

Peritoneal adezyon oluşumu dekspantenol uygulamasıyla azaltılabilir mi? Deneysel çalışma

Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study

Yusuf AKDENİZ, Ömer Rıdvan TARHAN, İbrahim BARUT

AMAÇ

Periton, adezyonları yıkan bir fibrinolitik aktiviteye sahiptir. İskeminin eşlik ettiği periton yaralanmaları bu fibrinolitik aktiviteyi bozar. Pantotenik asitin (B5 vitamini) alkol şekli olan dekspantenol lokal uygulamalarda mitoz bölünmeyi artırarak yaranın iyileşmesini hızlandırır. Hipotezimiz dekspantenolün peritoneal adezyon oluşumunu azaltabileceğidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişanlarda çekumun antimezenterik kısmı gazlı bez ile silindi. Kontrol grubuna tedavi uygulanmadı. Deney gruplarına dekspantenol intraperitoneal (İP) (n=15, 25 mg/kg) ya da intravenöz (İV) olarak (n=15, 25 mg/kg, işlem sonrası 9 gün boyunca) verildi. Postoperatif 10. günde adezyonlar derecelendirildi; doku plazminojen aktivatörü (tPA) aktivitesi ve düzeyleri, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1), tPA/PAI-1 kompleks ve hidrokspirolin düzeyleri peritonda ölçüldü.

BULGULAR

Adezyon formasyonu İP dekspantenol grubunda, kontrol grubuna göre azalmıştı (p=0,034). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, deney gruplarındaki tPA aktivite ve konsantrasyon düzeyleri, tPA/PAI-1 kompleks düzeylerinde artış saptandı. PAI-1 düzeyleri her üç grup arasında da benzerdi. Peritoneal hidrokspirolin seviyelerinde, kontrol grubuna göre, İP dekspantenol grubunda değişme saptanmazken İV dekspantenol grubunda azalma görüldü (sırasıyla p=0,84, p=0,009).

SONUÇ

Bu sonuçlara göre, dekspantenol intraperitoneal olarak uygulandığında muhtemelen peritoneal fibrinolitik aktiviteyi etkileyerek adezyon oluşumunu azaltabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dekspantenol; peritoneal adezyon; peritoneal fibrinolitik; tPA; PAI-1

BACKGROUND

Peritoneum has an intrinsic fibrinolytic activity that breaks the peritoneal adhesions. Ischemic peritoneal injuries interfere with this fibrinolytic activity. Local application of dexpanthenol, the alcohol form of pantothenic acid (vitamin B5) accelerates wound healing by increasing mitosis. We hypothesized that dexpanthenol would decrease peritoneal adhesions.

METHODS

In rats, antimesenteric border of cecum was abraded with gauze. No medication was given to the control group (n=15). Dexpanthenol was administered intraperitoneally (IP) (n=15, 25 mg/kg, before abdominal closure) or intravenously (IV) (n=15, 25 mg/kg, for 9 days after operation) in the experiment groups. On postoperative day 10, adhesions were graded; activities and concentrations of tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), tPA/PAI-1 complex and hydroxyproline contents were determined in peritoneum.

RESULTS

Adhesion formation was decreased in IP dexpanthenol group compared with control group (p=0.034). tPA concentration and activity and tPA/PAI-1 complex levels were increased in the treated groups compared to controls. PAI-1 levels were similar among the three groups. Peritoneal hydroxyproline levels were lower in animals receiving IV dexpanthenol compared with control animals and in addition, they remained unchanged in IP dexpanthenol treated group (p=0.009, p=0.84, respectively).

CONCLUSION

Our results suggest that dexpanthenol administration through IP may reduce peritoneal adhesion formation probably by altering peritoneal fibrinolytic activity.

Key Words: Dexpanthenol; peritoneal adhesion; peritoneal fibrinolysis; tPA; PAI-1.

