



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**KOMPLİKE HİPERSTİMÜLE OVERDE OLUŞAN  
LASERASYONDA LOKAL HEMOSTATİK AJANLARIN  
KULLANIMININ HEMOSTATİK, HİSTOPATOLOJİK,  
ANTİMÜLLERİAN HORMON VE POSTOPERATİF  
İNTRAABDOMİNAL ADHEZYONA ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILDIĞI DENEYSSEL BİR ÇALIŞMA**

**Dr. Rabia GÜVEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2019**





**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ SAğLIK  
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**KOMPLİKE HİPERSTİMÜLE OVERDE OLUşAN  
LASERASYONDA LOKAL HEMOSTATİK AJANLARIN  
KULLANIMININ HEMOSTATİK, HİSTOPATOLOJİK,  
ANTİMÜLLERİAN HORMON VE POSTOPERATİF  
İNTRAABDOMİNAL ADHEZYONA ETKİSİNİN  
ARAşTIRILDIğI DENEYSEL BİR ALIşMA**

**Dr. Rabia GÜVEN**

**Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Güler ATEşER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2019**

## I. TEŞEKKÜR

*Tez hazırlığı sırasındaki zorlu süreçte konunun belirlenmesi ve çalışmanın dizaynında büyük emekleri olan aynı zamanda tez sorumlum eğitim görevlisi Uzm. Dr. Güler ATEŞER'e,*

*Tezin özellikle histopatoloji bölümü olmak üzere tüm bölümlerde aktif olarak yardımcı olan MSc. Elif YAPRAK SARAC'a, immünohistokimya süreçlerindeki yardımları için Prof. Dr. Gönül KANIGÜR ve öğretim görevlisi Tuğba SOYDAŞ'a, biyokimyasal tetkiklerimiz için destek olan Prof. Dr. Abdürrahim KOÇYİĞİT ve öğretim görevlisi Dr. Eray Metin GÜLER'e,*

*Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatma Ferda VERİT başta olmak üzere emeği geçen tüm bölüm hocalarım, uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,*

*Dört yıl boyunca birlikte çalıştığımız bölümümüzdeki hemşire, ebe ve personellerimize,*

*Manevi desteklerini hiç esirgemeyen ailem ve yakın arkadaşlarıma, tez için gerekli olan bütçenin sağlanmasında desteğiyle TUEK (Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu) başkanı ve aynı zamanda başhekimimiz Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e teşekkür ederim.*

Dr. Rabia GÜVEN

İstanbul, 2019

## II. İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER .....	ii
V. KISALTMALAR.....	v
VI. TABLO LİSTESİ.....	vi
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
III. ÖZET .....	xi
IV. ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OVULASYON İNDÜKSİYONU .....	2
2.1.1.Ovulasyon İndüksiyonu Ajanları .....	2
2.1.1.1. Klomifen Sitrat.....	2
2.1.1.2. Aromataz İnhibitörleri.....	3
2.1.1.3. Gonadotropinler .....	4
2.2. KONTOLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYONU .....	8
2.2.1.GnRH Agonistleri .....	8
2.2.2.Antagonist Protokolleri .....	10
2.3. KOMPLİKE HİPERSTİMÜLE OVER.....	10
2.3.1.Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu .....	10
2.3.1.1. OHSS Patofizyolojisi .....	11
2.3.1.2. Klinik.....	11
2.3.1.3. Risk Faktörleri ve OHSS’ nin Önlenmesi.....	13
2.3.2.Ovaryan Torsiyon .....	14
2.3.3.Overde Hemoraji .....	15
2.4. HEMOSTAZ .....	16
2.4.1.Hemostaz Fizyolojisi.....	16
2.4.1.1. Primer Hemostaz Sistemi .....	16
2.5. JİNEKOLOJİDE KULLANILAN LOKAL HEMOSTATİK AJANLAR.....	17
2.5.1.Beriplast-P® Combi Set.....	19
2.5.2.Traneksamik Asit .....	20

2.5.3. Ankaferd® Blood Stopper .....	20
2.6. OVARYAN REZERVİN DİREKT VE İNDİREKT ÖLÇÜMÜ .....	21
2.6.1. Anti-Müllerian Hormon .....	23
2.6.1.1. AMH'nın Ölçümü .....	25
2.6.2. Histopatolojik Folikül Tayini .....	27
2.7. POSTOP İNTRAABDOMİNAL ADHEZYON .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
3.1. ETİK KURUL, DENEKLERİN TEMİNİ VE DENEY GRUPLARI .....	32
3.1.1. Etik Kurul Onayı .....	32
3.1.2. Deneklerin Temini ve Özellikleri .....	32
3.1.3. Çalışmanın Deney Grupları .....	32
3.2. SMEAR İLE SIKLUS BAKILMASI, PREOPERATİF AMH ÖLÇÜMÜ VE HORMONAL MEDİKASYON .....	33
3.3. CERRAHİ UYGULAMALAR .....	35
3.4. DENEY SONRASI HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME .....	39
3.5. İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME .....	40
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	41
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
4.1. RATLARIN PREOP POSTOP AĞIRLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	42
4.2. HEMOSTATİK MATERYALLERİN İYATROJENİK LASERASYONLA YAPILAN KANAMAYA ETKİLERİ.....	43
4.3. OPERE – NON-OPERE OVER BOYUTLARININ MAKROSKOBİK KARŞILAŞTIRILMASI .....	46
4.4. OPERE – NON-OPERE OVER BOYUTLARININ MİKROSKOBİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI.....	46
4.5. ADHEZYON SKORLAMASI.....	47
4.6. PREOP - POSTOP AMH SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	48
4.7. FOLİKÜL SAYIMI.....	50
4.8. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME .....	54
4.9. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME .....	61
4.9.1. TGF-β1 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi .....	61
4.9.2. TNFα İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	67
4.9.3. MMP-2 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	74
4.9.4. MMP-9 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	80

<b>5. SONUÇLAR</b> .....	<b>86</b>
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>90</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>107</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>116</b>
<b>9. EKLER</b> .....	<b>119</b>
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI.....	119



## V. KISALTMALAR

<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>AFC</b>	: Antral folikül count
<b>AMH</b>	: Anti-Müllerian hormon
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuar distres sendromu
<b>E2</b>	: Estrodiol
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth faktör
<b>FSH</b>	: Folikül stimulan hormon
<b>GnRH</b>	: Gondotropin releasing hormon
<b>GnRH-a</b>	: GNRH agonist
<b>hCG</b>	: Human chorionic gonadotropin
<b>hMG</b>	: Human menopozal gonadotropin
<b>IVF-ET</b>	: İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>KCFT</b>	: Karaciğer fonksiyon testleri
<b>KS</b>	: Klomifen sitrat
<b>KOH</b>	: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>MMP-2</b>	: Matriks metalloproteinaz 2
<b>MMP-9</b>	: Matriks metalloproteinaz 9
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>OHSS</b>	: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
<b>PCOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>rFSH</b>	: Rekombinant FSH
<b>SERM</b>	: Selektif estrojen reseptör modülatörü
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor beta
<b>tPAI</b>	: Tissue plazminogen activator inhibitor
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial growth faktör
<b>YÜT</b>	: Yardımcı üreme teknikleri



## VI. TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Ovulasyon İndüksiyonu İçin Kullanılan Enjektabl Gonadotropinler .....	6
<b>Tablo 2.2:</b> Gonadotropinlerin Geleneksel Artan Doz Protokolü.....	6
<b>Tablo 2.3:</b> Gonadotropinlerin Kronik Düşük Doz Artan Protokolü.....	7
<b>Tablo 2.4:</b> Gonadotropinlerin Geleneksel Azalan Doz Protokolü .....	7
<b>Tablo 2.5:</b> Topikal Hemostatik Ajanlar .....	18
<b>Tablo 2.6:</b> Jinekolojide Kullanılan Lokal Hemostatik Ajanlar .....	19
<b>Tablo 2.7:</b> Anti-Müllerian Hormon (AMH) ile over rezervi ölçümü.....	22
<b>Tablo 3.1:</b> Nair' Modifiye makroskopik adezyon klasifikasyonu .....	39
<b>Tablo 4.1:</b> Sol overde folikül tiplerinin sayıları (%) .....	52
<b>Tablo 5.1:</b> Preop ve Postop makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal bulgular.	86
<b>Tablo 5.2:</b> Opere ve Non-opere overlerde folikül sayılarının oranları.....	87
<b>Tablo 5.3:</b> Opere ve Non-opere overlerin histopatolojik skorları .....	88
<b>Tablo 5.4:</b> Opere ve Non-opere overlerin immunohistokimyasal skorları.....	89

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Şekil 2.1:</b> Pıhtılaşma Kaskadı. F: Fibrin, T: Trombin, TF: doku faktörü.....	17
<b>Şekil 2.2:</b> Over rezerv testleri .....	22
<b>Şekil 2.3:</b> Foliküler parakrin hormon sistemi. AMH: Anti-Müllerian hormon, FSH: Folikül stimülan hormon.....	24
<b>Şekil 2.4:</b> Anti-müllerian hormon (AMH) ve foliküler stimülan hormonun (FSH) foliküler etkisi .....	24
<b>Şekil 2.5:</b> PCOS (polikistik over sendromu), Fonksiyonel Hipotalamik Amenore (FHA), POF (prematür ovaryan yetmezlik) hastalarında AMH düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırılması.....	27
<b>Şekil 2.6:</b> Adhezyon oluşumunun fizyopatolojisi.....	30
<b>Şekil 3.1:</b> Rat vajenine smear için pastör pipet ile serum fizyolojik enjeksiyonu....	33
<b>Şekil 3.2:</b> Östrus ve Proöstrusta smear preparatının ışık mikroskopisinde incelenmesi.	33
<b>Şekil 3.3:</b> Preop AMH düzeyi bakılması için juguler venden 1 cc kan alınıyor .....	34
<b>Şekil 3.4:</b> Biyokimya tüpüne alınan venöz kan serumu santrifüj sonrası ependorf tüpüne aktarılıyor .....	34
<b>Şekil 3.5:</b> Ovaryan Hiperstimülasyon için subkutan uygulanan lutropin alfa .....	35
<b>Şekil 3.6:</b> Soldan sağa 1. Batın traşlanıyor, 2. Betadin ile boyama 3. No:15 bistüri ile batın duvarına 3 cm vertikal insizyon açılması.....	35
<b>Şekil 3.7:</b> Ratlarda hiperstimüle sağ over eksplore ediliyor .....	36
<b>Şekil 3.8:</b> Cerrahi aşamalar.....	37
<b>Şekil 3.9:</b> Beriplast'ın bileşenleri. Fibrin ve Trombin toz halde saklanmakta, kullanım öncesi özel mekanizmasıyla sulandırılıp ayrı ayrı enjektörlere çekilmekte ve en son iki enjektör aparatla birleştirilmektedir .....	38
<b>Şekil 3.10:</b> Batın lateral duvarı ve barsaklar arasında oluşmuş adhezif bant. ....	39
<b>Şekil 4.1:</b> Preop-postop rat ağırlıklarının karşılaştırılması .....	43
<b>Şekil 4.2:</b> Ratlarda sağ overlerinde oluşturulan laserasyonda Beriplast, Transamin ve Ankaferd hemostatik materyallerinin uygulama sonrası kanama zamanının (sn) karşılaştırılması.....	44

<b>Şekil 4.3:</b> Ratların sağ overlerinde oluşturulan laserasyonda Beriplast, Transamin ve Ankaferd hemostatik materyallerinin uygulama sonrası tampon tekrarı sayısı karşılaştırılması.....	45
<b>Şekil 4.4:</b> Ratların sağ overlerinde oluşturulan laserasyonda Beriplast, Transamin ve Ankaferd hemostatik materyallerinin uygulama sonrası uygulanma sayısının karşılaştırılması.....	45
<b>Şekil 4.5:</b> Ratların opere – non-opere over boyutlarının makroskobik olarak karşılaştırılması.....	46
<b>Şekil 4.6:</b> Ratların opere – non-opere over boyutlarının mikroskobik olarak karşılaştırılması.....	47
<b>Şekil 4.7:</b> Ratların makroskobik adhezyon skoru karşılaştırması.....	48
<b>Şekil 4.8:</b> Ratların preop ve postop AMH değerlerinin grup içi karşılaştırılması.....	49
<b>Şekil 4.9:</b> Ratların preop ve postop AMH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	49
<b>Şekil 4.10:</b> Sham grubu ratların sağ overlerinden elde edilen kesitleri.....	50
<b>Şekil 4.11:</b> Beriplast (B1 ve B2), transamin (C1 ve C2) ve Ankaferd (D1 ve D2) grubu ratların sağ overlerinden elde edilen kesitleri.....	51
<b>Şekil 4.12:</b> Sağ overde folikül tiplerinin sayılarının (%) karşılaştırılması.....	54
<b>Şekil 4.13:</b> Sham (A), Beriplast (B), Transamin (C) ve Ankaferd (D) grubu ratların sağ overlerinden elde edilen kesitleri.....	55
<b>Şekil 4.14:</b> Sham (AL ve AR), Beriplast (BL ve BR), Transamin (CL ve CR) ve Ankaferd (DL ve DR) grubu ratların sağ (R) ve sol (L) overlerinden elde edilen kesitleri.....	56
<b>Şekil 4.15:</b> İnflamasyon skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	57
<b>Şekil 4.16:</b> Ödem skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	58
<b>Şekil 4.17:</b> Hemoraji skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	59
<b>Şekil 4.18:</b> Fibrozis skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	60
<b>Şekil 4.19:</b> Vaskularizasyon skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	61
<b>Şekil 4.20:</b> Sham (A1-A3) ve Beriplast (B1-B6) gruplarının sol over (B1, B2, B3) ve sağ over (B4, B5, B6) kortekslerinde TGF-β1 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B4: 5X; A2, B2, B5: 10x; A3, B3, B6: 20x.....	62

- Şekil 4.21:** Transamin (C1-C6) ve Ankaferd (D1-D6) gruplarının sol over (C1, C2, C3, D1, D2, D3) ve sağ over (C4, C5, C6, D4, D5, D6) kortekslerinde TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. C1, C4, D1, D4: 5X; C2, C5, D2, D5: 10x; C3, C6, D3, D6: 20x. .... 63
- Şekil 4.22:** Sham (A1-A3) ve Berioplast (B1-B6) gruplarının sol over (B1, B2, B3) ve sağ over (B4, B5, B6) medullalarında TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B4: 5X; A2, B2, B5: 10x; A3, B3, B6: 20x. .... 64
- Şekil 4.23:** Transamin (C1-C5) ve Ankaferd (D1-D5) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2, D3) ve sağ over (C3, C4, C5, D4, D5) medullalarında TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D4: 5X; C2, C4, D2, D5: 10x; C5, D3: 20x..... 65
- Şekil 4.24:** Sağ ve sol over kortekslerinin TGF- $\beta$ 1 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. .... 66
- Şekil 4.25:** Sağ ve sol over medullalarının TGF- $\beta$ 1 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. .... 67
- Şekil 4.26:** Sham (A1 ve A2) ve Berioplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) kortekslerinde TNF $\alpha$  immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x. .... 68
- Şekil 4.27:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) kortekslerinde TNF $\alpha$  immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x. .... 69
- Şekil 4.28:** Sham (A1-A2) ve Berioplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) medullalarında TNF $\alpha$  immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x. .... 70
- Şekil 4.29:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) medullalarında TNF $\alpha$  immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x. .... 71
- Şekil 4.30:** Sağ ve sol over kortekslerinin TNF $\alpha$  immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. .... 72
- Şekil 4.31:** Sağ ve sol over medullalarının TNF $\alpha$  immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. .... 73

<b>Şekil 4.32:</b> Sham (A1 ve A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) kortekslerinde MMP-2 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x. ....	74
<b>Şekil 4.33:</b> Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) kortekslerinde MMP-2 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x. ....	75
<b>Şekil 4.34:</b> Sham (A1-A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) medullalarında MMP-2 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x. ....	76
<b>Şekil 4.35:</b> Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) medullalarında MMP-2 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10X. ....	77
<b>Şekil 4.36:</b> Sağ ve sol over kortekslerinin MMP-2 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. ....	78
<b>Şekil 4.37:</b> Sağ ve sol over medullalarının MMP-2 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. ....	79
<b>Şekil 4.38:</b> Sham (A1 ve A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) kortekslerinde MMP-9 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x. ....	80
<b>Şekil 4.39:</b> Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) kortekslerinde MMP-9 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x. ....	81
<b>Şekil 4.40:</b> Sham (A1-A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) medullalarında MMP-9 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x. ....	82
<b>Şekil 4.41:</b> Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) medullalarında MMP-9 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x. ....	83
<b>Şekil 4.42:</b> Sağ ve sol over kortekslerinin MMP-9 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. ....	84
<b>Şekil 4.43:</b> Sağ ve sol over medullalarının MMP-9 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. ....	85

### III. ÖZET

#### KOMPLİKE HİPERSTİMÜLE OVERDE OLUŞAN LASERASYONDA LOKAL HEMOSTATİK AJANLARIN KULLANIMININ HEMOSTATİK, HİSTOPATOLOJİK, ANTİMÜLLERİAN HORMON VE POSTOPERATİF İNTRAABDOMİNAL ADHEZYONA ETKİSİNİN ARAŞTIRILDIĞI DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Dr. Rabia GÜVEN

**Amaç:** Bu çalışmada amaç, lokal hemostatik ajanlar ile ovaryan hipersitümlasyon gelişmiş, rüptür veya torsiyonla komplike olmuş overlerde en az hasara neden olacak şekilde hemostaz sağlayabilir bir yöntemin araştırılmasıdır. Kullanılan farklı içerik ve etki mekanizmalarına sahip bu hemostatik maddelerin over dokusunda yapabileceği değişiklikler, çeşitli yöntemlerle karşılaştırılarak batin içi adhezyon oluşturma, over rezervinde değişiklik ve over dokusunda oluşacak immünohistokimyasal değişiklikleri belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 28 adet 200-270 gr ağırlığında dişi Wistar albino ratların vajinal lavajla smearlarına bakılarak östrusta olanları seçildi. Ratlar A (Sham), B (Beriplast-P® Combi Set), C (Transamine®) ve D (Ankaferd-Blood Stopper®) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Preoperatif ve postoperatif Antimüllerian hormon (AMH), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle hiperstimülasyon öncesi ve operasyon sonrası venöz kanda ölçüldü.

Hiperstimüle over oluşturmak için preoperatif follitropin alfa, lutropin alfa ve choriogonadotropin alfa verildi. Farklı mekanizmalar ile günümüzde kullanılan lokal hemostatik maddelerden Transamine®, fibrin-trombin kombinasyonu Beriplast-P Combi Set ve bitkisel kaynaklı Ankaferd-Blood Stopper® ajanları overde operasyon sırasında oluşturulan iyatrojenik laserasyona lokal olarak uygulanarak kanama zamanı, tampon tekrar sayısı ve ajan uygulama tekrarları kaydedildi. Postop 21. günde relaparotomiler yapıldı. Nair modifiye adezyon skorlaması kullanılarak intraabdominal adhezyonlar değerlendirildi. Overler histopatolojik değerlendirme için bilateral ekstripe edildi. Hemotoksilen + Eozin ve Masson trikrom boyamaların yapıldığı kesitlerde folikül tipleri sayımı, fibrozis, inflamasyon, ödem, hemoraji ve vaskülarizasyon mikroskopik olarak skorlandı. Ayrıca immünohistokimyasal değişiklikleri gözleyebilmek için doku düzeyinde TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, MMP-2 ve MMP-9 immünreaktiviteleri ışık mikroskopisinde H-SCORE ile 0-300 arası değerler verilerek analiz edildi.

**Bulgular:** Transamin, Beriplast ve Ankaferd kullanımının kanama parametrelerine, preoperatif ve postoperatif AMH düzeyine ve adhezyon skoruna anlamlı düzeyde

etki etmediği görüldü. Tüm gruplarda preoperatif ve postoperatif ağırlık artışları anlamlı idi ve bu hiperstimülasyon yapılan ajanların beklenen etkisiydi. Ankaferd ve Transamin uygulanan overde sekonder folikül sayısında anlamlı düşüş izlendi. Diğer folikül tipleri ise sham grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı değişikliğe rastlanmadı. Mikroskopik incelemede Ankaferd'in inflamasyonu sham grubuna göre daha çok arttırdığı saptandı. Diğer ajanların ise sham grubuna göre anlamlı bir inflamasyona neden olmadığı görüldü. Fibrozis skorları Beriplast ve Ankaferd gruplarında diğer gruplara nazaran arttığı kaydedildi. Ödem, hemoraji ve vaskülarizasyon için gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Dokuda TGF- $\beta$ 1, MMP-2 ve MMP-9'un immüoreaktivitelerinin sadece Beriplast uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak arttığı izlendi. TNF $\alpha$ 'nın hiçbir grupta anlamlı düzeyde artmadığı, Transamin grubunda ise sham grubuna göre anlamlı olmasa da daha düşük olduğu görüldü.

**Sonuç:** Hayvan modeli olarak literatüre kazandırdığımız bu çalışmamızda kullandığımız hemostatik materyaller olan Beriplast, Transamin ve Ankaferd kullanımı, kanama zamanı, AMH düzeyi ve adhezyon açısından birbirlerine üstün olmayıp sham grubuyla da farklılık göstermemiştir. Minimal inflamasyon ve fibrozisin görüldüğü Ankaferd'in başka çalışmalarda inflamasyonu azalttığı görüldüğünden bu alanda daha çok randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Fibrin ve trombin içeriği nedeniyle immün yanıtın fazla görüldüğü Beriplast ise önceliğimiz olan over rezervine etki etmediğinden kullanımı tercih edilebilir. Traneksamik asit ise diğerleriyle benzer hemostaz sağlama yanı sıra antiinflamatuvar olarak da etki göstermiş ayrıca kolay bulunabilir ve ucuz oluşuyla önerilebilir bulunmuştur. Genel olarak over dokusuna sütür ve kotere göre daha az zarar verdikleri aşikârdır ve oluşturduğumuz modele benzer frajil ve kanamalı over senaryolarında ise alternatif olarak güvenle kullanılabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-müllerian hormon, fibrin doku yapıştırıcısı, lokal hemostatik ajanlar, matriks metalloproteinazlar, ovaryan hemoraji, TNF alfa, TGF beta

## IV. ABSTRACT

### AN EXPERIMENTAL STUDY INVESTIGATING THE EFFECT OF LOCAL HEMOSTATIC AGENTS ON HEMOSTATIC, HISTOPATHOLOGICAL, ANTI-MULLERIAN HORMONE AND POSTOPERATIVE INTRAABDOMINAL ADHESION IN A LACERATION MODEL OF COMPLICATED OVARIAN HYPERSTIMULATION

Dr. Rabia GÜVEN

**Objective:** The aim of this study is to provide an effective hemostasis with local hemostatic agents with the least damage in ovaries with ovarian hypersitumation, rupture or torsion. The changes in the ovarian tissue resulting from these hemostatic agents, which have varied contents and mechanisms of action, are compared with various methods to determine intraabdominal adhesion formation, changes in ovarian reserve and immunohistochemical variations in the tissue.

**Materials and Methods:** A total of 28 female Wistar albino rats (200-270 g) were chosen in oestrus by vaginal lavage smears. Rats were divided into four groups A (Sham), B (Beriplast-P Combi Set), C (Transamine®), and D (Ankaferd-Blood Stopper®). Preoperative (prior to hyperstimulation) and postoperative Anti-mullerian hormone (AMH) levels was measured by ELISA method in venous blood.

Preoperative follitropin alpha, lutropin alpha and choriogonadotropin alpha were given to establish a hyperstimulated ovary model. Different mechanisms of local hemostatic agents such as Transamine®, fibrin-thrombin combination Beriplast-P Combi Set and plant-derived Ankaferd-Blood Stopper® agents were applied locally to the iatrogenic laceration during the operation of the ovary. Relaparotomies were performed on the postoperative 21st day. Intraabdominal adhesions were evaluated using Nair modified adhesion scoring. The ovaries were extraperitoneally excised for histopathological evaluation. Follicle counts, fibrosis, inflammation, edema, hemorrhage and vascularization were scored microscopically in the sections where Hemotoxylin&Eosin and Masson trichrome staining were performed. In addition, immunoreactivities of TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, MMP-2 and MMP-9 were analyzed by light microscopy by H-SCORE analysis scored between 0-300.

**Results:** We found that the use of Transamine, Beriplast and Ankaferd did not significantly affect the bleeding parameters, preoperative and postoperative AMH levels and adhesion score. Preoperative and postoperative weight gains were significant in all groups. Which was an expected effect of the agents undergoing hyperstimulation. Ankaferd and Transamine significantly reduced the number of secondary follicles in the ovary.. While the other follicle types did not show any



significant change in any group Microscopically we found that Ankaferd increased the inflammation in comparison to the sham group. We found that other agents did not make a significant change in inflammation compared to the sham group. Fibrosis scores were increased in Beriplast and Ankaferd compared to the other groups. Edema, hemorrhage and vascularization did not significantly differed between the sham groups.

Immunoreactivities of TGF- $\beta$ 1, MMP-2 and MMP-9 were significantly increased only in the Beriplast group compared to the other groups. TNF $\alpha$  level was not significantly elevated in any group but was found to be lower in the Transamine group than in the sham group.

In this study, where an animal model of complicated ovarian hyperstimulation is used, the hemostatic materials, Beriplast, Transamin, and Ankaferd, were not found to be superior to each other in terms of bleeding parameters, AMH levels, and adhesion scores. Ankaferd was shown to reduce inflammation in the literature, while but it was shown to cause minimal inflammation and fibrosis in the present study. Therefore, there is a need for more randomized controlled experiments on the effects of Ankaferd. Due to its fibrin and thrombin content, and to the fact that it has a high immune response but does not affect the ovarian reserve, Beriplast is preferable. Transamine, which is easily accessible and affordable, has been shown to have similar anti-inflammatory effects in addition to providing similar hemostasis with the other agents. Overall, it is obvious that all the agents caused less damage on the ovarian tissue than the sutures and cautery, and can be safely used as an alternative method in the fragile and bleeding ovary scenarios.

**Keywords:** Anti-Mullerian Hormone, Fibrin Tissue Adhesive, Matrix Metalloproteinases, Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), Ovarian Hemorrhage, TNF alpha, TGF-beta 1

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal hemostatik ajanlar, kalp damar cerrahisinde anastomoz etrafına, göğüs cerrahisinde güç plevral defektlerde ve ürolojinin komplike doku onarımının zor olduğu vakalarında alternatif bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır ve bu konuda yayınlanmış pek çok literatür mevcuttur. Lokal hemostatik ajanların FDA (Food and Drug Administration) tarafından vasküler cerrahide kullanımı onaylanmıştır [1].

Kadın doğumda yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) kullanıldığı infertilite tedavi protokollerinde karşılaşılan hiperstimülasyon olguları, tedavisi genellikle medikal olan ciddi tablolardan biridir. Fakat bu tablo bazen rüptür, torsiyon ve dolayısıyla intraabdominal kanamalara neden olan acil müdahaleyi zorunlu kılan koşullarla da karşımıza çıkmaktadır. Bu tür overlerin aşırı fragilitesi onarımı güçleştirmekte ve infertilitesi olan bu hastalarda onarımdan kaynaklanacak over doku kaybı da durumu zorlaştırmaktadır.

Lokal kullanımlı hemostatik ajanların over cerrahisinde bu güç tablolarda kullanılabilirliğine dair yayınlanmış herhangi bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu çalışmada ilk kez farklı etki mekanizmalarıyla çalışan, klinikte de halihazırda kullanılan hemostatik materyallerden fibrin-trombin kombinasyonu Beriplast-P Combi Set ve traneksamik asit içerikli Transamine®, bitkisel kaynaklı Ankaferd-Blood Stopper® ajanları overde operasyon sırasında oluşturulan iyatrojenik laserasyona lokal olarak uygulanarak etkinliğini ve birbirine göre doku düzeyinde güvenilirliğini, ovaryan hiperstimülasyon yaptığımız ratlarda over rüptür modeli oluşturarak test etmeyi amaçladık. Bu karşılaştırmayı hemostazı sağlama, kanama parametreleri, mortalite, morbidite, over rezervi, histopatolojik etkiler ana başlıklarıyla araştırdık.

Kullandığımız hemostatik maddeler sütür ve koter kullanamayacağımız ovaryan kanamada etkin mi? Over dokusuna ve rezervine zarar verici mi? Birbirlerine üstünlükleri var mı? Sorularına cevap bulmaya çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OVULASYON İNDÜKSİYONU

Over disfonksiyonu saptanan hastalarda birtakım medikal ajanlar yardımıyla ovulasyon oluşturmaktır. Bu ajanlar sadece folikülleri uyarmada kullanılıyor ve yumurta toplama yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gerçekleştiriliyorsa KOH (kontrollü over hiperstimülasyonu) terimi kullanılır [2].

#### 2.1.1. Ovulasyon İndüksiyonu Ajanları

##### 2.1.1.1. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat (KS) son 40 yıldır fertilitiyi arttırmak için en yaygın olarak kullanılan ajan olmuştur. Klomifen, üreme tıbbında devrimci bir ilerlemeye neden olmuş, uygulama kolaylığı ve minimal yan etkileri nedeniyle hızlı ovulasyon indüksiyonu için popüler hale gelmiştir. İronik olarak, başlangıçta kontraseptif sentetik östrojen olarak sentezlenmiştir. Kimyasal olarak tamoksifene benzer [2]. Anovulasyon ya da normal ovulasyon kapasitesine sahip olup yetersiz folikül gelişimi ve luteal faz yetmezliği olan olgularda hala ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

KS bir nonsteroid trifeniletelen türevidir [2]. Enklomifen ve zuklomifen isimli iki izomerin karışımından oluşur. Enklomifen daha fazla antiöstrojenik etkilidir. KS östrojen reseptörüne bağlanarak bu reseptörü birkaç hafta süreyle işgal etmektedir. SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü) olarak da sınıflandırılır. KS gastrointestinal yoldan iyi absorbe olur ve dışkıya atılır. KS tek doz oral alımından sonra bile vücutta saptanabilmiştir. Yağ dokusunda depolanır. Zayıf bir sentetik östrojen olmasına rağmen KS ovulasyon indüksiyonu için kullanılan dozlarda antiöstrojenik etki gösterir [3]. Ayrıca etki mekanizması göz önünde bulundurulursa ilacı kullanacak hastaların hipotalamo-pitüiter-ovaryan yolağının fonksiyonel olması gerekmektedir. KS östrojenin gonadotropinleri baskılayıcı etkisini hipofiz düzeyinde ortadan kaldırır. Tedavi ile beraber folikül stimulan hormonun (FSH) yapımı ve

salgılanmasında artış görülür [3]. Hipotalamusta antiöstrojenik etki ile ovulasyon indüksiyonu yaparken östrojene duyarlı diğer dokularda primer olarak agonistik veya antagonistik etki gösterebilir. Serum östrojen düzeyleri >40 pg /ml ise tedaviye başlanır. E2 azlığında agonistik etki ön plana çıkacağından gonadotropinler baskılanır ve ovulasyon indüksiyonunda kullanılamaz. KS hipotalamusta östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanıp ve bloke ederek, normal ovaryan hipotalamik geribildirim (feedback) yolunun fonksiyonunu azaltır. KS bazı anovulatuvar hastalarda GnRH (gonadotropin releasing hormon) salınımını arttırdığı ve artan GnRH'ın hipofizden gonadotropin salınımını uyardığı görülmüştür. Ayrıca hipofiz ve over üzerine direk etki göstererek de ovulasyonu uyarabilir [3].

KS'nin doz bağımlı antiöstrojenik etkileri, endometrium ve endoserviksi olumsuz etkileyerek implantasyon oranlarını azaltır. Yüksek ovulasyon (%45-73) oranlarına karşın fekunditenin (%14-29) düşük olması bu şekilde açıklanabilir [4].

KS oral olarak uygulanır. Spontan ya da progesteronla oluşturulan âdetin başlangıcından sonra 3-5. günler arası başlanır. Tedavi başarısı hangi gün başlandığına göre değişmemektedir. Tedavi öncesi ultrason yapılarak folikül gelişimi ve daha önce varolan kistlerin saptanarak değerlendirilmesi gerekmektedir. KS ile gebelik kategorisi X'dir. Bu sebeple spontan adet sonrası da gebelik testi gereklidir.

Ovulasyon için gereken doz, vücut ağırlığı ile ilişkili olup uygun dozu belirlemek için güvenilir bir yöntem yoktur [5]. En düşük ve etkili dozu saptamak için tedaviye genelde günde tek doz 50 mg ile başlanarak 5 gün aralıksız verilir. Daha sonraki sikluslarda 50'şer mg arttırılarak ovulasyon sağlanıncaya kadar verilir. Etkili doz aralığı 50-250 mg/gün arasında olsa da 100 mg/gün üzeri dozlarda FDA onayı yoktur. 100 mg/gün rejimi ile başlanan indüksiyonlarda ovulasyon görülmemişse ve 3-6 ay sürede gebelik oluşmamışsa alternatif tedavilere yönelinmelidir [2].

#### **2.1.1.2. Aromataz İnhibitörleri**

Aromataz inhibitörleri ilk olarak meme kanseri tedavisi için geliştirilmiştir. Östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı basamağını katalize eden sitokrom p450 hemoproteini olan aromatazı inhibe ederler. Ayrıca KS gibi hipofiz düzeyinde de östrojenin gonadotropinleri baskılamasını inhibe eder [6]. Bu kullanım, letrozolun ovaryan östrojen sentezinde bir öncül gibi görev alan intrafolliküler androjen

konsantrasyonunu artırır. Böylece ovaryan gelişiminin temel olaylarından olan granüloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonu artar [7, 8].

Oral olarak kullanılabilir, düşük maliyetlidir ve yan etkileri daha azdır. KS direnci gelişen olgularda aromataz inhibitörleri ilk seçenek olup bu olguların % 60'ı indüksiyona yanıt verir [9].

Aromataz inhibitörleri kontrollü hiperstimülasyonda gonadotropin dozunu düşürür, prematür luteinizan hormon (LH) artışını önler ve OHSS (ovaryan hiperstimülasyon sendromu) riskini azaltır. Ayrıca GnRH analogu ve antagonistinin doz ihtiyacını azaltır, suprafizyolojik E2 düzeyini düşürüp implantasyon hızını ve zayıf over yanıtını arttırır. Elde edilen multifoliküler over invitro maturasyon uygulamalarında kolaylık sağlar [10].

En çok kullanılan aromataz inhibitörü Letrozoldür. KS'ye göre avantajı daha iyi endometriyal kalınlık ve ovulasyon indüksiyonu ile yüksek gebelik oranlarıdır.

Kullanım şekli 5 gün 2,5- 5 mg/gün dozdur.

Premenopozal dönemdeki kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için kontrendike olarak kabul edilir. Yaygın kullanımı için randomize kontrollü daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diğer bir aromataz inhibitörü anastrozoldür. Meme kanseri tedavisinde onay almıştır. Kullanımı için ideal doz şu an için bilinmemektedir. Ovulasyon deneyimleri sınırlıdır [2].

### **2.1.1.3. Gonadotropinler**

KS ile indüksiyonda gebelik oranları umut kırıcıdır (%50 veya daha az). KS'in uzun yarılanma ömrü, endometriumda ve servikal mukustaki periferik antiöstrojenik etkileri bu başarısızlığın sebepleridir. Bu klomifen direncine sahip hastalar ikinci basamak olarak gonadotropinler ile indüklenmeye çalışılırlar.

Gonadotropinlerin kullanım amacı da diğer ajanlarda olduğu gibi normal bir over fonksiyonunu sağlayıp dominant folikül elde ederek sağlıklı bir ovulasyona hazırlıktır. Kontrollü hiperstimülasyon için ilk seçenektir.

Gonadotropinler elde edilme yollarına ve LH aktivitelerine göre çeşitlilik gösterir (Tablo 2.1). hMG (human menopozal gonadotropin), postmenopozal kadınların idrarından elde edilir. FSH ve LH içerir. Saflaştırılma derecesine göre bu preparatlarda hCG de bulunur. Son zamanlarda rekombinant olarak üretilen FSH'lar

(rFSH), preparatlar arası farklılık olmaması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir [11]. Rekombinant gonadotropinler ile daha yüksek klinik gebelik hızı elde edildiği ileri sürülmektedir [12].

Normal hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksa sahip kadınlarda sadece FSH içeren preparatlar yeterli olabilirken hipogonadotropik amenoreli kadınlarda LH eksojen olarak ilave edilmelidir.

Serum FSH seviyesinin overleri uyaracak bir eşik değeri vardır. Bu değer %10-30 kadar üstünde ne kadar süre geçerse (FSH penceresi) o oranda ovulatuvar folikül sayısı elde edilebilir (Baird Teorisi). Bir önceki menstruel siklusun luteal fazında progesteronun azalmasıyla, yükselmeye başlayan FSH eşik üstü değere yeni menstruel döngünün 3. gününde ulaşarak 3-4 günlük FSH penceresi döneminin ardından 6-7. günlerde eşik değer altına düşer [13]. Fizyolojiye uygunluk açısından gonadotropinlere önceki siklusun luteal döneminde başlamak gerekir. Ancak bu durumda da aşırı E2 düzeyleri ile karşılaşarak folikül kisti gelişme riski vardır. Ovulasyon indüksiyonunda serum E2 seviyesi USG’de folikül gelişimi endometriyum kalınlığı birlikte değerlendirilmelidir. 21. gün progesteron düzeyi >3 ng/ml olması ovulasyonun olduğunu işaret eder [11].

En büyük problemlerden birisi de prematür lüteinizasyondur. Granüloza hücrelerinin proliferasyonu baskılandığında foliküller erken atreziye giderler. LH 0,5-1 IU/L olduğunda ve yükselen E2 eşliğinde başarılı bir folikül gelişimi olabilirken, bazal LH > 1 IU/L olan durumlarda embriyo kalitesi ve implantasyon oranlarında düşüş görülür [14].

KOH harici tüm ovulasyon indüksiyon rejimlerindeki amaç tek, preovulatuvar (sınıf 8-20mm) folikül elde etmektir. Eşik değer üstündeki en düşük doz ile indüksiyon önerilir. Gonadotropinlerin başlangıç dozlarının belirlenmesi bireysel olup hastanın menstruel döngüsünden döngüsüne bile farklılık gösterebilir.

Ovulasyon indüksiyonuna düşük doz rejimle (50-75 IU/gün) başlanmasına ve birkaç gün sonra serum E2 seviyesine göre ovaryal yanıtın değerlendirilerek doz artırımı yapılmasına ‘step up’ protokolü denir. ‘Step down’ protokolü ise stimülasyon süresinin az olması avantajı nedeniyle tercih edilebilir. Ancak bu yaklaşımda OHSS riski artabilir. Polikistik over sendromu (PCOS) hastalar bu sebeple düşük doza aşırı ovaryal yanıtla ve çoğul gebelik riskiyle karşı karşıyadırlar [2].

Tablo 2. 1’de geçmişten günümüze kullanılan ve artık uygulanmayan enjektabl gonadotropinler mevcuttur.

**Tablo 2.1:** Ovulasyon İndüksiyonu İçin Kullanılan Enjektabl Gonadotropinler

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan enjektabl gonadotropin preparatları				
İsim	Ürün tipi	FSH aktivitesi	LH aktivitesi	hCG aktivitesi
Bravelle Fertinex <sup>a</sup>	ampül	yüksek saflıkta idrar	minimal	minimal
Follistim Gonal-f	kalem,ampül	yüksek saflıkta rekombinant	yok	yok
Menopur	ampül	yüksek saflıkta idrar		yüksek saflıkta idrar
Repronex Pergonal <sup>b</sup> Humagon <sup>b</sup>	ampül	idrar	idrar	idrar

<sup>a</sup> Artık Üretilmiyor

FSH= Folikül Stimulan Hormon LH=Lüteinizan Hormon hCG= Human Chorionic Gonadotropin

### 2.1.1.3.1. Geleneksel Artan Doz Protokolü

Serum E2 düzeyleri günde %30-70 oranında artmalıdır. 16 mm boyutundaki folikül başına E2 düzeyi 200-300 pg/ml'dir. Serum E2 dozu ise 500 pg/ml olursa tedaviye yanıt iyi olmayacak denebilir. Çoğul gebelik (%36), OHSS (%14) ve prematür LH artışı riski vardır. PCOS'ta tercih edilmemelidir. Son hMG veya rFSH uygulamasından 36 saat sonra hCG uygulanır (Tablo 2. 2).

**Tablo 2.2:** Gonadotropinlerin Geleneksel Artan Doz Protokolü

Döngü günleri	İzlem	Tedaviler
		Gonadotropinler (hMG veya rFSH)
1	Bazal USG, Serum E2, LH Serum Progesteron	
2...→		150 IU/gün
6	USG, Serum E2, LH, P	Folikül 10mm, E2deki artış %50 (100-700pg/ml)ise aynı doz devam
10 <%50	USG, Serum E2, LH, P	Folikül <10mm, E2deki artış (<100pg/ml iptal?)ise doz %30-50 ↑
~12 X)	E2:500-1500 pg/ml Folikül 18-20mm 1 adet Folikül 16-18mm 3 adet	hCG(10,000 IU) (Gonadotropin)
~14		hCG sonrasi 36. saatte koitus, IUI

### 2.1.1.3.2. Kronik Düşük Doz Artan Protokolü

Gebelik hızı %20-30 arasında, çoğul gebelik hızı %5-7 arasında ve OHSS hızı %0,14'tür. Bu protokolda olumsuz faktörler ileri yaş, obezite, LH hipersekresyonu ve hiperandrojenemidir (Tablo 2. 3).

**Tablo 2.3:** Gonadotropinlerin Kronik Düşük Doz Artan Protokolü

Gebelik Hızı (%20-35), Çoğul Gebelik Hızı (%5,7), OHSS Hızı (%0,14)  
Yaş, obezite, LH hipersekresyonu ve hiperandrojenemi bu protokolü olumsuz yönde etkiler.

Döngü Günleri	İzlem	Tedaviler
		Gonadotropinler (hMG veya rFSH)
1	USG, Serum E2, LH, P	
3...→		37,5-50-75 IU/gün
9	USG, Serum E2, LH, P	Folikül <10mm, E2'deki artış <%50 ise doz %30-50↑ Folikül 10mm, E2 250pg/ml ise aynı dozda devam
15	USG, Serum E2, LH, P	Folikül <10mm, E2'deki artış <%50 ise doz %30-50↑ Folikül 10mm, E2 250pg/ml ise aynı dozda devam
~18	E2: 500-1500 pg/ml Folikül 18-20mm 1 adet Folikül 16-18mm 3 adet	hCG (10,000 IU) (Gonadotropin uygulanmaz)
~20		hCG sonrası 36. saatte koitus, IUI

### 2.1.1.3.3. Geleneksel Azalan Doz Protokolü

Monofoliküler büyüme daha çok izlenir (Tablo 2. 4).

**Tablo 2.4:** Gonadotropinlerin Geleneksel Azalan Doz Protokolü

Bu protokolda monofoliküler büyüme daha çok izlenir.

Döngü Günleri	İzlem	Tedaviler
		Gonadotropinler (hMG veya rFSH)
1	USG, Serum E2, LH, P	
3...→		300 IU/gün
7	USG, Serum E2, LH, P	Folikül 10mm, E2 250pg/ml ise doz %30-50↓ Folikül <10mm, E2=100-250pg/ml (<100pg/ml==>iptal?) ise aynı dozda devam
10	USG, Serum E2, LH, P	Folikül 14mm, doz %30-50↓
~13	E2: 500-1500 pg/ml Folikül 18-20mm 1 adet Folikül 16-18mm 3 adet	hCG (10,000 IU) (Gonadotropin uygulanmaz)
~15		hCG sonrası 36. saatte koitus, IUI



## **2.2. KONTOLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYONU**

Ovulasyon indüksiyonundan farklı olarak KOH ya da diğer adıyla süperovulasyonda amaç çok sayıda (en az 5 ideal olanı 10-12 arasında) olgun folikül elde etmektir ve bu nedenle daha komplekstir. KOH genel olarak infertilite tedavisi için geliştirilen reproduktif tekniklerin ilk basamağını oluşturur. Bu basamak in vitro fertilizasyon-embriyo transferi (IVF-ET) öncesinde overin fertilizasyona hazır hale getirilmesi sırasında yeterli gonadotropin dozajının ayarlanması ve OHSS gibi ağır yan etkilerin gelişmemesi için kontrol altında tutulmalıdır [15]. Gonadotropin indüksiyonu ile birlikte serum E2 değerlerinin folikül çaplarıyla doğru oranda artması matür oosit elde etmede önemlidir [16]. Ovaryan hiperstimülasyon sadece anovulasyon ve amenore durumlarında değil tubal, erkekle ilgili patolojilerde ve nedeni bilinmeyen infertilitede de kullanılır.

KOH'da GnRH analogları ve antagonistleri kullanılır. Endojen FSH ve LH yapımı inhibe edilerek tedavinin kontrolü sağlanır.

### **2.2.1. GnRH Agonistleri**

GnRH agonistlerinin verilmesinden 12 saat sonrasında depo gonadotropinlerin salgılanmasıyla ortaya çıkan FSH, LH ve E2 seviyelerinde artış (flare-up: alevlenme etkisi) izlenir. Uzun süre agonistlere maruziyetin sonucunda GnRH reseptörlerinde internalizasyon gerçekleşir [11]. Down-regülasyon ile gonadotropin sentezi baskılanır. Ayrıca GnRH 1- ve 2 reseptörleri granuloza hücrelerinde ve over yüzey epitelinde de sentezlenerek lokal olarak otokrin ve parakrin etki yapar. GnRH agonisti zaman ve doza bağımlı olarak DNA yıkımına neden olup bu lokal etki ile granuloza hücrelerinde apoptozisi uyarır. Ortalama 6 günde baskılama tam olarak gerçekleşir ve 21. gün E2 değeri postmenapozal değerlere ulaşır. İlacın kesilmesinden 15 gün sonra hipofiz fonksiyonları eskiye döner.

Agonistler önceki menstruel siklusun luteal döneminde başladığında flare-up etkiden korunulur ve baskılanma sağlanınca gonadotropinlerle indüksiyona geçilir. Luteolitik etkisi nedeniyle luteal faz desteği gereklidir. GnRH agonisti

kullanımı ile çok sayıda oosit edilir. Yüksek implantasyon oranları ve artmış doğum hızları izlenir.

GnRH agonistleri myoma uteri, puberte prekoks ve endometrioziste de kullanılır. Kısa dönemde başağrısı, insomnia, kısa süreli hafıza bozukluğu, ateş basması gibi yan etkileri olabilir.

Kısa Protokoller: Over rezervi kısıtlı olgularda kullanılır.

- a) Kadın yaşı >40
- b) Günlük ortalama gonadotropin dozu >300 IU
- c) hCG günü folikül sayısı <5
- d) Elde edilen matür oosit sayısı <5
- e) Erken foliküler faz FSH >15 mIU/ml
- f) hCG günü E2 <600 pg/ml [17].

Kısa protokolde GnRH analogu mensturasyonun 2-4. gününde verilir, daha sonra doz azaltılarak gonadotropin enjeksiyonuna mensturasyonun 3. günü başlanır. Folikül gelişimi USG ile takip edilerek gerekirse gonadotropin dozunda değişiklik yapılabilir. Hedef 17-18 mm çapta en az iki folikül elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16 mm arasında folikül olabilir. Foliküller yeterli görüldüğünde 5000-10000 IU hCG uygulanır ve 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi yapılır. Ultra-kısa protokolde ise agonist tedavi flare-up etkisini uyarmak için üç gün süre ile verilir, sonra kesilir; tedavi sadece gonadotropinle devam eder. Ancak erken LH artışları diğer protokollere göre daha çok görülür çünkü endojen gonadotropin salgılanmasını baskılamak için daha uzun süre analog tedavisi gerekir. Düşük başarı oranları sebebiyle nadiren uygulanır [18]. Mikrodoz protokolde, tedavi öncesinde oral kontraseptif kullanımı ile foliküler faz başlangıcında verilen GnRH-a (GnRH agonist) etkisi ile gelişecek korpus luteumun kurtarılması problemi ortadan kaldırılmaktadır. GnRH-a dozunun düşük tutulması (80 µg/gün leuprolide asetat) ile ekzojen gonadotropinlere endojen hormonlar destek vermektedir [18]. Flare etkinin dozu, klasik ko-flare protokollerde görülen erken LH artışına neden olacak düzeye ulaşmamaktadır. Bu protokolde 21 gün süre ile oral kontraseptif kullanılır, ilaç bitiminde üç gün ara verilir ve ardından iki gün GnRH-a başlanır ve 3. günden itibaren rFSH veya hMG eklenir.

