

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RAT UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE  
POSTOPERATİF ADEZYONUN ÖNLENMESİNE  
RESVERATROLÜN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Ali OVAYOLU  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd.Doç.Dr.Yusuf ÜSTÜN**

**MALATYA 2005**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RAT UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE  
POSTOPERATİF ADEZYONUN ÖNLENMESİNE  
RESVERATROLÜN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Ali OVAYOLU  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd.Doç.Dr.Yusuf ÜSTÜN**

Bu tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından  
2005/13 proje numarası ile desteklenmiştir.

## **İÇİNDEKİLER**

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	4
GİRİŞ	6
GENEL BİLGİLER	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
BULGULAR	57
TARTIŞMA	67
SONUÇ	72
ÖZET	73
SUMMARY	74
TEŞEKKÜR	75
KAYNAKLAR	76

## **TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1. Resveratrolün yapısı (trans-3,5,4'- trihydroxystilbene)

Tablo 1. Gruplar ve tedavi amaçlı yapılan uygulamalar

Tablo 2. Adezyonun hornun ne kadarlık bir alanında olduğunu belirleyen yüzde skoru

Tablo 3. Adezyonun ayırmaya direncine bağlı olarak belirlenen Şiddet skoru

Şekil 2. Operasyona hazırlık aşaması

Şekil 3. Horn koterizasyon işlemi

Tablo 4. Gruplardaki adezyon oluşan ve oluşmayan horn sayıları ve yüzde oranları

Tablo 5. Adezyon yüzdesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Tablo 6. Adezyon Şiddeti skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Tablo 7. Adezyon total skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Tablo 8. Adezyon inflamasyon ve fibrözis skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Tablo 9. TBARS ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Şekil 4. TBARS ölçümleri ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Tablo 10. TAK ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Şekil 5. TAK ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Şekil 6. Travmatize alanın % 25'inde oluşmuş, keskin disseksiyon gerektiren adezyon

Şekil 7. Travmatize alanın % 50'sinde oluşmuş, keskin disseksiyon gerektiren adezyon

Şekil 8. Travmatize alanın % 100'sinde oluşmuş, keskin disseksiyon gerektiren adezyon

Şekil 9. Hiç adezyon oluşmamış hornlar

Şekil 10. İntrakardiyak kan alma işlemi

Şekil 11. Serozal fibrözis adipoz dokuya adezyon göstermektedir. Grade 3 fibrözis, grade 2 inflamasyon ( Hematoksilen eosin x 100)

Şekil 12. Kollajenize adezyon alanı ve mononükleer inflamatuvar hücreler Grade 3 fibrözis, grade 2 inflamasyon ( Mason trikrom yöntemi x 200)

Şekil 13. Van Gieson boyama yöntemi ile serozal kollajen Grade 2 fibrözis (kırmızı renkte) ve grade 1 inflamasyon (Van Gieson x 100)

Şekil 14. Bağ dokusu boyama yöntemi ile serozal kollajen Grade 3 fibrözis oluşumu (yeşil renkte) ve Grade 3 inflamasyon (Mason trikrom x 200)

## I. GİRİŞ:

İnfertilite, abdominal ve pelvik ağrı, barsak obstrüksiyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açması nedeni ile postoperatif adezyonlar yıllar geçtikçe önemi artan bir durumdur. Pelvik adezyonların en sık nedeni geçirilmiş operasyonlardır. Postoperatif adezyon oluşumu, cerrahinin sonucunu belirleyen parametrelerin en önemlilerinden olup, özellikle genç kadınlarda infertilite ve kronik ağrı önemli sonuçlar doğurabilmektedir.(1,2). Cerrahi sonrası adezyon oluşumundan korunmada cerrahi tekniklerdeki ilerlemelerle beraber, normal ve anormal peritoneal iyileşme mekanizmalarının anlaşılmasına rağmen, intraabdominal ve pelvik adezyonlar önemli bir sorun olarak halen karşımızda durmaktadır (2).

Postoperatif adezyonlar hastanın hastanede yatış süresini uzattığı gibi, adezyonların açılması için gerekli tedaviler hastaya ve devlete büyük maliyetlere neden olmaktadır.(2)

Adezyonun oluşumu; patolojinin büyüklüğüne, işleme, uygulanan tekniğe, cerrahın becerisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Ayrıca işlem dışı seroza travması, dokuların enstrumantasyonu veya manipulasyonu, cerrahi alanın uzun süre oda sıcaklığına ve ışığa maruz kalmasında etkili olabilir. Peritoneal hasarın minimuma indirilmesi de çok önemli bir noktadır.

Birçok cerrahi teknik geliştirilmiş, periton defektlerinin inflamatuvar ve immünolojik cevabını azaltmak için değişik ajanlar denenmiştir.

Ayrıca peritoneal adezyon oluşumunda enfeksiyonlar, yabancı cisim reaksiyonu (pudra, keten tiftiği, sütür materyali) (3), cerrahi travma, kan (4), venöz staz (2), fibrinolitik

aktivitenin azalması (5), serozal kuruluk (4) gibi faktörler rol alırken en önemli nedenin iskemi olduğu belirtilmektedir (1,6)

Postoperatif adezyon oluşumu aşağıda belirtilen mekanizmalar üzerinden önlenmeye çalışılmıştır.

\*Primer inflamatuvar cevabın ve devamında gelişen eksüdatif cevabın azaltılması (1,7,8,9,10)

\*Pıhtılaşmanın inhibisyonu (1,7,8,10)

\*Fibrinolitik aktivitenin uyarılması (1,7,5,8,9,11)

\*Fibrinle kaplı yüzeylerin mekanik ayırımı (1,7,10)

\*Fibroplastik proliferasyon ve kollajen sentezinin azaltılması (7,8,10,11)

Aynı amaçla doku travmasını azaltmak için mikrocerrahi (12,13,14) tekniklerin kullanımı, yabancı cisim doku reaksiyonunu azaltmak için en az reaktif sütürlerin kullanımı (1,15) ve vücuttaki doku hasarına karşı gelişen inflamatuvar cevabı azaltmak ile adezyon oluşumunu engellemek için ilaçlar (1,2,10,15,16) kullanılmıştır;

Fibrin formasyonunu önlemek için

Antikoagülanlar (heparin)

Antiinflamatuvarlar (NSAİD, kortikosteroidler)

Fibrin eliminasyonu için lavaj ve enzimatik ajanlar

(rekombinant doku plazminojen aktivatörü)

Yüzeyleri ayrı tutmak için lavaj ve sıvı bırakılması (Dekstran, SF, RL)

Mekanik ayırma (Interceed, Seprafilm, Goretex )

Serozal yüzeylerin cerrahi sırasında sürekli irrigasyonu (Sepracoat)

İmmünsüpressifler (Antihistaminikler, medroksiprogesteron asetat sitostatikler)

Antiöströjenler ( GnRH-a )

Kalsiyum kanal blokerleri, E vitamini , Antibiotikler denenmiştir.

## II. GENEL BİLGİLER:

Postoperatif adezyonlar peritoneal yüzeyler arasında oluşan anormal birleşmelerdir. Aslında adezyonlar peritonun yaralanmaya karşı cevabı ve organizmanın bir savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmada gelişen aşırılık durumunda patolojik adezyonlar oluşmaktadır. (7,17,18)

Adezyonlarla ilgili yapılan bir araştırmada barsak obstrüksiyonlarının %79'unun postoperatif, %18'i inflamatuvar ve %3'ü konjenital kaynaklı olduğu görülmüştür (7)

Bir çalışmada uterus, fallop tüpleri ve overleri içeren adezyonların oluşturduğu infertilitenin tüm infertilitenin yaklaşık %20'sini oluşturduğu rapor edilmiştir (19). Tubal infertilitenin; enfeksiyona bağlı tubal hasar, endometriozise bağlı yapışıklıklar ve cerrahi sonrası gelişebilecek adezyonlarla oluşabildiği bilinmektedir.

Adezyonlar beslenmesi bozuk dokuların revaskülarizasyonuna katkıda bulunan, enfeksiyonu sınırlandıran, anastomoz kaçaklarını önleyen yapılardır (7,20).

Bir çalışmada bir kez laparotomi geçiren hastalarda %20-60 oranında adezyonlara rastlanırken, mükerrer ameliyat geçirenlerde bu oran % 90 olarak bulunmuştur (21)

Batın içi yapışıklıklarda daha çok omentum ve sırasıyla kalın barsaklar, ince barsaklar, karaciğer, dalak ve kadın genital organları tutulur. Jinekolojik operasyonlardan sonra ise adezyonlar sırasıyla omentum (%57), ince barsaklar (%21), kolon (%19) ve rektumda (%3.7) meydana gelmektedir (3)



Pelvik ağrı sebebiyle laparoskopik yapılan hastalarda; en önemli nedenin adezyon olduğu gösterilmiştir; adezyonların immunohistokimyasal incelemesinde sinir lifleri gösterilmiş olmasına rağmen, adezyon ile ağrı arasındaki ilişki tutarsız bulunmuştur (22). Başka bir çalışmada kronik abdominal ağrı nedeniyle opere edilen 95 hasta laparoskopik adezyolizis sonrasında 6 ay takip edilmişler; %37'inde ağrı kaybolmuştur, %14'ünde hafiflemiş, %40'ında geçici bir ağrısız dönem izlenmiştir (23). Mueller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 6 aydan fazla kronik ağrısı olan ve adezyondan başka anormal laparoskopik bulgu bulunmayan 45 hasta prospektif takibe alınmıştır. Laparoskopik adezyolizis sonrası ortalama 1 yıllık takipte; %47'sinde ağrının kaybolduğu, %36'sında belirgin bir azalma olduğu, %17'sinde ağrıda herhangi bir değişik izlenmediği rapor edilmiştir. Hallfeldt (24) laparoskopik sonrası ağrıda %87 azalma oranı verirken, Bojahr (25) laparoskopide gözlenen adezyonların ancak %59'unun ağrı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Peritoneal iyileşmenin multidisipliner bir yaklaşımla yeniden tanınmaya çalışılmasından bu yana, adezyon oluşumu daha iyi anlaşılmış ve araştırmaların yoğunluğu adezyon ve yara iyileşmesi fizyopatolojisine doğru kaymıştır (2,16,26).

### **Peritonun Makroskopisi:**

Visseral ve parietal iki bölümü olan periton embriyonun mezodermal tabakasından oluşan, karın boşluğu ve içindeki organların yüzeyini örten endotel bir örtüdür (27). Periton seröz yapıda bir membrandır. Seröz yapının özelliği ise seruma benzer sıvı sentezlemesi ve salgılamasıdır (28). Peritonun büyüklüğünün vücut yüzeyine eşit olduğu söylenmektedir. (erişkinde ~ 2m<sup>2</sup>). Tuba uterinalar dışındaki tüm periton kapalı bir kese şeklindedir. Karın içindeki organların ve mezenterlerin yüzeylerini kaplayan peritona visseral periton denir. Karın duvarlarını, diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplayan peritona ise parietal periton denir. Visseral ve parietal periton arasındaki boşluk olan peritoneal kavitede yaklaşık 50cc transüda karakterinde sıvı bulunur. Bu sıvı peritonun normal kaydırıcı fonksiyonuna, kompleman aracılı antibakteriyel fonksiyonuna ve fibrinojenezis (pıhtı oluşturma) yeteneklerine yardımcıdır. Peritoneal sıvının akış yönü diaframa alt yüzünde yer alan lenfatiklere doğrudur. Omentum, enfeksiyonun kontrolünde aktif rol oynayan damarlanması çok iyi, hareketli iki katlı periton yaprağıdır. Enfeksiyonu sınırlamak ve iskemik dokulara kollateral kanlanma sağlamak için uygun yapıya sahiptir. Ortamdaki bakterileri temizleme ve küçük partikülleri absorbe etmek gibi işlevleri vardır (29,30).

### **Periton mikroskopisi:**

Periton basit skuamöz hücrelerden oluşan yüzeyel bir mezotelyum tabakası ile daha derinde bulunan kollajen lifler, elastik lifler, yağ hücreleri, retikulum hücreleri ve makrofajlar ihtiva eden yumuşak bağ dokusundan ibarettir. Fibroelastik dokudan oluşan, 400-700 Å kalınlığındaki bazal membran ise fibroblastları, histiyositleri, mast hücrelerini ve lenfositleri içerir (29,30).

Peritoneal kavitedeki seröz eksuda; serbest makrofajlar, deskuame mezotelyal hücreler, omentumdaki damarlardan gelen lenfositler, hematojen orjinli eosinofiller, serbest mast hücrelerinden oluşmaktadır. Patolojik durumlarda nötrofillerde bulunabilir (31).

### **Peritonun Fonksiyonu:**

Periton su, elektrolitler, küçük moleküller ve bazı makromoleküllere geçirgendir. Sıvının plazma ile peritoneal kavite arasındaki geçişi iki yönlüdür. Küçük moleküller peritondan diffüzyonla geçer. Elektrolitler, proteinler, endojen ve eksojen maddeler serbest olarak absorbe olurlar. Transport işlemi daha çok pasif olmakla beraber, aktif transport yapabilme kapasitesi de vardır. Fonksiyonel absorpsiyon alanı yaklaşık 1m<sup>2</sup>'dir. Peritonun fonksiyonu inflamasyonla artış gösterir. İlaçlar kan akımını ve yüzey alanını etkiler (21,32). Absorpsiyon işlemi ise peritoneal kan akımı ile değişmez. İntrabdominal basınç, ısı, dehidratasyon, şok, portal hipertansiyon, lenfatik kan akımı blokağı, kalınlaşmış peritoneal membran absorpsiyonu artırır (32,33).

Peritonun absorpsiyon hızı plevra ve perikarddan daha fazladır. Batın içindeki bakteriler peritondan hızla emilir. Bir çalışmada batın içine verilen bakterilerin 7 dakika sonra, duktus torasikusta ve 12 dakika sonra kanda tespit edildiği bildirilmiştir (34).

Periton ile dolaşımdaki kan arasında yakın ilişki bilinmektedir. Oysaki plazma ile periton sıvısı arasındaki bazı farklılıklar dikkati çekmiş, bunun diaframdan geçişi sağlayan lenfatiklerin etkisi ile oluştuğı belirlenmiştir (21).

Bir çalışmada mezotelial hücrelerde aerobik ve anaerobik metabolizma ile çalışan enzimler bulunmuştur (32). Peritonda protein sentezi az miktardadır. Fakat inflamasyon ve rejenerasyon da artar. Bu durumun mezotelial hücrelerdeki endoplazmik retikulum ve golgi

cisimlerinin miktarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Mezotelial hücrelerin fagositöz kapasitesi ise sınırlıdır (30,32).

Travma ve peritonit sonucu mezotelial tabakadaki mast hücrelerinden histamin ve diğer vazoaaktif aminler salınarak, vasküler permeabilite artışına neden olur (35). Bu da periton boşluğuna proteinden zengin plazma, fibrinojen, tromboplastin ve doku plazminojenini aktive edici faktörlerin salınımına yol açar. Herhangi bir nedenle periton irritasyonundan sonra adezyon oluşumundan sorumlu tutulan fibrinojenin fibrine dönüşümünde doku tromboplastinin önemi büyüktür (32,36).

### **Normal peritoneal iyileşme:**

Sağlam periton hasarı; prostaglandinler (özellikle PGE<sub>2</sub>) ve histamin salınımı ile regüle edilen kan damarlarının permeabilitesinde artış ile sonuçlanır. Artmış damar permeabilitesi sebebi ile yaklaşık 3 saat içerisinde proteinöz ve seroanginoz bir eksuda şekillenir ve pıhtılaşır. Oluşan fibröz kitle yara yerini kaplar ve inflamatuvar hücrelerin istilasına neden olur. Normal iyileşmede bu fibröz yapı yıkılır ve ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri absorbe olur. Bu süreç submezotelial kan damarları ve mezoteliumda yerleşmiş olan plazminojen aktivatör aktivitesine ihtiyaç duyar (2,4,8).

Plazminojen aktivatör aktivitesi inaktif plazminojeni fibrinolitik süreçteki temel madde olan plazmine dönüştürür. Plazmin, fibrini absorbe olabilen yıkım ürünlerine parçalar. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal hasarlanmadan 3 gün sonra başlar, 8.günde doruk noktasına ulaşır. Fibrinin parçalanması ile normal iyileşme süreci sonlanır. Defektten sonra peritonun tamir süreci 2-3.günde başlar. Mezotelial hücreler 2 gün içinde yara yerine ulaşırlar ve 5.günün sonunda defekt tek tabaka mezotelial hücrelerle kaplanır. İyileşme süreci multifokal olup, normal peritoneal kenarlardan başlamaktadır. Multifokal iyileşme sürecindeki mezotelial hücrelerin orjini hala belirlenememiştir. Alt tabakada yer alan mezenkimal hücrelerin metaplazisi ve makrofajların mezotelial hücrelere dönüşmesi ileri süren teorilerdir (2). Yeni mezotelium yara yerine atake olan ve sonra proliferen olan epiteliyal hücre adalarından öncelikle gelişirler. Sonuçta geniş peritoneal yaralar da küçük olanlar kadar hızlı iyileşir (16). Yapılan deneysel çalışmalarda, ratların parietal peritonunda 1-3 cm<sup>2</sup> lik bir defekt oluşturulduğunda; endotelizasyonun bütün yüzeyden ve aynı zamanda başladığı, ciltteki epidermizasyon gibi kenarlardan tedricen olmadığını rapor edilmiştir

(37,38). Gluckman isimli araştırıcı visseral peritonun da aynı Şekilde iyileştiğini göstermiştir (37).

İnflamasyon, nötrofillerin istilası ve neovaskularizasyon cerrahi sonrası olan iyileşmenin en önemli parçalarıdır (39).

### **Anormal peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu:**

Anormal peritoneal iyileşmeyi takiben adezyon oluşumu, fibrinolizisin yetersizliği sebebiyle normal iyileşme proçesinin bir varyantıdır. Tromboplastinden üretilen fibrinin aşırı üretimi veya plazminojen aktivatör inhibitörlerinin aktivitelerinde olan artışlarda fibrinolizis tamamlanamaz. Bu maddelerin yükseldiği başlıca iki durum ise travma ve inflamasyondur. Parçalanmamış fibrin matriks görevi görür ve takiben; önce fibroblastlar tarafından, devamında da kan damarlarının istilasına uğrar. Organize olarak, adezyon oluşumu ile sonuçlanır. PGE<sub>2</sub> hem inflamasyonu, hem de kan akışını arttırır (2).

Peritoneal adezyonların bilinen sebepleri enfeksiyon, yabancı cisimler ve vasküler yetmezlik olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır. Dikkat edildiğinde travma bunların arasına girmemiştir. Hayvanlarda ve insanlardaki deneylerde travmanın yukarıda bahsedilen 3 faktörden birisi olmaksızın tek başına adezyonlara sebep olmadığına ilişkin kuvvetli veriler mevcuttur (40). Aslında travma bir başlangıç faktörüdür.

Adezyon oluşumu koagülasyon ve vasküler hemostazın sağlanması sırasında fazla fibrin depolanması sonucu oluşmaktadır. Aşırı fibrinin temizlenmesi cerrahi travmayı takiben oluşan hücresel çevreye bağlıdır. Postoperatif fibrinolizisi ve onarımı bozacak sorunları sınıflandıracak olursak: 1-Doku yapısının bozulması, 2-Yüzeyel hücrelerde kuruma ve abrazyona bağlı yok olma durumu, 3-Damarsal yapının kaybı, 4-Yabancı maddelerin varlığı Şeklinde sınıflandırılabilir. Bununla beraber her cerrahi travma sonrası fibrin depolanmasına sebep olan inflamasyon süreci oluşmaktadır (41).

Adezyon sürecinde 1-3. günlerde fibrin matriksi çeşitli hücresel elementlerle kaplanır. Daha sonra bu matriks dereceli olarak; makrofaj, fibroblast ve dev hücreleri de içecek Şekilde, damarlanan granülasyon dokusuna dönüşür. 4. gün civarında fibrinin çoğu erimiş olup, yerini çok sayıda fibroblast ve bunların oluşturduğu kollajen alır. Mast hücrelerini de içeren bu yapının içerisinde, endoteliyal hücrelerinde bulunduğu küçük damar yapıları seçilmeye başlar. Beşinci – onuncu günlerde fibrinojen ve kollojen yapısı tümü ile

organize olmuştur. Yaralanmadan sonraki 1 ile 2.ay arasında kollajen lifler, iğsi şekilli fibroblastlar ve az sayıda makrofajlar hala mevcuttur. Artık adezyon fibröz bantlar şeklindedir ve kalsifikasyonlar da içerebilir. Altıncı ayın sonunda ise bir çok adezyonda hemosiderin içeren makrofajlar izlenir (16).

Özetlenecek olursa adezyon proçesi doku inflamasyonu ile başlayıp, inflamatuvar eksuda içerisine fibrin depolanmasına, bu fibrinin fibroblast ile invazyonu ve kollajen depolanması ile organize olmasını takiben, kollajenin olgunlaşması ile kalıcı fibröz adezyonların oluşması ile özetlenebilir.

Peritonun çarpma, bağlanma ve soyulması gibi tahribat durumlarında; dokunun iskemisinde, devaskülarizasyonu ile nekrozu ve de defektin sütünize edilmesi durumlarında fibrinolitik aktivitede azalmaya neden olunabilir (4,8,9,42,43). Bazı yazarlar tam tersine deneysel kanıtlar olduğu halde intraabdominal adezyonların peritonun sütünize edilmesi ile minimale indirgendiğini söylemektedir (44,45). Peritonun sütünize edilmesinin savunulmasında öne sürülen diğer bir geleneksel neden de, peritoneal tabakanın bilinmeyen bir yolla yaranın dayanma gücüne katkısı olacaktır. Periton kapatılmasının yara açılmasını engellediği, yaranın su geçirmez hale geldiği, intraperitoneal içeriğin kaçığının önleneceği, eğer kontaminasyon oluşursa yara sepsisinin azaltılabileceği veya hemostazis için önemli olacağı düşüncesi hakimdir (46).

Peritonun iyileşme süreci epitelyal yüzeylerin iyileşmesinden çok farklıdır. Peritondaki defektler büyüklükleri fark etmeksizin, destek dokusunun mezenşimal hücrelerinin mezotelyal yönde farklılaşması ile defektin her noktasında aynı anda iyileşmeye başlar ve iyileşme defektin her yerinde aynı sürede gerçekleşir (47). Epitelyal yaralarda ise kesi kenarındaki epitelin gelişimi ile santrale doğru olmaktadır. Bu özelliği nedeniyle peritoneal defektler, açık bırakılmaları veya sütünre edilmeleri halinde 3 hafta içinde mezotelial astardan hemen hemen fark edilmez hale gelmektedir. Peritonun iyileşme süreci açısından zaman olarak hiçbir fark yoktur (46).

Fibrini yıkmak için gerekli olan plazmini aktive eden faktörlerin inhibitörleri de vardır. İnflamatuvar peritoneumda gösterilmiş olan plazminojen aktivatör inhibitörleri, normal peritoneumda tespit edilememiştir (42). Bir çalışmada adezyon oluşumunun laparotomi olanlarda %90 oranında geliştiği ve lokal fibrinolitik aktivitenin postoperatif

azalmasının, adezyon oluşumunda ana faktör olan plazminojen aktivatör inhibitörü seviyesindeki bariz artışa sekonder olabileceği öne sürülmüştür (48).

Kalsiyum, plazminojen aktivatörlerinin sentezinde rol alan bir kofaktör olarak, inflamatuvar cevapta önemli bir yer tutar. Buna dayanarak adezyonların önlenmesi amacı ile kalsiyum kanal blokerleri de kullanılmış ve etkili olduğu görülmüştür (49,50).

Çalışmalar sonucu intraperitoneal adezyonların oluşumunda doku iskemisinin çok büyük etkileri olduğu gösterilmiştir. Doku iskemisinin fibrinolitik aktiviteyi olumsuz etkilediği de görülmüştür (5). Doku tahribatı oluştuğunda iyileşme cevabı olurken, plazminojen aktivatör aktivitesi ise ilk fibröz adezyonların geçici veya kalıcı olacağını belirler (2). Doku tahribatının tipine bağlı olarak fibrinolitik yeteniğin azalması 24 saat veya daha fazla sürebilir. Bir çalışmada endometriotik odaklarda plazminojen aktivatör aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Bunun endometrioziste oluşan yapışıklıkların oluşumunda etkili olabileceği düşünülmüştür. İntraperitoneal kan bulunması ve seroza kurutulmasının adezyon oluşumuna etkisi çalışılmıştır. Serozal yaralanmanın yokluğunda pıhtılaşmamış kanın adezyon oluşumunu uyardığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada defibrine kanın, plazmanın, serumun, yıkanmış eritrositlerin ve heparinize kan ürünlerinin adezyon oluşumunu uyardığı gözlenmiştir (51).

Adezyonların mikroskopik incelemeleri çok ince damarsal yapıların birlikte olduğunu göstermiştir. İntraarteriel kontrast enjeksiyonu ile gerçekleştirilen bir deneyde adezyon oluşumundan peritoneal defektin değil iskemik dokunun sorumlu olduğu gösterilmiştir (52).

Buckman isimli araştırmacı tarafından yapılan bir deneyde deperitonize alanı açık bırakma ve fleb ile kapama sonrası fibrinolitik aktivite farkını araştırmıştır. Sağlam periton yanındaki deperitonize duvarın fibrinolitik aktivitesinin çok iyi olduğu, fleb ile örtülen ve sütüre edilen bölgelerin üzerinde kalıcı adezyonlar oluştuğunu göstermiştir (53).

Peritonda iskemi yaratan nedenler arasında; mekanik tahriş, devaskularizasyon, serozaların klemple ezilmesi, sık elektrokoter uygulanması ve peritonun gergin bir şekilde kapatılması sayılabilir (1,2,8).

Bir çalışmada da serozal inflamatuvar reaksiyon ve takiben oluşan fibroblast proliferasyonunda trombositlerin çok önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Adezyonların önemli nedenleri arasında karın içi enfeksiyonlar da yer alır. Peritonit olduğu düşünülerek açılan hastalarda adezyon ve buna bağlı komplikasyonlar da sık görülür (21). Peritonitte damar permeabilitesindeki artışla peritoneal kavitede seroanginöz bir sıvı birikir ve adezyona neden olur. Bu adezyonların çoğu geçici fibröz adezyonlar olup, birkaç günde kaybolurlar. Bir kısmında da fibroblast invazyonu ve kapiller damar gelişmesi ile kalıcı adezyona ilerler (8,54). Bakteriyel peritonit ve doku iskemisinde plazminojen aktive edici sistemin etkisinin azalarak, adezyonun arttığına dair insan çalışmaları da mevcuttur (55). Ortamdaki mikroorganizmalar toksin salgılayarak koagülasyon sistemini bozmakta ve serozal harabiyetin de artmasına neden olmaktadır. Bu da adezyon oluşumunu artırmaktadır (5).