Cerrahi sonrası adezyonlar tüm dünyada milyonlarca insanın yaşam kalitesini ince bağırsak obstrüksiyonu yaparak, sonraki karın ameliyatlarında güçlükler neden olarak (ameliyat süresinde ortalama 24 dk uzama, %21 bağırsak perforasyonu riski^[1]), kronik karın ve pelvik ağrılarına neden olarak ve kadın infertilitesine yol açarak etkilemektedir.^[2] Majör karın cerrahisi sonrası karınıçi adezyon gelişimi kaçınılmazdır. Şu an adezyon formasyonu/reformasyonunu önleyecek ideal bir yöntem de yoktur. Ameliyat sonrası adezyonlar tüm bağırsak obstrüksiyonlarının %40'ından, ince bağırsak obstrüksiyonlarının %60-70'inden sorumludur.^[3,4] Cerrahi servisine tüm yatışların %1'i ve laparotomi yapılanların %3'ü adezyona bağlı bağırsak adezyonları nedeniyle gerçekleşmektedir.^[5] 1999 yılında Ellis ve ark. tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada cerrahi geçirmiş hastaların %33'ü gibi çarpıcı bir oranının karın içi adezyonları nedeniyle ortalama iki kez daha hastaneye yatırıldıkları saptanmıştır.^[1]

1919 yılında peritoneal iyileşmenin cilt iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir.^[6] Başlıca iki fark, epitelizasyon ve fibrin birikiminin sonucudur. İlk olarak, peritonun epitelizasyonu defekt yüzeyinin her tarafında aynı anda olur. Cilt epitelizasyonu ise cilt kenarlarındaki epitel hücrelerin migrasyonu ile oluşur. İkincisi, peritoneal yaralanma sonrası oluşan fibrin matriks peritoneal fibrinoliz tarafından yıkılır. Cilt iyileşmesinde ise fibrin matriks skar dokusu olarak organize olur.

Tüm periton yaralanmalarından sonra bir fibrinöz eksüda ortaya çıkar, bu normal iyileşmenin bir parçasıdır. Bu fibrinöz materyal ya tamamen reabsorbe olur ya da organize olarak fibrinöz adezyonlara neden olur. Peki hangi etken reabsorbsiyon ya da organizasyonu belirler? İskemi en önemli etkenidir.^[7] İskemi yoksa fibrin matriks fibrinoliz ile yıkılır ve epitelizasyon tamamlanır. Fibrinoliz başka bir deyişle plazmin temel olarak doku plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından aktive edilir. Ana tPA inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) tip 1 dir. İskemi fibrinolitik kapasiteyi azaltır.^[8,9]

Dekspantenol, B vitamini kompleksinin bir faktörü olan pantotenik asitin alkol şeklidir. Pantothenol, provitamin B5 olarak da bilinir. Koenzim-A'nın yapısına katılır ve epitelizasyonda önemli rol oynar. Hayvan deneylerinde oral ve topikal uygulanan pantotenik asitin yara iyileşmesini^[10,11] ve epitelizasyonu^[12] hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu epitelizan etki-

sinin yanında antiinflamatuvar etkisi de önemli rol oynar. Bunların yanı sıra, pantotenik asitin antioksidan^[13] ve antiinflamatuvar^[14] etkileri de vardır. Dekspantenolün intravenöz (İV) formu bağırsak peristaltizmini hızlandırmak için karın ameliyatı geçirmiş hastalarda sıkça kullanılır. Dekspantenolün özellikle epitelizasyonu artırıcı etkileri göz önüne alındığında bu maddenin adezyon gelişimi üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir.

Bu varsayımı test etmek için sıçan peritoneal adezyon modelinde dekspantenol uygulaması sonrası adezyon dereceleri, periton örneklerinde fibrinolitik parametreler ve hidrokspirolin seviyeleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmamızda ortalama ağırlığı 191 gr (168-228 gr) olan 45 adet Wistar tipi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rasgele 15'şerli 3 gruba ayrıldı. Anestezi mükümler olarak 100 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketarlar®, Parke-Davis, Morris Plains) ve 2.5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer) ile sağlandı. Cerrahi işlemler steril koşullarda gerçekleştirildi. Tüm hayvanların karın ciltleri tıraş edildi ve povidon iyodine silindi. Üç cm'lik karın orta hat insizyonu laparotomi yapıldı. Adezyon gelişimini kolaylaştırmak için çekumun antimezenterik kısmı kuru bir gazlı bez ile noktasal kanamalar belirene dek silindi.

