



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA İNTRA-ABDOMİNAL ADEZYONLARI ÖNLEMEDE
FİBRİNOLİTİK AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ersun TOPAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2007



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA İNTRA-ABDOMİNAL ADEZYONLARI ÖNLEMEDE
FİBRİNOLİTİK AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ersun TOPAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2007



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA İNTRA-ABDOMİNAL ADEZYONLARI ÖNLEMEDE
FİBRİNOLİTİK AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ersun TOPAL

Danışman: Prof. Dr. Tuncay YILMAZLAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2007

İÇİNDEKİLER

1) TÜRKÇE ÖZET	ii
2) İNGİLİZCE ÖZET	iv
3) GİRİŞ VE AMAÇ	1
4) GEREÇ VE YÖNTEM	4
5) BULGULAR	11
6) TARTIŞMA VE SONUÇ	15
7) EKLER	23
8) KAYNAKLAR	25
9) TEŞEKKÜR	28
10) ÖZGEÇMİŞ	29

ÖZET

Amaç: Abdominal cerrahi, belirgin morbidite ve mortalitenin eşlik ettiği intra-abdominal adezyonlara neden olabilir. Yapılan çalışmalara rağmen adezyonlardan korunmada etkin bir profilaksi henüz mevcut değildir. Adezyon oluşumundaki fizyopatolojik mekanizmaların başında, peritoneal fibrinolitik aktivitenin azalması yada yetersiz kalması sonucu peritoneal fibrinolizin hasar görmesi gelir. Ratlar üzerinde yapılan bu çalışmada, fibrinolitik sistemde farklı noktalardan etkili üç ajanın, adezyonları önlemede etkinlikleri ve birbirlerine üstünlükleri araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Her grupta 10 adet, dört farklı grupta 40 adet dişi Wistar-Albino rat kullanıldı. Standart anestezi ve laparotomiye takiben, çekumda serozal defekt oluşturuldu. Kontrol grubunda (Grup 1) tedavi uygulamaksızın, karın kapatılırken; ikinci grupta (Grup 2) karın kapatıldıktan sonra Fondaparinux Sodyum (FS) yedi gün boyunca tek doz, subkutanöz uygulandı. Üçüncü grupta (Grup 3) karın kapatılmadan önce doku Plazminojen Aktivatörü (DPA) intraperitoneal uygulandı. Dördüncü grupta (Grup 4) karın kapatılmadan önce, aktive Drotrekogin alfa (ADA) intraperitoneal uygulandı.

Bulgular: Tüm gruplarda postoperatif 14. günde relaparotomiye takiben adezyonlar makroskopik olarak skorlandı. Histopatolojik inceleme için, adezyonlardan ve çekum serozal yüzeyden alınan doku örneklerinde enflamasyon, neovaskülarizasyon ve fibrozis skorlanarak değerlendirildi. Kontrol grubuna göre, Makroskopik adezyon skoru (MAS) ($p=0.002$), enflamasyon ($p=0.047$), kollajen akümülyasyonu (KA), ($p=0.005$) ve fibrozis ($p=0.03$) oluşumunda istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttu.

Sonuç: ADA, peritoneal fibrinolitik sistem üzerinde FS ve DPA ile benzer şekilde etki göstererek adezyonları engellemekte ve ayrıca enflamasyon ve fibrozis üzerine olan belirgin etkileri nedeniyle diğer ajanlara üstün gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: İntra-abdominal adezyonlar, drotrekogin-alfa, fondaparinuks, DPA, korunma

SUMMARY

COMPARATIVE EFFECTIVENESS of SEVERAL FIBRINOLYTIC AGENTS for PREVENTING INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS in RATS

Aim: The abdominal surgery may cause intra-abdominal adhesions accompanied by significant morbidity and mortality. Although the presence of numerous studies, any proflaxis to prevent adhesion is not available yet. Diminished or insufficient peritoneal fibrinolytic activity resulting impaired peritoneal fibrinolizis is the leading physiopathological mechanism in adhesion formation. Three agents affecting fibrinolytic system on different steps were compared by efficacy to prevent adhesions and by superiority to each other in this rat model.

Materials and method: Wistar Albino type 40 female rats divided four groups of 10 rats were included in this study. A serozal defect was performed after anesthesia and subsequent laparotomy for each rat. In the second group (Group 2), Fondaparinux sodium (FS) was applied once a day after closure of abdomen by subcutaneous way for seven days while there was no therapy in control group (Group 1). Tissue Plasminogen Activator (TPA) was administered intraperitoneal cavity before closure in the third group (Group 3). In the fourth group (Group 4), Activated Drotrecogin alfa (ADA) was applied intraperitoneally before closure of abdomen.

Results: The adhesions were scored by macroscopy performed subsequental to relaparotomy on the postoperative 14th day of the first laparotomy in all groups. Inflammation, neovascularisation and fibrosis were evaluated by scoring histopathologically on the tissue samples from adhesions and seroza of caecum. There were significant differences according to control group in macroscopic

adhesion score (MAS) ($p=0.002$), inflammation ($p=0.047$), kollagen accumulation (KA) ($p=0.005$) and fibrosis formation ($p=0.03$).

Conclusion: ADA prevents adhesions by affecting fibrinolytic system similar to FS and DPA and appears superior to other agents because of having significant effects on inflammation and fibrosis.

Keywords: Intra-abdominal adhesions, drotrecogin alfa, fondaparinux, tPA, preventing

Key words: intra-abdominal adhesions, drotrecogin, fondaparinux, tPA, prevention

GİRİŞ

Abdominal cerrahiyi takiben gelişen intra-abdominal adezyonlar (İAA), asemptomatik olmakla birlikte semptomatik olgular, kronik abdominal ağrı, gastrointestinal sistemde (GİS) obstrüksiyon ve kadınlarda infertiliteye yol açabilir. Uygulanan operatif yada nonoperatif tedaviler artmış tedavi maliyeti ve işgücü kaybına yol açar. Menzies ve Ellis (1) bir yada daha fazla sayıda abdominal cerrahi geçirmiş hastaların % 93'ünde İAA'ların geliştiğini göstermişlerdir. Otopsi serisinde yapılan bir başka çalışmada, abdominal cerrahi ve sonrasında oluşan adezyonlar arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (2). Multisentrik çalışmanın sonuçları da abdominal cerrahi uygulanmış hastaların tamamında, mutlaka bir tane adezyonun geliştiğini göstermiştir (3). Vakaların % 80'inde adezyon, insizyon ile omentum arasında, % 50'sinde ise GİS ve karın içi organlar arasında oluşmaktadır (4). Adezyonlar intestinal obstrüksiyonların ana sebebi olarak gösterilmekte (% 80-90) ve bu artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olmaktadır (5,6,7).

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda adezyonların infertiliteye sebep olan ana faktör olduğu bilinmektedir. Geçirilmiş abdominal yada pelvik cerrahiden sonra tekrar hastaneye yatış oranı ise % 5.7 olarak bulunmuş, % 3.8'inde hastalara laparotomi uygulandığı saptanmıştır (5). Adezyonlar, sosyal bütçeler için yüksek finansal yük ve iş gücü kaybına sebep olurlar. Amerika Birleşik Devletlerinde 1994 yılında adezyolizis ile ilişkili yapılan harcamaların toplam maliyeti 1.33 milyar dolar olarak hesaplanmış, GİS ile ilişkili prosedürler için 1.11 milyar dolar harcanırken, kadın üreme organları ve gebelik amacı ile 166.9 milyon dolar harcama yapıldığı saptanmıştır (5).

Son 50 yılda adezyon oluşumunun önlenmesi için çok sayıda çalışma yapılmış ancak kesin bir strateji belirlenememiştir. Literatürde adezyon formasyonunun oluşturulmasında ve ölçülmesinde standart ve güvenilir tek başına bir model yoktur. Farklı hayvan modellerinde oluşturulan peritoneal

yaralanmanın farklı sonuçları nedeniyle değişken veriler elde edilmiştir. Ellis (8) adezyon önleyici çalışmaları; 1)lubrikanlar yada gaz yolu ile uygulanan ajanlar 2) peristaltik hareketlerin arttırılması ile etkili olanlar 3) hasarlanmış yada sıyrılmış yüzeyin kaplanması yada örtülmesi için kullanılanlar 4) fibrin depozisyonunu inhibe eden ajanlar 5) enzimatik sindirime etkili ajanlar olmak üzere 5 grupta toplamıştır.

