

# Prostasiklin Analöđü Olan İloprost'un Postoperatif Peritoneal Adhezyonlar ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

## THE EFFECT OF PROSTOCYCLIN ANALOGUE ILOPROST IN POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESION AND WOUND HEALING

Melih KARABEYOđLU\*, Atilla SORAN\*, Neval SARIOđLU\*, Osman YILDIRIM\*, Abdullah EROđLU\*, Faruk COŞKUN\*, Ömer CENGİZ\*

\*Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi Kliniđi, ANKARA

### Özet

İntestinal obstrüksiyonların en sık nedeni postoperatif dönemde gelişen peritoneal adezyonlardır. Adezyonları önlemek amacıyla bir çok farmakolojik ajan kullanılmış ve bunun yanında titiz bir cerrahi tekniğin önemi vurgulanmıştır. Bu arada kullanılan birçok ajanın yara iyileşmesini olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Biz de çalışmamızda, bu amaçla prostasiklin analöğü olan iloprost kullandık ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık. İki gruba ayrılan 20 Winstar-Albino tipi ratla yaptığımız çalışmada bir gruba laparotomi ve karın içine serum fizyolojik uygulaması, ikinci gruba laparotomi ve iloprost uygulaması yapıldı. Sonuçlar Mazuji skalasına göre değerlendirildi. Yara iyileşmesi histopatolojik inceleme, hidroksiprolin düzeyi ve gerilme gücü ölçümüyle değerlendirildi. İloprost kullanılan grupta, kontrol grubuna göre postoperatif adezyonların istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görüldü ( $p<0.001$ ). Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde ise iloprost kullanılan grupta, kontrol grubuna göre gerilme gücünün ve doku hidroksiprolin değerlerinin istatistiksel olarak azaldığı gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Histopatolojik incelemede ise genel olarak iloprost grubunda granülasyon dokusunun aktif olarak devam ettiği, kontrol grubunda yara iyileşmesinin daha iyi olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak; iloprost, postoperatif peritoneal adezyonları engellerken, yara iyileşmesini geciktirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İloprost, Yapışıklık, Abdomen, Yara iyileşmesi

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:75-83

### Summary

The most common cause of intestinal obstruction is postoperative adhesions. Many pharmacological agent were used to prevent these adhesions, and careful surgical procedure has been emphasized an important factor to reduce the risk of adhesions. It was observed that many agents used for adhesion affect wound healing in a negatively. In this study we used iloprost which is a prostocyclin analog and observed its effect on wound healing. We used 20 Winstar-Albino type rats in 2 groups. In the first group laparotomy and injection of serum physiologic in to abdomen was done and instead of serum physiologic iloprost was used in group 2. The results were evaluated according to Mazuji scales. Wound healing was evaluated according to histopathological examination, the level of hydroxyprolin and measurement of tensile strenght. Postoperative adhesions in iloprost group were statistically less than control group ( $p<0,001$ ). In order to evaluate the wound healing of hydroxyprolin and the amount of level tensile strength in the iloprost group were satistically less than control group ( $p<0,001$ ). Histopathologically it was found that the granulation tissue was active in iloprost group but wound healing was better in control group. As a result, we concluded that iloprost affects wound healing negatively while it prevents the formation of postoperative adhesions.

7

**Key Words:** Iloprost, Adhesion, Abdomen, Wound healing

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:75-83

**Geliş Tarihi:** 24.01.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Atilla SORAN  
Ankara Numune Hastanesi  
2. Cerrahi Kliniđi  
06100, Samanpazarı, ANKARA

Postoperatif peritoneal adezyonlar, günümüz modern cerrahisinin çözüm bekleyen ciddi sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Peritoneal adezyonların oluşumundan sorumlu tutulan nedenler arasında; mekanik zedelenme, venöz

**Tablo 1.** Mazuji sınıflaması (3)

Evre 0-Hiç yapışıklık yok
Evre 1-Çok ince ve parçalı yapışıklıklar var
Evre 2-Kolay ayrılabilen, orta yoğunlukta parçalı yapışıklıklar var.
Evre 3-Kolay ayrılabilen, ancak yoğun ve bütün yapışıklık
Evre 4-Kolay ayrılmayan, çok yoğun, bütün ve geniş yapışıklıklar

