



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

RATLARDA DENEYSEL POSTOPERATİF ADEZYON
MODELİNDE PİRFENİDON VE NİNTEDANİB İLAÇLARININ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Olgun Erdem

İstanbul/ 2022



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA DENEYSEL POSTOPERATİF ADEZYON
MODELİNDE PİRFENİDON VE NİNTEDANİB İLAÇLARININ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Olgun Erdem

**Tez Danışmanı:
Prof.Dr.Ömer Faruk Özkan**

İstanbul/ 2022

TEŞEKKÜR

Yıllar boyu süregelen asistanlığımın sonuna gelmenin ve özveriyle hazırladığım tezimi tamamlamanın heyecanını yaşıyorum. Bu bölümü bugüne gelebilmemde emeği olan insanlara teşekkür etmek için kullanacağım.

Asistanlık sürecimin tümünde yanımda olan ve her pes ettiğimde beni ayağa kaldıran eşim ilk teşekkürü hakeden kişidir. Kendisine ve kızıma, en büyük destekçilerime, teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca gerek cerrahi, gerek idari anlamda çok şey öğrendiğim Sn. Fikret Ezberci hocama, beraber çalıştığımız zaman boyunca desteğini eksik etmeyen Sn.Kemal Tekeşin hocama, ‘Cerrahiyi değil abiliği’ öğreten Sn.Mustafa Özbağrıaçık’a, doğru örnek olarak belirlediğim Sn.Hakat Çakıt’a ve herbirini ayrı ayrı çok sevip saydığım, Ümraniye E.A.H. Genel Cerrahi uzman abilerime ve asistan arkadaşlarıma cerrahi içi ve dışı tüm katkıları için derinden teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım ve kendisinden hergün çok şey öğrendiğim Sn.Ömer Faruk Özkan’a ve bu tezin farklı basamaklarında yaptığı yardımlarla bu tezin mümkün olmasını sağlayan Sn.Murat Kalın’a teşekkür ederim.

Bugünleri görebilmem adına herşeyi yapmış olan ailem en büyük ve son teşekkürün kahramanlarıdır. Buradan kendilerine birkez daha teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Postoperatif abdominal adezyonlar, abdominal cerrahiden sonra sıklıkla karşımıza çıkmakta ve önemli morbidite ve mortalitelere sebep olabilmektedir. Geçmişte birçok cerrahi ve medikal yöntem denenmiş olsa da postoperatif abdominal adezyonların azaltılması ve engellenmesinde etkin bir tedavi bulunamamıştır. Çalışmamızda; deneysel adezyon modeli oluşturulan ratlarda, yeni nesil antifibrotik ilaçlardan Pirfenidon ve Nintedanib ilaçlarının postoperatif abdominal adezyonları engellemedeki başarılarını, birbirlerine, kombinasyon terapisine ve kontrol gruplarına karşı test etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 32 adet, 10-14 haftalık, 300-350 gram ağırlığında, dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanılmıştır. Tüm ratlar birinci gün opera edilmiş ve çekal abrazyon yöntemi ile abdominal adezyon modeli oluşturulmuştur. Birinci gruba çekal abrazyon sonrası pirfenidone 50mg/kg, ikinci gruba 50mg/kg nintedanib, üçüncü gruba 50mg/kg pirfenidone + 50mg/kg nintedanib 3'er cc serum fizyolojik %0.9 içerisinde çözülerek intraperitoneal tek doz olarak uygulanmıştır. Dördüncü grupta ise 3cc serum fizyolojik%0.9 uygulanmıştır. Yedinci günde denekler tekrar opera edilerek makroskopik adezyon skoru not edilmiştir ve çekum rezeksiyonu sonrası denekler sakrifiye edilmiştir. Mikroskopik inflamasyon skoru, fibrozis değerleri ve immünohistokimyasal TGF- β 1 tutulum yüzdeleri ve makroskopik adezyon skoru açısından gruplar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Nintedanib uygulanan ikinci ve üçüncü gruplarda artmış denek ölümleri meydana geldi. Nintedanib grubunda diğer tüm gruplara kıyasla makroskopik adezyon skoru daha yüksekti (Grup1-2= $p<0,001$, Grup2-3 $p=0,004$ ve Grup2-4 $p=0,008$). İnflamasyon skoru da ikinci grupta anlamlı derecede daha yüksekti (Grup1-2 $p<0.001$, grup2-4 $p<0.001$). Birinci grupta makroskopik adezyon skoru ve inflamasyon skorları diğer gruplara göre daha düşük olmasına rağmen bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. TGF- β 1 tutulumu ise birinci grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.034$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda nintedanib ajanının intraperitoneal kullanıma uygun olmadığını düşünmekteyiz. Pirfenidon ajanının ise klinik olarak postoperatif adezyonların tedavisinde kullanılabilmesi için toksik olmayan, uygun dozun tespiti gerekmekte ve bu amaçla yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pirfenidon, Nintedanib, Adezyon, Postoperatif.

SUMMARY

Introduction: Postoperative intra-abdominal adhesions occur after most abdominal surgeries and cause various morbidities and mortality. Different surgical techniques and medical agents studied but still, there is no effective method uncovered on the subject. In our study, we aimed to compare two novel antifibrotic agents, pirfenidone and nintedanib, against each other, vs. control group and vs. combination of both drugs.

Material and Method: Four groups of 8 Sprague-Dawley female rats, weighing 300-350 grams used. All rats operated first day and intraabdominal adhesion model formed with cecal abrasion method. In 1st group pirfenidone 50mg/kg, in 2nd group nintedanib 50mg/kg, in third group 50mg/kg pirfenidone + 50mg/kg nintedanib dissolved in 3cc saline, administered intraperitoneally. In 4th group only 3cc saline administered intraperitoneally. At 7th day of the operation, second operation performed and macroscopic adhesion scores noted for each rat. After cecal resection rats sacrificed. Groups are compared for macroscopic and microscopic adhesion scores, fibrosis scores and immunohistochemical TGF- β 1 staining percents.

Results: There were increased subject deaths in 2nd and 3rd groups. Macroscopic adhesion score and microscopic inflammation score was significantly higher in 2nd group. (Group1vs.2= $p<0,001$, Group2vs.3 $p=0,004$, Group2vs.4 $p=0,008$; Group1vs.2 $p<0.001$, group2vs. 4 $p<0.001$ respectively). In 1st group macroscopic adhesion and microscopic inflammation scores were lower but results were not statistically significant. For 1st group immunohistochemical TGF- β 1 staining percents were significantly lower than the rest ($p=0.034$).

Results: In the light of our study we conclude that nintedanib agent is not eligible to use intraperitoneally. On the other hand pirfenidone agent demonstrated promising results. If a non-toxic and effective dose determined, pirfenidone may be a solution for postoperative intraabdominal adhesions. Further studies needed for pirfenidone dosing.

Keywords: Pirfenidone, Nintedanib, Adhesion, Postoperative.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. PERİTON EMBRİYOLOJİSİ	3
2.3. MEZENTERİN GELİŞİMİ	5
2.3.1. VENTRAL MEZENTERİN GELİŞİMİ	5
2.3.2. DORSAL MEZENTERİN GELİŞİMİ	5
2.4. ÖN BAĞIRSAĞIN GELİŞİMİ	5
2.4.1. ÖZEFAGUSUN GELİŞİMİ	5
2.4.2. MİDENİN GELİŞİMİ	6
2.4.3. DUODENUMUN GELİŞİMİ	7
2.5. ORTA BAĞIRSAĞIN (MIDGUT) GELİŞİMİ	7
2.5.1. HERNİ EVRESİ	7
2.5.2. REDÜKSİYON EVRESİ	8
2.5.3. TESPİT EVRESİ	8
2.6. PERİTONUN ANATOMİSİ	8
2.6.1. PERİTONUN ÖZEL BÖLGELERİ	10
2.6.2. PERİTONUN ARTERİYOVENÖZ VE NÖROANOTOMİSİ	11
2.7. PERİTONUN HISTOLOJİSİ	11
2.8. PERİTONUN FİZYOLOJİSİ	12
2.9. ABDOMİNAL ADEZYONLARIN FİZYOPATOLOJİSİ	14
2.9.1. PERİTON HASARINI TAKİBEN HÜCRESEL CEVAP	14
2.9.2. FİBRİN OLUŞUMU	15
2.9.3. FİBRİNOLİTİK SİSTEMİN ROLÜ	16
2.9.4. MOLEKÜLER MEDİYATÖRLERİN ROLÜ	16
2.9.5. TGF-β'NİN ROLÜ	17
2.10. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE STRATEJİLER	19
2.10.1. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE CERRAHİ YÖNTEMLER	20
2.10.2. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE MEDİKAL YÖNTEMLER	21
2.10.3. ANTIADENZİT BARIYER YÖNTEMLER	25

3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. DENEY HAYVANLARI	27
3.2. OPERATİF BİLGİLER	28
3.2.1. BİRİNCİ OPERASYON	28
3.2.2. İKİNCİ OPERASYON	33
3.3. HISTOPATOLOJİK İNCELEME	36
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKÇA	57
8. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Adezyon Oluşumunun Patofizyolojisi.....	18
Tablo 2: Fibroblast ve Mezotelyal Hücrelere Hedefli Bazı Ajanlar ve Etki Mekanizmaları.....	23
Tablo 3: Makroskopik Adezyon Skoru.....	34
Tablo 4: Histopatolojik Parametreler.....	36
Tablo 5: Hematoksilen & Eosin ile Tüm Etkiler.....	36
Tablo 6: Masson Trikrom ile Fibrozis Skoru.....	37
Tablo 7: TGF- β 1 İle Periçekal İmmünohistokimyasal Boyanma Skoru.....	39
Tablo 8: Makroskopik Adezyon Skorunun Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	41
Tablo 9: Tutulan bölge sayısı ile grupların karşılaştırılması.....	42
Tablo 10: İnflamasyon Puanı İle Grupların Karşılaştırılması.....	44
Tablo11: Masson Trikrom(MT) İle Fİbrizis Skorlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo 12: Lenf Nodu Varlığının Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	46
Tablo 13: Lenf Nodu Sayısına Göre Grupların Karşılaştırılması.....	46
Tablo 14: TGF1- β Düşük Tutulumu Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması.....	47
Tablo 15: TGF1- β Orta Tutulum Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması.....	48
Tablo 16: TGF1- β Yüksek Tutulum Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması.....	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Periton gelişimi enine kesit çizimleri.....	4
Resim 2: Transvers kesitlerde omental bursanın oluşumu.....	6
Resim 3: Anterior abdominal duvar ve paryetal peritonun içeriden görünümü...9	
Resim 4: Hematoksilen ve eozin ile boyanmış periton görünümü.....	12
Resim 5: Yaralanmayı takiben fibrin oluşumu.....	15
Resim 6: Adezyonun azaltılmasında yöntemler.....	19
Resim 7: Traş, tespit ve dezenfeksiyon işlemleri sonrası denek.....	29
Resim 8: Çekal abrazyon.....	30
Resim 9: Peritonun ve cildin suture edilmiş hali.....	31
Resim 10: Nintedanib uygulaması sonrası abdomenin görünümü.....	32
Resim 11: Rat abdomeninin şematize şekilde kadranslara bölünmesi.....	34
Resim 12: İkinci operasyondan adezyon örnekleri.....	35
Resim 13: Hematoksilen&Eosin boyalı resimler.....	37
Resim 14: Yağ doku serozal yüzde fibrozis alanları	38
Resim 15: TGF- β 1 ile değişen oranlarda boyanma.....	40
Resim16: Makroskopik etkilenen bölge sayısı bulgularına göre grupların karşılaştırılması.....	42
Resim 17: İnflamasyon Puanının Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	45
Resim 18: TGF1- β orta tutuluma göre grupların karşılaştırılması.....	48
Resim 19: TGF1- β yüksek tutuluma göre grupların karşılaştırılması.....	50

KISALTMALAR

(PAA)	:Postoperatif abdominal adezyonlar
(VEGF)	:Vascular endothelial growth factor
(PDGF)	:Platelet derived growth factor
(FGF)	:Fibroblast growth factor
(TGF-β)	:Transforming growth factor β
(FDA)	:Food Drug Administration
(SMA)	:Superior mezenter arter
(İL)	:İnterlökin
(TNF-a)	:Tümör Nekroz Faktörü-a,
(MCP)	:Monosit Kemotaktik Protein
(Tx B2)	:Tromboksan B2,
(PG B2)	:Prostaglandin B2
(LtB4)	:Lökotrien B4
(ASH)	:Antijen sunan hücreler
(tPA)	:Doku plazminojen faktörü
(uPA)	:Urokinaz benzeri plazminojen faktörü
(PAİ)	:Plazminojen aktivatör inhibitör
(SMAD)	:Small mother against decapentaplegic
(NSAİ)	:Non-steroid anti inflamatuvar
(İPF)	:İdiyopatik pulmoner fibrozis
(SF)	:Serum fizyolojik %0.9
(H&E)	:Hematoksilen & eosin
(MT)	:Masson trikrom

1. GİRİŞ

Adezyonlar organlar arasında oluşan ve organları birbirine bağlayan yapışıklıklardır. Abdominal operasyonlardan sonra adezyon görülme oranları %90'lara ulaşmakta ve bu durum postoperatif ince bağırsak obstrüksiyonu ve kadınlarda infertilite gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir[1], [2]. Postoperatif abdominal adezyonlar (PAA) için yapılan ikinci cerrahiler ise; istenmeyen bağırsak yaralanmaları ve rezeksiyonları, postoperatif sepsis, tekrarlayan yatışlar ve mortalite için ciddi risk oluşturur[3].

Adezyon oluşumunun engellenmesi cerrahlarca üzerinde en çok çalışılan konulardan olmakla beraber henüz rutin tedavi protokolleri geliştirilebilmiş değildir. Daha önce farmakolojik, jel, sıvı ve adezyon bariyerleri olmak üzere çeşitli formlarda anti adeziv denenmiş olsa da, bir sonuca varmak üzere yeterli kanıt sağlanamamıştır[4].

PPA özellikle cerrahi sonrası gelişen peritoneal iyileşmenin patolojik formudur. Fibrin oluşumu ve çözülmesi dengesinin fibrin oluşması yönüne kayması sonucu gelişir. Fibrin tümüyle çözüldüğünde normal iyileşme gerçekleşirken, yetersiz çözülme fibroblastların çoğalmasına ve kapiller oluşumuna zemin hazırlar[5].

Nintedanib vascular endothelial growth factor(VEGF)1-3, platelet derived growth factor(PDGF) α - β ve fibroblast growth factor(FGF) 1-3 üzerine inhibitör etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür[6]. Pirfenidon ise transforming growth factor(TGF) β üzerine etkili bir antifibrotiktir[7]. İki ilaç da idiyopatik pulmoner fibroziste oral kullanımda Food Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

Bu çalışmamızda pirfenidon ve nintedanib moleküllerinin çekum abrazyonu yöntemiyle peritoneal adezyon oluşturulan ratlar üzerinde, intraperitoneal olarak, tek doz uygulamada postoperatif adezyonları azaltmadaki etkinliklerini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

19. yüzyılda anestezi bulunana ve antiseptik şartlar sağlanana kadar abdominal cerrahiler sık yapılmadığından abdominal adezyonlara sık rastlanılmamıştır. Bununla beraber patolojik süreçlere bağlı adezyonlar otopsilerde tanımlanmıştır. 1836'da Thomas Hodgkin tüberküloz peritoniti sebebiyle ölen bir hastanın otopsisinde keçeleşmiş bağırsak anslarından bahsetmektedir.

1835 Richard Bright tarafından 7 vakalık seri yayınlanmıştır. Bu seride Bright hastaları ilk başvurularından başlayarak klinik bulguları, tedavi süreçleri ve otopside elde ettiği veriler açısından detaylı şekilde anlatmıştır. Otopsileri sırasında tümör, asit ve enflamasyona bağlı olarak oluştuğunu düşündüğü intestinal adezyonlar tespit etmiştir[8]

1843'te Samuel Gross PAA üzerine ilk gözlemsel araştırmayı gerçekleştirmiş ve köpeklerde ince bağırsak yaraları üzerine atılan sütürler sonucu diğer organların ve neredeyse tüm vakalarda omentumun yaralanma alanına yapıştığını gözlemlemiştir[9].

1883'te Lancet'te William Battle tarafından ilk vaka sunumu yayınlanmıştır. 43 yaşında kadın hastaya overlerde papillamatöz kitle sebebiyle uygulanan bilateral ooferektomi yapılmış, sonrasında hasta 5 hafta boyunca tekrarlayan abdominal kramp atakları geçirmiş, sonunda kabızlık ve kahverengi sıvı kusma şikayetleri ile interne edilmiş. Hastanın giderek kötüleşmesi üzerine yapılan relaparatomide bağırsakların keçeleşerek yapıştığı ve bu yapışıklıkların ayrılamadığı belirtilmiş. Dilate ileum segmenti açılarak bağırsak içeriği drene edilmiş ve 'ileum yeni bir anüs olarak' batın duvarına açılmış ve sonuç olarak hasta kaybedilmiştir.

1842'de eterin genel anestezi amacıyla Crawford W. Long tarafından kullanılmasını takiben intraabdominal operasyonların sayısı ve çeşitliliğinin artışı ile beraber PAA'larda artış görülmüş; cerrahların konu ile yakından ilgilenmesine sebep olmuştur. 1914'te Annals of Surgery'de yayınladığı makalesinde M.H.Walker abdominal adezyonların tedavisinde, tavşanlar üzerinde deneysel abdominal adezyon modeli üzerinde sitratlı solüsyonları denemiş ve başarılı olmuştur. Adezyon etyolojisinde ise fibrin oluşumundan ve kalsiyumun rolünden bahsetmiştir[10]

1915'te James T. Case tarafından röntgen intestinal obstrüksiyon tanısında kullanılmıştır[11].

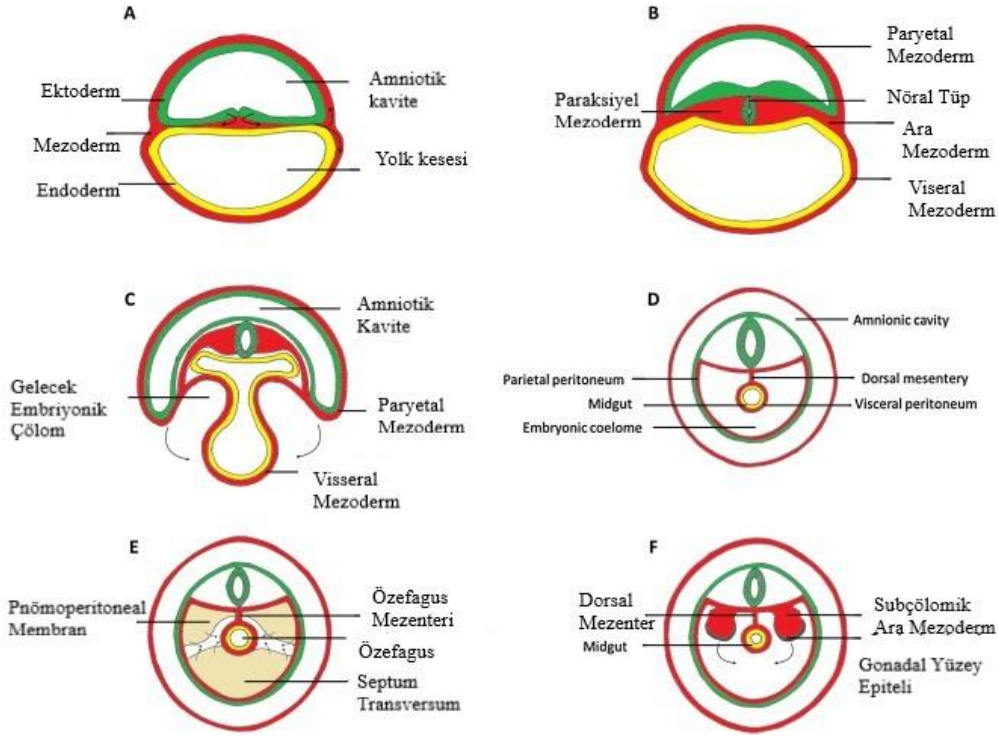
1932 yılında A.H.Burgess tarafından intestinal onstrüksiyonların etyoloji ve mortalitesine yönelik yayınlanan çalışmada 6000'in üzerinde vaka değerlendirilmiştir. Burgess etiyolojide en sık karşılaşılan strangüle inguinal herniler çıkarıldığında, intestinal obstrüksiyonun mortalitesini %40.1 olarak raporlamıştır[12].

1933'te Owen H. Wangensteen tarafından abdominal röntgen ve steteskop muayenesi ile intestinal obstrüksiyonların tanı kriterleri geliştirildi. Aynı zamanda nazogastrik tüp ile yapılan drenajın tedavide enterostomiler kadar başarılı olduğu belirtildi[13].

Yıllar ilerledikçe yapılan cerrahilerin sayısının artmasıyla mekanik intestinal obstrüksiyon etyolojisinde PAA daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. 1947'de eldivenler üzerinde kalan mısır nişastasının alerjik reaksiyonlar ve abdominal adezyonlara sebep olabileceği ve operasyondan önce eldivenlerin tamamen temizlenmesi gerektiği bildirilmiştir[14], [15].

