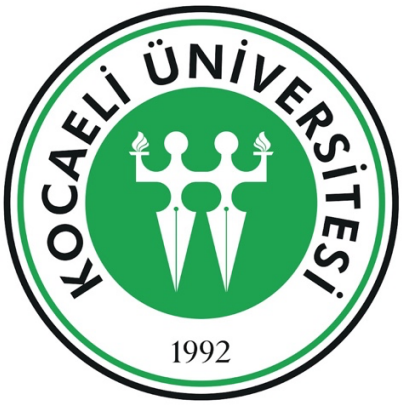


T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

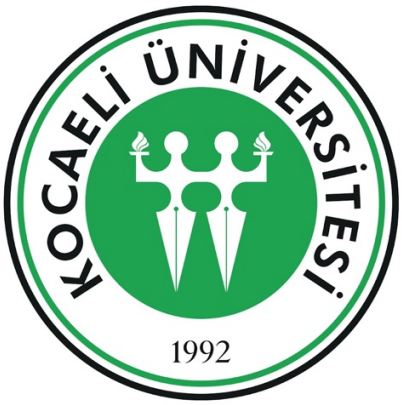
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN POSTOPERATİF BARSAK ADEZYONLARINI ÖNLEMEDE ERİTROPOİETİNİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semih METİN

KOCAELİ / 2025



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN POSTOPERATİF BARSAK ADEZYONLARINI ÖNLEMEDE ERİTROPOİETİNİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semih METİN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Onursal VARLIKLI

Bu araştırma, TTU-2024-3977 kodlu proje olarak Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

KOCAELİ / 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ii**
TABLO LİSTESİ ..... **iv**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. PERİTON EMBRİYOLOJİSİ 4
2.2. PERİTON ANATOMİSİ 5
2.3. PERİTON HİSTOLOJİSİ 8
2.4. PERİTON FİZYOLOJİSİ 10
2.5. NORMAL PERİTONEAL İYİLEŞME 13
2.6. ANORMAL PERİTONEAL İYİLEŞME VE ADEZYON OLUŞUMU ... 15
2.7. PERİTONEAL ADEZYONLAR 18
2.7.1. Doğumsal Peritoneal Adezyonlar 18
2.7.2. Edinsel Peritoneal Adezyonlar 19
2.7.3. Peritoneal Adezyon Gelişimi 21
2.2.4. Peritoneal Adezyonların Nedenleri 22
2.7.5. Peritoneal Adezyonların Klinik Önemi 24
2.7.6. Peritoneal Adezyonların Önlenmesi ve Tedavisi 27
2.8. ERİTROPOİETİN 31
2.8.1. Tanım ve Moleküler Yapı 31
2.8.2. Sentezi ve Üretim Yerleri 31
2.8.3. Reseptörleri ve Sinyal İletimi 32
2.8.4. Normal Fizyolojik Görevleri 33
2.8.5. Klinik Kullanım Alanları 34
2.8.6. Uygulama Yolları ve Dozaj Rejimi 35
2.8.7. Yan Etkiler ve Güvenlik 35

2.8.8. Hematopoetik Sistem Dışı Etkileri.....36
2.8.9. Cerrahi Sonrası Adezyonlar ve Eritropoietinin Potansiyeli.....40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....42
3.1. DENEY HAYVANLARI VE BARINMA KOŞULLARI.....42
3.2. DENEY GRUPLARI VE RANDOMİZASYON.....42
3.3. ANESTEZİ UYGULAMASI VE MODEL OLUŞTURULMASI……..43
3.4. TAKİP, SAKRİFİKASYON VE DOKU ÖRNEĞİ TOPLAMA 45
3.5. ADEZYONUN MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRİLMESİ……...46
3.6. ADEZYONUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ……...46
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ 48
4. BULGULAR 49
4.1. MAKROSKOBİK BULGULAR……52
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR……55
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇLAR 69
7. KAYNAKÇA 70

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecim boyunca iyi şekilde yetişmem için gösterdikleri ilgiyi ve yaptıkları katkıları unutmayacağım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gülşen Ekingen Yıldız'a, Sayın Doç. Dr. Mustafa Alper Akay'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Onursal Varlıklı'ya; birlikte çalışmaktan memnuniyet ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığımız hemşire, sekreter ve personellere; destek, dua ve yardımlarını hiç esirgemeyen aileme; ışığıyla yolumu ve hayatımı aydınlatan sevgili eşim Elif'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semih METİN

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP: Adenozin trifosfat

Bcl: B hücreli lenfoma gen ailesi

BPD: Bronkopulmoner displazi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CMC: Karboksimetil selüloz

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

ECFU-E: Eritroid koloniyi stimüle edici faktör

EMT: Epitel-mezenkimal geçiş

EPO: Eritropoietin

EPOR: Eritropoietin reseptörü

ERK: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz

ESA: Eritropoez uyarıcı ajan

FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GİS: Gastrointestinal sistem

HADYEK: Hayvan deneyleri yerel etik kurulu

HIF: Hipoksi ile indüklenmiş faktör

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

IL-1: İnterlökin-1

IL-10: İnterlökin-10

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IP: İntraperitoneal uygulama

IU: Uluslararası ünite

İBH: Enflamatuvar barsak hastalığı

İBT: İnce barsak tıkanıklığı

JAK: Janus kinaz

MAPK: Mitojen aktive protein kinaz

MCP: Monosit kemotaktik proteini

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MPO: Miyeloperoksidaz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NSAID: Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

PAR: Poli-ADP riboz

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PI3K/Akt: Fosfotidilinozitol 3-kinaz ve protein kinaz B sinyal yolu

PPA: Postoperatif peritoneal adezyon

PRR: Kalıp tanıma reseptörü

SC: Subkutan uygulama

SF: Serum fizyolojik

STAT: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü-β

TLR: Toll-like reseptör

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Cerrahi işlem sırasında adezyona neden olan faktörler ve etkileri.....18

Tablo 2. Peritoneal adezyonları önlemeye yönelik kullanılan fiziksel bariyerler ve özellikleri……28

Tablo 3. Nair makroskobik adezyon sınıflaması.....46

Tablo 4. Evans'ın yapışıklık skorlaması.....46

Tablo 5. Zühlke mikroskobik adezyon sınıflaması.....47

Tablo 6. Hooker semikantitatif fibrozis skorlaması.....47

Tablo 7. Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skorlaması.....48

Tablo 8. Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skorlaması.....48

Tablo 9. Tüm ratlarda değerlendirilen makroskobik, mikroskobik ve histopatolojik skorlama sistemlerinin dağılımları.....49

Tablo 10. Deney ve kontrol gruplarına göre makroskobik, mikroskobik ve histopatolojik skorlama sistemlerinin karşılaştırılması.....50

Tablo 11. Nair makroskobik adezyon sınıflamasına göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma.....53

Tablo 12. Evans'ın yapışıklık skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma…..54

Tablo 13. Zühlke mikroskobik adezyon sınıflamasına göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma.....57

Tablo 14. Hooker semikantitatif fibrozis skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma.....58

Tablo 15. Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma.....59

Tablo 16. Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma.....60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Anestezi uygulaması sonrası deneğe uygun pozisyon verilmesi…….44

Şekil 2. Midline vertikal insizyon ile laparotomi işlemi……..44

Şekil 3. Çekumun batın dışına alınması ve deney modeli için hazırlanması……44

Şekil 4. Abrazyon sonrası çekum görünümü……...44

Şekil 5. Abrazyon sonrası çekum görünümü……...44

Şekil 6. Laparotomi işlemi sonrası insizyonun kapatılması…….44

Şekil 7. Ters U insizyon ile laparotomi işlemi…….45

Şekil 8. Makroskobik adezyon değerlendirmesi için batının uygun şekilde açılması..45

Şekil 9. Çekum Nair grade 1, Evans grade 1 olan denek……..52

Şekil 10. Çekum Nair grade 2, Evans grade 2 olan denek……52

Şekil 11. Çekum Nair grade 3, Evans grade 3 olan denek……52

Şekil 12. Çekum Nair grade 4, Evans grade 3 olan denek……52

Şekil 13. Nair makroskobik adezyon sınıflamasına göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma……53

Şekil 14. Evans'ın yapışıklık skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma……54

Şekil 15. Serozal yüzde minimal enflamasyon mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit……..55

Şekil 16. Serozal yüzde hafif derecede enflamasyon, bağ dokusu proliferasyonu mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit……..55

Şekil 17. Serozal yüzde orta derecede enflamasyon, bağ dokusu proliferasyonu mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit……..56

Şekil 18. Serozal yüzde yoğun enflamasyon, anjiyogenezis, bağ dokusu proliferasyonu ve adezyon mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit……...56

Şekil 19. Zühlke mikroskobik adezyon sınıflamasına göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma……57

Şekil 20. Hooker semikantitatif fibrozis skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma……58

Şekil 21. Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma……...59

Şekil 22. Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skoruna göre tüm gruplar arasındaki karşılaştırma……...60

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

ABSTRACT

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

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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]

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.[3] Bu nedenle yeni farmakolojik yaklaşımların araştırılması büyük önem arz etmektedir.

Postoperatif intraabdominal adezyonların patofizyolojisinde; peritoneal hasar sonrası aktive olan enflamatuvar sürece bağlı olarak fibrin eksudanın lokal birikimi ve bu eksudanın yeterince çözünememesi sonucu fibröz bantların gelişmesi başlıca mekanizmadır. Fibrinolitik aktivitenin yetersizliği, özellikle fibröz dokuların organize olarak kalıcı adezyonlara dönüşmesini kolaylaştırmaktadır. Bu süreci etkileyen çok sayıda hücresel ve humoral faktör olduğu bilinmektedir: mezotel hücrelerinin harabiyeti, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu, sitokin ve büyüme faktörü salınımı, fibroblast aktivasyonu ve kolajen sentezi gibi birçok basamak bu süreçte rol oynar.[3,4]

Son yıllarda klasik antienflamatuvar ilaçlara ek olarak yeni nesil doku koruyucu ajanlar üzerinde yoğunlaşılmıştır. 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. Ancak hematopoetik etkilerinin ötesinde EPO'nun sahip olduğu antienflamatuvar, antioksidatif, antifibrotik ve anjiyogenezi artırıcı etkiler, son yıllarda ilgiyle araştırılan özelliklerdendir.[5]

EPO'nun enflamasyonu baskılaması, serbest radikal oluşumunu azaltması ve endotel hücrelerini koruyarak dokular arası ödemi sınırlaması gibi özellikleri, postoperatif yara iyileşmesinde de olumlu sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir. Nitekim hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalar, EPO'nun peritoneal fibrozisi baskılayabileceğini ve peritonit benzeri enflamatuvar durumlarda adezyon gelişimini azaltabileceğini ortaya koymuştur.[5]

Öte yandan, EPO'nun etki profili uygulama şekline ve dozuna göre değişkenlik gösterebilir. Literatürde, intraperitoneal (IP) uygulamaların lokal antienflamatuvar etkiyi ön plana çıkardığı, subkutan (SC) uygulamaların ise sistemik düzeyde immün regülasyonu hedeflediği bildirilmiştir. [6] Bu nedenle, farklı uygulama yollarının deneysel olarak karşılaştırılması, EPO'nun klinik kullanımı açısından yol gösterici olacaktır.

Bu tez çalışması kapsamında, Wistar Albino ratlar kullanılarak standart bir çekum abrazyon yöntemi ile postoperatif peritoneal adezyon modeli oluşturulmuş ve ardından farklı yollarla EPO uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Deney gruplarında intraperitoneal, subkutan ve kombine (intraperitoneal+subkutan) yollarla EPO uygulaması yapılmış; bu gruplara karşılık gelen kontrol gruplarında aynı yöntemlerle serum fizyolojik uygulaması yapılmıştır. Takiben, 14 gün sonra tüm denekler sakrifiye edilerek karın içi makroskobik adezyon (Nair ve Evans sınıflamaları) ve mikroskobik adezyon parametreleri (Zühlke ve Hooker sınıflamaları) ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, EPO'nun postoperatif adezyon gelişimi üzerine etkisini hem makroskobik hem de histopatolojik açıdan değerlendirmeyi ve ayrıca uygulama yoluna göre etkinlik farklılıklarını belirlemeyi amaçladık. Özellikle klinik pratiğe geçiş açısından, EPO'nun lokal veya sistemik uygulama yollarının etkinlik farkı önem arz etmektedir.

Bu tez çalışması ile aşağıdaki sorulara bilimsel yanıt aranması hedeflenmiştir:

1. Rekombinant EPO (epoetin alfa) uygulaması, deneysel olarak oluşturulan postoperatif bağırsak adezyonlarının şiddetini azaltabilir mi?
2. EPO'nun intraperitoneal, subkutan veya kombine uygulanmasının etkinlik düzeylerinde fark var mıdır?
3. EPO uygulamasının histolojik doku düzeyindeki etkileri (fibrozis, enflamasyon, vaskülarite) nelerdir?

4. Bu etkiler, gelecekte klinik kullanım potansiyeli taşıyacak şekilde farmakolojik profil geliştirilmesine katkı sunabilir mi?

Sonuç olarak bu çalışma, postoperatif adezyonlara karşı etkili olabilecek yeni bir ajan olan EPO'nun deneysel hayvan modeli üzerindeki etkisini bilimsel olarak incelemeyi ve tedavi seçeneklerine katkı sunmayı hedeflemektedir. Çalışmanın literatürdeki benzer deneysel araştırmalarla karşılaştırılması sonucunda, EPO'nun antiadeziv etkisinin potansiyeli hakkında daha net bir fikir elde edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİTON EMBRİYOLOJİSİ

Periton, mezoderm kökenli bir seröz membran olup, vücut boşluklarını saran ve iç organları örten bir yapıdır. Embriyonik gelişimin üçüncü haftasındaki gastrulasyon ile başlayan süreçte, embriyonik disk üç temel germ tabakasına ayrılır: ektoderm, mezoderm ve endoderm. Peritonun gelişimi esasen mezoderm tabakasından kaynaklanmaktadır. Bu mezoderm tabakası daha sonra paryetal (somatik) ve visseral (splanknik) olmak üzere iki ayrı katmana ayrılır.[7,8]

Bu ayrışma sonucu, iki mezodermal tabaka arasında intraembriyonik sölom adı verilen boşluk oluşur. İntraembriyonik sölomun kaudal (alt) bölgesinden gelişen yapı, ilerleyen haftalarda periton boşluğunun temelini oluşturur. Gelişen batın içi organların bu boşluğa doğru göçü (invajinasyonu) sırasında, söz konusu organlar visseral periton ile çevrelenir. Buna karşılık, intraembriyonik sölomun dış kısmını döşeyen somatik mezoderm, paryetal periton haline gelir.[8]

Embriyonik dönemin 4–5. haftalarında, ön, orta ve arka bağırsak kısımları oluşmaya başlar. Bu süreçte özellikle orta bağırsak, hızla uzayarak geçici olarak umblikal bölgeden herniye olur. Bu fizyolojik herniasyon sonrasında orta bağırsak 270 derece saat yönünün tersine olan dönüşünü tamamlayarak karın boşluğuna geri döner. Bu süreç, barsakların karın boşluğu içindeki nihai anatomik yerleşimlerini belirlerken, aynı zamanda mezenter ve peritoneal yapıların da organizasyonunu şekillendirir.[7,9]

Mezenter, periton boşluğuna doğru uzanan barsakları arka karın duvarına asan çift katlı bir peritoneal yapıdır. Mezenterin gelişimi sırasında, visseral ve paryetal periton yaprakları birbirine bağlanır. Bu bağlantılar bazı bölgelerde kalıcı hale gelir ve ligamentöz yapılar olarak adlandırılır. Bu ligamentler (örneğin hepatoduodenal, gastrokolik ligamentler) aslında embriyonik periton katlantılarının kalıntılarıdır.[10]

Gelişen karaciğer, mide, dalak ve barsak gibi abdominal organlar, bu periton boşluğu içinde şekillenip yerleşir. Bu organlar peritonla çevrelenmişlerse "intraperitoneal", yalnızca ön yüzeyleri peritonla kaplıysa "retroperitoneal" ve gelişim sırasında peritonla çevrili olup sonradan arka karın duvarına yapışarak periton örtüsünü kısmen kaybetmişlerse "sekonder retroperitoneal" olarak adlandırılırlar.[10]

Peritonun mezodermden köken almasının getirdiği bir diğer önemli özellik, mezotel hücrelerinin fonksiyonel potansiyelidir. Bu hücreler sadece pasif bir örtü görevi görmez, aynı zamanda gelişim sırasında organlar arası etkileşimleri düzenleyen, morfogenetik sinyallerin iletiminde görev alan aktif yapılar olarak rol oynar. Mezotel hücreleri, embriyonik dönemde epitelyal-mezenkimal yapılar arasında geçiş yaparak fibroblast, miyofibroblast ve endotel hücrelerine farklılaşabilir. Bu durum, peritonun gelişim sırasında oldukça dinamik bir doku olduğunu göstermektedir.[11]

Embriyolojik dönemde periton ve ilişkili yapılarla birlikte gelişen mezenter, omentum ve ligamentler, yalnızca yapısal organizasyonu sağlamaz; aynı zamanda damar, lenfatik ve sinir iletim yollarını da barındırırlar. Bu yapılar, gelişim sürecinde barsakların beslenmesini ve innervasyonunu sağlarken, aynı zamanda peritonun immünolojik fonksiyonlarına da katkıda bulunur.[8,12]

Özetle, peritonun embriyolojik gelişimi, yalnızca karın içi organların yerleşimi açısından değil, aynı zamanda patolojik süreçlerin (örneğin peritoneal adezyon oluşumu) anlaşılması açısından da büyük önem taşır. Bu gelişimsel süreçlerin anlaşılması, peritonun gösterdiği fizyolojik yanıtların, enflamatuvar süreçlere verdiği tepkilerin ve cerrahi sonrası iyileşme süreçlerinin temelini oluşturur.[8]

2.2. PERİTON ANATOMİSİ

Periton, vücuttaki en geniş seröz membran olup yaklaşık 1.5–2 m²'lik bir yüzey alanına sahiptir. Hem karın boşluğunun iç yüzeyini (paryetal periton) hem de karın içi organların dış yüzeyini (visseral periton) örter. Bu iki katman arasında yer alan potansiyel boşluk, yani periton boşluğu, normal koşullarda az miktarda seröz sıvı içerir. Bu sıvı organların birbirine sürtünmesini engeller, serbest hareketini kolaylaştırır ve immün koruyucu faktörler içerir.[12]

Peritonun Genel Yapısı

Peritonun temel anatomik özelliği, tek katlı yassı epitel (mezotel) ile kaplı, yarı geçirgen bir bağ dokusu tabakası olmasıdır. Mezotel, bağ dokusu ile birlikte bir bazal lamina üzerinde oturur ve zemininde bulunan bol miktarda elastik ve kolajen lif içeren submezotelyal stromal dokuyla desteklenmiştir. Bu yapı hem dayanıklılık hem de esneklik sağlar. Aynı zamanda lenfatik damarlar, kapiller damarlar ve bağışıklık hücrelerini barındırır.[8,13]

Paryetal ve Visseral Peritonun Sınıflaması

Paryetal periton, karın boşluğunun duvarlarını döşer ve dört ana bölüme ayrılır:

- Anterior (ön) paryetal periton: Anterior abdominal duvarı kaplar.
- Posterior (arka) paryetal periton: Lomber vertebra, psoas major ve quadratus lumborum kaslarının ön yüzeyini örter.
- Superior paryetal periton: Diafragmanın alt yüzünü döşer.
- Inferior paryetal periton: Pelvik boşluğu örter.[10]

Peritoneal Yapılar

Peritonun katlanarak oluşturduğu bazı anatomik yapılar vardır. Bu yapılar hem cerrahi anatomi hem de fizyolojik fonksiyonlar açısından önemlidir:

a) Mezenter (Mesenterium)

Mezenter, barsakları arka karın duvarına asan çift katlı periton yapısıdır. İçinde damarları, lenfatikleri ve sinirleri barındırır. En iyi bilinen örneği ince barsak mezenteridir. Embriyolojik gelişim sırasında barsakların rotasyon ve fiksasyon süreciyle şekillenir. Cerrahi olarak segmentlere ayrılır:

- İnce bağırsak mezenteri
- Transvers mezokolon
- Sigmoid mezokolon

b) Ligamentler

Peritonun oluşturduğu ligamentöz yapılar, genellikle iki organ ya da bir organ ile karın duvarı arasında bağlantı sağlar:

- Hepatoduodenal ligament: Portal triadı içerir (vena porta, arteria hepatica propria, ductus choledochus).
- Gastrosplenik ligament: Mide ve dalak arasında uzanır, kısa gastrik damarları içerir.
- Falciform ligament: Karaciğeri ön karın duvarına bağlar.

c) Omentum

Omentum, peritonun yağ ve damar içeren hareketli katlantılarıdır:

- Büyük omentum (omentum majus): Midenin büyük kurvatürü ile transvers kolon arasında uzanır. İçerdiği vasküler ve lenfatik sistem sayesinde, oluşabilecek enfeksiyon ve travma odaklarını izole edebilir.

- Küçük omentum (omentum minus): Karaciğer ile mide ve duodenum arasında uzanır; ligamentum hepatogastricum ve ligamentum hepatoduodenale olarak ayrılır.

d) Peritoneal Recessuslar ve Cepler

Periton boşluğu içinde bazı bölgelerde cep oluşumları vardır:

- Douglas boşluğu (rektouterin poş): Kadınlarda uterus ve rektum arasında yer alır.
- Vesicouterin boşluk: Uterus ve mesane arasında yer alır.
- Morrison poşu (hepatorenal recessus): Karaciğerin sağ lobu ile sağ böbrek arasında bulunur.[10]

Organların Peritoneal Yerleşimi

Peritonun organlarla ilişkisine göre üç yerleşim tipi tanımlanır:

1. İntraperitoneal organlar

Tamamen peritonla çevrili ve mezenterle asılıdırlar. Örneğin: Mide, jejunum, ileum, transvers kolon, dalak.

2. Retroperitoneal organlar

Peritonun arkasında yer alır ve yalnızca ön yüzleri peritonla kaplıdır. Primer retroperitoneal olanlar embriyolojik olarak bu konumda gelişmişlerdir: Böbrekler, adrenal bezler, üreterler.

3. Sekonder retroperitoneal organlar

Embriyolojik dönemde ilk olarak intraperitoneal gelişmiş ancak daha sonra karın arka duvarına fikse olarak peritoneal boşluğun arka tarafına geçmiş organlardır: Duodenum (2. ve 3. kısımlar), pankreas (baş ve korpus), kolonun inen ve çıkan kısımları.[10]

Peritoneal Boşluklar ve Bölünmeleri

Karın boşluğu, peritoneal yapıların konumuna göre anatomik olarak bölmelere ayrılmıştır:

- Suprakolik bölge: Mide, karaciğer ve dalak
- İnfrakolik bölge: İnce barsaklar ve kolonun büyük kısmı
- Pelvik boşluk: Mesane, rektum ve iç genital organlar

Bu boşluklar arasında sıvı ve enfeksiyon yayılımını etkileyen peritoneal refleksiyonlar bulunur. Bu anatomik ayrımlar klinik açıdan, özellikle peritonit, apse, perforasyon ve batın içi sıvı birikimlerinde önemlidir.[12]

2.3. PERİTON HİSTOLOJİSİ

Periton, vücuttaki en geniş ve en kompleks seröz membranlardan biridir. Histolojik olarak incelendiğinde, periton esasen tek katlı yassı epitel hücreleri ile kaplı bir zar olup, altında yer alan submezotelyal bağ dokusu ve bu dokuda bulunan damar, lenfatik ve immün sistem hücreleri ile birlikte birçok fonksiyonu gerçekleştiren dinamik bir dokudur.