Adezyon oluşumunda cerrahi tekniklerin önemli olduğu bilinmektedir. Adezyon oluşumunu artıran nedenlerden peritonun tahribatını düşününce, cerrahi tekniğin önemi bir kez daha vurgulanmalıdır. Bunu düşünecek olursak bazı önlemlerin hatırlanması gerekir; peritoneal yüzeylerin gerekmedikçe klemp vs. aletlerle travmatize edilmesinden kaçınılmalı, dokulara nazik davranılmalı, barsaklar minimum manipüle edilmeli, dokulara nazik davranılmalıdır (1,56).

#### **Hücresel düzeyde adezyon oluşum mekanizması:**

Son yıllarda bu konuda yeni yaklaşımlar mevcuttur. Spesifik adezyon komponentleri olan hücre iskeleti proteinlerinden talin ve vinkulinin immünfloresan ile işaretlendiği bir çalışmada, adezyon oluşumu ile protein kinaz C arasındaki ilişki incelenmiştir. Protein kinaz C-ilişkili fosforilasyonun lokal adezyon oluşumu için başlangıç sinyali olabileceği düşünülmüştür. Bu fikrin nedeni ise; protein kinaz C inaktivatörleri uygulandığında oluşan lokal adezyonda, hücrelerin bulunmamış olmasıdır. Fibroblastların adezyonu sırasında Arg-Gly-Asp ve integrin ilişkileri, labil adezyonların oluşumu ve bağlanmasını artırarak düşük olan integrin matriks bağlılığını artırabilir. Protein kinaz C aktivasyonunun, fokal adezyonları oluşturan vinkulin ve diğer hücre iskeleti komponentleri ile etkileşerek, talin ve integrin ilişkisini stabilize edebileceği düşünülmüştür (2,57).

#### **Periton dokusunun tamirinde mediatör olarak büyüme faktörleri ve sitokinler:**

Normal periton doku onarımı ve fibröz adezyonların oluşumuna yol açan işlemler mikroskopik düzeyde genişçe araştırılmıştır. Bu sürecin moleküler boyuttaki düzenleyici

faktörleri ve mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır. Fibrinolitik mekanizmaların yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması intraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan başlıca mekanizmalardır. Bu işlemler yaradaki farklı hücre türleri arasında etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyallerle düzenlenir. Normal peritoneal iyileşme olması için bu sinyallerin yaralanmış dokudaki oluşumları optimal, net ve senkronize olmalıdır. Bu sinyallerde olan bir bozulma, kesinti veya aşırı oluşma durumu; ya bozulma (iyileşmeme) ya da aşırı doku oluşumuna (adezyon) yol açar.

Bahsedilen bu sinyallerin bazıları aktive olan inflamatuvar ve immün hücrelerin ürünleri olarak belirtilen, inflamasyon ve immünite ile ilgili faktörlerdir (58). Aktive olmuş makrofajlar büyümeyi indükleyici ve sitotoksik özellikleri olan yüzün üzerinde maddenin ekspresyonunu gerçekleştirir, sentezler ve salgılar (58). Bunlardan başlıcaları; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü- $\alpha$ , heparin bağlayıcı EGF (HP-EGF), insülin benzeri büyüme hormonları (IGF), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü (FGF), interlökinler (IL), doku nekrozis faktör- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)'dür. Bu maddelerin makrofajlarca salgılsın veya yara yerindeki diğer hücrelerden sonradan salınsın, yara yerindeki çeşitli hücrel olayların lokal mediatörleri olarak görev görürler (59,60). Bu maddeler travmaya cevap olarak yara yerinde oluşacak inflamatuvar ve immün cevapları, inflamatuvar hücreleri, mezotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin göçlerini ve mitozlarını, hücrelerin farklılaşmasını, angiogenezisi, ekstrasellüler matriks olaylarını ve apoptozisi içeren hızlı doku reorganizasyon olaylarını yönetir (59,60).

Yara yerinde farklı hücre tipleri arasında haberleşmeyi sağlayacak büyüme faktörleri ve sitokinler hakkında olan bilgilerimize rağmen, normal peritoneal iyileşme için optimal çevreyi hazırlayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak çözülememiştir. Peritoneal doku iyileşmesini sağlayan büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkilerini iki seviyede incelemek gereklidir. İlki, doku yaralanması alanında lokal olan salgı ve sentezleri, ikincisi ise peritoneal sıvıdaki faktörlerin etkisidir. Peritoneal sıvıdaki faktörler çoğunlukla normal koşullarda periton sıvısında olan yerleşik makrofajlardan salgılanır (61). Üreme çağındaki kadınların peritoneal inflamatuvar hücrelerinin sayısı menstrüel siklusun dönemine göre



değişiklikler göstermektedir (61). Endometriozis, doku yaralanması veya intraperitoneal bir inflamasyon durumunda hem periton sıvısında hem de yara alanındaki makrofaj sayısı anlamlı olarak artar (60,61). Bu makrofajların salgıladıkları ürünlerin sentezi ve salınımında bir artma olur (58,62). Bu aktivasyon işlemi ise kompleks, multifaktöriyel, normal ve anormal iyileşme durumlarını içeren bir süreçtir (58,60,63).

Doku yaralanması alanında salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin, peritoneal doku tamiri ve adezyon oluşum sürecini etkileyen durumlardan direkt etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca periton sıvısındaki faktörlerin adezyon oluşumunu etkilediği de düşünülmektedir. Ancak yaralanmış doku bölgesinde salınan faktörlere göre daha indirekt bir etki ile etkiledikleri düşünülmektedir. Peritoneal makrofajlardan elde edilen faktörlerin, peritoneal doku tamiri ve aşırı kalıcı fibröz adezyon oluşumunda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir (64). Yapılan bir çalışmada yaralanmadan 5 gün sonra elde edilen peritoneal lavaj fibroblastlarının, yaralanma sonrası 2., 7. ve 10. günlerde elde edilen fibroblastlara göre fetal sığır serumuna proliferasyon cevapları anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (64).

Yaralanma sonucu aynı bölgede açığa çıkan kollajen ve debris ürünleri trombositlerin buraya agregasyonuna neden olur. Aktive trombositlerden PDGF, TGF- $\beta$  salgılamakta ve trombus oluşmaktadır. Trombositlerden salınan bu polipeptid yapısındaki mediatörler inflamatuvar hücre göçü ve hücre sel yapışmanın sağlanmasında esas rolü oynayan faktörlerdir. Salgılanan PDGF fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır. Ayrıca fibrin yıkım ürünleride lökositler için kemotaktik ajanlardır. Önemli olarak 3. ve 4.günlerde nötrofillerin yerini alan makrofajlar neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunda etkili maddelere sahiptir (65,66).

TGF- $\beta$ , EGF, TGF- $\alpha$  ve EGF reseptörleri, IGF-1, IGF bağlayan proteinler ile IGF reseptörlerinin, iyileşme döneminde farelerde olduğu gibi; dişi insanlarda da peritoneal adezyon dokusunda varlığı gösterilmiştir (67). Bir çalışmada iyileşme sürecinde peritoneal adezyonda IGF-1, IGF-1 reseptörü ve IGF bağlayıcı protein sentezi gösterilmiştir. Periton yaralanma yerinde oluşan fibröz adezyondaki fibroblastların EGF reseptörlerinin seviyesinin, yaralanma sonrası 4. ve 7. günlerde maksimuma ulaştığı tespit edilmiştir, ki bu günler peritoneal fibroblastların EGF'ün mitojenik etkisine en çok cevap verdikleri dönemdir (67). Periton yaralanmaları ve uterin horn yaralanmalarında, iyileşme sırasında

fibröz adezyonlarda TGF- $\beta$ , IL-1, IL-3, IL-10, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IFN- $\gamma$  mRNA ekspresyonları olduğu gösterilmiştir. Travma sonrası 7. günde bu sitokinler için mRNA ve proteinlerin ekspresyonları barizce yükselir. Travma bölgesinde sentezlenen bu maddelerin doku onarım işlemini doğrudan etkiledikleri düşünülmekteyse de, beraberinde periton sıvısındaki maddelerinde indirekt olarak etkili olabileceği düşünülmektedir. Birçok fonksiyonu olan bu maddelerin içerisinde TGF- $\beta$ 'nın ve reseptörlerinin, peritoneal doku onarımı ve adezyon oluşumunda doğrudan sinyal olarak görev yaptıkları ileri sürülmüştür. Bu fikri desteklemek içinde TGF- $\beta$ 'nın fibröz dokulardaki etkisi kadar, diğer dokulardaki etkisinin de benzer olduğu gösterilmiştir (68). Başka bir çalışmada da trombositlerde yüksek miktarlarda bulunan bu maddenin, postoperatif adezyonlarda fibrözisi uyardığı gösterilmiştir (69). TGF- $\beta$  makrofaj ve fibroblastları çeker, kollajen ve fibronektinin gen transkripsiyonunu artırarak ekstrasellüler matriks oluşumunu artırır. Yara kontraksiyonuna da neden olur. Ayrıca ince adezyonların kalınlaşmasına neden olabilir (2).

### **TGF- $\beta$ ve reseptörleri:**

TGF- $\beta$ 'lar, aktivin, inhibin, müllerian inhibitör madde benzer yapıdaki bir polipeptid grubudur. Yakın ilişkili olan farklı genler tarafından kodlanmaktadır. TGF- $\beta$ 'nın beş izoformu tanımlanmıştır. TGF- $\beta_{1-3}$  memelilerde sıktır (63,70). TGF- $\beta$ 'lar inflamatuvar ve fibroblast hücreleri için kemotaktik etkilidir; anjiyogenezisi, hücre çoğalması ve farklılaşması ile beraber ekstrasellüler matriks değişiminde de etkilidirler (70). TGF- $\beta$ 'lar, TGF- $\beta$  tip I reseptörleri ile yönlendirilen bazı hücrelerde ekstrasellüler matriksin sentezi ve değişiminin kilit noktasıdır (59). Trombositler TGF- $\beta$ 'nın en önemli kaynağı olsada, başka hücre ve dokularda da sentezlendikleri bilinmektedir (68). Travmanın başlangıcında trombosit kökenli TGF- $\beta$ 'lar bu bölgede kullanıma hazır hale gelmektedir. Buna ek, makrofajlar ve fibroblastlar trombosit kökenli TGF- $\beta$ 'lar kaybolunca iyileşmeyi devam ettirecek TGF- $\beta$  salgırlar. Mezotel hücreleri, fibroblastlar, damar endoteli ve düz kas hücreleri travma bölgesinde salgılanan TGF- $\beta$ 'ları bağlayan TGF- $\beta$  reseptörlerini sentezlerler (59).

Sağlam peritonda hücre yüzeyindeki en düşük yoğunlukta olmak üzere immünoreaktif TGF- $\beta_{1-3}$  bulunmaktadır (67). Fare modeli kullanarak periton duvarı ve uterin hornda yanık, kısırtma hasarı ve keskin debridman sonucunda oluşan travmalarda fibröz adezyonlardaki çeşitli hücrelerin TGF- $\beta$ 'lar ve TGF- $\beta$  reseptörleri oluşturdukları

gösterilmiştir (67). Fibröz adezyon dokusu fibroblastlar, inflamatuvar hücreler, çevredeki adipoz doku ve adezyonlar boyunca yerleşmiş çok sayıda arterioller içeren gevşek bir bağ dokusudur. İnflamatuvar hücreler en yüksek seviyede TGF- $\beta$  içermektedirler. Bu gözlemler travmatize olmamış doku ile karşılaştırıldığında, travmatize dokuda TGF- $\beta$ 'ların seviyelerinin gittikçe arttığı gözlemlenmektedir. Bu da TGF- $\beta$ 'ların özellikle travmatize olmamış dokuda olmayan TGF- $\beta_3$ 'ün fibröz adezyonların oluşumu ve devamındaki önemini işaret etmektedir (67).

TGF- $\beta$ 'nın adezyondaki rolü, fazla miktarlardaki TGF- $\beta$ 'nın postoperatif adezyon oluşumundaki etkilerinin araştırılması ile devam etmektedir. Fare modellerinde uterin hornlara cerrahi uygulanarak yapılan çalışmalarda beş gün intraperitoneal TGF- $\beta$  verilmiştir. Tedavi verilmemiş olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TGF- $\beta$  verilen grupta postoperatif 14. günde adezyon hızı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kemikten sağlanan TGF- $\beta$  ile rekombinant TGF- $\beta$ 'nın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı, aynı protokol uygulanan bir çalışmada belirtilen iki kaynaktan da adezyonu hızlandırmada kontrole göre aynı etkiye bulunmuştur (68). Herhangi bir işlem yapılmayan farelere beş gün intraperitoneal TGF- $\beta$  uygulandığında adezyonu indüklediği, ancak abdominal duvara enjekte edildiğinde fibröz yapı oluşumuna neden olduğu görülmüştür. TGF- $\beta$  uygulanan grupta adezyon bölgesine göç eden inflamatuvar hücreler ve fibroblastların sayısında anlamlı bir artış tespit edilmiştir (68). TGF- $\beta$  uygulanan grupta, fibröz dokuda hücresel yoğunluk daha fazla tespit edilmiş ve TGF- $\beta_{1-3}$  için immün boyandığı gözlenmiştir.

TGF- $\beta$ 'nin subkutan uygulandığı farelerde, inflamatuvar hücreleri ve proliferen olan fibroblastları içeren granülasyon dokusu oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (71). Ratlarda intravenöz(damar içi) TGF- $\beta$  tekrar uygulamalarının böbrekler ve karaciğerde fibrözise yol açtığı ve farelerde 10 gün intraperitoneal TGF- $\beta_1$  verilmesi ile de ciddi kaşeksi ve jeneralize doku fibrözisine yol açtığı gözlenmiştir (71). Glomerulonefritli ve diabetik nefropatili bireylerde TGF- $\beta$ 'nın glomeruler matriksin yapımında olduğu kadar, karaciğerde oluşan fibröz olaylarda da etkili olduğu gözlenmiştir (72). TGF- $\beta$ 'nin ekstrasellüler matriks sentez ve depolanmasını, ayrıca fibröz yapı oluşumunu stimüle ettiği, lineer insizyonel yaralarda iyileşmeyi doğrudan hızlandırdığı ve de postoperatif intraperitoneal uygulandıklarında adezyonun şiddetini artırdığı gözlenmiş ise de; sağlam peritona etkileri olmadığı tespit edilmiştir (68). TGF- $\beta$  ratlarda subkutan yaralanma sonrasında en yüksek 7-

11.günler arasında olmak üzere, 3-14.günler arasında travmatize alanda tespit edilmiştir. İnsanlarda deride oluşturulan travmalarda da tespit edilmiştir (73).

### **Adezyon oluşumundan korunmadaki cerrahi tekniğin önemi:**

Adezyon oluşumundan korunmada en önemli unsur serozal hasarı sınırlandırmaktır. Serozal hasar ya adezyonların kaldırılmasındaki gibi direkt ya da dokuya kaba davranılması, kurulama, cerrahi ışık altında uzamış cerrahi işlemler gibi indirekt faktörler ile de oluşabilir. Mikrocerrahi tekniklerle doku yaralanmasını en aza indirmek, fizyolojik sınırlarla yapılan sık irrigasyonlarla dokuları ıslak tutmak, dikkatli bir hemostaz ve gerekirse mikroskop kullanımı başlıca alınabilecek önlemlerdir (2,12).

Operasyon çeşidi olarak lazerin kullanıldığı ameliyatlarda az adezyon geliştiğini savunanlar (13) olsa da, yapılan araştırmalarda elektromikrocerrahi veya mekanik doku kesimine göre adezyon azaltıcı etkisi gösterilememiştir (2,74,75,76).

Laparoskopik cerrahi sonrası daha az adezyon geliştiğini gösteren çalışmaların (77), yanında laparoskopik cerrahiden sonra da adezyonların oluştuğunu gösteren çalışmalar da vardır (78). Bir çalışmada laparaskopi ile yara adezyonlarında daha düşük insidans bildirilse de, sterotipik intraperitoneal travma laparaskopi ile laparatomilerde benzer adezyon oranlarına sahiptir. Aynı zamanda bazı komplike, uzamış ve zor laparaskopiler, laparatomilerden daha az tatminkar bulunmuştur. Laparotomi sonrası reoperatif laparaskopilerde farklı tip laparotomi insizyonlarının adezyon oluşumuna farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. Orta hat insizyonlarda tespit edilen adezyon oranları Pfannenstiel insizyonlara göre daha yüksektir (79). Laparoskopik cerrahinin adezyon oluşumundaki etkisi kesin olarak bilinmese de, peritonla kaplı yüzeylerin dış ortamla temasının azalması, cerrahi ışıkla temas etmeme, çevre dokuların manipülasyonun minimal olması, peritoneal hasarlanmanın daha az olması ve postoperatif takibin azalması sebebi ile yararlıdır.

Cerrahi bir girişimden sonra cerrahın bütünlüğü bozulan normal anatomik yapının, olabildiğince ameliyat öncesi görünüm ve şekline getirilmesi herkesce kabul edilen ve mantıklı görünen, kökleşmiş bir cerrahi kuraldır (80). Oysaki zedelenmiş peritonun sütüre edilmesinin iyileşme süresine ve yaranın kalitesine hiçbir etkisi yoktur. Aksine postoperatif oluşacak ağrı ve adezyon oluşumunu artırmaktadır. Peritona konulan sütür iskemiye neden olur. Oluşan yabancı cisim reaksiyonu sonucu inflamasyon ve bunu izleyen iyileşme

periyodunda fibröz adezyonların gelişimi ile yara iyileşmektedir. Bu adezyonların intestinal obstrüksiyon yapacak düzeyde tendinöz bant şekline dönüşümü kişisel doku cevabına bağlı görünmektedir (81,82,83,84,85).

Bir kaç hayvan deneyinde; adezyonların yaralanmış peritoneal köşelerdeki sütürler sebebiyle uyarılmış olduğu gösterilmiştir (86). Tamir edilmemiş peritoneal defektler, sütüre edilmiş olanlardan daha hızlı iyileşir ve daha az adezyona sebep olur (86).

### **Postoperatif adezyonları önleme prensipleri:**

#### **1.İnflamatuvar süreç ve sonunda gelişen sekresyon fazını engelleyici yöntemler:**

##### **Steroidler:**

Doku yaralanmasına karşı oluşan ilk inflamatuvar cevabı; vasküler permeabilite değişikliklerini azaltarak, lizozomal membranları stabilize ederek, histamin ve diğer mediatör maddelerin sentez ve salınımını inhibe ederek azaltırlar (1,16). Hücrel fosfolipid depolarından araşidonik asit salınımını sağlayan fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin aktivitesini etkileyerek inhibe eder, böylece prostoglandinlerin, lökotrienlerin, tromboksanların ve prostosiklinlerin oluşumu azalır. Lizozomal membranları stabilize ederek iltihablı dokuda lizozomların yıkılmasını, proteolitik enzimlerle, hyalürinidazın lokal salınımını ve granüositlerden IL-1 salınımını engellerler (87). Steroidlerin hayvan çalışmalarında fibroblast göçünü ve proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (1). Buna ek olarak son çalışmalarda steroidlerin fibroblastların büyümesini stimüle ettiğine ilişkin sonuçlar bildirilmektedir (88,89). Bunların dışında keloid formasyonu ve abdominal cerrahiden sonra adezyon oluşumunu engellediği, immünolojik kapasiteyi azalttığı, infeksiyon riskini artırdığı, yara iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiştir (1).

##### **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar:**

Ödem oluşumu, lökosit göçü ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan prostoglandin sentezini, araşidonik asit metabolizması üzerinden inhibe ederekler. Eksüda oluşumunu azaltan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan sık kullanılanları indometazin, oksifenbutazon ve ibuprofendir (90,91,92). Ayrıca polimorfonükleer lökositler için potent bir kemotaktik ajan olan lökotrienlerin oluşumunu, lipooksijenazın inhibisyonu yolu ile

azaltılmaktadırlar (93,94). Bir çalışmada farelerin intraperitoneal kavitesine PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> uygulamasının yara alanında adezyon oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (95,96).

İltihabi durumlarda özellikle PMNL'den ve makrofajlardan aşırı ve kontrolsüz şekilde aktif oksijen radikalleri üretilir. İndometazin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçların etkilerini göstermede serbest oksijen radikallerini inaktive etmelerinin de rolü olduğu düşünülmüştür (97).

### **Vitamin E:**

Yağda eriyen bir vitamin olan vitamin E hücre bütünlüğünün korunmasında önemli bir etkiye sahiptir (97). Antioksidan ve membran stabilizasyonu etkisi vardır. Vitamin E'nin hücre membranını süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koruduğu ve doku kollajen sentezini, trombosit agregasyonunu ve trombus oluşumunu azalttıkları gözlenmiştir. Fibroblastların miktarlarında da azalmaya yol açar (98,99). Karın içi yapışıkların oluşumunu önlemede bu etkisinin önemli olduğu düşünülmektedir.

### **Kalsiyum kanal blokörleri:**

Diltiazem, verapamil ve nifedipin adezyonlarla ilgili deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, bu ilaçların invitro koşullarda adezyon oluşumunu etkilediği, vazoaaktif mediatörleri ve mikrovasküler geçirgenliği azalttığı, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve hücreleri granülositlerin etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokörlerinin hücreyi hasarlanmaya karşı koruma mekanizmasının akut inflamatuvar cevabı düzenlemesi olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri kalsiyum salınımını azaltırlar ve peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienlerin sekresyonunu inhibe ederek peritoneal adezyonu başlatan mekanizmayı durdururlar. Fibroblastların etkilerini antogonize ederler ve fibroproliferatif formasyonu azaltırlar (1,49,100,101). Nifedipinin nötrofillerden lizozomal enzimlerin salınımını da engellediği bildirilmiştir (101).

### **Progestinler:**

Hem antiinflamatuvar hemde immüno-supressif etkileri vardır. Antikor üretimini azalttıkları ve lökosit göçünü inhibe ettikleri rapor edilmiştir (1,102). Ayrıca vasküler

permeabiliteyi azaltırlar, ama kollajen sentezine etkisinin olmaması sebebiyle yara iyileşmesini bozmaz (1).

### **Antihistaminikler:**

Travmaya, iskemiye, yabancı cisme, hasarlanmış dokuya cevap olarak histamin salınır (103). Histamin yaralanmış dokuda artar, sonuçta lizozomlar yıkılır ve sıvı kapiller membranlardan sızar. Antihistaminikler fibrin içeren sıvının transüstasyonunu sınırlamaya çalışır ve bu sebeble adezyonun matriksinin gelişimini engellerler (104).

Mast hücreleri hem immünolojik hem de kimyasal irritasyonla oluşan peritoneal inflamasyon durumlarında ortamda bulunurlar (105,106). Bununla beraber barsaklara basitçe dokunulmasıyla da mast hücrelerinin degranülasyonu bildirilmiştir (107). Mast hücreleri, adezyon oluşumunun ilk aşamasındaki seroanjinöz sıvının damarlardan sızmasını uyaran çeşitli mediatörlerin salınımından sorumludurlar (histamin, serotonin, PAF, LTD<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub> gibi eikosanoidler ve çeşitli proteazlar vs.)

Mast hücrelerinin belirgin degranülasyonu, yaralanmanın ilk 30 dakikası içinde başlar ve PMNL'in gelmesi ise 2.saatten sonra olur. Mast hücreleri proinflamatuvar ajanların ilk kaynaklarından birisidir.

Lökositlerin hasarlanmış bölgeye gelmesi akut inflamatuvar cevabın ilk basamaklarından birisidir. Damar içinden bu hücrelerin göçü ve inflamatuvar alana toplanması nötrofillerin endotelial hücrelere tutunmasını gerektirir. Nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasını artıran bir takım ajanlar invitro olarak gösterilmiştir. Bu ajanlar etkilerini iki şekilde gösterir; LTB<sub>4</sub>, IL-1, TNF, trombin, LTC<sub>4</sub> ve LTD<sub>4</sub> ile endotelin yapışkanlığının artırılması yada C5a, LTB<sub>4</sub> ile lökositlerin kemotaksisinin uyarılması ile gösterir. İnflamasyonun başlamasından 15 dakika sonra siklooksijenaz ürünleri pik yaparlar ve hemen önceki bazal seviyelerine dönerler. Lökotrienlerin seviyeleride erken olarak artar, fakat onların seviyeleri daha uzun süre yüksek seviyelerde kalır (108).

Lökotrienler PMNL kemotaksisinde önemli bir mediatördür. Mast hücrelerinin de LTC<sub>4</sub> ve LTB<sub>4</sub> sentez yetenekleri vardır. Mast hücrelerinin vasküler permeabiliteyi artırıcı etkilerinden başka endotel hücrelerin proliferasyonunu ve anjiyogenezide uyarıcı etkileri de vardır (108). Kompleman sisteminden C5a ve C3a'da mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlarlar (105).

### **Sodyum Kromoglikat:**

Ammi visnaga bitkisinden elde edilen bir bis-chromono karboksilik asit tuzudur. Uyarılmış mast hücrelerinden histamin ve diğer otokoidlerin salınımıyla oluşan antijenle uyarılmış bronkospazmı inhibe ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca sodyum kromoglikat ve nedokromil mast hücre membranını stabilize eder. Sodyum kromoglikatın düşük dozlarda nötrofil, eosinofil ve monositlerdeki kemotaktik peptidlerin etkilerini baskılayabileceği gösterilmiştir (109). Sodyum kromoglikatın etki mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Uyarılmış mast hücrelerinde intrasellüler kalsiyumun birikmesini azalttığı bildirilmiştir. Bunu ise mast hücreleri içindeki bir proteinin fosforilasyonu yolu ile yaptığı öne sürülmüştür (110).

### **Prometazin:**

Intraperitoneal adezyonların önlenmesinde en sık kullanılan antihistaminik prometazindir. Kimyasal yapısı hem fenotiazinlere hemde antihistaminiklere benzer. Etkisini mast hücrelerinden histamin sentez ve salınımının engellenmesi ile gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca fenotiazin gibi membranları stabilize edip, inflmasyonu sınırlar (104).

