TR GIRIŞ / KAYIT

TÇCD 2025 42. ULUSAL ÇOCUK CERRAHISI KONGRESI

Bildiri Özeti Göster

Sözlü Sunum - 51

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan postoperatif barsak adezyonlarını önlemede eritropoietinin rolü

Semih Metin [1], Onursal Varlıklı [1], Mustafa Alper Akay [1], Büşra Yaprak Bayrak [2], Gülşen Ekingen Yıldız [1]

[1] Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
[2] Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışma, Wistar Albino sıçanlarda oluşturulan deneysel postoperatif barsak adezyon modelinde, eritropoietinin (EPO) ve farklı uygulama yollarının (intraperitoneal, subkutan ve kombine) antiadeziv etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. EPO'nun antiinflamatuar, antioksidatif ve antifibrotik özelliklerinin, cerrahi sonrası peritoneal yapışıklıkların azaltılmasında etkili olup olamayacağı araştırılmıştır.

Yöntem: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından alınan onay sonrası 47 adet sıçanda çekum abrazyon yöntemi ile standart barsak adezyon modeli oluşturuldu. Hayvanlar yedi gruba ayrıldı: üç deney (EPO) grubu (intraperitoneal, subkutan ve kombine uygulama) ve dört kontrol grubu (aynı yollarla serum fizyolojik uygulanan gruplar ve sham grubu). Denekler, uygun takip ve ilaç uygulamalarını takiben 14 gün

sonra sakrifiye edilerek makroskopik (Nair ve Evans sınıflamaları) ve histopatolojik (Zühlke ve Hooker sınıflamaları) değerlendirme yapıldı.

Bulgular: EPO uygulanan gruplarda kontrol gruplarına kıyasla makroskopik adezyon skorlarında anlamlı azalma gözlendi. Histopatolojik değerlendirmede ise vasküler proliferasyon düzeylerinde EPO'nun anlamlı etkileri saptanmış olup fibrozis ve inflamasyon şiddeti skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: EPO, postoperatif barsak adezyonların önlenmesinde potansiyel bir farmakolojik ajan olarak öne çıkmaktadır. Etik kaygılar nedeniyle grup başına düşen hayvan sayısının az olmasına rağmen saptanan bulgular, EPO'nun klinik kullanımı için yapılabilecek ileri araştırmalara yol gösterici özellikte olacağı görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritropoietin, postoperatif barsak adezyonu, deneysel rat modeli

The role of erythropoietin in preventing experimentally induced postoperative intestinal adhesions in rats

Semih Metin [1], Onursal Varlıklı [1], Mustafa Alper Akay [1], Büşra Yaprak Bayrak [2], Gülşen Ekingen Yıldız [1]

[1] Kocaeli University Medical Faculty Department of Pediatric Surgery

[2] Kocaeli University Medical Faculty Department of Pathology

Aim: This study aimed to assess the anti-adhesive efficacy of erythropoietin (EPO) and its various routes of administration—intraperitoneal, subcutaneous, and combined—in an experimental postoperative peritoneal adhesion model using Wistar Albino rats. The potential role of EPO's anti-inflammatory, antioxidative, and antifibrotic properties in mitigating postoperative adhesion was also examined.

Methods: Following approval from the Institutional Animal Care and Use Committee, a standardized peritoneal adhesion model was established in 47 rats utilizing the cecal abrasion method. The animals were allocated into seven groups: three experimental groups receiving EPO via different administration

routes, and four control groups receiving saline via the same routes, including a sham group. Fourteen days post-intervention, the animals were sacrificed. Adhesions were evaluated macroscopically using the Nair and Evans scoring systems and microscopically using the Zühlke and Hooker classification.

Results: Macroscopic adhesion scores were significantly reduced in the EPO-treated groups compared to the control group. Histopathological evaluation indicated a significant increase in vascular proliferation in the EPO group. However, no statistically significant differences were observed between the groups concerning fibrosis or inflammation severity scores.

Conclusion: EPO appears to be a promising pharmacological agent for the prevention of postoperative peritoneal adhesion. Although the number of animals per group was limited due to ethical considerations, the findings suggest that EPO warrants further investigation. Future studies should assess its potential clinical application.

Anahtar Kelimeler: Erythropoietin, postoperative intestinal adhesion, experimental rat model

KAPAT

Bültenimize Abone Olmak İçin E-posta Adresinizi Yazın

Abone Ol

- Ana Sayfa
- Hakkımızda

SSS

İletişim

WEB ADRESIMIZ:

bildirim.org

E-POSTA GÖNDERIN:

info@bildirim.org

© 2026 Tüm Hakları Saklıdır MODAMOT.com

Kullanım Şartları / Gizlilik Politikası

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan postoperatif barsak adezyonlarını önlemede eritropoietinin rolü

Semih METİN[a], Onursal VARLIKLI[a], Mustafa Alper AKAY[a], Büşra YAPRAK BAYRAK[b], Gülşen EKİNGEN YILDIZ[a]

[a]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli
[b]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Özet

