

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDE SİLYMARİN'İN ETKİNLİĞİ**

Dr. Tuğba BEYAZÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN**

**ZONGULDAK
2016**

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDE SİLYMARİN'İN ETKİNLİĞİ**

Dr. Tuğba BEYAZÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN**

**ZONGULDAK
2016**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Silymarin'in Etkinliği

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Tuğba BEYAZÇIÇEK

Tez Savunma Tarihi : 31/08/2016

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Nejat DEMİRCAN

Doç.Dr. Nejat DEMİRCAN
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAH
Jüri Üyesi

Yrd.Doç.Dr. Ali Ramazan BENLİ
Jüri Üyesi

UYGUNDUR



Prof. Dr. Ali BORAZAN
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi sunarken, uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda gerek tıbbi gerek diğer konularda desteklerini benden esirgemeyen, zor zamanlarımda yanımda olduklarını hissettiğim başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Nejat Demircan olmak üzere, Doç. Dr. Erol Aktunç, Doç. Dr. Ayşe Semra Demir Akça, Yrd. Doç. Dr. Günter Dilsiz hocalarıma, özellikle tez çalışmamda desteği olan ve süreçte yardımcı olan ve beni teşvik eden Doç. Dr. Meryem Akpolat Ferah, Yrd. Doç. Dr. Kanat Güllü, Yrd. Doç. Dr. Fürüzan Köktürk, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Şahbaz, Yrd. Doç. Dr. Zehra Safi Öz hocalarıma en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca bu çalışmada ve uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşim, biricik oğlum ve aileme anlayış ve destekleri için sevgiyle teşekkür ederim.

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (BAP No: 2014-23240953-01)

Dr. Tuğba BEYAZÇİÇEK

Zonguldak, 2016

ÖZET

Tuğba Beyazççek, Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Silymarin'in Etkinliği, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Tezi. Zonguldak, 2016.

Adezyonlar; peritoneal iyileşme sürecinde gelişen peritoneal yapraklar arasında oluşan anormal yapışıklardır. Adezyonların en sık nedeni geçirilmiş cerrahidir. Ameliyat sonrası intraabdominal adezyon gelişme olasılığının % 67–93 arasında olduğu bildirilmiştir.

Postoperatif peritoneal adezyonların yol açtığı komplikasyonlar arasında; bağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ve pelvik ağrı, infertilite, adezyona ilişkin uzamış cerrahi süreleri, laparoskopiden laparotomiye geçiş, uzamış hastane yatış süresi sayılabilir.

Silymarin maddesinin antioksidan, immünomodülatör, antifibrotik, antiproliferatif, ve antiviral etkinliği olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunda iskemi, oksidatif hasar ve inflamasyonun esas sorumlu etkenler olduğu göz önüne alındığında, silymarinin adezyon oluşumunun önlenmesinde yararlı olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda, Wistar albino tipi prepubertal dönemde, ağırlıkları 200 ± 25 gr olan 18 adet dişi sıçan 3 gruba ayrılarak kullanıldı. Sıçanların analjezi ve anestezisi ketamin HCl 75mg/kg dozunda ve ksilazin HCl 10mg/kg dozunda aseptik koşullarda intramusküler olarak uygulandı. Genel anestezi altındaki sıçanlara steril şartlarda 3 cm'lik orta hat insizyonu yapıldı. Tüm sıçanların çekum anterior duvarına gazlı bezle serozal punktata hemoraji oluşuncaya kadar friksiyon uygulandı. Çekum normal anatomik yerleşimine uygun olarak batına yerleştirilip batın duvarı 0/3polipropilen suture ile kapatıldı. Operasyon sonrası kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmazken, grup 2'deki sıçanlara 2 ml Dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülmüş Silymarin 100 mg/kg/gün, grup 3'deki sıçanlara 2 ml DMSO 10 gün süre ile intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanlar işlem sonrası 10. günde yüksek dozda anestezi ile sakrifiye edilerek batın açıldı. Öncelikle makroskopik adezyonlar Evans skorlaması ile değerlendirilerek fotoğraflandı. Alınan kanlardan serum örnekleri ayrılarak total antioksidan (TAS) ve oksidan (TOS) düzeyleri ölçöldü. Morfolojik değerlendirme için tüm sıçanlardan alınan 2cm^2 'lik çekum ön duvarı ve bu yüzey üzerindeki adezyon dokusu formol ile fikse edildi. Rutin doku takibi işlemlerinden sonra parafine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 4-6 μm 'lik kesitler alınarak hematoksilen-eosin ile boyandı. Preperatlar histopatolojik olarak skorlandı. İstatistiksel değerlendirmelerde Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Makroskopik adezyon skorlamasında yalnızca adezyon oluşturulan kontrol grubunun tüm deneklerinde evre 3 adezyon gözlemlendi. İstatistiksel olarak; kontrol grubu ile DMSO+silymarin

grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,007$). Histopatolojik değerlendirmede DMSO+Silymarin ve DMSO gruplarında patolojik değişiklikler daha hafif oranda gözlemlendi. Histopatolojik adezyon skorlamasında kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,001$). TAS ölçümünde; DMSO grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,024$) ve kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,004$) anlamlı fark olduğu görüldü. TOS ölçümünde; kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,015$) anlamlı fark olduğu saptandı. Silymarin verilen grupta TAS anlamlı olarak yüksek, TOS ise düşük bulundu.

Tüm bu bulgular ışığında, sıçanlarda adezyon modeli oluşturularak, intraperitoneal silymarin uygulanan grupta makroskopik, histopatolojik adezyon skorlarının ve biyokimyasal parametrelerin diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak düşük olması, silymarinin postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde umut verici bir ajan olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif peritoneal adezyon, sıçan, silymarin, histopatoloji

ABSTRACT

Tuğba Beyazççek, The efficacy of Silymarin on the Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions, Bulent Ecevit University, Medical Faculty, Thesis on Family Medicine. Zonguldak, 2016.

Adhesions are abnormal formations between peritoneal leaves during the peritoneal healing. The most common reason for adhesions is the undergone surgery. It has been stated that the possibility of the intra-abdominal adhesion formation after the operation is between 67% and 93%.

Complications which occur because of the postoperative peritoneal adhesions can be bowel obstruction, chronic abdominal and pelvic pain, infertility, the prolonged duration of surgery due to adhesion, transition from laparotomy to laparoscopy, and prolonged hospital stay.

It has been shown that silymarin has antioxidant, immunomodulatory, antifibrotic, antiproliferative, and antiviral effects. When it is considered that ischemia, oxidative damage, and inflammatory are the main factors which lead to postoperative peritoneal adhesions, it can be thought that Silymarin can have beneficial effects on the prevention of the adhesion formation.

In this study, Wistar albino prepubertal rats (200 ± 25 g) were used. Totally 18 female rats were divided into three groups. Analgesia and anesthesia reagents (respectively ketamine HCl 75mg/kg and xylazine HCl 10mg/kg) were intramuscularly applied to rats under aseptic conditions. The 3cm midline incision was applied to rats under general anesthesia and sterile conditions. Friction was applied to anterior wall of the cecum of all rats by using gauze until serosal punctate hemorrhage occurred. Cecum was placed in the abdomen according to the normal anatomy and the abdominal wall was closed by using the 0/3 polypropylene suture. No intervention was applied to control group after the operation. However, Silymarin was dissolved in 2ml Dimethyl sulfoxide (DMSO) (100mg/kg/day) and it was given to Group 2 rats. Furthermore, 2ml DMSO was intraperitoneally applied to Group 3 rats for 10 days. Rats were sacrificed after the intervention on the 10. Day by using the high dose anesthesia agent and their abdomens were opened. Primarily, images of macroscopic adhesions were obtained and they were scored according to the Evans scoring system. Serum samples were separated from blood samples and total antioxidant (TAS) and oxidant (TOS) levels were measured. For the morphological evaluation, cecum frontal wall samples of all rats (2cm^2) and the adhesion tissue on the surface of these samples were fixed by using formalin. Samples were embedded into paraffin after performing routine tissue procedures. Slides ($4-6\ \mu\text{m}$) were obtained from paraffin blocks and they were stained by using hematoxylin-eosin. Samples were scored

according to histo-pathological scoring system. Kruskal-Wallis variance analysis was used for the statistical evaluation. Dunn test was used to compare the two groups. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

According to the macroscopic adhesion scoring, grade 3 adhesion was observed in all control rats. There was a significant difference between the control group and DMSO+Silymarin group ($p=0,007$). Pathological changes in DMSO+Silymarin and DMSO groups were mild. According to the histo-pathological adhesion scoring, there was a statistically significant difference between control and DMSO+Silymarin groups ($p=0,001$). In case of TAS measurement, there was a significant difference between DMSO and DMSO+Silymarin groups ($p=0,024$) as well as control and DMSO+Silymarin groups ($p=0,004$). According to the results of TOS measurements, there was a significant difference between control and DMSO+Silymarin groups ($p=0,015$). TAS level was significantly high and TOS level was significantly low in Silymarin administered group.

Consequently, adhesion model was established in rats and it was detected that macroscopic, histo-pathological adhesion scores and biochemical parameters were significantly lower in intraperitoneal Silymarin administered group. According to this finding, it is thought that Silymarin is a promising agent which can be used to prevent the postoperative adhesion formation.

Key Words: Postoperative peritoneal adhesions, rats, Silymarin, histopathology

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLO DİZİNİ	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Periton Ve Peritonun Embriyoloji, Histoloji, Fizyolojisi	5
2.2. Peritoneal İyileşme Süreci	7
2.3. Peritoneal Adezyon Oluşumu	11
2.4. Adezyonların Sınıflandırılması.....	15
2.5. Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler	15
2.6. Adezyon Oluşumunu Önlemede Kullanılan Yöntemler.....	18
2.7. Silymarin	24
2.7.1. Silymarin'in antioksidan etkisi.....	25
2.7.2. Silymarin'in antikarsinojen etkisi	25
2.7.3. Silymarin'in antiinflamatuvar etkisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Makroskopik Değerlendirme	32
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	36
4.2.1. Kontrol (Adezyon) Grubuna Ait Işık Mikroskopik Görüntüler.....	37
4.2.2. DMSO+SİLYMARİN Grubuna Ait Işık Mikroskopik Görüntüler	41
4.2.3. DMSO Grubuna Ait Işık Mikroskopik Görüntüler.....	44
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
6. KAYNAKLAR.....	56
7. EKLER	74
Ek 1. Etik Kurul Onayı	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMSO	: Dimetil sülfoksit
ECM	: Ekstraselüler matriks
FDA	: The Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast growth factor
gr/dl	: gram/desilitre
HA-PBS	: Hyaluronik asit ile kombine fosfat-tamponlu-tuz
Hsp-70	: Heat shock protein-70
IFN-α	: İnterferon alfa
IGF-1	: İnsulin-like growth factor
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin
LTB4	: Lökotrien B4
Lt	: Litre
m²	: Metrekare
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein
ml	: Mililitre
mm³	: Milimetre küp
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
NF-κB	: Nükleer faktör kapp
PAI-1	: Plazminojen aktivator inhibitör-1
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PPA	: Postoperatif peritoneal adezyonlar
RNA	: Ribonükleik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviye
TGF-β	: Transforme edici growth factor beta
TIMP	: Doku kaynaklı matriks metalloproteinaz inhibitörü
TNF-α	: Tümör nekrozis factor alfa
TOS	: Total oksidan seviye
tPA	: Doku plazminojen aktivatör

- uPA** : Ürokinaz benzeri plazminojen aktivatorü
VEGF : Vascular endothelial growth factor
C° : santigrad derece



TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Evans'ın Makroskopik Adezyon Skorlaması	30
Tablo 2: Histolojik Skorlama	30
Tablo 3: Makroskobik Adezyon Skorlama Sonuçları	32
Tablo 4: Makroskopik adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı.....	35
Tablo 5: Histopatolojik Skorlama Sonuçları	36
Tablo 6: Histopatolojik adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı	37
Tablo 7: TAS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı.....	48
Tablo 8: TOS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı.....	49

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1:	Silymarinin potansiyel etkileri	4
Şekil 2:	Normal sıçan peritoneal onarımında fibrin ve hücrel elemanların değişimi.....	8
Şekil 3:	Peritoneal adezyon patofizyolojisi	10
Şekil 4:	Adezyon oluşumu	13
Şekil 5:	Postoperatif adezyon oluşum mekanizması.....	14
Şekil 6:	Silybum marianum kimyasal formülü.....	24
Şekil 7:	Silybum marianum (Milk thistle, Meryemana dikenî).....	25
Şekil 8:	Operasyon öncesi hazırlık	29
Şekil 9:	Çekal abrazyon oluşturma işlemi.....	29
Şekil 10:	Batının kapatılması.....	30
Şekil 11:	Evre 0 adezyon	33
Şekil 12:	Evre 1 adezyon	33
Şekil 13:	Evre 2 adezyon	34
Şekil 14:	Evre 3 adezyon	34
Şekil 15:	Makroskopik skorların ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı.....	35
Şekil 16:	Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	37
Şekil 17:	Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	38
Şekil 18:	Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	38
Şekil 19:	Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	39
Şekil 20:	Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	39
Şekil 21:	Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	40
Şekil 22:	DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	41
Şekil 23:	DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	41
Şekil 24:	DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	42
Şekil 25:	DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	42
Şekil 26:	DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	43
Şekil 27:	DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	43
Şekil 28:	DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	44
Şekil 29:	DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	44
Şekil 30:	DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	45
Şekil 31:	DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	45
Şekil 32:	DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	46

Şekil 33:	DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	46
Şekil 34:	Histopatolojik skorların ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı.....	47
Şekil 35:	TAS ölçüm sonuçlarının ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı.....	48
Şekil 36:	TOS ölçüm sonuçlarının ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı.....	49



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif peritoneal adezyonlar, abdominal cerrahi sonrası sık karşılaşılan ve çok ciddi sonuçlara yol açabilen bir problemdir. Tüm laparotomilerin dörtte üçünden fazlasında postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) oluşmaktadır. Ameliyat sonrası intraabdominal adezyon gelişme olasılığı % 67–93 arasında bildirilmiştir (1). Menzies ve Ellis bir veya daha fazla cerrahi geçiren hastaların %93'ünde intraabdominal adezyon geliştiğini göstermiştir (2). Postoperatif peritoneal adezyonların neden olduğu başlıca komplikasyonlar; bağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ve pelvik ağrı, infertilite, adezyona ilişkin uzamış cerrahi süreleri ve yanlış enterotomiler, intraoperatif kanama, enterik fistül oluşumu, laparoskopiden laparotomiye geçiş, cerrahi saha infeksiyonu, uzamış hastane yatış süresi olarak bildirilmiştir (1-3,31). Postoperatif peritoneal adezyonlar intestinal obstrüksiyon, infertilite, abdominal ve pelvik ağrının en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Geçirilmiş cerrahi sonrası kronik pelvik ağrı nedeniyle hastaneye başvuruların %5,7'sinin nedeni adezyonlardır ve başvuruların %3,8'inde tekrar laparotomik girişim gerekmiştir (3). Genel cerrahide tüm girişimlerin %1'i ve tüm laparotomilerin %3'ü peritoneal yapışıklıklar nedeniyledir (4). İnfertil kadınların %20-30'unda periadneksiyal adezyonlar mevcut olup, bu durum adezyonların fimbriyanın hareket kabiliyetini sınırlamasıyla ilgilidir (5). Postoperatif peritoneal adezyonlar ayrıca ciddi bir ekonomik sorundur. ABD'de 100 bin hastadan 117'si adezyonla ilişkili problemler nedeniyle hastaneye yatırılmakta, hastane ve ameliyat masrafları yaklaşık 1,3 milyar doları bulmaktadır (6). Avrupa ülkelerinde, direkt adezyon ilişkili problemlere yapılan masraflar, mide kanseri ve rektum kanseri cerrahisi için yapılan harcamalardan daha fazladır (7,8).

Abdominal adezyonların yol açtığı sorunlar düşünüldüğünde, yaşam kalitesinde majör etkileri açısından önemli bir sağlık sorunudur. Adezyonla ilişkili yaygın problemlerden biri ince bağırsak obstrüksiyonlarıdır. Gelişmiş ülkelerde ince bağırsak obstrüksiyonunun en sık nedeni adezyonlar olup, tüm ince bağırsak obstrüksiyonlarının %60-70'inden sorumludur (6). Yapılan bir çalışmada barsak obstrüksiyonlarının %79'unun postoperatif kaynaklı olduğu görülmüştür (9).

Sekonder infertilitenin majör nedenlerinden biri adezyonlardır. Pelvik adezyonlar infertilitenin %15-40'ından sorumludur (6). Tubal infertilitenin cerrahi sonrası ortaya çıkan adezyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Adneksiyal yapıda oluşan yapışıklıklar yumurta hücresi ve embriyo taşınmasını bozarak fertilitiyi olumsuz etkiler. Adneksial adezyonları olan infertil kadınlar arasında gebelik oranları, adezyolizis yapılırsa 12'nci ayda %32 ve 24'ncü

ayda %45, yapılmaz ise 12'nci ayda %11 ve 24'ncü ayda %16 olarak belirlenmiştir (10). Tubalar ve overleri içeren pelvik adezyonların neden olduğu infertilitenin tüm infertililerin yaklaşık %20'sini oluşturduğu rapor edilmiştir (11).

Bazı araştırmacılar tartışmalı bir konu olmasına rağmen, adezyonların kronik abdominal ağrısı olan çoğu vakanın nedeni olduğunu rapor etmişlerdir (12-15). Kronik karın ağrısı birinci basamakta sık görülen bir yakınma olup aile hekimliği pratiğinde önemli bir yer tutar. Postoperatif adezyonlara bağlı barsak obstrüksiyonu, cerrahi sonrası her yıl hastaların %2,4'ünde görülmektedir (40). Birinci basamak hekimleri klinik pratikte, yılda en az üç kez ince bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle karın ağrısı ile karşılaşmaktadır (41). Kronik pelvik ağrı için yapılan diagnostik-tanı koydurucu laparoskopilerin azımsanmayacak bir kısmında tek bulgu pelvik adezyondur. Adezyonların organ mobilitesini bozarak visseral ağrıya neden oldukları düşünülmektedir (16).

Periton, karın boşluğunu döşeyen tüm karın içi ve pelvik organları çevreleyen seröz yapıda olan vücuttaki en geniş zardır. Peritonun travma, infeksiyon, cerrahi gibi nedenlerle zedelenmesi sonucu inflamasyon oluşur ve peritoneal iyileşme süreci başlar. Adezyonlar; peritoneal iyileşme sürecinde iskemik dokuların revaskülarizasyonuna katkıda bulunan, infeksiyonu sınırlandıran, anastomoz kaçaklarını önleyen yapılardır (17,18). Bu mekanizmada gelişen aşırılık durumunda patolojik adezyonlar oluşmaktadır. Adezyonlar peritoneal yapraklar arasında oluşan anormal yapışıklardır. Yapışıklığa en yatkın alanlar iskemik bölgelerdir (19). Adezyon oluşum sürecinde inflamasyon, anjiyogenezis ve doku tamiri gibi biyokimyasal olaylar kompleks bir etkileşim içinde yer alır. Peritoneal doku tamiri sırasında oluşan fibrin matrisi, fibrinolitik aktiviteyle yeterli düzeyde parçalanamazsa kalıcı fibröz doku adezyon gelişimine neden olmaktadır (6).

Adezyon ilişkili sağlık problemlerinin boyutu ve bunların getirdiği mali yük göz önüne alındığında, postoperatif adezyonların önlenmesi veya azaltılması önemli bir halk sağlığı ve birinci basamak sağlık konusudur. Bu nedenlerle dikkat çeken bu konu hakkında birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Postoperatif peritoneal adezyonları önlemek amacıyla birçok madde denenmiş ancak, etkin ve kesin bir çözüm bulunamamıştır. Herhangi bir koruma ve önleme yöntemi güvenilir, etkili, pratik ve maliyet etkin olmalıdır. Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde genel prensipler oluşturulmuş, cerrahi teknikler geliştirilmiş ve çeşitli mekanik bariyerler ile medikal ajanlar denenmiştir (6).

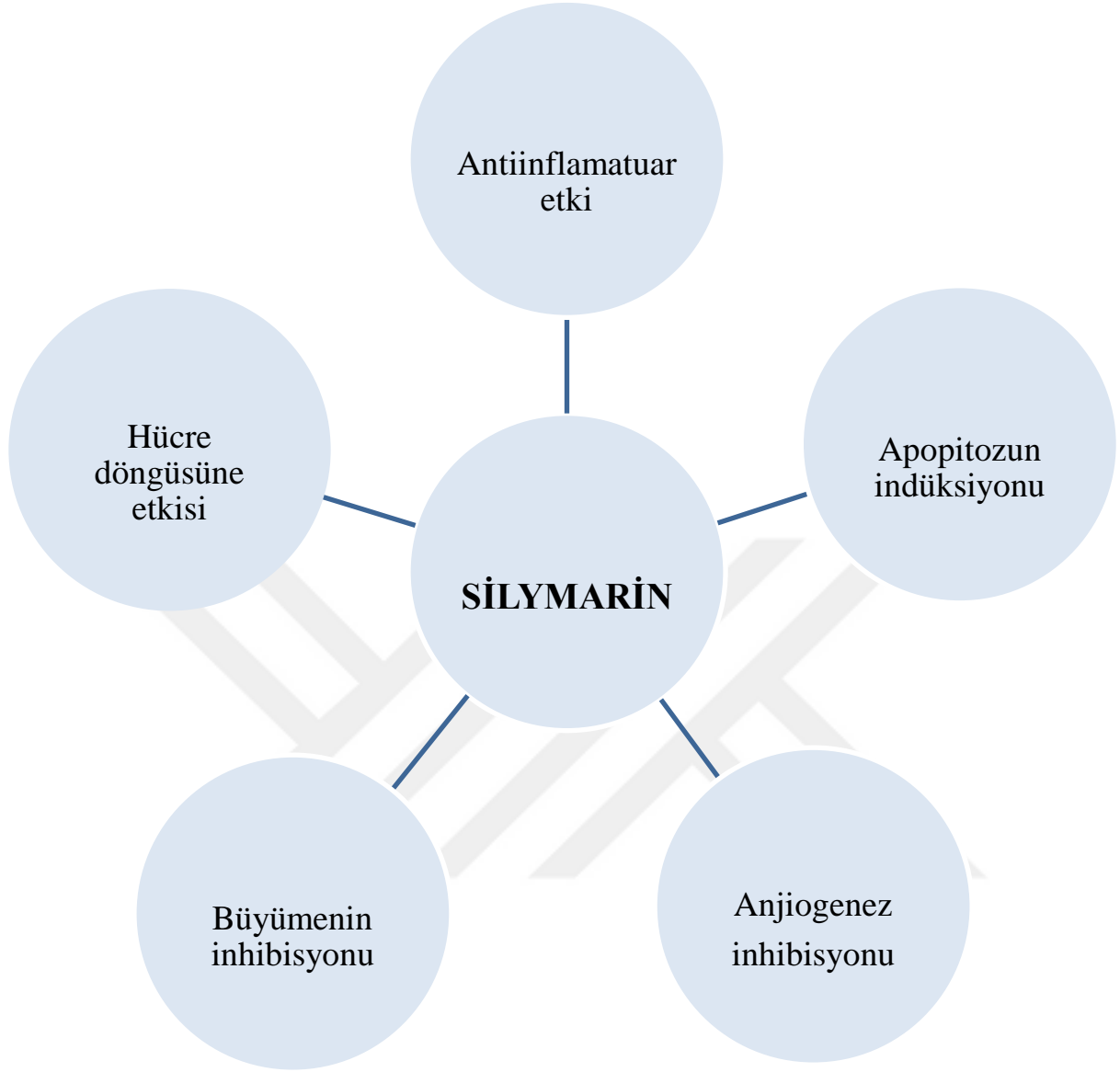
Sodyum sitrat, prostigmin, steroidler, plasminojen aktivatörleri, antihistaminikler, proteolitik ve fibrolitik ajanlar etkinliği araştırılmış maddelerdendir. Yüzeylerin mekanik olarak birbirinden ayrı tutulmasının etkili olabileceği düşünülerek bu amaçla da organik (sıgır

peritonu, amniyon zarı vb.) ve absorbe olabilen inorganik ürünler (seprafilm, sprej jel vb.) kullanılmıştır. Ne yazık ki henüz tam bir başarı sağlanabilmiş değildir (20-23).

