık oluşumunu önleyebileceği gösterilmiştir (114). Uterin serozanın yaralanması sonucunda visseral peritoneal yapışıklıkların, otolog peritoneal transplantlar kullanıldığında daha anlamlı düştüğü gözlenmiştir. Bu da, jinekolojik cerrahi sonrası visseral peritondaki yaralanmadan dolayı yapışıklık gelişim riskinin, paryetal peritondakine göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

3.6.3.2.2 Sentetik Katı Bariyerler

Doğal ve sentetik greft materyallerinin bir çoğu travmatize yüzeylerde yapışıklık gelişimini önlemek için kullanılmaktadır. Doğal materyaller; periton, omentum, HA, yağ, amnion zarıdır (115). Sentetik materyaller; polivinil alkol film ve tantalum kağıdı olup geçmişte kullanılmıştır. Son zamanlarda ilgi; doku yüzeylerini ayırmak için cerrahi sonunda travmatize dokuya mekanik bariyerler konulmasına odaklandı. Bu sentetik bariyerler; Gelfilm®, Gelfoam®, Surgicell®, Silastic®, politetrafloretillen meşleri (PTFE, Gore-Tex®), Interceed (TC7) ® ve

Seprafilm®-sodyum hyaluronat ve karboksimetilselüloz kimyasal olarak üretilmiş biyolojik olarak kendi kendine eriyebilen membran (HA-CMC)'lardır(115).

3.6.3.2.2.1 Gore-tex

Genişletilmiş PTFE non-reaktif, anti-trombojenik, non-toksik sentetik üretim olup hücrel transmigasyon ve doku yapışmasını inhibe eden gözenekleri vardır.

Travmatize olmuş dokuya uygulandığında yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (116). Bir PTFE bariyeri doku hasarının tipine veya hemostaz sağlanmış olmasına bakılmaksızın yapışıklık gelişimini önler. Genişletilmiş PTFE'nin miyomektomi sonrasında pelvik yan duvar yapışıklıklarını azalttığı gösterilmiştir (117).

PTFE'nin laparoskopide kullanımı kolay değildir (112). PTFE'nin ayrıca fizyolojik ve non-absorbable bir alanda tutulması gerekmektedir. Bundan dolayı hem sürekli olarak bu yerde bırakılmalıdır hem de cerrahi olarak çıkarılmalıdır. PTFE en az reaksiyona sebep olan polimerlerden biridir ve peritonda morfolojik değişikliklere az yol açar ya da yol açmaz ve in-vivo birkaç yıldan sonra bile kimyasal ve biyolojik bozulmaya karşı koyar. PTFE ayrıca kardiyovasküler cerrahide de başarıyla kullanılmıştır, burada perikardiyal yama olarak kullanılarak minimal yapışıklık gelişimi ve minimal yabancı cisim reaksiyonu gibi istenen sonuçlar elde edilmiştir (112,116).

3.6.3.2.2 Interceed:

Okside Rejenere Selüloz (ORC)' un hem hayvan hem de insan çalışmalarında peritoneal yüzeyleri ayırarak ve aralarında bariyer oluşturarak yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir. ORC'nin yapışıklık gelişimini önlemenin ötesinde ince cerrahi teknik elde etmeyi sağladığı görülmektedir. ORC yüzey alanını ve yapışıklık gelişimini %20 oranında azaltır. Peritoneal bir yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir (100). ORC laparoskopiyle kolaylıkla uygulanabilir, organ sınırlarını takip eder ve tespit edilmeye ihtiyaç duymaz.

ORC peritoneal yüzeye uygulanmadan önce tam bir hemostazın sağlanması gereklidir, nitekim intraperitoneal kan varlığı etkisini azaltır (118). Klinik gözlemler göstermektedir ki; ORC konduğu esnadaki küçük miktardaki kanama dahi materyalin

büzülmesine neden olmaktadır. Fibroblastlar pıhtılaşmış kanın kenarlarında ortaya çıkar ve kollajen birikimiyle vasküler proliferasyon ortaya çıkarırlar (33). Bu da yapışıklık bariyeri olmaksızın yapışıklık görülmesini açıklar. ORC bariyerlerinin etkinliğini en fazla yapmanın en önemli adımları; periton içi sıvıları temizlemek, yeterli hemostaz elde edildiğinden emin olmak için operatif alanı araştırmak ve yeterli büyüklükte bir ORC parçasını kullanmaktır. Hemostaz yeterince sağlanamadığında ORC siyaha veya kahve-siyah renge döner. Bu tür olgularda materyal alınmış olmalı, hemostaz sağlanmalı ve yeni bir ORC parçası uygulanmalıdır (33,109). ORC; ameliyat sonrası yapışıklıkların insidansını, büyüklüğünü ve şiddetini azaltır, ancak önlemez. “Interceed” ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azaltmada önemli bir rol oynar (10).

3.6.3.2.2.3. Seprafilm (HA-CMC)

HA-CMC; ameliyat sonrası şiddetli yapışıklıkların önlenmesinde kullanılan non-toksik, non-immünojenik, biyolojik olarak uyumlu bir maddedir. Uygulandıktan yaklaşık 24 saat sonra hidrofilik jel haline gelir ve hasarlı dokuyu yeni mezotelyal hücrelerin oluşumu sırasında 7 gün boyunca koruyan bir tabaka sağlar. ORC gibi HA komponenti de vücuttan 28 gün içinde temizlenir; daha az temizlenen ise CMC komponentidir. “Interceed”den farklı olarak HA-CMC kan varlığında kullanılabilir (1119). HA-CMC; insizyon hattındaki ameliyat sonrası yapışıklık insidansını %50’den fazla azalttığı gözlenmiştir. Laparotomi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında ise yapışıklık oranı %40’ın altında olarak tespit edilmiştir. HA-CMC’ye cevap veren hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ayrıca daha hafif şiddette yapışıklıklara sahip olduğu gözlenmiştir. Omentum, mide, ince barsak , karın duvarı ve dalakla ilişkili kesiye bağlı yapışıklıkların en önemli sebebi orta hat insizyonu olup HA-CMC uygulanan hastalarda

anlamli olarak dūřuk bulunmuřtur. HA-CMC ile tedavi edilen hastalarda yūksek bir pulmoner emboli ve intraperitoneal apse riski tespit edilmiřtir ancak, bu bulgular istatistiksel olarak anlamli bulunmamıřtır (78,101). Bu komplikasyonların mekanizmaları bilinmemektedir. HA ve CMC'nin temizlenmesindeki relatif deęiřiklikler film fragmentasyonuna ve artmıř emboliye ve apse riskine neden olabileceęi belirtilmiřtir (33).

3.7 Anjiyogenez ve Peritoneal Yapışıklık

Anjiyogenezis; yeni kapiller damar gelişimi olup embriyonik gelişme, yara iyileşmesi ve organ hipertrofisi gibi fizyolojik olaylar dōneminde gōr÷lmektedir. Anjiyogenezis normalde mat÷r damar ağının gelişim ve değişiminde gōr÷len kompleks biyolojik bir olaydır (120,121). Patolojik anjiyogenezis ve yeni damar oluşumu t÷mōr b÷y÷me ve metastazında, gelişimsel hastalıklarda, iskemik hastalıklarda oluşmaktadır.

Yeniden damar gelişimi kendini sınırlayan ve tam anlamıyla kontroll÷ bir olgu olup sıralı bir şekilde oluşur. Yeni damar oluşumu iēin, vask÷ler bazal membranın ve intersitisyel matiksin hasarlanmasına, endotelyal h÷crelerin migrasyon ve proliferasyonuna ve son olarak tubulogenez ve kapiller kıvrım oluşumuna ihtiyaē vardır (51). Anjiyogenezisi sağlayan faktōrlerin salınımına yanıt olarak ¼retilen proteolitik enzimler, perivask÷ler matriks ve doku stromasının parēalanmasının yanısıra, endotelyal h÷crelerin gōē÷ ve proliferasyonunu da sağlar. Anjiyogenez esnasında endotelyal h÷crelerin ilk migrasyon ve proliferasyonu fibronektinden zengin olan ECM'de olur, oysa ileriki dōnemde oluşan vask÷ler mat÷rasyon lamininden zengindir (52). Bu s÷reē aynı zamanda integrinleri, ECM h÷creleri arasındaki hareketleri arttıran

hücre migrasyonunu, hücre farklılaşmasını ve diğer hücrel aktiviteri gerektirir (56,122,123).

Anjiyogenezin ilk kısımlarında endotelial hücrelerdeki matriks metalloproteinazları (MMPs) ve serin proteazların artışı, fibronektin ve laminin gibi ECM komponentlerini azaltmak için önemlidir (56,58,88). Ayrıca bu proteazlar inaktif formda üretilir ve lokal işlevlerini başlatmak için aktive olmaları gerekir. Bu enzimlerin proteolitik aktiviteri, doğal fizyolojik inhibitörler, MMPs'nin doku inhibitörleri (TIMPs) ve plazminojen aktivator inhibitörleri (PAIs) tarafından düzenlenir (35-40, 60). IL-1, IL-8, TNF α , GM-CSF, VEGF, FGFs, EGF, TGF- α , TGF- β , PDGF ve IGF-1 gibi sitokinler ve büyüme faktörlerinin; 1- MMPs, fibrinolitik sistem ve onların inhibitörlerini düzenleyebilme 2- Endotelial hücre proliferasyonu ve göçünü düzenleyebilme özellikleri nedeniyle anjiogenik faktörleri arttırdıkları düşünülmektedir (56, 88,89). MMPs, tPA, uPA, TIMPs ve PAIs paryetal peritonda, peritoneal mezotelial hücrelerde, adezyon fibroblastlarında ve benzer diğer sistemlerde salınır ve bunların salınımı çeşitli sitokin ve büyüme faktörleriyle düzenlenir (54,59,90,123). İnsan peritoneal kapillerleri ve arteryal endotel hücrelerinde; proteolitik hücreleri ve diğer inhibitörleri düzenleyecek VEGF ve diğer faktörlerin salınımı sağlanır (89).