2.2. PERİTON EMBRİYOLOJİSİ

Peritonun oluşumu endoderm, mezoderm ve ektodermin olduğu gastrulasyon döneminde başlar[16], [17]. Gelişimin 25.gününde mezodermal hücreler kübikleşmeye ve bu sayede intersellüler alan genişlemeye başlar. Çöломik vezikül denen bu boşluklar birleşerek sonunda tek kat mezodermal hücrelerle döşeli çöломik kaviteyi oluşturur. Çöломik kavitenin kaudal tarafından periton boşluğu ve buradaki mezodermal hücrelerden periton yaprakları oluşur[18], [19].(Resim1)



Şekil 1 Periton gelişimi enine kesit çizimleri A: 17.günde trilaminer embriyo; endoderm, mezoderm ve ektodermin gelişimi. B: 19.günde mezodermın farklılaşması ve lateral plağın viseral ve paryetal mezoderm olarak ayrılması. C:22.günde paryetal mezodermın uzayarak endodermi sarması ile embriyonik çölomun oluşumu. D:4.hafta embriyonik çölom, E: Mezodermın gelişmesi ile plöroperitoneal membranlar oluşur ve gelecekte bu membranlardan diafragma gelişecektir. F:5.haftada over ve testislerin gelişimi[16]

Kaudal kısımda öncelikle primitif prekardiyel bölge oluşur ve buradan kaudale doğru perikardiyoperitoneal kanallar gelişir. Gelişen kanallar koryonik kaviteyle birleşir ve ekstraembriyonik çölomun bir kısmı embriyoya katılmış olur. Bu alandan gelecekte peritoneal kavite şekillenir. Periton boşluğuna doğru embriyonik bağırsağın hareketi, mezodermın embriyonik bağırsağı sarmasını sağlar ve bu mezodermden viseral periton gelişir[18], [19]. (Resim 1) Septum transversumdan ise gelecekte paryetal periton şekillenir.

Çölomik kavitenin genişlemesi ile septum transversum foregut ve ventral duvardan ayrılır. Septum transversumdan daha sonra karaciğer, foreguttan ise özefagus, mide ve proksimal duodenum gelişecektir.

2.3. MEZENTERİN GELİŞİMİ

2.3.1. Ventral Mezenterin Gelişimi

Ventral mezenter septum transversumdan gelişir ve proksimal mide, duodenum ve terminal özefagus düzeyinde görülür. Septum transversumdan karaciğerin oluşmaya başlamasıyla ventral mezenter falsiform ligaman ve omentum minus olarak ikiye ayrılacaktır. Erişkinde falsiform ligaman ve omentum minus ventral mezenter ile ilişkili kalıntılardır[20].

2.3.2. Dorsal Mezenterin Gelişimi

Periton boşluğu ayrıldığında, çöломun dorsal yüzü boyunca kan damarı ve sinirsel ağı taşıyan dorsal mezenter mevcuttur. Gestasyonun 5. haftasında foregut, midgut ve hindgut dorsal mezenter tarafından dorsal duvara asılmış durumda bulunur. Dorsal mezenter özefagus distalinden kloakaya kadar tüm intestin ile iştiraklidir. Mide ile ilişkili olan kısımda dorsal mezogastrium, duodenumla ilişkili alanda dorsal mezoduodenum ve kolon bölgesinde mezokolonu oluşturur.[20]

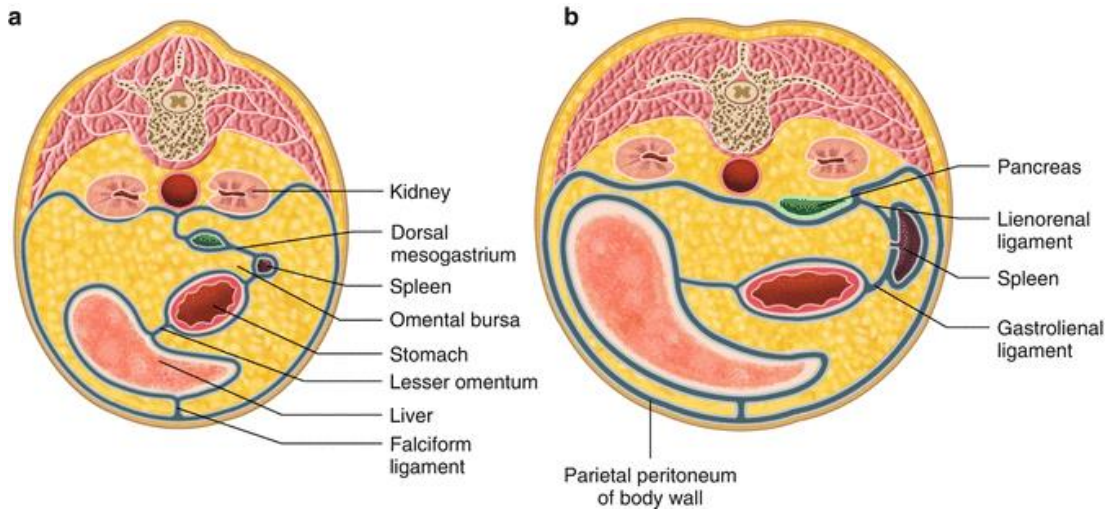
2.4. ÖN BAĞIRSAĞIN GELİŞİMİ

2.4.1. Özefagusun Gelişimi

Gestasyonun 4. haftasında ön bağırsağın ventral bölümünde respiratuvar budak oluşur. Trakeoözefajiyel septum, foregut ile respiratuvar budak arasında gelişerek iki yapıyı birbirinden ayırır. Bu sayede dorsalde foreguttan özefagus oluşur.

2.4.2. Midenin Gelişimi

Dördüncü haftada mide foregut üzerinde bir füziform dilatasyon olarak ortaya çıkar. İlerleyen haftalarda midenin şekli farklı bölümlerinin farklı hızda büyümesinden ve etrafında gelişen organlardan dolayı ileri derecede değişir. Mide uzun eksen etrafında saat yönünde 90° döner, bu sebeple midenin solunu innerve eden sol vagus midenin anterioruna kaymış olur. İlerleyen dönemde ise kardiya kısmı aşağı ve sola kayarken pilor kısmı sağa ve yukarı yönelir. Midenin uzun eksen boyunca dönmesi mezogastriyumun sola çekilmesine neden olur ve böylece omental bursa oluşur. Midenin dönüşüne devam etmesi sırasında dorsal mezogastriyumun yaprakları arasında dalak premordiyumu şekillenir[20].



Şekil 2 Mide, karaciğer ve dalak üzerinden yapılan transvers kesitlerde omental bursanın oluşumu, midenin rotasyonu, dalağın pozisyonu ve pankreas kuyruğunun dorsal mezenterin iki yaprağı arasındaki pozisyonu görülüyor. B: Gelişimin devamıyla pankreas retroperitoneal alana yerleşir. (https://media.springernature.com/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-3-642-11202-7_110/MediaObjects/177639_1_En_110_Fig5_HTML.gif)

Midenin kraniokaudal rotasyonunun sonucu olarak dorsal mezogastriyum aşağı sarkarak kolonu ve ince bağırsakları örten büyük omentumu oluşturur. Büyük omentum transvers kolonun mezosuyla da birleşir ve mide ile transvers kolon arasında gastrokolik ligamanı oluşturur.

2.4.3. Duodenumun Gelişimi

Ön bağırsağın terminal kısmı ile orta bağırsağın kaudal kısımlarının birleşmesiyle karaciğer tomurcuğunun distalinde oluşur. Midenin kraniokaudal rotasyonu ve pankreasın hızlı gelişimi ile beraber 'C' şeklini alarak orta hattan sağa kayar. Ön bağırsak çölyak arterden ve orta bağırsak süperior mezenterik arterden beslendiğinden duodenum iki arterden de dal alır.

2.5. ORTA BAĞIRSAĞIN (MİDGUT) GELİŞİMİ

Orta bağırsak safra kanalının duodenumla birleştiği bölgenin distalinden başlar ve distalde transvers kolonun proksimal 2/3'üne kadar devam eder. Daha iyi tanımlamak gerekirse SMA'nın beslediği tüm alan orta bağırsaktan gelişir. Orta bağırsağın ventral mezenteri olmadığından sadece dorsal mezenterin serbest kenarından asılmıştır[21]. Midgut gelişimi, 'orta bağırsağın umbilikal çöloma herniasyonu, abdomen boşluğa geri dönüşü ve dorsal batın duvarına tespit'i olarak üç aşamada gerçekleşir[22]. Birinci ve ikinci evrelerde bağırsak hızla büyür, bu dönemde ince bağırsağın büyüme hızı kolon büyüme hızının 2 katından fazladır. Bu sebeple ince barsak halkalar şeklinde büyümektedir.

2.5.1. Herni Evresi

Orta bağırsak büyüme hızı asılı olduğu dorsal mezenterin büyüme hızından büyük olduğundan bağırsak halkalar oluşturarak büyür. İlk loop umbilikal kord çölomik boşluğuna herniye olur ve buna 'fizyolojik herni' denir. Birinci segmentin proksimal bacağı duodenum ve jejunum, distal bacağı ise ileum ve kolonu geliştirir. İki bacak arasında orta bağırsağı yolk kesesine bağlayan 'vitellin kanal' bulunur. Bu sebeple proksimal kısım 'prearteryel' ve distal kısım 'postarteryel' olarak adlandırılır. Vitellin kanalın erişkin artığı ise 'Meckel divertikülü'dür.

2.5.2. Redüksiyon Evresi

Gestasyonun 8.-9.haftaları arasında intestinal halkaların oluşması sonrası öncelikle intraabdominal 1.duodenojejunal segment, superior mezenter arter (SMA)'nın dorsokaudaline yerleşir ve ileride treitz ligamanını oluşturur. İkinci ve üçüncü halkalar sırayla SMA'nın soluna yerleşir, kolon ikinci halkalarla beraber redükte olarak SMA'nın ventrokranal pozisyonuna yerleşir. En son terminal ileum (dördüncü halka) abdomene yerleşir[21].

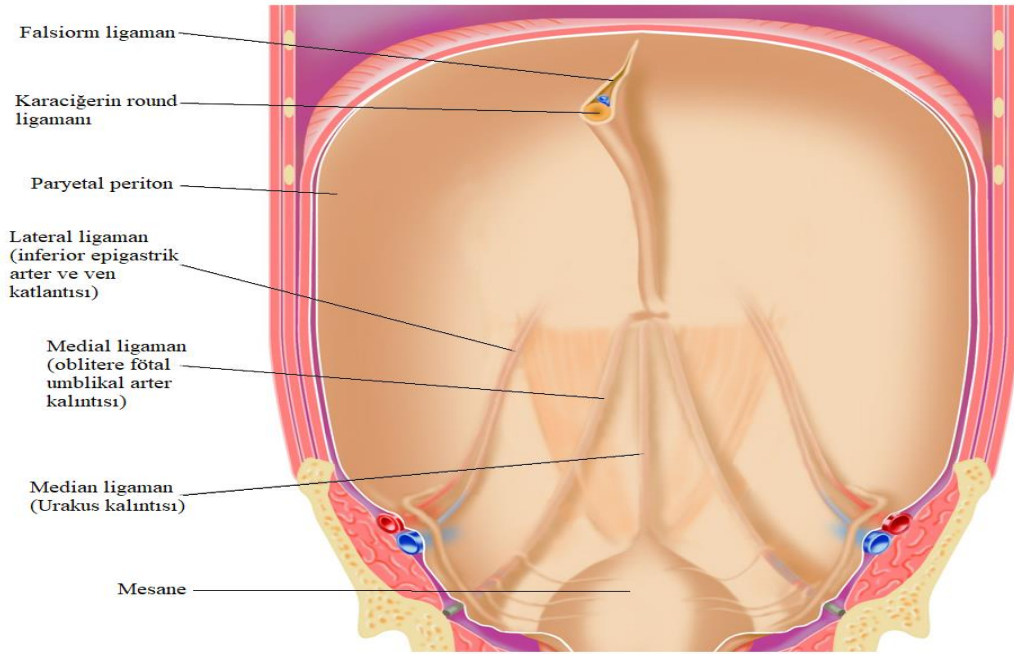
2.5.3. Tespit Evresi

Orta bağırsak mezenteri peritoneal kavitenin dorsoline 10. haftada yapışmaya başlar ve erken dönemde daha yumuşak olan bu yapışıklıklar yaklaşık 13. haftada yoğunlaşmaya başlar. Çıkan kolon mezenteri duodenuma yapışır ve sağ ve sola doğru ilerler. Mezogastriyumun dorsal peritonla birleşerek oluşturduğu yaprak, dalak ve inen kolona doğru ilerleyerek splenik köşeyi oluşturur. Böylece hepatik ve splenik köşeler belirginleşir[22].

2.6. PERİTONUN ANATOMİSİ

Vücuttaki en büyük seröz zar olan peritoneum karın boşluğunun iç yüzünü döşeyen 'peritoneum parietale' ve organların üzerini döşeyen 'peritoneum visserale' olarak ikiye ayrılır. Her iki periton da tek katlı kübik epitel olan mezoteliumdan oluşur. İki periton yaprağı arasındaki alan periton boşluğunu oluşturur. Midenin arkasında kalan periton boşluğu ise 'bursa omentalis'tir. Bursa omentalis ve periton kavitesi 'foramen bursa omentalis' aracılığı ile bağlantılıdır. Periton ile peritonun dışındaki yapıların arasındaki alana 'spatium ekstraperitoneale' denir ve bu alandaki gevşek bağ dokusuna 'fascia ekstraperitoneale' denmektedir. Periton ile arka batin duvarı arasındaki alana 'spatium retroperitoneale' ve pubisin arkasında bulunan kısma ise 'spatium retropubicum' ya da 'retzius aralığı' denir[23].

Paryetal periton karın ön duvarını içerden örten peritondur. Karın ön duvarı ve paryetal periton arasında ftal damarların artıkları bulunur ve bu artıklar paryetal periton üzerinde katlantılar oluştururlar. Umblikustan pubik tüberküle doğru uzanan katlantıya ‘pılika umblikalis mediana’ denir ve urakus artığıdır. Bunun lateralinde iki taraflı ‘pılika umblikalis medialis’ bulunur ve umblikal arter artığıdır. Bunların lateralinde ise ‘pılika umblikalis lateralis’ bulunur ve bu pılikaları A.V.epigastica inferiorlar oluşturmaktadır.



şekil 3 Anterior abdominal duvar ve paryetal peritonun içeriden görünümü ve umblikal katlantıların çizimi (<https://anatomytool.org/sites/default/files/Umbilical%20folds%20and%20ligaments%20-%20English%20labels.png>)

Umblikustan karaciğere doğru batın duvarı boyunca uzanan falsiform ligaman görülür. Falsiform ligamanın içinde umblikal ven artığı olan ‘ligamentum teres hepatis’ seyretmektedir. Falsiform ligaman karaciğer üzerine ulaştığında iki yaprağı ayrılarak karaciğerin koroner ligamanının n yüzünü oluşturur. Karın arka duvarından karaciğere uzanan peritonda iki yaprağa ayrılarak koroner ligamanın arka yüzünü oluştururlar. n ve arka yapraklar birleşerek karaciğerin sağ ve sol trianguler ligamanlarını oluştururlar[23].

İntraabdominal organlar viseral periton ile örtülüdür. Kaudalde rektumun ön yüzü ve mesanenin kubbesi peritonla kaplıdır. Bu sebeple bu organlar periton boşluğunda değil, peritonun altındadır[24].

Kadında overler ve uterus viseral değil paryetal periton ile kaplıdır. Fimbriya açıklıklarında peritonda açıklıklar mevcuttur. Bu sebeple erkekte periton boşluğu kapalı iken kadında dış dünyaya bağlantılıdır[25].

2.6.1. Peritonun Özel Bölgeleri

Transvers kolon periton kavitesini iki büyük kompartmana ayırır. ‘Suprakolik kompartman’ transvers kolon ve transvers kolon mezenterinin kraniyalinde kalan ve diafragmalarla sınırlanmış alandır. ‘İnfrakolik kompartman’ ise transvers kolon ve mezenterinin kaudalinde kalan alanı tarif eder.

2.6.1.1. Suprakolik kompartman:

Supfrenik ve subhepatik olarak iki alana ayrılır. Subfrenik alan diafragmalar ve karaciğerin ön-üst yüzü arasındaki alandır ve bu alanda falsiform ligaman ile sağ ve sol bölümlere ayrılmıştır.

Sağ subhepatik alan (Morison cebi) karaciğerin sağ alt yüzü ve safra kesesinden kaudalde kolonun hepatik fleksuruna kadar olan bölgedir. Arkada sağ böbrek ve solda duodenum kavsi ve pankreas başı ile sınırlanır. Sol subhepatik alan bursa omentalis alanıdır.

2.6.1.2. İnfrakolik kompartman:

Transvers kolon ve mezenterinin altında kalan bölgeyi tarifler ve ince bağırsak mezenterinin radikline göre sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

2.6.1.3. Pelvis boşluğu:

Periton mesanenin kubbesini ve rektumun ön yüzünü örter. Bu sebeple mesane ve rektum peritonun arkasında kalmaktadır. Erkeklerde rektum ve mesane arasında kalan bölüm rektovezikal poşu oluşturur. Kadında ise uterus bu alanı rektouterin ve vezikouterin olmak üzere iki kısma ayırır. Rektouterin poş ‘Douglas poşu’ olarak bilinmektedir. Ayakta duran insanda bu çıkmazlar peritonun alt sınırını oluşturur[26].

2.6.1.4. Parakolik alanlar:

Çıkan ve inen kolonun lateral batın duvarıyla oluşturduğu peritoneal katlantıların altında kalan bölgelerdir. Bu peritoneal katlantılar ‘Toldt fasyası’ olarak adlandırılır. Sağ parakolik boşluk yukarıda Morison cebi ve aşağıda rektovezikal poş(erkeklerde) ya da Douglas boşluğu(kadında) ile ilişkilidir. Bu sebeple rektovezikal alanda oluşan sıvı yatan hastada bursa omentalis kadar ulaşabilir[23].

2.6.2. Peritonun Arteriyovenöz ve Nöroanatomisi

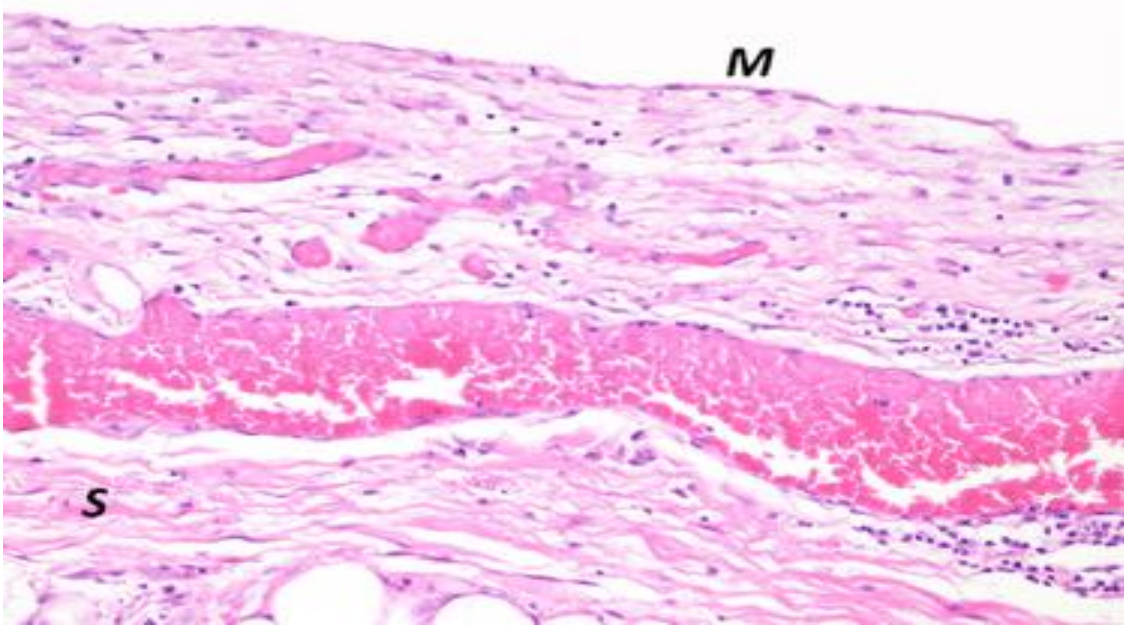
Paryetal periton abdominal duvarı besleyen ve paryetal pelvik arterlerin dalları tarafından beslenmektedir. Viseral peritonun arter akımı ise çölyak, mezenterik ve viseral pelvik arterlerden gelmektedir. Paryetal peritonun venöz dönüşü inferior vena cavaya doğru olurken, viseral peritonun venöz dönüşü genellikle vena porta üzerinden sağlanmaktadır.

Paryetal periton spinal köklerden T7-L1 arası lifler tarafından innerve edilir. Umblikus T10 tarafında innerve edilirken kasık bölgesi L1 sinir lifleri tarafından innerve edilmektedir. Diafragmatik periton C5 kökünden kaynaklanan frenik sinir tarafından innerve edilmiştir. Bu durum diafragmatik patolojilerin omuza yansıyan ağrı oluşturmalarını açıklamaktadır. Visseral periton ise parasempatik olarak N.Vagus tarafından innerve edilmektedir. Parasempatik sinirler ağrı duyusunu algılayamazken gerilmeye hassastır. Bu sebeple viseral peritonla ilgili patolojilerde ağrı lokalize edilemez[27]. Apandisit gibi patolojilerde hasta önce göbek çevresinde müphem ağrı tarif ederken, paryetal periton iritasyonu başladığında hastanın daha lokalize bir ağrı tarif etmesinin sebebi budur.