Meryemana dikenini 2000 yılı aşkın bir süredir siroz, hepatit gibi karaciğer hastalıklarında, safra kesesi hastalıklarında, kimyasal ve çevresel toksinlere maruziyet sonrası karaciğerin korunması amacıyla kullanılmaktadır. Silymarin, Silybum marianum (Milk thistle, Meryemana dikenini) bitkisinden elde edilen flavonoid yapıda doğal bir bileşiktir (24-26). Flavonoidler esansiyel yapı maddelerini içeren polifenol yapıda bileşiklerdir (26). Silymarin, fenol yapısından dolayı serbest radikal ve reaktif oksijen radikallerini stabilize edecek kapasiteye sahiptir. Ayrıca hücre içi glutasyonu etkileyerek hücre zarındaki lipoperoksidasyonu önleme etkisi vardır (44). Silymarin maddesinin antioksidan, immun modulator, antifibrotik, antiproliferatif ve antiviral etkinliği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (24-26,45,46).

Hem meryemana dikenini (Milk thistle) hem de onun aktif bileşigi silymarin farmakolojik olarak güvenilir ve iyi tolere edilebilir maddelerdir. Silymarinin hayvan modellerinde güvenli ve etkili bir antioksidan ajan olduğu ispatlanmıştır (27). Postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunda iskemi, oksidatif hasar ve inflamasyonun esas sorumlu etkenler olduğu göz önüne alındığında, silymarinin antioksidan, antiinflamatuvar, antifibrotik, ve antineoplastik etkileri (şekil 1) ile adezyon oluşumunun önlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, deneysel olarak dişi sıçanlarda oluşturulan, peritoneal adezyon modelinde Silymarin'in etkinliğinin araştırılması planlandı.



Şekil 1. Silymarinin potansiyel etkileri (kaynak 27,28 den uyarlandı.).

2. GENEL BİLGİLER

Adezyon formasyonunu önleme yöntemlerini geliştirmek, periton yapısını, peritoneal iyileşme sürecini ve dolayısıyla inflamatuvar, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin ayrıntılı anlaşılmasıyla mümkün olabilir.

2.1. Periton Ve Peritonun Embriyoloji, Histoloji, Fizyolojisi

Plevra, periton ve perikardit boşlukları çöломik kavite orjinli yapılardır ve gebeliğin 3'ncü haftasında primitif mezodermden şekillenmeye başlar. Primitif mezodermden gelişen çöломik kavite gebeliğin 3'ncü haftasında oluşur. Çöломik kaviteyi döşeyen kübik hücrelerin uzun yassı hücrelere dönüşmesi sonucu mezotel hücreleri oluşur. Çöломik kavite septum transversum ve plöroperitoneal membranlarla ikiye bölünerek primitif perikardiyal ve peritoneal kavite oluşur.

Peritonun yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, vücuttaki en geniş seröz membrandır. Yarı geçirgen bir membran yapıda olmasından dolayı hücre dışı sıvı ile alışveriş halindedir. Erkeklerde dış ortama kapalı olan peritoneal boşluk, kadınlarda fallop tüpleri ile dış ortama bağlanır (29,30).

Periton visseral ve parietal yapraklar olmak üzere iki tabakadan oluşur. Karın içi organların ve mezenterlerin yüzeylerini saran periton yaprağına visseral periton, karın boşluğunun iç yüzünü, diyafram alt yüzünü ve pelvis tabanını döşeyen periton tabakasına ise parietal periton denir. Parietal periton tüm peritoneal yüzeyin %20'sini, visseral periton ise %80'ini oluşturmaktadır (31). Parietal periton, visseral peritondan daha kalındır. Visseral periton; parenkimal organlarda kapsül, içi boş organlarda ise seroza adını alır. Parietal peritonun kan dolaşımını karın duvarı arter ve venleri sağlarken; visseral periton mezenterik arterden beslenir ve venleri portal dolaşıma açılır.

Visseral ve parietal tabakalar arasında transüda özelliğine sahip 10-50 ml sıvı bulunan boşluğa peritoneal kavite denir. Bu sıvı transüda karakterinde, yoğunluğu 1016, protein içeriği 3gr/dl'den daha az olan bir sıvı olup, içerdiği erimiş madde konsantrasyonları plazmaninkine çok yakındır. Peritoneal sıvı mezotelyal hücreler, makrofajlar, lenfositler, eozinofiller ve serbest mast hücreleri içerir. Peritoneal kavite normal koşullarda sterildir. İnflamasyon ya da infeksiyon peritoneal sıvı hacmini artırır ve çoğu nötrofillerden oluşmak üzere hücre sayısı mm³'te 3000'in üstüne çıkar (34,69,70). Peritoneal kavitedeki sıvı, kayganlaştırıcı ve antibakteriyel özellikler taşımakla birlikte fibrin oluşumunda rol oynamaktadır. Bu sıvı

durağan bir yapıya sahip değildir; peritonu oluşturan mezotelyal hücreler tarafından salınım ve emilim halindedir (32). Peritoneal kavitenin lenfatik drenajı diyafragmatik stomata'da bulunan lenfatik kanallardan sağlanır. Peritoneal sıvı diyafram alt yüzünde yer alan lenfatiklere doğru drene olur. Periton yarı geçirgen yapısından dolayı plazma ile peritoneal kavite arasında iki yönlü geçiş söz konusudur. Sıvı ve elektrolit geçişi pasif difüzyon ve aktif transport ile olmaktadır. Peritoneal membranın geçirgenliği inflamasyon durumunda artmaktadır (35, 36).

Peritoneal membranı oluşturan ve mezotelyum olarak adlandırılan tek katlı squamoz epitel hücreleri, yüzeyinde mikrovilluslara sahip olup peritoneal sıvıyı salgırlar (31). Mezotel hücreleri yan yana dizilerek çevrelediği yapılara kaygan, yapışmaz ve koruyucu bir yüzey sağlar (42, 43). Tek katlı squamoz epitel hücreleri gevşek desmozomlar ve hücreler arası bağlarla birbirine bağlanırlar. Mezotelyal hücreler bazal membrana tutunurlar. Mezotelyumun altında bulunan gevşek bağ dokusu peritonun hareketliliğini sağlayan kollajen ve elastik lifler, yağ, retikulum hücreleri, glikoprotein, glukozaminoglikan, proteoglikan ve makrofajları içerir (33). Vasküler ve lenfatik tabaka ile sinirler submezotelyal alanda bulunur. Submezotelyal alandaki lenfatik damarlar laküna adı verilen yerlerde, mezotel hücreler arasından direkt peritoneal kaviteye açılır. Subdiyafragmatik alanda daha sık görülebilen lakünalar bir hücrenin geçişine izin verecek kadar büyük olabilir. Böylece sistemik dolaşım ile peritoneal kavite arasında sıvı, elektrolit ve bazı moleküllerin transportu mümkündür (48). Submezotelyal alandaki sinirler parietal peritonda termo-, kemo- ve mekano- reseptörleri içerirken, visseral peritona uzanan sinirlerde böyle özelleşmiş reseptörler bulunmaz. Visseral periton sinirleri gerilimi algılayan özel bağlantı sistemlerine sahiptir (54).

Mezotelyal hücreler bazal membrana gevşek olarak yapışır; hücreler arası gevşek desmozomlarla birbirine bağlanırlar. Ayrıca çok ince ve hassas bir yapıya sahip olduğundan önemsiz bir travmayla hasar görüp ayrılabilirler (37). Minimal hasar peritoneal yüzeyde zedelenmeye yol açarak iyileşme sürecini başlatır ve adezyon oluşumunu tetikler (33). Travma sonrası tek tip ve hızlı bir şekilde re-mezotelizasyon başlar. Yaranın genişliğinden bağımsız olarak peritoneal iyileşme hızla devam eder. Peritoneal zedelenmenin genişliği ne olursa olsun re-mezotelizasyon süreci 5-7 gün içinde tamamlanır (31,38). Komşu mezotelyal hücre göçü, subperitoneal konnektif doku hücrelerinde metaplazi ve peritoneal mezotelyal hücrelerde transformasyon ile tüm hasarlı yüzeyde aynı anda iyileşme başlar. Cilt yaralarında iyileşme yara kenarlarından başlayarak ilerler. Ancak peritoneal iyileşmede ciltten farklı olarak tüm peritoneal defekt alanı aynı anda mezotelize olmaya başlar (33,39).

Mezotel hücreleri yassı uzun ve skuamoz görünümde, organelleri santralde lokalize olup, çekirdekleri yuvarlak veya oval görünümündedir (47). Mezotelyal hücrelerin lümene bakan yüzeyinde iyi gelişmiş mikrovilluslar bulunur ve mikrovillusların sayısı fizyolojik ve patolojik duruma göre değişkendir. Bu hücreler az sayıda mitokondri, az gelişmiş golgi cisimciği, seyrek ve düzgün görünümlü endoplazmik retikuluma sahiptir (48). Hasara uğramış peritonda görülen mezotel hücreleri ise küboidal görünümde olup çıkıntılı çekirdeğe sahiptir. İyi tanımlanmış endoplazmik retikulum, golgi aparatı ve veziküllere sahip olan küboidal mezotel hücrelerinin aktif biyosentez yeteneği olduğu gözlenmiştir (49). Mezotel hücrelerin esas fonksiyonu koruyucu, kaygan bir zemin oluşturmaktır. Buna ek olarak; çözülmüş maddelerin ve hücrelerin serozal kaviteye transportunda, antijen sunumunda, inflamasyon ve doku tamirinde, koagülasyon ve fibrinolizisde görev alırlar (48).

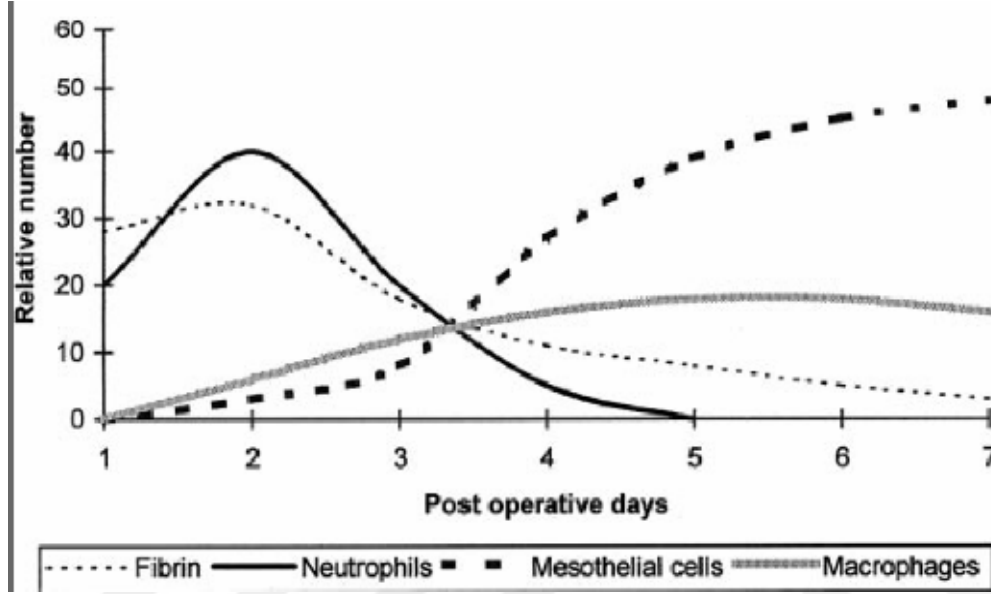
2.2. Peritoneal İyileşme Süreci

Mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu veya infeksiyon gibi travmatik faktörler ve iskemi gibi nedenlerle oluşan peritoneal hasar sonrası iyileşme süreci başlar. Bu süreç iki tip algoritma üzerinden normal fizyolojik iyileşme veya patolojik adezyon oluşumu ile sonuçlanabilir. Normal peritoneal iyileşme fibrozis ve mezotelyal rejenerasyonun birlikte gerçekleşmesi ile olur (17). Normal fizyolojik iyileşme 'ad integrum' tamirle (eski sağlıklı hale dönüş, tam iyileşme) oluşur (58). Adezyon oluşumu normal fizyolojik iyileşmenin bir varyantıdır fibröz dokuların farklı türlerinin depolanmasıyla oluşur (50).

Peritonu oluşturan mezotel hücrelerinin zedelenmesi sonrası doku ve pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmesiyle inflamatuvar yanıt oluşur. Peritonun bu yanıtı vermesinde peritoneal kaviteye göç eden immün ve inflamatuvar hücreler, mezotelyal hücreler ve submezotelyal dokuya göç eden fibroblastlarla bu hücrelerden salgılanan ürünler rol alır. Normal şartlar altında mezotelyal hücrelerde mitoz oranı % 0.16-5 iken, peritoneal zedelenme sonrası artan büyüme faktörleri ve sitokinlere bağlı olarak bu oran % 30-60'lara yükselmektedir (55).

Peritoneal hasar sonrası inflamatuvar yanıt ile birlikte, üç saat içinde kapiller permeabilite artışı ve serö-anjinöz sıvı birikimi olur. Parçalanmış mast hücrelerinden salınan histamin ve vazoaaktif kininler bu olayda rol alır (51). Zedelenen mezotel hücreleri ve ortama göç eden inflamatuvar hücreler çeşitli mediatörler üreterek, polimorfonükleer lökositlerin, monositlerin ve lökositlerin migrasyonunu artırır (52). Kemoatraktanlar (IL-8, MCP-1), sitokinler (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) ve büyüme faktörleri (TGF- β , IGF-1, PDGF, VEGF) akut

faz yanıtında önemli rol üstlenen mediatörlerdir. Bazal membranla temas eden mediatörler fibrin polimerizasyonunu başlatır. Zedelenmiş alanda görülen ilk hücre PMNL olup 1-2 gün bu alanda kalırlar. Ardından daha sonra makrofajlara dönüşecek olan monositler oluşan fibrin bantlarda birikirler (53, şekil 2). Makrofajlar doku faktörü üreterek koagülasyon yolunun ekstresek kısmını aktive eder ve geçici fibrin matriks oluşur. Fibrin bantları zedelenmiş periton yüzeylerini bir arada tutar.



Şekil 2. Normal sıçan peritoneal onarımında fibrin ve hüresel elemanların değışimi (91)

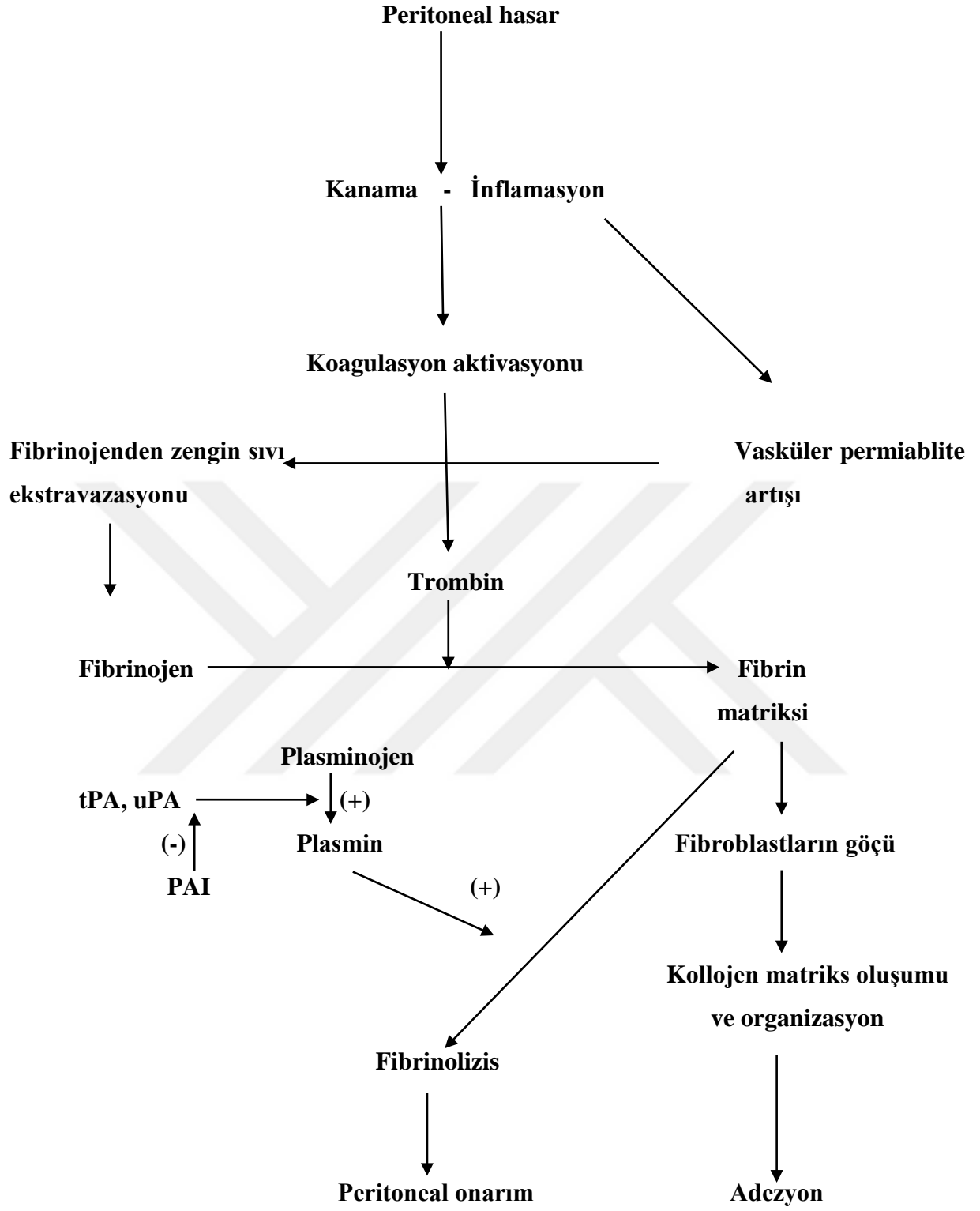
Periton zedelenmesinin üçüncü gününde makrofajlar bu alanda en baskın hücrelerdir. Sonraki 4-7 gün içinde mezotelyal hücrelerde dikkat çekici artış gözlenir (58). Mezotelyal hücrelerin çoğalarak hasarlı alanı örtmeye başlamasıyla makrofajlar dokuda daha derin yerleşirler. Mezotelyal ve submezotelyal hücreler inflamatuvar süreçte; proteazlar ve proteazların inhibisyonununda görev alan matrix metalloproteinazları üretirler. Bu maddeler plazmin, plazmin inhibisyonu dengesinde ve dolayısıyla fibrinoliz ve ekstrasellüler matriks remodellinginde rol alırlar (56-58). Ortamdaki prostaglandinlerin ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) varlığı, hipoksiye bağlı lokal angiyojenesis gereksinimiyle ilgili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (58-63). Ayrıca mezotelyal hücrelerinden salgılanan IL-1, IL-6 ve IL -8 (64-66); TNF- α (67) ve TGF- β (68) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Travma sonrası 72 saat içerisinde fibrinolitik sistem tetiklenerek fibrin bantlarını eritmeye başlar. Fibrinolizis ile ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri absorbe edilerek normal peritoneal onarım gerçekleşir. Fibrinolizisin gerçekleşmesi mezotelial hücrelerden salınan

plazminojen aktivatörünün işlevine bağlıdır (1). Plazminojen, doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesi ile fibrini parçalamaktan sorumlu olan plazmine dönüşür. Ürokinaz plazminojen aktivatorü (uPA) de bu dönüşümde rol alır. Ancak abdominal kavitede plazminojenin dönüşümünden %95 oranla tPA sorumludur (89). Plazminojen plazmin dönüşümü sırasında dengeyi korumak için tPA, plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) tarafından inhibe edilir. PAI-1, mezotelial hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerce üretilir. tPA ve PAI-1 arasındaki denge cerrahi işlem sırasında bozular ve fibrinolitik aktivite azalır, sonuç olarak fibrin ve adezyon oluşumu gözlenir (90, şekil 3). Endotelial hücreler, mezotelial hücreler, monositler ve fibroblastlarda üretilen PAI-2, daha az oranda plasminojen aktivatörleriyle etkileşime girse de peritoneal doku onarımında rol alması muhtemeldir (92).

Raftery ve ark.(32), 1919 başlarında ilk kez peritoneal hasarın iyileşmesinin, derinin iyileşmesinden farklı olduğundan bahsetmişlerdir. Derideki iyileşmede epitelizasyon yara kenarından başlayıp merkeze doğru ilerlerken, peritoneal hasarda iyileşme tüm yüzeyden aynı anda başlar ve yeni mezotelyal hücre adacıklarının oluşması ile devam eder.

Peritoneal hasarlar, hasarın genişliğinden bağımsız olarak aynı zamanda iyileşirler ve mezotelial iyileşme 7 gün içinde tamamlanır (71,72). Periton zedelenmesi sonrası, açık bırakılmaları veya suture edilmeleri halinde 3 hafta içinde, hasarlı alan mezotelyal yüzeyden pek fark edilemeyecek kadar iyileşir (73). Visseral peritonun terminal ileumu örtecek kadar remezotelize olması beş-sekiz gün sürerken, parietal periton beş-altı gün içinde peritonun mezotelyal tabakasını örtecek biçimde remezotelize olur (29,59). Işık mikroskop ile yaptığı çalışmada Raftery; karaciğerin çekum ve parietal peritondan bir gün daha erken mezotelyal tabaka ile kaplandığını, düzensiz bazal membranın 5'inci günde şekillenirken, parietal periton ve çekumda cerrahiden 7 gün sonra bile hala şekillenmediğini göstermiştir (32). Raftery bu durumu, karaciğerin yeni mezotelyumun oluşumu için substrat sağladığı şeklinde yorumlamıştır. Hasardan sonra 7'nci günde hem visseral hem parietal periton yüzeyi mezotelyal hücreler ile kaplanmıştır. Mezotelyal tabakanın altındaki bazal membran çoğunlukla oluşmuştur fakat aralıklar hala belirgindir. Yara yüzeyinde devamlı bir mezotel tabakası oluşumu her iki peritonda sekizinci günde tamamlanır (91).