staz, bakteriyel kontaminasyon, iskemi, yabancı cisimler, safra ve kanın batın içinde bulunması ilk sıralarda yer alır (1,2). Postoperatif, peritoneal adezyonun engellenmesi amacıyla yapılan araştırmalarda değişik ajanlar kullanılmıştır. Bunların başarısı fibrinöz eksudasyonun ve inflamatuvar reaksiyonun azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu, fibrinolitik aktivitenin uyarılması, fibroblastik aktivitenin inhibisyonu ve hidroflatasyon etkisi (Peritondan zor absorbe olan ajanlarla fibrin kaplı yüzeylerde mekanik ayrışma sağlanmasıdır) şartlarının ne ölçüde sağlayabildiğine bağlıdır. Bu faktörlerden en etkili olanlar koagülasyon inhibisyonu ve fibrinolitik aktivitenin uyarılmasıdır. Biz çalışmamızda fibrinolitik aktiviteyi arttıran, trombosit agregasyonunu önleyen, vazodilatasyon etkisi bulunan ve halen çözümlenmemiş birçok etkisi olduğu düşünülen bir prostaglandin- $I_2$  analogu olan iloprost'un ([5 Z, 9 a, 11a, 13E, 15S]- 6,9 epoxy 15--dinyoroxiprosta-5, 13 dien 1 oic acid) (Sigma Chemical Com) postoperatif peritoneal adezyon oluşumu ve yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

### Materyel ve Metod

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanı yetiştirme laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr. arasında olan 20 adet Winstar-Albino tipi rat kullanıldı.

Tüm deney hayvanları 0.05mg/gr ketamin verilerek uyutuldu. Ratların karın bölgesi traş edildi. Povidon-iodin ile cilt temizliğini takiben 3 cm'lik median kesiyle çöliatomi yapıldı. Çekum batın dışına alınarak serozal defekt (2cm) oluşturuldu, sonra sağda çekum üzerine gelecek şekilde 2 cm<sup>2</sup>'lik periton defekti oluşturuldu. Bu işlemleri takiben Grup 1'e (n=10) 1 cc serum fizyolojik

Grup 2'ye (n=10) ise daha önceden Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalında 1 mgr/0. 25 ml. konsantrasyonda hazırlanan iloprost 10 mgr/kg dozunda batın kapatılmadan hemen önce batın içine verildi. Batın her iki grupta 5/0 prolenle devamlı sütürlerle kapatıldı. Cilt 5/0 prolenle subkutan kapatıldı. Bu işlemler sırasında adezyonu arttıracak herhangi bir ek girişim yapılmadı, profilaktik antibiyotik kullanılmadı.

Postoperatif dönemde ratlar standart fare yemi (pellet yem) ve su ile beslendiler. Grup 2'den bir rat postoperatif 3. günde, peroperatuvar kolon açılmasına sekonder olarak öldü. Grup 1'den bir rat ise rektus kılıfı absesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Kalan ratlar postoperatif 10. günde eterle uyutularak sakrifiye edildiler. Yapışıklıkların daha iyi değerlendirilmesi için batın sol paramedian insizyonla açıldı. Batın içi bulgular ilk operasyona katılmayan iki doktor tarafından değerlendirildi. Mazuji'nin önerdiği sınıflamaya göre kaydedildi (Tablo 1) (3).

Bu işlemlerden sonra cilt sütürleri alınarak, karın cildi karın ön duvarından keskin diseksiyonla ayrıldı. Karın cildi insizyon hattı ortada kalacak şekilde 1x 1 cm. boyutunda üç parçaya ayrıldı.

1. Parça histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehitte 1 gün süreyle tespit edildi. Rutin doku takip işlemlerinden sonra parafinde bloklandı. Çeşitli seviyelerde 5 mikronluk kesitler alındı. Hematoksilen eozinle boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

2. Parça her iki ucundan fikse edilerek kafaları arasında 3 cm olan tensiometre ile 10 mm/dk hızda ölçüldü. Kopma kuvveti kimograt tarafından yazıldı, gram olarak kaydedildi.

3. Parça ise doku alınır alınmaz şok dondurma yapıldı -20°C'de derin dondurucuya alındı. Hidroksiprolin tayini yapıldı (4).

### Hidroksiprolin Tayini

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarında yapıldı. Ağırlıkları 27-97 mg arasında değişen doku örnekleri kullanıldı.

Hidroksiprolin düzeyi Bergmanın Modifiye Stegman yöntemiyle çalışıldı (4).

Sonuçlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bio-İstatistik Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki fark için Mann-Whitney-U testi, Adezyon şiddeti, hidroksiprolin miktarı, gerilme gücü arasındaki ilişki ise Fisher'in Kesin Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir.

## Sonuçlar

### 1) Adezyonların Derecesi

Tüm deney hayvanları postoperatif 10. günde sakrifiye edildiler, yapışıklıklar Mazuji sınıflamasına göre makroskopik olarak değerlendirildi (3). Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Elkins ve arkadaşları, yapışıklık skorundaki Evre 0 ve 1'deki yapışıklıkları anlamsız Evre 2, 3 ve 4'teki yapışıklıkları ise anlamlı yapışıklık olarak değerlendirmişlerdir (5). Elkins'in değerlendirmesine göre çalışmamızdaki deney hayvanlarının dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Sonuçların istatistiksel analizinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 2 (Test grubu) arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p<0.001$ ). İloprost verilen grupta yapışıklıklar ince ve kolayca ayrılabilirken, kontrol grubunda ise yapışıklıklar daha yaygın vasküler ve daha yaygındı (Şekil 1, 2).

