

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RAT UTERİN HORN MODELİNDE POSTOPERATİF
PERİTONEAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
TRİMETAZİDİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Berna KESKİN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU**

2011 – ISPARTA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RAT UTERİN HORN MODELİNDE POSTOPERATİF
PERİTONEAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
TRİMETAZİDİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Berna KESKİN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU**

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 1780-TU-09 proje numarası ile desteklenmiştir.

2011 – ISPARTA

KABUL ve ONAY

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Adı: Rat Uterin Horn Modelinde Postoperatif Peritoneal Adezyonların
Önlenmesinde Trimetazidinin Etkinliği

Tez Yazarı: Dr. Berna KESKİN

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 08.12.2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU, SDÜ

Üye : Prof. Dr. Muhittin Tamer MÜNGAN, SDÜ

Üye : Prof. Dr. Gökhan BAYHAN, SDÜ

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Hüseyin YORGANCIGİL

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık Eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU'na, Uzmanlık Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta bölüm başkanım Prof. Dr. M. Tamer MUNGAN olmak üzere tüm değerli hocalarıma; tez çalışmalarımda emeği geçen Hayvan Laboratuvarı çalışanlarına ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU'na; Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve yardımcı personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Uzmanlık Eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm sıkıntı ve mutlulukları benimle paylaşan, bana yardımcı olan değerli eşim Dr. Muharrem KESKİN'e, benim her şeyimde emeği olan değerli insanlar anneme ve babama sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Berna KESKİN
2011 – ISPARTA

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.2 Periton Hasarı ve İyileşme Mekanizması.....	5
2.3 Anormal Peritoneal İyileşme ve Adezyon Oluşumu	6
2.4 Adezyon Oluşumunda Fibrinolizisin Rolü.....	7
2.5 Periton Dokusunun Tamirinde Mediatör Olarak Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	9
2.6 Cerrahi Teknik ve Adezyon	12
2.7 İskemi ve Adezyon	13
2.7.1. Serbest Radikaller	14
2.7.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-).....	15
2.7.1.2. Hidrojen Peroksit	15
2.7.1.3. Hidroksil Radikali	15
2.7.1.4. Singlet Oksijen.....	16
2.7.1.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler	16
2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	16
2.7.2.1. Endojen Antioksidanlar	17
2.7.2.1.1 Enzimatik Antioksidanlar	17
2.7.2.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	17
2.7.2.1.1.2. Glutasyon Redüktaz (GSH-Redüktaz).....	17
2.7.2.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	18

2.7.2.1.1.4. Katalaz	18
2.7.2.1.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar	18
2.7.2.1.3. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar	19
2.7.2.2. Eksojen Antioksidanlar	19
2.8. Postoperatif Adezyonları Önleme Prensipleri	20
2.8.1. Fibrinolitik Ajanlar	20
2.8.2. Anti-koagülan Ajanlar	21
2.8.3. Anti-inflamatuvar Ajanlar	21
2.8.4. Anti-iskemik-Antioksidan Ajanlar	22
2.8.5. Antibiyotikler	23
2.8.6. Mekanik Ayırıcılar	23
2.9. Trimetazidin	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Gereç	27
3.1.1. Deney Hayvanları	27
3.2. Yöntem	27
3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması ve Adezyon Skorlaması	27
3.2.2. Histopatolojik Analiz Yöntemleri	34
3.2.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

TMZ:	Trimetazidin
NSAİİ:	Non steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
SF:	Serum Fizyolojik
RL:	Ringer Laktat
GNRH-a:	Gonadotropin-releasing hormone analogue
PGE2:	Prostoglandin E2
tPA:	Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
TGF-α:	Transforming Büyüme Faktörü Alfa
IGF:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
PDGF:	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
IL:	İnter Lökin
GM-CSF:	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
G-CSF:	Granulocyte colony-stimulating factor
IFN-γ:	İnterferon Gama
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
mRNA:	Mesajcı Ribonükleik Asit
LPS:	Lipopolisakkarid

ATP:	Adenozin Trifosfat
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
LPO:	Lipid Peroksidasyonu
PUFA:	Doymamış Yağ Asitleri
LOOH:	Lipid Hidroperoksitler
MDA:	Malondialdehit
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz
SOD:	Süperoksit Dismutaz
GSH:	Redükte Glutasyon
GSSG:	Okside Glutasyon
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
CAT:	Katalaz
TAOK:	Total Antioksidan Kapasite
CRP:	C-Reaktif Protein
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LTD4:	Lökotrien D4
PGD2:	Prostoglandin D2

ŞEKİLLER

Şekil 1 Cerrahi travma sonrası normal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumunun özeti	7
Şekil 2 Yapışıklık patogenezinin modifiye edilmiş hali	11
Şekil 3 Hornların ortaya çıkarılması.....	28
Şekil 4 Horn koterizasyon işlemi	29
Şekil 5 Sham, adezyon oluşmamış hornlar	31
Şekil 6 SF, Travmatize hornun %25'inde oluşmuş, kolay ayrılan adezyon.....	32
Şekil 7 SF, travmatize alanın %50'sinde oluşmuş, zor ayrılan adezyon.....	32
Şekil 8 Kontrol, %75 adezyon oluşmuş, keskin diseksiyon gerektiren adezyon	33
Şekil 9 Kontrol, %100 adezyon oluşmuş, keskin diseksiyon gerektiren adezyon	33
Şekil 10 İnflamasyon 2, arada az miktarda kollajenize stroma ve fibroblastik proliferasyon (Hematoksilen&eosin x200)	34
Şekil 11 İnflamasyon 3 olarak değerlendirilen mikroabse oluşumu (Hematoksilen&eosin x100).....	35

TABLULAR

Tablo 1 Reaktif oksijen ürünleri	15
Tablo 2 Adezyonları azaltan adjuvanların sınıfları ve etki mekanizmaları (41)	20
Tablo 3 Adezyonun hornların ne kadar bir alanında olduğunu belirleyen yüzde skoru	30
Tablo 4 Adezyonun ayırma direncine bağlı olarak belirlenen derece skorlaması	30
Tablo 5 Adezyonun şiddetine göre belirlenen şiddet skorlaması	31
Tablo 6 Adezyon total skorlarının gruplara göre dağılımı	36
Tablo 7 Adezyon yüzdesi skorlarının gruplara göre dağılımı	37
Tablo 8 Adezyon şiddeti skorlarının gruplara göre dağılımı.....	37
Tablo 9 Adezyon derecesi skorlarının gruplara göre dağılımı	38
Tablo 10 Adezyon inflamasyon ve fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı.....	38

1. GİRİŞ

Adezyonlar, yüzey defektlerinin normal iyileşme sürecinde oluşan anormal fibröz yapıdaki bağlar olarak tanımlanır (1). Enfeksiyon, cerrahi, kimyasal irritasyon, endometriozis gibi durumlar periton irritasyonu yaparak, inflamasyon oluşturarak adezyon gelişebilir (2).

İnfertilite, barsak obstrüksiyonu, abdomino-pelvik ağrı, operasyon süresinin uzaması gibi komplikasyonlara yol açması nedeni ile postoperatif adezyonlar önemli bir durumdur (3, 4). Menzies ve Ellis'in çalışmalarına göre adezyon gelişme insidansı herhangi bir abdominal cerrahi sonrası %67-93, açık jinekolojik pelvik cerrahi sonrası %97'e kadar artmaktadır (5, 6).

Postoperatif adezyonlar, hastanın hastanede yatış süresini uzattığı gibi, adezyonların açılması için gerekli tedaviler hastaya ve devlete artan maliyetlere neden olmaktadır (1).

Adezyon formasyonu, biyokimyasal ve biyomekanik faktörleri içeren kompleks bir süreçtir. Adezyon oluşumu; patolojinin büyüklüğüne, işleme, uygulanan tekniğe, cerrahın becerisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Ayrıca işlem dışı seroza travması, dokuların enstrumantasyonu ve manipülasyonu, cerrahi alanın uzun süre oda sıcaklığına ve ışığa maruz kalması da etkili olabilir.

Ayrıca peritoneal adezyon oluşumunda enfeksiyonlar, yabancı cisim reaksiyonu (pudra, sütür materyali) (1), cerrahi travma, kan (7), venöz staz, serozal kuruluk (7) gibi faktörler rol alırken en önemli nedenlerden birinin de iskemi olduğu belirtilmektedir (8).

Serbest radikaller inflamasyon sırasında rol alan önemli moleküllerdir. Trimetazidin (TMZ) özellikle koroner arter hastalıklarının tedavisinde kullanılan sitoprotektif etki gösteren anti-iskemik bir maddedir. Serbest oksijen radikallerinin oluşumuna engel olur. Trimetazidinin adezyon önleyici etkisine yönelik bugüne kadar sadece bir çalışma yapılmış ve TMZ'in ilial iskemi-reperfüzyon modelinde adezyon engelleyici rolünün olduğu gösterilmiştir (8). Bu çalışmada pelvik cerrahi sonrası abdominal adezyon önleyici etkisi değerlendirilmiştir.

Postoperatif adezyon oluşumuna neden olan fibrin formasyonunu önlemek için:

Antikoagülanlar (heparin)

Antiinflamatuvar (NSAİİ, 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)

İmmünsüpresifler (antihistaminikler)

Anti östrojenler (tamoksifen, GNRH-a)

Kalsiyum kanal blokerleri, E vitamini, Antibiyotikler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Postoperatif adezyonlar, cerrahi girişimler sonrası 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 (1, 9).

Jinekolojik operasyonlardan sonra pelvik adezyonların gelişmesi, pelvik cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyon olup; infertilite, pelvik ağrı ve intestinal obstrüksiyona neden olabilir ve sonraki abdominal ve pelvik operasyonlarda operatif yaralanma riskini arttırır (2).

Uterus, fallop tüpleri ve overleri içeren adezyonlar nedeni ile oluşan infertilite birçok kadında morbiditeye neden olmaktadır. Tubal infertilitenin; enfeksiyona bağlı tubal hasar, endometriozise bağlı yapışıklıklar ve cerrahi sonrası gelişebilecek adezyonlarla oluşabildiği bilinmektedir (2).

Menzies, intraabdominal cerrahi uygulanmış hastalarda %93 oranında intraabdominal adezyon geliştiğini bildirmiştir (5, 6).

Pelvik ağrı sebebi ile laparoskopi yapılan hastalarda en önemli nedenin adezyon olduğu gösterilmiştir; adezyonların immunohistokimyasal incelemesinde sinir lifleri gösterilmiş olmasına rağmen, adezyon ile ağrı arasındaki ilişki tutarsız bulunmuştur (10). Wipfli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik abdominal ağrı nedeni ile opere edilen 95 hasta laparoskopik adezyolizis sonrasında 6 ay takip edilmişler; %37'sinde ağrı kaybolmuş, %14'ünde hafiflemiş, %40'ında geçici bir ağrısız dönem izlenmiştir (11). Hallfelt (12) laparoskopi sonrası ağrıda %87 azalma oranı vermiştir.

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.

2.1 Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

Coeloma transvers intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batın içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3 gr/dl, lökosit miktarı <3000 /mm³) yaklaşık 50 cc serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar.

Peritoneum, etiyolojik olarak çepeçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2 m²'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (13, 14).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonun temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globülin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyalunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve enfeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasıyla daha da hızlanır. Peritoneal kavite normalde sterildir.

Peritoneal sıvının dolaşımı diyaframın alt düzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. enfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (14, 15).

2.2 Periton Hasarı ve İyileşme Mekanizması

Sağlam periton hasarı; prostoglandinler 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. Eksudadaki ana hücreler monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositlerdir. Fibrinöz eksuda oluşumundan 12 saat sonra fibrin lifleri arasında pek çok polimorf nüveli lökositler görülür, bunlar da daha sonra makrofajlar ile yer değiştirir. Yaralanmadan 48 saat sonra yara yüzeyi fibrin çatı ile desteklenen makrofaj tabakası ile örtülür. 2. günde yara yüzeyinin büyük bir kısmında, sağlam bir fibrin ağı ile desteklenen tek sıralı makrofajlar ve ek olarak yara tabanında da az sayıda mevcut olan primitif mezenkimal hücreler ve küçük mezotelyal hücre kümeleri bulunur. Yaralanmanın 3. gününde primitif mezenkimal hücre sayısı artmasına rağmen, hala makrofajlar en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. 4. günden itibaren primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle kontak kurarlar. Bazı bölgelerde yüzey iyileşmesi tek sıralı mezotelyal hücrelerle tamamlanır. 5.-6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır ve 7. günde mezotelyal hücrelerin altında parietal peritonu döşeyen bazal membran gözlenir. 8. günde ise devamlı bir mezotelyal katman yara yüzeyini kaplar (14, 15).

Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa 3. gün fibrinoliz başlar ve başlangıçta yara tabanında bulunan primitif mezotelyal hücreler adacıklar oluşturarak mezotel tamirini sağlar. Bu süreç submezotelyal kan damarları ve mezotelyumda yerleşmiş olan plazminojen aktivatör aktivitesine ihtiyaç duyar. Plazminojen aktivatör aktivitesi inaktif plazminojeni fibrinolitik süreçteki temel madde olan plazmine dönüştürür. Plazmin, fibrini absorbe olabilen yıkım ürünlerine parçalar. Fibrinin parçalanması ile normal iyileşme süreci sonlanır. İyileşme süreci multifokal olup, normal peritoneal kenarlardan başlamaktadır. Multifokal iyileşme sürecindeki mezotelyal hücrelerin orijini hala belirlenememiştir. Alt tabakada yer alan mezenkimal hücrelerin metaplazisi ve makrofajların mezotelyal hücrelere

dönüşmesi ileri sürülen teorilerdir. Yeni mezotelyum yara yerine ateye olan ve sonra proliferen olan epitelial hücre adalarından öncelikle gelişirler. Sonuçta geniş peritoneal yaralar da küçük olanlar kadar hızlı iyileşir.

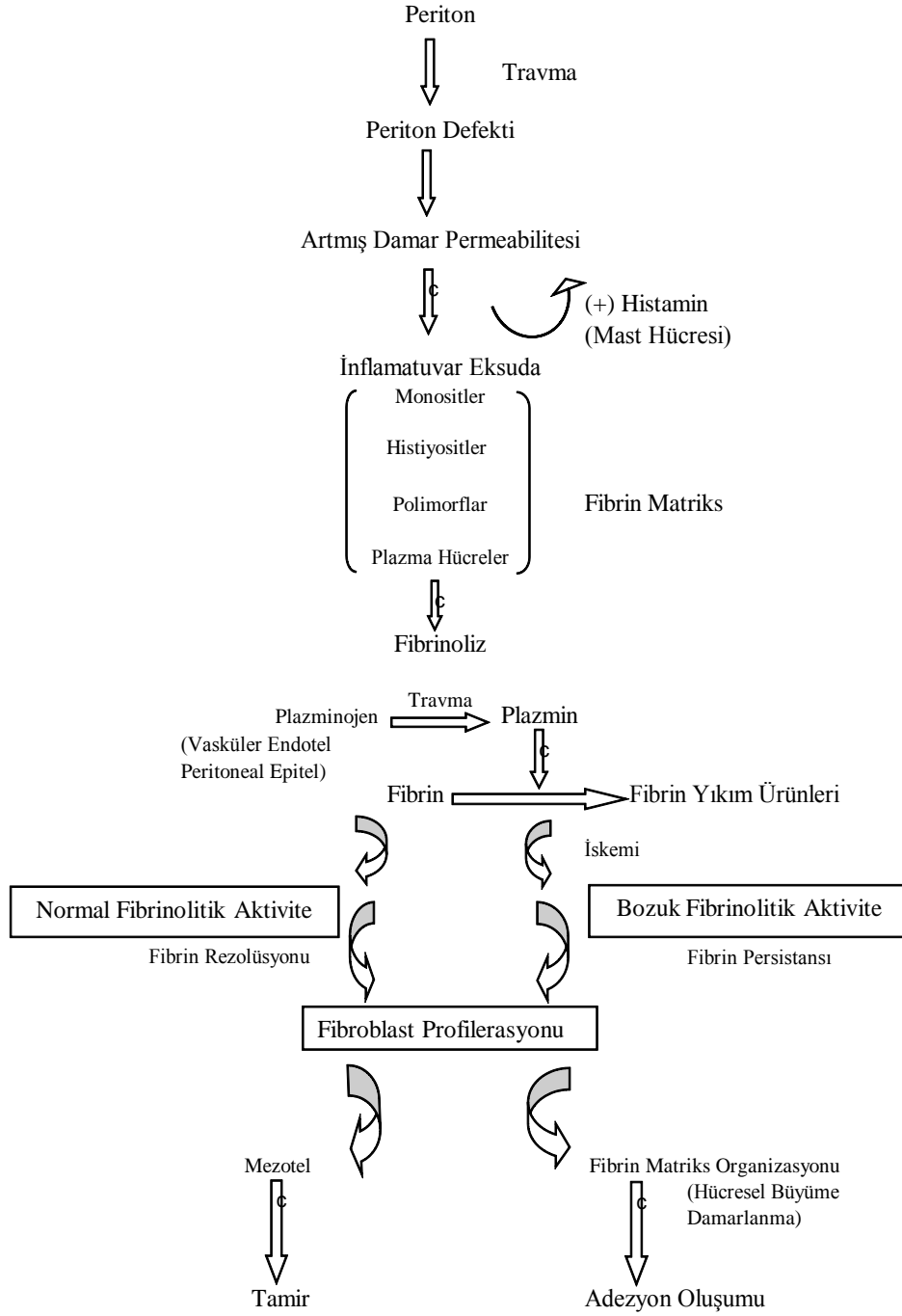
İnflamasyon, nötrofillerin istilası ve neovaskularizasyon cerrahi sonrası olan iyileşmenin en önemli parçalarıdır (14, 15).

2.3 Anormal Peritoneal İyileşme ve Adezyon Oluşumu

Adezyon oluşumu fibrinolizisin yetersizliği sebebi ile normal iyileşme sürecinin varyantıdır. Tromboplastinden üretilen fibrinin aşırı üretimi veya plazminojen aktivatör inhibitörlerinin aktivitelerinde olan artışlarda fibrinolizis tamamlanamaz. Bu maddeler travma ve inflamasyon durumunda artarlar. Parçalanmamış fibrin önce fibroblastlar, devamında da kan damarlarının istilasına uğrar. Organize olarak, adezyon oluşumu ile sonuçlanır. Prostaglandin E2 (PGE2) hem inflamasyonu, hem de kan akışını artırır.

Adezyon sürecinde 1-3. günlerde fibrin matriksi çeşitli hücreler elementlerle kaplanır. Daha sonra bu matriks dereceli olarak; makrofaj, fibroblast ve dev hücreleri de içerecek 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, endotelial hücrelerin de bulunduğu küçük damar yapıları seçilmeye başlar. 5- 10. günlerde fibrinojen ve kollajen yapısı tümü ile organize olmuştur. Yaralanma sonrasında 1 ile 2. ay arasında kollajen lifler, iğsi şekilli fibroblastlar ve az sayıda makrofajlar hala mevcuttur. Artık adezyon fibröz bantlar şeklindedir ve kalsifikasyonlarda içerebilir. 6. ayın sonunda ise birçok adezyonda hemosiderin içeren makrofajlar izlenir. Tüm adezyonlar matürite, lokalizasyon veya oluşum nedenine bakılmaksızın iyi vaskülerizedir. Ayrıca matüriteleri ile ilişkisiz olarak myelinize ve non myelinize sinir uçları çoğu adezyonda görülebilir (14-17).

Özetlenecek olursa adezyon oluşumu 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.



Şekil 1 Cerrahi travma sonrası normal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumunun özeti

2.4 Adezyon Oluşumunda Fibrinolizisin Rolü

Plazmin fibrin pıhtılarını yıkmakla sorumlu olan enzimdir. Karın boşluğunda fibrinoliz, plazminin lokal aktivitesine bağlıdır. Plazminojenin plazmine dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile stimüle edilir. Bu enzim endotel ve mezotel

hücrelerinden kaynaklanır. Normal peritondaki fibrinolitik aktivite mezotel ve submezotelyal dokudaki damarlarda yerleşik olan plazminojen aktivatörlerine bağlıdır. Bu aktivatörler kanda ve fibrinöz eksudada bulunan plazminojeni plazmine çevirir. Endometriozis, plazminojen aktivatör aktivitesini azaltmaktadır. Endometriozisteki adezyonlar bu şekilde açıklanmaktadır. tPA aktivitesi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir. tPA'nın PAI tarafından inhibisyonu periton sıvısında azalmış fibrinolizin en önemli nedenidir (14).

Periton boşluğundaki plazminojen submezotelyal kan damarlarının endotelinde konsantre olmuştur ve az miktarda da mezotelin kendisinde de bulunur. Fibrinolitik sistem oldukça karmaşıktır. Periton yüzeyinin mekanik abrazyonu bu sistemin aktivitesini bozar. Plazminojen aktivatör sistemi hücre membranına bağlı olduğu için ve PAI endotel hücrelerinde bulunduğundan dolayı, endotel hücrelerini hasara uğratan her travma fibrinolizi azaltır ya da bozar (14).

Scott-Coombes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, postoperatif peritoneal fibrinolitik cevabı araştırmışlardır. Bu çalışmada, inflamatuvar olmayan bir hastalık nedeniyle laparotomi yapılan hastaların drenlerinden postoperatif 2, 6, 24 ve 48 saat sonra peritoneal sıvı örnekleri alarak incelenmiştir. Lökosit sayısında erken dönemde yükselme saptanmıştır. tPA aktivitesi erken dönemde düşük ancak 48. saatte yükselmiştir. Bununla birlikte PAI aktivitesinde dramatik bir artış gözlenmiştir. "Adezyon gelişimi azalmış fibrinolitik kapasite ile ilgilidir" görüşü genel bir düşünce olmuştur (18). Bununla birlikte Bakkum ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Peritoneal fibrinolitik aktiviteyi inceledikleri bir rat adezyon modelinde postoperatif birinci günde total fibrinolitik aktivite ve tPA aktivitesi hafifçe artmış, üç ve sekizinci günlerde ve birinci ayda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Fibrinolitik kapasitedeki bu güçlü artış, adezyonların devamlılığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular ışığında temel mekanizma fibrinolitik aktivitedeki azalma değil fibrin oluşumundaki aşırı artış karşısında fibrinolitik aktivitenin yetersiz kalmasıdır (19).

2.5 Periton Dokusunun Tamirinde Mediatör Olarak Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

Normal periton doku onarımı ve fibröz adezyonların oluşumuna yol açan işlemler mikroskobik düzeyde genişçe araştırılmıştır. Bu sürecin moleküler boyuttaki düzenleyici faktörleri ve mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır. Fibrinolitik mekanizmaların yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması intraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan başlıca mekanizmalardır. Bu işlemler yaradaki farklı hücre türleri arasındaki 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; dokunun iyileşmemesine ya da adezyonuna yol açar.