Şekil 3. Peritoneal adezyon patofizyolojisi (6)

2.3. Peritoneal Adezyon Oluşumu

Peritoneal adezyon oluşumu normal fizyolojik iyileşmenin bir varyantıdır (20,50). Adezyon oluşum patofizyolojisinin anlaşılması, moleküler ve hücrel mekanizmaların açığa çıkarılması ile mümkün olmuştur. Bu bilgiler ışığında adezyondan korunmada güvenli ve etkili yöntemlerin geliştirilmesine yönelik yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Peritoneal hasar sonrası iyileşme sürecinde hücre düzeyinde olan değişiklikler, birçok çalışma sonucunda aydınlatılmıştır (52,53,58,91). Zedelenen mezotel hücreleri ve ortama göç eden inflamatuvar hücreler çeşitli mediatörler üreterek, polimorfonükleer lökositlerin, monositlerin ve lökositlerin migrasyonunu artırır (52). Hasar alanında görülen ilk hücre PMNL olup 1-2 gün bu alanda kalırlar. Ardından daha sonra makrofajlara dönüşecek olan monositler artar (53). Dört ile yedi gün içinde mezotelyal hücrelerde dikkat çekici artış gözlenir (58).

Geçtiğimiz yirmi yılda postoperatif adezyonların patogenezinin tanınması ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur (78,87). Çeşitli faktörlerle peritonda meydana gelen hasar sonucu peritoneal iyileşme süreci başlar. İnfeksiyon, radyasyon, travma, iskemi, kesici, mekanik veya termal hasar, yabancı cisim reaksiyonları ve endometriozis artıkları peritonda hasara neden olan faktörlerdendir (74). Peritonun zedelenmesiyle inflamasyon ve koagülasyon mekanizmalarının tetiği çekilir (78,88). Fizyolojik iyileşme sırasında anormal fibrin birikimi olması, fibrin yıkımında azalma olması adezyon gelişiminde rol alır. Fibrinolizis adezyon formasyonunun sınırlandırılmasında kilit faktördür. Erken fibrinolizis; ilk 5 gün içinde adezyon olmadan periton iyileşmesini destekler (75). Bunun yanında; peritoneal hasarın 5'inci-7'nci günü içinde fibrinolizis başlamazsa, geçici fibrin oluşumu sebat eder ve kollajen sentezleyen fibroblastlar organize olarak adezyon oluşumuna kılavuzluk eder (6,76-79).

Fibrinolitik sistemdeki iki major faktör olan tPA ve uPA; plazminojenin fibrin yıkıcı kabiliyeti olan aktif plazmine dönüşümünde ana faktörlerdir (56). Plazminojen aktivatör inhibitörü fibrinolizisi engeller ve adezyon oluşumunu destekler (80-82). Doku plasminojen aktivatörü ve PAI-1 arasındaki dengenin cerrahi işlem sırasında bozulmasıyla fibrinolitik aktivite azalır, sonuç olarak fibrin birikimi ve adezyon oluşumu gözlenir (90, şekil 3). Postoperatif adezyon dokusu ve periton dokusundan alınan örneklerde, daha şiddetli adezyon olanlarda sadece adezyon dokusunda değil, adezyona komşu peritoneal dokularda da PAI-1 yapımının artmış, tPA aktivitesinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir (94). Artmış PAI-1 seviyeleri nedeniyle peritoneal sıvıda fibrinolitik aktivite azalmıştır (95-98). Cerrahi travma

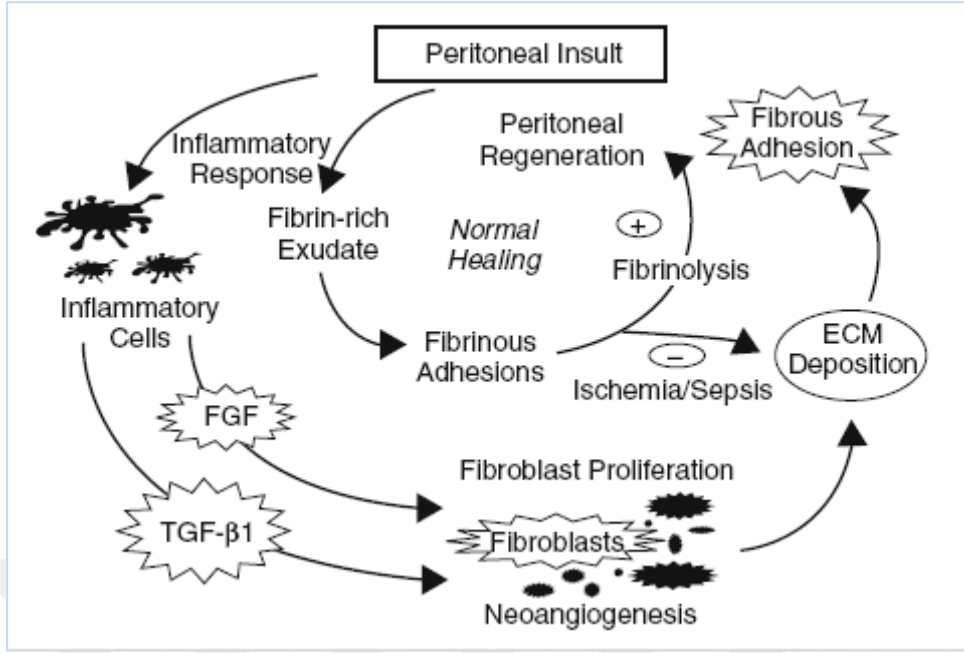
sırasında mezotelial hasar sonucu, tPA'nın azalması ve PAI-1 ekspresyonunun artması ile fibrinolitik aktivitenin bozulduğu anlaşılmıştır (99-102).

İskemi, bakteriyel kontaminasyon ve yabancı cisim reaksiyonları gibi durumlar plazminojen aktivatörleri inhibe ederek peritoneal adezyon oluşumuna sebep olmaktadır (103-105). Fibrinolitik aktivite ile fibrin depolanması arasındaki denge bozulduğunda fibrinöz bantlar kalıcı hale gelir ve proliferatif fibroblastlar organize olur, daha sonra anjiogenez gelişir ve doku iskemisinin katkısıyla adezyon oluşur (11).

Peritonun hasarlı yüzeyini onaran hücrelerin kökeni konusunda çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Periferik hücrelerden gelişme (107), totipotent mezeneşimal hücrelerden veya mezotelin perivasküler hücrelerinden transformasyon (107), komşu dokuların mezotelinden gelen mezotelial hücrelerden transformasyon (106,108,110), peritoneal sıvıdan gelen hücrelerden transformasyon (109) gibi hipotezler olmasına rağmen bu hücrelerin kökeni kesin olarak aydınlatılamamıştır.

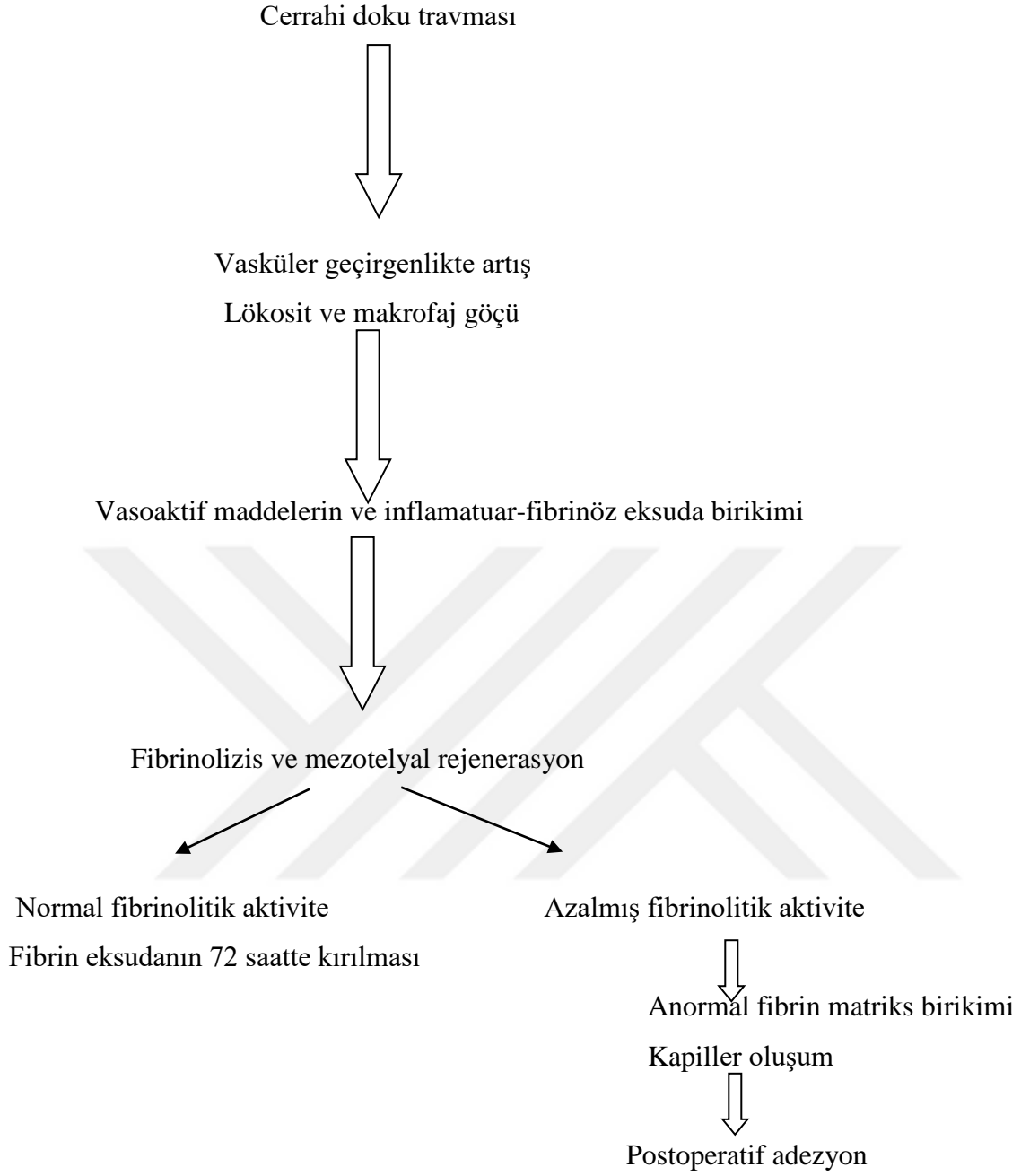
Adezyon gelişiminde esas hücreler makrofajlar, fibroblastlar, dev hücreler, mast hücreleri, eozinofiller, kırmızı hücreler, doku debrisleri ve nekrotik hücrelerdir. Fibroblast sayısı zamanla azalarak adezyon dokusu; skar hücreleri, farklı tip kollajenler, bazen kırık benzeri doku ve kalsifikasyon nodullerinden oluşan matür fibroz bantlara dönüşür (56,58,111,112). Matür adezyonlar genellikle mezotel tarafından kaplanır (91,113). Adezyonu kaplayan devam eden mezotelial katmana ait kinetik mekanizmalar net olarak anlaşılmamıştır (115). Adezyon dokusundaki düz kas hücreleri ve duyu sinirleri ile ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu yapıların dağılımının peritoneal kavitedeki pozisyonları veya hastanın altta yatan patolojisi ile korele olmadığını göstermiştir (113,114). Postoperatif adezyonlar, diğer adezyon tiplerinden farklı olarak, progresif ve multipl olma eğilimindedir.

İnflamatuar ajanlar adezyon oluşumunda önemli bir role sahiptir. Transforming growth factor beta (TGF- β) ve interlökinler gibi mediatörler için, peritonun fibrinolitik kapasitesini düşürdüğü ve adezyon oluşumunu arttırdığına dair deneysel kanıt mevcuttur (83-86). Trombosit, makrofaj ve hasarlı dokuda bulunan TGF- β , plazmin tarafından aktive edilir ve inflammatuar yanıtın akut faz döneminde rol alır. TGF- β fazla salgılanırsa adezyon oluşumunun arttığı görülmüştür (83, 93).



Şekil 4. Adezyon oluşumu (87)

Periton hasarı ile birlikte oluşan inflamatuvar yanıt fibrinden zengin eksuda birikimi ile sonuçlanır. Normal periton iyileşmesinde yeni oluşan fibrinoz adezyonlar fibrinolize uğrar. Ancak doku iskemisi, travma veya infeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır. İnflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgede artması ve TGF- β 1 ve FGF gibi etkin büyüme ve kemotaktik faktörler salgılaması sonucu, fibrin yapı sebat eder (87). Bölgede çoğalan fibroblastlar ekstrasellüler matriks salgılayarak fibroz adezyonlar oluştururlar (şekil 4-5).



Şekil 5. Postoperatif adezyon oluşum mekanizması (kaynak 23'den uyarlandı)

2.4. Adezyonların Sınıflandırılması

İntraabdominal adezyonlar organlar arasında veya organlarla periton arasında oluşan fibröz bantlardır. Adezyonlar visseral yapı içeren kalın fibröz bantlar olabileceği gibi ince bir film şeklinde de olabilir. Mezotelyumun travmatize olmuş iki yüzeyi arasında olabileceği gibi, hasarlı bir yüzeye normal bir yüzey arasında da oluşabilmektedir (116).

İntraabdominal adezyonlar konjenital ve akkiz olmak üzere ikiye ayrılır:

a) Konjenital-doğumsal adezyonlar:

Embriyolojik olarak gelişen lateral bantlardır. Oluşan adezyonlar barsak lümenini tıkayarak intestinal obstrüksiyonlara, lümenli organlarda stenoza ve kadınlarda infertiliteye sebep olabilirler.

b) Akkiz nedenlerle oluşan adezyonlar:

Akkiz nedenler inflamatuvar ve postoperatif nedenler olmak üzere ikiye ayrılır.

İnflamatuvar adezyonlar, ameliyat edilmemiş akut apandisit, akut kolesistit, akut divertikülit, Pelvik inflamatuvar hastalık (PİD), Crohn hastalığı, endometriozis, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) veya diğer batın içi inflamatuvar olaylardan sonra oluşabilirler. Barsak obstrüksiyona yol açma oranı %10–20 arasındadır (117,118).

Postoperatif adezyonlar intraabdominal ve pelvik operasyonlardan sonra peritoneal inflamasyona cevap olarak gelişirler. Abdominal cerrahi geçirmiş hastalarda %55-%100 oranla postoperatif adezyon oluşumu gözlenmektedir (119,120).

2.5. Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

a) Koagülasyon ve fibrinolitik sistem

Adezyon oluşum süreci mezotelyal zedelenme, lokal inflamatuvar yanıtın oluşması, vasküler geçirgenliğin artışı ve inflamatuvar eksüdanın hasar alanında birikimi ile başlar. Koagülasyon sisteminin tetiklenmesiyle fibrin oluşumu, fibrinolitik sistemin aktive olması ile fibrin yıkımı gerçekleşir. Bu iki sistem arasındaki hassas dengenin bozulması intraperitoneal adezyonların oluşmasında önemli bir basamaktır (121-123). Doku iskemisi, devaskularizasyon, nekrozis, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve sütüre edilmesi, cerrahi işlem fibrinolitik aktiviteyi azaltan faktörler olarak gösterilmiştir.

Koagülasyon sırasında oluşan fibrin matriks, adezyon formasyonunun ilk basamağıdır. Kemotaktik faktörler lökositlerin hasarlı bölgeye doğru göç etmelerine ve aktive olmalarına yol açar. Sonuç olarak pıhtılaşmış serö-anjinöz eksuda ve stabil hale gelen fibrin matriks, fibrinöz bir bağ oluşturur

b) İskemi

İskemik dokunun adezyon oluşumunu başlatan faktörlerden biri olduğu, ilk kez Ellis ve ark.(128) tarafından bildirilmiştir. Ellis yaptığı çalışmalarda, yapışıklığa yol açan asıl etkenin peritoneal hasarın kendisinin değil, reperitonealizasyon sırasında olan doku iskemisinin olduğunu ortaya koymuştur (128). Peritoneal yaralanmalar lokal iskemiye neden olurlar (31). Akut hasarın neden olduğu strese bağlı adrenerjik stimülasyon sonucu bölgenin kan akımı azalır. İntestinal iskemi PPA oluşumunda önemli bir faktördür (152,153). Zedelenmiş bölgede meydana gelen iskemi-reperfüzyon, inflamutar yanıtı tetikler, kasılmayı azaltarak intestinal motilitede azalmaya neden olur (154). Bu durum adezyon gelişimini arttırmaktadır.

c) Sitokinler ve büyüme faktörleri

Peritoneal doku onarımı ve adezyon oluşum sürecinde sitokinlerin önemli bir yeri vardır. Sitokinler zedelenmiş bölgede lokal olarak sentezlendikleri gibi peritoneal sıvıda bulunurlar. IL-1 inflamasyonu başlatan sitokindir. Makrofaj, endotel ve mezotel hücrelerinden salgılanan IL-1, mezotel hücrelerinin büyüme ve aktivasyonunda rol alır. İnsan mezotel hücrelerinde IL-1β'nın PAI-1 salınımını arttırdığı ve fibrinolizisi azalttığı gösterilmiştir. IL-1β ve IL-1α'nın mezotel hücrelerde uyardığı doku faktörü, ekstresek pıhtılaşmayı indükler. IL-1 fibrinolitik aktiviteyi azaltıp pıhtılaşmayı artırır; sonuçta adezyon oluşumuna neden olur (76,91).

Mezotel hücrelerinden IL-1β ve TNF-α etkisiyle salgılanan IL-6; proniflmatuar sitokin olup mezotel hücrelerinden PAI-1 salınımını arttırdığı ve fibrinolizisi azalttığı gösterilmiştir (76).

IL-8 ve MCP-1; mezotel hücrelerinden salgılanan, nötrofiller için spesifik kemotaktik sitokinlerdir (56). IL-6 gibi, IL-1β ve TNF-α uyarısı ile mezotel hücrelerinden IL-8 salgılanır. İnflamasyon durumunda, periton sıvısında IL-8 miktarında dikkat çekici artış görülmüştür (129).

Mezotel hücrelerinden IL-1 ve IL-8 üretimini uyaran TNF-α; adezyon moleküllerinin salınmasını artırır, tPA üretimini azaltıp PAI-1 sentezini artırarak fibrinolizisi azaltır, koagülasyonu artırır (94). Holmdahl ve ark. (76), ratlarda yaptıkları çalışmada; adezyon derecesi ile operasyon sonrası TNF- α düzeyleri arasında sıkı ilişki olduğunu göstermiştir . TNF- α adezyon oluşumunda önemli bir faktördür.

Peritoneal hasar sonrası büyüme faktörleri, MMP ve MMP inhibitörleri, sitokinler, kemotaktikler, ekstrasellüler matriks seviyesinde lokalize olurlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) neoanjiogenezde ve bazal adezyon oluşumunda role sahiptir (60). Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriksi çeşitli komponentlerine ayıran, aktif bölgesinde çinko içeren, kalsiyum bağımlı homolog bir enzim ailesidir. Proteinazların 5 alt sınıfından biri olan metalloproteinazlar enzim ailesindedir. Matriks metalloproteinazlar sağlıklı, dinlenme halinde olan hücrelerden salınmazlar. MMP'ler doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar (124). Tanımlanmış MMP'lerden beşinin yara iyileşmesinde rol aldığı saptanmıştır. MMP içinde jelatinazlar grubundan olan MMP-2 ve MMP-9, tip IV kollajeni yıkarlar ve organ fibrozisinde özellikle önemli olabilir. Aşırı üretimlerinin endometriozis ve adezyon formasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazmin, MMP'yi aktive ederken; MMP'lar TNF-alfa ve tPA'yı parçalar. MMP, doku kaynaklı inhibitörleri (TIMP) tarafından engellenir. Peritonda MMP ve TIMP üretimi saptanmıştır (125).

Doku zedelenmesini takiben inflamatuvar reaksiyonları başlatan damar geçirgenlik faktörleri lökotrien B4 ve prostagladin E2 gibi kemotaktik faktörler ortama salınır (126). Damar geçirgenliğinde artışa neden olan faktörler içinde bradikinin, anaflatoxinler, prostoglandinler, LTB4 gibi maddeler tanımlanmıştır. Adezyon oluşumun ilk basamağı olan inflamatuvar süreçte yer alan PGE-2 kan akımını ve ortama albumin sızmasını artırarak etki eder (124).

Büyüme faktörlerinden biri olan IGF-1 kollajen üretimini, anjiogenezisi ve makrofaj toplanmasını artırır (130). Peritoneal adezyonlarda IGF-1 salgılandığı gösterilmiştir (131).

Trombosit, makrofaj ve hasarlı dokuda bulunan TGF- β , plazmin tarafından aktive edilir ve inflamatuvar yanıtın akut faz döneminde rol alır. Doku onarımının düzenlenmesinde önemli rolü vardır. TGF- β ; fibroblast göçünü ve çoğalmasını, ekstrasellüler matriks salgılanması, sentezi ve depolanmasını uyarmaktadır. TGF- β fazla salgılanırsa adezyon oluşumunun arttığı görülmüştür (83,93). Deneysel olarak cerrahi travma oluşturulan rat modelinde, travma sonrası 5 gün boyunca periton içi TGF- β uygulaması ile kontrole göre daha fazla adezyon oluşumu gözlenmiştir (132).

d) İntegrinler

İntegrinler, hücre adezyonuna yardım eden, hücre zarında bulunan, glikoprotein yapıda olan hücre yüzey proteinleri ailesidir. Doku zedelenmesi sonrası iyileşme sürecinde hücreler arası iletişim integrinler aracılığı ile olur; inflamatuvar cevapta önemli fonksiyonları vardır (56). İntegrinler trombosit agregasyonu, pıhtılaşma ve fibrin birikiminde, mezotel

hücrelerinin fibrin ve ekstraselüler matrikse yapışmasında görev alır (56). Sonuç olarak adezyon oluşum sürecinde rol alırlar.

e) Serbest radikaller

Adezyon fizyopatolojisinde rol alan faktörlerden biri, hücre içi mitokondrilerde moleküler oksijenin (O_2) suya (H_2O) dönüşümü sırasında oluşan reaktif oksijen radikalleridir. Süperoksit, peroksidaz ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikal oluşumları doymamış yağ asitlerine oksitlenerek hücre zarında hasara yol açar ve adezyon oluşumuna sebep olur (127).

2.6. Adezyon Oluşumunu Önlemede Kullanılan Yöntemler

Adezyonlara bağlı tıbbi problemlerinin boyutu ve yarattığı finansal yük göz önüne alındığında, postoperatif adezyonların azaltılması ve önlenmesi önemli bir önceliklidir. Önleme stratejileri; genel prensipler, cerrahi yöntem ve teknikler, mekanik bariyerler ve kimyasal ajanlar olarak 4 gruba ayrılabilir (6).

a) Genel prensipler:

Gereksiz peritoneal diseksiyondan kaçınmak, bağırsak içeriğinin veya safra kesesi taşının karın boşluğuna temasından kaçınmak ve pudrasız eldiven kullanmak gibi ameliyat sırasındaki teknikler tüm hastalara uygulanabilecek temel prensiplerdir. Pudralı eldivenler postoperatif adezyonların kayda değer önlenilebilir bir risk faktörüdür. Birçok deneysel çalışma cerrahi sırasında pudralı eldiven kullanımının yaygın adezyon oluşumu için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (133,134). Klinikte operasyon sırasında batın içine safrataşı dökülmesinin adezyon oluşumundaki rolü deneysel çalışmalarda gösterildiği kadar net değildir. İnfekte safra taşları yaygın adezyonlarla daha çok ilişkilidir (135).

b) Cerrahi yöntem ve teknikler:

Cerrahi işlem sırasında iyi bir hemostaz sağlanması, iskeminin mümkün olduğunca azaltılması, geride nekrotik doku bırakılmaması, kaliteli non-reaktif sütür materyali kullanımı, yabancı cisim reaksiyonu ve infeksiyondan kaçınmak adezyonların önlenmesinde dikkat edilecek cerrahi prensiplerdendir (136,137).