Adezyon derecesi ve hidroksiprolin düzeylerinin korelasyonu

Kontrol grubunda adezyonların derecesiyle, hidroksiprolin düzeyleri arasında lineer bir korelasyon olabileceği gösterildi ( $r=0.6163$   $p=0.077$ ). Test grubunda ise adezyonların derecesiyle

**Tablo 2.** Mazuji sınıflamasına göre her evredeki denek sayısı

	Grup I	Grup II
Evre 0	1	5
Evre 1	2	4
Evre 2	3	-
Evre 3	1	-
Evre 4	2	-

**Tablo 3.** Elkins'in değerlendirmesine göre yapışıklık oranları

	Grup 1	Grup 2
Anlamlı yapışıklık (%)	66.7	0
Anlamsız yapışıklık veya yapışıklık yok (%)	33.3	100

hidroksiprolin düzeyleri arasında lineer korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

### 2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla doku hidroksiprolin düzeyi tayini, tensinometrik inceleme ve histopatolojik inceleme yapıldı.

#### a) Doku Kollajen ve Hidroksiprolin düzeyi

Adezyon derecesinin göstergesi olarak kullanılan doku hidroksiprolin içeriği mg. protein başına mgr. hidroksiprolin olarak hesaplanmıştır. Kollajen içeriği ise hidroksiprolin x7.46 değerine eşit tutulmuştur (6).

**Tablo 4.** Doku başına hidroksiprolin ve kollajen değerleri

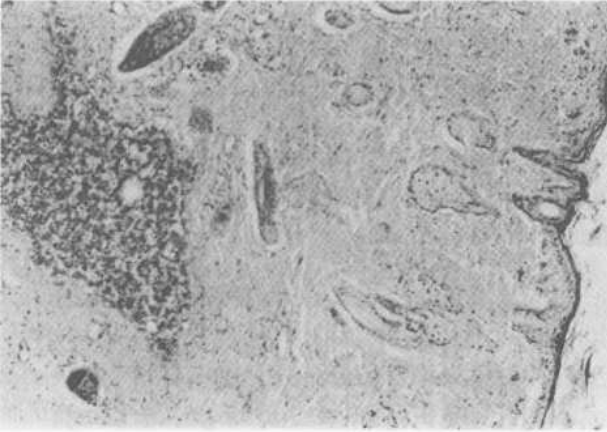
Denek No Grup 1	Hidroksiprolin	Kollajen	Denek No Grup 2	Hidroksiprolin	Kollajen
1	6.79	50.65	1	3.26	24.31
2	5.20	38.79	2	3.60	26.85
3	6.93	51.69	3	6.02	44.90
4	6.61	49.31	4	4.30	32.07
5	7.91	60.11	5	4.98	37.15
6	8.20	61.17	6	5.09	37.97
7	6.20	46.25	7	4.47	33.34
8	8.90	66.39	8	5.44	40.58
9	7.52	56.09	9	4.27	31.85
Ortalama	7.14	53.26	Ortalama	4.60	34.33



Şekil 1. Prostosiklin verilen grupta batın içinin görünümü.



Şekil 2. Kontrol grubunda batın içinin görünümü.



Şekil 3. İloprost verilen grupta yara iyileşmesinin histolojik görünümü.



Şekil 4. Kontrol grubunda yara iyileşmesinin histolojik görünümü.

Grup 1'i oluşturan kontrol grubunda ortalama hidroksiprolin miktarı mgr. doku başına  $7,14 \pm 1,21$  mgr. iken bu değer Grup 2'yi oluşturan test grubunda ise  $4,60 \pm 0,87$  mgr. olarak bulunmuştur. Mann-Whitney-U testi ile yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Ölçülen doku hidroksiprolin ve kollajen miktarları Tablo 4'de gösterilmiştir. Miligram doku başına ölçülen mgr. hidroksiprolin miktarı iloprost kullanılan grupta anlamlı derecede düşük bulundu.

#### b) Gerilme Gücü

İyileşmenin mekanik kanıtını göstermek için tensinometrik inceleme yapıldı. Grup 1'i oluşturan

kontrol grubunda ortalama gerilme gücü  $410 \pm 0,077$  gr/cm iken bu değer Grup 2'yi oluşturan test grubunda  $200 \pm 0,905$  gr/cm olarak bulundu. Mann-Whitney-U testiyle yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). İloprost verilen grupta gerilme gücü anlamlı olarak azalmıştır.

Her iki grupta da hidroksiprolin düzeyi arttıkça gerilme gücünün de arttığı gözlemlendi. Fisher'in kesin Ki-Kare testiyle yapılan istatistiksel analizle her iki grupta hidroksiprolin ile gerilme gücü arasında pozitif yönlü bir ilişki varlığı gösterilmiştir ( $p < 0,005$ ).