VEGF'in; koagülasyon, fibrinolitik ve anjiogenik aktiviterde anahtar rol oynadığının bilinmesinden beri peritoneal yapışıklık gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (124). Peritoneal mezotelial hücreler ve vasküler endotelial hücreler; yapışıklık gelişimi sırasında peritoneal anjiogenezin düzenlenmesinde rol alan VEGF ve FGF-2'nin salınımından sorumludur (89). Fibroblast büyüme faktörü-1 (FGF-1) ve FGF-2 klasik sekretuar sinyal peptitlerine ihtiyaç duyar ve bunlar mekanik kaynaklı yaralanmanın bir sonucu olarak salınırlar.

Bu büyüme faktörlerinin anjiyogenik önemi mikrovasküler endotel hücrelerdeki PA (uPA ve tPA) ve PAI-1'in salınımlarının değişmesine yansır ve VEGF endotel hücrelerde vWF ve doku faktörlerinin salınımını uyarır. Bunların yanında VEGF, FGF, EGF ve TGF- α hem tek başına hem de sinerjistik etkilerle birlikte TGF- β 'yı latent formundan aktif formuna çeviren PA salınımını stimüle eder (51,59,90). FGF-2 ve TGF- β PA aktivitesi üzerinde ayrıca zıt bir etkiye de sahiptir. FGF; PAI-1 sentezi üzerinde nispeten az bir etki gösterir ve uPA salınımında potent bir indükleyici olarak rol oynar, oysa ki TGF- β uPA sentezini azaltırken, PAI-1 sentezini ise artırır (59). Keratinosit growth faktör (KGF) epitel hücreleri için yüksek mitojen aktiviteye sahiptir ve ayrıca uPA salınımını uyarır (61). M-CSF, GM-CSF, MCP-1 gibi sitokin ve kemokinler fibrinolitik sistemi düzenlerler (53,67,123). Anjiyogeneze ayrıca anjiyogenik faktörler ve onların inhibitörleri arasındaki dengeye de bağlıdır. TGF- β , TNF- α , INFs gibi sitokinler ve çeşitli başka ajanlar anjiyogenetik baskılayıcıdır. Bunlar kollajen sentez düzenleyicileri olan protamin (arjininden zengin FGF'nin mitojen aktivitesini inhibe eden bir protein), siklosporin, PF-4 ve HA (yıkım ürünleri de anjiyogenik olabilir), trombospondin (trombositlerden salınan) olgun hareketsiz damarların çevresinde bulunur. Ek olarak; endojen bir östrojen metabolitinin anjiyogenezi inhibe ettiği in vivo olarak gösterilmiştir, ve in vitro olarak da endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu engellemiştir (uPA'yı indüklemeye yoluyla) (125,126). Vasküler endotel hücreler; bunları peritonda bulundurarak, ovaryan steroidler için reseptörler içerir, bunlarda peritoneal iyileşme ve yapışıklık gelişimi sonuçlanan vasküler aktiviteleri ile potansiyel olarak regüle ederler (127). Ayrıca anjiyogenik faktörlerin bir kısmı hummalı bir araştırmaya tabi tutulmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları; yeni damar gelişiminin başlaması, sürdürülmesi ve sonlandırılması, anjiyogeneze müdahale

edilmesinde faydalı olabilir. Bu bileşikler arasında anjiogenik growth faktörleri (IFN-alfa, suramin ve analogları) veya reseptörleri (SU6668, SU5416), klinik çalışmalardaki hastalıkların bir çeşidinin tedavisinde test edilen potent bir endotelial hücrenin endojen anjiyogenez inhibitörleri bulunur (endostatin, IL-12). TNP-470 ile preop tedavinin, damar gelişimini azalttığı ve ilişkili adezyon formasyonunu da azalmaya yönelttiği rapor edilmiştir (128). Ek olarak proteaz inhibitörleri, endotel hücre proliferasyonu inhibitörleri, anjiyogenik büyüme faktörlerinin süpresörleri ve sitokinler, anjiyogenik kontrol potansiyellerinden dolayı incelenmektedir. Bu bileşikler; adezyon gibi doku fibrozisi yoluyla peritoneal yara iyileşmesinin idaresini sağlayan potansiyel ajanlardır.

3.7.1 Vasküler Patogenezisde Vasküler Endotelial Growth Faktörün Yeri

Anjiogenezis, kanser ve göz hastalıklarının içeren çoğu farklı hastalıkların sürecinde kritik rol oynamaktadır. Geçen son on yılda anjiogenezis için yapılan araştırmalar bu gibi patolojiler için yeni tedavilere yol gösterici olarak tanımlanan faktörlerin umuduyla geniş olarak yürütülmüştür. Anti-anjiogenik tedavi, kanserin tedavisi için kısmen yol göstericidir. Tümör anjiogenezinin blokajı stratejisi bilinen mevcut tedavilere dirençli tümör tedavisi için yeni bir modalite olarak sunulduğu görülmektedir (129). Körlükle sonuçlanan bir göz hastalığı olan ve yaş ile ilişkili maküler dejenerasyon tedavisinde anti-anjiogenik tedavi hedefiyle devrim dahi yaratılabilir (130,131).

Varsayılan anjiogenik faktörlerin sayısı giderek artmaktadır. Fakat VEGF ,ilk olarak tanımlanan anjiogenik madde olup hem normal hem de patolojik anjiogeneziste önemli bir regülatör olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır (132).

3.7.1.1 VEGF Yapısı ve Fonksiyonu

VEGF, VEGF-A olarak bilinir, sekiz korunmuş tirozin rezidülerinin mevcudiyetiyle karakterize büyüme faktörlerinin sistein grup süperailesinde yer almaktadır (130-133). VEGF, homodimer formda olan bir glikoprotein olarak salgılanmaktadır. VEGF'e ilaveten üç majör izoformu mevcut olup bunlar hormonların , çeşitli orf virüslerden kodlanan VEGF-B, VEGF-C, VEGF -D, VEGF-E içeren büyüme faktörlerinin (134-136) ve plasental büyüme faktörünün super ailesidir (PlGF-1 ve PlGF-2 izoformları) (137).

VEGF, endotelial hücre-spesifik mitojen aktivitesine sahip olup angiogenezi stimüle eder. VEGF, vazodilatör histaminden 50.000 kat daha fazla vasküler permeabiliteyi uyarak etki gösterir. Aslında, mikrovasküler permeabilite artışı ile ilişkili tümör büyümesi görüşü VEGF'in orjinal keşfi için esas oluşturmaktadır. Buna göre ilk olarak vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak adlandırılmıştır (138). VEGF'in fonksiyon ve salgılanmasını amaçlayan birçok çalışma, fizyolojik ve patolojik angiogenezde bu faktörün önemini vurgulamaktadır. VEGF ve reseptörleri embriyogenez süresince kan damarlarının geliştiği alanlardan oluşmaktadır (140,141). VEGF veya reseptörlerinin hedeflerinin bozulması, damar gelişiminde şiddetli hasarlardan dolayı erken embriyonik ölümlere yol açmaktadır (142,143). VEGF ve reseptörleri için mRNA düzeyleri postnatal dönemde anlamlı olarak azalmaktadır, fakat salgılanması angiogenezis devam eden dokuların endotelinde hatta pencereci endotelin proksimal kısımlarında artış devam etmektedir (144,145). Postnatal VEGF fonksiyonunun blokajı kemik gelişimi süresince fizyolojik neovaskülarizasyonu ve bayanların üreme sikluslerini birçok yönden inhibe eder (146). VEGF salgılanması tümör, RA, prematüre retinopatisi ve diğerler hastalıklarla ilişkili patolojik

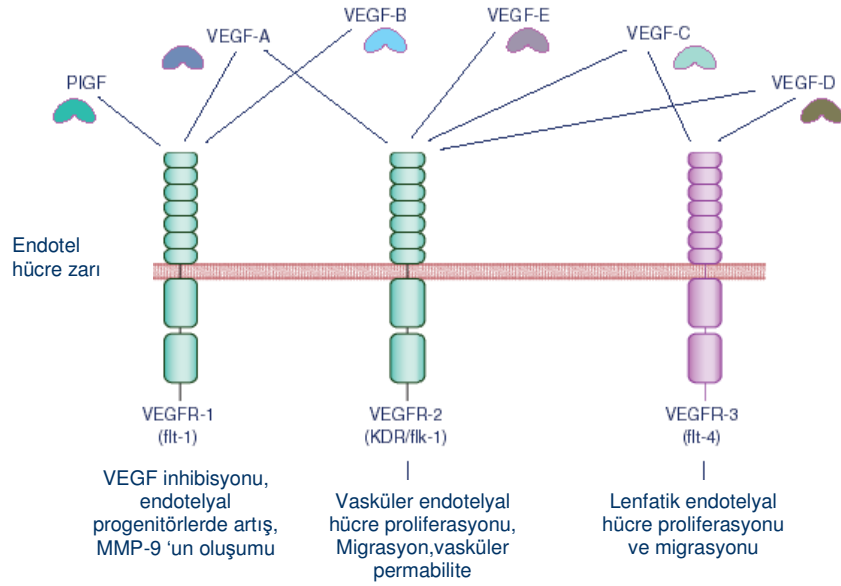
anjiogenezisle ilişkilidir (147-149).Ve VEGF fonksiyonun inhibisyonu kanserli ve oküler hastalıklı rat modellerinde patolojik damar oluşumunu azaltmaktadır (150,151).