2.7. PERİTONUN HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak periton tek katlı epitelyal mezotelyum hücreleri, bazal membran ve altındaki submezotelden oluşur. Submezotel, kan ve lenfatik damarlarını ve sinirleri taşımaktadır[28].

Mezotelyum genellikle tek katlı skuamöz epitelden oluşsa da karaciğer, dalak gibi parankimal organların yüzeylerinde ve omentumda tek katlı kübik epitelden oluşabilmektedir[29], [30] ve tüm peritonu ve viseral organları döşer. Mezotelyum hücreleri apikalinde mikrovilluslar taşırlar. Fibrin üretimini ve yıkımını kontrol eder ve doku hasarının tamirini sağlayarak peritoneal hemostazı sağlar ve serozal bütünlüğü korurlar. Mezotelyum hücreleri E-, N- ve P-cadherin molekülleri üretirler ve N-cadherin dominant üretilen tiptir[31]. Hücreler birbirlerine zonula okludens-1 ihtiva eden sıkı (tight junction) bağlantılar ile bağlıdır[32].



Şekil 4 Hematoksilen ve eozin ile boyanmış periton görünümü. M:Mezotelyum ve submezotel dokusu, S:Operasyon sırasında ya da dokunun işlenmesi sırasında soyulmuş mezotel hücreleri. ([HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/FIGURE/HISTOPATHOLOGICAL-IMAGES-OF-THE-PERITONEUM-A-H-E-STAINING-OF-NORMAL-PERITONEUM-SHOWING_FIG3_321230215](https://www.researchgate.net/figure/Histopathological-images-of-the-peritoneum-a-h-e-staining-of-normal-peritoneum-showing_fig3_321230215))

2.8. PERİTONUN FİZYOLOJİSİ

Periton boşluğu vücuttaki en büyük boşluktur. Paryetal periton tüm boşluğu ve viseral periton neredeyse tüm periton içi organları örter. Toplam yüzey alanı yaklaşık 1.7 m² olup bu değer yetişkin vücut yüzey alanına yakındır[33].

Periton yarı geçirgen bir zar olup sıvı ve solütlerin onkotik basınç ve gradiyent farkına uygun olarak desmozomlardan ve stomata isimli porlardan geçişine izin verir. Peritonun filtrasyonu sırasında primer bariyer fonksiyonu, kapillerlerin devamlı endotel tabakası tarafından sağlanır[34]. Kapiller endotelyumun bilgisayar aracılıklı incelemeleri endotel yüzeyinin 3 farklı por ile oluştuğunu göstermiştir[35]. Endotelyal hücreler arasındaki küçük porlar, transportunun %50'sini solüt aracılıklı su transportu ile sağlamaktadır. Büyük porlar ultrafiltrasyon sırasında protein ve immünglobülin gibi büyük yapıların transportunu, aşırı küçük porlar ise elektrolit aracılıksız su transportunu sağlar. Peritonun sıvı ve solüt transportunun bu denli gelişmiş olması böbrek yetmezlikli hastalarda periton diyalizini mümkün kılmıştır[36].

Makrofajlar periton boşluğundaki temel lökositlerdir[37]. Makrofajlar interlökin (İL) 1a, İL-1β, İL-6, Tümör Nekroz Faktörü-a (TNF-α), monosit kemotaktik protein(MCP)-1, İL-8, tromboksan B2(Tx B2), prostoglandin B2(PG B2) ve lökotrien B4(LtB4) salgılayarak enflamasyonun birçok basamağına direkt etki eder[38]. Periton içi enflamasyon durumunda, makrofajlardan salınan kemoatraktanların etkisiyle yüksek miktarda lökosit göçü oluşur. Bu lökositlerin çoğunluğu nötrofillerdir.

Mezotelyal hücreler antijen sunan hücreler(ASH)dir. T lefositler MHC-2 aracılığıyla ASH'ler tarafından sunulan antijenleri tanırlar. Mezotelyal hücrelerin çözünür antijenler, tetanus toksoidi, candida albicans parçaları ve saflaştırılmış protein türevleri sunabildikleri gösterilmiştir[39].

Termal, fiziksel ya da enflamasyona bağlı yaralanmalar durumunda, mezotelyumun devamlılığı bozulduğunda yaralanan periton tarafından fibrotik yapışıklıklar oluşturulur. Fibrozis ve fibrinolitik sistemin dengede çalışması aşırı fibrin oluşumu engeller. Bu dengenin fibrozis yönünde aşırı aktivasyonu yaygın fibrin oluşumu ve çevre dokuların bölgeye adezyonuna sebep olur. Bu durum çalışmamızın temelini oluşturup ileride detaylı olarak tartışılacaktır[40].

Periton boşluğunda yaklaşık 50 cc sıvı bulunmaktadır. Bu sıvı hareketleri sırasında periton içi organların sürtünerek hasarlanmasını önler. Mezotelyum hücrelerinin apikal membranları üzerinde mikrovilluslar bulunmaktadır. Bu mikrovilluslar üzerinde ise glikokaliks mevcuttur. Glikokaliks tabakası, periton sıvısına kayganlık veren ve inflamasyonu önleyen glikozaminglikan ve proteoglikanların salgılanmasını sağlar[41].

2.9. ABDOMİNAL ADEZYONLARIN FİZYOPATOLOJİSİ

Viseral ya da paryetal peritonda meydana gelen yaralanmalar sonrası iyileşme iki yol üzerinden ilerlemektedir. İlk yol ‘ad integrum’ olarak adlandırılan eskinin yerine konması şeklinde gelişir. İkinci yol ise ‘peritoneal skar’ olarak tarif edilen adezyon oluşumuna sebep olmaktadır[42].

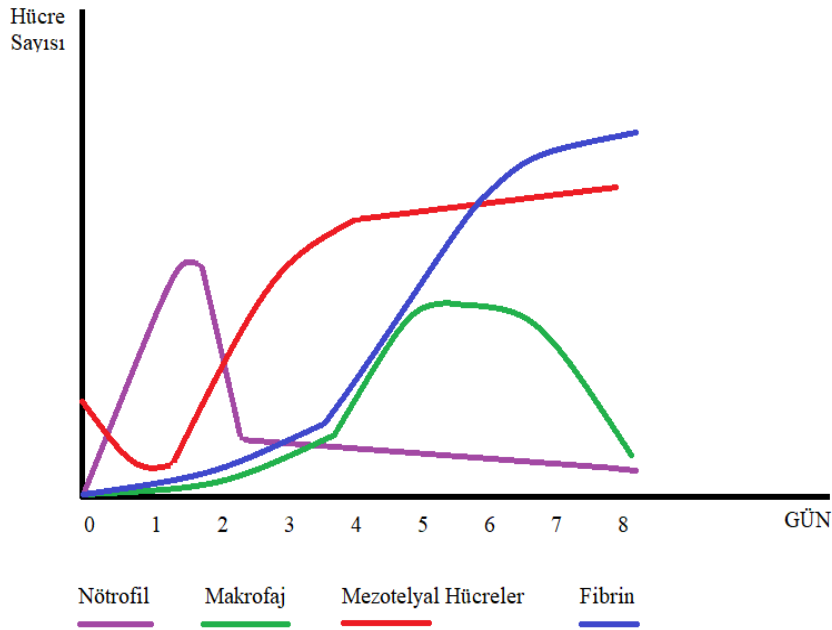
Peritonunun iyileşmesi çoğunlukla ilk yol üzerinden ilerlemekte ve iyileşme pürüssüz olarak tamamlanmaktadır. Bu iyileşme viseral peritonda 7., paryetal peritonda 8. günde tamamlanır[43].

2.9.1. Periton Hasarını Takiben Hücresel Cevap

Yaralanmayı takiben hasarlı peritonda ilk görülen hücreler polimorfonükleer nötrofillerdir. Nötrofiller ilk iki gün boyunca aktivitelerini sürdürür. Nötrofilleri takiben monosit göçü izlenir ve monositler makrofaja farklılaşırlar. Farklılaşan makrofajlar yara yüzeyine yapışırlar. Üçüncü günden sonra makrofajların üzeri mezotelyal hücrelerle kaplanır. Beşinci günden sonra makrofajlar sayıca en fazla hücre grubudur[44]. Mezotelyal hücreler adacıklar oluştururlar ve bu adacıklar birleşerek daha büyük yaraların kapanmasını sağlarlar. Bu iyileşme paterni derinin yara kenarlarından iyileşmesine göre farklıdır[45].

2.9.2. Fibrin Oluşumu

Peritonun travmaya maruziyeti sonrası vasküler permeabilitenin ileri derecede artmasına sonuç olarak eksüdasyon ve çok miktarda enflamatuvar hücre göçü meydana gelir. İnflamatuvar hücre göçü fibrin matriks oluşumu ile sonuçlanır. Fibrin matriks makrofajlar ve fibroblastlar ile organize edilerek yaralanan iki peritonu birbirine bağlar. Bu fibrotik bağlar fibrinolizis ile parçalanabilir. Fibrinolizis mekanizmalarının yeterince çalışmaması fibrin kalıntılarının yeterince temizlenememesine sebep olur. Fibrin kalıntıları yeni migre olan hücreler için yapışma noktası haline gelir ve organize olarak fibrin bantlar oluşur[46].



Şekil 5 Yaralanmayı takiben peritonda görülen predominant hücreler ve fibrinin oluşumu (Olgun Erdem)

2.9.3. Fibrinolitik Sistemin Rolü

Fibrinolitik sistem iyileşme sırasında oluşan fibrinin degradasyonunu sağlar. Plazminojenden, doku plazminojen faktörü (tPA) ve urokinaz benzeri plazminojen faktörü (uPA) yardımıyla plazmin oluşur. Plazmin fibrinin parçalanmasını sağlar. Aksi olarak plazminojen aktivatör inhibitörler (PAİ) ise, tPA ve uPA'nın plazminojeni plazmine çevirmesine engel olur. İnflame periton dokusunda PAİ miktarı arttığından plazmin aktivitesi azalır[47]. Plazmin aktivitesinin azalması ise fibrin moleküllerinin yıkılamamasına sebep olarak adezyona sebep olacaktır.

2.9.4. Moleküler Mediyatörlerin Rolü

Peritoneal iyileşmede artık parakrin ve otokrin büyüme faktörlerinin, sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin çok önemli olduğu bilinmektedir. Bu moleküllerin senkronize ve optimal düzeyde salınması doğru iyileşme için olmazsa olmazdır. Buna karşın dengesiz bir salınım uygun olmayan bir iyileşme ile sonuçlanabilir.

Abdominal enflamasyona ve adezyonlara sebep olan hastalıklarda yapılan çalışmalar periton iyileşmesinde, bazı mediyatörlerin anahtar görev üstlendiğini göstermiştir. Platelet ve makrofaj kaynaklı mediyatörler, serum yoluyla ve lokal salgılanarak iyileşmeye katkı gösterirler[48].

İL-1 ve TNF- α proinflamatuvar sitokinlerdir ve yara iyileşmesinin erken fazında etkinlerdir. Periton sıvısındaki aktive makrofajlardan salınan, proinflamatuvar sitokin, interlökin-1 β (İL-1 β) travma sonrası periton kavitesinde periferik kana göre yüksek miktarda bulunur ve peritonda enflamasyonun direkt bulgusudur[49]. İL-1 β yaralanmanın 4. Gününde pik yapar ve PAİ aktivitesini ve doku faktörü (TF)'nü arttırarak etki eder. PAİ artışı fibrinolizisin azalmasına sebep olurken, TF yoluyla ekstrinsik koagülasyon kaskadını aktive ederek fibrin yapımını arttırır[50], [51].

Periton diyalizi yapılan hastalarda sitokinler iyi çalışılmıştır ve periton mezotelyum hücrelerinin İL-6, İL-1 ve TNF- α sentezlediği bilinmektedir. İnflamasyon durumunda İL-1 ve TNF- α artışı, İL-6 salınımına doz bağımlı şekilde sebep olur[52].

İL-1 ve TN- α artışı, mezotelyumdan İL-8 salınımını da artırır. İL-8 nötrofiller için kemoatraktan olup enflamasyon durumunda periton boşluğuna nötrofil ve lenfosit kemotaksisini sağlar[53]. Perfore apandisitli olguların periton sıvısında İL-8 miktarı perfore olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, bu durum İL-8'in konakçı savunması ile doğrudan ilişkili olduğunu gösterir[54].

Yapılan in-vitro çalışmalarda TNF- α artışı interlökin salınımını, adezyon moleküllerinin sentezini ve PAİ-1 sentezini arttırdığı gösterilmiştir[48], [53], [55]. Bu aktiviteler TN- α 'nın periton içi inflamasyonun ilerleyişinde ve fibrozis oluşumunda önemli bir sitokin olduğunu göstermektedir.

2.9.5. TGF- β 'nın Rolü

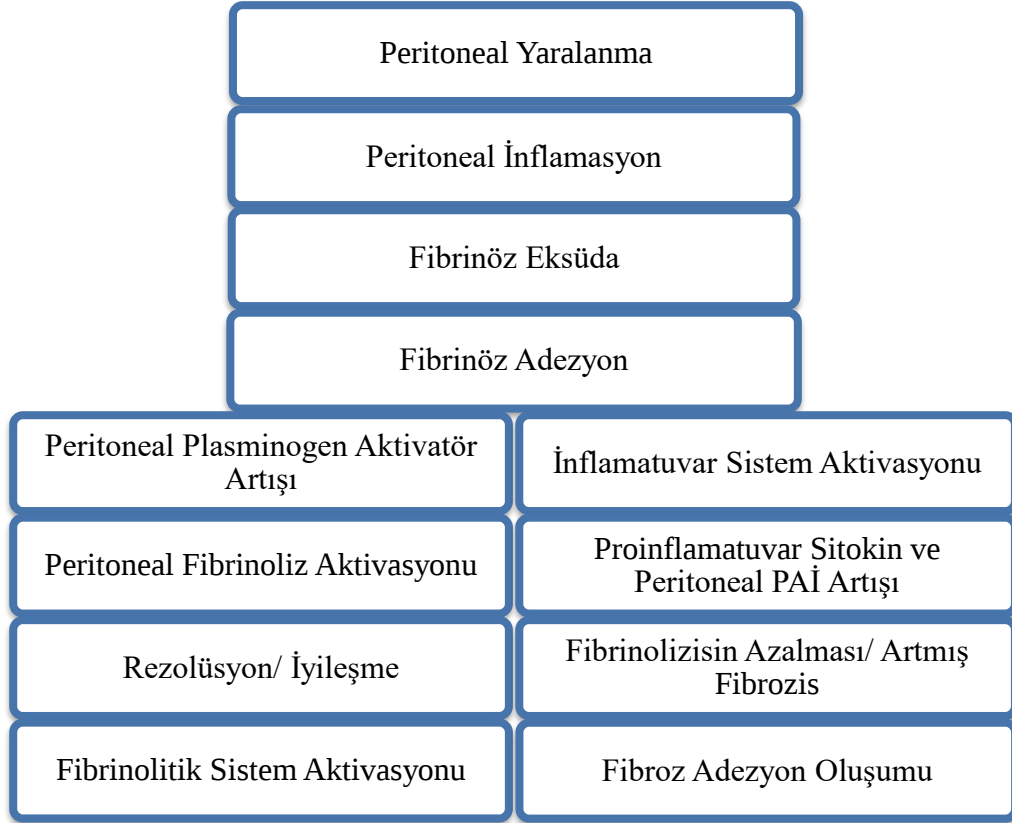
TGF- β ; proliferasyon, apoptozis, adezyon ve migrasyon üzerine etkindir ve etkilerini makrofaj, nötrofil, dendritik hücreler, T ve B lenfositler üzerinden gösteren multifonksiyonel bir sitokindir[56]. TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç izoformu bulunur. TGF- β 1 endotel hücreleri, hematopoietik ve bağ doku hücrelerinden; TGF- β 2 epitelyal ve nöral hücrelerden; TGF- β 3 ise temel olarak mezenşimel hücrelerden salgınır[57]. TGF- β biyolojik etkilerini small mother against decapentaplegic (SMAD)-2 ve SMAD-3 mediyatörlerini aktive ederek gösterir. SMAD-2 ve SMAD-3 aktivasyonu kollajenlerin (COL1A1, COL3A1, COL5A2, COL6A1, COL6A3, COL7A1), çeşitli proteoglikanların, integrinlerin, PAİ-1'in, matrix metalloproteazlarının ve doku büyüme faktörlerinin ekspresyonlarını regüle eder[58]. Sonuç olarak TGF- β aracılıklı SMAD2-3 hiperaktivasyonu fibrotik aktiviteyi artırır.

TGF- β 1 fibroblastların matriks sekrete eden miyofibroblastlara dönüşümünü sağlayarak fibrozise katkı sağlar[59]. Miyofibroblastlar yüksek TGF- β 1 varlığında doku iskeletinin bozulması pahasına matriks salgırlar. Birçok hücrede TGF- β 1 reseptörleri (ALK5 ve TGF β R2) bulunmaktadır. Lokal veya sistemik TGF- β 1 salgısı; kollajen, fibronektin ve PAİ-1 gibi fibrozis oluşumunda çok önemli matriks proteinlerinin ekspresyonuna sebep olur[60]–[62].

TGF- β 2 de TGF- β 1 gibi profibrotik özelliklere sahiptir. Alkolizm, Hepatit B virüsü ve safra yolu tıkanıklığı sonucu siroz gelişen karaciğerlerin safra yolu hücrelerinde yüksek miktarda TGF- β 2 ekspresyonu gözlenmişken normal karaciğerlerde TGF- β 2 ekspresyonu görülmemiştir[63].

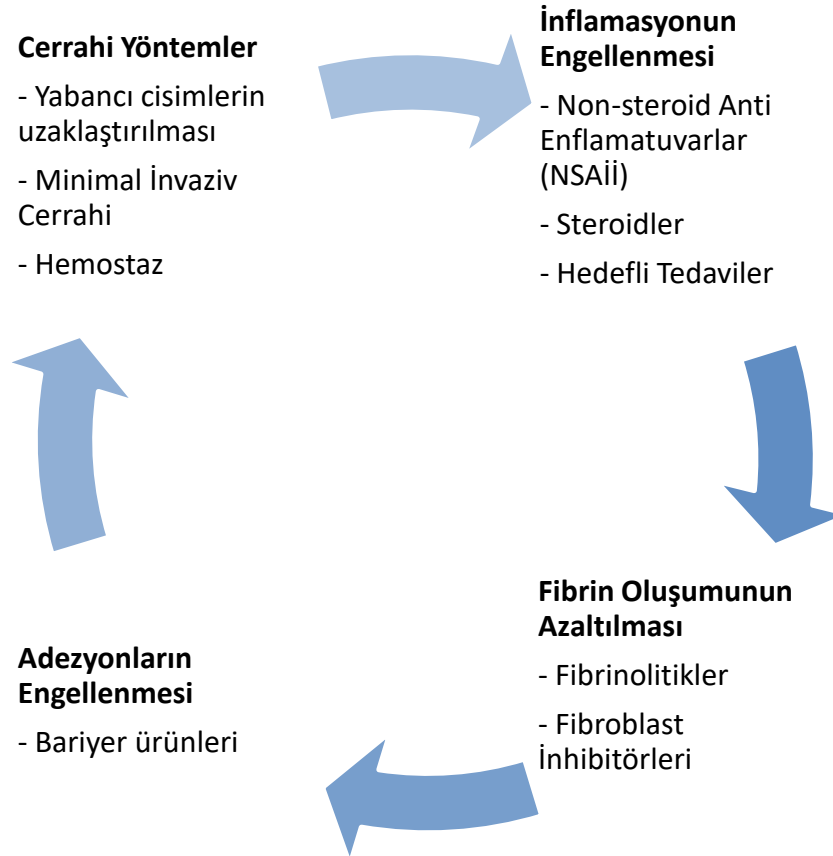
TGF- β ailesinin fibrotik etkilerinin bu denli yoğun olması sebebiyle, TGF- β inhibitörleri antifibrotik etkilerinden dolayı araştırılmıştır. Çalışmalar ailenin en iyi bilinen üyeleri olan TGF- β tip 1 Reseptör ve TGF- β tip 2 Reseptör üzerinde yoğunlaşmış ve sonuç olarak pirfenidon molekülü İPF tedavisinde “Food Drug Administration”(FDA) onayı almıştır[64].

Tablo 1 Adezyon Oluşumunun Patofizyolojisi



2.10. ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE STRATEJİLER

Adezyonlar abdominal operasyonlardan sonra sıklıkla oluşmakta ve intestinal obstrüksiyon, yeniden veya uzamış yatış, ağrı, infertilite, yeniden operasyon hatta nadiren mortalite ile sonuçlanabilmektedir[65]. Adezyon oluşumu halen cerrahinin neredeyse engellenemeyen komplikasyonlarından olmaya devam etmektedir. Cerrahların adezyonların ve sebep olabilecekleri morbiditelerin farkında olması ve adezyonların önlenmesi için çaba göstermeleri sayesinde adezyonlar azalmıştır. Bununla beraber ABD’de adezyonların yıllık maliyetinin 1milyar doların üzerinde olduğu bildirilmiştir[66]. Adezyonların önlenmesi adına çok fazla yöntem ve ajan denenmiş olsa da hiçbir yöntem tam anlamıyla tatmin edici başarı sağlayamamıştır. Bu durum yeni medikal ve cerrahi yöntemler ile konu üzerine yoğunlaşarak yeni muhtemel çözümlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu bölümde bu gelişmelerden bahsedilecektir.