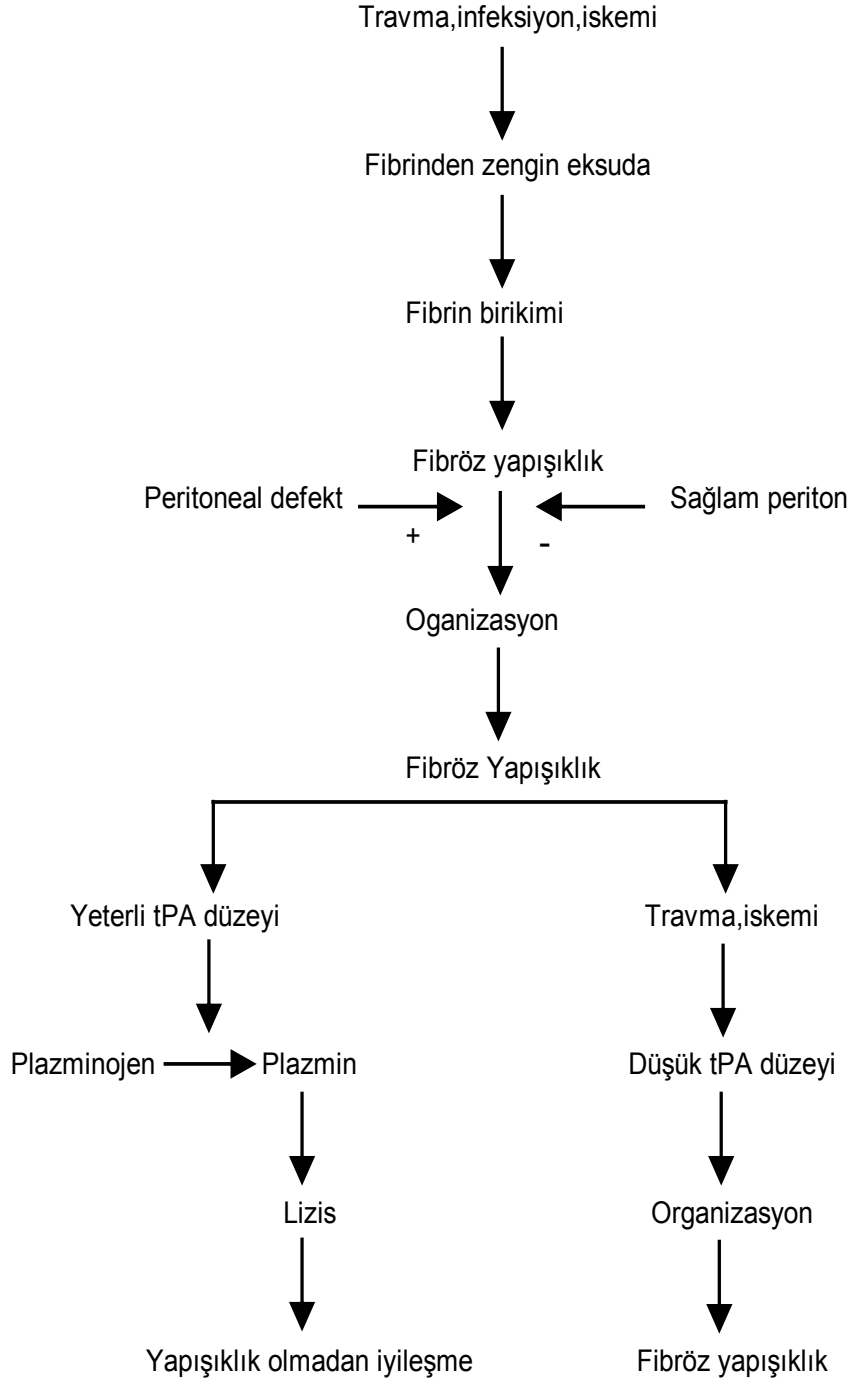
Bahsedilen bu sinyallerin bazıları aktive olan inflamatuvar ve immün hücrelerin ürünleri olarak belirtilen, inflamasyon ve immünite ile ilgili faktörlerdir. Aktive olmuş makrofajlar büyümeyi indükleyici ve sitotoksik özellikleri olan yüzün üzerinde maddenin ekspresyonunu gerçekleştirir, sentezler ve salgılar. Bunlardan başlıcaları; ; Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF- α), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF), Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF- β), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnter Lökin (IL), Tümör Nekroz Faktör (TNF- β), Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)'dür. Bu maddeler makrofajlarca salınsın veya yara yerindeki diğer hücrelerden sonradan salınsın, yara yerindeki çeşitli hücreyel olayların lokal mediatörleri olarak görev görürler. 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, anjiogenezisi, ekstraselüler matriks olaylarını ve apoptozisi içeren hızlı doku reorganizasyon olaylarını yönetirler (16).

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 salgılanırlar (14). Üreme çağındaki kadınların peritoneal inflamatuvar hücrelerinin sayısı menstrüel siklusun dönemine göre değişiklikler göstermektedir. Endometriozis, doku yaralanması veya intraperitoneal bir inflamasyon durumunda hem periton sıvısında hem de yara alanındaki makrofaj sayısı anlamlı olarak artar (14). Bu makrofajların salgıladıkları ürünlerin sentez ve salınımında artma olur. Bu aktivasyon işlemi ise kompleks, multifaktöriyel, normal ve iyileşme durumlarını içeren bir süreçtir.

Yaralanma sonucu aynı bölgede açığa çıkan kollajen ve debris ürünleri trombositlerin buraya agregasyonuna neden olur. Aktive trombositlerden PDGF, TGF- β salınmakta ve trombüs 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 ürünleri de lökositler için kemotaktik ajanlardır. Önemli olarak 3. ve 4. günlerde nötrofillerin yerini alan makrofajlar neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunda etkili maddelere sahiptir (14).

Periton yaralanmaları ve uterin horn yaralanmalarında, iyileşme sırasında fibröz adezyonlarda TGF- β , IL-1, IL-3, IL10, TGF- α , GM-CSF, IFN- γ Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonları olduğu gösterilmiştir. Travma sonrası 7. günde bu sitokinler için mRNA ve proteinlerin ekspresyonları artar. Travma bölgesinde sentezlenen bu maddelerin doku onarım işlemini doğrudan etkiledikleri düşünülmekteyse de, beraberinde periton sıvısındaki maddelerin de indirek olarak etkili olabileceği düşünülmektedir (20).



Şekil 2 Yapışıklık patogenezinin modifiye edilmiş hali

2.6 Cerrahi Teknik ve Adezyon

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

Operasyon çeşidi olarak lazerin kullanıldığı ameliyatlarda az adezyon geliştiğini savunanlar (21) olsa da, yapılan araştırmalarda elektro mikro cerrahi veya mekanik doku kesimine göre adezyon azaltıcı etkisi gösterilememiştir (22-24).

Laparoskopik cerrahi sonrası daha az adezyon geliştiğini gösteren çalışmaların yanında laparoskopik cerrahiden sonra da adezyonların oluştuğunu gösteren çalışmalar da vardır (1). Laparotomi sonrası reoperatif laparoskopilerde, farklı tip laparotomi insizyonlarının adezyon oluşumuna farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. Orta hat insizyonlarda tespit edilen adezyon oranları Pfannenstiel insizyonlara göre daha yüksektir (25). Laparoskopik cerrahinin adezyon oluşumundaki etkisi kesin olarak bilinmese de, peritonla kaplı yüzeylerin dış ortamlarla temasının azalması, cerrahi ışıkla temas etmemesi, çevre dokuların manipülasyonunun minimal olması, peritoneal hasarlaştırmanın daha az olması ve postoperatif takibin azalması sebebi ile yararlıdır.

Cerrahi bir girişimden sonra bütünlüğü bozulan normal anatomik yapının, olabildiğince ameliyat öncesi görünüm ve şekline getirilmesi herkesçe kabul edilen ve mantıklı görünen, kökleşmiş bir cerrahi kuraldır. Oysaki zedelenmiş peritonun sütüre edilmesinin iyileşme süresine ve yaranın kalitesine hiçbir etkisi yoktur. Aksine postoperatif ağrı ve adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir.

Peritoneal koterizasyon ve dikiş ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı, derin submezotelyal dokuda kanama ve nekrozun oluştuğu gözlenmiştir. Böylece periton yaralanmalarının dikiş materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (26).

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 mikro plastronlar oluşturarak adezyon oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle sütür materyallerinin özellikleri, iğnelerinin çapları, dayanıklılıkları ve şekilleri önemlidir.

Alınabilecek cerrahi tedbirler řu şekilde sayılabilir (27):

Özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalı.

Yeterli hemostaz yapılmalı, batın içinde operasyon sonunda kan bırakılmamasına zen gösterilmeli.

Omentum koruyucu örtü olarak kullanılmalı.

Dokuların aşırı manipülasyonundan kaçınılmalı, batın içinde iskemik doku bırakılmamalı.

Granülom oluşturabilecek keten ve ipek gibi sütür materyalleri kısa kesilmeli, talk ve nişasta gibi maddeler batından uzak tutulmalı.

Peritoneal defektleri mümkünse gerginlik oluşturmadan onarılmalı, gerginlik oluşuyorsa açık bırakılmalı.

Sütür materyali, en az reaksiyon vereninden ve mümkün olanın en incesinden seçilmeli, aşırı sütür materyali kullanılmamalı.

Bakterilerin de etiyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak enfeksiyon ile mücadele edilmeli.

Bağırsakların operasyon sırasında su kaybetmesine ve kurummasına engel olunmalı.

2.7 İskemi ve Adezyon

İntraperitoneal adezyon oluşumunu indükleyen faktörlerden ilk tanımlananı iskemidir. Klinik ve deneysel çalışmalarda biriken yüz yıllık gözlem ve bilgiyi çok iyi değerlendiren Ellis (8) yapışıklığa yol açan asıl etkenin doku iskemisi olduğunu göstermiş, peritonun var olup olmamasından çok iskemi varlığının daha önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu görüş tamamen doğrudur ve peritonda iskemi oluşturan her etkenin adezyon oluşumunu başlattığını göstermiştir (28). İskemik periton, fibrini yıkabilme

kabiliyetini kaybeder. Ayrıca iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkımını da azaltır. Son çalışmalar iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynadığını göstermiştir (8, 29).

İskemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumu artar ve canlılarda bulunan antioksidan komponentler bunlarla baş edemez duruma gelir ve geri dönüşümsüz bir haraplaşmaya maruz kalır. Doku iskemisi sırasında oluşumu artan serbest oksijen radikallerinin kaynağı organa göre değişmekle birlikte katekolaminler, mitokondri, serbest yağ asidi metabolitleri, nitrik oksit, lökositler ve ksantin oksidazdır (30, 31).

Bazı çalışmalarda inflamatuvar mediatörler ve reaktif oksijen radikallerinin adezyon oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir (32, 33).

2.7.1. Serbest Radikaller

Atomun yapısını oluşturan elektronlar, orbita adı verilen yörüngede çiftler halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp tek olarak bulunurlar. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. İşte diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta ($O\cdot$) veya çizgi ($O\bar{\cdot}$) ile gösterilir (34-36).

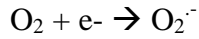
Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler (ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H_2O 'ya indirgenir (Tablo I) (34, 35, 37-39).

Tablo 1 Reaktif oksijen ürünleri

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO·)	Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO·)	Singlet oksijen	(¹ O ²)
Peroksil	(ROO·)	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ⁻)	Hipoklorid asit	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO·)	Lipid hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂ ·)	Peroksinitrit	(ONOO·)

2.7.1.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

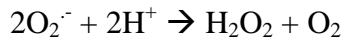
Süperoksit radikali, tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (34-37).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

2.7.1.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, O₂'nin enzimatik olarak iki elektron alması ya da O₂'lerin enzimatik/non enzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur (34).



Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir (34).

2.7.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (OH·) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşur.



2.7.1.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen (1O_2), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Doymuş yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO^\cdot) meydana getirir ve lipid peroksidasyonu (LPO)'nu başlatabilir (37).

2.7.1.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler

Serbest radikal artırıcı faktörler eksojen ve endojen olmak üzere iki grupta toplanabilir (37). Bunlar aşağıdaki şekildeki gibi sıralanabilir;

Eksojen faktörler

Diyetsel faktörler: Doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obezite), hayvansal proteinlerden zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması

Çevresel faktörler: Sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon

İlaçlar: Kemoterapotik ilaçlar (adriamisin), glutatyon tüketen ilaçlar

Endojen faktörler

Yoğun egzersiz, sedanter yaşam

Stres

Doku hasarı ve kronik hastalıklar

Diyetsel antioksidan alımını etkileyen koşullar (malabsorbsiyon, kolestaz) olarak belirlenebilir.

Sonuçta serbest oksijen radikalleri iskemi ve sonucunda oluşan doku hasarı ve kapiller permeabilite artışından sorumlu toksik metabolitlerdir. Bu da adezyon oluşumunda ilk basamak olan transüstasyon ve bunun fibrinöz bir eksudasyona dönüşmesi sürecinde en önemli rolü serbest oksijen radikallerinin oynadığını göstermektedir (8).

2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli

savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sağlıklı bireylerde oluşan ROS ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin bozulması oksidatif stresle sonuçlanmaktadır (37).

Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenir (35).

2.7.2.1. Endojen Antioksidanlar

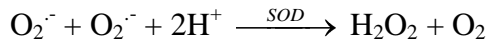
a- Enzimatik antioksidanlar (mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz).

b- Enzimatik olmayan antioksidanlar (vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, miyoglobulin, albumin, bilirubin ve glutatyon)

2.7.2.1.1 Enzimatik Antioksidanlar

2.7.2.1.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit genel olarak, zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidrosil radikali, $^1\text{O}_2$ ve organik radikallerin oluşumuna neden olur. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca $\text{O}_2^{\cdot-}$ den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GSH-Px'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (35).

