

بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه حکیم بنروری

دانشکده‌ی علوم پایه

پایان‌نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

رشته‌ی زیست‌شناسی گرایش بیوشیمی

بررسی اثر بیوشیمیایی داروی انالاپریل روی بافت ناشی از چسبندگی شکمی

موش صحرایی جهت تعیین میزان فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو

استادان راهنما:

دکتر ریحانه صباغ زاده

دکتر مجید خزاعی

استادان مشاور:

دکتر امیر آوان

دکتر مهدی حسینیان مهر

پژوهشگر:

ساناز مجنون

خرداد ماه ۱۴۰۰



دانشگاه حکیم سبزواری

سوگندنامه دانش آموختگان دانشگاه حکیم سبزواری

کرین برتر اندیشه بر نگذرد

به نام خداوند جان و خرد

اینک که به خواست آفریدگار پاک، کوشش خویش و بهره‌گیری از دانش استادان و سرمایه‌های مادی و معنوی این مرز و بوم، توشه‌ای از دانش و خرد گردآورده‌ام، در پیشگاه خداوند بزرگ سوگند یاد می‌کنم که در به کارگیری دانش خویش، همواره بر راه راست و درست گام بردارم. خداوند بزرگ، شما شاهدان، دانشجویان و دیگر حاضران را به‌عنوان داورانی امین گواه می‌گیرم که از همه دانش و توان خود برای گسترش مرزهای دانش بهره‌گیرم و از هیچ کوششی برای تبدیل جهان به جایی بهتر برای زیستن، دریغ نورزم. پیمان می‌بندم که همواره کرامت انسانی را در نظر داشته باشم و هم‌نوعان خود را در هر زمان و مکان تا سر حد امکان یاری دهم. سوگند می‌خورم که در به کارگیری دانش خویش به کاری که با راه و رسم انسانی، آیین پرهیزگاری، شرافت و اصول اخلاقی برخاسته از ادیان بزرگ الهی، به ویژه دین مبین اسلام، مبادینت دارد دست نیازم. همچنین در سایه اصول جهان شمول انسانی و اسلامی، پیمان می‌بندم از هیچ کوششی برای آبادانی و سرافرازی میهن و هم‌میهنانم فروگذاری نکنم و خداوند بزرگ را به یاری طلبم تا همواره در پیشگاه او و در برابر وجدان بیدار خویش و ملت سرافراز، بر این پیمان تا ابد استوار بمانم.

نام و نام خانوادگی

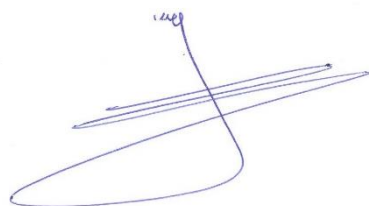
ساناز مجنون

تاییدیه صحت و اصالت نتایج

ساناز مجنون به شماره دانشجویی ۹۷۱۳۸۵۴۰۳۷ رشته بیوشیمی مقطع تحصیلی کارشناسی ارشد تأیید می‌نمایم که کلیه نتایج این پایان نامه حاصل کار اینجانب و بدون هرگونه دخل و تصرف و موارد نسخه برداری شده از آثار دیگران را با ذکر کامل مشخصات منبع ذکر کرده ام در صورت اثبات خلاف مندرجات فوق به تشخیص دانشگاه مطابق با ضوابط و مقررات حاکم (قانون حمایت از حقوق مولفان و مصنفان، قانون ترجمه و تکثیر کتب و نشریات و آثار صوتی ضوابط و مقررات آموزشی پژوهشی و انضباطی...) با این جانب رفتار خواهد شد. و حق هرگونه اعتراض در خصوص احقاق حقوق مکتسب و تشخیص و تعیین تخلف و مجازات را از خویش سلب می‌نمایم. در ضمن مسئولیت هرگونه پاسخ‌گویی به اشخاص اعم از حقیقی و حقوقی و مراجع ذیصلاح (اعم از اداری و قضایی) به عهده این جانب خواهد بود و دانشگاه هیچ گونه مسئولیتی در این خصوص نخواهد داشت.

نام و نام خانوادگی

ساناز مجنون



تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

که هر لحظه وجودم را از چشمه سار پر از عشق چشمانشان سیراب می کنند
و در سختی ها و دشواری های زندگی همواره یآوری دلسوز و فداکار
و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده اند.

تقدیر و تشکر

شکر شایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق راهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم . از استاد
فاضل و اندیشمند سرکار خانم دکتر ریحانه صباغ زاده و جناب آقای دکتر مجید خزاعی به عنوان استاد
راهنما و همچنین از جناب آقای دکتر امیر آوان به عنوان استاد مشاور و دوستانی که هرکدام به نحوی
در تهیه این مجموعه با این جانب همکاری داشته اند کمال تشکر را دارم و موفقیت همه آنها را از
خداوند متعال خواهانم.

فهرست مطالب

چکیده:	۱
پیشگفتار	۲
پیشینه مشکل	۲

فصل اول: مقدمه

۱-۱. تعریف	۳
۲-۱. اتیولوژی	۴
۳-۱. صفاق	۴
۴-۱. پاتوفیزیولوژی	۶
۵-۱. عوارض جانبی	۱۲
۶-۱. پیشگیری	۱۳
۲-۱. سیستم رنین آنژیوتانسین	۱۵
۱-۲-۱. درک اجزاء سیستم رنین آنژیوتانسین	۱۶
۲-۲-۱. مهارکننده ی سیستم RAS	۱۹
۳-۱. اهداف و فرضیات	۲۰

فصل دوم: پیشینه پژوهش

۱-۲. مروری بر مطالعات گذشته	۲۲
-----------------------------	----

فصل سوم: روش کار

۱-۳. روش پژوهش	۲۸
۱-۱-۳. فرضیه پژوهش	۲۸
۲-۱-۳. نوع مطالعه	۲۸
۳-۱-۳. محیط پژوهش	۲۸
۴-۱-۳. کیت های مورد استفاده	۲۸
۵-۱-۳. تجهیزات مورد استفاده	۲۹