### c) Histopatolojik inceleme

Kontrol grubunda 9 adet ratın yara bölgesinden alınan cilt altı dokuları incelendi. Hepsinin kesitinde yüzeyde iltihabi eksuda ve fibrinden oluşan kurut tabakası insizyon hattının periferinden ortaya doğru ilerleyen epitelizasyon saptandı (Şekil 3). Bu yeni oluşan epidermislerde hafif akantoz, bazı alanlarda subepidermal dokudan ayrışmalar izlendi. Altta mikst tipte inflamatuvar hücreler içeren granülasyon dokusu genç bağ dokusundan ve periferinde kollajenden zengindir.

Test grubundaki 9 adet ratın insizyon bölgesinden cilt, cilt altı dokusu biyopsileri incelendi. Hepsinde epitelizasyon başlamıştı. Yüzeyde kurut, altta ise nötrofilden zengin olmak üzere mikst tipte inflamatuvar hücrelerin izlendiği aktif granülasyon dokusu dikkati çekti. Granülasyon dokusunun periferinde bazofilik genç bağ dokusu mevcuttu. Tüm biyopsi örneklerinde; bazılarının ortasında sütür materyallerinin izlendiği mikroabse odakları saptandı (Şekil 4).

Her iki grupta da insizyon subkutan yağ dokusunun altındaki kas dokusuna kadar uzanıyordu. Bu alanlarda kas hücrelerinde şişme, dev hücre dejenerasyonu dikkati çekti. Granülasyon dokusunun periferinde özellikle bağ dokusunun iyi geliştiği alanlarda mast hücresi akümüasyonu izlendi.

### Tartışma

Günümüzde postoperatif peritoneal adezyonları önlemek için kullanılan tıbbi ve cerrahi yöntemlerin, abdominal adezyonu önleyici etkilerindeki belirsizlikten dolayı kullanımları azalmıştır. Postoperatif peritoneal adezyonlar mekanik barsak obstrüksiyonunun (%30-70) ve infertilitenin halen en önemli sebebi olduğundan, adezyonu önleyici yeni maddelerin geliştirilebilmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (7,8). Ancak cerrahi sonrası adezyon oluşumunu engellemek için yeni maddelerin geliştirilmesi, deri ve peritoneal iyileşme sürecindeki farklılıklar, kaviteye giriş, peritoneal fizyolojinin türler arası farklılığı, hayvan modellerinin sınırlılığı, transperitoneal transport ve interperitoneal sirkülasyondaki karmaşık mekanizmalardan dolayı sınırlı kalmıştır.

Mezotelyal ve submezotelyal stromada bulunan aktive peritoneal makrofajlar mezotelyal

tamirin hücresel elementlerinin ana yol göstericisidir. Diğer inflamatuvar hücreler, nötrofiller, endotel hücreleri, trombositler ve fibroblastlar travma sonrası iyileşmeye yardımcı olurlar (9). Periton boşluğu içerisinde fibröz adezyonlar oluşması major klinik problemlerdendir. Deneysel çalışmalarda histolojik olarak adezyon oluşum mekanizması sırasıyla doku inflamasyonu, inflamatuvar eksuda içerisinde fibrin depolanması, kollajen oluşumu ve fibroblast invazyonuyla fibrin organizasyonu takip eden matür fibröz adezyonlara yol açan, kollajen maturasyonudur. Bu patolojik süreç değişmez değildir, fizyolojik veya terapotik yollarla azaltılabilir veya önlenir (10). Adezyon oluşumundaki ilk basamağın temel yolu inflamatuvar reaksiyondur. Cerrahi olarak bunun en yaygın sebebi operasyonlar ve bakteriyel enfeksiyonlardır. Diğer sebepler radyasyon, allerjik reaksiyonlar, kimyasal travmalar ve doku iskemisidir. İnflamatuvar olayın azaltılması operasyonda fazla doku hasarından, yabancı cisim kullanımından kaçınılması, enfeksiyonlardan korunma ve inflamasyonun mediatörleri olan sitokinlere engel olunarak mümkün olabilecektir (10).

İnflamatuvar eksuda içerisinde fibrin depolanması adezyon oluşumunun bir sonraki basamağıdır. Bu olay sistemik antikoagülan tedaviyle önlenir, ancak cerrahi sırasında kullanımı kanama riski taşır (11). Adezyon oluşumunun 3.basamağı matür fibröz adezyonlara yol açan kollajen maturasyonudur. Bu basamak, plazminojen aktivatörleri yardımıyla bloke edilebilir (10).