3.7.1.2 Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörleri

3 tip vasküler endotelyal growth faktör reseptörü bulunmaktadır.

Bunlar; VEGF-A ile ilişkili reseptörü tirozin kinaz VEGF Reseptör –1 (VEGFR-1 /flt-1) ve VEGFR-2 (flk-2)'dir (şekil 8). VEGF için yüksek affinitesi bulunan tirozin kinaz yapısında olan transmembran reseptörleridir. Bu reseptörler primer olarak vasküler endotelyal hücrelerde lokalizedir, fakat son zamanlarda belirlenen non-vasküler hücrelerde dahi bulunmuştur (152,153). VEGFR-3, flt-4 olarakta bilinir, VEGF-C ve VEGF-D için reseptördür fakat VEGF için değildir. VEGF 'in endotel hücrelerinde biyolojik aktivitesini ortaya çıkardığı majör reseptörü VEGFR-2'dir. VEGFR-2 aktivasyonu, endotel hücre proliferasyonu ve anjiogenezisle sonuçlanmaktadır. VEGFR-2, anjioblastların artışına sebep olduğu varsayılan erken mezoderm alanlarında oluşur ve bu reseptör, endotelyal hücre nesli için erken dönemde ortaya çıktığı bilinen bir moleküler göstergedir (154,155). VEGFR-2 yetmezliği bulunan fareler 8.5 ile 9.5'inci embriyonik günlerde ölmüştür ve farelerin organize kan damarlarından ve yolk sac kan adalarından yoksun olduğu ortaya konulmuştur (156). Bunlar ve diğer gözlemler, hemotopoetik/endotelyal progenitörlerin migrasyonu ve proliferasyonu için VEGFR-2 yoluyla sinyal gerektiğini kanıtlamıştır (şekil 8) (157). VEGFR-1, VEGF için tanımlanmış ilk reseptör olup hatta büyüme faktörleriyle ilişkili PlGF ve VEGF-B içinde bir reseptördür. VEGFR-1, vasküler endotelde ve bazen de hemotopoetik stem hücreleri, makrofaj ve monositleri içeren non-endotelyal hücrelerden de salgılanır (158-160).

Farelerde VEGFR-1 geninin inaktivasyonu; fonksiyonel kan damarlarında endotel hücrelerinin organizasyon yetmezliğine neden olarak intrauterin embriyonik 8.5 ile 9.5'inci günler arasında ölüme yol açmaktadır (161). Bu hayvanlarda damar formasyonunun eksikliği endotelial progenitörlerin sayısında anormal bir artışı ile ilişkili olup devamlı VEGF hiperaktivitesi gözlenmiş ve gelişim süresince VEGF fonksiyonunun negatif bir regülatörü gibi etkileyebildiği gösterilmiştir.



Şekil 8- Vasküler endotelial growth faktör(VEGF) ve reseptörleri (VEGFR); VEGFR-1 ve VEGFR-2 (damar) ve VEGFR-3 (lenfatik) gösterilmesi (162)

VEGF-2 normal anjiogenezis ve hematopoezis için gerekli olan bir reseptördür. VEGF-A major etkisini bu reseptör vasıtasıyla ortaya çıkarmaktadır. VEGF-C ve VEGF-, VEGFR-3'e olduğu kadar VEGFR-2 de bağlanmaktadır(şekil 8).

VEGFR-3, özellikle lenfatik endotelde baskın olarak bulunmaktadır. VEGF-A bu reseptöre bağlanmamakta daha ziyade VEGF-C ve VEGF-D bağlanarak lenfanjiogeneziste esas olarak etki göstermektedir (162) .

3.7.2 Anjiojenik Faktörlerin İnhibisyonu

Tümörler, anjiojenik faktörlerin üretimiyle karakterize dokular olduklarından, bunların ekspresyonunun ya da etkilerinin inhibisyonu tümör anjiogenezinin baskılanmasında indirek ancak etkili bir yaklaşımdır. Öncelikli hedefler içinde en çok tercih edilenler VEGF ve VEGF reseptörleridir.

3.7.2.1 Anti VEGF Stratejileri

VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'in etkinliği önlenabilmektedir (163,164).

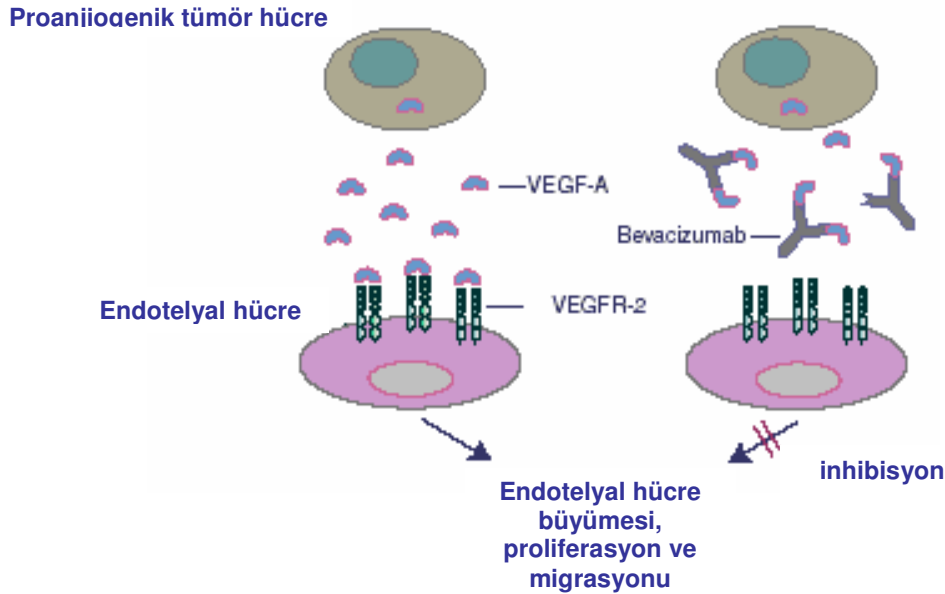
Bu mekanizmaları 3 grupta toplayabiliriz;

- VEGF inhibitörleri
- VEGFR inhibitörleri
- Monoklonal Antikorlar

3.7.2.1.1 VEGF'e Yönelik Monoklonal Antikorlar

rhuMab VEGF (Bevacizumab, Avastin.); Anti-anjiojenik ve anti-tümör etkinliği olan rekombinant monoklonal VEGF antikorudur. Bevacizumab VEGF-A isoformlarına spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant monoklonal antikordur (şekil 9)(163). Bevacizumab 214 aminoasiten

oluşmaktadır ve molekül ağırlığı 149000 daltonudur. Faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca yakın zamanda yapılmış randomize faz III çalışmasında metastatik kolorektal kanserli hastalarda konvansiyonel tedaviye kıyasla klasik IFL tedavisiyle kombine edildiğinde hastalarda hayatta kalım önemli ölçüde arttığı, tümör ilerlemesinde ciddi azalmanın olduğu ve tromboembolik komplikasyonda herhangi bir artış olmadığı tespit edilmiştir (165,166). VEGF-trap; Faz I çalışmaları devam eden ve monoklonal antikorlara göre VEGF'e olan affinitesi çok daha yüksek olan spesifik VEGF antagonistidir. Cilt altı uygulaması ise bir diğer önemli avantajıdır (167).



Şekil -9: Bevacizumab'ın etki mekanizması (162)

3.7.2.1.2 VEGF Reseptörlerine Yönelik Tedaviler

VEGF sistemi aynı zamanda monoklonal antikorlarla yada spesifik tirozin kinaz inhibitörleri aracılığıyla VEGF'in reseptörleri hedef alınarak da inhibe edilebilir. Bunlar

anjiojenezde direk veya indirek olarak rol alan VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (Flk-1), Tie-1 ve Tie-2 gibi reseptörleri hedef alan küçük moleküllerdir. Bunların içinde ise en önemlisi, özellikle tümör dokusunda endotel hücre proliferasyonu ve kemotaksisinden sorumlu olan Flk-1 (VEGFR-2)' dir (168).

3.7.2.1.3 VEGF Reseptör Tirozin Kinaz İnhibitörleri

SU5416; klinik olarak test edilmiş ilk VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Parenteral uygulanan kinolon derivesi olarak SU5416, VEGFR-2 (Flk-1)'i inhibe eder (169). Kısa yarılanma ömrü, aktif plazma konsantrasyonu için sık aralıklarla kullanılması, ve özellikle gemcitabine/cisplatin kemoterapisi ile kombine kullanımda ortaya çıkan pulmoner emboli, myokardiyal enfarktüs ve serebrovasküler olay geliştirmesi kullanımını kısıtlamaktadır (170).

SU6668; VEGF, bFGF ve PDGF reseptörlerini inhibe eden oral kullanımlı anti-anjiojenik ajandır (171). Günde tek dozluk uygulamalar hastalar tarafından tolere edilebilirken doz arttıkça nefes darlığı, göğüs ağrısı ve perikardiyal effüzyona sebep olabilmektedir (172).

SU11248; ise geniş spektrumlu oral tirozin kinaz inhibitörüdür ve VEGF, PDGF, c-Kit ile Flt-3 kinaz aktivitesini inhibe eder (173).

PTK787/ZK22854; oral VEGFR-1 ve -2 reseptör inhibitörüdür. Ataksia, vertigo, hipertansiyon ve venöz tromboembolizm görülen yan etkileridir. Hepatik metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda kan akımını belirgin azalttığı gözlemlenmiştir. Kombine faz II ve III çalışmaları sürmektedir (174).