Bu yapı yalnızca pasif bir örtü değil, aynı zamanda biyolojik bir bariyer, immünolojik sensör ve yara iyileşme modülatörü olarak işlev görmektedir.[13]

Mezotel Hücreleri

Peritonun iç yüzeyini döşeyen mezotel hücreleri, peritonun en karakteristik hücresel elemanıdır. Mezotel, tek katlı yassı (skuamöz) epitel hücrelerinden oluşur ve bu hücreler mikroskobik olarak yassı, oval çekirdekli ve iyi gelişmiş organellere sahip olarak gözlemlenir.

Mezotel hücreleri morfolojik olarak 3 grupta incelenebilir:

- Yassı mezotel
- Kübik mezotel
- Kolumnar mezotel (nadir, çoğunlukla patolojik)

Bu hücreler, sadece örtü görevi görmekten öte, aktin filamentleriyle zenginleştirilmiş sitoskeletonları, mikrovillus uzantıları, hücre-hücre bağlantıları (tight junction, adherens junction gibi) bulundururlar ve bazal lamina ile temasları sayesinde oldukça aktif bir yapıya sahiptirler. Mikrovilluslar, yüzey alanını artırarak hem sekresyon hem de absorpsiyon işlevlerine katkıda bulunur. Hücreler arasındaki sıkı bağlantılar ise peritonun geçirgenlik dengesini düzenler ve enflamatuvar sürecin yayılımını sınırlayan fiziksel bir bariyer işlevi görür.[8,13]

Submezotelyal Bağ Doku

Mezotel tabakasının altında yer alan submezotelyal stromal katman, gevşek bağ dokusu özellikleri gösterir. Bu katman, kolajen ve elastik lifler açısından zengindir. Ayrıca burada;

- Küçük çaplı kan damarları
- Lenfatik damarlar
- Fibroblastlar
- Makrofajlar
- Mast hücreleri

- Mezenkimal hücreler

bulunur.

Submezotelyal dokudaki bu hücreler, enflamasyon, fibrozis ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde önemli rol oynarlar. Özellikle fibroblastlar, hasar sonrası kolajen sentezi ve ekstraselüler matriks birikiminden sorumludur.[4,8]

Hücresel Komponentler

a) Fibroblastlar:

Peritonun rejenerasyon ve onarım sürecinde görev alan temel stromal hücrelerdir. Mezotel hücrelerinin zarar görmesinden sonra proliferasyon gösterirler. TGF-β gibi sitokinlerin etkisiyle miyofibroblastlara dönüşerek kolajen sentezi yapar, bu da fibrozise ve adezyonlara yol açabilir.

b) Makrofajlar ve Dendritik Hücreler:

Submezotelyal bağ dokuda doku makrofajları bulunur. Bunlar enflamasyonun başlaması, yabancı cisimlerin fagositozu ve sitokin üretimi açısından kilit öneme sahiptir. Ayrıca antijen sunarak adaptif bağışıklık yanıtının da aktivatörüdürler.

c) Mast Hücreleri:

Vazoaktif mediatörler (histamin, serotonin) salgılayarak damar geçirgenliğini artırırlar. Alerjik ve immün yanıtların erken safhasında etkilidirler.

d) Lenfositler:

Peritonun immün gözetiminde önemli rol oynayan T ve B hücreleri, özellikle peritonit veya diğer enflamatuvar uyarılarda aktive olarak mezotel altında birikir.[4,13]

Mezotel Hücre Fonksiyonları

a) Sekresyon ve Absorpsiyon:

Mezotel hücreleri, periton boşluğundaki seröz sıvıyı üretir. Bu sıvı; su, elektrolitler, albümin, fibronektin, hyaluronik asit ve çeşitli proteinleri içerir. Aynı zamanda bu hücreler, sıvı ve partiküllerin reabsorpsiyonunu da gerçekleştirerek periton boşluğu dengesini korurlar.[14]

b) Fibrinolitik Aktivite:

Mezotel hücreleri, doku plazminojen aktivatörünü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i (PAI-1) üretir. Bu mekanizma, fibrin dengesini düzenleyerek adezyon oluşumunu engelleyici yönde çalışır. Enflamasyon veya cerrahi travma sonrası bu denge bozulduğunda adezyon riski artar.[3]

c) Antijen Sunumu ve İmmün Modülasyon:

Mezotel hücreleri MHC sınıf I ve sınıf II molekülleri taşıyarak antijen sunumu ve immün yanıtın şekillenmesinde rol alırlar. Ayrıca IL-6, IL-8, MCP-1 gibi proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri salgılarlar.[13]

d) Epitel-Mezenkimal Geçiş (EMT):

Hasar sonrası bazı mezotel hücreleri epitel özelliklerini kaybedip mezenkimal yapıya farklılaşarak fibroblast benzeri hücrelere dönüşür. Bu süreç, fibrozis ve peritoneal skar oluşumunda anahtar bir mekanizmadır.[13]

Lenfatik Sistem ve Mezotel Arası Etkileşim

Peritonun submezotelyal dokusunda geniş bir lenfatik ağ yer alır. Bu sistem, hücresel artıklar, yabancı partiküller, immün kompleksler ve proteinlerin uzaklaştırılmasında kritik rol oynar. Lenfatik damarlar mezotel yüzeyine oldukça yakındır ve aktif transport mekanizmaları ile sıvı ve makromolekülleri absorbe eder. Mezotel hücrelerinin mikrovillusları bu süreçte yüzeyde tutunma ve geçişi kolaylaştırıcı görev üstlenir.[14]

Histopatolojik Değişimler

Cerrahi travma, enflamasyon, enfeksiyon veya malignite gibi durumlarda peritonun histolojik yapısı bozulur. Mezotel hücrelerinde deskuamasyon, nekroz, mikrovillus kaybı ve bazal membranda kalınlaşma gözlenebilir. Submezotelyal dokuda ise:

- Fibroblast proliferasyonu
- Kolajen birikimi
- Kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Neovaskülarizasyon artışı

izlenir.

Bu değişiklikler, adezyon oluşumu, peritonit veya karın içi tümörlerin peritoneal yayılımı gibi klinik durumların patogenezinde rol oynar.[4]

2.4. PERİTON FİZYOLOJİSİ

Vücuttaki en geniş seröz membran olan periton; mekanik koruma, immünmodülasyon, sıvı dengesi, hücresel iletişim, yara iyileşmesi ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi gibi hücresel ve moleküler düzeyde çok sayıda fizyolojik görevi üstlenmektedir.[12]

Peritonun fizyolojik fonksiyonları, onu oluşturan mezotel hücreleri ve submezotelyal dokunun biyolojik özellikleri ile doğrudan ilişkilidir. Tek katlı yassı mezotel hücreleri, sadece örtü işlevi görmekle kalmaz, aynı zamanda aktif olarak sıvı sekresyonunu ve absorpsiyonunu sağlayan, sitokin ve büyüme faktörleri üreten, immün sistemle iletişim kuran hücrelerdir. Bu çok yönlü yapı, peritonun fizyolojik süreçlerde anahtar rol oynamasını sağlar.[13]

Sıvı Dengesi ve Transport Fonksiyonu

Periton boşluğunda normalde 50–100 mL arasında berrak, hafif visköz yapıda seröz bir sıvı bulunur. Bu sıvı, mezotel hücreleri tarafından üretilir ve submezotelyal kapiller ve lenfatik dolaşım yoluyla absorbe edilir. İçeriğinde su, elektrolitler (özellikle Na^+, K^+, Cl^-), proteinler (albümin, globulin), hyaluronik asit, fibronektin, çeşitli enzimler ve immün sistem bileşenleri yer alır.

Periton sıvısı, hem organlar arası sürtünmeyi azaltmak için kaygan bir ortam sağlar hem de lokal bağışıklıkta aktif rol alır. Fizyolojik koşullarda sıvı üretimi ve geri emilimi dengelidir. Ancak enfeksiyon, enflamasyon veya tümöral süreçlerde bu denge bozulabilir ve assit gibi patolojik sıvı birikimleri meydana gelebilir.

Sıvıların periton boşluğundan geri emilimi büyük ölçüde diafragmatik lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir. Özellikle karaciğerin sağ üst yüzeyine komşu diafragmanın alt yüzündeki kas lifleri arasında bulunan lenfatik stomalar bu emilim sürecinde kritik rol oynar. Bu bölge aynı zamanda intraperitoneal ilaçların sistemik dolaşıma geçişi açısından da önemlidir (örneğin periton diyalizi).[14]

Bağışıklık Fonksiyonları

Periton, doğuştan gelen bağışıklığın aktif bir parçasıdır. Mezotel hücreleri ve submezotelyal bağ dokudaki immün hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, lenfositler) birlikte çalışarak hem enfeksiyonlara karşı hızlı yanıt oluşturur hem de enflamasyonun yayılımını sınırlar.

Mezotel hücreleri, mikroorganizmaları tanıyan pattern recognition receptor (PRR) sistemlerini ifade eder. Özellikle Toll-like reseptörler (TLR-2, TLR-4) bakteriyel lipopolisakkaritleri tanıyarak immün yanıtı tetikler. Bu uyarılma sonucunda IL-6, IL-8, TNF-α gibi sitokinler salgılanır ve peritoneal makrofajlar aktive edilir.

Peritoneal doku makrofajları, fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretimiyle immün cevabın temel taşıdır. Ayrıca peritonit gibi durumlarda dolaşımdan gelen nötrofiller hızla periton boşluğuna göç ederek mikrobiyal eliminasyonu sağlar.[13]

Fibrin Dengeleme ve Fibrinoliz

Peritonun önemli fizyolojik görevlerinden biri de fibrin dengeleme sistemidir. Periton yüzeyinde meydana gelen küçük travmalar sonrası oluşan fibrin birikimi, normalde fibrinolitik enzimler tarafından yıkılır. Mezotel hücreleri bu süreçte, plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) üreterek dengeli bir fibrinolitik aktivite oluştururlar.

Bu denge sayesinde periton yüzeylerinde yapışıklık oluşmadan iyileşme sağlanır. Ancak enflamasyon veya travma sonrası PAI-1 üretiminin artması ile bu denge bozulur ve fibrin çözünemez hale gelir. Bu durum, peritoneal adezyonların temel patofizyolojik zeminini oluşturur.[3]

Yara İyileşmesi ve Rejenerasyon

Periton zarı, hasar sonrası hızlı bir rejenerasyon kabiliyetine sahiptir. Mezotel hücrelerinin bazal membran üzerindeki proliferasyonu, migrasyonu ve hasarlı alanı kaplaması bu sürecin ilk basamağını oluşturur. Normal iyileşme süreci:

1. Mezotel hücrelerin migrasyonu
2. Hücre proliferasyonu
3. Yeni bazal membran oluşumu
4. Hücrelerin diferansiyasyonu

şeklinde ilerler.[15]

Bu süreçte epitel-mezenkimal geçiş (EMT) de önemli rol oynar. Bazı mezotel hücreleri, fibroblast benzeri hücrelere dönüşerek ekstraselüler matriks üretimine katkıda bulunur. Bu durum, yara iyileşmesini destekleyici bir özellik olmakla birlikte, aşırı EMT aktivasyonu fibrozis ve yapışıklık riskini artırabilir.[13]

Enflamatuvar Yanıtın Düzenlenmesi

Periton, enflamasyonun sınırlanması ve bölgesel kontrolünde de kritik rol oynar. Periton zarının altındaki kapiller damarlar enflamatuvar sinyallere yanıt olarak geçirgenliğini artırır ve lokal ödem gelişir. Aynı zamanda büyük omentumun mobilize olarak enflamasyon bölgesini sarması, yayılımı sınırlandırır.

Omentum, immün hücrelerin göçüne izin veren vasküler yapılar aracılığıyla enflamatuvar bölgeye fagositik hücre taşıyabilir. Bu nedenle omentektomi yapılan olgularda peritoneal enfeksiyonların daha şiddetli seyredebildiği gösterilmiştir.[16]

2.5. NORMAL PERİTONEAL İYİLEŞME

Periton zarı, vücudun diğer seröz membranlarından farklı olarak son derece hızlı ve düzenli bir iyileşme kapasitesine sahiptir. Bu süreç, mezotel hücrelerinin biyolojik özellikleri ve peritonun zengin hücresel-komponent yapısı sayesinde başarıyla gerçekleşir. Normal peritoneal iyileşme, özellikle cerrahi girişim sonrası organizmanın homeostazı yeniden sağlaması açısından kritik öneme sahiptir. Eğer bu süreç fizyolojik sınırlar içinde tamamlanırsa, organlar arasında kalıcı fibröz yapışıklıklar gelişmeden iyileşme mümkün olur. Ancak iyileşmenin herhangi bir aşamasındaki aksama, enflamatuvar dengenin bozulması veya fibrinolitik sistemin yetersizliği, adezyon gibi patolojik sonuçlara zemin hazırlar.[16]

Mezotel Hücre Rejenerasyonu

Peritoneal iyileşmenin temelini mezotel hücrelerinin yenilenmesi oluşturur. Hasarlı periton yüzeyinde ilk olarak hücresel deskuamasyon (epitel hücre dökülmesi) meydana gelir. Ardından:

- Periferden sağlam mezotel hücrelerinin göçü
- Hücre proliferasyonu (mitoz)
- Yeni hücrelerin matriks üzerine tutunması ve yayılması

gerçekleşir. Bu süreçte, fibronektin ve laminin gibi hücre-matriks ilişkisini düzenleyen proteinler görev yapar.

Yeni oluşan mezotel hücreleri bazal lamina üzerine yayılarak hasarlı alanı kaplar. Yaklaşık 3–5 gün içinde bu hücreler tek katlı yapıya dönüşerek orijinal fonksiyonlarını yeniden kazanır. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, yeni mezotel tabakasında mikrovillus oluşumunun da normale döndüğü gösterilmiştir.[13]

Fibrin Oluşumu ve Fibrinoliz Dengesi

Cerrahi travma sonrası periton yüzeyinde doğal bir savunma yanıtı olarak fibrin birikimi görülür. Bu, hasarlı alanın geçici olarak kapatılmasına ve kanamanın sınırlandırılmasına yardımcı olur. Ancak bu geçici fibrin örtüsünün fibrinolitik sistem tarafından zamanında yıkılması gerekir. Aksi takdirde fibroblast migrasyonu ve kolajen depolanmasıyla kalıcı adezyon gelişir.

Mezotel hücreleri bu dengeyi sağlamak için:

- doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) üretir → plazmin üretimi artar → fibrin yıkılır.

- plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) salgılayarak bu süreci modüle eder.

Fizyolojik koşullarda tPA/PAI-1 oranı dengelidir ve fibrin matriksi 72 saat içinde çözülür. Fibrinoliz, normal peritoneal iyileşmede en kritik süreçlerden biridir. Aşırı PAI-1 üretimi veya enflamasyon bu süreci olumsuz etkiler.[3]

Hücresel Katılım

Normal peritoneal iyileşmede çeşitli hücre tipleri koordineli şekilde çalışır:

- Nötrofiller: İyileşmenin ilk 6–12 saatlik döneminde bölgeye göç eder. Mikroorganizmaların temizlenmesinde rol oynar.
- Makrofajlar: Fagositoz yapar, sitokin üretir (IL-1, IL-6, TNF-α), doku onarımını başlatır.
- Fibroblastlar: Periton altındaki bağ dokudan aktive olarak migrasyon gösterir ve geçici matriksi sentezler. Normalde kolajen sentezi sınırlıdır.
- Mezotel hücreleri: Sitokin, büyüme faktörü ve fibrinolitik enzim salgısı ile süreci düzenler. Ayrıca epitel-mezenkimal geçişle geçici olarak bağ dokusu hücrelerine dönüşebilirler.[4]

Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

İyileşme süreci, çok sayıda otokrin ve parakrin faktör tarafından yönlendirilir. Bunların başlıcaları:

- TGF-β (Transforming Growth Factor Beta): Fibroblast proliferasyonu, kolajen üretimi ve matriks birikimi sağlar.
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): Neovaskülarizasyonu artırır.
- FGF (Fibroblast Growth Factor): Hücre proliferasyonu ve doku onarımını destekler.
- IL-10: Anti-enflamatuvar etki göstererek iyileşmeyi dengede tutar.
- TNF-α ve IL-1β: Kontrollü enflamasyonu başlatırlar, ancak fazla salınımları patolojiktir.

Bu faktörler dengeli bir şekilde salındığında fizyolojik iyileşme sağlanır. Ancak dengenin bozulması durumunda bu faktörlerin aşırı veya yetersiz üretimi iyileşmeyi olumsuz etkiler.[4]

Omentum ve Peritonun Destekleyici Rolü

Büyük omentum, peritoneal iyileşmede aktif görev alır. Omentum, vasküler zenginliği ve içindeki milky spot adı verilen immün hücre alanları ile enflamasyon bölgesine göç eder. Yara bölgesini sararak:

- Kanama ve enfeksiyonu sınırlar,
- İmmün hücreleri taşır,
- Neovaskülarizasyonu destekler,
- Mezotel hücre migrasyonuna katkıda bulunur.[11]

Zamanlama Açısından İyileşme Süreci

- İlk 6 saat: Nötrofil infiltrasyonu, fibrin eksudat birikimi olur.
- 6–24 saat: Makrofaj göçü ve fagositoz gerçekleşir.
- 24–72 saat: Mezotel hücre migrasyonu ve fibroblast aktivasyonu meydana gelir.
- 3. gün: Yeni mezotel tabaka oluşumu başlar.
- 5–7. gün: Periton örtüsü yeniden oluşmuş olur.

Bu fizyolojik sürecin sağlıklı ilerlemesi, yaralanma sonrası adezyon gelişimini önleyen temel mekanizmadır.[4]

2.6. ANORMAL PERİTONEAL İYİLEŞME VE ADEZYON OLUŞUMU

Periton, fizyolojik koşullarda hızlı ve düzenli bir şekilde iyileşebilmesine rağmen, bu sürecin bozulması durumunda patolojik sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu durumun en önemli ve sık karşılaşılan sonucu, postoperatif intraabdominal adezyonların oluşumudur. Adezyonlar, periton yüzeyleri arasında gelişen anormal fibröz bağ dokusu köprüleri olup; karın içi organların serbest hareketini engeller, bağırsak tıkanıklığı, infertilite ve kronik ağrı gibi klinik problemlere neden olur.[17]

Anormal iyileşme süreci, çoğu zaman cerrahi travma, enfeksiyon, iskemi, yabancı cisim, peritonit, radyoterapi gibi ek patolojik durumların etkisiyle şekillenir. Bu süreçte peritonun normal fibrinolitik kapasitesi yetersiz kalır, enflamatuvar yanıt uzar ve fibroblast aktivitesi kontrolsüz şekilde artar. Sonuç olarak, geçici olması gereken fibrin matriksi kalıcı fibrotik dokuya dönüşerek adezyon gelişimine zemin hazırlar.[15]

Mezotel Hücre Bütünlüğünün Bozulması

Anormal iyileşme sürecinin ilk adımı, mezotel hücrelerinin hasarı veya deskuamasyonudur. Cerrahi işlem sırasında yapılan kesiler, diseksiyonlar, traksiyon ve kuruluk gibi fiziksel faktörler; ayrıca pıhtı, talk, gazlı bez gibi materyallerin teması mezotel yüzeyleri doğrudan zedeler.

Hasar sonrası mezotel hücreleri normale kıyasla yavaş, düzensiz ve eksik proliferasyon gösterir. Mikrovillus yapıları kaybolur, hücreler arası bağlantılar zayıflar ve bazal membran tam anlamıyla yenilenemez. Bu durum, periton yüzeyinde onarılmamış bölgelerin kalmasına yol açar ve fibroblastların bu yüzeylere migrasyonunu kolaylaştırır.[18]

Fibrinolitik Sistem Dengesizliği

Fibrin, periton iyileşmesinde geçici bir yama görevi görür. Ancak bu fibrin tabakasının zamanında yıkılamaması, fibroblastların kolonizasyonuna ve kolajen üretimine neden olur.

Anormal iyileşmede:

- Plazminojen aktivatör (tPA) üretimi azalır,
- Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) artar.

Bu dengesizlik sonucunda plazmin aktivitesi baskılanır, fibrin birikimi başlar ve biriken fibrin çözülmeden fibrozise dönüşür. Özellikle PAI-1 düzeyindeki artış, adezyon gelişiminde doğrudan ilişkilidir ve literatürde bu molekül adezyon patogenezinin ana hedeflerinden biri olarak gösterilmektedir.[19]

Uzamış ve Aşırı Enflamasyon

Fizyolojik iyileşmede enflamasyon sınırlıdır ve süreç çözülerek ilerler. Ancak bazı durumlarda enflamatuvar yanıt aşırı ve kalıcı hale gelir. Bu durum, özellikle:

- İskemik alanlar
- Peritoneal enfeksiyonlar (peritonit)
- Kontamine cerrahiler
- Yabancı cisim reaksiyonu (dren, sütur, gazlı bez)

gibi koşullarda sık görülür.

Makrofaj ve nötrofillerden salınan IL-1β, TNF-α, IL-6 gibi sitokinler fibroblastları aktive eder. Bu hücreler kolajen tip I ve III, fibronektin, tenaskin-C gibi matriks bileşenlerini salgılayarak fibrotik dokunun temelini oluşturur. Bu enflamasyon ortamı ayrıca anjiyogenez ve matriks remodeling süreçlerini de uyarır.[4]

Fibroblast Proliferasyonu ve Fibrozis

Fibroblastlar, anormal peritoneal iyileşmenin merkezinde yer alır. Travma sonrası periton yüzeyine göç eden fibroblastlar:

- Kolajen sentezi (özellikle Tip I ve Tip III)
- Ekstraselüler matriks birikimi
- Miyofibroblast dönüşümü (TGF-β aracılığıyla)

gibi süreçlerle kalıcı fibrotik bantların gelişimine zemin hazırlar.