Operasyon sırasında peritona cerrahi müdahalenin adezyon gelişimindeki rolü net değildir. Birçok deneysel çalışma peritonun kapatılmamasının daha az adezyon oluşumuyla

ilişkili olduğunu göstermiştir (138-141). Buna rağmen bazı çalışmalar peritonun kapatılmasının adezyon oluşumunda bir fark yaratmadığını rapor etmiştir (142,143).

Cerrahi yaklaşım (açık veya laparoskopik) adezyon gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Çoğu abdominal prosedürde; laparoskopik girişim sonrası adezyonla ilişkili tekrar girişimin insidansı anlamlı derecede düşüktür (6). Ancak adezyon oluşumunda cerrahi yaklaşımdan daha önemlisi doku hasarının genişliğidir (144). Örneğin miyomektomi gibi bazı prosedürler cerrahi yaklaşım ne olursa olsun, genellikle adezyon oluşumu ile sonuçlanır. Açık abdominal myomektomiden sonra adezyon görülme oranı %90'dan fazla iken, laparoskopik myomektomiden sonra bu oran yaklaşık %70'tir (145).

Laparoskopik cerrahinin laparotomiye göre bazı avantajları mevcuttur. Laparoskopide kesi daha küçük olduğundan, parietal peritona daha az hasar verilmekte (146); daha az travma ve kanama olmakta (146); pudra, gazlı bez gibi yabancı cisimlere maruziyet azalmaktadır (119). Operasyon alanının daha nemli tutulması ile doku yüzeylerinin kurumaması önlenmektedir (126). Laparoskopi sonrası erken dönen barsak motilitesi de adezyonların önlenmesinde bir avantajdır (146). Tüm bu avantajlara rağmen laparoskopi sonrası adezyon oluşumu laparotomiye kıyasla daha az olsa da tamamen önlenememiştir (147-151).

c) Mekanik bariyerler:

Solusyonlar, solid bariyerler, sentetik solid bariyerler kullanarak; cerrahi olarak travmatize edilmiş hasarlı doku mezotel rejenarasyonundan ayrı tutularak fibrin bantlarının ve adezyon oluşumunun engellenmesi amaçlanır. İdeal bariyer; adezyonu önlemede etkin ve güvenli olmalı, sutur veya stapler kullanma gereksinimi olmadan travmatize olmuş alana tutunmalı, biyoparçalanabilir olmalı fakat remezotelizasyon süresince yerini korumalıdır. Ayrıca laparoskopiye uygun, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmalıdır. Bariyer için kullanılan ürünler arasında kristaloidler, %32 dextran 70, karboksimetilsellüloz, hyaluronik asit, HA-PBS/ Seprocoat, politetrafloretillen membran, okside rejenere selüloz mevcuttur.

Hidroflotasyon yoluyla hasarlı peritoneal yüzeylerdeki fibrini ve fibrinöz eksudayı dilüe etmek amacıyla bazı solusyonlar kullanılır. Kristaloidler; en sık kullanılan peritoneal solüsyonlardır. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada; intraperitoneal ringer laktat kullanımının adezyon formasyonunu azalttığı bildirilmiştir (155). 0,5-3 lt kadar sıvı laparoskopiden sonra batına verilebilir ancak; sıvılar 24-48 saatte, fibrin birikimi ve adezyon oluşumundan önce peritondan emilirler (156). Peritonun remezotelizasyonu 5-8 gün sürdüğünden ve postoperatif ilk 6 gün için en az 5 lt sıvıya ihtiyaç duyulduğundan bu yöntem pratik olarak kullanılamamaktadır.

Icodextrin solüsyonu, yüksek molekül ağırlıklı, suda çözünebilen bir glukoz polimeridir. İntraperitoneal yıkama sıvısında kolloid osmotik ajan olarak uygulanırsa peritoneal kavitede 3-5 gün süreyle kalır. Icodextrin peritoneal lenfatik drenajla sistemik dolaşıma girer; amilaz tarafından hidrolize edilerek düşük molekül ağırlıklı oligasakkaritlere parçalanır ve böbrekler aracılığıyla atılır (157). %4 Icodextrin solüsyonu postoperatif yapışıkları engellemek için kullanılmıştır. Çok merkezli olarak yapılan bir klinik araştırmada Icodextrin'in adezyon oluşumunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (158). Ancak yapılan sistemik derlemede sonuçlar yetersiz bulunmuştur (159).

Dekstran (Hykson70) suda çözünebilen bir glikoz polimeri olup silikon etkisi, hidroflotasyon etkisi; fibrin oluşumunu azaltması ve fibrini plazmin aktivatörlerine karşı duyarlı hale getirmesi ile etkili olduğu öne sürülmüştür (160). Ancak adezyon önleyici etkilerinin dışında; allerjik semptomlar, anafilaktik şok, geçici kilo alımı ve transaminaz yüksekliği, asit ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) oluşumu gibi istenmeyen etkileri görüldüğü bildirilmiştir (156).

Hyaluronik Asit solüsyonu (Sepracoat) Ekstraselüler matriksin bileşini olup; ECM tarafından 5 günden az bir sürede absorbe edilebilen doğal bir glikozaminoglikandır. Klinik çok merkezli bir çalışmada hyaluronik asit kullanımının plaseboyla karşılaştırıldığında en az bir overde adezyon gelişmesini azalttığı gözlenmiştir (161). FDA tarafından onay almıştır. Sodyum hyaluronat ve fosfat tamponlu salin kombinasyonu olan Sepracoat® (Genzyme, USA) ticari olarak kullanıma girmiştir. Boland ve ark. (162) tarafından pulmoner ödem, perineal ödem gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.

Sodyum hyaluronik asit (HA) ve karboksimetilselüloz (CMC) bazlı biyoemilebilir membran olan HA-CMC (Seprafilm®) nemli dokuya yapışarak 24 saat sonra jel haline dönüşür. Mezotelin yenilenmesi sürecinde yedi güne kadar bariyer görevi yapar. 28 günde metabolize edilerek atılır (163). Postoperatif intestinal obstrüksiyon insidansı için yapılan 1701 hastayı içeren çok merkezli randomize prospektif çalışmada; postop ince barsak obstrüksiyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamasına rağmen Seprafilm kullanımı ile postoperatif adezyonların anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (164). Yapılan bir diğer çok merkezli prospektif randomize çift kör klinik çalışmada; ülseratif kolit veya ailesel polipozis için total proktokolektomi, ileal poş, anal anastomoz yapılan hastalarda Seprafilm kullanımının adezyonların şiddeti, yaygınlığı ve insidansında azalma ile sonuçlandığı görülmüştür (165). Seprafilm kullanımının bildirilen yan etkileri arasında bozulmuş yara iyileşmesi ve infektif komplikasyonlar, artmış anastomotik kaçak riski ve artmış fistül

insidansı söz konusudur (165,166). HA filminin orta hat adezyonları azaltmada etkisi gösterilmiş olsa da, myomektomi sonrası adezyonu azaltmadaki etkisi sınırlıdır (167).

Oksidize rejenere selluloz (Interceed®, Johnson & Johnson, Canada) sütür gerektirmeyen, etkin bir bariyer yöntemidir. Sekiz saatte jele dönüşür, 2-3 haftada monosakkaritlerine parçalanarak emilir. Yapılan birçok klinik çalışmada; postoperatif pelvik adezyonların yaygınlık, şiddet ve insidansını azalttığı gösterilmiştir (168-171). Etkili uygulama için mutlak hemostaz ve serbest peritoneal sıvının uzaklaştırılması zorunludur, bu durum teknik zorluklarını oluşturur (172,173). Postoperatif adezyonları azalttığı gösterilmiş olsa da infertiliteyi azalttığına dair kanıtlar yeterli değildir.

Zong ve ark. (174) tarafından 2004 yılında yapılmış bir çalışmada; rat modelinde biyoemilebilir, nanofibroz poly(lactide-co-glycolide)-bazlı bir membran (PLGA) kullanılarak PPA'lara etkisi araştırılmıştır. PLGA kullanımı ile kontrol grubunda %78 olan çekal adezyon oranı %50'ye düşmüştür. Hidrofilik ko-polimer poly (ethylene glycol/poly(D,L-lactide)) (PLGA/PEG-PLA) kullanımıyla birlikte adezyon oranları %22'ye gerilemiştir. PLGA grubuna antibiyotik eklenmesiyle (çalışmada sefoksitin sodyum kullanılmış) adezyon oluşumu tamamen önlenmiştir. Araştırmacılar bu membranın gelecek klinik denemelerde, ilaç yüklenebilme kapasitesi ve kolay uygulanabilir olması dolayısıyla başarılı olma ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmiştir (174).

d) Kimyasal ajanlar

Fibrinolitik ajanlardan streptokinaz, ürokinaz, fibrinolizin ve rekombinant t-PA fibrinolitik aktiviteyi arttırarak PPA'ların önlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Streptokinaz plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinolizisi arttırdığından adezyonları önlemede etkili olacağı düşünülerek bazı çalışmalar yapılmıştır. Rekombinant t-PA ile yapılan deneysel çalışmada doza bağımlı olarak adezyon oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (17). Ancak yeterli kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu ajanların klinik kullanımına engel olan kanama, infeksiyon riski, yara iyileşmesinde gecikme gibi etkileri mevcuttur. Adezyonların önlenmesi için intraperitoneal kavitede en az 2 gün fibrinolitik aktivitenin devamı gereklidir (175). Ancak streptokinazın plazma klirensi kısadır ve 6 saat içinde intraperitoneal etkinliği biter. Streptokinazın intraperitoneal uygulanması ile başarılı sonuç elde edilemezken, intraperitoneal infuzyonu ile deneysel bir çalışmada %90 olguda, postoperatif peritoneal adezyonları önlemiştir (176). Sözü geçen çalışmada Yagmurlu ve ark. polihidroksibutirat-ko-hidroksivalerat membran kullanarak streptokinazın yavaş salınımı ile adezyonların önlenmesinde etkili olabileceğini göstermişlerdir.

Antikoagülan olan heparin, antitrombin III'ü aktive ederek fibrin yapımını ve depolanmasını azaltarak adezyon oluşumunu azaltacağı düşünülmüştür. Ancak hemorajik komplikasyonları klinik kullanımını oldukça sınırlandırmaktadır (17).

Müller ve ark. (177) tarafından 33 tavşan ile yapılan, randomize deneysel çalışmada, bileteral uterin horn hasarı sonrası intraperitoneal fosfolipid uygulaması ile PPA'ların şiddetinde ve derecesinde azalma gösterilmiştir.

Steinleitner ve ark. (178-180)Ca⁺⁺ antagonistlerinin PPA üzerine etkisini görmek için yaptıkları hayvan deneylerinde, Ca kanal blokleri olan verapamilin peritoneal iyileşme ve rejenerasyonunda önemli etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Verapamil verilen hayvanlarda intraperitoneal ve sistemik verilmesinden veya dozundan bağımsız olarak adezyon oluşumunda azalma gösterilmiştir.

Anti-inflamatuar ajanlar vasküler permeabilitenin azaltılması, histamin salınımının azaltılması ve lizozomların stabilizasyonu gibi etkileri olduğundan postoperatif adezyonları önleme amaçlı çalışmalara konu olmuştur. Ancak PPA'lar üzerine etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır (181,182).

Non-steroid antiinflamatuar ajanlar (NSAİİ) doku hasarına bağlı inflamatuvar yanıtı azaltmak için kullanılır. NSAİİ'ler araşidonik asit metabolizmasını bozarak, prostaglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. Prostaglandin ve tromboksan üretiminin inhibe edilmesiyle vasküler permeabilite azalır, plazmin inhibitörünü ve platelet agregasyonunu azaltarak koagülasyonu bozar. Muzzi ve ark. (183) tavşanlarla yaptıkları çalışmada düşük doz ve yüksek doz aspirin kullanımının PPA'lar üzerine etkisini incelemiştir. Düşük doz aspirinle adezyon oluşumunun azaldığı görülmüş ve bu etkinin düşük dozun tromboksan A2 üzerindeki selektif etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür

Non-steroid antiinflamatuar ajanlar hücrel fosfolipid depolarından araşidonik asit salınımını sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandinlerin, lökotrienlerin, tromboksanların ve prostasiklinlerin oluşumunun azalmasını sağlar. Lizozomal membranları stabilize ederek inflame dokuda lizozomların yıkılmasını, proteolitik enzimlerle, hyalürinidazın lokal salınımını ve granülositlerden IL-1 salınımını engelleyerek antiinflamatuar etki gösterir.

Operasyon sırasında açığa çıkan reaktif oksijen molekülleri tüm hücreler için toksik olup, adezyonların oluşumuyla ilişkilidir. Bu nedenle antioksidan enzimler ve moleküllerin intraperitoneal kullanımlarının postoperatif adezyonları önleyebileceği düşünülmüştür (184). Antiinflamatuar ve antioksidan özelliklerine sahip olan vitamin E'nin, hayvan modelinde intraperitoneal uygulama ile kontrol grubu ve intramusküler vitamin E uygulamasına göre PPA'ları anlamlı oranda azalttığı görülmüştür (185). Kagoma ve ark. (186), vitamin E'nin

diyetle supplementasyonu ile farelerle yaptıkları hayvan modelinde PPA oluşumunun anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir.

Gonadotropin serbestleştirici hormon analogları (GnRH-a); deneysel ve klinik çalışmalar farklı mekanizmalarla GnRH-a'lerinin adezyon önleyici etkilere sahip olduklarını ortaya koymuştur. GnRH agonistlerinin hipoöstrojenik ortam yaratarak östrojenin büyüme faktörlerini salgılatma etkisinin azalmasıyla adezyon sıklığının azaldığı düşünülmüştür. GnRH-a'lerin VEGF ve FGF üzerinden neoanjogenezi etkilediği bilinmektedir. Koagülasyonu azalttığı, PAI aktivitesini azaltarak antifibrinolitik aktiviteyi iyileştirdiği düşünülmüştür. Postoperatif inflamasyonun derecesini azaltmadığı görülmüştür. Preoperatif ve postoperatif birlikte kullanımının adezyonları önlemede ve şiddetini azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (187).

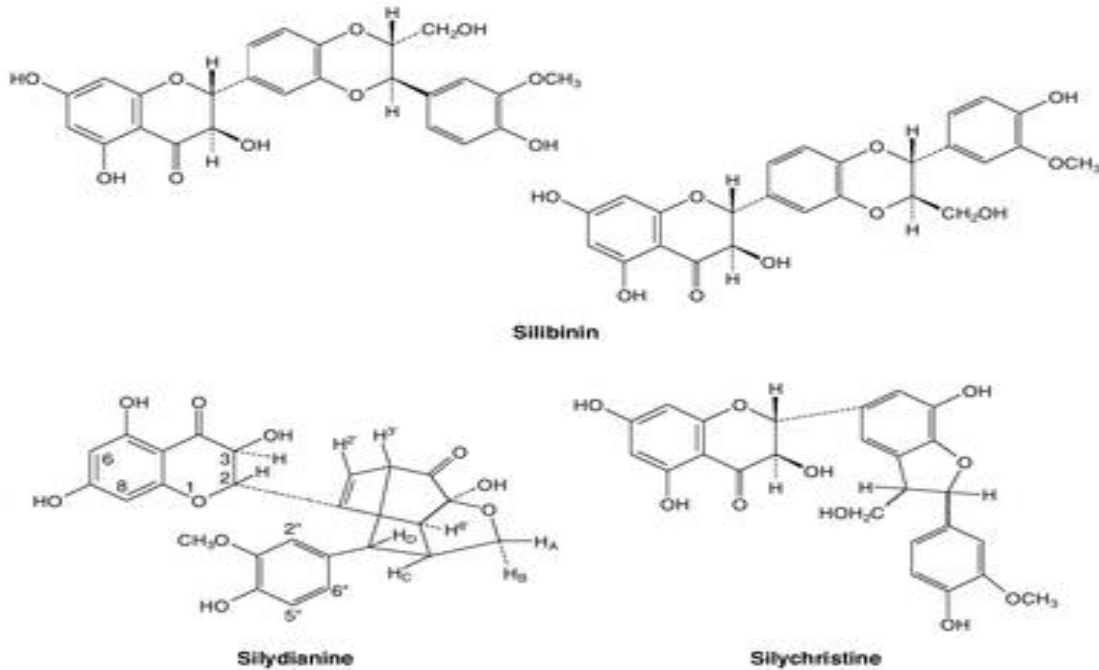
Progesteronun adezyon önleme çalışmalarında kullanılmasının nedeni lenfosit proliferasyonunu ve lökosit göçünü inhibe ederek immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayıdır (188). Vasküler geçirgenliği azaltarak granülasyon dokusunun küçülmesine yardımcı olur. Yapılan deneysel çalışmalarda, hayvan modellerinde progesteronun adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (189-191). Medroksiprogesteron asetat ile yapılan klinik çalışmada intramusküler ya da intraperitoneal uygulanmasının adezyon oluşumunu artırdığı izlenmiştir (191). Rat modelinde yapılan deneysel çalışmada östrojenin intraperitoneal uygulanmasıyla adezyon oluşumu ve peritoneal lökosit sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir (192).

N-asetil sistein (NAC)

N-asetil sistein (NAC), glutatyon (GSH) öncül maddesi olup güçlü bir antioksidan maddedir. Oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Hücre içi GSH miktarı oksidatif strese karşı hücre içi korumada ve hücre çoğalmasında önemli bir maddedir (193). N-asetil sisteinin deneysel hayvan modellerinde iskemik reperfüzyonu önleyerek oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (194-195). Yapılan bir deneysel çalışmada, oral ve intraperitoneal uygulanan N-asetil sisteinin PPA'lar üzerine etkisi araştırılmıştır. N-asetil sisteinin intraperitoneal uygulamasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adezyonu anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada NAC uygulanan grupta; normal anastomotik yara iyileşmesi etkilenmeden, peritoneal fibrinolitik aktivitenin arttığı, oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (196).

2.7. Silymarin

Silymarin, Silybum marianum (Milk thistle, Meryemana diken) bitkisinin tohumundan elde edilen flavonoid yapıda doğal bir bileşiktir (24-26). Flavonoidler esansiyel yapı maddelerini içeren polifenol yapıda bileşiklerdir (26). Silymarin; silibin, silidianin, silikristin gibi flavonolignanların birleşiminden oluşur (şekil 6). En major biyoaktif komponenti silibin izomeridir (197,198). Temel kimyasal yapısı 3 atomlu heterosiklik karbon zinciriyle bağlı 2 benzen halkası içerir. Bu yapının oksidasyonu ile çok çeşitli flavonoid yapıları oluşur ve her bir ailenin kimyasal modifikasyonu 5000'den fazla değişik özellikte bileşik oluşumuna neden olur (203). Akdeniz bölgesinde, Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da doğal olarak yetişen, dikenli dalları ve süt gibi bir özütü olan bir bitkidir. 30 cm'ye ulaşan oval yaprakları ve 8 cm'ye kadar büyüeyebilen pembe çiçekleri vardır (şekil 7). Silibin izomeri, silymarinin suda çözünürlüğünün az olması, zayıf intestinal emilim ve biyoyararlanımın düşük olmasına neden olan komponenttir (26). Silymarin dimetil sülfoksit veya etanol içinde çözünebilir.



Şekil 6: Silybum marianum kimyasal yapısı (26)

Meryemana diken yüzyıllardır karaciğer hastalıklarında, safra kesesi hastalıklarında, kimyasal ve çevresel toksinlere maruziyet sonrası karaciğerin korunması amacıyla kullanılmaktadır.



Şekil 7: Silybum marianum (Milk thistle, Meryemana diken)

2.7.1. Silymarin'in antioksidan etkisi

Silymarin, fenol yapısından dolayı serbest radikal ve reaktif oksijen radikallerini stabilize edecek kapasiteye sahiptir. Ayrıca hücre içi glutasyonu etkileyerek hücre zarındaki lipoperoksidasyonu önleme etkisi vardır ve böylece antioksidan etkiler gösterir (44).

Karaciğer üzerine etkileri ribozomal RNA sentezini uyararak karaciğer yenilenmesini ve onarılmasını sağlamak; karaciğer hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşümüne engel olarak kollajen birikimini önlemek olarak bildirilmiştir (197).

2.7.2. Silymarin'in antikarsinojen etkisi

Silymarin'in hepatit, siroz, prostat kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve kolon kanserindeki yararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (198-201).

Silymarin maddesinin antioksidan, antiinflamatuvar, antikarsinojen, antifibrotik, antiproliferatif ve antiviral etkinliği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (24-26,45,46,202-205). Ayrıca hayvan modellerinde güvenli ve etkili bir antioksidan ajan olduğu ispatlanmıştır (27).

2.7.3. Silymarin'in antiinflamatuvar etkisi

Silymarin uygulamasının sepsis nedenli oksidatif hasarı önlediği ve inflamasyonda rol oynayan yolları baskıladığı bildirilmiştir (206). Biliyer fibrozisi, kollajen yapımını baskılayarak engellediği tespit edilmiştir. Karaciğerde sistein metabolizmasını etkileyerek antioksidan seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (207). Deneysel ortamda yapılan bir çalışmada; köpek hepatosit kültüründe, IL1-β tarafından indüklenen inflamasyon oluşturulmuş ve ardından silibin uygulanmış. İnflamatuvar yanıt PGE-2, IL-8, monosit kemotaktik protein (MCP) ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) translokasyonu ile ölçölmüş. Söz konusu çalışmada, silibin uygulaması sonrası, inflamatuvar yanıtın ve NF-κB translokasyonunun azaldığı görölmüştür (208). NF-κB'nin proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6, TNF-α, GM-CSF, IFN-α) üretimine katkıda bulunduğu, inflamatuvar süreçte rol alan birçok genin ekspresyonunda ve düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (25).

Silymarin; TNF-α'nın tetiklediği hücre toksitesini baskılayarak ve NF-κB ekspresyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiye neden olur (25). Bir başka deneysel hayvan modelinde silymarinin; NF-κB bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskıladığı ve IL1-β ile PGE-2 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (209).

Demir ve ark. (210) tarafından ratlarda yapılan randomize kontrollü çalışmada, mezenterik iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı, hasarın öncesinde ve sonrasında silymarin kullanımı ile inflamasyon oksidatif stres belirteçleri olan SOD, Hsp-70, TNF-α'da anlamlı düşüş olduğu ve silymarinin doku onarımında antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiği belirtilmiştir.

Jacob ve ark. (211) tarafından hazırlanan meta analizde silymarin kullanımının yan etkilerinin az olduğu, ciddi yan etki görölen sadece üç vaka olduğu bildirilmiştir. Hafif gastrointestinal yakınmalar en sık görölen yan etkilerdir.

Postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunda iskemi, oksidatif hasar ve inflamasyonun esas sorumlu etkenler olduğu göz önüne alındığında, silymarinin antioksidan, antiinflamatuvar, antifibrotik etkileri ile adezyon oluşumunun önlenmesinde yararlı olabileceği düşünölmektedir bu çalışma planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurul tarafından 24.09.2014 tarih, 2014-10/08 sayılı senato kararı ile onay almış 03-12.06.2015 tarihlerinde Bülent Ecevit Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarında yapılmıştır. Hayvanlar Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi deney hayvanları laboratuvarından temin edilmiştir.