Adezyonun önlenmesi ve peritoneal iyileşmeyle ilgili çalışmaları yapan araştırmacılar peritoneal iyileşmenin seyrini, inflamatuvar hücrelerin aktivitelerini modifiye ederek iyi yönde değiştirebileceklerini ortaya koydular. Bu konuda yapılan ilk araştırmalarda travma sonrası fazın fagositik içeriklerini elimine ederek doku travmasına karşı inflamatuvar cevabın bozulmasını amaçladılar. İmmünoşüpresifler, örneğin kortikosteroidler bu amaçla kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin yüksek oranda morbidite ve mortalite oranları bildirilmiştir. Seroza ve doku hasarını takiben konnektif doku formasyonunda azalmaya yol açtığı, pnömoni, peritonit, yara enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (4). Daha yeni çalışmalar makrofaj, nötrofil, trom-

bosit, fibroblast ve diğer inflamatuvar hücrelerin yaralanma sonrası fazda, reperitonizasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (10).

Geçen zaman içerisinde adezyon önleyici rejimlerin amacı travma sonrası doku bütünlüğünün sağlanması için inflamatuvar hücrelerin aktivitesine yönlendirilmiştir. Makrofajlar tarafından yönlendirilen reperitonizasyon ve fibrinlizis, hücrelerin buldukları fazdaki esas aktivitelerini bozmadan olmalıdır. Bu teorilerle araştırmacılar peritoneal iyileşmenin patofizyolojik faktörlerini daha iyi inceleyerek peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumunda çeşitli inflamatuvar hücrelerin spesifik rollerini incelediler. Trombosit aktivasyonu, trombosit-endothel hücre etkileşimi ve tromboz, posttravmatik peritoneal iyileşmenin her fazının önemli elemanıdır (9). Doku harabiyetinden sonra ortaya çıkan trombosit aktivasyonu, trombosit kökenli büyüme faktörü, Tromboksan A<sub>2</sub>, Trombosit faktör-4, transforming growth faktör β, Bağ dokusu aktive edici peptit 3, β tromboglobulin, Epidermal growth faktör gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler ve büyüme faktörleri salgılanmasına neden olur (12). Bu faktörler inflamatuvar hücre aktivasyonu yaparlar, trombosit aktivasyonu ve trombosit kökenli mediatörlerin salınımı, non-spesifik fagositik hasarı artırarak, fibroblast proliferasyonu ve kollajen depolanmasını stimüle ederek peritoneal iyileşmeyi kötü yönde etkilerler. Bu da peritoneal yapılara bağlanan fibrin adezyonlarının kalınlaşmasına, aberran kollajen depolanmasına ve yoğun peritoneal adezyon gelişimine neden olur (9,10,12).

Trombosit üzerinden oluşan peritoneal adezyonun oluşumunu engellemek amacıyla heparin, dikumarol, dekstran, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi ajanlar kullanılmıştır. Coşkun ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada, Carboxymethyl Cellulose (CMC) ve Dektran 40 kontrol gruplarına göre adezyonlarda anlamlı azalma sağlarken CMC'de Dektran 40'a göre anlamlı azalma sağlamıştır (13). Ratlarla yapılan çalışmada ise Verapamil ve Pentoksifilin adezyonların önlenmesinde anlamlı bir fayda sağlamamıştır (14) O'leary ve arkadaşlarının heparinle yaptıkları çalışmada; heparinin postoperatif kanamayı arttırdığı gözlenmiştir (15). Düşük molekül ağırlıklı heparinle yapılan bir çalışmada peritoneal adezyonları azalttığı gösterilmiştir (16). Dikumarol, etkisinin

azlığı, yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanım alanı bulamamıştır (17).

Tümör nekrozis faktör-α, interlökin-1 ve 6, Transforming growth faktör-β gibi sitokinler fibroblastlar, makrofajlar, T hücreleri tarafından salınırlar. Sitokinler birçok immünolojik ve proliferatif olaylarda etkilidirler. Hepatosit fibronektin üretiminin stimülasyonu, epitelyal hücre büyümesi ilişkisini düzenlerler (18).

Peritoneal travma sonrası oluşan fibrin depozitlerinin lizisi için, mezotelyal hücreler plazminojeni aktif hale getirme özelliğine sahiptirler ve insan peritonundaki major plazminojen aktivatörü, doku plazminojen aktivatörüdür. Bu madde doku yüzeyleri arasında fibrinöz adezyonların oluşumunun önlenmesinde önemlidir (19). Travma; mezotelyal, inflamatuvar, endotelyal hücrelerden plazminojen aktivatör aktivitesini azaltan plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2 sentez ve salınımı ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu olayın varlığı elektif cerrahiden sonraki ilk 6-12. saatlerde peritoneal sıvıda gösterilmiştir. Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin sentezi sitokinler üzerinden oluyor gibi görünmektedir. Tümör nekrozis faktör-α, interlökin-1 ve 6 travma sonrası peritoneal sıvıda yüksek oranda gösterilmiştir (9,10,20). Yapılan çalışmalarda, Tümör nekrozis faktör-α, interlökin-1 ve 6'nın mezotelyal hücre kültürlerinde plazminojen aktivatör inhibitör 1'i uyardıkları gösterilmiştir (16). Deneysel çalışmalarda değişik preparatlar şeklinde postoperatif dönemde abdominal olarak verilen doku plazminojen aktivatörleri adezyon oluşumunu önlemişlerdir. Ancak kanama, yara iyileşmesinde gecikme ve lokalize enfeksiyon riskinde artışa yol açmışlardır (21). Hershlag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlarda peritoneal yaralanma sonrası interlökin-1 infüze edilmesi sonrasında peritoneal adezyonların arttığı gözlemlendi. Aynı çalışmada interlökin-1'in cAMP bağımlı mekanizmalarla plazminojen aktivatörlerini ve plazminojen aktivatör inhibitörlerini arttırdığı gözlenmiştir. Ek olarak interlökin-1 endotelyal hücrelerden adezyon oluşturucu proteinlerin salınımını arttırmıştır (18). Abdominal yaralanmalarda, normalde görülmeyen adezyon molekülleri, interlökin-1 ile aktif hale geçmektedir. Bu moleküllerin adezyon oluşumunu güçlendireceği ve adezyonlara substrat oluşturacağı düşünülmek-