۶-۱-۳. حیوانات آزمایشگاهی	۲۹
۷-۱-۳. دارو مورد استفاده	۳۰
۲-۳. روش جراحی ایجاد چسبندگی داخل شکمی در مدل حیوانی	۳۰
۳-۳. طراحی تجربی و گروه های تحت بررسی	۳۰
۴-۳. درجه بندی شدت چسبندگی SCORING	۳۱
۵-۳. برداشتن نمونه برای بررسی های بیولوژیکی	۳۲
۶-۳. رنگ آمیزی HEMATOXYLIN AND EOSIN (H&E) و TRICHROM	۳۳
۱-۶-۳. آماده سازی بافت برای رنگ آمیزی	۳۳
۲-۶-۳. رنگ آمیزی هماتوکسیلین - آئوزین	۳۴
۳-۶-۳. آماده کردن محلول ها	۳۵
۴-۶-۳. رنگ آمیزی تریکروم	۳۵
۷-۳. بررسی شاخص های استرس اکسیداتیو	۳۸
۱-۷-۳. اندازه گیری MDA	۳۸
۱-۱-۷-۳. تهیه منحنی استاندارد	۳۸
۲-۱-۷-۳. انجام آزمایش	۳۸
۲-۷-۳. اندازه گیری فعالیت آنزیم سوپراکساید دیس موتاز SOD	۳۹
۳-۷-۳. سنجش میزان تام گروه های تیول (SH)	۴۰
۴-۷-۳. اندازه گیری فعالیت آنزیم کاتالاز	۴۱
۸-۳. تکنیک الایزا	۴۱
۱-۸-۳. اصول کلی تست برای چهار فاکتور قید شده به این ترتیب بود:	۴۲
۲-۸-۳. آماده کردن استانداردها	۴۳
۹-۳. استخراج RNA	۴۵
۱-۹-۳. پروتکل کیت	۴۵
۱۰-۳. سنتز CDNA	۴۷
۱-۱۰-۳. سنتز CDNA جهت بررسی SYBER RT - PCR	۴۷

۴۸.....	۱۱-۳. طراحی پرایمر
۴۹.....	۱۲-۳. ریل تایم PCR
۴۹.....	۱-۱۲-۳. روش آنالیز داده ها در REAL TIME - PCR
۴۹.....	۲-۱۲-۳. روش مقایسه نسبی بیان ژن ها
۵۰.....	۳-۱۲-۳. انجام REAL TIME - PCR
۵۰.....	۴-۱۲-۳. کمی نمودن بیان ژن
۵۱.....	۱۳-۳. محاسبات آماری

فصل چهارم: نتایج

۵۲.....	۱-۴. تصاویر ماکروسکوپی از شدت چسبندگی در گروه های مختلف
۵۳.....	۲-۴. درجه بندی شدت چسبندگی براساس شاخص های NAIR و LEACH
۵۳.....	۳-۴. نتایج بافت شناسی بافت های چسبنده
۵۳.....	۱-۳-۴. نتایج رنگ آمیزی هموتوکسیلین - آئوزین
۵۴.....	۲-۳-۴. نتایج رنگ آمیزی تریکروم
۵۵.....	۴-۴. نتایج شاخص های استرس اکسیداتیو در بافت های چسبنده
۵۵.....	۱-۴-۴. مالون دی آلدئید (MDA)
۵۶.....	۲-۴-۴. سوپراکسید دیسموتاز (SOD)
۵۷.....	۳-۴-۴. کاتالاز
۵۷.....	۴-۴-۴. گروه های تام تیول
۵۸.....	۵-۴. نتایج بررسی پروتئین های التهابی و فیبروتیک در بافت های چسبنده
۵۸.....	۱-۵-۴. سایتوکاین التهابی TNF-A
۵۹.....	۲-۵-۴. سایتوکاین التهابی IL-6
۶۰.....	۳-۵-۴. فاکتور فیبروتیک TGF-B
۶۱.....	۶-۴. نتایج بررسی بیان ژن ها توسط RT-PCR

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۱-۵. نتیجه گیری	۶۴
۲-۵. پیشنهادات	۶۷
فهرست منابع و مآخذ	۶۸

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱ نمودار ساختار پريتئونوم (۲۰)..... ۵
- شکل ۱-۲ پاتوفيزولوژی شکل گيري چسبندگی پس از جراحی (۶۷)..... ۱۲
- شکل ۱-۳ روش های پيشگيري از چسبندگی شکمی (۲۰)..... ۱۵
- شکل ۱-۴ مکانيسم سيستم رنين آنژیوتانسین (۹۱)..... ۱۸
- شکل ۱-۵ ساختار داروی انالاپریل (۱۱۱)..... ۲۰
- شکل ۳-۱ طرح شماتیک طراحی تجربی و طول درمان در گروه ها..... ۳۱
- شکل ۳-۲ نحوه ی تهیه استانداردها با رقت های متفاوت..... ۴۴
- شکل ۳-۳ نمونه قرارگیری نمونه ها، بلانک و استانداردها در پلیت الیزا..... ۴۴
- شکل ۴-۱ تصاویر ماکروسکوپیکی شدت چسبندگی..... ۵۲
- شکل ۴-۲ تصویرهای هیستوپاتولوژیکی با بزرگنمایی* ۱۰ از بافت های چسبنده سکوم به دیواره شکمی..... ۵۴
- شکل ۴-۳ تصویرهای هیستوپاتولوژیکی با بزرگنمایی* ۱۰ از بافت های چسبنده ی سکوم به دیواره شکمی..... ۵۵

فهرست جدول ها

جدول ۳-۱	درجه چسبندگی براساس معیار NAIR ET AL	۳۲
جدول ۳-۲	درجه چسبندگی براساس معیار LEACH ET AL	۳۲
جدول ۳-۳	آماده کردن محلول های مورد نیاز برای رنگ آمیزی همتوکسیلین اتوزین	۳۵
جدول ۳-۴	آماده کردن محلول های مورد نیاز برای رنگ آمیزی تریکروم	۳۶
جدول ۳-۵	مقدار محلول های اضافه شده به پلیت 96 خانه برای بررسی فعالیت آنزیم SOD	۴۰
جدول ۳-۶	محتوای کیت استخراج RNA	۴۵
جدول ۳-۷	محتوای کیت جهت سنتز CDNA	۴۷
جدول ۳-۸	توالی پرایمرها	۴۸
جدول ۳-۹	مواد مورد نیاز جهت مخلوط واکنش REAL TIME PCR	۵۰
جدول ۳-۱۰	تغییرات دمایی REAL TIME - PCR	۵۰