Yara iyileşmesinin pek çok tipinde ilk faz doku hasarının başını çektiği koagülasyon kaskadının aktivasyonudur (Ek-1). Fibrinolitik sistem üzerine etkili ajanlardan heparin ile yapılan çalışmalarda İAA'ların azaltılmasında etkili bulunması sonucu araştırmalar heparin üzerine odaklanmış ancak cerrahiden kısa bir süre önce heparin kullanımının taşıdığı hemoraji riski nedeni ile çalışmalar anfraksiyone heparinin bir fragmanı olan, kontrollü enzimatik yada kimyasal depolarizasyon işlemi ile üretilen düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) üzerine yoğunlaşmışlardır (9,10,11). DMAH'ler ile yapılan çalışmalarda, yara iyileşmesi ve postoperatif hemoraji açısından ciddi yan etkiler olmaksızın adezyonların önlenmesinde değişken derecelerde başarılı olduğu gösterilmiştir (11,12,13,14). Ancak DMAH'lerin en yeni üyesi ve en selektif Faktör Xa inhibitörü olan Fondaparinux Sodyum'un (FS) adezyonların önlenmesindeki etkinliğine yönelik literatürde bir çalışma yoktur.

Peritonun sürdürülebilir fibrinolitik kapasitesi üzerine odaklanmış alternatif çalışmalarda, DPA'nın etkinliği araştırılmıştır. Çalışmalarda postoperatif intraperitoneal kaviteye DPA uygulamasının adezyon formasyonunu azalttığı (15) ve bu etkinin doz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Koagülasyon zincirinin düzenlenmesinde endojen aktive Protein C (APC) kritik öneme sahiptir (17). Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ADA, endojen APC'ye benzer şekilde antitrombotik, antienflamatuar, profibrinolitik

ve apoptotik aktiviteye sahiptir (17,18,19) (Ek-2). Ancak adezyonlar üzerine olan etkileri bilinmemektedir.

Adezyonların engellenmesinde peritoneal fibrinolitik sistemin etkisi aşıkardır. Ratlar üzerinde yapılan bu deneysel çalışmanın amacı, peritoneal fibrinolitik sistem üzerine farklı noktalardan etkili yeni geliştirilmiş ajanların adezyonları önlemede etkinliklerini ve birbirine üstünlüklerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aynı yaş, aynı cins ve benzer ağırlıkta (250-300g), Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi Laboratuvarı'nda yetiştirilen ve standart şartlarda diet ve su ile beslenen, 40 adet dişi Wistar-Albino rat, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanımı Etik Kurulunun izni ile (28.Kasım.2006/3 sayılı karar) çalışmaya alındı. Her grupta 10 adet olacak şekilde dört farklı gruba ayrıldı. Çalışmadan 2 saat önce standart diet kesilerek sadece su almalarına izin verildi. Tüm ratlarda anestezi; 40 mg/kg ketamin ve 20 mg/kg xylazine, intramüsküler uygulanması ile sağlandı. Steril şartlarda cilt traşı yapılmaksızın batın orta hatta 4cm insizyonla standart laparotomi uygulandı. Liebman ve ark. (20) tanımladıkları gibi, çekum, steril gaz üzerine kondu (Resim-1), diğer bir gaz ile çekumun antral ve dorsal toplam 2cm²'lik serozal yüzeyinde puntat hemoraji olduğu gözleneneye kadar abrazyon uygulandı (Resim-2).



Resim-1: Laparotomiyi takiben çekumun batın dışına alınması



Resim-2: Çekum antral yüzde, uygulanan abrazyonu takiben oluşan punktat hemoraji

Kontrol grubunda (Grup 1) hiçbir tedavi uygulamaksızın karın kapatıldı. İkinci grupta (Grup 2) karın kapatıldıktan sonra Fondaparinux Sodyum (Arixtra®, GlaxoSmithKline Glaxo Wellcome Production, France) 1mg/kg dozda, ilk doz postoperatif 6. saatte subkutanöz uygulandı ve yedi gün tek doz olarak devam edildi. Üçüncü grupta (Grup 3) karın kapatılmadan hemen önce r-DPA (Actilyse®, Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany) 0.1mg/ml olacak şekilde izotonik salin içinde hazırlandı ve 4 ml intraperitoneal olarak uygulandı. Dördüncü grupta (Grup 4) karın kapatılmadan hemen önce ADA (Xigris®, Lilly İlaç, DSM Pharmaceuticals, Inc. Greenville, North Carolina U.S.A.) prospektüs bilgilerinde önerilen hazırlama şartlarına uygun olarak izotonik salin içinde hazırlanarak 48 µg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandı (Tablo-1).

Tüm ratlarda çekum tekrar abdomene konduktan sonra fasya 3/0 polypropylene suture ile devamlı, deri 3/0 ipek suture ile tek tek kapatıldı ve postoperatif standart diet ve su almaları serbest bırakıldı. Postoperatif 14. günde aynı dozlarda ketamin ve xylazine ile anestezi uygulandı. Orta hattın tamamını içeren insizyonla karın açıldı. Adezyonlar makroskopik olarak

Ar'Rajab (21) tarafından oluşturulan skora göre sınıflandırıldı (Tablo-2). Adezyon gelişen ratlard, bant formasyonu ile birlikte yapışıklık gözlenen dokuyu da (barsak, karın duvarı vs.) içerecek şekilde, adezyon gözlenmeyen ratlarda ise abrazyon uygulanan çekum bölgesini içerecek şekilde histopatolojik inceleme için örnek alındı. Alınan bu doku örnekleri standart % 10'luk formalin solüsyonu içinde tespit edilerek saklandı. Bu işlemi takiben ratlar kardiyak pankçır ile sakrifiye edildi.

Tablo-1: Grupların, yaş, cins, ağırlık ve uygulanan işleme göre dağılımı

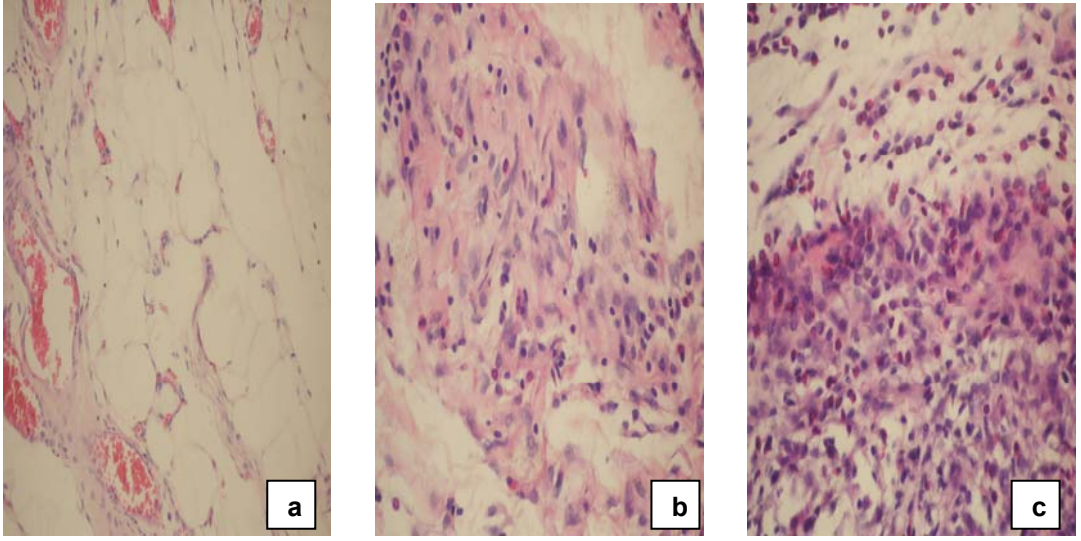
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
YAŞ	4 aylık	4 aylık	4 aylık	4 aylık
CİNS	Wistar-Albino	Wistar-Albino	Wistar-Albino	Wistar-Albino
AĞIRLIK	255.00±15.81	258.00±20.98	261.00±23.78	264.00±23.66
İŞLEM	Tedavi yok (kontrol grubu)	Subkutan FS, 1 mg/kg 7 gün tek doz	İntraperitoneal r-DPA 0.1mg/ml X4ml Tek doz	İntraperitoneal ADA 48µgr/kg Tek doz