ZD6474; ise hem VEGF hem EGF reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Kullanımı sırasında diyare ve cilt kızarıklığı görülmesi özellikle EGF reseptörlerinin yaygın olarak bloke edildiğini göstermektedir(175).

CP-547,632 ise selektif VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitörüdür.Faz I çalışmaları sevindirici farmakokinetik sonuçlar vermektedir(176).

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurul onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 30 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar beşerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 6 saat öncesinde aç ve susuz bırakıldı.

4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler herbiri on rattan oluşan üç gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol grubu; Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan grup

Grup 2: Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal 5 ml %0,9 NaCl solusyonu uygulanan grup,

Grup 3: Laparotomi ile çekumda abrazyon oluşturulan ve intraperitoneal 5 mg/kg Bevacizumab (avastin® Flakon, Roche) uygulanan grup

4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0.25ml/100 gr vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml konsantrasyonunda Ketamin HCL (Ketalar® Flakon, Eczacıbaşı) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCL (Rhompon® Flakon, Bayer) ratların sağ arka bacağından intramuskuler olarak uygulandı. Anesteziden sonra karın traşları yapılarak hayvanlarda operasyon sahası %10

Povidon İdine ile temizlendi. Yalnızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü.

Karında 4 cm'lik vertikal orta hat insizyonu yapılarak cilt, cilt altı, linea alba, ve periton açıldı ve çekum serbestlendi, 1 cm² serozal alan peteşiyal kanamalar belirene kadar spanç ile fırçalanarak abrazyon yapıldı. Ayrıca abrazyon oluşturulan çekumun karşı tarafındaki abdominal duvarın sağ tarafına fırçalama yöntemi ile tekrar 1 cm²'lik peritoneal abrazyon oluşturuldu. Yukarıda belirtilen şekilde ajanlar intraperitoneal olarak uygulandıktan sonra batin periton, cilt altı ve cilt birlikte 4/0 ipek sütürlerle devamlı olacak şekilde kapatıldı.

4.4 Sonuçların Değerlendirilmesi

Operasyondan 7 gün sonra genel anestezi altında, grupları bilmeyen ayrı bir cerrah tarafından her iki kosta yayının altından olacak şekilde ters U kesi ile batin açıldı ve ciddiyetine göre adezyonlar 4 grupta derecelendirildi. (Tablo 4) (177).

Tablo 4: Yapışıklıkların derecelendirilmesi

0	Yapışıklık yok
1	İnce, avasküler, künt diseksiyonla kolayca açılır
2	Sınırlı damarlanma, agresif künt diseksiyonla açılır
3	İyi damarlanmış keskin diseksiyonla açılır

Çalışma sonucunda her grupta elde edilen yapışıklık dereceleri arasındaki farklar, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama değer $\pm$ Standart Sapma (S.S.) olarak verildi. Verilerin analizi Windows için SPSS ver.

11.0 programı kullanılarak yapıldı. p değeri <0,05 olanlar anlamlı, p değeri<0,001 olanlar yüksek anlamlı olarak kabul edildi.

4.5 Histopatolojik inceleme

Adezyonlar, yapışıklığın meydana geldiği yüzeyleri de içine alacak şekilde çıkarıldı. Bu dokulardaki VEGF reseptör düzeyinin belirlenmesi ve immunohistolojik inceleme için %10 formaldehit içinde takibe alındı. %10 formaldehit içinde tesbit edilen dokulardan tam kat kesitler alınarak standart takibe alındı. Parafine gömülen dokulardan 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. İmmunohistokimyasal boyama ile boyanarak ışık mikroskopunda VEGF reseptör düzeyleri subjektif olarak değerlendirildi.

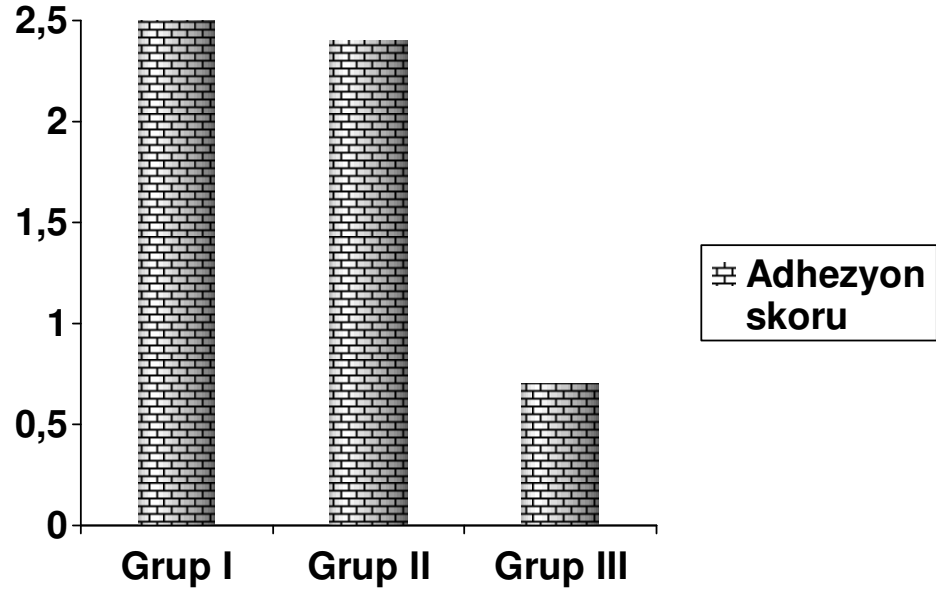
5. BULGULAR

Yapışıklık gelişimi yönünden grupların yapışıklık dereceleri Tablo-5’de gösterilmiştir. Yapışıklık derecesi ortalama değerleri Şekil-10 da belirlemiş olup, yapışıklık ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel değerlendirilmesi ise Tablo-6 da görülmektedir.

Tablo-5: Yapışıklık derecelerinin gruplara göre dağılımı

Yapışıklık dereceleri	0	1	2	3
Grup 1 (n=10)	0	0	5	5
Grup 2 (n=10)	0	1	4	5
Grup 3 (n=10)	5	3	2	0

Tablo-5 de görüldüğü gibi, Grup 1’de yapışıklık derecesi 0 ve 1 olan hiç rat yokken, 2 olan 5 rat, 3 olan 5 rat vardı. Grup 2’de, yapışıklık derecesi 0 olan hiç yokken , 1 olan 1 rat varken, yapışıklık derecesi 2 olan 4 rat, derecesi 3 olan 5 rat vardı. Grup 3’de, yapışıklık derecesi 0 olan 5 rat, 1 olan 4 rat, 2 olan 1 rat varken, yapışıklık derecesi 3 olan hiç rat yoktu .



Şekil-10: Yapışıklık derecesi ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil-10'da da görüldüğü gibi, yapışıklık derece ortalama değeri Grup 1-2'de en yüksek, Grup 3 ise en düşük olarak bulundu.

Tablo-6: Grupların yapışıklık dereceleri ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Grup 1		p>0.5	p>0.5
Grup 2	p>0.5		p=0.001
Grup 3	p<0.005	p=0.001	

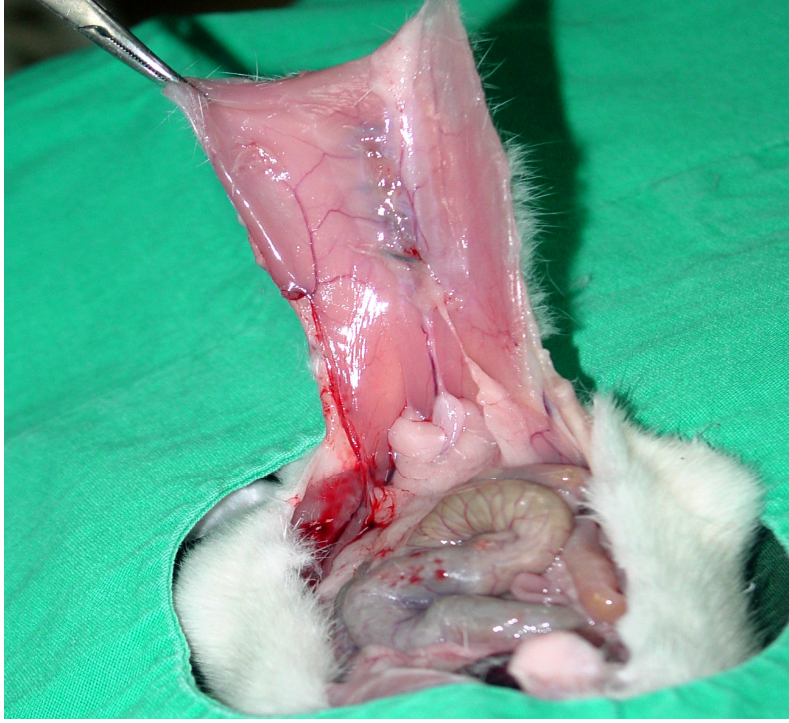
Yapışıklık gelişimi, yapışıklık derecesi açısından kontrol grubu ile intraperitoneal ilaç uygulanan grup (Grup III) kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek anlamlı derecede fark vardı (Tablo-6). Buna göre bevacizumab uygulanan ratlarda yapışıklık gelişimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmaktaydı. Yapışıklık gelişimi yapışıklık derecesi açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Deney sonrasında ratlarda meydana gelen yapışıklıklar ile birlikte bunların dereceleri ve görünüşleri gösterilmiştir (şekil 11-14).