فهرست نمودارها

- نمودار ۴-۱ درجه بندی شدت چسبندگی طبق دو معیار NAIR و LEACH..... ۵۳
- نمودار ۴-۲ بررسی سطح مالون دی آلدئید در گروه کنترل مثبت و گروه تحت درمان با داروی انالاپریل..... ۵۶
- نمودار ۴-۳ فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز گروه تحت درمان با داروی انالاپریل و گروه کنترل مثبت..... ۵۶
- نمودار ۴-۴ نمودار بررسی فعالیت آنزیم کاتالاز، گروه کنترل مثبت و گروه تحت درمان با داروی انالاپریل..... ۵۷
- نمودار ۴-۵ نمودار بررسی سطح گروه های تام تیول، گروه کنترل مثبت و گروه تحت درمان با داروی انالاپریل..... ۵۸
- نمودار ۴-۶ در هموژن بافت های چسبنده سکوم و دیواره شکمی بررسی سطح غلظتی TNF- A..... ۵۹
- نمودار ۴-۷ در هموژن بافت های چسبنده به سکوم و دیواره شکمی بررسی سطح غلظتی IL6..... ۶۰
- نمودار ۴-۸ در هموژن بافت های چسبنده سکوم و دیواره شکمی بررسی سطح غلظتی TGF-B..... ۶۱
- نمودار ۴-۹ بررسی سطح بیان ژن کلاژن ۱و۲، گروه کنترل مثبت..... ۶۲
- نمودار ۴-۱۰ بررسی سطح بیان ژن کلاژن ۱و۱، در گروه کنترل مثبت..... ۶۳

فهرست علائم و نشانه‌ها

<i>Abbreviation</i>	<i>Name</i>
ACh	Acetylcholine
α SMA	Alpha smooth muscle actin
Ang1	Angiotensin -1
Ang2	Angiotensin- 2
ARBs	Angiotensin reseptor blockers
AT1	Angiotensin type 1
AT2	Angiotensin type 2
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACEIs	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
BP	Blood pressure
ChAT	Choline acetyltransferase
CKD	Chronic kidney disease
CTFG	Connective tissue growth factor
DSS	Dextran sodium sulfate
DRI	Direct renin inhibitors
EMSA	Electrophoretic mobility shift assay
ECM	Extracellular matrix
HIF-1 α	Hypoxia-inducible factor 1-alpha
IGF-I	insulin-like growth factor
IFN- γ	Interferon gamma
IL-6	Interleukin-6
IEC	intestinal epithelial cell
LPS	Lipopolysaccharides
MMP	Matrix metalloproteinase
MPO	Myeloperoxidase
MI	Myocardial infarction
NK1	Neurokinin-1
NEP	Neutral endopeptidase
TNBS	Nitrobenzene sulphonic acid
NF- κ B	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PEPT1	Peptide transporter 1
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PRR	Prorenin receptors
PGI2	Prostaglandin I2
RAS	Renin angiotensin system
TIMP-1	Tissue inhibitors of metalloproteinases
tPA	Tissue plasminogen activator
TGF- β 1	Transforming growth factor beta1
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
uPA	Urokinase plasminogen
VEGF	Vascular endothelial growth factor



دانشگاه گلستان

فرم چکیده‌ی پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تحصیلات تکمیلی

مدیریت تحصیلات تکمیلی

نام خانوادگی دانشجو: مجنون	نام: ساناز	شماره دانشجویی: ۹۷۱۳۸۵۴۰۳۷
استادان راهنما: دکتر ریحانه صباغ زاده	استادان مشاور: دکتر امیر آوان	دکتر مهدی حسینیان مهر
دانشکده: علوم پایه	رشته: زیست شناسی	گرایش: بیوشیمی
مقطع: کارشناسی ارشد	تاریخ دفاع: خرداد ۱۴۰۰	تعداد صفحات: ۸۱
عنوان پایان‌نامه: بررسی اثر بیوشیمیایی داروی انالاپریل روی بافت ناشی از چسبندگی شکمی موش صحرایی جهت تعیین میزان فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو		

کلیدواژه‌ها: چسبندگی های بعد از عمل جراحی، داروی انالاپریل، فاکتور فیبروتیک $TGF-\beta$

چکیده:

زمینه و هدف: یکی از چالش‌های کلینیکال چسبندگی‌های بعد از عمل جراحی می‌باشند. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر انالاپریل بر چسبندگی‌های بعد از جراحی از طریق ارزیابی فاکتورهای بافت‌شناسی، بیان ژن و بیوشیمیایی بود.

مواد و روش‌ها: در موش‌های صحرایی بعد از ایجاد مدل چسبندگی در گروه‌های مورد مطالعه، درمان با داروی انالاپریل به مدت ۸ روز انجام شد و بعد از تمام شدن دوره‌ی درمان و کشتن حیوانات، بررسی‌های ماکروسکوپی از شدت چسبندگی با استفاده از معیارهای Nair و Leach صورت گرفت. در ادامه با بررسی‌های هیستوپاتولوژیکی و رنگ آمیزی H&E و تریکروم شدت التهاب و همچنین فیروز در بافت‌های چسبنده بین سکوم و دیواره‌ی شکمی بررسی شد. فاکتورهای آنتی اکسیدانی شامل SOD، MDA، کاتالاز و تیول تام مورد مقایسه قرار گرفتند. فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ ، IL-6 و فاکتور فیبروتیک $TGF-\beta$ نیز در بافت‌های چسبنده بررسی شدند. همچنین با استفاده از تکنیک Real time PCR بیان ژن‌های کلاژن ۱ و کلاژن ۲ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که تیمار با داروی انالاپریل از شدت چسبندگی‌ها کم می‌کند. در بررسی‌های رنگ‌آمیزی‌های هیستولوژیکی شدت التهاب و فیروز در گروه تحت درمان با داروی انالاپریل به طور معنی‌داری کاهش یافته بود. سطح MDA توسط انالاپریل کاهش و سطح سایر فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی افزایش یافته بود. همچنین این دارو فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ ، IL-6 و فاکتور فیبروتیک $TGF-\beta$ و بیان ژن‌های کلاژن را کاهش داده بود.

نتیجه‌گیری: داروی انالاپریل می‌تواند چسبندگی‌های بعد از عمل جراحی را کاهش داده و این دارو به دلیل ایمن بودن در افرادی که کاندید جراحی هستند برای جلوگیری و پیشگیری از ایجاد چسبندگی‌های بعد از عمل جراحی توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: چسبندگی های بعد از عمل جراحی، داروی انالاپریل، فاکتور فیبروتیک $TGF-\beta$