Amaç: Ratlarda cerrahi olarak oluşturulan postoperatif barsak adezyon modelinde, eritropoietin (EPO) uygulamasının ve farklı uygulama yollarının adezyon gelişimi üzerine etkisinin makroskobik ve histopatolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada toplam 47 adet, 300-400 gram ağırlığında Wistar albino rat kullanıldı. Tüm deneklerde standart çekum abrazyon yöntemi ile adezyon modeli oluşturulduktan sonra hayvanlar yedi gruba ayrıldı. Kontrol grupları sham, intraperitoneal serum fizyolojik (SF), subkutan SF ve intraperitoneal+subkutan SF uygulananlar şeklinde dörde ayrıldı. Üç deney grubunda ise sırasıyla intraperitoneal EPO (3500 IU/kg, tek doz), subkutan EPO (500 IU/kg, günaşırı toplam 7 doz) ve kombine intraperitoneal+subkutan EPO (IP 3500 IU/kg, tek doz + SC 500 IU/kg, günaşırı 7 doz) uygulandı. Uygulamalardan 14 gün sonra tüm hayvanlar sakrifiye edilerek karın içi makroskobik adezyonlar (Nair ve Evans sınıflamaları) ile histopatolojik adezyon parametreleri (Zühlke sınıflaması ve Hooker fibrozis, vasküler proliferasyon ve enflamasyon şiddeti skorları) değerlendirildi.

Bulgular: EPO uygulanan gruplarda makroskobik adezyon oluşumunun azaldığı gözlendi. Makroskobik adezyon sınıflamasında (Nair) ve yapışıklık skorlamasında (Evans) deney grupları lehine, kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılık saptandı (p=0,063, p=0,042). Histopatolojik değerlendirmede, EPO verilen ratlarda vasküler proliferasyon skorları anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,089), fibrozis ve enflamasyon skorlarında ise istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte azalma eğilimi görüldü. Farklı uygulama yolları arasında etkinlik açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmezken, subkutan EPO grubunda adezyonların önlenmesi yönünde en belirgin etki gözlendi.

Sonuç: Deneysel bulgularımız, EPO'nun postoperatif barsak adezyonlarını histopatolojik olarak beklenen düzeyde azaltmadığını; ancak diğer sonuçlarla beraber değerlendirildiğinde gelecek vadeden bir ajan olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle EPO uygulaması, yapılacak ileri çalışmalarla beraber, adezyon profilaksisi ve tedavisine yönelik mevcut stratejilere önemli bir alternatif veya ek katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Eritropoietin (EPO), postoperatif barsak adezyonu, deneysel rat modeli

Summary

The role of erythropoietin in preventing experimentally induced postoperative intestinal adhesions in rats

Aim: This study sought to assess the macroscopic and histopathological impacts of erythropoietin (EPO) and its various administration routes on adhesion formation in a surgically induced postoperative intestinal adhesion rat model.

Materials and Methods: A total of 47 Wistar albino rats, each weighing between 300 and 400 grams, were utilized in this study. A standardized cecal abrasion model was employed to induce adhesions in all subjects. The animals were randomly allocated into seven groups: four control groups (sham, intraperitoneal saline, subcutaneous saline, and combined intraperitoneal plus subcutaneous saline) and three experimental groups receiving EPO. The EPO groups were administered intraperitoneal EPO (3500 IU/kg, single dose), subcutaneous EPO (500 IU/kg, every other day for a total of seven doses), or a combination of both. Fourteen days post-intervention, all rats were sacrificed, and intra-abdominal adhesions were assessed both macroscopically (using the Nair and Evans classifications) and histopathologically (employing the Zühlke classification and Hooker's scores for fibrosis, vascular proliferation, and inflammation severity).

Results: The groups treated with EPO demonstrated a reduction in macroscopic adhesion formation. The Nair and Evans scoring indicated significant differences favoring the experimental groups over the controls (p=0,063, p=0,042). Histopathological analysis revealed significantly lower vascular proliferation scores in the EPO-treated rats (p=0,089), while fibrosis and inflammation scores showed a decreasing trend, albeit without reaching statistical significance. Although no statistically significant differences were observed among the administration routes, the subcutaneous EPO group exhibited the most pronounced preventive effect.

Conclusion: The results of our experiment indicate that EPO does not significantly diminish postoperative intestinal adhesions at the histopathological level. Nevertheless, when evaluated in conjunction with other outcomes, EPO has demonstrated potential as a promising therapeutic agent. With further investigation, EPO may serve as a valuable alternative or adjunct to current strategies for the prophylaxis and treatment of adhesions.