## **2- Oluşmuş fibrinin ortamdaki uzaklaşmasını sağlayan yöntemler:**

### **Plazminojen aktivatörleri:**

Peritonda travma sonrası oluşan fibrini parçalayarak, peritoneal adezyonların oluşumunu engelleyen bu ilaçlardan başlıcaları streptokinaz, streptodornaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA)dür (7,90,111). Esasen tromboembolik hastalıkların tedavisinde kullanılırlar ve ilk 7 gün içinde etkili olurlar. Daha sonra etkileri zamanla azalır. Ürokinaz ve streptokinaz kandaki fibrinolitik aktiviteyi artırır. t-PA'nın ise sadece trombüs üzerinde fibrinolitik aktivitesi vardır. Antiadeziv olarak kullanımlarını zorlaştıran bir neden ise yarılanma ömürlerinin ~15 dakika gibi çok kısa bir süre olmasıdır (112).

Fibrinolitik sistemin görevi fibrin pıhtılarını yıkmaktır. Plazminin yarı ömrü 0.1 saniyedir. Normalde plazminojen doku plazminojen aktivatörleri ile plazmine dönüşür. Plazminojen ve aktivatörleri normalde plazmada bulunmaktadır. Plazminojenlerin aktivasyonu fibrin varlığında olur. Fibrinin yıkılmasından sonra plazmin dolaşıma karışır,



dolaşımda antiplazminlerce bağlanır (112,113). Plazminojen karaciğerden salgılanır ve yarı ömrü 48 saattir. Plazminojen aktivatörleri intrinsik, ekstrinsik veya terapötik olabilir. İntrinsik olarak plazminojenin aktivasyonu, Hageman faktör (faktör XII)'ün aktivasyonu ile başlamaktadır. Plazminojen aktivatörleri birçok doku veya sekresyonda bulunmaktadır. En iyi bilineni ise doku plazminojen aktivatörü olup, endotelial hücrelerde ve özellikle de venlerde bulunurlar. Plazmada 5ng/ml seviyesinde bulunur. ~60.000 dalton molekül ağırlığında bir serin proteazdır. Yarılanma ömrü 5 dakikadır (111,114).

Ürokinaz eksojen bir plazminojen aktivatörü olup, üriner sistem epitelial hücrelerince sentezlenirler. Yarılanma ömrü 10 dakika olan ürokinaz, 54.000 dalton molekül ağırlığında bir serin proteazdır (111,114).

Streptokinaz ise yarılanma ömrü 30 dakika olan ekzojen bir moleküldür. 48.000 dalton molekül ağırlığındadır. Streptokinaz etkisini plazminojene direkt bağlanarak gösterir (111,114).

Fibrinolitik sistemin en önemli maddesi olan plazmin, etkisini tripsin aktivitesine benzer bir şekilde nonspesifik proteolizisle gösterir. Plazmin fibrini parçaladıktan sonra dolaşımdaki  $\alpha_2$  antiplazmin,  $\alpha_2$  makroglobülin,  $\alpha_1$  antitripsin gibi glikoprotein yapısındaki antiplazminlerce bağlanır. Plazminin fibrinolizis dışında etkileride vardır. Faktör XII'yi aktive etmesi ile hem fibrinolizisi hemde koagülasyonun intrinsik yolunu ve de indirekt olarak prekallikreini aktive eder. Ayrıca plazmin nonspesifik olarak  $C_1$ ,  $C_3$  ve  $C_5$ 'i aktive eder (112,113).

t-PA'nın Streptokinaz ve Ürokinaza göre birtakım üstünlükleri vardır. tPA nonallerjeniktir. Etkisini fibrine bağlanarak gösteren t-PA kan pıhtılaşması üzerinde fazla yan etki göstermez. Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edildiği için maliyetinin yüksekliği tek dezavantajıdır (114). Bu maddenin hayvan modellerinde adezyonların kalite ve dansitesini anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) azalttığı gösterilmiştir (115).

### **3- Fibrin birikimini engelleyici tedaviler:**

#### **Heparin:**

İnterceed ile kombine edilerek kullanıldığı bir çalışmada, adezyon oluşumunu belirgin azalttığı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ) (116). Bu adezyon oluşumunu engelleyici etkisini eksüdayı azaltıp, fibrin birikimini önleyerek yaptığı düşünülmektedir (7,117).

#### **Pentoksifilin:**

Aslında periferik damar hastalıklarında kullanılan bir ksantin türevidir (97). Bir fosfodiesteraz inhibitörüdür.  $TNF\alpha$ 'yı azaltarak, trombosit ve lökosit fonksiyonlarını birçok kademedede olumsuz etkileyerek adezyon oluşumunu engellediği düşünülmektedir (118,119).

#### **Aprotinin:**

İlk kez akut pankreatit tedavisinde kullanılan aprotinin bir proteinaz inhibitörüdür. Sığıracı akciğerlerinden elde edilen 6512 molekül ağırlıklı bir polipeptid olup, kallikrein ve tripsin inaktivatörüdür. Tripsin, plazmin, plazma ve doku kallikreini gibi proteolitik enzimlerin inhibisyonunda kullanılır. Fibrin oluşumu esnasında faktör XII'yi direkt aktive eden kallikreini inaktive ederek, lökosit infiltrasyonunu önleyerek, granülasyon gelişimini engelleyerek, venöz stazı önleyerek ve proteinaz etki ile nekrotik dokuları nötralize edip, nekrotik doku yıkım ürünlerini azaltmasıyla adezyon oluşumunu engellediği düşünülmüştür (120).

#### **Proteolitik enzimler:**

##### **Papase :**

Carica papaya'nın olmamış meyvelerinden elde edilen proteolitik bir enzim olan papain, ilk defa 1922'de Kubota tarafından peritoneal adezyonların azaltılmasında kullanılmıştır (7). Bir çalışmada postoperatif oral verilen papainin adezyon oluşumunu azalttığını rapor etmişlerdir (121). Yine papainle yapılan başka bir araştırmada fibrinolitik etki ile adezyon insidansını azalttığı bulunmuştur (122).

### **Kimotripsin:**

Bir pankreatik ekstre olan kimotripsin uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Bir çalışmada intraperitoneal olarak verilen dekstran ve kimotripsin ile dekstran, kimotripsin ve hidrokortizon kombinasyonları ile adezyon oluşumunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (123).

### **4-Mekanik bariyer oluşturma tekniği :**

Adezyonları önlemek için tabii zarlar, sentetik bariyerler, peristaltizmi artıran ajanlar, ortama konulan kaygan sıvılar ve yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlar kullanılmıştır (1,86,124,125). Bütün bu maddelerle ilgili araştırmaların amacı cerrahiden sonra, insizyondan sonra ve manipulasyona sekonder doku tahribatı oluştuktan sonra adezyon oluşumunu önlemek için polimer solüsyonların cerrahi adjuvanlar olarak kullanımını mümkün kılmak, yaralanma yüzeyleri üzerinde bariyer sağlamak veya en kritik yara iyileşme periyodu olan 1.-5. günlerde dokuların hareketine imkan verebilmektir.

Doku bariyerlerinden en sık omentum, özellikle gastrointestinal sistemden olan perforasyon alanlarını kapatmakta ve anastomozlardan sonra kullanılmaktadır (126). Peritoneal greftler adezyon oluşumunu azaltmakta kullanılmıştır (86).

Çalışmalarda amnion zarı yanık, ülserler ve cerrahi yaraları kaplamak için kullanılmıştır. Dişi tavşanlarda yapılan bir çalışmada, tripsin uygulanmış ve  $\gamma$  ışınıyla sterilize edilmiş insan amnion zarı postoperatif adezyon oluşumunu önemli oranda azalttığı görülmüştür (127).

### **Sentetik materyal bariyerler:**

Adezyon oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılacak bu maddelerin bazı aranan özellikleri sağlaması gereklidir. Bu özellikler dokunun inflamatuvar cevabını ve bakteriyel çoğalmayı artırmamalıdır, kolaylıkla yerleştirilebilir olmalıdır, reepitelizasyon aşamasına kadar cerrahi yüzeyde kalmalıdır ve sonra absorbe olmalıdırlar. Bu materyallerden göre tex nonabsorbabledır, interceed ise emilebilir adezyon bariyeridir. Biyolojik uyumlu polimer jellerden silikon ve fibrin sealant üzerinde çalışmalar sürmektedir (86).

### **İnterceed:**

Hemostatik ajan olarak kullanılan surgicelden geliştirilerek ortaya çıkan interceed, okside edilerek yenilenmiş selülozdan oluşmuştur. İntraperitoneal olarak daha uzun süre kalabilirler (86,128).

Yapılan prelinik çalışmalarda intraabdominal mevcut kanın interceed etkinliğini büyük ölçüde azalttığı görülmüştür. İnterceed kullanımında öncesinde iyi bir hemostaz şarttır (16). Ayrıca interceedin uygulandıktan sonraki 10-14 gün içinde kaybolması nedeniyle bir sonraki ovulasyona etkisi saptanmamıştır (16). İnterceed uygulamasından önce batında hiç sıvı bırakılmamalıdır. İnterceed daha sonra jelatinöz bir kitleye dönüşür ve tahrip olmuş peritonu kaplar. Daha sonra bu materyal hidrolize olur ve absorbe olur (86).

### **Surgicel:**

Okside edilerek geliştirilmiş selülozdan yapılmış, hemostaz amacıyla kullanılan emilebilir bir materyaldir. Bir çalışma farelerde oluşan adezyonları azalttığını rapor etmiştir ( $p<0.001$ )(129).

### **Gore – Tex cerrahi membran:**

Hüresel geçişi engelleyen 1µm'den daha küçük delikleri olan, ilk olarak perikardiumun yerine koymak için üretilen polytetrafluoroethylene ile kaplı 0.1 mm kalınlığındaki bir maddedir (16,86). 8 yıl gibi uzun bir süre kalabilen, nonreaktif, nonabsorbable ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayan bir maddedir. Uygulama öncesi beyaz ve opak olan zar, 2-4 hafta içinde içine seröz sıvının girmesiyle translüsent hale gelir. Gore – Tex cerrahi membran yara yüzeyini her yerde 1 cm kadar geçecek şekilde kaplanmalıdır ve kenarlardan birer sütür ile tutturulmalıdır. Unutulmaması gereken önemli bir noktada uygulanmadan önce iyi bir hemostaz gerektiğidir. Uygulandıktan sonra laparoskopi ile de çıkarılabilmektedir (86). Ovaryuma uygulanacaksa çevresine tümüyle sarılmalı ve daha sonraki ovulasyonlarda ovumun tubaya geçebilmesi için çıkarılmalıdır (86)

Gore – Tex cerrahi membranın postoperatif uygulandığı çalışmalarda adezyon oluşumunu azalttığı bulunmuştur (1,130).

### **Poloxamer 407 :**

Oda ısısında likit formda bulunan, vücut ısısında ise solid jel halini alan, biyolojik uyumlu absorbable bir polimerdir. %35'lik konsantrasyonda adezyon oluşumunda dramatik bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Hemostatik özellikleri de olması onu laparoskopide kullanışlı hale getirir (86). Yapılan çalışmalarda poloxamer 407'nin adezyonları azalttığı gösterilmiştir (124,131) .

### **Hydrogel:**

İnsitu uzun dalga boylu Ultraviöle (UV) ışık kullanılarak 20 saniyede makromoleküler bir prepolimer solüsyonun fotopolimerleşmesiyle oluşmuştur. Polietilen glikol zincirlerinden oluşur. Molekül ağırlığı 8.000 dalton kadardır. Bu bariyer bir sıvı olarak dokulara bırakılır, insitu jel haline gelir ve her türlü şekle uyum sağlar. Rezorbsiyon öncesinde dokulara iyice yapışır, beş gün içerisinde rezorbe olur. Rezorbsiyon ürünleri ise polietilen glikol, laktik asit ve akrilik asit gruplarıdır. Farelerde yapılan bir çalışmada prepolimer %10'luk konsantrasyonda adezyondan korunmada maksimum etkili olduğu bulunmuştur (86,132).

### **Fibrin sealant (Fibrin Glue):**

İnsan fibrin sealant, trombin ve kalsiyum klorid solüsyonu ile aprotinin solüsyonunda insan fibrinojeninin karıştırılmasıyla elde edilir. Absorbable bir bariyer oluşturularak lokal hemostazı ve yara iyileşmesini artırarak, fibrin oluşumunu da en aza indirerek etkili olduğu düşünülmüştür (86). İnsan fibrin sealant'ın postoperatif adezyonları önlediği gösterilmiştir (133,134).

### **Hyalüronik asit:**

Vertebralıların yumuşak dokusunda bulunan, doğal bir glikozaminglikandır. Derinin, sinoviyal sıvının, subkutan ve intersitisyel bağ dokusunun bir komponentidir. Hücrelerin korunması ve kayganlaşması işlemlerinde rol oynar (86). Serozal yüzeyleri kaplayarak ve yaralanmış doku yüzeyini azaltarak postoperatif adezyon oluşumunu azalttığı söylenmektedir (135).

### **Povidone (Polivinylpyrolidone):**

Biyolojik olarak stabil hidrofilik bir polimer olan povidone 10.000 – 70.000 dalton aralığında bir molekül ağırlığına sahip olabilir. Dokulardan absorpsiyonu lenfatiklerle olurken, eliminasyonu böbreklerde olmaktadır. Toksisitesi az olan povidone, %2-10'luk konsantrasyonlarda antiseptik olarak da kullanılmaktadır (136). Antiadeziv etki için yüksek molekül ağırlıklı (40.000) ve yüksek konsantrasyonlarda (%25) olmalıdır. Düşük konsantrasyonlarda (%5) ve düşük molekül ağırlığında (12.600) adezyonlarda azalma tespit edilmemiştir. Molekül ağırlığı yüksek olunca viskozitesi fazla olduğu için karın içerisinde daha uzun süre kalır (136). Birkaç çalışmada povidone anlamlı olarak adezyon oluşumunu azaltıyor, sonucuna varılmıştır (56,136,137).

### **Yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlar:**

Dextran 70 ile dextran 40 antiadeziv olarak kullanımda yaygın kabul görmüştür. Bu hidrofilik polimerler hiperonkotik olduklarından peritoneal kavite içerisinde ekstrasellüler sıvı birikimini sağlarlar, böylece intraperitoneal dokuların mekanik olarak ayrılmasını sağlamış olurlar (1,16,137,138,139). En sık kullanılan dekstrozda eritilmiş %32'lik yüksek molekül ağırlıklı dextran 70 (molekül ağırlığı 70.000) (hyskon) dir. Bu dextran, kavite içinden 5-7 gün gibi bir sürede yavaşça absorbe olmaktadır. Hyskon peritoneal kavite içine 2,5-3 kat sıvı çekerek geçici bir asit oluşturan, osmotik gradient sağlayabilen bir maddedir (86).

Dextran moleküllerinin bir diğer etkisinde; fibrinin yapısını değiştirerek onu daha kolay parçalanır hale getirirler. Dextran 70'in zarar gören yüzeylere silikonize edici etkisi tanımlanmıştır (1). Dextran 70 gibi visküz hidrofilik makromoleküller peritoneal yüzeyde lokal plazminojen aktivitesini artırarak postoperatif adezyonları azalttığı düşünülmektedir (140).

Dextran 70 – 40'ın kullanımıyla adezyon oluşumunun azaldığını rapor eden çok sayıda çalışma vardır (10,15,137,138,139,141,142). Bazı çalışmalarda ise bunun aksi rapor edilmiştir (143,144).

%32'lik dextran 70 uygulamasından sonra %2 gibi bir oranda vulvar ödem ortaya çıkar (141,145,146). Daha az sıklıkla görülen yan etkileri ise bacak ödemi, plevral efüzyon ve koagülopatidir (16). İntraperitoneal hyskon uygulamasıyla anafaktik ve allerjik

reaksiyonlar nadirde olsa görülebilmektedir (147). Yine intraperitoneal hyskon uygulamasıyla transaminazlarda kendini sınırlayan bir artışta meydana gelebilmektedir (16).

### **Kristalloid solüsyonlar:**

Antiadeziv olarak en sık kullanılanları ringer laktat, fosfat tamponlu saline ve normal salinedir. Bu solüsyonların adezyonların azaltılması konusunda çok çelişkili sonuçlar vardır (2,16,146).

Bilindiği gibi peritoneal kaviteden su ve elektrolitlerin absorpsiyonu hızlıdır. 500 cc serum fizyolojiğin absorpsiyonu 18 saatten az sürer (30-37cc/saat) (146).

İntraperitoneal olarak batının bu solüsyonlarla yıkanması ve bir miktarının batında bırakılması, zedelenmiş yüzeylere yapışmış pıhtıların kaldırılması ile batının temizlenmesi açısından yararlıdır. Beraberinde adezyonların azalmasında da etkili olurlar (104). Batın içinde sıvı bırakılması durumunda; dokuların bakterilere olan cevaplarında azalma olabileceği ve içerdikleri dekstrozunda intraperitoneal bakteriyel büyümeyi artırabileceği söylenmektedir (16,104).

Kristalloid solüsyonların laparoskopik over cerrahisinden sonra adezyon oluşumunu azalttığını bildiren çalışmalar vardır. Çalışmalardan birisinde polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda laparoskopik yoldan over yüzeyine elektrokoagülasyon uygulamayı takiben, periton boşluğuna 300-500 cc serum fizyolojik bırakılmıştır. Uygulamanın yapılmadığı önceki serilerle karşılaştırdıklarında adezyon oranlarında hiçbir farklılık bulunmamıştır (148) . Gürkan ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastalara laparoskopik laser ve elektrokoagülasyon ile over cerrahisi uygulamasından sonra pelvise 150ml ringer laktat bırakılmış. İkinci bakış laparoskopilerinde over yüzeylerinde %82 oranında adezyon saptanmıştır (149).

## **5-Fibroblast oluşumu ve kollajen gelişiminin engellenmesi:**

### **Kolşisin:**

Hücrelerin mikrotübül oluşumu ve kollajen oluşumu üzerine etki ederler. Peritoneal adezyonların oluşmasını; mast hücrelerinden histamin salınımını, fibroblastlardan kollajen sentez ve salınımı inhibe ederek önlemektedirler (1,150).

### **Cianidanol - Catechin:**

Flavonoid cianidanol prokollajen sentezini inhibe eden bir ajandır. Catechin kollajen sentezini hidroksilasyon sürecinde bir kofaktör olan demir iyonlarını bağlama yeteneği ile olumsuz etkiler. Bir çalışmada cianidanol, sulfasalazin ve pankreasın bağ dokusu fibroblastlarının büyümesine inhibitör etkili thimerosal (Merthiolate) adezyonları azaltma konusunda karşılaştırmışlardır. Cianidanolün adezyon oluşumunu tedavi edilmeyenlere göre azalttığı tespit etmişlerdir (151).

### **Pelvik cerrahide sık kullanılan sütür materyalleri ve başlıca özellikleri:**

Operasyonlarda kullanılan sütür materyalleri, operasyonun başarısı için diğer faktörler kadar önemlidir. Bilindiği gibi operasyonlar sırasında kesilen veya defekt oluşturulan serozal yüzeylerin onarılması için kullanılan sütür materyalleri yabancı cisim reaksiyonu, sütürler etrafında mikroabseler ve mikroplastronlar oluşturarak adezyon oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle sütür materyallerinin özellikleri, iğnelerinin çapları, dayanıklılıkları ve şekilleri önemlidir (152,153).

Pelvik cerrahide en sık kullanılan sütürler;

#### ***Absorbe olabilenler***

Doğal

Katgüt (normal, kromik)

Kollajen

Sentetik olanlar

Dexon (polyglycolic asit)

Vicryl (polyglactin 910)

PDS (polydiaxanone)



### ***Absorbe olmayan sütürler:***

Doğal olanlar:

İpek

Pamuk

Keten

Sentetik olanlar

Polyamidler

Sutron, Nylon (polyamid 66)

Perlon

Supramid

Prolen (polypropylen)

Metal sütürler

Peritonun çeşitli sütür materyalleri ile kapatılmasının adezyon ve bantların oluşumunda etkili olduğu söylenmektedir. Bununla beraber hastanın dokularına nazik davranılması ve korunması adezyonları azaltıcı bir etkiye sahiptir. Sütür materyallerinin özelliklerini bilmek, uygulanacak dokuya uygun str seçmek, dokuda iskemi oluşturmada sütür koymak, iskemiye neden olacak şekilde batın içerisinde devamlı sütür koymamak ve bunun yerine tek tek sütür koymak daha uygun olacaktır. Çünkü oluşacak iskemik periton alanlarının adezyona sebep olduğu, deperitonealize alanların yüksek fibrinolitik aktivitelerinin korunması ile daha problemsiz iyileştiği gözlenmiştir (154,155,156,157).

Bu çalışmada kullanılan prolene mavi veya beyaz renklidir, monofilamenttir, sentetik ve nonabsorbable strdr. Dokulardaki gerilmeye karşı gücünü uzun süre korur. Doku reaksiyonu minimaldir. Strn dokuda kalmasının gerektiği tüm operasyonlarda kullanılabilir. 10/0 ile 1 numara arasında kalınlıkta tipleri vardır (152,153).

### **İntraabdominal adezyonların azaltılması için yapılan bazı alışmalar:**

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) adezyon oluşumunu azalttığına dair yayınlar oğunluktaysada (91,92,158), tüm çalışmalarda aynı sonuçlar rapor edilmemiştir. Postoperatif adezyonların azaltılması için farelerde yapılan bir çalışmada; oksifenbutazonun anlamlı olarak adezyonu önlediği sonucuna varılmıştır (91). Oksifenbutazonun oral kullanımı ile tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritoneal adezyonlarda anlamlı azalma

tespit edilmiştir (159). Operasyon esnasında ibuprofenin sistemik kullanımı ile adezyonlarda belirgin azalma görülmüştür (92,158). Sistemik uygulanan beş doz ibuprofen adezyon oluşumunda belirgin azalma sağlamıştır (94,160).

E vitaminin (tokoferol) hücre membranlarını serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkisi, kollajen sentezini ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkileri vardır (98,99). Bu etkileri ile adezyon oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda E vitaminin adezyonların oluşumunu engellemede etkili olduğu rapor edilmiştir (99,161). Başka bir çalışmada ise farelere 1., 3. ve 5. günlerde verilen E vitaminin hem kollajen sentezini hem de skar oluşumunu önlediği rapor edilmiştir (162).

Etki mekanizması ve klinik etkinliği tam olarak kanıtlanmamış olan kalsiyum kanal blokerlerinin vazodilatör etki ile antiiskemik süreci sağlayarak, adezyonu engelleyebileceği düşünülmüştür (1,101). Adezyon oluşumunu azalttığına dair yayınlar da vardır (49,111,161)

Yine sıkça kullandığımız progesteronla yapılan bir çalışmada intramüsküler ve intraperitoneal kullanımda adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir (102). Medroksiprogestron asetat ile yapılan bir çalışmada periton ve myometriuma karşı oluşan otoantikorklarda düşme olmasına karşın, adezyon oluşumunda artma olduğu rapor edilmiştir(163).

### **Hayvan Adezyon Modelleri:**

Postoperatif adezyon oluşturma ile ilgili yapılan araştırma deneylerinde genellikle hayvan modelleri kullanılmıştır. Bunun amacı ise insanları içeren klinik çalışmalardan önce tarama amaçlı modeller geliştirilmesidir. Bu modellerde seçilen tür, cins, yaş, lezyon tipi, adezyon oluşumu için geçen süre ve skorlama sistemleri açısından tam bir standartizasyon sağlanamamıştır. Bu nedenle modeller arasında mukayase yapmakta zordur.

Rat ve tavşan türleri en sık kullanılan türlerdir. Hayvanların seçilmesinde göz önüne alınacak faktörlerden bazıları şöyle özetlenebilir; cerrahın tecrübesi, cerrahi tekniğin tipi, uygulanacak yöntem vs. Rat ve tavşanlardaki uterus insanlardan farklıdır. İnsandaki uterus sadece primatlarda bulunmaktadır. Doku travması eksizyon, koterizasyon, sütüre etme gibi farklı yöntemlerle yapılabilir. Adezyonu önceden travmatize edilmiş ve dolaşımı bozulmuş dokularda oluşturmak daha kolaydır. Adezyon oluşumunda formasyon ve reformasyon aşağıda geçen sınıflandırma ile birbirinden ayrılabilir:

Tip A : de novo adezyon oluşturma (adezyon olmayan bir alanda adezyon oluşturarak)

1.Adezyon oluşan alanda operasyon olmaksızın

2.Operatif prosedür uygulanarak

Tip B: adezyon reformasyonu (adezyolizis uygulanmış alanlarda adezyonların yeniden oluşmasıdır.)

1- Adezyon reformasyon alanında adezyolizisten başka cerrahi işlem yapılmaması

2- Adezyon reformasyon alanında adezyolizise ek cerrahi işlem varlığı durumudur.

Adezyon oluşumu travmadan 3-5 gün sonra gelişir. Hayvan modellerinde adezyon oluşumu 7. günden sonra değerlendirilebilir. Zamanla adezyonlar organize olmakta ve damarlanma olmaktadır.

Hayvan modelleri tekrarlanabilir olmalıdır. Bu nedenle lezyonlar oluşturulurken tek bir araştırıcı tarafından yapılmalıdır.

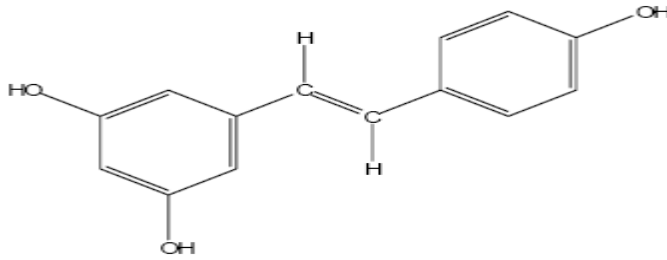
Doku travmasında özellikle kesinin tipi dışında, cerrahi alet, eldiven, tampon, kompres gibi malzemelerle; srtmeli manipulatif doku temasları sonucu oluşan mezotel debridmanının adezyon oluşumunda primer sorumlu olduğu gösterilmiştir (164).