پیشگفتار

چسبندگی های پريتونئال سبب اتصال ارگان های داخل لگنی و داخل شکمی و يا اتصال به ديواره ي شکم می شوند. اين چسبندگی ها حالت پاتولوژیک و به صورت بافت ها و باندهای فیبروتیک می باشند. در عمل های جراحی باز شکمی ۶۷ تا ۹۳ درصد بیماران و همچنین افرادی که کاندید عمل های زنانه لگنی هستند ۹۷ درصد آن ها احتمال ایجاد باندهای چسبنده را دارند. انسدادهای روده، ناباروری در خانم ها و دردهای لگنی علت اصلی آن ها باندهای چسبنده می باشد. داروهای ضدالتهابی، سدهای بیولوژیکی و همچنین عامل های فیبرولیتیکی تاثیر حفاظتی و مهارکنندگی بر روی اين اختلال را ندارند. در ایجاد شرایط فیبروتیک و فیروز با حضور داشتن سیستم رنین آنژیوتانسین موضعی در ارگان های بدن و در اين سیستم نقش رسپتورهای تیپ I و همچنین آنژیوتانسین II لذا در اين آزمایش در مدل حیوانی با هدف مهار کردن تشکیل باندهای فیبروتیک بعد از عمل جراحی از داروی مهار کننده آنزیم مبدل ACE مورد مصرف قرار می گیرد. رت های مصرفی به صورت انتخابی به گروه تحت درمان با داروی انالاپریل و گروه کنترل تقسیم می شوند. رت ها در شرایط آزمایشگاهی مختص حیوانات نگهداری می شوند. تمام حیوانات در یک روز تحت عمل القاء چسبندگی قرار می گیرند و در ادامه با داروی انالاپریل به مدت ۸ روز کامل تحت تیمار قرار می گیرند. در گروه کنترل رت ها با سرم نرمال سالین تیمار می شوند. تمامی رت ها در روز نهم کشته می شوند به اين دلیل که در حفره پريتوئن درجه چسبندگی اندازه گیری شود و همچنین برای بررسی های بیولوژیکی نمونه های بافتی از بافت های چسبنده جمع آوری شوند.

پیشینه مشکل

در حدود ۲۵۰۰ سال پیش مصریان باستان چسبندگی های لگنی را بیان کرده بودند. به واسطه ي بابلیان در چندین قرن بعد چسبندگی های پلور گزارش شد. نخستین اقدامات جراحی در اين زمینه اواسط سال ۱۸۰۰ میلادی انجام گرفت که در اين سال تکنیک های مدرن بیهوشی ایجاد شده بود. از انسداد روده که به وسیله ي عمل برداشت توده ي تخمدان منجر به مرگ شده بود در سال ۱۸۷۲ توسط یک جراح بریتانیایی به نام توماس بریانت گزارش داده شد. در سال ۱۸۸۰ بر روی پريتونئوم کوسه، مthane ماهی، سکوم گاو و زجاجیه چشم گوساله راه هایی برای پیشگیری از چسبندگی مورد آزمایش قرار گرفت که اين ها اولین گزارش هایی بودند که در کتب جراحی به چاپ رسیدند. در اين بررسی های انجام شده دانشمندان توانستند با لوبریکانت ها، ژل ها، پلیمرها و سدهای فیزیکی اين اختلال را کاهش دهند (۱). با توجه به بررسی های تاریخی به اين نتیجه می رسیم که مشکلات چسبندگی از هزاران سال پیش مورد توجه بوده است و دانشمندان در تلاش بودند که با روشها و راه های گوناگون اين اختلال را کاهش دهند و از ایجاد اين اختلال جلوگیری به عمل آورند.

فصل اول: مقدمه

۱-۱. تعریف

چسبندگی های پریتونئال^۱، باندهای فیبری از بافت اسکار می باشند که بین سطح پریتون و ارگان ها و یا بافت ها در حفره ی شکم به طور طبیعی تشکیل می شوند. چسبندگی ها معمولاً بین پیچ های روده بزرگ و کوچک، کبد، طحال، ارگان های داخلی اندام جنسی زنان و پریتون جداري تشکیل می شود (۲، ۳). چسبندگی های شکمی معمولاً پس از جراحی شکمی تشکیل می شوند؛ و گاهی این چسبندگی ها به دلیل شرایط التهابی آبدومن در غیاب جراحی قبلی یا به عنوان بیماری ناشی از پرتوتابی شکمی - لگنی به شکل ثانویه بروز می کنند. با وجود اینکه اکثر بیماران مبتلا به چسبندگی داخل شکمی بدون علامت باقی می مانند، زیرمجموعه قابل توجهی از بیماران به «بیماری چسبندگی» مبتلا می شوند؛ این بیماری حالت نشانه داری است که با علائم خفیف یا مبهم تا علائم بسیار ناراحت کننده و حتی مرگ آور بروز می کند. با توجه به این واقعیت که چسبندگی ها هیچ ویژگی آزمایشگاهی مشخصی ندارند و با روش های تصویربرداری کنونی به راحتی قابل مشاهده نیستند (۴). چسبندگی ها به دو دسته ی اکتسابی و مادرزادی تقسیم می شوند. چسبندگی های مادرزادی در دوره ی رویانی تشکیل می شوند و این چسبندگی ها در زمان تولد وجود دارند. اما چسبندگی های اکتسابی خود به دو دسته ی التهابی و بعد از عمل جراحی تقسیم می شوند. چسبندگی های اکتسابی از نوع التهابی با عفونت های پریتونئال افزایش می یابند و یا بعد از التهاب تشکیل می شوند اما چسبندگی اکتسابی بعد از عمل جراحی با آسیب زدن به مزوتلیوم^۲ پریتون ایجاد می شود (۲، ۳) بروگمن و همکارانش معتقدند پلی مورفیزم^۳ های خاص آناتومی شکمی مانند اتصال کولون سیگموئید به دیواره سمت چپ لگن می تواند نشانه چسبندگی

¹ Peritoneal adhesions

² Mesothelium

³ Polymorphisms

مادرزادی باشد. از آنجایی که به نظر می‌رسد چسبندگی‌های مادرزادی باعث ایجاد علائم نمی‌شوند اما چسبندگی‌های اکتسابی به علل مختلف به وجود می‌آیند و تاریخچه طبیعی، تظاهرات بالینی و روندهای درمانی متفاوتی دارند. می‌توان چسبندگی‌های التهابی را به عللی مانند آندومتريوز^۱، پريتونیت^۲، پرتوتابی و دیالیز صفاقی درازمدت نسبت داد (۵). چسبندگی‌های التهابی دقیقاً مانند چسبندگی‌های مادرزادی به ندرت باعث انسداد می‌شوند حال آنکه اکثر چسبندگی‌های مشکل‌ساز در گروه چسبندگی‌های پس از جراحی قرار می‌گیرند (۶).

۱-۲. اتیولوژی

بعد از عمل جراحی موارد بسیاری در ایجاد فیبرهای چسبنده و تشکیل چسبندگی نقش دارند. آندوتوکسیمی^۳، دستکاری‌های روده، ایسکمی بافتی و کشش آسیب‌هایی هستند که ریسک ایجاد چسبندگی را افزایش می‌دهند (۷). عوامل دیگری هم وجود دارند که در تشکیل و پیشرفت چسبندگی نقش بسزایی دارند این عوامل شامل: پرتوها، واکنش‌های آلرژیک و تحریکات شیمیایی می‌باشند (۸). همچنین به طور باور نکردنی ذرات خارجی مانند پودر دستکش‌ها در حین جراحی، پودرهای آنتی بیوتیک، نخ‌های بخیه، التهاب مثانه و کیسه صفرا هم در پیشرفت چسبندگی نقش دارند (۹، ۱۰).