Keywords: Erythropoietin (EPO), postoperative intestinal adhesion, experimental rat model

Giriş

Peritoneal adezyon, peritoneal yüzeylerin travma, enflamasyon gibi edinsel nedenlerle hasar görmesi veya embriyolojik dönemdeki gelişimsel anomaliler sonucu, batın içi organ-organ veya organ-karın duvarı arasında anormal fibröz bantların gelişmesidir. Postoperatif intraabdominal adezyonlar (PPA) ise batın içi cerrahi girişimlerin kaçınılmaz ve önemli komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle çocukluk çağındaki hastalarda PPA; intestinal tıkanıklık, kronik karın ağrısı, malnütrisyon ve tekrarlayan cerrahi girişim ihtiyacı, erişkin dönemde de infertilite gibi ciddi sorunlara yol açmakta; hem hasta yaşam kalitesini bozmakta hem de sağlık sistemine ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır[1,2].

EPO, esas olarak hipoksik uyarıya yanıt olarak böbreklerden salınan, eritrosit üretimini uyarıcı etkisiyle bilinen glikoprotein yapısında bir hormondur. Rekombinant formu olan epoetin alfa, başta kronik

böbrek yetmezliği ve kemoterapiye bağlı anemi olmak üzere çeşitli klinik durumlarda yaygın şekilde kullanılmaktadır[3]. Ancak hematopoetik etkilerinin ötesinde EPO'nun sahip olduğu antienflamatuvar, antioksidatif, antifibrotik ve anjiyogenezi artırıcı etkiler, son yıllarda ilgiyle araştırılan özelliklerdendir[4]. Çalışmamızda, EPO'nun postoperatif adezyon gelişimi üzerine etkisini hem makroskobik hem de histopatolojik açıdan değerlendirmeyi ve ayrıca uygulama yoluna göre etkinlik farklılıklarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ-HADYEK) tarafından onaylanmıştır. Çalışmada toplam 47 adet, 300-400 gram ağırlığında Wistar albino rat kullanıldı. Tüm deneklerde standart çekum abrazyon yöntemi ile adezyon modeli oluşturulduktan sonra hayvanlar yedi gruba ayrıldı. Grup kontrol 0 (n=5); sham/negatif kontrol grubu, grup kontrol 1 (n=7); intraperitoneal 1 ml SF uygulanan ratlar, grup kontrol 2 (n=7); subkutan 0,02 ml SF uygulanan ve bu uygulamanın günaşırı toplam 7 kez tekrarlandığı ratlar, grup kontrol 3 (n=7); intraperitoneal 1 ml + subkutan 0,02 ml SF uygulanan ve subkutan uygulamanın günaşırı toplam 7 kez tekrarlandığı ratlar, grup deney 1 (n=7); intraperitoneal olarak 3500 IU/kg EPO verilen ratlar, grup deney 2 (n=7); subkutan 500 IU/kg (0,02 ml) EPO uygulanan ve bu uygulamanın günaşırı toplam 7 kez tekrarlandığı ratlar, grup deney 3 (n=7); intraperitoneal 3500 IU/kg + subkutan 500 IU/kg EPO uygulanan ve subkutan uygulamanın günaşırı toplam 7 kez tekrarlandığı ratlardan oluşturuldu. Bu dozlar, daha önce farklı doku hasarı ve enflamasyon modellerinde kullanılmış dozlara dayandırılarak belirlendi[5–7]. EPO preparatı olarak epoetin alfa içeren, enjeksiyona hazır, stabil çözeltide formüle edilmiş ticari ürün (Dropoetin 4000 IU/0.4 mL) kullanıldı. Anestezi uygulaması amacıyla ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve xylazin hidroklorür (10 mg/kg) kombinasyonu intraperitoneal yolla uygulandı. Laparotomide çekumun antimezenterik yüzeyi, steril, kuru bir gazlı bez ile dikkatli şekilde peteşial kanama odakları oluşuncaya kadar abraze edildi (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1 ve 2: Çekumun antimezenterik yüzeyinin steril gazlı bezle abraze edilmesi

Ratlar, 14 günlük takibin sonunda letal dozda anestezik madde verilerek sakrifiye edildi. Batın ters U insizyon ile açılarak peritoneal yüzeyler ve çekum-mezenterik bölge makroskobik olarak dikkatle değerlendirildi. Postoperatif adezyonlar, Nair makroskobik skorlama sistemi[8] ve Evans'ın yapışıklık skoru[9] temel alınarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede çekum, karşı peritoneal yüzey ve adezyonla ilişkili organlardan alınan yaklaşık 2–3 cm boyutlarında doku örnekleri %10'luk nötral tamponlanmış formalin solüsyonunda en az 48 saat süreyle fikse edildi. Doku takip kasetlerine yerleştirilen örnekler parafine gömüldü ve mikrotom aracılığıyla 4 µm kalınlığında seri kesitler hazırlandı. Kesitler rutin boyama protokolüne göre Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson Trikrom ile boyandı. Histopatolojik değerlendirmeler, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, gruplardan bağımsız ve kör şekilde Olympus BX51TF (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) marka ışık mikroskobu kullanılarak gerçekleştirildi. Değerlendirmeler x4, x10, x20 ve x40 objektif büyütmeleriyle yapıldı. İnceleme sırasında enflamatuvar hücre yoğunluğu (akut/kronik), neovaskülarizasyon, fibrozis düzeyi, kolajen birikimi ve organizasyonu ile mezotelyal hücre bütünlüğü gibi parametreler dikkate alındı. Değerlendirmede Zühlke mikroskobik adezyon[10] ve Hooker semikantitatif (fibrozis, vasküler proliferasyon ve enflamasyon şiddeti)[11] skorlama sistemleri esas alındı. Gruplar arası dağılım karşılaştırmasında hücre sayısına göre Fisher-Freeman-Halton Testi veya Fisher'in Kesin Testi kullanıldı. Etik nedenlerle az sayıda rat kullanılarak yapılan hipotez oluşturma amaçlı gerçekleştirilen bu araştırmada tip 1 hata payı %10 kabul edilmiş olup, anlamlı bulunan ilişkiler ileri araştırmalara yol gösterme amacı taşımaktadır[12,13].