“**French paradox**”u ilk tespit edildiğinde çok büyük ilgi uyandıran bir tespitti. Aşırı yağlı diyete rağmen koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranının düşük olması olarak tanımlanan bir durumdur. Bu tespitten sonra kırmızı şarap üzerinde yapılan çalışmaların sayısı artmıştır (165,166). Başka bir ifade şekli de Akdeniz diyetidir, yalnız bu diyetin standart içeriğini belirlemek çok gttr. Bunun nedeni ise Akdeniz lkelerindeki diyet içeriği bölgesel ve ulusal farklılıklar göstermektedir. Fransız diyetinde doymuş yağ asitleri, kırmızı et ve kırmızı şarap ön plandadır. Portekiz tipi diyette ise pirinç ve balık ağırlıklıdır. İngilizlerin diyetinde de kırmızı et ve patates tüketimi yüksek, sebze ve meyve düşüktür. Bu ülkelerden en yüksek şarap tüketimi oranı Fransızlar iken,en düşük İngilizlerdir.

Bu ülkelerdeki koroner kalp hastalığı ölüm oranları ise %31 ile en yüksek İngilizlerde, %17.4 ile en düşük Portekizlilerdedir. Fransızlar ise %22 oranı ile orta sıralarda yer alır. Diyetler incelendiğinde İngilizler ve Fransızlar kırmızı et ve doymuş yağ oranları açısından benzer yüksek oranlara sahiptir. Fransız ve İngiliz diyetleri arasındaki

fark ise kırmızı şaraptır. Bu farklılık Fransız Paradoksu olarak isimlendirilmiştir (167). Bu arada üzerinde araştırma yapılması gereken bir konuda Portekiz diyetidir.

Çalışmalar şarabın koruyucu etkisinin çok büyük oranda içinde bulunan 3,4,5 “trihydroxystilbene” kimyasal yapısına sahip olan, bir polifenol olan resveratrolen kaynaklandığını düşündürmektedir. Kromatografik ve spektrometrik çalışmalar ile çeşitli ülke şaraplarında resveratrolün 0.1–15 mg/L arasındaki bir derişimde bulunduğu gösterilmiştir (168,169,170,171).



Şekil 1. Resveratrolün yapısı (trans-3,5,4'- trihydroxystilbene)

Resveratrolün ortaya çıkışı ve ilk çalışmalar 1976'da Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar tarafından asmada (*Vitis Vinifera*) keşfi ile başlamıştır. Resveratrolün şarapta bulunduğunu ilk kez 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacılar göstermişdirler. Japonya'da “Kojoto” olarak bilinen doğal ilacın *Poligonum Cuspidatum* köklerinde de resveratrol tespit edilmiştir (170).

Resveratrolün şarap dışında üzüm, dut, çam, yer fıstığı, çay, taze meyve ve sebzelerde bulunduğu gösterilmiştir. Asıl kaynağı *Vitis Vinifera*, *Labrusca* ve *Mucadine* üzümüdür. Resveratrolün üzümün kabuğunda 50-100µg/gr gibi yüksek bir derişimde olduğu tespit edilmiştir. Daha geniş kapsamda ise *Dipterocarpaceae*, *Vitaceae*, *Cyperaceae*, *Gynetaceae*, *Welwitschiaceae*, *Umbelliferreae* ve *Leguminaceae* bitki ailelerinde bulunmaktadır. Son olarak resveratrolün bitkilerce patojenlere karşı bir savunma mekanizması olarak sentezlendiği gösterilmiştir (172,173,174,175).

Resveratrolün cis ve trans izomerleri mevcuttur. UV-spektral özelliklerine göre ayrılmışlardır. Üzüm ekstralarında cis formu bulunmamaktadır. Trans-resveratrol ışıktan korunduğu sürece sabit kalır (173).

Resveratrol fenil alaninden başlayarak çok basamaklı bir reaksiyon sonucu sentezlenmektedir. İlk basamakta fenil alanin ammonia liyaz enziminin deaminasyon işlemi ile sinnamik asite dönüşür. Sinnamik asit 4-hidroksilaz, p-hidroksilasyon reaksiyonları ile 4-Koumarik aside dönüşür ve 4-Koumaratla Ko-A ester yapısına dönüşür. 4-Koumaril Ko-A, 3 malonil Ko-A ünitesi ve stilben sentaz enzimi ile resveratrol oluşur (168,173).

Şaraptaki resveratrol miktarını etkileyen faktörler; üzümün yetiştirilme şekli, coğrafi kaynağı, Botrytis enfeksiyonu, iklim ve fermantasyon olarak bulunmuştur. Fermantasyon esnasında üzüm kabuklarının maruz kaldıkları fermantasyon süresi, şarabın resveratrol içeriğini önemli oranda etkiler. Resveratrol meyvenin içinde değilde kabukta olduğundan esas faktör kabuğun maruz kaldığı fermantasyon süresidir. Kısa maserasyon süresi ile elde edilen beyaz şarapta resveratrol oldukça düşük miktardadır (168,173,176). Üzümdeki resveratrol oranının; ısı, ozona maruziyet, UV radyasyon ve mikrobiyal enfeksiyon gibi çevresel koşullardan etkilendiği gösterilmiştir. Ekolojik adaptasyonda rol aldığı belirtilmektedir. Bitkiyi, ot yiyenlere karşı koruduğu ve büyümesini etkilediği düşünülmektedir (177,178,179).

Bir çalışmada 15 gün süre ile 26 µg/gün ve 13µg/gün dozda resveratrol verilmiş; çok hızlı kan dolaşımına karıştığı, plazma ve çeşitli organ sistemlerindeki derişimlerinin aktif düzeylere ulaştığı gözlenmiştir. Kırmızı şarabın verilmesine devam edilmesi ile farklı dokularda, özellikle karaciğer ve böbrekte derişimlerinin giderek yükseldiği gözlenmiştir (180).

Yine yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ki, resveratrolün farklı organ ve dokularda farklı etkileri vardır. Sıçanlara oragastrik yoldan 4 ml tek doz uygulama ve diğer grubada 2 ml'lik dozla 15 gün boyunca uygulama ile plazma, idrar, kalp, karaciğer, böbrek derişimlerinin incelendiği bir çalışmada gösterilmiştir ki; plazmada ve böbrekte 60 dakikada, karaciğerde 30 dakikada, kalpte 120 dakikada maksimum derişime ulaşır. Bu sonuçlar resveratrolün emiliminin çok çabuk olduğunu, dokulara çok çabuk taşındığını ve idrar düzeyleri değerlendirildiğinde büyük oranda idrar yolu ile atıldığını göstermiştir (181). Resveratrolün insan karaciğer mikrozomlarında glukoronidasyon reaksiyonu ile değişime uğradığı da saptanmıştır (182). İntravenöz ve oral verilen resveratrolün plazma ve doku düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; resveratrolün çok kısa bir plazma yarılanma ömrüne sahip olduğu gösterilmiştir. İntravenöz verilen resveratrolün tavşanlardaki yarı ömrü 14.4 dakika bulunmuştur. Vasküler doku dışındaki beyin, karaciğer, akciğer ve

böbrek doku düzeyleri ölçülmüş; plazma ile paralel seyrettiği bulunmuştur. Hepatosit metabolizması için  $2 \times 10^{-5} \text{M}$  resveratrol verildiğinde  $43 \times 10^{-9} \text{M}$  resveratrol/g x dakika metabolize olduğu saptanmıştır. Bu da resveratrolün karaciğerde hızla metabolize olduğunu göstermiştir (183).

### **Resveratrolün etkileri:**

Resveratrolün etkileri birçok dokuda araştırıldığına;

Antikanser aktivitesi

Yaşamı uzatacı

Kalbi koruyucu etkisi

Antioksidan aktivite

Platelet agregasyonu inhibe edici

Antiinflamatuvar aktivite

Damar gevşetici etkisi

gibi etkileri olmasına rağmen mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır (173,174,184,185,186,187,188,189).

### **Kardiyovasküler sisteme etkileri:**

Resveratrolün kardiyovasküler sisteme etkileri ve etki mekanizmaları tam olarak anlaşılabilmiştir. Damar düz kasında kasılma-gevşeme yanıtları üzerine endotel hücrelerinin etkisi; endotelden salınan Nitrik Oksid (NO) aracılığıyla ortaya çıkar (190). NO endotelial hücrelerde oluşmakla beraber bir çok biyolojik ve patolojik olaydan sorumlu tutulmaktadır. Damar tonusunu azaltmakta, damar düz kas çoğalmasını düzenlemekte, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe etmekte, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmakta, hücre büyümesi ve migrasyonunu baskılamaktadır. Aterosklerozun komplikasyon ve progresyonunu önlediğide bilinmektedir. Hipertansiflerde süperoksit radikaller NO'in inaktivasyonunu artırmakta ve bu sayede periferik vasküler tonus artmaktadır (191,192,193) .

Resveratrolün ve kırmızı şarabın potansiyel kardiyoprotektif özelliklerinin yanında, damar tonusunun düzenleme, endotel fonksiyonunun sürdürülmesi gibi etkileri de tespit edilmiştir (170). Kırmızı şarabdaki polifenollerin aort endoteli üzerindeki vazodilatör etkisinden; endotel hücreleri ve endotel hücrelerindeki kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) düzeyinin artışı

sorumlu tutulmaktadır. Bu iki etki ise  $Ca^{+2}$  kanal blokerleri ve NO sentaz inhibitörleri ile ortadan kaldırılabilir (194)

Üzüm kabuğundan elde edilen ekstrenin endoteli sağlam sıçan aorta halkalarında  $10^{-6}$  M fenilefrin ile oluşturulan kasılma yanıtlarında anlamlı gevşeme cevabı oluşturduğu, endoteli çıkarılmış halkalarda ise etkisinin olmadığı gözlenmiştir. NO sentaz (NOS) inhibitörü “ $N^G$ -nitro-L-arginine” (L-NNA) bu gevşetici cevabı geri çevirmiş ve takiben L-arginine verildiğinde tekrar gevşeme yanıtı oluşmuştur. Üzüm kabuğu ekstresinin endoteli sağlam sıçan aorta halkalarında KCl (10-60mM) ile oluşturulan kasılma yanıtlarını da anlamlı olarak geri çevirdiği, ancak endoteli çıkarılmışlarda etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Endoteli sağlam dokuda cGMP düzeyinde anlamlı artışa neden olurken bu artış “ $N^G$ -monomethyl-L-arginine” ile tamamen geri çevrilmiştir. Sonuçta ise üzüm kabuğu ekstresinin NO-cGMP aracılığıyla damar gevşetici etkilere yol açtığı, KCl yanıtlarında yapmış olduğu gevşetici etkiden ise iyon kanallarının sorumlu olabileceği düşünülmüştür (195).

Benzer bir çalışmada sıçan aortasında yapılmış ve resveratrolün ( $3 \times 10^{-5}$ M), endoteli sağlam aortada noradrenalin kasılma yanıtlarını geri çevirdiği ve NOS inhibitörü L-NNA ( $10^{-6}$ M) ile olan resveratrolün gevşetici etkisini bloke ettiği gösterilmiştir. Endotel sağlam aortada fenilefrin ile oluşturulan kasılma yanıtları da aynı derişimde resveratrol ile geri çevrilmiş ve L-NNA ile bu gevşeme yanıtları geri çevrilmiştir. Resveratrolün yüksek derişimi kullanıldığında ( $6 \times 10^{-5}$ M) endoteli çıkarılmış aorta halkalarında aynı agonistler ile elde edilen kasılma yanıtlarını geri çevirdiği, bununla birlikte L-NNA ile bu gevşeme yanıtlarının geriye çevrilemediği gözlenmiştir. Bu bulgular resveratrolün damar gevşetici etkilerinden NO aracılı ve NO aracılı olmayan mekanizmaların sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur (196).

Bir çalışmada insan umbilikal ven endotel hücrelerinin 20 saat kırmızı şarabın alkolik olmayan ekstraları ile inkübe edilmesi ile NO sentezinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (197).

Doku faktörleri (TF) koagülasyonda rol oynayan maddelerdir. TF, fibroblast ve perisitlerde yapısal olarak üretilmekte fakat endotel ve monositte yapısal olarak üretilmediği kabul edilmektedir. Aterom plaklarında ise çok fazla üretilmektedir. Bu durum aterom plaklarında tromboz oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, vasküler endotel hücrelerinde ortaya çıkan doku faktörü ekspresyonu IL-1 $\beta$ ,

TNF $\alpha$  ve LPS ile indüklendiğinde resveratrol ile anlamlı olarak inhibe edilmiştir. Endotel hücrelerinde LPS uyarısı ile oluşan TNF $\alpha$  mRNA'sındaki artışı ve monosit hücrelerinde IL-1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  mRNA'sındaki artışı, resveratrol anlamlı olarak önlemiştir. Benzer şekilde IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve LPS ile uyarılan endotel hücrelerinde Nükleer faktör kappa B (NF $\kappa$ B)'nin bağlanması da anlamlı olarak değiştirmemiştir. Bu sonuçlar resveratrolün uyarı sonrası damarda doku faktörlerinin ve sitokinlerin artışı anlamlı olarak baskıladığını göstermektedir (198).

Resveratrolün kimyasal yapısı ve biyolojik etkileri östrojene benzemesi onun fitoöstrojen olduğunu düşündürmüştür, fakat resveratrolün bu etkilerinin östrojen reseptör blokeri tamoksifen ve ICI-182780 ile geri çevrilemediği saptanmıştır (199).

Ateroskleroz patogeneğinde plazma ve matriks proteinlerinin önemli rolleri vardır. "Advanced glycation end-products" (AGEP) spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda vasküler düz kas hücrelerinde, hücre çoğalmasında zamana ve doza bağımlı olarak artırmaktadır. Spontan hipertansif sıçanların bu maddelere daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. Resveratrol ( $10^{-8}$ - $10^{-6}$ M), AGEP etkilerini anlamlı olarak azaltmıştır. Östrojen reseptör inhibitörü ICI-182780 ile resveratrolün etkisi değişmemiştir. Bu sonuçlar resveratrolün kardiovasküler yararlı etkilerinden vasküler "remodeling" in önlenmesinin sorumlu olabileceğini ortaya koymaktadır (200).

Domuz koroner arterlerinde yapılan bir çalışmada resveratrolün ( $10^{-5}$ M), histamin ( $10^{-5}$  mol/l) ile oluşturulan kasılma yanıtlarını geri çevirdiği gösterilmiştir. Aynı dokuda, potasyum kanal inhibitörü tetraetilamonyum (TEA) ile inkübe edildikten sonra histaminle oluşturulan kasılma yanıtları resveratrol ile inhibe olmuştur. Sodyum-potasyum ATPaz inhibitörü ouabain ( $10^{-5}$ M) ile oluşturulan kasılma cevaplarında resveratrol ( $2 \times 10^{-5}$ M) ile inhibe olmuştur (201).

Aterosklerozda endotel fonksiyonlarının bozulduğu; NO salınımının azaldığı ve endotelin-1 (ET-1)'in oluşumunun ve salınımının arttığı bilinmektedir. İnsan aortik düz kas hücreleri H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edildiğinde prepro ET-1 mRNA'sında artış olduğu ve ET-1 proteinindeki artışın oksidatif hasar için işaret olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir. Resveratrol ( $10^{-4}$ M) prepro ET-1 mRNA'sındaki ve ET-1 proteinindeki artışı anlamlı olarak inhibe etmiştir (202). Sığır aortik hücre kültüründe kırmızı şarap ve kırmızı üzüm suyunun ET-1 sentezini azalttığı ve ET-1 gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (202).



İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde fibrinolitik proteinlerin [(t-PA) ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (u-PA)] aktivitesine resveratrolün ( $10^{-9}$ – $10^{-5}$ M) etkisi incelenmiş ve resveratrol; t-PA ile u-PA antijen ve mRNA düzeylerini artırmıştır. Bu sonuçlar resveratrolün fibrinolitik proteinlerin düzeyini artırarak fibrinolitik aktiviteyi artırdığını ve koroner kalp hastalıklarındaki koruyucu etkilerinde bunun katkısı olabileceğini göstermektedir (193).

Adenozin kendine özgü reseptörlere bağlanarak hücre içi protein kinazları aktive eden ve kalsiyum hareketlerini düzenleyen çok kısa yarılanma ömrüne sahip nükleotiddir. Egzersiz, doku hipoksisi, dipridamol verilmesi adenozin nükleotidlerin hücre sel alınımını artırmaktadır. Oral olarak verilen tek doz resveratrolün (1.5mg/kg) kan adenozin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (203). İskemi öncesi verilen resveratrolün ise iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği, bunu da adenozin salınımını artırarak yaptığı sıçan kalbinde ortaya konmuştur (204).

#### **Antioksidan etkileri:**

Resveratrolün kalp koruyucu etkilerinden, antioksidan özelliğinin ve özellikle de peroksi radikal süpürücü etkisinin sorumlu olabileceği varsayılmaktadır. İskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı dokuda lipid peroksidasyonunu artırmakta, sonuç olarakta peroksi radikaller oluşturmaktadır. Koroner oklüzyonla iskemi ile iskemi reperfüzyon hasarının oluşturulduğu bir çalışmada, resveratrol ( $10^{-5}$ M) koronerlerde lipid peroksidasyonu göstergesi kabul edilen malonildialdehit düzeylerini anlamlı azalttığı bulunmuştur. Peroksi radikal süpürücü olarak tanımlanan “trolox” ile mukayese edildiğinde resveratrolün peroksi radikal süpürücü etkisi daha güçlü bulunmuştur, bununla beraber infarkt alanında da anlamlı küçültme oluşturduğu gözlenmiştir (205,206).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)’lerin peroksidasyonlarının demir ve bakır iyonları ile artırıldığı bilinmektedir. Serbest radikal süpürücü etkinin değerlendirilmesinde “1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl” ve lipid peroksidasyon göstergesi olarak malondialdehit kabul edilerek, demir ve bakır iyonları ile yapılan bir çalışma da; resveratrol bunların düzeyinde anlamlı azalmaya yol açmıştır (207). Resveratrolün bakır şelasyon kapasitesinin yüksek olması önemlidir, çünkü LDL’nin de bakır bağlama kapasitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Cis izomerinin bahsedilen şelasyon için kapasitesi, trans formunun yarısı kadardır. Bunun nedeni olarakta OH gruplarının konumları suçlanmıştır. Resveratrolün

bakır şelasyon kapasitesinin yüksekliği, antioksidan özelliği ve radikal süpürücü etkisi birbirleri ile örtüşmektedir (208). Bakır ile uyarılan lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisini; “epicatecin”, “catechin” ve “quercetin” gibi başka fenollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada resveratrolün daha potent bir madde olduğu bulunmuştur (209).

Serbest radikallerin DNA hasarı yaptığı bilinmektedir. Bir çalışmada resveratrolün potent hidroksil radikal süpürücü etkisi ile DNA kırılmalarını azalttığı ortaya konmuştur (210). Kobaylarda yapılan bir çalışmada LDL’lerin iyon bağımlı (demir ve bakır ile) ve serbest radikal vericileri ile iyon bağımsız peroksidasyonu resveratrolün belirgin olarak azalttığını bulmuşlardır (211). Aynı çalışma insanlarda da yapıldığında resveratrol ( $5 \times 10^{-5} \text{M}$ ) benzer sonuçları vermiştir (212,213). Resveratrolün koroner damar hastalıklarına karşı koruyucu etki mekanizmalarının çözülmesinde; düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyici etkisinin bulunması, çok önemli bir dönüm noktası olmuştur (214). Bunlara rağmen resveratrolün lipid peroksidasyonunu azalttığı, fakat hidroksil radikal süpürücü etkisinin anlamlı olmadığı bildiren çalışmalarda mevcuttur (201). Bir başka çalışmada da resveratrolün kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan squalen monoksijenazı inhibe ettiği bildirilmiştir (215).

İskemi-reperfüzyon olaylarında ortaya çıkan değişikliklerin fizyopatolojisi henüz tam olarak çözülememiştir. Hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$  iyonu düzeylerinde ve reaktif oksijen derivelerindeki (hidroksi radikaller, süperoksit anyon, hidrojen peroksit) değişimlerin sorumlu olabileceği söylenmektedir. Reperfüzyonda oluşacak hasarın antioksidanlarla yapılan ön tedavilerle düşürüldüğü gösterilmiştir. Geçici iskemi oluşturulan sıçan kalbinde iskemi-reperfüzyon hasarlanması sonucu gelişen kardiyak hasarlanma ve aritmilerin resveratrolle ( $2.3 \times 10^{-5} \text{M}$ ) azaltılabildiği; bu etkinin ise endotelial NO oluşumu ve antioksidan aktivite sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada plazma NO düzeylerinin doz bağımlı olarak arttığını ve hücre zedelenmesinin bir göstergesi olan laktat dehidrogenaz aktivitesinin ise doz bağımlı olarak azaldığı bulunmuştur (184). Orta serebral arterin tıkanmasıyla oluşturulan lokal beyin iskemisinde resveratrol tedavisinin infarkt oluşan alanı azalttığı gösterilmiştir. Bunun ise antitrombosit, damar gevşetici ve antioksidan özelliklerine bağlı olabileceği belirtilmektedir (216). Trombositlerden lipopolisakkarid ve trombin uyarısıyla oluşturulan; süperoksit radikallerin ve diğer reaktif oksijen türlerinin oluşumunun resveratrol ile azaltıldığı gösterilmiştir (217).

Kronik etanol kullanımının beyin dahil bir çok organda reaktif oksijen türleri ve lipid peroksidasyonu ile oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Bir çalışmada dopaminerjik nöronal hücreler olan PC12 hücrelerinde; etanolün lipid peroksidasyonunu artırarak hücre ölümüne yol açtığı, ancak resveratrol verilirse etanolün bu etkilerinin oluşmadığı gözlenmiştir (218). Başka bir çalışmada sıçanlarda etanol alımı ile ortaya çıkan nörolojik hasarın resveratrolle değişimi araştırılmış; etanol alanlarda kortikal yerleşimli olup, lipid peroksidasyonuna oldukça hassas olan Na-K ATP'az ve dopamin uptake taşıyıcı protein aktivitesinin azaldığı bulunmuştur. Resveratrol uygulaması ile de bu nörodejeneratif değişikliklerin oluşmadığı gözlenmiştir. "Dental gyrus"ta etanol alan grupta siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA'sında artış saptanırken, resveratrol alan grupta bu artış saptanmamıştır (165). Bu çalışmalara dayanılarak; resveratrolün lipid peroksidasyonunu önlediği ve siklooksijenazı inhibe ettiği sonucuna varılmıştır.

#### **Antitrombosit etki:**

Trombositler damar endotelinde oluşan bir çatlakta; kanın akışkanlığını değiştirmeksizin, süratle hemostazı sağlamakla görevli kan elemanlarıdır. Damarlarda oluşan yaralanmalara cevap olarak, hasarlı damarın subendotelial alanlarına yapışırlar. Yaralanma yüzeyine yayılarak agregasyon ve trombus oluşumu için yeni trombositlerin toplanmasına katkıda bulunurlar. Bu hasarlanmış endotelin normal iyileşme sürecidir.

Kanama-pıhtılaşma fonksiyonun temel hücresi olan trombositlerin fonksiyonlarında yetersizlik durumunda kanamaya, artmada ise tromboza eğilim olur. Tromboz oluşan alana veya sklerotik alanlara tutunan trombositler kan akışkanlığını etkilerler. Trombosit aktivasyon ve agregasyonun artışı tromboz ve ateroskleroz patogenezinde önemli risk faktörlerindedir (191,219,220).

Araşidonik asit (AA)'dan COX enzimi ile sentezlenen TXA<sub>2</sub> trombositlerde agregasyonu tetikler. Aynı yoldan sentezlenen PGI<sub>2</sub> ise agregasyonu inhibe eder. Trombosit kaynaklı olan feraton ve PAF'da trombositlerde agregasyonu tetikler. Endotel kaynaklı NO'de trombosit agregasyonu ve adezyonunu inhibe eder (221). Agregasyonu tetikleyen ajanların trombositlerde hücre içi Ca<sup>+2</sup> artırdıkları, inhibe edenlerin ise azalttıkları saptanmıştır. Trans resveratrolün trombosit agregasyonunu hücre içi Ca<sup>+2</sup> inhibe ederekte engellediği bildirilmiştir (170).

Kimura ve ark. yaptığı bir çalışmada resveratrolün TXB<sub>2</sub> ve lipooksijenaz ürünü lökotrienlerin oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Hem de AA neden olduğu agregasyonun inhibe edildiği saptanmıştır. Resveratrolün cis izomerinin antiagregan etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (178).

Kanserde de trombositlerde fonksiyonel değişiklikler bulunmuştur. Bu olaylar trombositler üzerine etkili, diyetle alınan antioksidan ve antitrombosit etkili bir çok maddenin araştırılmasını gerektirmiştir (Ör: E vitamini, mineraller, polifenoller vs.). Kanserde ve kardiyovasküler hastalıklarda olumlu yönleride bulunmuştur. Resveratrolün ADP ve trombin ile aktive edilen trombosit adezyonunda inhibitör etkinliği bulunmuştur (222). Agregasyon sırasında artan hücre içi kalsiyumun kaynağı; hücre dışındaki kalsiyumun, kalsiyum kanalları aracılığı ile içeriye alınmasıdır. Resveratrol hücre içi kalsiyum almasını bariz olarak engellemiştir. Farklı olarak resveratrolün trombosit endoplazmik retikulumundaki Ca<sup>+2</sup> ATP'az inhibitörü "thapsigargin" aracılı kalsiyum girişini azalttığıda gösterilmiştir (223).

Trombin ve ADP ile uyarılan insan trombositlerinin agregasyonu üzüm suyu ve şarap ile engellenmiştir (224). Başka bir çalışmada ise trombin, ADP ve kollajenle uyarılmış insan trombositlerinin agregasyonun; resveratrolle inhibe olduğu ve plazma tromboksan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) düzeylerindedeki bariz azalmalar yaptığı ortaya konmuştur (225). Diğer bir çalışmada ise kollajenle uyarılan trombositlerde resveratrolün, agregasyonu belirgin inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (226).

### **Anjiyogenezise etkileri:**

Anjiyogenezis vasküler membranın bozulması, endotel hücre göçü ve çoğalmasıyla, tüp şeklinde biçimlenmeyle karakterizedir. Anjiyogenezis tümör, diabet, romatoid artrit ve ateroskleroz gibi bazı hastalıklarda görülmektedir. Yara iyileşmesinde önemli bir rolü olan anjiyogenezisi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi bir çok büyüme faktör etkilemektedir. Nötrofil ve makrofajlardan salınan hidrojen peroksit gibi oksidanlar VEGF salınımını artırmaktadır. Oksidan ajanlarca artırılan VEGF ekspresyonunu resveratrolün artırdığı bulunmuştur. Resveratrolün anjiyogenezisi artırarak yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (227).