Bu bantlar, iki periton yüzeyi arasında bağ dokusu köprüleri oluşturur. İlerleyen süreçte bu köprülerde damar oluşumu (neovaskülarizasyon) da olur ve bu durum adezyonların damar yapıları içeren, kalın, ayrılması zor yapılar haline gelmesine yol açar. Bu özellik, cerrahi sırasında kanamalı diseksiyonlara ve teknik zorluklara neden olur.[4]

Epitel-Mezenkimal Geçiş (EMT)

Mezotel hücreleri, hasar sonrası yalnızca yeniden epitel oluşturmakla kalmaz; aynı zamanda epitel-mezenkimal geçiş (EMT) süreciyle fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilir. Bu geçiş:

- TGF-β, IL-1β ve Wnt sinyal yolağı ile tetiklenir
- Mezotel hücrelerinde E-kaderin azalması, vimentin artışı ile karakterizedir
- Yeni oluşan hücreler ekstraselüler matriks üretir

Bu dönüşüm normalde sınırlıdır ancak kronik enflamasyon ve travma varlığında aşırı EMT, fibrozisi artırır ve adezyon oluşumunu pekiştirir.[13]

Adezyonların Klinik ve Histolojik Özellikleri

Histolojik olarak adezyonlar;

- Yüzeyinde mezotel bulunmayan,
- Fibröz bağ dokusu içeren,
- Sıklıkla damar, lenfatik ve sinir uzantıları taşıyan,
- Kronik enflamatuvar hücreler içeren,
- Tekrarlayan cerrahilerde daha belirgin hale gelen

yapılar olarak tanımlanır.[4]

Klinik açıdan;

- İnce bağırsak obstrüksiyonu
- İnfertilite (özellikle tuba-ovaryan adezyonlar)

- Kronik abdominal ağrı
- Reoperasyonlarda teknik zorluklar ve organ yaralanmaları

ile ilişkilidir.[15]

Tablo 1: Cerrahi işlem sırasında adezyona neden olan faktörler ve etkileri

Faktör	Etkisi
Uzun cerrahi süresi	Mezotel hasarı ve sıvı kaybı artar
Peritoneal kontaminasyon	Enflamasyon uzar
Yabancı cisim varlığı	Fibrozis tetiklenir
İskemi-perfüzyon hasarı	Reaktif oksijen türleri artar
Kuru diseksiyon	Fibrin salgısı artar
Omentektomi	Lokal immün kontrol kaybolur

2.7. PERİTONEAL ADEZYONLAR

Peritoneal adezyonlar, periton yüzeyleri arasında gelişen anormal fibröz bağ dokusu köprüleri olarak tanımlanır. Bu yapışıklıklar, normalde serbest hareket eden karın içi organların mobilizasyonunun engellenmesine yol açarak fizyolojik işleyişi bozar. Klinik tabloda genellikle mekanik bağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ağrı, infertilite, peritonit sonrası komplikasyonlar veya tekrarlayan cerrahilere bağlı teknik zorluklar ile karşımıza çıkar. Histopatolojik olarak bu yapılar; fibroblastlardan zengin, kolajen içerikli, çoğu zaman damar ve sinir uzantıları barındıran kalın fibrotik bantlardır.[1]

Peritoneal adezyonlar gelişimlerine göre doğumsal (konjenital) ve edinsel (kazanılmış) olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. Bu ayrım, patogenez, histolojik yapı, klinik seyir ve cerrahi müdahale açısından önemlidir.

2.7.1 Doğumsal (Konjenital) Peritoneal Adezyonlar

Doğumsal peritoneal adezyonlar, embriyolojik gelişim sırasında intraabdominal organların peritoneal rotasyon, fiksasyon veya involüsyon anomalilerine bağlı olarak gelişen yapışıklıklardır. Bu tip adezyonlar genellikle intrauterin dönemde oluşur ve semptom vermedikçe klinik olarak fark edilmez.[20]

Embriyolojik Temeller

Gastrointestinal sistemin gelişim sürecinde, özellikle orta bağırsakların 270°'lik fizyolojik rotasyonu sırasında peritoneal yapılar şekillenmeye başlar. Bu rotasyonun eksik, gecikmeli veya asimetrik olması, organların karın boşluğu içindeki yerleşimini ve ilişkili periton katlantılarını etkiler. Mezenterin geniş, düzensiz veya fiksasyon eksikliği göstermesiyle birlikte bazı barsak segmentleri karın duvarına veya birbirine anormal şekilde yapışabilir. Bu durum Ladd bantları, mezenterik defektler veya internal herniasyon alanları gibi anormal yapılarla sonuçlanır.[20]

Klinik Örnekler

- Ladd bantları: Malrotasyon sonucu duodenumun önünden geçen peritoneal yapışıklıklardır ve genellikle çocukluk çağında duodenal obstrüksiyona neden olurlar.
- Mezenterik defektler: İçinden bağırsak anslarının geçebileceği açıklıklar oluşturur ve internal herniasyon riskini artırır.
- Karın içi kord benzeri yapılar: Karaciğer, dalak veya pelvik organlarla ilişkili olarak anormal bantlar gelişebilir.

Histopatoloji

Doğumsal adezyonlar genellikle damarsız, ince, mezotel hücre kaplı yapılar olup enflamasyon bulgusu içermezler. Bunlar zamanla yaşla birlikte kalınlaşabilir veya ikinci bir patolojik süreçle komplike hale gelebilir.

Klinik Önemi

Doğumsal adezyonlar çoğu zaman asemptomatik olup cerrahi sırasında tesadüfen saptanır. Ancak bazı olgularda akut batın, bağırsak obstrüksiyonu, beslenme sorunları, hatta neonatal dönemde hayatı tehdit eden durumlara yol açabilirler. Cerrahi düzeltme (örneğin Ladd prosedürü) gerektiğinde, yapışıklıkların ayrılması ve barsakların anatomik olarak serbestleştirilip uygun şekilde konumlandırılması hedeflenir.[20]

2.7.2 Edinsel (Kazanılmış) Peritoneal Adezyonlar

Edinsel peritoneal adezyonlar, yaşam boyunca geçirilen cerrahi girişimler, enfeksiyonlar, travmalar, peritonit, radyoterapi veya iskemik olaylar sonrası gelişir. Bu tip adezyonlar, peritonun normal fizyolojik iyileşme sürecinin bozulması sonucu

ortaya çıkar. Literatürde bildirilen verilere göre, abdominal cerrahi geçiren bireylerin %60–95'inde, farklı düzeylerde peritoneal adezyonlar gelişmektedir.[21]

a) Postenflamatuvar Adezyonlar

Bu grup adezyonlar, spontan peritonit, tüberküloz peritoniti, pelvik enflamatuvar hastalıklar gibi durumlar sonrası gelişir. Özellikle kadınlarda tubo-ovaryan enfeksiyonlar sonrası pelvik bölgede yapışıklıklar oluşabilir. Kronik enflamasyon, sürekli fibrin salınımı ve yetersiz fibrinoliz ile kalıcı fibrotik bantlar meydana gelir.

b) Postoperatif Adezyonlar

Cerrahi kaynaklı adezyonlar, en yaygın edinsel adezyon tipidir. Açık ya da laparoskopik her cerrahi işlemde, peritonun fizyolojik bariyeri olan mezotel hücreleri zarar görür. Doku manipülasyonu, kuru diseksiyon, kanama, enfeksiyon, yabancı cisim varlığı (dren, sütur, gazlı bez kalıntıları) gibi faktörler, bu riski artırır.[21]

Yüksek riskli cerrahiler:

- Kolorektal cerrahiler
- Jinekolojik girişimler (özellikle tubo-ovaryan cerrahiler)
- Gastrektomi, splenektomi gibi operasyonlar
- Travma cerrahileri

Yapılan çalışmalarda, aynı hastada farklı zamanlarda yapılan cerrahiler sonrası gelişen adezyonların hem sayısal olarak arttığı hem de histolojik olarak daha kalın ve vaskülarize olduğu gösterilmiştir.[22]

Histopatoloji

Postoperatif adezyonlar çoğu zaman:

- Mezotel ile kaplı değildir,
- Yoğun kolajen lif içerir,
- Damar ve sinir uzantılarını barındırır,
- Kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterir.

Mikroskobik olarak, fibroblast aktivitesi yüksek, miyofibroblastların yer aldığı, hyalinizasyon içeren fibrotik yapılar saptanır. Bu histolojik yapı, adezyonun kalıcılığını ve cerrahi olarak ayrılmasının zorluğunu açıklar.[4]

Mekanizma

1. Cerrahi travma veya enflamasyon → mezotel hasarı
2. Fibrin sızıntısı → geçici matriks oluşur
3. Fibrinoliz yetersizliği (↓ tPA, ↑ PAI-1)

4. Fibroblast migrasyonu ve kolajen üretimi
5. Kalıcı fibrozis ve adezyon oluşumu

Bu süreç 7–10 gün içinde tamamlanır ve eğer bu süre zarfında hasarlı alandaki fibrin temizlenemezse, adezyon oluşumu kaçınılmaz hale gelir.[15]

Klinik Sonuçlar

- İnce barsak obstrüksiyonu (%60–70 nedeni adezyonlardır)
- İnfertilite (özellikle pelvik bölgedeki adezyonlara bağlı tubal disfonksiyon)
- Kronik pelvik veya abdominal ağrı
- Reoperasyonlarda teknik zorluklar ve artan komplikasyon riski

Postoperatif adezyonlar, tekrar cerrahi planı yapılmasını gerektiren vakaların %20'sinden sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalarda morbidite ve hastanede kalış süresi anlamlı düzeyde yüksek görülmekte ve bu durum dolaylı olarak da sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır.[2,23]

2.7.3. Peritoneal Adezyon Gelişimi

Mezotel Hücre Hasarı ve Enflamasyonun Başlatılması

Adezyon gelişiminin ilk adımı, cerrahi travma veya enflamatuvar bir süreç sonucunda mezotel hücre tabakasının bütünlüğünün bozulmasıdır. Normalde tek katlı yassı epitel hücreleriyle döşeli olan bu yüzey, koruyucu bir bariyer görevi görür. Ancak diseksiyon, koterizasyon, traksiyon, kuruluk, yabancı cisim teması veya enfeksiyon gibi durumlarda bu hücreler hızla deskuame olur.[24,25]

Bu hasar, lokal enflamatuvar yanıtı başlatır. Hasarlı alanlardan serbest radikaller, enflamatuvar mediatörler (TNF-α, IL-1β, IL-6), proteazlar ve koagülasyon faktörleri salınır. Aynı zamanda periton boşluğuna nötrofiller ve makrofajlar göç eder.[24]

Fibrinoproliferatif Enflamatuvar Süreç

İlk 24–48 saatlik süreçte enflamasyon ile birlikte fibrin eksudatı periton yüzeyine yayılır. Fibrin, aslında fizyolojik bir tampon tabaka olarak görev yapar ve vasküler permeabilitenin artışıyla periton boşluğuna sızan plazma proteinlerinin bir ürünüdür.

Koagülasyon kaskadı, özellikle doku faktörü ve tromboplastin yoluyla aktive edilir. Bunun sonucunda trombin üretimi artar, fibrinojen → fibrin dönüşümü

gerçekleşir. Bu fibrin tabakası, hasarlı yüzeylerin geçici olarak yapışmasına neden olur. Normal koşullarda bu yapışıklık, 72 saat içinde plazmin aracılığıyla yıkılır.[26]

Fibrinolitik Sistemin Yetersizliği

Fibrinolitik sistemin en önemli komponentleri:

- Plazminojen
- Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA)
- Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)

Fibrin birikiminin çözülmesi için tPA'nın yeterli düzeyde olması gerekir. Ancak enflamasyon durumlarında PAI-1 artar, bu da tPA'yı inhibe eder ve fibrinoliz yetersiz hale gelir. Böylece geçici fibrin matriksi kalıcı hale gelmeye başlar.[19]

Fibroblast Göçü ve Ekstrasellüler Matriks Birikimi

Fibrin matriksi, fibroblast göçü için bir iskele görevi görür. Submezotelyal stromadan gelen fibroblastlar, hasarlı alana yerleşerek kolajen tip I ve III, fibronektin, laminin, tenaskin-C gibi matriks proteinlerini sentezlemeye başlar. Bu süreç TGF-β, FGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılır.

Ayrıca mezotel hücrelerinin bir kısmı epitel-mezenkimal geçiş (EMT) yoluyla miyofibroblastlara dönüşerek bu matriks üretimine katkı sunar. Böylece fibrin tabakası yerini daha organize ve vaskülarize olan bir fibröz dokuya bırakır.[27]

Vaskülarizasyon ve Maturasyon

Gelişen adezyon dokusu, yalnızca kolajen birikiminden ibaret değildir. Aynı zamanda neovaskülarizasyon ve innervasyon da gelişir. Bu vasküler yapılar, adezyonları daha kalın ve cerrahi olarak diseke edilmesi zor hale getirir.

Histopatolojik olarak bu yapılar:

- Yoğun kolajen lifleri
- Aktif fibroblastlar
- Damar ve sinir uzantıları
- Kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu

gösterir.[28]

2.7.4. Peritoneal Adezyonların Nedenleri

Peritoneal adezyonların gelişimini tetikleyen veya kolaylaştıran birçok lokal ve sistemik faktör vardır. Bu faktörler iyileşme sürecini doğrudan etkileyerek mezotel onarımını geciktirir, fibrinolizi baskılar veya enflamasyonu uzatır.[15]

İskemi ve Hipoksi

Cerrahi sırasında dokuya uygulanan traksiyon, klempleme veya dokuda oluşan yetersiz perfüzyon, periton yüzeyinde lokal iskemi oluşturur. İskemiye bağlı olarak hücre içi ATP üretimi azalır, hücre zarı bütünlüğü bozulur ve enflamatuvar süreç tetiklenir. Aynı zamanda hipoksi ile indüklenmiş faktör (HIF-1α) aktivasyonu, VEGF salınımını artırarak anormal anjiyogenez ve fibrozisin oluşumunu kolaylaştırır.[15]

Kanama ve Hematom

Cerrahi sahadaki mikroskobik veya makroskobik kanamalar, periton yüzeyinde pıhtı oluşumuna ve fibrin birikimine neden olur. Hemoglobin yıkım ürünleri lokal enflamasyonu artırır. Ayrıca pıhtı içindeki trombositlerden salınan PDGF ve TGF-β, fibroblast aktivitesini uyararak adezyon gelişimine katkıda bulunur.[29]

Enfeksiyon ve Kontaminasyon

Cerrahi alan enfeksiyonu, peritonit veya pelvik enflamatuvar hastalık gibi durumlarda enflamatuvar hücre infiltrasyonu yoğunlaşır. Nötrofil ve makrofajlardan salınan proteazlar, serbest radikaller ve sitokinler periton yüzeyini daha da hasarlar. Enfeksiyon varlığında PAI-1 üretimi de artarak fibrinoliz baskılanır.[23]

Yabancı Cisim ve Cerrahi Teknikler

Gazlı bez artığı, talk pudrası, sütur materyali, dren gibi yabancı cisimler, periton yüzeyinde granülom benzeri reaksiyonlara ve kalıcı adezyonlara yol açar.

Kötü cerrahi teknikler de adezyon riskini artırır:

- Kuru diseksiyon: Seröz sıvı kaybı nedeniyle hücresel hasarı artırır.
- Uzun cerrahi süre: Doku iskemisini artırır.
- Yetersiz hemostaz: Mikroskobik kanamalar kronik enflamasyonu besler.
- Lokal enfeksiyon: Cerrahi alan kontaminasyonu ve süturların geç alınması iyileşmeyi bozar.[26]

Hasta Özellikleri

- Genetik yatkınlık (TGF-β reseptör polimorfizmleri)
- İmmün supresyon
- Kötü beslenme, diyabet
- Sigara, alkol kullanımı

gibi hasta faktörleri de peritoneal iyileşme sürecini olumsuz etkileyerek adezyon oluşumunu artırabilir.[3]

2.7.5. Peritoneal Adezyonların Klinik Önemi

Peritoneal adezyonlar, cerrahi pratiğin en sık rastlanan ancak çoğu zaman göz ardı edilen komplikasyonlarından biridir. Anatomik olarak karın içi organların serbest hareketliliğini engelleyen, fizyolojik olarak bağırsak pasajını kısıtlayan ve patolojik olarak birçok ciddi hastalığın zeminini oluşturan bu yapılar; hem hasta sağlığı hem de sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük açısından son derece önemlidir.[30]

Günümüzde, abdominal ve pelvik cerrahi geçiren hastaların %60 ila %95'inde, değişen derecelerde peritoneal adezyonların geliştiği bildirilmektedir. Bu adezyonların büyük kısmı asemptomatik olsa da %20–30'luk kısmı ciddi klinik sonuçlar doğurmakta ve hastaların yaşam kalitesini kalıcı olarak etkileyebilmektedir.[2]

Aşağıda peritoneal adezyonların başlıca klinik etkileri, komplikasyonları ve sağlık sistemi üzerindeki etkileri detaylandırılmıştır.

İnce Barsak Tıkanıklığı (İBT)

Peritoneal adezyonların en sık ve en ciddi komplikasyonlarından biri mekanik bağırsak obstrüksiyonudur. İnce barsak tıkanıklığı (İBT) vakalarının %60–70'inde etiyolojik neden olarak postoperatif adezyonlar gösterilmektedir.[17,23]

Patofizyoloji:

Adezyonlar, ince barsak anslarını mekanik olarak daraltabilir veya ansların etrafında halka oluşturabilir. Bu durum:

- Barsak pasajının mekanik olarak engellenmesine
- Barsak içeriğinin obstrüksiyon seviyesinin proksimalinde birikmesine
- Barsak duvarında iskemik hasara

neden olabilir.

Klinik tablo:

- Karın ağrısı
- Kusma
- Distansiyon
- Barsak seslerinde artma (erken dönemde), azalması (geç dönemde)
- Elektrolit dengesizlikleri

Adezyona bağlı gerilemeyen İBT'nin tedavisi genellikle cerrahidir. Ancak yapılan her yeni cerrahi girişim, yeni adezyon gelişme riskini artırır. Bu kısır döngü, hastayı kronik hale gelen, tekrarlayan bağırsak tıkanıklığı ataklarına maruz bırakır.[2,31]

Erişkin Dönemde Kadınlarda İnfertilite

Peritoneal adezyonlar, özellikle pelvik bölgede yerleşmişse, fallop tüpleri, ovarium ve uterus arasındaki mekanik geçişte kısıtlamaya neden olur. Bu durum, tubal motiliteyi ve ovum transportunu bozar. Ayrıca sperm geçişi engellenebilir ve embriyonun implantasyonu gecikmeye uğrayabilir.[32]

Etyoloji:

- Geçirilmiş pelvik enflamatuvar hastalıklar
- Endometriozis cerrahisi
- Over kist cerrahileri
- Sezaryen sonrası pelvik adezyonlar

Klinik etkiler:

- Tubal obstrüksiyon
- Ektopik gebelik riski
- Sekonder infertilite

Jinekolojik laparoskopi sırasında tespit edilen pelvik adezyonlar, tüp bebek uygulamalarında başarıyı da düşürmektedir. Bu nedenle pelvik cerrahilerde adezyon önleyici stratejiler (bariyer ajanlar, atravmatik cerrahi teknikler) büyük önem taşır.[2,23]

Kronik Abdominal ve Pelvik Ağrı

Peritoneal adezyonlar, her zaman mekanik bir komplikasyona neden olmasa da, bazı hastalarda kronik ve nonspesifik karın ağrısı şikâyetlerine neden olur. Ağrı genellikle:

- Sürekli ya da ataklar halinde
- Palpasyonla artan
- Barsak hareketleriyle tetiklenen

şekilde tanımlanır.[23]

Bu ağrıların tanısı oldukça güçtür çünkü görüntüleme yöntemlerinde adezyonlar çoğu zaman net olarak görüntülenemez. Tanı genellikle cerrahi sırasında konur. Tedavide konservatif yaklaşımlar, analjezik tedavi ve bazı olgularda adezyolizis uygulanır. Ancak adezyolizis sonrası nüks riski %50'den fazladır.[33]

Reoperasyonlarda Teknik Zorluk ve Artmış Komplikasyon Riski

Peritoneal adezyonlar, önceki cerrahilerde oluşmuş fibrotik bantlar nedeniyle karın içi anatominin bozulmasına neden olur. Bu durum, planlanan ikinci ya da üçüncü operasyonlarda ciddi teknik zorluklara yol açar:

- Diseksiyon sırasında organ yaralanmaları (özellikle ince barsak, mesane)
- Damar hasarı ve kanama
- Cerrahi sürenin uzaması
- Postoperatif komplikasyon riskinin artması

Ayrıca, adezyonlara bağlı reoperasyon geçiren hastalarda yara yeri enfeksiyonu, anastomoz kaçağı ve postoperatif peritonit oranları da artmaktadır. Bu durum hem hasta morbiditesini artırmakta hem de sağlık hizmeti maliyetini yükseltmektedir.[21]

Cerrahi Sonrası İyileşmenin Gecikmesi ve Fonksiyon Kaybı

Adezyonlar, postoperatif dönemde organların normal fizyolojisini engelleyerek iyileşme sürecini uzatır. Örneğin:

- Geniş adezyonlara sahip bir hastada barsak motilitesi geç döner → paralitik ileus gelişir.
- Omentumun adezyonla sabitlenmesi, enflamasyonun sınırlanmasını engeller → enfeksiyon yayılımı kolaylaşır.
- Barsak veya mesane duvarına yapışıklık, fistül riskini artırır.

Bu durumlar, özellikle onkolojik cerrahiler sonrası sistemik tedavilerin başlanmasını geciktirebilir, hastanede yatış süresini uzatır ve komplikasyon yükünü artırır.[21]

Ekonomik Yük ve Sağlık Sistemi Üzerine Etkisi

Peritoneal adezyonlara bağlı komplikasyonlar, hastaneye yatış, tekrarlayan cerrahiler, yoğun bakım gereksinimi ve iş gücü kaybı gibi nedenlerle sağlık sistemine önemli bir maliyet yükü getirir. Avrupa ve ABD'de yapılan çalışmalarda, abdominal cerrahi sonrası gelişen adezyonlara bağlı yıllık maliyetin milyarlarca dolar seviyelerinde olduğu gösterilmiştir.

Ekonomik etkiler:

- Yüksek hastane yatış maliyeti
- Tekrarlayan operasyonlar
- Yoğun bakım gereksinimi
- İş gücü kaybı
- Medikal tedavi giderleri

Bu nedenle modern cerrahi pratiğinde adezyon önleyici stratejilerin ve profilaktik tedavilerin entegrasyonu kaçınılmaz hale gelmektedir.[2]

Psikolojik ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri

Özellikle kronik ağrı ve infertilite ile seyreden adezyon vakaları, hastalarda anksiyete, depresyon, kişisel yetersizlik hissi gibi psikolojik sonuçlar doğurabilir. Ayrıca tekrarlayan cerrahiler, postoperatif komplikasyon korkusu ve yaşam kalitesinde azalma, hastalarda kronik stres faktörü oluşturur. Bu psikolojik yük, tıbbi sonuçlardan bağımsız olarak değerlendirilmelidir.[33]

Tanı Zorlukları ve Görüntüleme Kısıtlılıkları

Adezyonlar, çoğu zaman rutin radyolojik görüntüleme yöntemleriyle doğrudan görüntülenemez. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemede indirekt bulgular saptanabilir; ancak tanı genellikle cerrahi değerlendirme ile konur. Bu durum, tanı sürecini uzatır, gereksiz test ve maliyetleri artırır.[33]

2.7.6. Peritoneal Adezyonların Önlenmesi ve Tedavisi

Peritoneal adezyonlar, cerrahi sonrası morbidite ve sağlık sistemi maliyetleri açısından ciddi sonuçlar doğuran yaygın bir komplikasyondur. Tekrarlayan cerrahiler, ince bağırsak obstrüksiyonu, infertilite, kronik ağrı ve operasyon süresinin uzaması gibi klinik sorunlara yol açan bu durum, aynı zamanda cerrahların karşılaştığı en zorlu intraabdominal patolojilerden biridir. Bu nedenle, adezyonların önlenmesi cerrahinin temel kalite kriterlerinden biri haline gelmiştir.