۱-۳. صفاق

پريتونئوم^۴ از مزودرم و کارایی آن تشکیل شده و با کمترین اصطحکاک کمک به حرکت آزاد احشاء داخل حفره شکم می‌کند. بزرگترین و گسترده‌ترین حفره سروزی بدن پريتونئوم می‌باشد. حدود ۸۰ درصد سطح کلی پريتونئوم را پريتونئوم احشایی^۵ اختصاص می‌گیرد و ۲۰ درصد را نوع جداری^۶ شامل می‌شود (۱۱). به واسطه ی مایع روانی شامل گلیکوزآمین گلیکان‌ها و سورفکتانت‌ها که دارای کارکرد صفاقی هستند لایه جداری و احشایی از یکدیگر جدا می‌شوند (۱۲، ۱۳). پريتونئوم دارای یک لایه سلول مزوتلیال^۷ حساس به تروماست و این یکی از خصوصیات آن به شمار می‌آید (۱۴، ۱۵). در نتیجه آسیب پريتونئوم سلول‌های لایه مزوتلیوم حرکت کرده و لامینای پایه^۸ دندان‌دانه می‌شود که این امر به تشکیل چسبندگی می‌انجامد (۱۶). بافت

¹ Endometriosis

² Peritonitis

³ Endotoxemia

⁴ Peritoneum

⁵ Visceral peritoneum

⁶ Parietal peritoneum

⁷ Mesothelial cells

⁸ Basal lamina

- 1.Becker JM, Stucchi AF. Intra-abdominal adhesion prevention: are we getting any closer? *Annals of surgery*. 2004;240(2):202-4.
- 2.Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1990;72(1):60-3.
- 3.Weibel M-A, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: a postmortem study. *The American Journal of Surgery*. 1973;126(3):345-53.
- 4.Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian J. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;15:9-13.
- 5.Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg H-R, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Deutsches ärzteblatt international*. 2010;107(44):769-775.
- 6.Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1993;75(3):147.
- 7.Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Derveniz C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Digestive surgery*. 2001;18(4):260-73.
- 8.Thompson J, Whawell S. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *British journal of surgery*. 1995;82(1):3-5.
- 9.Luijendijk R, de Lange DC, Wauters C, Hop W, Duron J, Pailler J, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Annals of surgery*. 1996;223(3):242-248.
- 10.Vaze M, Joshi C, Patil D. Molecular basis of Post-surgical Peritoneal adhesions-An Overview. *Veterinary World*. 2010;3(12):561-566.
- 11.Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *British journal of Surgery*. 2011;98(11):1503-16.
- 12.Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. *Peritoneal Carcinomatosis*. 2007:1-19.
- 13.Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Seminars in pediatric surgery*. 2014;23(6):326-30.
- 14.Cheong Y, Laird S, Li T, Shelton J, Ledger W, Cooke I. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human reproduction update*. 2001;7(6):556-66.
- 15.Holmdahl L, Ivarsson M-L. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *European Journal of Surgery*. 1999;165(11):1012-9.
- 16.DIZEREGA GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:10-6.
- 17.Flessner MF. Peritoneal transport physiology: insights from basic research. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1991;2(2):122-35.
- 18.Ellis H, Harrison W, Hugh T. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *British journal of Surgery*. 1965;52(6):471-6.

- 19.DiZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. Human reproduction update. 2001;7(6):547-55.
- 20.Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. Peritoneal adhesions: occurrence, prevention and experimental models. Acta biomaterialia. 2020.
- 21.Mutsaers SE. The mesothelial cell. The international journal of biochemistry & cell biology. 2004;36(1):9-16.
- 22.Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. Hematology: basic principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2013.
- 23.Vural B, Cantürk NZ, Esen N, Solakoglu S, Cantürk Z, Kirkali G, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. Human reproduction. 1999;14(1):49-54.
- 24.Krause TJ, Katz D, Wheeler CJ, Ebner S, Mckinnon RD. Increased levels of surgical adhesions in TGFbeta1 heterozygous mice. Journal of Investigative Surgery. 1999;12(1):31-8.
- 25.Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Bennett B, McLean FW, Diamond MP, et al. Differential expression of TGF- β 1 and TGF- β 3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. Human reproduction. 2001;16(6):1291-300.
- 26.Chegini N, editor TGF- β system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. Seminars in reproductive medicine. 2008;26(4):298-312.
- 27.Saed GM, Diamond MP. Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor- β 1 in human peritoneal fibroblasts. Fertility and sterility. 2002;78(1):144-7.
- 28.Falk P, Angenete E, Bergström M, Ivarsson M-L. TGF- β 1 promotes transition of mesothelial cells into fibroblast phenotype in response to peritoneal injury in a cell culture model. International Journal of Surgery. 2013;11(9):977-82.
- 29.Kinashi H, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Terabayashi T, Nagura F, et al. TGF- β 1 promotes lymphangiogenesis during peritoneal fibrosis. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;24(10):1627-42.
- 30.Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, et al. Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(2):425-36.
- 31.Gauldie J, Bonniaud P, Sime P, Ask K, Kolb M. TGF- β , Smad3 and the process of progressive fibrosis. Biochemical Society Transactions. 2007;35(4):661-4.
- 32.Bonniaud P, Margetts PJ, Ask K, Flanders K, Gauldie J, Kolb M. TGF- β and Smad3 signaling link inflammation to chronic fibrogenesis. The Journal of Immunology. 2005;175(8):5390-5.
- 33.Faull RJ. Bad and good growth factors in the peritoneal cavity. Nephrology. 2005;10(3):234-9.
- 34.Zarrinkalam KH, Stanley JM, Gray J, Oliver N, Faull RJ. Connective tissue growth factor and its regulation in the peritoneal cavity of peritoneal dialysis patients. Kidney international. 2003;64(1):331-8.
- 35.Witowski J, Tayama H, Książek K, Wanic-Kossowska M, Bender TO, Jörres A. Human peritoneal fibroblasts are a potent source of neutrophil-targeting cytokines: a key role of IL-1 β stimulation. Laboratory Investigation. 2009;89(4):414-24.