Şekil 6: Adezyonun azaltılmasında yöntemler(Olgun Erdem)

2.10.1. Adezyonların Önlenmesinde Cerrahi Yöntemler

Adezyonların klinik önemi anlaşıldığından beri adezyonları azaltma adına daha düşük doku travması oluşturacak, daha az kanamaya sebep olacak ve daha az elle manipülasyonu sağlayacak yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Yabancı cisim, cerrahi sütür materyalleri, hematoma gibi bakteriyel çoğalmaya zemin hazırlayabilecek oluşumların azalması için elektrokoter, ileri hemostaz cihazları ve laparoskopi kullanılmıştır[67].

2.10.1.1. Eldiven seçimi:

Cerrahi eldivenler ilk kez William Halsted tarafından kullanıldı. Enfeksiyonu önlemedeki etkileri cerrahi eldivenleri modern cerrahinin olmazsa olmaz parçalarından biri haline getirdi. Eldivenler pudralı, pudrasız, latekssiz gibi çeşitli farklı materyallerden üretilmektedir. Pudralı eldivenlerin içerisinde çoğunlukla kullanılan mısır nişastası granülatöz peritonit, adezyon oluşumu ve enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmişlerdir[68]. Yapılan bir hayvan deneyinde pudralı eldivenlerin pudrasız eldivenlere kıyasla daha fazla abdominal yapışıklığa sebep olduğu gösterilmiştir[69].

2.10.1.2. Yabancı cisimler:

Peritoneal kavitede istemli ya da istemsiz şekilde bırakılan yabancı cisimler granülomlara ve abdominal adezyonlara sebep olurlar. Kullanılan sütür materyalleri ve daha önce bahsedilen, cerrahi eldivenlerde kullanılan mısır nişastası tozu adezyonlara sebep olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada herhangi sebeple tekrar laparotomi yapılan hastalarda görülen adezyonların %22'sinde adezyon sebebi sütür materyali ya da cerrahi eldiven pudrasından kaynaklanan granülomlar olduğu tespit edilmiştir[70].

Cerrahi sırasında unutulurken karşımıza en sık çıkan materyal ise cerrahi tekstil ürünlerdir. Unutulan tekstil materyaller nedenli hastalar, sessiz bir tablodan akut karına ve sepsise kadar uzanabilecek ciddiyette klinik tablolar ile başvurabilmektedir. Bir merkezdeki benzer vakaların incelendiği bir seride cerrahi tekstil materyallerin en sık olarak açık abdomen cerrahisinde unutulduğu, bunu pelvik ve torasik cerrahinin izlediği belirtilmiştir[71].

2.10.1.3.Hemostaz:

Abdominal boşlukta hematoma varlığının adezyonları tetiklediğine şüphe yoktur[72]. Anatomik planlara saygı göstererek ve mümkün olan en az kanama ile yapılan, uygun hemostazın sağlandığı cerrahilerde daha az adezyon oluşumu muhtemeldir.

2.10.1.4.Minimal invaziv cerrahi:

Doku travmasının tipi ve şiddeti adezyon formasyonunda önemli rol oynamaktadır. Laparoskopik ve robotik cerrahinin doku travmasını azaltarak abdominal adezyonları azalttığı gösterilmiştir. Laparotomiye kıyasla oldukça küçük kesiler yapılması ve çok küçük periton defektleri olması ciddi bir avantajdır. Periton trokarlar dışında dış çevreye açık değildir. Peritonun kapalı olması sayesinde periton yüzeylerinin nemliliği açık cerrahideki gibi azalmaz. Peritonize yüzeylerin adezyon oluşumuna katkı sağladığı uzun zamandır bilinmektedir[73]. Laparoskopik ve robotik cerrahiler sırasında daha az kanama oluşması ise adezyon oluşumunu engelleyen başka bir faktördür. Sonuç olarak minimal invaziv cerrahinin adezyon oluşumunda açık cerrahiye göre üstün olduğu aşıkardır[74].

2.10.2. Adezyonların Önlenmesinde Medikal Yöntemler

Adezyon oluşumu çok sayıda etkenin rol oynadığı multifaktöriyel bir olaydır. Bu faktörlerden birine yapılacak müdahale ile adezyon oluşumu azaltılabilir. Literatürde koagülasyon, enflamasyon, fibrinoliz ve adezyon oluşumu ile ilişkili sitokinlere etki ederek adezyon oluşumunu azaltan ajanlar bildirilmiştir[75].

2.10.2.1. Antikoagülanlar:

Koagülasyon ve pıhtı oluşumu adezyon oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Antikoagülanlar trombozisi ve fibrinojenden fibrin oluşumunu engellerler. Düşük molekül ağırlıklı heparinin deneysel bir çalışmada abdominal adezyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir[76]. Benzer şekilde intraperitoneal aerosol formatında uygulanan heparinin de adezyonları azaltmada etkili olduğu ve düşük sistemik emilimle kullanılabileceği bildirilmiştir[77]. Antikoagülanların adezyonları azaltmada etkin olmasına rağmen adezyon oluşumunun önlenmesinde önemli basamaklardan olan uygun hemostazın sağlanması her zaman akılda tutulmalı ve antikoagülanların cerrahi kanamaları arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.10.2.2. Antienflamatuvarlar:

Adezyonları azaltmak için sistemik steroidler, NSAİ, statinler ve daha birçok ilaç grubu antienflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılsalar da hiçbir ilaç klinik kullanım düzeyine ulaşamamıştır[67]. Rosuvastatin ve tenoksikam gibi farklı amaçla kullanılan ajanlar ise hayvan deneylerinde gelecek vadeden sonuçlara ulaşabilmişlerdir[78], [79]. Bununla beraber bu ajanların yara iyileşmesini olumsuz etkilemeleri klinik olarak adezyonları önleme amacıyla kullanılabilmelerini engellemiştir.

2.10.2.3. Fibrinolitik tedaviler:

Fibrinolitik aktivite peritonun iyileşmesinde son derece önemlidir ve doğru iyileşme tPA ve PAİ-1 arasındaki denge sayesinde oluşur. tPA plazminojenin plazmine çevrilmesini sağlar, plazmin ise matriks proteinlerini degrade ederek fibrininin yıkımına sebep olur[80]. PAİ-1 ise tPA'nın plazminojeni plazmine çevirmesini inhibe eder. Bu durum, proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF-a ve IL-1 β kontrolü altındadır. Bu iki sitokin sentezi de fibrin ve fibrinojen tarafından stimüle edilir[81]. Çeşitli ajanlar PAİ-1 ve tPA arasındaki bu dengeye sentez ya da sentez sonrası aşamalarda etki ederek fibrinolizisi arttırabilir. Fakat fibrinolizis artışının kanama artışına sebep olabileceği unutulmamalıdır.

2.10.2.4.Hedefli tedaviler

Fibroblast ve mezotelyal hücreler peritonun iyileşmesinde önemli roller üstlenirler. Fibroblastlar fibrin üretir. Hasarlı mezotelyumun, kalıcı adezyonlar oluşmadan önce tekrar mezotelizasyonu adezyon oluşumunu önler. TGF- β etkisinde mezotel hücreleri mezenkimal hücrelere farklılaşır ve profibrotik proteinler salgırlar. En sonunda myofibroblastlara farklılaşırlar[82]. Sonuç olarak mezotel proliferasyonun artışına, fibroblast artışının inhibisyonuna veya mezotelin mezenkime farklılaşmasının inhibisyonuna sebep olan ajanlar adezyon oluşumunu azaltabilirler[75].

Tablo 2: Fibroblast ve Mezotelyal Hücrelere Hedefli Bazı Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

İlaç	Etki
Pirfenidon[83]	TGF- β 1 ilişkili kollajen sentezinin inhibisyonu
Nintedanib[84]	PDGF, VEGF, FGF reseptörlerinin inhibisyonu
Adenozin[85]	Fibroblast gelişimi ve proliferasyonunun inhibisyonu.
Streptokinaz[86]	Yara yerinde fibrinin parçalanmasının indüklenmesi

2.10.2.4.1.Pirfenidon:

Pirfenidon, yapılan invitro deneylerde TGF- β , TNF-a ve İL-6 gibi profibrotik ve proinflamatuvar sitokinleri azaltarak fibrozisi azalttığı teyit edilen, oral yoldan kullanılabilen bir piridon türevidir[87]. TGF- β /SMAD yolağının ve TNF-a'nın inhibisyonu ile mezotel mezenkimal transisyonu, kollajen üretimini ve fibrozisi engellemektedir[88]. Deneysel hayvan modelinde nonalkolik steatohepatit oluşturulan karaciğerlerde pirfenidon tedavisiyle Kollajen Tip1a1 geninin indüksiyonunun dramatik şekilde inhibe olduğu gösterilmiştir[89].

Pirfenidon klinik olarak pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılmaktadır, bununla beraber karaciğer ve renal fibrozis üzerinde de olumlu etkileri gösterilmiştir[90].

Oral olarak alındığında gastrointestinal sistemden hızla emilir. Su bazlı sıvılarda çözünebilir ve reseptör gereksinimi olmadan membranları hatta kan beyin bariyerini de geçerek birçok dokuya ulaşabilir[91], [92].

Pirfenidon ile ilgili çeşitli hastalıklarla ilgili klinik çalışmalar sonuçlanmıştır. Bu hastalıklar arasında Hermans-Pudlak Sendromu ilişkili pulmoner fibrozis, fokal segmental glomerulonefrit, İPF, diabet ilişkili renal fibrozis ve kanser için radyasyon tedavisi ilişkili fibrozis bulunmaktadır[93].

2.10.2.4.2.Nintedanib:

İlk olarak anti-kanser ilaç olarak çalışılmıştır. Nintedanib, PDGFR α ve β , FGFR 1-3 ve VEGFR 1-3 reseptörlerini inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür[84]. Reseptörlerin ATP bağlayan alanlarına bağlanarak reseptörleri inhibe eder ve hücre içi sinyal iletimini bozar. Aynı zamanda lenfosit spesifik tirozin-protein kinaz ve koloni stimüle edici faktör reseptör-1'i de inhibe eder[84].

T hücreleri aktive olduklarında proenflamatuvar sitokinler salgırlar. Otoimmün hastalıklarda salgılanan bu sitokinlerin fibrozisi başlattığı ve arttırdığı düşünülmektedir[94]. Nintedanib lenfosit spesifik tirozin-protein kinaz inhibisyonu yapar ve mediyatörlerin salınımı engeller.

PDGF kanser ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi çeşitli proliferatif hastalıklarda rol oynayan bir tirozin kinazdır. Deneysel modelde PDGF- β 'nın TGF- β ilişkili fibroziste aşırı artmış olduğu tespit edilmiştir[95]. VEGF doku hipoksisine cevap olarak, tümör hücrelerinde aşırı üretilir ve proliferasyon ve endotel migrasyonunu artırır[96].FGF ise fibroblast ve myofibroblast artışına sebep olur ve fibrozis durumunda aşırı sentezlendiği tespit edilmiştir[97].

Bu faktörlerin etkileri düşünüldüğünde daha güçlü antifibrotik etki elde edileceği aşikardır. Nintedanib bu etkileri sayesinde İPF için FDA onayı almış ve şu an klinik olarak aktif kullanılmaktadır.

2.10.3. Antiadeziv Bariyer Yöntemler

Geçmişten günümüze adezyonların engellenmesinde çeşitli yollar denenmiştir. Bunlardan biri de bariyer yöntemleridir. Bariyer yöntemleri solid, sıvı ve jel bariyer yöntemleri olarak kategorize edilebilir. İyi bir bariyer; adezyon patofizyolojisini spesifik olarak hedef almalı, biyo-uyumlu olmalı, normal yara iyileşmesini etkilememeli, kolay uygulanabilir olmalı ve mümkünse hem açık hem laparoskopik cerrahide kullanılabilir olmalıdır[98].

Solid bariyerler iki doku arasında solid bir bariyer oluşturarak adezyon oluşumunu engellemeye çalışmaktadır. Hayvan deneylerinde ve insanlarda başarılı oldukları bildirilmiştir[99], [100]. Üç farklı solid adezyon bariyer FDA tarafından onay almıştır, fakat adezyon bariyerlerin başarısını yeterli değerlendirmek oldukça zordur[101].

Aşağıda en sık kullanılan ve çalışmalarla başarısı test edilen FDA ve “conformité européenne” sertifikalı ürünler listelenmiştir.

2.10.3.1.Solid bariyerler:

2.10.3.1.1.Hyaluronat karboksimetilsellüloz:

FDA tarafından antiadeziv solid bariyer olarak onay almış bu bariyer 1996 ve 1998 seneleri arasında randomize kontrollü bir çalışmada test edilmiştir. 2002 yılında ilk sonuçları ve 2011 yılında yaşayan hastalar ile uzun dönem sonuçları yayınlanmış olan bu çalışmalara göre, hastalarda adezyon insidansı azalmasa da adezyonların sayısının azaldığı görülmüştür[102]. Uzun dönemde ise bariyer uygulanan grupta daha az konstipasyon ve bulantı epizotları dikkat çekmiş ve bu durumun daha az miktarda gelişen adezyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir[103].

2.10.3.1.2.Oksidize sellüloz:

Periton yapısının bozulduğu alanı tamamen örttüğünde adezyon oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Jinekolojik cerrahide geçmişte çalışılan bu bariyer, adezyon oluşumunu engellemede güvenli ve etkili bir alternatif olmuştur[104].

2.10.3.2.Sıvı bariyerler:

2.10.3.2.1.İcodekstrin %4:

Sıvı formunda olması sayesinde laparoskopik kullanıma da uygundur. Güvenilirliği ile ilgili çalışmalar olsa da adezyon ilişkili komplikasyonlardaki başarısı ile ilgili veri azdır[105].

2.10.3.2.2.Polietilen glikol:

FDA sertifikası yoktur fakat “conformité européenne” sertifikası mevcuttur. Sıvı formda olduğundan laparoskopik kullanıma uygundur. İleostomi açılan hasta grubunda polietilen glikol uygulanan grupta, stoma kapatılırken daha az adezyon geliştiği gösterilmiştir[106].

2.10.3.3.Jel bariyerler:

2.10.3.3.1.Hyaluronik asit

Hyaluronandan oto-çapraz bağ ile elde edilen yüksek vizkoziteli bariyer jeldir[107]. Myomektomi sonrası adezyonları azalttığı gösterilmiştir[108]. Laparoskopik ve açık cerrahide kullanıma uygundur.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Deney için güç analizi 0.05 güven aralığında, 0.8 güç ile daha önce konu ile ilgili çalışmaların standart sapma verileri de göz önünde bulundurularak grup başına 7 hayvan olarak hesaplandı. Operasyonların ızdırap düzeyi de göz önünde bulundurularak %10 mortalite payı için her gruba bir hayvan eklendi. Sonuçta her grup için sekiz hayvan olmak üzere, dört grupta toplam 32 hayvan olması planlandı. Hayvanlar 300-350 gram ağırlığında ve erkek cins olarak belirlendi.

Çalışmamız için yerel etik kurul onayı Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 05.09.2021 tarihli ve 4432 sayılı belgesiyle alınmıştır (EK-1).

Çalışma için belirlenen tarihte hayvan laboratuvarında yeterli erkek hayvan olmaması sebebiyle, Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 21.10.2021 tarih ve 5203 nolu yazı ile kullanılması planlanan hayvanlar dişi olarak değiştirilmiştir (EK-2).

Ratlar altı paslanmaz metal, üstü plastik ve yanları tel metalden üretilen standart kafeslerde bakıldı. Kafes tabanları standart talaş kaplıydı ve talaş hergün değiştirildi. Kafesler oda sıcaklığında ve sürekli havalandırma altında tutuldu. Deneklerin bulundurulduğu odalar hergün ve her cerrahi işlem sonrası temizlendi. Hayvanlar operasyonlardan önce toplu kafeslerde yaşatılırken, ameliyatlardan sonraki ilk gün ayrı kafeslerde bakıldı.

Denekler standart rat yemi ile ad libitum beslendi. Su ve yem için diyet uygulanmadı.

Deneklerin korku düzeylerinin azaltılması ve hayvanların cerrahi ekibe alışması için toplu kafeslere alındıklarından itibaren üç gün boyunca, cerrahi ekip tarafından ziyaret edilerek ele alma egzersizleri yapıldı. Yine hayvanların koku duyularını uyarmamak adına cerrahi ekip koku verici hiçbir ürün (parfüm, deodorant vs.) bulundurmadi. Hayvanlar ile iletişim halindeyken tüm yüksek ses çıkaracak cihazlar sessiz ya da kapalı konumda kullanıldı.

3.2. OPERATİF BİLGİLER

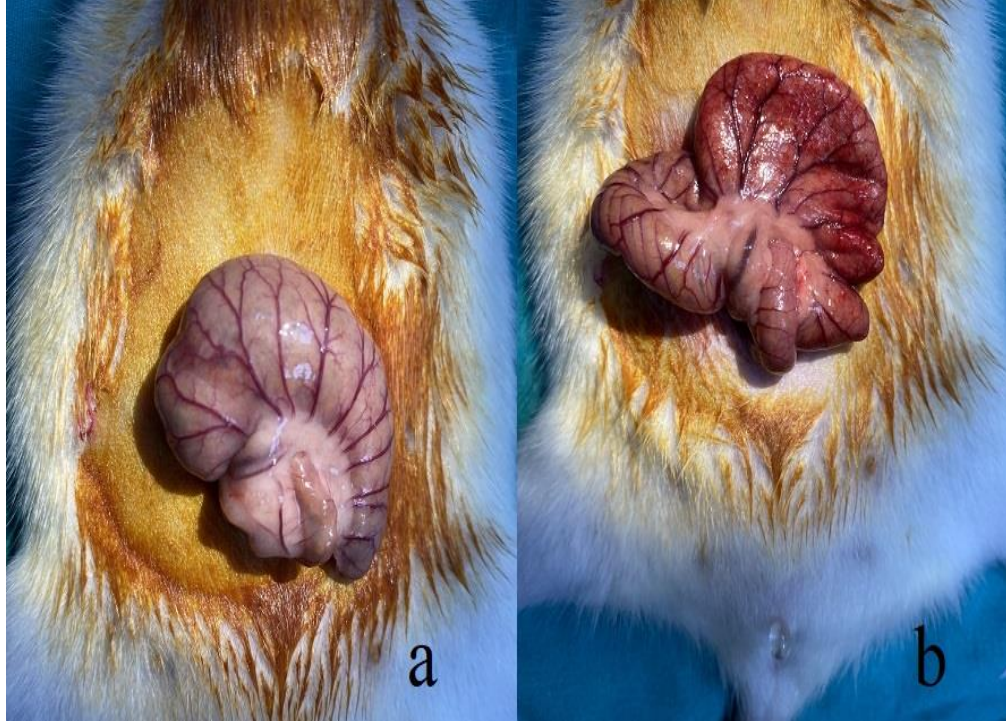
3.2.1. Birinci Operasyon

İntraperitoneal ksilazin (Ksilazinbio, Bioveta/ Ankara) 8mg/kg ve ketamin HCl (Ketalar, İstanbul/ Eczacıbaşı) 80mg/kg uygulanarak ratlar genel anestezi altına alındı. Tüm işlemler genel anestezi ve deneklerin spontan solunumu altında yapıldı. Yapılan işlemler sırasında tüm operatörler tarafından sadece ‘pudrasız’ steril cerrahi eldiven kullandı. İşlem vücut sıcaklığının korunması amacıyla ısıtıcı lambalar altında gerçekleştirildi. Palmar kısırtma yöntemiyle anestezi derinliği her 5 dakikada bir işlem boyunca kontrol edildi[109]. Yeterli anestezi derinliğine ulaşılması sonrası, abdomen cildi elektrikli traş makinesi ile traş edildi. Daha sonra denekler operasyon sahasına alınarak ayak ve kuyruklarından tespit edildi. Takiben abdomen cildi povidon iyot ile dezefekte edildi (Şekil 3.1).



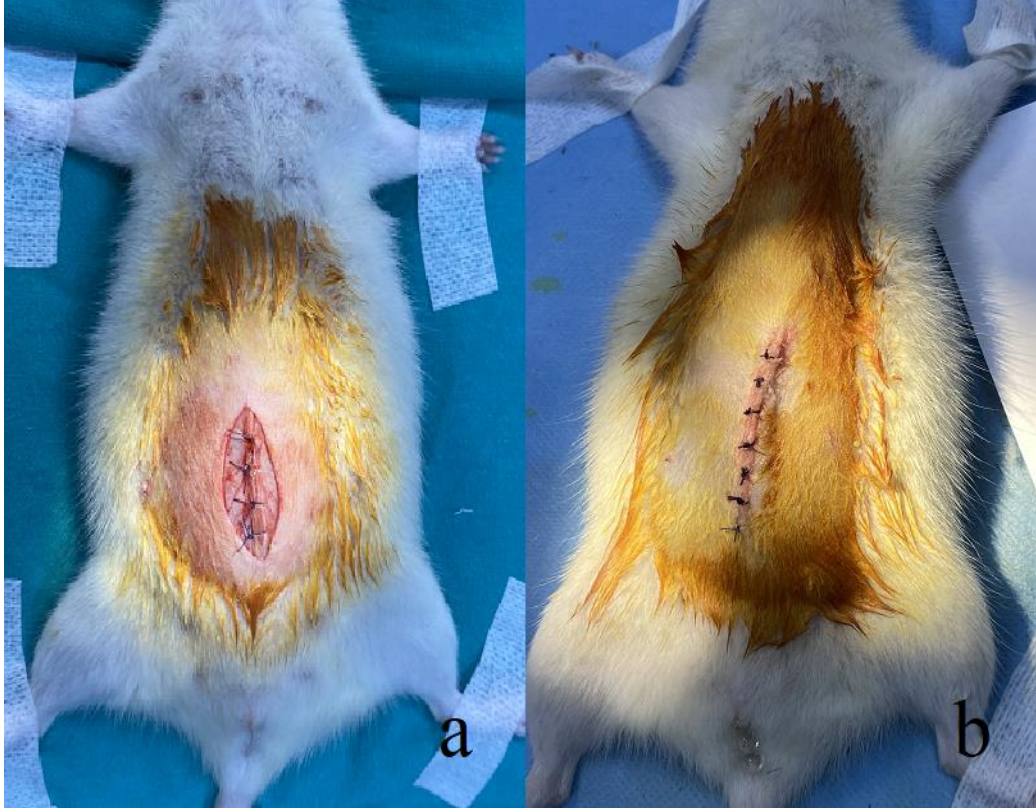
Şekil 7 Traş, tespit ve dezenfeksiyon işlemleri sonrası denek.