Kontrol grubu olan birinci gruptaki sıçanlara karın içerisinde başka bir işlem yapılmadan fasya ve cilt 3/0 polipropilen (Prolene, Ethicon) dikişlerle ayrı ayrı kapatıldı. İkinci gruptaki sıçanlara yarısı çekum travmatize edilmeden önce, yarısı sonra olmak üzere toplam 25 mg/kg dozunda 5 mg/ml şeklinde distile su ile sulandırılan dekspantenol (Bepanthe ampul, Roche, Levent, İstanbul) intraperitoneal (İP) olarak uygulandı. Üçüncü gruptaki sıçanlara cerrahi işlem öncesi yine 25 mg/kg dozunda 5 mg/ml şeklinde distile su ile sulandırılan dekspantenol kuyruk veninden İV olarak verildi. Bu gruptaki hayvanlara postoperatif 10 gün boyunca aynı dozda İV olarak dekspantenol uygulandı.

Postoperatif 10. günde 100 mg/kg ketamin hidroklorür ve 2.5 mg/kg ksilazin hidroklorür anestezi altında her iki kosta yayının altından eski insizyon hattını içine alacak şekilde U şeklinde bir insizyon yapılarak batına girildi. Adezyonlar ciddiyetine gö-

re 0-3 arasında değerlendirildi (Tablo 1).^[15] Sonra, hayvanlar canlı iken U şeklinde kaldırılan karın duvarının peritonu insizyon hattını da içine alacak şekilde çıkartıldı. Biyopsiler alındıktan sonra üzerindeki kan hızlı bir şekilde serum fizyolojik ile yıkanıp kurutma kağıdı ile kurutuldu. Periton örnekleri Eppendorf tüplerinin içine konarak laboratuvara ulaştırılmaya kadar sıvı nitrojen içerisinde saklandı. Daha sonra bu örnekler -80°C'de donduruldu ve homojenizasyona kadar bu şekilde saklandı.

Örneklerin kuru ağırlıkları ortalama 386 mg (310-570 mg) idi. Örnekleri homojenize etmek için periton örneklerinin ağırlığının 9 katı soğuk potasyum fosfat tamponu ile tamponlanarak homojenizatörle (Ultra-Turrax T-25 model, Janke & Kugel, Staufen, Almanya) 1000 U'da 3 dakika süreyle homojenize edildi ve daha sonra sonikasyon cihazı (Bandelin Electronic, Berlin, Almanya) ile 30 saniye sonike edildi. Bu süre sonunda elde edilen homojenatlar +4°C'de 10 dakika süreyle 6000 g'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi.

Fibrinolitik bileşenler hazırlanan doku ekstrelerinde daha önceki yayınlarda tarif edildiği şekilde çalışıldı.^[15,16] Hazırlanan süpernatantlarda tPA (IMUBIND® Plasma tPA ELISA, American Diagnostica Inc., Stamford, CT, ABD),^[15,16] PAI-1 (IMUBIND® Plasma PAI-1 ELISA, American Diagnostica Inc., Stamford, CT, ABD),^[15,16] tPA/PAI-1 kompleks (Haemochrom Diagnostica GmbH, Kleverkampchen, Essen, Almanya)^[15,16] ve tPA aktivite (Chromolize® tPA Assay, Biopool, Trinity Biotech plc., Bray, Co., Wicklow, İrlanda)^[15,16] düzeyleri mikro ELISA yöntemiyle prospektüslere göre çalışıldı. Absorbans değerleri ELx 808 Ultramicroplate Reader (Bio-Tek Instruments, Inc., ABD) ile ölçüldü. Standart konsantrasyonuna karşılık ölçülen absorbans değerleri ile standart doğrular çizildi. Absorbans değerleri doğrunun formülünde yerine konarak tPA, PAI-1, tPA-PAI-1 kompleks ve tPA kon-