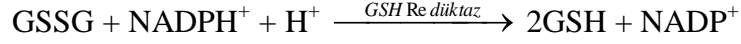


Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H_2O_2 ise CAT ile H_2O 'ya indirgenmektedir (35).

2.7.2.1.1.2. Glutatyon Redüktaz (GSH-Redüktaz)

Redükte glutatyon (GSH)'un yüksek konsantrasyonları ve okside glutatyonun (GSSG) düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gereklidir. Redükte glutatyon, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein

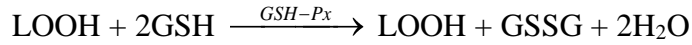
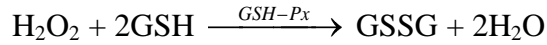
sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfidrilleri oluşturur. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş GSH'nın tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekir. Glutatyon redüktaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler (37).



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir (35).

2.7.2.1.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

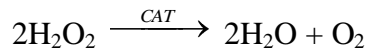
Hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan esas olarak GSH-Px enzimi sorumludur. Glutatyon peroksidaz, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte olan bir enzimdir.



Glutatyon peroksidazın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Eritrositlerde de oksidan sisteme karşı en etkili antioksidandır (37).

2.7.2.1.1.4. Katalaz

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan hem enzimdir. Hidrojen peroksidin O₂ ve H₂O indirgenmesini katalizler (37).



2.7.2.1.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar

1. C vitamini (Askorbik Asit): Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, O₂·-, peroksit ve OH· radikalleri ile reaksiyona girerek bir ara ürün semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidro askorbik asiti oluşturur. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki LPO'nu önler (40).

2. E vitamini (α -tokoferol): Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu serbest radikal temizleyicisidir. Ayrıca OH- radikali, peroksi radikali ve O₂· ile direk olarak reaksiyona girebilir (40).

3. β karoten: A vitamini ön maddesi olan β karoten etkili bir O₂ ve radikal tutucu antioksidandır (40).

4. Melatonin: Pineal bezden salgılanan vücutta birçok etkisine ek olarak direk radikal temizleyici, indirek olarak da antioksidan enzim düzeylerini artıran ve nitrik oksit (NO) sentetaz gibi prooksidatif enzimleri baskılayarak antioksidan etki gösteren bir hormondur (37).

5. Glutasyon (GSH): Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Glutasyon, proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar. Glutasyon eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini oksidatif hasara karşı korumada hayati önem taşır (37).

2.7.2.1.3. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar

Bazı durumlarda ürik asit, sistin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar (37).

2.7.2.2. Eksojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol)

NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler)

Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin)

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (ibuprofen)

Demir tutucuları (desferroksamin, EDTA)

Rekombinant SOD (r-SOD)

Besinlerdeki doğal antioksidanlar. A, C, E vitamini ve β karoten

Nötrofil adezyon inhibitörleri

Asetil sistein, mannitol

Melatonin

2.8. Postoperatif Adezyonları Önleme Prensipleri

Tablo 2 Adezyonları azaltan adjuvanların sınıfları ve etki mekanizmaları (41)

I. Fibrinolitik ajanlar (fibrinolizisi ve plazminojen aktivatörlerini uyarırlar)	
Fibrinolizin	Kimotripsin
Streptokinaz	Tripsin
Ürokinaz	Pepsin
Hyaluronidaz	Plazminojen aktivatörleri
II. Antikoagülanlar (fibrin ve pıhtı gelişimini önlerler)	
Heparin	
Sitratlar	
Oksalatlar	
III. Anti-inflamatuvar ajanlar (vasküler geçirgenliği ve histamin salınımını azaltır, lizozom stabilitesi sağlarlar)	
Kortikosteroidler	Progesteron
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar	Kalsiyum kanal blokerleri
Anti-histaminler	Kolşisin
IV. Anti-iskemik, Anti-oksidan ajanlar (serbest oksijen radikal oluşumunu veya etkilerini engeller)	
Vitamin E	
Katalaz	
SOD	
Trimetazidin	
Metilen mavisi	
Allopurinol	
Melatonin	
V. Antibiyotikler (enfeksiyonu önlerler)	
Tetrasiklinler	
Sefalosporinler	
VI. Mekanik ayırıcılar (yüzeyleri ayırırlar veya hidroflotasyon (sıvı içinde yüzdürerek) ile ayırma yaparlar)	
<i>Intra-abdominal verilenler</i>	<i>Bariyerler</i>
Dekstran	Omental greftler
Kristaloit solüsyonlar	Fetal membranlar
Karboksimehil selüloz	Gore-Tex
Hyaluronik asit	Okside selüloz
Poloksamerler	Fibrin Glue
	Interceed

2.8.1. Fibrinolitik Ajanlar

Peritonda travma sonucu oluşan fibrini parçalayarak, peritoneal adezyonların oluşumunu engelleyen ilaçlardan başlıcaları streptokinaz, streptodornaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'dür (42). t-PA'nın streptokinaz ve ürokinaza göre nonallerjik olması ve kan pıhtılaşma üzerine fazla yan etki olmaması gibi birtakım üstünlükleri vardır. Bu maddenin hayvan modellerinde adezyonların kalite

ve dansitesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (43). Digestiv enzimler olan pepsin ve tripsinin günümüzde kullanılmamaktadır ve sadece tarihi önemi mevcuttur.

Pankreatik ekstre olan kimotripsin uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Jarvinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intraperitoneal olarak verilen dekstran ve kimotripsin ile dekstran, kimotripsin ve hidrokortizon kombinasyonları ile adezyon oluşumunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (44).

2.8.2. Anti-koagülan Ajanlar

Heparinin İnterceed ile kombine edilerek kullanıldığı bir çalışmada, adezyon oluşumunu belirgin olarak azalttığı bulunmuştur (45). Vitamin E, düşük molekül ağırlıklı heparin ve metilen mavisi ile yapılan bir çalışmada postoperatif adezyon oluşumunu düşük molekül ağırlıklı heparinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (46).

2.8.3. Anti-inflamatuvar Ajanlar

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ödem oluşumu, lökosit göçü ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan prostoglandin sentezini, araşidonik asit metabolizması üzerinden inhibe ederler. Prostoglandin sentezini inhibe eden NSAİİ'nin (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar) adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (3). Sık kullanılan NSAİİ indometazin, oksifenbutazon ve ibuprofendir (47, 48). Guvenal ve arkadaşları siklooksijenaz 2 (COX2) inhibitörü olan nimesulidin postoperatif adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (49).

Steroidler doku yaralanmasına karşı oluşan ilk inflamatuvar cevabı, vasküler permeabilite değişikliklerini azaltarak, fibroblast proliferasyonunu engelleyerek azaltırlar. İmmüsupresif etkisi ile sitokin oluşumunu ve salınımını engellerler (50). Binda ve arkadaşlarının yaptığı deneysel laparoskopik hayvan modelinde dekzametazonun adezyon oluşumunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (51).

Diltizem, verapamil ve nifedipin adezyonlarla ilgili deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, bu ilaçların invitro

koşullarda adezyon oluşumunu etkilediği, vazo aktif mediatörleri ve mikro vasküler geçirgenliği azalttığı, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve hücreleri granülositlerin etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum salınımını azaltırlar ve peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle de histamin ve lökotrienlerin sekresyonunu inhibe ederek peritoneal adezyonu başlatan mekanizmayı durdururlar (51-53).

Progesterinlerin hem antiinflamatuvar hem de immüsupresif etkileri vardır. Antikor üretimini azalttıkları ve lökosit göçünü inhibe ettikleri rapor edilmiştir (54).

Travmaya, iskemiye, yabancı cisme, hasarlanmış dokuya cevap olarak histamin salınır. Antihistaminikler fibrin içeren sıvının transüstasyonunu sınırlamaya çalışır ve bu sebeple adezyonun matriksinin gelişimini engeller (16). Mast hücreleri adezyon oluşumunun ilk aşamasındaki seroanginöz sıvının damarlardan sızmasını uyaran çeşitli mediatörlerin salınımından sorumludurlar (histamin, seratonin, PAF, LTD4, PGD2 gibi eikosanoidler ve çeşitli proteazlar vs.) (16).

2.8.4. Anti-iskemik-Antioksidan Ajanlar

Adezyonların oluşumunda iskeminin önemi ve iskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkilerinin anlaşılması dikkatleri bu radikallerin oluşumunun önlenmesi üzerine çevrilmesine neden olmuştur. Serbest oksijen radikal oluşumunu ya da etkilerini engelleyen maddeler ile yapılan çalışmalarda bildirilen başarılı sonuçlar iskemik dokuda oluşan bu radikallerin adezyon oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir (8, 55).

Antioksidan, anti agregan ve antiinflamatuvar etkisi nedeni ile çalışmalarda kullanılan E vitaminin adezyon azaltıcı etkisi gösterilmiştir (32, 56).

SOD, katalaz, allopurinol ile yapılan çalışmalarda adezyonların önemli oranda daha az olduğu gösterilmiştir (51). Yüzbaşıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada antioksidan olan katalazın intraabdominal adezyon oluşumunu sınırlandırdığı gösterilmiştir (9).

Metilen mavisi süperoksit oluşumunu SOD'ın etkisine benzer şekilde engeller. Bununla birlikte SOD'dan farklı olarak düşük molekül ağırlıklı ve özellikle yağda çözünür olması dokulara çok etkin şekilde penetre olmasını sağlar. Süperoksit oluşumunun engellenmesi ile ondan türeyen, doku hasarı ve kapiller permeabilite

artışından sorumlu olan hidroksil radikali oluşmaz. Bu yolla adezyon oluşumunda ilk basamak olan doku hasarı ve eksuda birikimi büyük oranda önlenmiş olur (32, 57).

Melatonin en potent serbest radikal önleyici maddelerdendir. Melatonin serbest radikal önleyici etkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır ve iskemik hasar ve doku hasarı önlemede başarılı bulunmuştur (58-60).

2.8.5. Antibiyotikler

Oral, parenteral, intraperitoneal antibiyotik uygulamalarının hayvan deneylerinde bakteriyel peritonit olmaksızın postoperatif adezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Mikrobik antijenlerin peroperatif translokasyonu, laparotomi sırasında oluşan mekanik travma ve hipoksiye bağlı peritoneal doku ve hücresel cevabı arttırdığı düşünülüyor. Aytan ve arkadaşlarının bir novel antibiyotik olan linezolid ile yaptıkları deneysel çalışmada linezolidin postoperatif adezyonları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (61).

2.8.6. Mekanik Ayırıcılar

Adezyonları önlemek için doğal zarlar, sentetik bariyerler, peristaltizmi artıran ajanlar, ortama konulan kaygan sıvılar ve yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlar kullanılmıştır (1, 16, 62-64).

Abdominal kavite içindeki kontaminan maddelerin aspirasyonunu sağladığı ve bakterilerin konsantrasyonlarını azaltarak abdominal kaviteyi temizlediği düşünülerek, intraoperatif lavaj, cerrahi pratikte kullanılan bir yöntemdir. Kristaloitler ve kolloidler sıklıkla bu amaçla kullanılır. Birçok çalışmada kristaloit ve kolloidler postoperatif adezyon önlemede pek başarılı bulunmamıştır. Ancak aynı zamanda adezyon koruyucu etkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur (62). Yüksek molekül ağırlıklı sıvılardan dekstran 70 ve dekstran 40 antiadeziv olarak kullanımda adezyon oluşumunun azaldığını rapor eden çok sayıda çalışma vardır (65-70). Bazı çalışmalarda ise bunun aksi rapor edilmiştir (71, 72).

Poloxamer 407 oda ısısında likit formda bulunan, vücut ısısında ise solid jel halini alan, biyolojik uyumlu absorbabl bir polimerdir. %35'lik konsantrasyonda adezyon oluşumunda dramatik bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Hemostatik

özellikleri de olması onu laparoskopide kullanışlı hale getirir. Yapılan çalışmalarda Poloxamer 407'nin adezyonları azalttığı gösterilmiştir (64).