Bulgular

EPO'nun uygulama yolundan bağımsız olarak Nair makroskobik adezyon, Evans yapışıklık ve Hooker vasküler proliferasyon skorlamalarında deney gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılıklar izlendi. Etik nedenlerle grup başına düşen hayvan sayısının az olmasına rağmen izlenen istatistiksel açıdan anlamlı sonuçların yanında diğer mikroskobik adezyon skorlamalarında anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmadı (Tablo 1).

Nair Makroskobik Adezyon Klasifikasyonu	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	3 (11,5)	6 (28,6)	
Grade 1	8 (30,8)	8 (38,1)	
Grade 2	2 (7,7)	4 (19,0)	***0,063***
Grade 3	7 (26,9)	3 (14,3)	
Grade 4	6 (23,1)	-	
Evans'ın Yapışıklık Skoru	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Evre 0	3 (11,5)	6 (28,6)	
Evre 1	8 (30,8)	7 (33,3)	***0,042***
Evre 2	8 (30,8)	8 (38,1)	
Evre 3	7 (26,9)	-	
Zühlke Mikroskobik Adezyon Klasifikasyonu	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	8 (30,8)	9 (42,9)	
Grade 1	7 (26,9)	1 (4,8)	
Grade 2	5 (19,2)	4 (19,0)	0,315

Grade 3	3 (11,5)	5 (23,8)	
Grade 4	3 (11,5)	2 (9,5)	
Hooker Semikantitatif Fibrozis Skoru	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	6 (23,1)	8 (38,1)	0,261
Grade 1	7 (26,9)	8 (38,1)	
Grade 2	6 (23,1)	1 (4,8)	
Grade 3	7 (26,9)	4 (19,0)	
Hooker Semikantitatif Vasküler Proliferasyon Skoru	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	1 (3,8)	-	***0,089***
Grade 1	6 (23,1)	12 (57,1)	
Grade 2	10 (38,5)	4 (19,0)	
Grade 3	9 (34,6)	5 (23,8)	
Hooker Semikantitatif Enflamasyon Şiddeti Skoru	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	5 (19,2)	7 (33,3)	0,510
Grade 1	12 (46,2)	6 (28,6)	
Grade 2	4 (15,4)	5 (23,8)	
Grade 3	5 (19,2)	3 (14,3)	

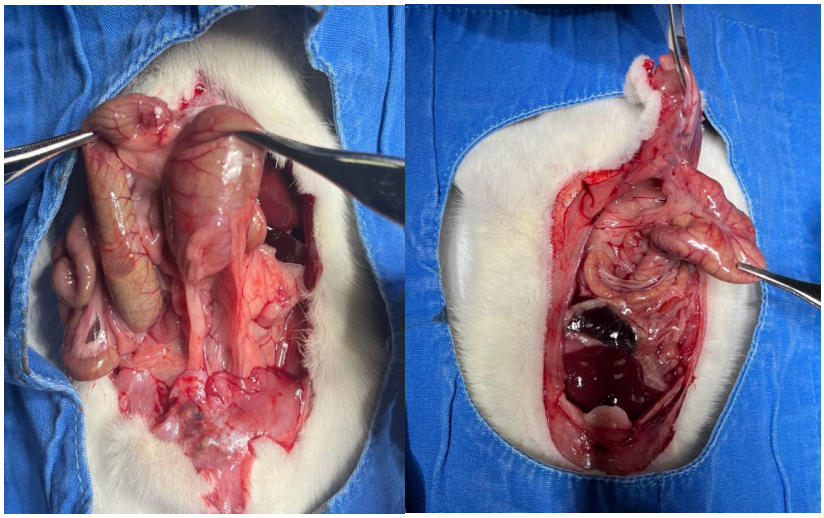
Tablo 1'de deney ve kontrol gruplarına göre makroskobik, mikroskobik ve histopatolojik skorlama sistemlerinin karşılaştırmalı dağılımları sunulmuştur.
*Fisher Freeman Halton Testi

Nair makroskobik adezyon sınıflamasına göre makroskobik bulgular (Şekil 3 ve 4) ve yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur (Tablo 2). Skorlar klinik anlamlılığa göre 0–1 ve 2–4 olarak iki kategoriye ayrılarak analiz edilmiş olup yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır.