Çalışmada Wistar albino tipi prepubertal dönemde olan 18 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların ağırlıkları 200 ± 25 gr arasında ölçüldü. Sıçanlar deney sonuna kadar standart oda ısısında ($21-23\text{ C}^\circ$) ve % 60-65 nem olan ortamında tutuldu. Sıçanların bakımında standart fare yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Sıçanlar adaptasyon döneminde her gün tartılarak bir hafta boyunca ele alıştırdı. Çalışma sürecinde herhangi bir sıçana antibiyotik uygulanmadı. Ardından sayıları eşit olacak şekilde rastgele olarak altışarlı üç gruba ayrıldı:

Grup 1- Kontrol grubu

Grup 2- DMSO+SİLYMARİN grubu

Grup 3- DMSO grubu

Anestezi işlemi: Sıçanların analjezi ve anestezisi ketamin HCl 75mg/kg dozunda (Ketalar® Pfizer İlaçları) ve ksilazin HCl (Rompun®, Bayer) 10mg/kg dozunda aseptik koşullarda intramuskuler olarak uygulandı.

Operasyon işlemi: Genel anestezi altındaki sıçanlar karın bölgesi elektrikli tıraş makinesiyle tıraş edilip masaya sırtüstü yatırılarak tespit edildi. Sıçanların karın bölgesi %10 povidon iyot ile boyandıktan sonra 3 cm'lik orta hat insizyonu yapılarak çekum ortaya koyuldu. Batın dışına alınan çekumun anterior duvarı belirlenerek gazlı bezle serozal punktat hemoraji oluşuncaya kadar friksiyon uygulandı (şekil 9). Çekum normal anatomik yerleşimine uygun olarak batına yerleştirilip batın duvarı anatomiye uygun olarak 0/3polipropilen (Prolen^R, EthiconInc.) sütür ile kapatıldı (şekil 10). Tüm gruptaki sıçanlara aynı işlem uygulandı.

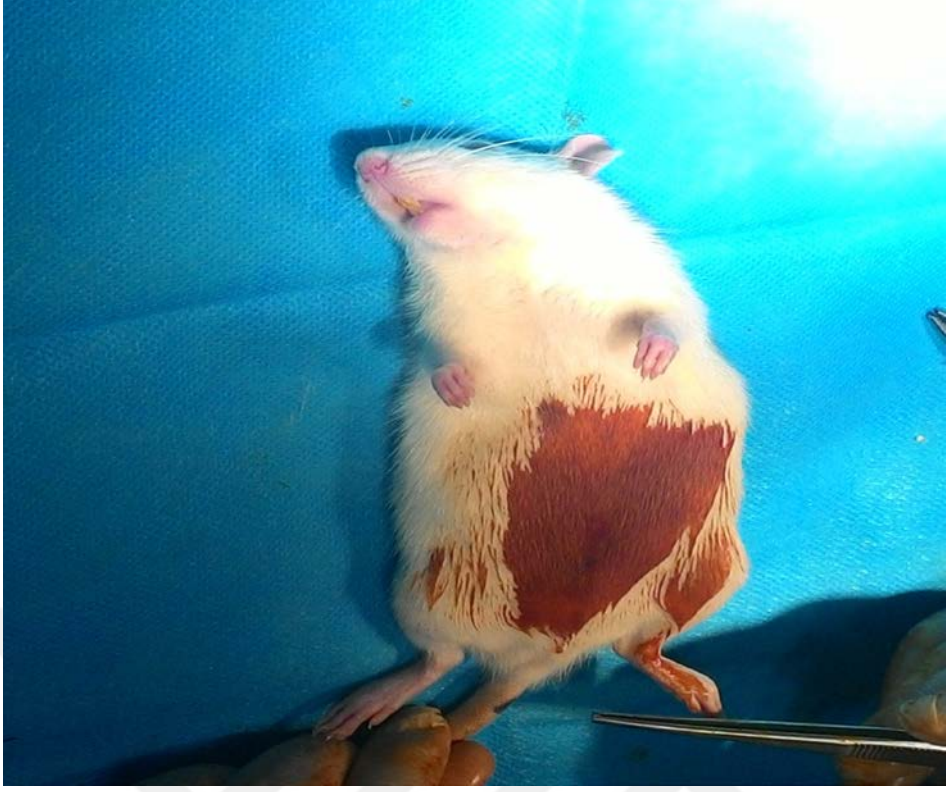
Operasyon sonrası takip:

Grup 1 (Kontrol grubu): Kontrol grubuna operasyon sonrası herhangi bir girişim yapılmadı. Her gün tüm sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Sıçanların genel durumu gözlemlendi. Operasyon sonrası takipte sıçanlarda herhangi bir sıkıntı izlenmedi.

Grup 2 (DMSO + Silymarin grubu): Bu gruptaki sıçanlara 2 ml Dimetil sülfoksit (DMSO®Sigma-AldrichCo. LLC, USA) içerisinde çözülmüş 100 mg Silymarin (Sigma-AldrichCo. LLC, USA) 100 mg/kg/gün 10 gün süre ile intraperitoneal olarak uygulandı. Her gün tüm sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Sıçanların genel durumu gözlemlendi. Hayvanlarda sıkıntı izlenmedi.

Grup 3 (DMSO grubu): Bu gruptaki sıçanlara 2 ml DMSO (DMSO®Sigma-AldrichCo. LLC, USA) 10 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı. Her gün tüm sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Sıçanların genel durumu gözlemlendi. Hayvanlarda sıkıntı izlenmedi.

Değerlendirme işlemi: Sıçanlar işlem sonrası 10. günde yüksek dozda anestezi ile sakrifiye edilerek daha önceki insizyon hattından batın açıldı. Batın içi adezyonlar ve değişiklikler öncelikle makroskopik olarak değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi. Makroskopik değerlendirme Evans adezyon skorloma sistemine göre yapıldı (tablo 1). Bu sırada sıçanlardan alınan kan örnekleri biyokimya tüplerine alınıp, santrifuj edildi. Bu kanlardan elde edilen serum örnekleri epandorflara alınıp histoloji labarotuarı dolabına -18-22C° sıcaklıkta saklandı. Serum örnekleri biyokimyasal değerlendirme için TAS (total antioksidan seviye), TOS (total oksidan seviye) çalışılması için labarotuvaya gönderildi. Örneklerin TAS ve TOS ölçümü, Erel ve ark tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kit (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp San. ve Tic Ltd Şti, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Morfolojik değerlendirme için tüm sıçanlardan alınan 2cm²'lik çekum ön duvarı ve varsa bu yüzey üzerindeki adezyon dokusu distile suda feçesten arındırılıp, %10 luk formol solusyonunda fiske edildi. Ardından sırasıyla %70, %90, %96 ve %100 lük alkol ile dehidratasyon yapıp dokular parafine gömüldü. Daha sonra mikroskopik inceleme için, 4-6 µm'lik kesitler alınarak hematoksilen-eosin ile boyandı. Boyanan preparatlar iki histolog tarafından kör olarak histopatolojik açıdan değerlendirildi ve skorlandı (tablo 2).



Şekil 8: Operasyon öncesi hazırlık



Şekil 9: Çekal abrazyon oluşturma işlemi



Şekil 10: Batının kapatılması

Tablo 1: Evans'ın Makroskopik Adezyon Skorlaması (212)

Evre 0:	Adezyon yok
Evre 1:	Kendi kendine ayrılan adezyon
Evre 2:	Çekme ile ayrılan adezyon
Evre 3:	Ayrırmak için diseksiyon gereken adezyon

Tablo 2: Histolojik Skorlama (213)

Skor	Histolojik Skorlama Kriterleri
1-3	Hücre birikimi minimal veya hiç yok. Granülasyon dokusunun veya epitelyal migrasyonun olmaması
4-6	İnflamatuar hücrelerin baskın olduğu fakat birkaç fibroblastın, kapillerin veya kollajen depozitlerinin olduğu zayıf immatür granülasyon dokusu. Minimal epitelyal migrasyon.
7-9	İnflamatuar hücrelerin oran olarak baskın olduğu daha fazla fibroblastın ve kollajen depozitlerinin olduğu ılımlı olarak daha kalın granülasyon dokusu varlığı. Yaygın neovaskülarizasyon. Epitelizasyonun oran olarak minimalden daha ılımlı hale gelmesi.
10-12	Fibroblastların ve yaygın kollajen depozitlerinin baskın olduğu kalın, vasküler granülasyon dokusu. Epitelin yarayı tamamen kapatması.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Kontrol grubu, DMSO+silymarin grubu, DMSO grubu olarak altışarlı üç gruba ayrılan sıçanlar; makroskopik adezyon oluşumu, histopatolojik adezyon gelişimi, TAS ve TOS açısından karşılaştırılarak değerlendirildi. Makroskopik skorlama sonuçları tablo 3 ve tablo 4 olarak verilmiştir.

4.1. Makroskopik Değerlendirme

Tablo 3: Makroskopik Adezyon Skorlama Sonuçları

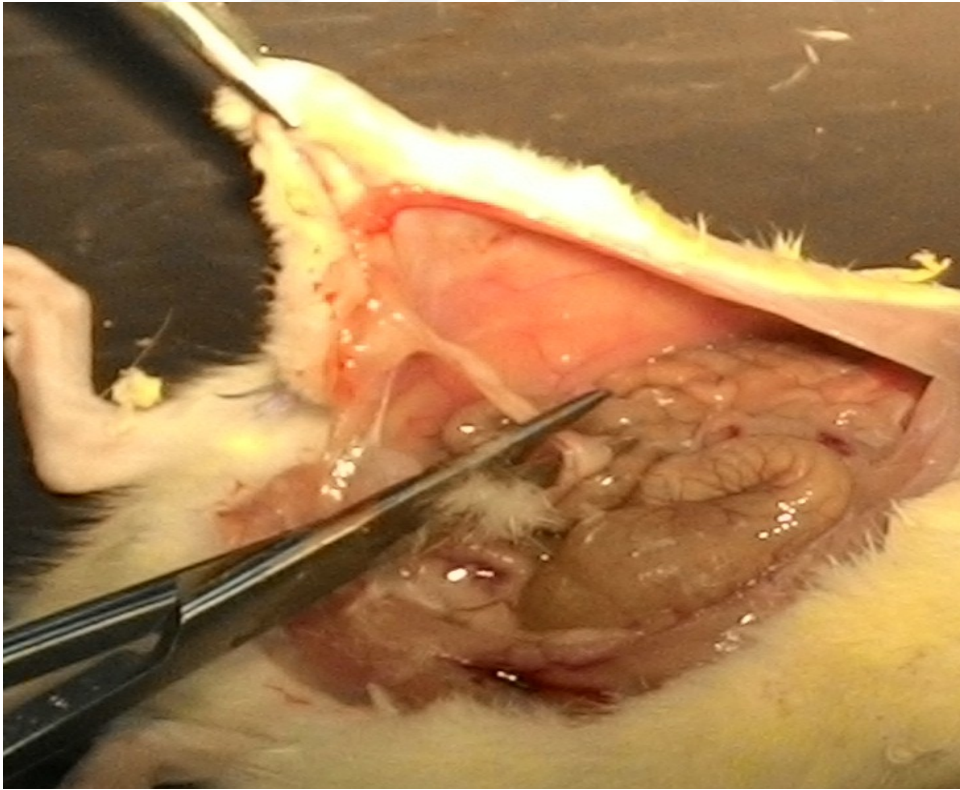
Denek No	Kontrol Grubu	DMSO+Silymarin Grubu	DMSO Grubu
1	3	0	2
2	3	2	2
3	3	1	3
4	3	0	2
5	3	0	3
6	3	3	3

Makroskopik adezyon açısından değerlendirilen kontrol grubunda bütün sıçanlarda ağır (evre 3) adezyon gözlemlendi (şekil 14). Buna karşın silymarin verilen grupta sadece bir sıçanda evre 3 adezyon gözlenirken, bir sıçanda evre 1 (şekil 12), bir sıçanda evre 2 adezyon (şekil 13) olduğu diğer üç sıçanda adezyonun hiç gelişmediği görüldü. Sadece DMSO verilen grupta üç sıçanda evre 2, üç sıçanda evre 3 adezyon oluştuğu görüldü.

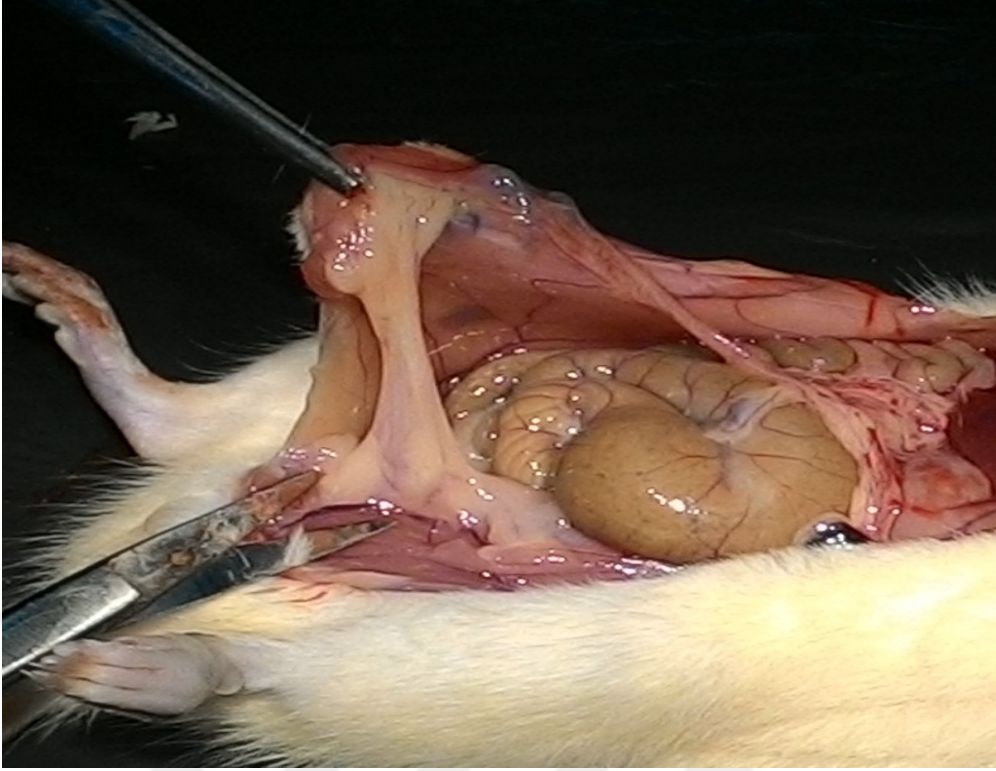
Gruplar arasında makroskopik adezyon skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,009$). Bu skorlamada gruplar arasında ikili karşılaştırma yapıldığında anlamlı farkın kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubundan kaynaklandığı tespit edildi ($p=0,007$). DMSO+silymarin grubunda kontrol grubuna göre adezyon oluşumu anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. DMSO grubu ve DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,217$), DMSO ve kontrol grubu arasındaki ($p=0,626$) ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (şekil 15).



Şekil 11: Evre 0 adezyon



Şekil 12: Evre 1 adezyon



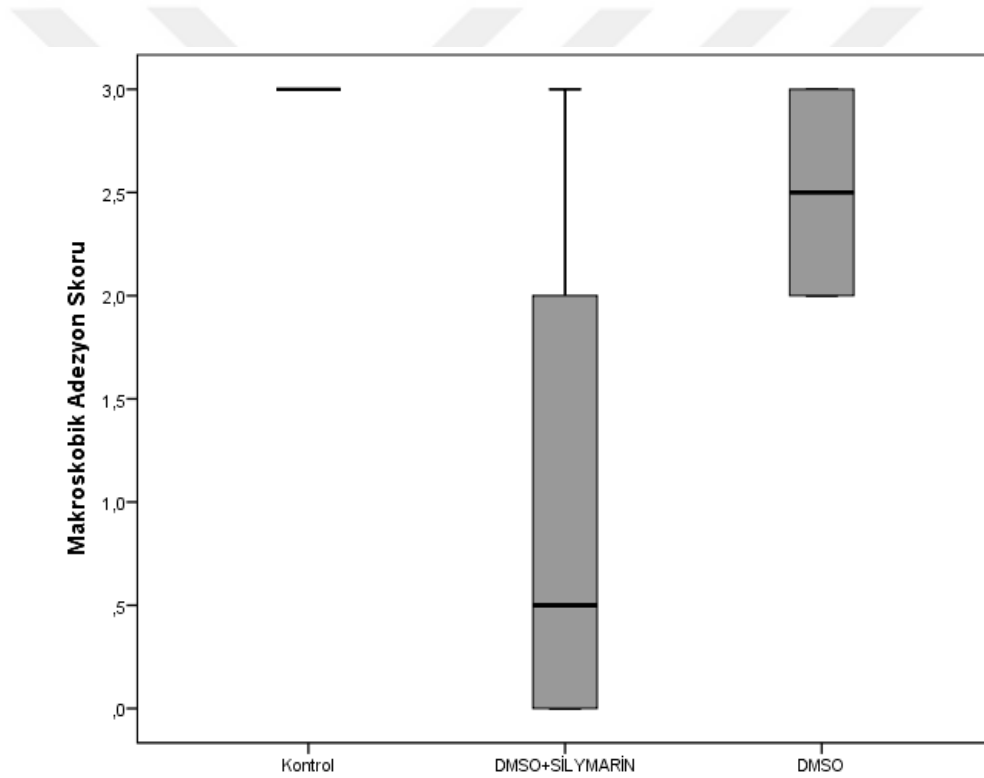
Şekil 13: Evre 2 adezyon



Şekil 14: Evre 3 adezyon

Tablo 4: Makroskopik adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Mean	Std. Deviation	Median (min-max)
Kontrol Grubu (n=6)	3,00	0,000	3,00(3-3)
DMSO+Silymarin Grubu (n=6)	1,00	1,265	0,50(0-3)
DMSO Grubu (n=6)	2,50	0,548	2,50(2-3)



Şekil 15. Makroskopik skorların ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm gruplarda sakrifikasyon sonrası, hasarlanmanın oluşturulduğu visseral ve pariyetal periton alanları histopatolojik inceleme için örneklendi.

Kontrol grubunda peritoneal yüzeylerde fibrinöz eksuda, serozada kalınlaşma, ödem, nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, yer yer kapiller proliferasyonlar ve mikroapse odakları ile submezotelyal alanda kalınlaşma, submukozada ödem saptandı. Bu grubun deneklerinde histopatolojik skor aralığı minimum 6, maksimum 11 ve skor ortalaması 8,5 olarak belirlendi.

DMSO+Silymarin ve DMSO gruplarında patolojik değişiklikler daha hafif oranda gözlemlendi. DMSO+Silymarin grubunda histopatolojik skor aralığı minimum 1, maksimum 6 ve skor ortalaması 2,3 olarak tespit edilirken; DMSO grubunda histopatolojik skor aralığı minimum 3, maksimum 6 ve skor ortalaması 4,5 olarak belirlendi.

Grupların histopatolojik skora sonuçları ve gruplara göre dağılımı tablo 5 ve tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5: Histopatolojik Skora Sonuçları

Denek No	Kontrol Grubu	DMSO +Silymarin Grubu	DMSO Grubu
1	7	1	3
2	11	3	3
3	6	2	6
4	10	1	3
5	7	1	6
6	11	6	6

Gruplar arasında histopatolojik adezyon skora açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,002$). Histopatolojik adezyon skorasının gruplar arasında ikili karşılaştırılması yapıldığında; DMSO ve kontrol grubu arasında ($p=0,102$), DMSO+silymarin grubu ile DMSO grubu arasında ($p=0,505$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,001$) (şekil 34).

Tablo 6: Histopatolojik adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Mean	Std. Deviation	Median (min-max)
Kontrol Grubu (n=6)	8,6	2,25	8,5(6-11)
DMSO+Silymarin Grubu (n=6)	2,3	1,96	1,5(1-6)
DMSO Grubu (n=6)	4,5	1,64	4,5(3-6)

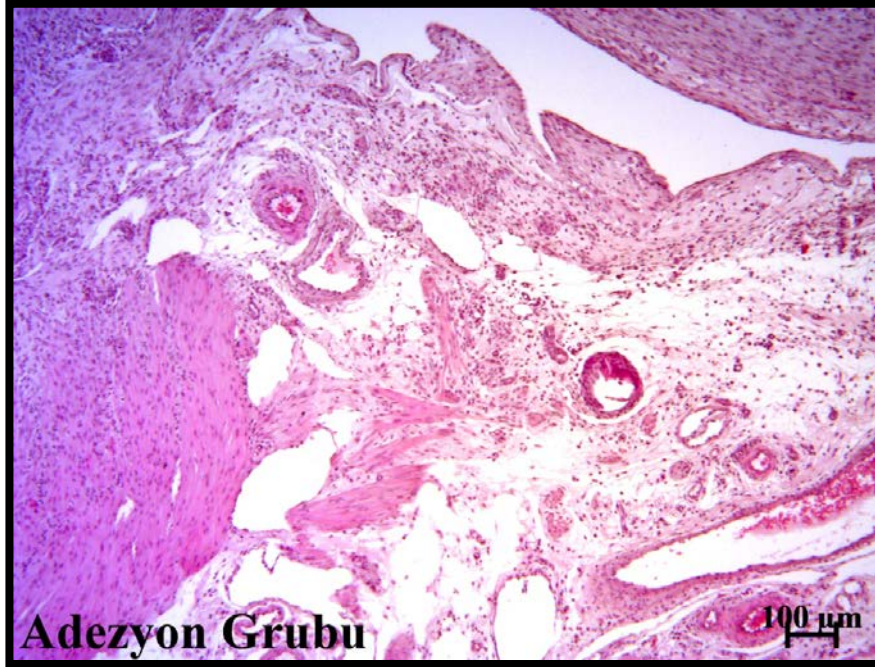
4.2.1. Kontrol (Adezyon) Grubuna Ait Işık Mikroskopik Görüntüler



Şekil 16: Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100µm Çekum duvarının histolojik görünümü. Tunika submukoza ve serozada genişleme, serozada inflamatuvar hücre sayısında artış, fibroblast ve kollajen miktarında artış dikkat çekmektedir.



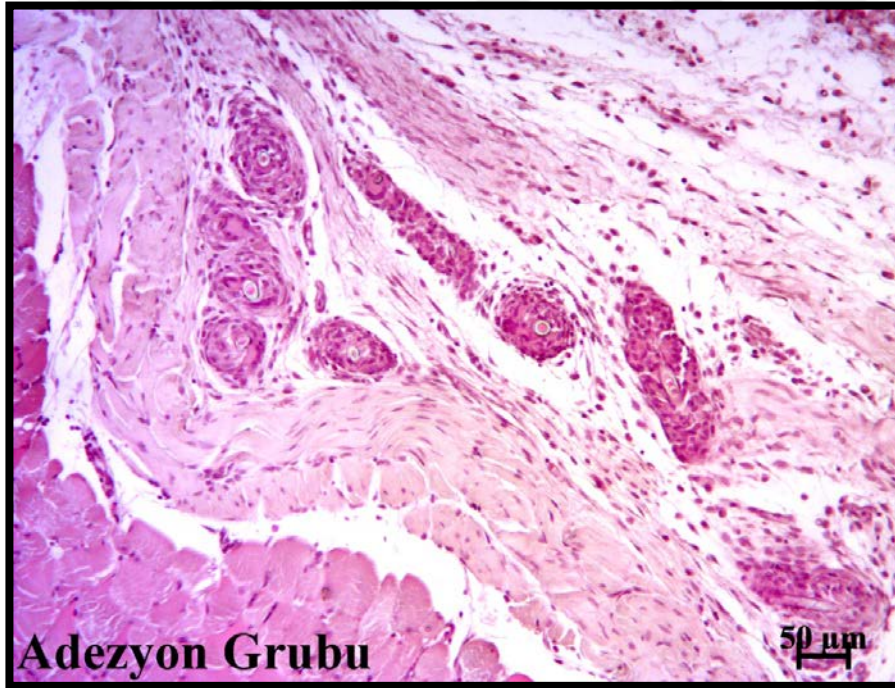
Şekil 17: Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100μm. Çekum duvarının histolojik görünümü. Tunika submukoza yaygın neovaskülarizasyon ile birlikte serozada inflamatuvar hücre sayısında artış, fibroblast ve kollajen miktarında artış dikkat çekmektedir.