Tablo-2: Ar'Rajab'a göre; İAA'ların makroskopik sınıflandırılması

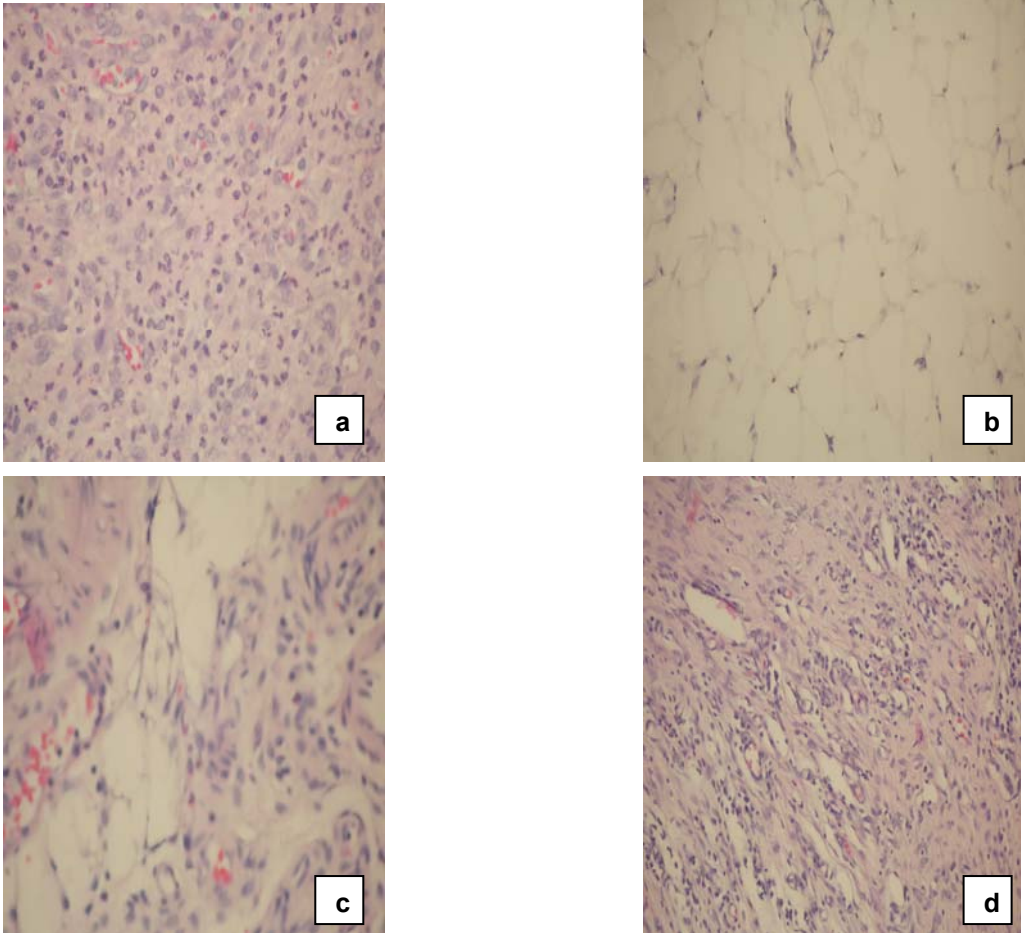
0 PUAN	ADEZYON YOK
1 PUAN	İNCECİK/ TÜY GİBİ ADEZYONLAR, DİSEKSİYONLA KOLAYLIKLA AYRILABİLEN
2 PUAN	YOĞUN/ SIK ADEZYONLAR SADECE GERİLİMLE AYRILABİLEN
3 PUAN	SEROZAL DUVARDA YARALANMA OLMADAN AYRILAMAYAN ADEZYONLAR
4 PUAN	İNTRAPERİTONEAL ORGANLARLA KONGLOMERE, AYRILAMAYAN VE SAYILAMAYAN ADEZYONLAR

Histopatolojik Değerlendirme

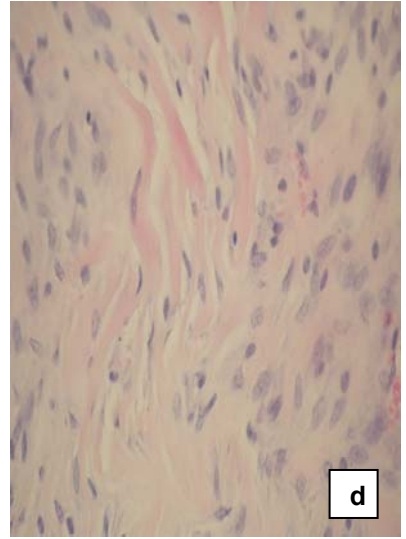
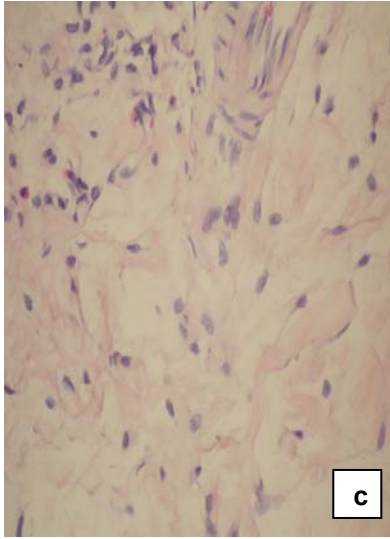
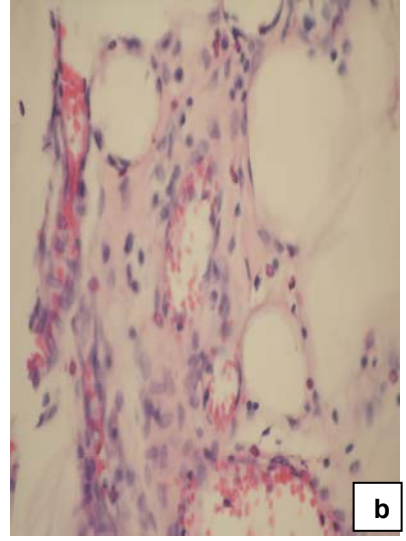
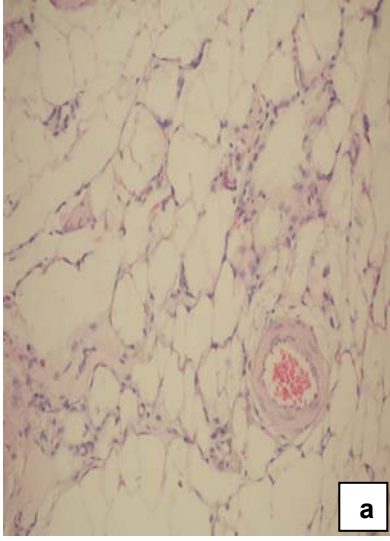
Ratlardan alınan doku örnekleri, doku gömme cihazında (Shandon Histocentre3 Thermo Electron Corporation, Pittsburgh, U.S.A.) parafin ile blok haline getirildi. 1µ kalınlıkta kızaklı mikrotom (Leica SM2000R Microtome, Leica Instruments GmbH, Germany) ile kesilerek Hematoksilen Eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopu altında, gruplar hakkında hiçbir bilgisi olmayan uzman patolog tarafından, enflamasyon, neovaskülarizasyon ve fibrozis açısından değerlendirildi. Granülasyon dokusunda oluşan enflamasyonun değerlendirilmesi için; enflamatuvar hücrelerin kantitatif yoğunluğu ve enflamatuvar hücre tipleri ele alındı ve bu hücrelerin yokluğu yada normal sayıda olmaları (0 puan), sayılarında hafif artış (1 puan), belirgin infiltrasyon hali (2 puan) olarak tanımlandı ve skorlandı (Resim-3a,b,c). Neovaskülarizasyonun değerlendirilmesi; prominent endotelyuma sahip yeni oluşmuş dallanmış kapiller damarların yoğunluğu incelenerek yapıldı. Her 10 adet orta büyütme alanında (20 X plus objektif) damarların sayısı semi-kantitatif olarak değerlendirilerek, neovaskülarizasyon yoksa (0 puan), bir yada iki adet ise (1 puan), 3-9 adet ise (2 puan), 10 adet yada daha fazla sayıda ise (3 puan) olarak değerlendirildi (Fotoğraf 4a,b,c,d). Her 10 adet orta büyütme alanında hesaplanan değerin ortalaması alınarak sonuç skor olarak kabul edildi. Fibrozis, kollajen varlığı ve genç fibroblastların sayısal artışı ile beraber ele alınarak değerlendirildi. Kollajen akümüasyonu yok ise (0 puan), hafif artmış (1 puan), orta derecede artmış (2 puan), belirgin ise (3 puan) olarak değerlendirildi. Fibroblast proliferasyonu yok ise (0 puan), hafif artmış (1 puan), orta derecede artmış (2 puan), belirgin ise (3 puan) olarak değerlendirildi ve kollajen akümüasyonu değeri ve fibroblast proliferasyon değerlerinin toplamı ile fibrozis skoru hesaplandı (Resim 5a,b,c).