Bir çalışmada sıgır aorta endotel hücrelerinde resveratrolün doz bağımlı olarak vasküler hücre çoğalmasına ve hücre migrasyonuna olumsuz etkileri gösterilmiştir. Resveratrolün hücre büyümesinin inhibisyonunda, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile etkili olduğu gösterilmiştir. Çünkü COX1 vasküler endotel hücrelerinde anjiyogenezin düzenlenmesinde önemlidir (228). Başka bir çalışmada da kolon, prostat kansinomu, meme ve epitelyal kansinomlarında da antianjiyogenik özellikler gösterdiği gösterilmiştir (229). Tümör gelişimi ve metastaz durumlarında resveratrolün antianjiyogenik özellikleri istenen bir durumken, yara iyileşmesinde bu istenmeyen bir etkidir ve araştırılma yapılması gereken bir özelliğidir.

### **Antikanserojen etkileri:**

Bir çok dokuda antikanserojen etkisi gösterilen resveratrolün, etki mekanizmaları gün ışığına çıkarılmayı beklemektedir.

Resveratrol hücre farklılaşmasını inhibe ederek kanserin ilerlemesini kontrol altına alabilmektedir. Resveratrolün maymun deri kanseri modelinde preneoplastik lezyon gelişimini ve tümör oluşumunu engellediği gösterilmiştir (169). Resveratrolün insan meme epitel hücrelerinde zaman ve doz bağımlı olarak proliferasyonu durdurduğu gösterilmiştir (174). Resveratrol tedavisi ile yaşayabilir hücre sayısının azaltıldığı ve hipertrofi gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. Bu etkilerinin COX oluşumunun protein kinaz C yolu üzerinden inhibisyonu ile olduğu gösterilmiştir (174).

Bilindiği gibi prostat kanseri etiyolojisinde androjenler ve androjen reseptörleri önemli etkilere sahiptir. Bir çalışmada androjen “upregulated” genleri olarak bilinen siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21, AR-spesifik koaktivatör ARA70, insan glandüler kallikrein-2, prostat spesifik antijen proteini ve mRNA’sında resveratrolün inhibitör etkileri tespit edilmiştir (230).

Apopitozis (programlanmış hücre ölümü) hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengede kritik bir rolü vardır; bununla beraber kanserin oluşumu ve gelişimini önleme hususunda da önemlidir. Birçok sitotoksik ve sitostatik kanser ilacının kanser hücreleri için apopitozis etkilediği bilinmektedir. İnsan promyleositik lösemi hücrelerinde resveratrolün hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği, apopitozisi etkin kıldığı, antiapopitotik oncoprotein Bcl-2 artışı engellediği ve DNA da kırılmalara neden olduğu gösterilmiştir (1\*87). Başka

bir çalışmada ise resveratrolün lenfoblast hücrelerinde apoptozisi artırdığı bilinen p53 aktivitesini ve p53 protein artışını bariz şekilde artırdığı ortaya konmuştur (231).

Özellikle tütün kullanımı gibi çevresel ajanlarla vücuda yüksek oranlarda alınan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dioksin ve benzopirinler; kanserojenik ve mutajenik etkilere sahiptir. Sperm sayısında azalmaya ve anormal sperm sayısında artışa neden olarak, erkek fertilitesinde de olumsuz etkilere yol açmaktadır. Yapılan bir çalışma insan meme kanseri hücrelerinde dioksin ve benzopirinlerin arilhidrokarbon (sitokrom P450) aracılı kanserojenik etkilerinin resveratrol ile azaltılabildiğini göstermiştir (232).

Kanser tedavisinde büyük yer tutan tirozin kinaz grubu enzimlerin inhibisyonun; insan plasental ve prostatik adenoma hücrelerinde çalışıldığı bir çalışmada resveratrolün olumlu etkileri tespit edilmiştir (233).

Tümör gelişiminde önemli olan protein kinaz C (PKC) inhibisyonunda tedavideki diğer önemli bir adımdır. Resveratrolün kalsiyum fosfatidilgliserin ile uyarılma sonucu artan PKC aktivasyonunu belirgin baskıladığı gösterilmiştir (214).

NFκB'nin karsinojenik etkileri dışında inflamatuvar ve hücre büyümesini düzenleyici etkileri vardır. TNFα, okadaik asit, forbol esterden başka transkripsiyon faktörlerinden AP-1'inde NFκB'i aktive ettiği bilinmektedir. Tümör oluşumu ve metastazında NFκB'i aktive ederek etki gösteren AP-1'dir. Bir çalışmada NFκB ve AP-1'in resveratrol tarafından çok bariz baskılandığı ortaya konulmuştur (234).

Nitrik oksidin tümör gelişiminde, yayılımında, anjiyojenezisinde ve tümör hücrelerinin migrasyonunda etkili olduğunu; murin meme tümörü ile ilgili bir çalışmada gösterilmiştir. Birçok insan kanserlerinde NOS aktivitesinin arttığı da bilinmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada LPS ile uyarılmış peritoneal eksuda makrofajlarının NO oluşturmaları resveratrol ile baskılanmıştır. Ayrıca DNA sentezini baskıladığı, apoptozisi indüklediği ve hücre siklusunda hücreleri G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazında durdurma gibi etkileri saptandı (235). Resveratrolle yapılan diğer bir çalışmada farelere 20 mg/kg oral verildiğinde hepatik metastatik invazyonu önlediği ve melanom hücrelerinden hazırlanan invitro bir düzenekte hücre çoğalması ile reaktif oksijen türevlerini azalttığı gösterilmiştir.

### **Antiinflamatuvar etkileri:**

Proteazlar, kompleman sistemi, bradikininler, NO, NFκB, sitokinler, adezyon molekülleri ve prostaglandinler gibi endojen üretilen ve inflamasyondan sorumlu tutulan maddelerin oluşumundaki önlemlerle antiinflamatuvar bir etki ortaya çıkmaktadır. Son yapılan çalışmalar da NFκB inhibisyonu, siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu, NO oluşumu ve salınımının engellenmesi gibi başlıca üç nokta üzerinde yoğunlaşmıştır.

NO iskemi - reperfüzyon, akut – kronik inflamasyon, vazodilatasyon gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda rol alır. NOS enzimi ile sentezlenen bir maddedir. NOS'un yapısal formu  $Ca^{+2}$  bağımlı NOS I ve NOS III (e NOS) endotel hücrelerde bulunup, düşük miktarlarda NO sentezine neden olmaktadır.  $Ca^{+2}$  bağımsız NOS ise NOS II (i NOS) monosit ve makrofaj gibi birçok hücrede bulunmakta ve yüksek düzeylerde NO salınımını sağlar. Ateroskleroz, sepsis, artrit ve diyabet patogeneğinde fazlaca oluşan NO'nin peroksinitritlere dönüşerek sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Hem de DNA'da hasarlanma oluşturarak mutajenik ve kanserojenik etkilere yol açabilirler. Patolojik durumlarda iNOS artarak, fazlaca NO salınımına neden olmaktadır. Proinflamatuvar ajanlar olarak kabul edilen TNFα, IL-1β, LPS'ler bu salınımı daha da artırmaktadır. LPS ile ortaya çıkarılan iNOS aktivitesi resveratrol ile belirgin olarak baskılanmıştır. Resveratrolün LPS ve TNFα ile uyarılan NFκB aktivitesini ve de NO salınımını baskıladığı gösterilmiştir (236). LPS ve IFNγ ile uyarılan murine makrofaj hücreleri olan RAW 264.7 hücrelerinde %1'lik etanolun, resveratrolün NO salınımını azaltıcı etkisini potansiyelize ettiği gösterilmiştir. iNOS – mRNA artışlarına yalnız etanolun etkisi çok düşükken, resveratrolün  $6 \times 10^{-5}M$  derişimi ile birlikte verildiğinde artıştaki azaltıcı etkisi daha belirginleşmiştir. Aynı çalışmada resveratrolün NO süpürücü etkisi de incelenmiştir. NO vericisi olan sodyum nitroprussidin uygulamasıyla oluşan nitrit düzeylerini resveratrolün hafifçe azalttığı, etanolunda tek başına hafifçe azalttığı, beraber verilmesi durumunda ise azaltıcı etkinin arttığı gösterilmiştir (223). RAW 264.7 hücrelerinde LPS ile indüklenen sitozolik iNOS – mRNA artışı resveratrol ile belirgin olarak azaltılabilmektedir. LPS ile artırılan NFκB aktivasyonunu da inhibe etmiştir. İnhibitör kappa – B (IκB)'yi inhibe ederek NFκB'nin nükleer kısmının azaldığı gösterilmiştir (237).

Resveratrolün siklooksijenaz – 2 (COX – II ) ve dolayısı ile prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$  ) sentezini doz bağımlı olarak azalttığı diğer COX – II inhibitörleri ile mukayese edilerek

yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (238).  $H_2O_2$  ile uyarılmış insan eritrolösemi hücrelerinde lökotrien  $B_4$  ( $LTB_4$ ) ve  $PGE_2$  düzeyleri resveratrol tarafından belirgin olarak baskılanmıştır. Resveratrolün farklı konsantrasyonları farklı enzimleri etkilemektedir,  $4.5 \times 10^{-6} M$  derişiminde 5 lipooksijenazı,  $4 \times 10^{-5} M$  derişiminde 15 lipooksijenazı,  $3,5 \times 10^{-5} M$  derişiminde COX aktivitesini baskılamaktadır (239). COX, lipooksijenaz ve sitokrom p450 monooksijenaz enzim sistemleri için AA substrattır. COX – II hücrelerin proliferasyonunda önemli olup, transforme olan hücrelerde de bariz olarak yüksek bulunmuştur. Fetal sığır serumu ve trombositlerden elde edilen büyüme faktörü ile uyarılan 3T6 tromboplast hücre kültürlerinde, resveratrol reaktif oksijen türevlerini baskılayarak, AA ve  $PGE_2$  üretiminde inhibitör etki göstermiştir. Böylece resveratrolün hem antiproliferatif hemde antiinflamatuvar etkisi bir kez daha gösterilmiştir. AA'ın artışının reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu artırdığı ve bu reaktif oksijen türevlerinin COX – II oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Forbol esterleri ve LPS ile uyarılmış peritoneal makrofaj hücrelerinde reaktif oksijen türevlerinin salınımı, AA artışı, COX – II artışı ve  $PGE_2$  oluşumu resveratrol tarafından baskılanmıştır. Resveratrol hem COX – II'yi direkt inhibe ederek hemde reaktif oksijen türevlerini inhibisyonla antiinflamatuvar etki göstermektedir (236). Sıçan arka pençesinde karregenen isimli madde ile lokal doku hasarı oluşturularak, hiperaljezi oluşturulan bir çalışmada; resveratrolün ağrıyı anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bunu ise lokal ağrı mediatörlerinin etkilerini engelleyerek, COX – II indüksiyonunu azaltarak ve arilhidrokarbon reseptörlerinin etkisini bloke ederek yaptığı düşünülmüştür (240). Sıçan arka pençesinde %1'lik ve %5'lik formalinle oluşturulan ağrı için selektif COX – II inhibitörü olan selekoksibin, diklofenak ve resveratrol uygulamalarında selekoksibinin etkisi olmadığı, diğer ikisinde doz doz bağımlı olarak etkileri gösterilmiştir. Karregenen ile oluşturulan inflamasyonda resveratrolün  $PGE_2$  oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir. Bunların değerlendirilmesi sonucunda resveratrolün, selektif COX – II inhibitörü olan selekoksibinden daha potent olduğu düşünülmüştür (241).

Uyarılmış “sitotoksik” ve “helper” T hücrelerinin IF  $\gamma$ , IL 2 ve IL 4 salınımında; resveratrolün  $6,25 \times 10^{-7} M$  –  $2,5 \times 10^{-5} M$  derişimlerinde potansiyelize edici etkili iken,  $10^{-5} M$  derişiminde ise inhibitör etkili bulunmuştur (189).

İnsan safen veni endotel hücrelerinin LPS ile ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinin  $TNF\alpha$  ile uyarıldığı bir çalışmada; resveratrolün hücre içi adezyon molekülü -1



(ICAM-1 ) ve vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1)'i inhibe ettiği bulunmuştur. Böylece nötrofillerin adezyonunu anlamlı olarak baskıladığı görülmüştür (205).

TNF  $\alpha$ 'nın tirozin kinaz aktivitesini potansiyelize ederek vasküler permeabilite artışı yaptığı bilinmektedir. Fare karaciğer perfüzyon modeli (242) ve böbrek perfüzyon modelinde (243) resveratrolün tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek, permeabiliteyi azalttığı ve antiinflamatuvar etki gösterdiği düşünülmüştür.

### **Diğer etkileri:**

Bir çalışmada invitro olarak sıçan femoral kemik diafiz ve metafizinde kalsiyum içeriğine resveratrolün etkisi araştırılmıştır. Resveratrolle inkübasyon işleminden sonra diafizel enzim aktivitesi anlamlı olarak inhibe olurken metafizel kalsiyum içeriği belirgin olarak azalmıştır. Osteoporozda oluşan bariz kemik kitle kaybının önlenmesine yönelik farmakolojik ve besinsel araştırmalar devam etmektedir. Genistein flavonoidinin osteoporozda anabolik etkilerine karşın resveratrolün katabolik etkileri saptanmıştır (212).

Trans resveratrolle, östrojen dietilstilbesterol arasındaki benzerlik nedeniyle östrojenik aktivite gösterebileceği düşünülmüştür. Resveratrolün östrojen agonisti ve antagonisti olduğuna dair yayınlar vardır. Meme kanseri hücrelerinin vasatında östrojen olmaksızın agonistik ve antagonistik aktivitesi varken, ortama östrojen eklendiğinde antagonist etki gösterdiği bildirilmiştir (244). Östrojen reseptör antagonisti ICI – 1812780, makrofajlarda resveratrolün nitrik oksit üzerindeki etkisini değiştirmemiştir (245). Başka bir çalışmada da genitoüriner sistem dokularında resveratrolün agonistik etkileri gösterilmiştir. Serum kolesterol düzeyi, radial kemik gelişimi, uterus ağırlığı, epitel hücresi gelişimi ve IGF mRNA'sında agonistik etkileri gösterilmiştir (246). Resveratrol ve soya fasulyesi izoflavanlarının perimenopozal ve postmenopozal kadınlardaki arteriyel kompliyansı bariz şekilde düzelttiği görülmüştür (170).

Merkezi sinir sisteminde oluşan iskemide ve Alzheimer hastalığındaki etkisinin araştırıldığı yayınlarda; NO vericisi  $Na^{+2}$  nitroprussid ve 3-morfolinosidnonimin (SİN- 1) ile oluşturulan toksisiteye karşı resveratrolün profilaktik etkileri araştırılmıştır. Resveratrolün hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önlediği ve hipokampustaki hücrel dejenerasyonu engellediği bulunmuştur. Bu etkisindeki sorumlu mekanizmalar olarak COX, lipooksijenaz ve NOS gibi enzimlerin baskılanması olduğu düşünülmüştür (247).

Bilindiği gibi glomerülo nefrit otoimmün kökenli olup, mezenkimal hücre proliferasyonu ve hücre dışı matriks birikimiyle seyreden böbrek hastalığıdır. Böbrek glomerül bazal membranına karşı tavşan antiserumu ile antikor oluşturulan glomerülo nefritli sıçanlarda; resveratrolün proteinüri, hipotalbüminemi, ve hiperlipidemiye etkisi araştırılmıştır. 14 gün 5mg/gün/100mg dozda oral verilen resveratrol ile proteinüri, hipotalbüminemi ve hiperlipidemide belirgin düzelme izlenmiştir. Nihayetinde resveratrolün antiglomerülo nefritik bir besin olabileceği düşünölmüştür (248).

Resveratrolün belirtilen tüm bu etkileri ve etki mekanizmalarına rağmen; adezyon oluşumundan sorumlu tutulan etkenlere ve adezyon oluşumuna etkisini araştıran yeterince çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada daha önce geliştirilmiş, başka maddelerle de yapılan araştırmaları yadsınmamış bir deney modelinde; resveratrolün ve veriliş şeklinin adezyon oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu sıçan uterin horn adezyon modelinde hornların koterizasyonla tahribatı sonrası adezyon oluşumu makroskopik olarak değerlendirildi. Adezyon oluşan hornlar, adezyonu oluşturmuş dokularla beraber ayrılmaksızın patolojik inceleme için örneklendi. Hematoksilen Eozin ile boyandı, adezyonlardaki inflamasyon değerlendirildi. Daha sonra adezyonlardaki kollajen dokuyu değerlendirmek için Mason trikrome boyası ve Van Gieson boyası ile boyandı. Ayrıca resveratrolün biyokimyasal açıdan etkisini; plazmada total antioksidan kapasite (TAK) ve malonildialdehite yönelik tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) ölçümleriyle araştırıldı.

### III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanları etik kurul kararı ile onaylanmıştır ve çalışma İnönü Üniversitesi hayvan laboratuvarında yapılmıştır. Ortalama 150-200 gr ağırlığında, gebe olmayan, üreme çağındaki 70 dişi beyaz sıçan (Wistar Albino rats) çalışmaya alınmıştır. Preoperatif dönemde uygun şartlar sağlanarak normal beslenme yapılmış ve hiçbir dönemde antibiotik kullanılmamıştır. Hayvanlar her grupta 10 sıçan olacak şekilde rastgele 7 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki sıçanlara operasyon esnasında herhangi bir tedavi uygulanmadı. İkinci gruptaki sıçanlara, operasyondan hemen sonra batın kapatılmadan önce uterin hornların üzerine resveratrolün çözücü solüsyonundan 10 mg/kg intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Üçüncü gruptaki sıçanlara operasyondan yarım saat önce subkutan(s.c.) olarak aynı çözücü solüsyondan 10 mg/kg dozda uygulandı. Dördüncü gruptaki sıçanlara; resveratrol solüsyonundan 10 mg/kg (249) şeklinde, operasyondan hemen sonra batın kapatılmadan önce uterin hornların üzerine uygulandı. Beşinci gruptaki sıçanlara operasyondan yarım saat önce resveratrol solüsyonu 10 mg/kg subkutan uygulandı. Altıncı gruptaki sıçanlara operasyon esnasında resveratrol solüsyonundan 10 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak, operasyondan hemen sonra batın kapatılmadan önce uterin hornların üzerine uygulandı, daha sonra yine 10 mg/kg olacak şekilde beş gün süre ile günde bir kez subkutan resveratrol verildi. Yedinci gruba operasyondan yarım saat önce 10 mg/kg s.c. resveratrol verilmesini takiben, beş gün süre ile aynı dozda günde bir kez subkutan resveratrol verildi (250). Çözücü solüsyon olarak tarif edilen solüsyon; SF ile DMSO nun 2:3 oranında karışımından elde edildi.(DMSO = DIMETHYL SULFOXIDE, SIGMA-ALDRICH Corp.). Resveratrol (Sigma – Aldrich Corp.) 500 mg flakonun, 30 ml

DMSO ile çözüldükten sonra, 20ml SF ile sulandırılması ile hazırlandı. Tablo 1’de gruplar ve tedavi amaçlı yapılan uygulamalar özetlenmiştir.

Tablo 1. Gruplar ve tedavi amaçlı yapılan uygulamalar

Gruplar	Tedavi amaçlı işlemler
1. kontrol	Hiçbir madde verilmedi, sadece operatif prosedür uygulandı.
2. i.p. sham (rol)	Operasyon esnasında batın kapatılmadan önce resveratrolün çözücü solüsyonundan 10 mg/kg şeklinde uterin hornların üzerine uygulandı.
3. s.c. sham (rol)	Operasyondan yarım saat önce, subkutan olarak resveratrolün çözücü solüsyonundan 10 mg/kg dozda uygulandı.
4. i.p. tek doz	Resveratrol solüsyonundan 10 mg/kg şeklinde, operasyondan hemen sonra batın kapatılmadan önce uterin hornların üzerine uygulandı.
5. s.c. tek doz	Operasyondan yarım saat önce resveratrol solüsyonu 10 mg/kg olacak şekilde subkutan uygulandı.
6. i.p. plus	Operasyonda batın kapatılmadan önce, uterin hornların üzerine resveratrol solüsyonundan 10 mg/kg uygulandı; daha sonra yine aynı dozda 5 gün süre ile günde bir kez subkutan olarak resveratrol solüsyonu verildi.
7. s.c. plus	Operasyondan yarım saat önce subkutan olarak 10 mg/kg resveratrol verilmesini takiben, 5 gün süre ile aynı dozda günde bir kez subkutan resveratrol verildi

Hayvanlar operasyon öncesi anestezi sağlamak için periton boşluğuna Ketalar (Ketamin hidrokloride, 80 mg/kg – Eczacıbaşı, İstanbul ) ve Rompun ( Xylazine hidroklorür , 10 mg/kg – Bayer, İstanbul ) enjeksiyonu ile genel anestezi sağlandı. Deney masasında koter plağının üzerine sırt üstü tespit edildiler. Hayvanların batın ön duvarındaki tüyler traş edildi ve betadine solusyonu ile temizlendi. Steril delikli kompres ile örtüldüler ve operasyon boyunca tüm antiseptik kurallara uyuldu. Kullanılan cerrahi eldivenler pudralarının periton içine dökülmesini önlemek için SF ile yıkandı. Laparotomi steril teknik kullanılarak alt orta hat kesisi ile yapılmıştır. Operasyon esnasında hornlara ve çevre dokulara minimal temasla hornlar bulunarak, Başbuğ ve arkadaşları tarafından tanımlanan, yaklaşık 2 cmlik horn kısmında antimezenterik yüzeyde 10 farklı noktada temasla unipolar koter (elman-surgitro f.f.p.f. B1 m-1012 ) uygulandı. Travmatize edilen alanlarda aşırı kanamadan kaçınmaya çalışıldı. Bunu

takiben ilaç uygulamaları yapıldı. Daha sonra batin ön duvarı iki tabaka halinde periton ve kas tabakasına 2/0 prolene (polypropylen) ile tek kat devamlı suture edildi. Cilt ise 4/0 prolene subkutikuler tek kat devamlı kapatıldı. Tüm operasyonlar standart şekilde aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Operasyondan sonra tüm hayvanlar aynı laboratuvarında ~ 22±2<sup>0</sup>C’de, 12 saat karanlık - 12 saat aydınlık sikluslarında, istedikleri kadar su ve standart fare yemi ile barınmaları sağlandı.

Operasyondan 14 gün sonra hayvanlar yine ketalar ve rompun verilerek genel anestezi uygulandı. Hayvanlara operasyonda ne gibi bir uygulama yapıldığını bilmeyen, aynı klinikteki başka bir araştırmacı tarafından relaparatomiyeye tabi tutuldular.

Değerlendirme için daha önce Linsky ve arkadaşları tarafından tariflenmiş olan adezyon skorlama sistemi kullanıldı (250). Bu sistemde adezyon skoru, adezyonun şiddetine ve yüzdesine göre değerlendirildi. Adezyon yüzdesi skoru (Tablo 2): 0, ise adezyon yok; 1, ise adezyon travmatize alanın %25’lik bir kısmında mevcut; 2, ise adezyon travmatize alanın %50’lik bir kısmında mevcut; 3, ise travmatize alanın tümünde mevcut olması olarak değerlendirildi. Adezyon şiddeti skoru (Tablo 3) ise: 0, adezyonun olmaması veya ayırmaya herhangi bir direncin olmaması; 0.5, adezyonda biraz direnç olması durumunda (orta şiddetli güç gerekli); 1, ise adezyonu ayırmada keskin disseksiyona gerek duyulması olarak tariflenmektedir. Total adezyon skoru ise; aynı horn için belirlenen adezyon yüzdesi skoru ile adezyon şiddeti skorunun aritmetik toplamı olarak hesaplandı. Total adezyon skoru değerleri 0-4 arasında değişti (250).

Tablo 2. Adezyonun hornun ne kadarlık bir alanında olduğunu belirleyen yüzde skoru

Adezyon yüzdesi skoru	Skorlama
0	adezyon yok
1	travmatize alanın % 25’inde
2	travmatize alanın % 50’inde
3	total tutulum

Tablo 3. Adezyonun ayırmaya direncine bağı olarak belirlenen şiddet skoru

Adezyon şiddet skoru	Skorlama
0	ayırmaya direnç yok
0.5	biraz direnç var (orta şiddette güç gerekli )
1	keskin disseksiyona gerek duyuldu

Adezyon değerlendirildikten sonra, insizyon toraks boşluğunu da içerecek şekilde büyütüldü, kalpten ponksiyon ile 2-3 ml kan örnekleme yapıldı. Alınan kan 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazması ayrıldı. Plazmalar +4<sup>0</sup>C de muhafaza edildi. 48 saat sonra plazmadan TAK beraberinde, MDA'yı değerlendirmeye yönelik TBARS ölçüldü.

#### **Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) miktar tayini**

En çok kullanılan lipid peroksidasyon tayin yöntemidir. Malondialdehit (MDA) ve diğer tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS), sıcak (90-95°C), asidik ortamda tiyobarbitürik asit ile reaksiyona sokulunca pembe renkli kromojen ürün oluştururlar. Yarım saat süren kaynatma işlemi sonunda açığa çıkan rengin şiddeti ortamda mevcut TBARS konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Deney sonunda tüp içerikleri hızla soğutularak renk oluşumu durdurulur. Kromojen madde ortama ilave edilen n-butanol fazına transfer edildikten sonra spektrofotometrede 535 nm'de blanke karşı standart ve numune absorbanları okunur (251).

#### **Deneyde kullanılan reaktifler:**

1. 3,7g/L tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi (0,25N HCl içinde),
2. % 10 (w/v) triklorasetikasit (TCA) çözeltisi (0,25N HCl içinde),
3. 20 mM. 1,1,3,3-tetrametoksipropan (stok standart).

**Sonuçların hesaplanması:** Deneyde elde edilen absorban değerleri ya kalibrasyon grafiklerinde yerine konarak veya kalibrasyon faktörleriyle çarpılarak değerlendirilir. Bu maksatla: 20 mM/L stok standart çözeltisi değişik

konsantrasyonlarda dilüe edilerek hazırlanan standartlar, numunelerle aynı şartlarda çalışılır. Elde edilen µmol/L olarak ifade edildi.