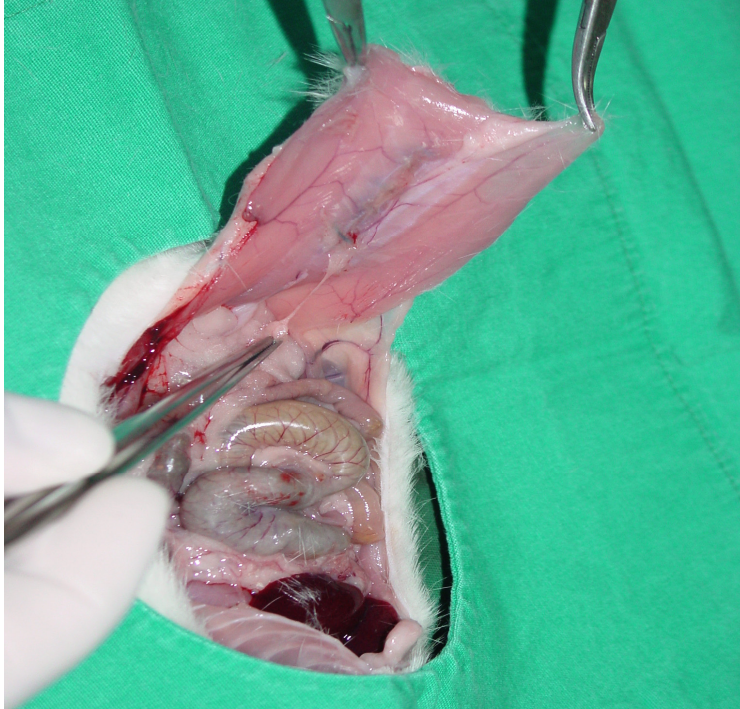


Şekil-11: Yapışıklık derecesi 0 olan bir ratın görünümü

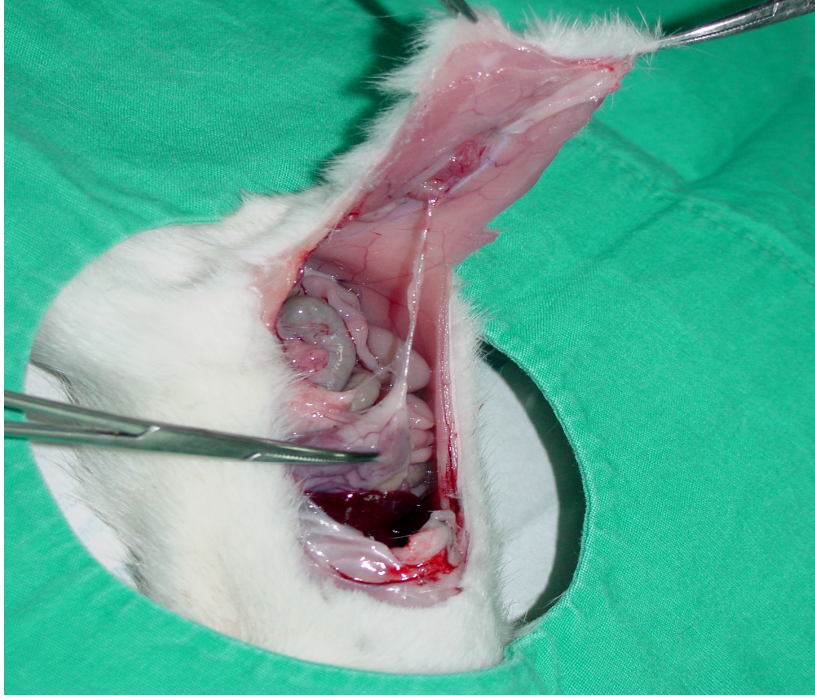
(A)



(B)



Şekil-12: Yapışıklık derecesi 1 olan iki ratın görünümü (A,B)

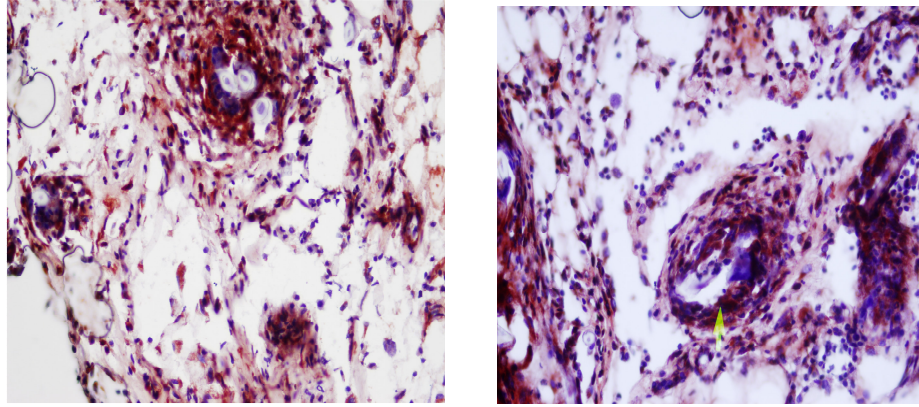


Şekil-13: Yapışıklık derecesi 2 olan bir ratın görünümü

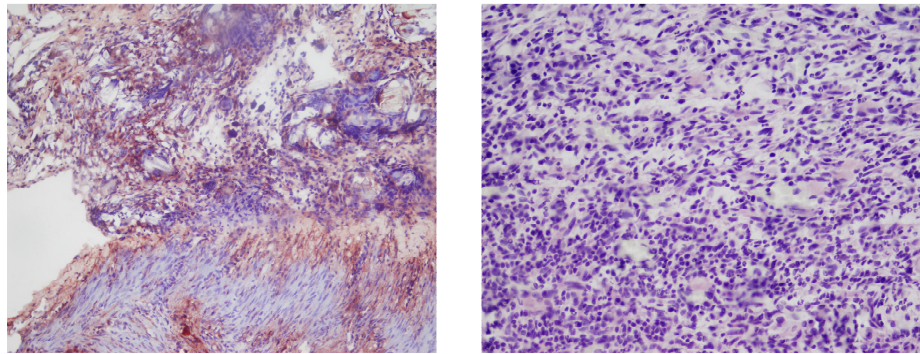


Şekil-14:Yapışıklık derecesi 3 olan bir ratın görünümü

Çalışmamızda çıkarılan adezyon dokusunun immunohistokimyasal incelenmesi sonrası intraperitoneal bevacizumab uygulanan grup ile kontrol grubu ve % 0.9 NaCl uygulanan grup arasında VEGF reseptör düzeyleri ve vaskülarizasyon açısından anlamlı oranda fark olduğu gözlemlendi (şekil 15,16). Grup 3'te immunohistokimyasal inceleme sonrasında VEGF düzeyleri belirgin şekilde azalmıştı. (Şekil 16)



Şekil 15: Yapışıklık dokusunda damarsal yapılar ve VEGF reseptör düzeyleri



Şekil 16: Bevacizumab uygulanan ratlardaki yapışıklık dokusunu immunohisto-kimyasal inceleme sonrası görünümü

6.TARTIŞMA

Abdominopelvik cerrahi sonrası oluşan yapışıklık, erken ve geç postoperatif devrede mortalite ve morbidite artışına neden oldukları bilinen bir gerçektir. Postoperatif pelvik yapışıklıklar ağrı ve barsak tıkanlığına neden oldukları gibi infertiliteye neden olmaktadır. Kalp cerrahisi ve spinal cerrahi alanındaki yapışıklıklar da komplikasyonlara yol açabilir.

Wiebel ve Majno tarafından trafik kazalarında hayatını kaybedenlere yapılan otopsilerde daha önce cerrahi işlem geçirenlerin % 67'sinde adezyon saptanmıştır. Bu rakam majör cerrahi geçirenlerde %76 iken bir çok ameliyat geçirenlerde % 93'e kadar yükselmektedir (2).

Yine benzer yapılan bir çalışmada; en az bir karın ameliyatı geçirenlerin %93'ünde adezyon saptanırken ameliyat geçirmemiş olguların % 10.4'ünde (%9.5 inflamatuvar, %1 konjenital) adezyon saptanmıştır (7). İnflamasyona bağlı yapışıklıkların çoğunluğu akut apandisit (% 42) ve divertikülite bağlıdır (%14.5), diğer nedenler arasında kolesistit ve Crohn hastalığı vardır (25). Yapışıklık ile ilişkili komplikasyonlara maruz olmayan hastalar için tekrar operasyon gerekliliği durumunda yapışıklık varlığı operasyon zamanını uzatabilir veya barsak, mesane, kan damarları ve diğer bölgelerdeki yapışıklıklara bağlı yaralanma riskini artırır. İntraabdominal adezyon toplumsal bütçeler için yüksek maddi yüke sebep olmaktadır. Yapışıklıklar ile ilişkili olarak toplam maliyet değerlendirildiğinde yılda 1.2 milyon dolardır (178).

Karın içi yapışıklıklar, periton veya barsağın serozal yüzeyine travma, yabancı cisim reaksiyonu ve iskemi sonucunda geliştiğine inanılmaktadır (7,25). Bu olaylar trombosit birikimi, kinin ve histamin salınımı ,vasküler permabilitede artış , peritoneal boşluğa sıvının eksudasyonu ve koagülasyon oluşumu ile ilişkilidir. Mast hücrelerinin

yıkılması ve vazoaaktif aminlerin salınması kan damarlarının permeabilitesini artırır ve zengin bir eksüda salınmasını uyarır. Koagulum oluşumunu, fibrin ve fibrin ağı oluşumu takip eder. 72-96 saat içinde fibrinolitik sistem aktive olursa bu fibrin eritilir. 72-96 saatten uzun süre çözülmeyen fibrinöz yapışıklıklarda fibroblastik dönüşüm ve peritoneal yapışıklık gelişimi ile sonuçlanır (179).