Resim-3: a) Enflamasyon yok (0puan), b) Hafif Enflamasyon (1puan), c) Belirgin Enflamasyon (2puan)



Resim-4: a) Neovaskularizasyon yok (0puan), b) Neovaskularizasyon 1-2 adet (1puan), c) Neovaskularizasyon 3-9 adet (2puan), d) Neovaskularizasyon on yada daha fazla (3puan)



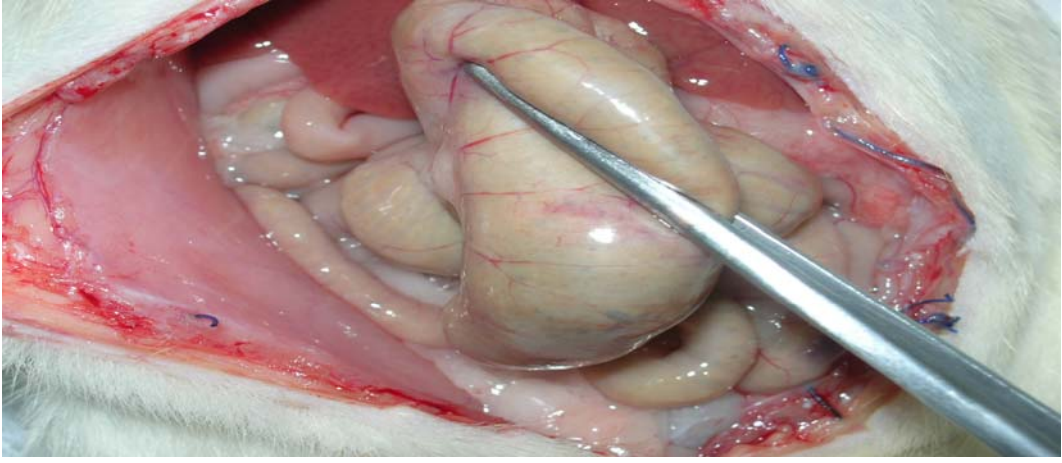
Resim-5: a) Fibrozis yok (0puan), b) Hafif fibrozis (1puan), c)Orta derecede fibrozis(2puan), d) Ağır fibrozis (3puan)

İstatistiksel Analiz

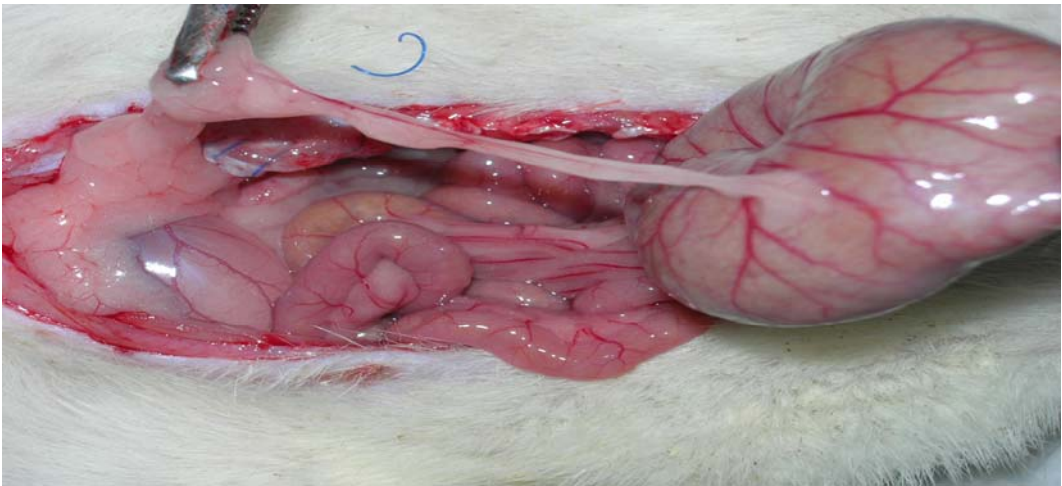
Çalışmanın verileri **SPSS 10.0** istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Grupların parametrelere göre tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, ortanca (medyan) ve 25.-75. persentil (çeyrekler arası) değerleri şeklinde sunuldu (Tablo-3). Postoperatif 14. günde relaparotomiyi takiben elde edilen MAS'ları ve histopatolojik değerlendirme sonucunda elde edilen, enflamasyon, neovaskülarizasyon, fibroblast, kollajen akümülasyonu ve fibrozis skorlarının istatistiksel incelemeleri **Kruskal Wallis Test** yardımıyla ve bu parametreler açısından grupların birbirine üstünlükleri **Mann-Whitney U Test** ile hesaplandı. MAS'ları ile enflamasyon, neovaskülarizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen akümülasyonu skorları arasındaki korelasyonları belirlemek için Spearman'ın korelasyon katsayıları hesaplandı. **p-değeri <0.05** ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Postoperatif 14. günde relaparotomiyi takiben elde edilen MAS'ları (Resim-6,7,8,9) ve histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo-3'de görülmektedir.



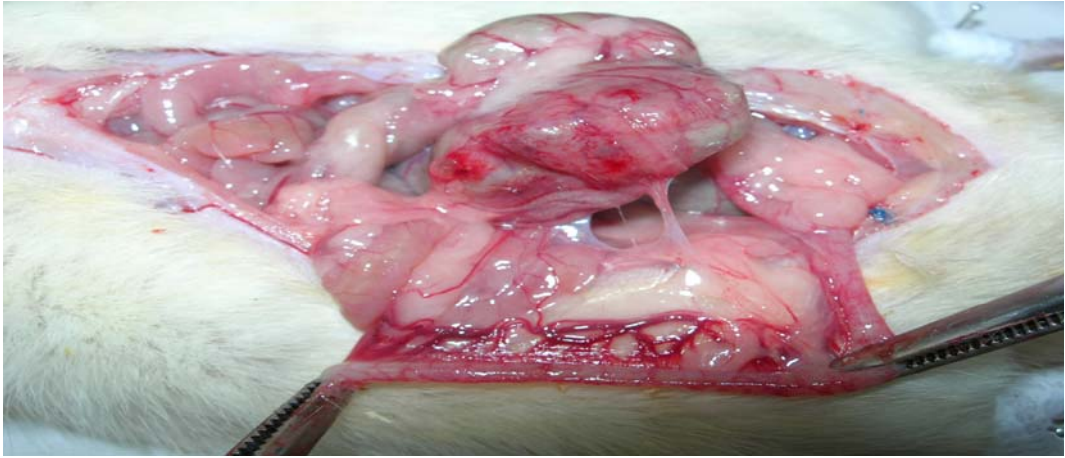
Resim-6:Hiç adezyon yok (0puan)



Resim-7:İncecik, tüy gibi adezyon (1puan)



Resim-8:Yoğun, sık adezyonlar(2puan)



Resim-9:Serozal duvarda yaralanma olmadan ayrılamayan adezyonlar (3puan)

Tablo-3: Grupların istatistiksel değerlendirme sonuçları

Değişkenler	GRUP1	GRUP2	GRUP3	GRUP4	p-value†
MAS	1,70±0,82 1,50 [1,00-2,25]	0,70±0,95 0,50 [0,00-1,00]	0,40±0,52 0,00 [0,00-1,00]	0,40±0,52 0,00 [0,00-1,00]	p=0.002
Enflamasyon	1,70±0,67 2,00 [1,75-2,00]	1,40±0,70 1,50 [1,00-2,00]	1,40±0,52 1,00 [1,00-2,00]	0,80±0,79 1,00 [0,00-1,25]	p=0.047
Neovaskülerizasyon	2,00±0,47 2,00 [2,00-2,00]	1,30±1,06 1,50 [0,00-2,00]	1,80±0,79 2,00 [1,00-2,25]	1,70±0,82 1,50 [1,00-2,25]	A.D.*
Fibroblast	2,10±1,29 3,00 [0,75-3,00]	1,50±1,18 2,00 [0,00-2,25]	1,90±0,74 2,00 [1,00-2,25]	1,20±0,63 1,00 [1,00-2,00]	A.D.*
Kollajen	2,30±1,25 3,00 [1,50-3,00]	1,00±1,05 1,00 [0,00-2,00]	0,90±0,74 1,00 [0,00-1,25]	0,30±0,48 0,00 [0,00-1,00]	p=0.005
Fibrozis	4,40±2,46 6,00 [3,00-6,00]	2,50±2,12 2,50 [0,00-4,25]	2,80±1,40 3,00 [1,75-3,50]	1,50±1,08 1,00 [1,00-3,00]	p=0.03

*A.D: Anlamlı Değil

†: Kruskal Wallis Test sonuçlarına göre

Ortalama±standart sapma, ortanca (medyan) ve 25.-75. persentil (çeyrekler arası) değerleri

Mann-Whitney U Test'e göre, MAS'ları açısından, Grup2 ($p=0.019$), Grup3 ($p=0.002$) ve Grup4 ($p=0.002$) Grup1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri mevcuttu. Ancak grupların MAS'ları açısından birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu ($p>0.05$).