tedir (18). Saba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada interökin 1 ve 6'nın adezyonları arttırdığı gösterilmiştir (22). Bunlara karşı intraperitoneal verilen interlökin nötralizan antikörlerinin yapışıklıkları azalttığı, yara iyileşmesi açısından yapılan değerlendirmede; gerilme gücü ve kollajen içeriğinin kontrol ve test gruplarında aynı olduğu yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olmadığı gösterilmiştir. Transforming growth faktör  $\beta$ 'nin insanlarda saptanmış en yoğun kaynağı trombositlerdir (20 $\mu$ gr/kg). Peritoneal zedelenme sonrası trombosit agregasyonu ve degranülasyonu olur. Cerrahi zedelenme bölgesinde doku iskemisinin etkisiyle oluşan pH değişiklikleriyle transforming growth faktör  $\beta$  aktive olur. Sialidaz ve proteaz enzimleri salgılanmasına neden olur. Transforming growth faktör- $\beta$  zedelenme bölgesindeki fibroblast ve makrofajları etkileyerek, fibroblastlardan ekstraselüler matriks proteinlerinin salgılanmasını uyarır. Kalın fibröz adezyonlar oluşumuna neden olur. TGF- $\beta$  uygulanmış adezyonlarda artmış sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücre mevcuttur. Bu olay TGF- $\beta$ 'nin inflamatuvar hücre ve fibroblast kemotaksisini uyardığını ve eş zamanlı olarak peritoneal adhezyonları arttırdığı fikrini desteklemektedir (20).

Williams ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada TGF- $\beta$ 'nin intraperitoneal infüzyonunda normal peritonda etkisinin olmadığı gözlenmiş, hasarlanmış peritonda ise adezyonları ileri derecede arttırdığını göstermişlerdir. TGF- $\beta$  nötralizan antikör uygulanan hasarlı peritonda ise adezyon gelişiminin azaldığını göstermişlerdir (20).

Bizim çalışmamızda kullandığımız prostasiklin, prostaglandin sentezinin siklooksijenaz yolunun bir ürünü, vasküler tonus, trombosit fonksiyonları ve trombozun önemli bir regülatörüdür (9,23). Prostrasiklin'in hasarlı dokunun inflamatuvar hücrelerine direk ve indirek etkileri gösterilmiştir. Prostrasiklinin vasküler salınımı; inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu engeller, nötrofil süperoksit, lökotrien B4 üretimini ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder, makrofajların ortaya çıkmasını engeller. Ayrıca mezotel iyileşmesinde kritik bir dönem olan fibrinolizis prostasiklin tarafından orta derecede stimüle edilir (9,23). Prostrasiklinin trombosit agregasyonu ve adezyonunu engelleyici, trombolitik düzenleme, fibrinolitik aktiviteyi arttırıcı ve trombositler, makrofajlar ve erken

dönem inflamatuvar hücrelerden salınan transforming growth faktör- $\beta$ , trombosit kökenli growth faktör, epidermal growth faktör, tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , interlökin-1 ve 6 gibi sitokinlerin postoperatif peritoneal adezyona neden olan, peritoneal yaralanmaya karşı anormal cevabın engellenmesi, vazodilatör etkiyle iskeminin engellenmesi, sitoprotektif etkiyle oluşan serbest radikallerin nötralizasyon etkileri bilindiğinden postoperatif peritoneal adezyon oluşumunu azaltmak amacıyla peritoneal iyileşmenin modülatörü olarak prostasiklin analoglarının kullanılabilceği düşünüldü. Aynı zamanda yara iyileşmesinin ilk evresi olan akut inflamatuvar fazın en önemli ögesi olan sitokinlerin prostasiklin tarafından bloke edilerek yara iyileşmesinde gecikme olup olmayacağı araştırıldı. Bu amaçla uzun etkili bir prostasiklin analogu olan iloprost kullanıldı. İloprost aktif maddenin birçok özelliğini taşır. Vazodilatör, trombosit agregasyonunu süprese edici, fibrinolitik, antiinflamatuvar ve sitoprotektif etkileri mevcuttur (9,23,24). Yaptığımız çalışmada yapışıklıkların makroskopik incelemesinde iloprost verilen grupta Elkins'in değerlendirmesine göre anlamlı yapışıklık gözlenmedi (5). Mevcut yapışıklıklar ince ve kolayca ayrılabilirdi. Kontrol grubundaysa Elkins'in değerlendirmesine göre %67 anlamlı yapışıklık gözlendi. Yapışıklıklar kesif vasküler ve daha yaygındı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,01$ ). Her iki grupta adezyon derecesiyle doku hidroksiprolin düzeyleri arasında lineer bir korelasyon gözlendi ( $p<0,05$ ).