Hyaluronik asit vertebraların yumuşak dokusunda bulunan, doğal bir glikozaminoglikandır. Derinin, sinoviyal sıvının, subkutan ve intersitisyel bağ dokusunun bir komponentidir. Serozal yüzeyleri kaplayarak ve yaralanmış doku yüzeyini azaltarak postoperatif adezyon oluşumunu azalttığı söylenmektedir (64, 73)

Adezyon bariyerlerinden İnterceed ve Gore-Tex cerrahi membranın başarılı olduklarına dair birinci düzey kanıta sahiptirler (74). Hemostatik ajan olarak kullanılan surgicelden geliştirilerek ortaya çıkan İnterceed, okside edilerek yenilenmiş selülozdan oluşmuştur. İntraperitoneal olarak daha uzun süre kalabilirler. Gore-Tex hücresel geçişi engelleyen 8 yıl gibi uzun bir süre kalabilen, non reaktif, nonabsorbabl ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayan bir maddedir (64, 75).

İnsan fibrin sealant (Fibrin Glue) insan kan ürünlerinden elde edilir. absorbabl bir bariyer oluşturularak lokal hemostazı ve yara iyileşmesini arttırarak, fibrin oluşumunu en aza indirerek etkili olduğu düşünülmüştür (1).

2.9. Trimetazidin

Trimetazidin (1-[2,3,4-trimethoxy-benzyl] piperazine HCL) (TMZ) özellikle koroner arter hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Nötr TMZ, lipofilik ve zayıf bazdır ($pK_{a1} = 4.45 \pm 0.02$ ve $pK_{a2} = 9.14 \pm 0.02$) (76). 1960'lı yıllardan beri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılan bu ilacın, koroner kan akımı ve sistemik hemodinamiyi etkilemeksizin sitoprotektif etki gösteren antiiskemik bir madde olduğu dikkati çekmiştir. Bu nedenle diğer antianjinal ilaçlarla birlikte veya tek başına arteriosklerotik kalp hastalıklarının tedavi ve profilaksisinde kullanılmıştır (77).

Trimetazidinin etki mekanizmasını açığa çıkarmak amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bugün için etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte metabolik etkilerinin mevcut olduğu gözlenmiştir. Trimetazidin selektif olarak yağ asit oksidasyon yolunun son basamak enzimi olan uzun zincirli 3-ketoaçil-koenzim A- tiolaz enzimini inhibe eder (78). Normoksi durumunda belirgin bir etkisi görülmemiştir (79).

Hipoksi ve iskemi esnasında;

- Selüler ATP düzeyinin azalmasına engel olur
- İntraselüler inorganik fosfat birikimini azaltır
- İntraselüler asidozu azaltır
- Mitokondrilerde oksidatif stresi azaltır ve iskemi-reperfüzyon

hasarına karşı koruyucu etki gösterir

— İnfüri sonucunda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna engel olur. Böylece serbest oksijen radikallerinin hücre membranına zarar vermesi engellenmiş olur (79).

- Hasar gören bölgeye nötrofil infiltrasyonunu engeller

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise TMZ'nin trombosit ve eritrositlerde dış membran geçirgenliğini değiştirdiği, bu maddenin membrandan çeşitli iyonların spontan geçişini dahi etkilediği belirtilmektedir (80). Hidrojen iyonunun intraselüler birikimine engel olmak suretiyle intraselüler asidozu azalttığı da gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda dokuda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini azaltarak etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda kobayda Na^+ - K^+ -ATP ase enzimini bloke etmek suretiyle etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intraselüler adenzin trifosfat (ATP) kaybına engel olmak suretiyle de etkili olur (79).

Trimetazidin hipoksi esnasında laktat dehidrogenazın irriteran etkisine karşı sitoprotektif etki gösterir ve TMZ'in bu etkisi enerji kaybının azalmasına bağlı değildir. Keza, adenin dinökleotid ile yapılan çalışmalarda, hem normoksi hem de hipoksik ortamlarda belirgin bir ATP kaybının olmadığı gösterilmiştir (79).

Doksubusinin yaptığı miyokard toksitesinin serbest radikaller üzerinden olduğunu düşünen Perletti ve arkadaşları, TMZ ile tedavi edilen ratlarda erken kardiyotoksik bulgularda önemli azalma olduğunu göstermişlerdir (81). Bir başka araştırmada TMZ verilen sağlıklı gönüllülerden toplanan eritrositlerde, süperoksit anyonları ve diğer serbest oksijen radikallerinin hücre membranına etkilerinin hafiflediği ve lipid peroksidasyon göstergelerinin azaldığı gösterilmiştir (79). Tritto ve arkadaşları, TMZ tedavisiyle nötrofillerin aktivasyonunun önlenmesiyle postiskemik kalplerin korunduğunu göstermişler (82). Bir diğer rat çalışmasında ise alkali özefagus yanıklarında TMZ uygulamasıyla histopatolojik hasarda sınırlanma ve fibrozis derecesinde azalma olmuştur (83).

Trimetazidin esas olarak kardiyolojik alanda kullanılmasına karşın, antiiskemik ve antioksidan özellikleri nedeniyle farklı birçok alanda çalışmalar yapılan bir ajandır.

Tsimoyiannis ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada ilial iskemi sonrası TMZ uygulaması ile adezyon insidansı ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi ve Patoloji Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak etik kurul kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada; 40 adet Wistar-Albino cinsi, 8–12 haftalık, ağırlıkları 170–240 g arasında olan gebe olmayan dişi rat kullanıldı. Çalışmadaki hayvanların hepsi deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık) ve oda ısısı koşullarında (20–22 °C) bulunduruldu. Ratlar 5'erli gruplar halinde ayrı kafeslere konarak yeterli miktarda içme suyu ve standart rat yemi verildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması ve Adezyon Skorlaması

Toplam 40 rat rastgele 4 gruba ayrıldı.

Grup I (Sham, n=10): Ratların batını açıldıktan sonra uterin hornlar açığa çıkarıldı sonrasında koterizasyon ve ilaç uygulaması yapılmadan batın kapatıldı.

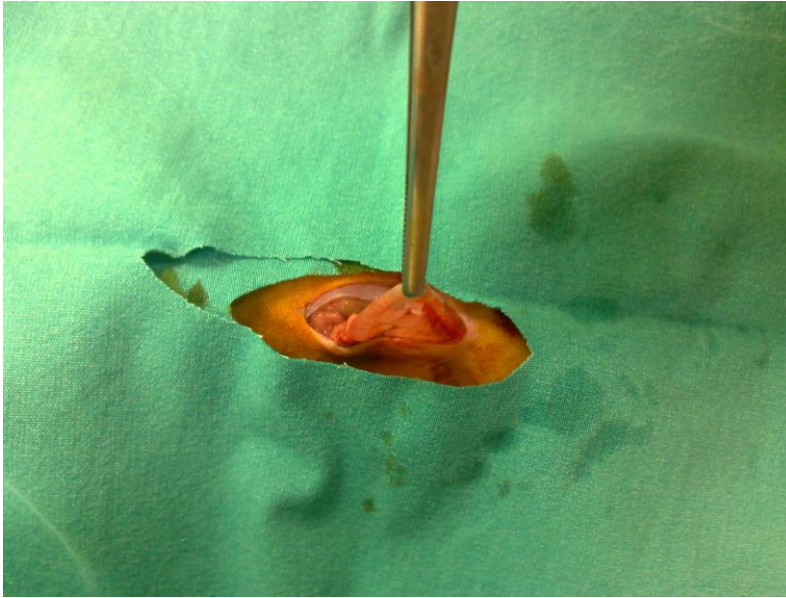
Grup II (Kontrol, n=10): Ratların batını açıldıktan sonra uterin hornlar açığa çıkarıldı, koterizasyon işlemi sonrası herhangi bir ilaç uygulanmadan batın kapatıldı.

Grup III (Serum Fizyolojik, n=10): Ratların batını açıldıktan sonra uterin hornlar açığa çıkarıldı. Koterizasyon işlemi sonrası batın kapatılmadan önce uterin hornların üzerine 2 ml SF intraperitoneal (i.p.) uygulandı.

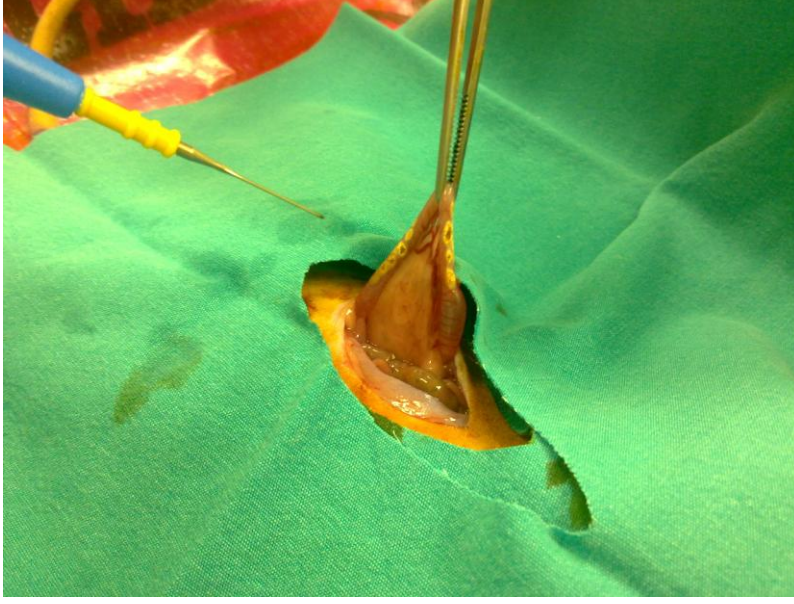
Grup IV (Trimetazidin Preop, n=10): Ratlara preoperatif 5 gün boyunca günde tek doz i.p. Trimetazidin 5 mg/kg uygulandı. Trimetazidin %0,9'lük

serum fizyolojik ile 1 gr/mL konsantrasyonunda çözülerek hazırlandı. Ratların batını açıldıktan sonra uterin hornlar açığa çıkarıldı, koterizasyon işlemi sonrası ilaç uygulanmadan batın kapatıldı.

Ratlar operasyon öncesi intraperitoneal ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Turkey) 80 mg/kg ve ksilazin (Alfamin, Alfasan IBV) 10 mg/kg ile anesteziye edildi. Deney masasında koter plağının üzerine sırt üstü tespit edildiler. Batın ön duvarındaki tüyler tıraş edildi ve betadin solüsyonu ile temizlendi. Steril delikli kompres ile örtüldüler ve operasyon boyunca tüm antiseptik kurallara uyuldu. Laparotomi steril teknik kullanılarak alt orta hat kesi ile yapılmıştır (Şekil 3). Operasyon esnasında hornlara ve çevre dokulara minimal temas ile hornlar bulunarak yaklaşık 2 cm'lik horn kısmında antimezenterik yüzeyde 10 farklı noktada temasla unipolar koter uygulandı (Şekil 4) (yapılan ön çalışma sonucu koter gücü 50 watt olarak uygulandı). Travmatize edilen alanlarda aşırı kanamadan kaçınmaya çalışıldı. Bunu takiben ilaç uygulamaları yapıldı. Daha sonra batın ön duvarı iki tabaka halinde periton ve kas tabakasına 4/0 vicryl (polyglactin 910) ile tek kat devamlı suture edildi. Cilt ise 3/0 ipek ile tek tek kapatıldı. Tüm operasyonlar standart şekilde aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.



Şekil 3 Hornların ortaya çıkarılması



Şekil 4 Horn koterizasyon işlemi

Operasyondan sonra tüm hayvanlar aynı laboratuarda $\sim 22\pm 2$ °C’de, 12 saat karanlık- 12 saat aydınlık sikluslarında, istedikleri kadar su ve standart fare yemi ile barınmaları sağlandı.