Enflamasyon skorlarının analizinde, sadece Grup4'ün Grup1'e istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttu ($p=0.023$), Grup2 ile Grup3'ün, Grup1'e ve ayrıca grupların birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu.

Neovaskülerizasyon skorlarının analizinde, tüm grupların Grup1'e ve grupların birbirlerine, istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu ($p>0.05$).

Fibroblast proliferasyon skorlarının analizinde, tüm grupların Grup1'e ve grupların birbirlerine, istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu. Kollajen akümüülasyon skorlarının analizinde, Grup2 ($p=0.029$), Grup3 ($p=0.015$) ve Grup4 ($p=0.004$), Grup1 ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri mevcuttu, ancak kollajen akümüülasyon skorları açısından

grupların birbirlerine, istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu ($p>0.05$). Fibrozis skorlarının analizinde, sadece Grup4'ün Grup1'e istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttu ($p=0.019$). Grup2 ile Grup3'ün, Grup1'e ve ayrıca grupların birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu ($p>0.05$).

Makroskopik adezyon skorları ile gruplar hakkında bilgisi olmayan uzman patoloğun enflamasyon, neovaskülarizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen akümüasyonu skorları arasında Spearman'ın korelasyon katsayısına göre, zayıf-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar görüldü (Tablo-4). Gruplardaki ratların hiçbirinde postoperatif komplikasyon ve mortalite gözlenmedi.

Tablo-4: MAS ve histopatolojik değerlendirme skorları için Spearman'ın korelasyon katsayıları (N=40)

	MAS	Enflamasyon	Neovaskü- lerizasyon	Fibroblast	Kollajen
MAS					
Enflamasyon	0,447 **				
Neovaskü- lerizasyon	0,458 **				
Fibroblast	AD	0,623****	0,463**		
Kollajen	0,470 **	0,627****	0,476**	0,822****	
Fibrozis	0,396 *	0,640****	0,518***	0,944****	0,955****

**** $p<0.001$

*** $p=0.001$

** $p<0.01$

* $p<0.05$

A.D: Anlamlı değil

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son elli yılda İAA'lar üzerine odaklanan çalışmalar sayesinde, postoperatif adezyonların patofizyolojisi genel hatları ile anlaşılabilmiştir. Ancak bu problemi tek başına çözebilecek kesin bir tedavi henüz ortaya konamamıştır. Bu nedenle konu üzerinde çalışmalar hala araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir. Adezyon formasyonunun oluşturulmasında ve adezyonların ölçülmesinde standart ve güvenilir tek bir model yoktur. Farklı hayvan modelleri ile oluşturulan peritoneal yaralanmaların farklı sonuçları nedeni ile elde edilen veriler de değişkendir. *In vitro* çalışmalar iki boyutlu kültür sistemleri ile sınırlı kalmış, fibröz bant formasyonunun üç boyutlu yapısı ve gelişimi hakkında yeterli olamamışlardır. Yakın zamanda peritoneal hücrelerin kompleks davranışları pek çok peritoneal doku kültürü modeline dayanılarak tanımlanmıştır. Günümüzde patolojik yara iyileşmesi ve adezyon formasyonu ile uyumlu kesin ve birbirini tutan serum belirteçlerinin bulunmayışı, adezyonlardan koruyucu stratejilerin etkinliğini ölçmede bizi sınırlamaktadır. Boland ve ark. (22) adezyon profliksisinde kullanılacak ajanların teröpotik hedeflerini şu şekilde belirlemişlerdir; 1) Göreceli olarak dar bir zaman aralığında (5-7. günler) etkili olmalı 2) Kısa sürede uygulanmalı, uzun dönem yan etkileri minimal olmalı 3) Operasyonu takiben intraperitoneal uygulanan ajan, spesifik bölgede aktive olmalı, 4) İhtiyaç olduğunda direkt uygulanabilmeli 5) Güçlü sistemik yan etkileri olmamalı 6) Fiziksel ve kimyasal özellikleri ile kinetiği, operasyon odasında basitçe uygulanabilmesine uygun olmalı 7) Biyolojik uyumlu olmalı ve toksik olmamalı 8) Hedef biyolojik sinyalleri (TGF-beta inhibitör vb.) içermeli ve bir-iki hafta içinde eriyerek kaybolmalı.

Adezyonların önlenmesinde “anahtar komponent” peritoneal iyileşmenin doğru anlaşılmasıdır. Abdominal adezyonların en yaygın nedeni daha önce geçirilmiş abdominal cerrahidir (1). Cerrahi sırasında başta mezotelyal travma ve sonrasında açığa çıkan asellüler çıplak alan, yara iyileşmesinin

ve/veya doku adezyonunun “nidusunu” oluşturur. Bu submezotelyal hasar ve submezotelyal matriks örtüsünün açılması, travma bölgesinde koagülasyon kaskatının aktiflenmesine ve fibrin birikimine sebep olur (Ek-1).

Normal şartlarda, fibrinöz eksuda iyileşmenin ilerlemesine zemin hazırlar fakat patolojik şartlarda fibrin birikimi, komşu dokular arasında anlamsız köprülerin oluşmasına sebep olur. Kısa zamanda yaralanma bölgesi ve çevresinde peritoneal neovaskülarizasyon ve serbest peritoneal sıvı sayesinde enflamatuar hücrelerin göçü ve saldırısı başlar. Enflamatuar eksuda başlangıçta nötrofillerden oluşur ancak 24 saat içerisinde makrofajlar pre-dominant hale gelirler. Birçok odaktan mezotelyal hücrelerin çoğalması ve kombine çalışmaları ile yaralanma alanının yüzeyi “yeniden-peritonealize” olur ve bu 7-10 gün devam eder. Mezotelyal hücrelerin oluşturduğu kalkan ile yüzey alanı kaplanır. Bu süreç ciltteki yara iyileşmesinden, periferik epitelyal hücrelerin annüler tarzda gelişimi nedeni ile belirgin olarak farklıdır. Ancak ilginç olarak abdomende re-peritonealizasyon hızı ile aynı zamanda tamamlanır.

Doku iyileşmesi ve fibrozis enflamatuar hücrelerin ve mediatörlerin yardımı ile kurulur. Enflamatuar reaksiyonlar üzerine odaklanan ve non-steroid anti-enflamatuar ajanlardan Tenoksikam ile yapılan çalışmada, peritoneal kaviteye uygulaması ile adezyon formasyonunun azaltılabileceği gösterilmiştir (23).

Replasman mezotelyal hücrelerin orijini hakkında farklı düşünceler ve teoriler mevcut olmakla birlikte kaynağına bakılmaksızın yara alanında bu hücrelerin varlığı, yara iyileşmesi ve/veya fibrozis gelişmesine ve Fibronektin, Hyalüronik asit ve çeşitli Glikoz-amin-glikanlar (GAG) ve proteoglikanlardan oluşan Ekstra Sellüler Matriks (ESM) birikimine sebep olur. ESM birikimi direkt yada dolaylı olarak aktive olan çeşitli büyüme faktörleri ve Transforming Growth Faktör-beta (TGF-beta), Epitelyal Growth

Faktör (EGF), Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), Fibroblast Growth Faktör (FGF) gibi sitokinlerle ilişkilidir. Sonuçta biriken ESM, 1.hafta-1.ayda güçlenir ve yeniden şekillenir. Geçici ESM kollajenin de içinde olduğu çok sayıda değişik proteinler tarafından oluşturulur ve bu sırada re-vaskülarize olur.

Peritoneal yaralanma bölgesinde çok kaynaktan (lokal damarlar, dolaşan peritoneal sıvı, hücre migrasyonu ile, komşu omentum ve mezotelyal hücreler) inflamatuvar ve prokoagülan faktörler açığa çıkar. Doku hasarının başlangıç anından itibaren trombositler, enflamasyonun en önemli komponentini oluşturur ve ESM'e tutunabilme kabiliyeti ile hasarlı dokuya bağlanır. Trombositlerin degranülasyonu ile alfa granüllerden, Platelet Kaynaklı Growth Faktör (PDGF) ve TGF-beta, dens cisimciklerden de Epinefrin, Serotonin, Prostaglandinler (PG) ve Lökotrienler (LT) gibi aktif proteinler salgılanırlar. Lokal olarak salgılanan bu çemokinler ve biyoaktif faktörler, yaralanma bölgesinde hemen etki gösterirler.