Yara iyileşmesini değerlendirebilmek için cilt örneklerinden doku hidroksiprolin düzeyleri, cilt insizyon hattının gerilme gücü ve insizyon hattının histopatolojik incelemesi yapıldı. İloprost verilen grupta doku hidroksiprolin düzeyleri ve gerilme gücü kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük düzeylerde olduğu gözlendi ( $p<0,01$ ). Histopatolojik incelemede genel olarak kontrol grubunda yara iyileşmesinin ve bağ dokusu gelişiminin daha iyi olduğu, test grubunda ise granülasyon dokusunun aktif olarak devam ettiği ve tüm örneklerde sütür hattında mikroabse odaklarının varlığı gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları gösterdi ki; iloprost postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunun potent bir inhibitörüdür. Ancak iloprostun peroperatif intraperitoneal verilmesi yara iyileşmesini geciktirmiştir. Bu etkinin iloprostun yüksek doz

kullanımına veya antiinflamatuvar etkisine bağlı olabileceği düşünüldü. İloprost'un peroperatuar intraperitoneal kullanımı enfeksiyöz mortalite ve belirgin kanama bozukluğu yapmadı. Steinleitner ve arkadaşları penisilin G proflaksisi sonrası oral iloprost'la yaptıkları çalışmada, iloprost'un postoperatif peritoneal adezyonları azalttığını göstermişlerdir (9). Bu çalışmada iloprost 0.004mg/kg ile 4 mg/kg. doz aralığında kullanılmış ve adezyonlar 4 mg/kg. dozunda en fazla oranda engellenmiştir. Histolojik olarak hiçbir grupta yara iyileşmesi gecikmemiştir. Korkmaz ve arkadaşlarının iloprost'un yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırarak çalışmasında, yara iyileşmesinin gerek mekanik, gerek histolojik olarak geciktiği gözlenmiştir (7). Steinleitner çalışmasında iloprost'u oral ve yüksek dozda kullanmıştır. Bizim çalışmamızdaysa intraperitoneal kullanım seçildi ve çok daha düşük dozlar kullanıldı. Çalışmamızın sonuçları adezyon oluşumu açısından Steinleitner'in çalışmasıyla uyum göstermekle beraber, yara iyileşmesi konusunda bir farklılık söz konusudur. Bu farklılık kanımızca Steinleitner'in yara iyileşmesini yalnızca histolojik olarak değerlendirmesinden kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda yara iyileşmesi histolojik olarak incelendiği gibi gerilme gücü ve hidroksprolin düzeyleriyle de değerlendirilmiştir. Çalışmamız yara iyileşmesi hususunda Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyum göstermektedir.

Non-steroid antiinflamatuvar ajanlarla yapılan çalışmalar da gastrointestinal kanama, enfeksiyonlara direnci azaltma ve yara iyileşmesini geciktirici etkilerinden dolayı kullanımları sınırlıdır (18). E vitaminiyle yapılan çalışmalarda postoperatif peritoneal adezyon gelişimi engellenirken, yara iyileşmesinin geciktiği gözlenmiştir (11). Çalışmaların sonuçları immünomodülatör ve antiinflamatuvar ajanların postoperatif peritoneal adezyonları azaltırken yara iyileşmesini geciktirdiği yönündedir (15,25-27). Selektif immüno-supresyon yapılarak peritoneal yaralanmanın erken döneminde periton içindeki sitokinlere karşı nötralizan antikor kullanarak peritoneal adezyon oluşumunun yara iyileşmesini bozmadan önleyebildiği gösterilmiştir (22). Bu veriler peritoneal adezyonları önlemek için immünomodülatör ve antiinflamatuvar ajanların kullanımının daha çok uzun dönem araştırılması gerektiğini göstermektedir. İloprost,

trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesiyle adezyon oluşumundaki kaskadı önlemede diğer immünomodülatörlerden ayrı bir yol sağlar.