Modern cerrahi pratiğinde peritoneal adezyonları önlemeye yönelik yaklaşımlar cerrahi tekniklerin iyileştirilmesi, fiziksel bariyer kullanımı, farmakolojik ajanlar, biyolojik/yenileyici teknolojiler ve kombinasyon stratejileri olmak üzere beş ana grupta toplanabilir.[34]

1. Cerrahi Tekniklerin İyileştirilmesi

Adezyon gelişiminde en temel etken peritonun travmatize edilmesidir. Bu nedenle, aşağıda belirtilen tekniklerle birlikte cerrahinin mümkün olan en atravmatik şekilde gerçekleştirilmesi adezyon gelişimini en etkili önleme yöntemidir.

Atravmatik Diseksiyon

- Dokuya minimum traksiyon uygulanmalı
- Kuru diseksiyondan kaçınılmalı
- Islak gazlı bez ve fizyolojik sıvılarla nemli alan korunmalı

Minimal Kanama ve Damar Korunması

- Mikrokanamaların dahi kontrol altına alınması
- Damar klempleme sürelerinin kısa tutulması
- İskemik alanların minimalize edilmesi

Yabancı Cisim Kullanımının Sınırlandırılması

- Talk içermeyen eldiven kullanımı
- Gazlı bez kalıntılarının tamamen uzaklaştırılması
- Sütur seçiminde doku ile etkileşimi olmayan materyallerin tercih edilmesi

Peritonun Kapanması

Bazı cerrahlar peritoneal katın tekrar kapatılmasını tartışmalı bulsa da, yapılan çalışmalar açık peritonun adezyon gelişimine daha fazla neden olduğunu göstermektedir.

Laparoskopik Cerrahi Tercihi

Laparoskopi, doku travmasını ve enfeksiyon riskini azaltır. Laparoskopik cerrahiler sonrası adezyon oranları açık cerrahilere kıyasla daha düşüktür. Ancak ileri evre hastalıklar ve komplike vakalarda bu her zaman mümkün olmayabilir.[34]

2. Fiziksel Bariyer Kullanımı

Fiziksel bariyerler, hasarlı periton yüzeyleri arasında geçici bir mekanik engel oluşturarak fibrin birikimini ve fibroblast göçünü önlemeyi hedefler. Bu bariyerler genellikle biyolojik olarak parçalanabilir özellikte olup ortalama 5–7 gün periton boşluğunda kalır ve sonra absorbe edilir.[4,35]

Tablo 2: Peritoneal adezyonları önlemeye yönelik kullanılan fiziksel bariyerler ve özellikleri

Bariyer Türü	Örnek	Özellik
Hyaluronik asit bazlı	Seprafilm®, Intercoat®	İnce film, 7 günde emilir
Polietilen oksit–CMC	Guardix-SL®	Jel formda, kolay uygulanır
Oksidize rejene selüloz	Interceed®	Kanamadan etkilenebilir
Poliester–polietilen glikol	SprayGel®	Sprey formda, laparoskopide avantajlı

Uygulama Alanları

- Pelvik cerrahi
- Kolorektal cerrahi
- Myomektomi
- Endometriozis operasyonları
- Onkolojik batın cerrahileri

Bariyerlerin etkinliği cerrahi tekniğe ve doğru uygulama alanına bağlıdır. Kanama, enfeksiyon ve doku nekrozu varlığında etkinlikleri azalır.[21]

3. Farmakolojik Ajanlar

Farmakolojik ajanlar; enflamasyon, fibrin oluşumu, fibroblast aktivitesi ve kolajen sentezi gibi adezyon gelişiminde rol oynayan biyokimyasal süreçleri hedef alır.[34]

a) Antienflamatuvar Ajanlar

- Steroidler (deksametazon, prednizolon): TGF-β ve IL-1β seviyelerini düşürür.[36]
- NSAİİ'ler: Prostoglandin inhibisyonu yoluyla enflamasyonu azaltır.[37,38]

Antienflamatuvar ajanların kullanımı, sistemik etkilerinin olması, yara iyileşmesinde gecikmeye neden olması, immün baskılanmaya yol açması gibi nedenlerle sınırlı kalmaktadır.

b) Antikoagülanlar

- Heparin: Fibrin oluşumunu azaltır, fibroblast proliferasyonunu sınırlar.[39]
- Dalteparin, Enoksaparin (düşük molekül ağırlıklı heparinler): Daha iyi biyoyararlanıma ve daha düşük yan etki profiline sahiptir.[40,41]

Antikoagülan ajanlar, genellikle intraperitoneal olarak 3–5 gün süreyle uygulanır.

c) Fibrinolitik Ajanlar

- tPA (tissue plasminogen activator): Fibrin çözünürlüğünü artırır.[42]

Kısa yarı ömürlü olmaları ve sistemik antikoagülan etki risklerinin bulunması fibrinolitik ajanların kullanım spektrumunu daraltmaktadır.

d) Antioksidanlar

- Melatonin, E vitamini, N-asetilsistein: Serbest radikal temizleyici etki, fibroblast aktivitesini baskılar.[43–45]

e) İmmün Modülatörler

- Interferon-γ: Fibroblastları inhibe eder.[46]
- Anti-TGF-β antikorları: Kolajen üretimini azaltır.

Bu ajanların çoğu hayvan çalışmalarında başarılı sonuçlar göstermiştir; ancak klinik kullanımda henüz rutin uygulamaya geçmemiştir.

4. Biyolojik ve Biyoaktif Yaklaşımlar

Günümüzde, rejeneratif tıp ve doku mühendisliği teknikleriyle hücre bazlı veya genetik mühendislik temelli ürünler geliştirilmekte, mezotel iyileşmesini hızlandıran yöntemler araştırılmaktadır.[15]

a) Mezotel Hücre Transplantasyonu

Kültürde üretilmiş otolog mezotel hücrelerinin hasarlı alana uygulanmasıyla periton yüzeyinin hızla yeniden örtülmesi amaçlanmaktadır.[28]

b) Gen Terapileri

TGF-β, VEGF, PAI-1 gibi molekülleri hedefleyen vektör bazlı teknikler, adezyon riskini moleküler düzeyde azaltma potansiyeline sahiptir.[28]

c) Biyobozunur Nanoparçacıklar

İlaç veya protein taşıyan akıllı nanoparçacık sistemleri ile hedefe yönelik antiadeziv etki sağlanması amaçlanmaktadır.[47]

Bu yöntemler halen deneysel aşamada olup önümüzdeki yıllarda klinik çalışmalarda yer bulması beklenmektedir.

5. Kombine Yaklaşımlar

Adezyon oluşum süreci multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu için tek bir müdahale yetersiz kalabilir. Bu nedenle fiziksel bariyer + farmakolojik ajan kombinasyonları daha etkili sonuçlar sağlayabilir. Örneğin:

- Heparin içeren hyaluronat jeller
- Steroid + fibrinolitik kombinasyonu
- Antienflamatuvar madde içeren biyolojik membranlar

Ancak bu kombinasyonların toksisite profilleri, doku yanıtları ve uzun vadeli etkileri halen araştırma konusudur.[15,48]

6.Tedavi Edici Cerrahi Yaklaşım: Adezyolizis

Gelişmiş adezyonların tedavisi çoğu zaman cerrahidir. Bu işleme adezyolizis adı verilir. Açık veya laparoskopik yapılabilir. Ancak bu işlem:

- Yeni adezyon riskini artırır,
- Barsak yaralanma riski taşır,
- Kronik ağrıyı tamamen çözmeyebilir.

Önlemler:

- Atravmatik diseksiyon teknikleri
- Bariyer uygulamaları ile nüksün önlenmesi
- Operasyon sonrası antienflamatuvar tedavi planlaması[15]

2.8. ERİTROPOİETİN

2.8.1. Tanım ve Moleküler Yapı

EPO, temel görevi kırmızı kan hücresi üretimini (eritropoezi) uyarmak olan glikoprotein yapıda bir hormondur. İnsan EPO'su yaklaşık 165 amino asitten oluşan tek zincirli bir proteindir ve bu proteine bağlı dört glikan yan zinciri bulunmaktadır; bunların üçü N-bağlantılı (Asn24, Asn38, Asn83) ve biri O-bağlantılı (Ser126) oligosakkarit zincirleridir.[49,50] Molekülün glikozilasyon oranı toplam kütlesinin yaklaşık %40'ını oluşturur ve tam glikozilasyon ile yaklaşık 30 kDa moleküler ağırlığa ulaşır.[49,51] EPO'nun glikozilasyon deseni biyolojik aktivitesi ve dolaşımdaki yarılanma ömrü için kritiktir; örneğin rekombinant EPO'ya ek glikan zincirleri eklenmesi, ilacın in vivo etkinliğini ve plazma yarı ömrünü belirgin şekilde uzatabilmektedir.[49,50] Bu nedenle uzun etkili EPO analogları (ör. darbepoetin alfa) doğal EPO'dan daha fazla glikozilasyona sahiptir.[51]

2.8.2. Sentezi ve Üretim Yerleri

EPO hormonunun primer sentez yeri yetişkinlerde böbrek korteksidir. Özellikle böbreklerde peritübüler kılcal damarlar etrafındaki interstisyel fibroblast benzeri hücreler, EPO sentezinden sorumludur.[49,50] Sağlıklı erişkinde dolaşımdaki EPO'nun büyük bölümü böbrekten köken alırken, karaciğer ve beyin gibi organlar çok daha küçük oranda EPO sentezler.[51] Fetüs ve yenidoğan döneminde ise ana EPO sentez merkezi karaciğerdir; doğumdan sonra EPO sentez fonksiyonu esas olarak böbreğe

geçer.[49] Bu fizyolojik değişim, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen aneminin altında yatan temel nedendir.[50]

Böbreklerdeki EPO gen ekspresyonu başta oksijen ihtiyacına duyarlıdır. Doku hipoksisi halinde, hücresel oksijen sensör mekanizması devreye girer: Normoksik koşullarda proteazlar tarafından sürekli yıkılan HIF-1α ve HIF-2α (hipoksi ile indüklenebilir faktör alfa alt birimleri) hipoksi durumunda stabilize olur ve HIF-β ile birleşerek EPO geninin promotor bölgelerine bağlanır. Böylece hipoksi sinyali, EPO gen transkripsiyonunu arttırarak daha fazla hormon sentezlenmesini sağlar. Sonuçta ciddi anemi veya hipoksemi durumlarında plazma EPO düzeyi yüzlerce kat artarak daha fazla eritrosit üretilmesi için kemik iliğini uyarır.[50]

2.8.3. Reseptörleri ve Sinyal İletimi

EPO, etkilerini hücre yüzeyinde bulunan EPO reseptörüne (EPOR) bağlanarak gösterir. EPOR, tip I sitokin reseptör süper ailesine ait bir transmembran proteindir.[51] Bu reseptörün kendi içinde tirozin kinaz aktivitesi yoktur; bunun yerine intraselüler bölgelerine önceden bağlı Janus kinaz 2 (Jak2) enzimlerini kullanır.[52] EPO molekülü reseptöre bağlandığında reseptörün homodimerizasyonu veya konformasyonel değişimi gerçekleşir ve buna bağlı Jak2 tirozin kinazları aktiflenerek birbirlerini fosforile eder. Aktive olmuş Jak2, reseptörün sitoplazmik kısmındaki tirozin kalıntılarını fosforile eder ve bu fosfotirozin bölgeleri bir dizi sinyal yolak elemanı için çapa noktası görevi görür.[49,52] Bu sayede birkaç önemli hücre içi sinyal yolu tetiklenir: JAK2/STAT5 yolu, MAPK/ERK (Ras/MAPK) yolu ve PI3K/Akt yolu bunların başlıcalarıdır. Özellikle STAT5 transkripsiyon faktörü, aktiflenen EPOR-Jak2 kompleksine bağlanarak fosforile olur ve çekirdeğe geçip hedef genleri aktive eder. Bu genler arasında hücre yaşamını destekleyen Bcl-xL gibi proteinlerin kodları yer alır; böylece EPO sinyali, eritroid hücrelerde apoptotik ölüm yolaklarını baskılar ve hayatta kalmayı teşvik eder.[50,52,53]

Nitekim EPO-EPOR sinyalleşmesi, olgunlaşmakta olan eritroid öncül hücrelerin Fas/TNF gibi ölüm reseptörlerinin ekspresyonunu da azaltarak programlı hücre ölümünü engeller. EPO'nun mitojenik etkileri de vardır; MAPK/ERK yolunun aktive olması hücre proliferasyonunu, PI3K/Akt yolunun aktive olması ise hücre sağkalımını ve metabolik aktiviteyi destekler.[52]

EPOR'un klasik homodimerik formu özellikle hematopoetik dokularda ifade edilirken, son yıllarda yapılan çalışmalar farklı hücre tiplerinde alternatif EPO reseptör komplekslerinin de bulunabileceğini göstermiştir. Özellikle doku koruyucu etkilerin, EPOR'un bir diğer reseptör alt birimi (ör. ortak β zinciri CD131) ile oluşturduğu heterodimerik kompleks aracılığıyla düzenlendiğine dair fikir öne sürülmüştür.[51,52] Bu "alternatif reseptör" hipotezi, EPO'nun hematopoetik etkilerinden bağımsız olarak düşük dozlarda dahi bazı dokularda sitoprotektif (hücre koruyucu) etki yapmasını açıklamaya çalışmaktadır. Gerçekten de EPOR sadece kemik iliğinde değil, böbrek, kalp, beyin, düz kas hücresi gibi pek çok farklı doku ve hücrede tespit edilmiştir. Bu dokularda EPO sinyali, hücrede stres veya hasara karşı koruyucu gen ekspresyonlarını tetikleyebilmekte ve antiapoptotik/antinekrotik etki gösterebilmektedir.[52,53] Ancak bu alandaki mekanizmaların tam olarak anlaşılması için daha fazla çalışma gerekmektedir.

2.8.4. Normal Fizyolojik Görevleri

EPO'nun bilinen başlıca fizyolojik fonksiyonu, eritroid seri hücrelerin üretimini ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Dolaşımda oksijen taşıma kapasitesi düştüğünde (anemi veya hipoksi durumlarında) artan EPO salınımı, kemik iliğindeki eritroid progenitör hücreleri aktive ederek retikülosit ve eritrosit üretimini hızlandırır.[49] EPO, eritroid koloniyi stimüle edici faktör (ECFU-E, CFU-E) düzeyindeki hücrelerde programlı hücre ölümünü engelleyip onların prolifere olmasını sağlayarak etkisini gösterir. Bu sayede, var olan eritroid hücreler daha uzun yaşar ve daha fazla sayıda eritrosit üretilir.[49,50] EPO'nun yokluğunda veya reseptörünün fonksiyonel olmadığı durumlarda, embriyonik dönemde bile yaşamın sürdürülememesi bu hormonun eritropoez için ne kadar kritik olduğunu ortaya koymuştur. Nitekim EPO veya EPOR genleri laboratuvar hayvanlarının gen diziliminden silindiğinde fetüs, ağır anemi nedeniyle uterus içinde kaybedilmektedir.[51] Tersine, EPO fazlalığı durumunda kontrolsüz eritrosit artışı (eritrositoz/polisitemi) meydana gelir. Sağlıklı bireylerde EPO üretimi hassas bir feedback mekanizmasıyla kontrol altında tutulur; kandaki oksijen taşıma kapasitesi normale ulaştığında böbrek EPO salınımını azaltır, böylece aşırı eritrositoz önlenir.[50]

EPO'nun hematopoetik sistem dışındaki fizyolojik rolleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Beyin (nöron ve glia hücreleri), uterus, testis ve kalp gibi bazı

dokularda lokal EPO üretimi ve EPOR ekspresyonu saptanmış olması, bu hormonun parakrin/otokrin mekanizmalarla lokal doku homeostazında rol alabileceğini düşündürmüştür.[51] Örneğin, hipoksiye maruz kalan beyin dokusunda lokal EPO üretiminin arttığı ve bunun nöronları hasardan koruduğu öne sürülmüştür.[52] Ancak fizyolojik koşullarda bu dokulardaki EPO sinyalinin önemi halen tartışmalıdır ve çoğu veri deneysel yüksek doz rekombinant EPO uygulamalarından elde edilmiştir. Dolayısıyla, EPO'nun esas ve kritik fizyolojik rolü, hematopoezin eritrosit dalının düzenlenmesidir denebilir.[49]

2.8.5. Klinik Kullanım Alanları

Rekombinant insan EPO'su (epoetin alfa/beta ve türevleri) klinikte geniş oranda, özellikle anemi tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gelişen renal anemi, EPO-stimülan ajanlar (ESA) ile tedavi edilebilmektedir. Kronik böbrek hastalarında böbreğin EPO üretimi azaldığı için, epoetin alfa ya da daha uzun etkili darbepoetin alfa enjeksiyonları ile hemoglobin düzeyleri yükseltilerek kan transfüzyonu ihtiyacı azaltılır.[49] Yine kanser kemoterapisine bağlı anemi gelişen hastalarda, eğer kemoterapötik ilaçlar kemik iliğinde eritropoezi baskıladıysa, destek amaçlı EPO tedavisi uygulanabilir.[50] Bu endikasyonda özellikle miyelosupresif kemoterapi alan onkoloji hastalarının hayat kalitesini artırmak ve transfüzyondan kaçınmak hedeflenir. Ancak onkoloji alanında EPO kullanımında dikkatli olunmalıdır; hedef hemoglobin genellikle ~11 g/dL ile sınırlandırılmalıdır, zira yüksek hemoglobin düzeylerinde trombotik olay riskinin arttığı ve tümör regresyonunu olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir.[54,55]

Kemik iliği yetersizliklerinde (ör. miyelodisplastik sendromlar) veya kronik hastalık anemilerinde de EPO tedavisi uygulanabilmektedir. Özellikle endojen EPO düzeyi düşük seyreden anemiler, dışarıdan EPO verilmesine daha iyi yanıt verir.[49] İlaçlara bağlı anemilerde (ör. zidovudin tedavisi gören HIV hastalarında) EPO kullanımı ile eritropoez desteklenerek ilaca bağlı doz kısıtlamalarının önüne geçilebilir. Prematüre bebeklerde de anemi tedavisi amacıyla EPO kullanımının yararlılığı araştırılmış olup; profilaktik EPO uygulamasının kan transfüzyonu ihtiyacını belirgin azaltmadığı ve neonatal mortaliteyi iyileştirmediği bildirilmiştir.[50]

2.8.6. Uygulama Yolları ve Dozaj Rejimi

EPO ve analogları parenteral yolla uygulanır. En sık tercih edilen uygulama yolu subkutan enjeksiyondur; subkutan uygulama, ilacın depo etkisiyle daha yavaş emilmesini sağladığından, intravenöz uygulamaya kıyasla birim doz başına daha uzun etki süresi kazandırır. Diyalize giren hastalarda ise kullanım kolaylığı açısından genellikle diyaliz seansı sonunda intravenöz yoldan uygulanır. Klinik pratikte, erişkin bir kronik böbrek yetmezliği hastasında epoetin alfa için başlangıç dozu genellikle haftada üç kez 50-100 IU/kg şeklindedir. Bu doz uygulamasıyla hastanın hemoglobin değeri hedeflenen aralığa (genellikle 10-12 g/dL) gelene kadar tedavi sürdürülür. Ardından doz ayarlamaları yapılarak idame tedaviye devam edilir. Daha uzun etkili darbepoetin alfa gibi ajanlar ise haftada bir veya iki haftada bir uygulanabilir. Onkoloji hastalarında kemoterapi kaynaklı anemide genelde haftada 1 kez 40.000 IU gibi sabit doz protokoller kullanılmaktadır. Her durumda doz ayarlaması, hastanın kilo, hemoglobin düzeyi ve klinik yanıtına göre yapılır; amaç hastaya gerektiğinden fazla EPO vererek hemoglobini çok yükseltmek değil, kontrollü bir düzeltme sağlamaktır.[49]

2.8.7. Yan Etkiler ve Güvenlik

EPO tedavisi genel olarak iyi tolere edilse de, özellikle yüksek doz ve hedef değerlerin üzerinde hemoglobin artışı durumlarında ciddi yan etki riskleri mevcuttur. En sık görülen yan etki, hipertansiyon gelişmesidir. EPO, eritrosit kütlesini artırıp viskoziteyi yükseltmesinin yanı sıra damar düz kas hücreleri ve endotel üzerindeki etkileriyle de kan basıncını yükseltebilir.[55] Tedavi sırasında kan basıncı yakından izlenmeli ve gerektiğinde antihipertansif tedavi eklenmelidir. Bunun dışında sık bildirilen diğer yan etkiler arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, bağ-eklem ağrıları (artralji) ve enjeksiyon bölgesinde meydana gelen reaksiyonlar yer alır. Bazı hastalar grip-benzeri semptomlar tarifleyebilir. Nadir fakat ciddi olabilecek yan etkiler arasında ise alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, ürtiker), anafilaksi ve Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi cilt reaksiyonları sayılabilir.[49]

EPO ve ESA tedavilerinde en çok dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de tromboembolik olay gelişme riskidir. Özellikle yüksek hemoglobin değeri hedeflendiğinde ya da hastanın bu duruma yatkın ek risk faktörleri varsa, derin ven trombozu, pulmoner emboli, inme veya miyokard enfarktüsü gibi ciddi trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. FDA uyarıları, hemoglobin >11 g/dL olacak şekilde

ESA kullanımının ciddi kardiyovasküler olayları arttırdığına dikkat çekmektedir. Bu nedenle EPO tedavisinde minimal etkili doz prensibiyle hareket edilir ve hemoglobin ~11 g/dL düzeylerinde tutulmaya çalışılır.[54,55] Onkoloji hastalarında ESA kullanımının, bazı çalışmalarda tümör progresyonunu hızlandırabileceği ve hayatta kalımı azaltabileceği yönünde bulgular da olduğundan, bu popülasyonda risk-fayda değerlendirmesi titizlikle yapılmalıdır.[55] Çok nadir görülen bir başka ciddi yan etki, EPO'ya karşı nötralizan antikor gelişimi sonucu ortaya çıkan saf kırmızı hücre aplazisi tablosudur. Bu durumda hastanın kemik iliğinde eritropoez durur ve ağır bir transfüzyon bağımlı anemi gelişir. Neyse ki yeni formülasyon teknikleri ve önlemler sayesinde EPO kaynaklı saf aplazi vakaları son derece nadir hale gelmiştir.[49]

2.8.8. Hematopoetik Sistem Dışı Etkileri

Son yıllarda yapılan araştırmalar, EPO'nun klasik hematopoietik etkilerinin dışında birçok farklı sistem üzerinde etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek doz veya deneysel modellerde uygulanan EPO'nun antienflamatuvar, antifibrotik, antioksidatif ve doku koruyucu roller üstlenebildiği gösterilmiştir. Bu etkiler, EPO'nun birçok farklı doku ve organ sisteminde koruyucu faydalar sağlayabileceğine işaret etmektedir.[56,57] Aşağıda, çeşitli organ sistemleri bağlamında EPO'nun hematopoetik sistem dışındaki önemli etkileri özetlenmiştir.