Adezyon gelişimini önlemek için yapılan bütün büyük girişimler 1942 yılında 5 başlık altında toplandı ve bunlar hala günümüzdeki araştırmaların temelini oluşturmaktadır (180).

Bu girişimler:

1. Başlangıçtaki peritoneal hasarı önlemek ya da sınırlandırmak;
2. Seröz eksudanın koagülasyonunu önlemek;
3. Biriken fibrini uzaklaştırmak ya da eritmek;
4. Yeni mezotelyal hücreler oluşana kadar fibrin kaplı peritoneal yüzeylerin birbirine olan temasını engellemek
5. Fibroblastik proliferasyonun inhibisyonunu sağlamak .

Adezyonların önlenmesindeki en önemli faktör serozal zedelenmeden sakýnmak veya en az düzeyde tutmaktır. Serozal zedelenme doğrudan olabileceği gibi, kaba cerrahi teknik, doku ve organların gereğinden fazla travmatize edilmesi, ameliyat ışıkları altında dokuların uzun süre bırakılarak termal travmaya uğraması gibi indirekt yollardan da olabilir. Bu nedenle kibar, dokuya saygılı bir cerrahi tavır sergilenmelidir.

Çoğu deneysel ve klinik çalışmalarda, karın içi yağışıklık gelişimi engellemek için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlar IL-10, kortikosteroidler, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, ringer laktat solüsyonu , dextran, hiyaluranik asit ve çeşitli sınırlayıcılar kullanılmıştır. Bu ajanlar, yapışıklık oluşumundaki önemli biyokimyasal

ve selüler olguları direk etkilemektedir. Bu ajanların bazılarının adezyonun vafını ve sayısını azalttığı gösterilmiştir. Fakat bununla birlikte etkili olamamışlardır ve bir kısmının da etki mekanizması tam anlaşılamamıştır.

Ayrıca Mitomycin C, Hylan GF-20 ve Bal ile yapılan çalışmalarda yalnız başlarına kullanılmaları ile yapışıklık gelişimi anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiş ancak adezyon gelişimi tamamen engellenememiştir.

Ringer laktat , adezyon formasyonunun önlemede oldukça sık kullanılan bir solüsyon olmasına rağmen etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, zedelenmiş serozal yüzeylerin birbiriyle temasını önleyerek, fibrin ve fibrinöz eksudanın dilüsyonu sağlayarak etki ettiği düşünülse de pek başarılı sonuçlar alınamamıştır.

Anjiogenezis, inflamasyon ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Anjiogenezis çeşitli anjiogenetik growth faktörler ve inhibitörleri tarafından kontrol edilmektedir. Çoğu anjiogenezis faktörleri ekstraselüler sıvıda konuşlanmış olarak bulunmaktadır (128).

VEGF, bilindiği gibi potent anjiogenik sitokin olup yapışıklık oluşumunda rol oynamaktadır. Belki bu rolü operatif doku yaralanmasının olduğu alanda yeni damar oluşturmasıyla rol oynamaktadır. Bundan başka, VEGF'in doku onarım sürecinde özellikle erken inflamatuvar cevapta önemli bir rolü vardır. VEGF'in daha sonraki selüler yerdeğiştirme ve proliferasyon için gerekli olan fibrinden zengin matrix depolanması kolaylaştırmasında ve peritoneal yapışıklık gelişiminde rol oynadığı sanılmaktadır (181).

Son zamanlarda, malign hastalıkların tedavisinde spesifik monoklonal antikorlarla VEGF'in nötralizasyonun güvenilirliği ve başarısı heyecan vericidir. İlave

olarak bu tedavinin klinik olarak önemli durumlarda yara iyileşmesini bozmadığı gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, VEGF'in ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun erken patogeneziinde ana rol oynadığı gösterilmiştir. Mast hücreleri operasyon sonrasında peritoneal VEGF düzeylerindeki dalgalanmadan sorumlu olduğu gözlenmiştir(180).

Cahill ve ark.yaptığı bir çalışmada ; hem mast hücrelerinin hem de VEGF'in postoperatif yapışıklık gelişiminde erken dönemde önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır ve neoplastik olayda seçici anti- anjiogenik inhibitörlerinin gelişen durumuyla, anti-adezyon stratejilerini de içine alarak geniş bir rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür (182).

Bevacizumab, anti-anjiogenik ve anti-tümör etkinliği olan rekombinant monoklonal VEGF antikorudur. Bevacizumab tüm VEGF-A izoformlarına spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant monoklonal antikordur (163) .Bevacizumab 214 aminoasiten oluşmaktadır ve molekül ağırlığı 149000 daltondur. Faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği bulunmuştur. VEGF-trap; Faz I çalışmaları devam eden ve monoklonal antikorlara göre VEGF'e olan affinitesi çok daha yüksek olan spesifik VEGF antagonistidir. Cilt altı uygulansı ise bir diğer önemli avantajıdır (167).

Çalışmamızda laparatomize ratlarda intraperitoneal %0.9 NaCl verilen grup ile kontrol grubu arasında ameliyat sonrası yapışıklık oluşumu ile ilişkili anlamlı bir farklılık saptanmazken intraperitoneal Bevacizumab kullanımı ile yapışıklık gelişimi kontrol grubuna göre yüksek anlamlı oranda azaldığını bulduk ($p<0.001$) (Tablo-6).

Bu bulgularımız ; Chiang ve ark., monoklonal olmayan endotelial hücre inhibitörleriyle yaptıkları çalışma ile de uygunluk göstermektedir (182). Aslan ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer bir çalışmada da yapışıklık oluşturulan ratlarda yapışıklık gelişiminin anti - VEGF ile etkili bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (183). Çıkarılan adezyon dokularında VEGF reseptör düzeylerinin ve damarlanmanın azaldığı çalışmamızda gösterilmiştir. Bu durumu da, yapışıklıkların oluşumunu etkilediği ortaya konarak yapışıklık sayısının ve kalitesinin azalmasıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak; günümüzde kolorektal cerrahi tedavisinde kemoterapiye eklenerek başarılı sonuçlar alınan Bevacizumab laparotomize ratlarda yapışıklık gelişimini ve VEGF reseptör düzeylerinin belirgin bir şekilde azalttığı görülmüştür.

Özellikle kolorektal kanserli hastalarda, cerrahi sonrasında uygulanan kemoterapide yerini almaya başlamış olup, alınan başarılı sonuçlar mutluluk vericidir.

Muhtemelen Bevacizumab, hasarlı dokuda serbest aktif dolaşan VEGF isoformlarına bağlanarak hem biyolojik aktivitelerini nötralize ederek reseptör sinyal sistemini inhibisyonuna hem de serbest dolaşan VEGF düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır. Bundan dolayı VEGF reseptör düzeyi down- regülasyon ile azalmakta, VEGF etkisinin veya ekspresyonun azalması ile sonuçlanmaktadır. Bu durum pozitif feedback mekanizması ile olmakta, bunun sonucunda endotel hücre proliferasyonunun azaldığı düşünülmektedir. VEGF isoformlarının biyolojik aktivitelerinin nötralize olmasıyla erken dönemde neovaskülarizasyonu önleyip adezyon anjiogenezisini engelleyerek adezyon gelişimini engellediği düşünülmektedir.

Bu çalışma da; histopatolojik olarak reseptör seviyelerindeki azalma ile yapışıklık gelişimi arasındaki negatif korelasyon kurulması literatürde ilktir. Adı geçen

ajanın (bevacizumab) yapışıklık önleyici etkisinin doğrulanması ve rutin uygulamaya geçebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Bulbulla N, İlhan YS. Can Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Prevent Postoperative Adhesions? *Journal of Surgical Research* 2005; 125: 94–97.
2. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg.* 1982; 69:241-243.
3. Y.C.Cheong. Peritoneal healing and adhesion formation /reformation Human Reproductive Update 2001; 7:556-566.
4. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973; 126:345-353
5. Stephanie C. Chiang. TNP-470 inhibits intraabdominal adhesion formation. *Journal of pediatric surgery* 2000; 35:189-196.
6. Risberg B. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg* 1997; 577:32-39.
7. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-63.
8. Cunanan RG Jr, Courey NG, Lippes J. Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:589-591.
9. Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1991; 3:369-374.
10. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18:260-273.
11. Margolin K, Gordon MS, Talpaz M. Phase 1b trial of intravenous recombinant human monoclonal antibody (Mab) to vascular endothelial growth factor (rhuMab VEGF) in combination with chemotherapy (CHrX) in patients with advanced cancer (CA): pharmacologic and long-term safety data. *Proc ASCO* 1999; 18:435-436.
12. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M. Effects of combination antivascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.
13. Kim ES, Serur A, Huang J. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 399-404.