Tablo 1. Adezyonların derecelendirilmesi

Adezyon derecesi	Adezyonun yapısı
0	Adezyon yok,
1	İnce avasküler, künt diseksiyonla kolayca açılır,
2	Sınırlı damarlanma agresif, künt diseksiyonla açılır,
3	İyi damarlanmış, keskin diseksiyon gerekir.

santrasyonları hesaplandı. Periton örneklerindeki protein içeriği Lowry yöntemiyle ölçüldü.^[17] tPA, PAI-1, tPA-PAI-1 kompleks sonuçları ng/mg protein, tPA aktivite sonucu IU/mg protein olarak hesaplandı. Hidroksiprolin düzeyleri Woessner yöntemiyle ölçüldü.^[18] Sonuçlar µg/mg doku olarak hesaplandı.

Sonuçlar medyan ve %25-%75 persantil değerleri olarak verildi. Dört gruptaki sıçanların adezyon derecelerini, süpernatantdaki protein, tPA, PAI-1 tPA-PAI-1 kompleks, tPA aktivite ve hidroksiprolin değerlerini karşılaştırmak için nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U-testi kullanıldı. p<0,05 değerler anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS (SPSS 10.0 for Windows, Chicago, IL, ABD) programında yapıldı.

BULGULAR

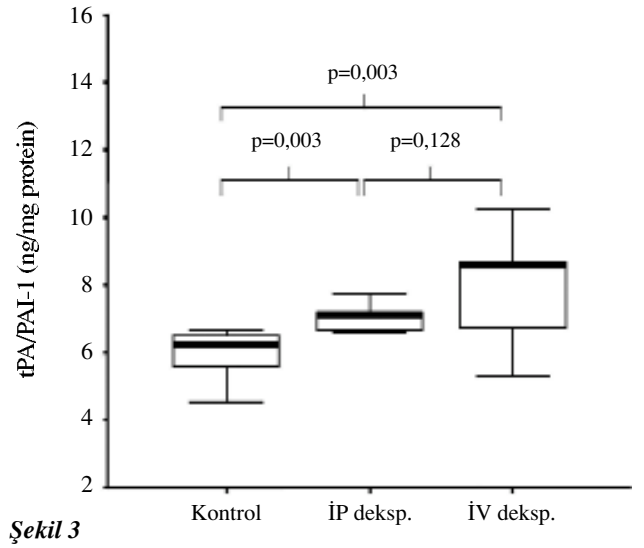
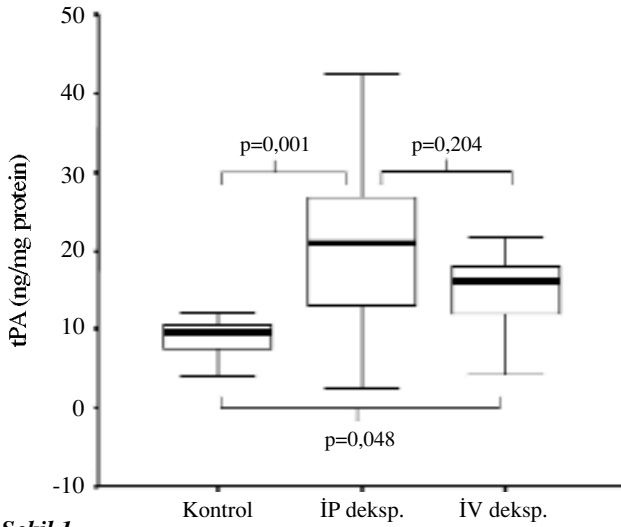
Adezyon Dereceleri

İntraperitoneal dekspantenol grubunda, adezyon dereceleri kontrol grubundan daha azdı (p=0,034). İV dekspantenol grubunda adezyon dereceleri kontrol grubundan daha az görünmesine rağmen istatistiksel fark saptanmadı (p=0,090). İV ve İP dekspantenol gruplarındaki adezyon dereceleri benzerdi (p=0,715) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplardaki adezyon derecelerinin dağılımı

Derece	Kontrol grubu	İP dekspantenol grubu	İV dekspantenol grubu
0	4	8	8
1	4	5	3
2	2	2	3
3	5	–	1
<i>Toplam</i>	15	15	15

İP: İntraperitoneal; İV: İntravenöz.