Nörolojik Sistem Üzerindeki Etkileri

EPO'nun merkezi sinir sistemi üzerinde belirgin nöroprotektif etkileri olabileceği, hem in vitro hem in vivo modellerde gösterilmiştir.[52,56] EPO ve reseptörünün beyinde (örneğin nöronlar, astrositler ve mikroglia tarafından) eksprese edildiği bilinmektedir. Hipoksik-iskemik beyin hasarı, inme ve nöroenflamasyon modellerinde EPO uygulaması doku hasarını azaltıcı sonuçlar vermiştir. Örneğin, iskemik inmeye maruz kalan sıçanlarda EPO tedavisi ile infarkt boyutunun küçüldüğü, ölü hücre sayısının azaldığı ve nörolojik iyileşmenin arttığı rapor edilmiştir.[58,59] Klinik düzeyde de, erişkin hastalarda akut iskemik inmede EPO uygulaması ek tedavi yöntemi olarak denenmiş ve güvenli bulunmuştur ancak etkinliğine dair sonuçlar henüz netleşmemiştir.[59] Yenidoğanlarda perinatal asfiksi sonrası EPO uygulanmasının nörogelişimsel sonuçları iyileştirebileceğine dair bazı çalışmalar umut vermiş, ancak 2020'de yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada yüksek doz EPO tedavisinin 2 yaş altında nörolojik gelişimi anlamlı düzeyde iyileştirmediği görülmüştür.[60] Bununla

birlikte EPO'nun deneysel multipl skleroz modelinde (deneysel otoimmün ensefalomiyelit) hastalık şiddetini azalttığı, enflamatuvar sitokinleri baskılayarak nöronal hasarı sınırladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde EPO, enflamatuvar nöropatilerde ve omurilik yaralanması modellerinde de aksonal hasarı azalttığı ve nöron ölümünü engellediği için potansiyel bir tedavi adayı olarak incelenmektedir. Bu etkilerinin temelinde, EPO'nun nöron ve oligodendrositlerde antiapoptotik yolakları (ör. Bcl-2, Bcl-xL upregülasyonu) devreye sokması, mikroglia fonksiyonlarını düzenleyerek nöroenflamasyonu azaltması ve beyin dokusunda antioksidan savunmaları güçlendirmesi yatmaktadır.[56] Özetle, EPO beyin dokusunu hasardan koruyan güçlü bir nöroprotektif sitokin olarak değerlendirilmektedir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

EPO'nun kalp ve damar sistemine yönelik etkileri iki yönlüdür. Bir yandan, EPO uygulamasının iskemik kalp hasarına karşı belirgin doku koruyucu etkisi vardır; diğer yandan ise eritrosit sayısının artışıyla ilişkili olarak kardiyovasküler riskleri de mevcuttur. Deneysel miyokard enfarktüsü modellerinde EPO uygulanması, kalp kası hücrelerinin ölümünü azalttığı ve kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği için dikkat çekicidir. Örneğin sıçanlarda koroner arter tıkanması sonrasında EPO verilmesiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek seyrettiği, infarkt alanındaki apoptoziste belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu kardiyoprotektif etki, EPO'nun doğrudan kalp kası hücreleri üzerinde Akt ve STAT3 gibi yolakları aktive etmesine ve hücre ölümünü engellemesine bağlanmaktadır. Önemli olarak, bu faydalı etkiler hematokritte artış olmadan da gözlenmiştir; yani EPO, oksijen sunumunu arttırmadan doğrudan kalp dokusunu koruyabilmektedir. Nitekim EPO ile uyarılan kalp hücreleri, hipoksiye daha dirençli hale gelmektedir.[61]

Öte yandan, EPO'nun kardiyovasküler sistemdeki olası olumsuz etkileri de göz ardı edilmemelidir. Klinik çalışmalarda, özellikle iskemik kalp hastalığı olan ve yüksek doz EPO alan hastalarda trombotik olay sıklığında ve mortalitede artış tespit edilmiştir.[54] Bu durum, büyük ölçüde EPO'nun hematokriti hızla arttırmasına ve kanın viskozitesini yükseltmesine bağlanmıştır. Ayrıca EPO, endotelyal hücrelerde hafif bir vazokonstriktör etki ve platelet aktivasyonunda artışa da yol açabilir.[55] Sonuç olarak; deneysel veriler EPO'nun kardiyomiyoprotektif (kalp kası koruyucu) bir ajan olabileceğini gösterse de, klinik kullanımda dozunun dikkatle ayarlanması ve tromboz riskinin yönetimi kritik önem taşır. Günümüzde akut koroner sendromlarda EPO rutin

bir tedavi değildir, ancak ileride hematopoietik etkilerinden ayrılmış EPO türevleri (ör. karbamil EPO gibi) ile kalp koruması sağlanması potansiyel bir araştırma alanıdır.[52]

Renal Sistem Üzerindeki Etkileri

Böbrek, EPO'nun hem sentezlendiği hem de etki gösterdiği bir organdır. EPO'nun böbrek dokusu üzerindeki sitoprotektif ve antifibrotik etkileri son dönemlerde dikkat çekmektedir.[57] Akut böbrek hasarı modellerinde EPO uygulanması, tübül epitel hücre nekrozunu ve enflamatuvar hasarı azalttığı için nefroprotektif bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Örneğin iskemi-reperfüzyon kaynaklı böbrek hasarı yaşayan hayvanlarda EPO verilmesi, kreatinin düzeylerini düşürmüş, tübüler nekrozu azaltmış ve hayvanların yaşam süresini uzatmıştır. Bu koruyucu etki, kısmen EPO'nun böbrek hücrelerinde antiapoptotik genleri (Bcl-2 gibi) indüklemesi ve enflamatuvar sitokin üretimini baskılamasıyla ilişkilidir. Ayrıca EPO, böbrek mikrodolaşımını iyileştirip endotelyal hasarı azaltarak da etki gösterebilir.[50]

Kronik böbrek hastalığında EPO'nun en önemli kullanım alanı anemi tedavisi olsa da, kronik böbrek yetmezliğinin ilerleyişine doğrudan etkisi olabileceği yönünde bulgular vardır. Özellikle böbrek interstisyel fibrozisinin yavaşlatılması açısından EPO sinyalinin rolü incelenmiştir. Deneysel çalışmalar, EPO'nun böbrekte fibroblast birikimini azaltarak interstisyel fibrozisi engelleyebileceğini göstermiştir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada, tek taraflı üreter tıkanıklığı ile kronik hasar oluşturulan böbrek modelinde EPO uygulaması fibroblast türevi hücrelerin böbrekte birikimini engellemiş, kolajen birikimini ve doku sertleşmesini azaltmıştır. Aynı çalışmada EPO sinyalinin, fibroblast türevi hücrelerin böbreğe göçünü düzenleyerek antifibrotik etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Diğer araştırmalar da EPO'nun böbrek hücrelerinde enflamatuvar yanıtları baskıladığını ve hücre yenilenmesini desteklediğini göstermektedir. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı olan erişkinlerde EPO'nun antifibrotik bir tedavi olarak kullanılması henüz rutin değildir ve bu alandaki bulgular deneysel düzeydedir.[57]

Gastrointestinal Sistem Üzerindeki Etkileri

EPO'nun gastrointestinal sistem (GIS) üzerinde de hem antienflamatuvar hem doku koruyucu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle enflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) modellerinde EPO uygulanmasıyla olumlu sonuçlar alınmıştır. Deneysel kolit oluşturulan hayvanlarda EPO, mukozal hasarı azaltmış, proenflamatuvar sitokin düzeylerini (ör. TNF-α gibi) düşürmüş ve hastalık aktivite

indeksini iyileştirmiştir. Bu etkinin bir yansıması olarak, EPO verilen deney hayvanlarında kolonik doku iltihabının ve ülserasyonun hafiflediği bildirilmiştir. Nitekim bir çalışmada EPO tedavisinin, deneysel ülseratif kolit modelinde hastalık skorlarını iyileştirdiği ve doku düzeyinde NF-κB aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, EPO'nun Crohn hastalığı ve ülseratif kolitli bazı hastalarda anemiyi tedavi etmek amacıyla kullanılırken, eş zamanlı olarak bağırsak hastalığının seyrinde de beklenenden iyi prognoz görüldüğü rapor edilmiştir. Çok yönlü etkileri nedeniyle EPO'nun bağırsak epitelinde hücre yenilenmesini hızlandırdığı ve bariyer bütünlüğünü koruduğu öne sürülmektedir.[56]

GIS'in barsak ve kolon dışında kalan diğer organları açısından da EPO'nun koruyucu rolü incelenmiştir. Karaciğer hasarı modellerinde (ör. iskemik karaciğer hasarı veya toksik hepatitlerde) EPO uygulamasının hepatosit apoptozisini azalttığı ve karaciğer enzim yükselişini sınırladığı bildirilmiştir. Pankreatit modellerinde ise EPO'nun ödem ve nekroz alanlarını azaltabileceğine dair bazı deneysel veriler mevcuttur.[49] Genel olarak EPO, GIS dokularında hücre ölümünü engelleyip doku rejenerasyonunu teşvik ederek sitoprotektif bir rol oynayabilir. Ancak bu alanlarda klinik bir kullanım veya rutin bir öneri bulunmamaktadır; veriler daha çok deneysel çalışmalarla sınırlıdır.

İskelet Kası ve Diğer Dokular Üzerindeki Etkileri

EPO'nun hematopoietik olmayan etkilerine dair ilgi çekici bulgulardan biri de iskelet kası üzerindeki antiapoptotik ve antifibrotik etkileridir. Ağır yanık veya travma sonrası gelişen kaşeksi ve fibrozis modellerinde, EPO uygulanmasının kas dokusunu koruduğu gösterilmiştir. Örneğin, geniş yanık modeli oluşturulan hayvanlarda haftalık EPO enjeksiyonları, iskelet kasındaki kolajen tip I ve III birikimini belirgin şekilde azaltmış; fibrozisin önemli bir göstergesi olan fibronektin seviyelerini düşürmüştür. Aynı çalışmada EPO tedavisi gören yanık hayvanların kas dokularında apoptoz göstergelerinin (TUNEL-pozitif hücreler, Apoptoz İndükleyici Faktör düzeyi gibi) anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, EPO'nun kas hücrelerini koruyup, yara iyileşmesi sürecinde aşırı skar oluşumunu engelleyebildiğini düşündürmektedir. İlaveten, EPO uygulamasıyla yanık hayvanlarda kas kuvvetinde ve dayanıklılık parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir. Tüm bu veriler, EPO'nun iskelet kasında hem antikatabolik hem de antifibrotik rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.[62]

İskelet kası dışında, akciğer dokusunda da EPO'nun benzer koruyucu etkileri saptanmıştır. İnterstisyel akciğer fibrozisi modeli olan bleomisin uygulanmış hayvanlarda EPO tedavisi, akciğer fonksiyonlarını korumuş, enflamasyon ve fibrozis skorlarını düşürmüştür. EPO uygulanan hayvanların akciğerlerinde miyeloperoksidaz aktivitesi (nötrofil infiltrasyon göstergesi) ve TGF-β düzeyleri anlamlı ölçüde azalmış, buna paralel olarak kolajen birikimi ve doku fibrozisi gerilemiştir.[63] Yine yenidoğan sıçanlarda hiperoksi ile oluşturulan bronkopulmoner displazi (BPD) modelinde EPO'nun alveoler gelişimi düzelttiği ve enflamasyonu azalttığı rapor edilmiştir. Tüm bu örnekler, EPO'nun akciğer dahil olmak üzere birçok organda antienflamatuvar ve antioksidan etkilerle doku hasarını sınırlayabildiğini göstermektedir.[64]

Özetle, EPO klasik görevi olan eritropoez düzenlemesinin yanı sıra vücuttaki pek çok sistemde hücre korunması, antienflamatuvar modülasyon, antifibrotik etki ve doku yenilenmesini hızlandırma gibi önemli roller üstlenebilmektedir. Bu etkilerin bir kısmı, EPO'nun alternatif reseptör kompleksleri aracılığıyla ve yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla, terapötik amaçla bu etkilerden yararlanmak üzere EPO ve türevlerinin kullanımı, günümüzde yoğun bir araştırma konusudur.[52,57]

2.8.9. Cerrahi Sonrası Adezyonlar ve Eritropoietinin Potansiyeli

Postoperatif peritoneal adezyonlar, karın cerrahisi sonrası karın içi dokular arasında gelişen fibröz bantlar olup önemli bir klinik sorundur. Adezyonlar enfeksiyon, cerrahi travma veya yabancı cisim reaksiyonu gibi peritoneal yüzeydeki irritasyonlara karşı gelişen anormal bir iyileşme yanıtıdır. Adezyon oluşumunda temel mekanizma, periton yüzeyinde fibrin depozisyonunun yetersiz fibrinoliz ile organize olup kalıcı fibrotik bantlara dönüşmesidir. Bu süreçte TGF-β gibi profibrotik sitokinler, mezotelyal hücre-matriks etkileşimleri ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu rol alır. Sonuç olarak karın içinde organlar arası yapışıklıklar oluşur ve bunlar bağırsak tıkanıklığı, kronik ağrı, infertilite gibi ciddi problemlere yol açabilir.

Güncel literatürde, EPO'nun peritoneal adezyon oluşumunu önlemeye yönelik doğrudan bir çalışması bulunmamaktadır. Yani EPO ile postoperatif adezyonları engelleme konusunda yapılmış klinik veya deneysel bir araştırma raporlanmamıştır. Bununla birlikte, EPO'nun daha önce bahsedilen antifibrotik ve antienflamatuvar özellikleri, peritoneal adezyonların önlenmesi bağlamında teorik bir potansiyel taşıdığına işaret etmektedir. Nitekim periton üzerine yapılan bir deneysel çalışmada,

kimyasal irritan ile oluşturulan peritoneal fibrozis modelinde EPO uygulanması oldukça çarpıcı faydalar sağlamıştır. İntraperitoneal klorheksidin glukonat uygulaması yapılan sıçanlara 3 hafta boyunca haftada üç kez 5000 IU/kg EPO enjekte edilmiş ve sonuçlar EPO almayan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. EPO tedavisi, histolojik olarak peritoneal kalınlaşma ve fibrozis derecesini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ayrıca EPO verilen hayvanların peritoneal dokularında miyeloperoksidaz aktivitesinin düşük, TNF-α, TGF-β ve VEGF ekspresyonunun baskılanmış olduğu bulunmuştur. Dahası, doku kesitlerinde nitrotirozin (oksidatif stres göstergesi) ve poli-ADP riboz (PAR) pozitifliğinin EPO ile belirgin azalma gösterdiği, EPO'nun peritoneal dokudaki NF-κB aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir. Bu bulgular, EPO'nun peritonda enflamasyonu baskılayıp fibrozis gelişimini önleyebileceğini güçlü biçimde desteklemektedir.[5]

Postoperatif adezyon oluşumu, temelde bir fibrotik iyileşme sürecinin patolojik hale gelmesidir. Dolayısıyla EPO'nun antifibrotik etkilerinin adezyonlara karşı da yararlı olabileceği düşünülebilir. Özellikle TGF-β sinyalini azaltması, oksidatif stresi düşürmesi ve nötrofil-makrofaj infiltrasyonunu sınırlaması, adezyon oluşumunu teorik olarak engelleyebilecek mekanizmalardır. EPO'nun yara iyileşmesindeki anjiyogenezi de modüle edebileceğine dair verilerin olması, adezyon dokusunun vaskülarizasyonu üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.[5,57] Her ne kadar halihazırda EPO'nun adezyon profilaksisinde kullanımı ile ilgili bir çalışma yoksa da, mevcut veriler ışığında EPO bu alanda deneysel araştırmalara değer bir ajan olarak görünmektedir. Özellikle standart tedavilere dirençli yaygın adezyon sorunu olan olgularda, EPO'nun antifibrotik özelliklerinden faydalanmak gelecekte mümkün olabilir. Sonuç olarak, "doku koruyucu" ve "fibrozis önleyici" bir sitokin olarak EPO, peritoneal cerrahi sonrası adezyonlar konusunda henüz keşfedilmemiş bir terapötik potansiyel barındırmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Wistar albino sıçanlarda cerrahi olarak oluşturulan postoperatif peritoneal adezyon modelinde EPO uygulamasının adezyon oluşumu üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla planlanmış, randomize, kontrollü, deneysel bir hayvan çalışmasıdır. Deneysel uygulamalar Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi (DETAB) laboratuvarlarında gerçekleştirilmiş olup, çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ-HADYEK) tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No: 2/3 - 2024).

3.1. DENEY HAYVANLARI VE BARINMA KOŞULLARI

Çalışmada toplam 47 adet erişkin Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 10–12 haftalık yaş aralığında ve 300–400 gram ağırlığındaydı. Hormonal döngülerin deneysel sonuçlara etkisini minimalize etmek için erkek sıçanlar tercih edildi. Hayvanlar, çalışma başlamadan en az bir hafta önce laboratuvar koşullarına alıştırıldı.

Tüm hayvanlar, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsüne sahip, 22 ± 2 °C sıcaklıkta, %45–60 bağıl nem oranında sabitlenen, HEPA filtreli havalandırmaya sahip bir odada, standart polikarbon kafeslerde barındırıldı. Hayvanlar ad libitum şekilde steril su ve standart pelet kemirgen yemi ile beslendi.

Tüm işlemler ve uygulamalar Uluslararası ARRIVE Kılavuzu, EU Directive 2010/63/EU, Hayvanları Koruma Kanunu (5199 sayılı Kanun) ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Yönetmeliği esas alınarak gerçekleştirildi.

3.2. DENEY GRUPLARI VE RANDOMİZASYON

Sıçanlar, basit rastgele yöntem kullanılarak yedi farklı gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki şekilde düzenlendi:

Kontrol Grupları

- Grup Kontrol 0 (K0) (Sham / Negatif Kontrol) (n:5): Deney modeli oluşturulduktan sonra ek işlem uygulanmaksızın laparotomiye son verildi.
- Grup Kontrol 1 (K1) (Intraperitoneal Serum Fizyolojik) (n:7): Deney modeli oluşturulduktan sonra intraperitoneal (IP) 1 ml serum fizyolojik (SF) uygulandı.

- Grup Kontrol 2 (K2) (Subkutan Serum Fizyolojik) (n:7): Deney modeli oluşturulduktan sonra subkutan (SC) 0.02 ml SF uygulandı. SC uygulama deney süresince toplamda 7 doz olacak şekilde günaşırı tekrarlandı.
- Grup Kontrol 3 (K3) (Intraperitoneal+Subkutan Serum Fizyolojik) (n:7): Deney modeli oluşturulduktan sonra 1 ml SF IP ve 0.02 ml SF SC yolla uygulandı. SC uygulama deney süresince toplamda 7 doz olacak şekilde günaşırı tekrarlandı.

Deney Grupları

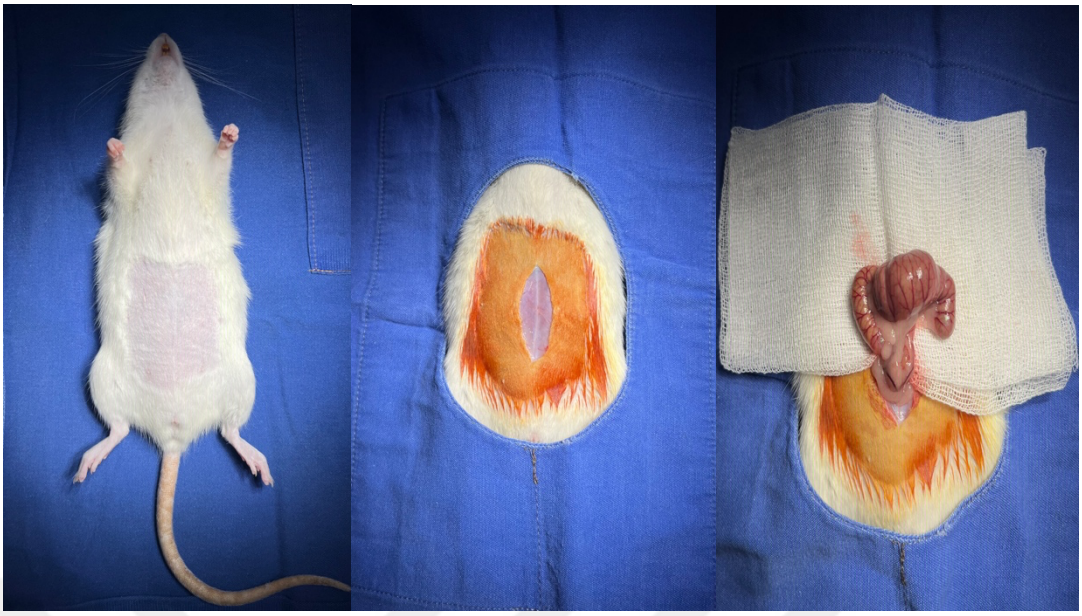
- Grup Deney 1 (D1) (Intraperitoneal EPO) (n:7): Deney modeli oluşturulduktan sonra IP olarak 3500 IU/kg eritropoietin tek doz verildi.
- Grup Deney 2 (D2) (Subkutan EPO) (n:7): Deney modeli oluşturulduktan sonra SC yolla 500 IU/kg (0.02 ml) EPO verildi ve SC uygulama deney süresince toplamda 7 doz olacak şekilde günaşırı tekrarlandı.
- Grup Deney 3 (D3) (Intraperitoneal+Subkutan EPO) (n:7): Deney modeli oluşturulduktan sonra IP yolla 3500 IU/kg EPO uygulandıktan sonra SC yolla 500 IU/kg (0.02 ml) EPO verildi ve SC uygulama deney süresince toplamda 7 doz olacak şekilde günaşırı tekrarlandı.

Bu dozlar, daha önce farklı doku hasarı ve enflamasyon modellerinde kullanılmış dozlara dayandırılarak belirlendi.[5,65,66] EPO preparatı olarak epoetin alfa içeren, enjeksiyona hazır, stabil çözeltide formüle edilmiş ticari ürün (Dropoetin 4000 IU/0.4 mL) kullanıldı.