Grup	**0-1 Sayı (%)**	**2-4 Sayı (%)**	**p değeri***
K0 (n=5)	1 (20,0)	4 (80,0)	
K1 (n=7)	4 (57,1)	3 (42,9)	0,500
D1 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	
K2 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,296
D2 (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	
K3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,133
D3 (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	

Tablo 2: Nair Makroskobik Adezyon Sınıflamasına Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

*7 grup arası: Fisher Freeman Halton Testi, p=0,334, ikililer arası değerler tabloda sunulmuştur ve Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır.



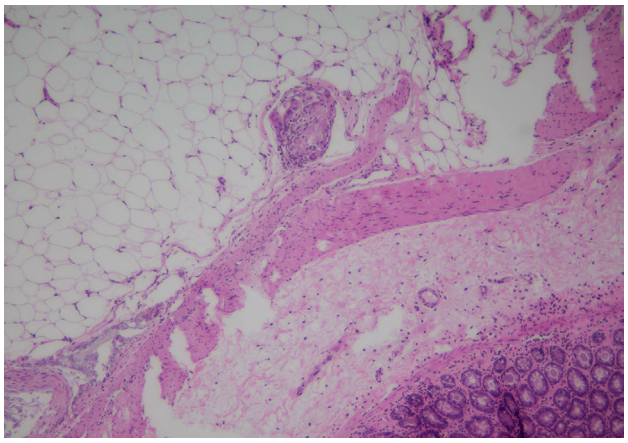
Şekil 3 (sol): Nair sınıflaması grade 2 olan bir denek, Şekil 4 (sağ): Nair sınıflaması grade 4 olan bir denek

Zühlke mikroskobik adezyon sınıflamasına göre histopatolojik bulgular (Şekil 5 ve 6) ve yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur (Tablo 3). Skorlar klinik anlamlılığa göre skor 0-1 ve 2-4 olarak ikiye ayrılarak analiz edilmiş olup yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir. Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

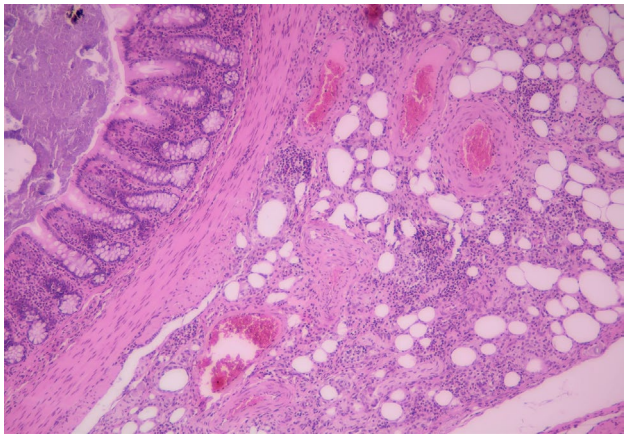
Grup	**0-1** **Sayı (%)**	**2-4** **Sayı (%)**	**p değeri***
K0 (n=5)	3 (60,0)	2 (40,0)	
K1 (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,133
D1 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	
K2 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,500
D2 (n=7)	4 (57,1)	3 (42,9)	
K3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,500
D3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	

Tablo 3: Zühlke Mikroskobik Adezyon Sınıflamasına Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

*7 grup arası: Fisher Freeman Halton Testi, p=0,637, ikililer arası değerler tabloda sunulmuştur ve Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır.



Şekil 5: Serozal yüzde hafif derecede enflamasyon, bağ dokusu proliferasyonu mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit (H&E, x100).



Şekil 6: Serozal yüzde yoğun enflamasyon, anjiyogenezis, bağ dokusu proliferasyonu ve adezyon mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit (H&E, x100).

Hooker semikantitatif fibrozis skorlamasında Deney 1 (IP EPO) grubundaki tüm ratların (%100) ve Deney 2 (SC EPO) grubundaki 6 ratın (%85,7) düşük gradede yer alması daha fazla rat sayılarıyla çalışıldığında sonuçların istatistiksel açıdan da anlamlı olabileceğine işaret etmektedir. Bununla beraber EPO'nun uygulama yollarına göre etkinlik düzeyinde oluşabilecek farklılıkların araştırılmasına yönelik yapılan istatistiksel değerlendirmede kontrol grupları ile deney grupları arasında da anlamlı düzeyde bir farklılık izlenmedi. Ancak Deney 2 (SC EPO) grubundaki ratların Nair makroskobik adezyon skorlamasında %71,4, Hooker semikantitatif fibrozis, vasküler proliferasyon ve enflamasyon şiddeti skorlamalarında da sırasıyla %85,7, %71,4, %85,7 şeklinde düşük gradede yer alarak paralel bir dağılım göstermesi sistemik uygulamanın intraperitoneal uygulamaya göre adezyon oluşumunu daha fazla önleyebileceğini düşündürmektedir.