Şekil 1

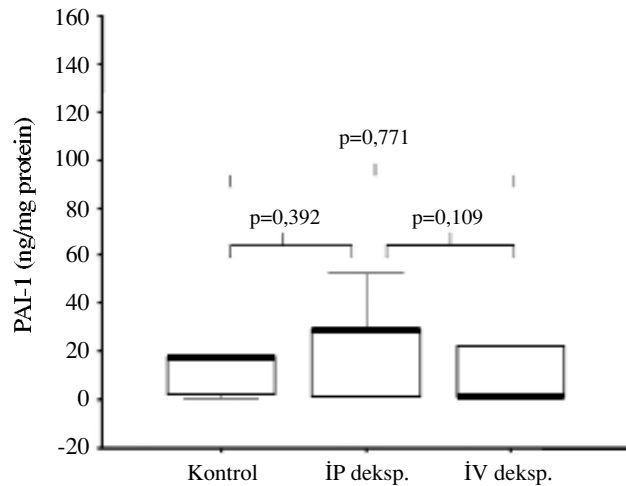
Şekil 3

tPA

İntraperitoneal ve İV dekspantenol verilen grupta, tPA düzeyleri kontrol grubuna göre artmıştı (sırasıyla p=0,001, p=0,048). Deney grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,204) (Şekil 1, Tablo 3).

PAI-1

PAI-1 düzeyleri bakımından kontrol grubuyla, İV dekspantenol (p=0,771) ve İP dekspantenol (p=0,392) grupları arasında fark saptanmadı. Dekspantenolün verilmiş biçimi PAI-1 düzeylerinde farklılığa neden olmadı (p=0,109) (Şekil 2, Tablo 3).



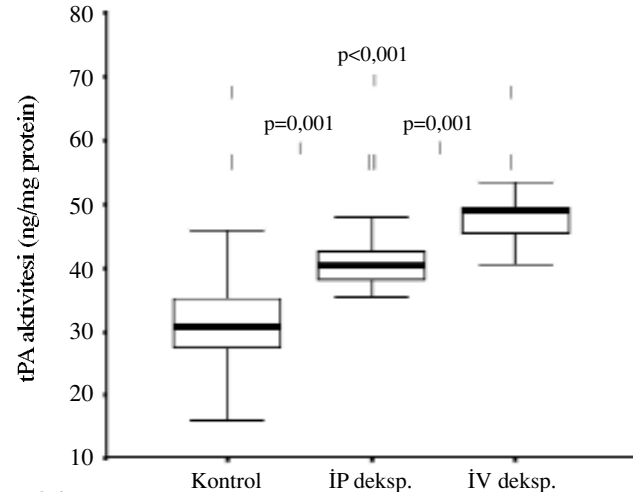
Şekil 2

tPA/PAI-1 Kompleks

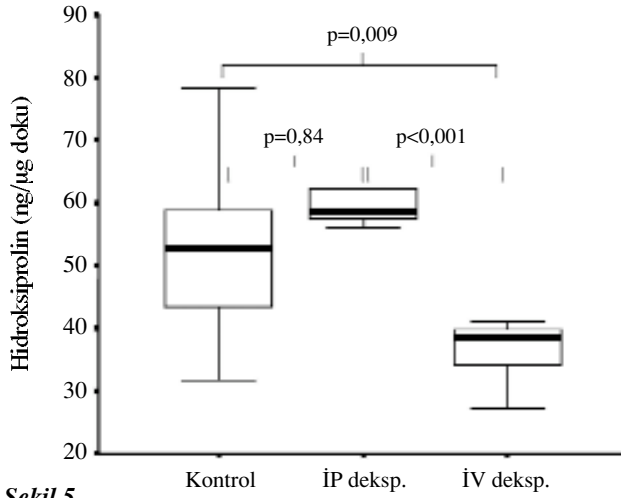
Tedavi gruplarında, tPA/PAI-1 kompleks düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti (her ikisinde de p=0,003). Dekspantenolün verilmiş biçimi tPA/PAI-1 kompleks düzeylerinde farklılığa neden olmadı (p=0,128) (Şekil 3, Tablo 3).

tPA Aktivitesi

İntraperitoneal ve İV dekspantenol grubunda tPA aktivitesi seviyeleri, kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,001, p<0,001). Dekspantenol İV uygulandığında tPA aktivitesi düzeyleri daha fazla artmaktaydı (p=0,001) (Şekil 4, Tablo 3).