### **Serum total antioksidant kapasite (TAK) tayini**

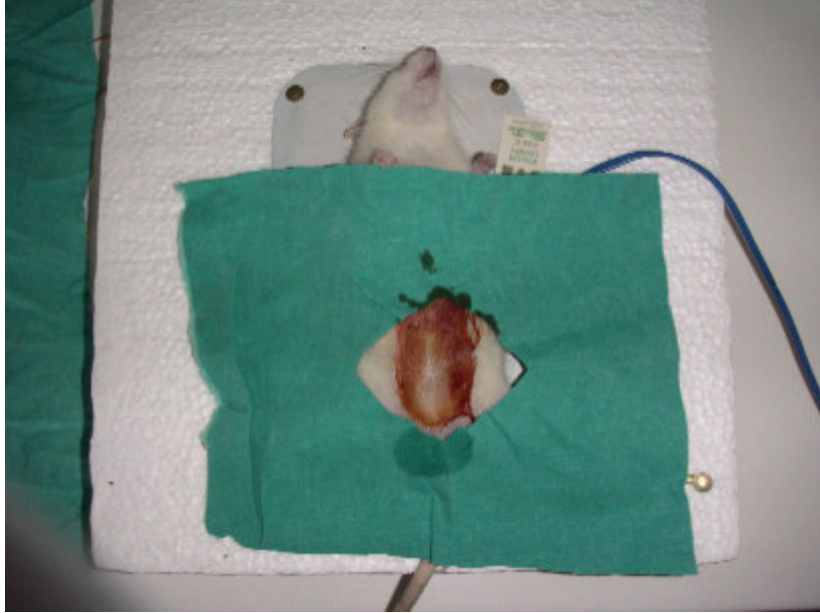
Erel tarafından tanımlanan yöntem, modifiye edilerek laboratuvarımızda mevcut Olympus AU-600 otoanalizörüne adapte edildi (252). Bu yöntemde pH 5,8 de asetat tamponu varlığında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tarafından okside edilerek mavi-yeşil renk oluşturan 2,2'-azino bis 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate (ABTS) substrat olarak kullanıldı. Serum veya diğer biyolojik materyallerde mevcut antioksidan maddeler bu pH da okside ABTS'yi indirgeyerek mavi-yeşil rengin kaybolmasına neden olmaktadır. Numune ilavesiyle başlangıçtaki rengin ortadan kaybolma hızı numunede mevcut antioksidan madde miktarı ile doğru orantılıdır. Standart olarak C vitamini ve/veya E vitamini (Trolox) kullanılarak gerçekleştirilen kalibrasyon sonucunda elde edilen sonuçlar mM Trolox equivalentı olarak ifade edilmektedir.

Ayrıca adezyon oluşmuş hornlar, adezyonu oluşturmuş dokularla beraber ayırmaksızın patolojik inceleme için örnekleme tabi tutuldu. Her bir spesmen %10'luk formalin içinde tespit edildi. Daha sonra parafinle bloklama işlemine tabi tutuldu. Beş mikron kalınlığında kesitler yapıldı. Hematoksilin Eozin ile boyandı, adezyonlardaki inflamasyon değerlendirildi. Daha sonra adezyonlardaki kollajen dokuyu değerlendirmek için Mason trikrome boyası ve Van Gieson boyası ile boyandı (253), ışık mikroskopu (Olympus BX50F4, Olympus optical Co. LTD.) ile değerlendirildi. Adezyonlardaki inflamasyon ve fibrözis (kollajen dokusunun) değerlendirilmesi subjektif olarak olarak 0, 1, 2, 3, değerleri verilerek skorlandı (254,255).

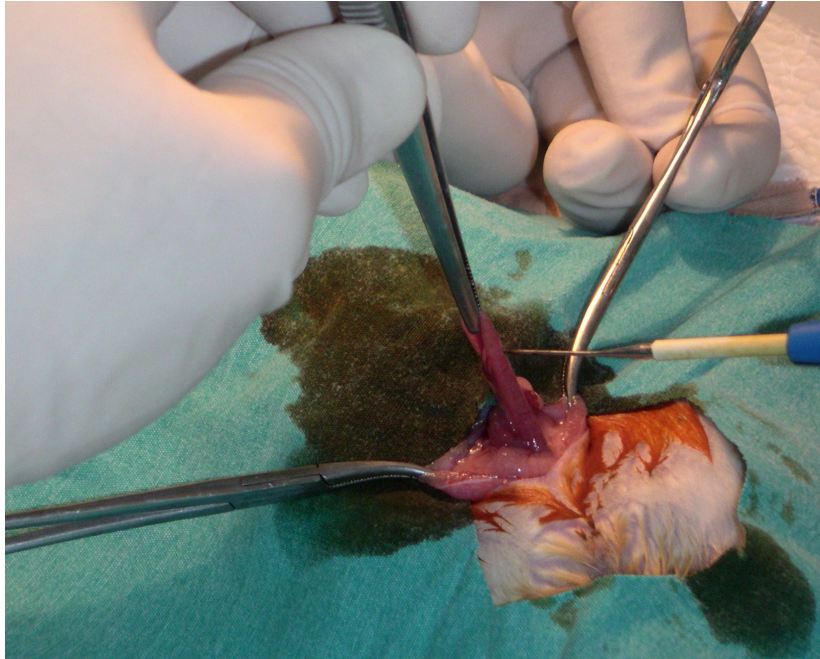
İstatiksel değerlendirmede SPSS versiyon 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Grupların adezyon oluşmuş horn sayıları X<sup>2</sup> testi ile değerlendirildi. Adezyon skorlarının, hornlarda oluşan adezyonların inflamasyon ve fibrözis skorlarının karşılaştırılması için "Kruskal Wallis" testi kullanıldı. Gruplar arasında "Bonferroni Mann – Whitney U" testi ile ikili karşılaştırma yapıldı.

TBARS ve total antioksidan kapasite (TAK) testlerinin değerlendirilmesinde ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. ANOVA sonrasında farklılık yaratan grupları saptamak için Tukey testi yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık  $P < 0.05$  olarak kabul edildi.



Şekil 2. Operasyona hazırlık aşaması



Şekil 3. Horn koterizasyon işlemi



## IV. BULGULAR

Adezyon oluşumunun gruplar arasındaki dağılımı değerlendirildiğinde s.c. plus grubunda adezyon oluşumunun diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (P=0.001). Tablo 4’de adezyon oluşumunun gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 4. Gruplardaki adezyon oluşan ve oluşmayan horn sayıları ve yüzde oranları

Gruplar	Horn sayısı	Adezyon oluşan horn		Adezyon oluşmayan horn	
		N	%	N	%
Kontrol	20	11	55.0	9	45.0
i.p. sham	20	10	50.0	10	50.0
s.c. sham	20	15	75.0	5	25.0
i.p. tek doz	20	15	75.0	5	25.0
s.c. tek doz	20	12	60.0	8	40.0
i.p. plus	20	14	70.0	6	30.0
s.c. plus <sup>1</sup>	20	2	10.0	18	90.0
Toplam	140	79	56.4	61	43.5

$\chi^2=25.1$ , P<0.05

s.c.<sup>1</sup> = P<0.05, farklılık yaratan grup

Gruplar horn adezyon yüzdesi skoru açısından karşılaştırıldığında, ortalama skorların gruplar arasında farklı olduğu görüldü (P<0.05). Farklılık s.c. plus grubundan kaynaklanmaktaydı. S.c. plus grubunun skor ortalaması s.c. sham (P<0.001), i.p. tek doz

( $P<0.001$ )ve i.p. plus ( $P<0.001$ ) gruplarının ortalamalarından belirgin olarak düşüktü. Tablo 5’de adezyon yüzdesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 5. Adezyon yüzdesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Horn sayısı	Adezyon yüzdesi skor ortalaması±Standart deviasyon
kontrol	20	0.85±0.93
i.p. sham	20	0.60 ±0.68
s.c. sham <sup>1</sup>	20	1.00±0.79
i.p. tek doz <sup>1</sup>	20	1.10±0.78
s.c. tek doz	20	0.70±0.65
i.p. plus <sup>1</sup>	20	0.95±0.75
s.c. plus <sup>1</sup>	20	0.10±0.30

KW = 24.678 ,  $P<0.05$

<sup>1</sup> = Mann – Whitney U testine göre s.c. plus grubu ile s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus grupları arasında  $P<0.001$  yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar

Gruplar horn adezyon şiddeti skoru açısından karşılaştırıldığında, ortalama skorların gruplar arasında farklı olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). Farklılık s.c. plus grubundan kaynaklanmaktaydı. S.c. plus grubunun skor ortalaması s.c. sham ( $P<0.001$ ), i.p. tek doz ( $P<0.001$ ) ve i.p. plus ( $P<0.001$ ) gruplarının ortalamalarından belirgin olarak düşüktü. Tablo 6’da adezyon yüzdesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

Gruplar horn adezyon total skoru açısından karşılaştırıldığında, ortalama skorların gruplar arasında farklı olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). Farklılık s.c. plus grubundan kaynaklanmaktaydı. S.c. plus grubunun skor ortalaması s.c. sham ( $P<0.001$ ), i.p. tek doz ( $P<0.001$ )ve i.p. plus ( $P<0.001$ ) gruplarının ortalamalarından belirgin olarak düşüktü. Tablo 7’de adezyon yüzdesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 6. Adezyon şiddeti skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Horn sayısı	Adezyon şiddeti skor ortalaması $\pm$ Standart deviasyon
Kontrol	20	0.55 $\pm$ 0.51
i.p. sham	20	0.37 $\pm$ 0.42
s.c. sham <sup>1</sup>	20	0.67 $\pm$ 0.43
i.p. tek doz <sup>1</sup>	20	0.62 $\pm$ 0.42
s.c. tek doz	20	0.52 $\pm$ 0.47
i.p. plus <sup>1</sup>	20	0.62 $\pm$ 0.45
s.c. plus <sup>1</sup>	20	0.10 $\pm$ 0.30

KW = 22.137, P<0.05

<sup>1</sup>= Mann – Whitney U testine göre s.c. plus grubu ile s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus grupları arasında P<0.001 yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar

Tablo 7. Adezyon total skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Horn sayısı	Total adezyon skoru ortalaması $\pm$ standart deviasyon
Kontrol	20	1.40 $\pm$ 1.39
i.p. sham	20	0.97 $\pm$ 1.05
s.c. sham <sup>1</sup>	20	1.67 $\pm$ 1.13
i.p. tek doz <sup>1</sup>	20	1.72 $\pm$ 1.14
s.c. tek doz	20	1.22 $\pm$ 1.06
i.p. plus <sup>1</sup>	20	1.57 $\pm$ 1.15
s.c. plus <sup>1</sup>	20	0.20 $\pm$ 0.61

KW = 23.773, P<0.05

<sup>1</sup>= Mann – Whitney U testine göre s.c. plus grubu ile s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus grupları arasında P<0.001 yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar

Gruplar horn adezyon inflamasyon (P>0.05) ve fibrözis (P>0.05) skoru açısından karşılaştırıldığında, ortalama skorların gruplar arasında farklı olmadığı görüldü. Tablo 8’de inflamasyon ve fibrözis skorlarının ortalamalarının gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 8. Adezyon inflamasyon ve fibrözis skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Horn sayısı	Horn inflamasyon patoloji skoru ortalama $\pm$ SD	Horn fibrözis patoloji skoru ortalama $\pm$ SD
Kontrol	11	1.09 $\pm$ 0.831	1.45 $\pm$ 0.522
i.p. sham	10	0.80 $\pm$ 0.632	1.20 $\pm$ 0.422
s.c. sham	15	1.00 $\pm$ 0.845	1.47 $\pm$ 0.915
i.p. tek doz	15	0.93 $\pm$ 0.799	1.40 $\pm$ 0.632
s.c. tek doz	12	1.33 $\pm$ 0.985	1.58 $\pm$ 0.900
i.p. plus	14	0.93 $\pm$ 0.616	1.93 $\pm$ 0.730
s.c. plus*	2	0.5 $\pm$ 0.707	1.50 $\pm$ 0.707

KW = 2.248, P>0.005 - KW= 6.791, P>0.005

\*7.grup (s.c plus grup)'u sadece 2 hornda adezyon oluştuğu için analiz dışında tutuldu.

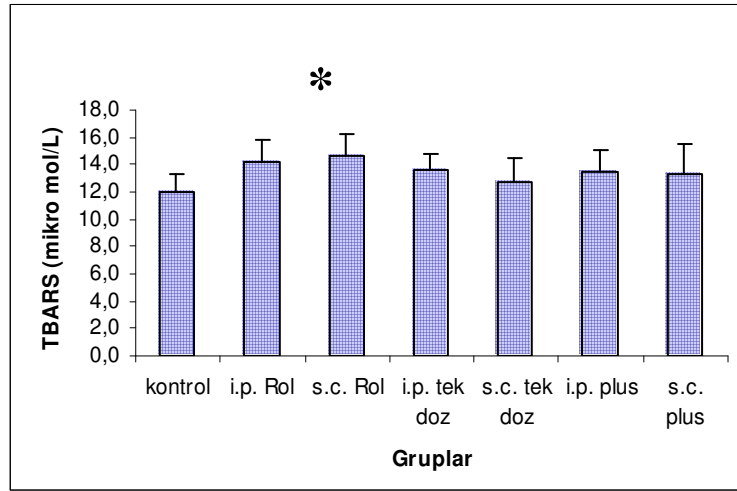
Gruplar TBARS ölçümlerinin ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, ortalamaların gruplar arasında farklı olduğu görüldü (P<0.05). Farklılık kontrol grubu ile s.c. sham grubu arasında ortaya çıkmaktaydı. Kontrol grubunun TBARS ölçümlerinin ortalaması, s.c. sham grubundan anlamlı olarak düşüktü. Grupların TBARS ölçümleri ortalamalarının gruplara göre dağılımı tablo 9 ve şekil 3'de sunulmuştur.

Tablo 9. TBARS ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Rat sayısı	TBARS ortalamaları $\pm$ standart deviyasyonları
Kontrol	10	12.010 $\pm$ 1.3345
i.p. sham	10	14.150 $\pm$ 1.5981
s.c. sham <sup>1</sup>	10	14.690 $\pm$ 1.5829
i.p. tek doz	10	13.560 $\pm$ 1.1796
s.c. tek doz	10	12.760 $\pm$ 1.6781
i.p. plus	10	13.490 $\pm$ 1.5850
s.c. plus	10	13.340 $\pm$ 2.1219
Toplam	10	13.429 $\pm$ 1.7386

F = 45.998, P = 0.013

s.c. sham<sup>1</sup>= tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testine göre farklılık saptandı.



Şekil 4. TBARS ölçümleri ortalamalarının gruplara göre dağılımı

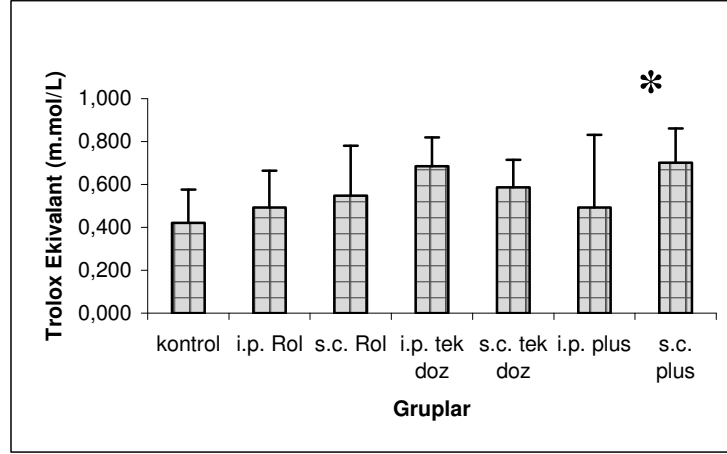
Gruplar Total antioksidan kapasite (TAK) ölçümlerinin ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, ortalamaların gruplar arasında farklı olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). Farklılık kontrol grubu ile s.c. plus grubu arasında ortaya çıkmaktaydı. S.c. plus grubunun TAK ölçümlerinin ortalaması, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Grupların TAK ölçümleri ortalamalarının gruplara göre dağılımı tablo 10 ve şekil 4’de sunulmuştur.

Tablo 10. TAK ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Rat sayısı	TAK ortalamaları $\pm$ standart deviasyonları
Kontrol	10	0.42080 $\pm$ 0.155181
i.p. sham	10	0.49120 $\pm$ 0.172044
s.c. sham	10	0.54640 $\pm$ 0.234213
i.p. tek doz	10	0.68400 $\pm$ 0.134937
s.c. tek doz	10	0.58560 $\pm$ 0.129590
i.p. plus	10	0.49120 $\pm$ 0.339918
s.c. plus <sup>1</sup>	10	0.70080 $\pm$ 0.160763
Toplam	10	0.56000 $\pm$ 0.215796

F = 0.649, P = 0.023

s.c. plus<sup>1</sup> = tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testine göre farklılık saptandı.



Şekil 5. TAK ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Yaptığımız çalışmada ek bulgular olarak; kontrol grubunda 10 ratın üçünde (% 30) omentumun batın ön duvarına yapışıklıklar oluşturduğu, i.p. sham grubunda da üçü ratta (% 30) omentumun batın ön duvarına yapışıklıklar oluşturduğu, i.p. plus grubunda bir ratta (% 10) omentumun batın ön duvarına yapışıklıklar oluşturduğu, s.c. plus grubunda bir ratta (% 10) omentumun batın ön duvarına yapışıklıklar oluşturduğu tespit edildi.

Ayrıca s.c. tek doz grubunda 4 ratın insizyonun inflamasyon gösterdiği (% 40), i.p. plus grubunda 5 ratın insizyonun inflamasyon gösterdiği (% 50), s.c. plus grubunda da 7 ratın insizyonun inflamasyon gösterdiği (% 70) tespit edildi.



Şekil 6. Travmatize alanın % 25'inde oluşmuş, keskin disseksiyon gerektiren adezyon



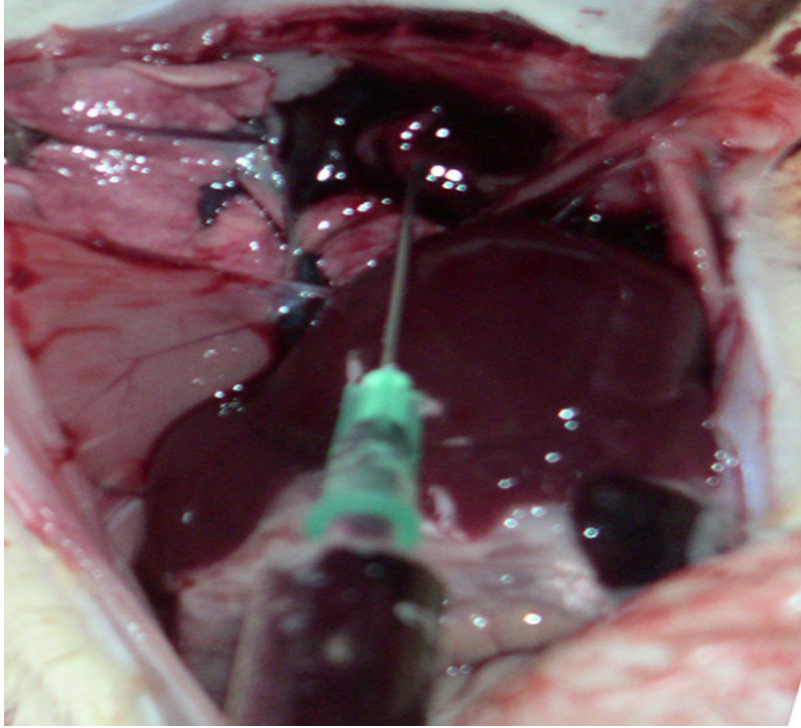
Şekil 7. Travmatize alanın % 50'sinde oluşmuş,  
keskin disseksiyon gerektiren adezyon



Şekil 8. Travmatize alanın % 100'sinde oluşmuş,  
keskin disseksiyon gerektiren adezyon

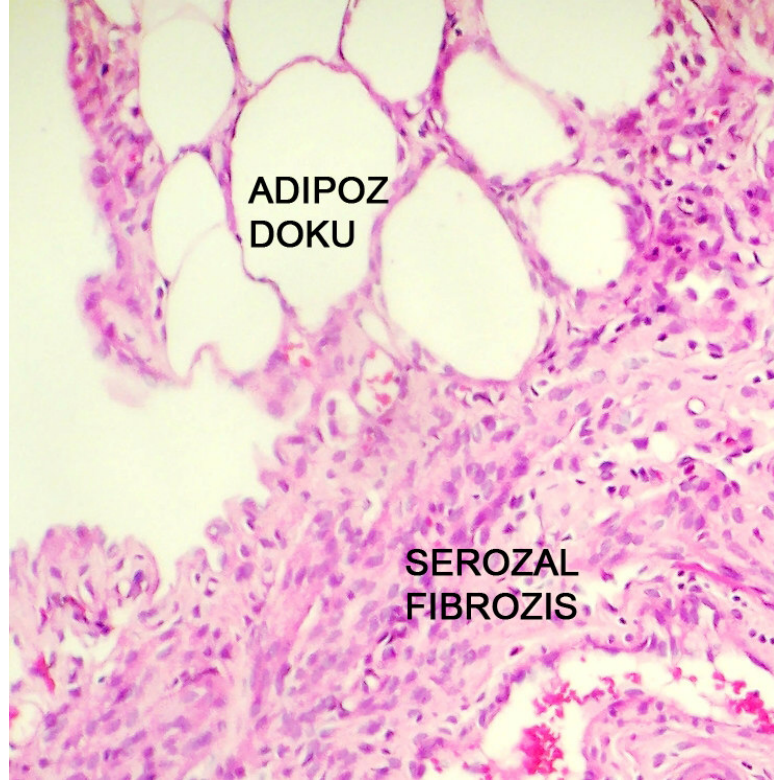


Şekil 9. Hiç adezyon oluşmamış hornlar

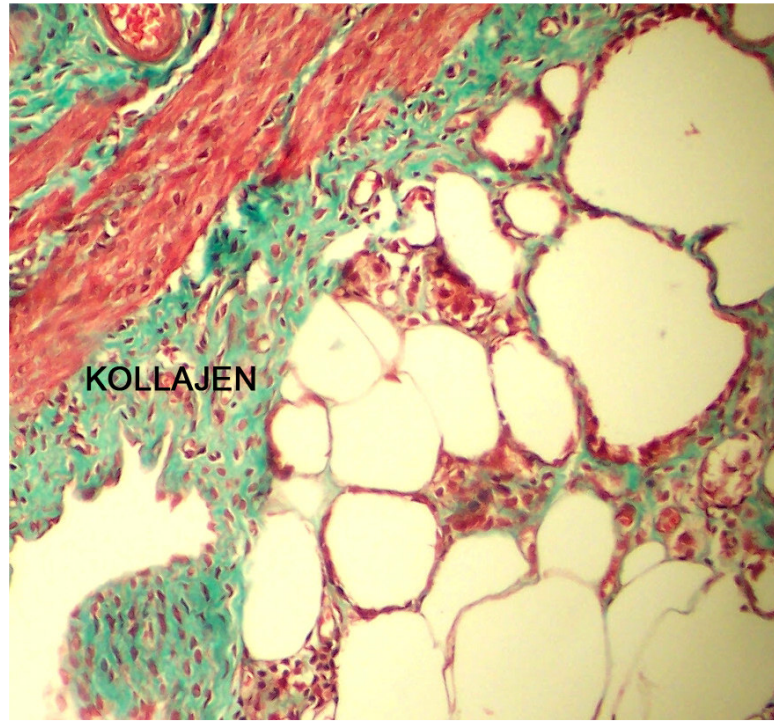


Şekil 10. İntrakardiyak kan alma işlemi





Şekil 11. Serozal fibrözis adipoz dokuya adezyon göstermektedir.  
Grade 3 fibrözis, grade 2 inflamasyon ( Hematoksilen eosin x 100)



Şekil 12. Kollajenize adezyon alanı ve mononükleer inflamatuvar hücreler  
Grade 3 fibrözis, grade 2 inflamasyon ( Mason trikrom yöntemi x 200)



Şekil 13. Van Gieson boyama yöntemi ile serozal kollajen  
Grade 2 fibrözis (kırmızı renkte) ve grade 1 inflamasyon  
(Van Gieson x 100)



Şekil 14. Bağ dokusu boyama yöntemi ile serozal kollajen  
Grade 3 fibrözis oluşumu (yeşil renkte) ve  
Grade 3 inflamasyon (Mason trikrom x 200)

## V. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızdaki amacımız resveratrolün ve veriliş şeklinin postoperatif adezyon oluşumuna etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda resveratrol uygulama ile adezyon önleyici etki, kontrol grubu ve diğer tedavi grupları ile karşılaştırılmıştır. Resveratrolün, s.c. plus grubunda adezyon oluşan horn sayısını bariz azalttığı bulunmuştur ( $X^2$  testi  $P<0.001$ ). Resveratrol ve postoperatif adezyon oluşumu ile ilgili literatürde çalışmaya rastlanmamaktadır. Resveratrolün antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik ve damar gevşetici etkileri ile adezyon oluşumunu azaltabileceği düşünüldü (173,188,189).

Adezyon oluşumu genellikle anormal peritoneal iyileşmeyi takiben fibrinolizis yetersizliği ile oluşur. Fibrinolizisin yetersizliği iki mekanizma ile oluşabilir. Ya fibrinin aşırı üretimi ya da plazminojen aktivatör inhibitörlerinin aktivitelerinde olan fazlalıklarla oluşur. Her iki durumun oluşması genelde travma ve inflamasyon süreciyle gerçekleşir (2). Doku iskemisinin fibrinolitik aktiviteyi olumsuz etkilediği de gösterilmiştir (5). İnflamatuvar peritonda gösterilmiş olan plazminojen aktivatör inhibitörleri normal peritonda tespit edilememiştir (42). Fibrinolitik sistemin adezyon oluşumunda önemi düşünüldüğünde resveratrolün t-PA ve u-PA artırıcı etkisinde adezyon oluşumunu engelleyebilme etkisi için bir mekanizma olarak düşünülebilir (193).

Resveratrolle ilgili yapılan araştırmalarda NO düzeyini artırarak, damar tonusunu azalttığı, damar düz kas çoğalmasını düzenlediği, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizmalarla, adezyon oluşumunda sorumlu olduğu düşünülen iskemiyeye, iskemi-reperfüzyon hasarına ve trombositlere karşı gelişecek normalde koruyucu olan cevapların, aşırılığı engellenmiş olabilir (190,191,192,193). Resveratrol

trombosit kaynaklı PAF ile  $Ca^{+2}$ 'u azaltıcı, AA kendisinin beraberinde AA'den sentezlenen PG, LT'in agregasyon etkilerini azaltıcı ve endotel kaynaklı NO'in antitrombotik etkisini artırıcı özelliği sayesinde; adezyon oluşumuna olumsuz etki etmiş olabilir (170,178,221,223). Kalsiyumun plazminojen aktivatörlerinin sentezinde rol oynaması nedeniyle, kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon oluşumunu engellemede etkili olduğunu tespit eden deneylere dayanarak, resveratrolünde bu mekanizma üzerinden etkili olabileceği konusunda bir düşünce oluşabilir (1,49,100,101). Farelere intraperitoneal olarak  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$  uygulaması ile adezyonların arttığı çalışmalara ışığında (95,96); resveratrolün COX ve lipooksijenaz enzimlerini baskılayarak PG ve LT gibi maddelerin oluşumunu farklı yerlerde olumsuz etkileyerek, adezyon oluşumunu azaltmış olabilir.