Tartışma

Postoperatif peritoneal adezyonlar, abdominal cerrahi girişimler sonrasında yüksek oranda görülen ve ciddi klinik sorunlara yol açabilen patolojik oluşumlardır. Her ne kadar günümüzde çeşitli cerrahi teknik iyileştirmeleri ve fiziksel bariyer yöntemleriyle PPA sıklığını azaltmaya yönelik önlemler alınsa da, etkinliği tam olarak kanıtlanmış ve evrensel kabul görmüş bir profilaktik strateji henüz geliştirilmiş değildir[14]. Deneysel çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler, literatürde EPO'nun doku koruyucu ve antienflamatuvar etkilerine dair mevcut bilgilerle uyum göstermektedir. Mondello ve arkadaşlarının peritoneal fibrozis modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek doz EPO uygulanan ratlarda peritoneal hasar bulgularının ve fibrotik değişimlerin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir[6]. Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda da vasküler proliferasyon skorları deney gruplarında anlamlı şekilde düşük görülmüş olup, EPO'nun benzer mekanizmalarla postoperatif adezyon oluşumunu engelleyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca EPO uygulanan gruplarda postoperatif adezyon bantlarının ve makroskobik adezyon skorlarının azaldığının görülmesinin yanında EPO verilen olgulardaki fibrotik yapının daha gevşek olması, EPO'nun antienflamatuvar sitokinleri baskılaması ve oksidatif stresi azaltması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Deneysel çalışmalarda EPO genellikle yüksek dozlarda kullanılarak doku koruyucu etkileri ortaya konmaktadır. Nitekim Mondello ve arkadaşlarının çalışmalarında 5000 IU/kg IP gibi yüksek bir doz kullanmışlardır[6]. Bu kadar yüksek dozlar, özellikle klinik uygulamada, hematopoietik etkiler nedeniyle

eritrosit artışı, hematokrit yükselmesi ve trombotik risk gibi istenmeyen sonuçlar doğurabilir[15]. Bizim çalışmamızda da benzer doz aralıkları kullanıldığı için, elde edilen faydalı etkinin yanı sıra bu risklerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Gelecekteki çalışmalarda, EPO'nun adezyon önleyici etkisini eritropoetik aktivitesinden ayrıştırmak amacıyla modifiye EPO türevleri (örn. karbamil edilmiş EPO gibi) [16] değerlendirilebilir. Ayrıca, EPO'nun optimal uygulama zamanlaması da önem arz eder. Cerrahi sonrası çok erken dönemde verildiğinde enflamasyonu aşırı baskılayarak enfeksiyon riskini artırma potansiyeli teorik olarak mevcuttur; çok geç verildiğinde ise oluşmuş fibrin organizasyonuna etkisi sınırlı kalabilir. Bu nedenle, ideal uygulama zamanı olarak cerrahi travmayı takiben ilk birkaç saat içinde veya en geç ilk günde başlanması düşünülebilir, ancak bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Mevcut bulgularımızı, literatürde benzer amaçla kullanılan diğer ajanların etkileriyle de karşılaştırmak yararlı olacaktır. Postoperatif adezyonları önlemek üzere şimdiye dek pek çok farmakolojik ve fiziksel yöntem test edilmiştir. Bunlar arasında intraperitoneal antikoagülan ve fibrinolitik ilaçlar (heparin, doku plazminojen aktivatörleri gibi), antienflamatuvar ajanlar (steroidler, NSAID'ler), antioksidanlar (vitamin E, süperoksit dismutaz türevleri), immün modülatörler, bariyer amaçlı membran veya jeller (hyaluronik asit türevleri, karboksimetilselüloz vb.) ve yeni biyolojik ajanlar (kök hücre uygulamaları) sayılabilir[1]. Bu çeşitlilik, tek başına ideal bir çözümün henüz bulunamadığını göstermektedir.

Adezyon gelişiminin temelinde ameliyat sonrası peritoneal yüzeylerde oluşan fibrin pıhtısının yetersiz fibrinolizi yatar. Bu nedenle, pıhtı oluşumunu engelleyerek adezyonları önlemek mantıklı bir stratejidir[17]. Heparin ve benzeri antikoagülanlar, fibrin depozisyonunu azaltarak yapışıklık köprülerinin oluşmasını engelleyebileceği için sıkça araştırılmıştır. Çeşitli formlarda (konvansiyonel ve düşük molekül ağırlıklı heparin) ve değişik uygulama protokolleriyle sonuçlar değerlendirilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) ve standart heparinin kullanıldığı bir deneyde, ratlar farklı şekillerde heparin uygulamasına tabi tutulmuştur. Tüm gruplarda standart cerrahi travma ile adezyon oluşturulduktan sonra, kontrol gruplarına ek olarak intraperitoneal ve subkutan yollarla DMAH ve heparin uygulanmış, takiben on dört gün sonra adezyon skorları değerlendirilmiştir. Sonuçlar, intraperitoneal DMAH verilen grupta adezyon skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Buna karşın, subkutan DMAH verilen grup kontrolüyle kıyaslandığında belirgin bir fark oluşturmamıştır. Ayrıca intraperitoneal DMAH ile subkutan DMAH grupları karşılaştırıldığında da IP uygulamanın üstün olduğu istatistiksel olarak ortaya konmuştur[18]. Kendi çalışmamız bağlamında, biz de EPO'nun uygulama yöntemine göre etkinlik düzeyindeki farklılıkları araştırmak amacıyla deney gruplarında sadece intraperitoneal, sadece subkutan ve hem intraperitoneal hem subkutan yollarla ilaç uygulamasını gerçekleştirdik. EPO verilen gruplarda fibröz adezyonların daha zayıf ve ince yapıda olduğu gözlenmesi, EPO'nun koagülasyon-fibrinoliz dengesini enflamasyon üzerinden olumluya çevirmesiyle açıklanabilir.