14. Raftery A, Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal Br J Surgery 2000; vol 60: 969-975.
15. Douvdevani A. et al. Human peritoneal mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta. Kidney Int 1994 ;46:993-1001.
16. Bachus , K., Doty,E. and Haney. Differential effects of interleukin -1 alpha,tumor necrosis factor -alpha ,indomethacin,hydrocortisone, and macrophageco-culture on the proferation of human fibroblasts and peritoneal mesothelial cells. J Sac Gynecol Invest 1995; 2:636-642.
17. Offner ,F.Feictinger, TgF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells induction by interleukin -1 .Am J Pathol 1995; 148:1679-1688.
18. Arici A. Interleukin -8 cconcentration in peritoneal fluid of patient with endometriosis and modulation of interleukin -8 expression in human mesothelial cells. Molecular Human Reproductive 1996;2:40-45.
19. Liberek T. Adherence of neutrophills to human peritoneal mesothelial cells; role of intercellular adhesion molecule-1 J Am Soc Nephrol 1996; 7:208-217.
20. Dixon CT, Rixford EL. Cytologic response to peritoneal irritation in man: a protective mechanism. Am J Surg 1934; 25:504-505.
21. Wittman DH, Walker AP, Peritonitis and intraabdominal infection. Surgery 1991; 6:1449- 1483.
22. Autio V. The spread of intraperitoneal infection. Acta Chir. Scant Suppl. 1981; 91: 98-99.
23. Shear L, Swarts C, Shinaberger J: Kineticts of peritoneal fluid absorption in adult man. N Engl J Med 1997; 272:123-127.
24. Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair.Eur J Surg 1997; 577:10-16.
25. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg Gynecol Obstet 1971;133:497-511.
26. Menzies., D, Postoperatif adhesions: their treatment and relevance in clinical practise. Ann R Cool Surgery 1995;75:147-153.
27. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. J Am Coll Surg 1998; 186:1-9.
28. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: countingthecost. Br J Surg 1998; 85:1294-1298.

29. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1396-1403.
30. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997; 22:5-9.
31. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:147-153.
32. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-1480.
33. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North American* 1997; 77:671-688.
34. Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. *Eur J Surg Suppl* 1997; 579:43-45.
35. Tulandi et al. Treatment –dependent and treatment indepent pregnancy among with periadnexal adhesions. *Am J Obstrect Gynecol* 1990; 162:354-357.
36. Saravelos H.,Li, T.and Cooke. An analysis of the outcome of microsurgery and laparoscopic adhesiolysisfor infertility. *Hum Reprod* 1995; 109:2887-2894.
37. Sutton C and Macdonalds R. Laser laparoscopic adhesiolysis. *Lap surgery* 1990; 6:155-159.
38. Steege J, Stout A. Resolution of cronic pelvic pain after laparoscopic lysis fo adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 46:39-73.
39. Müller et al. An evaluation of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. *Surgery Endosc* 1995; 9:802-804.
40. Soo KC, Davidson T, Parker M, Paterson I, Paterson A. Intestinal obstruction in patients with gynaecological malignancies. *Ann Acad Med* 1988; 17:72-75.
41. Gomel V, Urman B, Gürgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41:35-41.
42. Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37:107-121.

43. G, Grobety J, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions: a study of mechanism. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-148.
44. Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1997; 577:10-16.
45. Buckman RF, Woods M, Sargent L. A unifying Pathogenetic Mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1996; 20:1-5.
46. Knightly J, Agostine D, Cliffton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions *Surgery* 2002; 52: 250-58.
47. Halmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, di Zerega GS. Adhesions, Pathogenesis and prevention panel-discussion and summary. *Eur J Surg* 1997; 577:56-62.
48. Buckman R Jr, Buckman P, Hufnagel H: A physiologic basis for the adhesion free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1996; 21: 67-76.
49. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. In : Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) *Maingot's Abdominal Operations*. Edited By Appleton & Lange Stanford 1997; 34: 633-654.
50. Gere S, diZerega I and Joseph D, Campeau Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human Reproduction Update* 2001; Vol.7:547-555.
51. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Front Biosci.* 2002; 7:91-115.
52. Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *J Anat* 1979;129:659-664.
53. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165:1012-1019.
54. Muller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M. Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids. *J Surg Res* 2001; 96:68-74.
55. Gaffney PJ. Fibrin degradation products. A review of structures found in vitro and invivo. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936:594–610.
56. Holly SP, Larson MK, Parise LV. Multiple roles of integrins in cell motility. *Exp Cell Res* 2000; 261:69-74.
57. Bennett JS. Platelet-fibrinogen interactions. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936:340–354.

58. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988;53:505-518.
59. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1350-1358.
60. Iwamoto R, Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor: a juxtacrine growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11:335-344.
61. Fitzpatrick FA, Soberman R. Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest* 2001; 107:1347-1351.
62. Chegini N, Rong H. Postoperative exposure to glove powders modulates production of peritoneal eicosanoids during peritoneal wound healing. *Eur J Surg* 1999;165:698-704.
63. Douma CE, de Waart DR, Zemel D, Struijk DG, Krediet RT. Prostaglandin inhibition by intraperitoneal indomethacin has no effect on peritoneal permeability during stable CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:803-808.
64. Tager AM, Dufour JH, Goodarzi K, Bercury SD, von Andrian UH, Luster AD. BLTR mediates leukotriene B(4)-induced chemotaxis and adhesion and plays a dominant role in eosinophil accumulation in a murine model of peritonitis. *J Exp Med* 2000;192:439-446.
65. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2001; 2:108-115.
66. Horuk R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12:313-335.
67. Topley N, Williams JD. Effect of peritoneal dialysis on cytokine production by peritoneal cells. *Blood Purif.* 1996; 14:188-197.
68. Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001;167:2887-2894.
69. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lincoln PM, Strieter RM, Kunkel SL. Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) protects mice in a model of acute septic peritonitis: cross-talk between MCP-1 and leukotriene B4. *J Immunol* 1999; 163:6148-6154.
70. Steinhilber ML, Hogaboam CM, Matsukawa A, Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Chemokine C10 promotes disease resolution and survival in an experimental model of bacterial sepsis. *Infect Immun* 2000; 68:6108-6114.
71. Orloffsky A, Wu Y, Prystowsky MB. Divergent regulation of the murine CC chemokine C10 by Th(1) and Th(2) cytokines. *Cytokine* 2000; 12:220-228.

72. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Evanoff HL, Strieter RM, et al. Expression and contribution of endogenous IL-13 in an experimental model of sepsis. *J Immunol* 2000; 164:2738-2744.
73. Kopydlowski KM, Salkowski CA, Cody MJ, van Rooijen N, Major J, Hamilton TA. Regulation of macrophage chemokine expression by lipopolysaccharide in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 163:1537-44.
74. Witowski J, Thiel A, Dechend R, Dunkel K, Fouquet N, Bender TO, et al. Synthesis of C-X-C and C-C chemokines by human peritoneal fibroblasts: induction by macrophage-derived cytokines. *Am J Pathol* 2001; 158:1441-1550.
75. Visser CE, Tekstra J, Brouwer-Steenbergen JJ, Tuk CW, Boorsma DM, Sampat-Sardjoeppersad SC, et al. Chemokines produced by mesothelial cells: huGRO-alpha, IP-10, MCP-1 and RANTES. *Clin Exp Immunol* 1998; 112:270-275.
76. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril* 1998; 69:1067-1074.
77. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183:406-407.
78. Ishihara K, Yamaguchi Y, Okabe K, Ogawa M. Neutrophil elastase enhances macrophage production of chemokines in receptor-mediated reaction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999; 103:139-147.
79. Chegini N, Simms J, Williams RS, Masterson BJ. Identification of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and epidermal growth factor receptor in surgically induced pelvic adhesions in the rat and intraperitoneal adhesions in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:321-327.
80. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:738-746.
81. Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen* 1999; 7:504-510.

82. Koch RM, Roche NS, Parks WT, Ashcroft GS, Roberts AB. Incisional wound healing in transforming growth factor-beta1 null mice. *Wound Repair Regen* 2000; 8:179-191.
83. Jonjic N, Peri G, Bernasconi S, Sciacca FL, Colotta F, Pelicci P, et al. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 1992; 176:1165-1174.
84. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol* 1996 ; 105:589-598.
85. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res* 1997; 70:138-143.
86. Brombacher F. The role of interleukin-13 in infectious diseases and allergy. *Bioessays* 2000; 22:646-656.
87. Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood* 2001; 97:14-32.
88. Parks WC, Risberg B. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7:423-432.
89. Wiczak HP, Grow DR, Adams LA, O'Shea DL, Reece MT. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril* 1998; 69:511-516.
90. Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:226-236.
91. Bugge TH, Kombrinck KW, Flick MJ, Daugherty CC, Danton MJ, Degen JL. Loss of fibrinogen rescues mice from the pleiotropic effects of plasminogen deficiency. *Cell* 1996;87:709-719.
92. Carmeliet P, Collen D. Molecular genetics of the fibrinolytic and coagulation systems in haemostasis, thrombogenesis, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8:118-125.
93. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998;123:539-544.
94. Vincenti MP. The matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) genes. Transcriptional and posttranscriptional regulation, signal transduction and cell-type-specific expression. *Methods Mol Biol* 2001; 151:121-148.
95. Ravanti L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in wound repair. *Int J Mol Med* 2000; 6:391-407.

96. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Ma C, McLean F, Diamond MP, et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil Steril* 2001;76:1212-1219.
97. Carolien A., et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in antegradely shed menstruum and peritoneal fluid . *Fertil Steril* 2000; 73:604-612.
98. Sharpe-tims K, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis : *Fertil Steril* 1998;69:1128-1134.
99. Chegini N et al. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion *Br J surgery* 1999; 13:24-26.
100. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:32-39
101. Beck DE. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:49-55
102. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary? *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:817-822
103. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41:35-41.
104. Nygaard IE, Squatrito RC. Abdominal incisions from creation to closure. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:429-436.
105. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Pailler JL, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223:242-248.
106. Diamond MP, Decherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery* 1987; 8:103-107.
107. Sagol S, Ozsener S, Dincer O, Yilmaz H, Karadadas N. The effect of medroxyprogesterone acetate and heparin in the prevention of postsurgical adhesion formation in the rat uterine model. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:287-293.
108. Hellebrekers BW, Trimbo-Kemper TC, Trimbo JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74:203-12.
109. Dizerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61:219-235.