No:15 bistüri ile 4 cm orta hat abdominal cilt kesisi sonrası abdominal kas tabakası görüldü. Kas tabakası iki taraftan kaldırılarak orta hattan periton boşluğuna girildi. Sol alt kadranda çekum lokalize edildi. Çekum serozası steril spanç ile peteşiyel kanamalar görülene dek abraze edildi (Şekil 8)[110]. Çekum batındaki standart lokalizasyonuna yerleştirildi ve her grup için aşağıda belirtildiği şekilde cerrahiye devam edildi.



Şekil 8 a)Normal çekum, b)Abraze edilmiş çekum ve peteşiyel çekal kanama.

Birinci grupta deneklere 50mg/Kg pirfenidon (Pirfect, Nobel İlaç/ İstanbul) 1,5cc serum fizyolojik %0.9 (SF) içerisinde çözülerek, çözelti intraperitoneal olarak uygulandı. Batın içi ek müdahale yapılmaksızın periton ve fasya tek kat halinde no:4/0 poliglaktin emilebilir separe sütürler ile kapatıldı. Cilt 4/0 ipek emilemez separe sütürler ile kapatıldı (Şekil 9).



Şekil 9 a) Periton ve kas tabakalarının suture edilmiş hali, b) Cildin suture edilerek kapatılmış hali.

İkinci grupta deneklere çekumun abrazyonu sonrası 50mg/Kg nintedanib (Ofev, Boehringer İngelheim/ Frankfurt) 1,5cc SF içerisinde sulandırılarak intraperitoneal olarak uygulandı. Nintedanib ve SF solüsyonunun tam çözelti oluşturamadığı dikkat çekti(Şekil10). Uygulama sonrası ek intraabdominal müdahale olmaksızın denekler birinci gruptaki ile aynı şekilde ve aynı suture materyalleri ile kapatıldı.



Şekil 10 Nintedanib uygulaması sonrası abdomenin görünümü, ilacın çözünmediği ve homojen dağılmadığı dikkat çekiyor.

Üçüncü gruptaki ratlarda çekal abrazyon sonrası nintedanib ve pirfenidon kombinasyonu 1,5cc SF %0.9 içinde çözülerek intraperitoneal olarak uygulandı. Batın ve cilt ilk gruptaki ile aynı teknikle ve aynı sütür materyalleri kullanılarak kapatıldı.

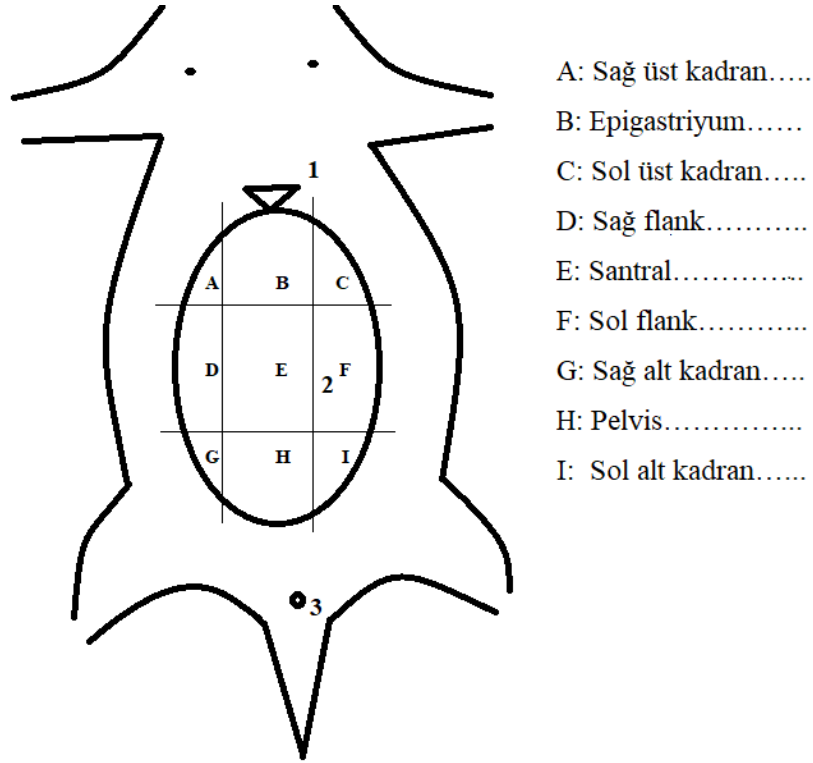
Son olarak dördüncü, kontrol, grubunda çekal abrazyon sonrası deneklere 1,5cc SF intraperitoneal olarak uygulandı, abdomen ve cilt daha önce belirtilen teknikle kapatılarak ilk operasyonlar sonlandırıldı.

Cilt sütüre edildikten sonra ağrı kontrolü ve hayvanların acı ve ızdırabını azaltmak amacıyla prilokain (Priloc %2lik çözelti, Vem İlaç/ İstanbul) 5mg/kg dozunda subkutan yolla uygulandı.

Cerrahi sonrası denekler tek kafeslere alındılar ve anesteziden derlenene kadar gözlemlendiler. Denekler cerrahi sonrası 48 saat boyunca tek kafeslerde takip edildi. Adlibitum beslendi, su ve gıda kısıtlaması yapılmadı. Gereği olması halinde içme sularına parasetamol (Parol, Atabay İlaç/ İstanbul) 2mg/ml dozunda karıştırıldı. İki günün sonunda hayvanlar, gruplarına uygun ortak kafeslere alınarak bakımlarına devam edildi.

3.2.2. İkinci Operasyon

Postoperatif 7. günde tüm hayvanların ikinci operasyonu gerçekleştirildi. Denekler birinci operasyondaki aynı anestezi protokolü ile (intraperitoneal ksilazin (Ksilazinbio, Bioveta/ Ankara) 8mg/kg ve ketamin HCl (Ketalar, İstanbul/ Eczacıbaşı) 80mg/kg) denekler genel anestezi altında opere edildiler. Palmar kısıtırma yöntemi ile anestezi derinliğinin teyidi sonrası abdomen cildi povidon iyot ile dezenfekte edildi. Sırası ile cilt ve kas tabakası sütürleri alınarak batına girildi. Batın kesisi ksifoid çıkıntıya dek uzatıldı. Batın içi adezyonlar ratlara modifiye edilmiş peritoneal adezyon indeksi ile değerlendirildi[111]. Periton kavitesinin dokuz boşluğa ayrıldığı kabul edilerek, her boşluğa 0 ve 3 arasında makroskopik adezyon skoru verildi. Değerlendirme daha önceki operatörlerden farklı bir genel cerrahi uzmanı tarafından, makroskopik skorlama sistemi kullanılarak yapıldı.

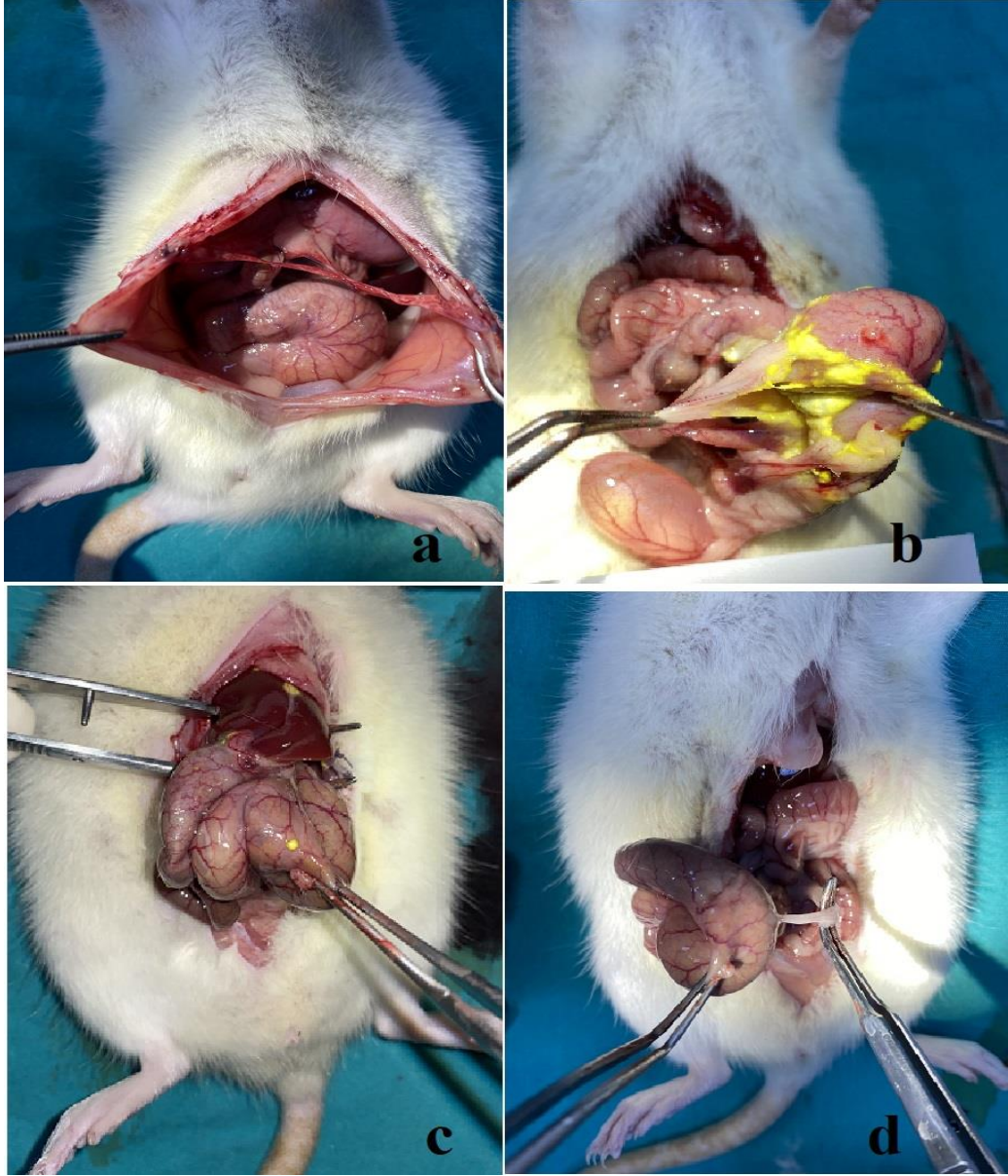


Şekil 11 Rat abdomeninin şematize şekilde kadrantlara bölünmesi: 1) Ksifoid çıkıntı, 2) Periton kavitesi, 3) Üretral açıklık. Her kadrant makroskopik adezyon skoruna göre 0-3 arası puanlanır. (Min:0, Maks:27).

Tablo 3: Makroskopik Adezyon Skoru

0	Adezyon yok
1	Künt diseksiyonla ayrılabilen ince adezyon mevcut
2	Keskin diseksiyonla ayrılabilen sert adezyon mevcut
3	Vaskülerize ve sert, sert diseksiyonla ayrılabilen, diseksiyonlar sırasında organ yaralanmasına sebep olabilecek adezyon mevcut

Makroskopik değerlendirme skorları not edildikten sonra çekum sol alt kadranda lokalize edildi, çekum etraf periton ve var ise adezyonlar ile beraber rezeke edildi. Nintedanib grubunda yapışıklıkların, çökelti oluşturan ilaç partikülleri etrafında yoğunlaştığı izlendi(Şekil 12).



Şekil 12 İkinci operasyondan adezyon örnekleri: a)Pirfenidon grubu, b)Nintedanib grubu, c)Kombinasyon grubu, d)Kontrol grubu.

Rezeke edilen dokular formalin %10 solüsyonunda (Denek medikal/Ankara), grup ve denek numaralarına ayrılmış kutularda tespit edildi.

Denekler rezeksiyon tamamlandıktan sonra batın devamlı sütürlerle kapatıldı ve denekler servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi.

3.3. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Tüm materyaller %10'luk tamponlu formaldehit ile fikse edildi. Parafin bloklara gömülen örnekler 3-4 mikronluk kalınlıkta lam kesitler alınarak hematoksilin & eosin (H&E) ile boyandı(Tablo 5)(Şekil 13). H&E'ne ek olarak örnekler 2-3 mikronluk kalınlıkta kesitler alınarak histokimyasal olarak masson trikrom (MT) ile boyandı(Tablo 6)(Şekil 14). Ayrıca parafin bloklardan 2 mikronluk kesitler alınarak Roche Ventana otomatik boyama cihazında kendi kitleri kullanılarak, TGF- β 1 ile immünohistokimyasal boyama yapıldı(Şekil 15).

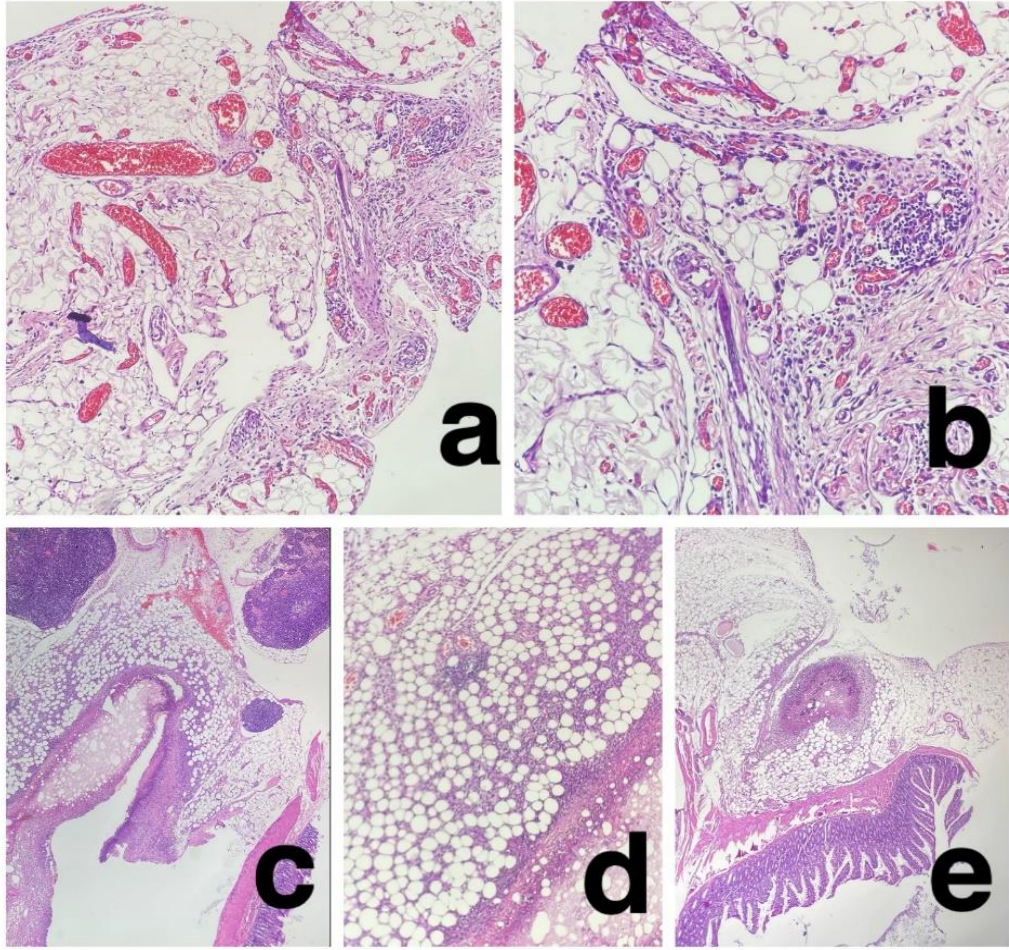
Histopatolojik olarak çekal periton fibrozis, inflamasyon, ödem, vaskülarizasyon ve lenf nodu varlığına göre değerlendirildi. Değerlendirme H&E ile yapıldı(Tablo 4).

Tablo 4 Histopatolojik Parametreler

Fibrozis
İnflamasyon
Ödem
Konjesyon
Kan damar dilatasyonu
Lenf düğümü varlığı / yokluğu ve varsa sayısı

Tablo 5 Hematoksilin & Eosin ile Tüm Etkiler

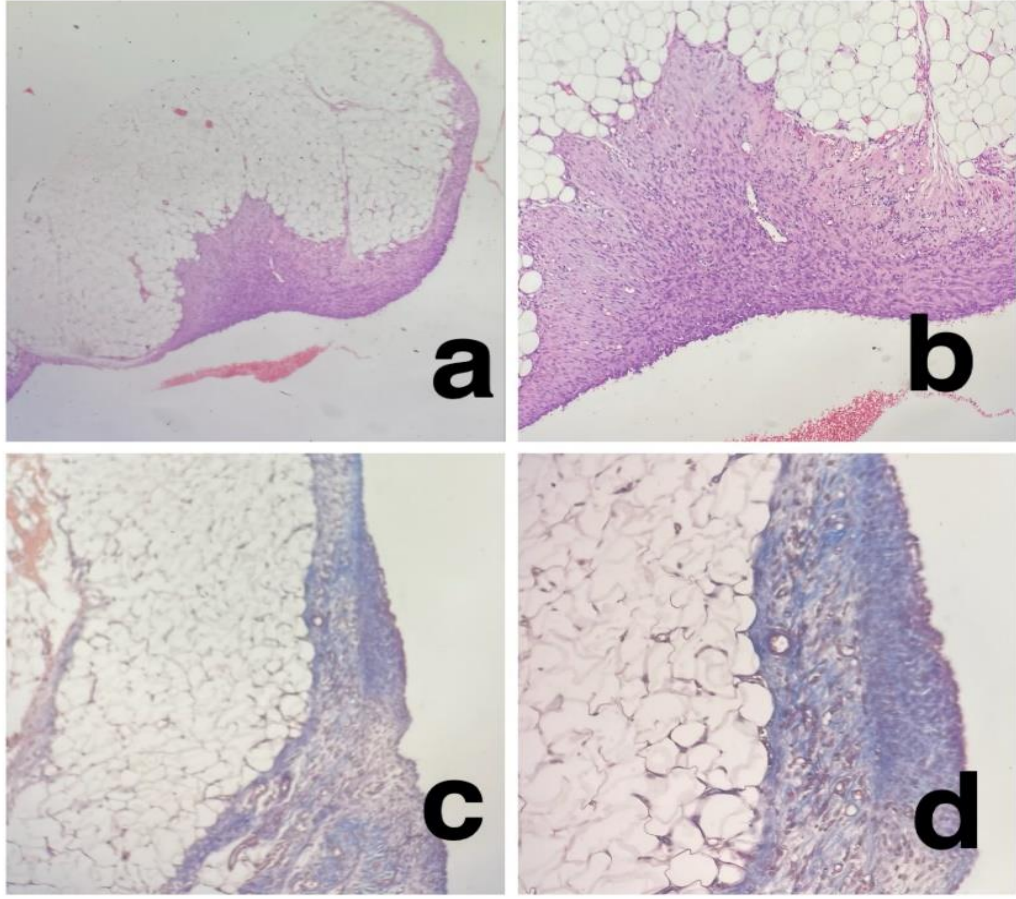
0	Etki yok
1	Hafif etki
2	Orta etki
3	Yoğun etki



Şekil 13 Hematoksilen&Eosin boyalı resimlerde ödem, komjesyon ve kan damar dilatasyonu (a-b-c), yoğun inflamasyon (b-c-d) ve lenf nodu varlığı (c-e) (H&E x 40-200)