Glukokortikoid grubu steroidler güçlü antienflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahiptir. Gazzaniga ve arkadaşlarının klasik sıçan çalışmasında, peritoneal adezyon modeli oluşturulan hayvanlara farklı steroid türevleri çeşitli yollarla uygulanmıştır. İntraperitoneal veya sistemik steroid uygulamalarının, adezyon bantlarının toplam sayısını azaltabildiği ancak tek başına steroid tedavisinin adezyonun şiddetini anlamlı derecede değiştirmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, metilprednizolon ve deksametazon uygulama yoluna göre farklı sonuçlar vermiş; bazı gruplarda kontrolle kıyaslandığında

adezyon sayısında azalma görülürken, hiçbiri tam koruma sağlayamamıştır. Yine de, steroid verilen gruplarda adezyon sayısının kontrol grubuna göre düşme eğiliminde olması, enflamasyon baskılanmasının kısmen faydalı olduğunu göstermiştir[19]. Kendi çalışmamızda da benzer şekilde, doku iyileşmesini tamamen durdurmaksızın makroskobik adezyon skorlarında düşüş elde edilmiştir. EPO ile steroidleri karşılaştırdığımızda, steroidlerin çok güçlü yangı baskılayıcı etkisine karşılık EPO'nun daha dengeli bir antienflamatuvar ve doku koruyucu profil sunduğunu söyleyebiliriz. EPO, steroidlerin yan etki profiline (ör. enfeksiyon, hiperglisemi) sahip olmaksızın adezyon riskini azaltma potansiyeli taşıdığından, bu iki yaklaşım adezyon profilaksisinde alternatif veya kombinasyon şeklinde değerlendirilebilir.

Adezyonların ana yapısal bileşeni fibrindir; dolayısıyla oluşan fibrin matriksini ameliyat sonrası hızla parçalamak, yapışmaların kalıcı hale gelmesini önleyebilir. Bu prensiple, plazminojen aktivatörleri gibi fibrinolitik ajanlar deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Streptokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) en çok test edilen fibrinolitiklerdendir. Fibrinoliz sistemini aktifleyen bakteri kaynaklı bir enzim olan streptokinaz, çeşitli doz ve uygulama rejimleriyle adezyon profilaksisinde incelenmiştir. Smaniotto ve arkadaşları, sıçanlarda ameliyat sonrası intraperitoneal streptokinaz uygulamasının 3. günde adezyon sayısını ve kalınlığını belirgin şekilde azalttığını rapor etmişlerdir; streptokinaz verilen hayvanlarda kontrol grubuna göre çok daha az ve ince adezyon olduğu not edilmiştir[20]. Daha güncel bir çalışmada, streptokinazın hem kısa vadede (7. günde) hem de uzun vadede (1. ayda) adezyon oluşumuna etkisi değerlendirilmiştir. Cerrahi oluşturulan adezyon modelinde ikinci bir laparotomi esnasında peritoneal boşluğa 20.000 IU streptokinaz enjekte edilmiş ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Streptokinaz verilen grupta 7. günde hiç adezyon bandı gözlenmezken, kontrol grubunda çoğu hayvanda adezyonlar tespit edilmiştir. Bu fark 1 ay sonra da devam etmiş; streptokinaz uygulanan sıçanların karın boşluklarının adezyondan tamamen arınmış olduğu, kontrol gruplarındaysa yapışıklıkların sebat ettiği belirtilmiştir. İstatistiksel analizde, streptokinaz grubunun ortalama adezyon skorunun her iki kontrol grubundan (ilaçsız ve salin alan gruplardan) anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır[21]. Fibrinolitik ajanlarla karşılaştırıldığında, EPO'nun avantajı sistemik etkiyle hem enflamasyonu hem fibrozisi aynı anda baskılaması, dezavantajı ise mevcut fibrin birikimini doğrudan çözme kabiliyetinin olmamasıdır. Mevcut literatüre göre EPO, fibrinolitiklere göre daha az kanama riski olduğundan dolayı daha güvenli ancak etki mekanizması yönünden dolaylı bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, EPO ile gerçekleştirdiğimiz deneysel çalışma bulguları, günümüze kadar yapılan çalışmalar ışığında değerlendirildiğinde, EPO'nun postoperatif adezyonların azaltılmasında gelecek vadeden bir ajan olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle EPO, adezyon profilaksi ve tedavisine yönelik mevcut stratejilere önemli bir alternatif veya ek katkı sağlayabilir.