Şekil 4



Şekil 5

Hidroksiprolin

İntraperitoneal dekspantenol ve kontrol gruplarındaki hidroksiprolin ortalamaları birbirine yakındı ($p=0,84$). İV dekspantenol grubunda ise periton örneklerindeki hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubundan ($p=0,009$) ve İV dekspantenol grubundan ($p<0,001$) daha düşüktü (Şekil 5, Tablo 3).

TARTIŞMA

Travmatize bağırsak modelinde yaptığımız bu çalışmada, dekspantenolün İP olarak kullanılmasının adezyon oluşumunu azalttığını saptadık. Hangi yoldan (İP ya da İV) uygulanırsa uygulansın dekspantenol peritoneal tPA konsantrasyonu ve tPA aktivitesini artırmaktadır. Bununla birlikte İV dekspantenol uygulaması peritoneal hidroksiprolin düzeyinde azalmaya neden olmuştur.

PubMed® ve TürkMedline® veri tabanlarında yaptığımız taramalarda dekspantenolün peritoneal iyileşme ya da adezyon üzerine etkisini inceleyen bir makaleye ulaşamadık. Bununla birlikte ameliyat sonrası adezyonları azaltmak için birçok madde de-

nenmiş ve bu maddelerden bazıları da ilaç piyasasına sunulmuş ve kullanılmaktadır. Günümüzde adezyon profilaksisinde en çok kullanılan ürünlerden bazıları emilmeyen bir madde olan Politetrafloretillen membran (Gore-Tex®), emilebilir olan ürünler hyalüronik asit-karboksimetil selüloz membran (Seprafilm®) ve okside rejenere selüloz (Interceed®) ile karın içine dökülerek kullanılan taurolidin (Taurolin®) solüsyonudur. Tüm bu gelişmelere rağmen karın içindeki adezyonu tamamen yok eden bir çözüm olmadığı için adezyonlar halen karın ameliyatı geçiren hastalarda önemli bir sorundur.

Mezotel yüzeylerinin, damar endotelindeki gibi kendine ait bir fibrinolitik aktivitesi vardır.^[19] Periton travmasından sonra (örneğin karın ameliyatı) karın boşluğunda oluşan fibrin pıhtı plazmin aracılığıyla yıkılır. Plazmin, tPA stimülasyonu ile inaktif formu olan plazminojenden sentezlenir. Bu yüzden ortamdaki fibrinolitik aktivite ne kadar yüksekse adezyon gelişimi de o oranda azalmaktadır. Deneysel modelimizde dekspantenolün gerek İV gerekse İP yoldan uygulanması periton örneklerindeki tPA konsantrasyonlarını ve bunun sonucunda da tPA aktivitesini artırmıştır. Her iki uygulama yönteminde de adezyonlar kontrol grubuna göre azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark İP dekspantenol ile kontrol grupları arasında görülmüştür.

tPA'nın, PAI-1 tarafından inhibisyonu peritonda azalmış fibrinolizin en önemli nedenidir.^[20-23] Çalışmamızda periton örneklerindeki PAI-1 ortalamaları her üç grupta da benzerdi, bu yüzden dekspantenolün peritoneal fibrinolizi PAI-1 üzerinden etkilemediği yargısına varılabilir. PAI-1, plazminojen aktivatörleriyle birleşerek inaktif kompleksler oluşturur ve sonuç olarak fibrin yıkımını engeller. Bu nedenle Ivarsson ve arkadaşları^[16] PAI-1 ile tPA/PAI-1 konsantrasyonları arasında doğru orantı olduğunu öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda

Tablo 3. Periton örneklerindeki peritoneal fibrinoliz parametreleri ve hidroksiprolin düzeyleri*