Operasyondan 14 gün sonra hayvanlar servikal dislokasyon yöntemi ile öldürüldü. Daha önceki orta hat insizyon yerleri kontrol edildi ve önceki laparotomi bölgesinin üst kısmına gelmesine dikkat edilerek batın transvers subkostal insizyonla açılarak periton boşluğu ve uterin hornlar değerlendirildi. Makroskobik değerlendirmede adezyon şiddeti, yaygınlığı ve görünümü Leach ve arkadaşlarının kullandığı skorlama sistemi kullanılarak evrelendirildi (64). Bu sistemde adezyon skoru adezyonun yüzdesi, şiddeti ve derecesine göre değerlendirildi. Adezyon yüzdesi skoru (Tablo 3): 0= adezyon yok (Şekil 5); 1= adezyon travmatize alanın %25’lik kısmında mevcut (Şekil 6); 2= adezyon travmatize alanın %50’lik bir kısmında mevcut (Şekil 7); 3= adezyon travmatize alanın %75’lik kısmında mevcut (Şekil 8); 4= adezyon travmatize alanın tamamında mevcut olması olarak değerlendirildi (Şekil 9). Adezyon derecesi skoru (Tablo 4) ise: 0= adezyon olmaması veya ayırmaya herhangi bir direnç olmaması; 1= adezyonun hafif traksiyonla ayrılması; 2= adezyonun orta traksiyonla ayrılması; 3= adezyonu ayırmada keskin diseksiyona gerek duyulması olarak tariflenmektedir. Adezyon şiddeti skoru (Tablo 5) ise: 0= adezyon yok; 1= adezyon avasküler; 2= vasküler veya

opak; 3= uterin hornlar arasında veya diğer abdominal yapılar arasında kalın (cohezive) yapışıklık olması olarak tariflenmektedir. Total adezyon skoru (TAS) ise bu üç skorun aritmetik toplamı olarak hesaplandı. Total adezyon skoru değeri 0-10 arasında değişti. Gruplar arası karşılaştırmada total adezyon skoru kullanıldı.

Tablo 3 Adezyonun hornların ne kadar bir alanında olduğunu belirleyen yüzde skoru

Adezyon yüzdesi	Skorlama
0	Adezyon yok
1	Travmatize alanın %25'i
2	Travmatize alanın %50'i
3	Travmatize alanın %75'i
4	Travmatize alanın tümü

Tablo 4 Adezyonun ayırma direncine bağlı olarak belirlenen derece skorlaması

Adezyon direnci	Skorlama
0	Adezyon yok
1	Hafif traksiyonla ayrılıyor
2	Orta traksiyonla ayrılıyor
3	Keskin diseksiyona ihtiyaç duyuldu

Tablo 5 Adezyonun şiddetine göre belirlenen şiddet skorlaması

Adezyon şiddeti	Skorlama
0	Adezyon yok
1	Avasküler
2	Vasküler veya opak
3	Hornların birbiriyle veya diğer abdominal yapılarla kalın yapışıklık oluşturması

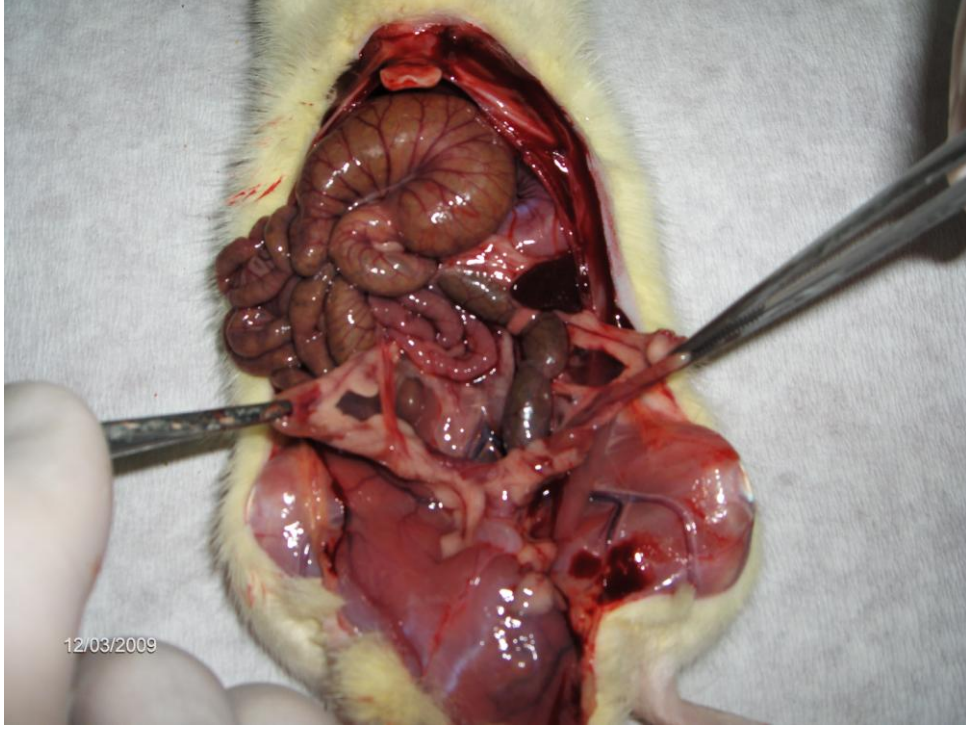
**Şekil 5** Sham, adezyon oluşmamış hornlar



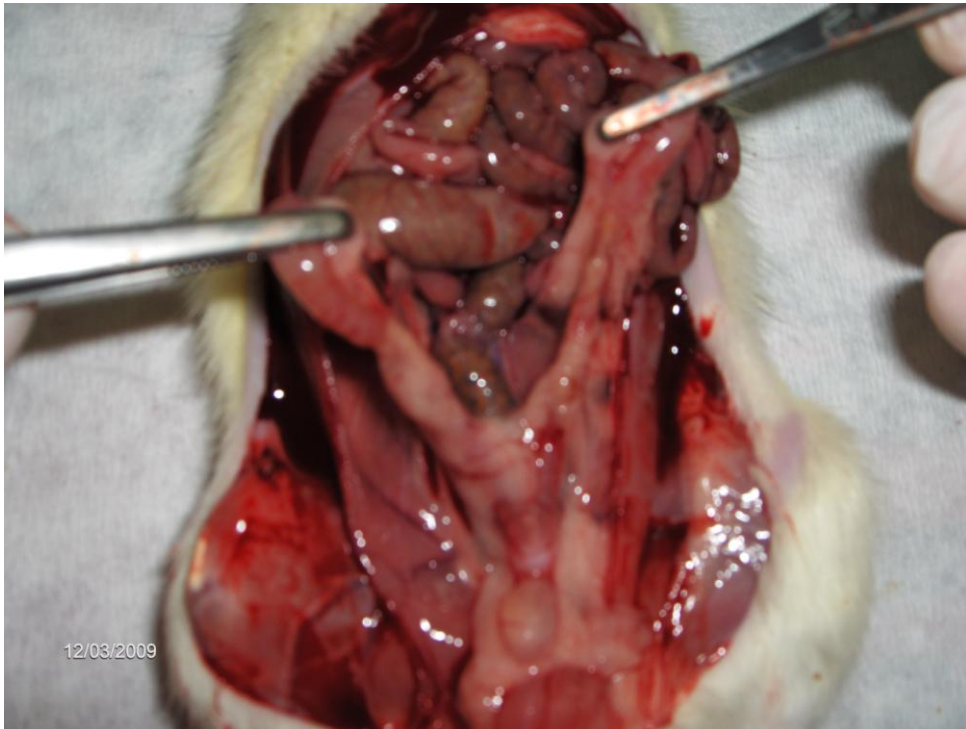
Şekil 6 SF, Travmatize hornun %25'inde oluşmuş, kolay ayrılan adezyon



Şekil 7 SF, travmatize alanın %50'sinde oluşmuş, zor ayrılan adezyon



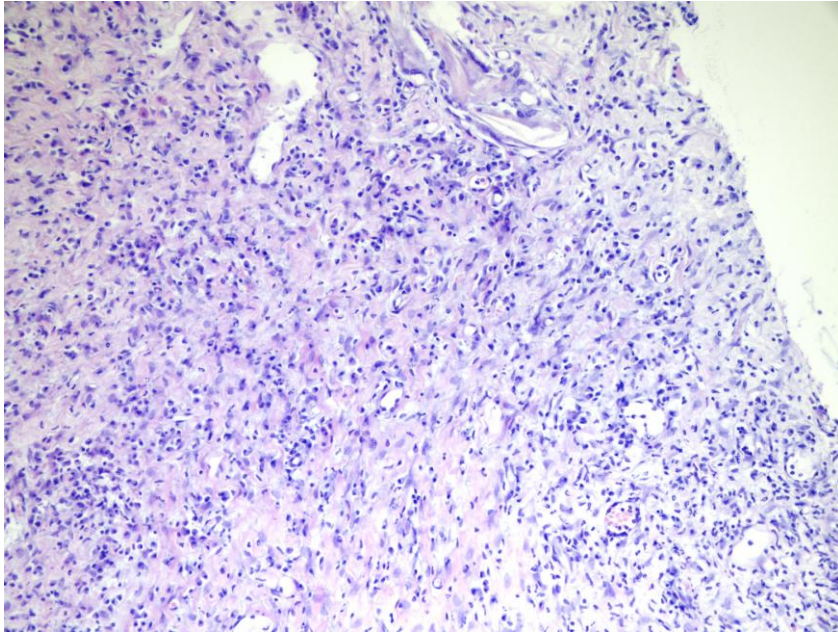
Şekil 8 Kontrol, %75 adezyon oluşmuş, keskin diseksiyon gerektiren adezyon



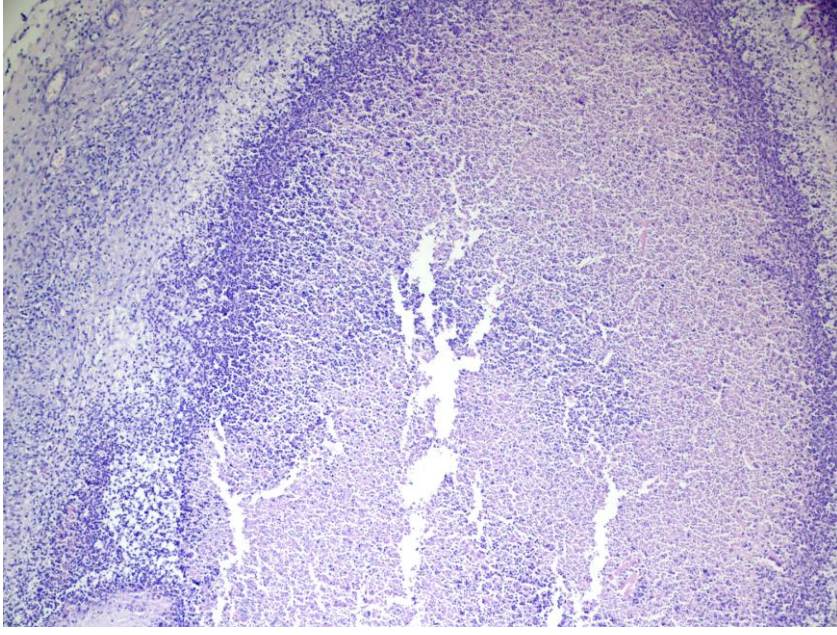
Şekil 9 Kontrol, %100 adezyon oluşmuş, keskin diseksiyon gerektiren adezyon

3.2.2. Histopatolojik Analiz Yöntemleri

Sakrifiye edilen ratlardan alınan adezyon oluşmuş hornlar adezyonu oluşturan dokularla beraber ayırmaksızın patolojik inceleme için %10'luk formaldehit kullanılarak fikse edildi. Parafin bloklar oluşturuldu. Oluşturulan parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak lam üzerinde preparatlar hazırlandı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopunda (x100, x200 ve x400 büyütmede) incelendi. Adezyonlardaki inflamasyon ve fibrozis (kollajen dokusunun) değerlendirilmesi subjektif olarak 0, 1, 2, 3 değerleri verilerek skorlandı (6). İnflamasyon skorlaması: 0, inflamasyon yok; 1, dev hücre, nadir plazma hücresi ve lenfosit varlığı; 2, dev hücre, plazma hücresi, eozinofil ve nötrofil varlığı (Şekil 10); 3, bol inflamatuvar hücre ve mikro abse varlığı (Şekil 11). Fibrozis skorlaması ise: 0= fibrozis yok; 1= minimal, hafif; 2= orta; 3= ileri derecede fibrozis.