Tablo 6 Masson Trikrom ile Fibrozis Skoru

0	Boyanma yok
1	Fokal zayıf pozitiflik
2	Orta şiddette pozitiflik
3	Yoğun kuvvetli pozitiflik

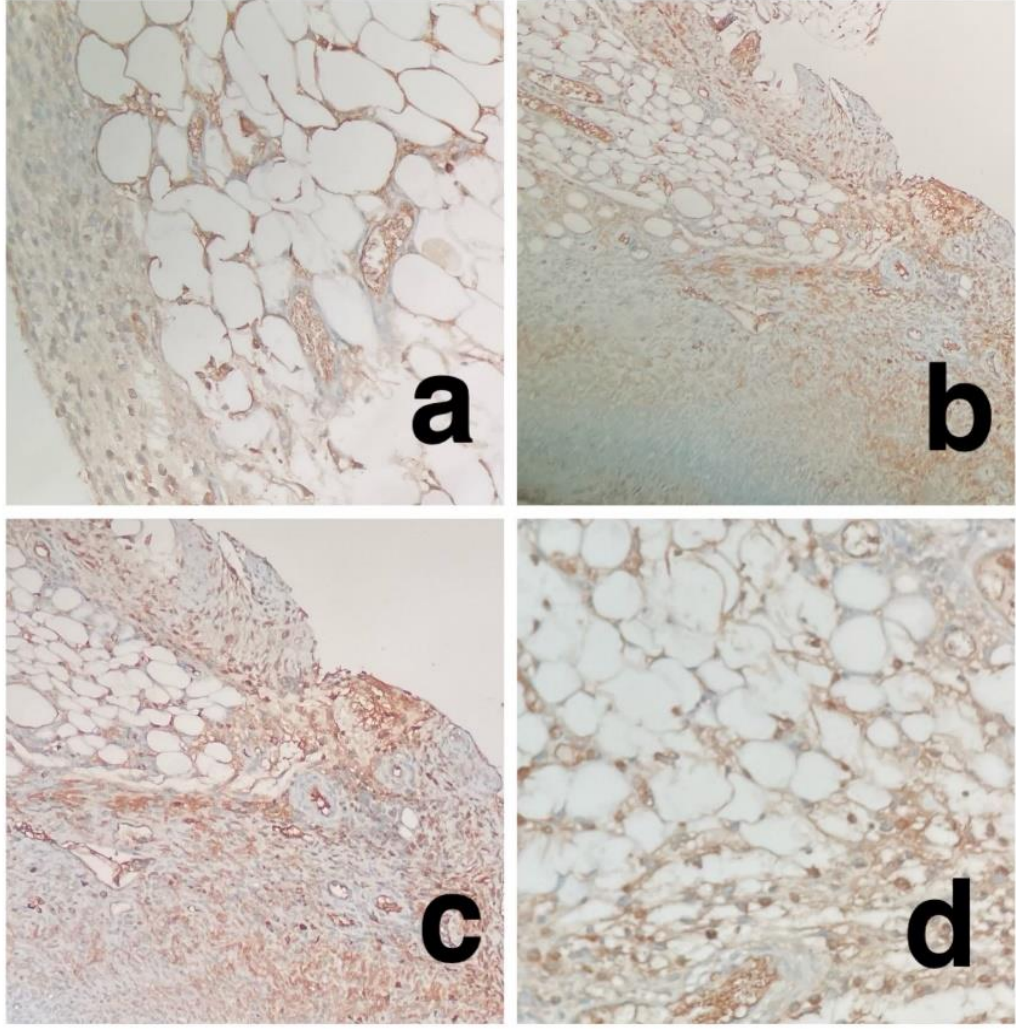


Şekil 14 Yağ doku serozal yüzde a / b kodlu Hematoksilen&Eosin boyalı resimlerde koyu pembe, c / d kodlu Masson Trikrom ile boyalı resimlerde koyu mavi izlenen fibrozis alanları (a-b: H&E x 40- 100, c-d: Histokimya / Masson Trikrom x 100-200)

Doku örneklerinde, hücre ve doku antijenlerini göstermek amacıyla, işaretlenmiş monoklonal ve poliklonal antikolar kullanılarak Streptavidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi ile immunohistokimyasal boyama uygulandı. Parafin bloklardan, 3 µm kalınlığında poli-L-lizin kaplı lamalar üzerine alınacak kesitler, 58 °C etüvde 1 gece süreyle deparafinize edildikten sonra, azalan dereceli alkollerle rehidrate edildi. Isı ve/veya mikrodalga ışınlama yollarıyla antijeni ortaya çıkarma (antigen retrieval) işleminden sonra kesitler endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için %0.3'lük hidrojen peroksit çözeltisinde bekletildi. Daha sonra parafin kesitlerin tümü hidrofobik bir kalem ile sınırlanacak ve her bir doku kesiti, immün boyama için kullanacağımız kitin prosedürüne uygun olarak bloklama solüsyonunda bekletildi. Bu işlemden sonra bloklama solüsyonu ortamdan uzaklaştırılarak ve dokular bir gece boyunca optimal dilüsyonda inflamasyon markerları IL-1β proteinine karşı olan primer antikolar kullanılarak +4°C'de nemli ortamda inkübe edildi. Denekler TGF-β1 tutulumları yüzdelerine göre değerlendirildi(Tablo 7).

Tablo 7 TGF-β1 İle Peritoneal İmmünohistokimyasal Boyanma Skoru

0	Boyanma yok
1	%1-10 arasında boyanma
2	%10-50 arasında boyanma
3	%50'den fazla boyanma



Şekil 15 İmmünohistokimyasal olarak TGF1Beta ile yağ doku, fibrozis alanlarında ve lenfositlerde değişen oranlarda pozitif boyanma (İmmünohistokimya / TGF1Beta x 40-200)

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 25 IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak; sürekli ölçümler ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Fischer exact ve düzeltilmiş Bonferroni testleri kullanıldı. Normal dağılıma uymayan gruplarda Kruskal Wallis testi kullanılırken, gruplar arasındaki farklılığın kaynağını belirlemede Post Hoc testlerinden Bonferroni kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada denekler 4 grupta toplandı. Gruplarda denekler 7’şer denek üzerinden planlandı. Ancak çalışma sürecinde Grup 2 ve Grup 3’de 1’er denek, veriler toplanamadan öldü. Ölümünün tümü ilk operasyondan sonra iki gün içinde görüldü.

Deneklerin Makroskopik skorları ile gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0,003$; $p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grup 2’de yer alan deneklerin makroskopik skorlarının, Grup 1 ($p<0,001$), Grup 3 ($p=0,004$) ve Grup 4 ($p=0,008$)’de yer alan deneklere göre anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ($p<0,05$)(Tablo 8).

Tablo 8: Makroskopik Adezyon Skorunun Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort±ss Med (Min-Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)
Makroskopik skor	1,14±1,5 0 (0-3)	6,83±2,1 7 (4-9)	2,33±2,6 2 (0-7)	2,86±1,6 3 (0-5)
P değeri	0,003**			
Post Hoc P	2-1; $p<0,001$, 2-3; $p=0,004$, 2-4; $p=0,008$			

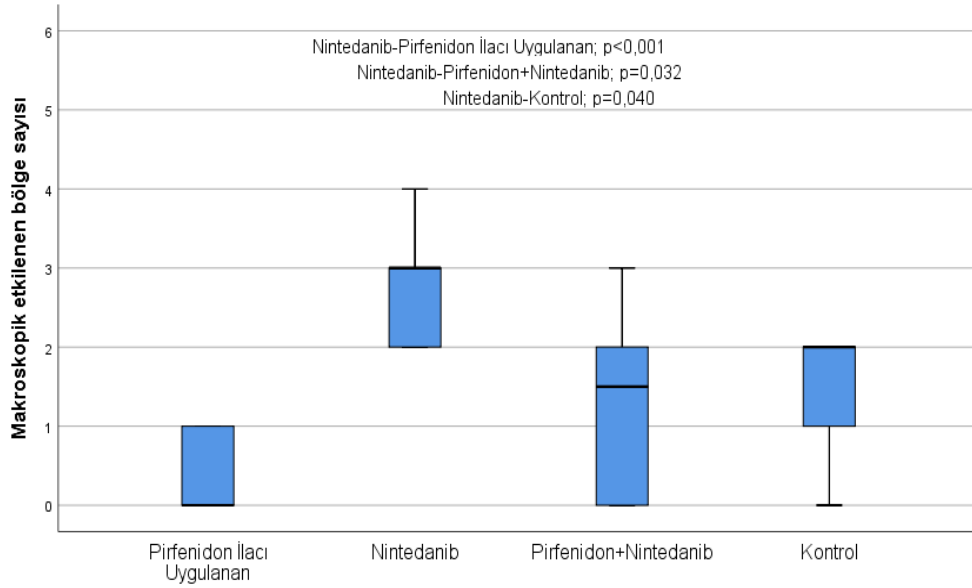
* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni. Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Deneklerin Makroskopik etkilenen bölge sayıları ile gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,004$; $p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grup 2’de yer alan deneklerin makroskopik etkilenen bölge sayılarının, Grup 1 ($p<0,001$), Grup 3 ($p=0,032$) ve Grup 4 ($p=0,040$)’de yer alan deneklere göre anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ($p<0,05$)(Tablo 9; Şekil 16).

Tablo 9: Tutulan bölge sayısı ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)
Makroskopik etkilenen bölge sayısı	0,43±0,5 0 (0-1)	2,83±0,8 3 (2-4)	1,33±1,2 1,5 (0-3)	1,43±0,8 2 (0-2)
P	0,004**			
Post Hoc P	2-1; p<0,001, 2-3; p=0,032, 2-4; p=0,040			

* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol



Şekil 16 Makroskopik etkilenen bölge sayısı bulgularına göre grupların karşılaştırılması

İnflamasyon puanı ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,003$; $p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grup 2’de yer alan deneklerin inflamasyon değerinin, Grup 1 ($p=0,001$) ve Grup 4 ($p<0,001$) yer alan deneklerin değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi($p<0,05$)(Tablo 10; Şekil 17).

Deneklerin ödem değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile bakıldığında; Grup 2’de yer alan deneklerin ödem değerlerinin, Grup 1 ($p<0,001$), Grup 3 ($p<0,001$) ve Grup 4 ($p<0,001$)’de yer alan deneklerin değerlerinden daha yüksek ortalamaya sahip olmalarından kaynaklandığı saptandı(Tablo 10).

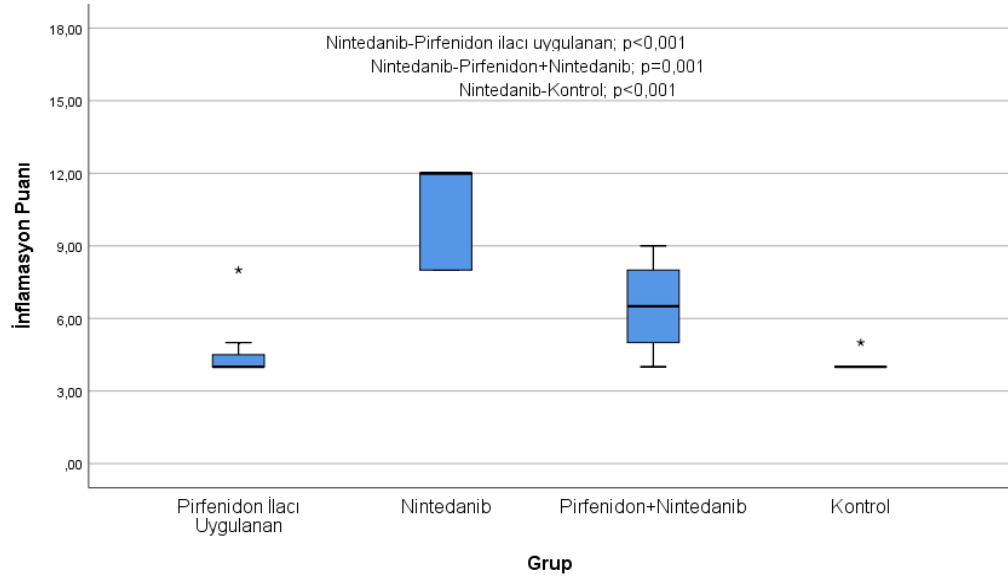
Konjesyon değeri ile gruplar arasındaki farklılıkları anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grup 2’de yer alan deneklerin değerlerinin, Grup 1 ($p<0,001$), Grup 3 ($p<0,001$) ve Grup 4 ($p<0,001$)’de yer alan deneklerin değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşıldı ($p<0,05$) (Tablo 10).

Deneklerin kan damar dilatasyon bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile bakıldığında; Grup 2’de yer alan deneklerin kan damar dilatasyon değerlerinin, Grup 1 ($p<0,001$), Grup 3 ($p=0,002$) ve Grup 4 ($p<0,001$)’de yer alan deneklerinden ortalama değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olmasından; Grup 3’de yer alan deneklerin ise kan damar dilatasyon değerinin Grup 4’de ($p=0,040$) yer alan deneklerin ortalama değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: İnflamasyon Puanı İle Grupların Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort±SS Med (Min- Maks)	Ort±SS Med (Min- Maks)	Ort±SS Med (Min- Maks)	Ort±SS Med (Min- Maks)
İnflamasyon	1,29±0,5 1 (1-2)	2,67±0,5 3 (2-3)	1,83±0,8 2 (1-3)	1,14±0,4 1 (1-2)
p	0,003**			
Post Hoc P	2-1; p=0,001, 2-4; p<0,001			
Ödem	1,14±0,4 1 (1-2)	2,67±0,5 3 (2-3)	1,50±0,5 1,5 (1-2)	1,0±0,0 1 (1-1)
p	<0,001**			
Post Hoc P	2-1; p<0,001, 2-3; p<0,001, 2-4; p<0,001			
Konjesyon	1,14±0,4 1 (1-2)	2,67±0,5 3 (2-3)	1,50±0,5 1,5 (1-2)	1,0±0,0 1 (1-1)
p	<0,001**			
Post Hoc P	2-1; p<0,001, 2-3; p<0,001, 2-4; p<0,001			
Kan damar dilatasyonu	1,14±0,4 1 (1-2)	2,67±0,5 3 (2-3)	1,67±0,5 2 (1-2)	1,0±0,0 1 (1-1)
p	<0,001**			
Post Hoc P	2-1; p<0,001, 2-3; p=0,002, 2-4; p<0,001, 3-4; p=0,040			
İnflamasyon puanı	4,71±1,5 4 (4-8)	10,7±2,1 12 (8-12)	6,5±2,1 6,5 (4-9)	4,14±0,4 4 (4-5)
p	<0,001**			
Post Hoc P	2-1; p<0,001, 2-3; p=0,001, 2-4; p<0,001			

** $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)



Şekil 17 İnflamasyon Puanının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Masson-trikrom fibrozis değerleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,339$; $p>0,05$)(Tablo 11).

Tablo 11 Masson Trikrom(MT) İle Fibrozis Skorlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup3 (n=6)	Grup 4 (n=7)	p
	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	
MT ile Fibrosiz Skoru	1,14±0,4 1 (1-2)	1,33±0,5 1 (1-2)	1,50±0,5 1,5 (1-2)	1,71±0,8 2 (13)	0,339

* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Lenf nodu varlığı Grup 2’de yer alan deneklerde, diğer gruplarda yer alan deneklere göre daha yüksek tespit edilmesine karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,076$; $p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12 Lenf Nodu Varlığının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Lenf nodu				
Yok	1 (14,3)	-	3 (50)	4 (57,1)
Var	6 (85,7)	6 (100)	3 (50)	3 (42,9)
P	0,076			

* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Lenf nodu varlığı tespit edilen deneklerin lenf nodu sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p=0,366$; $p>0,05$)(Tablo 13).

Tablo 13 Lenf Nodu Sayısına Göre Grupların Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort±SS Med (Min-Maks)	Ort±SS Med (Min-Maks)	Ort±SS Med (Min-Maks)	Ort±SS Med (Min-Maks)
Lenf nodu sayısı	3,0±1,5 3 (1-5)	1,83±1,3 1 (1-4)	3,67±2,5 4 (1-6)	3,0±0,0 3 (3-3)
P	0,366			

* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

TGF1- β düşük tutulum yüzdesine göre gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,379$; $p>0,05$)(Tablo 14).

Tablo 14 TGF1- β Düşük Tutulumu Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort$\pm$SS Med (Min- Maks)	Ort$\pm$SS Med (Min- Maks)	Ort$\pm$SS Med (Min- Maks)	Ort$\pm$SS Med (Min- Maks)
TGF1-β Düşük Tutulum %	22,86 $\pm$ 4,9 20 (20-30)	28,33 $\pm$ 7,5 30 (20-40)	25,0 $\pm$ 8,4 30 (10-30)	22,86 $\pm$ 4,9 20 (20-30)
P	0,379			

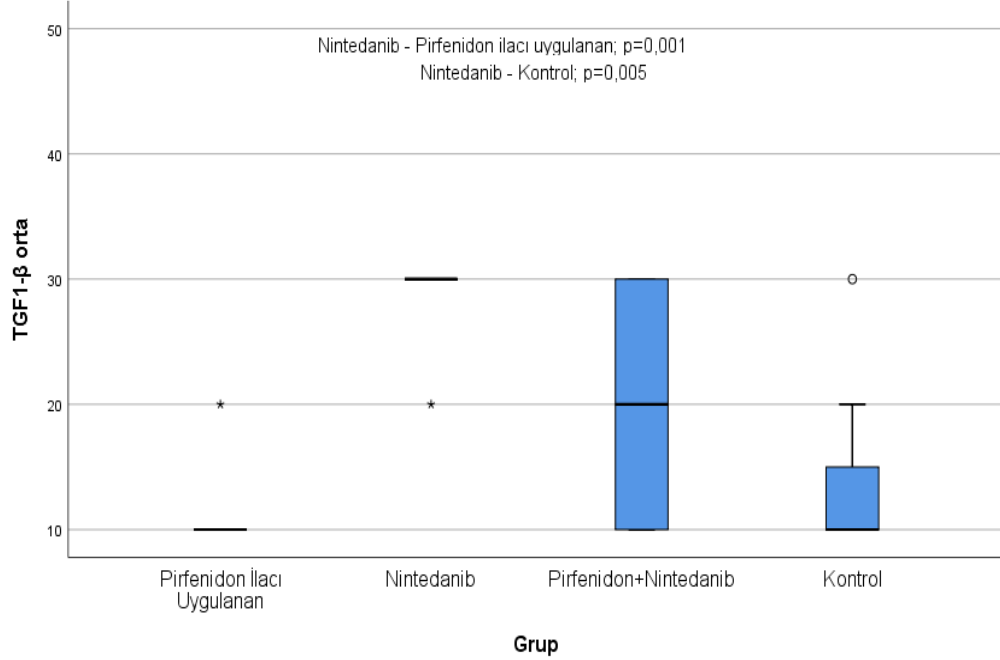
* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

TGF1- β orta tutulum yüzdesine göre gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,004$; $p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grup 2’de yer alan deneklerin TGF1- β orta değerlerinin, Grup 1 ($p=0,001$) ve Grup 4 ($p=0,005$)’de yer alan deneklere göre anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşıldı ($p<0,05$) (Tablo 15; Şekil 18).

Tablo 15 TGF1-β Orta Tutulum Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)
TGF1- β orta %	11,43±3,8 10 (10-20)	28,33±4,1 30 (20-30)	20,00±8,9 20 (10-30)	14,29±7,9 10 (10-30)
P	0,004**			
Post Hoc P	2-1; p=0,001, 2-4; p=0,005			

* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)



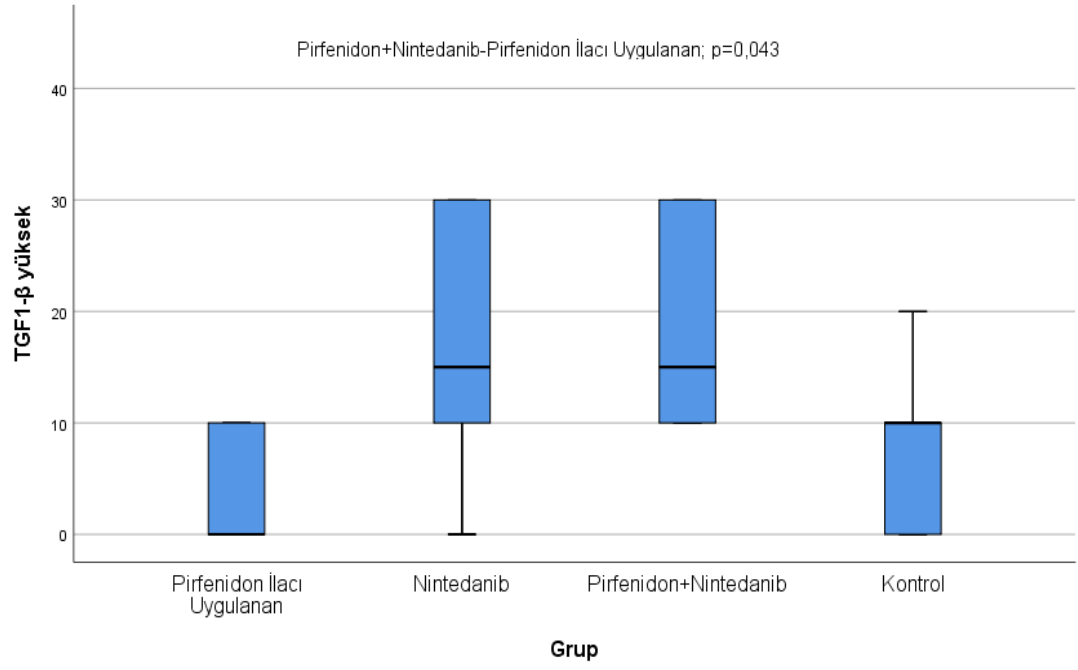
Şekil 18 TGF1-β orta tutulumuna göre grupların karşılaştırılması

TGF1- β yüksek tutulum yüzdesine göre gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu saptandı ($p=0,034$; $p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grup 3’de yer alan deneklerin TGF1- β yüksek değerlerinin, Grup 1 ($p=0,043$)’de yer alan deneklere göre anlamlı derecede daha yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşıldı ($p<0,05$) (Tablo 16; Şekil 19).