3.3. ANESTEZİ UYGULAMASI VE MODEL OLUŞTURULMASI

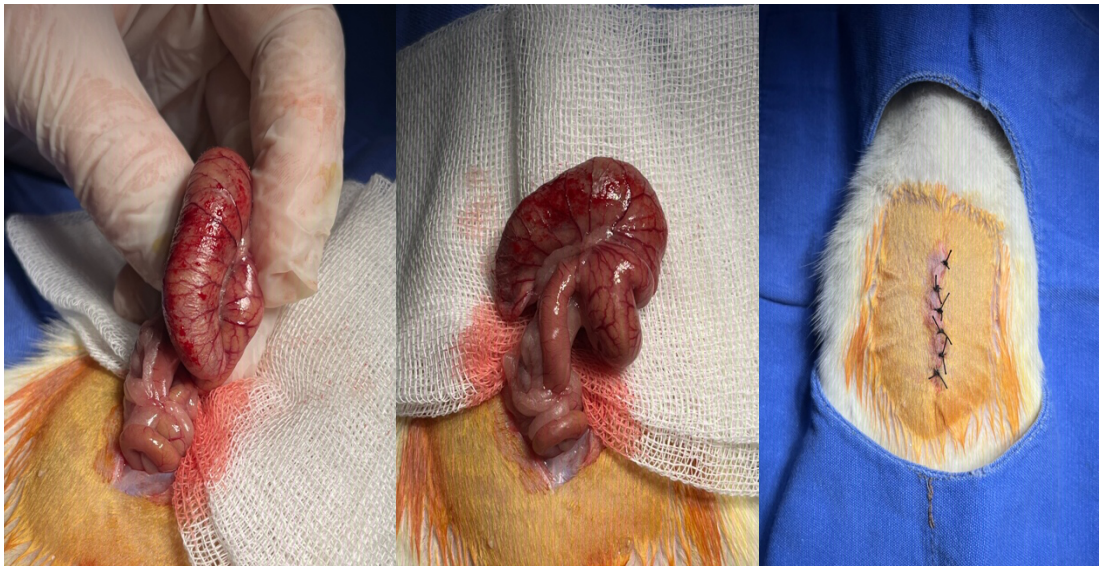
Tüm hayvanlar cerrahi işlem öncesinde 12 saat aç bırakıldı, ancak susuz bırakılmadı. Anestezi uygulaması amacıyla ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve xylazin hidroklorür (10 mg/kg) kombinasyonu intraperitoneal yolla uygulandı.

Sırt üstü yatırılan hayvanların karınları tıraş edilip %10'luk povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Steril örtü ile örtünmeyi takiben midline vertikal insizyon ile laparotomi yapıldı. Karın boşluğu gözlendikten sonra, sağ alt kadrandaki çekum ıslak gazlı bez üzerinde batın dışına alındı.



Şekil 1,2,3 (soldan sağa): Anestezi uygulaması sonrası deneğe sırt üstü pozisyon verilmesi, Antisepsiyi takiben steril örtünme ve midline vertikal insizyon uygulanması, Çekumun batın dışına alınması

Çekumun antimezenterik yüzeyi, steril, kuru bir gazlı bez ile dikkatli şekilde peteşial kanama odakları oluşuncaya kadar abraze edildi. Bu işlem standart peritoneal travma ve yapışıklık modeli oluşturmak için yeterli düzeyde hasar oluşturmaktadır. Ayrıca karın duvarının karşılık gelen bölgesi de aynı şekilde abraze edildi.



Şekil 4,5,6 (soldan sağa): Çekumun antimezenterik yüzeyinin steril gazlı bezle abraze edilmesi, İnsizyonun uygun şekilde kapatılması

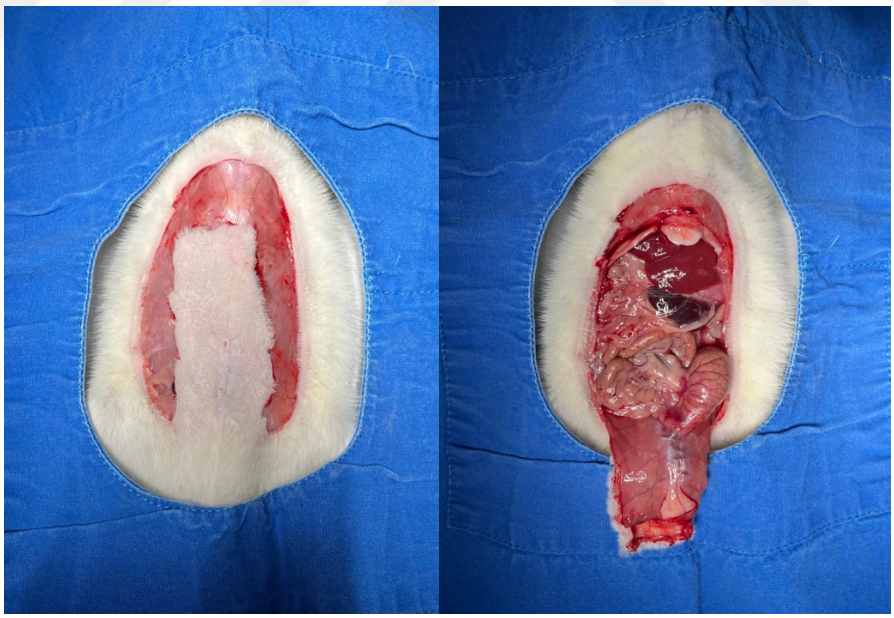
Uygulama sonrası batın içi organlar anatomiye uygun şekilde yerine yerleştirildi ve periton ile kas tabakası devamlı 4/0 multifilament süturle kapatıldı. Cilt insizyonu aralıklı 3/0 monofilament sütur ile kapatıldı.

Uygulamalar her gün aynı saat aralığında yapıldı, uygulayıcılar grup kimliğinden habersiz şekilde çalıştılar.

3.4. TAKİP, SAKRİFİKASYON VE DOKU ÖRNEĞİ TOPLAMA

Tüm hayvanlar postoperatif dönemde 14 gün süreyle izlendi. Genel sağlık durumları, davranışları, beslenme durumu ve kilo kaybı günlük olarak kaydedildi. Ağrı kontrolü amacıyla postoperatif ilk 3 gün boyunca parasetamol içeren sıvı formülasyonlar içme suyuna eklendi.

14 gün sonunda sıçanlara letal dozda anestezik madde (ketamin + xylazin) verilerek sakrifiye edildi. Batın ters U insizyon ile açılarak peritoneal yüzeyler ve çekum-mezenterik bölge makroskobik olarak dikkatle değerlendirildi.



Şekil 7 (sol) ve Şekil 8 (sağ): Sakrifikasyon sonrası batının ters U insizyon ile açılması ve makroskobik değerlendirmenin yapılması

3.5. ADEZYONUN MAKROSKOBİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Postoperatif adezyonlar, Nair makroskobik skorlama sistemi[67] ve Evans'ın yapışıklık skoru[68] temel alınarak değerlendirildi.

Nair makroskobik skorlama sisteminde adezyonlar sayısal olarak 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır:

Tablo 3: Nair makroskobik adezyon sınıflaması

Grade 0	Adezyon yok
Grade 1	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında tek bir bant olması
Grade 2	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında iki adeziv bant olması
Grade 3	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında ikiden fazla adeziv bant veya batın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal ansların yapışık olması
Grade 4	Viseranın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

Evans'ın yapışıklık skorunda adezyonlar sayısal olarak 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır:

Tablo 4: Evans'ın yapışıklık skoru

Grade 0	Yapışıklık yok
Grade 1	Kendi kendine ayrılan yapışıklık
Grade 2	Çekme ile ayrılan yapışıklık
Grade 3	Ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklık

Skorlama, deney modeli oluşturulması aşamasında yer almayan çocuk cerrahisi hekimleri tarafından gruplardan bağımsız ve kör şekilde yapıldı.

3.6. ADEZYONUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Deneklerin sakrifikasyonu sonrasında, 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. Fiksasyonun ardından doku örnekleri sırasıyla %70, %80, %96 ve %100 etanol

solüsyonlarında birer saat bekletilerek dehidrate edildi; ardından ksilol-I'de 1 saat, ksilol-II'de ise bir gece boyunca bekletilerek şeffaflandırıldı. 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 boyanarak lam üzerine monte edildi.

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[69] ve Hooker semikantitatif (fibrozis, vasküler proliferasyon ve enflamasyon şiddeti)[70] skorlama sistemleri esas alındı.

Zühlke mikroskobik adezyon skorlama sisteminde bulgular sayısal olarak 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır:

Tablo 5: Zühlke mikroskobik adezyon sınıflaması

Grade 0	Normal bulgular
Grade 1	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibrilleri olması
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kolajen lifleri olması
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri olması
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması

Hooker semikantitatif fibrozis skorlama sisteminde bulgular fibrozisin varlığına ve yaygınlığına göre sayısal olarak 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır:

Tablo 6: Hooker semikantitatif fibrozis skorlaması

Grade 0	Fibrozis yok
Grade 1	Hafif derecede fibrozis
Grade 2	Orta derecede fibrozis
Grade 3	Şiddetli derecede fibrozis

Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skorlamasında bulgular, yeni damar oluşumunun sayısal olarak 0 ile 3 arasında puanlandırılmasıyla değerlendirilmektedir:

Tablo 7: Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skorlaması

Grade 0	Vasküler proliferasyon yok
Grade 1	Hafif derecede vasküler proliferasyon
Grade 2	Orta derecede vasküler proliferasyon
Grade 3	Şiddetli derecede vasküler proliferasyon

Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skorlamasında bulgular, enflamasyon bölgesindeki hücre tipi ve sayısına göre sayısal olarak 0 ile 3 arasında puanlandırılmasıyla değerlendirilmektedir:

Tablo 8: Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skorlaması

Grade 0	Enflamasyon yok
Grade 1	Makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri mevcut
Grade 2	Makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller ve plazma hücreleri mevcut
Grade 3	Enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mikroapse formasyonu mevcut

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin analizinde IBM SPSS v29 programı kullanılmıştır. Verilerin skor dağılımlarının sunumunda sayı ve yüzde kullanılmıştır. Gruplar arası dağılım karşılaştırmasında hücre sayısına göre Fisher-Freeman-Halton Testi veya Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. 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.[71,72]

4.BULGULAR

Tüm ratlarda değerlendirilen makroskobik, mikroskobik ve histopatolojik skorlama sistemlerinin dağılımları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: Tüm Ratlarda Değerlendirilen Makroskobik, Mikroskobik ve Histopatolojik Skorlama Sistemlerinin Dağılımları

Nair Makroskobik Adezyon Klasifikasyonu	**Sayı (%)**
Grade 0	9 (19,1)
Grade 1	16 (34,0)
Grade 2	6 (12,8)
Grade 3	10 (21,3)
Grade 4	6 (12,8)
Evans'ın Yapışıklık Skoru	**Sayı (%)**
Evre 0	9 (19,2)
Evre 1	15 (31,9)
Evre 2	16 (34,0)
Evre 3	7 (14,9)
Zühlke Mikroskobik Adezyon Klasifikasyonu	**Sayı (%)**
Grade 0	17 (36,2)
Grade 1	8 (17,0)
Grade 2	9 (19,2)
Grade 3	8 (17,0)
Grade 4	5 (10,6)
Hooker Semikantitatif Fibrozis Skoru	**Sayı (%)**
Grade 0	14 (29,8)
Grade 1	15 (31,9)
Grade 2	7 (14,9)
Grade 3	11 (23,4)
Hooker Semikantitatif Vasküler Proliferasyon Skoru	**Sayı (%)**
Grade 0	1 (2,1)
Grade 1	18 (38,3)
Grade 2	14 (29,8)
Grade 3	14 (29,8)
Hooker Semikantitatif Enflamasyon Şiddeti Skoru	**Sayı (%)**
Grade 0	12 (25,5)
Grade 1	18 (38,3)
Grade 2	9 (19,2)
Grade 3	8 (17,0)

Tüm ratlarda değerlendirilen makroskobik, mikroskobik ve histopatolojik skorlama sistemlerinin dağılımları Tablo 9'da sunulmuştur. Nair makroskobik adezyon klasifikasyonunda Grade 1 %34,0, Grade 3 %21,3, Grade 0 %19,1, Grade 2 ve Grade

4 ise %12,8 oranında gözlenmiştir. Evans'ın yapışıklık skorunda Evre 0 %19,2, Evre 1 %31,9, Evre 2 %34,0 ve Evre 3 %14,9 oranındadır. Zühlke mikroskobik adezyon klasifikasyonunda Grade 0 oranı %36,2 olup, Grade 2 %19,2, Grade 1 ve Grade 3 ise %17,0 oranında belirlenmiştir. Grade 4 oranı %10,6 olarak kaydedilmiştir. Hooker semikantitatif fibrozis skorlama sisteminde Grade 0 %29,8, Grade 1 %31,9, Grade 2 %14,9 ve Grade 3 %23,4 oranında bulunmuştur. Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skorlamasında Grade 0 %2,1, Grade 1 %38,3, Grade 2 %29,8 ve Grade 3 %29,8 oranında tespit edilmiştir. Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skorlamasında Grade 0 %25,5, Grade 1 %38,3, Grade 2 %19,2 ve Grade 3 %17,0 oranında belirlenmiştir.

Tablo 10: Deney ve Kontrol Gruplarına Göre Makroskobik, Mikroskobik ve Histopatolojik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması

Nair Makroskobik Adezyon Klasifikasyonu	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	3 (11,5)	6 (28,6)	***0,063***
Grade 1	8 (30,8)	8 (38,1)	
Grade 2	2 (7,7)	4 (19,0)	
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)	***0,042***
Evre 1	8 (30,8)	7 (33,3)	
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)	0,315
Grade 1	7 (26,9)	1 (4,8)	
Grade 2	5 (19,2)	4 (19,0)	
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)	

Tablo 10 (devamı)

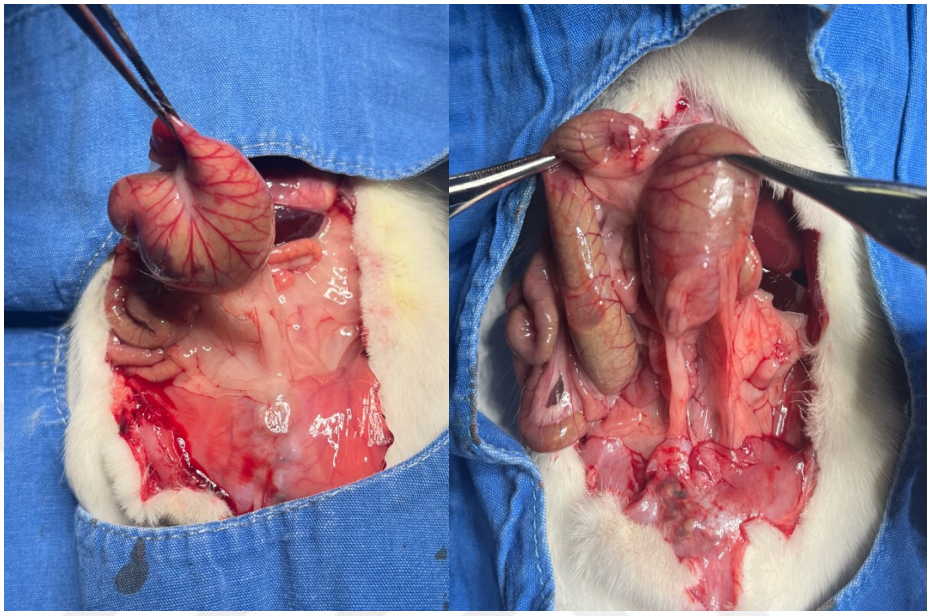
Hooker Semikantitatif Vasküler Proliferasyon Skoru	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**Deney Grubu Sayı (%)**	**p değeri***
Grade 0	1 (3,8)	-	***0,089***
Grade 1	6 (23,1)	12 (57,1)	
Grade 2	10 (38,5)	4 (19,0)	
Grade 3	9 (34,6)	5 (23,8)	
Hooker Semikantitatif Enflamasyon Şiddeti Skoru	**Kontrol Grubu Sayı (%)**	**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)	

*Fisher Freeman Halton Testi

Tablo 10'da deney ve kontrol gruplarına göre makroskobik, mikroskobik ve histopatolojik skorlama sistemlerinin karşılaştırmalı dağılımları sunulmuştur. Nair makroskobik adezyon klasifikasyonunda kontrol grubunda Grade 0 %11,5, Grade 1 %30,8, Grade 2 %7,7, Grade 3 %26,9 ve Grade 4 %23,1 iken, deney grubunda Grade 0 %28,6, Grade 1 %38,1, Grade 2 %19,0 ve Grade 3 %14,3 olarak tespit edilmiş, Grade 4'e rastlanmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,063). Evans'ın yapışıklık skorunda kontrol grubunda Evre 0 %11,5, Evre 1 %30,8, Evre 2 %30,8 ve Evre 3 %26,9 iken, deney grubunda Evre 0 %28,6, Evre 1 %33,3 ve Evre 2 %38,1 olarak belirlenmiş, Evre 3 gözlenmemiştir (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,042). Zühlke mikroskobik adezyon klasifikasyonunda kontrol grubunda Grade 0 oranı %30,8, Grade 1 %26,9, Grade 2 %19,2, Grade 3 %11,5 ve Grade 4 %11,5 olarak bulunmuş; deney grubunda ise Grade 0 %42,9, Grade 1 %4,8, Grade 2 %19,0, Grade 3 %23,8 ve Grade 4 %9,5 oranında belirlenmiştir (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,315). Hooker semikantitatif fibrozis skorlamasına göre kontrol grubunda Grade 0 %23,1, Grade 1 %26,9, Grade 2 %23,1 ve Grade 3 %26,9; deney grubunda ise Grade 0 %38,1, Grade 1 %38,1, Grade 2 %4,8 ve Grade 3 %19,0 oranında kaydedilmiştir (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,261). Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skorlamasında kontrol grubunda Grade 0 %3,8, Grade 1 %23,1, Grade 2 %38,5 ve Grade 3 %34,6; deney grubunda ise Grade 1 %57,1, Grade 2 %19,0 ve Grade 3 %23,8 oranında belirlenmiş, Grade 0'a rastlanmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,089). Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skorlamasında kontrol grubunda Grade 0 %19,2, Grade 1 %46,2, Grade 2 %15,4 ve Grade 3 %19,2; deney grubunda ise Grade

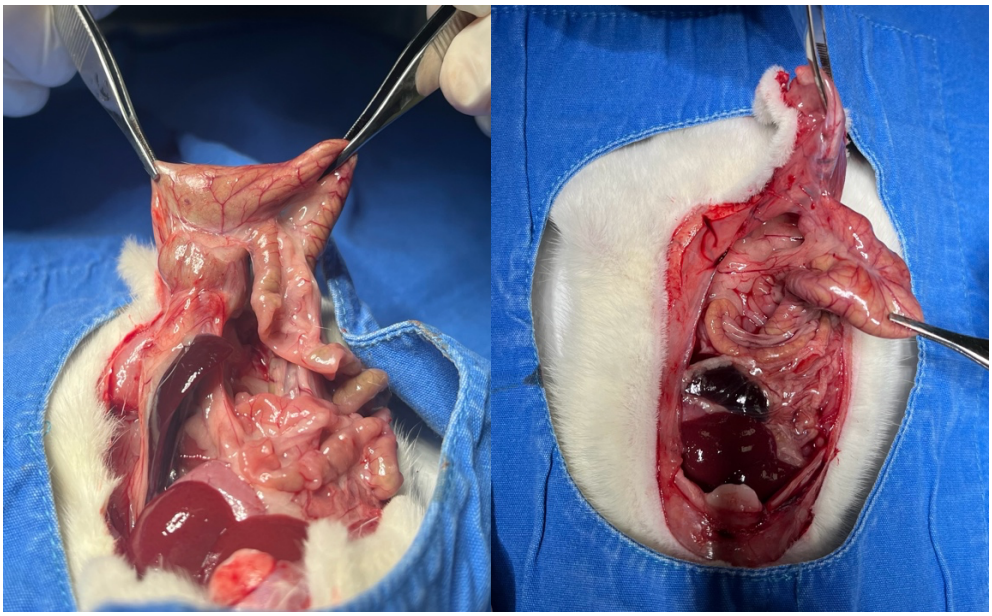
0 %33,3, Grade 1 %28,6, Grade 2 %23,8 ve Grade 3 %14,3 olarak kaydedilmiştir (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,510).

4.1. MAKROSKOBİK BULGULAR



Şekil 9 (sol): Nair sınıflaması grade 1 ve Evans skoru grade 1

Şekil 10 (sağ): Nair sınıflaması grade 2 ve Evans skoru grade 2



Şekil 11 (sol): Nair sınıflaması grade 3 ve Evans skoru grade 3

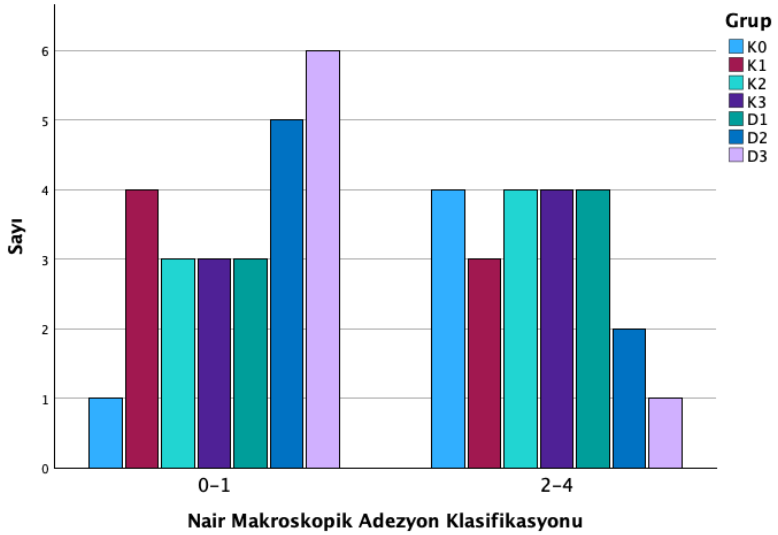
Şekil 12 (sağ): Nair sınıflaması grade 4 ve Evans skoru grade 3

Tablo 11: Nair Makroskobik Adezyon Sınıflamasına Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

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)	

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

Tablo 11'de ve Şekil 13'te Nair makroskobik adezyon sınıflamasına göre yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur. Skorlar klinik anlamlılığa göre 0–1 ve 2–4 olarak iki kategoriye ayrılarak analiz edilmiştir. 0–1 skoru alan rat sayısı K0 için 1, K1 için 4, D1 için 3, K2 için 3, D2 için 5, K3 için 3 ve D3 için 6 olup, yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,334). Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Fisher'in Kesin Testi, K1-D1 için p=0,500; K2-D2 için p=0,296; K3-D3 için p=0,133).