Şekil 10 İnflamasyon 2, arada az miktarda kollajenize stroma ve fibroblastik proliferasyon (Hematoksilin&eosin x200)



Şekil 11 İnflamasyon 3 olarak değerlendirilen mikro abse oluşumu (Hematoksilen&eosin x100)

3.2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizi bilgisayar ortamında SPSS 15.0 istatistik programıyla yapıldı. Analizde ölçüm verileri median (min-max) şeklinde gösterildi. Adezyon skorlarının, hornlarda oluşan adezyonların inflamasyon ve fibrozis skorlarının farklılığını değerlendirmek için Kruskal–Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal–Wallis testi önemli farklılaşma gösterirse, hangi grubun diğerinden farklı olduğu Mann-Whitney u testi ile araştırıldı. Önemlilik düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız sırasında intraoperatif ve postoperatif komplikasyon gelişmemiş olup tüm hayvanlar çalışmayı sağlıklı olarak tamamlamıştır.

Kontrol grubunun TAS'ü 10, sham grubunun ise 0 olarak bulundu. SF verilen plasebo grubunun (TAS 5), preoperatif TMZ uygulanan (TAS 6) grupların total adezyon skorları kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6'da adezyon total skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 6 Adezyon total skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Adezyon total skoru (median; min-max)
Sham	0 (0-7)
Kontrol ^a	10 (8-10)
SF ^b	5 (3-10)
TMZ Preop ^c	6 (0-9)

Kruskall Wallis test. Veriler median (min- max) olarak verilmiştir, $P<0.05$

^{a, b, c}= Mann – Whitney U testine göre kontrol grubu ile SF, TMZ preop grupları arasında; $P<0.05$ yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar

Gruplar horn adezyon yüzdesi skoru açısından karşılaştırıldığında, SF verilen grup (skor 2) ve preoperatif TMZ verilen (skor 2) grubunun ortalama skorları kontrol grubuna (skor 4) göre önemli derecede azalmıştı ($p<0.05$). Adezyon yüzdesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7 Adezyon yüzdesi skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Adezyon yüzdesi skoru (median; min-max)
Sham	0 (0-2)
Kontrol ^a	4 (3-4)
SF ^b	2 (1-4)
TMZ Preop ^b	2 (0-4)

Kruskall Wallis test. Veriler median (min- max) olarak verilmiştir, P<0.05

^{a, b}= Mann – Whitney U testine göre kontrol grubu ile SF ve TMZ preop grupları arasında P<0.05 yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar

Gruplar horn adezyon şiddeti skoru açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunun adezyon şiddeti skoru 3, SF verilen grubun ve preoperatif TMZ verilen grubun skorları 2 idi. Bu iki grubun adezyon şiddet skorları kontrol grubuna göre önemli derecede küçüktü (p<0.05). SF grubu ile preoperatif TMZ verilen grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Adezyon şiddeti skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8 Adezyon şiddeti skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Adezyon şiddeti skoru (median; min-max)
Sham	0 (0-2)
Kontrol	3 (2-3)
SF ^a	2 (1-3)
TMZ Preop ^a	2 (0-3)

Kruskall Wallis test. Veriler median (min- max) olarak verilmiştir, P<0.05

^a= Mann – Whitney U testine göre kontrol grubu ile SF ve TMZ preop grupları arasında P<0.05 yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar.

Gruplar horn adezyon derecesi skoru açısından karşılaştırıldığında, ortalama skorların kontrol grubuna (skor 3) göre anlamlı farklılık göstermesine rağmen (p<0.05) SF plasebo grubu ile preoperatif TMZ verilen grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Adezyon derecesi skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9 Adezyon derecesi skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Adezyon derecesi skoru (median; min-max)
Sham	0 (0-3)
Kontrol ^a	3 (3-3)
SF ^b	1 (1-3)
TMZ Preop ^b	1.5 (0-2)

Kruskall Wallis test. Veriler median (min- max) olarak verilmiştir, P<0.05

^{a,b}= Mann – Whitney U testine göre kontrol grubu ile SF, TMZ preop grupları arasında P<0.05 yanılma düzeyinde farklılık saptanan gruplar

Gruplar horn adezyon inflamasyon ve fibrozis skoru açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu, SF uygulanan grup ve preoperatif TMZ uygulanan grupların inflamasyon ve fibrozis skorları benzerdi (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10 Adezyon inflamasyon ve fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	İnflamasyon skoru (median; min-max)	Fibrozis skoru (median; min-max)
Sham	0 (0-0)	0 (0-0)
Kontrol	3 (1-3)	1 (0-2)
SF	2 (1-3)	0.5 (0-2)
TMZ Preop	3 (0-3)	0 (0-2)

Kruskall Wallis test. Veriler median (min- max) olarak verilmiştir, P<0.05

Mann – Whitney U testine göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

İntraperitoneal adezyonlar, sıklıkla peritoneal operasyonlardan sonra ortaya çıkan ve postoperatif dönemde hastanın mortalite ve morbiditesini arttıran önemli bir komplikasyondur.

Pelvik cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyon pelvik adezyon gelişmesi olup özellikle genç kadınlarda infertilite ve kronik ağrı gibi önemli sonuçlar doğurabilmektedir. Adezyonlarla ilgili diğer komplikasyonlar barsak obstrüksiyonu, fistül gelişimi, operasyon süresinin uzaması, tekrarlayan operasyonlarda komplikasyon gelişimidir (1, 2, 22).

Profilaktik yöntemlerin etkilerinin değerlendirilmesinde, adezyon modelleri arasındaki farklılıklar da önemlidir. Tekrarlanabilir hayvan modellerinin geliştirilmesi kantitatif bir skorlama için gereklidir. Deneysel adezyon oluşturma teknikleri ve skorlama yöntemleri arasında hala bir birliktelik sağlanabilmiş değildir. Deneysel çalışmalarda yaklaşık %80-85 oranında adezyon meydana getirmek yeterli kabul edilmektedir (84, 85). Jinekolojik operasyonlara model olarak yapılan deneysel adezyon çalışmalarında, daha çok rat uterin horn modeli kullanılmıştır. Rat uterusunun corpus kısmı bikornus şeklindedir ve adezyon çalışmalarında bazen bir horn bazen de iki horn birden kullanılmaktadır (84).

Uterin horn modelinde deneysel olarak adezyon oluşturabilmek amacıyla çeşitli yöntemler denenmiştir. Uterus serozasının soyulması, klemp ağzı veya bisturinin keskin kenarının dokuya 90° açıyla belirli sayıda sürtülmesi ya da uterusun antimezenterik yüzeyinin belirli bir kısmının koterle travmatize edilmesi en sık kullanılan yöntemlerdir (84).

Çalışmamızda kontrol grubu deneklerin tamamında ileri evre adezyonlar saptanmıştır. Bu adezyon modelimizin etkili olduğunu göstermektedir. Adezyonlar hemen her zaman defekt oluşturulmuş horn bölgesi, komşu bağırsaklar, mesane, karın duvarı ve insizyon hattında mevcuttu. Bu dokular hasara uğramış ve iskemiye maruz kalmış bölgelerdi. Histopatolojik olarak adezyonlu bölgelerin incelenmesi granülasyon dokusu ve fibrozis gelişiminin artmış olduğunu gösteriyordu. Bu,

iskemik dokulardan fibrinöz bir eksudasyon oluşması ve fibrinolitik inhibisyon sonucu kalıcı fibröz dokuya dönüşmesi görüşleriyle uyumlu görülmektedir (86, 87).

İntraperitoneal adezyon oluşumunu indükleyen faktörlerden ilk tanımlananı iskemidir. Klinik ve deneysel çalışmalarda biriken yüz yıllık gözlem ve bilgiyi çok iyi değerlendiren Ellis (8) yapışıklığa yol açan asıl etkenin doku iskemisi olduğunu göstermiş, peritonun var olup olmamasından çok iskemi varlığının daha önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu görüş tamamen doğrudur ve peritonda iskemi oluşturan her etkenin adezyon oluşumunu başlattığını göstermiştir (28, 88). İskemik periton fibrini yıkabilme kabiliyetini kaybeder. Ayrıca iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkımını da azaltır (89). Son çalışmalar iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynadığını göstermiştir (8).

Özellikle kardiyoloji alanında yaygın kullanılan TMZ, antiiskemik ve antioksidan özellikleri nedeniyle farklı birçok alanda çalışmalar yapılan bir ajandır.

Bizim çalışmamızdaki amacımız TMZ'in ve uygulama şeklinin postoperatif adezyon oluşumuna etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda TMZ'in preoperatif uygulanmasının adezyon oluşumunu kontrol grubuna göre azalttığı izlenmiştir. Trimetazidinin, iskemi sonrası açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu vasküler geçirgenliği ve iskemi sırasındaki asidozu önleyerek etki gösterdiğini düşünüyoruz.

Trimetazidin ve postoperatif adezyon oluşumu ile ilgili olarak literatürde tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Tsimoyiannis ileal iskemi-reperfüzyon modelinde TMZ'in iskemi oluşturulmadan uygulanan grupta, iskemi sonrası uygulanan gruba göre adezyon oluşum insidansının ve şiddetinin daha az olduğunu belirtmiştir (8). İnflamasyon, cerrahi travmadan sonraki dakikalarda başladığı için yaralanma anında ilacın etkin konsantrasyona ulaşması gerekir. Bizim çalışmamızda da TMZ'in preoperatif uygulanması adezyon oluşumunu engellemiştir. Adezyon skorları açısından gruplar ikili karşılaştırıldığında SF ve TMZ Preop gruplarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptandı. Trimetazidinin iskemi-reperfüzyon ve iyileşme döneminde ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin birçoğunun etkisini hafiflettiği, intraselüler asidozu azalttığı düşünülebilir (79). Yapılmış diğer

araştırmalarda bu mediatörlerin etkisini azaltmak için, başka anti-inflamatuvar ilaçların operasyon öncesi başlanması daha etkili olması da bu gruptaki başarıyı açıklayabilir. Direkt peritoneal uygulama ile o bölgeye TMZ'in ulaşması daha kolay, sistemik uygulama ile ulaşma ihtimali oluşabilecek iskemi nedeniyle daha zor bir durum gibi görünüyor (48).

Trimetazidin ile yapılan diğer prelinik çalışmalarda oksijen radikallerinin üretimi ve nötrofil aktivasyonunu azalttığı; bu etkileri ile postiskemik miyokard hasarını önlediği gösterilmiştir (82). Bu çalışmada da benzer mekanizmalarla adezyon oluşumunun önlediği düşünülmektedir.

Gruplar arasında inflamasyon ve fibrozis skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Trimetazidin nötrofil aktivitesini azaltıcı etkisiyle adezyonlarda inflamasyonu azaltabileceği düşünüldü. Serozal inflamatuvar reaksiyonda serbest oksijen radikallerinin çok önemli rol oynadığı düşünülerek TMZ'in serbest radikal önleyici etkisiyle inflamasyonu baskılayacağı ve adezyonu azaltacağı düşünülmüştü (79, 90, 91).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TMZ uygulanan grup ve SF grubunun adezyonu anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur ($p<0.05$). Cerrahi sırasında adezyonu önlemek için en sık kullanılan yöntem kristalloid solüsyon ile irrigasyondur. Daha önceki çalışmalarda SF'in postoperatif adezyon önleyici etkinliği gösterilmiştir (62, 70). Ancak yapılan bazı çalışmalarda kristaloit ve kolloidler postoperatif adezyon önlemede pek başarılı bulunmamıştır (62). Bizim çalışmamızda SF grubunda adezyon total skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Serum fizyolojinin periton içindeki PAI-1 seviyesini dilüe ederek ve tPA aktivitesini arttırarak adezyonu önlediği düşünülmektedir (62). Yaptığımız çalışmada SF ve TMZ grupları arasında karşılaştırmada anlamlı farklılık saptamadık. Bu bulgu TMZ'in adezyon engellemede PAI-1 seviyesi üzerine etkisinin de olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan skorlamalar subjektif olduğundan TMZ'in adezyon önleyici etkisini saptamak için, muhtemel yollarından biri olan ve lipid peroksidasyon göstergesi olarak kabul edilen MDA düzeyi, plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini yansıtan TAOK (Total Antioksidan Kapasite) düzeyinin ölçümü gibi testlerle daha objektif sonuçlar elde edilebilir. Bunun için ileri

çalışmalara ihtiyaç vardır. Trimetazidinin adezyon önleyici etkinliği ve yolakları ile ilgili yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Unipolar koter ile uterin hornlara zarar verilerek intra abdominal belirgin adezyon oluştuğu görülmüştür. İntraperitoneal serum fizyolojik ve trimetazidin enjeksiyonu ile oluşturulan adezyon, kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştır. Trimetazidin in adezyon önleyici etkisinin biyokimyasal olarak saptanması ve klinik uygulamaya yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Rat Uterin Horn Modelinde Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Trimetazidinin Etkinliği

Amaç: Rat uterin horn modelinde, postoperatif adezyon oluşumunun engellenmesine bir antioksidan olan trimetazidinin etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Rastgele seçilerek 10 rattan oluşan 4 grup opere edildi. Sham grubunda ratların batını açıldıktan sonra uterin hornlar açığa çıkarılıp koterizasyon ve ilaç uygulaması yapılmadan batın kapatıldı. Kontrol grubunda ratların uterin hornlarına koterizasyon işlemi sonrası herhangi bir ilaç uygulamadan batın kapatıldı. SF grubunda ratların uterin hornlarına işlem sonrası 2 ml SF intraperitoneal (i.p.) uygulandı. TMZ preop grubunda ratlara preoperatif 5 gün boyunca günde tek doz i.p. trimetazidin 5 mg/kg uygulandı. Postoperatif 14. gün tekrar opere edildiler, adezyonlar tespit edilip skorlandı. İnflamasyon ve fibrozis skorları değerlendirildi.

Bulgular: Adezyon oluşumu karşılaştırıldığında SF verilen grubun ve preoperatif TMZ verilen grubun adezyon skorlaması kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. SF plasebo grubu ile preoperatif TMZ verilen grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. İnflamasyon ve fibrozis skorları açısından gruplar arasında bir fark bulunamadı.

Sonuç: Adezyon oluşumu preoperatif TMZ uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür.

Anahtar kelimeler: Adezyon, İnflamasyon Skoru, Antioksidan, Trimetazidin (TMZ)

SUMMARY

The Efficacy of Trimetazidine in Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesion in a Rat Uterine Horn Model

Background: The aim of this study was to investigate the anti-adhesion potential of trimetazidine, an antioxidant, in a rat uterine horn model.

Methods: The rats operated on were randomized into four groups each consisting of 10 rats. In sham group, no cauterization and adjuvant therapy was administered; in control group, after cauterization no adjuvant therapy was administered; 2 ml SF was administered to SF group after operation intraperitoneally (i.p.). TMZ was administered to TMZ preop group 5 mg/kg i.p. daily for five days before operation. On the postoperative 14th day adhesion score, inflammation and tissue fibrosis scores were determined.

Results: Animals treated with repeated i.p. trimetazidine preoperatively and saline had adhesions graded significantly less severe than control group. No significant differences were observed between the groups due to fibrosis scores and inflammation scores.

Conclusion: Repeated i.p. trimetazidine preoperatively application significantly reduced the adhesion formation.

KEY WORDS: Adhesion, Inflammation Scores, Antioxidant, Trimetazidine (TMZ)

KAYNAKLAR

1. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S1-5.
2. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update.* 2001 Nov-Dec;7(6):567-76.
3. Rodgers KE, Girgis W, St Amand K, Campeau JD, diZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various anti-inflammatory agents. *J Invest Surg.* 1998 Sep-Oct;11(5):327-39.
4. Kaya U, Oktem M, Zeyneloglu HB, Ozen O, Kuscü E. Impact of aromatase inhibitors on adhesion formation in a rat model. *Fertil Steril.* 2007 Apr;87(4):934-9.
5. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990 Jan;72(1):60-3.
6. Demirtürk F, Aytan H, Caliskan A, Aytan P, Yener T, Koseoglu D, et al. The effect of rosiglitazone in the prevention of intra-abdominal adhesion formation in a rat uterine horn model. *Hum Reprod.* 2006 Nov;21(11):3008-13.
7. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol.* 1971 Oct;65(1):117-48.
8. Tsimoyiannis EC, Lekkas ET, Paizis JB, Boulis SA, Page P, Kotoulas OB. Prevention of peritoneal adhesions in rats with trimetazidine. *Acta Chir Scand.* 1990 Nov-Dec;156(11-12):771-4.
9. Yuzbasioglu MF, Ezberci F, Imrek E, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Imrek S. The effect of intraperitoneal catalase on prevention of peritoneal adhesion formation in rats. *J Invest Surg.* 2008 Mar-Apr;21(2):65-9.
10. 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.
11. 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.
12. Hallfeldt KK, Kantelhardt T, Waldner H, Schweiberer L. [Laparoscopic adhesiolysis in therapy of chronic abdominal pain]. *Zentralbl Chir.* 1995;120(5):387-91.
13. Akbaba P. Rapamisin'in ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların gelişimi üzerine etkisi. [Uzmanlık Tezi]. 2006.
14. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update.* 2001 Nov-Dec;7(6):556-66.
15. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update.* 2001 Nov-Dec;7(6):547-55.
16. Ovayolu A. rat uterin horn adezyon modelinde postoperatif adezyonun önlenmesine resveratrolün etkisi. tıpta uzmanlık tezi. 2005.
17. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol.* 2000 Sep;192(1):67-72.
18. 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.
19. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril.* 1996 Dec;66(6):1018-22.

20. 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.
21. Choe JK, Dawood MY, Andrews AH. Conventional versus laser reanastomosis of rabbit ligated uterine horns. *Obstet Gynecol.* 1983 Jun;61(6):689-94.
22. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996 Jan;41(1):35-41.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Malvasi A, Tinelli A, Farine D, Rahimi S, Cavallotti C, Vergara D, et al. Effects of visceral peritoneal closure on scar formation at cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):131-5.
27. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg.* 2007 Aug;50(4):291-300.
28. O'Leary JP, Wickbom G, Cha SO, Wickbom A. The role of feces, necrotic tissue, and various blocking agents in the prevention of adhesions. *Ann Surg.* 1988 Jun;207(6):693-8.
29. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol.* 1983 Aug;245(2):G285-9.
30. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988 May;254(5 Pt 1):G768-74.
31. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992 Feb;72(1):65-83.
32. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg.* 1998 Jan;175(1):30-2.
33. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Yilmaz I, Burak F, et al. Adhesion formation after microlaparoscopic and laparoscopic ovarian coagulation for polycystic ovary disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999 May;6(2):159-63.
34. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993 Jul;49(3):481-93.
35. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J.* 1984 Aug 15;222(1):1-15.
36. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Jun;79(6):990-7.
37. Tekkeş Y. Streptozotosin ile diabet oluturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. 2006.
38. Uysal M. Serbest radikaller; lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşul. *Klinik gelişim.* 1998;11(1):336-41.
39. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993 Oct;26(5):351-7.
40. Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, beta-carotene and beta-tocopherol in Aloe vera. *Oxid Med Cell Longev.* 2009 Apr;2(2):99-106.

41. Diamond MP, Hershlag A. Adhesion formation/reformation. *Prog Clin Biol Res.* 1990;358:23-33.
42. Sulaiman H, Dawson L, Laurent GJ, Bellingan GJ, Herrick SE. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem Soc Trans.* 2002 Apr;30(2):126-31.
43. Irkorucu O, Ferahkose Z, Memis L, Ekinci O, Akin M. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study. *Clinics (Sao Paulo).* 2009 Apr;64(2):143-8.
44. 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.
45. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, et al. 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.
46. Celik A, Ucar AE, Ergul E, Kusdemir A. Which Is Most Effective In Prevention Of Postoperative Intraperitoneal Adhesions - Methylene Blue, Low Molecular Weight Heparin Or Vitamin E: An Experimental Study In Rats. *The Internet Journal of Surgery.* 2008;15(1).
47. 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.
48. 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.
49. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod.* 2001 Aug;16(8):1732-5.
50. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J Surg.* 2004 Dec;74(12):1111-5.
51. Binda MM, Molinas CR, Bastidas A, Koninckx PR. Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *Surg Endosc.* 2007 Oct;21(10):1826-34.
52. 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.
53. 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.
54. Maurer JH, Bonaventura LM. The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation. *Fertil Steril.* 1983 Apr;39(4):485-9.
55. Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod.* 2003 Dec;18(12):2503-7.
56. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernandez A, Ortega JM, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum.* 2004 Dec;47(12):2157-61.
57. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg.* 2006 Oct;49(5):321-8.
58. Ozelcik 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.

59. Ara C, Kirimlioglu H, Karabulut AB, Coban S, Hascalik S, Celik O, et al. Protective effect of melatonin against oxidative stress on adhesion formation in the rat cecum and uterine horn model. *Life Sci.* 2005 Aug 5;77(12):1341-50.
60. Demirbag S, Cetinkursun S, Tasdemir U, Ozturk H, Pekcan M, Yesildaglar N. Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):2021-4.
61. Aytan H, Caliskan AC, Yener T, Demirturk F, Aytan P, Yenisehirli A. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):781-6.
62. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *J Surg Res.* 2008 Jan;144(1):151-7.
63. Kelekcı S, Uygur D, Yilmaz B, Sut N, Yesildaglar N. Comparison of human amniotic membrane and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane for prevention of adhesion formation in rats. *Arch Gynecol Obstet.* 2007 Oct;276(4):355-9.
64. Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, SmithBarbour MD, Diamond MP. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil Steril.* 1998 Mar;69(3):415-8.
65. 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.
66. DiZerega GS, Hodger GD. Prevention of postoperative tubal adhesions. Comparative study of commonly used agents. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Jan 15;136(2):173-8.
67. Utian WH, Goldfarb JM, Starks GC. Role of dextran 70 in microtubal surgery. *Fertil Steril.* 1979 Jan;31(1):79-82.
68. 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.
69. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 1983 Nov;40(5):612-9.
70. Larsson B, Lalos O, Marsk L, Tronstad SE, Bygdeman M, Pehrson S, et al. Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(5):437-41.
71. 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.
72. 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.
73. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, Topaloglu S, Vatansev H, Belviranli M. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jan 10;106(1):50-4.
74. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicell. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Feb;34(1):12-7.
75. Gonzalez-Quintero VH, Cruz-Pachano FE. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev Obstet Gynecol.* 2009 Winter;2(1):38-45.
76. Reymond F, Steyaert G, Carrupt PA, Morin D, Tillement JP, Girault HH, et al. The pH-partition profile of the anti-ischemic drug trimetazidine may explain its reduction of intracellular acidosis. *Pharm Res.* 1999 May;16(5):616-24.
77. Abacı A, Kabakçı, G. Trimetazidin. *T Klin Kardiyoloji.* 1996;9:228-31.
78. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting

mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000 Mar 17;86(5):580-8.

79. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol.* 1985 Aug;20(2):148-51.

80. Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, Mazeaud M. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 1993 Apr 15;245(2):105-10.

81. Perletti G, Monti E, Paracchini L, Piccinini F. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989 Nov-Dec;302:280-9.

82. Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, Giraldez R, Zweier JL, Ambrosio G. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Jul;46(1):89-98.

83. Basile DP, Donohoe DL, Roethe K, Mattson DL. Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 Feb;284(2):F338-48.

84. Ak D. Rat uterin horn modelinde metilen mavisi, nimesulid, sper/NO, NO-Karboksimetil, kitosan ve NO-Karboksimetil kitosan ile Sper/NO'nun postoperatif intraperitoneal adezyonları önleyici etkilerinin karşılaştırılması uzmanlık tezi. 2002.

85. Bakkum EA, van Blitterswijk CA, Dalmeijer RA, Trimbos JB. A semiquantitative rat model for intraperitoneal postoperative adhesion formation. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37(2):99-105.

86. 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.

87. 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.

88. Franklin RR. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. Ovarian Adhesion Study Group. *Obstet Gynecol.* 1995 Sep;86(3):335-40.

89. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1984 Apr;41(4):497-507.

90. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988 Mar;1(6):677-86.

91. Kiyosue T, Nakamura S, Arita M. Effects of trimetazidine on action potentials and membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1986 Dec;18(12):1301-11.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

İsim: Berna KESKİN
Doğum: 20.06.1980 ANTALYA
Adres: Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kliniği, Çünür, Isparta
Telefon: 0246 211 21 62
E-posta: akmanberna @yahoo.com

EĞİTİM

1982-1987 Antalya Namık Kemal İlkokulu
1987-1991 Antalya Anadolu Lisesi Ortaokul Kısmı
1991-1994 Antalya Anadolu Lisesi Lise Kısmı
1996-2004 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıp Fakültesi Sonrası

25.05.2005' te Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Arş. Gör. Dr. olarak başladı ve halen devam etmekte.