Kaynakça

1. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol WJG*. 2011;17(41):4545-4553. doi:10.3748/wjg.v17.i41.4545

2. Sikirica V, Bapat B, Candrilli SD, Davis KL, Wilson M, Johns A. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US. *BMC Surg*. 2011;11:13. doi:10.1186/1471-2482-11-13

3. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie*. 2013;40(5):302-309. doi:10.1159/000356193

4. Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):79. doi:10.1038/s41419-020-2276-8

5. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CNE, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2012;16(6):1256-1274. doi:10.1007/s11605-011-1819-9

6. Mondello S, Mazzon E, Di Paola R, et al. Erythropoietin suppresses peritoneal fibrosis in rat experimental model. *Eur J Pharmacol*. 2009;604(1-3):138-149. doi:10.1016/j.ejphar.2008.11.039

7. Brines M, Cerami A. The receptor that tames the innate immune response. *Mol Med Camb Mass*. 2012;18(1):486-496. doi:10.2119/molmed.2011.00414

8. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1974;108(6):849-853. doi:10.1001/archsurg.1974.01350300081019

9. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg*. 1993;165(2):229-232. doi:10.1016/s0002-9610(05)80516-1

10. Zühlke HV, Lorenz EM, Straub EM, Savvas V. [Pathophysiology and classification of adhesions]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verhandlungen Dtsch Ges Chir Dtsch Ges Chir Kongr*. Published online 1990:1009-1016.

11. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh--a randomized, controlled study. *Surgery*. 1999;125(2):211-216.

12. Fitts DA. Ethics and animal numbers: informal analyses, uncertain sample sizes, inefficient replications, and type I errors. *J Am Assoc Lab Anim Sci JAALAS*. 2011;50(4):445-453.

13. Farrar BG, Vernouillet A, Garcia-Pelegrin E, et al. Reporting and interpreting non-significant results in animal cognition research. *PeerJ*. 2023;11:e14963. doi:10.7717/peerj.14963

14. Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg*. 2011;98(11):1503-1516. doi:10.1002/bjs.7657

15. Yildirim A, Ozkan OV, Aslan A, Koseoglu Z, Borazan A. The effects of low-dose erythropoiesis-stimulating agents on peritoneal fibrosis induced by chemical peritonitis and on peritoneal tissue MMP-2 and TIMP-2 Levels in rats. *Ren Fail*. 2009;31(7):567-572. doi:10.1080/08860220903033716

16. Singh R, Hussain J, Kaur A, et al. The hidden players: Shedding light on the significance of post-translational modifications and miRNAs in Alzheimer's disease development. *Ageing Res Rev*. 2023;90:102002. doi:10.1016/j.arr.2023.102002

17. Fatehi Hassanabad A, Zarzycki AN, Jeon K, et al. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. *Biomolecules*. 2021;11(7):1027. doi:10.3390/biom11071027

18. Türkçapar AG, Ozarslan 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(1):92-94.

19. Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB, Oppenheim EB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1975;110(4):429-432. doi:10.1001/archsurg.1975.01360100071012

20. Smaniotto B, Biondo-Simões M de LP, Artigas GV, Silva A de PG da, Collaço LM, Ramasco GV. Effect of streptokinase in the prevention of intra-abdominal adhesions in the rat. *Acta Cirúrgica Bras*. 1997;12:240-245. doi:https://doi.org/10.1590/S0102-86501997000400005

21. Hosseini A, Akhavan S, Menshaei M, Feizi A. 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*. 2018;7:16. doi:10.4103/abr.abr_225_16

42. ULUSAL ÇOCUK CERRAHİSİ KONGRESİ

15. ULUSAL PEDİATRİK ÜROLOJİ KONGRESİ

28. ULUSAL ÇOCUK CERRAHİSİ HEMŞİRELİĞİ KONGRESİ

2 - 5 Ekim 2025

Elexus Hotel - Girne, K.K.T.C.



Semih Metin

*2-5 Ekim 2025 tarihleri arasında **Elexus Hotel, Girne'** de düzenlenen*
42. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi,
***15. Ulusal Pediatrik Üroloji Kongresi** ve*
***28. Ulusal Çocuk Cerrahisi Hemşireliği Kongresi'** ne katılmıştır.*

Tutku SOYER
TÇCD Başkanı ve Kongre Başkanı

Baran TOKAR
PEDURO Başkanı ve Kongre Başkanı

Ayşe İSLAMOĞLU
ÇCHD Başkanı ve Kongre Başkanı

TTB-STE/SMG Kredilendirme Kurulu tarafından " 35 " TTB-STE/SMG kredi puanı ile kredilendirilmiştir.



42

2 -
Ele