### **2.2.2. Antagonist Protokolleri**

GnRH antagonistleri doz bağımlı olarak GnRH reseptörlerini bloke eder ve gonadotropin salınımını inhibe ederler. Antagonist tedaviye genellikle gonadotropinlere başlandıktan 5-6 gün sonra ya da dominant folikül 13-14 mm boyutuna ulaştığında başlanır. Antagonist ve gonadotropinler hCG gününe kadar beraber verilir. Alternatif olarak tek ve yüksek doz antagonist kullanılabilir. Tek doz antagonist siklusun 8. günü verilir. Tek doz antagonistin erken LH artışını 96 saat kadar geciktireceği öngörülür. Yavaş cevap verenlerde ise ikinci doz antagonist gerekebilir. Genelde hedef 17-18 mm çapta en az iki folikül elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16 mm arasında folikül meydana gelebilir. Bu şartlar sağlandığında 5000-10000 IU hCG uygulanır ve 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi yapılır. Antagonist protokollerde kullanılan toplam gonadotropin dozunun daha az olması nedeni ile hem maliyeti daha azdır hem de OHSS riski önemli ölçüde azalır. Fakat elde edilen oosit ve embriyo sayısı ve klinik gebelik oranı da antagonist sikluslarda daha düşüktür [19].

## **2.3. KOMPLİKE HİPERSTİMÜLE OVER**

### **2.3.1. Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu**

Hiperstimülasyon sendromu ilk olarak 1943 yılında tanımlanmıştır [20]. 1960'da Müller hamile kısrak serum gonadotropinlerinin bir hastaya verilmesinden sonra geliştiğini bildirmiştir [21]. Kadınlarda % 0,1 ila %4 arasında oranlarda gelişir ancak YÜT artışı ile insidans son yıllarda artmıştır [22]. OHSS'nin iki önemli komponenti vardır; birincisi ani ve bilateral over büyümesi, ikincisi ise intravasküler sıvının akut olarak üçüncü alana sızmasıdır. Overler 5- 12 cm çapa ulaşabilirler. Tipik olarak hCG verildikten 7-12 gün sonra başlar ve hafif olabileceği gibi çok şiddetli de olabilir. Hastaların % 8,4 ila %23'ünde hafif hiperstimülasyon görülür ki bu overlerde hafif büyüme ve minimal semptomlarla karakterizedir. Orta derecede hiperstimülasyon hastaların %6 ila %7'sinde ve şiddetli hiperstimülasyon % 0,8 ila %2'sinde görülür [23]. OHSS'nin mortalitesi 1/45.000-500.000 oranların arasında değişmektedir [23].

Ovaryan büyüme ve vasküler permeabilitenin artışına bağlı karın ağrısı, distansiyon, asit, sindirim sistemi sorunları, solunum bozuklukları, oligüri, hemokonsantrasyon ve tromboembolizme kadar giden komplike bir klinikle seyreder [2].

### **2.3.1.1. OHSS Patofizyolojisi**

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte over ve çevresindeki dokularda vasküler permeabilite artışına sebep olan vazoaktif ajanların korpus luteumdan salınması suçlanmaktadır.  $\beta$ -hCG ve analogları, östrojen, östradiol, prolaktin, histamin ve prostaglandinler ayrıca interlökinler, tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), endotelin-1 ve vazoaktif maddelerden VEGF (vasküler endotelial growth faktör) bu ajanlardan en iyi bilinenleridir [24, 25]. Doğrudan doğruya vazoaktif etkinliği bulunmayan hCG, VEGF üzerinden bu etkiyi gösterir. VEGF kapiller geçirgenlik ve anjiogenez etkisini VEGFR-2 reseptörü üzerinden sağlar [26]. Ayrıca renin- anjiotensin sistemi de suçlanmıştır. FSH reseptör genindeki bozukluklar da OHSS etyopatogenezinden sorumlu tutulmaktadır [27].

PCOS'lu hastalar OHSS için en yüksek riskli gruptadır. Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğu gonadotropin ile indüksiyon sonrasında multifoliküler yanıt verirler. Çok miktardaki folikülün oluşturduğu korpus luteuma bağlı damarlanma artışı ve sitokin üretimi ise etyopatogenezini açıklayabilir [28]. 17 – hidroksilaz ve 17-20 liyaz eksikliği olanlardaki yüksek östrodiol düzeyleri ile OHSS'ye rastlanılmadığından E2 yüksekliğinin etyopatogenezde rol oynamadığını düşündürür [29]. Hiperkoagulabilite ise ekstrevasyona sekonder olan hemokonsantrasyonla veya yüksek östrojen düzeyleri nedeniyle artmış koagülasyon faktörlerine bağlıdır.

### **2.3.1.2. Klinik**

OHSS overlerin büyümesi, asit, plevral ve perikardiyal efüzyon, bulantı kusma, diyare, solunum güçlüğü, hipotansiyon, prerenal yetmezlik, hipovolemi, oligüri, hemokonsantrasyon, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğu, tromboemboli gibi klinik bulgularla seyreder. Gebelik gelişmezse bulgular çabuk geriler. OHSS riski yüksek olan hastaların gebe kalma şansları da yüksektir [30]. Ancak OHSS gelişen hastaların erken gebelik kayıpları daha sık (%38) izlenmektedir [31].

Kistik yapıdaki overlerin 12 cm üzerine çıkmasına bağlı olarak hidroüreter, kist rüptürü, torsiyon gibi komplike olaylar meydana gelebilir [23]. Gebelik oluşmuş OHSS'li hastaların %16'sında, gebelik gelişmeyen OHSS'li hastaların ise %2,3'ünde adneksiyal torsiyon meydana gelmektedir [32].

Üçüncü boşuklara kaçan proteinden yüksek sıvı eksuda karakterdedir, lökosit yoğunluğu düşüktür ve eritrosit görülebilir. Bunların sonucunda anazarka tarzı ödem görülür. Kardiyovasküler olarak görülen değişiklikler hipotansiyon, düşük merkezi venöz basıncı, taşikardi, azalmış periferik direnç ve artmış kardiyak atım hacmidir [33].

Şiddetli OHSS'li hastaların %1,4'ünde böbrek yetmezliği gelişir. Elektrolitlerdeki dengesizliğin başında hiponatremi ve hiperkalemi gelir. Prerenal yetmezlik tablosunun olduğu bu hastalarda üre geri emilimi olması sebebiyle de hiperürisemi görülür. Kreatinin çoğunlukla normal seviyelerdedir.

Şiddetli OHSS olgularının %95,2'sinde, hafif ve orta düzeydeki OHSS hastaların %71,1'inde hemokonsantrasyon izlenir [34]. Hemotokrit ile renin, aldosteron, norepinefrin ve ADH arasında önemli bir bağlantı mevcuttur. Bu bilgiler bize kapiller geçirgenlikteki artışın yanı sıra arteriyal vazodilatasyonun da işe karıştığını düşündürmektedir. OHSS'de görülen sonuç olarak hiperdinamik dolaşım bozukluğudur [11].

Tromboemboli en ağır ve korkulan klinik tablodur. Hiperöstrojenemiye ve hemokonsantrasyona bağlı gelişir. Bu hastaların tromboemboli insidansı %0,04 oranındadır [35]. hCG uygulamasından 9-12 saat sonra hiperöstrojeneminin katkısıyla prekallikrein, faktör 1 (fibrinojen), faktör 2 (protrombin), faktör 3 (doku tromboplastini), faktör 5 leiden gibi pıhtılaşma faktörleri ile trombosit trombin / antitrombin-III ve plazma a2 / antiplazmin oranlarında artış izlenmeye başlanır. Antitrombin III ve doku faktör pathway inhibitör düzeylerinde azalma gözlenir [36].

Hastaların %71'inde solunum sisteminde ise özellikle sağ tarafta diyafram yükselmesi ve %10-29'unda plevral efüzyon saptanır. Asit artışı, overlerdeki büyüme ve paralitik ileus daha çok rol oynamakla birlikte plevral ve perikardiyal efüzyon sonucu diyafram hareketleri bozularak ARDS (akut respiratuar distress sendromu) gelişir. Hipoksemi hafif ve orta düzeyde olurken hipokarbiye ikincil respiratuar alkaloz vardır. Oksijen saturasyonu ve parsiyal oksijen basıncı düşme eğilimindedir.

Atektazi ise bozulan ventilasyon ile birlikte immün sistemdeki zayıflamayla beraber pnömoni oluşumunu tetikleyebilir [34].

OHSS hastalarının %26-40'ında KCFT'de bozulma görülürken gama glutamil transferaz ve bilirubin düzeyleri normal seyrederek. Alkalen fosfataz normalin üst sınırında, AST ve ALT ise yükselme eğilimindedir [37]. Bu laboratuvar bulgularının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Artan östrojen yıkımının hücreler yapılarıdaki değişimlerden sorumlu tutulmaktadır. Ancak KCFT'deki bozulmanın östrojen seviyeleriyle arasında ise bir ilişki kurulamamıştır [37]. Hepatik ödemin KCFT artışına sebep olabileceği söylenmiştir [38]. Bir başka teoriye göre ise OHSS'de artan renin-anjiyotensin, IL-6 (interlökin-6) gibi aracılardan sebep olduğu mikrovasküler trombozun karaciğer iskemisi yaparak bu klinik tabloyu oluşturduğu söylenmektedir [39].

OHSS'nin klinik sınıflandırılması (Golan 1989) şöyledir [40]:

- Grade 1: Abdominal distansiyon
- Grade 2: Abdominal distansiyon, bulantı, kusma ve /veya diare, büyük overler
- Grade 3: Hafif hiperstimulasyon bulgularına ek olarak ultrasonografik olarak saptanan asit
- Grade 4: Klinik asit, hidrotoraks, dispne
- Grade 5: Hemokonsantrasyon, koagülasyon bozuklukları, böbrek fonksiyonunda bozulma

### **2.3.1.3. Risk Faktörleri ve OHSS' nin Önlenmesi**

OHSS gelişmesinde risk faktörleri şunlardır;

1. Genç yaş
2. Polikistik Over Hastalığı
3. Yüksek serum östrojen seviyeleri (>2000 pg/ml)
4. Küçük ve orta büyüklükteki 15'ten fazla folikül

5. Önceki sikluslarda OHSS
6. LH/FSH oranı
7. AMH
8. Ovulasyon indüksiyon ajanları
9. Sitokinler

Her ne kadar OHSS çoğunlukla YÜT siklusları sırasında ortaya çıksa da, IVF olmayan sikluslarda da hiperstimülasyon sırasında görülebilir. Tanımlamak gerekirse “erken OHSS”, oosit toplamadan sonraki 9 günde meydana gelen ve eksojen hCG'nin tetiklemeyle meydana gelen tiptir. “Geç OHSS”, yumurta toplanmasından 10 gün sonra ortaya çıkan ve plasentadan kaynaklanan endojen hCG'den meydana gelen tipidir [41].

### **2.3.2. Ovaryan Torsiyon**

İlk ovaryan torsiyon 1890 yılında Sutton tarafından kaydedilmiştir [42]. Jinekolojik acillerin %3'ünü oluşturur [43]. Normal adneks torsiyone olabilir, ancak olguların %50 ila %80'inde tek taraflı ovaryan kitleler belirlenmiştir [44]. Sağ adnekte daha sık rastlanır [45]. İfundibulopelvik ligamentin kendi etrafında dönmesi sonucu arterial, venöz ve lenfatik akım engellenir. Engellenen venöz ve lenfatik akım sonucu overde ödem gelişir ve gelişen ödem zaten azalmış olan arterial akımı daha da azaltır. Arterial akımdaki azalma iskemiye yol açar ve iskemi sonucu nekroz, infarkt ve lokal hemoraji oluşur. Nekroza giden over dokusu fonksiyonunu kaybeder ve zaman içerisinde involüsyona uğrar [46].

Preoperatif olarak kesin tanı konulması zordur. Doğru tanı oranları %50 ila %75 arasında değişmektedir [47]. USG ilk yararlanılan tanı aracıdır. Bu sınırlamalara rağmen, spesifik bulgular vardır. İlk olarak, genişlemiş overin kenarlarında çok sayıda folikül görülmesidir ve %64 oranında belirleyicidir. Bu bulgular overdeki konjesyonu ve erken ödemi gösterir. Burkulmuş pedikül, aynı zamanda hedef tahtası, girdap veya salyangoz kabuğuna benzeyen hipoeoik halkalara sahip yuvarlak bir hiperekoik yapı olarak da görülebilir [48]. Etkilenen kadınlarda transvajinal renkli Doppler ultrasonografi, normal adneks kan akışının bozulduğunu gösterebilir. Overde doppler akımının görülmemesi tanıyı destekler.

Ancak her zaman doppler kesin tanı için yeterli değildir. Aralıklı olarak kan akımı görülebilir. Tanı için klinik semptomlar daha belirleyicidir. MR (manyetik rezonans) görüntüleme şüpheli durumlarda yardımcı olabilir.

Genellikle tanı ve tedavideki gecikmeler nedeniyle peroperatif overin korunması açısından geç kalınmıştır. Peroperatif over dokusunun ödemli, nekroze ve rüptüre oluşu over koruyucu cerrahi yapmak için işi zorlaştırır. Bu hastalarda fertilitenin devamı açısından overin korunması önceliklidir ve bu komplikasyonlarla başa çıkılmalıdır. Ayrıca tanıdaki gecikmeler, çok nadir olarak tromboflebite ve ciddi peritonite yol açabilir [44].

Laparoskopi ve laparotomi prosedürleri hastanın durumuna göre seçilebilir. Önceden cerrahi eksplorasyon yapıp düzeltilen torsiyone adneksin trombus ve emboli riski taşıdığı düşünülerek adnekspektomi yapılırdı. 1999 yılında Mc Govern ve ark. 1000 torsiyon olgusunda yaptığı çalışmada yalnızca %0,2 hastada pulmoner emboli saptanmış olup bunlar adnekspektomi yapılan olgularda görülmüş ve detorsiyon yapılmasıyla bağlantı bulunmamıştır [49]. Ayrıca Zweizig ve ark. 1993 yılında 94 vakalı serilerinde detorsiyon yapılan olgularda morbiditede artış saptanmamıştır [50]. Detorsiyon sonrası nekroze dokuda renk değişiminin düzelmemiş olması da adnekspektomi gerektirmeyerek postop ateş lökositoz ve peritoneal bulgu takibi önerilmektedir.

### **2.3.3. Overde Hemoraji**

Fonksiyonel over kistlerinde (korpus luteum, folikül kistleri vs), endometriomada, adneksiyal torsiyonlarda ve OHSS gibi indüklenmiş overlerde görülen ya da benin veya malign olan adneksiyal kitlelerin komplike olmasıyla overde meydana gelen hemorajiler akut batına yol açabilirler. Menstruel siklusun 14. gününde her ay meydana gelen ovulasyon ise genelde asemptomatik seyreder ve nadir olarak akut batına neden olur. Antikoagulan kullanan hastalar da ayrıca risk altındadır. Korpus luteum kistleri genelde sağda görülür ve rüptürü genellikle siklusun 20-26. günleri arasında olup ve cinsel ilişki ile meydana gelebilir [51]. Vajinal yaralanma olmaksızın görülen hemoperitoneumların çoğunda ultrasonda saptanmayan bir over kisti sorumludur [52]. Hemorajinin yönetiminde ise hastanın fertilitate istemi ve postop mortalitesi dikkate alınarak ilk planda izlem, gerekirse



laparoskopi ve laparotomi ile eksplorasyon yapılır. Eksplorasyonda çoğu zaman kanlanması iyi olan over dokusunda aktif kanama gözlenir. Over hemorajilerinde aktif yönetim gereklidir. Sütürasyon ve koter ilk planda düşünülse de bahsedilen komplike durumlarda aşırı frajil olan over dokusunda başarı şansı düşüktür. Koter ise over dokusunda destrüksiyona neden olarak kanamayı durdursa bile fonksiyonel kayba yol açar. Bu durumlar operasyonun seyrinde kısıtlayıcı ve zorlayıcıdır.

Lokal hemostatik ajanlar ise cerrahide uzun yıllardır güvenle kullanılmakta olup mortalite ve morbiditede azalma sağlayabilirler. Komplike hale gelmiş over dokusunda kullanımı açısından daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **2.4. HEMOSTAZ**

Hemostaz, dolaşım sisteminden kan kaybını önleyen kan damarları, trombositler, plazma proteinleri arasındaki kompleks ilişkilerin bir sonucudur.

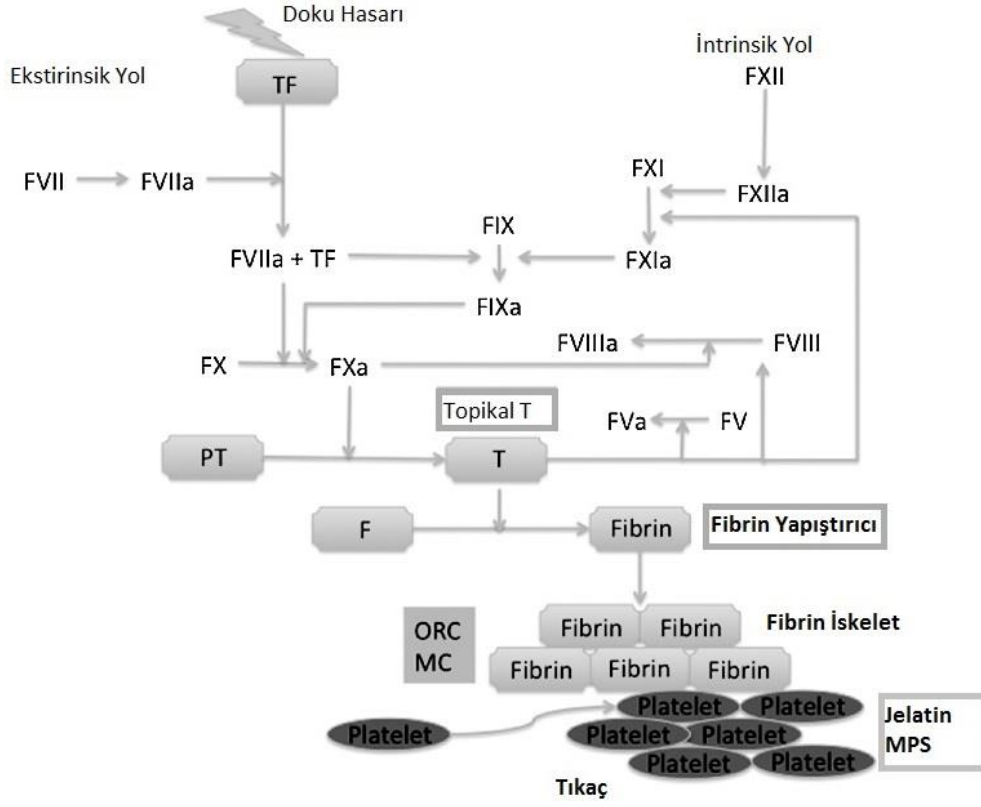
### **2.4.1. Hemostaz Fizyolojisi**

Hemostaz vazokonstrüksiyon, primer ve sekonder hemostaz ve fibrinolitik sistemden oluşan üç önemli komponentten meydana gelir [53].

Kan damarı travmaya maruz kalınca, hasarlanan damar duvarında miyojenik spazm oluşur. Trombositlerden kaynaklanan lokal hümorale faktörler ve sinirsel reflekslerin etkisiyle spazm meydana gelir. Büyük damarlarda düz kasların kasılması ana etkidir. Küçük damarlardaki vazokonstrüksiyondan ise tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunu sağlayan trombositler sorumludur. Hasar ne kadar büyükse spazmın derecesi de o kadar büyük olur. Spazmın etkisi dakikalar ve saatlerce sürebilir. Sürecin sonunda trombosit tıkaçı oluşarak pıhtılaşma süreci tamamlanır [54].

#### **2.4.1.1. Primer Hemostaz Sistemi**

Damar dokusundaki hasar yerlerinde trombosit plak oluşum sürecine primer hemostaz denir, saniyeler içinde meydana gelir ve kapiller kan kaybını durdurmada öncelikli rol oynar. Başlıca bileşenleri vasküler endotel ve trombositlerdir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek yapışma (adhezyon), granül içeriklerini ortama salma (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) yaparak primer hemostazı sağlarlar (Şekil.2. 1) [55].



Şekil 2.1: Pıhtılaşma Kaskadı. F: Fibrin, T: Trombin, TF: doku faktörü

## 2.5. JİNEKOLOJİDE KULLANILAN LOKAL HEMOSTATİK AJANLAR

Sütürler, hemoklips ve elektrokoter jinekolojik cerrahi sırasında hemostaza ulaşmak için kullanılan birincil uygulamalardır ancak bunların yetersiz veya ulaşılmasının mümkün olmadığı durumlarda hemostaz elde etmek için bir dizi hemostaz ajanları mevcuttur. Bu maddeler, selüloz, kollajen veya jelatin ürünleri gibi fiziksel ajanların yanı sıra trombin ve fibrin ürünleri gibi biyolojik ajanları içerir. Kullanımları arttıkça, bazen yüksek maliyetlerde olmakla birlikte, bu ajanların çoğunda sınırlı veriler mevcuttur. Jinekolojik cerrahide hemostatik ajanlar, sızdırma veya yavaş kanama alanlarında ve hemostazın geleneksel cerrahi yöntemlerine ek olarak kullanıldığında etkilidir [56].

İdeal bir hemostatik ya da doku yapıştırıcı ajanın 4 önemli özelliği olmalıdır;

- 1) Kolay kullanım,
- 2) Yüksek etkinlik,
- 3) Güvenirlik,
- 4) Düşük maliyet.

**Tablo 2.5:** Topikal Hemostatik Ajanlar

Tipi	Örnek	Özellikleri
1. Kompresyon etkisi olanlar		
i) <u>Oksidize selüloz</u>	<b>Surgicel veya Oxycel</b>	<b>6-8 haftada absorbe olur.</b>
ii) <u>Mikrofibilar kolajen</u>	<b>Avitene, Colgel, Helitene veya sığır kolajeni</b>	<b>Trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonunu sağlar.</b>
2. Anastomotik yapıştırıcılar		
i) <u>Sığır jelatini ve insan trombini</u>	<b>FloSeal</b>	<b>Kan proteini ile temas edince jelatin şişer, trombin ve baskı etkisi ile beraber pıhtılaşmayı sağlar.</b>
ii) <u>Sentetik polimerler</u>	<b>DuraSeal ve CoSeal</b>	<b>Lokal proteinlerle etkileşime girerek yapışkan bir matriks oluştururlar.</b>
iii) <u>Fibrinojen içerenler (Fibrin Glue)</u>	<b>Tissel, Beriplast, Hemaseel ve Crosseal</b>	<b>Fibrinojen ve trombin içerirler</b>
3. Sığır albumini ve glutaraldehit	<b>BioGlue</b>	<b>Glutaraldehite bağlı toksik etki ortaya çıkabilir. Büyüyen dokuda kontrendikedir.</b>
4. Bitkisel kaynaklı olanlar	<b>Arista ve HemoStase</b>	Toz şeklindedir. Uygulandıkları yerde trombosit ve serum proteinlerinin konsantrasyonunu artırır.

**Tablo 2.6:** Jinekolojide Kullanılan Lokal Hemostatik Ajanlar

Marka	Form	Kaynak	Mekanizma	Emilim	Kullanım	Yan Etki	Maliyet
Surgicel, Fibrillar	dokuma(Surgicel),pudra(Fibrillar)	bitki	pihtılaşma kaskadını aktive eder,vazokonstriksiyon yapar	1-2 hf	sızıntı bölgeleri üstüne	enfeksiyon,abse, yabancı cisim reaks.	89-137 dolar
Avitane	sünger	sığır	pihtılaşma kaskadını aktive eder,trombosit aktivasyonu yapar	>8hf	sızıntı bölgeleri üstüne	granülom formasyonu	169 dolar
Gelfoam	sünger ya da pudra	domuz	pihtılaşma kaskadını aktive ederek doku genişlemesine neden olur	4-6hf	trombin ile nemlenen kanama yerine baskı ile uygulanır	enfeksiyon,abse, granülasyon	60 dolar
Arista	pudra	sentetik	Trombosit ve pıhtılaşma proteinlerini toplar	48saat	sızma alanına uygulanır	rapor edilmemiş	85-219 dolar
Trombi-Gel	sıvı	sığır,insan ,rekombinant	fibrinojeni fibrine çevirir	ölçülemez	sızma yerine spreyci şeklinde	intravasküler uygulanırsa koagulopatiye bağlı tromboz	62 dolar
Tissel, TachoSil	sıvı	insan	fibrin tıkaç oluşumu	ölçülemez	kanama yerine karıştırılarak uygulanır	kandan bulaşan virüs riski	162-634 dolar
Floseal	sıvı	sığır	pihtılaşma kaskadını aktive ederek fibrinojeni fibrine çevirir	6-8 hf	nemlendirilmiş sünger alana uygulanır	koagulopatiye bağlı antikor gelişimi	435-970 dolar

### 2.5.1. Beriplast-P® Combi Set

3 mL trombin çözeltisi ve 3 mL fibrinojen çözeltisi içeren topikal uygulanan fibrin yapıştırıcıdır. Fibrin ve trombin kullanım öncesinde kuru toz halde, çözeltileri sıvı olarak 4 ayrı flakon halinde +2 ila +8°C arası sıcaklıklarda muhafaza edilir. 4 flakon 2 ayrı setten oluşur. Bunlar;

Kombiset I: Etkin maddeleri 270 mg insan fibrinojeni, 180 ünite insan koagülasyon Faktör XIII ve 3000K IU aprotinin (sığır) içermektedir. Yardımcı maddeleri insan albumini, L-arginin hidroklorür, L-izolösin, sodyum klorür, sodyum sitrat dihidrat, sodyum L- lutamat monohidrat, sodyum klorür, enjeksiyonluk su (çözücü) içermektedir.

Kombiset II: Etkin maddeleri 1500 ünite insan trombini ve 17,7 mg kalsiyum klorür dihidrat içermektedir. Yardımcı maddeleri sodyum klorür (elektrolit), sodyum sitrat dihidrat (tampon madde), enjeksiyonluk su (çözücü) içermektedir.

Beriplastın 4 ayrı bileşenin kolay uygulanabilmesi için kutu içinde pantaject enjektörü bulunmaktadır. İntravenöz verilmez, yalnızca topikal olarak tüm yara yüzeyini kaplayacak şekilde uygulanır [57].

Cerrahi yapıştırıcıların kullanımı ilk kez 20. yüzyılın birinci dekadında düşünüldü. 1940'larda fibrinojen ve trombin, operasyonda birleştirilerek kullanıldı. Cohn'un fraksiyonlama yöntemiyle, yüksek konsantrasyonlu fibrinojen preparatları

1960'larda üretilmesiyle fibrin sızdırmazlık maddeleri, yara iyileşmesini, cilt greftini ve dural sızdırmazlığı arttırmak; hemostaz sağlamak için, mikrovasküler cerrahi ve parankimal yaralanmada ve kemik defektlerinin onarımında kemik parçaları ve fragmanları için bir matriks olarak kullanıldı [58].

### **2.5.2. Traneksamik Asit**

Traneksamik asit, lizin aminoasidinin sentetik bir türevidir; plazminojen molekülleri üzerindeki lizin bağlanma yerlerini geri dönüşümlü bloke ederek plazminojenin kompetitif inhibisyonuyla antifibrinolitik etki gösterir. Monosit aktivasyonu, sitokin salımı, enflamatuar hücre göçü, proinflamatuar etkiye sahip olan plazminojenin etkisini inhibe etme etkinliğine sahiptir. Sistemik olarak uygulanan traneksamik asit, diz veya mediasten gibi drene edilebilir alanlarda intraoperatif kan kaybını azaltır, ancak intravasküler stentler veya trombofilisi olan hastalarda kontrendike olabilir [59]. Traneksamik asit kanama yüzeyine topikal olarak uygulandığında, lokal fibrinolizi inhibe etme potansiyeline sahip olup ayrıca minimal sistemik etkiyle de kanamayı azaltır. Topikal traneksamik asitin etkileri öncelikle ortopedik cerrahi müdahalelerde değerlendirilmiş [60], ayrıca baş boyun cerrahisi [61], kalp cerrahisi [61, 62] ve meme cerrahisinde de kullanılmıştır.

Sistemik bir derleme ile cerrahi hastalarda (kalp, torasik, spinal, diz veya baş ve boyun cerrahisi) topikal traneksamik asidi traneksamik asit ve plaseboyla karşılaştıran 28 çalışma tanımlanmıştır [64]. Traneksamik asit kan kaybını önemli ölçüde azaltarak kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmıştır. Kan kaybı ve kan transfüzyonu sonuçları için yapılan araştırmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenite bulunduğunu belirtilmiştir.

Traneksamik asidin topikal kullanımını önermeden önce tromboembolizm ve mortalite üzerindeki etkilerini daha iyi tanımlamak için detaylı deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmektedir.

### **2.5.3. Ankaferd® Blood Stopper**

Ankaferd® Blood Stopper, geleneksel Türk tıbbında kullanılan ısırğan (Stinging Nettle) / *Urtica dioica*, koruk (Grape) / *Vitis vinifera*, meyan (Licorice) / *Glycyrrhiza glabra*, havlıcan (Lesser Galangal) / *Alpinia officinarum* ve kekik (Thyme) / *Thymus vulgaris*) bitkilerinden elde edilen steril bir karışımdır.

İçeriğindeki bitkilerin özelliklerinden dolayı antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiapoptotik ve yara iyileşmesi hızlandırıcı özelliklere sahiptir. Hemostatik etkinliğini, fibrinojen ağırlıklı olmak üzere kandaki protein kaynaklı yapılar ve eritrositler üzerinde saniyeler içinde ‘protein ağı’ oluşturarak gerçekleştirir. Travmatik kanamalarda ve diş hekimliğinde hemostatik etkinliği kanıtlanmıştır [65].

## **2.6. OVARYAN REZERVİN DİREKT VE İNDİREKT ÖLÇÜMÜ**

Fetal yaşamda primordial germ hücreleri 6. haftada 10 bin iken 8. haftada 600 bine, 20. haftada ise 6 milyona ulaşır. 24. haftadan sonra hızla azalarak yenidoğanda 1-2 milyon primordiyal folikül bulunmaktadır. Puberteye kadar bu sayı 300.000’e düşer. Üreme çağı boyunca 400-500 kadar folikül ovulasyona giderken bunun yanında 1000 folikül atreziye uğrar [66]. Yaş arttıkça atreziye giden folikül miktarı artar ve over rezervi azalır. Granuloza hücrelerindeki FSH reseptör sayısındaki azalma, reseptör polimorfizmi, hücre içi iletimde bozukluk, lokal dolaşım bozukluğu yapan problemler, aromataz gen mutasyonları, granuloza hücrelerine karşı otoantikör oluşumu gibi durumlar da ovaryan yanıtı etkileyen faktörlerdir [66,67,68,69].

Klinikte infertil hastaların yönetiminde en önemli olan ovaryan rezerv ve ovaryan yanıtın saptanmasıdır. Ovaryan rezervi azaltan durumlar; fizyolojik kayıp (yaşlanma), genetik duruma bağlı olarak hızlanan folikül kaybı (Turner, Fragil X, Skewed X inaktivasyonu, BRCA germline mutasyonları), radyoterapi ve kemoterapi ve adneksiyal patoloji kaynaklı (benign kistler, endometrioma) operasyonlardır. Ayrıca ailede erken menapoz hikâyesi olanlar, açıklanamayan infertilitesi olanlar, gonadotropin uyarısına azalmış cevap verenler ve yardımcı üreme teknikleri planlanan hastalarda ovaryan rezervin direkt ve indirekt tayini önem kazanır. Over rezervini değerlendirmede rutin olarak kullanılan FSH, LH ve progesteron ölçümleri rutin pratikte halen çok fazla kullanılmasına rağmen indirekt belirteçler olup menstruel siklusun üçüncü günü ölçüm yapılması gerekliliği, laboratuvarlar arası farklı ölçüm yöntemlerine bağlı sonuçların karşılaştırılmasındaki problemler ile literatürde kullanılan farklı kestirim değerleri nedeniyle over rezervi tam olarak değerlendirilememektedir [70,71,72].

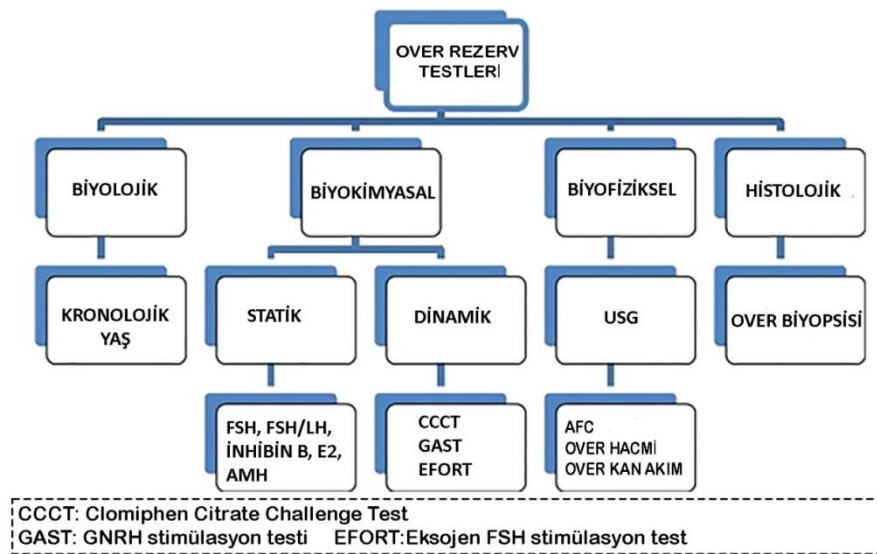
Ultrason ile yapılan antral folikül sayısı (AFC) over rezervini en iyi şekilde yansıtmasına rağmen, AFC'nin ölçümü için erken foliküler fazda transvajinal USG yapılması gerekmektedir [74]. Bu nedenlerle foliküllerin sayısını direkt yansıtan ve gonadotropinlerden bağımsız, siklus içi ve arası değişkenliği oldukça az olan [75], gerçek rezerv belirteci olarak Anti-Müllerian Hormon (AMH) son zamanlarda giderek artan oranda kullanılmaktadır (Tablo 2. 7).

İnhibin B ve over volümü de over rezervi ölçümü için kullanılan diğer parametrelerdir (Şekil 2. 2).

**Tablo 2.7:** Anti-Müllerian Hormon (AMH) ile over rezervi ölçümü

Değişkenler	Cut Off Değeri	≤4 Oosit			
		Sensitivite (%)	Spesivite (%)	PPD(%)	NPD(%)
AMH (ng/mL)	0.83	83	79	30	97
Age (y)	38.0	75	80	29	97
FSH (IU/L)	7.7	83	54	16	97
Inhibin B (pg/mL)	64.0	50	89	33	94
Estradiol (pg/mL)	39.0	83	36	13	95

Riggs. Assessment of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone. Am J Obstet Gynecol 2008.



**Şekil 2.2:** Over rezerv testleri

Ovaryan rezerv ölçümü statik testleri;

- Yaş
- Bazal serum FSH
- Bazal serum E2
- Bazal serum inhibin B
- Anti-Müllerian Hormon
- Bazal FSH/ LH içerir.

Dinamik testler;

- Klomifen sitrat challenge test (CCCT)
- GnRH agonist stimülasyon test (GAST)
- Eksojen FSH ovaryan rezerve test (EFORT) içerir.

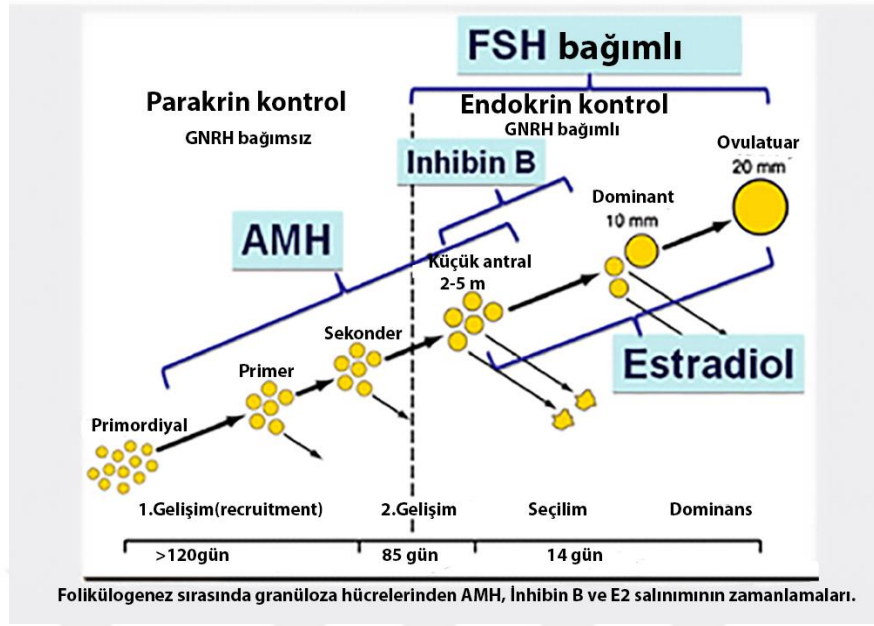
Ultrasonografik belirteçler;

- Ovaryan hacim
- Bazal antral folikül sayısı
- Ovaryan stromal kan akımı
- Ovaryan biyopsi

### **2.6.1. Anti-Müllerian Hormon**

Mülleriyan inhibiting substans olarak da adlandırılan AMH, transforming growth factor-  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesidir. AMH insanda gonadlar üzerindeki transmembran serin/treonin kinaz tip-II reseptör üzerinden temel olarak otokrin ve parakrin fonksiyonlara sahiptir. Kadınlarda overlerde gestasyonun 36. haftasında granüloza hücrelerinde üretimi başlar ve menapoza kadar küçük antral folliküllerde devam eder. Erkeklerde 7. haftada üretilmeye başlar. AMH, preantral ve small antral folikülleri çevreleyen granüloza hücrelerinde üretilir. Bu nedenle AMH düzeyleri rezidüel primordial foliküllerin sayısını veya yumurtalık rezervini yansıtır (Şekil 2. 3) [76].



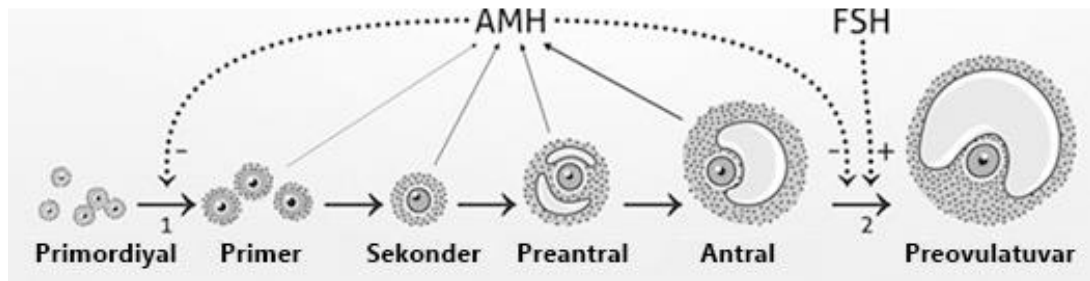


Şekil 2.3: Foliküler parakrin hormon sistemi.

AMH: Anti-Müllerian hormon, FSH: Folikül stimulan hormon.

Gonadotropin uyarımından bağımsız olarak foliküler gelişimde rol alan AMH salınımı, foliküler FSH'ya cevap verir hale gelinceye kadar (6- 8 mm) devam eder [76, 77]. 8 mm'den büyük foliküllerden salınım ölçülemeyecek kadar azalır. Atreziye uğrayan foliküllerden ve teka hücrelerinden üretilmez.

Eksojen AMH'nın, kültür ortamında granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre AMH'nın ovaryan foliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu ortaya çıkmaktadır [79].



Şekil 2.4: Anti-müllerian hormon (AMH) ve foliküler stimulan hormonun (FSH) foliküler etkisi

AMH erkeklerde 7. haftada testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinde sentezlenir. Erkek embriyoda paramezonefrik kanalların regresyonunu sağlayarak fenotipin erkek yönünde gelişiminden sorumludur.

AMH ölçümü, PCOS, granuloza hücre tümörleri ve prematür ovaryan yetmezlik gibi çeşitli ovaryan patolojilerde de sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleri için başvuran hastaların fertilitelerinin belirlenmesinde ve tedavi takibinde kullanılmaktadır [76].

AMH'nın salınımının gonadotropinden bağımsız oluşu, diğer over rezerv testleri ile kıyarlarsak büyük bir avantajdır. Siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir. Normoovulatuvar ve infertil kadınlarda siklusun belirli bir zamanında bakılması gerekmez [76,79].

20-35 yaş arası düzenli adet gören 41 sağlıklı kadın 1993-1999 yılları arasında takip edilmiş ve sadece AMH seviyelerinde zaman içinde istatistiksel anlamlı farklılık görülmüştür. AMH'nın folikül sayısı ile korelasyonu FSH'ya göre daha kuvvetli bulunmuş [81].

### 2.6.1.1. AMH'nın Ölçümü

Literatürde genellikle kütle ünitesi olarak (ng/ml veya µg/L) verilmekteyse de iyi laboratuvar uygulamaları gereği SI (System International) ünitesi olarak pmol/L (picomoles per litre) kullanımı önerilmektedir. Dönüşüm faktörü  $\text{pmol/L} = 7.14 \times \text{ng/ml}$  formülü ile yapılır [82].

Serum, plazma veya folikül sıvısından ELISA yöntemi ile çalışma yapılabilmektedir. Numuneler 24 saatten fazla bekleyecekse  $-8^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmalı, 30 günden fazla çalışılmayacak örnekler  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de dondurulmalıdır. Örneklerle tekrarlanan dondurma ve çözündürme işlemleri yapılmamalıdır [83]. Son yıllarda yeni geliştirilen ticari kit ile diğer çalışmalarda kullanılan kitlerin karşılaştırılması amacıyla yapılan korelasyon çalışmasında;

$$\text{AMH (Gen II)} = 1,376 \times \text{AMH(IOT)} - 0,679 \text{ pmol/L}$$

$$\text{AMH (Gen II)} = 1,330 \times \text{AMH(DSL)} - 4,174 \text{ pmol/L}$$

AMH (IOT) = 0,97 X AMH(DSL) -2.963 pmol/L formüllerinin kullanımı önerilmektedir [84]. AMH sonuçları over rezervine göre beş ayrı grupta değerlendirilebilir [85]:

- $\leq 0,38$  ng/ml çok kötü over rezervi
- $>0,38 - \leq 2,19$  ng/ml düşük over rezervi
- $>2,19 - \leq 4$  ng/ml normal over rezervi
- $>4 - \leq 6,79$  ng/ml artmış over rezervi
- $\geq 6,79$  ng/ml PCOS

Özet olarak AMH fonksiyonları:

1. Primordial folikül havuzundan gelişen foliküllerin sayısının regülasyonundan sorumludur (inhibitör). AMH eksikliği olan farelerde büyüyen folikül havuzuna geçen primordiol foliküllerin sayısı artar, folikül havuzu daha erken tükenir. İnsanda AMH RII polimorfizminde erken menapoz sıklıkla görülür.

2. FSH'ya duyarlı folikül kohortundan dominant folikülün seçimini regüle eder. AMH yokluğunda büyük foliküller FSH'ya daha duyarlıdır [86]. AMH FSH'ya bağlı aromataz aktivitesini artırır [87].

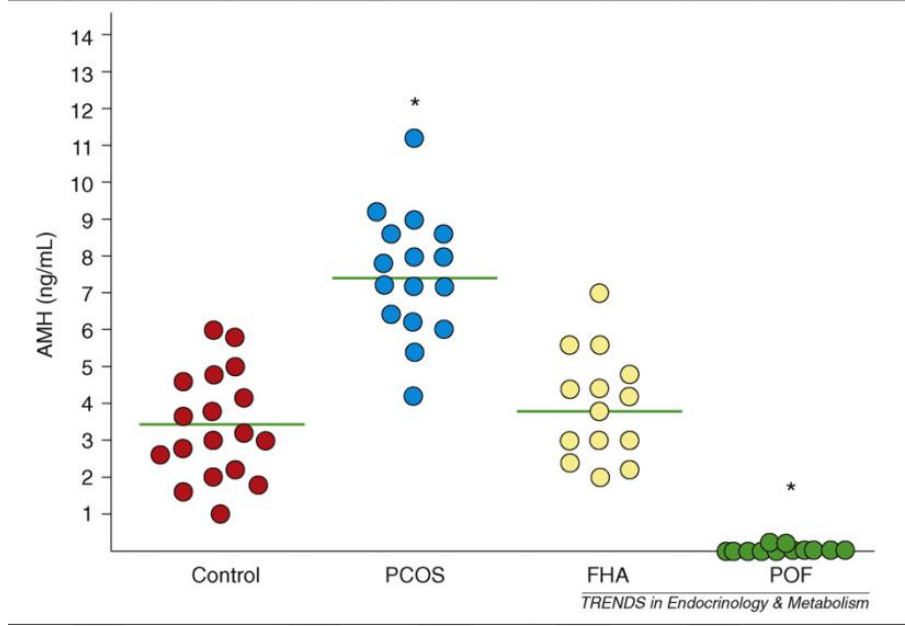
3. Over rezervi testi olarak AMH overin fonksiyonel durumunun güvenilir bir belirteçidir:

a) IVF'de

- Over rezervinin-gonadotropinlere ovaryan yanıtın değerlendirilmesi
- Gebelik şansının belirlenmesi
- PCOS'da aşırı yanıtın öngörülmesinde AMH testi kullanılır.

b) IVF dışında

- Prematür ovaryan yetmezlik
- Onkoloji hastalarında kemoterapinin etkisinin gösterilmesi
- Postop over fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesinde kullanılır.



**Şekil 2.5:** PCOS (polikistik over sendromu), Fonksiyonel Hipotalamik Amenore (FHA), POF (prematür ovaryan yetmezlik) hastalarında AMH düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırılması

### 2.6.2. Histopatolojik Folikül Tayini

Over rezervi, anatomik folikül sayısından ibaret olmayıp, foliküllerin fonksiyonunu da içine alan dinamik bir tanıdır.

YÜT’de ovulasyon indüksiyonu öncesinde, histopatolojik folikül sayısı ile başarı ilişkisini araştıran bir çalışma, işlemlerin pratik olmaması ve invazif olması sebebiyle mevcut değildir.

### 2.7. POSTOP İNTRAABDOMİNAL ADHEZYON

Abdominal ve pelvik ameliyatlar sonrasında peritoneal adhezyon oluşumu çok sık görülen önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır. İntraperitoneal adhezyon görülme sıklığı abdominal ameliyatlarda %67 ila %93 arasında iken, açık jinekolojik pelvik girişimlerde %97’e varabilmektedir. İntestinal obstrüksiyonların yaklaşık %30’u intraabdominal yapışıklığa bağlı gelişmektedir [88]. Bu yapışıklıklar, zaman zaman majör karın cerrahisi girişimlerini gerektirir veya başka bir nedenle yapılan operasyonların süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Gelişmiş cerrahi

teknikler ve medikal tedavi seçeneklerine rağmen postoperatif intraadominal yapışıklıkların halen yeterli şekilde yönetimi yapılamamaktadır [89].