Adezyon skorları açısından gruplar ikili karşılaştırıldığında s.c. plus grubunda, s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus gruplarına göre belirgin bir azalma gözlemlendi ( $P<0.001$ ). S.c. plus grubunda operasyondan önce ve postoperatif beş gün uygulanan resveratrol travma, iskemi, iskemi-reperfüzyon ve iyileşme döneminde ortaya çıkan mediatörlerin bir çoğunun etkisini hafiflettiği düşünülebilir (198,201). Yapılmış diğer araştırmalarda bu mediatörlerin etkisini azaltmak için, başka antiinflamatuvar ilaçların operasyon öncesi başlanması daha etkili olması da bu gruptaki başarıyı açıklayabilir. Direkt uygulama ile o bölgeye resveratrolün ulaşması daha kolay, sistemik uygulama ile ulaşması ihtimali oluşabilecek iskemi nedeniyle daha zor bir durum gibi görünse de olayın sistemik bir süreç olduğu düşünülünce, sistemik tedavinin daha etkin olabileceği düşünülebilir (92,94,158,160). Normal adezyon oluşum sürecinde fibrinojen ve kollajenin 5-10. günler arasında yapıları tümü ile organize olur (16). S.c. plus grubunda resveratrol verilmesinin 5 gün daha uzatılması, adezyon oluşumunu engellemede önemli unsurlardan birisi olarak görülebilir.

Grupları adezyonların inflamasyonu ve fibrozisleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ( $P>0.05$  -  $P>0.05$ ). Resveratrolün nötrofillerin adezyonunu azaltıcı etkisinin, oluşan adezyonlarda inflamasyonu azaltabileceği düşünülmüştü (205). Serozal inflamatuvar reaksiyon ve fibroblast proliferasyonunda trombositlerin çok önemli rol oynadığı düşünülerek; resveratrolün antitrombotik etki ile inflamasyonu baskılayacağı ve adezyonu azaltacağı düşünülebilirdi (1). Ayrıca aktive trombositlerden salınan PDGF ve TGF- $\beta$ 'nin trombus oluşumuna katkıda bulunduğu, inflamatuvar hücre göçü ve hücresel yapışmada önemli rol oynadığı ve fibroblastlardan kollajen sentezini uyardığına yönelik

tespitler vardır (65,66). Bu tespitlere dayanarak resveratrolün antitrombotik etki ile inflamasyonu baskılayacağı ve adezyonu azaltacağı düşünülebilir.

Resveratrolün bakır şelasyon kapasitesinin yüksekliği, antioksidan özelliği ve radikal süpürücü etkileri vardır. Radikal süpürücü etkisinin troloxu göre daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (205,206). Ayrıca resveratrolün lipid peroksidasyon göstergesi kabul edilen MDA düzeylerini de azalttığı bulunmuştur (205,207,208). Özellikle reperfüzyonla oluşacak hasarlanmaların, antioksidanlarla ön tedavi yapılması durumunda azaltıldığı çalışmalar vardır (184). Resveratrolün lipid peroksidasyonunu önlediği ve infarkt alanlarını küçülttüğü gözlenmiştir (165,216,218). Deneyimizde MDA değerlendirmeye yönelik yaptığımız TBARS ölçümlerinde de kontrol grubu ile s.c. sham grubu arasındaki fark anlamlı bulundu. Kontrol grubu ile s.c. plus grubu arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır. Buna neden olabilecek bir durumsa; özellikle 7.grupta belirgin olan, son 3 gruptaki yara yeri inflamasyonudur. Resveratrolün bu beklenmeyen etkisi son 3 gruptaki MDA değerlendirilmesini anlamsız kılmış olabilir.

Resveratrolün etanol nedeniyle oluşmuş peroksidasyona bağlı nörodejeneratif değişiklikleri, antioksidan özelliği ile azaltabilmesi etkisinden yararlanabileceği düşünülerek araştırmamızda TAK ölçümleride yapılmıştır (165,218). Ayrıca merkezi sinir sisteminde iskemide ve Alzheimer hastalığında, resveratrol hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellediği ve hücrel dejenerasyonu önlediği bulunmuştur (247). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak TAK ölçümlerimizde kontrol grubu ile s.c. plus grubu arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar ile adezyon oluşumu ile ilgili bilgilerimiz gittikçe artmaktadır. Artık günümüz cerrahisinde, adezyonların oluşumu cerrahi tedavinin başarısını etkiler gözüyle bakılmaktadır. Adezyonların özellikle infertilite nedeniyle laparaskopi yapılmış hastalarda önemli olduğunda birçok çalışma ile gösterilmiştir. 1 hafta – 3 yıl gibi postoperatif bir dönemden sonra, 6 – 188 aralığında değişen hasta sayılarına sahip 6 araştırmada adezyon tespit edilen hastaların oranı %71 - %100 arasında değişiklik göstermiştir (256,257,258,259,260,261).

Son yıllarda postoperatif adezyon oluşumunu engellemek için önerilenler ise; operasyonda periton travmasını en aza indirmek, inflamatuvar yanıtı azaltmak, koagülasyonu baskılamak, fibrinolitik aktiviteyi artırmak, hasarlı yüzeyleri birbirinden ayırmaktır. Laparoskopik operasyonlar, mikrocerrahi teknikler ve lazer kullanımı gibi doku travmasını en aza indiren teknikler ve de iyi hemostaz sağlamak adezyon oluşumunun azatılmasında istenilen sonuçları vermemiştir. Bu yüzden cerrahi yöntemlerin dışında, etkili olabilecek ajanların aranmasında devam edilmektedir. Dikkat edilmesi gerekenler ise, travmadan sonraki ilk hafta adezyonların oluşumunda ki en kritik dönemdir ve adezyon oluşumunu engelleyecek yöntemler bu dönemde oluşacak seri reaksiyonları bariz şekilde engellemelidir.

Postoperatif adezyon oluşumunu azaltan adjuvanlar ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Bu amaçla travmaya uğramış alanda fibrin eksuda oluşumunu azalttığı düşünülen antiinflamatuvar ilaçlar denenmiştir. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle steroidler ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla bir çok deney yapılmıştır. İntraperitoneal steroid solüsyonlarının rat modelinde adezyon oluşumunu azalttığını bildiren bir çalışmanın aksine, etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (10,262,263).

Intraperitoneal cerrahide steroidlerin kullanımında farklı sonuçlar sunmaktadır. Bu duruma etken olarak; peritoneal hasarın oluşturduğu inflamatuvar sürecin, steroidlerin oluşturduğu düzenleyici yanıtın fazla olması olduğu düşünülmüştür. Bilindiği gibi steroidler yüksek dozda kullanıldığında, sistemik etkileri ön plana çıkmakta ve immüsupresyon ile yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır. NSAİD ise AA metabolizmasını etkileyerek, PG, LT ve tromboksanın sentezini azaltırlar (95). Steroid ilaçlar ve NSAİD ile benzer mekanizmalarla etki gösteren resveratrolünde, yine benzer bulgu olarak yara iyileşmesine olumsuz etkileri tespit edildi. Resveratrolün uzun süreli, sistemik ve yüksek doz uygulaması ile yara iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği de düşünülmüştür.

Çalışmamızda uygulanan tedavilerle ilgili teknik bir zorluk ile karşılaşılmamıştır. Oluşan postoperatif adezyon genelde cerrahi uyguladığımız alanlarda sınırlı kaldı. Resveratrolün mekanik bariyer uygulama esnasında gereken özel koşulları gerektirmemesi ve kullanımında kolay olması avantajlarıdır. Ayrıca uzun süreli kalan mekanik bariyerlerin fertilitiyi etkileyebileceği düşünülünce resveratrolün böyle bir handikabıda

yoktur. Resveratrolün olduğu düşünölen yararlı etkileri göz önüne alınarak ilaç olarak geliştirilmesi için, üzerinde daha çok araştırılma yapılması gereken bir maddedir.

## VI. SONUÇ:

1. Adezyon oluşan horn sayıları incelendiğinde s.c. plus grubunda belirgin bir azalma mevcuttur.
2. S.c. plus grubunda hornlarda oluşan adezyon yüzdesi (büyüklüğü) belirgin şekilde düşüktür. Özellikle de s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus gruplarından belirgin olarak düşüktü.
3. S.c. plus grubunda hornlarda oluşan adezyon şiddeti (güçlülüğü, sağlamlığı) belirgin şekilde düşüktür. Özellikle de s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus gruplarından belirgin olarak düşüktü.
4. S.c. plus grubunda hornlarda oluşan adezyonun total skor ortalamaları belirgin şekilde düşüktür. Özellikle de s.c. sham, i.p. tek doz ve i.p. plus gruplarından belirgin olarak düşüktü.
5. Gruplar arasında adezyonların fibrözis ve inflamasyonu açısından bir fark tespit edilmemiştir.
6. S.c. sham grubunda ratların serumunda ölçülen TBARS ortalamaları belirgin olarak yüksektir.
7. S.c. plus grubunda ratların serumunda ölçülen TAK ortalamaları belirgin olarak yüksektir.
8. S.c. tek doz grubunda %40, i.p. plus grubunda %50, s.c. plus grubunda da %70 insizyonun inflamasyon gösterdiği tespit edildi.
9. Resveratrolün antiinflamatuvar, antioksidan etkileri ve yara iyileşmesi üzerine olan etkileri geniş çalışmalar ile araştırılmalı ve postoperatif adezyon önlemedeki klinik yeri belirlenmelidir.



## VII. ÖZET

### **RAT UTERİN HORN ADEZYON MODELİNDE POSTOPERATİF ADEZYONUN ÖNLENMESİNE RESVERATROLÜN ETKİSİ**

**Amaç:** Rat uterin horn adezyon modelinde, adezyon oluşumunun engellenmesine şaraptaki doğal bir fitoöstrojen olan resveratrolün etkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Rastgele seçilerek 10 rattan oluşan 7 grub opere edildi. Kontrol ve diğer iki sham grubuna resveratrol çözücü solüsyonu uygulandı. İntraperitoneal (i.p.) tek doz grubuna zedelenmeden hemen sonra intraperitoneal, subkutan (s.c.) tek doz grubuna zedelenmeden 30 dakika önce subkutan resveratrol (10mg/kg) verildi. Son iki grupta uygulamalara beş gün daha devam edildi. Postoperatif 14.günde tekrar opere edildiler, adezyonlar tespit edilip, skorlandı. İnflamasyon ve fibrözis skorları değerlendirildi. TAK ve TBARS ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Adezyon oluşumu karşılaştırıldığında son grupta diğerlerine göre belirgin bir azalma bulundu. TAK ölçümlerinde kontrol grubu ile s.c. plus grubu arasında anlamlı fark bulundu. İnflamasyon ve fibrözis skorları açısından gruplar arasında bir fark bulunamadı.

**Sonuç:** Adezyon oluşumu s.c. plus grubunda anlamlı olarak düşüktür.

**Anahtar kelimeler:** Adezyon, inflamasyon skoru, Total antioksidan kapasite, Resveratrol

## VIII. SUMMARY

**Background:** Our aim was to investigate the anti-adhesion potential of resveratrol, a phytoestrogen naturally found in wine, in a rat uterine horn model.

**Methods:** The rats operated on were randomized into seven groups each consisting of 10 rats: (i) Control group, no adjuvant therapy; (ii) Intraperitoneal (i.p.) 10 mg/kg of resveratrol's (RS) dilution vehicle; (iii) Subcutaneous (s.c.) 10 mg/kg of RS's dilution vehicle; (iv) i.p. 10 mg/kg of RS; (v) s.c. 10 mg/kg of RS; (vi) i.p. RS and s.c. RS daily for five days; (vii) s.c. 10 mg/kg of RS and s.c. RS daily for five days. On the postoperative 14th day adhesion score, inflammation and tissue fibrosis scores were determined. The levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and total antioxidant capacity (TAC) were measured.

**Results:** Animals treated with repeated s.c. resveratrol solution had adhesions graded significantly less severe than either the vehicle control or i.p. treatment or i.p. plus s.c. injection animals. TAC of control group rats was significantly lower than animals treated with repeated s.c. resveratrol solution. No significant differences were observed between the groups due to fibrosis scores and inflammation scores.

**Conclusion:** Repeated s.c. resveratrol solution significantly reduced the adhesion formation.

**KEY WORDS** Adhesion/ Inflammation scores/Resveratrol/ Total antioxidant capacity

## IX. TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca yanımda olup, her zaman benden desteklerini esirgemeyen;  
öncelikle tüm aileme  
abisinin bir tanesi Gülseren'e ve tabii ki arkadaşlarına

Bu çalışmanın konusunu öneren ve çalışma sırasında yardımlarını esirgemeyen;  
değerli hocalarımız sayın Yrd.Doç. Dr. Yaprak ÜSTÜN  
ve  
Yrd.Doç. Dr. Yusuf ÜSTÜN  
başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Özellikle Dr.Yüksel IŞIK, Dr.Melih AKIN ve Uz.Dr. Neslihan YÜCEL olmak üzere  
tüm arkadaşlarıma,

bilgi işlem sekreterimiz Mehmet TAŞKAYA'ya,

bana zor anlarımda destek olan eski intörnlerim Dr.Mücahit ve Dr.Necmettin'e,

Kadın hastalıkları ve doğum ekibinin tümüne,

hastahane personellerimize

Her şey için teşekkür ederim.

## X. KAYNAKLAR

1. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1984 Apr;41(4):497-507.
2. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996 Jan;41(1):35-41.
3. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg.* 1973 Sep;126(3):345-53.
4. Ryan GB, Grabety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesion: A study of mechanisms. *Am J Pathol* 1971;65:117-148.
5. Buckman RF Jr, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res.* 1976 Aug;21(2):67-76.
6. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. *Br J Surg.* 1962 Jul;50:10-6.
7. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1971 Sep;133(3):497-511.
8. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res.* 1976 Jan;20(1):1-5.
9. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg.* 1973 Jan;125(1):80-8.
10. Di Zerega GS, Hodgen GD. Prevention of postsurgical tubal adhesions: comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:173-8.
11. Seitz HM Jr, Schenker JG, Epstein S, Garcia CR. Postoperative intraperitoneal adhesions: a double-blind assessment of their prevention in the monkey. *Fertil Steril.* 1973 Dec;24(12):935-40.
12. Holtz G, Kling OR. Effect of surgical technique on peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril.* 1982 Apr;37(4):494-6.
13. Choe JK, Dawood MY, Andrews AH. Conventional versus laser reanastomosis of rabbit ligated uterine horns. *Obstet Gynecol.* 1983 Jun;61(6):689-94.
14. Kao LW, Giles HR. Laser-assisted tubal anastomosis. *J Reprod Med.* 1995 Aug;40(8):585-9.
15. Luciano AA, Hauser KS, Benda J. Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 May 1;146(1):88-92.
16. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril.* 1994 Feb;61(2):219-35.
17. Bizer LS, Liebling RW, Delany HM, Gliedman ML. Small bowel obstruction. *Surgery.* 1981 Apr;89(4):407-13.

18. Siegler AM. Evaluation of tubal factors in infertility and management of tubal obstruction. *Clin Obstet Gynecol.* 1979 Mar;22(1):81-99.
19. Diamond MP, Hershlag A. Adhesion formation/reformation. *Prog Clin Biol Res.* 1990;358:23-33.
20. Çadırcı M. Postoperatif adezyonların önlenmesinde diklofenak, verapamil ve vitamin E'nin etkinliği. Uzmanlık tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. 1994.
21. Walker AP, Condon RE. Peritonitis and intraabdominal abscess. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Huser WC (eds). *Principles of surgery.* Signapere :Kim Hup Lee printing Co Pte Ltd.1989;sy:1459-91.
22. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):566-8.
23. Wipfli-Funke A, Heidrich J, Riedel HH. Chronic recurrent abdominal pain--significance and success of laparoscopic/pelviscopic adhesiolysis. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(2):72-6.
24. Hallfeldt KK, Kantelhardt T, Waldner H, Schweiberer L. Laparoscopic adhesiolysis in therapy of chronic abdominal pain. *Zentralbl Chir.* 1995;120(5):387-91.
25. Bojahr B, Romer T, Lober R. The value of laparoscopy in diagnosis and therapy in patients with chronic pelvic pain. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(6):304-9.
26. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med.* 1992 Feb;37(2):107-21; discussion 121-2.
27. Jonathan E. Rhodas: The Peritoneum. *Gastroentoloji (Ed.Bochus) Vol.2:902-908.*1990.
28. Kocatürk U. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü 1991 sy:688.
29. Carter D, True L, Otis CN. Serous membranes. Sternberg SS. *Hystology for pathologists.* New York 1992, Chapter 25, sy: 499-514.
30. Odar İV. *Anatomy Ders Kitabı 2.cilt, 10.baskı, Ankara, 1977, sy:25-26.*
31. Fawcett DW. *Histology: Bloom and Falcet, 1986, 7.baskı, sy:25-26.*
32. Renvall SY. Peritoneal metabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand Suppl.* 1980;503:1-48.
33. Christopher D. *Temel Cerrahi. Güven Matbaası. Ankara, 1972,cilt2,sy:520-34.*
34. Ellis H. Akut sekonder peritonit. *Maingot Abdominal Operasyonlar. Nobel Tıp Kitabevi, 1989;cilt 1, sy: 327-39.*
35. Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J Surg Res.* 1995 Sep;59(3):344-8.
36. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg.* 1993 Jan;165(1):127-30.
37. Tagart RE. The suturing of abdominal incisions. A comparison of monofilament nylon and catgut. *Br J Surg.* 1967 Nov;54(11):952-7.
38. Adamsons RJ, Kahan SA. The rate of healing of incised wounds of different tissues in rabbits. *Surg Gynecol Obstet.* 1970 May;130(5):837-46.
39. Rodgers KE, diZerega GS. Modulation of peritoneal re-epithelialization by postsurgical macrophages. *J Surg Res.* 1992 Nov;53(5):542-8.
40. Walker E.M. Effects of blood bile and starch in the peritoneal cavity of the rat. *J. Anat* 126 (3) (1978) 495-507.
41. DiZerega GS, Rodgers KE. Intra-peritoneal adhesions. In *The Peritoneum.* New York: Springer-Verlag; 1992;274-307.
42. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet.* 1990 May 12;335(8698):1120-2.

43. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HA. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg.* 1989 Apr;76(4):382-4.
44. Sarı S. Göbek üstü median kesilerde periton dikilmesi ve açık bırakılmasının cerrahideki önemi. Doçentlik tezi. Ankara 1973
45. Peacock VW. Healing and repair of viscera in wound repair. 2nd. Edition. Philadelphia, WB. Saunders Co, 1976, p.614
46. Thomas B. Hugh. Charles Nankıvell: Is closure of the peritoneal layer necessary in the repair of midline surgical abdominal wound? *World journal of Surgery* 14.231-234,1990
47. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The Healing Of Peritoneum Under Normal And Pathological Conditions. *Br J Surg.* 1965 Jun;52:471-6.
48. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg.* 1995 Mar;82(3):414-7.
49. Steinleitner A, Lambert H, Montoro L, Kelly E, Swanson J, Sueldo C. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril.* 1988 Nov;50(5):818-21.
50. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, Langer R, David MP. Calcium antagonist. Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(6):529-32.
51. Nisell H, Larsson B. Role of blood and fibrinogen in development of intraperitoneal adhesions in rats. *Fertil Steril.* 1978 Oct;30(4):470-3.
52. Baillie. *The Morbid Anatomy of the Human Body.* London 1987 (1833-47)
53. Buckman RF Jr, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res.* 1976 Aug;21(2):67-76.
54. Tsimoyiannis EC, Tsimoyiannis JC, Sarros CJ, Akalestos GC, Moutesidou KJ, Lekkas ET, Kotoulas OB. The role of oxygen-derived free radicals in peritoneal adhesion formation induced by ileal ischaemia/reperfusion. *Acta Chir Scand.* 1989 Mar;155(3):171-4.
55. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery.* 1996 Jun;119(6):701-5.
56. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg.* 1980 Jun;115(6):776-80.
57. Store K. Adhesions in gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:322-7
58. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF-alpha and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science.* 1988 Aug 5;241(4866):708-12.
59. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg.* 1993 Jul;166(1):74-81.
60. Cromack DT, Porras-Reyes B, Mustoe TA. Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *J Trauma.* 1990 Dec;30(12 Suppl):S129-33.
61. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril.* 1993 Jul;60(1):1-14.
62. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest.* 1987 Feb;79(2):319-26.
63. Sato Y, Tsuboi R, Lyons R, Moses H, Rifkin DB. Characterization of the activation of latent TGF-beta by co-cultures of endothelial cells and pericytes or smooth muscle cells: a self-regulating system. *J Cell Biol.* 1990 Aug;111(2):757-63.
64. Rodgers KE, diZerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg.* 1993 Jan-Feb;6(1):9-23.
65. Knighton DR, Hunt TK, Thakral KK, Goodson WH 3rd. Role of platelets and fibrin in the healing sequence. *Ann Surg.* 1982 Oct;196(4):379-88.
66. Turgut M, Vargel I. Ark. Yara iyileşmesi sürecinin özellikleri ve değişik faktörlerin bu süreç üzerine olan etkileri. *Yeni Tıp Dergisi* 1995;12:142-9

67. Chegini N, Gold LI, Williams RS. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in surgically induced endometriosis in the rat. *Obstet Gynecol.* 1994 Mar;83(3):455-61.
68. Williams SR, Rossi AM, Ark. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res.* 1991;52:65-70
69. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res.* 1992 Jan;52(1):65-70.
70. Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature.* 1994 Aug 4;370(6488):341-7.
71. Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD. Pathology of recombinant human transforming growth factor-beta 1 in rats and rabbits. *Int Rev Exp Pathol.* 1993;34 Pt B:43-67.
72. Sanderson N, Nagy P, et al. Hepatic expression of mature transforming growth factor B1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;92:2572-2576.
73. Kane CJ, Hebda PA, Mansbridge JN, Hanawalt PC. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing. *J Cell Physiol.* 1991 Jul;148(1):157-73.
74. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. II. Carbon dioxide laser and surgical microscissors. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 May;160(5 Pt 1):1068-72.
75. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. I. Carbon dioxide laser and electromicrosurgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 May;160(5 Pt 1):1062-7.
76. Pittaway DE, Maxson WS, Daniell JF. A comparison of the CO2 laser and electrocautery on postoperative intraperitoneal adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril.* 1983 Sep;40(3):366-8.
77. Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, Luciano AA. Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertil Steril.* 1990 Jun;53(6):1008-11.
78. Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril.* 1991 Apr;55(4):700-4.
79. Brill AI, Nezhat F, Nezhat CH, Nezhat C. The incidence of adhesions after prior laparotomy: a laparoscopic appraisal. *Obstet Gynecol.* 1995 Feb;85(2):269-72.
80. Smith GJE. Is the Apposition of peritoneum to peritoneum Surgical Error? *Brit.Med.J* 1991 January 5.
81. Juskiewicz M. Experiments on new synthetic and non-absorbable surgical threads. *Polim Med.* 1998;28(1-2):33-58.
82. Bakkum EA, Dalmeijer RA, Verdel MJ, Hermans J, van Blitterswijk CA, Trimbos JB. Quantitative analysis of the inflammatory reaction surrounding sutures commonly used in operative procedures and the relation to postsurgical adhesion formation. *Biomaterials.* 1995 Nov;16(17):1283-9.
83. Cursio R, Gugenheim J, Mouiel J, Saint-Paul MC, Ragusa L, Bronsino E, Canino V. The biocompatibility of suture materials used in colon surgery. An experimental study in the rat. *Minerva Chir.* 1999 Jan-Feb;54(1-2):49-55.
84. Outlaw KK, Vela AR, O'Leary JP. Breaking strength and diameter of absorbable sutures after in vivo exposure in the rat. *Am Surg.* 1998 Apr;64(4):348-54.
85. Uff CR, Scott AD, Pockley AG, Phillips RK. Influence of soluble suture factors on in vitro macrophage function. *Biomaterials.* 1995 Mar;16(5):355-60.

86. Saravelos HG, Li TC. Physical barriers in adhesion prevention. *J Reprod Med.* 1996 Jan;41(1):42-51.
87. O'Brien WF, Drake TS, Bibro MC. The use of ibuprofen and dexamethasone in the prevention of postoperative adhesion formation. *Obstet Gynecol.* 1982 Sep;60(3):373-8.
88. Thrash CR, Cunningham DD. Stimulation of division of density inhibited fibroblasts by glucocorticoids. *Nature.* 1973 Apr 6;242(5397):399-401.
89. Granat M, Schenker JG, Mor-Yosef S, Rosenkovitch E, Castellanos RC, Galili U. Effects of dexamethasone on proliferation of autologous fibroblasts and on the immune profile in women undergoing pelvic surgery for infertility. *Fertil Steril.* 1983 Feb;39(2):180-6.
90. 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.* 1975 Apr;110(4):429-32.
91. Larsson B, Svanberg SG, Swolin K. Oxyphenbutazone--an adjuvant to be used in prevention of adhesions in operations for fertility. *Fertil Steril.* 1977 Aug;28(8):807-8.
92. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril.* 1980 Jul;34(1):46-9.
93. DeSimone JM, Meguid MM, Kurzer M, Westervelt J. Indomethacin decreases carrageenan-induced peritoneal adhesions. *Surgery.* 1988 Oct;104(4):788-95.
94. Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res.* 1983 Mar;34(3):219-26.
95. Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP. Prostaglandins--a role in adhesion formation. An experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(4):339-41.
96. Golan A, Bernstein T, Wexler S, Neuman M, Bukovsky I, David MP. The effect of prostaglandins and aspirin--an inhibitor of prostaglandin synthesis--on adhesion formation in rats. *Hum Reprod.* 1991 Feb;6(2):251-4.
97. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Müze Matbaası Ankara. 1983: cilt2.sy:1079,1281-4,1684-91. cilt 3. sy: 2646-50
98. Engle WA, Yoder MC, Baurley JL, Yu PL. Vitamin E decreases superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes. *Pediatr Res.* 1988 Mar;23(3):245-8.
99. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):949-51.
100. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Sanchez I, Sueldo C. Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbit. *J Surg Res.* 1990 Jan;48(1):42-5.
101. Chand N, Diamantis W, Pillar J, Sofia RD. Inhibition of allergic and non-allergic histamine secretion from rat peritoneal mast cells by calcium antagonists. *Br J Pharmacol.* 1984 Dec;83(4):899-902.
102. Maurer JH, Bonaventura LM. The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation. *Fertil Steril.* 1983 Apr;39(4):485-9.
103. SANDBERG N. Enhanced Rate Of Healing In Rats With An Increased Rate Of Histamine Formation. *Acta Chir Scand.* 1964 Jan-Feb;127:9-21.
104. Pfeiffer WH. Adjuvants in tubal surgery. *Fertil Steril.* 1980 Mar;33(3):245-56.
105. Ramos BF, Qureshi R, Olsen KM, Jakschik BA. The importance of mast cells for the neutrophil influx in immune complex-induced peritonitis in mice. *J Immunol.* 1990 Sep 15;145(6):1868-73.