- 36.Jörres A, Ludat K, Lang J, Sander K, Gahl GM, Frei U, et al. Establishment and functional characterization of human peritoneal fibroblasts in culture: regulation of interleukin-6 production by proinflammatory cytokines. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996;7(10):2192-201.
- 37.Topley N, Brown Z, Jörres A, Westwick J, Davies M, Coles G, et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-8. Synergistic induction by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *The American journal of pathology*. 1993;142(6):1876-1886.
- 38.Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor necrosis factor- α : A marker for peritoneal adhesion formation. *Journal of Surgical Research*. 1995;58(5):516-8.
- 39.Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, McLeod L, Hammond VJ, Uceda J, et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity*. 2014;40(1):40-50.
- 40.Wang G, Wu K, Li W, Zhao E, Shi L, Wang J, et al. Role of IL-17 and TGF- β in peritoneal adhesion formation after surgical trauma. *Wound Repair and Regeneration*. 2014;22(5):631-9.
- 41.Fotev Z, Whitaker D, Papadimitriou J. Role of macrophages in mesothelial healing. *The Journal of pathology*. 1987;151(3):209-19.
- 42.Haney A. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertility and sterility*. 2000;73(5):988-95.
- 43.Hoshino A, Kawamura YI, Yasuhara M, Toyama-Sorimachi N, Yamamoto K, Matsukawa A, et al. Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions. *The Journal of Immunology*. 2007;178(8):5296-304.
- 44.Binnebösel M, Rosch R, Junge K, Lynen-Jansen P, Schumpelick V, Klinge U. Macrophage and T-lymphocyte infiltrates in human peritoneal adhesions indicate a chronic inflammatory disease. *World journal of surgery*. 2008;32(2):296-304.
- 45.Tzianabos AO, Holsti MA, Zheng X-X, Stucchi AF, Kuchroo VK, Strom TB, et al. Functional Th1 cells are required for surgical adhesion formation in a murine model. *The Journal of Immunology*. 2008;180(10):6970-6.
- 46.Cahill RA, Redmond HP. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(31):4861.
- 47.Cantürk N, Vural B, Cubukcu A, Duzcen E, Utkan Z, Dülger M. Experimental study on the role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *East African medical journal*. 1999;76(4):233-6.
- 48.Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *The Journal of surgical research*. 1995;59(3):344-8.
- 49.Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *American journal of surgery*. 1993;165(1):127-30.
- 50.De Filippo K, Dudeck A, Hasenberg M, Nye E, van Rooijen N, Hartmann K, et al. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*. 2013;121(24):4930-7.
- 51.Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *The British journal of surgery*. 1974;61(4):274-80.
- 52.Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(41):4545-53.

- 53.Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2004;11(3):307-14.
- 54.Saed GM, Zhang W, Diamond MP. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil Steril*. 2001;75(4):763-8.
- 55.Fometescu SG, Costache M, Coveney A, Oprescu SM, Serban D, Savlovschi C. Peritoneal fibrinolytic activity and adhesiogenesis. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. 2013;108(3):331-40.
- 56.Mason RJ, Greene K, Voelker DR. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. *The American journal of physiology*. 1998;275(1):L1-13.
- 57.Kietzmann T, Samoylenko A, Roth U, Jungermann K. Hypoxia-inducible factor-1 and hypoxia response elements mediate the induction of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression by insulin in primary rat hepatocytes. *Blood*. 2003;101(3):907-14.
- 58.Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999;7(6):504-10.
- 59.Saed GM, Diamond MP. Effects of interferon-gamma reverse hypoxia-stimulated extracellular matrix expression in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil Steril*. 2006;85 Suppl 1:1300-5.
- 60.Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery*. 2006;140(1):108-12.
- 61.Esposito AJ, Heydrick SJ, Cassidy MR, Gallant J, Stucchi AF, Becker JM. Substance P is an early mediator of peritoneal fibrinolytic pathway genes and promotes intra-abdominal adhesion formation. *The Journal of surgical research*. 2013;181(1):25-31.
- 62.Sulaiman H, Gabella G, Davis C, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ, et al. Growth of nerve fibres into murine peritoneal adhesions. *J Pathol*. 2000;192(3):396-403.
- 63.Ohashi K, Yoshimoto T, Kosaka H, Hirano T, Iimuro Y, Nakanishi K, et al. Interferon γ and plasminogen activator inhibitor 1 regulate adhesion formation after partial hepatectomy. *The British journal of surgery*. 2014;101(4):398-407.
- 64.Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2007;50(4):291-300.
- 65.Reed KL, Fruin AB, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(24):9115-20.
- 66.Ambler DR, Golden AM, Gell JS, Saed GM, Carey DJ, Diamond MP. Microarray expression profiling in adhesion and normal peritoneal tissues. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1158-64.e1-4.
- 67.Beyene RT, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment. *Current problems in surgery*. 2015;52(7):271-319.
- 68.Kössi J, Salminen P, Rantala A, Laato M. Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. *The British journal of surgery*. 2003;90(11):1441-4.

- 69.Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(1):60-3.
- 70.Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *International journal of surgery (London, England).* 2008;6(3):253-60.
- 71.Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surgery annual.* 1992;24 Pt 1:27-45.
- 72.Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2000;107(7):855-62.
- 73.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 (London, England).* 1999;353(9163):1476-80.
- 74.Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *The Journal of surgical research.* 2006;132(1):3-12.
- 75.Marana R, Rizzi M, Muzii L, Catalano GF, Caruana P, Mancuso S. Correlation between the American Fertility Society classifications of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril.* 1995;64(5):924-9.
- 76.Beck DE, Ferguson MA, Opelka FG, Fleshman JW, Gervaz P, Wexner SD. Effect of previous surgery on abdominal opening time. *Diseases of the colon and rectum.* 2000;43(12):1749-53.
- 77.Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Diseases of the colon and rectum.* 2000;43(9):1297-9.
- 78.Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology.* 1984;64(5):672-4.
- 79.Rapkin AJ. Adhesions and pelvic pain: a retrospective study. *Obstetrics and gynecology.* 1986;68(1):13-5.
- 80.Sulaiman H, Gabella G, Davis MC, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg.* 2001;234(2):256-61.
- 81.Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzén G, Risberg B. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *The European journal of surgery = Acta chirurgica.* 1997;163(9):679-84.
- 82.Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *Journal of the American College of Surgeons.* 1998;186(1):1-9.
- 83.Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *Journal of Surgical Research.* 2011;165(1):91-111.
- 84.Wallwiener M, Brölmann H, Koninckx PR, Lunderhoff P, Lower AM, Wattiez A, et al. Adhesions after abdominal, pelvic and intra-uterine surgery and their prevention. *Gynecological surgery.* 2012;9(4):465-6.