Sonuç olarak, abdominal adezyonlar, intestinal obstrüksiyon ve infertiliteye sebep olan önemli bir komplikasyondur. Postoperatif peritoneal adezyonları önlemek için çok sayıda tıbbi ve cerrahi yöntem olmasına rağmen, kesin etkili, yara iyileşmesi üzerine etkisi olmayan kullanımı kolay bir madde ve metod yoktur. Carson'un ifade ettiği gibi "adezyonların en iyi tedavisi, adezyon oluşumundan korunmadır. En iyi korunma ise, dokuya titiz davranılması ve iyi bir cerrahi teknikle sağlanır" sözü bugün için geçerliliğini korumaktadır (28). Selektif immüno-supresyon yapılarak peritoneal yaralanmanın erken döneminde periton içindeki sitokinlere karşı nötralizan antikor kullanarak, düşük dozlarda iloprost'un erken peroperatuar dönemde kullanımıyla adezyon formasyonunun yara iyileşmesini bozmadan önlenebileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, iloprost'la adezyon önlenmesinin rekombinansı ve farmakokinetiğini incelemek ve klinik çalışmalardaki potansiyel etkilerini anlamak için daha ileri çalışmalara gerek olduğu yönündedir.

#### KAYNAKLAR

1. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolytic on intraperitoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1963; 106: 892.
2. Rambo WM. Irrigation of the peritoneal cavity with cephalotin. *Am J Surg* 1972; 123: 192-5.
3. Mazuji MK, Kalamaheti K, Pawar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg* 1964; 89: 89-101.
4. Bergman I, Loxley R. New spectrophotometric method for determination of proline in tissue hydrolyzates. *Anal Chem* 1970; 42:702-6.
5. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JC. Adhesion prevention by solution of sodium carboxymethyl cellulose in the rat. *Fertil Steril* 1984; 41: 926-31.
6. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147-53.
7. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilsom MS, Menzies D, et al. Adhesion related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-80.
8. Korkmaz A, Yıldırım E, Aras N, ve ark. İloprostun (2K 36 374) yara iyileşmesi üzerine etkisi çift kör kontrollü, in vivo deneysel çalışma. *Ulusal Cer Dergisi* 1989; 5: 21-7.



9. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, Robin B. Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostocyclin analog iloprost in a rodent model. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1817-20.
10. Thompson JN. Pathogenesis and prevention of adhesion formation *Br J Surg* 1995; 82: 3-5.
11. Erkal H, Perek S, Tunalı H, Sonal İ. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde intraperitoneal heparin ve Na-Karboksümetil selüloz'un etkileri. *Çağdaş Cer Dergisi* 1992; 8: 229-34.
12. Riches DW. The multiple roles of macrophages in wound healing in: Clark RAF, Tenson PM, eds. *The molecular and cellular biology of wound repair* New-York: Plenum 1988: 213-42.
13. Coşkun İ, İrfanoğlu ME, Hatipoğlu AR. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Carboxymethyl Cellulose (CMS)'un etkisi. *Ulusal cerrahi Dergisi* 1992; 8: 93-6.
14. Ersoy G, Utkan Z, Gökgöz Ş, Gönüllü N, Dülger M. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde Verapamil ve Pentoksifilin'in etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 229-34.
15. O'leary JP, Wickbom G, Cha Wickbom A. The role of excess necrotic tissue and various blocking agent in the prevention of adhesions *Ann Surg* 1988; June: 693-8.
16. Türkçapar AG, Özarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular Weight Heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995; 80: 92-4.
17. Christon, D. Peritoneal adhesions after laparotomy: prophylactic measures. *HepatoGastroenterol* 1991; 38: 283-6.
18. Hershlag A, Otterness IG, Bliven LM, Diamond MP, Polan ML. The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 :771-4.
19. Özkan K, Malazgirt Z, Özen N. *Yara İyileşmesi; Genel Cerrahi, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd.* 1996: 115-26.
20. Willams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor b on postoperative adhesion formation and intact Peritoneum. *J Surg Res* 1992; 52: 65-70.
21. Dunn RC. Tissue Type plazminogen activator as an adjuvant for postsurgical adhesion. *Pro Clin Biol Res* 1990; 358: 113-8.
22. Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V, Dmbi GV, Dawe EJ, Libcke JH, Silva YJ. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. *Am Surg* 1996; 62: 569-72.
23. Kayaalp O, Türker K. *Eikozonidler; Kayaalp. Tıbbi Farmakoloji, Faryal Matbaacılık, Ankara* 93: 2987-3001.
24. Musial J, Wilczynska M, Unanue ER, Sladek K, Cierniewski CS, Niazkawski R, Szczeklik A. Fibrinolytic activity of prostocyclin and iloprost in patients with peripheral arterial disease. *Prostaglandins* 1986; 31: 61-70.
25. Holden M, Adams LB. Inhibitory effects of cortisone acetate and hydrocortisone on growth of fibroblasts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 95: 364-6.
26. Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991; 3: 369-72.
27. Erlich HD, Torwer H. Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis in and wound repair. *Ann Surg* 1972; 155: 235-40.
28. Larson LS. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *The J Reprod Med* 1984; 29: 143-56.