Parametreler	Kontrol	İP dekspantenol	İV dekspantenol
tPA (ng/mg protein)	9,61 (7,02-11,19)	21 (12,43-30,67)	16,15 (9,2-18,78)
tPA aktivite (IU/mg protein)	30,58 (25,51-35,53)	40,09 (36,25-42,14)	48,73 (43,97-49,06)
PAI-1 (ng/mg protein)	17,8 (1,15-17,8)	29 (1,25-29)	1,39 (1,12-22,83)
tPA/PAI-1 kompleks (ng/mg protein)	6,24 (5,52-6,50)	7,13 (6,64-7,19)	8,6 (6,72-8,72)
Hidroksiprolin (µg/mg doku)	52,70 (40,94-64,90)	58,63 (56,62-62,28)	38,42 (33,97-40,07)

*Soniclar medyan (%25-%75 persantil değerleri) olarak verildi.

ise tPA/PAI-1 kompleks ile tPA düzeyleri arasında korelasyon ortaya çıkmıştır.

Deney modelimizde 10 gün boyunca İV uygulanan dekspantenol tedavisi, peritoneal hidroksiprolin düzeyinde yaklaşık %30'luk bir düşüşe neden olmuştur. Hidroksiprolin kollajenin ana bileşenidir ve yara iyileşmesinin göstergesi kabul edilir; ancak peritonun iyileşmesi skar dokusu ile meydana gelen diğer yaraların iyileşmesinden farklıdır. Buradaki iki temel fark, epitelizeasyon ve fibrinin birikiminin sonucudur. Peritonun epitelizeasyonu yaralanma bölgesinin her tarafında aynı anda başlarken, diğer yaralarda epitelizeasyon yara kenarlarından merkeze doğru olur. Bir diğer fark ise, normal şartlarda peritondaki fibrinin, fibrinolitik yıkıldıktan sonra emilirken, diğer yaralarda fibrin matriks kollajenden zengin skar dokusuna dönüşmesidir.

Özoğul ve arkadaşları^[24] bir sıçan deneysel adezyon modelinde aprotinin'i ileum abrazyonundan sonra İP veya beş gün boyunca cilt altı yolla olarak uygulamışlardır. Ameliyat sonrası 5. günde her iki aprotinin grubunda da, adezyonların ve abrazyon yapılan terminal ileum segmentindeki hidroksiprolin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (aynı yollarla serum fizyolojik fizyolojik uygulanan ve hiçbir tedavi verilmeyen gruplara göre). Bu çalışmada yapılan lineer regresyon analizi, adezyon dereceleri ve hidroksiprolin düzeyleri arasında lineer bir korelasyon göstermiştir. Baykal ve arkadaşları^[25] bir deneysel çalışmada emilebilir poliglikolik asit (PGA) yama ile emilebilir olmayan polipropilen (PP) yamanın adezyon gelişimi üzerine etkisini incelemişlerdir. Ameliyat sonrası 90. gündeki değerlendirmede, PGA yamanın, PP yama ve primer onarım grubuna göre daha fazla adezyona neden olduğu saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizi adezyon derecesi ve doku hidroksiprolin düzeylerinde anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Cantürk ve arkadaşları^[26] sıçan uterin boynuz-çekal abrazyon modelinde, beş günlük parenteral L-arginin uygulamasının yapışıklıkları artırdığını ve adeziv dokuda hidroksiprolin ve kollajen seviyelerinin belirgin bir biçimde arttığını saptamışlardır. Bu çalışmalara göre adezyonsuz iyileşen peritondaki hidroksiprolin içeriğinin adezyonlu peritondan daha düşük olduğu görülmektedir. Bununla birlikte daha önceki bir çalışmamızda hyaluronik asit emdirilmiş karboksimetil selüloz membranının (Seprafilm®) adezyon gelişimini anlamlı olarak azaltmakla bir-

likte peritoneal hidroksiprolin düzeylerini yükselttiği saptanmıştır.^[27]