106. Qureshi R, Jakschik BA. The role of mast cells in thioglycollate-induced inflammation. *J Immunol.* 1988 Sep 15;141(6):2090-6.
107. Collins SM, Marzio L, Vermillion DL. The immunomodulation of gut motility: factors that determine proliferation of mast cell in the sensitized gut. *Gastroenterology* 1988;94:A74
108. Ramos BF, Zhang Y, Qureshi R, Jakschik BA. Mast cells are critical for the production of leukotrienes responsible for neutrophil recruitment in immune complex-induced peritonitis in mice. *J Immunol.* 1991 Sep 1;147(5):1636-41.
109. Serafin ES. Drugs used in the treatment of asthma. Goldman & Gildman's *The pharmacological basis of therapeutics.* 9th ed. Mc Graw-Hill 1996 Chapter 28, sy:667-9
110. Theoharides TC, Sieghart W, Greengard P, Douglas WW. Antiallergic drug cromolyn may inhibit histamine secretion by regulating phosphorylation of a mast cell protein. *Science.* 1980 Jan 4;207(4426):80-2.
111. Dunn RC, Steinleitner AJ, Lambert H. Synergistic effect of intraperitoneally administered calcium channel blockade and recombinant tissue plasminogen activator to prevent adhesion formation in an animal model. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 May;164(5 Pt 1):1327-30.
112. Kane KK. Fibrinolysis--a review. *Ann Clin Lab Sci.* 1984 Nov-Dec;14(6):443-9.
113. Francis Wf, Marder VJ. Mechanisms of fibrinolysis. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lictman MA. *Haematology.* 4 ed. 1991, sy:1313-21
114. Dorr PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN, Veldhuizen RW, Rolland R. Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990 Dec;37(3):287-91.
115. Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC Jr. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril.* 1989 Mar;51(3):509-12.
116. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, diZerega GS. Synergistic effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril.* 1991 Feb;55(2):389-94.
117. Fayez JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Nov;157(5):1184-8.
118. Hammerschmidt DE, Kotasek D, McCarthy T, Huh PW, Freyburger G, Vercellotti GM. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor. *J Lab Clin Med.* 1988 Aug;112(2):254-63.
119. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P, Roy S. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, prevents postsurgical adhesion reformation in rabbits. *Obstet Gynecol.* 1990 Jun;75(6):926-8.
120. Kozak O, Coşkun A, Yıldız M. Ve ark. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde aprotininin rolü. *Klin Deney Cerrah Derg.* 1994;2;121-4
121. Kapur BM, Talwar JR, Gulati SM. Use of Papase in prevention of experimental peritoneal adhesions. *Surgery.* 1969 Apr;65(4):629-32.
122. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg.* 1974 Jun;108(6):849-53.
123. Jarvinen PA, Nummi S. Prevention of intraperitoneal adhesions by dextran. Hydrocortisone and chymotrypsin. An experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976;55(3):271-3.
124. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Cantor B. Poloxamer 407 as an intraperitoneal barrier material for the prevention of postsurgical adhesion formation and reformation in rodent models for reproductive surgery. *Obstet Gynecol.* 1991 Jan;77(1):48-52.

125. West JL, Chowdhury SM, Sawhney AS, Pathak CP, Dunn RC, Hubbell JA. Efficacy of adhesion barriers. *J Reprod Med.* 1996 Mar;41(3):149-54
126. Singhal V, Li TC, Cooke ID. An analysis of factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Jul;98(7):628-36.
127. Young RL, Cota J, Zund G, Mason BA, Wheeler JM. The use of an amniotic membrane graft to prevent postoperative adhesions. *Fertil Steril.* 1991 Mar;55(3):624-8.
128. INTERCEED(TC7) Adhesion Barrier Study Group. Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED(TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective randomized multicenter clinical study. *Fertil Steril.* 1989 Jun;51(6):933-8.
129. Larsson B, Nisell H, Granberg I. Surgicel an absorbable hemostatic material in prevention with the use of hydrophilic polymer coating. *Arch Surg* 1980;115:776-80
130. The Surgical Membrane Study Group. Prophylaxis of pelvic side wall adhesions with Gore- Tex surgical membrane: a multicenter clinical investigation. *Fertile Steril* 1991;57: 921-3
131. Steinleitner A, Lopez G, Suarez M, Lambert H. An evaluation of Flowgel as an intraperitoneal barrier for prevention of postsurgical adhesion reformation. *Fertil Steril.* 1992 Feb;57(2):305-8.
132. Hill-West JL, Chowdhury SM, Dunn RC, Hubbell JA. Efficacy of a resorbable hydrogel barrier, oxidized regenerated cellulose, and hyaluronic acid in the prevention of ovarian adhesions in a rabbit model. *Fertil Steril.* 1994 Sep;62(3):630-4.
133. De Iaco P, Costa A, Mazzoleni G, Pasquinelli G, Bassein L, Marabini A. Fibrin sealant in laparoscopic adhesion prevention in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril.* 1994 Aug;62(2):400-4.
134. de Virgilio C, Dubrow T, Sheppard BB, MacDonald WD, Nelson RJ, Lesavoy MA, Robertson JM. Fibrin glue inhibits intra-abdominal adhesion formation. *Arch Surg.* 1990 Oct;125(10):1378-81; discussion 1381-2.
135. Urman B, Gomel V, Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril.* 1991 Sep;56(3):563-7.
136. Janik JS, Nagaraj HS, Groff DB. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: efficacy of povidone. *Arch Surg.* 1982 Oct;117(10):1321-4.
137. Luengo J, van Hall EV. Prevention of peritoneal adhesions by the combined use of spongostan and 32% dextran 70: an experimental study in pigs. *Fertil Steril.* 1978 Apr;29(4):447-50.
138. Neuwirth RS, Khalaf SM. Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Feb 1;121(3):420-2.
139. Utian WH, Goldfarb JM, Starks GC. Role of dextran 70 in microtubal surgery. *Fertil Steril.* 1979 Jan;31(1):79-82.
140. Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Palti Z, Finzi Z, Milwidsky A. Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: a potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Oct;159(4):957-63.
141. Adhesion Study Group. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 1983 Nov;40(5):612-9.
142. Larsson B, Lalos O, Marsk L, Tronstad SE, Bygdeman M, Pehrson S, Joelsson I. Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(5):437-41.
143. Holtz G, Baker E, Tsai C. Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and re-formation after lysis. *Fertil Steril.* 1980 Jun;33(6):660-2.

144. Jansen RP. Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Oct 15;153(4):363-71.
145. Magyar DM, Hayes MF, Spirtos NJ, Hull ME, Moghissi KS. Is intraperitoneal dextran 70 safe for routine gynecologic use? *Am J Obstet Gynecol.* 1985 May 15;152(2):198-204.
146. diZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in ovarian surgery, tubalplasty, ectopic pregnancy, endometriosis, adhesiolysis, and myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1996 Jun;8(3):230-7.
147. Borten M, Seibert CP, Taymor ML. Recurrent anaphylactic reaction to intraperitoneal dextran 75 used for prevention of postsurgical adhesions. *Obstet Gynecol.* 1983 Jun;61(6):755-7.
148. Naether OG, Fischer R. Adhesion formation after laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in polycystic ovary patients. *Fertil Steril.* 1993 Jul;60(1):95-8.
149. Nordic Adhesion Prevention Study Group. The efficacy of Interceed(TC7) for prevention of reformation of postoperative adhesions on ovaries, fallopian tubes, and fimbriae in microsurgical operations for fertility: a multicenter study. *Fertil Steril.* 1995 Apr;63(4):709-14.
150. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril.* 1983 Sep;40(3):369-72.
151. Rivkind AI, Marshood M, Durst AL, Becker Y. Cianidanol ( [+]-cyanidanol-3) prevents the development of abdominal adhesions in rats. *Arch Surg.* 1983 Dec;118(12):1431-3.
152. Camperauld I. Bucknal TE. Sutures and dressing. Bucknal TE. Ellis H. Wound healing for surgeons. *Baskı* 1984;sy:75-93
153. Dudzinski MR. Wound healing surgical instrumentation and suture material. *Te Linde's Operative Gynecology* 7.baskı, 1992;sy:230-8
154. Ellis H. İntestinal overhealing: The problem of intraperitoneal adhesions. *World J.Surg* 4 (1980) 303-6
155. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1971 Sep;133(3):497-511.
156. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg.* 1982 May;69(5):241-3.
157. Ellis H. Wound repair. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann R Coll Surg Engl.* 1978 May;60(3):219-21.
158. Bateman BG, Nunley WC Jr, Kitchin JD 3rd. Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril.* 1982 Jul;38(1):107-8.
159. Kapur BML, Talwar JR, Gulati SM. Oxyphenbutazone: antiinflammatory agent in prevention of peritoneal adhesions. *Arch Surg* 1969;98:301-2
160. Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Ibuprofen inhibition of postsurgical adhesion formation: a time and dose response biochemical evaluation in rabbits. *J Surg Res.* 1984 Feb;36(2):115-24.
161. Çağlıtüfekçi M, Dinççağ A, Özarmağan S, Mercan S. Cerrahi girişim sonucu gelişen peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde kalsiyum kanal blokerleri ve vitaminE'nin etkinliği. *Cerrahi tıp bülteni* 1993;2:10-13
162. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. *Ann Surg.* 1972 Feb;175(2):235-40.
163. Holtz G, Neff M, Mathur S, Perry LC. Effect of medroxyprogesterone acetate on peritoneal adhesion formation. *Fertil Steril.* 1983 Oct;40(4):542-4.
164. Ellis H. The etiology of postoperative abdominal adhesions: an experimental study. *Br J Surg.* 1963;50:10-6

165. Sun AY, Simonyi A, Sun GY. The "French Paradox" and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radic Biol Med.* 2002 Feb 15;32(4):314-8.
166. Das DK, Sato M, Ray PS, Maulik G, Engelman RM, Bertelli AA, Bertelli A. Cardioprotection of red wine: role of polyphenolic antioxidants. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25(2-3):115-20.
167. de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res.* 2002 Jun;54(3):503-15.
168. Celotti E, Ferrarini R, Zironi R, Conte LS. Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone. *J Chromatogr A.* 1996 Apr 12;730(1-2):47-52.
169. Juan ME, Lamuela-Raventos RM, de la Torre-Boronat MC, Planas JM. Determination of trans-resveratrol in plasma by HPLC. *Anal Chem.* 1999 Feb 1;71(3):747-50.
170. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal.* 1997;11(5):287-313.
171. Stecher G, Huck CW, Popp M, Bonn GK. Determination of flavonoids and stilbenes in red wine and related biological products by HPLC and HPLC-ESI-MS-MS. *Fresenius J Anal Chem.* 2001 Sep;371(1):73-80.
172. Acar C, Jebara VA, Portoghesi M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, Chachques JC, Fabiani JN, Deloche A, Guermonprez JL. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1992 Oct;54(4):652-9; discussion 659-60.
173. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* 2000 Jan 14;66(8):663-73.
174. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* 1997 Jan 10;275(5297):218-20.
175. Schoppner A, Kindl H. Purification and properties of a stilbene synthase from induced cell suspension cultures of peanut. *J Biol Chem.* 1984 Jun 10;259(11):6806-11.
176. Netzel M, Strass G, Bitsch I. Effect of grape processing on selected antioxidant phenolics in red wine. *J. food engineering.* 2003;56: 223-8
177. Hain R, Bieseler B, Kindl H, Schroder G, Stocker R. Expression of a stilbene synthase gene in *Nicotiana tabacum* results in synthesis of the phytoalexin resveratrol. *Plant Mol Biol.* 1990 Aug;15(2):325-35.
178. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of stilbene derivatives on arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1985 Nov 14;837(2):209-12.
179. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine (Review). *Int J Mol Med.* 2001 Jul;8(1):3-17.
180. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Urien S, Tillement JP, Bertelli A. Evaluation of kinetic parameters of natural phytoalexin in resveratrol orally administered in wine to rats. *Drugs Exp Clin Res.* 1998;24(1):51-5.
181. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Bertelli A, Tillement JP. Plasma, urine and tissue levels of trans- and cis-resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) after short-term or prolonged administration of red wine to rats. *Int J Tissue React.* 1996;18(2-3):67-71.
182. Aumont V, Krisa S, Battaglia E, Netter P, Richard T, Merillon JM, Magdalou J, Sabolovic N. Regioselective and stereospecific glucuronidation of trans- and cis-resveratrol in human. *Arch Biochem Biophys.* 2001 Sep 15;393(2):281-9.

183. Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J Nutr.* 2002 Feb;132(2):257-60.
184. Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res.* 2000 Aug 18;47(3):549-55.
185. Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci.* 1999;64(26):2511-21.
186. Bertelli AA, Giovannini L, Giannessi D, Migliori M, Bernini W, Fregoni M, Bertelli A. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int J Tissue React.* 1995;17(1):1-3.
187. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem.* 2003 Feb;36(1):79-87.
188. German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:561-93.
189. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci.* 2001 Nov 21;70(1):81-96.
190. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res.* 1983 Nov;53(5):557-73.
191. Deckert V, Desrumaux C, Athias A, Duverneuil L, Palleau V, Gambert P, Masson D, Lagrost L. Prevention of LDL alpha-tocopherol consumption, cholesterol oxidation, and vascular endothelium dysfunction by polyphenolic compounds from red wine. *Atherosclerosis.* 2002 Nov;165(1):41-50.
192. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet.* 1993 Feb 20;341(8843):454-7.
193. Li HF, Chen SA, Wu SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+)-activated K<sup>+</sup> current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000 Mar;45(4):1035-45.
194. Andriambeloson E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br J Pharmacol.* 1997 Mar;120(6):1053-8.
195. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol.* 1993 Aug;265(2 Pt 2):H774-8.
196. Chen CK, Pace-Asciak CR. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen Pharmacol.* 1996 Mar;27(2):363-6.
197. Leikert JF, Rathel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation.* 2002 Sep 24;106(13):1614-7.
198. Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells : A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Feb;19(2):419-26.
199. El-Mowafy AM, White RE. Resveratrol inhibits MAPK activity and nuclear translocation in coronary artery smooth muscle: reversal of endothelin-1 stimulatory effects. *FEBS Lett.* 1999 May 14;451(1):63-7.
200. Mizutani K, Ikeda K, Yamori Y. Resveratrol inhibits AGEs-induced proliferation and collagen synthesis activity in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jul 21;274(1):61-7.
201. Murcia MA, Martinez-Tome M. Antioxidant activity of resveratrol compared with common food additives. *J Food Prot.* 2001 Mar;64(3):379-84.

202. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, Carrier MJ. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature*. 2001 Dec 20-27;414(6866):863-4.
203. Blardi P, De Lalla A, Volpi L, Di Perri T. Stimulation of endogenous adenosine release by oral administration of quercetin and resveratrol in man. *Drugs Exp Clin Res*. 1999;25(2-3):105-10.
204. Bradamante S, Piccinini F, Barenghi L, Bertelli AA, De Jonge R, Beemster P, De Jong JW. Does resveratrol induce pharmacological preconditioning? *Int J Tissue React*. 2000;22(1):1-4.
205. Ferrero ME, Bertelli AE, Fulgenzi A, Pellegatta F, Corsi MM, Bonfrate M, Ferrara F, De Caterina R, Giovannini L, Bertelli A. Activity in vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium. *Am J Clin Nutr*. 1998 Dec;68(6):1208-14.
206. Pajdo R, Brzozowski T, Konturek PC, Kwiecien S, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik M, Ptak A, Drozdowicz D, Hahn EG. Ischemic preconditioning, the most effective gastroprotective intervention: involvement of prostaglandins, nitric oxide, adenosine and sensory nerves. *Eur J Pharmacol*. 2001 Sep 21;427(3):263-76.
207. Fauconneau B, Waffo-Teguo P, Huguet F, Barrier L, Decendit A, Merillon JM. Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using in vitro tests. *Life Sci*. 1997;61(21):2103-10.
208. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr*. 1998 Aug;68(2):258-65.
209. Fulgenzi A, Bertelli AA, Magni E, Ferrero E, Ferrero ME. In vivo inhibition of TNFalpha-induced vascular permeability by resveratrol. *Transplant Proc*. 2001 May;33(3):2341-3.
210. Burkitt MJ, Duncan J. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxyl-radical formation and DNA damage: evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel, glutathione-sparing mechanism of action. *Arch Biochem Biophys*. 2000 Sep 15;381(2):253-63.
211. Belguendouz L, Fremont L, Linard A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol*. 1997 May 9;53(9):1347-55.
212. Yamaguchi M, Jie Z. Effect of polyphenols on calcium content and alkaline phosphatase activity in rat femoral tissues in vitro. *Biol Pharm Bull*. 2001 Dec;24(12):1437-9.
213. Zhirong W, Zou J, Huang Y, Cao K, XU Y, WU JM. Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chinese Medical J*. 2002;115:378-80
214. Stewart JR, Ward NE, Ioannides CG, O'Brian CA. Resveratrol preferentially inhibits protein kinase C-catalyzed phosphorylation of a cofactor-independent, arginine-rich protein substrate by a novel mechanism. *Biochemistry*. 1999 Oct 5;38(40):13244-51.
215. Laden BP, Porter TD. Resveratrol inhibits human squalene monooxygenase. *Nutrition Res*. 2001;21,747-53
216. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci*. 2001 Jul 20;69(9):1057-65.
217. Olas B, Wachowicz B, Szewczuk J, Saluk-Juszczak J, Kaca W. The effect of resveratrol on the platelet secretory process induced by endotoxin and thrombin. *Microbios*. 2001;105(410):7-13.
218. Sun AY, Chen YM, James-Kracke M, Wixom P, Cheng Y. Ethanol-induced cell death by lipid peroxidation in PC12 cells. *Neurochem Res*. 1997 Oct;22(10):1187-92.

219. Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):593-609.
220. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res.* 1999 Aug 15;43(3):572-9.
221. Cohen RA, Weisbrod RM, Gericke M, Yaghoubi M, Bierl C, Bolotina VM. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation *Circ Res.* 1999 Feb 5;84(2):210-9.
222. Zou JG, Huang YZ, Chen Q, Wei EH, Hsieh TC, Wu JM. Resveratrol inhibits copper ion-induced and azo compound-initiated oxidative modification of human low density lipoprotein. *Biochem Mol Biol Int.* 1999 Jun;47(6):1089-96.
223. Dobrydneva Y, Williams RL, Blackmore PF. trans-Resveratrol inhibits calcium influx in thrombin-stimulated human platelets. *Br J Pharmacol.* 1999 Sep;128(1):149-57.
224. Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin Chim Acta.* 1996 Mar 15;246(1-2):163-82.
225. Kirk RI, Deitch JA, Wu JM, Lerea KM. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole food. *Blood Cells Mol Dis.* 2000 Apr;26(2):144-50.
226. Bertelli AA, Giovannini L, Bernini W, Migliori M, Fregoni M, Bavaresco L, Bertelli A. Antiplatelet activity of cis-resveratrol. *Drugs Exp Clin Res.* 1996;22(2):61-3.
227. Khanna S, Roy S, Bagchi D, Bagchi M, Sen CK. Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract. *Free Radic Biol Med.* 2001 Jul 1;31(1):38-42.
228. Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett.* 2001 Sep 28;171(1):11-6.
229. Cao Y, Cao R, Brakenhielm E. Antiangiogenic mechanisms of diet-derived polyphenols. *J Nutr Biochem.* 2002 Jul;13(7):380-390.
230. Mitchell SH, Zhu W, Young CY. Resveratrol inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res.* 1999 Dec 1;59(23):5892-5.
231. Huang C, Ma WY, Goranson A, Dong Z. Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a p53-dependent pathway. *Carcinogenesis.* 1999 Feb;20(2):237-42.
232. Casper RF, Quesne M, Rogers IM, Shirota T, Jolivet A, Milgrom E, Savouret JF. Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity. *Mol Pharmacol.* 1999 Oct;56(4):784-90.
233. Palmieri L, Mameli M, Ronca G. Effect of resveratrol and some other natural compounds on tyrosine kinase activity and on cytolysis. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25(2-3):79-85.
234. Rotondo S. Red wine, aspirin and platelet function. *Thrombosis and haemostasis* 1994;72:818-9
235. Gusman J, Malonne H, Atassi G. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis.* 2001 Aug;22(8):1111-7.
236. Martinez J, Moreno JJ. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem Pharmacol.* 2000 Apr 1;59(7):865-70.
237. Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol.* 1999 Feb;126(3):673-80.

238. Knight J, Taylor GW, Wright P, Clare AS, Rowley AF. Eicosanoid biosynthesis in an advanced deuterostomate invertebrate, the sea squirt (*Ciona intestinalis*). *Biochim Biophys Acta*. 1999 Jan 4;1436(3):467-78.
239. MacCarrone M, Lorenzon T, Guerrieri P, Agro AF. Resveratrol prevents apoptosis in K562 cells by inhibiting lipoxygenase and cyclooxygenase activity. *Eur J Biochem*. 1999 Oct 1;265(1):27-34.
240. Gentili M, Mazoit JX, Bouaziz H, Fletcher D, Casper RF, Benhamou D, Savouret JF. Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw. *Life Sci*. 2001 Feb 2;68(11):1317-21.
241. Torres-Lopez JE, Ortiz MI, Castaneda-Hernandez G, Alonso-Lopez R, Asomoza-Espinosa R, Granados-Soto V. Comparison of the antinociceptive effect of celecoxib, diclofenac and resveratrol in the formalin test. *Life Sci*. 2002 Feb 22;70(14):1669-76.
242. Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci*. 1999;64(26):2511-21.
243. Bertelli AA, Bacalini R, Battaglia E, Falchi M, Ferrero ME. Resveratrol inhibits TNF alpha-induced endothelial cell activation. *Therapie*. 2001 Sep-Oct;56(5):613-6.
244. Bhat KP, Lantvit D, Christov K, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res*. 2001 Oct 15;61(20):7456-63.
245. Cho DI, Koo NY, Chung WJ, Kim TS, Ryu SY, Im SY, Kim KM. Effects of resveratrol-related hydroxystilbenes on the nitric oxide production in macrophage cells: structural requirements and mechanism of action. *Life Sci*. 2002 Sep 13;71(17):2071-82.
246. Soleas GJ, Grass L, Josephy PD, Goldberg DM, Diamandis EP. A comparison of the anticarcinogenic properties of four red wine polyphenols. *Clin Biochem*. 2002 Mar;35(2):119-24.
247. Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol*. 2000 Oct;131(4):711-20.
248. Nihei T, Miura Y, Yagasaki K. Inhibitory effect of resveratrol on proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia in nephritic rats. *Life Sci*. 2001 May 11;68(25):2845-52.
249. Kimura Y, Okuda H. Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *J Nutr*. 2001 Jun;131(6):1844-9.
250. Ozcelik B, Serin IS, Basbug M, Uludag S, Narin F, Tayyar M. Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. *Hum Reprod*. 2003 Aug;18(8):1703-6.
251. David W. Wilson, Helene N. Metz, L. Michael Graver and Parinam S. Rao Direct Method for Quantification of Free Malondialdehyde with High-Performance Capillary Electrophoresis in Biological Samples *Clinical Chemistry*. 1997;43:1982-1984.
252. Ozcan Erel. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry* 37 (2004) 277– 285.
253. Prophet E.B., Mills B., Arrington J.B., Sobin L.H. *Laboratory Methods in Histotechnology AFIP*, Washington D.C., 1992 P, 132-133,136.
254. Pata O, Yazici G, Apa DD, Tok E, Oz U, Kaplanoglu M, Aban M, Dilek S. The effect of inducible nitric oxide synthase on postoperative adhesion formation in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Nov 10;117(1):64-9.



255. Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R, Ozyurt H, Cetin S, Karaman A, Gurbuz N, Akyol O, Aydin NE. Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. *J Pediatr Surg.* 2001 Oct;36(10):1504-9.
256. Diamond MP, Daniell JF, Feste J, Surrey MW, McLaughlin DS, Friedman S, Vaughn WK, Martin DC. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril.* 1987 May;47(5):864-6.
257. DeCherney AH, Mezer HC. The nature of posttuboplasty pelvic adhesions as determined by early and late laparoscopy. *Fertil Steril.* 1984 Apr;41(4):643-6.
258. Surrey MW, Friedman S. Second-look laparoscopy after reconstructive pelvic surgery for infertility. *J Reprod Med.* 1982 Oct;27(10):658-60.
259. Pittaway DE, Daniell JF, Maxson WS. Ovarian surgery in an infertility patient as an indication for a short-interval second-look laparoscopy: a preliminary study. *Fertil Steril.* 1985 Nov;44(5):611-4.
260. Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, van Hall EV. Adhesion formation after tubal surgery: results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients. *Fertil Steril.* 1985 Mar;43(3):395-400.
261. Daniell JF, Pittaway DE. Short-interval second-look laparoscopy after infertility surgery. A preliminary report. *J Reprod Med.* 1983 Apr;28(4):281-3.
262. Cohen BM, Heyman T, Mast D. Use of intraperitoneal solutions for preventing pelvic adhesions in the rat. *J Reprod Med.* 1983 Oct;28(10):649-53.
263. Pfeffer WH, Wheeler JE, Tschoepe RL, Wright KH, Gizang E. The effect of dexamethasone and promethazine administration on adhesion formation, tubal function, and ultrastructure following microsurgical anastomosis of rabbit oviducts. *Fertil Steril.* 1980 Aug;34(2):162-8.