- 85.Rocca A, Aprea G, Surfaro G, Amato M, Giuliani A, Paccone M, et al. Prevention and treatment of peritoneal adhesions in patients affected by vascular diseases following surgery: a review of the literature. *Open Medicine*. 2016;11(1):106-14.
- 86.Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;150(2):111-8.
- 87.ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakkum E, Bleichrodt R, Van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2013;19(1):12-25.
- 88.Corona R, Verguts J, Koninckx R, Mailova K, Binda MM, Koninckx PR. Intraperitoneal temperature and desiccation during endoscopic surgery: Intraoperative humidification and cooling of the peritoneal cavity can reduce adhesions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):392. e1-. e7.
- 89.Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Molecular biotechnology*. 2003;24(1):27-39.
- 90.Nguyen G, Muller DN. The biology of the (pro)renin receptor. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(1):18-23.
- 91.Ranjbar R, Shafiee M, Hesari A, Ferns GA, Ghasemi F, Avan A. The potential therapeutic use of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2277-95.
- 92.Caughey GH, Raymond WW, Wolters PJ. Angiotensin II generation by mast cell alpha- and beta-chymases. *Biochimica et biophysica acta*. 2000;1480(1-2):245-57.
- 93.Takai S, Shiota N, Sakaguchi M, Muraguchi H, Matsumura E, Miyazaki M. Characterization of chymase from human vascular tissues. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1997;265(1):13-20.
- 94.Takai S, Jin D, Sakaguchi M, Miyazaki M. Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation*. 1999;100(6):654-8.
- 95.Kerr MA, Kenny AJ. The molecular weight and properties of a neutral metallo-endoropeptidase from rabbit kidney brush border. *The Biochemical journal*. 1974;137(3):489-95.
- 96.Yang HY, Erdös EG, Levin Y. Characterization of a dipeptide hydrolase (kininase II: angiotensin I converting enzyme). *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1971;177(1):291-300.
- 97.Troughton RW, Rademaker MT, Powell JD, Yandle TG, Espiner EA, Frampton CM, et al. Beneficial renal and hemodynamic effects of omapatrilat in mild and severe heart failure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;36(4):523-30.
- 98.Shiotani K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y, Harigaya W, Maruyama K, et al. Neprilysin degrades both amyloid beta peptides 1-40 and 1-42 most rapidly and efficiently among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(24):21895-901.
- 99.Robles NR, Cerezo I, Hernandez-Gallego R. Renin-angiotensin system blocking drugs. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2014;19(1):14-33.
- 100.Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1996;28(1):104-8.

- 101.Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP. Angiotensin-(1-7) improves the post-ischemic function in isolated perfused rat hearts. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2002;35(9):1083-90.
- 102.Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP. Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(3 Pt 2):665-8.
- 103.Chappell MC. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2007;50(4):596-9.
- 104.Kucharewicz I, Chabielska E, Pawlak D, Matys T, Rólkowski R, Buczek W. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) closely resembles that of losartan. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2000;1(3):268-72.
- 105.Laflamme L, Gasparo M, Gallo JM, Payet MD, Gallo-Payet N. Angiotensin II induction of neurite outgrowth by AT2 receptors in NG108-15 cells. Effect counteracted by the AT1 receptors. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(37):22729-35.
- 106.Steckelings UM, Henz BM, Wiehstutz S, Unger T, Artuc M. Differential expression of angiotensin receptors in human cutaneous wound healing. *The British journal of dermatology*. 2005;153(5):887-93.
- 107.Ulmasov B, Xu Z, Tetri LH, Inagami T, Neuschwander-Tetri BA. Protective role of angiotensin II type 2 receptor signaling in a mouse model of pancreatic fibrosis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2009;296(2):G284-94.
- 108.Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation*. 2008;118(24):2523-32.
- 109.Karamyan VT, Speth RC. Enzymatic pathways of the brain renin-angiotensin system: unsolved problems and continuing challenges. *Regulatory peptides*. 2007;143(1-3):15-27.
- 110.von Bohlen und Halbach O. Angiotensin IV in the central nervous system. *Cell and tissue research*. 2003;311(1):1-9.
111. Patchett AA. The chemistry of enalapril. *British journal of clinical pharmacology*. 1984;18 Suppl 2(Suppl 2):201s-7s.
- 112.Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H, et al. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 1981;11(5):461-7.
- 113.Zaika O, Mamenko M, Staruschenko A, Pochynyuk O. Direct activation of ENaC by angiotensin II: recent advances and new insights. *Current hypertension reports*. 2013;15(1):17-24.
- 114.Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2277-83.
- 115.Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *Current hypertension reports*. 2017;19(9):72.

- 116.Kubo SH, Cody RJ. Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors. A review. *Clinical pharmacokinetics*. 1985;10(5):377-91.
- 117.Bai JP, Amidon GL. Structural specificity of mucosal-cell transport and metabolism of peptide drugs: implication for oral peptide drug delivery. *Pharmaceutical research*. 1992;9(8):969-78.
- 118.Kuno A, Yamada T, Masuda K, Ogawa K, Sogawa M, Nakamura S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1010-9.
- 119.Ghazi-Khansari M, Mohammadi-Karakani A, Sotoudeh M, Mokhtary P, Pour-Esmaeil E, Maghsoud S. Antifibrotic effect of captopril and enalapril on paraquat-induced lung fibrosis in rats. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*. 2007;27(4):342-9.
- 120.Lee C, Chun J, Hwang SW, Kang SJ, Im JP, Kim JS. Enalapril inhibits nuclear factor- κ B signaling in intestinal epithelial cells and peritoneal macrophages and attenuates experimental colitis in mice. *Life sciences*. 2014;95(1):29-39.
- 121.Rong X, Ge D, Yu L, Li L, Chu M, Lv H. Enalapril attenuates endoplasmic reticulum stress and mitochondrial injury induced by myocardial infarction via activation of the TAK1/NFAT pathway in mice. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;19(2):972-80.
- 122.Szoka L, Karna E, Morka RP, Palka JA. Enalapril stimulates collagen biosynthesis through prolidase-dependent mechanism in cultured fibroblasts. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2015;388(6):677-83.
- 123.Tokinaga Y, Kimoto Y, Ogawa K, Mizumoto K, Tange K, Hatano Y. Reduction of adhesion formation by an angiotensin type 1 receptor antagonist. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(1):127-32.
- 124.Arjmand M-H, Zahedi-Avval F, Barneh F, Mousavi SH, Asgharzadeh F, Hashemzahi M, et al. Intraperitoneal administration of telmisartan prevents postsurgical adhesion band formation. *journal of surgical research*. 2020;248:171-81.
- 125.Dinarvand P, Farhadian S, Seyedjafari E, Shafiee A, Jalali A, Sanaei-Rad P, et al. Novel approach to reduce postsurgical adhesions to a minimum: administration of losartan plus atorvastatin intraperitoneally. *Journal of surgical research*. 2013;181(1):91-8.
- 126.Wengrower D, Zanninelli G, Latella G, Necozone S, Metanes I, Israeli E, et al. Losartan reduces trinitrobenzene sulphonic acid-induced colorectal fibrosis in rats. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012;26(1):33-9.
- 127.Hemaddeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery*. 1993;114(5):907-10.
- 128.Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Archives of surgery*. 1974;108(6):849-53.
- 129.Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, SmithBarbour MD, Diamond MP. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertility and sterility*. 1998;69(3):415-8.
- 130.Grassl GA, Valdez Y, Bergstrom KS, Vallance BA, Finlay BB. Chronic enteric salmonella infection in mice leads to severe and persistent intestinal fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(3):768-80. e2.