Dekspantenol, B vitamini kompleksinin bir faktörü olan pantotenik asidin alkol şeklidir. Panthenol, provitamin B5 olarak da bilinir. Dekspantenol, sentetik bir formdur, doğal olarak bulunmaz, vücutta pantotenik asite dönüştürülür. Pantotenik asiti çeşitli yiyeceklerle almak mümkündür. Karaciğer, dalak, yumurta sarısı, maya ve brokolide bol miktarda bulunur. Yine balık, kabuklu deniz ürünleri süt yoğurt, mantar, avokado ve patates bol bulunduğu gıdalardır. Pantotenik asit, yaşamın sürdürülebilmesi için esansiyel bir koenzim olan koenzim A'nın yapısına katılır. Bir nörotransmitter olan asetil kolinin sentezinde görev alır. Bu etkisi nedeniyle bağırsak atonilerinin tedavisinde kullanılır. Hayvan deneylerinde pantotenik asitin oral olarak kullanımı ve dekspantenolün yüzeysel olarak uygulanması cilt yaralarının kapanmasında hızlanmaya neden olur.^[11,12] Kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş insan cilt hücresi kültüründe yapay olarak oluşturulmuş yaraya cilt hücre migrasyonunun daha fazla ve hızlı olduğu ve yara iyileşmesinin hızlandığı saptanmıştır.^[12] Pantotenik asitin aynı zamanda antiinflamatuvar etkinliği de mevcuttur. Bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır; fakat granülositlerden miyeloperoksidaz salınımını azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle romatoid artrit tedavisinde de pantotenik asit kullanılmaktadır.^[14]

Özetle bu çalışma, dekspantenolün tPA konsantrasyonu ve tPA aktivitesi bakımından, peritoneal fibrinoliz üzerine olumlu etkileri olduğunu ve İP uygulanmasının peritoneal adezyonları azalttığını göstermiştir. İntraperitoneal uygulamanın adezyon oluşumunu azaltıcı etkisi peritoneal fibrinoliz üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesindeki değerli katkılarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışan Dr. Recep Sütçü ve Dr. Onur Aktürk'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
2. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL,

- Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/ref-ormation. *Hum Reprod Update* 2001;7:556-66.
3. Tulandi T. Salpingo-ovariolysis: a comparison between laser surgery and electrosurgery. *Fertil Steril* 1986;45:489-91.
 4. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:147-53.
 5. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-3.
 6. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 2001;7:547-55.
 7. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.
 8. Menzies D. Adhesions: the cellular science. *Hosp Med* 2004;65:337-9.
 9. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981;13:397-401.
 10. Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Grenier JF. Can the wound healing process be improved by vitamin supplementation? Experimental study on humans. *Eur Surg Res* 1996;28:306-14.
 11. Aprahamian M, Dentinger A, Stock-Damge C, Kouassi JC, Grenier JF. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr* 1985;41:578-89.
 12. Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:113-9.
 13. Slyshenkov VS, Rakowska M, Moiseenok AG, Wojtczak L. Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1995;19:767-72.
 14. Barton-Wright EC, Elliott WA. The pantothenic acid metabolism of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1963;38:862-3.
 15. Tarhan OR, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:249-55.
 16. Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, Risberg B, Holmdahl L. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998;85:1549-54.
 17. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
 18. Woessner JF Jr. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophys* 1961;93:440-7.
 19. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973;125:80-8.
 20. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990;335:1120-2.
 21. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996;66:1018-22.
 22. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg* 1993;80:107-9.
 23. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ, van der Meer J, Bom VJ, et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994;81:1046-9.
 24. Ozogul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg* 1998;175:137-41.
 25. Baykal A, Onat D, Rasa K, Renda N, Sayek I. Effects of polyglycolic acid and polypropylene meshes on postoperative adhesion formation in mice. *World J Surg* 1997;21:579-82; discussion 582-3.
 26. Cantürk NZ, Vural B, Cantürk Z, Esen N, Solakoğlu S, Yücesoy İ. L-Arginin'in nötrofilleri üzerinden postoperatif adezyon oluşumuna etkileri. *Ulusal Travma Dergisi* 2000;6:155-9.
 27. Altuntas I, Tarhan O, Delibas N. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh and increases peritoneal hydroxyproline. *Am Surg* 2002;68:759-61.