Tablo 16 TGF1- β Yüksek Tutulum Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=7)
	Ort$\pm$ss Med (Min- Maks)	Ort$\pm$ss Med (Min- Maks)	Ort$\pm$ss Med (Min- Maks)	Ort$\pm$ss Med (Min- Maks)
TGF1-β yüksek %	4,29 $\pm$ 5,3 0 (0-10)	16,67 $\pm$ 12,1 15 (0-30)	18,33 $\pm$ 9,8 15 (10-30)	7,14 $\pm$ 7,6 10 (0-20)
P	0,034*			
Post Hoc P	3-1; $p=0,043$			

* $p<0,05$, Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni, Grup 1: Pirfenidon ilacı uygulanan, Grup 2: Nintedanib, Grup 3: Pirfenidon+Nintedanib, Grup 4: Kontrol (Ort:Ortalama, n:vaka sayısı, SS: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum)



Şekil 19 TGF-β1 Yüksek Tululum Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması

5. TARTIşMA

İntraperitoneal adezyon kavramı 19. yüzyılda gündeme gelmeye başlamış olup, günümüzde cerrahi ve anestezi tekniklerinin gelişmesi ile artan sayıda yapılan operasyonlar sonucu olarak daha sık karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi teknik ve teknolojilerin artmasına rağmen PAA hususunda halen varmak istediğimize noktadan uzaktayız.

PAA hastalarda artan morbidite, hatta mortalite sebebi olabilmektedir. Kronik ağrı, mekanik barsak obstrüksiyonları, kadın hastalarda infertilite bu morbiditelerden en sık karşılaşılanlarıdır[112]. PAA genel cerrahi pratiğinde özellikle kronik karın ağrıları ve mekanik obstrüksiyonlar şeklinde karşımıza çıkar ve tekrarlayan yatış ve operasyonlara sebep olabilmektedir. Mekanik obstrüksiyon atakları çoğunlukla destek tedavisi ile gerilese de, önemli bir kısmı tekrarlayan ameliyatlara gerektirebilmekte ve bu ameliyatlara intestinal fistül gibi yönetimi daha zor komplikasyonlara sebep olabilmektedir[113], [114]. Tüm bu sebeplerle, PAA, her cerrahın mücadele etmesi ve problemin çözümüne yönelik emek sarfetmesi gereken bir süreçtir.

Daha önce PAA'ların engellenmesi için medikal ve cerrahi birçok yöntem denenmiş, ne yazık ki halen mutlak başarı sağlanamamıştır. Bununla beraber laparoskopik ve robotik cerrahi gibi daha az invaziv yöntemlerin başarısı aşıkardır. Literatürde hem laparoskopik hem robotik cerrahi sonrası, özellikle parietal periton hasarının daha az olmasına bağılı olarak, PAA'ların açık cerrahiye kıyasla daha az görüldüğü belirtilmektedir. Bununla ilgili son yıllarda yapılan Krien ve ark. yaptığı bir çalışmada laparoskopik cerrahinin, operasyon sonrası PAA sebebiyle tekrar yatışları azalttığı gösterilmiştir[115].

Birçok medikal ajan üretim endikasyonlarının yanında, PAA gelişimini engelleyici veya azaltıcı etkileri açısından çalışmalara konu olmuştur. NSAİİ, antikoagulanlar, antifibrotikler, statinler ve bazı hedefli tedavide kullanılan moleküller bu ajanlardan bazılarıdır. Bu ajanlardan bazıları hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar elde edebilse de klinik kullanım düzeyine geçebilecek yeterlilikleri sağlamamış ve rutin kullanımda yer bulamamışlardır. Antikoagülanların ise operasyon sırasında ve postoperatif dönemde kanama diyatezine sebep olabileceği, hemostazı güçleştirerek erken ve geç postoperatif dönemde daha fazla adezyon gelişmesine sebep olabileceğinden PAA'ların azaltılması için kullanımları sınırlıdır[116].

Pirfenidon 2011'de Avrupa'da, 2014'te ise ABD'de idiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanım onayı almış yeni bir anti fibrotik ajandır[117]. Etkilerini profibrotik TGF- β 1 üzerinden özellikle TGF- β 1'in protein ekspresyonunu engelleyerek kollajen üretimini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[118], [119]. Deneysel adezyon modelinde pirfenidonun intraperitoneal kullanımla adezyonları azalttığı gösterilmiştir[120]-[122]. Yine başka bir deneysel çalışmada oral kullanımda da PAA'ların azalmasını sağladığı gösterilmiştir[123]. Ajanın adezyonları azaltmadaki başarısının teyit edilmesi bir sonraki basamak çalışmalara olanak sağlamıştır. Güncel bir yayında kolon anostomozu yapılan ratlarda oral pirfenidon uygulaması sonrası anostomoz güvenliği değerlendirilmiştir ve anostomoz patlama basıncı pirfenidon grubu lehine sonuçlanmıştır[124]. Ajan hem daha az adezyon oluşumu sağlamış hem de anostomoz ayrışmasına engelleyici olabileceği bildirilmiştir.

Nintedanib aslında antitümör ajan olarak geliştirilmiş, antifibrotik etkileri olan ve bu etkileri sayesinde İPF için Avrupa'da ve ABD'de klinik kullanım için izin alabilmiş bir multi-tirozin kinaz inhibitörüdür[125]. Etkilerini VEGFR 1-3; PDGFR- α ve β ; FGFR 1-3 reseptörlerinin inhibisyonu aracılığıyla göstermektedir[126]. Oral kullanımda intraabdominal adezyonlara etkilerinin değerlendirildiği bir deneysel çalışmada, adezyonları azaltmada etkili bulunmuştur[127]. Aynı çalışmada anostomoz patlama basıncına negatif bir etkisi olmadığı da gösterilmiş ve bu sayede yara iyileşmesi üzerine negatif etkisi olmadığı kanıtlanmıştır[127].

Çalışmamızda antifibrotik etkileri sebebiyle, benzer endikasyonlarla kullanılan pirfenidon ve nintedanib ajanları, ayrı ayrı ve kombinasyon tedavisi formunda, birbirlerine ve kontrol grubuna karşı, adezyonları engelleme başarıları açısından karşılaştırılmıştır. Ajanlar intraperitoneal ve tek doz olarak uygulanmıştır. Çalışmamız konu üzerine bazı ilkleri gerçekleştirmiştir. Bu çalışma ile nintedanib ajanı ilk kez intraperitoneal kullanımda denenmiş, pirfenidon ve nintedanib ajanları ilk kez birbirlerine üstünlükleri açısından karşılaştırılmış ve kombinasyon terapisi olarak intraperitoneal olarak ilk kez denenmişlerdir. Çalışmamızda ajanların etki mekanizmasının (pathway) irdelenmesine yönelik immünohistokimyasal inceleme de yapılmıştır.

Öncelikle nintedanib uygulanan gruptaki ratlarda makroskopik adezyon skorunun diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü (grup 1-grup 2 $p<0,01$, grup 2- grup 3 $p<0,04$). Bu durum mikroskopik inflamasyon skoru için de benzerdi (grup 1- grup 2 $p=0,01$, grup 2- grup 4 $p<0,01$). TGF- $\beta 1$ orta ve yüksek tutulumunun da yine nintedanib grubundaki deneklerde diğer gruplardaki deneklere oranla daha fazla olduğu tespit edildi. Son olarak nintedanib grubunda adezyonların abdomen içinde daha fazla bölgede meydana geldiği, sadece çekal abrazyon uygulanan sol alt kadrana sınırlı kalmadığı görüldü. Etkilenen bölge sayısı açısından tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha başarısızdı (grup1- grup2 $p=0,00$, grup3- grup2 $p=0,032$, grup4- grup2 $p=0,040$). Nintedanib solüsyonu hazırlanırken nintedanibin SF içinde yeterince çözülmediği görüldü. Daha önce suda az çözünür olarak bildiğimiz nintedanibin SF içerisinde hiç çözünmediği görüldü ve bu durum kısmen önceki veriler ile çelişiyordu [125]. İntraperitoneal olarak uygulandığında ajanın topaklaştığı ve belirli alanlarda biriktiği görüldü. İkinci operasyonda bu tortuların emilmediği ve oluşan adezyonların özellikle bu tortuların çevresinde geliştiği görüldü. Nintedanib ajanının diğer ajanlara kıyasla İAA oluşumunda daha başarısız olmasının, bu durumla ilişkili olabileceği çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlardan biridir. Yan Fu ve Ark. [127] yaptığı çalışmada nintedanib molekülü oral sistemik yoldan uygulanmış ve İAA üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu durum çalışmamızla çelişir gibi gözükmemektedir fakat çalışmamızda ajanın intraperitoneal uygulanması fark teşkil etmektedir. Ajanın intraperitoneal olarak daha önce denenmemiş ve intraperitoneal kullanıma fiziksel şartları itibari ile (suda çözünmemesi) uygun olmaması önceki çalışma ile farklı sonuç elde edilmesine sebep olmuştur. Ayrıca nintedanib ajanı uygulanan 2. ve 3. gruplarda artmış ölüm not edilmiştir. Birinci ve dördüncü grupta birer ölüm varken 2 ve 3. gruplarda iki denek kaybedilmiştir.

Pirfenidon ajanı uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla makroskopik adezyon skoru daha düşük bulunmuştur, fakat bulgu istatistiksel olarak anlamlı nitelikte değildir ($p=0.31$). Hasdemir ve ark. ile Özbilgin ve ark. [121], [122] çalışmalarında; pirfenidon ajanı, bir grup deneğe denek başına 150mg intraperitoneal ve bir grup deneğe 25 mg/kg oral olarak uygulanmıştı. İntraperitoneal uygulama yapılan grupta mikroskopik olarak fibrozis ve enflamasyon daha düşük bulunmuştu. Bu bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermekle beraber, çalışmamızda da her ne kadar fibrozis ve enflamasyon skorunu azaltsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, istatistiksel anlamsızlığın daha düşük doz ajan kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Adezyon önleyici etkinin oluşması açısından, önceki deneysel çalışmalarda etkinliği gösterilen 150 mg/rat dozun, güncel pratikte uygulanması kilo bazlı bakıldığında uygun değildir. Uygulanabilirliğin sağlanması adına çalışmamızda doz düşük (50mg/kg) tutulmuştur ve bu durum istatistiksel anlamsızlığın sebebi olabilir.

Çalışmamızın çıkan başka bir sonuç ise İAA'ları azaltıcı etkinin immunohistokimyasal olarak TGF- β 1 tutulumu üzerinden gösterilmiş olmasıdır. Pirfenidon grubunun diğer gruplara kıyasla TGF- β 1 tutulumunun daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu da pirfenidonun TGF- β 1 inhibisyonu üzerinden etkili olduğuna yönelik güncel literatürü desteklemektedir.

Kombinasyon tedavisi grubunda inflamasyon skoru kontrol grubuna kıyasla azalmış olsa da fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=1,00$). Bununla beraber kombinasyon tedavisi pirfenidon ve nintedanib gruplarına karşı inflamasyon skoru açısından daha başarısız olsa da yine bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Makroskopik skor açısından kombinasyon tedavisinin nintedanib grubundan daha başarılı olduğu dikkat çekti. Bu durumun, nintedanib ajanının neden olduğu adezyonların kısmen pirfenidon ajanı tarafından engellenmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Son olarak çalışmamızda morbidite ve toksisite değerlendirmesi ve dozlama yapılmamıştır. Bunlar çalışmamızın limitasyonlarıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda nintedanib ajanının, sebep olduğu adezyonlar ve nintedanib uygulanan gruplarda artmış denek kayıpları sebepleriyle intraperitoneal olarak uygulamaya uygun olmadığına kanaat ediyoruz. Bu durum aynı sebeple kombinasyon terapisinin de kullanıma uygun olmamasına sebep olmaktadır. Bununla beraber pirfenidon ajanı intraperitoneal kullanıma uygun olmakla birlikte, uygun dozun mümkünse belirlenmesi adına yeni doz belirleme çalışmalarına ihtiyaç vardır. Literatürde bu konuda henüz çalışma yapılmamıştır. Biz de bu amaçla, pirfenidonun PAA'da intraperitoneal doz belirleme çalışmasını yapmayı planlamaktayız. Ajanın toksik olmayan ve etkin dozunun tespiti halinde, pirfenidonun postoperatif adezyonları önleyici etkisi için klinik kullanıma girebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

- [1] H. van Goor, "Consequences and complications of peritoneal adhesions", *Colorectal Dis*, c. 9 Suppl 2, ss. 25-34, Eki. 2007, doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01358.x.
- [2] R. M. Kamel, "Prevention of postoperative peritoneal adhesions", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, c. 150, sy 2, ss. 111-118, Haz. 2010, doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.003.
- [3] M. W. J. Stommel vd., "Multicenter Observational Study of Adhesion Formation After Open-and Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer", *Annals of Surgery*, c. 267, sy 4, ss. 743-748, Nis. 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002175.
- [4] A. Hindocha, L. Beere, S. Dias, A. Watson, ve G. Ahmad, "Adhesion prevention agents for gynaecological surgery: an overview of Cochrane reviews", *Cochrane Database Syst Rev*, c. 1, s. CD011254, Oca. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD011254.pub2.
- [5] H. Ellis, "The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction", *Eur J Surg Suppl*, sy 577, ss. 5-9, 1997.
- [6] F. Hilberg vd., "Triple Angiokinase Inhibitor Nintedanib Directly Inhibits Tumor Cell Growth and Induces Tumor Shrinkage via Blocking Oncogenic Receptor Tyrosine Kinases", *J Pharmacol Exp Ther*, c. 364, sy 3, ss. 494-503, Mar. 2018, doi: 10.1124/jpet.117.244129.
- [7] S. M. Ruwanpura, B. J. Thomas, ve P. G. Bardin, "Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease", *Am J Respir Cell Mol Biol*, c. 62, sy 4, ss. 413-422, Nis. 2020, doi: 10.1165/rcmb.2019-0328TR.
- [8] R. Bright, "Cases and Observations Illustrative of Diagnosis When Adhesions Have Taken Place in the Peritoneum, with Remarks upon Some other Morbid Changes of That Membrane", *Med Chir Trans.*, c. MCT-19, sy 1, ss. 176-216, Oca. 1835, doi: 10.1177/095952873501900115.
- [9] H. Ellis, "Adhesions: the early history", *Hospital Medicine*, c. 65, sy 6, ss. 328-329, Haz. 2004, doi: 10.12968/hosp.2004.65.6.13727.
- [10] M. H. Walker ve L. M. Ferguson, "PERITONEAL ADHESIONS: THEIR PREVENTION WITH CITRATE SOLUTIONS", *Annals of Surgery*, c. 63, sy 2, ss. 198-204, Şub. 1916, doi: 10.1097/00000658-191602000-00010.
- [11] J. T. CASE, "ROENTGEN STUDIES AFTER GASTRIC AND INTESTINAL OPERATIONS", *Journal of the American Medical Association*, c. LXV, sy 19, ss. 1628-1634, Kas. 1915, doi: 10.1001/jama.1915.02580190034010.
- [12] A. H. Burgess, "Acute Intestinal Obstruction", *Br Med J*, c. 2, sy 3741, ss. 542-544, Eyl. 1932, doi: 10.1136/bmj.2.3741.542.
- [13] R. F. Edlich ve J. A. Woods, "Wangensteen's transformation of the treatment of intestinal obstruction from empiric craft to scientific discipline", *The Journal of Emergency Medicine*, c. 15, sy 2, ss. 235-241, Mar. 1997, doi: 10.1016/S0736-4679(96)00351-4.
- [14] D. Beezhold ve W. C. Beck, "Surgical glove powders bind latex antigens", *Arch Surg*, c. 127, sy 11, ss. 1354-1357, Kas. 1992, doi: 10.1001/archsurg.1992.01420110102020.

- [15] C. M. Lee ve E. P. Lehman, "Experiments with nonirritating glove powder", *Surg Gynecol Obstet*, c. 84, sy 4-A, ss. 689-695, Nis. 1947.
- [16] J. O. A. M. van Baal vd., "The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum", *Tissue and Cell*, c. 49, sy 1, ss. 95-105, Şub. 2017, doi: 10.1016/j.tice.2016.11.004.
- [17] H. Hesseldahl ve J. F. Larsen, "Ultrastructure of human yolk sac: Endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium", *American Journal of Anatomy*, c. 126, sy 3, ss. 315-335, 1969, doi: 10.1002/aja.1001260306.
- [18] B. S. de Bakker vd., "An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development", *Science*, Kas. 2016, doi: 10.1126/science.aag0053.
- [19] G. C. Schoenwolf, S. B. Bleyl, P. R. Brauer, ve P. H. Francis-West, *Larsen's Human Embryology*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [20] T. W. Sadler ve J. Langman, *Langman's medical embryology*, 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [21] H.-G. K. Blaas ve S. H. Eik-Nes, "Sonographic development of the normal foetal thorax and abdomen across gestation", *Prenat Diagn*, c. 28, sy 7, ss. 568-580, Tem. 2008, doi: 10.1002/pd.1963.
- [22] J. P. J. M. Hikspoors vd., "The development of the dorsal mesentery in human embryos and fetuses", *Seminars in Cell & Developmental Biology*, c. 92, ss. 18-26, Ağu. 2019, doi: 10.1016/j.semcdb.2018.08.009.
- [23] Prof. Dr. K. A. Prof. Dr. Alaittin Erhan, *Anatomi*, 7. bs, c. 1, 2 c. Ankara: Güneş, 2020.
- [24] S. C. Blackburn ve M. P. Stanton, "Anatomy and physiology of the peritoneum", *Seminars in Pediatric Surgery*, c. 23, sy 6, ss. 326-330, Ara. 2014, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.002.
- [25] "Gray's Anatomy-The Anatomical Basis of Clinical Practice 41st Edition - 2015", *Google Docs*.
- [26] J. C. Healy ve R. H. Reznick, "The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes", *Eur Radiol*, c. 8, sy 6, ss. 886-900, 1998, doi: 10.1007/s003300050485.
- [27] H. Ellis ve V. Mahadevan, "Clinical Anatomy", s. 491.
- [28] R. J. F. C. do Amaral, K. D. Arcanjo, M. C. El-Cheikh, ve F. L. de Oliveira, "The Peritoneum: Health, Disease, and Perspectives regarding Tissue Engineering and Cell Therapies", *Cells Tissues Organs*, c. 204, sy 5-6, ss. 211-217, 2017, doi: 10.1159/000479924.
- [29] E. C. Tsilibary ve S. L. Wissig, "Absorption from the peritoneal cavity: SEM study of the mesothelium covering the peritoneal surface of the muscular portion of the diaphragm", *Am J Anat*, c. 149, sy 1, ss. 127-133, May. 1977, doi: 10.1002/aja.1001490111.
- [30] V. A. Mironov, S. A. Gusev, ve A. F. Baradi, "Mesothelial stomata overlying omental milky spots: scanning electron microscopic study", *Cell Tissue Res*, c. 201, sy 2, ss. 327-330, Eyl. 1979, doi: 10.1007/BF00235068.
- [31] A. Simsir, P. Fetsch, D. Mehta, M. Zakowski, ve A. Abati, "E-cadherin, N-cadherin, and calretinin in pleural effusions: the good, the bad, the worthless", *Diagn Cytopathol*, c. 20, sy 3, ss. 125-130, Mar. 1999, doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199903)20:3<125::aid-dc3>3.0.co;2-v.

- [32] A. J. Foley-Comer, S. E. Herrick, T. Al-Mishlab, C. M. Prêle, G. J. Laurent, ve S. E. Mutsaers, “Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing”, *J Cell Sci*, c. 115, sy Pt 7, ss. 1383-1389, Nis. 2002.
- [33] J. Rubin, M. Clawson, A. Planch, ve Q. Jones, “Measurements of Peritoneal Surface Area in Man and Rat”, *The American Journal of the Medical Sciences*, c. 295, sy 5, ss. 453-458, May. 1988, doi: 10.1097/00000441-198805000-00007.
- [34] R. Khanna ve R. T. Krediet, *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*. Springer Science & Business Media, 2009.
- [35] B. Rippe, G. Stelin, ve B. Haraldsson, “Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD”, *Kidney Int*, c. 40, sy 2, ss. 315-325, Ağu. 1991, doi: 10.1038/ki.1991.216.
- [36] R. Saxena ve C. West, “Peritoneal Dialysis: A Primary Care Perspective”, *J Am Board Fam Med*, c. 19, sy 4, ss. 380-389, Tem. 2006, doi: 10.3122/jabfm.19.4.380.
- [37] R. J. Faull, “Peritoneal Defenses Against Infection: Winning the Battle but Losing the War?”, *Seminars in Dialysis*, c. 13, sy 1, ss. 47-53, Oca. 2000, doi: 10.1046/j.1525-139x.2000.00013.x.
- [38] N. Topley, R. Mackenzie, A. Jörres, G. A. Goles, M. Davies, ve J. D. Williams, “Cytokine Networks in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: Interactions of Resident Cells during Inflammation in the Peritoneal Cavity”, *Perit Dial Int*, c. 13, sy 2_suppl, ss. 282-285, Oca. 1993, doi: 10.1177/089686089301302S71.
- [39] M. T. Valle vd., “Antigen-presenting function of human peritoneum mesothelial cells.”, *Clin Exp Immunol*, c. 101, sy 1, ss. 172-176, Tem. 1995.
- [40] H. KOTHARI, G. KAUR, S. SAHOO, S. IDELL, L. V. M. RAO, ve U. PENDURTHI, “Plasmin enhances cell surface tissue factor activity in mesothelial and endothelial cells”, *J Thromb Haemost*, c. 7, sy 1, ss. 121-131, Oca. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03218.x.
- [41] S. E. Mutsaers, “The mesothelial cell”, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, c. 36, sy 1, ss. 9-16, Oca. 2004, doi: 10.1016/S1357-2725(03)00242-5.
- [42] J.-J. Duron, “Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology”, *Colorect Dis*, c. 9, sy s2, ss. 14-24, Eki. 2007, doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01343.x.
- [43] A. T. Raftery, “Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study”, *British Journal of Surgery*, c. 60, sy 4, ss. 293-299, Ara. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800600412.
- [44] G. S. diZerega, “The peritoneum and its response to surgical injury”, *Prog Clin Biol Res*, c. 358, ss. 1-11, 1990.
- [45] D. L. Glucksman, “Serosal integrity and intestinal adhesions”, *Surgery*, c. 60, sy 5, ss. 1009-1011, Kas. 1966.
- [46] L. Holmdahl, E. Eriksson, M. Al-Jabreen, ve B. Risberg, “Fibrinolysis in human peritoneum during operation”, *Surgery*, c. 119, sy 6, ss. 701-705, Haz. 1996, doi: 10.1016/S0039-6060(96)80196-6.
- [47] M. N. Vipond, S. A. Whawell, J. N. Thompson, ve H. A. Dudley, “Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic activity”, *Eur J Surg*, c. 160, sy 9, ss. 471-477, Eyl. 1994.
- [48] L. H. Ivarsson Marie-Louise, “The Role of Cytokines, Coagulation, and Fibrinolysis in Peritoneal Tissue Repair”, *The European Journal of Surgery*, c. 165, sy 11, ss. 1012-1019, Eki. 1999, doi: 10.1080/110241599750007810.