Trombositler fiziksel olarak ilk fibrin tıkaçını oluşturular ve koagülasyon proçesini başlatırken, çemokinler, sonradan gelen hücrelerin migrasyonu ile ilişkilidir. Başlangıçta çok çeşitli kaynaklardan oluşan “çözünmez fibrin”, sinyal molekülleri ve inflamatuvar hücreler için geçici matriks görevi görür. Fibrin depozisyonu geçici köprüleri taklit edebilir yada karşılıklı yüzeyler arasında bağlantıyı sağlayan “yapı iskelesi” görevi görebilir. Başlangıçta oluşan fibrin köprüleri adezyon formasyonu için “mimariyi” kurarlar. Ar'Rajab ve ark. (21) yapmış olduğu çalışmada, pıhtılaşmamış kan ürünleri ile serozal yaralanma kombinasyonunun, peritoneal adezyonların formasyonunda değişiklik ve fibrin köprülerinin yapımına yada normalden fazla oluşumuna sebep olduğu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada, iki abdominal yüzey arasında oluşan asellüler fibrin köprülerinin fibrinolitik aktiviteye sahip çeşitli moleküllerce doğrudan zayıflatılabildiğini ancak fibrin köprülerinin hücreler

tarafından çevrenmesi durumunda enzimatik sindirime çok daha dayanıklı hale geldiği gösterilmiştir (22).

Fibrin depozisyonunda olduğu gibi fibrin matriksin yeniden-modellenmesinde salgılanan pek çok enzim rol alır. Plazminojen bilindiği gibi fibrinolitik süreçte tek başına anahtar rol oynar. Fibrinolitik kaskatın aktivasyonu ve idamesi doku Plazminojen Aktivatör (DPA) ailesi ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAİ) ailesine ait proteinlerin kontrolündedir. DPA/PAİ oranı, fibrinolitik potensin belirleyicisidir (24). Raftery (25) iskemik peritoneal dokuda DPA aktivitesini ve PAİ varlığını göstermiştir. Vipond ve arkadaşlarının (26) çalışmasında ise appendisit yada organ perforasyonu nedeni ile opere edilen hastaların enflame peritoneal doku biyopsilerinde PAİ varlığı gösterilmiştir. Bilindiği şekli ile fibrinolitik kaskatın aktivitesi postoperatif altı saat içinde azalır ve cerrahi başlangıcından itibaren 24-48 saat sonra etkinliğini kaybeder. Fibrin yıkımının azalması mezotelyal yüzeyler arasında geçici fibrin köprülerinden oluşan iskelenin “geçici değişken bant formasyonuna” değişimine yardım eden en önemli adım olabilir.

Fibrinolitik sistem üzerine etkili ajanlardan heparin, yapılan pek çok çalışmada adezyonların azaltılmasında etkili bulunmuştur (9,10,11). Ancak cerrahiden kısa bir süre önce heparin kullanımının taşıdığı hemoraji riski nedeni ile çalışmalar, anfraksiyone heparinin bir fragmanı olan ve kontrollü enzimatik yada kimyasal depolarizasyon işlemi ile üretilen DMAH'ler üzerine odaklanmıştır. DMAH grubunun üyesi Enoksaparin-Sodyum ile yapılan çalışmada, yara iyileşmesi ve postoperatif hemoraji açısından ciddi yan etkiler olmaksızın, adezyonların önlenmesinde değişken derecelerde başarılı olduğu gösterilmiştir (11,12,13,14).

Bu grubun en yeni üyesi ve en selektif FaktörXa inhibitörü Fondaparinux Sodyum'un (FS) adezyonların önlenmesine ve bu konudaki etkinliğine

yönelik literatürde bir çalışma yoktur. FS, sentetik pentasakkarit yapıda antikoagülanların ilk üyesi olup antitrombine (AT) selektif olarak bağlanır ve koagülasyon kaskatında FaktörXa'nın inhibisyonunu katalizler (Ek-1). Protrombinaz ile birlikte FaktörXa kompleksi, membran fosfolipitleri, kalsiyum ve FaktörVa ile birlikte protrombinin trombine dönüştürülmesinden sorumludur. Bu beş faktör "Protrombinaz Kompleks" olarak tanımlanır ve FS protrombinaz kompleks olmaksızın FaktörXa'yı inhibe edemez (27).

FS'un *in vitro* anti-faktörXA aktivitesi ~700 anti-Xa İÜ/mg.'dir. Heparin ve diğer DMAH'lerden farklı olarak trombositlere yada Trombosit Faktör-4'e bağlanmaz yada trombosit agregasyonunu inhibe etmez. Trombosit Faktör-4'e bağlanmadığı için heparin-ilişkili trombositopeni'ye de sebep olmaz. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), Protrombin Zamanı (PT), AT düzeyi ve Kanama Zamanı (KZ) üzerine sağlıklı kişilerde, klinik olarak etkisi yoktur. Subkutan enjeksiyonu takiben yüksek biyoyararlanım göstererek hızlıca ve tamamen emilir. Plazmada daima AT'ne bağlı bulunur. Eliminasyon yarı ömrü (t1/2) çeşitli çalışmalarda 17-21 saat gibi uzun bulunmuştur ve bu uzun eliminasyon yarı ömrü diğer DMAH'den farklı olarak günde tek doz kullanımı avantajını sağlar. İdrar yolu ile değişmeden atılır. FS'un antikoagülan etkisinin protamin sülfat ile antagonize olmaması, nötralizasyonu sağlamak için rekombinant FaktörVIIa kullanımını gerektirmesi diğer DMAH'lerden ayrılan önemli özelliğidir (27). Bu grubun en yeni üyesi FS ile yapılan bu çalışmada, DMAH'ler ile yapılan önceki çalışmalara benzer şekilde adezyonları önlemede etkili bulundu ($p=0.019$). FS ile FaktörXa'nın selektif inhibisyonu, trombin oluşumu ve fibrin depozisyonunu azalmakta ve adezyon formasyonunda belirgin azalma ile sonuçlanmaktadır.

Heparinin makrofajlar üzerinde DPA sekresyonunu arttırdığı, DPA'nın da kollajen sentezini azalttığı daha önceki çalışmada gösterilmişti (16). Ancak Arıkan ve arkadaşlarının (14) çalışmasında ise Enoksaparin Sodyum,

kollajen sentezi üzerine etkili bulunmamıştır. Çalışmamızda, FS kullanımı ile KA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmanın, heparin benzeri etki ile makrofajlardan artmış DPA sekresyonunu ile açıklanabilir ($p=0.029$).

Frank ve ark. (28) “böbrek iskemi-reperfüzyon modelinde” FS’un İnterlökin-6 (İL-6), Makrofaj İnflamatuar Protein-2 ekspresyonu ve nötrofil akümülyasyonunu azaltarak antienflamatuar etkilerini göstermişlerdir. Çalışmamızda FS kullanımını enflamasyon skorlarını azaltmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Adezyonların önlenmesinde alternatif yaklaşım da peritonun sürdürülebilir fibrinolitik kapasitesi üzerine odaklanmıştır. Plazmin peritonda inaktif-proenzim olarak bulunur. Mezotelyal ve endotelyal hücrelerden sentezlenen DPA ve Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü (ÜPA) ile aktif Plazmin’e dönüştürülür (Ek-1). DPA temel plazminojen aktivatörüdür ve aktivitesininin % 95’inden sorumludur (29). DPA ve ÜPA, PAİ-1 ve PAİ-2 ile inhibe edilirler. Peritoneal travma sonrası PAİ-1 ve PAİ-2 artar, fibrinolitik aktivite azalır ve fibrin matriksin rezolüsyonunu zarar görür (25,30,31).

Rekombinant-DPA pıhtıdaki fibrine doğrudan bağlanır ve aynı şekilde bağlanmış olan plazminojeni de aktive ederek pıhtı içinde tromboliz yapar. Ancak serbest plazminojene afinitesi düşüktür. Eliminasyon yarı ömrü 3-6 dakikadır ve alfa-2 Antiplazmin gibi proteazlarla inhibe edilir. DPA’nın etkinliğini sınavan çalışmada, postoperatif peritoneal kaviteye r-DPA uygulanmış ve doz ilişkili olarak, insizyonda hidroksprolin düzeylerini ve kollajen içeriğini azalttığı ve adezyon oluşumu engellediği gösterilmiştir (16). Çalışmamızda önceki çalışma ile benzer şekilde DPA’nın, istatistiksel anlamlı olarak kollajen akümülyasyonunu azalttığı ($p=0.015$) ve adezyonların önlenmesinde etkin olduğu gösterilmiştir ($p=0.002$).