110. Sahakian V, Rogers RG, Halme J, Hulka J. Effects of carbon dioxide-saturated normal saline and Ringer's lactate on postsurgical adhesion formation in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1993; 82:851-853.
111. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992;57:199-201.
112. Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41:452-457.
113. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y, Goldberg EP. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res* 1995;59:644-652.
114. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? *Fertil Steril* 1998; 69:132-137.
115. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med*. 1992;37:107-121.
116. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose *Fertil Steril*. 1992;57:202-208.
117. The Surgical Membrane Study Group. Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: a multicenter clinical investigation. *Fertil Steril*. 1992;57:921-923.
118. Diamond MP., Linsky CB, Cunningham T, Constantine B, diZerega GS, DeCherney AH. A model for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier. *Microsurgery* 1987; 8:197-200.
119. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1996; 66:904-910.
120. Risau W, Lemmon V. Changes in the vascular extracellular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Dev Biol* 1988; 125:441-450.
121. Risau W, Sariola H, Zerwes HG et al. Vasculogenesis and angiogenesis in embryonic-stem-cell-derived embryoid bodies. *Development* 1988; 102:471-478.
122. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost* 2001; 86:189-197

123. Kurz H. Physiology of angiogenesis. *J Neurooncol.* 2000; 50:17-35.
124. Rout UK, Oommen K, Diamond MP. Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43:299-304.
125. O'Reilly M.S. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that modulates the suppression of metastases by a Lewis carcinoma. *Cell* 1994; 79:315-328.
126. Fotsis T. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 1994; 368:237-239.
127. Wiczak H.P. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril* 1998; 69:511-516.
128. Chiang S.C.C.H. Cheng et al. TNP-470 inhibits intraabdominal adhesion formation. *Pediatr Surgery.* 2000; 35:189-196.
129. Folkman J, Role of angiogenesis in tumor growth, *Semin Oncology* 2002; 29:15–18.
130. Ciulla T.A., Danis R.P., Pratt L.M, Changing therapeutic paradigms for exudative age-related macular degeneration: antiangiogenic agents and photodynamic therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 2173– 2182.
131. Rasmussen H.S., Durham G, Wei L., Looking into anti-angiogenic gene therapies for disorders of the eye. *Drug Discov Today* 2000; 6:1171– 1175.
132. Ferrara N., Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29: 10–14.
133. Muller Y.A., Christinger H.W. , Keyt B.A., de Vos A.M, The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) refined to 1.93 Å resolution: multiple copy flexibility and receptor binding. *Oncol surgery* 1997; 5:1325– 1338.
134. Li X., Eriksson U , Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D, *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 421–426.
135. Yamazaki Y, Takani K, Atoda H , Snake venom vascular endothelial growth factors (VEGFs) exhibit potent activity through their specific recognition of KDR (VEGF receptor 2) , *J Biol Chem* 2003; 278: 985–988.

136. Lyttle D.J, Fraser K.M, Fleming S.B, Mercer A.J. Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus, *J Virol* 1994; 68: 84– 92.
137. Nagy J.A , Dvorak M A., Dvorak H.F, VEGF-A (164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 169– 175.
138. Keck P.J, Hauser S.D., Krivi G., Sanzo K., Feder J , Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF, *Science* 1989; 246: 1309– 1312.
139. Breier G., Clauss M., Risau W., Coordinate expression of vascular endothelial growth factor receptor-1 (flt-1) and its ligand suggests a paracrine regulation of murine vascular development. *Dev Dyn* 1995; 204: 228– 239.
140. Breier G., Albrecht U, Sterrer S., Risau W., Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation, *Development* 1992; 114: 521– 532.
141. Flamme I, Breier G., W. Risau, Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor 2 (flk-1) are expressed during vasculogenesis and vascular differentiation in the quail embryo, *Dev Biol* 1995; 169: 699– 712.
142. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M. L. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene, *Nature* 1996; 380: 439–442.
143. Carmeliet P., Ferreira V., Breier G., Pollefeyt S., Kieckens L., Gertsenstein M., et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380:435– 439.
144. Esser S., Wolburg K., Wolburg H., Breier G., Kurzchalia T., Risau W., Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro, *J Cell Biol* 1998; 140: 947– 959.
145. Ballermann B.J.. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005; 67:1668–1671.
146. Ferrara N.. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress, *Endocr Rev* 2004; 25:581–611.
147. Roccaro A.M , Russo F., Cirulli T., Di Pietro G., Vacca A., Dammacco F., Antiangiogenesis for rheumatoid arthritis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4:27– 30.
148. Smith L.E., Pathogenesis of retinopathy of prematurity, *Growth Horm IGF. Res Suppl A* 2004; 14:140–144.

149. Lashkari K. , Hirose T., Yazdany J., Kazlauskas A., Rahimi N., Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth of prematurity, *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 1337–1344.
150. Hicklin D.J., Ellis L.M., Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis, *J. Clin Oncol* 2005; 23: 1011 –1027.
151. Adamis A.P., Shima D.T., The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25: 111 – 118.
152. Kim A.M., Ryan, Rohan R., Amano S., Agular S., Miller J.W., Adamis A.P., Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1999; 40: 2115– 2121.
153. Yasuhara T., Shingo T., Date I., The potential role of vascular endothelial growth factor in the central nervous system, *Rev Neurosci* 2004; 15: 293– 307.
154. Kabrun N., Buhring H.J., Choi K., Keller A., Flk-1 expression defines a population of early embryonic hematopoietic precursors, *Development* 1997; 125: 39–48.
155. Quinn T.P., Peters K.G., De Vries C., Ferrara N., Williams L.T., Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium, *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 33–37.
156. Shalaby F., Ho J., Stanford W.L., Fischer, K.D. Schuh A.C., L. A requirement for Flk1 in primitive and definitive hematopoiesis and vasculogenesis, *Cell* 1997; 89: 81–90.
157. A.C. Schuh, P. Faloon, Q.L. Hu, M. Bhimani, K. Choi, In vitro hematopoietic and endothelial potential of flk-1 embryonic stem cells and embryos, *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 59–64.
158. Peters K.G., De Vries C., Williams L.T., Vascular endothelial growth factor receptor expression during embryogenesis and tissue repair suggests a role in endothelial differentiation and blood vessel growth. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 89–97.
159. Hattori K., Heissig B., Wu Y., Dias S., Tejada R., Ferris B., Hicklin D.J., et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med* 2002; 8: 841–849.

160. Sawano A., Iwai S., Sakurai Y., Ito M., Shitara K., Nakahata T., Shibuya M.. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. *Blood* 2001; 97:785– 791.
161. Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M., Breitman M.L., Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 1995; 376: 66– 70.
162. Thoenen A.D. et al .Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 1456–1463
163. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M et al. Effects of combination antivascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1136
164. Kim ES, Serur A, Huang J. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 399-404.
165. Margolin K, Gordon MS, Talpaz M. Phase 1b trial of intravenous recombinant human monoclonal antibody (Mab) to vascular endothelial growth factor (rhuMab VEGF) in combination with chemotherapy (CHrX) in patients with advanced cancer (CA): pharmacologic and long-term safety data. *Proc ASCO* 1999; 18:435-436.
166. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T. Bevacizumab prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:67-71.
167. Dupont J, Camstra D, Gordon M et al. A phase I study of VEGF trap in patients with solid tumors and lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 194-196.
168. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237:1 -30
169. Fong TA, Shawver LK, Sun L. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999; 59:99-106.
170. Kuenen BC, Rosen L, Smit EF. Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine, and SU5416 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:1657-1667.

171. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS. Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29:66-77.
172. Rosen L, Rosen P, Kabbinavar F. Phase I experience with SU6668, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:97-98
173. Mendel D, Laird A, Xin X. Development of a preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for the angiogenesis inhibitor SU11248, a selective inhibitor of VEGF and PDGF receptor tyrosine kinases in clinical development. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21:45-48.
174. Trarbach T, Shleucher N, Riedel U. Phase I/II study of the oral vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitor PTK787/ZK222854 in combination with irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:285
175. Minami H, Ebi H, Tahara M. A phase I study of an oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor ZD6474 in Japanese patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 194
176. Tolcher AW, O'Leary, J, DeBono, JS. A phase I and biologic correlative study of an oral endothelial vascular growth factor receptor-2 (VEGFR-2) tyrosine kinase inhibitor, CP-547,632 in patients with advanced solid tumors. *Proc ASCO* 2002; 21: 84-85.
177. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg*. 1993;165:229-232.
178. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183:297-306.
179. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril*. 2000; 74:203-212.
180. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN, Ozkan S, Ercin C. An experimental study evaluating the effect of Mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res*. 2001; 96:163-166.

181. Brown LF, Van De Water L, Harvey VS, and Dvorak HF. Fibrinogen influx and accumulation of cross-linked fibrin in healing wounds and in tumor stroma. *Am J Pathol* 1988; 130:455-465.
182. Ronan A. Cahill, Jiang Huai Wang, Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions *Surgery* 2006; 140:108-112.
183. Aslan M, Pata Ö, Erden Ö, Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) postoperatif adezyon oluşumundaki yeri ve deneysel modelde adezyon oluşumunun önlenmesi. *Türk Fertil. Der.* 2005; 13: 265-271.

8.ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi Fırat İlkokulu, orta ve lise öğrenimimi ise Elazığ Anadolu Lisesinde tamamladım. 1994 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2000 yılında Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra, Sivrice Acil 112 ilk yardım istasyonunda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nı kazandım ve 2 yıl uzmanlık eğitimi aldım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nı kazandım ve halen burada Genel Cerrahi asistanı olarak görev yapmaktayım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.