Adhezyonların kaynağı cerrahi dışında geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar ve endometriozis de olabilir. Ayrıca infertilitenin kaynağı olarak görüldüğünden adezyolizis tercih edildiğinde ya da YÜT uygulaması sonrasında da (OPU vb.) oluşum riski mevcuttur.

Adhezyonların infertilite dışındaki diğer sonuçları kronik abdominal ağrı, disparoni ve barsak obstrüksiyonudur [90]. Cerrahi sonrası ilk birkaç haftada yapılan ikincil laparoskopide pelvik adhezyon görülme sıklığı %50 ila %100 arasında ve en sık adhezyon oluşan yerin, serbest olarak intraperitoneal yerleşimine bağlı olduğu düşünülen overler olduğu bildirilmiştir [91].

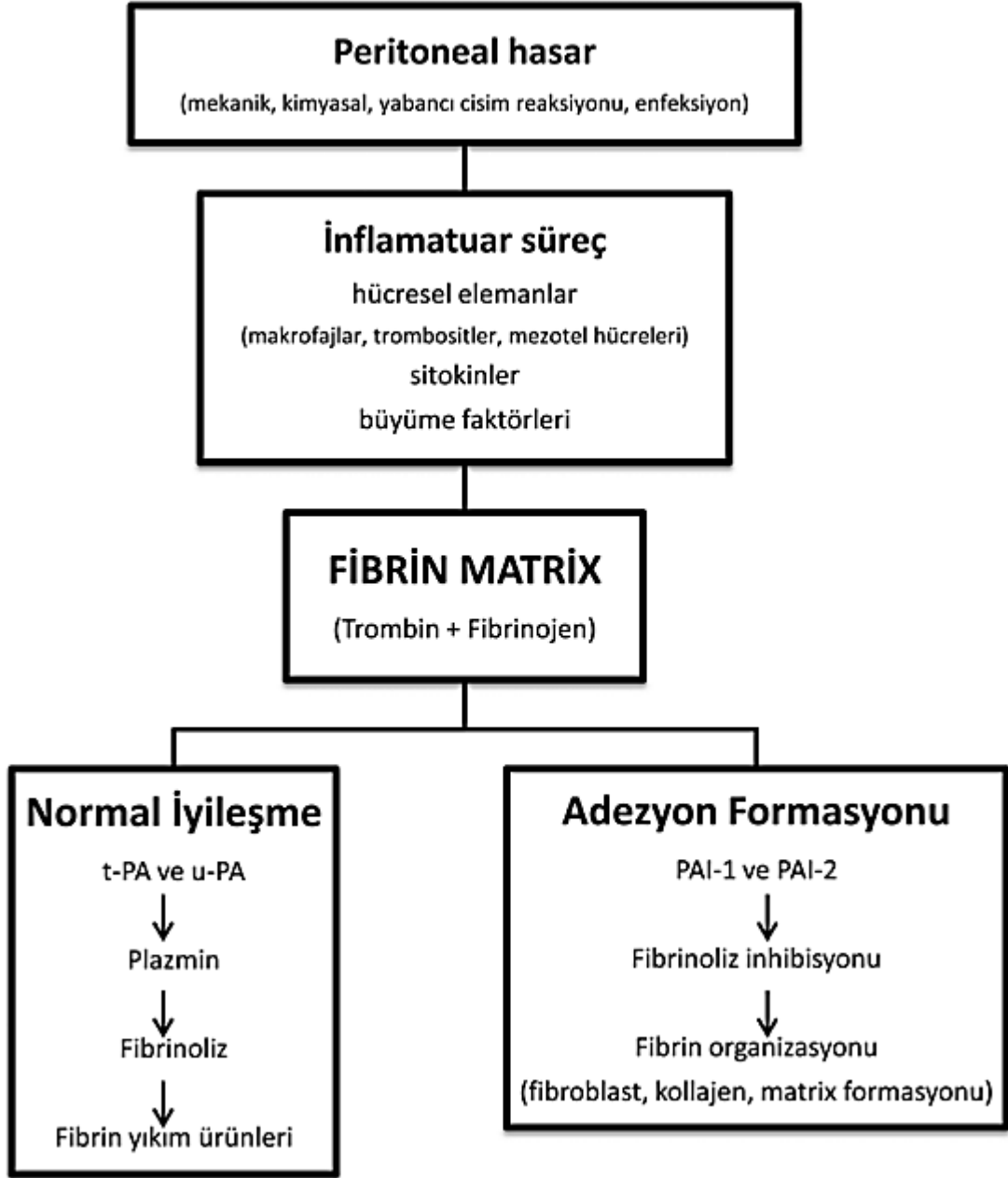
Jinekolojik operasyonlarda adhezyon önemli bir postop komplikasyondur. Operatörler bunun olabileceğini öngörerek en az oluşumu sağlayacak şekilde operasyon öncesi, sırası ve sonrasında gerekli önleyici müdahalelerde bulunurlar.

Jinekolojik operasyonlar açısından en çok korkulan kadın infertilitesinin %15 ila %20'sinde neden adhezyonlardır [92]. Ayrıca günlük yaşamı ciddi olarak etkileyen kronik pelvik ağrı, intraperitoneal adezyonların yaygın bir sonucudur [93]. Yapılan 11 çalışmada adezyonların, pelvik ağrıdan yakınan hastalardaki en yaygın patoloji olduğunu göstermiştir [94]. Olguların %60-90'unda adezyolizis sonrasında ağrının yok olması veya azalması adhezyon–pelvik ağrı ilişkisini desteklemektedir [93].

Adhezyonun fizyopatolojisinde sağlam peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu veya enfeksiyon gibi travmatik faktörlerle hasarlanması peritoneal yapışıklık oluşması ile sonuçlanan reaksiyonu başlatır. Yani iyileşmeye sekonder görülen bir tepkidir. Peritonu oluşturan mezotel hücrelerinin hasarlanması ile hücresel elemanlar ile doku ve pıhtılaşma faktörlerinin oluşturduğu bir dizi enflamatuar yanıt oluşur ve adhezyon formasyonu meydana gelmeye başlar (Şekil 2. 6). İnflamatuar yanıt ile üç saat içinde bölgede fibrin birikimi ve fibrinöz eksudasyon oluşur. Takiben birinci günde fagositler yaralanan alana infiltre olur; 3. günde ise fibroblastlar kollajen liflerini oluşturmaya başlar. Makrofajlar, 5 gün sonra fagositik ve sekretuar aktiviteleri ile bölgede en çok bulunan hücresel elemanlardır. Makrofajlar ayrıca ilk 5-7 günde hasarlı alana yeni mezotel hücrelerini toplayarak

adacıklar halinde agregasyon oluşturur sonra da proliferasyon olarak reepitelizasyonu başlatır [94, 93]. Bir çalışmaya göre 7. günden sonra yeni adhezyon formasyonu oluşmamaktadır. Bu yüzden teorik olarak, yapışıklık oluşumunun önlenmesi, peritonun iyileşmesi sırasındaki en kritik zaman olan ilk 7 gündür ve travmatize dokulardaki yapışıklığa giden süreçlerin engellenmesine bağlıdır ve önleyici uygulamalar özellikle iyileşmenin bu günlerini kapsamalıdır.

Moleküler düzeyde yara iyileşmesi ve skar oluşumunda major etken olduğu kanıtlanan TGF- $\beta$ 'dir. Ayrıca IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , FGF (Fibroblast growth faktör) ve VEGF adhezyon oluşumunda rol oynayan diğer elemanlardır [96]. Travmayı takiben, iki eş zamanlı ve dengeli prosedür işlemeye başlar; birincisi eksudadaki fibrin polimerlerinin fibronektin ile etkileşimi sonucunda yaralanmış yüzeyler arasında oluşan fibrin bantlarının temeli olan 'fibrin jel matriks' formasyonu, ikincisi ise fibrinolizis kaskatıdır. Çalışmalar fibrinolizisin baskın olması durumunda adhezyon oluşmadan iyileşme olabileceğini ortaya koymuştur. Bu süreçte eğer fibrinolizis yetersiz olursa denge, fibrozis lehine bozularak adhezyonun ana elemanı olan fibröz bantlar kalıcı olacaktır [96, 97]. Cerrahi müdahaleler doku travmasına bağlı oksijenizasyonu bozan tPAI (tissue plazminogen aktivator inhibitor) oluşumunu arttırarak fibrinolitik süreci sekteye uğratar.



**Şekil 2.6:** Adhezyon oluşumunun fizyopatolojisi (t-PA: doku tipi plazminojen aktivatörü, u-PA: ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, PAI: plazminojen aktivatör inhibitörü)

Adhezyon oluşumunu en aza indirmek için alınabilecek önlemler şunlardır [99]:

1. Özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalı
2. Yeterli hemostaz sağlanmalı
3. Omentum koruyucu örtü olarak kullanılmalı

4. Dokuların aşırı manipülasyonundan kaçınılmalı
5. Karın içinde iskemik doku bırakılmamalı
6. Granülom oluşturabilecek keten ve ipek gibi dikiş materyalleri kısa kesilmeli
7. Talk ve nişasta gibi maddeler karından uzak tutulmalı
8. Peritoneal defektler mümkünse gerginlik oluşturmadan onarılmalı; eğer gerginlik oluşuyorsa defekt açık bırakılmalı
9. Aşırı dikiş materyali kullanılmamalı, kullanılan materyal en az reaksiyon vereninden ve mümkün olanın en incesinden seçilmeli
10. Bakterilerin de etiyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak enfeksiyon ile mücadele edilmeli
11. Barsakların ameliyat sırasında su kaybetmesine ve kurummasına engel olunmalı

Adhezyon oluşumun önlenmesi için birçok farmakolojik ajan da kullanılmaktadır. Bunlar arasında non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, glikokortikoidler ve antihistaminikler, progesteron/östrojen, antikoagülanlar, fibrinolitikler, antibiyotikler, sıvı ve katı bariyerler (kristaloidler, dekstran 70, hyaluronik asit, karboksi metilselüloz, otolog periton nakli, insan amniyon membranı, poltetrafloretillen, okside rejenere selüloz, seprafilm, metilen mavisi, vb.) yer alır[100].



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ETİK KURUL, DENEKLERİN TEMİNİ VE DENEY GRUPLARI**

##### **3.1.1. Etik Kurul Onayı**

“Komplike Hiperstimüle Overde Oluşan Laserasyonda Hemostatik Ajanların Kullanımının Hemostatik, Histopatolojik, Antimüllerian Hormon ve Post-op İntraabdominal Adezyona Etkisinin Araştırıldığı Deneysel Bir Çalışma” isimli tez çalışmamızın Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 2018/148 sayılı kararıyla yapılmıştır (Bkz. EK 1).

##### **3.1.2. Deneklerin Temini ve Özellikleri**

Çalışmada kullanılan ortalama 200-275 gram ağırlığında toplam 28 adet Wistar albino cinsi dişi rat, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı’ndan (BEDEHAL) temin edilerek kullanılmıştır. Ratlar östrus siklusları senkronize olacak şekilde önceden smear bakılarak randomize seçilmiştir.

##### **3.1.3. Çalışmanın Deney Grupları**

Çalışmada biri sham olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Oluşturulan gruplar sırasıyla aşağıdaki gibi isimlendirildi:

Grup A (n=7): Sham Grubu

Grup B (n=7): Beriplast-P® Combi Set (trombin + fibrinojen) uygulanan grup

Grup C (n=7): Transamine (Traneksemik asit) uygulanan grup

Grup D (n=7): Ankaferd® Blood Stopper uygulanan grup

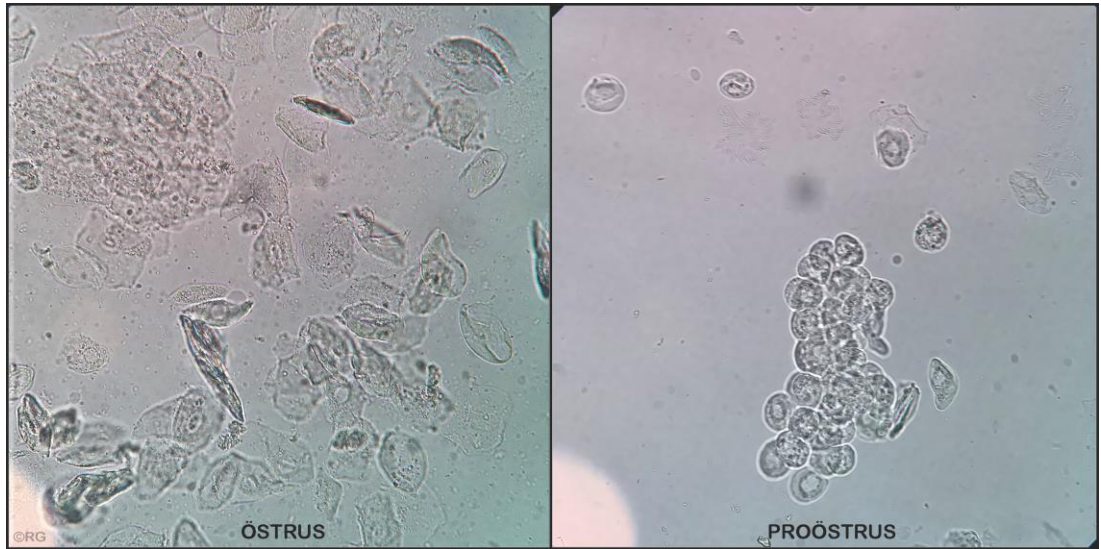
### 3.2. SMEAR İLE SİKLUS BAKILMASI, PREOPERATİF AMH ÖLÇÜMÜ VE HORMONAL MEDİKASYON

Ratların östrus siklusunda olanları, smear ile incelenerek randomize seçildi. 0,5 cc serum fizyolojik pastör pipeti ile ratların vajinalarına enjekte edildi ve lavaj yapılarak aspire edildi (Şekil 3. 1).



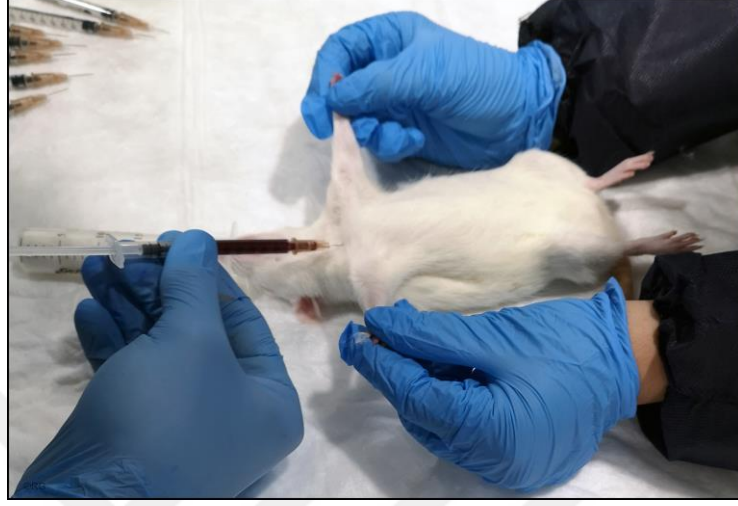
Şekil 3.1: Rat vajenine smear için pastör pipet ile serum fizyolojik enjeksiyonu

Aspire edilen sıvı lam üzerine konularak doğrudan ışık mikroskopuyla incelendi. Skuamoz hücrelerin baskın olduğu piknotik çekirdekli epitel hücrelerinin olduğu preparat östrus lehine yorumlandı (Şekil 3. 2).



Şekil 3.2: Östrus ve Proöstrusta smear preparatının ışık mikroskopisinde incelenmesi

Östrustaki ratlar çalışmaya dâhil edilerek 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki hayvanlar numaralandırıldı. Tartılarak ağırlıkları not edildi. ELISA yöntemi ile AMH ölçümü için jugular venlerinden 1 cc olacak şekilde kan alındı (Şekil 3. 3).



**Şekil 3.3:** Preop AMH düzeyi bakılması için juguler venden 1 cc kan alınıyor

Biyokimya tüplerine toplanan kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj edilen tüplerdeki serumlar ependorf tüplerine alınarak numaralandırıldı. Serumlar deney sonunda  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı (Şekil 3. 4).



**Şekil 3.4:** Biyokimya tüpüne alınan venöz kan serumu santrifüj sonrası ependorf tüpüne aktarılıyor

Aynı gün içinde tüm gruplardaki ratlara subkutan olarak follitropin alfa (Gonal -F, Merck) 15 IU /0,2ml rat, lutropin alfa (Luveris, Merck) 15 IU/ 0,2ml rat enjekte edildi. 48 saat sonra Koriogonadotropin Alfa (Ovitrelle Merck) 1,25 mcg rat uygulandı (Şekil 3. 5).



Şekil 3.5: Ovaryan Hiperstimülasyon için subkutan uygulanan lutropin alfa

### 3.3. CERRAHİ UYGULAMALAR

Ovitrelle uygulamasından 4 saat sonra 50mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar; Eczacibasi, Istanbul, Türkiye.), 3mg/kg Xylazine hydrochloride (Rompun; Bayer Türk İlaç Ltd. Istanbul, Türkiye) ile intraperitoneal anestezi uygulanarak operasyona başlandı. Ratların batın bölgesi traşlandı. Batın povidone iyot ile boyanarak 3 cm vertikal batın orta hat insizyonu ile cilt ve cilt altı açılarak intraperitoneal alana ulaşıldı (Şekil 3. 6).



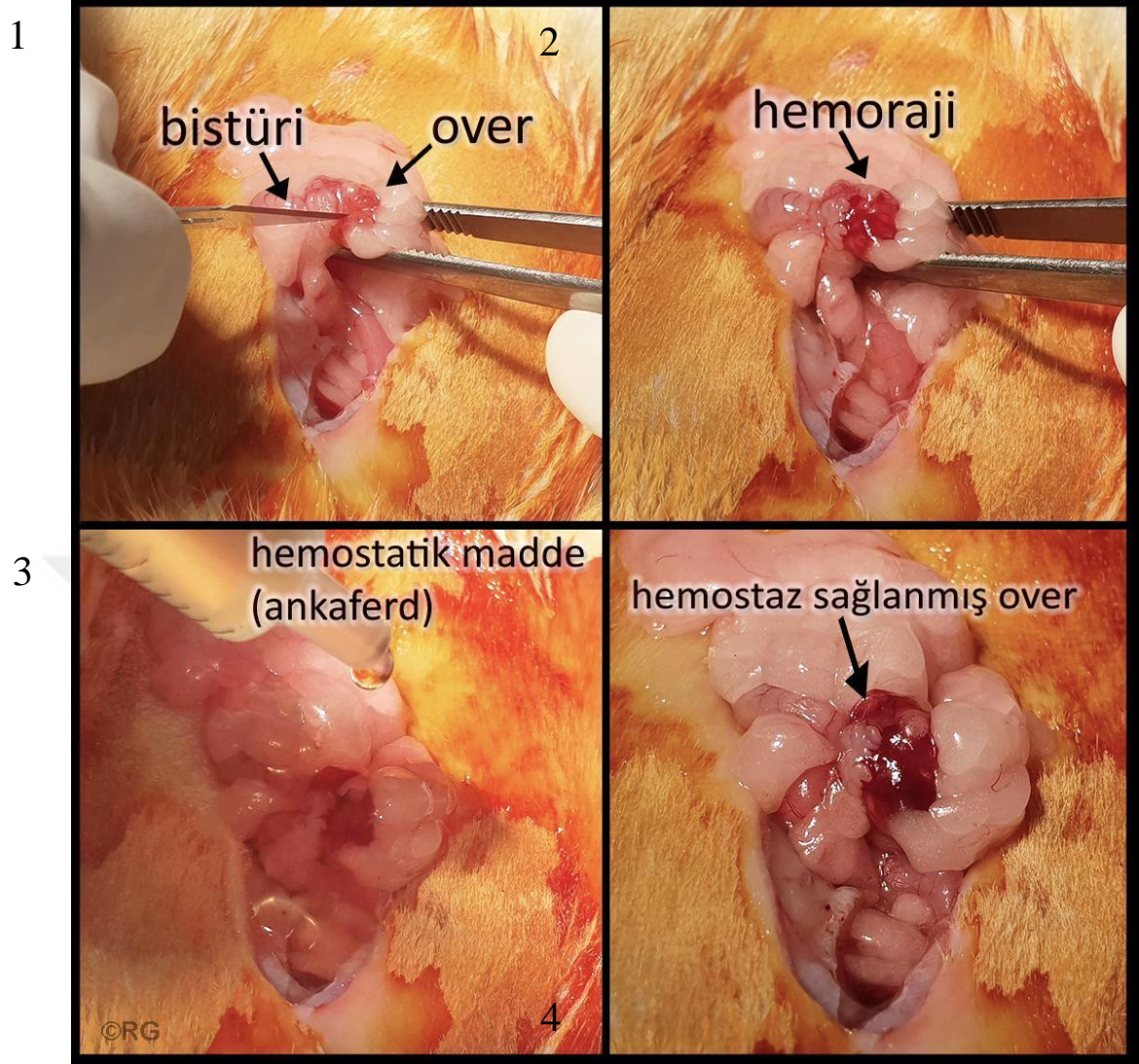
Şekil 3.6: Soldan sağa 1. Batın traşlanıyor, 2. Betadin ile boyama 3. No:15 bistüri ile batın duvarına 3 cm vertikal insizyon açılması

Tüm gruplardaki ratlarda sağ over eksplore edildi (Şekil 3. 7).



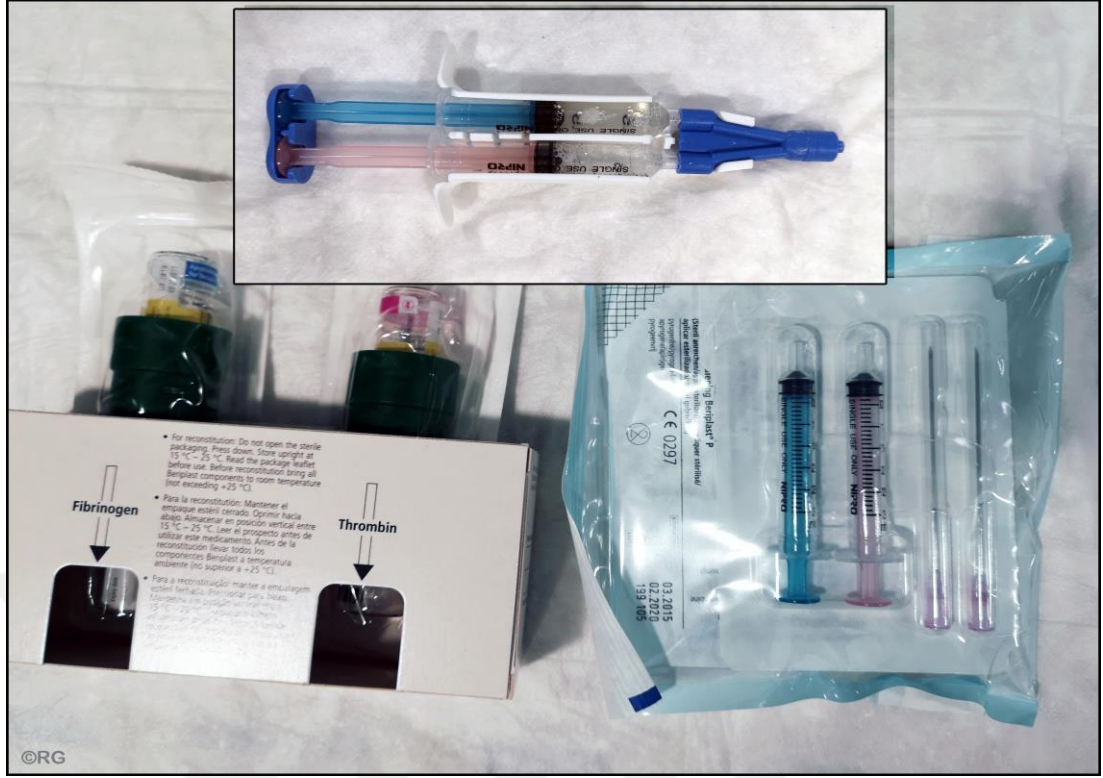
**Şekil 3.7:** Ratlarda hiperstimüle sağ over eksplore ediliyor

Hemostatik madde uygulanacak ratların hiperstimülasyon oluşturulmuş sağ overi no:11 bistüri ile insize edildi. 3 ayrı grupta bu yaralanma bölgesine 3 ayrı seçilen hemostatik materyalden biri; fibrin-trombin (Beriplast), Ankaferd, traneksemik asit (Transamin) uygulandı (Şekil 3. 8).



**Şekil 3.8:** Cerrahi aşamalar 1) Over No:11 bistüri ile insize edilmesi, 2) overde hemoraji oluşturulması, 3) Hemostatik ajanın hemorajiye uygulanması, 4) hemostaz sağlanmış over

Uygulama öncesi ve sonrası kanama alanının fotoğrafları çekildi. Hemostatik madde uygulama sayısı kaydedildi. Tampon yapıldıysa ve tekrarlandıysa kaydedildi. Kanama zamanı kronometre ile sayıldı. Beriplast uygulaması öncesi trombin ve fibrin materyalleri uygulamaya hazır hale getirildi (Şekil 3. 9). Diğer materyaller ampül formunda olduğundan enjektöre çekilerek iğne ucuyla uygulandı.



**Şekil 3.9:** Beriplast'ın bileşenleri. Fibrin ve Trombin toz halde saklanmakta, kullanım öncesi özel mekanizmasıyla sulandırılıp ayrı ayrı enjektörlere çekilmekte ve en son iki enjektör aparatla birleştirilmektedir

Sham grubuna ise sadece laparotomi yapıp sağ over eksplore edildi. Batın başka müdahale edilmeden kapatıldı. Tüm ratların batın peritonu 4-0 (PDS Polidiaksanon) ile kontinu, cilt 4-0 prolen ile separe olarak steril kapatıldı. Postoperatif 6. gün kontrolünde Ankaferd grubundaki D5 ve D6 numaralı 2 ratta batın sütür hattında ciltte dehissans görüldü periton ve fasya intakt idi. Sekonder sütürasyon yapıldı.

Postoperatif 21. gün anestezi sonrası post-op AMH değerlendirmesi için intrakardiyak 2cc kan alındı. Kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serumlar ölçüm için ependorf tüplere ayrıldı. Preoperatif olarak ayrılan serumlar ile birlikte oda sıcaklığına getirildikten sonra AMH düzeyleri Elabscience® Rat AMH (Anti-Mullerian Hormone) ELISA Kit ile Thermo Varioskan Multireader'da fotometrik olarak ölçüldü.

3 cm vertikal batın orta hat insizyonu ile peritona girildi. İncelemede batın içi adhezyon Modifiye Nair Adhezyon Skoru ile değerlendirildi ve not edildi (Tablo 3. 1)

**Tablo 3.1:** Nair' Modifiye makroskopik adezyon klasifikasyonu

Grade 0	Adezyon yok <i>Belirgin olmayan adezyon</i>
Grade 1	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında tek bir adezif bant
Grade 2	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında iki adezif bant
Grade 3	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında ikiden fazla adezif bant veya batin duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal anslara yapışıklık <i>Belirgin adezyon</i>
Grade 4	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında kalın ve kompleks adezif bant yada viseranin direkt olarak abdominal duvara yapışık olması



**Şekil 3. 10:** Batın lateral duvarı ve barsaklar arasında oluşmuş adhezif bant.

Son olarak bilateral oofektomiler yapıldı, histoloji ve patoloji uzmanı tarafından over dokularında immün boyama ve histopatolojik değişiklikler saptanmak üzere overler %10'luk formol solüsyonuna alındı. Ratların anestezi altında intrakardiyak kanları enjektörle çekilerek sakrifiye edildi.

#### **3.4. DENEY SONRASI HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Oofektomi ile alınan ovaryumlar %10'luk tamponlu formol solüsyonunda üç gün süre ile fikse edildi. Fiksasyon sonrası makroskopik olarak kasetlere alındı ve



kapalı sistem doku takip cihazında alkol, aseton, ksilen, parafin aşamalarından geçerek dehidrate edildi. Ardından parafin bloklama yapıldı. 3-4µm'lik longitudinal kesitler alınarak her bloğun birer preparatına hematoksilin-eozin (H+E) ve ikinci preparatına Masson trikrom boyamaları uygulandı. Boyalı lamalar otomatik kapama sisteminde lamelle kapatıldı. Histopatolojik inceleme için Olympus BX61 ışık mikroskobu ve fotoğraflama için Olympus DP72 kamera ataçmanı kullanıldı.

Hemostatik ajanların histopatolojik etkisini değerlendirmek için kontrol grubundan ve ajanlar uygulanan gruplardan rastgele seçilen preparatlar incelendi. En az beş ovarian kesit foliküler dejenerasyon, stromal dejenerasyon ve stromal fibrozis için sayısal bir skorlama sistemi ile histolog tarafından 0-3 arasında skorlandı.

0 skoru histopatolojik bulgusu yok, 1, 2 ve 3 skorları ise sırasıyla <%33, %33-66 ve >%66 oranlarında patolojik bulguları işaret etmektedir [101].

Foliküller aşağıdaki folikül morfolojisine göre sayıldı:

- (1)Primordiyal folikül: Tek katlı foliküler epitelyal hücrelerle çevirili folikül
- (2)Primer folikül: Oositi izoprizmatikten yüksek prizmatige kadar değişen formda folüküler epitele sahip folikül
- (3)Sekonder folikül: Stratum granulozum olarak adlandırılan çok katlı foliküler epitel ile çevrili folikül. Zona pellusida ve teka hücreleri de görülebilir.
- (4)Tersiyer folikül: sıvı ile dolu kavite ve antral foliküle sahip karakteristikte folikül.

### **3.5. İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME**

Pozitif şarjlı lamlara alınan 4 µm kalınlığında parafin kesitler 1 gece boyunca 37°C'lik etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için toluolde 3 kere 5 dakika, %96'luk alkolde 2 kere 10 dakika bekletildikten sonra endojen enzim blokajı yapmak için metanol ile hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksitte 20 dakika bekletildi. Önce musluk suyu sonra distile suda yıkama işleminden sonra antijen geri kazanımı için ısıtılmış sitrat tamponda 20 dakika 200 W mikrodalgaya maruz bırakıldı. Oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakılan kesitler PBS ile 2 kere 5 dakika yıkandıktan sonra bloklama solüsyonunda 10 dakika bekletildi.

TGF- $\beta$ 1 (Thermo Scientific Lot Number: 75463982), TNF $\alpha$  (Arigo Lot Number:41632), MMP-2 (Santa Cruz sc-13595) ve MMP-9 (Santa Cruz sc-21733) antikorlarında 1 gece +4°C'de ve nemli ortamda bekletildi. Kesitler 3 kere 2'şer dakika PBS'te yıkandıktan sonra streptavidin peroksidazda (Abcam ab93705) 10 dakika bekletildi. Tekrar 3 kez 5'er dakika PBS ile yıkandıktan sonra, AEC (3-amino-9-etilkarbazol) kromojeninde (Thermo Scientific TA-125-SA) reaksiyon gelene dek bekletilerek renk reaksiyonu mikroskopta gözlendi. Distile suda yıkanan kesitlere Mayer Hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. Musluk suyu ve distile su ile yıkandı, ardından gliserjelatin ile kapatıldı.

Spesifik immün işaretlenmenin varlığı negatif ve pozitif kontrol boyamaları ile karşılaştırmalı olarak mikroskop altında saptandı. Negatif kontrol için seçilen doku örneğinde bütün prosedür aynen uygulandı, ancak primer antikör yerine antikör dilüent kullanıldı. İlgili antijenlerle pozitif immün işaretlenme gösteren beş bölge boyanma şiddeti açısından semi-kantitatif olarak değiştirilmiş H-SCORE ile analiz edildi. Beş bölge için iki araştırmacı tarafından 0-300 arasında skorlar verildi ve ortalamaları alındı. Böylece bu proteinlerin ovaryumdaki lokalizasyonları belirlenip, proteinlerin ekspresyonlarındaki değişiklikler ve bölgesel farklılıklar semi-kantitatif olarak saptandı [102].

### 3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Preop ve postop ağırlıklar, kanama parametreleri, makroskopik bulgular, histopatolojik incelemeler, biyokimyasal incelemeler ve immunohistokimyasal analizlerin sonuçları ortalama  $\pm$  standart hata ortalaması (SEM) olarak ve biyomekanik sonuçları ortalama  $\pm$  standart hata ortalaması olarak kaydedildi. Bulguların istatistikleri GraphPad InStat ver. 3.06 (GraphPad Inc, CA, ABD) bilgisayar programı ile yapıldı. Grup içi karşılaştırmalar parametrik veriler için paired t test ile gruplar arası farklılıklar ise Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Non-parametrik veriler için grup içi karşılaştırmalar Friedman Testi (Nonparametric Repeated Measures ANOVA) ile ve gruplar Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı.  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$  ve  $P < 0,001$  değerleri farklı gruplar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Komplike hiperstimüle overde oluşan laserasyonda hemostatik ajanlardan Beriplast, transeksemik asit ve Ankaferd kullanımının hemostatik, histopatolojik, immunohistokimyasal, antimüllerian hormon ve postop intraabdominal adhezyona etkisinin araştırıldığı bu deneysel çalışmada biri kontrol grubu olarak alınan 4 grup (n=7) çalışıldı.

Peroperatif kanama zamanları ve miktarı belirlenen denekler postoperatif 21 gün sonra sakrifiye edildi, ooferektomi ile alınan ovaryumlar ve deney öncesi ve sonrası alınan serumlar işleme alındı.

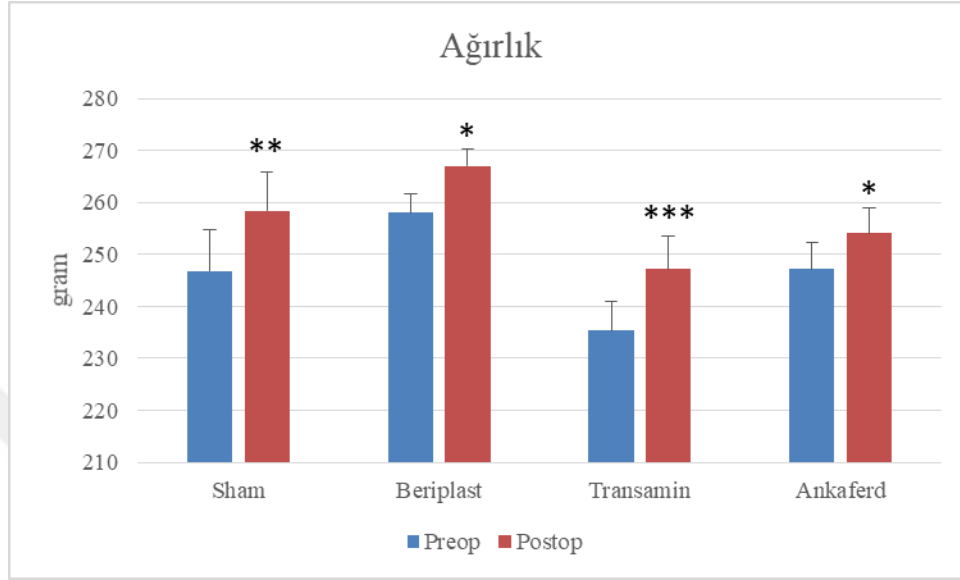
Çalışma sırasında Ankaferd kullandığımız yedi rattan ikisinde postop 5. gün kontrolünde batın insizyonunda ciltte dehissans saptandı, periton ve fasya intakt olan ratlara sekonder sütürasyon yapıldı. Çalışmada başka mortalite ve morbidite meydana gelmedi.

Deney gruplarının değerlendirilmesi gözlemsel ve niceliksel olarak belirli ölçümler ile yapıldı.

### 4.1. RATLARIN PREOP POSTOP AĞIRLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Komplike hiperstimulasyon tablosu oluşturmada kullanılan over rat modelinde uyguladığımız Follitropin alfa, Lutropin alfa ve Choriogonadotropin alfanın OHSS riski nedeniyle ratlarda su tutulumuna bağlı kilo artışları incelendi. Ağırlıklar ratlara hiçbir müdahale yapmadan önce ve postop 21. günde relaparotomi öncesinde ölçüldü (Şekil 4. 1). Sham grubu preop ağırlık ortalaması  $246,8 \pm 20,7$  gr, postop  $258,4 \pm 19,6$  gr olarak ölçüldü ve anlamlı olarak arttığı görüldü ( $P < 0,004$ ). Beriplast uyguladığımız rat ağırlıkları preop  $258 \pm 9,9$  gr, postop  $267 \pm 8,6$  gr olarak ölçüldü ve anlamlı olarak arttığı kaydedildi ( $P < 0,0156$ ). Transamin uygulanan rat ağırlıkları preop  $235,3 \pm 14,7$  gr, postop  $247,1 \pm 16,9$ gr olarak ölçüldü ve yine anlamlı olarak arttığı görüldü ( $P < 0,0007$ ). Ankaferd uygulanan ratlarda preop ortalama ağırlık  $247,1 \pm 13,4$  gr ve postop ağırlık  $254,1 \pm 12,6$  olarak ölçüldü ve anlamlı olarak arttığı

görüldü ( $P < 0,0378$ ). Gruplardaki ratlar randomize seçildiği ve sham grubu da dahil hepsine eşit doz gonadotropin verilerek hiperstimülasyon yapıldığı için gruplar arası karşılaştırma yapılmadı.



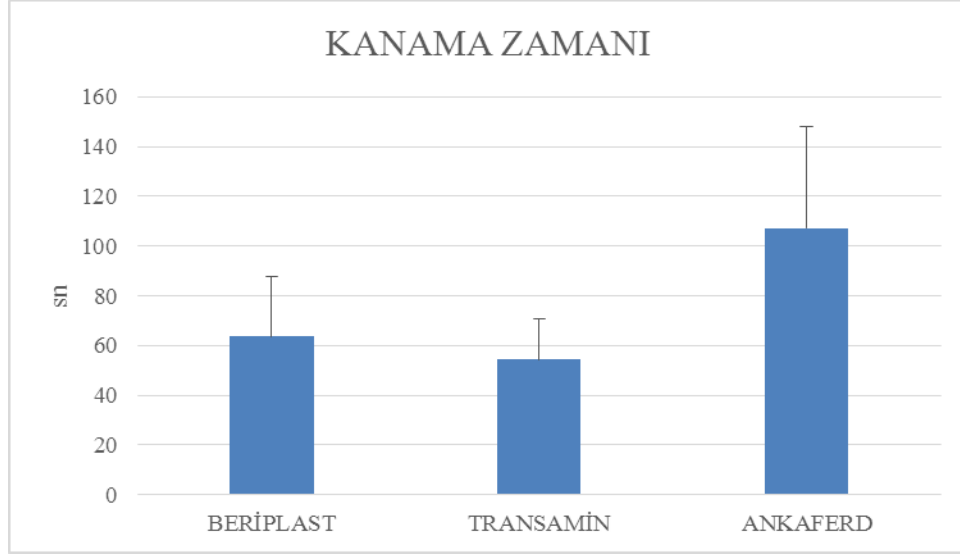
**Şekil 4.1:** Preop-postop rat ağırlıklarının karşılaştırılması

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  grup içi preop değerler ile karşılaştırıldı.

#### 4.2. HEMOSTATİK MATERYALLERİN İYATROJENİK LASERASYONLA YAPILAN KANAMAYA ETKİLERİ

Tüm ratlarda operasyon sırasında seçilen sağ over üzerine no:11 bistüri ile 5 mm'lik kesiler oluşturuldu. 3 ayrı lokal hemostatik ajan bu kesi yerlerindeki hemoraji alanına uygulandı. Uygulama sonunda tüm gruplardaki ratlarda hemostaz sağlandı. Kanama, hemostaz süresi, hemostatik materyal uygulama tekrarı ve tampon tekrarı olmak üzere dört parametre ile değerlendirildi.

Kanama zamanı B (Beriplast) grubunda  $63,57 \pm 21,32$  sn, C (Transamin) grubunda  $54,43 \pm 16,43$  sn ve D (Ankaferd) grubunda  $107,29 \pm 33,62$  sn olarak ölçüldü (Şekil 4. 2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,397$ ). Sham grubunda kesi yapılmadığı için kanama zamanı hesaplanmadı.

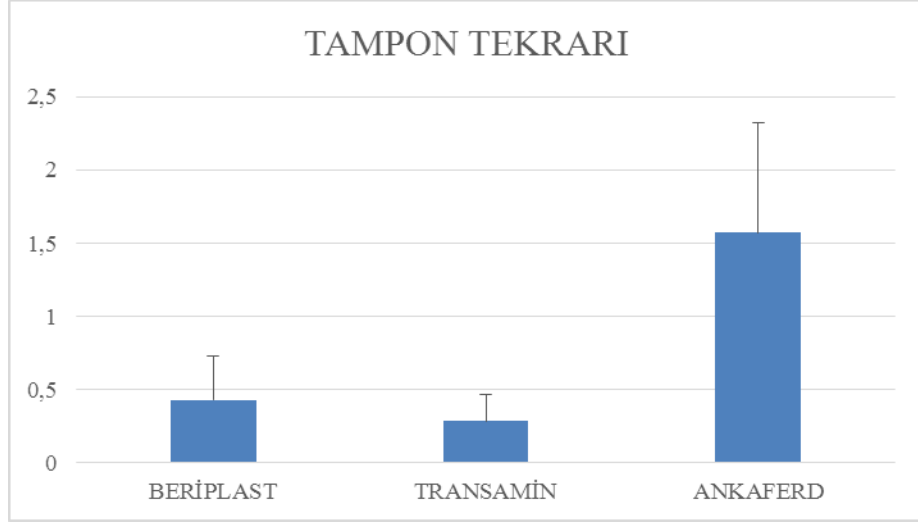


**Şekil 4.2:** Ratların sağ overlerinde oluşturulan laserasyonda Beriplast, Transamin ve Ankaferd hemostatik materyallerinin uygulama sonrası kanama zamanının (sn) karşılaştırılması

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.

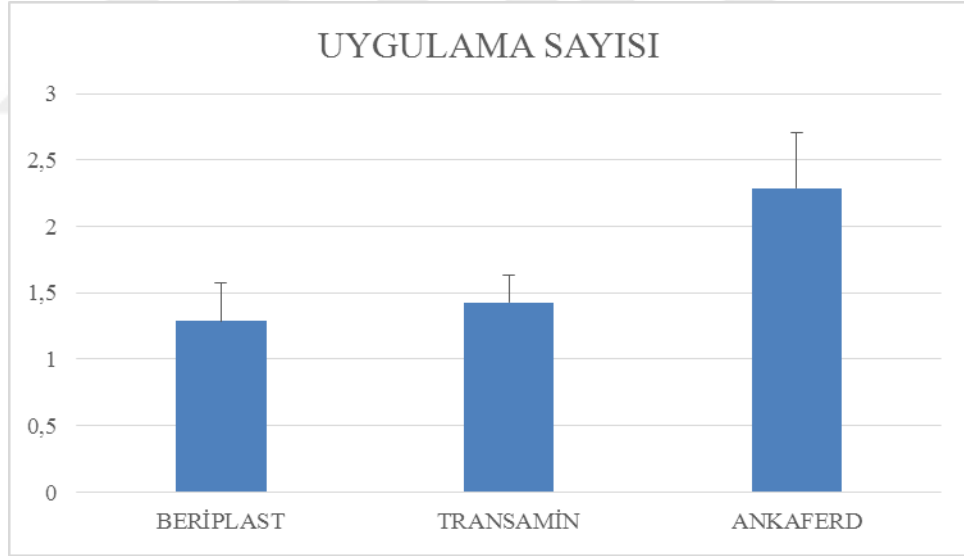
Tampon tekrarı Beriplast grubunda ortalama  $0,42 \pm 0,29$ , transamin grubunda  $0,28 \pm 0,18$  ve D (Ankaferd) grubunda  $1,57 \pm 0,75$  kez yapıldı (Şekil 4. 3). Gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P=0,509$ ). Sham grubunda kesi yapılmadığı için tampon tekrarı hesaplanmadı.

Hemostatik materyalin uygulama sayıları ise Beriplast grubunda ortalama  $1,28 \pm 0,28$ , Transamin grubunda  $1,42 \pm 0,2$  ve Ankaferd grubunda  $2,28 \pm 0,42$  idi (Şekil 4. 4). Gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P=0,093$ ). Sham grubunda kesi yapılmadığı için tampon tekrarı hesaplanmadı.



**Şekil 4.3:** Ratların sağ overlerinde oluşturulan laserasyonda Beriplast, Transamin ve Ankaferd hemostatik materyallerinin uygulama sonrası tampon tekrarı sayısı karşılaştırılması

Veriler ortalama ± SEM olarak kaydedildi.

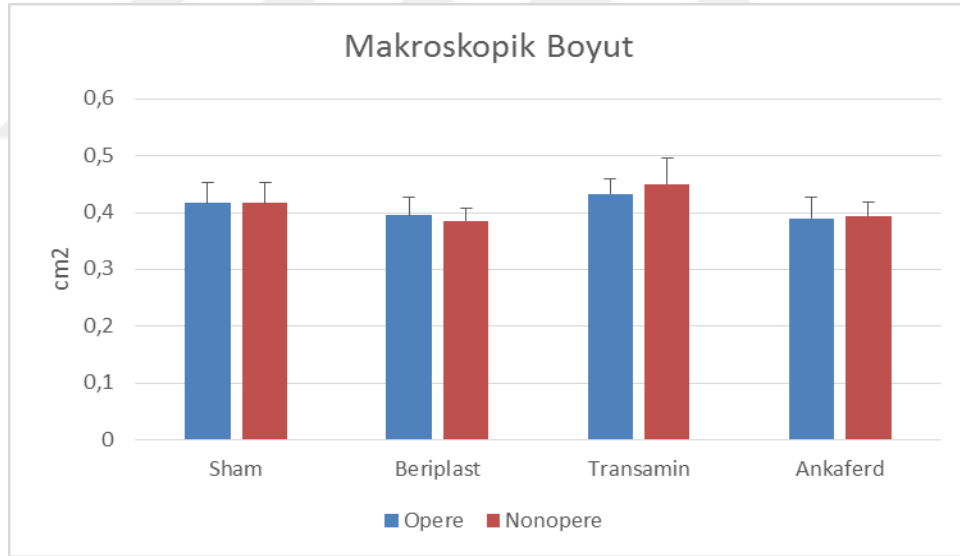


**Şekil 4.4:** Ratların sağ overlerinde oluşturulan laserasyonda Beriplast, Transamin ve Ankaferd hemostatik materyallerinin uygulama sonrası uygulanma sayısının karşılaştırılması

Veriler ortalama ± SEM olarak kaydedildi.

#### 4.3. OPERE – NON-OPERE OVER BOYUTLARININ MAKROSKOBİK KARŞILAŞTIRILMASI

Deney grupları kendi içinde opere (sağ) – nonopere (sol) over olarak ayrıldı ve over boyutları, kesilerin boyut farkına neden olup olmadığını araştırmak amacıyla makroskopik olarak karşılaştırıldı. Oofektomiler yapılırken gözlemsel olarak sol overe göre daha atrofik oldukları izlendi. Alınan her iki over dokusu ışık takip mikroskopisinden önce cetveller yardımıyla iki planda ölçülerek kaydedildi. Sırasıyla sağ – sol over boyutları A (Sham) grubunda  $0,42 \pm 0,04$  -  $0,42 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup>, B (Beriplast) grubunda  $0,39 \pm 0,03$  -  $0,38 \pm 0,02$  cm<sup>2</sup>, C (Transamin) grubunda  $0,43 \pm 0,03$  -  $0,45 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup> ve D (Ankaferd) grubunda  $0,39 \pm 0,04$  -  $0,39 \pm 0,02$  cm<sup>2</sup> olarak kaydedildi (Şekil 4.5). Sham grubunda fark görülmediği için boyutları hesaplanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (sırasıyla  $P = 0,829$ ,  $0,925$  ve  $0,918$ ).



Şekil 4.5: Ratların opere – non-opere over boyutlarının makroskopik olarak karşılaştırılması

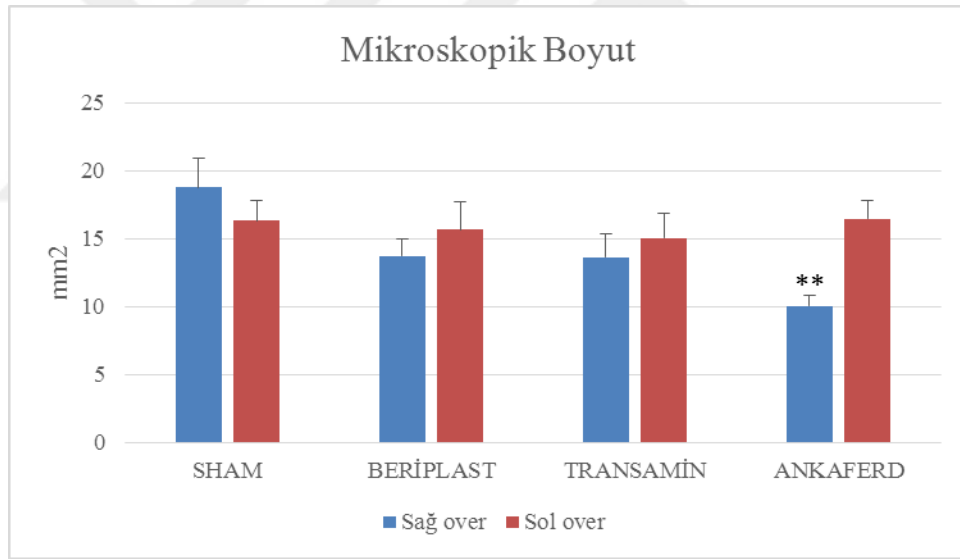
Veriler ortalama ± SEM olarak kaydedildi.

#### 4.4. OPERE – NON-OPERE OVER BOYUTLARININ MİKROSKOBİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Deney grupları kendi içinde opere (sağ) – nonopere (sol) over olarak ayrıldı ve over boyutları, kesilerin boyut farkına neden olup olmadığını araştırmak amacıyla

mikroskopik olarak karşılaştırıldı. Sağ overe yapılan müdahalelerin mikroskopik olarak boyut farkına neden olup olmadığı araştırıldı. Işık mikroskobu altında (Olympus BX61 digital microscope, Tokyo, Japan) 2X büyütmede lam üzerinde over doku kesitinin tamamı görülecek şekilde ayarlanarak komputere dijital kamera ile (DP72; Olympus, Tokyo, Japan) over doku çevresi ölçüldü.

Şekil 4. 6'da mikroskopik boyutların karşılaştırılması verilmiştir. Sham grubunda sırasıyla sağ over  $18,7 \pm 2,1 \text{ mm}^2$ , sol over  $16,29 \pm 1,53 \text{ mm}^2$  olarak ölçüldü fakat fark anlamlı değildi ( $P = 0,854$ ). Beriplast grubunda sağ over  $13,72 \pm 1,26 \text{ mm}^2$ , sol over  $15,66 \pm 2,09 \text{ mm}^2$  olarak ölçüldü ve yine anlamlı bir fark bulunamadı ( $P = 0,467$ ). Transamin grubunda sağ over  $13,63 \pm 1,69 \text{ mm}^2$ , sol over  $15,04 \pm 1,87 \text{ mm}^2$  olarak ölçüldü ve yine anlamlı bir fark bulunamadı ( $P = 0,471$ ). Ankaferd grubunda sağ over  $10,05 \pm 0,76 \text{ mm}^2$ , sol over  $16,48 \pm 1,28$  olarak ölçüldü ve opere edilen overin boyutunun anlamlı düzeyde azaldığı izlendi ( $P = 0,0085$ ).



Şekil 4.6: Ratların opere – non-opere over boyutlarının mikroskopik olarak karşılaştırılması

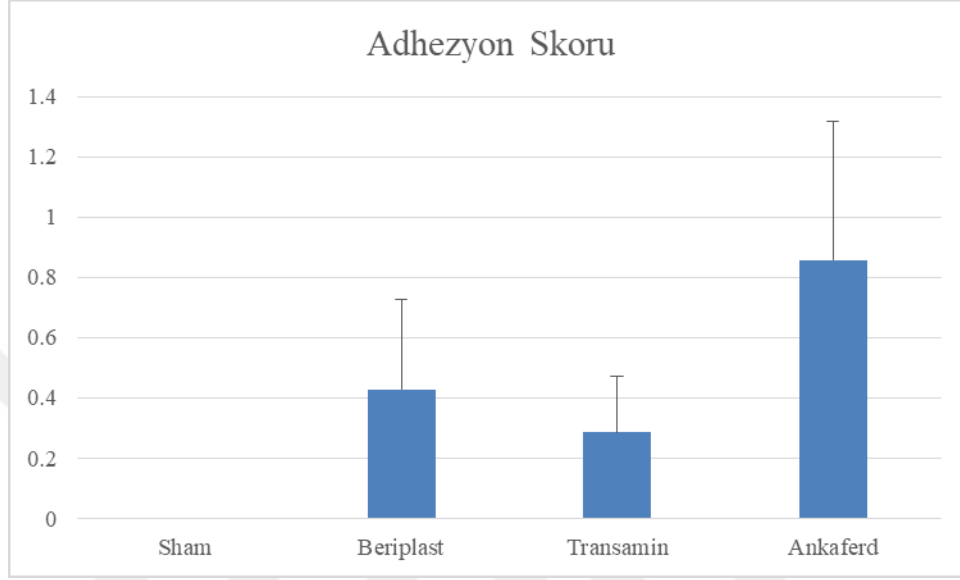
Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \*\*  $P < 0,01$  anlamlı kabul edildi.

#### 4.5. ADHEZYON SKORLAMASI

Postoperatif 21. günde yapılan relaparotomilerde Nair Modifiye Makroskopi Adhezyon Klasifikasyonuna göre deney gruplarının skorlaması yapıldı. Skorlar 0'dan 4'e kadar olup ortalamalar ve SEM'ler hesaplanarak karşılaştırıldı (Şekil 4. 7). Sham grubunda tüm ratların skoru 0 olduğu görüldü. Beriplast grubu skoru  $0,43 \pm$



0,3, Transamin grubu  $0,29 \pm 0,18$  olarak bulundu. En yüksek adhezyon ortalaması Ankaferd grubunda  $0,85 \pm 0,46$  olarak hesaplanmasına rağmen gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $P = 0,285$ ).

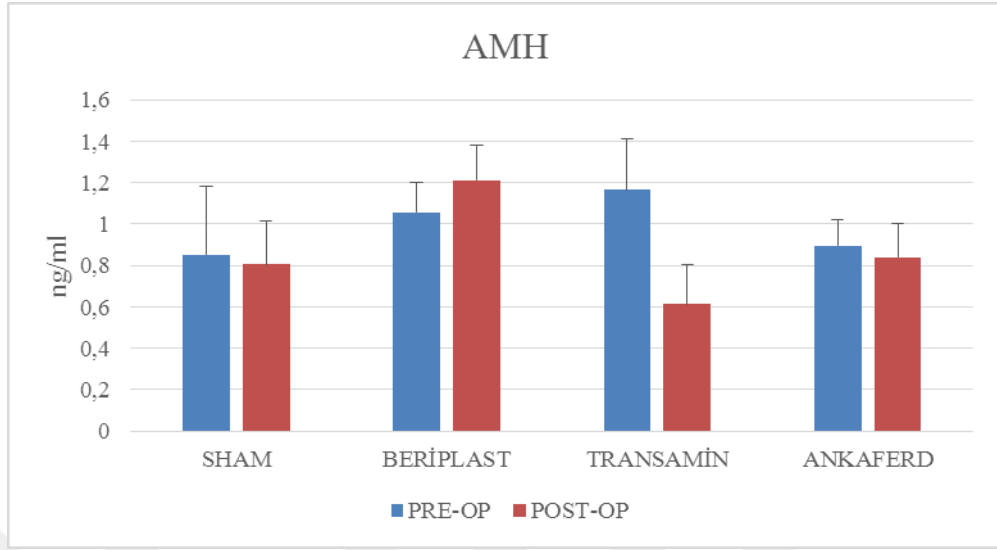


**Şekil 4.7:** Ratların makroskobik adhezyon skoru karşılaştırması

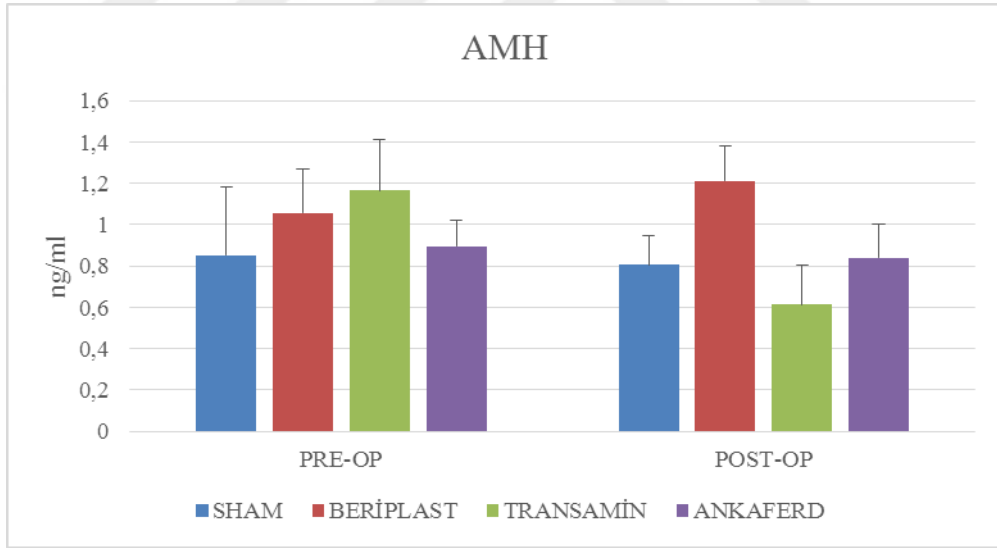
Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.

#### 4.6. PREOP - POSTOP AMH SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Deney gruplarından ilk operasyondan önce ve rFSH, LH ve HCG verilmeden önce alınan kanlardan preop serumlar ayrıldı. 21. günde yapılan ikinci ameliyattan sonra alınan kanlardan postop serumlar ayrıldı. ELISA kit ile bakılan AMH sonuçları grup içi (Şekil 4.8) ve gruplar arası (Şekil 4.9) olarak karşılaştırıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. Ortalama AMH düzeyleri, sham grubu için preop  $0,853 \pm 0,327$ , postop  $0,804 \pm 0,212$ ; Beriplast grubu için preop  $1,058 \pm 0,145$ , postop  $1,211 \pm 0,170$ ; Transamin grubu için preop  $1,166 \pm 0,244$ , postop  $0,615 \pm 0,191$ ; Ankaferd grubu için de preop  $0,895 \pm 0,129$  ve postop  $0,841 \pm 0,162$  olarak ölçüldü. Grup içi karşılaştırmalarda transamin grubunun AMH düzeyinde düşüş görülmesine rağmen hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlılığa rastlanmadı (sırasıyla  $P = 0,889$ ,  $0,689$ ,  $0,0762$  ve  $0,863$ ). Gruplar arası preop AMH ve postop AMH ortalama değerleri de anlamlı olarak farklı bulunamadı (preop  $P = 0,772$  ve postop  $P = 0,207$ ).



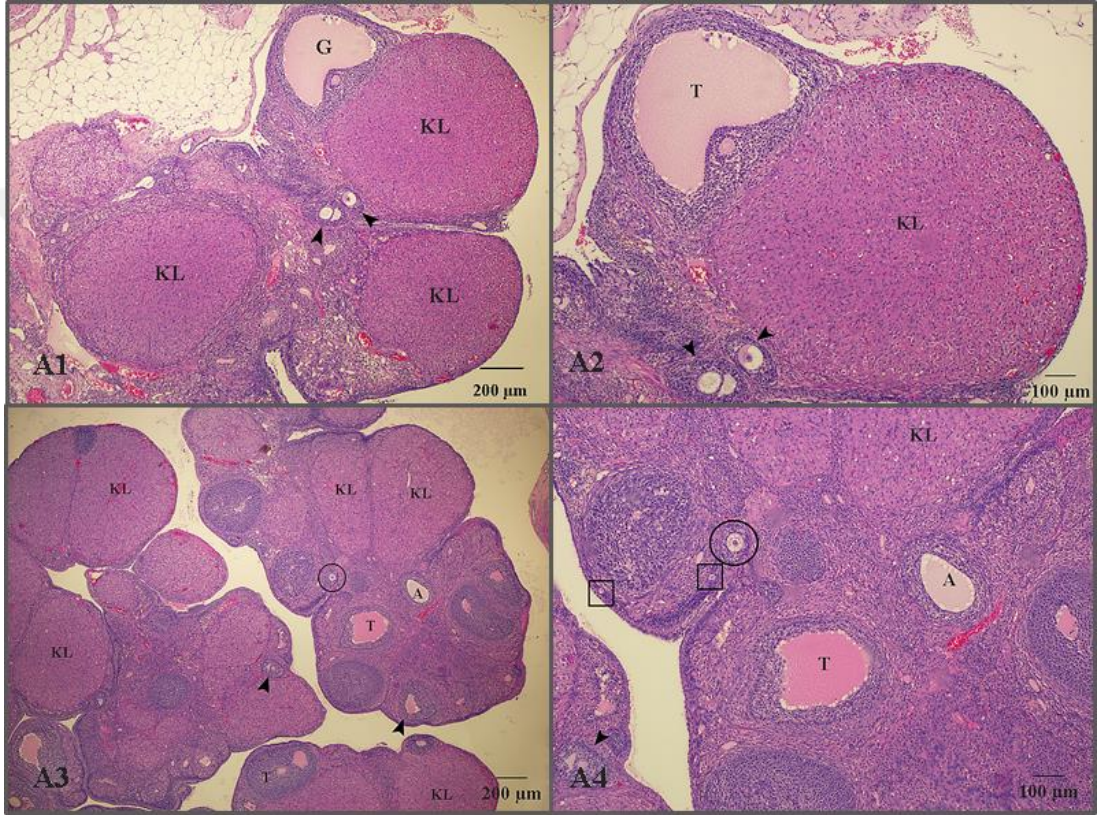
Şekil 4.8: Ratların preop ve postop AMH değerlerinin grup içi karşılaştırılması



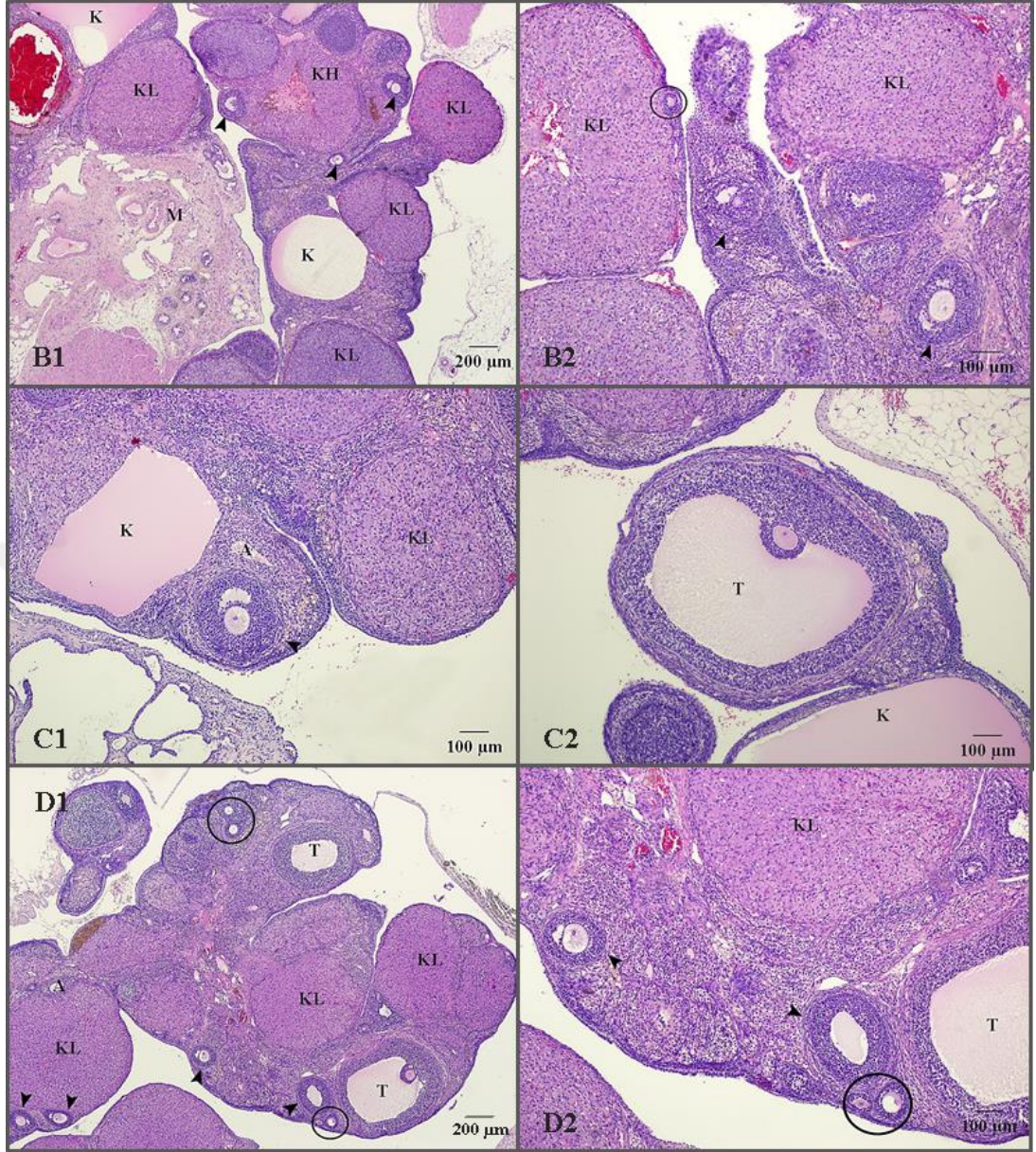
Şekil 4.9: Ratların preop ve postop AMH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

#### 4.7. FOLİKÜL SAYIMI

Hematoksilen ve eozin boyanmış sağ ve sol over doku kesitlerinde ışık mikroskopisinde 2x, 4x ve 10x büyütmelerde folikül tipleri sayıldı (Şekil 4.10, Şekil 4.11) ve toplam folikül sayısına göre yüzdeleri hesaplandı ve ortalamaları alındı (Tablo 4. 1).



**Şekil 4.10:** Sham grubu ratların sağ overlerinden elde edilen kesitleri. Over kesitlerinde çok sayıda korpus luteumlara (KL) ve sekonder foliküllere (ok), az sayıda primordiyal folikül (kare), primer folikül (daire), tersiyer folikül (T), graaf folikülü (G) ve atretik foliküllere (A) rastlandı. A1: 4X, A2: 10X, A3: 4X, A4: 10X, Hematoksilen ve Eozin.



**Şekil 4.11:**Beriplast (B1 ve B2), transamin (C1 ve C2) ve Ankaferd (D1 ve D2) grubu ratların sağ overlerinden elde edilen kesitleri. Over kesitlerinde çok sayıda korpus luteumlara (KL) ve sekonder foliküllere (ok), az sayıda korpus hemorajikum (KH), primordiyal folikül (kare), primer folikül (daire), tersiyer folikül (T), atretik folikül (A) ve kistik foliküllere (K) rastlandı. B1: 4X, B2: 10X, C1: 10X, C2: 10X, D1: 4X, D2: 10X, Hematoksilen ve Eozin.

Sol overde primordiyal folikül sayıları ortalamaları sham (A) grubunda % 6,45 ± 1,31, Beriplast (B) grubunda % 2,08 ± 1,10, Transamin (C) grubunda % 4,36 ± 1,30 ve Ankaferd (D) grubunda % 8,07 ± 1,53 idi ve gruplar arası fark anlamlı değildi ( $P = 0,087$ ). Primer folikül yüzdeleri A grubunda % 4,66 ± 0,49, B grubunda % 3,95 ± 1,34, C grubunda % 6,13 ± 0,97, D grubunda % 6,59 ± 1,13 olarak

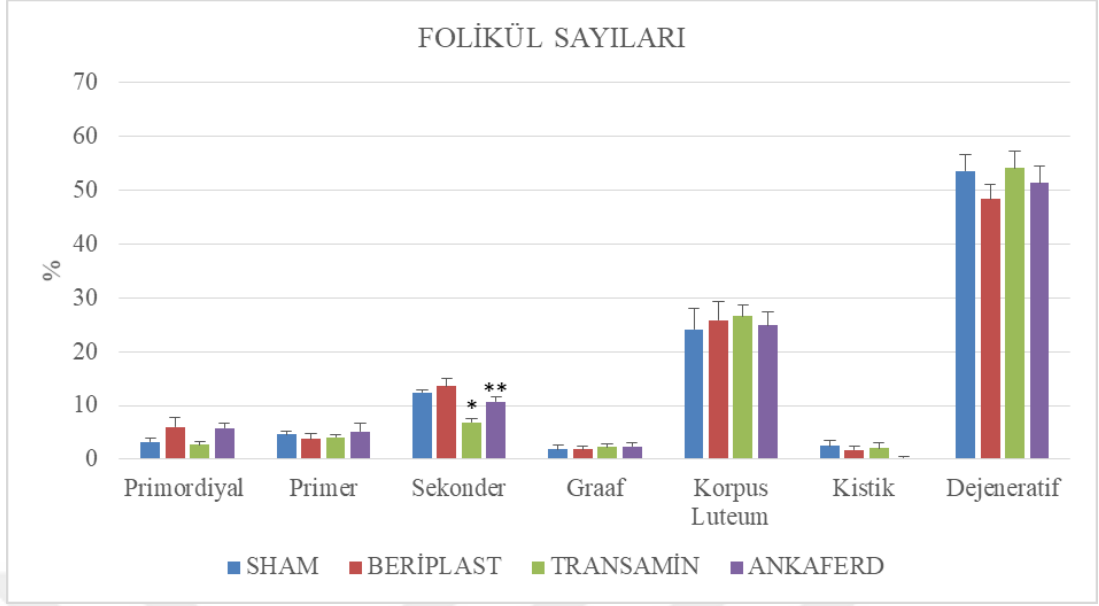
kaydedildi ve gruplar arası fark anlamlı değildi ( $P = 0,258$ ). Sekonder folikül yüzdeleri A grubunda %  $10,02 \pm 0,99$ , B grubunda %  $6,81 \pm 1,07$ , C grubunda %  $5,50 \pm 0,98$ , D grubunda %  $9,72 \pm 1,28$  olarak bulundu. En düşük sekonder folikül sayısına transamin grubunda rastlandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0,05$ ). Graaf folikül yüzdeleri A grubunda %  $3,00 \pm 0,65$ , B grubunda %  $2,15 \pm 0,83$ , C grubunda %  $1,03 \pm 0,54$ , D grubunda %  $2,11 \pm 0,64$  olup istatistiksel anlamlılık yoktu ( $P = 0,256$ ). Korpus luteum yüzdesi A grubunda %  $3,78 \pm 2,59$ , B grubunda %  $1,22 \pm 2,93$ , C grubunda %  $8,92 \pm 2,98$ , D grubunda %  $4,82 \pm 3,35$  olup ve yine istatistiksel anlamlılık yoktu ( $P = 0,275$ ). Kistik folikül yüzdeleri A grubunda %  $1,41 \pm 0,60$ , B grubunda %  $1,99 \pm 0,54$ , C grubunda %  $1,09 \pm 0,40$ , D grubunda %  $0,92 \pm 0,46$  olup ve istatistiksel anlamlılık yoktu ( $P = 0,476$ ). Dejenertif folikül yüzdeleri A grubunda %  $50,67 \pm 2,84$ , B grubunda %  $51,81 \pm 2,64$ , C grubunda %  $52,97 \pm 3,06$ , D grubunda %  $46,87 \pm 4,09$  olup ve yine gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0,572$ ).

**Tablo 4.1:** Sol overde folikül tiplerinin sayıları (%)

Gruplar	Sham	Beriplast	Transamin	Ankaferd	P
<b>Primordiyal (%)</b>	6,45 ± 1,31	2,08 ± 1,10	4,36 ± 1,30	8,07 ± 1,53	0,087
<b>Primer (%)</b>	4,66 ± 0,49	3,95 ± 1,34	6,13 ± 0,97	6,59 ± 1,13	0,258
<b>Sekonder (%)</b>	10,02 ± 0,99	6,81 ± 1,07	5,50 ± 0,98	9,72 ± 1,28	0,018*
<b>Graaf (%)</b>	3,00 ± 0,65	2,15 ± 0,83	1,03 ± 0,54	2,11 ± 0,64	0,256
<b>Korpus lut. (%)</b>	3,78 ± 2,59	1,22 ± 2,93	8,92 ± 2,98	4,82 ± 3,35	0,275
<b>Kistik folikül (%)</b>	1,41 ± 0,60	1,99 ± 0,54	1,09 ± 0,40	0,92 ± 0,46	0,476
<b>Dejenertif (%)</b>	50,67 ± 2,84	51,81 ± 2,64	52,97 ± 3,06	46,87 ± 4,09	0,572

Veriler ortalama ± SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

Şekil 4.12’de sağ overde sayılan foliküllerin gruplara göre karşılaştırılması yer almaktadır. Sağ overde primordiyal foliküllerin yüzdelerinin ortalaması A grubunda %  $3,22 \pm 0,77$ , B grubunda %  $6,02 \pm 1,71$ , C grubunda %  $2,74 \pm 0,61$ , D grubunda %  $5,80 \pm 0,88$  olup anlamlı bir fark bulunmadı ( $P = 0,084$ ). Primer folikül yüzdeleri A grubunda %  $4,63 \pm 0,65$ , B grubunda %  $3,79 \pm 1,05$ , C grubunda %  $4,11 \pm 0,44$ , D grubunda %  $5,15 \pm 1,58$  olup anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0,799$ ). Sekonder folikül yüzdeleri A grubunda %  $12,39 \pm 0,60$ , B grubunda %  $13,61 \pm 1,44$ , C grubunda %  $6,91 \pm 0,68$ , D grubunda %  $10,72 \pm 0,81$  olup gruplar arasında anlamlı bir farka rastlandı ( $P = 0,004$ ). Transamin grubunda sham grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük sekonder folikül yüzdelerine rastlandı ( $P < 0,05$ ). Ankaferd grubunda ise transamin grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek sekonder folikül sayısına rastlandı ( $P < 0,01$ ). Graaf folikül yüzdeleri A grubunda %  $1,90 \pm 0,88$ , B grubunda %  $1,87 \pm 0,64$ , C grubunda %  $2,25 \pm 0,72$ , D grubunda %  $2,38 \pm 0,73$  olup anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0,948$ ). Korpus luteum yüzdesi A grubunda %  $24,19 \pm 3,94$ , B grubunda %  $25,88 \pm 3,48$ , C grubunda %  $26,62 \pm 2,14$ , D grubunda %  $24,93 \pm 2,45$  olup yine anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0,948$ ). Kistik folikül yüzdeleri A grubunda %  $2,53 \pm 0,99$ , B grubunda %  $1,73 \pm 0,73$ , C grubunda %  $2,11 \pm 1,01$ , D grubunda %  $0,29 \pm 0,29$  olup anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0,253$ ). Son olarak dejenertif folikül yüzdeleri A grubunda %  $53,57 \pm 3,03$ , B grubunda %  $48,32 \pm 2,80$ , C grubunda %  $54,07 \pm 3,08$ , D grubunda %  $51,39 \pm 3,00$  olup ve yine anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,521$ ).

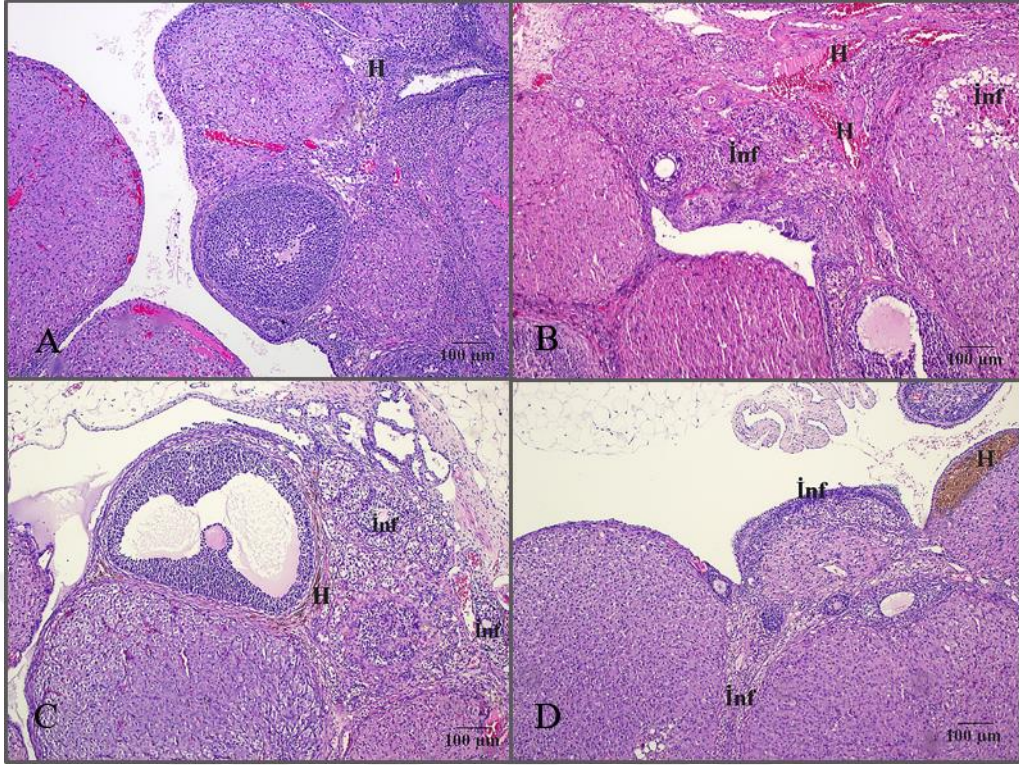


**Şekil 4.12:** Sağ overde folikül tiplerinin sayılarının (%) karşılaştırılması

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  sham grubuna kıyasla ve \*\* $P < 0,01$  Transamin grubuna kıyasla anlamlı kabul edildi.

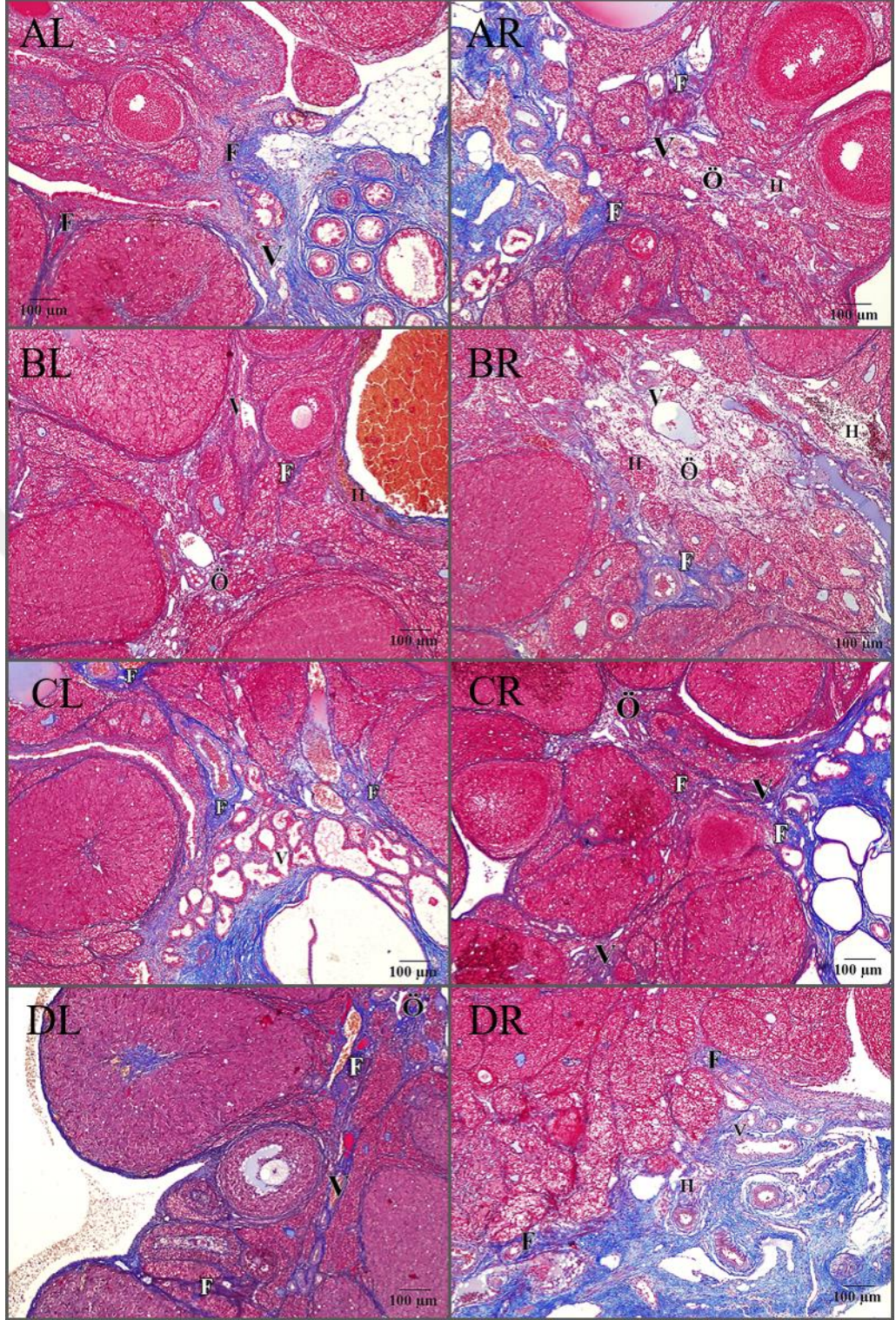
#### 4.8. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sağ ve sol overlerde inflamasyon bulguları hematoksilen ve eozin boyanan kesitlerde (Şekil 4.13), ödem, hemoraj, fibrozis ve vaskularizasyon ise Masson trikrom boyanan preparatlarda (Şekil 4.14) incelendi. Işık mikroskopik incelemede her bir patolojik bulgu tüm deney gruplarının sağ ve sol overleri için 0-4 arasında skorlandı.



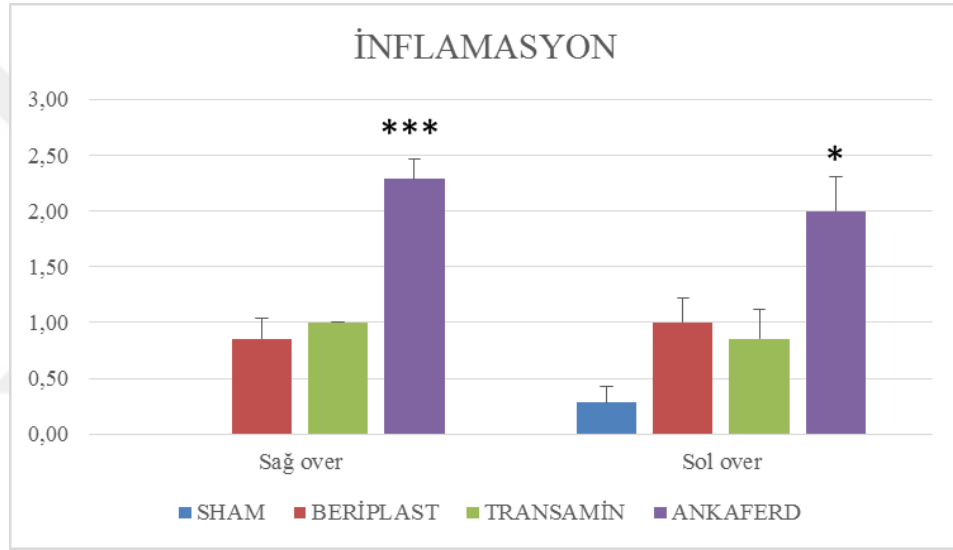
**Şekil 4.13:** Sham (A), Beriplast (B), Transamin (C) ve Ankaferd (D) grubu ratların sağ overlerinden elde edilen kesitleri. Over kesitlerinde az miktarda inflamasyon (inf) ve hemoraja (H) rastlandı. A: 10X, B: 10X, C: 10X, D: 10X, Hematoksilen ve Eozin.





**Şekil 4.14:** Sham (AL ve AR), Beriplast (BL ve BR), Transamin (CL ve CR) ve Ankaferd (DL ve DR) grubu ratların sağ (R) ve sol (L) overlerinden elde edilen kesitleri. Overlerde az miktarda hemoraj (H), ödem (Ö), fibrozis (F) ve vaskularizasyona (V) gözlendi. 10X, Masson Trikrom.

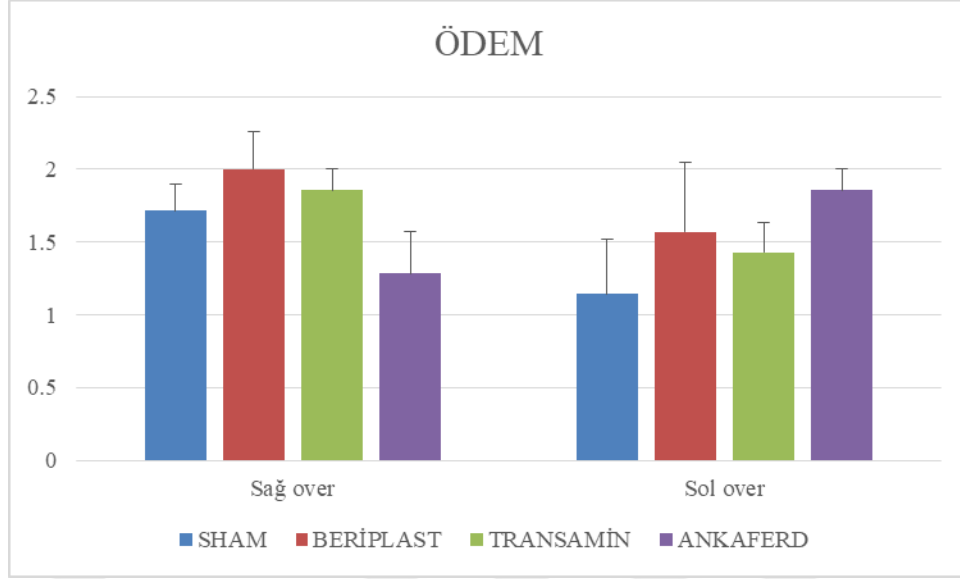
İnflamasyon skoru ortalamaları sol overde A grubunda  $0,29 \pm 0,18$ , B grubunda  $1,0 \pm 0,22$ , C grubunda  $0,86 \pm 0,26$ , D grubunda  $2,0 \pm 0,31$  olup sham grubu ile karşılaştırıldığında ankaferd grubunda anlamlı derecede en yüksek düzeyde inflamasyon izlendi ( $P = 0,0087$ ) (Şekil 4.15). Sağ overde A grubunda inflamasyon görülmez iken B grubunda inflamasyon skoru  $0,86 \pm 0,14$ , C grubunda  $1,00 \pm 0$ , D grubu  $2,29 \pm 0,18$  idi. Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede en fazla inflamasyona Ankaferd grubunda rastlandı ( $P = 0,0002$ ). Sağ ve sol over grup içi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (P değerleri sırasıyla 0,172, 0,604, 0,604 ve 0,522).



**Şekil 4.15:** İnflamasyon skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \*  $P < 0,05$  ve \*\*\*  $P < 0,001$  sham grubu ile karşılaştırıldı.

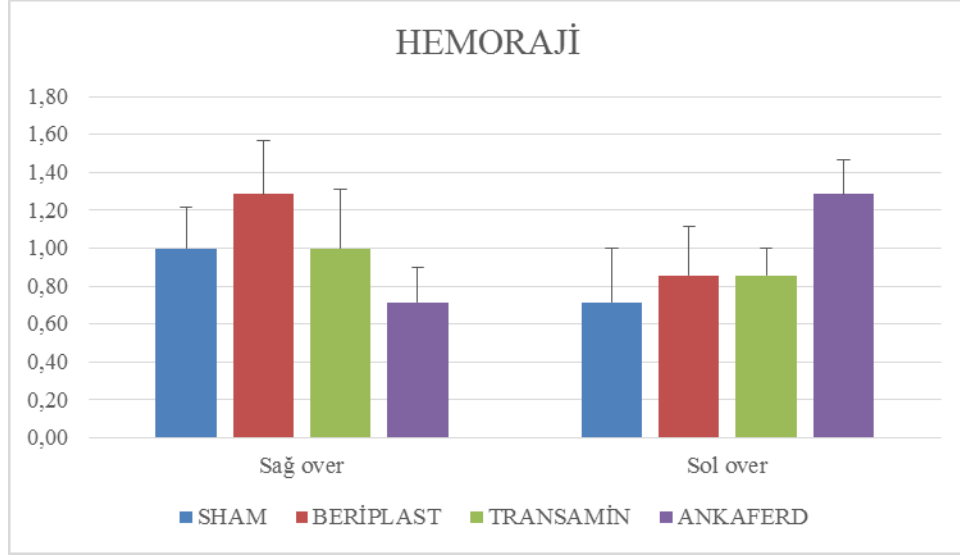
Ödem skoru ortalama değerleri sol overde A grubunda  $1,14 \pm 0,26$ , B grubunda  $1,57 \pm 0,48$ , C grubunda  $1,43 \pm 0,2$ , D grubu  $1,86 \pm 0,14$  olup istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,418$ ) (Şekil 4.16). Sağ overde A grubunda  $1,71 \pm 0,18$ , B grubunda  $2,0 \pm 0,38$ , C grubunda  $1,86 \pm 0,14$ , D grubu  $1,29 \pm 0,29$  olup yine anlamlı bir fark görülmedi ( $P = 0,277$ ). Sağ ve sol overler grup içi karşılaştırıldığında da istatistiksel bir farka rastlanmadı (P değerleri sırasıyla 0,125, 0,573, 0,078 ve D 0,172).



**Şekil 4.16:**Ödem skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.

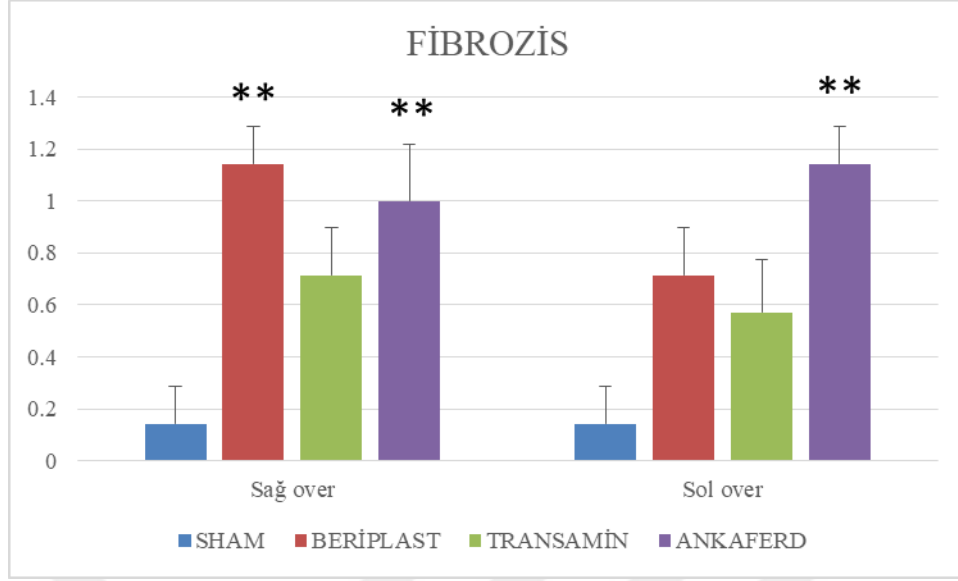
Hemoraji skoru karşılaştırmaları Şekil 4.17’de verilmiştir. Sol overde A grubunda hemoraji skoru ortalaması  $0,71 \pm 0,29$ , B grubunda  $0,86 \pm 0,26$ , C grubunda  $0,86 \pm 0,14$ , D grubunda  $1,29 \pm 0,18$  olup istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,331$ ). Sağ overde A grubunun ortalaması  $1,0 \pm 0,22$ , B grubunda  $1,29 \pm 0,29$ , C grubunda  $1,0 \pm 0,31$ , D grubunda  $0,71 \pm 0,18$  olup yine istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,484$ ). Sağ ve sol over birbirleri grup içi karşılaştırıldığında da anlamlı bir farka rastlanmadı (Sırasıyla  $P = 0,457, 0,355, 0,689$  ve  $0,103$ ).



**Şekil 4.17:** Hemorajı skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.

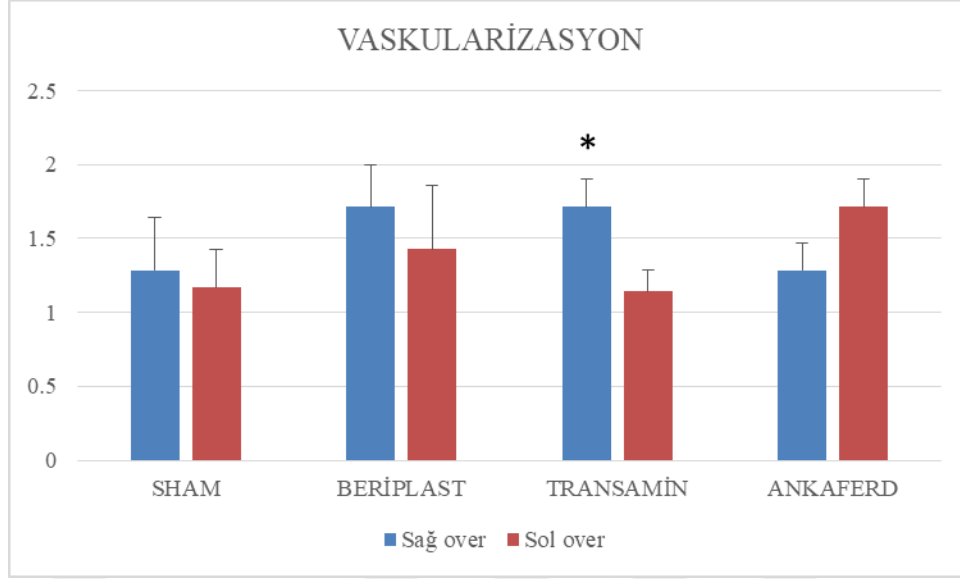
Fibrozis skorlarının karşılaştırılması Şekil 4.18’de verilmiştir. Sol overde A grubunda fibrozis ortalaması  $0,14 \pm 0,14$ , B grubunda  $0,71 \pm 0,18$ , C grubunda  $0,57 \pm 0,2$ , D grubunda  $1,14 \pm 0,14$  olup sham grubu ile karşılaştırıldığında sadece Ankaferd grubunda en yüksek düzeyde fibrozis izlendi ( $P = 0,0021$ ). Sağ overde A grubunda  $0,14 \pm 0,14$ , B grubunda  $1,14 \pm 0,14$ , C grubunda  $0,71 \pm 0,18$ , D grubu  $1,0 \pm 0,22$  olup sham grubu ile karşılaştırıldığında beriplast ve ankaferd gruplarında anlamlı düzeyde yüksek fibrozis izlendi ( $P = 0,0015$ ). Sağ ve sol over birbirleri grup içi karşılaştırıldığında herhangi bir farka rastlanmadı (Sırasıyla  $P = 0,078, 0,355, 0,603$ ).



**Şekil 4.18:** Fibrozis skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \*\*  $P < 0.01$  Sham grubu ile karşılaştırıldı.

Vaskülarizasyon skorlarının karşılaştırılması Şekil 4.19’de verilmiştir. Vaskülarizasyon ortalamaları sol overde A grubunda  $1,17 \pm 0,26$ , B grubunda  $1,71 \pm 0,43$ , C grubunda  $1,14 \pm 0,14$ , D grubu  $1,71 \pm 0,18$  olup istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,289$ ). Sağ overde ortalamalar A grubunda  $1,29 \pm 0,36$ , B grubunda  $1,71 \pm 0,29$ , C grubunda  $1,71 \pm 0,29$ , D grubu  $1,29 \pm 0,18$  olup yine istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,604$ ). Buna karşın sağ ve sol overler grup içi karşılaştırıldığında sadece transamin grubunda operasyon yapılan overde vaskularizasyonun anlamlı düzeyde arttığı görüldü ( $P = 0,03$ ).



**Şekil 4.19:** Vaskularizasyon skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

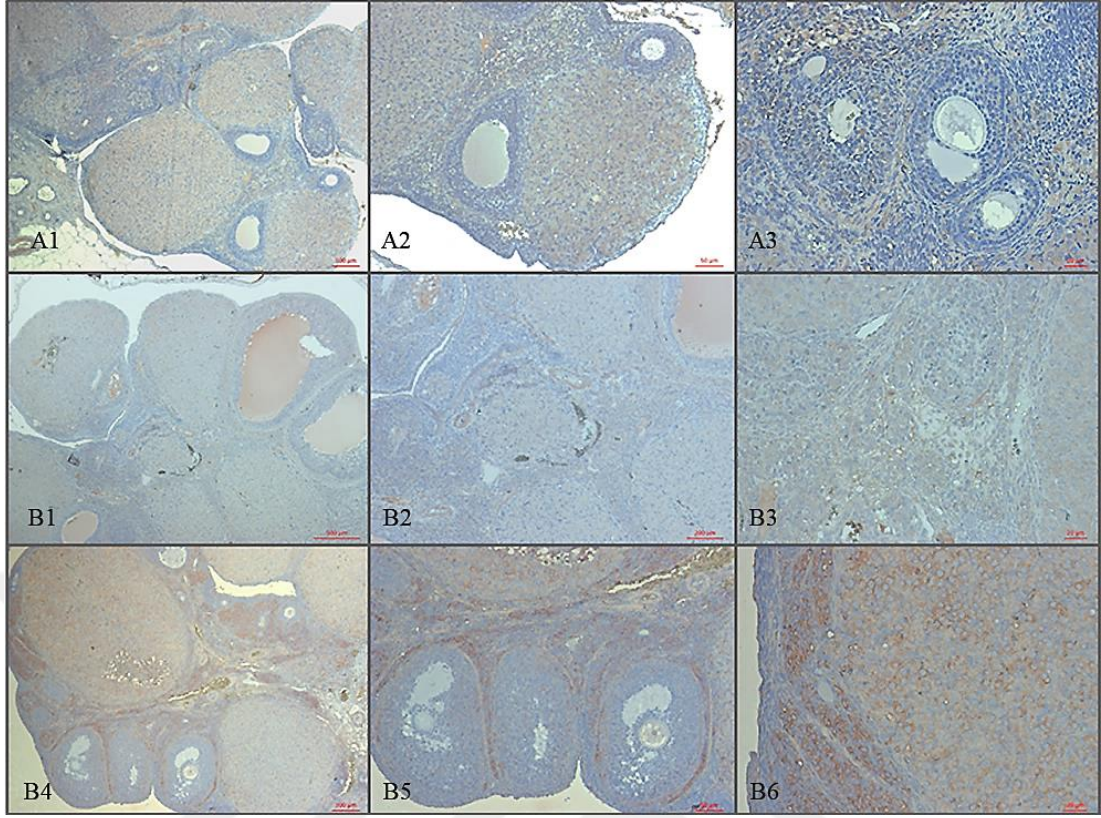
Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  sağ ve sol over karşılaştırıldığında anlamlı kabul edildi.

## 4.9. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

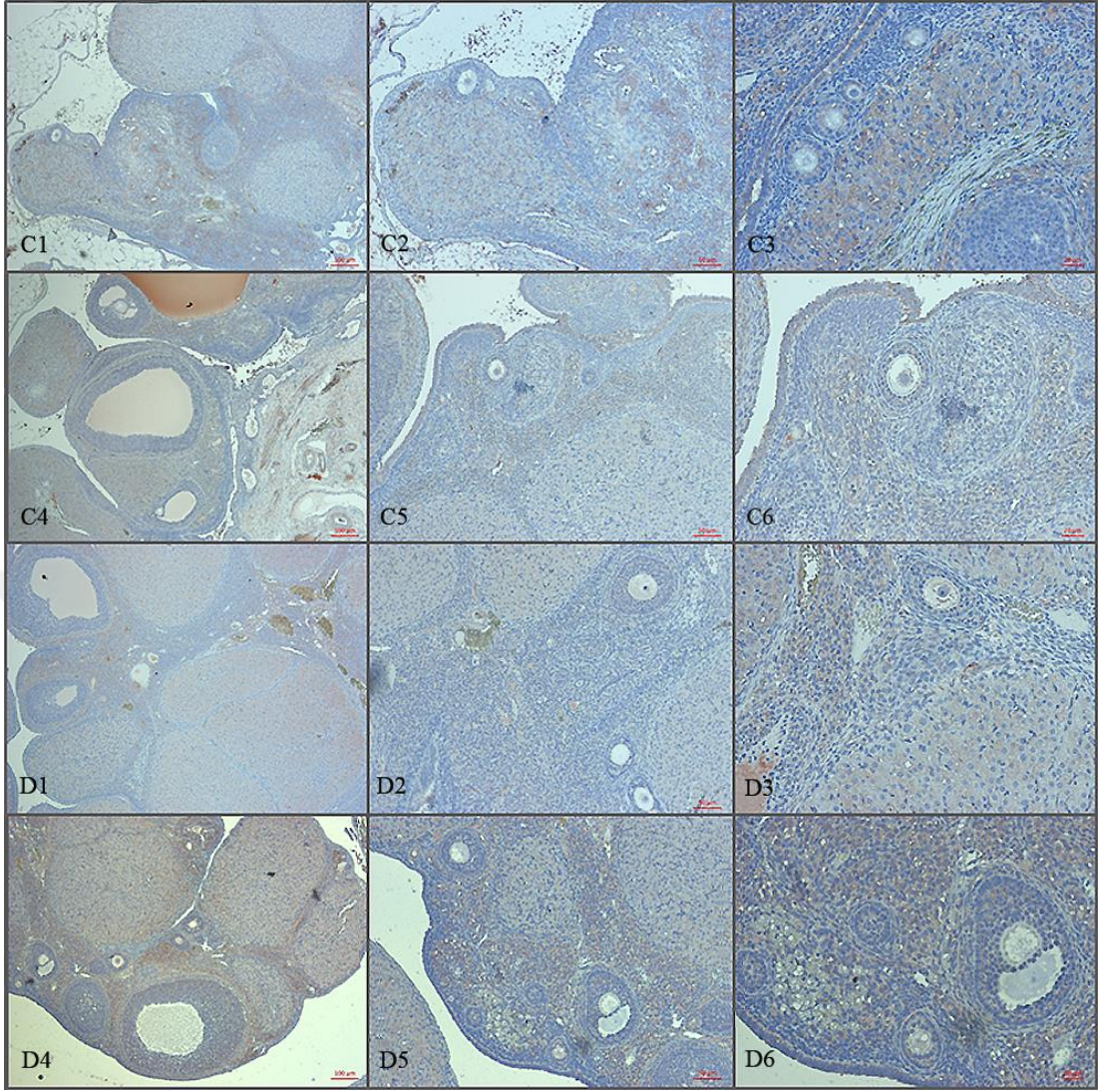
İmmünohistokimyasal olarak ratların sağ ve sol overlerinde TGF- $\beta$ 1, TNF $\alpha$ , MMP-2 ve MMP-9 immunoreaktiviteleri ile ışık mikroskopunda incelendi ve preparatlar boyanma derecelerine göre H-SCORE analizi ile 0-300 birim arası skorlandı.

### 4.9.1. TGF- $\beta$ 1 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

TGF- $\beta$ 1 skorları insizyon yapılan sağ ve müdahale edilmeyen sol overlerin korteksleri (Şekil 4.20 ve Şekil 4.21) ve medullaları için (Şekil 4.22 ve Şekil 4.23) için ayrı değerlendirildi.

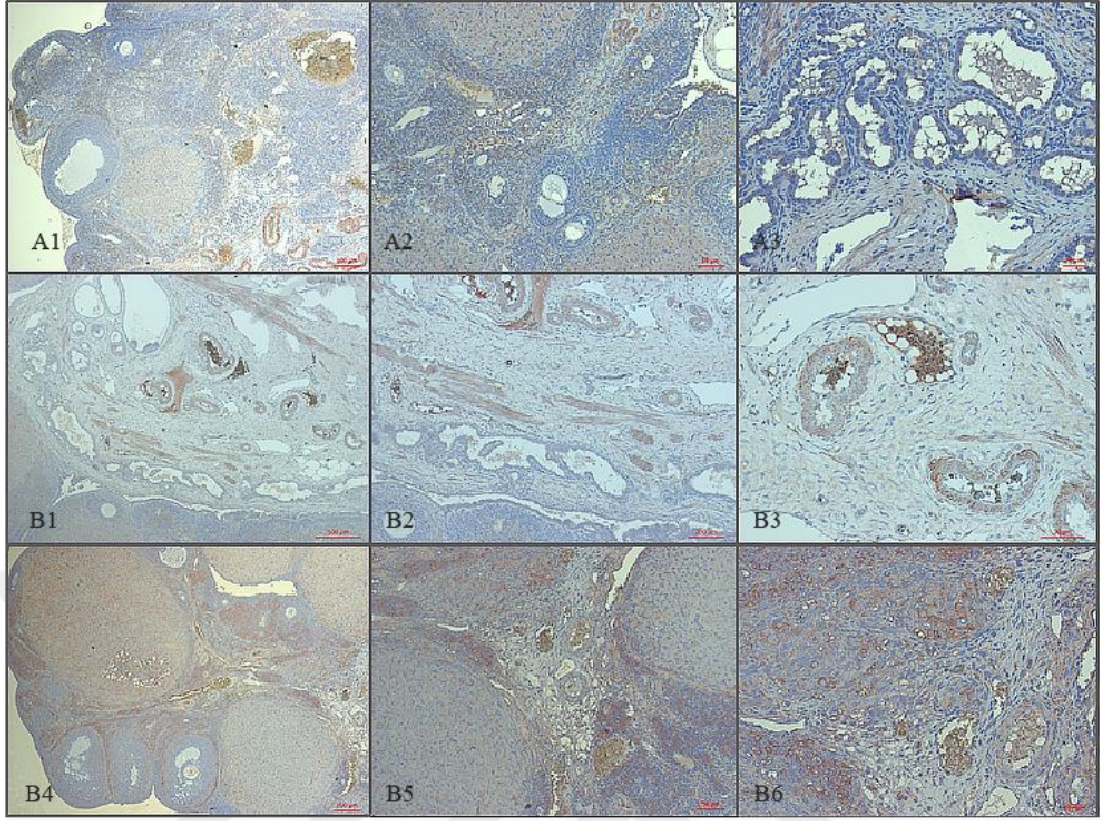


**Şekil 4.20:** Sham (A1-A3) ve Beriplast (B1-B6) gruplarının sol over (B1, B2, B3) ve sağ over (B4, B5, B6) kortekslerinde TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B4: 5X; A2, B2, B5: 10x; A3, B3, B6: 20x.

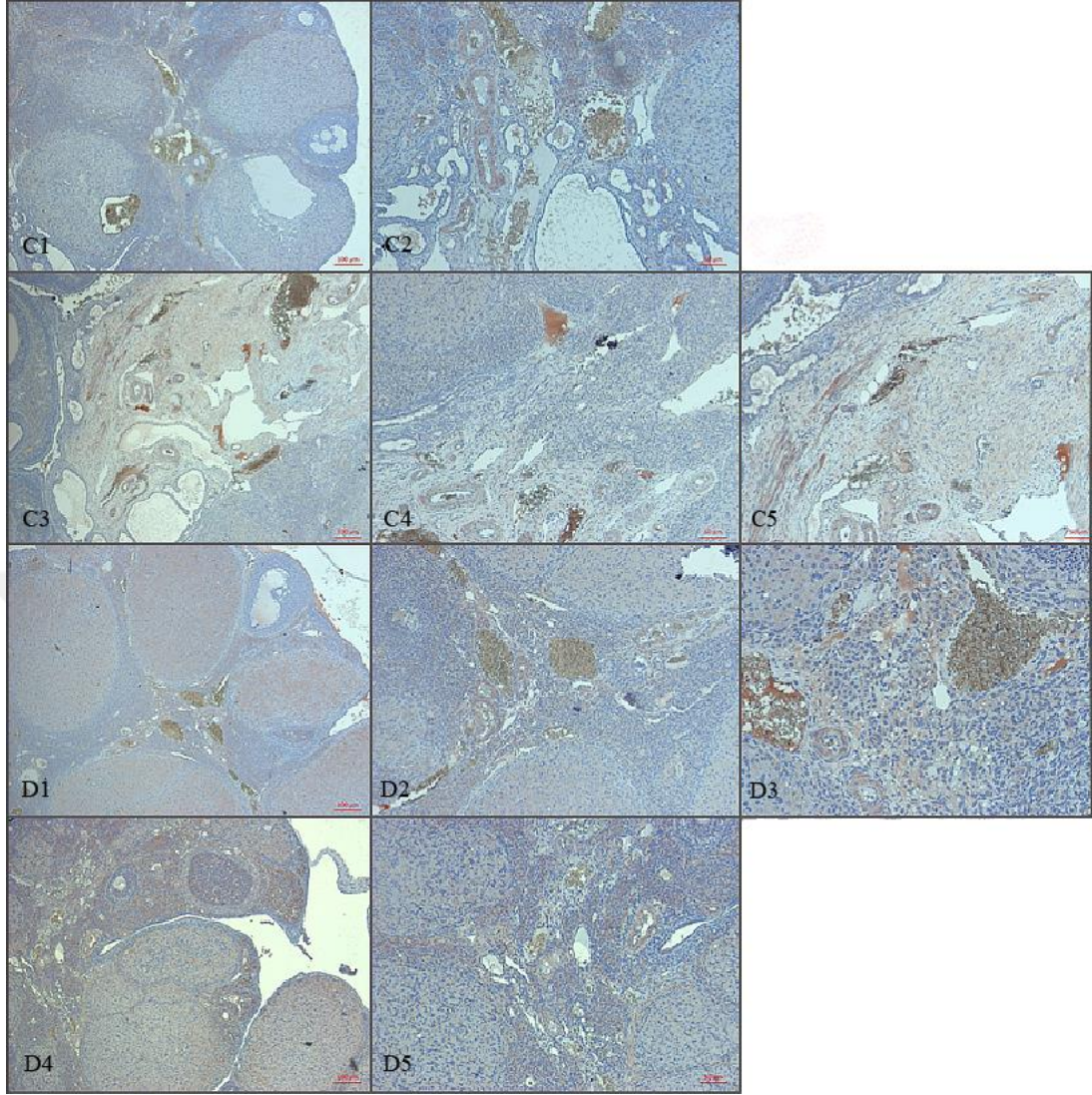


**Şekil 4.21:** Transamin (C1-C6) ve Ankaferd (D1-D6) gruplarının sol over (C1, C2, C3, D1, D2, D3) ve sağ over (C4, C5, C6, D4, D5, D6) kortekslerinde TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. C1, C4, D1, D4: 5X; C2, C5, D2, D5: 10x; C3, C6, D3, D6: 20x.



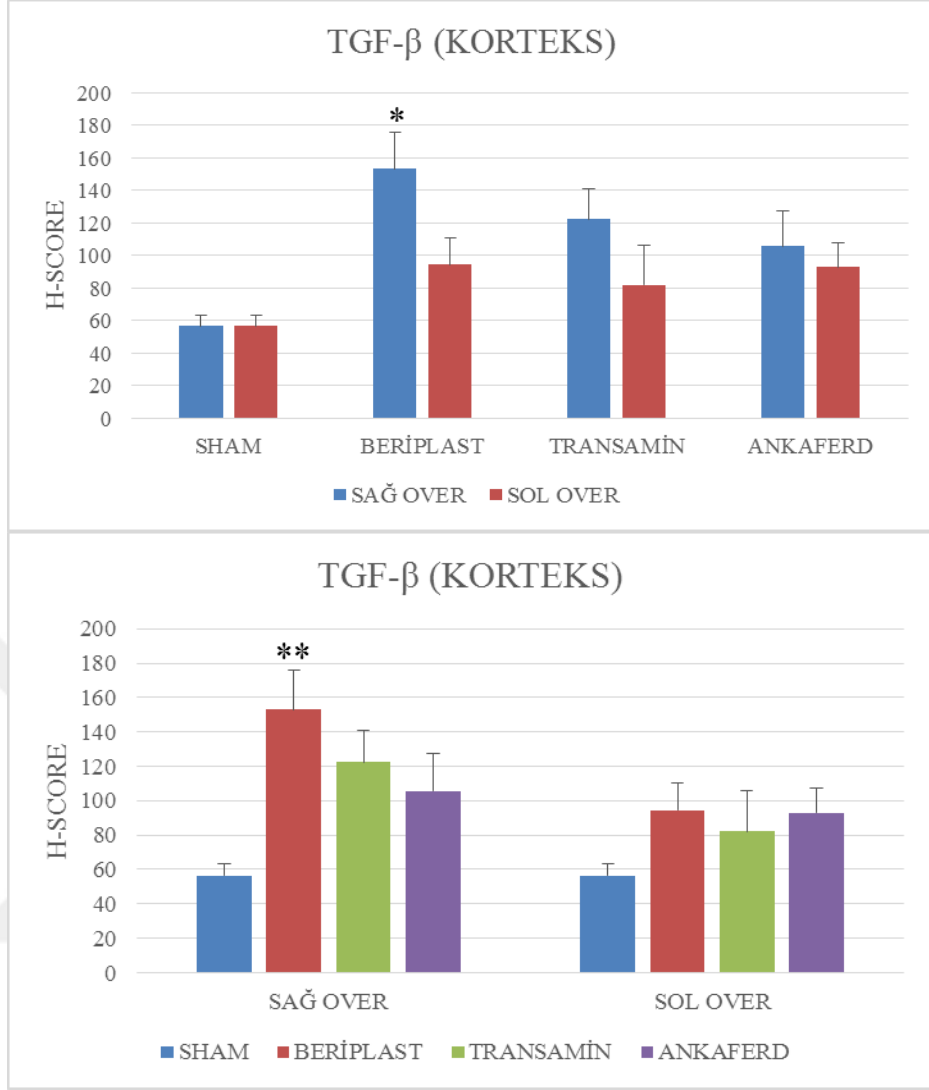


**Şekil 4.22:** Sham (A1-A3) ve Beriplast (B1-B6) gruplarının sol over (B1, B2, B3) ve sağ over (B4, B5, B6) medullalarında TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B4: 5X; A2, B2, B5: 10x; A3, B3, B6: 20x.



**Şekil 4.23:** Transamin (C1-C5) ve Ankaferd (D1-D5) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2, D3) ve sağ over (C3, C4, C5, D4, D5) medullalarında TGF- $\beta$ 1 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D4: 5X; C2, C4, D2, D5: 10x; C5, D3: 20x.

Over kortekslerin TGF- $\beta$ 1 reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.24). A grubunda sağ ve sol overde TGF- $\beta$ 1 immunoreaktivitesi  $56,43 \pm 6,52$  olarak hesaplandı. B grubunun skoru sağ overde  $153,0 \pm 22,77$ , sol overde  $94,29 \pm 16,24$  olup grup içi karşılaştırıldığında sağ overde anlamlı bir artış izlendi ( $P < 0,05$ ). C grubunda skor ortalamaları sağ overde  $122,33 \pm 18,44$ , sol overde  $82 \pm 23,91$  iken D grubunda sağ overde  $105,71 \pm 21,70$ , sol overde ise  $92,86 \pm 14,59$  olup grup içi karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (Her iki  $P$  değeri 0,169). Gruplarası karşılaştırmalarda sadece Beriplast grubunun sağ overinin skorunda diğer gruplara kıyasla anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P = 0,0081$ ).

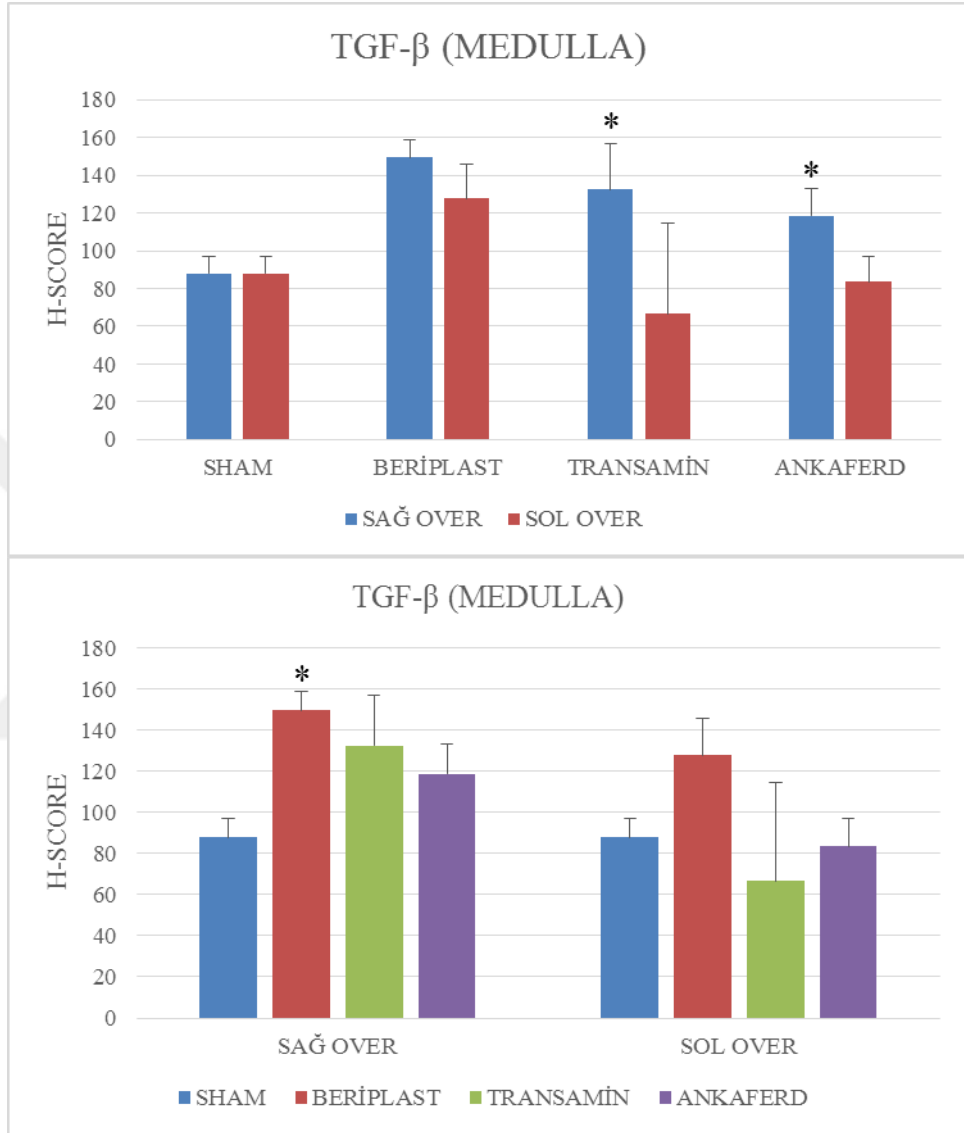


**Şekil 4.24:** Sağ ve sol over kortekslerinin TGF-β1 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama ± SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  Beriplast grup içi, \*\* $P < 0,01$  tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı kabul edildi.

Sağ ve sol overlerin medulla bölümleri için TGF-β1 reaktiviteleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.25). A grubunda her iki overin TGF-β1 skoru  $87,86 \pm 8,92$  iken B grubunda sağ overde  $149,52 \pm 9,25$ , sol overde  $127,62 \pm 18,28$  idi ve grup içi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0,263$ ). C grubunda ise sağ over skoru  $132,5 \pm 24,42$ , sol over  $66,71 \pm 47,93$  olup sağ overde immunoreaktivitenin anlamlı derecede arttığı kaydedildi ( $P = 0,045$ ). D grubunda da sağ over  $118,57 \pm 14,38$  ve sol over  $83,57 \pm 13,13$  olup yine grup içi karşılaştırıldığında opere overde anlamlı bir artış izlendi ( $P = 0,045$ ). Gruplarası

karşılaştırmalarda sadece Beriplast grubunun sağ overinin skorunda diğer gruplara kıyasla anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P = 0,0402$ ).

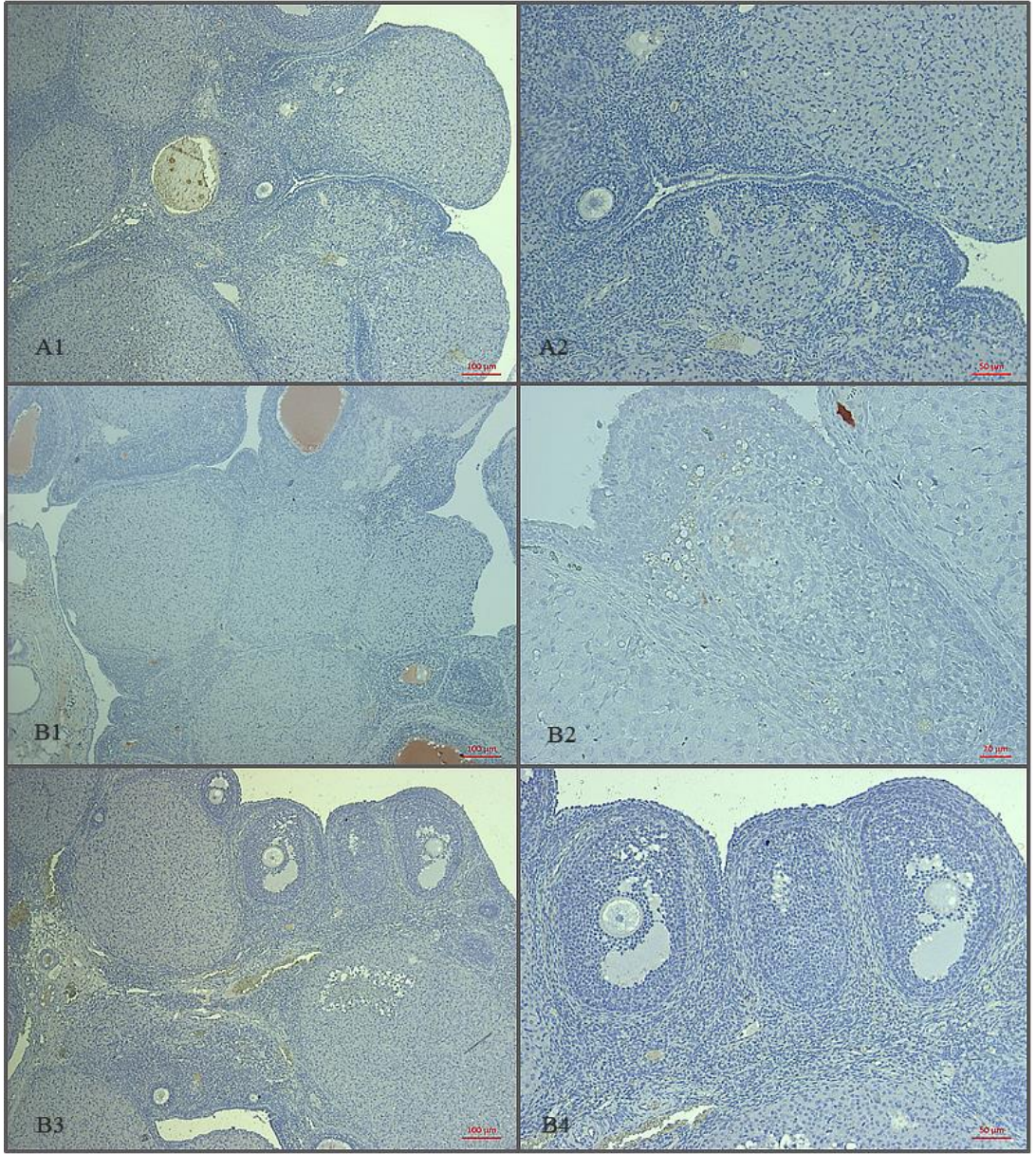


**Şekil 4.25:** Sağ ve sol over medullalarının TGF-β1 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

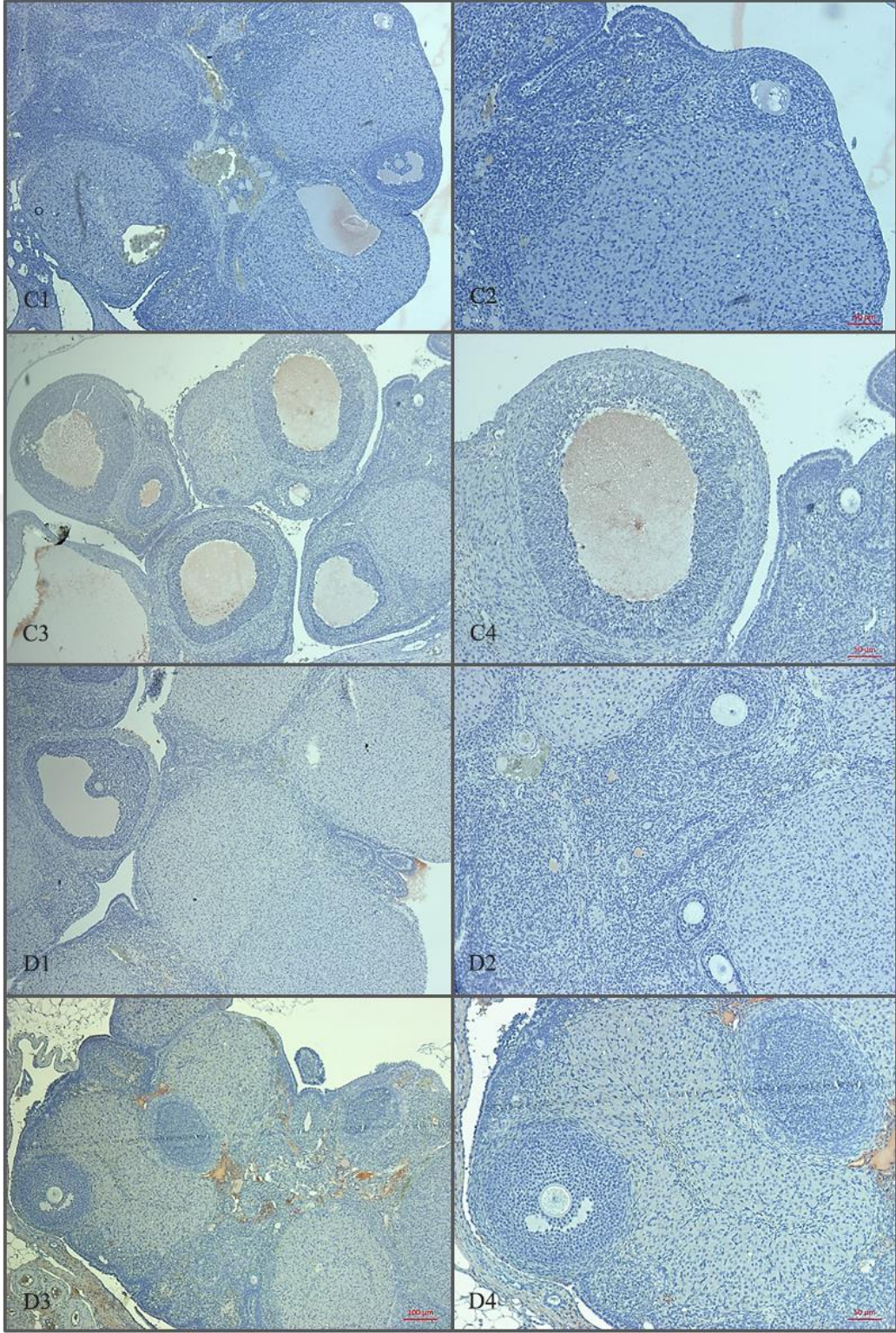
Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı kabul edildi.

#### 4.9.2. TNF $\alpha$ İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

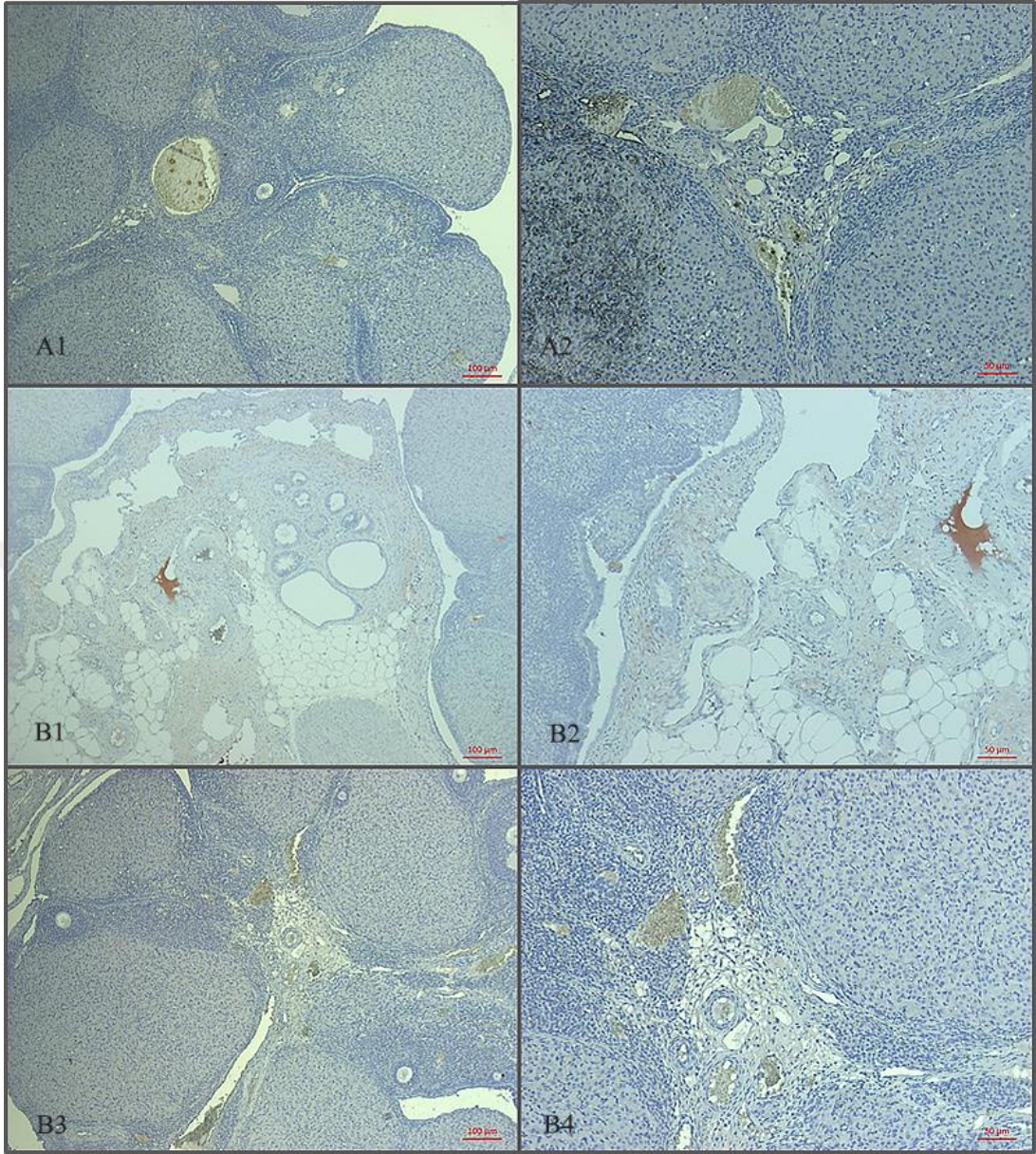
TNF $\alpha$  immünohistokimyasal skorları insizyon yapılan sağ ve müdahale edilmeyen sol overlerin korteksleri (Şekil 4.26 ve Şekil 4.27) ve medullaları için (Şekil 4.28 ve Şekil 4.29) için ayrı değerlendirildi.



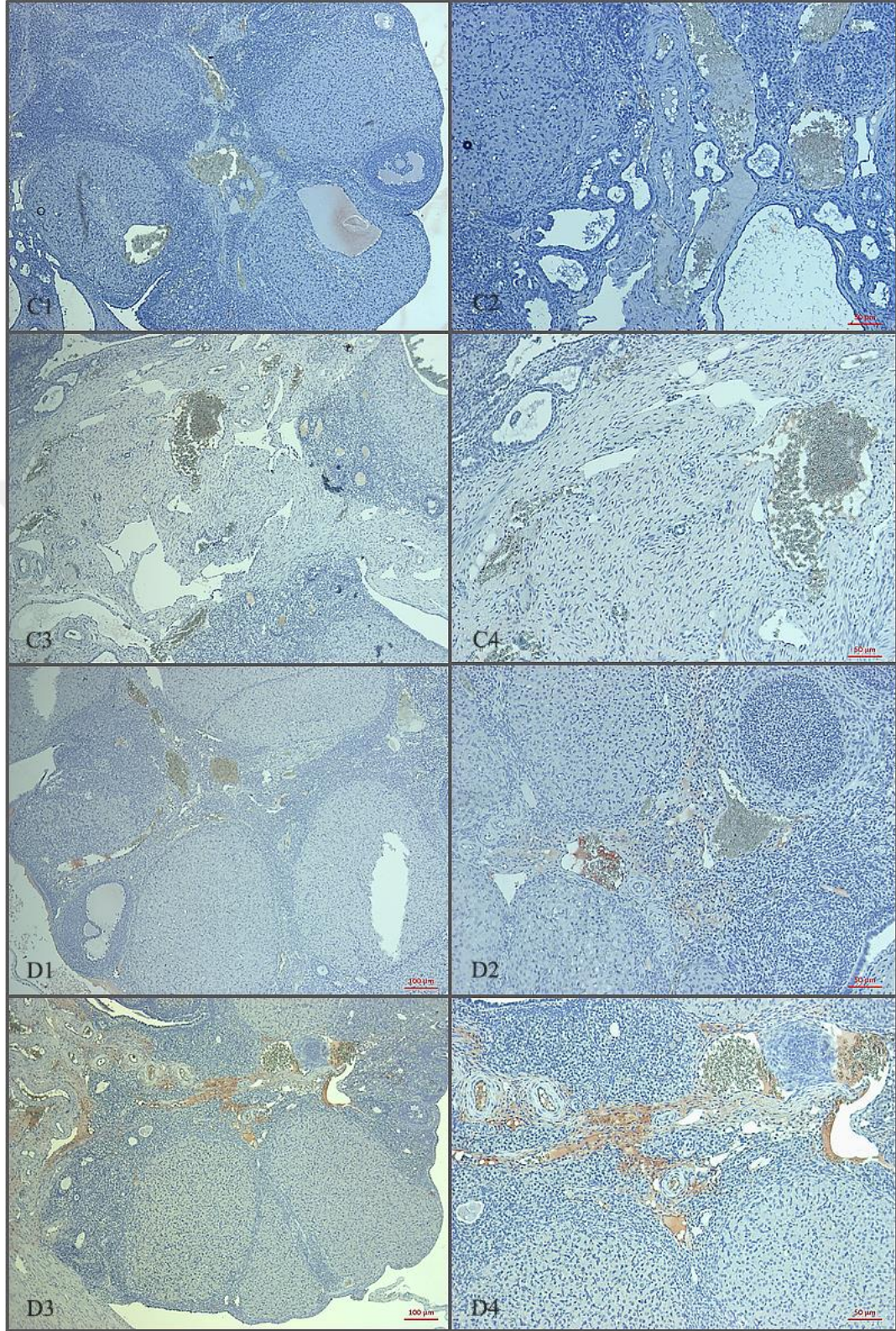
**Şekil 4.26:** Sham (A1 ve A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) kortekslerinde TNF $\alpha$  immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x.



**Şekil 4.27:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) kortekslerinde TNF $\alpha$  immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x.



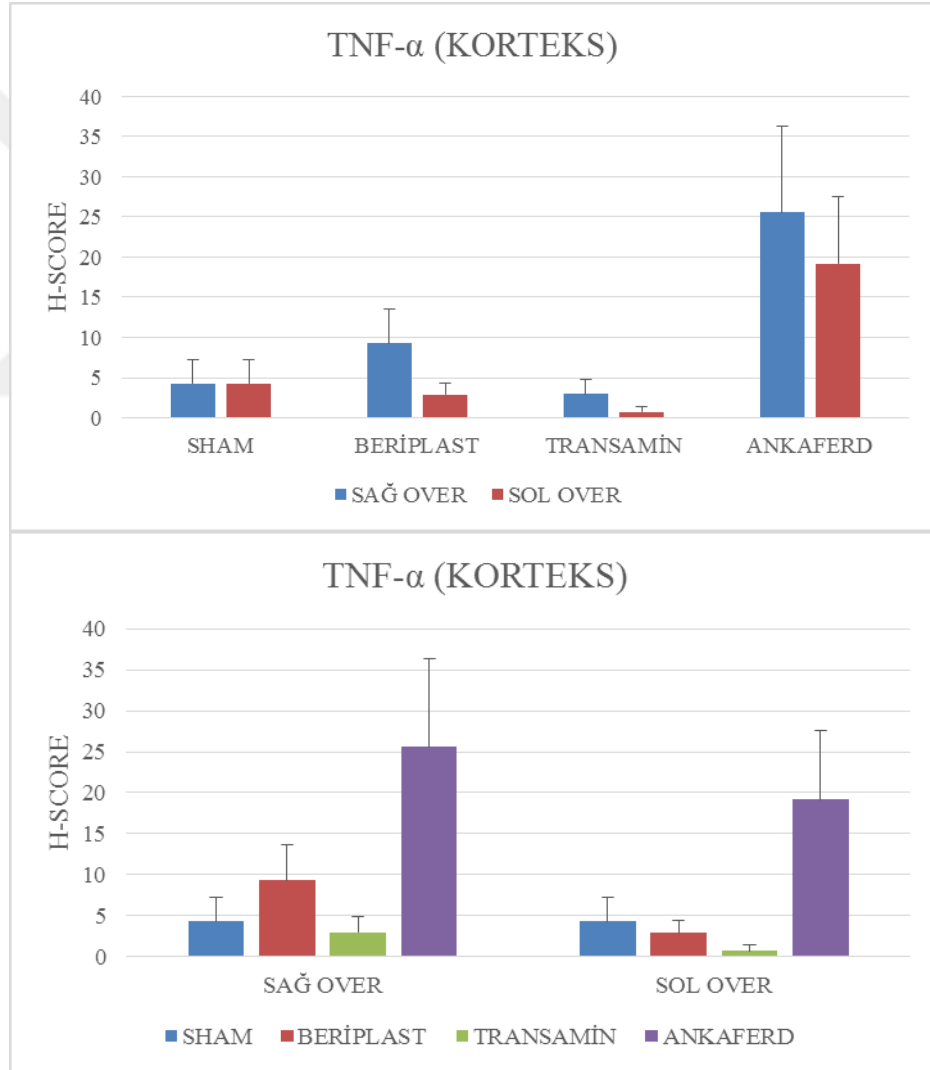
**Şekil 4.28:** Sham (A1-A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) medullalarında TNF $\alpha$  immunreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x.



**Şekil 4.29:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) medullalarında TNF $\alpha$  immunreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x.



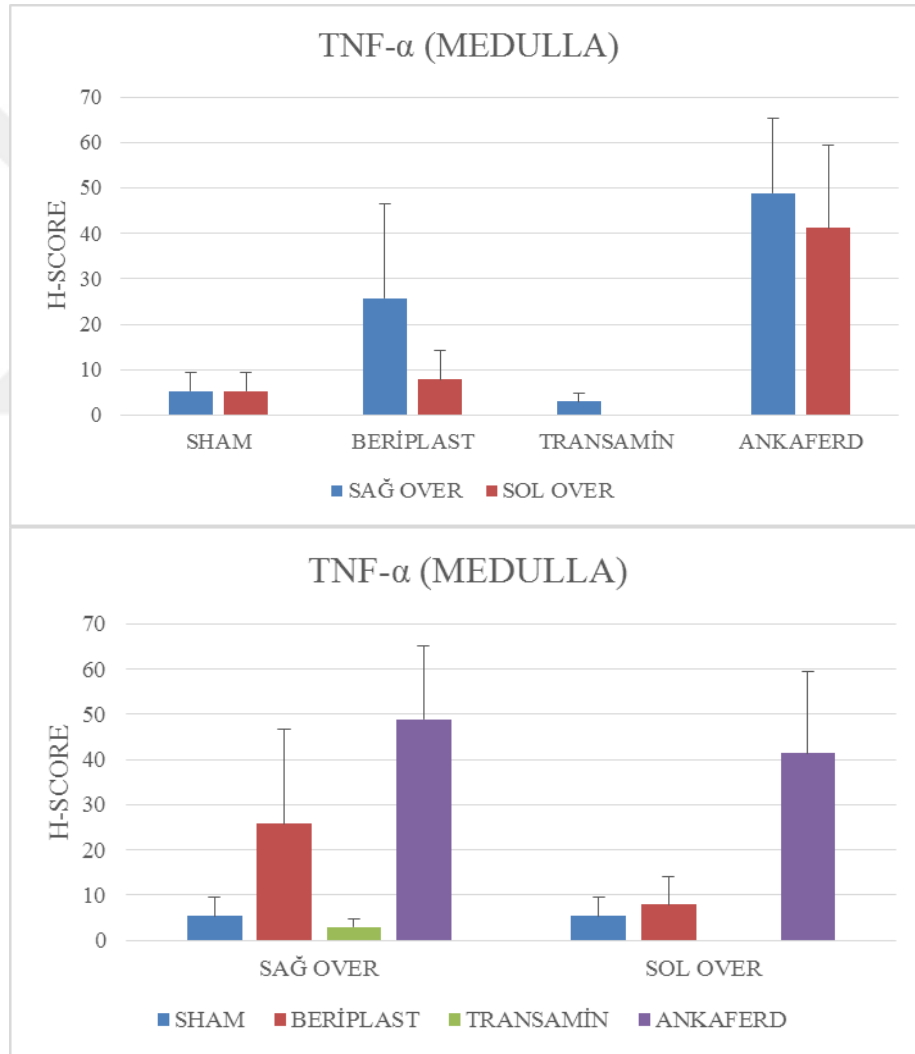
Over kortekslerin TNF $\alpha$  reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.30). Sham grubunda skorlar sağ ve sol overde  $4,29 \pm 2,97$  olarak hesaplandı. B grubunun ortalaması sağ overde  $9,29 \pm 4,29$ , sol overde  $2,86 \pm 1,49$  olarak bulundu ve grup içi karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,188$ ). C grubunda sağ overin ortalaması  $3,0 \pm 1,83$ , sol overin ise  $0,71 \pm 0,71$  olup grup içi anlamlı bir fark göstermedi ( $P = 0,356$ ). D grubunda reaktiviteler sağ overde  $25,57 \pm 10,74$ , sol overde  $19,14 \pm 8,37$  olarak kaydedildi ve yine grup içi anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,356$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda en yüksek reaktivitelere ankaferd grubunda rastlanmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi (Sağ over için  $P = 0,537$  ve sol over için  $P = 0,266$ ).



**Şekil 4.30:** Sağ ve sol over kortekslerinin TNF $\alpha$  immunreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.

Over medullalarının TNF $\alpha$  reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.31). Sham grubunda sağ ve sol overde reaktivite  $5.29 \pm 4.18$  olarak kaydedildi. B grubunda TNF $\alpha$  skoru sağ overde  $25.71 \pm 20.91$  ve sol overde  $7.86 \pm 6.35$  olup istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ( $P = 0,356$ ). C grubunda sağ overde  $3 \pm 1,83$ , sol overde 0 olup yine anlamlı bir fark bulunamadı ( $P = 0,203$ ). D grubunda da ortalamalar sağ overde  $48,9 \pm 16,32$ , sol overde  $41,29 \pm 18,13$  idi ve anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,203$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda en yüksek reaktivitelere Ankaferd grubunda rastlanmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi (Sağ over için  $P = 0,063$  ve sol over için  $P = 0,063$ ).

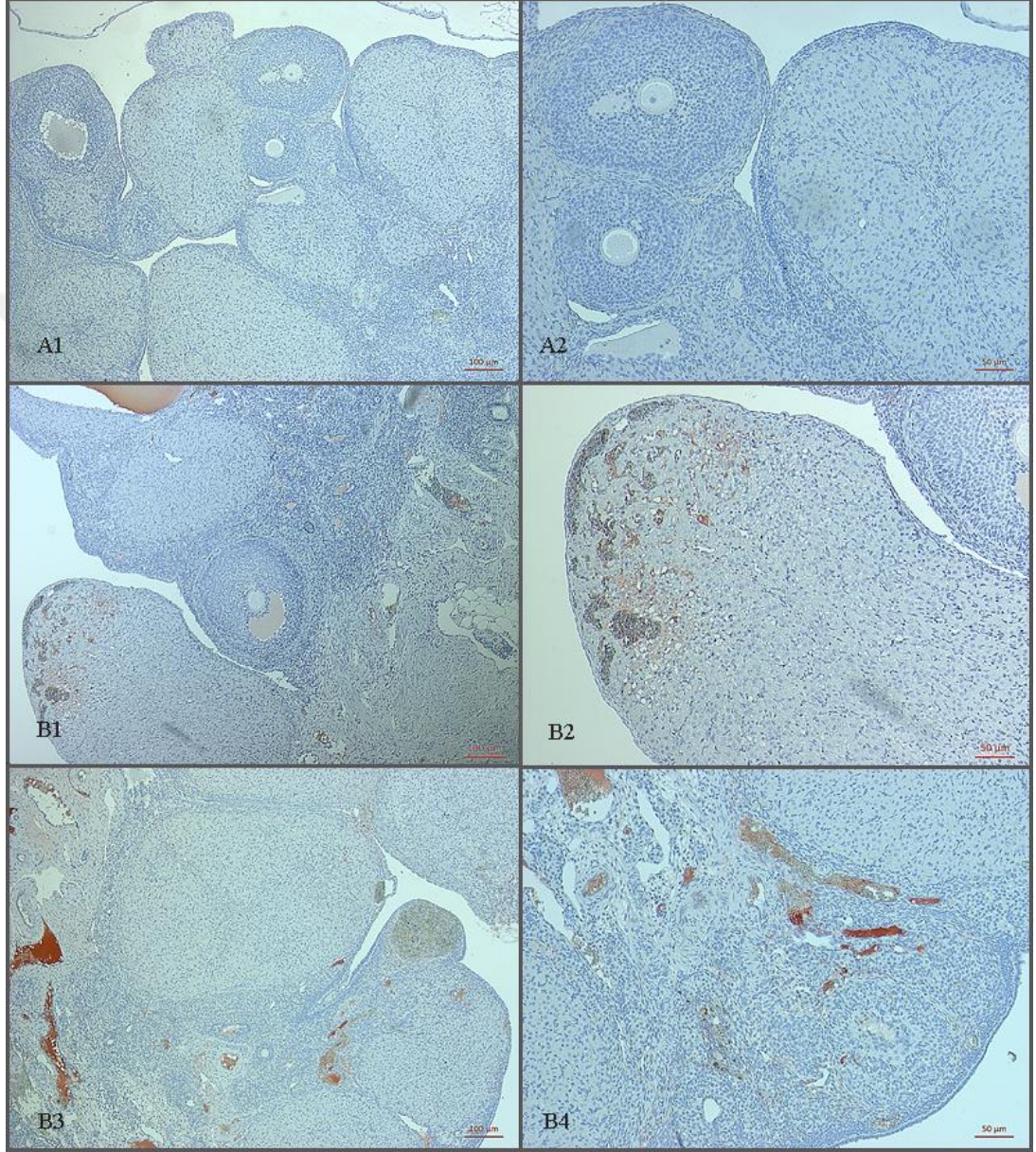


**Şekil 4.31:** Sağ ve sol over medullalarının TNF $\alpha$  immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

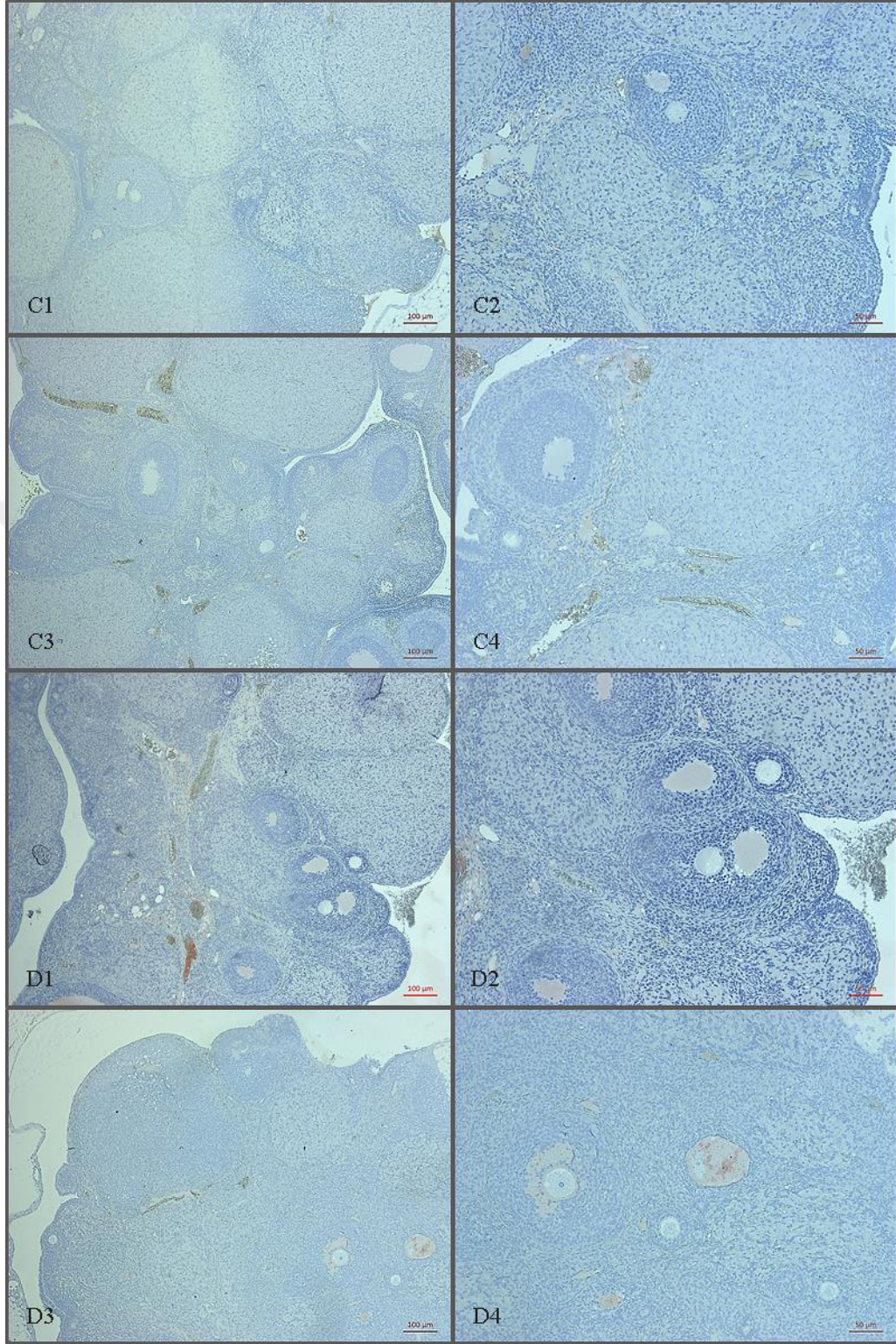
Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.

### 4.9.3. MMP-2 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

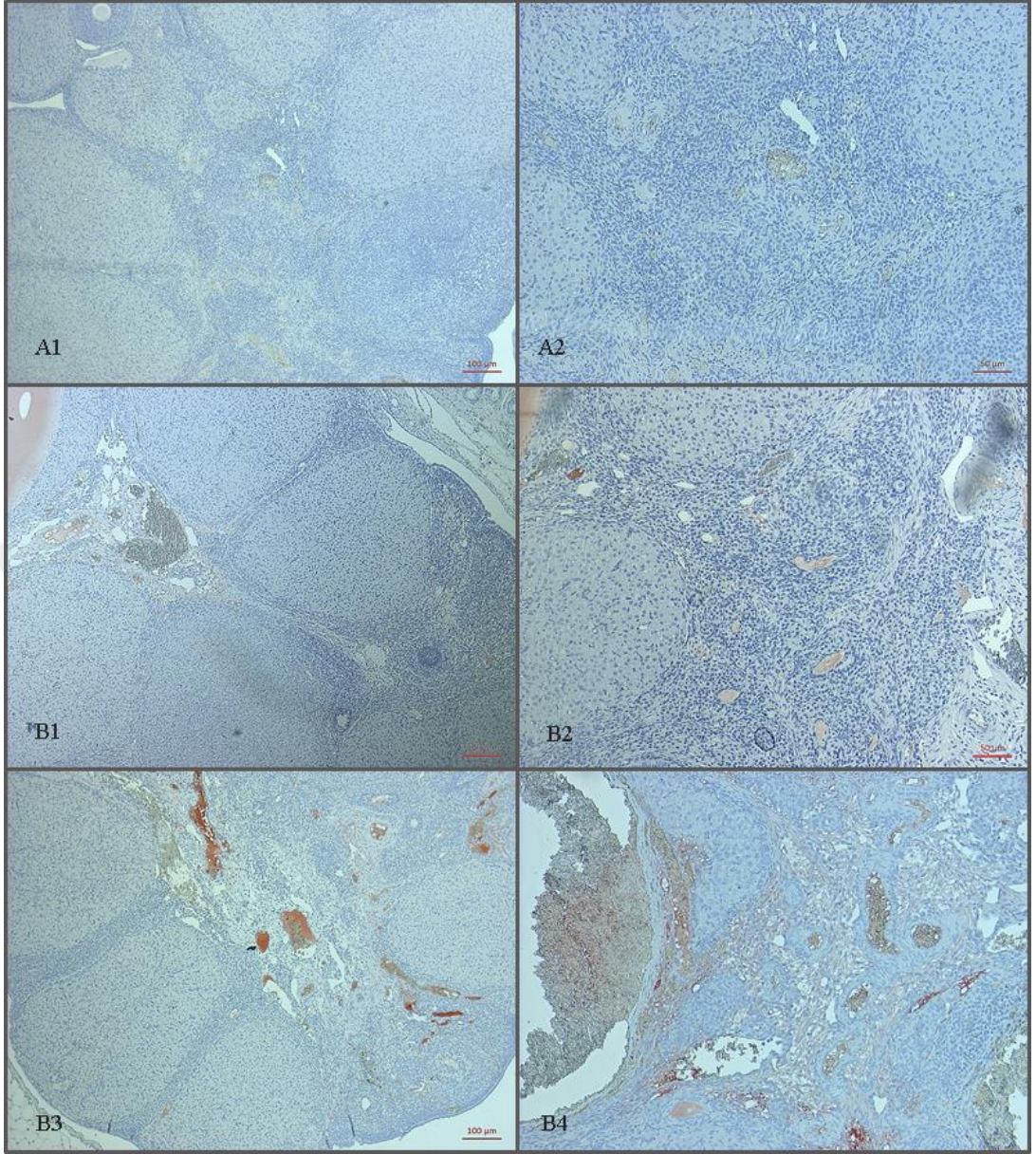
MMP-2 immunohistokimyasal skorları insizyon yapılan sağ ve müdahale edilmeyen sol overlerin korteksleri (Şekil 4.32 ve Şekil 4.33) ve medullaları için (Şekil 4.34 ve Şekil 4.35) için ayrı değerlendirildi.



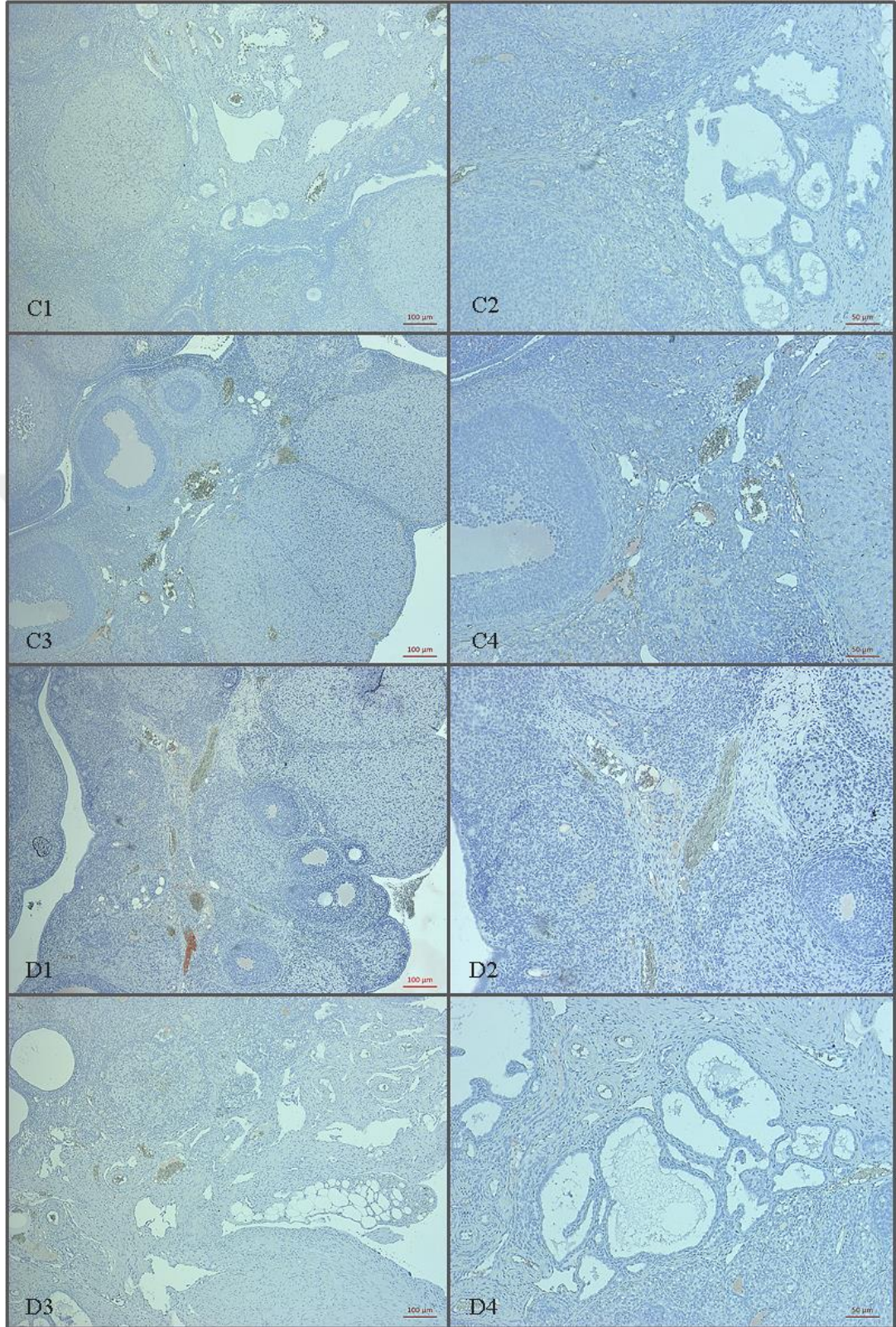
**Şekil 4.32:** Sham (A1 ve A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) kortekslerinde MMP-2 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x.



**Şekil 4.33:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) kortekslerinde MMP-2 immunreaktivitelemi. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x.

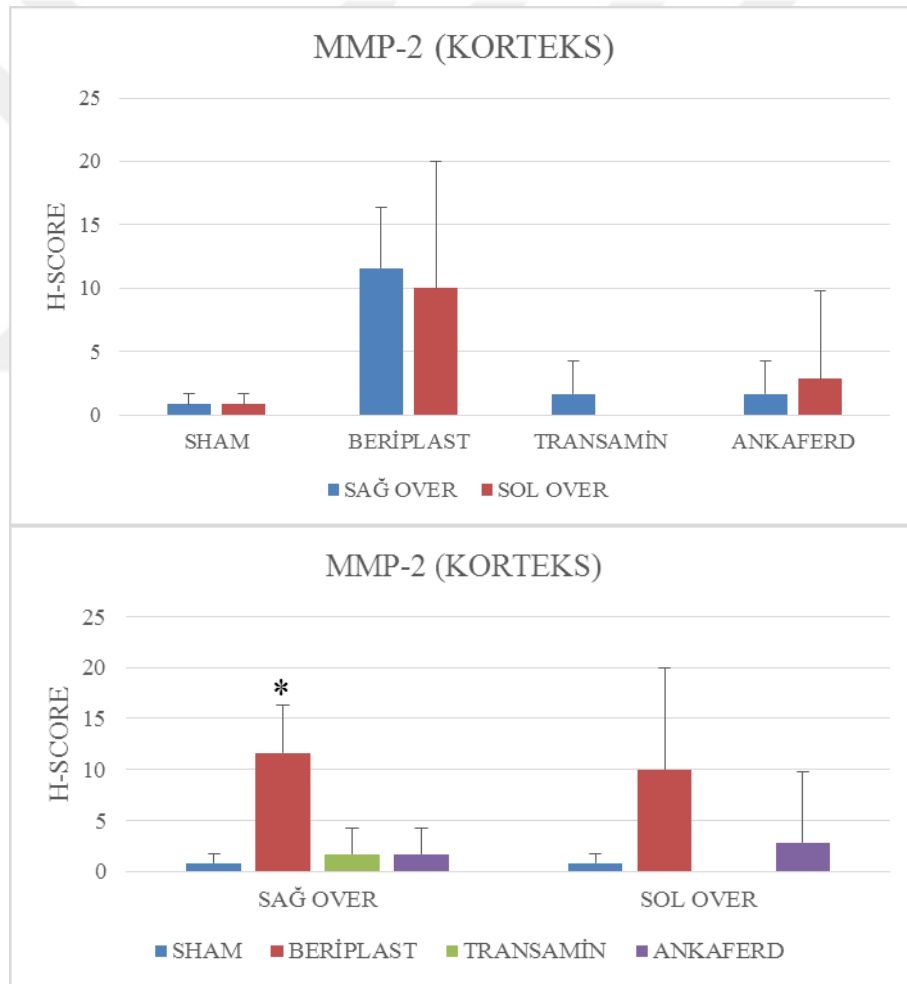


**Şekil 4.34:** Sham (A1-A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) medullalarında MMP-2 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x.



**Şekil 4.35:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) medullalarında MMP-2 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10X.

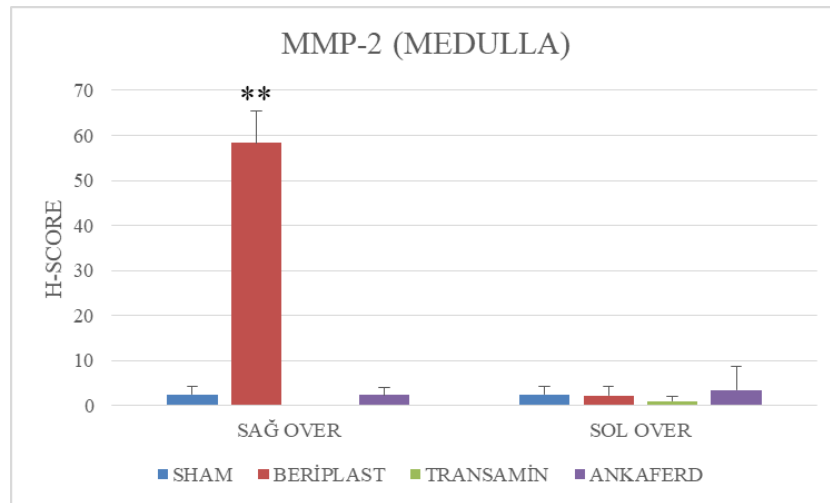
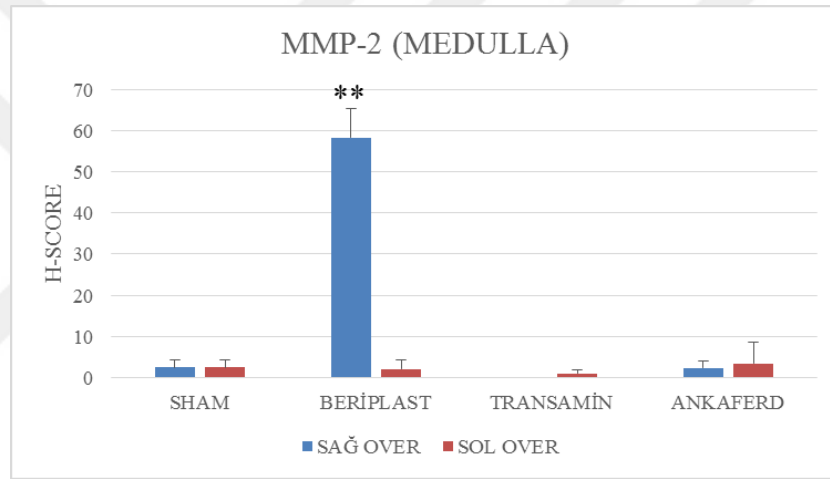
Over kortekslerin MMP-2 reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.36). Sham grubunda sağ ve sol over korteksleri için immunohistokimyasal skorların ortalaması  $0,83 \pm 0,83$ 'dür. B grubunun ortalamaları sağ over için  $11,6 \pm 4,77$ , sol over için  $10,0 \pm 10,0$  olup grup içi karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı ( $P = 0,356$ ). C grubunda ortalamalar sağ over için  $1,67 \pm 2,58$ , sol over için  $0 \pm 0$ ; D grubunda sağ over için  $1,67 \pm 2,58$ , sol over içinse  $2,83 \pm 6,94$  olup grup içi karşılaştırıldığında yine önemli bir farka rastlanmadı (sırasıyla  $P = 0,203$  ve  $0,773$ ). Gruplar arası karşıştırmalarda anlamlı en yüksek MMP-2 reaktivitesine beriplast grubunun sağ overinde rastlandı (Sağ over için  $P = 0,027$  ve sol over için  $P = 0,42$ ).



**Şekil 4.36:** Sağ ve sol over kortekslerinin MMP-2 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  gruplar arası karşıştırmalarda anlamlı kabul edildi.

Over medullalarının MMP-2 reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.37). Sham grubunda sağ ve sol over korteksleri için immunohistokimyasal skorların ortalaması  $2,5 \pm 1,71$  olarak hesaplandı. B grubunda sağ overde MMP-2 skoru  $58,33 \pm 7,1$ , sol overde  $2,17 \pm 2,17$  olup grup içi karşılaştırıldığında sağ overde dramatik bir artış gözlemlendi ( $P = 0,005$ ). C grubunun skorları sağ over için  $0 \pm 0$ , sol over için  $1 \pm 1$ , D grubunun ise sağ over  $2,33 \pm 1,67$  ve sol over için  $3,40 \pm 5,19$  olarak kaydedildi. Grup içi karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı (C grubu için  $P = 0,374$  ve D grubu için  $P = 0,407$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı en yüksek MMP-2 reaktivitesine yine berioplast grubunun sağ overinde rastlandı (Sağ over için  $P = 0,0012$  ve sol over için  $P = 0,521$ ).



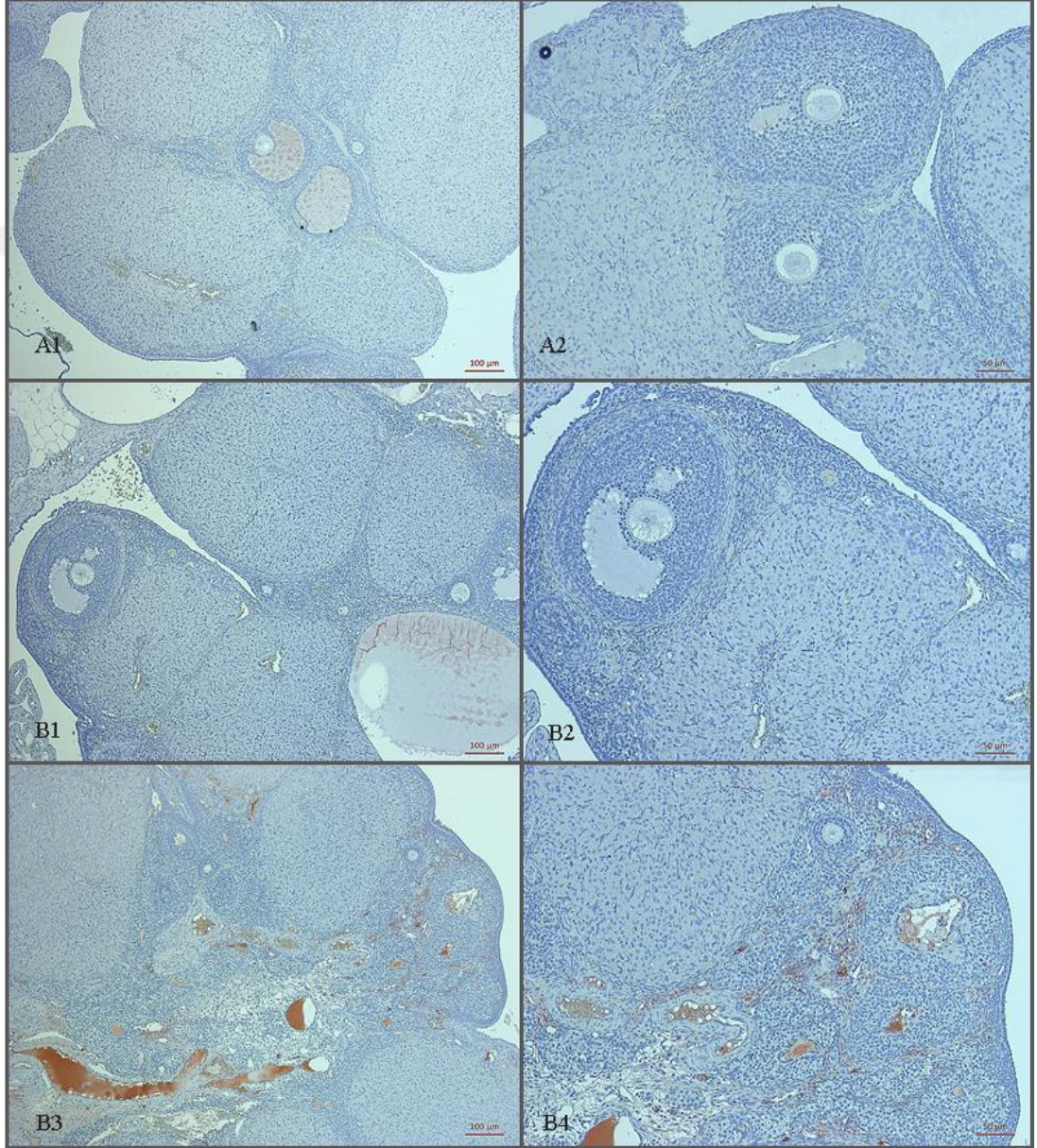
**Şekil 4.37:** Sağ ve sol over medullalarının MMP-2 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi.  $**P < 0,01$  grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

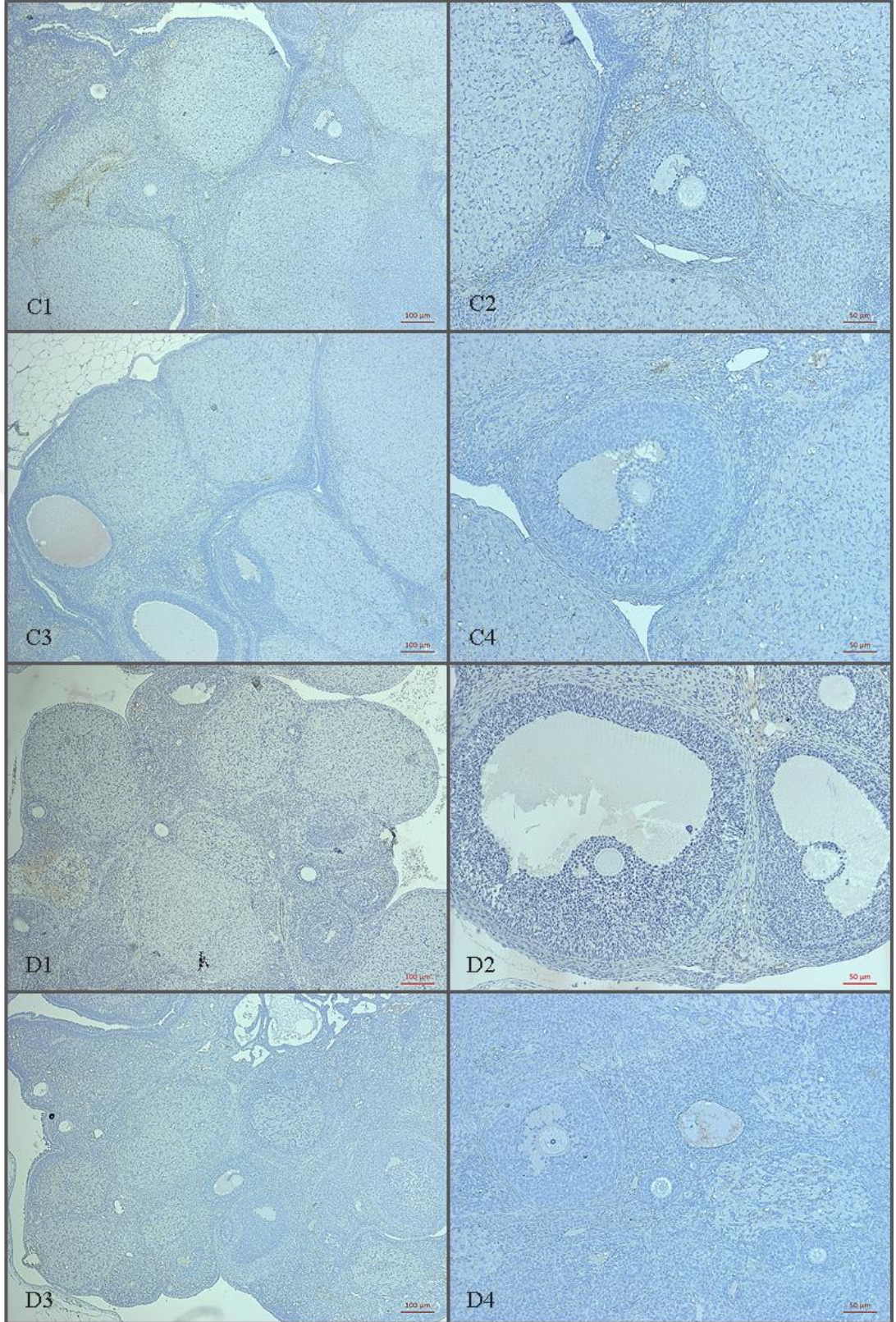


#### 4.9.4. MMP-9 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

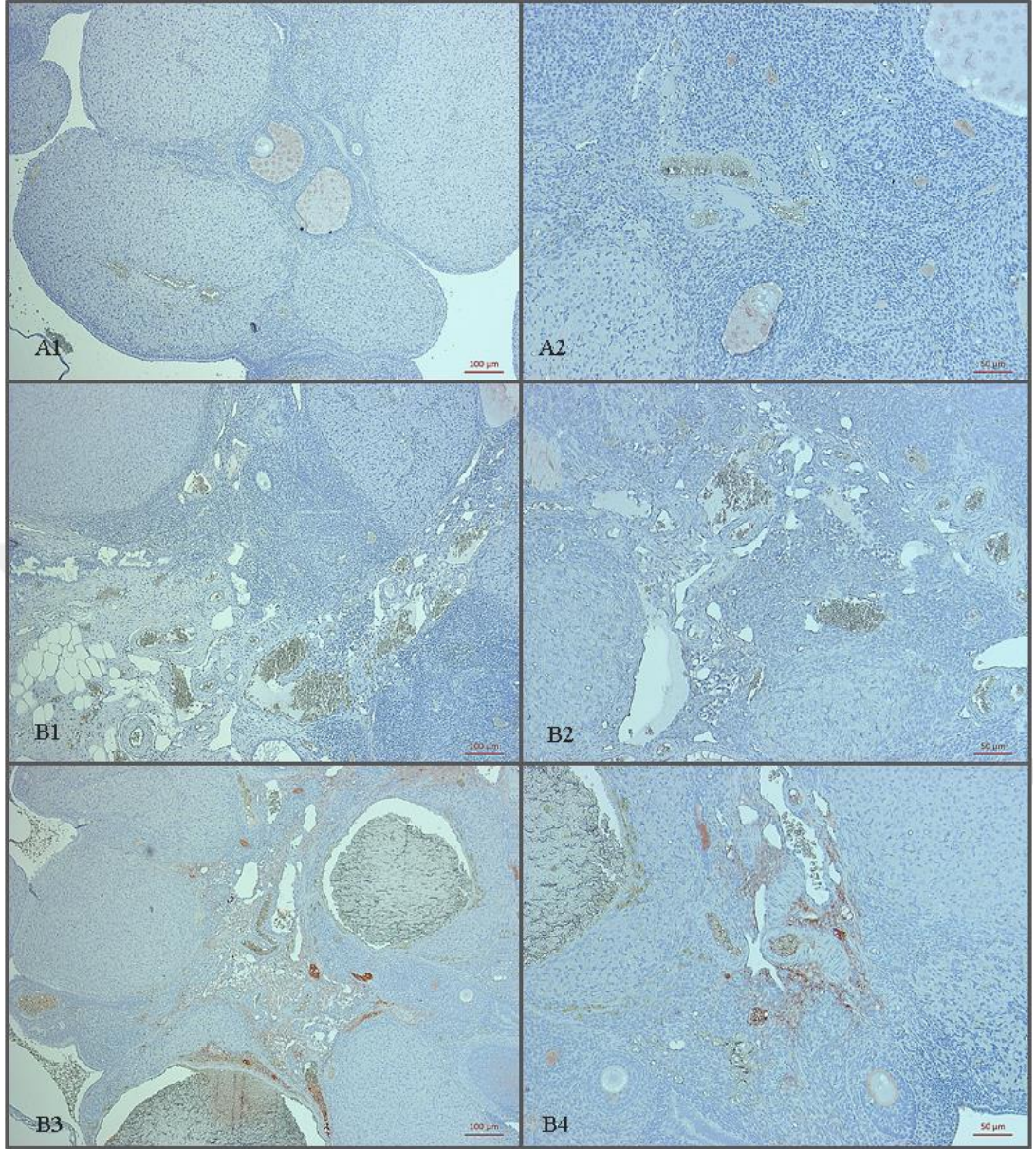
MMP-9 immunohistokimyasal skorları insizyon yapılan sağ ve müdahale edilmeyen sol overlerin korteksleri (Şekil 4.38 ve Şekil 4.39) ve medullaları için (Şekil 4.40 ve Şekil 4.41) için ayrı değerlendirildi.



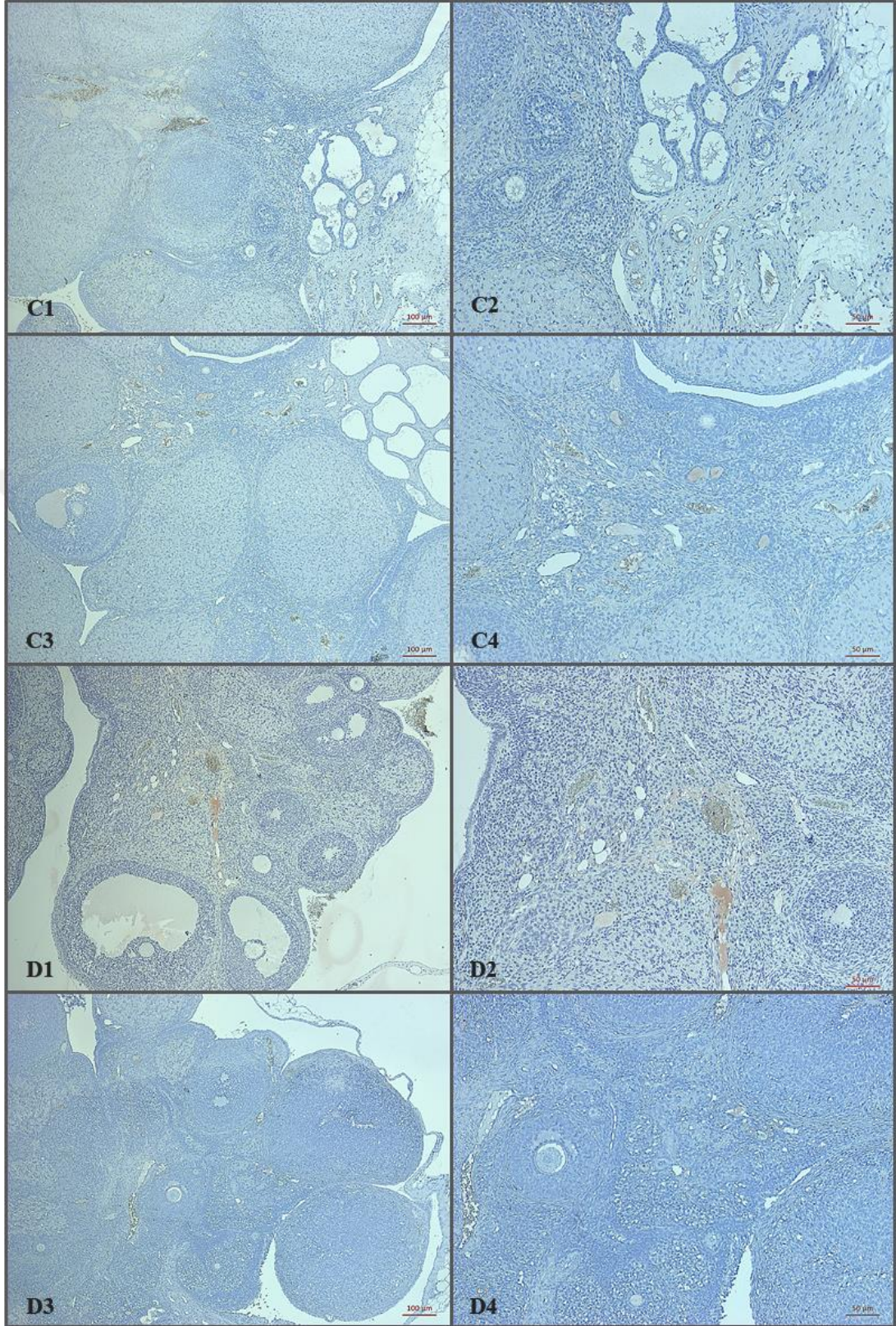
**Şekil 4.38:** Sham (A1 ve A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) kortekslerinde MMP-9 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x.



**Şekil 4.39:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) kortekslerinde MMP-9 immunreaktivitei. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x.

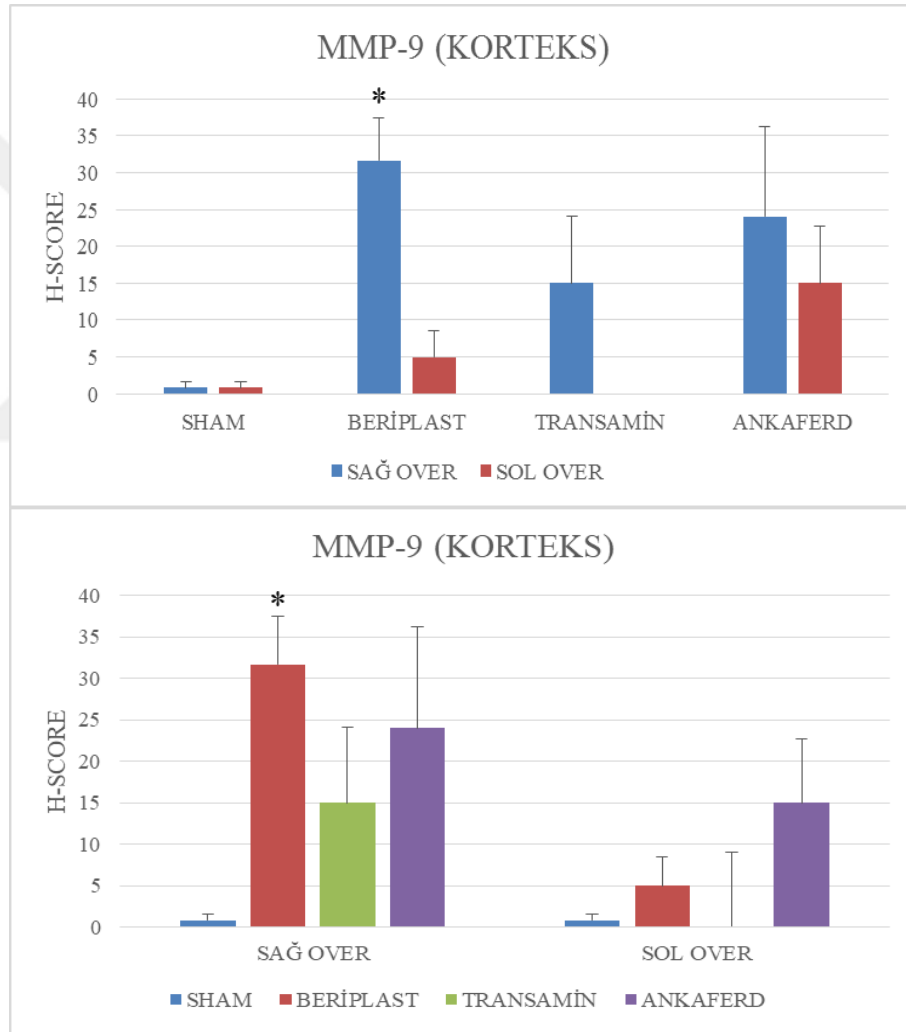


**Şekil 4.40:** Sham (A1-A2) ve Beriplast (B1-B4) gruplarının sol over (B1, B2) ve sağ over (B3, B4) medullalarında MMP-9 immunoreaktiviteleri. A1, B1, B3: 5X; A2, B2, B4: 10x.



**Şekil 4.41:** Transamin (C1-C4) ve Ankaferd (D1-D4) gruplarının sol over (C1, C2, D1, D2) ve sağ over (C3, C4, D3, D4) medullalarında MMP-9 immunoreaktiviteleri. C1, C3, D1, D3: 5X; C2, C4, D2, D4: 10x.

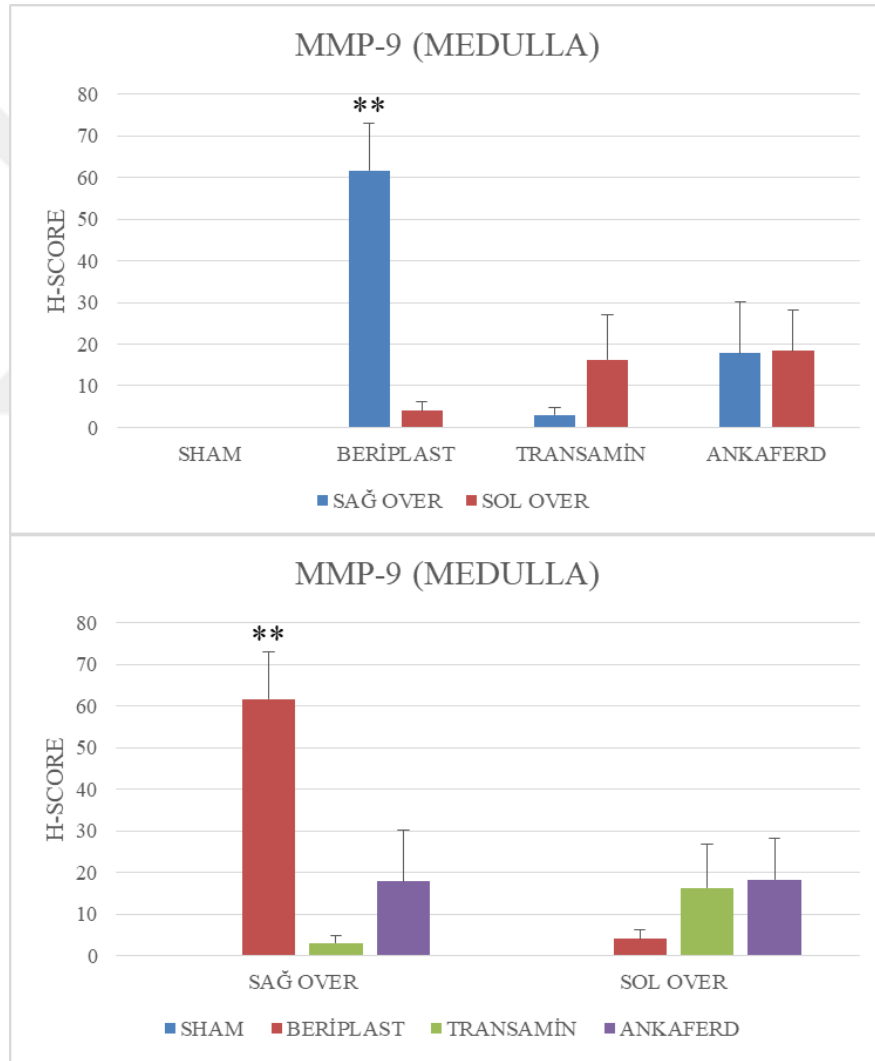
Over kortekslerin MMP-9 reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.42). Sham grubunda sağ ve sol over korteksleri için immunohistokimyasal skorların ortalaması  $0,8 \pm 0,8$ 'dir. B grubunun ortalamaları sağ over için  $31,67 \pm 5,83$ , sol over için  $5,0 \pm 3,54$  olup grup içi karşılaştırıldığında sağ overde anlamlı bir artışa rastlanmıştır ( $P = 0,031$ ). C grubunda ortalamalar sağ over için  $15 \pm 9,08$ , sol over için  $0 \pm 0$ ; D grubunda sağ over için  $24 \pm 12,24$ , sol over içinse  $15 \pm 7,75$  olup grup içi karşılaştırıldığında önemli bir farka rastlanmadı (sırasıyla  $P = 0,174$  ve  $0,755$ ). Gruplar arası karşıştırmalarda anlamlı en yüksek MMP-2 reaktivitesine beriplast grubunun sağ overinde rastlandı (Sağ over için  $P = 0,027$  ve sol over için  $P = 0,42$ ).



**Şekil 4.42:** Sağ ve sol over kortekslerinin MMP-9 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \* $P < 0,05$  grup içi ve gruplar arası karşıştırmalarda anlamlı kabul edildi.

Over medullalarının MMP-9 reaktivitelerinin ortalamaları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı (Şekil 4.43). Sham grubunda sağ ve sol overlerde reaksiyon görülmedi. B grubunun sağ overinde MMP-9 skoru  $61,67 \pm 11,38$  iken sol overde  $4 \pm 2,24$  idi ve grup içi karşılaştırıldığında sağ overde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P = 0,031$ ). C grubunun skorları sağ over için  $3 \pm 1,79$ , sol over için  $16,25 \pm 10,68$  iken D grubunun sağ overi için  $17,86 \pm 12,34$  ve sol over için  $18,33 \pm 9,8$  olarak kaydedildi. Grup içi karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı (C grubu için  $P = 0,174$  ve D grubu için  $P = 0,755$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı en yüksek MMP-9 reaktivitesine beriplast grubunun sağ overinde rastlandı (Sağ over için  $P = 0,0051$  ve sol over için  $P = 0,288$ ).



**Şekil 4.43:** Sağ ve sol over medullalarının MMP-9 immunoreaktivitesi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak kaydedildi. \*\* $P < 0,01$  grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

## 5. SONUÇLAR

**Tablo 5.1:** Preop ve Postop makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal bulgular

Gruplar	A (Sham)	B (Beriplast)	C (Transamin)	D (Ankaferd)
Preop Ağırlık (gr)	246,86 ± 7,82	258 ± 3,75	235,29 ± 5,56	247,14 ± 5,05
Postop Ağırlık (gr)	<b>258,43 ± 7,42***</b>	<b>267 ± 3,24*</b>	<b>247,14 ± 6,41**</b>	<b>254,14 ± 4,75*</b>
Kanama zamanı (sn)	-	63,57 ± 21,32	54,43 ± 16,43	107,29 ± 33,62
Tampon tekrarı	-	0,42 ± 0,29	0,28 ± 0,18	1,57 ± 0,75
Ajan uygulama sayısı	-	1,28 ± 0,28	1,42 ± 0,2	2,28 ± 0,42
Non-opere makroskopik over boyutu (cm <sup>2</sup> )	0,42 ± 0,04	0,39 ± 0,02	0,45 ± 0,04	0,39 ± 0,02
Opere makroskopik over boyutu (cm <sup>2</sup> )	0,42 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,43 ± 0,03	0,39 ± 0,04
Non-opere mikroskopik over boyutu (mm <sup>2</sup> )	16,30 ± 1,53	15,66 ± 2,09	15,04 ± 1,87	16,48 ± 1,28
Opere mikroskopik over boyutu (mm <sup>2</sup> )	18,76 ± 2,13	13,72 ± 1,26	13,63 ± 1,69	<b>10,05 ± 0,76<sup>#</sup></b>
Preop - AMH (ng/ml)	0,85 ± 0,33	1,06 ± 0,15	1,17 ± 0,24	0,90 ± 0,13
Postop - AMH (ng/ml)	0,80 ± 0,21	1,21 ± 0,17	0,62 ± 0,19	0,84 ± 0,16
Adezyon Skoru	0	0,43 ± 0,3	0,28 ± 0,18	0,86 ± 0,46

\*P<0.05, \*\*\*P<0.01, \*\*P<0,001 grupiçi preoperatif-postoperatif değerler ile karşılaştırıldı.

#P= 0,0085 < 0,01 non-opere grubu ile karşılaştırıldı

**Tablo 5.2:** Opere ve Non-opere overlerde folikül sayılarının oranları

Gruplar	A (Sham)		B (Beriplast)		C (Transamin)		D (Ankaferd)	
	Non-opere sağ	Non-opere sol	Opere sağ	Non-opere sol	Opere sağ	Non-opere sol	Opere sağ	Non-opere sol
<b>Folikül Türü (%)</b>								
<b>Primordiyal</b>	3,22 ± 0,77	6,45 ± 1,31	6,02 ± 1,71	2,08 ± 1,10	2,74 ± 0,61	4,36 ± 1,30	5,80 ± 0,88	8,07 ± 1,53
<b>Primer</b>	4,63 ± 0,65	4,66 ± 0,49	3,79 ± 1,05	3,95 ± 1,34	4,11 ± 0,44	6,13 ± 0,97	5,15 ± 1,58	6,59 ± 1,13
<b>Sekonder</b>	12,39 ± 0,60	10,02 ± 0,99	13,61 ± 1,44	6,81 ± 1,07	<b>6,91 ± 0,68*</b>	5,50 ± 0,98	<b>10,72 ± 0,81**</b>	9,72 ± 1,28
<b>Graaf</b>	1,90 ± 0,88	3,00 ± 0,65	1,87 ± 0,64	2,15 ± 0,83	2,25 ± 0,72	1,03 ± 0,54	2,38 ± 0,73	2,11 ± 0,64
<b>Korpus lut.</b>	24,19 ± 3,94	23,78 ± 2,59	25,88 ± 3,48	31,22 ± 2,93	26,62 ± 2,14	28,92 ± 2,98	24,93 ± 2,45	24,82 ± 3,35
<b>Kistik</b>	2,53 ± 0,99	1,41 ± 0,60	1,73 ± 0,73	1,99 ± 0,54	2,11 ± 1,01	1,09 ± 0,40	0,29 ± 0,29	0,92 ± 0,46
<b>Dejeneratif</b>	53,57 ± 3,03	50,67 ± 2,84	48,32 ± 2,80	51,81 ± 2,64	54,07 ± 3,08	52,97 ± 3,06	51,39 ± 3,00	46,87 ± 4,09

P=0,004 \*P<0,05 sham grubu ile karşılaştırıldı, \*\*P<0,01 Transamin grubu ile karşılaştırıldı

Sham grubundaki iki overe de müdahale edilmedi



**Tablo 5.3: Opere ve Non-opere overlerin histopatolojik skorları**

Gruplar	A (Sham)		B (Beriplast)		C (Transamin)		D(Ankaferd)	
	Non-opere sağ	Non-opere sol	Opere sağ	Non-opere sol	Opere sağ	Non-opere sol	Opere sağ	Non-opere sol
<b>İnflamasyon</b>	0	0,29 ± 0,18	0,86 ± 0,14	1,0 ± 0,22	1,00 ± 0	0,86 ± 0,26	<b>2,29 ± 0,18<sup>a</sup></b>	<b>2,0 ± 0,31<sup>b</sup></b>
<b>Ödem</b>	1,71 ± 0,18	1,14 ± 0,26	2,0 ± 0,38	1,57 ± 0,48	1,86 ± 0,14	1,43 ± 0,2	1,29 ± 0,29	1,86 ± 0,14
<b>Hemoraji</b>	1,0 ± 0,22	0,71 ± 0,29	1,29 ± 0,29	0,86 ± 0,26	1,0 ± 0,31	0,86 ± 0,14	0,71 ± 0,18	1,29 ± 0,18
<b>Fibrozis</b>	0,14 ± 0,14	0,14 ± 0,14	<b>1,14 ± 0,14<sup>c</sup></b>	0,71 ± 0,18	0,71 ± 0,18	0,57 ± 0,2	<b>1,0 ± 0,22<sup>c</sup></b>	<b>1,14 ± 0,14<sup>d</sup></b>
<b>Vaskülarizasyon</b>	1,29 ± 0,36	1,17 ± 0,26	1,71 ± 0,29	1,71 ± 0,43	<b>1,71 ± 0,29<sup>e</sup></b>	1,14 ± 0,14	1,29 ± 0,18	1,71 ± 0,18

<sup>a</sup>P=0,0002<0,001 Opere sham grubu ile karşılaştırıldı

<sup>b</sup>P=0,0087 <0,01 Non-opere sham grubu ile karşılaştırıldı

<sup>c</sup>P=0,0015<0,01 Opere sham grubu ile karşılaştırıldı

<sup>d</sup>P=0,0021 <0,01 Non-opere sham grubu ile karşılaştırıldı

<sup>e</sup>P=0,03 <0,05 Non-opere transamin grubu ile karşılaştırıldı

Sham grubundaki iki overe de müdahale edilmedi

**Tablo 5.4:** Opere ve Non-opere overlerin immunohistokimyasal skorları (H-SCORE)

İmmün reaktivite	A (Sham)		B (Beriplast)		C (Transamin)		D( Ankaferd)	
	Non-opere sağ	Non-opere sol	Opere	Non-opere	Opere	Non-opere	Opere	Non-opere
<b>TGFβ1 korteks</b>	56,43 ± 6,52	56,43 ± 6,52	<b>153,0 ± 22,77<sup>ab</sup></b>	94,29 ± 16,24	122,33 ± 18,44	82 ± 23,91	105,71 ± 21,70	92,86 ± 14,59
<b>TGFβ1 medulla</b>	87,86 ± 8,92	87,86 ± 8,92	<b>149,52 ± 9,25<sup>c</sup></b>	127,62 ± 18,28	<b>132,5 ± 24,42<sup>a</sup></b>	66,71 ± 47,93	<b>118,57 ± 14,38<sup>a</sup></b>	83,57 ± 13,13
<b>TNFα korteks</b>	4,29 ± 2,97	4,29 ± 2,97	9,29 ± 4,29	2,86 ± 1,49	3,0 ± 1,83	0,71 ± 0,71	25,57 ± 10,74	19,14 ± 8,37
<b>TNFα medulla</b>	5,29 ± 4,18	5,29 ± 4,18	25,71 ± 20,91	7,86 ± 6,35	3,0 ± 1,83	0 ± 0	48,9 ± 16,32	41,29 ± 18,13
<b>MMP 2 korteks</b>	0,83 ± 0,83	0,83 ± 0,83	<b>11,6 ± 4,77<sup>d</sup></b>	10,0 ± 10,0	1,67 ± 2,58	0 ± 0	1,67 ± 2,58	2,83 ± 6,94
<b>MMP 2 medulla</b>	2,5 ± 1,71	2,5 ± 1,71	<b>58,33 ± 7,1<sup>ef</sup></b>	2,17 ± 2,17	0 ± 0	1 ± 1	2,33 ± 1,67	3,40 ± 5,19
<b>MMP 9 korteks</b>	0,8 ± 0,8	0,8 ± 0,8	<b>31,67 ± 5,83<sup>gh</sup></b>	5,0 ± 3,54	15 ± 9,08	0 ± 0	24,0 ± 12,24	15,0 ± 7,75
<b>MMP 9 medulla</b>	0 ± 0	0 ± 0	<b>61,67 ± 11,38<sup>ij</sup></b>	4,0 ± 2,24	3,0 ± 1,79	16,25 ± 10,68	17,86 ± 12,34	18,33 ± 9,8

<sup>a</sup>P<0,05 Grup içi ile karşılaştırıldı<sup>b</sup>P=0,0081 <0,01 Opere gruplar arası karşılaştırıldı<sup>c</sup>P=0,0402<0,05 Opere gruplar arası karşılaştırıldı<sup>d</sup>P=0,027<0,05 Opere gruplar arası karşılaştırıldı<sup>e</sup>P=0,005<0,01 Beriplast grup içi karşılaştırıldı<sup>f</sup>P=0,0012<0,01 Opere gruplar arası karşılaştırıldı<sup>g</sup>P=0,031<0,05 Beriplast grup içi ile karşılaştırıldı<sup>h</sup>P=0,018<0,05 Opere gruplar arası karşılaştırıldı<sup>i</sup>P=0,0029<0,01 Beriplast grup içi ile karşılaştırıldı<sup>j</sup>P=0,0051<0,01 Opere gruplar arası karşılaştırıldı

Sham grubundaki iki overe de müdahale edilmedi

Opere: sağ over

Non-opere: sol over

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokal hemostatik ajanlar kalp damar cerrahisi, göğüs cerrahisi ve üroloji gibi pek çok alanda komplike vakalarda bir alternatif yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Kadın doğumda YÜT'ün kullanıldığı infertilite tedavi protokollerinde karşılaşılan hiperstimülasyon olguları, tedavisi genellikle medikal olan ciddi tablolardan biridir. Fakat bu tablo bazen rüptür, torsiyon ve dolayısıyla intraabdominal kanamalara neden olan acil müdahaleyi zorunlu kılan koşullarla da karşımıza çıkmaktadır. Bu tür overlerin aşırı frajilitesi onarımı güçleştirmekte ve infertilitesi olan bu hastalarda over doku kaybı da görülebilmektedir.

Önceki klinik çalışmalarda çeşitli endikasyonlarla overe yapılan müdahalelerde sütür, koter ve hemostatik materyallerin kullanımının karşılaştırmaları yapılmıştır. Biz bu çalışmada ilk kez farklı etki mekanizmalarıyla çalışan, klinikte de halihazırda kullanılan hemostatik materyallerden Beriplast, traneksamik asit ve Ankaferd'in birbirine göre doku düzeyinde güvenilirliğini ovaryan hiperstimülasyon yaptığımız ratlarda over rüptür modelinde test etmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonucunda kullandığımız bu materyallerin deney sırasında ve sonrasında ölçülebilir etkilerini literatür eşliğinde aşağıdaki şekilde tartıştık.

Çalışmamızda kullandığımız ajanlarla ve uygulama tekniğiyle ilgili mortalite, intraabdominal kanama, anflaksi ve yapışıklıklar nedeniyle ileus gibi olayların gelişmesi beklenebilirdi. Deneyimiz süresince 28 adet ratta hayatı tehdit edici kanama kaynaklı mortalite ve morbidite yaşanmamış olup yalnızca Ankaferd uygulanan grubun iki ratında postoperatif 3. günde abdominal skar yerinde cilt dehissansı görüldü. Fasya intakt olup yara yeri tekrar sütüre edildi sonrasında sakrifiye edilecekleri ikinci operasyona kadar mortalite ve morbidite yaşanmadı. Bu da hiperstimülasyon için kullandığımız hormon preparatlarının ve over rüptüründe kanamayı durduran ajanların mortalite ve morbiditeye yol açmadığını göstermektedir.

İnsanda reproduktif tedavilerin gelişmesiyle sık görmeye başladığımız OHSS'yi taklit etmek amacıyla fare ve rat gibi deney hayvanlarında ovaryan hiperstimülasyon modeli oluşturulmakta ve sendromun patofizyolojisini anlamak ve tedavi geliştirmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. OHSS rat modeli oluşturmak için kullanılan hormonlardan özellikle progesteronun organa spesifik ovaryan VEGF üretimini stimüle ettiğini ve post-transkripsiyonel düzeyde çeşitli proteinlerin aktivitelerini güçlendirerek vasküler permeabiliteyi arttırdığı bilinmektedir [103]. OHSS'yi önlemek ve tedavi etmek için vasküler permeabilitede VEGF'in etkisini engellemek bir strateji olarak düşünülmektedir. Ancak literatürde çeşitli sebeplerle oluşmuş frajil over dokusunda meydana gelen kanamalar için dizayn edilen herhangi bir hayvan deneyi modeli görememekteyiz. Çalışmamız bu anlamda da ilk olmuştur.

Kullandığımız hemostatik ajanlardan Beriplast insan fibrinojeni, insan koagülasyon faktörleri, trombin ve aprotinin içermektedir. Transamin plazminojenin aktivasyonunu önleyen, antifibrinolitik olarak bilinen traneksamik asit içermektedir. Ankaferd içeriğindeki bitkilerin hepsi tek başına endotel, kan hücreleri, damar oluşumu (anjyogenez), hücre üreme, vasküler dinamikler ve mediyatörler üzerinde etkilidir [104]. Bu ajanların hepsi cerrahi uygulamalarda veya diş hekimliği uygulamalarında kullanılabilen ancak etkinlikleri ve doku güvenilirlikleri hala tartışılmaktadır. Biz de çalışmamızda bu üç ajanı hiperstimüle over rüptür modelinde rat ovaryumlarında denedik ve farklı mekanizmalarda farklı etkililiklerinin olduğunu gösterdik.

Jinekolojide cerrahide acil ya da elektif olarak yapılan müdahalelerde pelvisin yoğun anastomoz ağı nedeniyle kanama kontrolü büyük öneme sahiptir. Ayrıca over üzerinde müdahale sırasında hemostaz sağlanırken postop adhezyon gibi komplikasyonlara bağlı olarak over rezervinin etkilenme riski cerrahları sınırlamaktadır.

Lokal hemostatik ajanların jinekoloji kliniğinde denendiği az sayıda çalışma mevcuttur. 2014 yılında yapılan bir derlemede insanda kullanımında hemostatik materyallerin birbirine üstünlüğü konusunda yeterli veri olmadığı cerrahın seçimi ile uygulama kararı alındığı söylenmektedir [56]. Biz de çalışmamızı planlarken jinekoloji dışında pek çok cerrahi alanda kullanımıyla ilgili örnekler olan fibrin-trombin kombinasyonu Beriplast'ı, düşük maliyetli ve ulaşılabilir olması nedeniyle

traneksamik asiti ve bitkisel kaynaklı yeni ve yerli bir ajan olan Ankaferd'i karşılaştırdık.

Trombin içeren ajanlar konusunda korkulan bir risk viral patojen geçişidir ancak şu ana kadar rapor edilen bir vaka olmamıştır. Çalışmamızda fibrin-trombin içeren Beriplast uygulamasının ratlarda viral kaynaklı herhangi bir hastalığa ve mortaliteye neden olmadığı ve kanama süresi, tampon uygulama süresi ve sayısı açısından diğer ajanlarla da bir farkı olmadığını gösterdik. Benzer şekilde OHSS sonrası kist rüptürü oluşmuş bir vakada başka bir topikal hemostatik madde olan BioGlue kullanılmış ve frajil over dokusu üzerinde başarılı bir hemostaz sağlanmıştır [105].

Traneksamik asit jinekolojik ve obstetrik ameliyatlarda anormal kan kaybını önlemek için uzun yıllardır kullanılmaktadır. FDA tarafından ovülatuar kanamanın yani menorajinin tedavisinde kullanımı onaylanmıştır [106]. Ancak intravenöz olarak uygulanan traneksamik asitin uzun süreli kullanımlarda az da olsa serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü ve derin ven trombozu gibi riskleri mevcuttur [107]. Bu sebeple çalışmamızda topikal uygulamayla hem etkinliğini ölçmek hem de intravenöz uygulamayla görülebilecek yan etkilerden kaçınmak istedik. Traneksamik asit ve aprotinin topikal olarak uygulandığı açık kalp ameliyatlarında birbirlerine üstünlükleri olmadan postoperatif eritrosit süspansiyonu replasmanı ihtiyacını azalttığı ancak kanama miktarında anlamlı azalma göstermediği görülmüş [108]. Biz de traneksamik asit içeren transamine ile aprotinin içeren diğer ajanlar arasında kanama zamanı ve buna bağlı tampon kullanımı ve uygulama sayısı açısından herhangi bir farka rastlamadık.

Frajilitesi ve yaygın yüzeysel kanama özelliği gösteren hiperstimüle overlerde iyatrojenik oluşturduğumuz laserasyonda, kullandığımız ajanları kanama zamanı ve tamponlama ihtiyacına göre karşılaştırdığımızda Ankaferd'de kanama parametreleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir fark oluşturmadığını gördük. Ankaferd'in temel etki mekanizması, hayati eritrosit agregasyon odakları olan enkapsüle protein ağı formasyonunu sağlayarak gerçekleşmektedir. Kan hücreleri ve özellikle eritrositler ile oluşumunu indüklediği protein ağı sayesinde birincil ve ikincil hemostatik sistem üzerine etkisini koagülasyon faktörlerini birebir hasarlamadan gerçekleştirir [109]. Akarsu ve ark. da Ankaferd ve fibrin-trombin

materyalini kullandıkları karaciğer laserasyonu modelinde hemostaz ve histopatolojik etkiler açısından karşılaştırdıklarında birbirlerine üstünlükleri olmadığını görmüşlerdir [110]. Biz de çalışmamızda Ankaferd ile fibrin-trombin içeren Beriplast ve traneksamik asit arasında kanama zamanı ve buna bağlı tampon kullanımını ve uygulama sayısı açısından herhangi bir farka rastlamadık.

Ovaryan rezeksiyonlar, histerektomi ve ooferektomi operasyonlarında sütür kullanımının yanı sıra alternatif olarak fibrin yapıştırıcıların postoperatif avantajlara sahip olduğu düşünülmektedir. Bazı fibrin doku adhezivlerinin daha az fibrozise ve atrofiye yol açarak postoperatif dönemde ovaryum büyüklüklerinin korunmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir [111]. Çalışmamızda kullandığımız Beriplast gastrik ve duodenal ülser endoskopileri gibi farklı prosedürlerde fibrin doku adhezivi olarak kullanılmış ve hemorajın önlenmesinde etkili bir hemostatik metot olduğu öne sürülmüştür [112]. Ancak Beriplast P kombinasyon setin jinekolojide kullanımı yaygın değildir. Hem hemostatik etkinliği hem doku güvenliği açısından deneyimizde karşılaştırmak istediğimiz Beriplast hem koagülasyon kaskadının fibrin oluşum basamağını fibrin ve trombin içeriği ile hızlandırarak hem de içerdiği f13 ve aprotininle fibrinolizi inhibe ederek etki gösterir. Yalnızca trombin veya yalnızca fibrin içeren preparatlar da mevcuttur. Kombine olarak fibrin ve trombin içermesi nedeniyle çalışmamızda Beriplast'ı tercih ettik. Ayrıca jel kıvamı ve adheziv özelliği nedeniyle arteriyel ovaryan kanamalarda tampon ihtiyacı olmadan etki edebileceği düşünüldü. Beriplast'ın over boyutlarını makroskopik veya mikroskobik düzeyde etkilememesi bize, beriplastın over boyutlarını değiştirebilecek ciddi boyutlarda ödem ve fibrozise neden olmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde Beriplast, traneksamik asit ve Ankaferd'in over boyutlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışma yoktur.

Ameliyat sonrası yapışıklıklar önemli bir klinik problemdir. Opere edilen hastaların %80'inden fazlasında görüldüğünü söyleyen çalışmalar mevcuttur ve bu nedenle istisnadan ziyade kuraldır denebilir [113]. Adhezyonların mekanik infertiliteye neden olabileceği aşikârdır. Tüm infertilite sebeplerinin yaklaşık %30'unun adhezyon sonucu olduğuna ve kronik abdominal ağrısı olan vakaların %30'una adhezyonların neden olduğuna inanılmaktadır. Adhezyonların miktarı ile karın ağrısı arasındaki ilişki belirsizdir. Bazı küçük adhezyonlar çok fazla ağrıya

neden olabilir ve lokal anestezi altında traksiyon sırasında ağrılı olabilir, oysa şiddetli adhezyonu olan kadınlarda ağrı görülmeyebilir.

Adhezyonlar ağrı reseptörleri içerebilir; buradaki adhezyon ilişkili ağrı mekanizması, esasen gerilme veya çekişe duyarlı olan spesifik nosiseptörlerin bağırsak veya vücut hareketleri sırasında aktive olmasına bağlıdır. Tüm ince bağırsak tikanıklıklarının neredeyse %100'üne adhezyonlar sebep olur [113].

Fibrin-trombin kombinasyonunun kullanıldığı bir çalışmada aprotinin içermeyecek şekilde hazırlanan fibrin yapıştırıcının, özellikle postoperatif adhezyon gelişiminin azaltılmasında rol oynayabildiği ortaya konmuştur. Bu aprotinin içermeyen fibrin-trombin materyalinin özellikle adhezyonlardan elde edilen fibroblastlarda ECM (ekstraselüler matriks) ve TGF- $\beta$ 1 mRNA seviyelerini azaltma kabiliyetine sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak fibrin-trombin kombinasyonu insan periton mezotel hücrelerini, normal periton fibroblastını ve adhezyon fibroblast fonksiyonunu modüle edebilir [114]. Yapılan başka bir çalışmada polipropilen meshleri sabitlemek için kullanılan fibrin yapıştırıcı grubunda, sütür kullanılan gruba göre daha az intraabdominal adhezyon görülmüştür [115]. Ovaryan kistektomi yapılan endometriyozisli hastalarda ovaryumu kapatmak için bir fibrin yapıştırıcı olarak Tissucol kullanıldığında periovaryan adhezyonların olmadığı ve ovaryan kapanma yerlerinin iyileşmesinin Tissucol kullanılmayan gruba kıyasla daha başarılı şekilde gerçekleştiği kaydedilmiştir [116].

Fibrin yapıştırıcıların over rekonstrüksiyonunda sütürden kaçınmak için etkili şekilde kullanılabileceği de öne sürülmüştür. Bilgin ve ark. ovaryan rekonstrüksiyon yaptıkları tavşanlarda sütür veya yapıştırıcı kullanıldığında oluşan adhezyonları karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlamamıştır [117]. Biz de çalışmamızda fibrin-trombin kombinasyonu içeren doku yapıştırıcısı olarak kullanılan Beriplastın hiperstimüle over rüptürü modelinde herhangi bir ajan kullanılmayan gruba kıyasla adhezyon skorunda önemli bir artışa neden olmadığını gösterdik. Bu da Beriplast'ın jinekolojik ameliyatlarda güvenle kullanılabileceğini gösterir ancak bu avantajına rağmen insan plazmasından elde edilen bileşenler içerdiği için ciddi viral geçişler söz konusu olabilir. İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, vericilerin seçilmesini, bireysel bağışların ve plazma

havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri için izlenmesini ve virüslerin etkisizleştirilmesi/ uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarını kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında, enfeksiyona neden olacak ajanların geçişi olasılığı bertaraf edilememektedir. Bu durum bilinmeyen veya gelişmekte olan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir. Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı virüsler için etkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu önlemlerin zarfsız HAV ve Parvovirüs B 19 gibi virüslere karşı etkinliği ise sınırlıdır. Beriplast insan kanından üretilmiş olmasına rağmen, virüsler ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJD) ajanı taşıyabilme riski bulunmaktadır [57].

Traneksamik asit içeren fibrin- trombin kombinasyonu ile aprotinin içeren fibrin- trombin kombinasyonunun adhezyon etkisinin incelendiği bir hayvan çalışmasında traneksamik asit içeren preparatın adhezyonu diğer kombinasyona göre daha fazla önlediği görülmüştür [118]. Çalışmamızda sadece traneksamik asit içeren Transamine'in hiperstimüle over rüptürü modelinde herhangi bir ajan kullanılmayan gruba kıyasla adhezyon skorunda önemli bir artışa neden olmadığını gösterdik. Bu da Transamine'in jinekolojik ameliyatlarda güvenle kullanılabileceğini gösterir.

Steril olarak gerçekleştirilen deneyimizde sham grubunda hiç adhezyon görülmez iken en yüksek adhezyon skoru Ankaferd grubunda görülmüş fakat gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ankaferd uygulanan grupta adhezyon skorunun yüksek olmasının sebebinin iki ratta yara dehissansı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ankaferd'in yara dehissansına sebep olup olmadığını anlamak için daha fazla sayıda denekle ileri çalışmalar yapılması gerekmekte olup elimizdeki veriler ve çalışma modeli bunun için yeterli değildir. Ankaferd'in over kanamalarında uygulanmasından sonra abdominal adhezyon oluşumuna potansiyel etkilerini araştıran çalışmaların sayısı da yetersizdir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Ankaferd'in perikardiyal topikal uygulanmasıyla postoperatif perikardiyal adhezyonların ve fibroz skorlarının arttığı görülmüştür [119]. Çekal abrazyon yapılarak Ankaferd ve salin verilen ratlarda postop 10.günde intraabdominal adhezyon makroskobik nair adhezyon skorlaması ile değerlendirilen bir çalışmada kontrol grubuna çekal abrazyon yapılarak salin veya Ankaferd verilmemiştir. Salin



ve Ankaferd grubunda birbirleri ile benzer adhezyon skoru bulunurken kontrol grubuna göre ise anlamlı olarak adhezyon skoru düşük görülmüştür [65].

AMH TGF beta süper ailesinin bir üyesi olup pre-antral ve antral folliküllerin granuloza hücrelerinden üretilir, self-kontrol mekanizmasıyla FSH'a bağlı folikül gelişimi erken evrelerde inhibe eder ancak AMH salınımı FSH'dan bağımsızdır. Menstrual siklus gününe bağlı olarak serum seviyelerinde değişim önemli oranda görülmez. Bu yönüyle over rezervi açısından kullanımı güvenli ve pratiktir.

Biz çalışmamızda kullandığımız hemostatik ajanların pre-antral ve antral folikül üzerine toksik bir etkisi olup olmadığını biyokimyasal düzeyde anlamak için preoperatif ve postoperatif AMH değerlerine bakmak istedik. Nitekim grup içi operasyon öncesi ve sonrasında anlamlı bir azalma görmedik. Rat overinde koter ile yapılan bir drilling modelinde koter enerjisinin yüksekliğinin postop serum AMH düzeyinde anlamlı düşüşe yol açtığı görülmüş [120]. Hemostaz için koter kullanımı da benzer etkiyle bu duruma yol açacağı varsayılabilir ki overin frajil olması sebebiyle peroperatif kullanımı zaten efektif olmayacaktır. Ayrıca laparoskopik endometrioma eksizyonunda bipolar diseksiyonun doku yapıştırıcılarıyla karşılaştırıldığı bir meta-analizde alternatif hemostatik yöntemlerin, AMH ile ölçülen over rezervinde bipolar diseksiyondan önemli ölçüde daha az bir düşüşle ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada hemostatik doku yapıştırıcılarını destekleyen orta kaliteli kanıtlar ve bipolar diseksiyona göre sütürleri destekleyen düşük kaliteli kanıtlar bulunmuştur [121].

Cerrahide kullanımı artan ve etkililiği ve güvenliliği konusunda tartışmalara yol açan fibrin yapıştırıcılar veya adhesivler jinekolojik araştırmalarda da ilgi çekmektedir. Bunlardan biri olan Tissucol, çalışmamızda kullandığımız Beriplast kombinasyonuna benzer şekilde insan fibrinojeni, trombini ve aprotinin içermektedir. Tissucol ile yapılan bir reproduktif cerrahi çalışmasında laparotomide tavşanların overlerine antimezenterik kısımdan kesi atılarak fibrin yapıştırıcı ile sarılmıştır. Cerrahiden dört hafta sonra tavşanlar döllenmiş ve döllenmenin ardından iki hafta sonra ikinci bir laparotomide ipsilateral ovaryumdaki korpus lutea ve uterin boynuzdaki embriyolar sayılarak yapıştırıcı kullanılmayan gruplar karşılaştırılmış ve anlamlı bir farka rastlanmamıştır [122]. Dolayısıyla over rezervlerini ve reproduktif süreçleri etkilemediği sonucuna varılmıştır. Beriplastın diğer bir içeriği olan

aprotinin plazminin etkili bir inhibitörüdür. Tavşanlarda hCG ile indüklenen ovulasyonu da anlamlı düzeyde inhibe ettiği ancak oosit olgunlaşmasını ve foliküler oositleri etkilemediği bulunmuştur [123]. Biz de hiperstimüle rüptür modeli oluşturduğumuz sıçanlarda Beriplastın over rezervlerine etkilerini inceledik ve tüm folikül sayılarını sham grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir farka rastlamadık. Bu da Beriplast'ın reproduktif cerrahide hemostatik olarak biyogüvenli olduğunu akla getirmektedir.

Over rezervlerini etkileyen ovülatuar süreçte lokal olarak birçok maddenin rol aldığı bilinmektedir. Bunlar arasında araşidonik asit metabolitleri, histamin, bradikinin, anjiyotensin-II, sitokinler ve proteolitik enzimler de (plazmin ve kollajenaz) yer almaktadır. Ovulasyon sırasında folikül duvarının bağ dokusunun yıkımı proteolitik enzim aktivitesine bağlıdır. Rat graaf foliküllerinde bulunan kollajenolitik enzimler folikül duvarını yıkarak bu sürece katkıda bulunur. Gonadotropinlerin olgun ovaryan foliküllerde plazminojen aktivatorünün sentezini stimüle ederek ovulasyonu indüklediği öne sürülmüştür. Plazminojen aktivatörü foliküler sıvıdaki plazminojeni etkileyerek plazminin üretilmesine ve foliküler duvar dokusunun zayıflatılmasına yardımcı olur. Dolayısıyla ovaryan plazminojen aktivatörü inhibitörlerinin (indometasin, traneksamik asit, vs.) ovulasyonu engellediği bilinmektedir. Traneksamik asitin, hCG ile indüklenen ovulasyonu engellediği, doza bağlı olarak da foliküler dejenerasyonu arttırdığı ancak kontrol overlere kıyasla anlamlı olmadığı kaydedilmiştir [123]. Ayrıca prostaglandin ile indüklenen veya forbol ester ile indüklenen ovulasyonu yine doza bağlı olarak inhibe ettiği ve ovülatuar etkinliği %67'den %37'e düşürdüğü gösterilmiştir [124]. Farklı bir çalışmada immatür ratlara in vitro perfüzyon sistemi ile PMSG(Pregnant mare serum gonadotropin) ve LH uygulanmasının ardından traneksamik asit enjeksiyonuyla birlikte 3 saat içinde doza bağlı olarak ovulasyonun %75 oranında düştüğü izlenmiştir [125]. Biz de traneksamik asit içeren Transamine'in hiperstimüle rüptür sıçan modelinde overlerde sadece sekonder folikül sayılarında sham ve diğer ajanların uygulandığı gruplara kıyasla anlamlı düşüşler izledik ancak Graaf folikül sayılarında veya dejeneratif veya kistik folikül sayılarında önemli bir farka rastlamadık.

Ankaferd içeriğinde bulunan meyan kökü ekstraktındaki bir flavonoid olan izolikuritigeninin anti-inflamatuar, antimikrobiyal, anti-diyabetic ve anti-tusif bir ajan olduğu bilinmektedir. İnsanda alınabilecek günlük doz aralığındaki dozlarda izolikuritigeninin in vitroda fare folikül büyümesi ve hormon üretimini etkilemediği ancak yüksek dozlarda uygulanmasının antral foliküllerin büyümesini engellediği ve estradiol ve öncül hormonların, testosteronun ve progesteronun üretimini bozduğu kaydedilmiştir [126]. Biz de hiperstimüle rüptür sıçan modelinde Ankaferd kullandığımız overlerde sadece sekonder folikül sayılarında Transamine grubuna kıyasla anlamlı bir farka rastladık ancak sham grubuna kıyasla önemli bir düşüş görmedik. Ayrıca Graaf folikül sayılarında veya kistik ve dejeneratif folikül oranlarında önemli bir farka rastlamadık. Bu da jinekolojik cerrahide over rezervleri açısından Ankaferd'in Beriplast gibi güvenli şekilde kullanılabilceğini düşündürmüştür. Ayrıca over rezervi açısından primordiyal ve primer foliküllerin etkilenmemesi potansiyel olarak bu foliküllerin kullandığımız maddelere resistansı olduğunu söyleyebiliriz.

Hemostatik ajanların dokuda kullanımının etkililiğinin yanı sıra güvenliliği de cerrahi açıdan önem arz etmektedir. Bu ajanların postoperatif komplikasyonlara da neden olan patolojik etkileri in vivo çalışmalarda ortaya konması gereken konular arasında yer alır. Over histolojisini ve fizyolojisini etkileyebilecek histopatolojik parametreler arasında inflamasyon, ödem, hemoraji, vaskülarizasyon ve fibrozis yer alır. Fibrin- trombin kombinasyonu içeren fibrin yapıştırıcı ile Bio-Glue ve Adherus'un (dural yapıştırıcı) karşılaştırıldığı bir spinal kord hasarı modelinde fibrin yapıştırıcı uygulanan grubun kontrol grubu ile benzer inflamasyon skorlarına sahip olduğu görülmüş, Adherus ve Bio-Glue'nun ise yüksek inflamasyona ve hemiparezi gibi nörolojik hasarlara da sebep olduğu görülmüştür [127]. Ovaryan kistektomi yapılan endometriyozisli hastalarda ovaryumu kapatmak için bir fibrin yapıştırıcı olarak Tissucol kullanıldığında da inflamasyona rastlanmamıştır [116]. Biz de insizyon oluşturduğumuz hiperstimüle overlerde fibrin-trombin içeren Beriplast uyguladığımızda herhangi bir inflamasyona rastlamadık. Ancak fibrozisi sadece opere overde diğer gruplara göre anlamlı olarak arttırmıştır.

Klinikte hemoraji önlemek ve tedavi etmek amacıyla sıkça kullanılan traneksamik asitin refraktör melazma hastalarına oral olarak uygulandığı bir

çalışmada hastaların deri biyopsilerinin histopatolojik ve immunhistokimyasal değişimleri 12 haftalık tedavi sonrası incelenmiş ve dermal inflamasyonun hastaların %33,3'ünde düştüğü ve dermal ödemin %28,5'inde azaldığı görülmüştür. Ancak hastaların %14,28'inde papiller dermal fibrozis görülmüştür. Bazal membran bileşenlerinden tip IV kollajenin tedavi sonrası 30 hastanın beşinde iyileştiği, 13 hastada mast hücre sayısının azaldığı, vasküler yoğunluğun 12 hastada azaldığı da kaydedilmiştir. Mast hücreleri, vaskülarite, inflamasyon ve ödemin azalması traneksamik asitin mast hücrelerini inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterdiğini akla getirmiştir [128]. Tersine çalışmamızda histopatolojik skorlardan sadece vaskülarizasyonda traneksamik asit kullandığımız opere overde, non-opere overe kıyasla anlamlı bir artış görülmüş ve literatür ile arasındaki farkın ajanı lokal olarak kullanmamız ve daha kısa süreli olarak uygulamamızdan kaynaklandığını düşündürmüştür. Histopatolojik değerlendirmede ciddi bir inflamasyona rastlanmaz iken inflamasyon göstergelerinden TGF- $\beta$ 1 ve TNF $\alpha$ 'nın dokudaki reaktivitelerini sham grubuna kıyasla değiştirmede kaydedtik. Bu da Transamine'in over histopatolojisinde ciddi yan etkilere yol açmadığını göstermektedir.

Ankaferd ile adrenalinin histopatolojik etkilerinin karşılaştırıldığı bir hemorajik sistit modelinde konjesyon, ödem, nekroz ve ülserasyon skorlarının açısından Ankaferd uygulanan grupta, adrenaline göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür [129]. Çalışmamızda over histopatolojisine mikroskopik olarak baktığımızda Ankaferd'in her iki overde diğer gruplara göre anlamlı şekilde inflamasyonu arttırdığı görüldü. Ankaferd uygulanan opere over ve non-opere over arasında ise inflamasyon skorunda anlamlı fark izlenmediğinden yapılan müdahalenin intraperitoneal olarak diğer overi ve organları da etkilediğini söyleyebiliriz. Yine fibrozis skoru Ankaferd uygulanan bilateral over dokusunda anlamlı olarak yükselmiştir. Beriplast ve Ankaferd'in fibrozis oluşturma potansiyelleri nedeniyle beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir. Ödem ve hemorajik skorlarda ise hiçbir materyalin sham grubundan farkı olmadığı ve birbirlerine göre üstünlükleri olmadığı görülmüştür.

Trombositler tarafından yara iyileşme sürecinde çok erken salınan TGF- $\beta$  immün ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisinden sorumludur. TGF- $\beta$  ayrıca granülasyon dokusu ve hücre dışı matriksin birikimi için stimülasyon sağlar.

Dokuların tekrar modellenmesinin son aşamaları için de önemli olan TGF- $\beta$  kollajen tip III'ün kollajen tip I'e dönüşümüne aracılık eder. Ayrıca yara iyileşmesi sırasında keratinosit migrasyonu indüklemek için keratinosit proliferasyonunu ve integrin ekspresyonunun modülasyonunu uyararak yara epitelizasyonunu da destekler [130]. Biz de çalışmamızda hiperstimüle overde oluşturduğumuz insizyonun iyileşmesinde Beriplast, Transamin ve Ankaferd'in TGF- $\beta$ 1'in doku düzeylerine etkilerini immunohistokimyasal olarak inceledik.

Fibrin yapıştırıcı ve Vicryl sütürlerin pterigium cerrahisinde konjonktival otogreft uygulamasının ardından oküler yüzeyde inflamasyona etkisini araştıran bir makalede gözyaşında TGF- $\beta$ 1 tespit edilmiş ve postoperatif 1. ve 30. günlerde sütün grubuna kıyasla yapıştırıcı kullanılan grupta seviyelerinin arttığı izlenmiştir. Bu da fibrin yapıştırıcının postoperatif iyileşme sürecinde sütürlere kıyasla daha onarıcı bir mikroçevre oluşturduğunu göstermektedir [131]. Çalışmamızda doku yapıştırıcısı olarak da kullanılan Beriplast'ın immunohistokimyasal skorlarına baktığımızda ise TGF- $\beta$ 1 ile boyanan preparatlarda opere over kortekslerinde non-opere olanlara kıyasla anlamlı bir artış olduğu ve diğer gruplara kıyasla en yüksek istatistiksel farkın Beriplast uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda Beriplast uygulanan opere overlerin kortikal ve medullar TGF- $\beta$ 1 reaktivitleri sham ve diğer ajanların uygulandığı gruplara kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır. Bu sonuç Beripast'ın uygulandığı yer dışında etki etmediği, diğer over korteksinde aşırı inflamasyona neden olmadığını ve özellikle kortikal iyileşmeyi hızlandırdığını göstermektedir.

Traneksamik asitin inflamasyon düzeylerine etkileri yapılan az sayıda in vitro çalışmalar ile araştırılmıştır ancak in vivo anti-inflamatuvar etkinliğinin derecesi halen belirsizliğini korumaktadır [132]. Örneğin TGF- $\beta$  uygulanan NIH-3T3 hücrelerinde plazminojen mRNA ekspresyonu ve plazmin aktivitesi izlenmiş, traneksamik asit uygulandığında plazminojen/plazminojen aktivasyon bağlanmasını hücre yüzeyinde engellendiği ve aprotinin uygulandığında plazmin aktivitesinin inhibisyonu da kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak ekzogen plazminogenin varlığında veya yokluğunda kollajen degradasyonu azalmıştır [133]. Farklı bir in vitro çalışmada rat mezangiyal hücrelerde traneksamik asite benzer bir plazminojen aktivatör inhibitörü olan PAI-1'in mutasyonunun plazmine bağlı ECM

degradasyonunu güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca kültüre alınmış nefritik glomerüllerde mutasyonla birlikte yükselen TGF- $\beta$ 1 düzeyine traneksamik asitin ise etkisi olmamıştır [134]. Benzer şekilde in vivo çalışmamızda Transamin grubunda kortikal TGF- $\beta$ 1 ekspresyonu gruplar arasında ve non-opere overlere kıyasla anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak medullar TGF- $\beta$ 1 ekspresyonu opere over korteksinde ise traneksamik asit uygulanmasıyla birlikte artmış fakat bu artış gruplar arasında anlamlılık arz etmemiştir. Sonuç olarak traneksamik asitin in vivo şartlarda TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunu etkilemediği söylenebilir.

Ankaferd ajanının içinde bulunan, halk arasında dağ kekiği olarak bilinen Thymus vulgaris (TV) geleneksel tıpta antimikrobiyal, antioksidan ve anti-inflamatuar etkileriyle bilinmektedir. TV'nin deneysel otoimmün ensefalomyelitiste klinik semptomlara, histopatolojik skorlara ve TGF- $\beta$  gibi anti-inflamatuar sitokinlerin üretimine etkilerini araştıran bir çalışmada kekik ekstraktı uygulanan farelerde TGF- $\beta$  üretimi artmıştır [135]. TV'nin normal insan dermal fibroblastlarında ultraviyoleye karşı fotoprotektif etkilerini inceleyen başka bir çalışmada TV'nin TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunu arttırdığı ve bunun da MMP-1 ve MMP-3 üretimini baskılayarak prokollajen tip I ve elastinin parçalanmasını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca IL-6 proteinin aktivasyonunu da anlamlı derecede azaltarak inflamasyonu engellemiştir [136]. Biz de çalışmamızda hiperstimüle over sütür modelinde Ankaferd uygulanan ratların opere overlerinde medullar TGF- $\beta$ 1 reaktivitesinin, non-opere overlere kıyasla anlamlı düzeyde arttığını izledik. Ancak kortikal boyanmalarda ve gruplar arasında böyle bir farka rastlamadık. Cerrahi kesiler kortikal uygulanmasına rağmen Ankaferd'in etki bölgesinin medulla olmasının sebebi, over medullasında kortekse nazaran daha çok bulunan ECM'nin tekrar modellenmesinde rolü olan TGF- $\beta$ 1 üzerinden etki göstermesi olabilir.

Yara iyileşmesinde ortaya çıkan büyüme faktörleri, sitokinler, mitojen ve kemotaktik faktörler dokuda immünohistokimyasal yöntemlerle saptanabilmektedir. Normal iyileşme sürecinin bir parçası olarak salınan bu mediatörler proliferatif fazı uyaran inflamasyonun çeşitli sebeplerle artması durumunda dokuda fazla miktarda ve uzun sürede saptanabilirler. Monosit kaynaklı TNF $\alpha$ , yara iyileşmesinde inflamatuvar yanıtın süresine göre yararlı veya zararlı rol oynayabilmektedir. Lokal veya sistemik

olarak artmış TNF $\alpha$  bozulmuş yara iyileşmesi sistemiyle ilişkili bulunmuştur [135,136,137].

Hemostatik ve anti-fibrinolitik ajanlar veya doku adhesivlerin etkinliği TNF $\alpha$  aracılı inflamasyona etkileri açısından cerrahilerde ve yara iyileşmesi çalışmalarında sıklıkla araştırılmaktadır. Piterigium cerrahisinde fibrin yapıştırıcı kullanımının inflamatuvar sitokin düzeylerine etkilerini inceleyen bir çalışmada postoperatif lakrimal TNF $\alpha$  seviyesinin preoperatif döneme kıyasla sütür grubunda arttığı fakat yapıştırıcı kullanılan grupta azaldığı görülmüştür [131]. Fibrinojen tipinin makrofaj davranışı üzerine etkisinin araştırıldığı farklı bir çalışmada fibrin jellerin makrofajdan antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarırken çözünür fibrinojenin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı görülmüştür [140]. Bizim çalışmamızda over dokusunda ilk kez bakılan makrofaj kaynaklı TNF $\alpha$  medullar ve kortikal düzeylerinin Beriplast grubunda sham grubuna benzer olduğu ve Ankaferd uygulanan gruba kıyasla da daha az salgılandığı görülmüştür. TNF $\alpha$  immünreaktivitesi Beriplast uygulanan opere ve non opere overler arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Sonuç olarak inflamasyon açısından Beriplast jinekolojik cerrahide güvenli sayılabilir.

İn-vitro olarak plazminin proinflamatuvar süreci uyarması, plazmin inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki elde edilebileceğini düşündür. Traneksamik asit plazmin ile indüklenen proinflamatuvar cevapları inhibe edebilmektedir. E.coli ile uyarılan bir endotoksemi modelinde intravenöz olarak uygulanan traneksamik asit, lipopolisakkarit ile indüklenen plazmin aktivasyonunu güçlü şekilde inhibe ederken insanda endotoksemiye eşlik eden proinflamatuvar süreçlerin aktivasyonuna ve özellikle TNF $\alpha$  ve interlökin düzeylerine etki etmediği kaydedilmiştir. Çalışmamızda ise lokal olarak uyguladığımız traneksamik asit ile plazmin inhibisyonunun antiinflamatuvar etkisini görmekteyiz. Medullar ve kortikal TNF $\alpha$  düzeyleri traneksamik asit uygulanan opere overde ve hatta non-opere overde dahi sham grubundan ve diğer ajanlardan daha düşük immünreaktivite göstermiştir. Tüm bunlar traneksamik asitin opere edilmeyen sham grubu ratlarında görülen fizyolojik düzeylerde inflamasyondan daha azına yol açtığı ve aynı zamanda anti-inflamatuvar etkinliğe sahip olabileceği anlamına gelmektedir.