Fibrinolitik kaskatın düzenlenmesinde ve adezyon formasyonun aydınlatılmasında çok sayıda hedef vardır. Koagülasyon zincirinin ve enflamasyonun anahtar düzenleyicisi olan APC de bunlardan biridir. İnaktif zimojen olarak dolaşıma katılan ProteinC “Trombin-Trombomodülün Kompleksi” aracılığı ile APC’ye dönüştürülür (17). Sağlıklı insanlarda APC’nin plazma konsantrasyonları 1-3ng/mL’dir. Alfa-1 Antitripsin, alfa-2 Makroglobulin ve PAI-1’i içeren, plazma Serin Proteaz İnhibitörleri’nce inaktive edilir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ADA benzer özelliklere sahiptir ve endojen APC gibi antitrombotik, antiinflamatuvar, profibrinolitik ve apoptotik aktiviteye sahiptir (18,19).

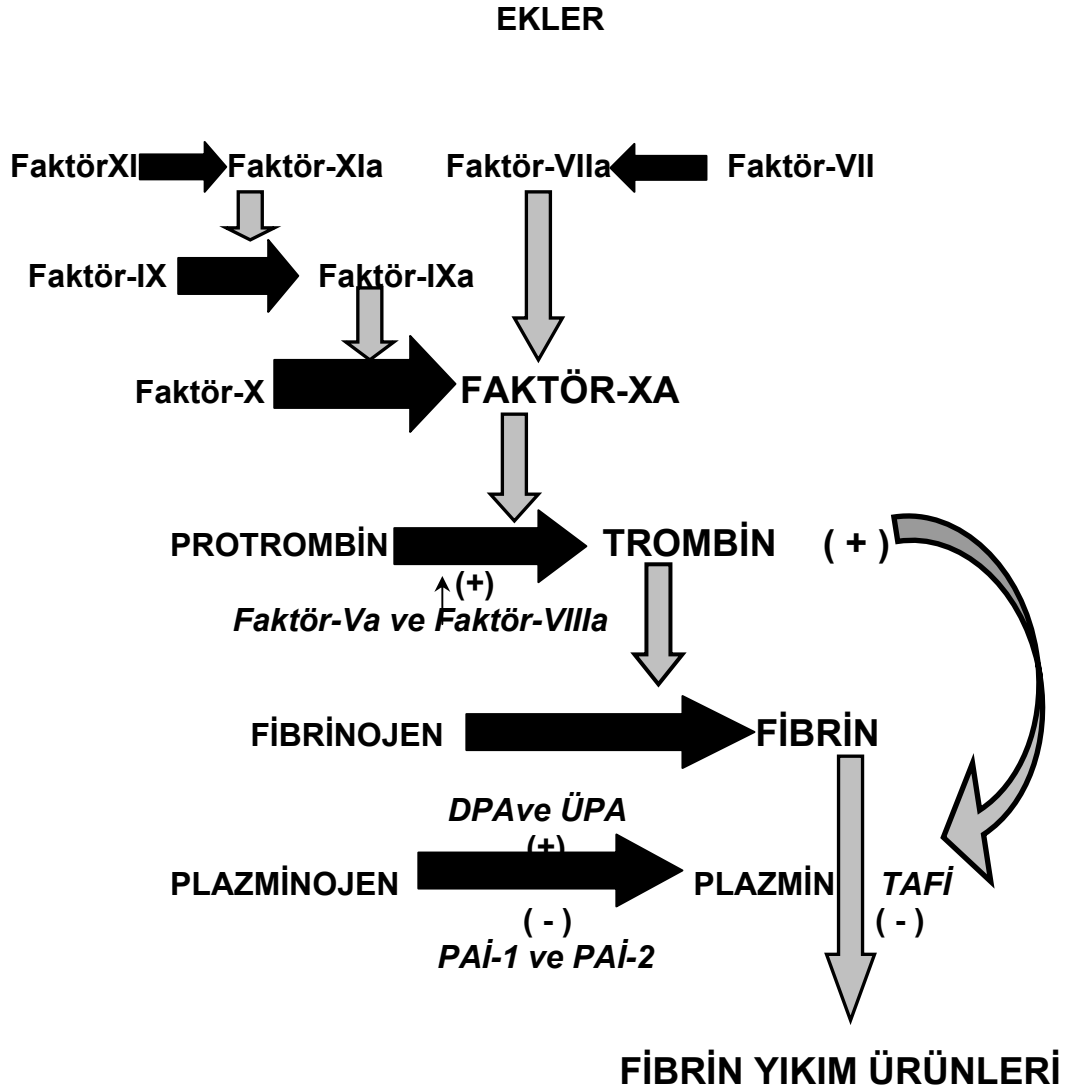
Esmon’un (17) yapmış olduğu çalışmada, APC’nin ÜPA ve DPA aktivitelerinin arttırdığı, PAI-1 aktivitesinin azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca koagülasyon kaskatında FaktörVa ve FaktörVIIIa’nın inaktivasyonu ile trombin oluşumunu da engeller (18) ve sonuçta endojen fibrinolitik sistemi yeniden optimum düzeye getirir. APC, Prokarboksipeptidaz B olarak da bilinen, Trombinle Aktive olan Fibrinoliz İnhibitörü (TAFI) ile inaktive edilir (32). TAFI, trombin ve/veya “Trombin-Trombomodülün Kompleksi” ile aktive edildiği zaman endojen plazminojen aktivatörünü (DPA) ve plazminojen fibrinoliz aktivitelerini önemli ölçüde azaltır (33) ve endojen fibrinolitik sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynar (34).

In vitro çalışmalar ADA’nın antiapoptoz yollarının desteklenmesiyle, endotelial hücre yaşamsallığına katkıda bulunduğunu (19) ve antiinflamatuvar etkisini göstermiştir (35). Ancak APC fazlası ile türe spesifiktir ve farklı hayvan türlerinde aynı etkiyi elde etmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır (36).

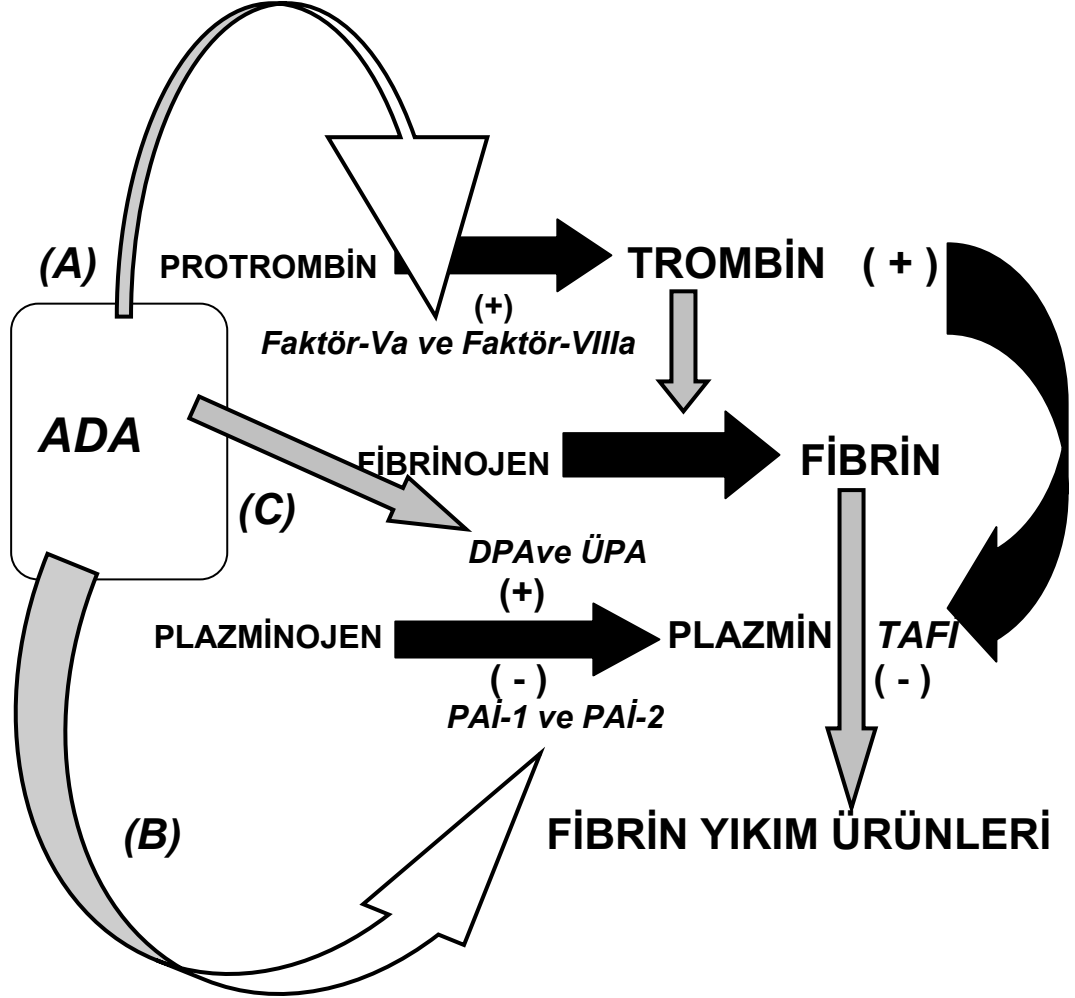
ADA sağlıklı kişilerde iki aşamalı eliminasyona uğrar ve oldukça kısa yarılanma ömrü ($t_{1/2}=1,6$ saat) vardır. Literatürde intraperitoneal kullanımı ve etkileri hakkında çalışma yoktur. Çalışmamız ADA’nın, endojen fibrinolitik