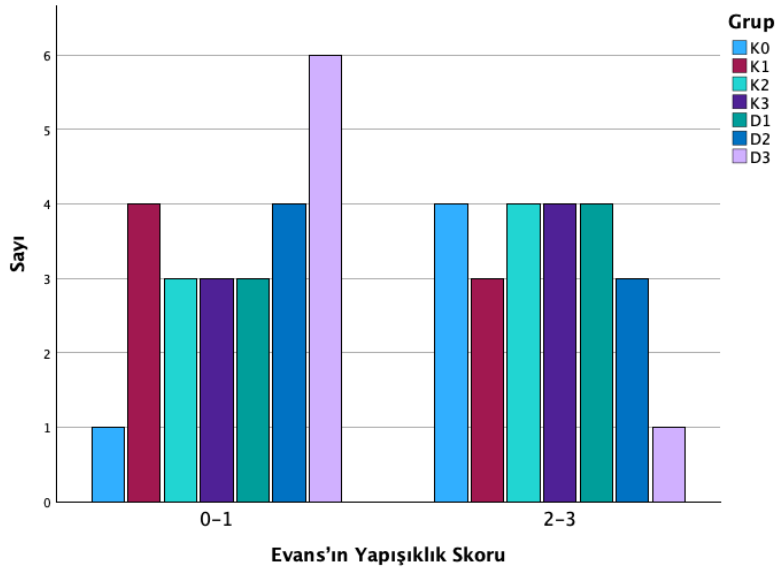
Şekil 13: Nair Makroskobik Adezyon Sınıflamasına Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Tablo 12: Evans'ın Yapışıklık Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Grup	0-1 Sayı (%)	2-3 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)	0,500
D2 (n=7)	4 (57,1)	3 (42,9)	
K3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,133
D3 (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	

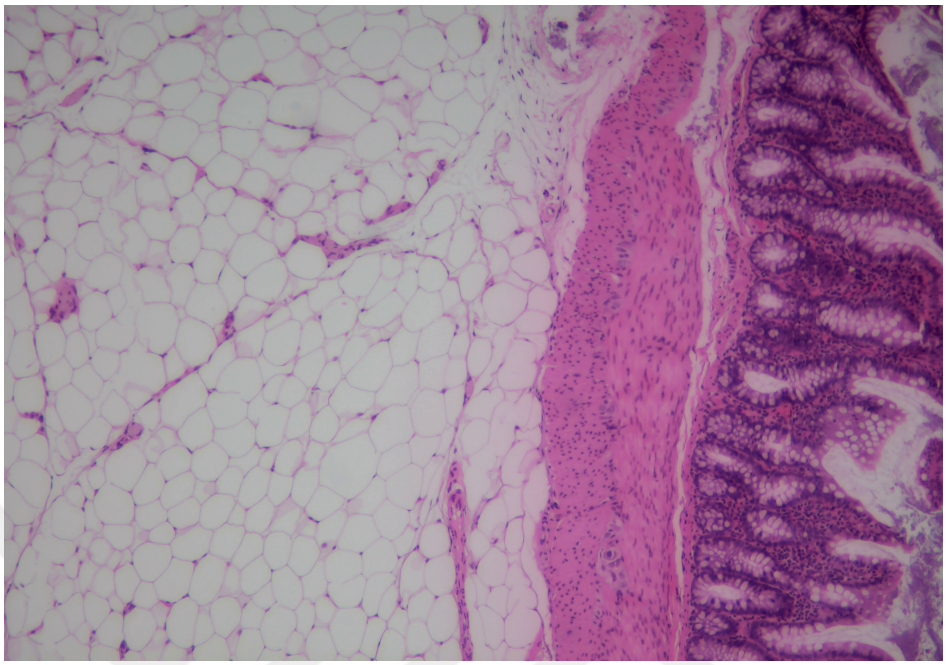
*7 grup arası: Fisher Freeman Halton Testi, p=0,414, ikililer arası değerler tabloda sunulmuştur ve Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır.

Tablo 12'de ve Şekil 14'te Evans'ın yapışıklık skoruna göre yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur. Skorlar klinik anlamlılığa göre 0–1 ve 2–3 olarak iki kategoriye ayrılarak analiz edilmiştir. 0–1 skoru alan rat sayısı K0 için 1, K1 için 4, D1 için 3, K2 için 3, D2 için 4, K3 için 3 ve D3 için 6 olup, yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,414). Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Fisher'in Kesin Testi, K1-D1 için p=0,500; K2-D2 için p=0,500; K3-D3 için p=0,133).

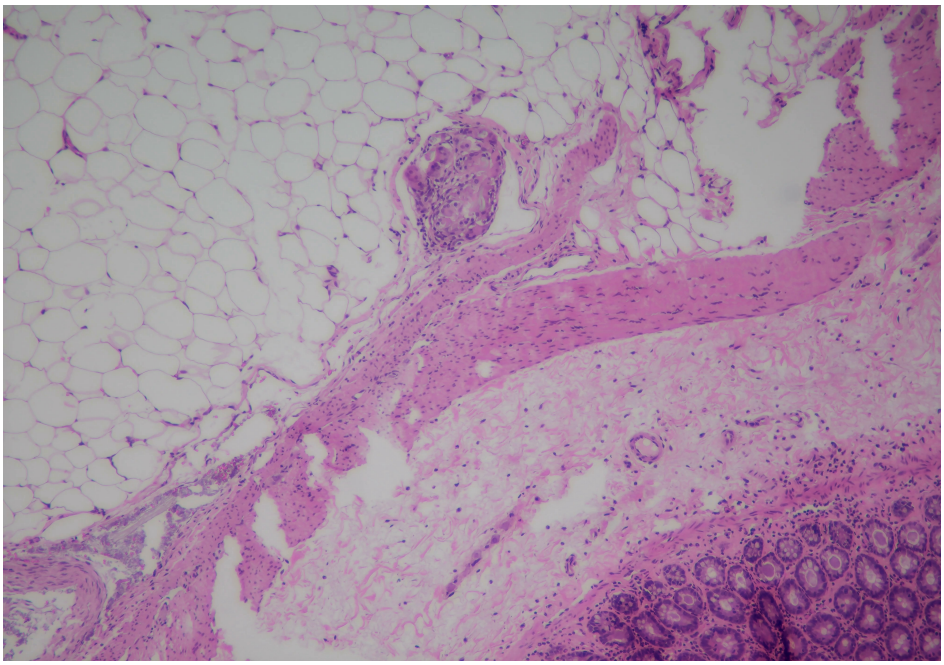


Şekil 14: Evans'ın Yapışıklık Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

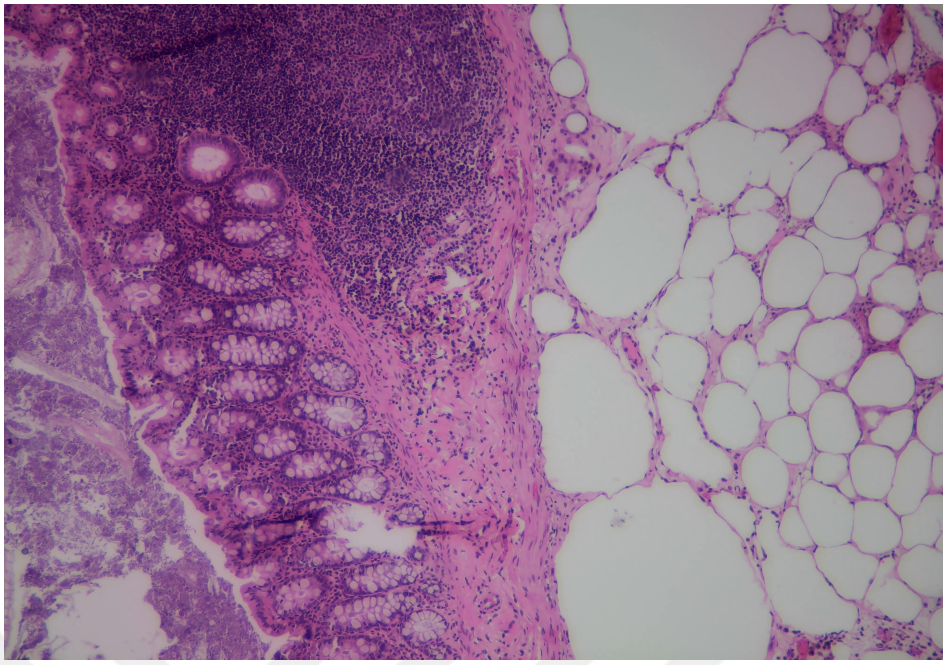
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR



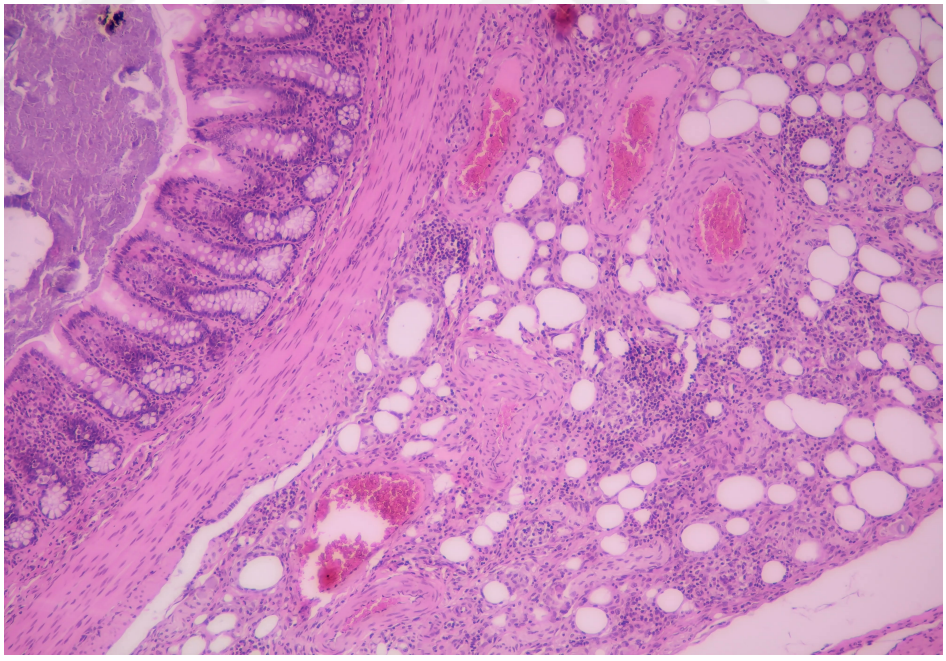
Şekil 15: Serozal yüzde minimal enflamasyon mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit (H&E, x100).



Şekil 16: Serozal yüzde hafif derecede enflamasyon, bağ dokusu proliferasyonu mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit (H&E, x100).



Şekil 17: Serozal yüzde orta derecede enflamasyon, bağ dokusu proliferasyonu mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit (H&E, x100).



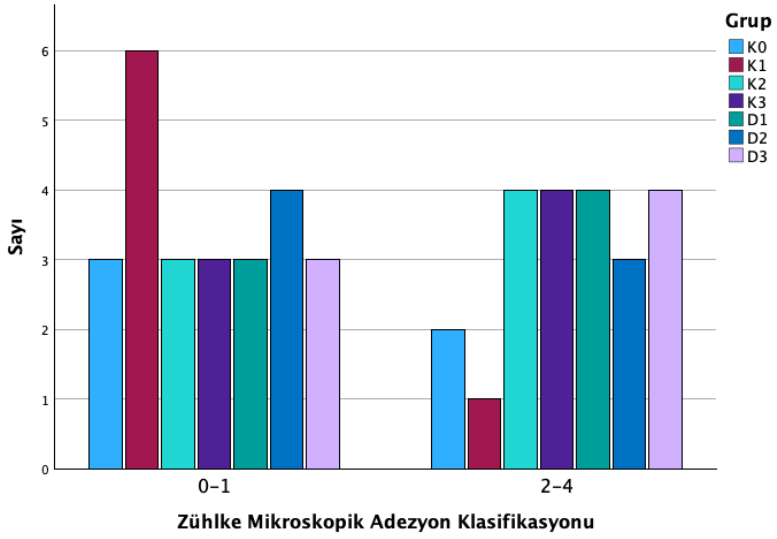
Şekil 18: Serozal yüzde yoğun enflamasyon, anjiyogenezis, bağ dokusu proliferasyonu ve adezyon mevcut olan çekum dokusuna ait histopatolojik kesit (H&E, x100).

Tablo 13: Zühlke Mikroskobik Adezyon Sınıflamasına Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

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)	

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

Tablo 13'te ve Şekil 19'da Zühlke mikroskobik adezyon sınıflamasına göre yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur. Skorlar klinik anlamlılığa göre skor 0-1 ve 2-4 olarak ikiye ayrılarak analiz edilmiştir. 0-1 skoru alan rat sayısı K0 için 3, K1 için 6, D1 için 3, K2 için 3, D2 için 4, K3 için 3 ve D3 için 3 olup, yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,637). Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (Fisher'in Kesin Testi, K1-D1 için p=0,133; K2-D2 için p=0,500; K3-D3 için p=0,500).



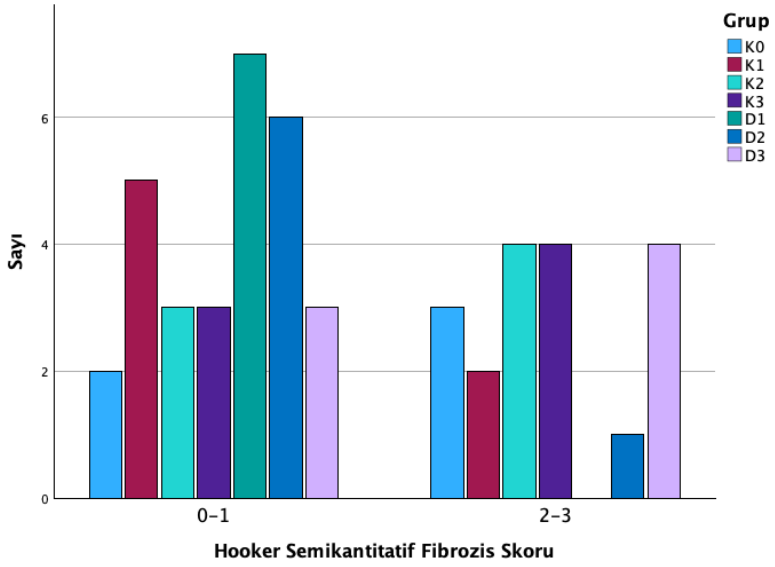
Şekil 19: Zühlke Mikroskobik Adezyon Sınıflamasına Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Tablo 14: Hooker Semikantitatif Fibrozis Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Grup	0-1 Sayı (%)	2-3 Sayı (%)	p değeri*
K0 (n=5)	2 (40,0)	3 (60,0)	
K1 (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,462
D1 (n=7)	7 (100)	-	
K2 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,133
D2 (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	
K3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,704
D3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	

*7 grup arası: Fisher Freeman Halton Testi, p=0,448, ikililer arası değerler tabloda sunulmuştur ve Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır.

Tablo 14'te ve Şekil 20'de Hooker semikantitatif fibrozis skoruna göre yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur. Skorlar klinik anlamlılığa göre 0–1 ve 2–3 olarak iki kategoriye ayrılarak analiz edilmiştir. 0–1 skoru alan rat sayısı K0 için 2, K1 için 5, D1 için 7, K2 için 3, D2 için 6, K3 için 3 ve D3 için 3 olup, yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,448). Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Fisher'in Kesin Testi, K1-D1 için p=0,462; K2-D2 için p=0,133; K3-D3 için p=0,704).



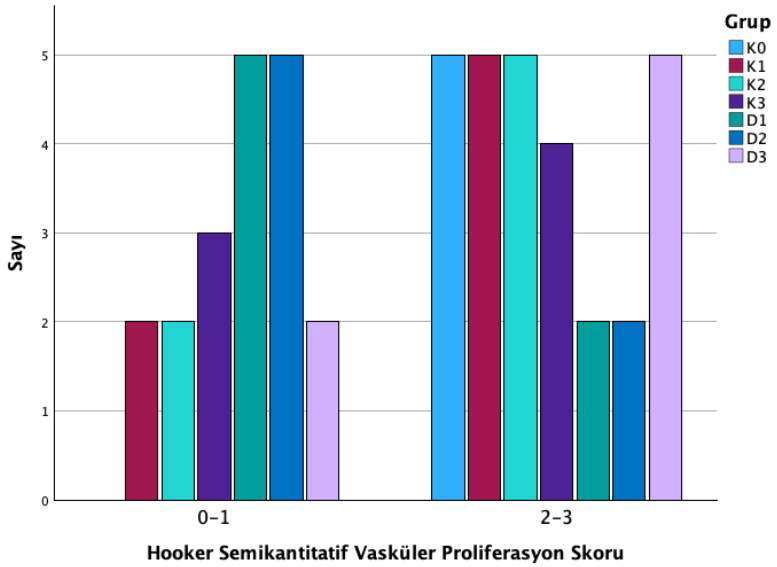
Şekil 20: Hooker Semikantitatif Fibrozis Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Tablo 15: Hooker Semikantitatif Vasküler Proliferasyon Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Grup	0-1 Sayı (%)	2-3 Sayı (%)	p değeri*
K0 (n=5)	-	5 (100)	
K1 (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,143
D1 (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	
K2 (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,143
D2 (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	
K3 (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,500
D3 (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	

*7 grup arası: Fisher Freeman Halton Testi, p=0,132, ikililer arası değerler tabloda sunulmuştur ve Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır.

Tablo 15'te ve Şekil 21'de Hooker semikantitatif vasküler proliferasyon skoruna göre yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur. Skorlar klinik anlamlılığa göre 0–1 ve 2–3 olarak iki kategoriye ayrılarak analiz edilmiştir. 0–1 skoru alan rat sayısı K0 için 0, K1 için 2, D1 için 5, K2 için 2, D2 için 5, K3 için 3 ve D3 için 2 olup, yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,132). Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Fisher'in Kesin Testi, K1-D1 için p=0,143; K2-D2 için p=0,143; K3-D3 için p=0,500).



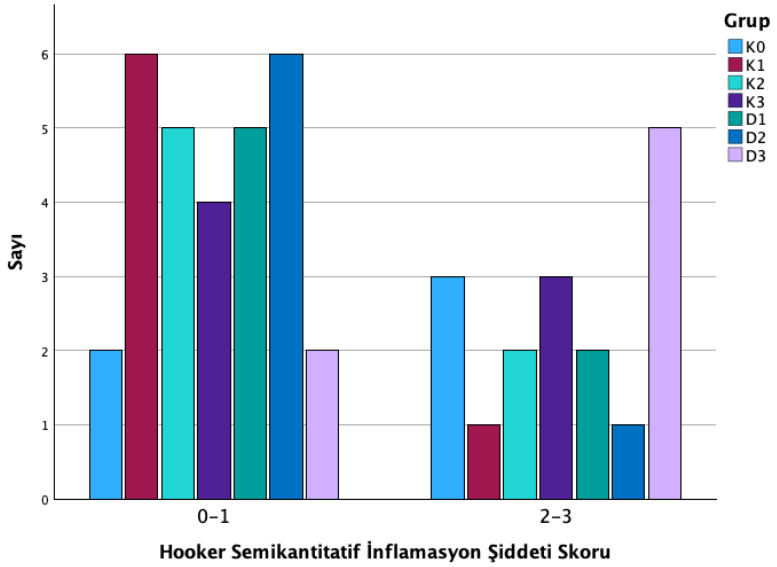
Şekil 21: Hooker Semikantitatif Vasküler Proliferasyon Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Tablo 16: Hooker Semikantitatif Enflamasyon Şiddeti Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

Grup	0-1 Sayı (%)	2-3 Sayı (%)	p değeri*
K0 (n=5)	2 (40,0)	3 (60,0)	
K1 (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,500
D1 (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	
K2 (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,500
D2 (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	
K3 (n=7)	4 (57,1)	3 (42,9)	0,296
D3 (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	

*7 grup arası: Fisher Freeman Halton Testi, p=0,264, ikililer arası değerler tabloda sunulmuştur ve Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır.

Tablo 16'da ve Şekil 22'de Hooker semikantitatif enflamasyon şiddeti skoruna göre yedi grup arasındaki karşılaştırmalı dağılımlar sunulmuştur. Skorlar klinik anlamlılığa göre 0–1 ve 2–3 olarak iki kategoriye ayrılarak analiz edilmiştir. 0–1 skoru alan rat sayısı K0 için 2, K1 için 6, D1 için 5, K2 için 5, D2 için 6, K3 için 4 ve D3 için 2 olup, yedi grup arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır (Fisher-Freeman-Halton Testi, p=0,264). Her bir müdahale kendi kontrolüyle karşılaştırıldığında üç müdahale için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Fisher'in Kesin Testi, K1-D1 için p=0,500; K2-D2 için p=0,500; K3-D3 için p=0,296).



Şekil 22: Hooker Semikantitatif Enflamasyon Şiddeti Skoruna Göre Tüm Gruplar Arasındaki Karşılaştırma

5. TARTIŞMA

Postoperatif peritoneal adezyonlar, abdominal cerrahi girişimler sonrasında yüksek oranda görülen ve ciddi klinik sorunlara yol açabilen patolojik oluşumlardır. Peritoneal yüzeylerde cerrahi travma veya enflamasyon sonucunda gelişen fibröz bantlar; kronik karın ağrısı, bağırsak obstrüksiyonu, infertilite ve sonraki ameliyatlarda karşılaşılan teknik güçlükler gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.[1,73] Bu nedenle, adezyon oluşumunun önlenmesi veya azaltılmasına yönelik girişimler cerrahi pratiğinde önemli bir araştırma alanıdır. Bu çalışmada, EPO'nun postoperatif peritoneal adezyonlar üzerindeki etkisi deneysel bir modelde incelenmiş ve elde edilen bulgular literatürdeki önceki çalışmalar ışığında tartışılmıştır.

Yaptığımız deneysel çalışmada çekum abrazyon modeli tüm gruplarda uygulanmış olup tip 1 hata payının %10 kabul edilmesiyle beraber 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. Ancak 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.

Elde ettiğimiz veriler, literatürde EPO'nun doku koruyucu ve antienflamatuvar etkilerine dair mevcut bilgilerle uyum göstermektedir. EPO, klasik olarak eritropoezi uyaran bir hematopoietik faktör olarak bilinmekle birlikte, son yıllarda farklı doku ve organlarda hasar azaltıcı, enflamasyon giderici ve iyileşmeyi hızlandırıcı etkileri

ortaya konmuştur.[53] 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. Bu çalışmada EPO tedavisi, klorheksidin ile indüklenen peritoneal yaralanma sonrasında patolojik süreci pek çok yönden baskılamıştır: EPO verilen ratlarda nötrofil aktivitesinin bir göstergesi olan miyeloperoksidaz (MPO) düzeylerindeki artış engellenmiş; dokuda TNF-α, TGF-β ve VEGF ekspresyonu anlamlı derecede azaltılmıştır. Ayrıca EPO uygulaması, oksidatif stres ürünlerinden nitrotirozin ile DNA hasar göstergesi poli-ADP riboz (PAR) birikimini ve enflamatuvar sinyal yolunun kritik bir elemanı olan NF-κB'nin aktivasyonunu belirgin şekilde düşürmüştür. Sonuç olarak Mondello ve ark.'nın bulguları, EPO'nun peritoneal dokuda antienflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik etki göstererek fibrozis gelişimini baskıladığını ortaya koymuştur.[5] Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda da vasküler proliferasyon skorları deney gruplarında anlamlı şekilde düşük görülmüş olup, EPO'nun benzer mekanizmalarla postoperatif adezyon oluşumunu engelleyebileceğini düşündürmektedir.