Şekil 18: Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100μm. Çekum duvarında tunika serozada genişleme ile birlikte, yaygın neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre sayısında, fibroblast ve kollajen miktarında artış dikkat çekmektedir.

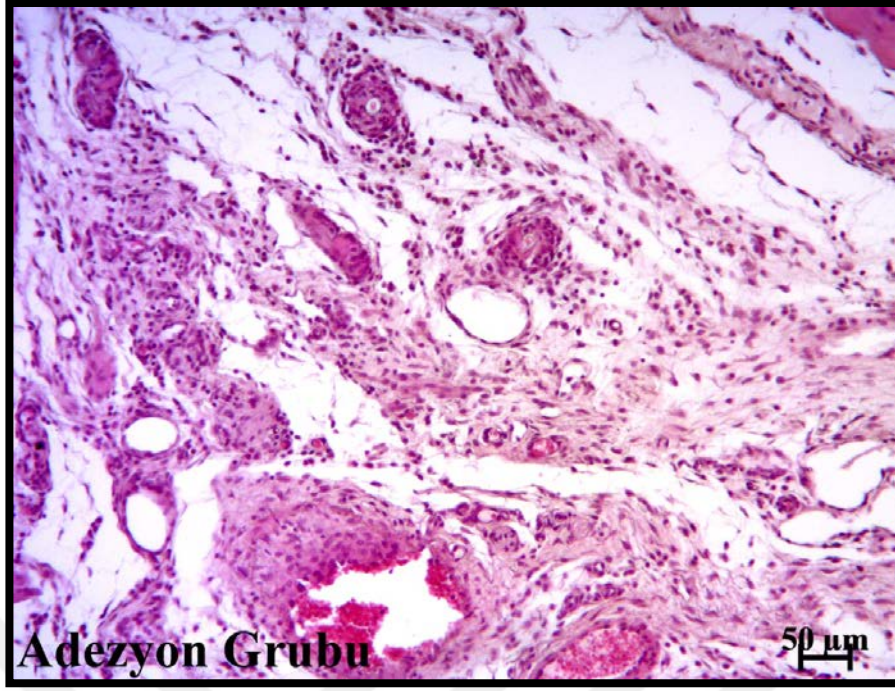


Şekil 19: Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.
Hematoksilen+Eozin, bar:100µm. Çekum duvarında tunika serozada kalın vasküler granülasyon dokusu dikkat çekmektedir.



Şekil 20: Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.

Hematoksilen+Eozin, bar:50µm. Çekum duvarında tunika serozada genişleme, yaygın neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre sayısında, fibroblast ve kollajen miktarında artış ile birlikte immatür granülasyon dokusu dikkat çekmektedir.

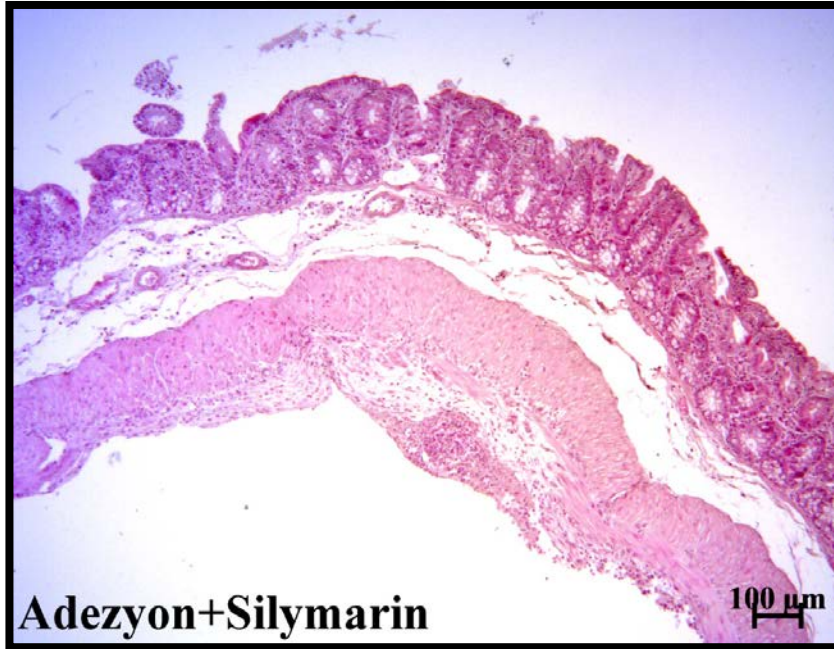


Şekil 21: Kontrol (adezyon) grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:50µm. Çekum duvarında tunika serozada genişleme, yaygın neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre sayısında, fibroblast ve kollajen miktarında artış ile birlikte immatür granülasyon dokusu dikkat çekmektedir.

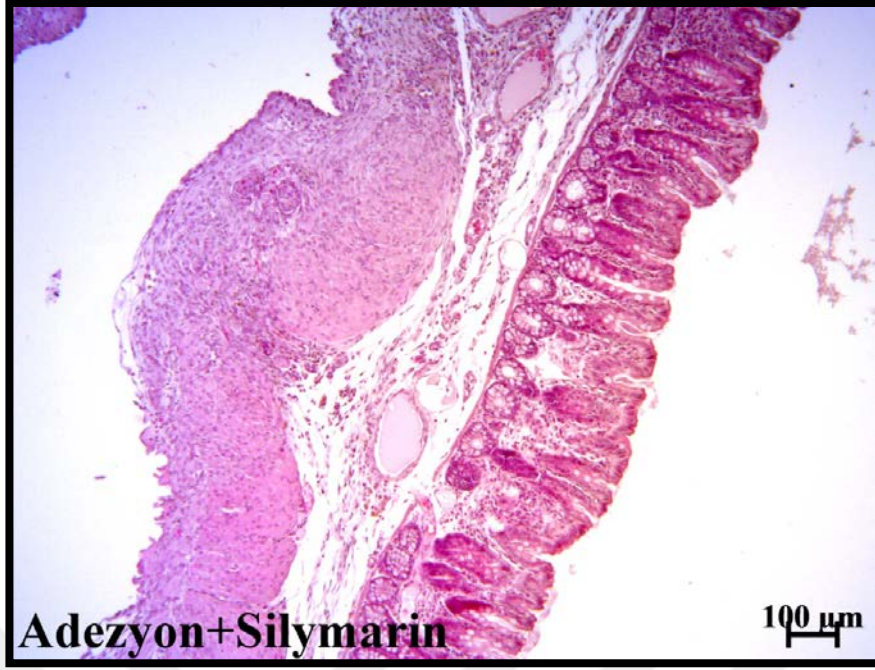
4.2.2. DMSO+SİLYMARİN Grubuna Ait Işık Mikroskopik Görüntüler



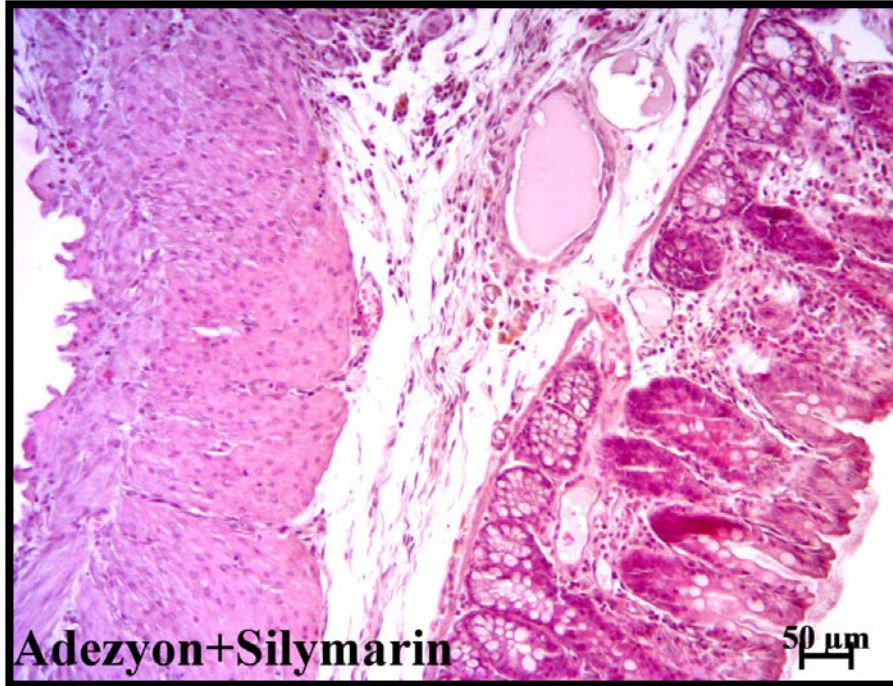
Şekil 22: DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100µm. Çekum duvarının genel histolojik görünümü. Tunika submukozada hafif bir genişleme ile serozada az sayıda inflamatuvar hücre dikkat çekmektedir.



Şekil 23: DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100µm. Çekum duvarının genel histolojik görünümü. Tunika serozada inflamatuvar hücre sayısında artış ile birlikte hafif genişleme dikkat çekmektedir.



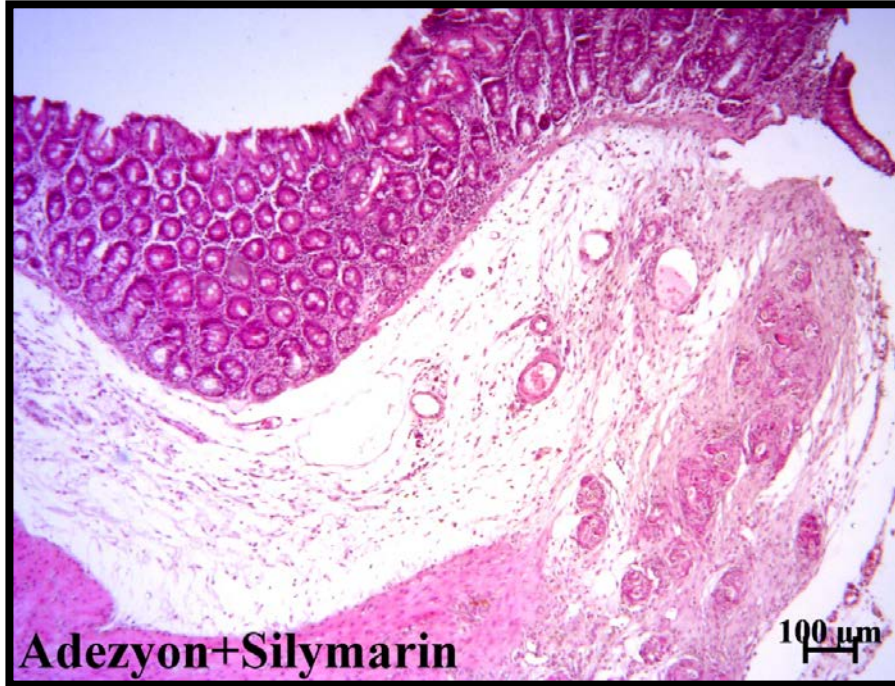
Şekil 24: DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100µm. Tunika submukozada ve serozada yer yer inflamatuvar hücreler ve vaskülarizasyonda artış dikkat çekmektedir.



Şekil 25: DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:50µm. Tunika submukozada inflamasyon ve vaskülarizasyonda hafif artış dikkat çekmektedir.



Şekil 26: DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:50 μm . Çekum duvarının genel histolojik görünümü.



Şekil 27: DMSO+silymarin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100 μm . Tunika submukozada ve serozada inflamatuvar hücreler ve vaskülarizasyonda artış ile birlikte zayıf immatür granülasyon dokusu dikkat çekmektedir.

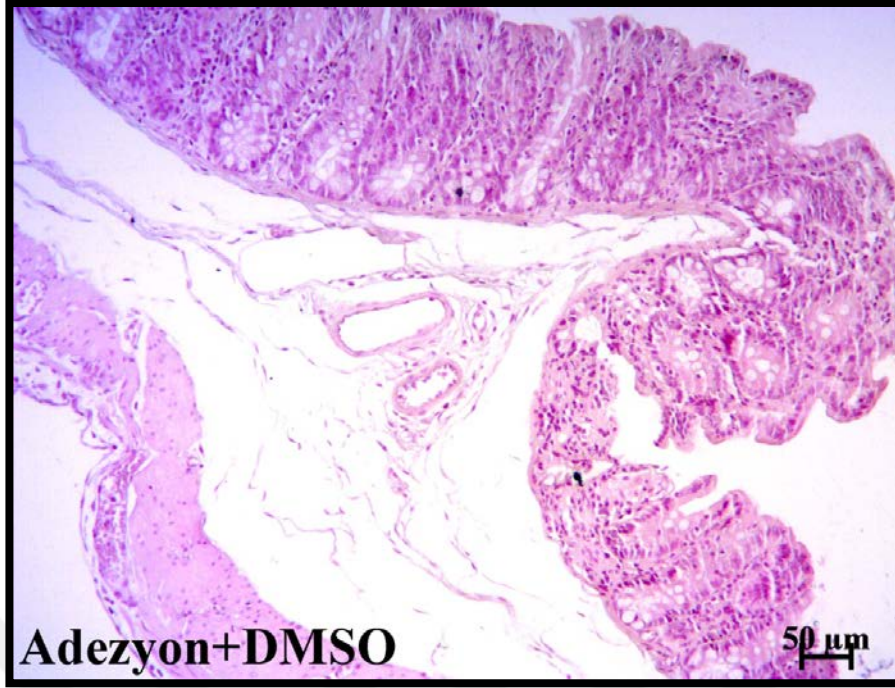
4.2.3. DMSO Grubuna Ait Işık Mikroskopik Görüntüler



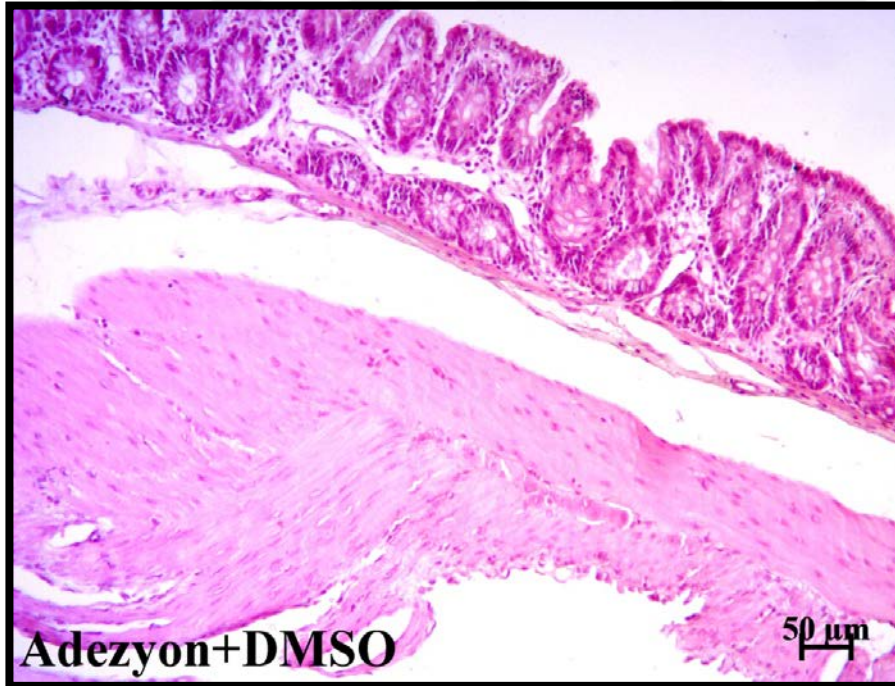
Şekil 28: DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100µm. Çekum duvarının genel histolojik görünümü.



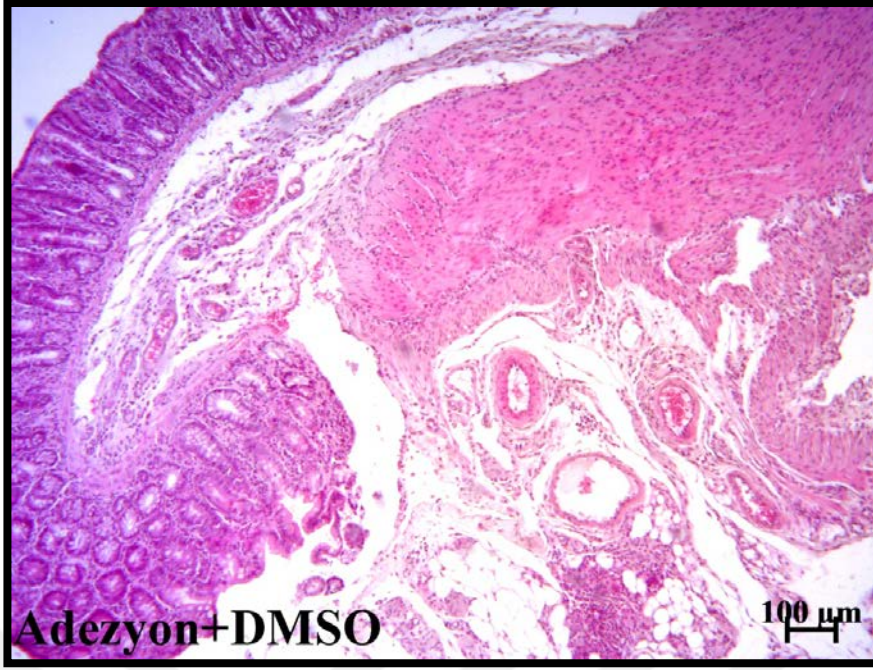
Şekil 29: DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100µm. Tunika submukozada hafif bir genişleme ile serozada az sayıda inflamatuvar hücre dikkat çekmektedir.



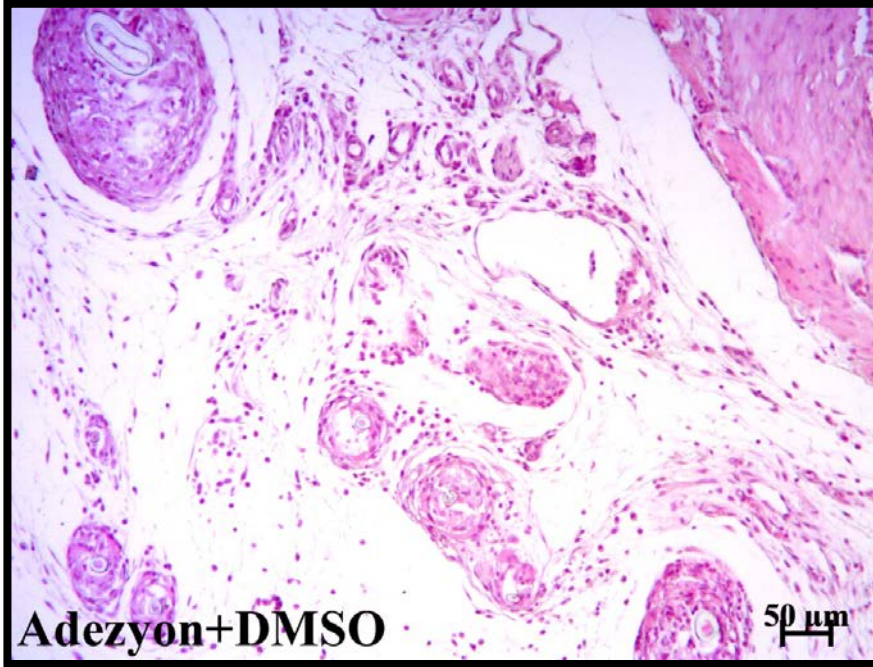
Şekil 30: DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:50 µm.
Tunika submukozada genişleme ile birlikte serozada az sayıda inflamatuvar hücre dikkat çekmektedir.



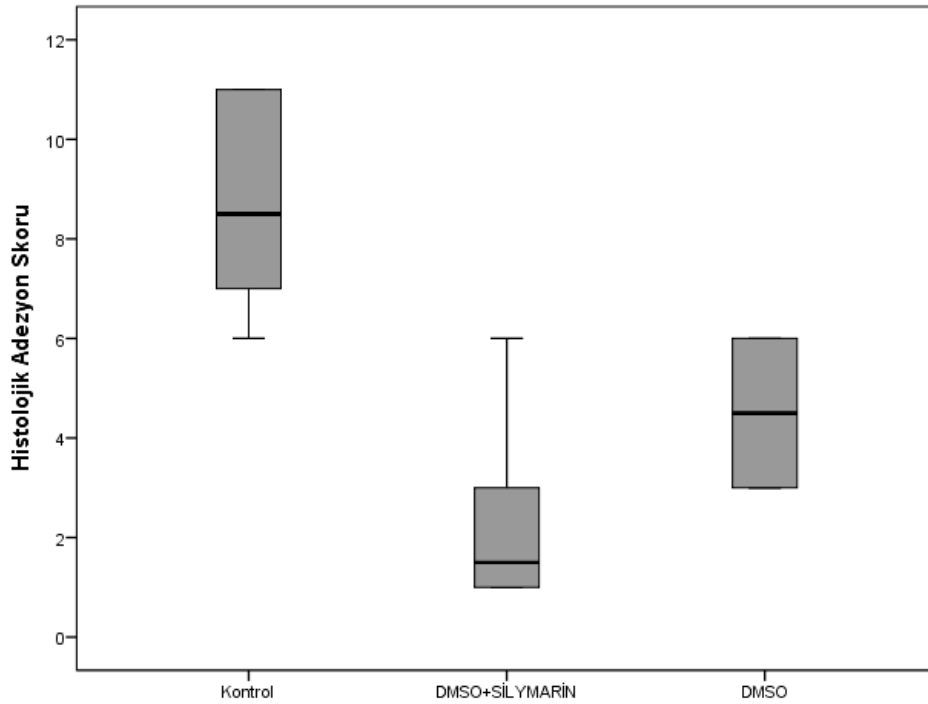
Şekil 31: DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:50µm.
Çekum duvarının genel histolojik görünümü.



Şekil 32: DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:100μm. Tunika submukozada ve serozada inflamatuvar hücreler ve vaskülarizasyonda artış ile birlikte immatür granülasyon dokusu dikkat çekmektedir.



Şekil 33: DMSO grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. Hematoksilen+Eozin, bar:50μm Tunika serozada genişleme, yaygın neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre sayısında, fibroblast ve kollajen miktarında artış ile birlikte immatür granülasyon dokusu dikkat çekmektedir.