sistemin restorasyonunu sağlayarak adezyonların engellenmesinde yada azaltılmasında rol oynayabileceğini göstermiştir ($p=0.002$). FS ve DPA'dan farklı olarak fibrozisi azaltmaktadır ($p=0.019$). Bu etki monositler tarafından oluşturulan enflamatuar sitokinlerin üretimi aracılığı ile olabilir. Fibrozis skorları açısından DPA ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeye oldukça yakın olması daha etkin olabileceğini gösterebilir ($p=0.052$).

Sonuç olarak; peritoneal fibrinolitik sistem adezyonların oluşumunda muhtemel fizyopatolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır. Bu sistem üzerine farklı noktalardan etkili ajanlardan FS, DPA ve ADA, adezyonların önlenmesi ve/veya azaltılmasında birbirlerine benzer etkinliktedir ve ADA enflamasyon ve fibrozis üzerine olan belirgin etkileri nedeniyle diğer ajanlara üstün gibi görünmektedir.



Ek-1: Fibrinolitik Kaskat. DPA; doku plazminojen aktivatörü, ÜPA; ürokinaz plazminojen aktivatörü, PAİ-1 ve 2; plazminojen aktivatör-inhibitörü-1 ve 2, TAFİ; trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü.



Ek-2:ADA'nın Trombin ve Fibrinojen üzerinden Fibrinolitik Sisteme olan etkisi. "A" ile işaretli ok; FaktörVa ve FaktörVIIIa'nın proteolitik inaktivasyonu ile Trombin oluşumunun inhibisyonu. "B" ile işaretli ok; PAİ-1 ve PAİ-2'nin inaktivasyonu ile Plazmin oluşumunun ve dolaylı olarak Fibrinolizin aktivasyonu. "C" ile işaretli ok; endojen doku plazminojen aktivatörleri olan; DPA ve ÜPA aktivasyonu ile Plazmin oluşumu ve dolaylı olarak Fibrinolizin aktivasyonu.

KAYNAKLAR

1. Menzies D, and Ellis H. Intestinal obstruction from adhesion how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72:60-63.
2. Weibel M, Majno G. Peritoneal adhesions and their relationship to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973; 126:345-353.
3. Luijendijk RW, Lange DC, Wauters CC, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223:242-248.
4. Holmdahl L, Eriksson E, Rippe B. Kinetics of transperitoneal t-PA absorption. *Fibrinolysis* 1996; 10:1-7.
5. Ellis H, Moran BJ, Thampson JN, et al. Adhesion related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1476-1480.
6. De Cherney AH, Dizerega GS. Clinical problem of peritoneal adhesion formation following general surgery and use of adhesion prevention barriers. *Clin North Am* 1997; 77:671-688.
7. Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzen G, et al. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg* 1997; 163:679-684.
8. Ellis H. Internal overheating the problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg* 1980; 4:303-306.
9. Reijnen MM, Bleichrodt RP, Van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *Br J Surg* 2003; 90:533-541.
10. Gupta S, Jain PK. Low-dose heparin in experimental peritonitis. *Eur Surg Res* 1985; 17:167-172.
11. Türkçapar AG, Özarıslan C, Erdem E, et al. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995; 80:92-94.
12. Şahin Y, Sağlam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:70-73.
13. Tayyar M, Başıbuğ M. The effects of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. *Res Exp Med* 1999; 198:269-275.
14. Arıkan S, Adaş G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189:155-160.
15. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:362-365.
16. Evans DM, Mc Aree K, Daniel P, et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165:229-232.
17. Esmon CT. The role of activated protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care* 2001; 5:7-12.
18. Fulcher CA, Gardiner JE, Griffin JH, et al. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. *Blood* 1984; 89:534-540.

19. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, et al. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276:11199-203.
20. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, et al. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993; 165:127-130.
21. Ar'Rajab A, Dawidson I, Sentementes J, et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995; 58:307-312.
22. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132:3-12.
23. Yılmazlar T, Kaya E, Gürpınar E, Emiroğlu H. Efficacy of tenoxicam on intra-abdominal adhesion prevention in a rat model. *J. İnt Med Res.* 1996; 24(4):352-7
24. Hong-Shiee LAI, Chen Y, Chang KJ, et al. Effects of octreotide on epidermal growth factor receptor, tissue plasminogen activator, and plasminogen activator inhibitor during intraperitoneal adhesion formation. *J Gastroenterol* 2003; 38:555-560.
25. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. *Eur Surg Res* 1981; 13:397-401.
26. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, et al. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335:1120-1122.
27. Reynolds NA, Caroline M, Scott LJ, et al. Fondaparinux Sodium. A review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery. *Drugs* 2004; 64:1575-1596.
28. Frank RD, Schabbauer G, Holscher T, et al. The synthetic pentasaccharide fondaparinux reduces coagulation, inflammation and neutrophil accumulation in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Thromb Haemost* 2005; 3:531-540
29. Holmdahl L, Eriksson E, Al-Jabreen M, et al. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119:701-705.
30. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66:1018-1022.
31. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, et al. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal activity in inflammation. *Br J Surg* 1993; 80:107-109.
32. Bajar L, Nesheim M, Tracy PB. The profibrinolytic effect of Activated Protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996; 88:2093-2100.
33. Bajar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271:16603-16608.
34. Klement P, Liao P, Bajar L. An inhibitor of activated TAFI enhances thrombolysis in vivo. *Blood* 1998; 92:709.
35. Yan SB, Grinnell BW. Antithrombotic and anti-inflammatory agents of Protein C anticoagulant pathway. *Ann Rep Med Chem* 1994; 11:103-112.

36. Kurz KD, Smith T, Wilson A, et al. Antithrombotic efficacy in guinea pig of derivated of human Protein C with enhanced activation by thrombin. Blood 1997; 89:534-540.

TEŞEKKÜR

Deneysel çalıŐmaların farklı zorluk ve altyapısı vardır. Belli bir birikim, beceri ve maddi destek gerektirirler. Bu çalışmanın üretilmesinde “fikir babası” olan tez hocam, Prof.Dr. Tuncay Yılmazlar’a, değerli bilgi, birikim ve literatür desteği için, Prof.Dr. Halil Özgüç’e, gerekli teknik altyapı ve laboratuvar ortamının sağlanması da emeği geçen, Prof.Dr. İsmet TaŐdelen ve DENTAM sorumlusu Prof.Dr. İsmail Hakkı Ulus’a ve DENTAM çalıŐanlarına, histopatolojik değerlendirmede, mesai dıŐı zamanını bile esirgemeyen, değerli katkıları için, Prof.Dr. Ömer Yerci’ye, istatistiksel incelemede emeği geçen Uz. Dr. Semra Aköz’e ve çalışmanın yürütülmesinde katkıları için Dr.Gürol Ően, Dr.Özgen IŞık ve Dr.Sait Berhuni’ye ve genel cerrahi eğitimimde en büyük payın sahibi değerli hocalarıma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Aydın iline bağlı Köşk ilçesinde, 1973 yılında doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Aydın'da tamamladıktan sonra 1990 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim ve 1997 yılında mezun oldum. Yaklaşık olarak iki yıl Erzurum ili Karaçoban ilçesinde görev yaptıktan sonra, pratisyen hekim olarak, iki yıl da doğum yerim olan Köşk'te Sağlık Grup Başkanlığı görevini yürüttüm. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi A.D'da başlamış olduğum cerrahi eğitimimi 2007 yılında tamamladım. Evli ve bir çocuk babasıyım, orta derecede İngilizce bilmekteyim. Spor, müzik ve halk oyunları hobilerim arasındadır.