131. Madesh M, Balasubramanian K. Microtiter plate assay for superoxide dismutase using MTT reduction by superoxide. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 1998;35(3):184-8.
132. Hu M, Dillard C (1994). Plasma SH and GSH measurement. *Methods Enzymol*. 233(385):87.
133. Aebi H. [13] Catalase in vitro. *Methods in enzymology*. 1984;105:121-6.
134. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Dig Surg*. 1998;15(2):153-7.
135. Awonuga AO, Belotte J, Abuanzeh S, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Advances in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress. *Reproductive sciences*. 2014;21(7):823-36.
136. Gotloib L, Wajsbrot V, Cuperman Y, Shostak A. Acute oxidative stress induces peritoneal hyperpermeability, mesothelial loss, and fibrosis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2004;143(1):31-40.
137. Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, Mannon PJ, Audoly LP, Amuchastegui CS, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(12):1693-701.
138. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO molecular medicine*. 2010;2(7):247-57.
139. Johnston EF, Gillis TE. Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) stimulates collagen synthesis in cultured rainbow trout cardiac fibroblasts. *Journal of Experimental Biology*. 2017;220(14):2645-53.
140. Wolf G, Schneider A, Helmchen U, Stahl RA. AT1-receptor antagonists abolish glomerular MCP-1 expression in a model of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Nephron Experimental Nephrology*. 1998;6(2):112-20.
141. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(6):2431-7.
142. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Digestive surgery*. 1998;15(2):153-7.
143. Saed GM, Kruger M, Diamond MP. Expression of transforming growth factor- β and extracellular matrix by human peritoneal mesothelial cells and by fibroblasts from normal peritoneum and adhesions: Effect of Tisseel. *Wound repair and regeneration*. 2004;12(5):557-64.
144. Border WA, Noble NA. Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1998;31(1):181-8.
145. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH, editors. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Seminars in nephrology*; 1997.
146. Beavis MJ, Williams JD, Hoppe J, Topley N. Human peritoneal fibroblast proliferation in 3-dimensional culture: modulation by cytokines, growth factors and peritoneal dialysis effluent. *Kidney international*. 1997;51(1):205-15.
147. Su X, Yu R, Yang X, Zhou G, Wang Y, Li L, et al. Telmisartan attenuates peritoneal fibrosis via peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation in rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2015;42(6):671-9.

148. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *The British journal of surgery*. 1982;69(5):241-3.
149. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1986;8(7):553-9.
150. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *The Journal of biological chemistry*. 1991;266(23):15377-83.
151. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol*. 1992;140(1):95-107.
152. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):1999-2004.
153. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(3 Pt 2):635-8.
154. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2431-7.
155. Chen TL, Bates RL, Xu Y, Ammann AJ, Beck LS. Human recombinant transforming growth factor-beta 1 modulation of biochemical and cellular events in healing of ulcer wounds. *The Journal of investigative dermatology*. 1992;98(4):428-35.
156. Roberts AB, and Sporn, M. B. Transforming growth factor-. In Clark, R. A. F. (Ed.),. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, 2nd ed. 1995:275–308.
157. Freeman ML, Saed GM, Elhammady EF, Diamond MP. Expression of transforming growth factor beta isoform mRNA in injured peritoneum that healed with adhesions and without adhesions and in uninjured peritoneum. *Fertil Steril*. 2003;80 Suppl 2:708-13.
158. Bulbuler N, Ilhan YS, Kirkil C, Cetiner M, Gogebakan O, Ilhan N. Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? *The Journal of surgical research*. 2005;125(1):94-7.



Hakim Sabzevari University

An Outline of (M.Sc) Thesis

Surname: Majnoon	Name: Sanaz	Student no: 9713854037
Supervisor: Dr. Reihaneh Sabbaghzadeh Dr. Majid Khazaee	Advisor: Dr. Amir Avan Dr. Mahdi Hosseinian mehr	
Faculty: Basic Science	Department: Biology	
Program: M.Sc	Field of study: Biochemistry	

Title: Biochemical study of the effect of Enalapril on tissue driven from Abdominal adhesions in a rat determination of inflammatory factors and oxidative stress

Keywords: Postoperative adhesions, Enalapril, TGF- β fibrotic factor

Abstract

Background and aim: Postoperative adhesions are of the most serious clinical challenges. Accordingly, the purpose of this study was to investigate the effect of enalapril as an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor on postoperative adhesions by evaluating histological, gene expression and biochemical factors.

Materials and methods: The present study was conducted on a rat model of intra-abdominal adhesions, which were treated with enalapril for 8 days. After completing the treatment period and sacrificing the animals, macroscopic examinations were performed for adhesion severity using Nair and Leach criteria. The severity of inflammation and fibrosis in the tissues with cecum-abdominal wall adhesions were evaluated by histopathological examinations using Haematoxylin & Eosin and Trichrome staining protocols. The antioxidant markers including malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and total thiol (TT) were compared. Inflammatory factors such as interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and fibrotic factor such as transforming growth factor - β (TGF - β) were also tested in injured tissues. In addition, the type I and II collagen gene expression was analyzed by real-time PCR technique.

Results: The results of this study showed that treatment with enalapril reduces the severity of adhesions. Histological staining findings revealed a significant in the severity of inflammation and fibrosis in the enalapril-treated group. The enalapril decreased MDA content and increased levels of other antioxidant markers. It reduced IL-6, TNF- α and TGF- β levels and the expression of collagen-related genes.

Conclusion: The enalapril can reduce postoperative adhesions and is recommended to prevent postoperative adhesions due to its safety in candidates for surgery.



دانشگاه حکیم سبزواری

Hakim Sabzevari University

Faculty of Basic Science

Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Degree of Master of Science M.Sc
In Biochemistry

**Biochemical study of the effect of Enalapril on tissue driven
from Abdominal adhesions in a rat determination of
inflammatory factors and oxidative stress**

Supervisor:

Reihaneh Sabbaghzadeh

Advisor:

Amir Avan

By:

Sanaz Majnoon

June 2021