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.[74] 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. Genel olarak, bu çalışmanın sonucunda "intraperitoneal düşük molekül ağırlıklı heparin, adezyon önlemede subkutan veya standart heparine kıyasla daha etkilidir" hükmüne varılmıştır.[75] DMAH'nin daha iyi sonuç vermesi, farmakokinetik özellikleriyle ilişkili olabilir; peritoneal boşlukta daha uzun kalıp etki gösterdiği veya fibrinolizi daha sürekli desteklediği düşünülebilir. Antikoagülanlar genellikle intraperitoneal uygulama şeklinde tek doz uygulanmıştır. Bazı modellerde ameliyat sonrası birkaç gün subkutan heparin enjeksiyonlarıyla sistemik antikoagülasyon da denenmiştir. Doz olarak insan profilaktik dozlarına eşdeğer veya biraz üzerinde dozlar tercih edilmiş; kanama komplikasyonu olmaması için deneyler dikkatle izlenmiştir (belirtilen çalışmada hiçbir ratta belirgin kanama sorunu görülmediği rapor edilmiştir).[76] EPO, klasik anlamda bir antikoagülan olmamakla birlikte, fibrinöz doku oluşumunu indirekt yoldan etkileyebilir. Antikoagülanlar fibrin polimerizasyonunu engelleyerek adezyonun fiziksel substratını azaltırken, EPO enflamatuvar hücrelerden salınan ve fibrin sentezini/fibrinolizi bozan mediatörleri azaltır. Heparin gibi antikoagülanlar ise fibrin oluşumunun koagülasyon aşamasına etki eder. 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. Öte yandan, heparin doğrudan fibrin oluşumunu engellediği için daha mekanik bir etki sunar. Sonuç olarak, EPO ile heparin kıyaslandığında, EPO'nun kanama riski taşımadan adezyon riskini azaltabilmesi önemli bir avantaj olabilir. Antikoagülan stratejilerin en büyük endişesi olan kanama/hematom riski, EPO tedavisinde beklenmez.[76] Bu nedenle, EPO

peritoneal adezyon profilaksisinde, antikoagülanlara alternatif veya ek bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

Glukokortikoid grubu steroidler güçlü antienflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahiptir. Postoperatif adezyon önlenmesinde steroidlerin etkinliği 1970'lerden beri araştırılmaktadır. Steroidler teorik olarak makrofaj aktivasyonunu baskılayıp fibroblast proliferasyonunu azaltarak adezyon formasyonunu engelleyebilir. Ancak sonuçlar, uygulama yoluna ve dozaj rejimine bağlı olarak değişkenlik göstermiştir. 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.[77] Steroidler hem lokal (intraperitoneal uygulama şeklinde) hem de sistemik (intramuskuler veya subkutan) verilerek test edilmiştir. Örneğin bazı cerrahi çalışmalarda, ameliyat sonunda karın içinin steroid eklenmiş serum fizyolojik ile yıkanmasının adezyon riskini azalttığı öne sürülmüştür. Diğer yandan, sistemik yüksek doz steroid verilmesinin yara iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği endişesiyle, bu yaklaşımın etkinliği kadar güvenliği de değerlendirilmiştir. Kısa süreli lokal steroid irrigasyonları genellikle güvenli bulunurken, uzun dönem sistemik steroid kullanımının potansiyel yan etkileri (enfeksiyon riski, yara dehisansı vb.) nedeniyle klinik uygulamada sınırlı kalmıştır.[78] EPO ve kortikosteroidler, her ikisi de enflamatuvar süreci baskılayıcı olsa da etki mekanizmaları oldukça farklıdır. Kortikosteroidler, nükleer düzeyde geniş bir antienflamatuvar etki yelpazesine sahiptir; hemen tüm enflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltır, nötrofil ve makrofaj işlevlerini kısıtlar. Bu sayede adezyon formasyonunu tetikleyen yangısal cevabı güçlü şekilde bastırabilirler. Ancak steroidlerin tam olarak adezyonları önleyemediği, özellikle fibrin depozisyonu ve doku onarımı süreçlerine tek başına yeterince etkili olmadığı görülmüştür.[77] EPO ise daha seçici ve dokuyu koruyucu bir yol izler. Kendi çalışmamızda da benzer şekilde, doku iyileşmesini tamamen durdurmaksızın

enflamasyonu azaltarak 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.

Vitaminlerin adezyon önlenmesinde rolü, genellikle antioksidan ve doku onarımını destekleyici özelliklerinden kaynaklanır. Özellikle E vitamini bu bağlamda yoğun şekilde incelenmiştir. Vitaminler hem sistemik olarak hem de lokal uygulama şeklinde kullanılarak peritoneal adezyon modeli oluşturulmuş hayvanlarda test edilmiştir. Lipid fazlı güçlü bir antioksidan olan vitamin E, serbest radikalleri temizleyerek ve fibroblast proliferasyonunu azaltarak adezyon riskini düşürebilir. Sıçan modellerinde intraperitoneal vitamin E uygulamasının etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[79] Örneğin, kontrol gruplarında %100'e yakın oranda yoğun adezyonlar gelişirken, ameliyat sonunda karın içine tek doz 10 mg vitamin E (5 mL'lik zeytinyağı içinde) verilen sıçanların sadece yaklaşık %40'ında minimal düzeyde adezyon oluştuğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, intraperitoneal vitamin E uygulaması yapılmayan tüm sıçanlarda ciddi adezyonlar izlenirken; vitamin E verilen grubun büyük çoğunluğunda adezyonların önemsiz düzeyde kaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir korunma sağlandığı belirtilmiştir.[44] 2022 tarihli bir derlemede, farklı çalışmaların birleştirilmiş verilerine göre vitamin E takviyesinin sıçanlarda ciddi adezyon gelişme riskini yaklaşık yarı yarıya azalttığı rapor edilmiştir. Aynı analizde vitamin E verilen gruplarda adezyonların şiddet skorunun da belirgin derecede daha düşük olduğu belirtilmektedir.[79] Uygulama yolu genellikle intraperitonealdir; vitamin E yağda çözündüğü için zeytinyağı gibi bir taşıyıcı içinde karın boşluğuna verilmiştir. Bazı çalışmalarda ise vitamin E ek bir bariyer materyaline emdirilerek de uygulanmıştır.[80] Vitaminlerin adezyon önleyici etkileri çoğunlukla antioksidan ve hücre koruyucu özelliklerinden ileri gelir. EPO da benzer şekilde hücre koruyucu (sitoprotektif) bir faktör olarak değerlendirilebilir. Örneğin vitamin E, peritoneal yüzeyleri kaplayarak ve serbest radikalleri yok ederek etki gösterirken, EPO hücre içi savunma mekanizmalarını (antiapoptotik yollar, antioksidan enzimler) regüle ederek doku hasarını azaltır. Dolayısıyla her iki yaklaşım da fibrozis oluşumunun

azaltılmasına öncülük eder. Mevcut EPO çalışmamızda gözlenen adezyon azalması, literatürde vitamin E ile rapor edilen düzeylerle kıyaslandığında ümit vericidir. Özellikle vitamin E'nin intraperitoneal uygulamayla sağladığı adezyon azalması, EPO'nun benzer şartlarda (intraperitoneal uygulandığında) sağlayabileceği azalmayı anlamak için bir referans olabilir. Özetle, EPO ve vitaminlerin her ikisi de adezyon riskini azaltmada etkilidir; EPO, vitaminlerin ayrı ayrı sağladığı antioksidan + yara iyileştirici + antienflamatuvar etkileri tek bir molekülde birleştirebilecek potansiyele sahip yeni bir yaklaşım olarak 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 ark., 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.[81] 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.[82] Bu dramatik etki, streptokinazın periton boşluğunda biriken fibrin kitlesini hızla çözerek fibroblast migrasyonu ve kapiller invazyon gerçekleşmeden önce yapışıklıkları giderdiği şeklinde açıklanabilir. Elbette fibrinolizin bu denli güçlü olması, ameliyat sonrası hemostaz için bir tehdit de oluşturabilir; ancak çalışmada streptokinaz grubunda anlamlı bir kanama komplikasyonu bildirilmemiştir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) insan fibrinoliz

sisteminin doğal bir bileşeni olup, rekombinant formu adezyon önlemede araştırılmıştır.[76] Ancak tPA'nın kısa yarı ömrü ve hızlı inaktivasyonu, tek başına uygulandığında sınırlı etki süresi yaratabilir. Bu nedenle tPA'nın gen transferi (adezyon bölgesine tPA geninin viral vektörle iletilmesi) gibi yenilikçi yöntemlerle daha uzun süreli lokal fibrinoliz sağlanması hedeflenmiştir. Örneğin bir araştırmada tPA gen tedavisinin hayvan modellerinde adezyon alanını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir.[28] Fibrinolitik ajanların hemen tamamı intraperitoneal olarak uygulanır. Genellikle ameliyat sonunda veya erken postoperatif dönemde tek doz olarak verilirler. Bazı protokollerde birkaç gün arka arkaya düşük dozlarda tekrar uygulamalar yapılmıştır. Streptokinaz için hem intraperitoneal hem kombine (IP + intravenöz) uygulama denenmiş ve IP yolun daha etkili olduğu görülmüştür.[81] Fibrinolitik kullanımında en kritik nokta, ilacın zamanlamasıdır; geç dönemde verilmesinin yerleşik adezyonlara etkisi sınırlı kalır. EPO, fibrinolitik bir ilaç değildir ve doğrudan fibrin parçalama özelliği yoktur. Bununla birlikte EPO, fibrin oluşumuna yol açan enflamatuvar kaskadı azaltarak dolaylı bir antifibrin özellik gösterir. Streptokinaz veya tPA gibi ajanlar, EPO'ya kıyasla çok daha lokal ve spesifik etki yaparlar; EPO ise daha sistemik ve hücresel bir koruma sağlar. Bizim EPO ile yaptığımız deneysel çalışmada, EPO verilen sıçanlarda makroskobik olarak daha az adezyon dokusu ve fibrotik kalınlık saptanmış olması, EPO'nun yukarıda bahsedilen antifibrotik sitokin profilini oluşturmasıyla ilişkilendirilebilir. Fibrinolitik ajanlarla karşılaştırıldığında, EPO'nun avantajı sistemik etkiyle hem enflamasyonu hem fibrozisi aynı anda baskılaması, dezavantajı ise mevcut fibrin birikimini doğrudan çözme kabiliyetinin olmamasıdır. Belki ileride EPO ve düşük doz fibrinolitik kombinasyonları, hem güvenli hem etkili bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Sonuç itibariyle, streptokinaz gibi ajanlar adezyon oluşumunu fiziken ortadan kaldırırken, EPO enflamasyon ve fibrozis döngüsünü kırarak adezyon oluşumunu başlangıç aşamasında önler. Mevcut literatür ışığında EPO, fibrinolitiklere göre daha az kanama riski olduğundan dolayı daha güvenli ancak etki mekanizması yönünden dolaylı bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tartışılması gereken bir diğer nokta, EPO uygulamasının güvenliği ve olası yan etkileridir. Deneysel çalışmalarda EPO genellikle yüksek dozlarda kullanılarak doku koruyucu etkileri ortaya konmaktadır. Nitekim Mondello ve ark. çalışmalarında 5000 IU/kg IP gibi yüksek bir doz kullanmışlardır.[5] Bu kadar yüksek dozlar, özellikle klinik

uygulamada, hematopoietik etkiler nedeniyle eritrosit artışı, hematokrit yükselmesi ve trombotik risk gibi istenmeyen sonuçlar doğurabilir.[65] 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) [83] 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.

6. SONUÇ

Deneysel çalışmaların ortaya koyduğu bu çeşitli yaklaşımlar, adezyon oluşum mekanizmasının ne kadar karmaşık olduğunu da teyit etmektedir. EPO ise son yıllarda bu alanda dikkat çeken bir ajan olmuştur. EPO'nun klasik hematopoietik etkilerinin ötesinde, doku koruyucu ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu keşfedilmiştir. Özellikle peritoneal fibrozis modellerinde yapılan çalışmalar, EPO'nun enflamasyonu ve fibrogenezi baskılayarak adezyon benzeri peritoneal kalınlaşmaları azalttığını göstermektedir. Bizim deneysel çalışmamızda da EPO uygulanan grupta postoperatif adezyon bantlarının ve makroskobik adezyon skorlarının azaldığı görülmüştür. EPO verilen olgularda fibrotik yapının daha gevşek olduğu, bunun da muhtemelen EPO'nun antienflamatuvar sitokinleri baskılaması ve oksidatif stresi azaltması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Tüm bu veriler ışığında, EPO'nun adezyon önlenmesinde çok yönlü bir etki mekanizmasının olduğu söylenebilir. Bir yandan steroid ve NSAID'ler gibi enflamatuvar cevabı baskılarken, diğer yandan antioksidanlar gibi oksidatif hasarı azaltmakta; ayrıca fibrinolitik fazı destekler şekilde doku rejenerasyonunu olumlu yönde modüle etmektedir. Literatürdeki diğer ajanlarla karşılaştırıldığında EPO'nun etkinlik düzeyi**,** birçok bireysel ajanla benzer olmakla birlikte, bir tek ilaçla birden fazla patolojik basamağa etki etmesi açısından avantaj sağlayabilir. Bununla birlikte, EPO'nun klinikte rutin olarak kullanılabilmesi için güvenlilik profilinin detaylı incelenmesi, uygun doz ve uygulama rejiminin belirlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, EPO ile gerçekleştirdiğimiz deneysel çalışma bulguları, günümüze kadar yapılan çalışmalar ışığında değerlendirildiğinde, EPO'nun postoperatif adezyonların azaltılmasında gelecek vadeden hem antienflamatuvar hem antifibrotik özellikler taşıyan bir ajan olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle EPO, adezyon profilaksi ve tedavisine yönelik mevcut stratejilere önemli bir alternatif veya ek katkı sağlayabilir.

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

4. 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

5. 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

6. Brines M, Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *J Intern Med*. 2008;264(5):405-432. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02024.x

7. *Sadler, T. W. (2012). Langman's Medical Embryology (12th Ed.). Lippincott Williams & Wilkins.*

8. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2006;183:i-vii, 1-144, back cover.

9. *Schoenwolf, G. C., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2015). Larsen's Human Embryology (5th Ed.). Churchill Livingstone.*

10. *Snell, R. S. (2012). Clinical Anatomy by Regions (9th Ed.). Lippincott Williams & Wilkins.*

11. van Baal JO a. M, Van de Vijver KK, Nieuwland R, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell*. 2017;49(1):95-105. doi:10.1016/j.tice.2016.11.004

12. Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(6):326-330. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.002

13. Mutsaers SE, Birnie K, Lansley S, Herrick SE, Lim CB, Prêle CM. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front Pharmacol*. 2015;6:113. doi:10.3389/fphar.2015.00113

14. Aguirre AR, Abensur H. [Physiology of fluid and solute transport across the peritoneal membrane]. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):74-79. doi:10.5935/0101-2800.20140013

15. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res*. 2011;165(1):91-111. doi:10.1016/j.jss.2009.09.015

16. van der Wal JBC, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2007;9 Suppl 2:9-13. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01345.x

17. Attard JAP, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg J Can Chir*. 2007;50(4):291-300.

18. Başbuğ M, Arıkanoğlu Z. Postoperatif peritoneal yapışıklıkların oluşumu ve klinik önemi. *J Clin Exp Investig*. 2010;1(2):134-137. doi:10.5799/ahinjs.01.2010.02.0028

19. Honjo K, Munakata S, Tashiro Y, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates macrophage-dependent postoperative adhesion by enhancing EGF-HER1 signaling in mice. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2017;31(6):2625-2637. doi:10.1096/fj.201600871RR

20. Erginel B, Soysal FG, Ozbey H, et al. Small Bowel Obstruction due to Anomalous Congenital Bands in Children. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:7364329. doi:10.1155/2016/7364329

21. ten Broek RPG, Issa Y, van Santbrink EJP, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5588. doi:10.1136/bmj.f5588

22. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2005;7(6):551-558. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00857.x

23. Vrijland WW, Jeekel J, van Geldorp HJ, Swank DJ, Bonjer HJ. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc*. 2003;17(7):1017-1022. doi:10.1007/s00464-002-9208-9

24. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update*. 2001;7(6):556-566. doi:10.1093/humupd/7.6.556

25. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl Acta Chir Suppl*. 1997;(577):24-31.

26. DiZerega GS. Peritoneum, Peritoneal Healing, and Adhesion Formation. In: diZerega GS, ed. *Peritoneal Surgery*. Springer; 2000:3-37. doi:10.1007/978-1-4612-1194-5_1

27. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Dueñas R. The Peritoneum: Beyond the Tissue - A Review. *Front Physiol*. 2018;9:738. doi:10.3389/fphys.2018.00738

28. Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5049-5058. doi:10.3748/wjg.v17.i46.5049

29. Wiseman DM. Disorders of adhesions or adhesion-related disorder: monolithic entities or part of something bigger--CAPPS? *Semin Reprod Med*. 2008;26(4):356-368. doi:10.1055/s-0028-1082394

30. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 1999;353(9163):1476-1480. doi:10.1016/S0140-6736(98)09337-4

31. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl Acta Chir Suppl*. 1997;(577):5-9.

32. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S144-149. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.060

33. Eroğlu E, Uyanıkgil Y. İntrabdominal Adezyon Oluşum Mekanizmalarına ve Tedavi Stratejilerine Histopatolojik Bakış. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2022;31(4):264-272. doi:10.17827/aktd.1116761

34. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg*. 2011;201(1):111-121. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.02.008

35. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*. 1996;183(4):297-306.

36. Kazemi K, Hosseinzadeh A, Shahriarirad R, et al. Comparison of Oral Sirolimus, Prednisolone, and Combination of Both in Experimentally Induced Peritoneal Adhesion. *J Surg Res*. 2022;276:168-173. doi:10.1016/j.jss.2022.02.047

37. Tordjman C, Coge F, Andre N, Rique H, Spedding M, Bonnet J. Characterisation of cyclooxygenase 1 and 2 expression in mouse resident peritoneal macrophages in vitro; interactions of non steroidal anti-inflammatory drugs with COX2. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1256(2):249-256. doi:10.1016/0005-2760(95)00026-9

38. Aldemir M, Oztürk H, Erten C, Büyükbayram H. The preventive effect of Rofecoxib in postoperative intraperitoneal adhesions. *Acta Chir Belg*. 2004;104(1):97-100. doi:10.1080/00015458.2003.11978403

39. Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. *Int J Fertil*. 1987;32(4):332-335.

40. Guzmán-Valdivia Gómez G, Tena-Betancourt E, Angulo Trejo M. Different doses of enoxaparin in the prevention of postoperative abdominal adhesions. Experimental study. *Ann Med Surg 2012*. 2022;73:103132. doi:10.1016/j.amsu.2021.103132

41. Arikan S, Adas 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(2):155-160. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.11.002

42. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl Acta Chir Suppl*. 1997;(577):32-39.

43. Ersoz N, Ozler M, Altinel O, et al. Melatonin prevents peritoneal adhesions in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(11):1763-1767. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05907.x

44. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2157-2161. doi:10.1007/s10350-004-0741-6

45. Parpoudi S, Mantzoros I, Gkiouliava A, et al. Effect of N-acetyl-L-cysteine on inflammation after intraperitoneal mesh placement in a potentially contaminated environment: An experimental study in the rat. *Asian J Surg*. 2022;45(11):2191-2196. doi:10.1016/j.asjsur.2021.11.001

46. Saed GM, Jiang Z, Fletcher NM, Diamond MP. Modulation of the BCL-2/BAX ratio by interferon-gamma and hypoxia in human peritoneal and adhesion

fibroblasts. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1925-1930. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.091

47. Yan S, Yue Y zi, Zeng L, et al. Effect of intra-abdominal administration of ligustrazine nanoparticles nano spray on postoperative peritoneal adhesion in rat model. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(12):1942-1950. doi:10.1111/jog.12807

48. Schmitt VH, Mamilos A, Schmitt C, et al. Tissue response to five commercially available peritoneal adhesion barriers-A systematic histological evaluation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(2):598-609. doi:10.1002/jbm.b.33835

49. 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

50. Moore E, Bellomo R. Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):3. doi:10.1186/2110-5820-1-3

51. Chateauvieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(10):1291-1303. doi:10.1016/j.bcp.2011.06.045

52. 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

53. 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

54. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-2084. doi:10.1056/NEJMoa062276

55. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-2098. doi:10.1056/NEJMoa065485

56. Nairz M, Schroll A, Moschen AR, et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor-κB-inducible immune pathways. *Immunity*. 2011;34(1):61-74. doi:10.1016/j.immuni.2011.01.002

57. Iwata Y, Sakai N, Nakajima Y, et al. Anti-fibrotic potential of erythropoietin signaling on bone marrow derived fibrotic cell. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):203. doi:10.1186/s12882-021-02411-0

58. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(8):4635-4640. doi:10.1073/pnas.95.8.4635

59. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(12):e647-656. doi:10.1161/STROKEAHA.109.564872

60. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;382(3):233-243. doi:10.1056/NEJMoa1907423

61. van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):125-133. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.044

62. Wu SH, Lu IC, Tai MH, Chai CY, Kwan AL, Huang SH. Erythropoietin Alleviates Burn-induced Muscle Wasting. *Int J Med Sci*. 2020;17(1):33-44. doi:10.7150/ijms.38590

63. Sigounas G, Salleng KJ, Mehlhop PD, Sigounas DG. Erythropoietin ameliorates chemotherapy-induced fibrosis of the lungs in a preclinical murine model. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2851-2857. doi:10.1002/ijc.23426

64. Cui H, He J, Chen H, Chen J, Qian X, Huang W. Erythropoietin attenuates hyperoxia-induced lung injury by upregulating epidermal growth factor-like domain 7 in newborn rats. *Biomed Rep*. 2017;6(1):32-38. doi:10.3892/br.2016.820

65. 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

66. Moran M, Ozmen MM, Duzgun AP, et al. The effect of erythropoietin on healing of obstructive vs nonobstructive left colonic anastomosis: an experimental study. *World J Emerg Surg WJES*. 2007;2:13. doi:10.1186/1749-7922-2-13

67. 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

68. 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

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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

73. DeWilde RL, Trew G. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. *Gynecol Surg*. 2007;4(3):161-168. doi:10.1007/s10397-007-0338-x

74. 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

75. 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.

76. Stapel A, Geissler N, Mlasowsky B, Jung D. [Behavior of postoperative adhesions after intraperitoneal administration of fibrinolytic drugs in a rat model]. *Langenbecks Arch Chir*. 1997;382(1):33-36.

77. 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

78. Kazemi K, Jamshidi K, Naseri R, Shahriarirad R, Shamsaeefar A, Hosseinzadeh A. Comparison of the effect of Everolimus, Prednisolone, and a combination of both on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. *Sci Rep*. 2024;14:11077. doi:10.1038/s41598-024-61620-3

79. Sudirman T, Hatta M, Prihantono P, Bukhari A, Tedjasaputra TR, Lie H. Vitamin E administration as preventive measures for peritoneal/intra-abdominal adhesions: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg 2012*. 2022;80:104225. doi:10.1016/j.amsu.2022.104225

80. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cirúrgica Bras*. 2008;23:36-41. doi:https://doi.org/10.1590/S0102-86502008000100007

81. 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

82. 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

83. 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