Operasyonlar sırasında mukozal yüzeylerin hasarlayıcı faktörlere veya kesilere maruz kalması patolojik süreçleri başlatarak dokuda inflamatuvar sürece ve hemorajik erozyonlara yol açabilir. Ankaferd gibi farklı bitki ekstraktları içeren kanamayı durdurucu ajanlar bu tip hasarların onarımında umut verici olabilir. Hasgul ve ark. ratlarda asetilsalisilik asit ile oluşturdukları akut gastrik mukozal hasarda Ankaferd'in biyokimyasal ve histopatolojik etkilerini incelemişlerdir. Ankaferd'in hasarla birlikte artan proinflamatuvar sitokinlerden TNF $\alpha$  plazma düzeylerini düşürdüğü ve hasarın indüklediği diğer oksidatif ve inflamatuvar değişiklikleri hafiflettiği gösterilmiştir [141]. Farklı bir çalışmada sıçan femur kırık modeline Ankaferd kullanımının iyileşme sürecinde oksidatif strese ve inflamatuvar süreçlere etkileri incelenmiş ve kırık grubunda TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeylerinin 7. günde arttığı fakat Ankaferd uygulanan kırık grubunda azaldığı izlenmiştir. Biz de hiperstimüle overlere sütür modelinde lokal olarak Ankaferd uyguladığımız grupta diğer gruplara kıyasla kortikal ve medullar TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığını ancak bu artışların anlamlı olmadığını gördük. Over cerrahisinde Ankaferd'in etki mekanizmasının anlaşılması için daha uzun süreli veya Ankaferd'in içeriğindeki ekstraktların sistemik olarak uygulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

MMP'ler makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositleri, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipleri tarafından salınırlar [142]. Matriksin ve ECM'nin enzimatik bileşenleri olarak da gösterilirler. MMP'ler büyüme, normal doku yapımı, yara iyileşmesi ve dokunun tekrar modellenmesi, anjiyogenez ve bağışıklık gibi birçok biyolojik süreçte büyük rol oynarlar. Ayrıca aterom, artrit, kanser ve doku ülserasyonu ile giden hastalıklarda yara iyileşmesi sürecinde de rol alırlar. MMP'lerin doku inhibitörleri olan TIMP'ler (tissue inhibitors of matrixmetalloproteinases) ile katalize edilerek dengede tutulurlar. TIMP ile ilişkisinde MMP lehine artış dokulardaki aşırı mitojenik aktiviteyi engeller.

MMP-2 ve MMP-9, overde ve foliküler sıvıda diğer jelatinazlar ile birlikte bulunan ana proteinazlardır ve diğer jelatinazlarla birlikte yumurtalık apikal duvarının yumuşamasını sağlayarak kümülüs-oosit hücre kompleksinin periovaryan boşluğa atılmasında, yani ovulasyonda büyük önem arz etmektedir [143]. Diğer MMP'lerden farklı olarak MMP-2 ve 9 fibronektin birimine sahiptirler. Mazziere ve



ark. yüzeyle bağılı pro-MMP-2'nin, hücre yüzeyi ile ilişkili plazmin sistemi tarafından aktive edilebildiğini, bununla birlikte çözünür plazminin tarafından bozulduğunu bildirmiştir [144]. MMP-2 ayrıca, anjiyojenik endotelial hücrelerin ve melanom hücrelerinin hücre yüzeyinde  $\alpha V\beta 3$  integrinine bağlanarak lokalize edilebilmiştir [145]. Ratlarda renal hasarların iyileşmesinde biyolojik adhesivlerin farklı MMP aktivitelele üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada hasarlı gruba kıyasla adhesive kullanılan ratlarda MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin 2. ve 6. günlerde arttığı ve daha sonra fizyolojik düzeylere döndüğü kaydedilmiştir [146]. MMP-2'nin yara iyileşmesinde granülasyon dokusunun oluşumu ve iyileşmesinde, dokuların uzun süreli tekrar modellenmesinde etkili olduğı düşüldüğünde, çalışmamızda MMP-2 reaktivitesinin Beriplast uygulanan opere overlerin korteksinde ve medullasında sham grubundan ve diğler ajanlardan daha yüksek düzeyde görülmesi anlamlıdır.

MMP-2'nin iyileşme sürecinde fibroblast farklılaşmasını geciktirdiğı ve travmatik hasarlar sonrasında hipertrofik skarlanmayı önleyebildiğı düşünölmüştür [147]. MMP-9'un jelatinolitik aktivitesi ise sadece erken yara iyileşmesinde görölmüştür. MMP-9 farklı stimuluslarla nötrofil ve makrofajlarda üretilir. Travma sonrasında hastalardan toplanan serum örneklerinde MMP-9 eksresyonları incelendiğinde hasar sonrası 6. saatte arttığı kaydedilmiştir [148]. Fakat oral mukozada iyileşen lezyonlarda jelatinazların konsantrasyonu hasar sonrası 2 ve 4. günlerde artmıştır. Burada inflamatuvar reaksiyon sırasında keratinosit göçünün ikincil MMP-9 ekspresyonuna neden olduğı iddia edilmiştir [147]. Beriplast gibi doku yapıştırıcılarının travma veya hasar sonrası dokuda yara iyileşme sürecine etkilele, başlangıçta etkilenen bölgede ciddi koagüle bir hematoma oluşturmak ve zamanla nekrotik alan çevresinde granülasyon dokusunun görülmesi ve inflamatuvar inflamasyonun artmasıyla olabilmektedir. Bu nekrotik alanın düzenlenmesinde ve dokunun tekrar modellenmesinde görev alacak MMP-9 ekspresyonunun artışı çalışmamızda Beriplast uygulanan over dokularında görülmesi literatürü desteklele niteliktedir. Beriplast jel yapısı nedeniyle doku yüzeyinde uzun süre kaldığı için proinflamatuvar süreç uzadığı için TGF b ve MMP düzeylele daha yüksek bulunabilmektedir. Bizim de çalışmamızda postop 21. gündeki dokular değerlendirilmiş ve diğler gruplara göre yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada fibrin yapıştırıcının yarılanma ömrünün 25 gün olduğı ve 9 haftada tamamen yerini

granülasyon dokusuna bıraktığı görülmüştür. Fibrin yapıştırıcıların immünojenik özellikleri azaltılarak bu seviyeler indirilebilir [149].

Tümör hücreleri tarafından invaziv davranışları düzenlemek için üretilen MMP'ler in vitro çalışmalarda da ilgi çekmektedir. Yine bir in vitro çalışmada glioma ve glioblastoma hücrelerinde aprotinin ve traneksamik asitin hücrelerin göç hızını etkilemediği ve dolayısıyla MMP'ler üzerinde ciddi etkilerinin olmadığı öne sürülmüştür [150]. Ciddi cerrahi sonrası dokulardaki ve kandaki MMP düzeyleri de in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Kardiyopulmoner bypass sonrası çocuklarda MMP'lerin plazma profillerini inceleyen bir çalışmada aprotinin uygulamasının özellikle MMP-8 ve MMP-9 düzeylerini düşürdüğü ve bununla ilişkili olarak sitokin indüksiyonunun azaldığı bulunmuş ancak traneksamik asit uygulanan çocuklarda böyle bir etki görülmemiştir [151]. Biz de çalışmamızda aprotinin içeren Beriplast uygulamasıyla MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinde artışlar izlerken traneksamik asit içeren Transamin grubunda overlerin korteks veya medullalarında hiçbir MMP düzeyinde değişime rastlamadık. Transaminin plazmin inhibisyonu ile MMP-2 ve 9 aracılı inflamatuvar sitokin salınımını engelleyerek hem inflamasyonu düşürdüğü hem de doku iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülebilir.

Ankaferd içerisinde bulunan Glycyrrhiza glabra'nın (Meyan otu) içeriğindeki isoflavon olan formononetinin meme kanseri hücrelerinde MMP-2 ve MMP-9 eksresyonunu azalttığı ve TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonlarını arttırdığı kaydedilmiştir. Dolayısıyla kanser hücre migrasyonu ve invazyonunda etkili olduğu söylenmektedir [152]. Yine Ankaferd içeriğinde bulunan Vitis vinifera (kırmızı asma üzümü) ekstraktlarının bir in vitro vasküler inflamasyon modelinde endotelial ve monositik hücrelerde MMP profillerine etkileri incelendiğinde doza bağlı olarak endotelial hücrelerde MMP-2 ve MMP-9 salınımını ve inflame monositlerde MMP-9 üretimini inhibe ettiği kaydedilmiştir. Biz de insizyon sonrasında Ankaferd uyguladığımız hiperstimüle overlerde MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinde sham grubuna kıyasla anlamlı bir değişikliğe rastlamadık fakat insizyon ile artması beklenen MMP düzeylerini Beriplast'ın aksine, yeterince düşürdüğünü ve fizyolojik düzeylerin biraz üzerinde tutabildiğini kaydettik. Ancak Ankaferd'in MMP'lerle ilişkisinin tam olarak ortaya konabilmesi için ileri çalışmalarla diğer MMP tipleri de doku ve serum düzeyinde incelenmesi gerekmektedir.

Özetle, hayvan modeli olarak literatüre kazandırdığımız bu çalışmamızda kullandığımız hemostatik materyaller olan Beriplast, traneksemik asit ve Ankaferd kullanımı, kanama zamanı, AMH düzeyi ve adhezyon açısından birbirlerine üstün olmayıp sham grubuyla da farklılık göstermemiştir. Minimal inflamasyon ve fibrozisin görüldüğü Ankaferd'in başka çalışmalarda inflamasyonu azalttığı görüldüğünden bu alanda daha çok randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Fibrin ve trombin içeriği nedeniyle immün yanıtın fazla görüldüğü Beriplast ise önceliğimiz olan over rezervine etki etmediğinden kullanımı tercih edilebilir. Traneksamik asit ise diğerleriyle benzer hemostaz sağlamanın yanısıra antiinflamatuvar olarak da etki göstermiş, ayrıca kolay bulunabilir ve düşük maliyetli oluşuyla önerilebilir bulunmuştur. Genel olarak bu ajanların over dokusuna sütür ve koter kullanımına nazaran daha az zarar verdikleri aşikardır ve oluşturduğumuz modele benzer fragil ve kanamalı over senaryolarında ise alternatif olarak güvenle kullanılabilirler.

#### **Çıkar Çatışması:**

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı yoktur.

Çalışmamız Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) ve The ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) ilkelerine uygundur.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] J. Rousou *et al.*, “Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 97, no. 2, pp. 194–203, Feb. 1989.
- [2] B. L. Hoffman, L. O. Schorge, J. I. Schaffer, Li. M. Halvorson, K. D. Bradshaw, and F. G. Gunninham, “williams Gynecology,” 2015, pp. 533–534.
- [3] J. Brown, C. Farquhar, J. Beck, C. Boothroyd, and E. Hughes, “Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, J. Brown, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [4] M. Amita *et al.*, “Molecular mechanism of the inhibition of estradiol-induced endometrial epithelial cell proliferation by clomiphene citrate,” *Endocrinology*, vol. 151, no. 1, pp. 394–405, 2010.
- [5] R. A. Lobo, L. R. Granger, V. Davajan, and D. R. Mishell, “An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy,” *Fertil. Steril.*, vol. 37, no. 6, pp. 762–766, 1982.
- [6] K. R. Eckmann and D. R. Kockler, “Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome,” *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 43, no. 7–8. pp. 1338–1346, 2009.
- [7] J. Haas and R. F. Casper, “In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole,” *Fertil. Steril.*, vol. 108, no. 4, pp. 568–571, Oct. 2017.
- [8] A. Kaipia and A. J. W. Hsueh, “Regulation of ovarian follicle atresia,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 59, no. 22, pp. 349–363, 1997.
- [9] E. Ekerhovd, “[Ovulation induction by means of letrozole].,” *Ovulasjonsinduksjon ved bruk av letrozol.*, vol. 129, no. 5, pp. 412–415, 2009.
- [10] A. Requena *et al.*, “Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis,” *Human Reproduction Update*, vol. 14, no. 6. pp. 571–582, 2008.
- [11] İbrahim Veysel Fenkçi, “Üreme Sağlığı ve Üremeye Yardımcı Tedaviler,” 2012, p. 138.
- [12] M. Van Wely *et al.*, “Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A cochrane review,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 18, no. 2, p. 111, 2012.
- [13] J. E. Buster, “Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 6th Edition,” *Fertil. Steril.*, pp. 201–246, 1999.
- [14] D. C. Schoot *et al.*, “Endocrinology: Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women,” *Hum. Reprod.*, vol. 9, no. 7, pp. 1237–1242, 1994.
- [15] M. He, L. Zhao, and W. B. Powell, “Optimal control of dosage decisions in controlled ovarian hyperstimulation,” *Ann. Oper. Res.*, vol. 178, no. 1, pp. 223–245, 2010.
- [16] D. C. Check JH, Goldberg BB, Kurtz A, Adelson HG, “Serum estradiols versus pelvic sonography in monitoring HMG therapy.,” *Int J Fertil.* 1985;30(2)61-3., 1985.
- [17] Y. K. Urman B, “Yardımcı üreme teknikleri. Reprodüktif endokrinoloji ve İnfertilite.,” 2006, pp. 171–175.
- [18] G. T. Bozdağ G, “Yardımcı üreme teknolojileri. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite.,” 7th ed., G. S. Erk A, Ed. 2007, p. 1215–74.
- [19] B. H. Tarlatzis BC, *Antagonistic analogs of GnRH: preferable stimulating protocol. Textbook*

*of Assisted Reproductive Techniques*. 2001.

- [20] E. Davis and A. A. Hellebaum, "Observations on the experimental use of gonadotropic extracts in the human female," *J. Clin. Endocrinol*, vol. 4, pp. 400–409, 1944.
- [21] E. Zivi, A. Simon, and N. Laufer, "Ovarian hyperstimulation syndrome: Definition, incidence, and classification," *Seminars in Reproductive Medicine*, vol. 28, no. 6. pp. 441–447, 2010.
- [22] D. Navot, P. A. Bergh, and N. Laufer, "Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment," *Fertil Steril*, vol. 58, pp. 249–261, 1992.
- [23] J. G. Schenker and D. Weinstein, "Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey," *Fertil. Steril.*, vol. 30, no. 3, 1978.
- [24] J. G. Schenker and W. Z. Polishuk, "The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 6, no. 2, 1976.
- [25] N. McClure *et al.*, "Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome," *Lancet*, vol. 344, pp. 235–236, 1994.
- [26] D. O. Bates and S. J. Harper, "Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors," *Vascular Pharmacology*, vol. 39, no. 4–5. pp. 225–237, 2002.
- [27] H. Binder *et al.*, "Association of FSH receptor and CYP19A1 gene variations with sterility and ovarian hyperstimulation syndrome," *Reproduction*, vol. 135, no. 1, pp. 107–116, 2008.
- [28] D. Shweiki, A. Itin, G. Neufeld, H. Gitay-Goren, and E. Keshet, "Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis," *J.Clin.Invest*, vol. 91, no. 5, pp. 2235–2243, 1993.
- [29] D. Meirow, J. G. Schenker, and A. Rosler, "Ovarian hyperstimulation syndrome with low oestradiol in non-classical 17 $\alpha$ -hydroxylase, 17,20-lyase deficiency: What is the role of oestrogens?," *Hum. Reprod.*, vol. 11, no. 10, 1996.
- [30] Y.-C. Ou *et al.*, "Thromboembolism after ovarian stimulation: Successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: Case report," *Hum. Reprod.*, vol. 18, no. 11, pp. 2375–2381, 2003.
- [31] A. Raziel, S. Friedler, M. Schachter, D. Strassburger, E. Mordechai, and R. Ron-El, "Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome.," *Hum. Reprod.*, vol. 17, no. 1, pp. 107–110, 2002.
- [32] S. Mashiach, D. Bider, O. Moran, M. Goldenberg, and Z. Ben-Rafael, "Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy," *Fertil. Steril.*, vol. 53, no. 1, pp. 76–80, 1990.
- [33] H. D. Cremisi and W. E. Mitch, "Profound Hypotension and Sodium Retention With the Ovarian Hyperstimulation Syndrome," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 24, no. 5, pp. 854–857, 1994.
- [34] Y. Abramov, U. Elchalal, and J. G. Schenker, "Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study.," *Fertil. Steril.*, vol. 71, no. 4, pp. 645–51, 1999.
- [35] R. Arya *et al.*, "Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy.," *Br. J. Haematol.*, vol. 115, no. 1, pp. 153–155, 2001.
- [36] A. Delvigne and S. Rozenberg, "Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)," *Human Reproduction Update*, vol. 9, no. 1. pp. 77–96, 2003.
- [37] R. G. Forman, R. Frydman, D. Egan, C. Ross, and D. H. Barlow, "Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention.," *Fertil. Steril.*, vol. 53, no. 3, pp. 502–509, 1990.
- [38] J. S. Younis, D. Zeevi, R. Rabinowitz, N. Laufer, and J. G. Schenker, "Transient liver

- function tests abnormalities in ovarian hyperstimulation syndrome,” *Fertil. Steril.*, vol. 50, no. 1, pp. 176–178, 1988.
- [39] C. Der Chen, M. Y. Wu, H. F. Chen, H. N. Ho, and Y. S. Yang, “Relationships of serum pro-inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor with liver dysfunction in severe ovarian hyperstimulation syndrome,” *Hum. Reprod.*, vol. 15, no. 1, pp. 66–71, 2000.
- [40] A. GOLAN, R. RON-EL, Ar. HERMAN, and Y. SOFFER, “Ovarian Hyperstimulation Syndrome,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 44, no. 6, pp. 430–440, Jun. 1989.
- [41] G. Bozdağ and P. Tokdemir Çalış, “Ovarian hyperstimulation syndrome: An update for prediction, prevention and treatment,” *Türk Jinekoloji ve Obstet. Dern. Derg.*, vol. 9, no. 4, 2012.
- [42] J. Bland Sutton, “Remarks ON SALPINGITIS AND SOME OF ITS EFFECTS.,” *Lancet*, vol. 136, no. 3510, pp. 1206–1209, 1890.
- [43] B. L. Hoffman, J. I. Schorge, Lohn O. Schaffer, and Li. M. Halvorson, “Williams Jinekoloji,” in *Nobel Tıp Kitabevi*, G. Yıldırım, Ed. 2015, pp. 270–271.
- [44] J. P. Nichols DH, “Torsion of the adnexa.,” *Clin Obs. Gynecol.*, vol. 28, no. 2, p. 375–80., 1985.
- [45] D. Hasiakos, K. Papakonstantinou, A. Kontoravdis, L. Gogas, L. Aravantinos, and N. Vitoratos, “Adnexal torsion during pregnancy: Report of four cases and review of the literature,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 34, no. 4pt2, pp. 683–687, Aug. 2008.
- [46] M. P. Fazilet Kübra BOYNUKALIN, Süleyman GÜVEN, Emine Seda GÜVEN, “Over Torsiyonuna Genel Bakış,” *Journal, Kocatepe Med.*, pp. 30–35, 2016.
- [47] M. a Helvie and T. M. Silver, “Ovarian torsion: sonographic evaluation.,” *J. Clin. Ultrasound*, vol. 17, no. 5, pp. 327–332, 1989.
- [48] S. B. Vijayaraghavan, “Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion,” *J. Ultrasound Med.*, 2004.
- [49] P. G. McGovern, R. Noah, R. Koenigsberg, and A. B. Little, “Adnexal torsion and pulmonary embolism: Case report and review of the literature,” *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1999.
- [50] S. Zweizig, J. Perron, D. Grubb, and D. R. Mishell, “Conservative management of adnexal torsion,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 168, no. 6, pp. 1791–1795, Jun. 1993.
- [51] J. G. Hallatt, C. H. Steele, and M. Snyder, “Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: A study of 173 surgical cases,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984.
- [52] V. D. Mandato, D. Pirillo, G. Ciarlini, G. Comitini, and G. B. La Sala, “Postcoital haemoperitoneum without vaginal injury, a clinical challenge,” *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, 2010.
- [53] S. Khonsary, “Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology,” *Surg. Neurol. Int.*, vol. 8, no. 1, p. 275, 2017.
- [54] J. Geddings and N. Mackman, “New players in haemostasis and thrombosis,” *Thromb. Haemost.*, vol. 111, no. 04, pp. 570–574, Nov. 2014.
- [55] Handin RI, “Kanama ve Tromboz,” in *Harrison İç Hastalıkları*, nobel tıp kitabevi, 2004, p. 354–360.
- [56] W. Z. Wysham, D. R. Roque, and J. T. Soper, “Use of Topical Hemostatic Agents in Gynecologic Surgery,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 69, no. 9, pp. 557–563, Sep. 2014.
- [57] “B E R İ P L A S T ® P C O M B İ S E T.” [Online]. Available: <https://pdf.ilacprospektusu.com/15720-beriplast-p-combi-set-3-ml-trombin-cozeltisi-ve-3-kub.pdf>.
- [58] B. Alving, M. Weinstein, J. Finlayson, J. Menitove, and J. Fratantoni, “Fibrin sealant:

- summary of a conference on characteristics and clinical uses,” *Transfusion*, vol. 35, no. 9, pp. 783–790, Sep. 1995.
- [59] T. C. Wind, W. R. Barfield, and J. T. Moskal, “The Effect of Tranexamic Acid on Transfusion Rate in Primary Total Hip Arthroplasty,” *J. Arthroplasty*, vol. 29, no. 2, pp. 387–389, Feb. 2014.
- [60] X. Xu, S. Xiong, Z. Wang, X. Li, and W. Liu, “Topical administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis of Randomized Controlled Trials,” *Drug Discov. Ther.*, vol. 9, no. 3, pp. 173–177, 2015.
- [61] J. Jahanshahi *et al.*, “Effect of Topical Tranexamic Acid on Bleeding and Quality of Surgical Field during Functional Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Triple Blind Randomized Clinical Trial,” *PLoS One*, vol. 9, no. 8, p. e104477, Aug. 2014.
- [62] J. Spegar *et al.*, “Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study,” *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 32, no. 3, pp. 303–310, Oct. 2011.
- [63] T. Waldow, M. Szlapka, M. Haferkorn, L. Bürger, K. Plötze, and K. Matschke, “Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures,” *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, vol. 55, no. 4, pp. 457–68, Jan. 2013.
- [64] K. Ker, D. Beecher, and I. Roberts, “Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 7, p. CD010562, Jul. 2013.
- [65] G. Karaca *et al.*, “Effect of ankaferd blood stopper in experimental peritoneal adhesion model,” *Ann. Surg. Treat. Res.*, vol. 90, no. 4, p. 213, 2016.
- [66] A. J. W. Hsueh, K. Eisenhauer, S. Y. Chun, S. Y. Hsu, and H. Billig, “Gonadal cell apoptosis,” in *RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH, VOL 51: PROCEEDINGS OF THE 1995 CONFERENCE*, 1996.
- [67] A. J. ZELEZNI, H. M. SCHULER, and L. E. REICHERT, “Gonadotropin-Binding Sites in the Rhesus Monkey Ovary: Role of the Vasculature in the Selective Distribution of Human Chorionic Gonadotropin to the Preovulatory Follicle\*,” *Endocrinology*, vol. 109, no. 2, pp. 356–362, Aug. 1981.
- [68] A. Pellicer, G. Ardiles, F. Neuspiller, J. Remohí, C. Simón, and F. Bonilla-Musoles, “Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography,” *Fertil. Steril.*, vol. 70, no. 4, pp. 671–675, Oct. 1998.
- [69] F. Martinez *et al.*, “Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles,” *Hum. Reprod.*, vol. 17, no. 3, pp. 634–640, Mar. 2002.
- [70] S. Altmäe *et al.*, “Aromatase gene (CYP19A1) variants, female infertility and ovarian stimulation outcome: a preliminary report,” *Reprod. Biomed. Online*, vol. 18, no. 5, pp. 651–657, Jan. 2009.
- [71] T. Singer, D. H. Barad, A. Weghofer, and N. Gleicher, “Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels,” *Fertil. Steril.*, vol. 91, no. 6, pp. 2616–2619, 2009.
- [72] K. M. Kahapola Arachchige, R. Wardrop, E. M. Lim, B. Stuckey, and N. Hadlow, “Waiting for an elevated FSH - Too late a marker of reduced ovarian reserve?,” *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 52, no. 5, pp. 460–464, 2012.
- [73] W. Sun, B. J. Stegmann, M. Henne, W. H. Catherino, and J. H. Segars, “A new approach to ovarian reserve testing,” *Fertil. Steril.*, vol. 90, no. 6, pp. 2196–2202, 2008.
- [74] G. J. Scheffer, F. J. M. Broekmans, M. Dorland, J. D. F. Habbema, C. W. N. Looman, and E. R. Te Velde, “Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility,” *Fertil. Steril.*, vol. 72, no. 5, pp. 845–851, 1999.

- [75] J. van Disseldorp *et al.*, “Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts.,” *Hum. Reprod.*, vol. 25, no. 1, pp. 221–7, 2010.
- [76] M. Demir, “Over Rezerv Tayininde En iyi Belirteç : Anti-Mülleriyen Hormon ( AMH ) Anti-Müllerian Hormone ( AMH ): As the Best Marker of Ovarian Reserve,,” *Türk Klin. Biyokim. Derg.*, vol. 11, no. 2, pp. 79–85, 2013.
- [77] M. F. Mutlu and A. Erdem, “Evaluation of ovarian reserve in infertile patients.,” *J. Turkish-German Gynecol. Assoc.*, vol. 13, no. 3, p. 196–203 8p, 2012.
- [78] W. M. Baarends *et al.*, “Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin- induced follicle growth,” *Endocrinology*, vol. 136, no. 11, pp. 4951–4962, 1995.
- [79] L. Pellatt *et al.*, “Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells,” *Fertil Steril*, vol. 96, no. 5, p. 1246–51 e1, 2011.
- [80] D. B. Seifer, D. T. MacLaughlin, B. P. Christian, B. Feng, and R. M. Shelden, “Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles,” *Fertil. Steril.*, vol. 77, no. 3, pp. 468–471, 2002.
- [81] A. De Vet, J. S. E. Laven, F. H. De Jong, A. P. N. Themmen, and B. C. J. M. Fauser, “Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian aging,” *Fertil. Steril.*, vol. 77, no. 2, pp. 357–362, 2002.
- [82] W. L. Ledger, “Clinical Utility of Measurement of Anti-Müllerian Hormone in Reproductive Endocrinology,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 12, pp. 5144–5154, Dec. 2010.
- [83] a Al-Qahtani *et al.*, “Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 63, no. 3, pp. 267–273, Sep. 2005.
- [84] H. W. R. Li, E. H. Y. Ng, B. P. C. Wong, R. A. Anderson, P. C. Ho, and W. S. B. Yeung, “Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination,” *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 29, no. 12, pp. 1443–1446, Dec. 2012.
- [85] S. Tsepelidis, F. Devreker, I. Demeestere, A. Flahaut, C. Gervy, and Y. Englert, “Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women,” *Hum. Reprod.*, vol. 22, no. 7, pp. 1837–1840, Jul. 2007.
- [86] A. L. L. Durlinger *et al.*, “Control of primordial follicle recruitment by anti-müllerian hormone in the mouse ovary,” *Endocrinology*, vol. 140, no. 12, pp. 5789–5796, 1999.
- [87] C. Y. Andersen and A. G. Byskov, “Estradiol and regulation of Anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: Analysis of small antral and preovulatory human follicles’ fluid,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 10, pp. 4064–4069, 2006.
- [88] D. Menzies and H. Ellis, “Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?,” *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 72, no. 1, pp. 60–3, Jan. 1990.
- [89] R. P. G. ten Broek, M. W. J. Stommel, C. Strik, C. J. H. M. van Laarhoven, F. Keus, and H. van Goor, “Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet*, vol. 383, no. 9911, pp. 48–59, Jan. 2014.
- [90] diZerega G. Diamond MP1, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, “Synergistic effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model.,” *Fertil Steril*, vol. 55(2), p. 389–94.
- [91] G. S. DiZerega, “Contemporary adhesion prevention,” *Fertility and Sterility*, vol. 61, no. 2, pp. 219–235, 1994.
- [92] R. W. Luijendijk *et al.*, “Foreign Material in Postoperative Adhesions,” *Ann. Surg.*, vol. 223, no. 3, pp. 242–248, Mar. 1996.
- [93] D. M. Duffy, G. S. DiZerega, “Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions,



- crystalloids in preventing them.," *J. Reprod. Med.*, vol. 41, no. 1, pp. 19–26, Jan. 1996.
- [94] G. S. diZerega, "Biochemical events in peritoneal tissue repair.," *Eur. J. Surg. Suppl.*, no. 577, pp. 10–6, 1997.
- [95] J.-A. P. Attard and A. R. MacLean, "Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention.," *Can. J. Surg.*, vol. 50, no. 4, pp. 291–300, Aug. 2007.
- [96] A. H. Maciver, M. McCall, and A. M. James Shapiro, "Intra-abdominal adhesions: Cellular mechanisms and strategies for prevention," *Int. J. Surg.*, vol. 9, no. 8, pp. 589–594, 2011.
- [97] L. Holmdahl, "The role of fibrinolysis in adhesion formation," *Eur J Surg Suppl*, 1997.
- [98] W. Arung, "Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions," *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 41, p. 4545, 2011.
- [99] A. F. Kocaay, S. U. Çelik, T. Eker, Ö. A. Çetinkaya, and V. Genç, "Intraperitoneal adhesions: pathogenesis, clinical significance, and prevention strategies," *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul. / Med. Bull. Sisli Hosp.*, no. 4, pp. 231–237, 2015.
- [100] G. Ahmad *et al.*, "Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD000475, Apr. 2008.
- [101] O. Erbas *et al.*, "Ovarian failure in diabetic rat model: Nuclear factor-kappaB, oxidative stress, and pentraxin-3," *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 53, no. 4, pp. 498–503, Dec. 2014.
- [102] F. S. Karipcin, T. A. Ensari, U. A. Kayisli, E. Guzel, C. B. Kallen, and E. Seli, "The mRNA-Binding Protein HuR is Regulated in the Menstrual Cycle and Repressed in Ectopic Endometrium," *Reprod. Sci.*, vol. 18, no. 2, pp. 145–155, Feb. 2011.
- [103] T. Ohba, T. Ujioka, K. Ishikawa, N. Tanaka, and H. Okamura, "Ovarian hyperstimulation syndrome-model rats; the manifestation and clinical implication," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 202, no. 1–2, pp. 47–52, 2003.
- [104] H. Goker *et al.*, "Haemostatic Actions of the Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper®," *J. Int. Med. Res.*, vol. 36, no. 1, pp. 163–170, Jan. 2008.
- [105] T. J. of R. Medicine and Surgery, *A Case Report Use of BioGlue Surgical Adhesive for Repair of Ovary Ruptured and Torsioned in Case of Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, vol. 1, no. 3. 2017, pp. 191–292.
- [106] B. Liu and Y. Xing, "Exact solutions for free in-plane vibrations of rectangular plates," *Acta Mech. Solida Sin.*, vol. 24, no. 6, pp. 556–567, Dec. 2011.
- [107] M. Gai, L. Wu, Q. Su, and K. Tatsumoto, "Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 112, no. 2, pp. 154–157, Feb. 2004.
- [108] A. Yasim, R. Aşik, and E. Atahan, "[Effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid on blood loss after open heart surgery].," *Anadolu Kardiyol. Derg.*, vol. 5, no. 1, pp. 36–40, Mar. 2005.
- [109] D. Ozel Demiralp, I. C. Haznedaroglu, and N. Akar, "Functional proteomic analysis of Ankaferd® Blood Stopper," *Turkish J. Hematol.*, vol. 27, no. 2, pp. 70–77, Jun. 2010.
- [110] C. Akarsu *et al.*, "Comparison of the hemostatic efficiency of Ankaferd Blood Stopper and fibrin glue on a liver laceration model in rats," *Turkish J. Trauma Emerg. Surg.*, vol. 17, no. 4, pp. 308–312, 2011.
- [111] D. Bruel, P. Gadonneix, P. Tranbaloc, and R. Villet, "[Comparison of different types of ovarian wound closure in rats. Role of biological glue].," *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, vol. 22, no. 5, pp. 459–62, 1993.
- [112] A. Babicki, M. Dobosz, R. Marczewski, and Z. Wajda, "[Evaluation of using fibrin tissue adhesive (Beriplast) and preparations of thrombin and adrenalin in injection hemostasis methods for gastric and duodenal ulcer hemorrhage. Randomized, prospective clinical trial].," *Wiad. Lek.*, vol. 50 Suppl 1, pp. 383–7, 1997.

- [113] J. Einarsson and A. Wattiez, *Minimally Invasive Gynecologic Surgery: Evidence-Based Laparoscopic, Hysteroscopic and Robotic Procedures*, no. December. JP Medical Ltd., 2016.
- [114] G. M. Saed, M. Kruger, and M. P. Diamond, "Expression of transforming growth factor-beta and extracellular matrix by human peritoneal mesothelial cells and by fibroblasts from normal peritoneum and adhesions: Effect of Tisseel," *Wound Repair Regen.*, vol. 12, no. 5, pp. 557–564, Oct. 2004.
- [115] J. H. M. Montes *et al.*, "Analysis of adhesions resulted from mesh fixation with fibrin sealant and suture – experimental intraperitoneal model," *Rev. Col. Bras. Cir.*, vol. 39, no. 6, pp. 509–514, Dec. 2012.
- [116] J. DONNEZ and M. NISOLLE, "Laparoscopic Management of Large Ovarian Endometrial Cyst: Use of Fibrin Sealant," *J. Gynecol. Surg.*, vol. 7, no. 3, pp. 163–166, Jan. 1991.
- [117] T. Bilgin, C. Cengiz, and U. Demir, "Postoperative Adhesion Formation following Ovarian Reconstruction with Fibrin Glue in the Rabbit," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 39, no. 3, pp. 186–187, 1995.
- [118] D. Wiseman, Y. Lyachovetsky, I. Keidan, J. R. Trout, and I. Nur, "The effect of tranexamic acid in fibrin sealant on adhesion formation in the rat," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 68B, no. 2, pp. 222–230, Feb. 2004.
- [119] Y. Nazli *et al.*, "Assessment of the efficacy of Ankaferd blood stopper on the prevention of postoperative pericardial adhesions : cardiovascular topic," *Cardiovasc. J. Afr.*, vol. 25, no. 3, pp. 100–105, Jun. 2014.
- [120] A. Yarci Gursoy, M. Kiseli, E. G. Pabuccu, G. S. Caglar, and R. Pabuccu, "The Impact of Gradually Increasing Energy Dose on AMH Levels in Ovarian Drilling," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 82, no. 1, pp. 60–65, 2017.
- [121] B. Ata, E. Turkgeldi, A. Seyhan, and B. Urman, "Effect of Hemostatic Method on Ovarian Reserve Following Laparoscopic Endometrioma Excision; Comparison of Suture, Hemostatic Sealant, and Bipolar Dessication. A Systematic Review and Meta-Analysis," *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 22, no. 3, pp. 363–372, Mar. 2015.
- [122] R. Marana, L. Muzii, G. F. Catalano, P. Caruana, and S. Mancuso, "Use of Fibrin Sealant for Reproductive Surgery: A Randomized Study in the Rabbit Model," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 41, no. 3, pp. 199–202, 1996.
- [123] Y. Yoshimura, R. Santulli, S. J. Atlas, S. Fujii, and E. E. Wallach, "The effects of proteolytic enzymes on in vitro ovulation in the rabbit," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 157, no. 2, pp. 468–475, Aug. 1987.
- [124] G. Kaufman, A. M. Dharmarajan, Y. Takehara, C. S. Cropp, and E. E. Wallach, "The role of protein kinase-C in gonadotropin-induced ovulation in the in vitro perfused rabbit ovary.," *Endocrinology*, vol. 131, no. 4, pp. 1804–1809, Oct. 1992.
- [125] T. Mukaida, N. Morioka, C. Zhu, T. A. Butler, W. J. Lemaire, and J. F. Woessner, "Plasmin activation of collagenase during ovulation in the perfused rat ovary.," *Matrix Suppl.*, vol. 1, pp. 402–3, 1992.
- [126] S. Mahalingam, L. Gao, J. Eisner, W. Helferich, J. A. Flaws, "Effects of isoliquiritigenin on ovarian antral follicle growth and steroidogenesis," *Reprod. Toxicol.*, vol. 66, pp. 107–114, 2016.
- [127] P. Kalsi, M. Thom, D. Choi, "Histological effects of fibrin glue and synthetic tissue glues on the spinal cord: are they safe to use?," *Br. J. Neurosurg.*, vol. 31, no. 6, pp. 695–700, Nov. 2017.
- [128] D. Nagaraju, R. Bhattacharjee, K. Vinay, U. N. Saikia, D. Parsad, and M. S. Kumaran, "Efficacy of oral tranexemic acid in refractory melasma: A clinico-immuno-histopathological study," *Dermatol. Ther.*, vol. 31, no. 5, p. e12704, Sep. 2018.
- [129] O. Kilic, M. Akand, P. Karabagli, M. M. Piskin, "Hemostatic Efficacy and Histopathological Effects of Ankaferd Blood Stopper in an Experimental Rat Model of Cyclophosphamide-

- induced Hemorrhagic Cystitis,” *Urology*, vol. 94, p. 313.e7-313.e13, Aug. 2016.
- [130] W. N. Hozzein, G. Badr, A. A. Al Ghamdi, A. Sayed, N. S. Al-Waili, and O. Garraud, “Topical Application of Propolis Enhances Cutaneous Wound Healing by Promoting TGF- $\beta$ /Smad-Mediated Collagen Production in a Streptozotocin-Induced Type I Diabetic Mouse Model,” *Cell. Physiol. Biochem.*, vol. 37, no. 3, pp. 940–954, 2015.
- [131] X. Wang, Y. Zhang, L. Zhou, R. Wei, L. Dong, “Comparison of fibrin glue and Vicryl sutures in conjunctival autografting for pterygium surgery,” *Mol. Vis.*, vol. 23, pp. 275–285, 2017.
- [132] R. Renckens *et al.*, “Inhibition of Plasmin Activity by Tranexamic Acid Does Not Influence Inflammatory Pathways During Human Endotoxemia,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 24, no. 3, pp. 483–488, Mar. 2004.
- [133] P. K. Vayalil, M. Olman, J. E. Murphy-Ullrich, E. M. Postlethwait, R.-M. Liu, “Glutathione restores collagen degradation in TGF- $\beta$ -treated fibroblasts by blocking plasminogen activator inhibitor-1 expression and activating plasminogen,” *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.*, vol. 289, no. 6, pp. L937–L945, Dec. 2005.
- [134] Y. Huang, W. A. Border, D. A. Lawrence, and N. A. Noble, “Noninhibitory PAI-1 enhances plasmin-mediated matrix degradation both in vitro and in experimental nephritis,” *Kidney Int.*, vol. 70, no. 3, pp. 515–522, Aug. 2006.
- [135] M. Mahmoodi *et al.*, “Beneficial effects of Thymus vulgaris extract in experimental autoimmune encephalomyelitis: Clinical, histological and cytokine alterations,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 109, pp. 2100–2108, Jan. 2019.
- [136] Z. Sun *et al.*, “Thymus vulgaris alleviates UVB irradiation induced skin damage via inhibition of MAPK/AP-1 and activation of Nrf2-ARE antioxidant system,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 21, no. 2, pp. 336–348, Feb. 2017.
- [137] S. G. Gürgen, O. Sayın, F. Çetin, A. Tuç Yücel, “Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) Accelerates Cutaneous Wound Healing and Inhibits Pro-inflammatory Cytokines,” *Inflammation*, vol. 37, no. 3, pp. 775–784, Jun. 2014.
- [138] Z. Zhang, G. Cao, L. Sha, D. Wang, and M. Liu, “The Efficacy of Sodium Aescinate on Cutaneous Wound Healing in Diabetic Rats,” *Inflammation*, vol. 38, no. 5, pp. 1942–1948, Oct. 2015.
- [139] P. Celerier, P. Litoux, B. Dreno, A. Richard, “Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines,” *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 287, no. 7, pp. 680–682, Sep. 1995.
- [140] J. Y. Hsieh, T. D. Smith, V. S. Meli, T. N. Tran, E. L. Botvinick, and W. F. Liu, “Differential regulation of macrophage inflammatory activation by fibrin and fibrinogen,” *Acta Biomater.*, vol. 47, no. 47, pp. 14–24, Jan. 2017.
- [141] R. Hasgul *et al.*, “Protective effects of Ankaferd blood stopper on aspirin-induced oxidative mucosal damage in a rat model of gastric injury,” *Toxicol. Ind. Health*, vol. 30, no. 10, pp. 888–895, Nov. 2014.
- [142] H. Nagase and J. F. Woessner, “Matrix Metalloproteinases,” *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 31, pp. 21491–21494, Jul. 1999.
- [143] M. Arif, S. C. Thakur, and K. Datta, “Disrupted hyaluronan binding protein 1 (HABP1) expression: one of the key mediator for ovarian dysfunction in polycystic ovary rat,” *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 398, no. 1–2, pp. 233–244, Jan. 2015.
- [144] R. Mazziari *et al.*, “Control of type IV collagenase activity by components of the urokinase-plasmin system: a regulatory mechanism with cell-bound reactants,” *EMBO J.*, vol. 16, no. 9, pp. 2319–2332, May 1997.
- [145] P. C. Brooks *et al.*, “Localization of Matrix Metalloproteinase MMP-2 to the Surface of Invasive Cells by Interaction with Integrin  $\alpha\beta 3$ ,” *Cell*, vol. 85, no. 5, pp. 683–693, May 1996.
- [146] J. M. Lloris-Carsí, C. Barrios, B. Prieto-Moure, J. M. Lloris-Cejalvo, D. Cejalvo-Lapeña,

- “The effect of biological sealants and adhesive treatments on matrix metalloproteinase expression during renal injury healing,” *PLoS One*, vol. 12, no. 5, p. e0177665, May 2017.
- [147] K. Inkinen, H. Turakainen, H. Wolff, L. Ravanti, V. M. Kähäri, and J. Ahonen, “Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental granulation tissue.,” *APMIS*, vol. 108, no. 5, pp. 318–28, May 2000.
- [148] M. Brumann *et al.*, “Concentration Kinetics of Serum MMP-9 and TIMP-1 after Blunt Multiple Injuries in the Early Posttraumatic Period,” *Mediators Inflamm.*, vol. 2012, pp. 1–8, 2012.
- [149] M. Kroez, W. Lang, and G. Dickneite, “Wound healing and degradation of the fibrin sealant BeriplastR P following partial liver resection in rabbits,” *Wound Repair Regen.*, vol. 13, no. 3, pp. 318–323, May 2005.
- [150] P. Kaphle, Y. Li, L. Yao, “The mechanical and pharmacological regulation of glioblastoma cell migration in 3D matrices,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 234, no. 4, pp. 3948–3960, Apr. 2019.
- [151] T. Hsia *et al.*, “Effects of Aprotinin or Tranexamic Acid on Proteolytic/Cytokine Profiles in Infants After Cardiac Surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 89, no. 6, pp. 1843–1852, Jun. 2010.
- [152] R. Zhou, L. Xu, M. Ye, M. Liao, H. Du, H. Chen, “Formononetin Inhibits Migration and Invasion of MDA-MB-231 and 4T1 Breast Cancer Cells by Suppressing MMP-2 and MMP-9 Through PI3K/AKT Signaling Pathways,” *Horm. Metab. Res.*, vol. 46, no. 11, pp. 753–760, Jun. 2014.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Rabia GÜVEN

Doğum yeri ve tarihi: Nevşehir 19.04.1988

İletişim: [scientrabia@gmail.com](mailto:scientrabia@gmail.com)

Yabancı dili: İngilizce

### II-Eğitimi:

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum-2019,

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi-2012,

Nevşehir Anadolu Öğretmen Lisesi-2006,

Nevşehir Hacı Lutfü Pamukçu İlköğretim Okulu-2002,

Nevşehir Cumhuriyet İlkokulu-1999

### III-Mesleki Deneyimi:

Üsküdar Toplum Sağlığı Merkezi- Pratisyen hekim, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Asistan Hekim

### IV-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: JED

### V-Bilimsel İlgi Alanları

#### Yayımları:

1. "Pharmacological and behavioral characterization of the saphenous chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats" Gunduz O, Oltulu C, Guven R, Buldum D, Ulugol A. Neurol Sci. 2011 Dec;32(6):1135-42. doi: 10.1007/s10072-011-0761-7. Epub 2011 Sep 10.

2. "Anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of ceftriaxone in streptozocin-induced diabetic rats." Gunduz O, Oltulu C, Buldum D, Guven R, Ulugol A. Neurosci Lett. 2011 Mar 10;491(1):23-5. doi: 10.1016/j.neulet.2010.12.063. Epub 2011 Jan 4.

3. "Predictive Value of Hematological Inflammatory Markers in Endometrial Neoplasia" Bacanakgil BH, Kaban I, Unal F, Guven R, Sahin E, Yildirim SG. Asian Pac J Cancer Prev. 2018 Jun 25;19(6):1529-1532.

## **VI-Bilimsel Etkinlikleri**

**Ödüller:** Poster Birinciliği- 22. International Medical Sciences Student Congress in Istanbul 14-16.05.2010

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

### **Kurslar:**

1. Deney Hayvanları Kullanım Kursu 19-27 Ocak 2009
2. Ürojinekoloji Akademisi Sürekli Eğitim Programı 2. Asistan Akademi Temel Ürojinekoloji Kursu 11.10.2015
3. İstanbul Üni. 6. Kadın Doğum Günleri Perinatoloji Kursu 9-11.12.2016
4. BAU Jinekolojide Radikal ve Rekonstrüktif Cerrahi Kursu Kadavra Pelvik Taban Cerrahi Uygulaması 29-30.07.2017
5. MİJİD Sahnede Taze Donmuş Kadavra Üzerinde Gerçek Zamanlı Diseksiyon Eşliğinde İnteraktif Laparoskopik Cerrahi Kursu 23.10.2016
6. MİJİD- MİJOD Laparoskopik Ve Histeroskopik Cerrahi Kursu Kanuni EAH 28-29.10.2017
7. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği USG Kursu 02-04.11.2017
8. İstanbul Doğum Akademisi "Doğmamış Bebeğin İzlemi, İntrauterin Reanimasyon ve EFM(NST) Kursu 16.01.2018
9. TJOD Genç Uzman ve Asistan Organizasyonu Tıbbi Makale Yazma Kursu 17-18.11.2018

### **Kongre ve Seminerler:**

1. Kişi ve Hastalığa Özel OKS Kullanımı-Exeltis 13.09.2015
2. TJOD Anadolu Şubesi Gebe İzlemede Güncel Tartışmalar 20.12.2015
3. 4. Acıbadem Kadın Doğum Günleri 8-10.04.2016
4. İstanbul Üniversitesi 6. Kadın Doğum Günleri 9-11.12.2016

5. Üreme Çağı Sonrası Sağlığı- Exeltis 02.04.2017
6. 5. Acıbadem Kadın Doğum Günleri 7-9.04.2017
7. TJOD İstanbul Pazar Toplantısı "Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis" Hilton İstanbul Bosphorus 15.10.2017
8. SBÜ 3. Kadın Doğum Günleri 11-12.11.2017
9. TJOD İstanbul Pazar Toplantısı "Jinekolojide Endoskopik Uygulamalar" Hilton İstanbul Bosphorus 11.03.2018
10. İstanbul Kadın Hastalıkları ve Doğum Hizmet Derneği Obstetrik USG Etkin Kullanım Sempozyumu 04-06.05.2018 Gaziantep
11. TJOD İstanbul Anadolu Pazar Toplantısı "Ürojinekoloji" Sheriton Ataşehir 25.11.2018

## 9. EKLER

### EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
KARAR METNİ


SAYI: 2018/57  
KONU: Sn. Uzm. Dr. Güler ATEŞER

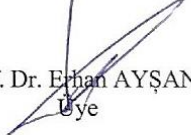
22.03.2018

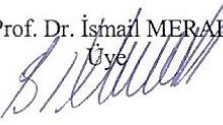
#### Sayın, Uzm. Dr. Güler ATEŞER

“Komplike Hiperstimüle Overde Oluşan Laserasyonda Hemostatik Ajanların Kullanımının Hemostatik, Histopatolojik, Antimüllerien Hormon ve Postop İntraabdominal Adhezyona Etkisinin Araştırıldığı Deneyel Bir Çalışma” başlıklı projenize ait başvurunuz 22.03.2018 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.


  
Doç. Dr. Fahri AKBAS  
Etik Kurul Başkanı


  
Prof. Dr. Ahmet BELCE  
Üye

  
Prof. Dr. Erhan AYŞAN  
Üye


  
Prof. Dr. İsmail MERAL  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Fatemeh BAHADORİ  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL  
Üye

  
Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN  
Üye

  
Harun SARİKAMIŞ  
Üye

  
Şerife GÖNCÜ  
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.