- [49] K. Tsukada, H. Katoh, M. Shiojima, T. Suzuki, S. Takenoshita, ve Y. Nagamachi, "Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery", *Eur J Surg*, c. 159, sy 9, ss. 475-479, Eyl. 1993.
- [50] "Tissue factor expression in endothelial cell/monocyte cocultures stimulated by lipopolysaccharide and/or aggregated IgG. Mechanisms of cell:cell communication. | The Journal of Immunology". <https://www.jimmunol.org/content/146/5/1437?related-urls=yes&legid=jimmunol;146/5/1437> (erişim 25 Nisan 2022).
- [51] R. Min, S. Li, H. Wang, J. Zhang, T. Wang, ve Y. Yang, "[Cytokine-induced release of plasminogen activator inhibitor-1 by human pleural mesothelial cells]", *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, c. 39, sy 9, ss. 599-602, Eyl. 2000.
- [52] N. Topley vd., "Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: Induction by IL-1 β and TNF α ", *Kidney International*, c. 43, sy 1, ss. 226-233, Oca. 1993, doi: 10.1038/ki.1993.36.
- [53] N. Jonjić vd., "Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells.", *Journal of Experimental Medicine*, c. 176, sy 4, ss. 1165-1174, Eki. 1992, doi: 10.1084/jem.176.4.1165.
- [54] A. M. Zeillemaker, A. A. Hoynck van Papendrecht, M. H. Hart, D. Roos, H. A. Verbrugh, ve P. Leguit, "Peritoneal interleukin-8 in acute appendicitis", *J Surg Res*, c. 62, sy 2, ss. 273-277, May. 1996, doi: 10.1006/jsre.1996.0207.
- [55] A. Douvdevani, J. Rapoport, A. Konforty, S. Argov, A. Ovnat, ve C. Chaimovitz, "Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-1 alpha and beta", *Kidney Int*, c. 46, sy 4, ss. 993-1001, Eki. 1994, doi: 10.1038/ki.1994.359.
- [56] P. Ö. Eser ve P. A. Jänne, "TGF β pathway inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer", *Pharmacol Ther*, c. 184, ss. 112-130, Nis. 2018, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.004.
- [57] J. Nickel, P. Ten Dijke, ve T. D. Mueller, "TGF- β family co-receptor function and signaling", *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, c. 50, sy 1, ss. 12-36, Oca. 2018, doi: 10.1093/abbs/gmx126.
- [58] K. L. Walton, K. E. Johnson, ve C. A. Harrison, "Targeting TGF- β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis", *Front. Pharmacol.*, c. 8, s. 461, Tem. 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00461.
- [59] M. B. Vaughan, E. W. Howard, ve J. J. Tomasek, "Transforming growth factor-beta1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast", *Exp Cell Res*, c. 257, sy 1, ss. 180-189, May. 2000, doi: 10.1006/excr.2000.4869.
- [60] F. Verrecchia, M. L. Chu, ve A. Mauviel, "Identification of novel TGF-beta /Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach", *J Biol Chem*, c. 276, sy 20, ss. 17058-17062, May. 2001, doi: 10.1074/jbc.M100754200.
- [61] B. A. Hocevar, T. L. Brown, ve P. H. Howe, "TGF-beta induces fibronectin synthesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent, Smad4-independent pathway", *EMBO J*, c. 18, sy 5, ss. 1345-1356, Mar. 1999, doi: 10.1093/emboj/18.5.1345.

- [62] S. Dennler, S. Itoh, D. Vivien, P. ten Dijke, S. Huet, ve J. M. Gauthier, "Direct binding of Smad3 and Smad4 to critical TGF beta-inducible elements in the promoter of human plasminogen activator inhibitor-type 1 gene", *EMBO J*, c. 17, sy 11, ss. 3091-3100, Haz. 1998, doi: 10.1093/emboj/17.11.3091.
- [63] S. Milani, H. Herbst, D. Schuppan, H. Stein, ve C. Surrenti, "Transforming growth factors beta 1 and beta 2 are differentially expressed in fibrotic liver disease", *Am J Pathol*, c. 139, sy 6, ss. 1221-1229, Ara. 1991.
- [64] A. Azuma, "Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis", *Ther Adv Respir Dis*, c. 6, sy 2, ss. 107-114, Nis. 2012, doi: 10.1177/1753465812436663.
- [65] B. Risberg, "Adhesions: preventive strategies", *Eur J Surg Suppl*, sy 577, ss. 32-39, 1997.
- [66] H. Baakdah ve T. Tulandi, "Adhesion in gynecology complication, cost, and prevention: a review", *Surg Technol Int*, c. 14, ss. 185-190, 2005.
- [67] C. I. W. Lauder, G. Garcea, A. Strickland, ve G. J. Maddern, "Abdominal Adhesion Prevention: Still a Sticky Subject", *Dig Surg*, c. 27, sy 5, ss. 347-358, 2010, doi: 10.1159/000314805.
- [68] M. O. Osman ve S. L. Jensen, "Surgical gloves: current problems", *World J Surg*, c. 23, sy 7, ss. 630-637; discussion 637, Tem. 1999, doi: 10.1007/pl00012360.
- [69] V. Numanoğlu vd., "Comparison Between Powdered Gloves, Powder-free Gloves and Hyaluronate/Carboxymethylcellulose Membrane on Adhesion Formation in a Rat Caecal Serosal Abrasion Model", *Asian Journal of Surgery*, c. 30, sy 2, ss. 96-101, Nis. 2007, doi: 10.1016/S1015-9584(09)60139-1.
- [70] R. W. Luijendijk, C. C. Wauters, M. H. Voormolen, W. C. Hop, ve J. Jeekel, "[Intra-abdominal adhesions and foreign-body granulomas following earlier laparotomy]", *Ned Tijdschr Geneesk*, c. 138, sy 14, ss. 717-721, Nis. 1994.
- [71] D. Andronic, C. Lupaşcu, E. Târcoveanu, ve S. Georgescu, "[Gossypiboma--retained textile foreign body]", *Chirurgia (Bucur)*, c. 105, sy 6, ss. 767-777, Ara. 2010.
- [72] A. F. Haney ve E. Doty, "A barrier composed of chemically cross-linked hyaluronic acid (Incert) reduces postoperative adhesion formation", *Fertil Steril*, c. 70, sy 1, ss. 145-151, Tem. 1998, doi: 10.1016/s0015-0282(98)00116-2.
- [73] C. M. Drollette ve S. Z. Badawy, "Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility", *J Reprod Med*, c. 37, sy 2, ss. 107-121; discussion 121-122, Şub. 1992.
- [74] C. N. Gutt, T. Oniu, P. Schemmer, A. Mehrabi, ve M. W. Büchler, "Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery?", *Surg Endosc*, c. 18, sy 6, ss. 898-906, Haz. 2004, doi: 10.1007/s00464-003-9233-3.
- [75] J. Tang, Z. Xiang, M. T. Bernards, ve S. Chen, "Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models", *Acta Biomaterialia*, c. 116, ss. 84-104, Eki. 2020, doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.036.
- [76] S. Arikan vd., "An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing", *Am J Surg*, c. 189, sy 2, ss. 155-160, Şub. 2005, doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.002.

- [77] A. Almamar, C. M. Schlachta, ve N. A. Alkhamesi, "The systemic effect and the absorption rate of aerosolized intra-peritoneal heparin with or without hyaluronic acid in the prevention of postoperative abdominal adhesions", *Surg Endosc*, c. 33, sy 8, ss. 2517-2520, Ağu. 2019, doi: 10.1007/s00464-018-6540-2.
- [78] F. Ezberci vd., "Intraperitoneal tenoxicam to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model", *Surg Today*, c. 36, sy 4, ss. 361-366, 2006, doi: 10.1007/s00595-005-3137-x.
- [79] S. Chiorescu, O. A. Andercou, N. O. Grad, ve I. A. Mironiuc, "Intraperitoneal administration of rosuvastatin prevents postoperative peritoneal adhesions by decreasing the release of tumor necrosis factor", *Clujul Med*, c. 91, sy 1, ss. 79-84, 2018, doi: 10.15386/cjmed-859.
- [80] B. W. J. Hellebrekers ve T. Kooistra, "Pathogenesis of postoperative adhesion formation", *Br J Surg*, c. 98, sy 11, ss. 1503-1516, Kas. 2011, doi: 10.1002/bjs.7657.
- [81] M. Levi, T. van der Poll, ve H. R. Büller, "Bidirectional relation between inflammation and coagulation", *Circulation*, c. 109, sy 22, ss. 2698-2704, Haz. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
- [82] E. J. Macarak vd., "Trametinib prevents mesothelial-mesenchymal transition and ameliorates abdominal adhesion formation", *Journal of Surgical Research*, c. 227, ss. 198-210, Tem. 2018, doi: 10.1016/j.jss.2018.02.012.
- [83] A. Di Sario vd., "The anti-fibrotic effect of pirfenidone in rat liver fibrosis is mediated by downregulation of procollagen $\alpha 1$ (I), TIMP-1 and MMP-2", *Digestive and Liver Disease*, c. 36, sy 11, ss. 744-751, Kas. 2004, doi: 10.1016/j.dld.2004.05.012.
- [84] F. Hilberg vd., "BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy", *Cancer Res*, c. 68, sy 12, ss. 4774-4782, Haz. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6307.
- [85] R. K. Dubey, D. G. Gillespie, Z. Mi, ve E. K. Jackson, "Endogenous Cyclic AMP-Adenosine Pathway Regulates Cardiac Fibroblast Growth", *Hypertension*, c. 37, sy 4, ss. 1095-1100, Nis. 2001, doi: 10.1161/01.HYP.37.4.1095.
- [86] A. Hosseini, S. Akhavan, M. Menshaei, ve A. Feizi, "Effects of Streptokinase and Normal Saline on the Incidence of Intra-abdominal Adhesion 1 Week and 1 Month after Laparotomy in Rats", *Adv Biomed Res*, c. 7, s. 16, Oca. 2018, doi: 10.4103/abr.abr_225_16.
- [87] P. W. Noble vd., "Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials", *Lancet*, c. 377, sy 9779, ss. 1760-1769, May. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- [88] Y.-W. Sun, Y.-Y. Zhang, X.-J. Ke, X. Wu, Z.-F. Chen, ve P. Chi, "Pirfenidone prevents radiation-induced intestinal fibrosis in rats by inhibiting fibroblast proliferation and differentiation and suppressing the TGF- $\beta 1$ /Smad/CTGF signaling pathway", *European Journal of Pharmacology*, c. 822, ss. 199-206, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.01.027.
- [89] C. Komiya vd., "Antifibrotic effect of pirfenidone in a mouse model of human nonalcoholic steatohepatitis", *Sci Rep*, c. 7, s. 44754, Mar. 2017, doi: 10.1038/srep44754.

- [90] J. Armendáriz-Borunda vd., “A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone”, *Gut*, c. 55, sy 11, ss. 1663-1665, Kas. 2006, doi: 10.1136/gut.2006.107136.
- [91] C. M. Rubino, S. M. Bhavnani, P. G. Ambrose, A. Forrest, ve J. S. Loutit, “Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults”, *Pulm Pharmacol Ther*, c. 22, sy 4, ss. 279-285, Ağu. 2009, doi: 10.1016/j.pupt.2009.03.003.
- [92] M. E. Cho ve J. B. Kopp, “Pirfenidone: an anti-fibrotic therapy for progressive kidney disease”, *Expert Opin Investig Drugs*, c. 19, sy 2, ss. 275-283, Şub. 2010, doi: 10.1517/13543780903501539.
- [93] J. Macías-Barragán, A. Sandoval-Rodríguez, J. Navarro-Partida, ve J. Armendáriz-Borunda, “The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets”, *Fibrogenesis Tissue Repair*, c. 3, sy 1, s. 16, Ara. 2010, doi: 10.1186/1755-1536-3-16.
- [94] “The central role of T cells in rheumatoid arthritis - PubMed”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977483/> (erişim 27 Haziran 2022).
- [95] S. Lo Re vd., “Platelet-derived growth factor-producing CD4+ Foxp3+ regulatory T lymphocytes promote lung fibrosis”, *Am J Respir Crit Care Med*, c. 184, sy 11, ss. 1270-1281, Ara. 2011, doi: 10.1164/rccm.201103-0516OC.
- [96] K. J. Gotink ve H. M. W. Verheul, “Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action?”, *Angiogenesis*, c. 13, sy 1, ss. 1-14, Mar. 2010, doi: 10.1007/s10456-009-9160-6.
- [97] Y. Inoue, T. E. King, E. Barker, E. Daniloff, ve L. S. Newman, “Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis”, *Am J Respir Crit Care Med*, c. 166, sy 5, ss. 765-773, Eyl. 2002, doi: 10.1164/rccm.2010014.
- [98] B. C. Ward ve A. Panitch, “Abdominal Adhesions: Current and Novel Therapies”, *Journal of Surgical Research*, c. 165, sy 1, ss. 91-111, Oca. 2011, doi: 10.1016/j.jss.2009.09.015.
- [99] S. Ait Menguellet, P. Collinet, M. Cosson, C. Mariette, J.-P. Triboulet, ve D. Vinatier, “[Interest in agents for adhesion prevention after gynecologic surgery]”, *Gynecol Obstet Fertil*, c. 35, sy 4, ss. 290-296, Nis. 2007, doi: 10.1016/j.gyobfe.2007.02.011.
- [100] A. Johns, “Evidence-based prevention of post-operative adhesion”, *Human reproduction update*, c. 7, ss. 577-9, Kas. 2001, doi: 10.1093/humupd/7.6.577.
- [101] G. Ahmad vd., “Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery”, *Cochrane Database Syst Rev*, c. 3, s. CD000475, Mar. 2020, doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub4.
- [102] W. W. Vrijland vd., “Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial”, *Ann Surg*, c. 235, sy 2, ss. 193-199, Şub. 2002, doi: 10.1097/00000658-200202000-00006.
- [103] J. B. C. van der Wal, G. I. T. Iordens, W. W. Vrijland, R. N. van Veen, J. Lange, ve J. Jeekel, “Adhesion Prevention During Laparotomy: Long-Term Follow-up of a Randomized Clinical Trial”, *Annals of Surgery*, c. 253, sy 6, ss. 1118-1121, Haz. 2011, doi: 10.1097/SLA.0b013e318217e99c.
- [104] A. Tinelli vd., “Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier”, *Fertility and Sterility*, c. 95, sy 5, ss. 1780-1785, Nis. 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.049.

- [105] R. P. G. ten Broek, E. A. Bakkum, C. J. H. M. Laarhoven, ve H. van Goor, "Epidemiology and Prevention of Postsurgical Adhesions Revisited", *Annals of Surgery*, c. 263, sy 1, ss. 12-19, Oca. 2016, doi: 10.1097/SLA.0000000000001286.
- [106] J. J. Tjandra ve M. K. Y. Chan, "A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: a randomized trial", *Dis Colon Rectum*, c. 51, sy 6, ss. 956-960, Haz. 2008, doi: 10.1007/s10350-007-9181-4.
- [107] C. Kaya, N. Sever, H. Cengiz, Ş. Yıldız, M. Ekin, ve L. Yaşar, "A randomized controlled study of the efficacy of misoprostol and hyaluronic acid in preventing adhesion formation after gynecological surgery: a rat uterine horn model", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, c. 176, ss. 44-49, May. 2014, doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.033.
- [108] G. Acunzo vd., "Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study", *Hum Reprod*, c. 18, sy 9, ss. 1918-1921, Eyl. 2003, doi: 10.1093/humrep/deg368.
- [109] E. A. Greenfield, "Administering Anesthesia to Mice, Rats, and Hamsters", *Cold Spring Harb Protoc*, c. 2019, sy 6, s. pdb.prot100198, Haz. 2019, doi: 10.1101/pdb.prot100198.
- [110] T. J. Krause, N. K. Goldsmith, S. Ebner, G. A. Zazanis, ve R. D. McKinnon, "An inhibitor of cell proliferation associated with adhesion formation is suppressed by N,O-carboxymethyl chitosan", *J Invest Surg*, c. 11, sy 2, ss. 105-113, Nis. 1998, doi: 10.3109/08941939809032189.
- [111] F. Coccolini vd., "Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the 'ignored iceberg' of medicine and surgery", *World J Emerg Surg*, c. 8, sy 1, s. 6, 2013, doi: 10.1186/1749-7922-8-6.
- [112] C. Brochhausen vd., "Intraperitoneal adhesions-an ongoing challenge between biomedical engineering and the life sciences", *J. Biomed. Mater. Res.*, c. 98A, sy 1, ss. 143-156, Tem. 2011, doi: 10.1002/jbm.a.33083.
- [113] B. C. Branco, G. Barmparas, B. Schnüriger, K. Inaba, L. S. Chan, ve D. Demetriades, "Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction", *Br J Surg*, c. 97, sy 4, ss. 470-478, Nis. 2010, doi: 10.1002/bjs.7019.
- [114] A. A. Van Der Krabben, F. R. Dijkstra, M. Nieuwenhuijzen, M. M. Reijnen, M. Schaapveld, ve H. Van Goor, "Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy", *Br J Surg*, c. 87, sy 4, ss. 467-471, Nis. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01394.x.
- [115] P. Krielen vd., "Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update)", *The Lancet*, c. 395, sy 10217, ss. 33-41, Oca. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32636-4.
- [116] B. M. Pijlman, P. J. Dörr, E. J. P. Brommer, ve H. M. Vemer, "Prevention of adhesions", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, c. 53, sy 3, ss. 155-163, Mar. 1994, doi: 10.1016/0028-2243(94)90114-7.
- [117] L. H. Lancaster vd., "Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis", *Eur Respir Rev*, c. 26, sy 146, s. 170057, Ara. 2017, doi: 10.1183/16000617.0057-2017.

- [118] F. S. Shihab, W. M. Bennett, H. Yi, ve T. F. Andoh, “Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity”, *Am J Transplant*, c. 2, sy 2, ss. 111-119, Şub. 2002, doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.020201.x.
- [119] E. Conte, E. Gili, E. Fagone, M. Fruciano, M. Iemmolo, ve C. Vancheri, “Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts”, *Eur J Pharm Sci*, c. 58, ss. 13-19, Tem. 2014, doi: 10.1016/j.ejps.2014.02.014.
- [120] H. Suga vd., “Preventive effect of pirfenidone against experimental sclerosing peritonitis in rats”, *Exp Toxicol Pathol*, c. 47, sy 4, ss. 287-291, Eyl. 1995, doi: 10.1016/s0940-2993(11)80261-7.
- [121] P. S. Hasdemir vd., “Effect of Pirfenidone on Vascular Proliferation, Inflammation and Fibrosis in an Abdominal Adhesion Rat Model”, *J Invest Surg*, c. 30, sy 1, ss. 26-32, Şub. 2017, doi: 10.1080/08941939.2016.1215578.
- [122] K. Ozbilgin, M. A. Üner, M. Ozkut, ve P. S. Hasdemir, “The effects of pirfenidone on T helper cells in prevention of intraperitoneal adhesions”, *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, c. 33, sy 6, ss. 271-276, Haz. 2017, doi: 10.1016/j.kjms.2017.03.011.
- [123] C. Fuentes-Orozco vd., “Effects of Oral Zafirlukast, Sildenafil, or Pirfenidone on the Formation of Postsurgical Intra-abdominal Adhesions in an Experimental Rat Model”, *Eur Surg Res*, Kas. 2021, doi: 10.1159/000521036.
- [124] S. Betancourt-Vicencio vd., “Effects of Oral Pirfenidone on Colon Anastomosis Healing and Adhesion Formation in Rats”, *Eur Surg Res*, Şub. 2022, doi: 10.1159/000523711.
- [125] Y. N. Lamb, “Nintedanib: A Review in Fibrotic Interstitial Lung Diseases”, *Drugs*, c. 81, sy 5, ss. 575-586, Nis. 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01487-0.
- [126] S. Wind vd., “Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nintedanib”, *Clin Pharmacokinet*, c. 58, sy 9, ss. 1131-1147, Eyl. 2019, doi: 10.1007/s40262-019-00766-0.
- [127] Y. Fu vd., “Nintedanib, a multitarget tyrosine kinase inhibitor, suppresses postoperative peritoneal adhesion formation in a rat model”, *Surgery*, c. 170, sy 3, ss. 806-812, Eyl. 2021, doi: 10.1016/j.surg.2021.03.055.