Şekil 34. Histopatolojik skorların ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

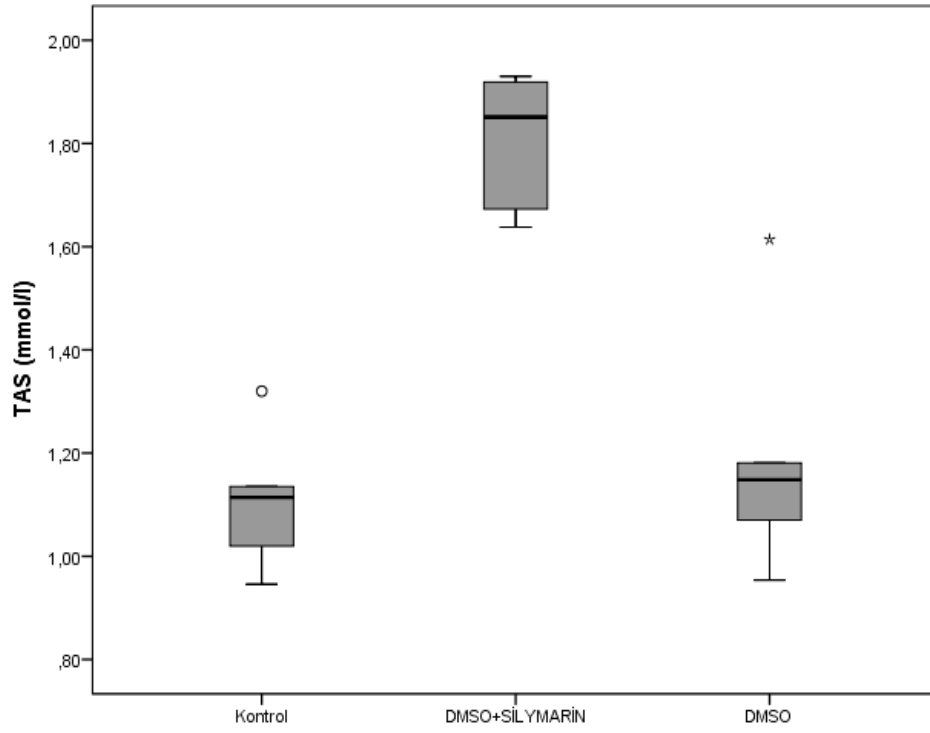
TAS – TOS ölçüm sonuçlarına göre değerlendirme

Tüm gruplarda sakrifikasyon sırasında sıçanlardan alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak biyokimyasal TAS-TOS çalışması için laboratuara gönderildi.

Total antioksidan seviyeler gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ve DMSO grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; DMSO grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,024$) ve kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,004$) anlamlı fark olduğu görüldü. Total antioksidan seviyesi silymarin uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. TAS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı tablo 7’de ve şekil 35’de verilmiştir.

Tablo 7: TAS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Mean	Std. Deviation	Median (min-max)
Kontrol Grubu (n=6)	1,10	0,12	1,11 (0,94-1,32)
DMSO+Silymarin Grubu (n=6)	1,81	0,12	1,85 (1,63-1,93)
DMSO Grubu (n=6)	1,18	0,22	1,14 (0,95-1,61)

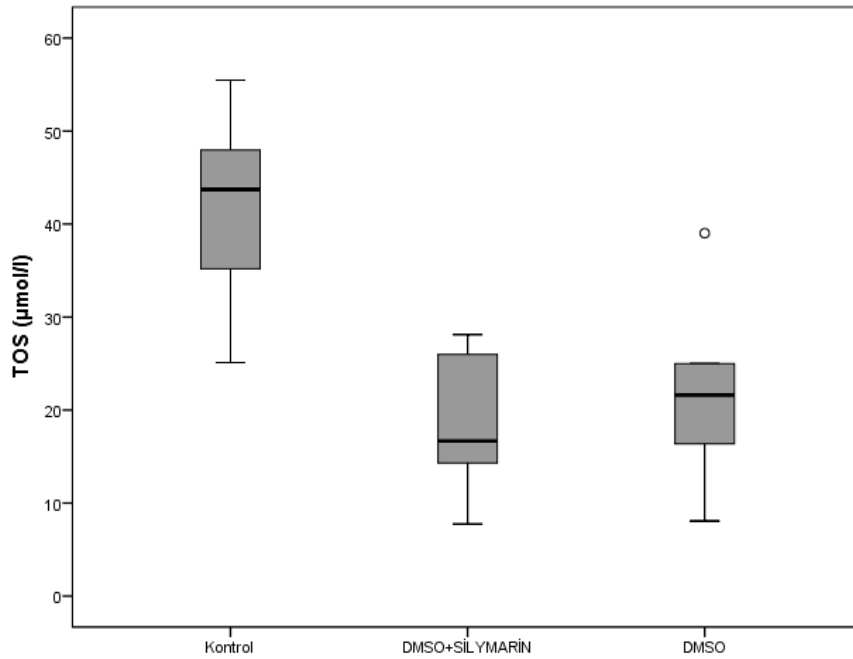


Şekil 35. TAS ölçüm sonuçlarının ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Total oksidan seviyeler gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DMSO grubu arasında ($p=0,052$) ve DMSO grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=1,00$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,015$) anlamlı fark olduğu görülmüştür. Total oksidan seviye silymarin verilen grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. TOS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı tablo 8’de ve şekil 36’da verilmiştir.

Tablo 8: TOS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Mean	Std. Deviation	Median (min-max)
Kontrol Grubu (n=6)	41,86	10,68	43,71 (25,11-55,46)
DMSO+Silymarin Grubu (n=6)	18,25	7,59	16,67 (7,75-28,11)
DMSO Grubu (n=6)	21,94	10,34	21,61 (8,06-39,02)



Şekil 36. TOS ölçüm sonuçlarının ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İntraabdominal adezyonlar batın içi operasyonlar, enfeksiyonlar, travmaya eşlik eden inflamasyon ve iskemi etkisi ile gelişebilir. Literatürde postoperatif adezyon gelişme sıklığı %67-%93 olarak bildirilmiştir (1,2,119,120). Postoperatif peritoneal adezyonlar; mekanik, kimyasal, termal, enfeksiyon gibi travmatik faktörler ve iskemi etkisiyle oluşan periton hasarı ile başlayan peritoneal iyileşme sürecindeki kontrol mekanizmaların bozulması sonucu gelişir.

Postoperatif peritoneal adezyonlar; kronik karın ağrısı, infertilite, bağırsak obstrüksiyonu, uzamış hastane yatış süreleri, yaşam kalitesinde düşüş gibi komplikasyonlara neden olur. Cerrahi sonrası kronik pelvik ağrı nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuran hastaların %5,7'sinde, adezyonun altta yatan problem olduğu görülmüştür (3). Ayrıca postoperatif peritoneal adezyonların ortaya çıkardığı sorunların yönetimi önemli iş gücü kaybı ile yüksek maliyete neden olmaktadır. Örneğin Avrupa ülkelerinde, direkt adezyonla ilişkili sorunlara harcanan gider, mide kanseri ve rektum kanseri cerrahisi için yapılan masraflardan daha fazladır (7,8).

Adezyonla ilişkili önemli sorunlardan biri olan ince bağırsak obstrüksiyonlarının %79'unun postoperatif kaynaklı olduğu görülmüştür (9). Pelvik adezyonların neden olduğu infertilite, tüm infertilite nedenleri arasında %20 oranındadır (11). Bir diğer klinik problem olan kronik pelvik ağrı için yapılan diagnostik-tanı koydurucu laparoskopilerin azımsanmayacak bir kısmında tek bulgu pelvik adezyondur (16). Tekrarlayan sezeryan operasyonlarının belli bir sayı ile sınırlanmasında pelvik adezyonların rolü vardır. Tüm bu sorunlara neden olduğu bilinen PPA'lar birçok değişik branştan klinisyen ve araştırmacının dikkatini çekmektedir. Postoperatif adezyonlar önlenemezse ilişkili birçok sorunun daha oluşmadan çözülebileceği düşünülmektedir.

Adezyon ilişkili problemlerle baş edebilmek postoperatif peritoneal adezyonların etkili ve güvenli yöntemlerle önlenmesi ile mümkündür. Hastalığı tedavi etmeye çalışmak yerine hastalığın ortaya çıkmasının önlenmesi veya hastalık oluşsa bile şiddetinin azalmasını sağlayacak tedbirlerin alınması koruyucu hekimliğin temelini oluşturur. Aile hekimliği disiplininin temel felsefesinde de koruyucu hekimlik önemli bir yer tutar. Aile hekimliğinin genel prensipleri içinde olan; hastayı bir bütün olarak ele alma, akut ve kronik problemleri eş zamanlı yönetebilme, kişi merkezli yaklaşım gibi özellikler sayesinde aile hekimi hastayı biyopsikososyal anlamda kapsamlı bir şekilde değerlendirerek tanı ve tedavide uygun yolu izler (216). Örneğin kronik pelvik ağrı yakınması ile başvuran kişide

hastanın önemsemediği, sorulmasa söylemediği, yirmi yıl önce geçirilmiş appendektomi altta yatan neden olabilir. Bu durumun etiolojisinde jinekolojik, ürolojik, psikosomatik, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistem hastalıkları söz konusu olabileceği gibi postoperatif adezyonun akılda tutulması gerekir. Burada akla gelen soru PPA oluşumu önlenbilseydi hasta şu anki problemle muzdarip olur muydu?

Hastalığın ortaya çıkmasından önce gerekli tedbirlerin alınması, korunma mekanizmalarının geliştirilmesi maliyet-etkin politikalar oluşturmak ve toplumsal sağlığın iyileştirilmesi açısından değerlidir. Bu temel prensip ışığında PPA oluşumunu önlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla genel prensipler oluşturulmuş, cerrahi teknikler geliştirilmiş, çeşitli mekanik bariyerler ve kimyasal ajanlar denenmiştir (6). Bu çalışmalar adezyon patofizyolojisinin anlaşılması, moleküler ve hücrel mekanizmalarının açığa çıkarılması ile gündün güne geliştirilmiştir. Ancak henüz adezyon oluşumunu kesin olarak engelleyen güvenli ve etkili bir yöntem bulunamamıştır (20-23).

Peritoneal hasarda iyileşme Raftery ve ark. (32) 1900'lerin başında tespit ettiği derinin epitelizasyonundan farklıdır. Deride epitelizasyon yara kenarından başlayıp merkeze doğru olurken, peritoneal hasarda iyileşme tüm yüzeyden aynı anda başlar. Ayrıca peritoneal hasarın genişliğinden bağımsız olarak aynı zamanda iyileşirler ve mezotelyal iyileşme 7 günde tamamlanır (71,72).

Peritoneal adezyon oluşum sürecinde peritonun çeşitli nedenlerle hasarlanması sonucu, inflamasyon ve koagülasyon mekanizmalarının tetiği çekilir (78,88). İnflamatuar yanıt ile beraber ilk üç saatte hasarlanmış bölgede sero-anjinöz sıvı birikimi ve çeşitli inflamatuvar hücrelerin göçü ile birlikte sitokinlerin, kemoatraktanların artışı meydana gelir. Tüm bunların etkisiyle geçici fibrin matriks oluşur ve hasarlı periton dokusu bir arada tutulur. Travma sonrası 72 saat içinde fibrinolitik sistem fibrin bantlarını eritmeye başlar (6,75). Fibrinolizis tPA'nün plazminojeni aktif plazmine dönüştürmesi ile başlar (1). Plazmin fibrini parçalamaktan sorumludur. Plazminojen aktivatör inhibitörü bu dönüşüme engel olarak fibrinolitik aktiviteyi azaltır (1,6,11,75).

Periton hasarının üçüncü gününde makrofajlar baskın hücre olarak bulunurlar. Dört-7'nci günlerde mezotelyal hücrelerde dikkat çekici artış söz konusudur (58,91). Mezotelyal hücrelerden salınan MMP'lar, ECM yeniden şekillenmesinde ve fibrinolizisde; VEGF lokal angiogenezisde rol alır (58-63). Molinas ve ark. (60) VEGF için bazal adezyon formasyonu ve neoanjiogenezisde direkt role sahip olduğunu bildirmiştir.

Fibrinolitik sistem ile fibrin depolanması arasındaki denge bozulduğunda; hasarın 5-7'nci günü fibrinolizis başlamazsa geçici fibrin oluşumu sebat eder, fibroblastların

organizasyonu, neoanjiogenez, kollajen artışı ile adezyon formasyonu izlenir (6,76-79). Cerrahi travma ile mezotelde hasar meydana gelmesi sonucu, tPA azalması ve PAI-1 artması ile fibrinolitik aktivitenin bozulduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (99-102). Bunun yanında doku iskemisinin de katkısıyla adezyon oluşumu indüklenir (11,74,87,152,153). Ellis çalışmasında yapışıklığa yol açan asıl etkenin peritoneal hasarın kendisinin değil, doku iskemisinin olduğunu ileri sürmüştür (128).

Adezyonlar, başlıca oksidatif stresle ilişkili peritoneal hasar sonrası gelişen uygunsuz ve kontrolsüz iyileşme süreci sonunda görülen yapılardır (214). Hipoksi, reaktif oksijen radikallerinin artmasına neden olarak TGF, VEGF gibi sitokinlerin artışına neden olur ki bu adezyon oluşumunu arttıran durumlardan biridir (215).

Meryem ana dikenini olarak bilinen Silybum marianum bitkisinin tohumlarından elde edilen bir ürün olan silymarin, yüzlerce yıldır bazı sağlık problemlerinde kullanılmaktadır. Mantar zehirlenmesi ile çeşitli çevresel ve kimyasal toksinlere maruziyet sonrası karaciğerin korunması amacıyla, siroz, hepatit gibi karaciğer hastalıkları, safra kesesi hastalıkları bilinen en eski kullanım alanıdır.

Silymarin maddesinin antioksidan, antifibrotik, antiproliferatif, immunmodülatör etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (24-26,44-46). Hayvan modelinde güvenli ve etkili bir antioksidan ajan olduğu bildirilmiştir (27). Postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunda iske mi, oksidatif hasar ve inflamasyonun esas sorumlu etkenlerdir. Bütün bunlar göz önüne alındığında, silymarinin antioksidan, antiinflamatuvar, antifibrotik etkileri ile adezyon oluşumunun önlenmesinde yararlı olabileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışma ratlar üzerinde adezyon modeli oluşturularak, silymarinin postoperatif iyileşme sürecinde adezyon oluşumunda potansiyel etkileri incelenmek üzere düzenlendi. 18 adet Wistar albino türü prepubertal dişi sıçan üç eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna çekal abrazyon uygulanarak adezyon gelişimini izlemek üzere tekrar kapatıldı. DMSO+Silymarin grubuna adezyon modeli oluşturulduktan sonra postoperatif 10 gün boyunca 2 ml DMSO içinde çözülmüş olan 100mg/kg/gün silymarin, DMSO grubuna 2ml DMSO intraperitoneal olarak uygulandı. Onuncu günde sakrifikasyon işlemi sonrası adezyon oluşumu her üç grupta makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Makroskopik adezyon değerlendirmesi Evans skorlama sistemine göre yapıldı. Gruplar arasında makroskopik adezyon skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,009$). Adezyon modeli oluşturulan ve tedavi verilmeyen kontrol grubunda tüm sıçanlarda evre 3 adezyon görülmesi modelimizin adezyon oluşturmada etkili

olduğunu göstermektedir. Bu skorlamada gruplar arasında ikili karşılaştırma yapıldığında anlamlı farkın kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubundan kaynaklandığı tespit edildi ($p=0,007$). Silymarin maddesinin makroskopik seviyede adezyonları önlemede etkili olduğu görüldü.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede; kontrol grubunda peritoneal yüzeylerde fibrinöz eksuda, serozada kalınlaşma, ödem, nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, yer yer kapiller proliferasyonlar ve mikroapse odakları ile submezotelyal alanda kalınlaşma, submukozada ödem saptandı. Bu bulgular makroskopik adezyon skorunun yüksek olduğu kontrol grubunda histopatolojik olarak da adezyon lehine beklenen bulgulardı. Kontrol grubunda genel olarak görülen tunika submukoza ve serozada genişleme, serozada inflamatuvar hücre sayısında artış, fibroblast ve kollajen miktarında artış, yaygın neovaskülarizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu gibi patolojik değişiklikler DMSO+Silymarin ve DMSO gruplarında daha hafif oranda gözlemlendi.

Gruplar arasında histopatolojik adezyon skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,002$). Histopatolojik adezyon skorlamasının gruplar arasında ikili karşılaştırılması yapıldığında; kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Bu fark; silymarinin adezyon oluşum basamaklarındaki önleyici etkilerinin bir sonucu olarak değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarla gösterilmiş olan silymarinin antifibrotik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri aracılığıyla bizim çalışmamızda silymarinin adezyon oluşumunu azaltmada başarılı olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan birçok çalışmada silymarinin antiinflamatuvar etkileri ve çeşitli mekanizmalarla hücre koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. TNF- α , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti gibi inflamatuvar mediatörlerin düzenlenmesinde ve IFN-gamma, IL-4, IL-10'un artışında rol aldığı bilinmektedir (24). Silymarin; TNF- α 'nın tetiklediği hücre toksitesini baskılayarak ve NF- κ B ekspresyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiye neden olur (25). NF- κ B'nin proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF, IFN- α) üretimine katkıda bulunduğu, inflamatuvar süreçte rol alan birçok genin ekspresyonunda ve düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (25). Deneysel ortamda yapılan bir çalışmada; köpek hepatosit kültüründe, IL-1- β tarafından indüklenen inflamasyon oluşturulmuş ve ardından silibin uygulanmış. İnflamatuvar yanıt PGE-2, IL-8, monosit kemotaktik protein (MCP) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) translokasyonu ile ölçülmüş. Söz konusu çalışmada, silibin uygulaması sonrası, inflamatuvar yanıtın ve NF- κ B translokasyonunun azaldığı görülmüştür (208). Bir başka deneysel hayvan modelinde silymarinin; NF- κ B

bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskıladığı ve IL1- β ile PGE-2 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (209).

Silymarin; hücre içi glutatyon konsantrasyonunu arttırarak, hücre zarındaki lipoperoksidasyonu önlemektedir. Reaktif oksijen radikallerini stabilize ederek, eritrosit ve lenfositlerde süperoksit dismutazı aktivitesini arttırarak antioksidan etkiler gösterir (44). Silymarin uygulamasının sepsis nedenli oksidatif hasarı önlediği ve inflamasyonda rol oynayan yolları baskıladığı bildirilmiştir (206).

Demir ve ark. (210) tarafından ratlarda yapılan randomize kontrollü çalışmada, mezenterik iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı, hasarın öncesinde ve sonrasında silymarin kullanımı ile inflamasyon oksidatif stres belirteçleri olan SOD, Hsp-70, TNF- α 'da anlamlı düşüş olduğu ve silymarinin doku onarımında antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiği belirtilmiştir.

Bu çalışmada silymarinin antioksidan etkilerini değerlendirme amacıyla, tüm sıçanlardan alınan kan örneklerinin serumlarında biyokimyasal TAS-TOS ölçümü yapıldı. Total antioksidan seviyeler gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ve DMSO grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; DMSO grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,024$) ve kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,004$) anlamlı fark olduğu görülmüştür. Total antioksidan seviye, silymarin uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Total oksidan seviyeler gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DMSO grubu arasında ve DMSO grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; kontrol grubu ile DMSO+silymarin grubu arasında ($p=0,015$) anlamlı fark olduğu görülmüştür. Total oksidan seviye, silymarin verilen grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olarak silymarinin antioksidan etkiye sahip olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir.

Jacob ve ark. (211) tarafından hazırlanan meta analizde silymarin kullanımının yan etkilerinin az olduğu, ciddi yan etki görülen sadece üç vaka olduğu bildirilmiştir. Hafif gastrointestinal yakınmalar en sık görülen yan etkilerdir. Bu durum geniş örnekleme sahip yeni klinik çalışmalar yapılabilmesi konusunda cesaret vericidir.

Bu çalışmanın anlamlı sonuçlarının yanında bazı sınırlayıcı özellikleri mevcuttur. Öncelikle çalışmamız hayvan modelinde kurgulanmış olduğundan insanlarda nasıl sonuçlar alınacağı net değildir. Silymarinin etki, yan etki ve doz aralığının net olarak belirlenmesi için geniş çaplı, randomize, kontrollü klinik çalışmalar planlanmalıdır. Silymarin hangi izomerinin nasıl bir etkiye sahip olduğu bilinmemektedir. Adezyon oluşum süreci karmaşık

bir mekanizma ile çeşitli inflamatuvar belirteçler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu süreçte her basamağın ve sürece etkisi olan her belirtecin silymarin tarafından nasıl etkilendiği moleküler düzeyde ortaya konulması için birçok çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamızda adezyon modeli oluşturularak silymarin maddesi uygulanan grupta makroskopik ve histopatolojik adezyon skorlarının diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak düşük olması nedeniyle, silymarinin postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde umut verici bir ajan olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konunun moleküler düzeyde ayrıntılarıyla tanımlanabileceği, ayrıca geniş örneklemeler üzerinde silymarinin doz ve yapısının standardize edilerek uygulanabilmesi amacıyla çok sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

1. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18: 260-273.
2. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesion-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60-63.
3. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-1480.
4. Özbek S, et al. Acute abdomen due to intestinal band. *East J Med*, 2010; 15. 2: 73.
5. Molinas CR, Binda MM, Manavella GD, Koninckx PR. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? *Facts Views Vis Obgyn*. 2010; 2(3): 149-60.
6. Schnüriger B, G Barmparas, BC Branco *Am J Surg* 2011; 201, 111-121
7. Tingstedt B, Johansson J, Nehez L, et al. Late abdominal complaint safter appendectomy-read missions during long-termfollow-up. *Dig Surg* 2004; 21: 23-7.
8. Kossi J, Salminen P, Rantala A, et al. Population-based study of the surgical work load and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. *Br J Surg* 2003; 90: 1441- 4.
9. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497-511.
10. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 354-7.
11. Diamond MP, Hershlag A: Adhesion formation/reformation. In di Zerega GS et al, eds: *Treatment of postsurgical adhesions*. New York, 1990, Alan R Liss.
12. Klingensmith ME, Soybel DI, Brooks DC. Laparoscopy for chronic Abdominal pain. *Surg Endosc* 1996; 10: 1085-7.

13. Hallfeldt KK, Kantelhardt T, Waldner H, et al. Laparoscopic adhesiolysis in therapy of chronic abdominal pain. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 387-91.
14. Kolmogorov K, Schulz AM. Results of laparoscopic lysis of adhesions in patients with chronic pelvic pain. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113: 291-5.
15. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003; 361: 1247-51
16. Duffy DM, di Zerega GS. Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996; 41: 19-26.
17. Di Zerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61: 219-235.
18. Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-276.
19. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001; 101: 52-55.
20. Gomel V, Urman B, Gurgan T: Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41: 35-41.
21. Martinez D, Vermeulen M, Trevani A, Ceballos A, Sabatte J, Gamberale R, and friends Extracellular Acidosis Induces Neutrophil Activation by a Mechanism Dependent on Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt and ERK Pathways. *J Immun* 2006; 176: 1163-1171.
22. Kaleli B, Ozden A, Aybek Z, Bostanci B. The effect of L-Arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 377-380.
23. Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taskiran D, Tetik C. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999; 31: 465-470.
24. Rainone F. Milkthistle. *Am Fam Physician*. 2005 Oct 1; 72(7): 1285-8.
25. Vladimir K.DW. Silybin and silymarin new effect and applications *Biomed Papers*. 2005;33: 230-232

26. Vargas-Mendoza N et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol* 2014 March 27; 6(3): 144-149
27. Feher J, Lengyel G. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jan; 13(1): 210-7
28. Farrell, G. C, Larter, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl. 2), S99-S112.
29. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-688.
30. Coakley FV, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. *Clin Radiol*. 1999 Sep; 54(9): 563-74.
31. Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg* 2011 Nov; 98(11):1503-16.
32. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study. *Br J Surg* 1973; 60: 293-299.
33. Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 10-6.
34. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, et al. Calcium antagonist. Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989; 68: 529-32.
35. Walker AP, Condon RE. Peritonitis and intraabdominal abscess. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Huser WC (eds). *Principles of surgery*. Singapore: Kim Hup Lee printing Co Pte Ltd. 1989; p:1459-1491.
36. Renvall SY. Peritoneal metabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand Suppl* 1980; 503: 1-48.
37. Raftery A, Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal *Br J Surgery* 2000; vol 60: 969-975
38. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41(4): 497-507
39. Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treat Res*. 2007; 134: 1-19.

40. Ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2013; 347: f5588.
41. Leclercq RM, Van Barneveld KW, Schreinemacher MH. Postoperative abdominal adhesions and bowel obstruction. A survey among Dutch general practitioners. *Eur J Gen Pract*. 2015; 21(3): 176-82.
42. Li J, Ultrastructural study on the peural stomata in human. *Funct Dev Morphol*. 1993; 3(4): 277-280
43. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thorac Surg. Clin*. 2011; 21(2): 157-63
44. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci* 2011; 14: 308-317
45. Jong S., Kang YJJ., Hwan M., Seung H, Han and Kyu-Hwan Yang. İnhibition of inducible nitric-oxide synthase expression by silymarin in lipopolisaccaride-stimulated macrophages. *Pharmacology* 2002; 302: 138-144
46. Post-White J., Ladas EJ., Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). *Integr Cancer Ther*. 2007 Jun; 6(2): 104-9.
47. Michaliova VA, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. *Ann Anat* 1999; 181: 253-60
48. Mutsaers SE. The mesotelial cell. *Int J. Biochem Cell Biol* 2004; 36: 9-16
49. Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purif* 1989; 7: 74-85
50. Kocaay A. F, Çelik S. U, Eker T, Çetinkaya Ö.A, Genç V, İntraperitoneal adezyonlar: Patogenezi, klinik önemi ve önleme stratejileri, Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015; 49(4): 231-7
51. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-32.
52. Van der Wal JBC, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis*. 2007 Oct;9 Suppl 2: 9-13.
53. Diamond MP, El-Mowafi DM. Pelvic adhesions. *Surg Technol Int* 1998; 7: 273-283.
54. Hollinshead W. Anatomic pathways for pain from the upper part of the abdomen. *Mayo Clinic Proc* 1953; 28: 385-94

55. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model. *Am J Pathol.* 2002 Feb; 160(2): 681–692.
56. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID: Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 556-66
57. Canis M, Botchorishvili R, Wattiez A, Rabischong B, Houlle C, Mage G, Pouly JL, Manhes H, Bruhat MA. Prevention of peritoneal adhesions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30: 305-24.
58. Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis.* 2007 Oct; 9 Suppl 2: 14-24
59. diZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 10-6.
60. Molinas CR, Campo R, Dewerchin M, Eriksson U, Carmeliet P, Koninckx PR. Role of VEGF and placental growth factor in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil Steril* 2003; 80(Suppl. 2): 803-11.
61. Molinas CR, Campo R, Elkelani OA, Binda MM, Carmeliet P, Koninckx PR. Role of hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil Steril* 2003; 80(Suppl. 2): 795-802.
62. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2001; 76: 560-7.
63. Topley N, Petersen MM, Mackenzie R et al. Human peritoneal mesothelial cell prostaglandin synthesis: induction of cyclooxygenase mRNA by peritoneal macrophage derived cytokines. *Kidney Int* 1994; 46: 900-9.
64. Duevdani A, Raport J, Konforty A. et al: Human mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta *Kidney Int* 1994; 46, 993-1001
65. Offner F, Obrist P, Stadlmann S et al. IL-6 synthesis by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine* 1995; 7, 542-547

66. Arici A, Tazuke S, Attar S et al. Interleukin concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996; 2, 40-45
67. Bachus K, Doty E, Haney A. Differential effects IL-1 α , TNF α , indomethacin, hydrocortisone and macrophage co-culture on the proliferation of human fibroblast and peritoneal mesothelial cells. *J Col Gynecol Invest* 1996; 2, 636-642
68. Offner F, Obrist P, Stadlmann S et al. TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 1996; 148, 1679-1688
69. Kihm LP, Wibisono D, Müller-Krebs S, Pfisterer F, Morath C, Gross ML, et al. RAGE expression in the human peritoneal membrane. *Nephrol Dial Transplant* (2008)23: 3302–3306
70. Autio V. The spread of intraperitoneal infection. *Acta Chir. Scand Suppl.* 1981; 91: 98.
71. Hertzler AE, *The peritoneum.* St. Louis: DV Mosby. 1919: 20-69
72. Ozel H, Avsar FM, Sahin M, Kafali E, Pasaolu H, Kurnaz H. The Effects of Na Hyaluronate Derivatives on the Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions. Abstract. 36th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR) Spain 2001; 167.
73. Hugh TB, Nankivell C, Meagher AP, Li B. Is closure of the peritoneal layer necessary in the repair of midline surgical abdominal wounds? *World J Surg.* 1990 Mar-Apr; 14(2): 231-3; discussion 233-4.
74. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, van Blitterswijk C a, Bakkum E a, Trimbos JB. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human reproduction* (Oxford, England) 2000 Jun; 15(6): 1358-63.
75. Sulaiman H, Dawson L, Laurent GJ, et al. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 126-31.
76. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-9.
77. Rout UK, Diamond MP. Role of plasminogen activators during healing after uterine serosal lesioning in the rat. *Fertil Steril* 2003; 79: 138-45.

78. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, et al. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232: 52-9.
79. Holmdahl L. Making and covering of surgical footprints. *Lancet* 1999; 353: 1456 -7.
80. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, et al. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701-5.
81. Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549-54.
82. Moore KL, Bang NU, Broadie TA, et al. Peritoneal fibrinolysis: evidence for the efficiency of the tissue-type plasminogen activator. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 921-9.
83. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, et al. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 1992; 52: 65–70.
84. Holmdahl L, Kotseos K, Bergstrom M, et al. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with ad-hesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery* 2001; 129: 626-32.
85. Whawell SA, Thompson JN. Cytokine-induced release of plasminogen activator inhibitor-1 by human mesothelial cells. *Eur J Surg* 1995; 161: 315- 8
86. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, et al. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1993; 159: 475-9.
87. Fruin AB et al.(2006) *The Sages Manual Perioperative Care in Minimally Invasive Surgery*, Whelan RL(ed) 46. Adhesion Formation, p 438-445
88. Arung W, Meurisse M, Detry O (2011) Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 17(41): 4545–4553
89. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson ML, Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *APMIS* 1997; 105: 25–30.
90. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414–17.
91. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human reproduction update* 2001; 7(6): 547-55.

92. Andreasen PA, Georg B, Lund LR, Riccio A, Stacey SN. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 68: 1-19.
93. Chegini N, Rong H, Bennett B, Stone IK. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6: 153-7.
94. Ivarsson M, Holmdahl L, Falk P et al. Characterisation fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58, 195-203
95. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539-544.
96. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, SluiterWJ, van der Meer J, Bom VJ et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1046-1049
97. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, Bakkum EA et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation. *Thromb Haemost* 2000; 84: 876-881.
98. van Goor H, Bom VJ, van der Meer J, SluiterWJ, Bleichrodt RP. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1133-1135.
99. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018-1022.
100. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335: 1120-1122.
101. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic-activity. *Eur J Surg* 1994; 160: 471-477.
102. Scott-Coombes DM, Whawell SA, Thompson JN. The operative peritoneal fibrinolytic response to abdominal operation. *Eur J Surg* 1995; 161: 395-399
103. Holtz G, Baker E, TSAI C: effect of thirty-two percent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and reformation after lysis. *Fertil Steril* 1980; 33: 660-662.

104. Cooke SAR, Hamilton DG. The significance of starch powder contamination in the etiology of peritoneal adhesions. *Br. J. Surg.* 1997; 64: 4190.
105. Buckman RF, Sargen L Gervin AS. Relationship of local depression of peritoneal fibrinolytic activity to adhesion formation. *Clin. Res.* 1975; 12: 15.
106. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 2002; 7: 171-91.
107. Hubbard TB Jr, Khan MZ, Carag VR Jr, Albites VE, HrickoGM. The pathology of peritonealrepair: its relation to the formation of adhesions. *Ann Surg* 1967; 165: 908-16.
108. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelial regeneration is not dependent on subserosal cells. *J Pathol* 2000; 190: 86-92.
109. Eskeland G. Regeneration of parietal peritoneum in rats. A light microscopical study. *Acta Pathol Microbiol Scand*1966; 68: 355-78.
110. Foley-Comer AJ, Herrick SE, Al-Mishlab T, Prele CM, Laurent GJ, Mutsaers SE. Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing. *J Cell Sci* 2002; 115: 1383-9.
111. Duron JJ, Olivier L, Khosrovani C, Gineste D, Jost JL, Keilani K. Natural history of postoperative intraperitoneal adhesions. Surely, a question of the day. *J Chir (Paris)* 1993; 130: 385-90.
112. Duron JJ, Olivier L. Foreign bodies and intraperitoneal post-operative adhesions. *J Long Term Eff Med Implants* 1997; 7: 235-42.
113. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, Foster ML, Laurent GJ. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol* 2000; 192: 67-72.
114. Sulaiman H, Gabella G, Davis C, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ, Herrick SE. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001; 234: 256-61.
115. Bakkum EA, Trimbo-Kemper TC. Natural course of postsurgical adhesions. *Microsurgery* 1995; 16: 650-4.

116. Barbul A. Wound Healing. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE(eds), In Schwartz's Principles of Surgery 8 th. Ed. McGraw-Hill, Philadelphia 2005; pp. 223-248.
117. Sarr MG, Tito WA. İntestinal Obstruction. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, (Ed) Zuidema GD, 4th Edition Vol 5, Philadelphia, London, Toronto, Montreal Sidney, Tokyo, WB Saunders Company, 1996; 387-389.
118. Welch JP. Adhesions: Bowel Obstruction, Diferential Diagnosis and Clinical Management 8 (Ed) Welch JP. Philadelphia WB Saunders Company, 1990; 154-165.
119. Luijendijk RW, De Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Pailler JL, Campronon BR, Holmdahl L, Van Geldorp HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg.* 1996; 223(3): 242-248.
120. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu* 1992; 24: 27.
121. Hellebrekers B.W, Trudy C.M, Baptist J, Trimbos M.Z, Emeis J. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril.* 2000; Vol.74, No.2, 203-212
122. Reed K.L. Stucchi A, Becker J.M. The peritoneal fibrinolytic response to conventional and prolonged surgery is similar. *J Sur Res* 2009; 152: 175-177
123. Menzies D., Ellis H. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med.* 1989; 82: 534-535
124. Öztürk Ö, Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013; 22(2): 209-220
125. Hulboy D, Rudolph L, Matrision L, Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol. Hum. Reprod.* 1997 Jan; 3(1): 27-45.
126. Drollette CM, Badawy SZ, Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med.* 1992 Feb; 37(2): 107-21;
127. Duran HE, Kuşcu E, Zeyneloğlu HB, et al. Lipiodol™ versus methylene blue for prevention of postsurgical adhesion in a rat model. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 102: 80-82

128. Ellis H. The etiology of postoperative abdominal adhesions; an experimental study, *Br J Surg* 1967; 50: 10-13
129. Zeillemaker AM, Hoyneck van Papendrecht AA, Hart MHL, Roos D, Verbrugh Ha, Leguit P. Peritoneal interleukin-8 in acute appendicitis. *J Surg Res* 1996; 62: 273-277.
130. Michael L, Gimbel MD; Dirk Chelius, PhD; Thoms K.Hunt, MD; E.Martin Spencer, MD, PhD. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesion through the inhibition of insulin like growth factor I activity. *Arch Surg*.2001; 136: 311-317.
131. Chegini N, Gold L, Williams S. et al. Localisation of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta I,TGF-beta II, TGF-beta III in surgically induced pelvic adhesion in rat. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83, 449-454.
132. Chegini N.,The role of growth factor beta (TGF-beta) *Eur J Surg.* 1997; 577,17-23.
133. Holmdahl L, al-Jabreen M, Xia G, et al. The impact of starch-powdered gloves on the formation of adhesions in rats. *Eur J Surg* 1994; 160: 257-61.
134. van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen ME, et al. Glove powder, promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth. *Br J Surg* 2001; 88: 1258-63.
135. Soybir GR, Koksoy F, Polat C, et al. The effects of sterile or infected bile and dropped gallstones in abdominal adhesions and abscess formation. *Surg Endosc* 1997; 11: 711-3.
136. Singhal V, Li T, Cooke I. An analysis of the factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 628-36.
137. Winston R, Margara R. Microsurgical salpingostomy is not an absolute procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 8: 637-42.
138. O'Leary DP, Coakley JB. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 134 -7.
139. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225- 8.
140. Milewczyk M. [Experimental studies on the development of peritoneal adhesions in cases of suturing and non-suturing of the parietal peritoneum in rabbits]. *Ginekol Pol* 1989; 60: 1- 6.

141. Parulkar BG, Supe AN, Vora IM, et al. Effects of experimental non-closure of peritoneum on development of suture line adhesions and wound strength in dogs. *Indian J Gastroenterol* 1986; 5: 251-3.
142. Viana Ade T, Daud FV, Bonizzia A, et al. Comparative study between parietal peritoneum suture and nonsuture in midline laparotomies in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 348-51.
143. Leon CJ, Gomez NA, Iniguez SA. Suturing of the peritoneum during abdominal wall closure after laparotomy. *World J Surg* 1994; 18: 292.
144. Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 353-356.
145. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 213-215.
146. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surgical Endoscopy* 2004; 18(6): 898-906.
147. Kavic SM, Kavic SM. Adhesions and adhesiolysis: the role of laparoscopy. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2002; 6(2): 99-109.
148. Royds J, O’Riordan J, Eguare E, O’Riordain D, Neary P. Laparoscopic Surgery for Complicated Diverticular Disease: a single centre experience. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2011 Dec; 4295(01): 0-4.
149. Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, Luciano AA. Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertil Steril* 1990; 53(6): 1008-1011.
150. Maier DB, Nulsen JC, Klock A, Luciano AA. Laser laparoscopy versus laparotomy in lysis of pelvic adhesions. *J Reprod Med*. 1992; 37(12): 965-968.
151. Diamond MP, Daniell JF, Feste J, Surrey MW, McLaughlin DS, Friedman S, Vaughn WK, Martin DC. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47(5): 864-866.

152. Uguralp S, Akin M, Karabulut B, Harma B, Kiziltay A, Kiran TR, Hasirci N. Reduction of peritoneal adhesions by sustained and local administration of epidermal growth factor. *Pediatr Surg Int.* 2008 Feb; 24(2): 191-7.
153. Murata P, Kase Y, Tokita Y, Takeda S SH. Intestinal ischemia/ reperfusion injury aggravates talc-induced adhesions in rats. *J Surg Res.* 2006 Sep; 135(1): 45-51.
154. Hierholzer C, Kalff JC, Audolfsson G, Billiar TR TD, AJ B. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1999; 68: 1244-1254.
155. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil and Steril* 1992; 57(1): 199-201.
156. Alan J. Evidence based prevention of postoperative adhesions. *Human Reproduction Update* 2001; 7; 6: 577-579.
157. Verco SJ, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE et al: Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod.* 2000 Aug;15(8): 1764-72
158. Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; Jul; 88(4): 375-82.
159. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001298.
160. Peter K, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch. Surg.* 1985; 120: 949-951.
161. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomised, blinded, placebo controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1998; 69: 1067-74.
162. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132: 3-12.

163. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomised, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996; 66: 904–10.
164. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1-11.
165. Becker JM, Day ton MT, Fazio VW et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomised, double blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306.
166. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW et al. A prospective, randomised, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1310–9.
167. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000475.
168. Sekiba K, The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. Use of Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 518-22.
169. Azziz R, The INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Group II. Microsurgery alone or with INTERCEED Absorbable Adhesion Barrier for pelvic sidewall adhesion reformation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 135–9.
170. Li TC, Cooke ID. The value of an absorbable adhesion barrier, Interceed, in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 335-9.
171. Franklin RR, The Ovarian Adhesion Study Group. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 335-40.
172. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al. Synergistic effects of INTERCEED (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389-94.
173. Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynaecologic surgery: a review of 13 clinical studies. *J Reprod Med* 1996; 41: 27-34.

174. Zong X, Li S, Chen E, et al. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly (lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann Surg* 2004; 240: 910-5.
175. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 362-6.
176. Yagmurlu A, Barlas M, Gursel I, et al. Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system. *Eur Surg Res* 2003; 35: 46-9.
177. Müller SA, Treutner KH, Jorn H, Anurov M, Oettinger AP, Scumpelick V: Phospholipids reduce adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 2002; 77: 1269-1273.
178. Steinleitner A, Lambert H, Montoro L, Kelly E, Swanson J, Sueldo C. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 1988; 50: 818-821
179. Steinleitner A, Kazensky C, Lambert H. Calcium channel blockade prevents postsurgical reformation of adnexal adhesions in rabbits. *Obstet Gynecol.* 1989 Nov; 74(5): 796-8.
180. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Sanchez I, Sueldo C. Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbit. *J Surg Res.* 1990 Jan; 48(1): 42-5.
181. Bateman BG, Nunley WC, Kitchin JD. Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril* 1982; 38: 107-8.
182. Puchalski A. The influence of cumulative dexamethasone, promethazine and dextran 70 used as protection against intraperitoneal adhesions on selected parameters of humoral immunity in women operated on for infertility. *Ann Acad Med Stetin* 1998; 44: 115-36.
183. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Human reproduction (Oxford, England)* 1998 Jun; 13(6): 1486-9.
184. Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod* 2003; 18: 2503-7.

185. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2157-61.
186. Kagoma P, Burger NS, Seifter E, Levenso MS, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions on mice. *Arch Surg*. 1985 Aug; 120(8): 949-51
187. Schindler AE, Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Jul; 19(1): 51-5.
188. Beauchamp PJ, Quigley MM, Held B. Evaluation of progestogens for postoperative adhesion prevention. *Fertil Steril* 1984; 42(4): 538-542.
189. Maurer JH, Bonaventura LM. The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation. *Fertil Steril*. 1983 Apr; 39(4): 485-9.
190. Sağol S, Özşener S, Dinçer O, Yılmaz H, Karadadas N. The effect of medroxyprogesterone acetate and heparin in the prevention of postsurgical adhesion formation in the rat uterine model. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999 Aug; 25(4): 287-93.
191. Montanino-Oliva M, Metzger DA, Luciano AA. Use of medroxyprogesterone acetate in the prevention of postoperative adhesions. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 650-654.
192. Bozkurt S, Yuzbasioglu MF, Bulbuloglu E, Gul M KI. Prevention of postoperative peritoneal adhesions by administration of estrogen. *J Invest Surg*. 2009;Jul-Aug; 22: 263-7.
193. Aktunc E, Ozacmak VH, Ozacmak HS, Barut F, Buyukates M, Kandemir O, Demircan N. N-acetyl cysteine promotes angiogenesis and clearance of free oxygen radicals, thus improving wound healing in an alloxan-induced diabetic mouse model of incisional wound. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Dec; 35(8): 902-9.
194. Ege T, Eskiocak S, Edis M, Duran E. The role of N-acetylcysteine in lower extremity ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006 Oct; 47(5): 563-8
195. Kabali B, Girgin S, Gedik E, Ozturk H, Kale E, Buyukbayram H. N-acetylcysteine prevents deleterious effects of ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res*. 2009; 43(1): 8-12.
196. Chu DI, Lim R, Heydrick S, Gainsbury ML. N-acetyl- L -cysteine decreases intraabdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses. *Surgery* 2011; 149(6): 801-812

197. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clin Drug Invest* 22(1): 51-65, 2002
198. Yang SH, Lin JK, Chen WS, Chiu JH. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J Surg Res* 2003; 113: 133-138
199. Singh R, Dhanalakshmi S, Tyagi AK., Chan DC., Agarwal C., Agarwal R. Dietary feeding of silibinin inhibits advanced human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels. *Cancer Res.* 2002; 62: 3063-3069
200. Singh RP, Tyagi AK, Zhao J, Agarwal R. Silymarin inhibits growth and causes regression of established skin tumors in SENCAR mice via modulation of mitogen-activated protein kinases and induction of apoptosis. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 499-510.
201. McCarty MF, Block KI. Multifocal angiostatic therapy: An update. *Integr. Cancer Ther.* 2005 Dec; 4(4): 301-14
202. Di Sario A., Bendia E, Taffetani S, Omenetti A. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis.* 2005 Nov; 37(11): 869-76.
203. Morales González JA. Oxidative stress and chronic degenerative diseases—a role for antioxidants. Rijeka: Croatia InTech, 2013: 500
204. Choi YH, Jin GY, Guo HS, Piao HM, Li LC, Li GZ, Lin ZH, Yan GH. Silibinin attenuates allergic airway inflammation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Oct 26; 427(3): 450-5.
205. Toklu HZ, Tunali Akbay T, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Gedik N, Keyer-Uysal M, Sener G. Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, prevents sepsis-induced acute lung and brain injury. *J Surg Res.* 2008 Apr; 145(2): 214-22.
206. Clichici S, Olteanu D, Nagy AL, Oros A, Filip A, Mircea PA. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl₄-treated rats. *J Med Food.* 2015 Mar; 18(3): 290-8.
207. Boigk G, Stroedter L, Herbst H, Waldschmidt J, Riecken EO, Schuppan D. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology.* 1997; 26: 643-649

208. Au AY, Hasenwinkel JM, Frondoza CG. Silybin inhibits interleukin-1 β -induced production of pro-inflammatory mediators in canine hepatocyte cultures. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011 Apr; 34(2): 120-9.
209. Kang JS JY, Park SK, Yang KH, Kim HM. Protection against lipopolysaccharide-induced sepsis and inhibition of interleukin-1 beta and prostoglandin E2 synthesis by silymarin. *Biochem Pharmacol* 2004. 67: 175-181
210. Demir M, Amanvermez R, Kamalı Polat A, Karabıçak I, Cınar H, Kesicioğlu T, Polat C. The effect of silymarin on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Med Princ Pract.* 2014; 23(2): 140-4.
211. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. (2002) Milk thistle for the treatment of liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 113, 506-515.
212. Evans DM, Mc Aree K, Guyton DP, et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am. J. Surg.* 1993; 165: 229 – 232.
213. Yakan S, Yıldırım M, Taşlı F, Sayın A, Postacı H. Sıçanlarda deneysel duodenal perforasyon modelinde ePTFE greft ile primer dikişin karşılaştırılması. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15(5): 433-439.
214. Sahbaz A, Aynioğlu O, Isik H, Gun BD, Cengil O, Erol O. Pycnogenol prevents peritoneal adhesions. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Dec; 292(6): 1279-84.
215. Fletcher NM, Jiang ZL, Diamond MP, Abu-Soud HM, Saed GM (2008) Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype. *Free Radic Biol Med* 45(4): 530–536.
216. Mcwhinney I, Freeman T, Aile Hekimliği. Güldal D(çeviri editörü). Türkçe 1.baskı. Medikal Akademi Yayıncılık 2012. Bölüm 2; 13-22.

7. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 24.09.2014
TOPLANTI NO : 2014/10

- 8- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-30-24/09 Protokol no'lu "Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Silymarin'in Etkinliği" konulu çalışmanın etik kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Rafet KOCA
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı