



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

**SİLYMARİN'İN RAT MODELİNDE POSTOPERATİF  
ADEZYON OLUŞUMUNA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sibel KAYA**

**ANKARA**  
**2008**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

**SİLYMARİN'İN RAT MODELİNDE POSTOPERATİF  
ADEZYON OLUŞUMUNA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sibel KAYA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hulusi Bülent ZEYNELOĞLU**

**ANKARA**

**2008**

Bu tez Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No:DA07/46

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken, uzmanlık eğitimimde önemli yeri olan ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, sonsuz desteği olan, tez danışmanım Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emekleri olan Prof. Dr. Esra Kuşçu'ya, Prof. Dr. Ali Ayhan'a, Doç. Dr. Filiz Yanık'a, Doç. Dr. Derya Eroğlu'na, Uzm. Dr. Polat Dursun'a ve eğitimimde ki emeğinin yanısıra tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Göğşen Önalın'a, beraber çalışma imkanı bulduğum süre içinde yetişmemde emeği olan başta Doç. Dr. Tayfun Bağış olmak üzere Adana Başkent Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ekibine, Doç. Dr. Mesut Öktem'e, tezimin oluşturulmasında yardımlarından ötürü Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Handan Özdemir ve Dr. Berrin Çaylak'a, asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına, hayat arkadaşım sevgili eşim Derda'ya ve aileme sonsuz TEŞEKKÜR ederim.

## ÖZET

Adezyon, komşu vücut bölümleri arasında fibroproliferatif inflamatuvar cevap sonucu oluşan anormal fibröz dokudur. Tüm abdominal cerrahilerin %93-100'ünde adezyon geliştiği rapor edilmiştir. Jinekolojik cerrahi girişimlerden sonra %97 oranında postoperatif adezyona rastlanmıştır. İnfertilite nedeniyle mikrocerrahi işlem uygulanan laparotomilerden sonra adhezyon gelişme sıklığı %85 üzerinde saptamıştır. Laparoskopik adezyolizis sonrası yapılan ikincil laparoskopi sırasında vakaların %97'sinde adezyon reformasyonu gözlenmiştir. Cerrahi sonrası adezyonlar tüm dünyada milyonlarca insanın yaşam kalitesini, ince barsak obstrüksiyonu yaparak, tekrarlayan karın ameliyatlarında güçlükler neden olarak, kronik karın ve pelvik ağrılara neden olarak, kadın infertilitesine yol açarak etkilemektedir. Şu an adezyon formasyonunu önleyen ideal bir yöntem henüz yoktur.

Silymarin, *Silybum marianum* (*Milk thistle*, *Meryemana diken*) bitkisinden elde edilen bir flavonoiddir. Antiproliferatif, antioksidan, proapoptotik ve antiangiogenetik, antiinflamatuvar ve antifibrozis etkileri mevcuttur. Antiinflamatuvar etki mekanizması henüz net olarak açıklanamamıştır. Genellikle insanlarda iyi tolere edilir.

Deneysel çalışmamızda ratlarda iatrojenik adezyon oluşturarak Silymarin'in postoperatif adezyon oluşumu üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Toplam 36 ratın kullanıldığı çalışmamızda ratlar sayıları ve ortalama ağırlıkları eşit olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Anestezi sonrası ratlara steril şartlarda 3 cm orta hat laparotomi insizyonu yapıldı. Uterin hornlar ortaya çıkarıldı. Bifürkasyondan 1 cm uzaklıktan başlayarak unipolar elektrokoter aleti ile 250 watt ayarda sağ uterin boynuz antimezenterik tarafına 0,5 x 0,2 cm serozal hasar oluşturuldu. Operasyon günü başlanarak 20 mg/kg Silymarin (Grup II) ve 100 mg/kg Silymarin (Grup III) su ile karıştırılarak beslenme sondası ile oral olarak her iki gruba 14 gün verildi. Grup I kontrol grubu olarak belirlendi. İlk laparotomiden 14 gün sonra tüm gruplara ikinci laparotomi yapıldı. Oluşan adezyonlar Linsky ve arkadaşlarının yaptığı klinik adezyon skorlama sistemine göre değerlendirildi. Hasarlı yüzeyde oluşan adezyonlardan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Hazırlanan preparatlar hemotoksilen eozin boyası ile boyandıktan sonra, dokulardaki fibroblastik aktivite, iltihabi hücreler, yabancı cisim dev hücreler ve vasküler proliferasyon açısından değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda en yüksek adezyon skoru kontrol grubunda ( $3.25 \pm 0.78$ ), en düşük adezyon skoru 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta ( $0.33 \pm 0.49$ ) saptanmıştır. Ratlara 20mg/kg Silymarin (Grup II) verilen grupta ( $p < 0.0001$ ) ve 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta ( $p < 0.0001$ ) kontrol grubuna göre adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Aynı şekilde 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta 20mg/kg Silymarin (Grup II) verilen gruba göre adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.0001$ ).

En yüksek histopatolojik skor kontrol grubunda ( $9.91 \pm 4.07$ ), en düşük histopatolojik skor 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta ( $2.08 \pm 2.15$ ) saptanmıştır. Ratlara 20mg/kg Silymarin (Grup II) verilen grupta ( $p = 0.047$ ) ve 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta ( $p < 0.0001$ ) kontrol grubuna göre histopatolojik skor açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Aynı şekilde 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta 20mg/kg Silymarin (Grup II) verilen gruba göre histopatolojik skor açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p = 0.003$ ).

Postoperatif adezyon modelinde histopatolojik skorlama kriterlerini gruplar arasında karşılaştırdık. İnflamatuar hücrelerde, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda kontrol grubuna ( $p < 0.0001$ ) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubuna ( $p < 0.0001$ ) göre ciddi oranda azalma saptandı. Fakat düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda, kontrol grubuna göre azalma saptanmadı ( $p = 0.335$ ). Bu sonuç bize Silymarin'in doz bağımlı olarak yüksek hassasiyetle iltihabi hücreleri azalttığını düşündürdü.

Fibroblastlarda, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda ( $p < 0.0001$ ) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda ( $p < 0.0001$ ) kontrol grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı. Aynı şekilde yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda, düşük doz Silymarin (Grup II) grubuna göre fibroblastlarda azalma saptandı ( $p = 0.004$ ). Bu sonuç bize Silymarin'in yüksek hassasiyetle fibroblastları azalttığını düşündürdü.

Vasküler proliferasyon açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda ( $p < 0.0001$ ) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda ( $p = 0.005$ ) kontrol grubuna göre azalma saptandı. Fakat yüksek doz Silymarin ile azalma daha anlamlı idi. Yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fark yoktu ( $p = 0.947$ ).

Kollajen formasyonu açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda kontrol grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı ( $p = 0.001$ ). Fakat düşük doz Silymarin (Grup II) ile kontrol grubu arasında ( $p = 0.906$ ) ve yüksek doz ile düşük doz Silymarin grubu ( $p = 0.010$ ) arasında fark yoktu.

Yabancı cisim dev hücreler açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) ( $p=0.032$ ) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda ( $p=1.000$ ) kontrol grubuna göre fark yoktu. Yine yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fark yoktu ( $p=0.242$ ).

Silymarin'in postoperatif adezyonun önlenmesinde yeni bir medikal tedavi dönemi açacak potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## ABSTRACT

Adhesion is defined as abnormal fibrous tissue between body parts, developed as a result of fibroproliferative inflammatory reaction. Adhesion formation rate after abdominal surgery has been reported to be 93-100%. Postoperative adhesion formation rate is 97% after gynecological operations, 85% after microsurgical operations performed for infertility, 97% for second laparoscopy performed after laparoscopic adhesiolysis. Adhesion development after surgery causes bowel obstruction, surgical technical difficulties, chronic abdominopelvic pain, infertility and affects quality of life for millions of people worldwide. A procedure to prevent adhesion formation had not yet been defined.

Silymarin is a flavonoid extracted from *Silybum marianum* which has antiproliferative, antioxydant, proapopitotic, antiangiogenic, antiinflammatory and antifibrotic effects. The mechanism for its antiinflammatory effect is unclear. It is usually well tolerated in humans.

Our experimental study aimed to evaluate Silymarin's effect on postoperative adhesion formation with iatrogenic rat adhesion model.

Our study included 36 rats and 3 groups were formed with equal numbers and mean weights. After induction of anesthesia, a median incision 3 centimeters long was performed on each rat in sterile conditions. Uterine horns were exposed and a serosal injury was created on the antimesenteric side of right uterine horn having dimensions of 0,5x0,2 cm acquired with 250 watt powered unipolar electrocautery, 1 cm away from the uterine horn bifurcation. Silymarin was diluted in water and was applied to Group II (20 mg/kg Silymarin) and Group III (100 mg/kg Silymarin) with an oral feeding catheter for 14 days starting from the first operation day. Group I was defined as the control group. After 14 days from operation, a second laparotomy was performed to all groups. The adhesions were scored based on the Linsky's clinical adhesion score system. Biopsies were taken from injured tissues for histopathological study of adhesion formation, were dyed with hemotoxiline eosine and were evaluated for tissue fibroblastic activity, inflammatory cells, giant cells and vascular proliferation.

The highest adhesion score was detected in the control group ( $3.25 \pm 0.78$ ) and the lowest was the group III (100 mg/kg Silymarin) ( $0.33 \pm 0.49$ ). Adhesion scores of Group II (20 mg/kg Silymarin) ( $p < 0.0001$ ) and group III (100 mg/kg Silymarin) ( $p < 0.0001$ ) had

statistically significant difference between the control group (Group I). Similarly, statistically significant difference was detected between the adhesion scores of Group III and Group II ( $p < 0.0001$ ).

The highest pathological score was viewed in the control group ( $9.91 \pm 4.07$ ) and the lowest in Group III ( $2.08 \pm 2.15$ ). Group II (20 mg/kg Silymarin) and Group III (100 mg/kg Silymarin) had statistically significant difference of histopathological score when compared to the control group. Similarly, statistically significant difference was detected between the histopathological scores of Group III (100mg/kg Silymarin) and Group II (20 mg/kg Silymarin) ( $p=0.003$ ).

We evaluated the histopathological score system between the groups. The inflammatory cell score of Group III had significant decrease compared to control group ( $p < 0.0001$ ) and Group II ( $p < 0.0001$ ). But difference hadn't detected between control group (Group I) and Group II ( $p=0,335$ ). This result suggested that Silymarin leads a dose dependent decrease on inflammatory cell score.

High dose group (Group III) ( $p < 0.0001$ ) and low dose group (Group II) ( $p < 0.0001$ ) had significant decrease of fibroblastic activity compared with control group (Group I). Similarly compared to high dose group and low dose group decrease had detected ( $p=0.004$ ). This result suggested that Silymarin leads a high sensitive decrease on fibroblastic activity.

High dose group (Group III) ( $p < 0.0001$ ) and low dose group (Group II) ( $p=0.005$ ) had significant decrease of vascular proliferation activity compared with control group. But the decrease was more significant for high dose group and difference hadn't detected between high dose and low dose group ( $p=0,947$ ).

High dose group (Group III) had significant decrease of collagen formation activity compared with control group ( $p=0.001$ ). But difference hadn't detected between low dose group (Group II) and control group ( $p=0.906$ ) and high dose group and low dose group ( $p=0.010$ ).

High dose group (Group III) ( $p=0,032$ ) and low dose group (Group II) ( $p=1,000$ ) hadn't lead significant decrease of giant cell score compared with control group. Similarly difference hadn't detected between high dose and low dose group ( $p=0.242$ ).

It's suggested that Silymarin has a potential to prevent postoperative adhesion formation as a new medical approach. But further studies need to evaluate the effects.



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periton.....	3
2.2. Hasardan Sonra Periton .....	6
2.3. Adezyon Oluşumu .....	10
2.4. Adezyonların Etyolojisi, İnsidansı ve Sonuçları .....	15
2.5. Adezyon Oluşumunda Risk Faktörleri .....	16
2.6. Adezyonları Önleme Yöntemleri.....	19
2.7. Hücresel Düzeyde Adezyonların Azaltılması.....	24
2.8. Silymarin.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. ARAŞTIRMA YERİ ve ORTAMI.....	28
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR .....	32
4.1. ADEZYON DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK SKORLAMASI .....	36
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	46
8. KAYNAKLAR.....	47

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Tablo 1:</b> Linsky Klinik Adezyon Skorlama Sistemi .....	30
<b>Tablo 2:</b> Adezyon skorlarının gruplar içerisindeki sayı ve yüzdeleri .....	32
<b>Tablo 3:</b> Tüm gruplarda adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı (Ortalama $\pm$ standart sapma) .....	32
<b>Tablo 4:</b> Adezyon bölgesinden alınan dokuların histopatolojik skorlama kriterleri.....	36
<b>Tablo 5:</b> Tüm gruplarda tedavi sonrasında hemotoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlama (Ortalama $\pm$ standart sapma) .....	36
<b>Tablo 6:</b> Tüm gruplarda tedavi sonrasında hemotoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlama kriterlerinin karşılaştırması (Ortalama $\pm$ standart sapma) .....	38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 1</b>	: Adezyon formasyon basamakları (53).....	9
<b>Şekil 2</b>	: Adezyon formasyonunda tamamlayıcı faktörler. PA, plazminojen aktivatörü, PAI, plazminojen aktivatör inhibitörü, TGF beta, transforming büyüme faktörü beta (53).....	14
<b>Şekil 3</b>	: Silymarin'in biyokimyasal formülü .....	25
<b>Şekil 4</b>	: Silymarin .....	26
<b>Şekil 5</b>	: Bikornual uterusun ortaya çıkarılması .....	30
<b>Şekil 6</b>	: Sağ uterin hornda unipolar elektrokoter ile serozal hasar oluşturulması .....	31
<b>Şekil 7</b>	: Batın katları ve cildin iki tabaka şeklinde kapatılması .....	31
<b>Şekil 8</b>	: Adezyon skorlarının ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı .....	33
<b>Şekil 9</b>	: Skor 1 adezyonun makroskopik görünümü .....	34
<b>Şekil 10</b>	: Skor 2 adezyonun makroskopik görünümü .....	34
<b>Şekil 11</b>	: Skor 3 adezyonun makroskopik görünümü .....	35
<b>Şekil 12</b>	: Skor 4 adezyonun makroskopik görünüm .....	35
<b>Şekil 13</b>	: Histopatolojik skorların ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı .....	37
<b>Şekil 14</b>	: Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor: 0).....	39
<b>Şekil 15</b>	: Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor: 8).....	39
<b>Şekil 16</b>	: Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor: 10).....	40
<b>Şekil 17</b>	: Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor: 15).....	40
<b>Şekil 18</b>	: Ratlarda adezyon histolojik algoritmi (13) ve Silymarin'in dozu (yüksek, düşük) ve etkisi (+) .....	44

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Peritoneal adezyon, fibro-proliferatif inflamatuvar cevap sonucu oluşan anormal fibröz dokudur. Tüm abdominal cerrahilerin %93-100'ünde adezyon geliştiği rapor edilmiştir (1). Jinekolojik cerrahi girişimlerden sonra %97 oranında postoperatif adezyona rastlanmıştır (2). İnfertilite nedeniyle mikrocerrahi işlemi uygulanan laparotomilerden sonra adezyon gelişme sıklığı %85 üzerinde saptamıştır (3). Laparoskopik adezyolizis sonrası yapılan ikincil laparoskopi sırasında vakaların %97'sinde adezyon reformasyonu gözlenmiştir (4). Cerrahi sonrası adezyonlar tüm dünyada milyonlarca insanın yaşam kalitesini, ince barsak obstrüksiyonu yaparak, tekrarlayan karın ameliyatlarında güçlükler nedeniyle, kronik karın ve pelvik ağrılara neden olarak, kadın infertilitesine yol açarak etkilemektedir (5). Şu an, adezyon formasyonunu önleyen ideal bir yöntem yoktur. Postoperatif adezyon gelişimine yönelik araştırmalar sıklıkla infertil bayan hastalar üzerinde yapılırsa da bu durumdan tek etkilenen hasta grubu değildir. Cerrahi kliniklere hastaların %1'i ve laparotomi yapılanların %3'ü adezyona bağlı barsak obstrüksiyonları nedeni ile başvurur (2). Obstrüksiyon nedeni ile yapılan girişimlerin %29'u (6), kadın infertilitesinin %10-15'i adezyon nedeniyledir (7). Ameliyat sonrası adezyonlar tüm barsak obstrüksiyonlarının %40'ından, ince barsak obstrüksiyonlarının %60-70'inden sorumludur (8). Tüm bunlar gösteriyor ki, adezyon gelişimi sadece küçük bir hasta grubunun problemi olmaktan çok daha ciddi bir sağlık sorunu ve ekonomik kayıptır.

Postoperatif adezyon oluşumunda; uygulanan cerrahi teknik, cerrahi araç ve gereçler kullanılan adjuvanlar, karşılaşılan klinik durum, cerrahin deneyim ve becerisi önemli rol oynamaktadır (3). Adezyon hasar görmüş iki peritoneal yüzeyin birbiri ile teması sonucu oluşur (9, 10, 11). Dört önemli faktör adhezyon formasyonu oluşumu için tanımlanmıştır (Mekanik hasar, doku iskemisi, yabancı cisimler, infeksiyon) (2). Adezyon koagülasyon sırasında baskılanmış fibrinolizis zemininde fibrin matriks oluşumu ile başlar (12). Dokularda oluşan cerrahi hasar kan akımını engelleyerek iskemi ve hasarlı bölgede fibrin matriksin devamına neden olur. Bu fibrin matriks makrofaj, fibroblast ve dev hücrelerden oluşan vasküler granülasyon dokusu tarafından oluşturulur. Pıhtı, kondanse olmuş fibrin kitleleri ile ayrılmış eritrositler, yama tarzında infiltre olmuş mononükleer hücreler ve onları çevreleyen tabaka halinde sıralanmış yassı hücrelerden oluşur. Pıhtılar yavaş yavaş organize olur ve adezyon içerisinde küçük kalsifiye nodüllerin bulunduğu

fibröz bant şekline dönüşür. Elastin içeren bağ dokusu lifleri ve kan damarlarını da içeren adezyonlar sıklıkla mezotelyum ile çevrilir. Altı aylık süre içerisinde birçok adezyonda hemosiderin yüklü makrofajlar tespit edilir (13).

Postoperatif adezyonların önlenmesi için birçok cerrahi teknik geliştirilmiş, inflamatuvar ve immünolojik cevabı azaltmak için antiinflamatuvarlar; (NSAID, Kortikosteroidler), antihistaminikler, enfeksiyonu önlemek için antibiyotikler, fibrin formasyonunu önlemek için antikoagülanlar, fibrin eliminasyonu için fibrinolitik ajanlar; (t-PA), hormonal terapiler; (Progesteron/Antiöstrojenler), yüzeyleri ayrı tutmak için bariyer yöntemler ile lavaj ve sıvı bırakılması; (%32 dekstran70, kristaloidler, hyaluronik asit, karboksimetilselüloz, fosfolipidler), solid materyallerle mekanik ayırma; (interceed, seprafilm, gore-tex, otolog peritoneal implantlar) gibi birçok tedavi ve profilaksi yöntemi denemiştir.

Silymarin, *Silybum marianum* (*Milk thistle*, *Meryemana dikenli*) bitkisinden elde edilen bir flavonoidtir (14, 15). Antihepatotoksik özelliği nedeniyle yıllardır klinik kullanımı mevcuttur ve içindeki majör biyoaktif komponent silibindir (18). Silymarin'in hepatit, siroz, prostat kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (19, 20, 21). Antiproliferatif, antioksidan, proapoptotik ve antianjiogenetik, antiinflamatuvar (15, 16, 22) ve antifibrozis (23) etkileri mevcuttur. Genellikle insanlarda iyi tolere edilir. İnsanlarda nadir görülen yan etkilerinin bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji ve ürtikerle sınırlı olduğu görülmüştür (17, 24).

Etyolojisinde fibrozis, anjiogenezis ve inflamasyonun önemli yer tuttuğu postoperatif adezyon oluşan vakalarda Silymarin'in medikal tedavi için bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Bu deneysel çalışmanın amacı, Silymarin'in postoperatif adezyon oluşumu üzerine etkisini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PERİTON

Periton vücuttaki en geniş seröz membrandır. Periton yaklaşık 2 m<sup>2</sup> yüzey alanı ile derinin büyüklüğüne yakındır. Peritoneal kavitenin seröz membranları, plevral ve perikardiyal kavitedeki membranlar ile aynı embriyolojik orjinden köken alır. Embriyolojik olarak periton, intrauterin 4.ayda çöломik boşluğun bir septum ile ikiye ayrılması ile başlar. Bu septum daha sonra diafragmayı oluşturur. Oluşan boşluklar ince bir zarla kaplıdır. Bu zar göğüs boşluğunda plevra, karın boşluğunda periton olarak adlandırılır. Periton visseral organ ve abdominal kaviteyi örter. Karın içi organların serbest yüzeyini örten bölümüne visseral periton, karın boşluğunun iç yüzeyini örten bölümüne de parietal periton denir (25, 26, 27).

Periton zarı mezenkimal orjinli tek katlı mezotel hücrelerinden meydana gelir. Peritonun altında submezotelyumu destekleyen bazal membran bulunur (25). Mezotel hücreleri bazal membrana gevşek bağlanırlar ve en ufak bir travma ile ayrılmaya hazırdırlar (29). Bazal membran içinde lenfosit, histiyosit, fibroblast, mast hücreleri içeren fibroblastik yapıda, yaklaşık 600 angstrom kalınlığında bir yapıdır (26, 28). Bazal membran altındaki submezotelyal tabaka kollajen, glikoprotein, glikozaminoglikan ve proteoglikanlardan meydana gelen ekstraselüler matriksten oluşan bir bağ dokusudur (29). Submezotelyal bağ dokusu içindeki lenfatik damarlar bazı yerlerde mezotel hücreleri arasından direkt olarak periton boşluğuna açılır. Lakuna adı verilen bu sütlü beyaz görünümde omentum ve subdifragmatik bölgede daha sık yer alır. Lakunalar bir hücrenin geçişine izin verecek büyüklüğe ulaşabilir. Bu da su, elektrolitler, makromoleküller ve mikromoleküllerin sistemik dolaşıma geçmesini sağlayabilir. Peritonun önemli düzeyde sekresyon ve absorpsiyon yeteneği vardır (26, 28, 30, 31).

#### 2.1.1. Mezotel Hücreleri

Mezotel hücreleri (çapları yaklaşık 25 µm) yassı, uzun ve skuamöz görünümde veya küboidal olabilir (30, 31). Küboidal mezotel hücreleri hasarlı veya uyarılmış mezotelyumda da gözlenir. Çalışmalar skuamöz ve küboidal hücreleri arasındaki açık farklılıkları ortaya çıkarmıştır. Skuamöz mezotel hücrelerinin organelleri santralde lokalizedir ve çekirdeği yuvarlak veya ovaldir. Mitokondrileri az, golgi cisimciği az

gelişmiş ve endoplazmik retikulumu seyrek ve düzgündür (32). Buna karşın küboidal mezotelial hücrelerin çekirdekleri çıkıntılı, bir nukleolusa sahiptir. İyi tanımlanmış düzgün yüzeyli endoplazmik retikulum, golgi aparatları ve belirli sayıda düzgün yüzeyli vezikülleri vardır. Tüm bunlar sonucunda küboidal hücrelerin biyosentez ve aktif transmembranal yeteneklerinin olduğu gözlenmiştir (33).

Mezotelyal hücrelerin lümenlerinde çok sayıda mikrovillus mevcuttur. Böylelikle fonksiyonel yüzey alanı  $40 \text{ m}^2$ 'ye kadar çıkar. Bu da mezotel hücreleri ve peritoneal kavite arasındaki değişimi, madde alışverişini kolaylaştırır. Bu mikrovillusların sayıları fizyolojik ve patolojik durumlara bağlı olarak değişir, sabit değildir. Hücreler arasındaki kayganlaştırıcı etkisi ile suyun ve seröz eksudanın neden olduğu sürtünme hasarından hücreyi korur (25, 34, 35).

Mezotel hücrelerinin apikal yüzeyinde silioları vardır. Bunlar mikrovilluslara göre 5 kez daha uzundur. Siliolar mikrotübüllerden meydana gelir ve yüksek seviyede detirozinasyon ve asetilasyona uğramış  $\alpha$ -tubulin içerir. Mikrovilluslar proliferasyon olurken siliolar eksilir. Hücre dansitesinin artmasıyla silioların da artmasının hücre polaritesinde ve hücreler arası adezyonda esas rol aldığını göstermiştir.

Ayrıca siliolar matriks proteinlerin sentezine direkt katılarak ya da sentezini koordine ederek mezotelyal hücrelerin farklılaşmasında da rol alır. Epiteloid morfolojiye sahip mezotelyal hücrelerde hücreyi humoral veya mikrobiyal ürünlerle oluşan hasardan sürfaktan sentezini regüle ederek korur (36).

### **2.1.2. Peritoneal Kavite**

Anatomik olarak peritoneal kavite parietal ve visseral periton arasında görülen alan olarak tanımlanabilir. Bu oluşum erkeklerde kapalı bir kese gibiyken, kadınlarda jinekolojik traktus nedeniyle açıktır.

Histolojik olarak iki tabakadan oluşur. Bağdokusu ve mezotel (37). Subseröz boşlukta vasküler yapılar, lenfatikler ve sinirler bulunur (38). Parietal peritondaki sinirler özelleşmiş reseptörler içerir (Termo, kemo ve mekano reseptörler). Ancak visseral peritona uzanan sinirlerde böyle özelleşmiş reseptörler yerine gerilim algılayan özel bağlantı sistemleri bulunur (39).

Peritoneal seroza mezotelyal hücrelerden bir kat içerir. Bu kat mononükleer yassı hücrelerden oluşur ve intraabdominal visseranın dış katını örter (40). Mezotelyal hücrelerde anatomik alana göre değişen oranlarda dağılım gösteren protein belirteçler

izlenmektedir (41, 32). Aynı zamanda mezotelyal hücreler peritoneal serozal yüzeylerdeki dağılıma göre ve visseral peritonun kapladığı organa göre şekillenir (37, 38).

Hem visseral, hem de parietal peritonda en dışta mezotel katında yapışmaları önleyen sürfaktan yapıda bir katman vardır. Bu yapının üzerinde deneysel olarak yapılan incelemeler adezyon önleyici bir ajanın bulunabilmesi açısından faydalı olabilir (42, 43)

Büyük omentumun histolojisinde yassı mezotelyal hücrelerden iki kat içeren bir mezotelyal boşluk ve damar ağından oluşan bir görünüm mevcuttur. Omentumun kalın alanları makrofaj, lenfosit, plazma ve mast hücreleri içerir. Büyük omentum yüzeyinde bazı küçük düzensiz 'süt lekeleri' şeklinde oluşumlar omental damarlar boyunca makroskopik olarak görülebilir. Özellikle zayıf hastalarda daha kolay izlenebilir (37). Bu anatomik yapılar ilk kez Fransız anatomist Ranvier tarafından tanımlanmıştır ve glomus benzeri vasküler şekilleri ile lenforetiküler organlardır. İntraperitoneal inflamasyon durumlarında boyut ve fagositer elemanların sayısını arttırarak yanıt verirler (44).

Mezotel ve submezotelyal katmanlar farklı hücresel içeriklerine ve inflamatuvar aşamanın durumuna göre miktarı ve içeriği değişen maddeleri üretirler. Ayrıca mezotel adezyon molekülleri, kemotaktik sitokinler, interlökin benzeri tümör nekrozis faktörler (TNF- $\alpha$ ) ve transforming büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ) üretebilir. Mezotelyal hücreler plazminojen aktivatör (PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) içerebilirler. Bu faktörlerin farklı dağılımlarıyla fibrinolitik aşamada, mezotel ve submezotelyal katman arasında inflamatuvar evreye de bağlı olarak rol alırlar. Ek olarak mezotel ve submezotelyal hücreler proteazlar, matriks metalloproteinazlar, plazmin/plazmin inhibitörleri dengesinde rol alan inhibitörler üretirler. Fibrinoliz ve ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasında görev alırlar (45). Ayrıca prostoglandin ve vasküler endotelial büyüme faktörü varlığı hipoksiye sekonder lokal anjiogenez ile bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir (46, 47).

### **2.1.3. Peritoneal Sıvı**

Normalde peritoneal kavitede az miktarda seröz eksuda bulunur (Ortalama 10 cc). Bu sıvının miktarı fizyolojik (menstrual siklus) ve patolojik (eksuda veya transuda içerikli asit) durumlara göre değişebilmektedir (48). Peritoneal sıvı abdominal kavite içinde sirküle olmaktadır. Bu sirkülasyon iyi bilinen yönlerde lenfatik sistem yolu ile plevral sıvı ve vasküler sistem ile birlikte olmaktadır. Bu sirkülasyon patolojik durumlarda modifiye olabilir ve bu olay geniş yüzeyel alanlarda peritoneal sıvının nasıl bir rol oynayabileceğini gösterir (48). Transudasyon ve/veya eksudasyon yolu ile çok fazla molekül peritoneal kaviteye girip çıkabilir (44, 45). Normal peritoneal sıvı plazma proteinlerinin çoğunu içerir



(Plazma konsantrasyonunun yaklaşık %50'si). Bu özellikle fibrinojenin eşlik ettiği intraperitoneal inflamatuvar aşamalarda, intra ve postoperatif periyotlarda, özellikle adezyon oluşum sürecinde önemlidir. Ayrıca diğer aktif proteinler de mevcuttur; sitokinler, interlökin benzeri kemokinler, interferon  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF-  $\beta$  ve VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü). Peritoneal sıvı differansiye hücrelerden farklı tipler de içerir. Makrofajlar, serbest yüzen mezotelyal hücreler, lenfositler ve PMNL (polimorfonükleer lökositler) (49). İnflamatuvar hücrelerin peritoneal sıvıdaki varlığı peritoneal iyileşmede aktif rol oynar.

Periton boşluğunda, protein konsantrasyonu 3gr/dl'den, lökosit miktarı 3000/mm<sup>3</sup>'ten az, dansitesi 1010 olan transuda karakterinde 50cc steril serbest sıvı bulunmaktadır. Bu sıvı visseral periton tarafından salgılanıp, parietal periton tarafından emilir (45, 50).

Peritondan sekrete edilen sıvının temel yapısını fosfolipidler oluşturur. Diğer komponentler; albümin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz,  $\beta$ -glukozaminidaz, n-asetil glukozaminidaz ve hyaluronik asitten oluşmaktadır. En önemli fosfolipidler; dipalmitol fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin ve sfingomyelindir. Bu fosfolipidler kayganlık oluşturma ve karın boşluğu ile sistemik dolaşım arasında selektif bariyer görevi görür. Ayrıca prostaglandin, lökotrien sentezi için substrat olurlar. Cerrahi travma ve infeksiyon gibi durumlarda fosfolipazlar tarafından yıkılırlar (51).

Gastrointestinal sistem, mesane, kadın genital sistem fonksiyonlarını kolaylaştıran, fallop tüplerinin motilitesinde ve oosit alınmasında önemli rol oynayan periton sıvısı ile periton devamlı bir ilişki içindedir. Peritoneal sıvı sirkülasyonu lenfatik sistem yolu ile plevral sıvı ve vasküler sistem ile devamlılık gösterir. Moleküller transuda, eksuda veya lenfatik sistem yoluyla peritoneal kaviteye girip çıkabilirler (52).

## **2.2. HASARDAN SONRA PERİTON**

Mezotelyal hücreler normal hemostaza göre limitli bir sayıyla çoğalır; mezotelyal hücrelerin sadece %0,16-0,5'i herhangi bir zamanda mitozu girerler. Periton hasarlandığı zaman bu oran %30-60'a kadar çıkar. Artış çoğunlukla çoğunlukla büyüme faktörü ve sitokinlere bağlıdır (54, 55).

Cerrahi, inflamatuvar veya iskemik orjinli olan periton hasarında hasarlı mezotel hücrelerinde inflamatuvar reaksiyon ve deskuamasyon olur. İnflamatuvar reaksiyon seröanjioz eksuda ve hücrel infiltrasyon ile karakterizedir. Bu olaylardan hücrenin büyüme faktörüne verdiği yanıt sorumlu tutulmaktadır (56). Hasarlı mezotelial hücreler ve

inflatuar hücreler çeşitli mediatörler üretir. Hücrel mediatörlerin artışı ile damar geçirgenliği, PMNL, monosit ve lökositlerin migrasyonu artar. Bu akut faz cevabında anahtar rol oynayan mediatörler kemoatraktanlar; IL-8 (İnterlökin-8), MCP-1 (Makrofaj kemotaktik protein), sitokinler; TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve büyüme faktörleri; TGF-  $\beta$ , IGF-1 (insülin benzeri büyüme fatörü), PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) Hasarlı alanda görülen ilk hücre PMNL'dir ve 1-2 gün hasarlı alanda kalırlar. Takiben monositler artar. Monositler makrofaja farklılaşır ve yüzeye yapışır. Makrofajlar doku faktörü üretir. Koagülasyon yolunun ekstrensek kısmı aktive olunca geçici bir fibrin matriksi oluşur. Bu fibrin matriksi fibroblast, makrofaj ve dev hücre içerir ve dokuyu replase eder. Fibrin iki hasarlı periton yüzeyini fibrin bantları kullanarak birbirine bağlar. Bu fibrin bantları fibrinolizis ile daha küçük moleküllere ayrılır. Fibrinolizisten plazmin sorumludur. Plazmin makrofajlar ve hasarlı dokulardaki mezotelial hücreler tarafından üretilir (57, 58). Plazminojen tPA (doku plazminojen aktivatörü) ve uPA (Ürokinaz plazminojen aktivatörü) tarafından plazmine çevrilir. Bu dönüşüm sırasında dengeyi korumak için tPA, PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1) tarafından inhibe edilir. Abdominal kavitede plazminojenin çeviriminden %95 tPA sorumludur (59). İntraabdominal cerrahi tPA ve PAI-1 arasındaki dengeyi bozarak fibrinolitik aktiviteyi azaltır, fibrin ve adezyonu arttırır (60).

Peritonun ciddi hasar gördüğü ve mezotel çoğunlukla intakt kaldığında fibrinogenez ve fibrinoliz arasında dinamik bir denge oluşur. Operasyon boyunca travma devam ederse travmadan en az 48 saat sonra fibrinolitik aktivite kaybolur. Fibrin adezyonları 4-10. günler arasında organize olur. Bunu daha sonra kapiller formasyon izler (61). Minör travmalarda travmadan 5-8 gün sonra epitelizasyon tamamlanır (62).

Periton iyileşirken hasardan 4-7 gün sonra periton yüzeyinde dominant olan hücreler mezotel hücreleridir. Bunlar hücrel adalar yaparak çoğalır. Bu ada formasyonu periton yüzeyindeki geniş hasarı küçük bir hasarla hemen hemen aynı zamanda iyileştirir (29, 63). Bazı alanlarda tek kat mezotel tabakası yara yüzeyini örttüğünden 5. günde yara iyileşmesi tamamlanmıştır. Bu dönemde visseral peritonun altında bazal membran bulunmaz ancak karaciğer mezotel hücreleri altında bulunur. Parietal periton iyileşmesinde ise aksine bazal membran bulunur. Sekizinci günde yara yüzeyinde devamlı bir mezotel tabakası bulunur. Eksiksiz bir bazal membran üzerinde tek şerit halinde mezotel kılıf 10. günde izlenir.

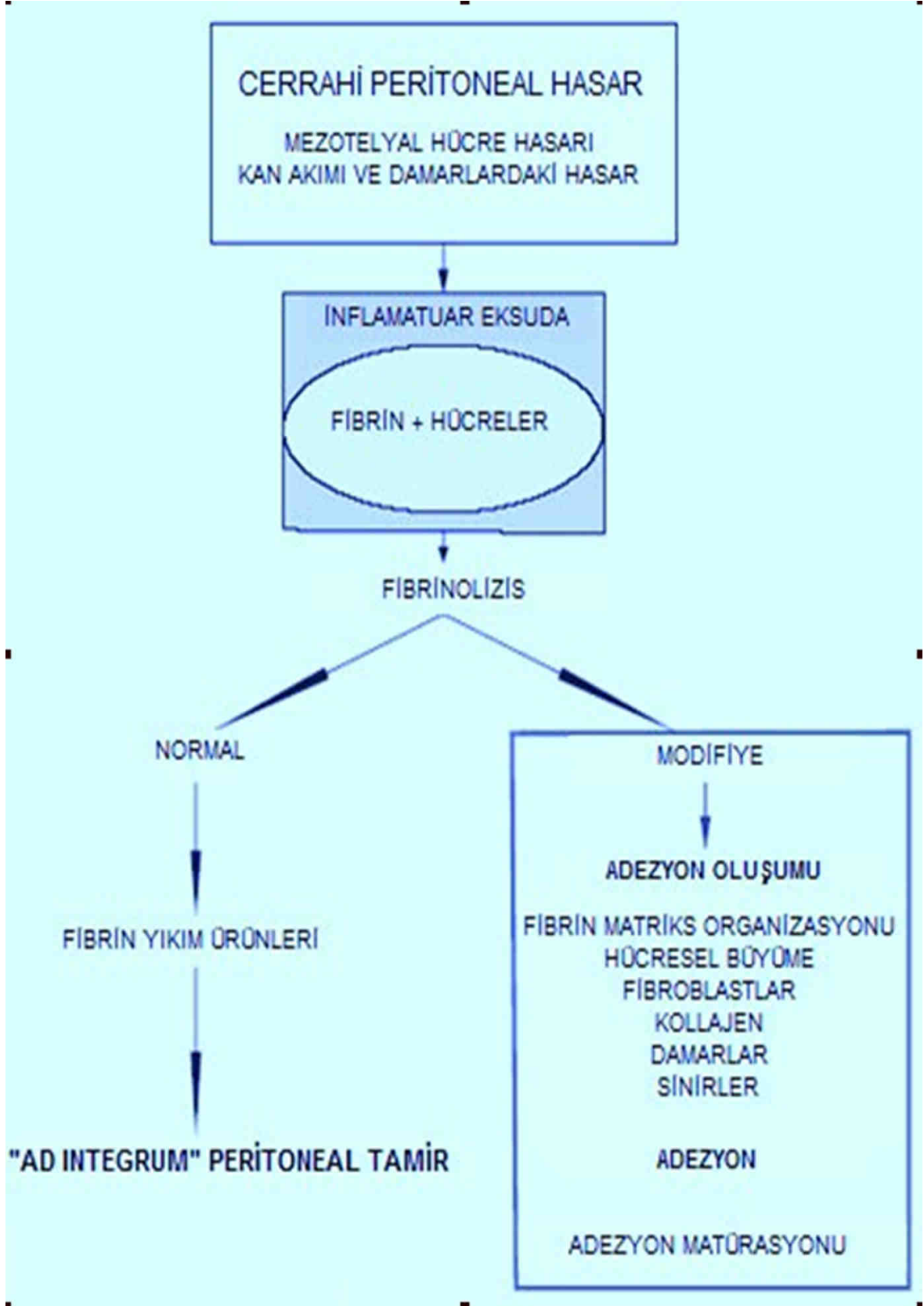
İskemi sonuçlarının fibrinolitik aktivitenin azalmasına ve dolayısıyla fibrin bantlarının devam etmesine bağlı olduğuna inanılır. Porter ve arkadaşları ilk defa insan

peritonunda PA aktivitesini göstermiştir. İnsan ve hayvan modellerinde fibrinolitik aktivite açığa çıkarıldı (64, 65).

PAI aktivitesi insan periton hücrelerinde tanımlandı (59). Peritoneal doku inflamasyonunda tPA azalır, çünkü PAI konsantrasyonları yükselir. Bu da fibrinolitik aktivitede azalma ve adezyon formasyonunda artışla sonuçlanır. tPA, PAI, TGF-  $\beta$ , matriks metalloproteinaz (MMP) ve sitokinler peritoneal iyileşmede rol oynar. TGF-  $\beta$  trombosit, makrofaj ve hasarlı dokuda bulunur. Plazmin tarafından aktive edilir. Doku hasarına verilen inflamatuvar yanıtın akut faz döneminde rol oynar. Fibroblastlar kollajen ve fibronektinin üretimini arttır ve ekstrasellüler matriksin oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca fibrozisten de sorumludur. TGF-  $\beta$  fazla salgılanırsa adezyonlarda artış gözlenir (66, 67).

MMP'lar ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) parietal periton, bazı intraperitoneal organlar; özellikle mezotelial hücrelerde PMNL'lerin ürettiği enzimlerde bulunur. Peritonun travmaya verdiği akut cevabın temelinde makrofajlar ve kemotaktik ajanların rolü vardır. Bu makrofajlar plazmin tarafından aktive edilince IL-1, TNF-  $\alpha$  gibi iyileşme sürecinde rol alan maddeler üretir (68, 69). IL-1, TNF-  $\alpha$  ile birlikte IL-6 üretimini artırır (70, 71).

Özetle periton bir organ gibidir ve abdominal kavitenin fonksiyonlarını korumada görev alır. Hemostaz periton sıvısının üretimi ve moleküllerin geçişine izin vermesiyle sağlanır. Cerrahi veya inflamatuvar olaylara bağlı oluşan hasarda peritonun rejenerasyonu için gerekli cevalar oluşmaya başlar. Sonuçta fibrin eksuda oluşur. Travmanın şiddetine göre eksuda fibrinolyze olur veya fibroblastların çoğalması ile daha dens bir hal alır. Sitokin ve proteinazlar savunma hücreleri tarafından üretilir ve rejenerasyonda rol oynarlar. Burada asıl önemli rol tPA / PAI arasındaki orandır.



Şekil 1: Adezyon formasyon basamakları (53)

### 2.3. ADEZYON OLUŞUMU

Visseral veya parietal periton serozasında hasar olduğu anda peritoneal iyileşme için 2 tip algoritma gelişir. İlk algoritma: Hasarlı peritonun en geniş alanında oluşur ve ‘ad integrum’ tamire yol açar. İkinci algoritma: Fibröz dokuların farklı türlerinin depolanmasına bağlı olarak adezyon ve bant oluşumları ile ‘peritoneal skar’ oluşumuna yol açar.

İlk olarak 1919 başlarında Raftery ve arkadaşları peritoneal hasarın iyileşmesinin derinin iyileşmesinden farklı olduğundan bahsetmiştir (72). Derideki defekt iyileşirken epitelizasyon yara kenarından başlayıp merkeze doğru ilerlerken, peritoneal defekt tüm yüzeyden aynı anda başlayıp yeni mezotelyal hücre adacıklarının oluşması ile gerçekleşmektedir. Küçük ve büyük yaralanmalarda mezotel hücrelerinin devamlılığı ile sağlanan rejenerasyon aşaması yaralanmadan 7 gün sonra olmaktadır. Peritoneal ve visseral periton arasında bu konuda önemsiz düzeyde bir fark mevcuttur. Karaciğer peritonu daha mobil veya gergin peritoneal alanlara göre yeni mezotel hücreleri ile daha iyi ilişki kurabilmesi nedeni ile 1 gün daha erken iyileşme sağlayabilir (64).

Peritoneal iyileşme aşamasındaki hücresel değişiklikler geniş olarak raporlanmıştır (49, 64, 73, 74). Peritoneal hasar bölgesinde ilk görülen hücreler PMNL olup, bunlardan 2 gün sonra makrofajlara differansiye olan monositler görülür. Dördüncü ve yedinci günler arasında bunları takiben görülen hücreler ise mezotelial hücrelerdir.

Günümüzdeki çalışmalar halen tüm peritoneal rejeneratif fenomene tam olarak ışık tutamamıştır. Peritonun açık yüzeyini kolonize eden hücrelerin orjini tam olarak açığa kavuşmamıştır (74-78, 82, 83). Dört hipotez geliştirilmiştir:

1. Periferel hücrelerden gelişmesi (77-80)
2. Totipotent mezenşimal hücrelerden (kök hücre) veya mezotelin perivasküler hücrelerinden transformasyon (79, 80)
3. Komşu dokuların mezotelinden gelen mezotelial hücrelerden transformasyon veya serbest yüzen mezotelyal hücrelerden transformasyon (76, 78, 82, 83)
4. Peritoneal sıvıdan gelen hücrelerden transformasyon (77, 81)

Genel sonuca baktığımızda mezotelial kat hasarının global iyileşmesinde birkaç mekanizmanın rol aldığı söylenebilir.

İkinci iyileşme algoritmi adezyon formasyonuna yol açar. Bu fibrinolizin az olması temeline dayandırılabilir. İlk nokta inflamatuvar fenomen ve/veya cerrahi nedenli peritoneal hasarda kan akımında azalma ve damarlarda patolojik gelişim izlenir (84, 85). Takiben damarlarda permeabilite artışına ve inflamatuvar hücrelerin sekresyonunda artışa yol açar.

Bu aşamada inaktif fibrinojen fibrin matriks jele dönüşür ve bu peritoneal yüzeyin iki hasarlı alanı arasında bağlantı kurar. Fibrin matriks varlığında pek çok ajan kısmi koagülatif alan oluşturur. Fizyolojik fibrinoliz plazminin fibrin bantlarını fibrin parça ürünlerine çözmesi ile oluşur. Plazminojen prekürsörünün tam aktif serin proteaz ile karşılaşması ile plazmin oluşur.

Buna zıt olarak patolojik mekanizmada plazminojen aktivatör aktivitesinde azalma, fibrinolizde dramatik bir azalmaya yol açar (86, 87). Ancak peritoneal hasar ve inflamasyon PAI 'ün 2 tipinin üretimine yol açar (PAI-1, PAI-2) (86, 88). PAI-1 inflamasyon aşamasına bağlı olarak mezotelial hücrelerde ciddi artış gösterir ve PAI-1, PAI-2 'ye göre daha güçlüdür. İnflamatuvar peritoneal dokuda ve postoperatif sıvıda saptanan yüksek düzeydeki proinflamatuvar sitokinlerin salınımlarının PAI üretimi ile devam ettiği bulunmuştur (86, 87). Fibrin matriks ve bunun organizasyonu sonucu bağ dokusu ve adezyon oluşur. Adezyon hasarlı peritoneal yüzeyler arasında gelişir (86, 89).

Adezyon gelişirken esas hücreler makrofajlar, fibroblastlar, dev hücreler, mast hücreleri, eosinofiller, kırmızı hücreler, doku debridleri ve nekrotik hücrelerdir. Zamanla fibroblast sayısı azalır ve fibröz bantlar arası adezyon dokusu skar hücreleri, farklı tip kollajenler, bazen kıkırdak benzeri doku ve kalsifikasyon nodüllerinden oluşmaya başlar (90, 91). Milkgen ve Raftery ışık ve elektron mikroskobu kullanarak cerrahi sonrası adezyon formasyonunu deneysel, histolojik ve morfolojik komponentleri ile göstermişlerdir (92). Yeni çalışmalar adezyondaki duyu sinirleri ve düz kas hücre kümelerinin durumu ile ilgili bulgulara odaklanmışlardır (93, 94). Bu komponentlerin dağılımı peritoneal kavitedeki pozisyonları veya hastanın altta yatan patolojisi ile korele değildir. Matür adezyonlar sıklıkla mezotel tarafından kaplanır (74, 93). Ancak adezyonu kaplayan devam eden mezotelyal katmana ait kinetik mekanizmalar asla net bildirilmemiştir (95). Diğer adezyon tiplerinden farklı olarak (endometriozis) postoperatif adezyonlar progresif ve multipl olma eğilimindedir

**Ekstrasellüler matriks olayları:** Büyüme faktörleri, MMP ve MMP inhibitörleri, sitokinler, kemotaktikler, ekstrasellüler matriks seviyesinde lokalize olurlar. Esas olarak PA aktive etme ve PAI salgılamadaki rolleri önemlidir (96-98).

**Proteazlar ve Proteaz İnhibitörleri:** MMP'lar ekstrasellüler matriksi çeşitli komponentlerine ayıran enzim ailesidir. Katalitik etki için çinko elementi gereklidir. Onyediden fazla MMP tanımlanmış ve 5'inin yara iyileşmesinde rol aldığı saptanmıştır. Etkileri doku kaynaklı inhibitörleri tarafından engellenir (TIMP). MMP'lar menstruasyon, ovulasyon, implantasyon, uterus involusyonunda rol oynarlar (99).

Aşırı üretimlerinin endometriozis ve adezyon formasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazmin latent MMP'yi aktive eder. Peritonda MMP ve TIMP üretimi saptanmıştır. Cerrahi sonrası GnRH-a tedavisinin adezyon oluşumunu azaltması PA/PAI ve MMP/TIMP dengesinin değişmesiyle fibrinolizis ve ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesi ile olabilir.

**Adezyon Molekülleri:** Mezotelial hücrelerin ICAM-1 ve VCAM-1 sekrete ettiği gösterilmiştir (100). Hücre adezyon moleküllerinin (CAM) inflamatuvar cevapta önemli fonksiyonları vardır. İntegrinlerin adezyon oluşumunda rolleri vardır. İntegrinler proteinlerin 'arg-gly-asp' üçlü peptid bölgesi ile etkileşir. Bu üçlü peptid bölgesi birçok protein, hücre fibronektini, trombosit glikoprotein reseptörü, laminin ve lökositlerde hücre bağlanmasının merkezini oluşturur. İntegrinler trombosit agregasyonu, pıhtılaşma ve fibrin birikiminde, inflamasyonu hızlandırmada, mezotel hücrelerinin fibrin ve ekstraselüler matrikse yapışmasında görev alır (5).

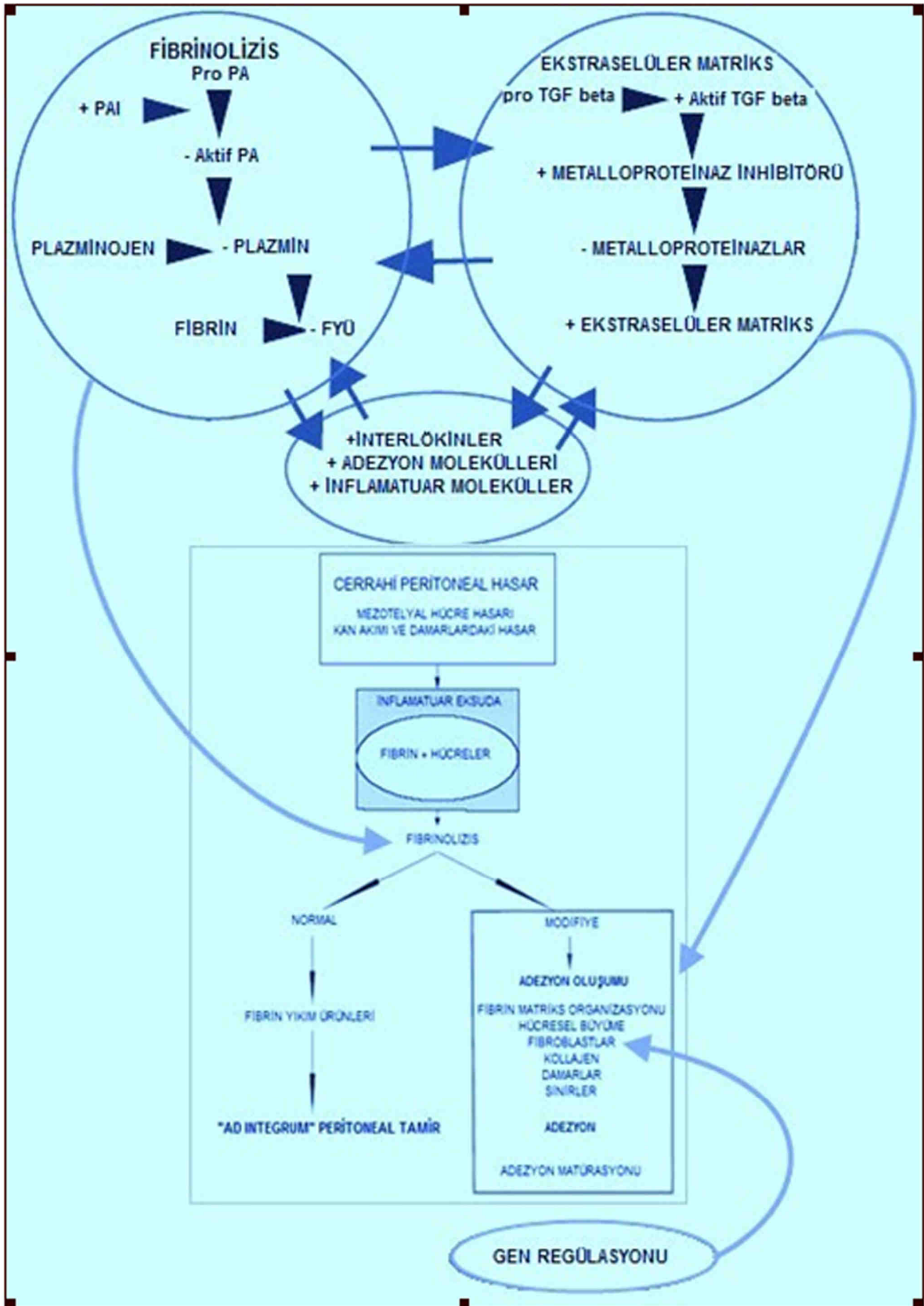
**Sitokinler ve Büyüme Faktörleri:** Periton iyileşmesinde hem lokal olarak sentezlenirler hem de periton sıvısında bulunan hücreler tarafından salgılanırlar. Peritoneal doku onarımı ve adezyon oluşum basamaklarını doğrudan etkilemektedirler.

- 1. IL-1:** Makrofaj, endotel ve mezotel hücrelerinden salgılanır. Mezotel hücrelerinin büyüme ve aktivasyonunda rol alır. IL-1 $\beta$  insan mezotel hücrelerinde PAI-1 salınımını arttırmaktadır. IL-1 $\beta$  ve IL-1 $\alpha$ 'nın mezotel hücrelerde uyardığı doku faktörü, ekstrensek pıhtılaşmayı indükler. IL-1 in vitro mezotel proliferasyonunu arttırmıştır. IL-1 inflamasyonu başlatır, pıhtılaşmayı hızlandırır ve fibrinolitik aktiviteyi azaltarak adezyon oluşumuna neden olur (26).
- 2. IL-6:** Mezotel hücrelerinden IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından doza ve zamana bağlı olarak salgılanırlar. Mezotel hücrelerinden PAI-1 salınımını arttırdığı ve fibrinolizisi azalttığı gösterilmiştir (26).
- 3. IL-8:** Monosit kemotaktik protein (MCP-1) ile birlikte mezotel hücrelerinden salgılanan nötrofiller için spesifik kemotaktik sitokindir (5). Mezotel hücresi IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  uyarısı ile IL-8 salgılar. İnflamasyonda periton sıvısında yüz kata kadar artmıştır (101).
- 4. IL-10:** Makrofajlardan sitokin üretimini baskılayan antiinflamatuvar sitokindir fakat periton onarımındaki rolü belirlenememiştir (26). Cheong ve arkadaşları endometriozis ve adezyon varlığında periton sıvısında IL-10 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin azaldığını saptamıştır (5).

5. **TNF- $\alpha$** : Mezotel hücrelerinden IL-1 ve IL-8 üretimini uyarır, adezyon moleküllerinin salınımını artırır. Koagülasyonu artırır, tPA üretimini azaltır, PAI-1 sentezini artırır (102). Adezyon oluşumunda potansiyel bir belirleyici olarak kabul edilir. Ratlarda adezyon derecesi ile operasyon sonrası düzeyleri arasında sıkı ilişki olduğu gösterilmiştir (26).
6. **IGF-1**: Anabolik bir polipeptid olan IGF-1 hücrel büyüme fonksiyonunu, kollajen üretimini, angiogenezisi ve makrofaj toplanmasını artırır (103). Chegini ve arkadaşları peritoneal adezyonlarda IGF-1, reseptörü ve bağlayıcı proteinin salgılandığını göstermiştir (104).
7. **TGF- $\beta$** : Doku onarımının düzenlenmesi ve sonlandırılmasında rol oynayan kuvvetli sitokin ve büyüme faktörüdür. Aktivin, inhibin, mülleriye inhibitör faktörü de içeren polipeptid ailesindedir. Normalde trombositlerde, makrofajlarda ve doku sıvısında bulunur. Sadece aktif formu fibrinolitik sistem ekstraselüler matriks ile etkileşir (105). Normal doku iyileşmesinde anahtar rol oynar ve periton iyileşmesinde fibroziste önemlidir (106). Fibroblastik hücreler kollajen ve fibronektin üretimini uyararak ekstraselüler matris oluşumuna katkıda bulunur. Chegini ve arkadaşları ratlarda oluşturulmuş adezyonlarda TGF- $\beta$  immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (104). Rat uterin horn modelinde cerrahi travma sonrası 5 gün süreyle periton içi uygulanan TGF- $\beta$  sonrası kontrole göre yüksek oranda adezyon saptanmıştır (107). TGF- $\beta$  periton boşluğunda fibroblast göçünü, proliferasyonunu, ekstraselüler matriks salgılanması, sentezi ve depolanmasını uymaktadır. Ayrıca TGF- $\beta$  'nın MMP ve MMP inhibitörü üzerindeki etkisi ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasına ve adezyon formasyonunun desteklenmesine yol açar.

**Gen regülasyonu:** Yeni çalışmalar adezyon oluşum aşamalarında peritoneal fibroblastlarda gen ekspresyonlarında değişimler olduğunu göstermektedir. Normal ve adezyon fibroblastları arasında farklı ekspresyon gösteren genler; adezyon, proliferasyon, differansiasyon, migrasyon, sitokin regüle edici, transkripsiyon, translasyon ve protein/vezikül trafiğini yöneten molekülleri kodlayan genlerdir (108).





**Şekil 2:** Adezyon formasyonunda tamamlayıcı faktörler. PA, plazminojen aktivatörü, PAI, plazminojen aktivatör inhibitörü, TGF beta, transforming büyüme faktörü beta (53)

## 2.4. ADEZYONLARIN ETYOLOJİSİ, İNSİDANSI VE SONUÇLARI

### 2.4.1. Etiyoloji

Adezyonlar; mekanik, termal yaralanma, infeksiyon, radyasyon, iskemi, kimyasal irritasyon, abrazyon veya yabancı cisim reaksiyonunun yol açtığı doku travması ve iyileşmesinin doğal sonucudur. İnfeksiyonun nedenli adezyonlar; sıklıkla appendisit, divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık, nadiren crohn hastalığı, ülseratif kolit ve tüberküloza bağlı olabilir (109). Kimyasal irritasyon sonucu adezyonlar; generalize peritonit, pelvise dökülen dermoid kist içeriği, gastrointestinal sıvılar, dializ sıvısı, periton dializi kateterleridir (109). Bazen de konjenital olarak oluşabilir.

### 2.4.2. İnsidans

Cerrahi ve Klinik Adezyonlar Araştırma Grubu (**SCAR**) İskoç Ulusal Sağlık Servisi Hastanelerindeki cerrahi hastalarının kayıtlarını analiz etmiştir. Açık abdominal ve pelvik cerrahi geçiren hastaların yaklaşık üçte biri 10 yıl içinde adezyonlarla ilişkili olarak ortalama 2 kez hastaneye yatırılmıştır. Bu tür yatışların %20'den fazlası ilk cerrahiden sonraki 1 yıl içindedir ve yeniden yatışların %4,5'u ince barsak obstrüksiyonudur (110, 111). Açık jinekolojik prosedürler arasında, adezyon nedeni ile hastaneye yatışa yol açan operasyonlar arasında overyan cerrahi en yüksek orana sahiptir (ilk operasyonda %7,5) (111). Overler peritoneal yüzeylere daha yakın olması ve çölemik epitel frajilitesi nedeni ile pelvis cerrahisi sonrası en sık görülen adezyon bölgesidir. Ovarian cerrahilerden sonra yapılan ikincil laparoskopilerde %90'dan fazla adezyon gözlenmiştir (112). Jinekolojik cerrahi girişimlerden sonra %50-95 adezyona rastlanır. (113, 114) Jinekolojik laparotomilerden sonra ince barsak adezyon sıklığı %6, appendektomi sonrası %21 olarak bulunmuştur. Jinekolojik laparotomi ve appendektomi sonrası kolon adezyonlarına sırayla %19 ve %47 oranında rastlanır (13). Laparoskopik sterilizasyon prosedürleri dışında, açık ve laparoskopik jinekolojik cerrahi adezyonla ilişkili hastaneye yatışlarda karşılaştırılabilir bir risk mevcuttur (115). Cerrahi kliniklerine başvuran hastaların %1'i ve laparotomi yapılan tüm hastaların %3'ü postoperatif oluşan adezyon komplikasyonu nedeniyledir.

Kanadalı kadınlarda yapılan diğer retrospektif çalışmada, jinekolojik cerrahi sonrası tanı konulan ince barsak obstrüksiyonlarına en sık adezyonların yol açtığı gözlenmiştir. En sık neden olan prosedür total abdominal histerektomidir (116). İnce barsak obstrüksiyonunun insidansı 1000'de 13,6-16,3 arasındadır (116, 117).

### **2.4.3. Adezyonun Sonuçları**

Postoperatif adezyonlar cerrahi doku travması ve iyileşmesinin doğal sonuçlarıdır. Peritoneal adezyonlar infertilite, abdominal ve pelvik ağrı, veya ince barsak obstrüksiyonuna yol açabilir. Sonraki abdominal veya cerrahilerin süresini uzatabilir (118, 119) ve barsak yaralanması riskini artırır (120). Nadiren üreteral obstrüksiyon, mesane disfonksiyonu ve disparoniye neden olabilirler.

#### **2.4.3.1. İnfertilite**

Adezyonlar; fallop tüplerini tıkayarak, adneksiyal anatomiye bozarak ve gamet-embriyo transportunu bozarak, ovulasyonu engelleyerek infertiliteye sebep olabilirler (121). Adezyonlar kadınlardaki infertilite nedenlerinin %10-25'ini oluştururlar. Adneksiyal adezyonlu infertil kadınlar arasında adezyolizis sonrası gebelik oranları 12 ayda %32, 24 ayda %45; tedavisiz olgularda sırasıyla %11 ve %16 oranında saptanmıştır (121).

#### **2.4.3.2. Barsak Obstrüksiyonları**

Adezyonlar postoperatif ince barsak obstrüksiyonlarının en sık nedenidir (117). Barsak obstrüksiyonlu 552 olguyu içeren bir seride; olguların %94'ünden intraabdominal adezyonlar sorumlu tutulmuştur (122).

#### **2.4.3.3. Abdominal / Pelvik Ağrı**

Adezyonlarla pelvik ağrı arasındaki ilişki açık değildir. Pelvik adezyonlarda sinir lifleri tespit edilmiştir fakat prevalansı pelvik ağrısı olanlarda olmayanlara göre çok daha yüksek oranda değildir (123). Adezyonların yaygınlığı ile ağrının şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Yaygın görüş; adezyonlar organ mobilitesini bozarak visseral ağrıya neden olabilirler (124, 125). Kronik pelvik ağrısı olan hastalarda yapılan adezyolizisler sadece bağırsağı tutan yoğun adezyonu olanlarda yararlı bulunmuştur (126). Randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada hafif abdominal insizyonlu vakaların laparoskopik lizisi abdominal veya pelvik ağrıyı azaltmış ama açık cerrahiye göre ek yarar sağlamamıştır (127).

## **2.5. ADEZYON OLUŞUMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ**

Adezyon gelişim aşamalarının tanımlanmasının ardından cerrahlar günlük pratiklerinde adezyonlara yol açan etkenlerin varlığını değerlendirmeyi istemişlerdir.

Patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili risk faktörleri tam kanıtlanmamıştır. Ancak ağırlıklı olarak inflamatuvar süreç üzerinde durulmaktadır.

### **2.5.1. Yaş ve Cinsiyet**

Wiebel ve arkadaşlarının yaptığı postmortem çalışmanın sonuçlarına göre yaş postoperatif adezyonlar için bir risk değildir (128). Spontan adezyonların yaşla artması mantıklıdır, çünkü asemptomatik intraabdominal inflamatuvar reaksiyonlar ilerleyen yaşla artabilir. Cinsiyet ile adezyon gelişimi arasındaki ilişki net değildir (129). Raf ve ark. jinekolojik cerrahi girişimler dışındaki operasyonlarda adezyon sıklığını kadınlarda %53, erkeklerde %47 olarak belirlemiştir. Deneysel ve klinik çalışmalarda tarif edildiği gibi neonatal veya pediatrik hastalarda peritoneal iyileşme erişkinlerden farklıdır (130).

### **2.5.2. Beden Kitle İndeksi**

Bir postmortem çalışmada, boyu ortalamadan en az 5 cm kısa olan kadın-erkek gruplarında adezyonlar daha ağır olduğu saptanmıştır. Bu sonuç diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır (128).

### **2.5.3. Irk**

Sürekli peritoneal diyalize giren hastalar üzerinde yapılan postmortem çalışmalarda ırka göre farklılık saptanmamıştır (131).

### **2.5.4. Önceki Ameliyatlar**

Luijendijk ve arkadaşlarının çok değişkenli kesitsel çalışmasında önceki ameliyat tipleri (minör, majör, multipl), önceki ameliyatta adezyon varlığı, postoperatif intestinal kaçak v.s. bağımsız faktörler olarak değerlendirilmiştir (132).

### **2.5.5. Abdominopelvik Radyoterapi**

Radyasyona bağlı adezyon patogenezi karışıktır. Çalışmalar göstermiştir ki adezyon formasyonu zamana ve radyasyon dozuna bağlıdır (133, 134). İntraperitoneal kemoterapinin etkisi ise tartışmalıdır (135-137).

### **2.5.6. Adezyon Formasyon Alanları**

Takip eden bir veya bir seri ameliyat sonrası peritoneal kavitede adezyonu indükleyen özel alanlar olup olmadığını düşünmek mantıklıdır. Luijendijk ve

arkadaşlarının çalışmalarında adezyon dağılım sıklığı omentum (%68), ince bağırsak (%67), karın duvarı (%45), kadın üreme organları (%23), kolon (%41), karaciğer (%34), mide (%20), retroperiton (%14), dalak (%9).

Laparotomi skarı bir veya birden fazla organa %71 olguda yapışıklıklar göstermekte idi ve %53 olguda ise önceki operasyona ait bir organa yapışıklık mevcuttu. Jinekolojik operasyonlarda midline insizyon ile opere olan hastalarda diğer insizyonlara göre daha fazla yapışıklık izlendi (138). Ne yazık ki tüm çalışmalar retrospektiftir. Bu nedenle adezyonun dokuya özgü alanlara bağlı olup olmadığını veya cerrahi travma büyüklüğü ile ilişkisini belirlemek olanaklı değildir.

### **2.5.7. Kanın Varlığı**

Peritoneal kavitede kanın varlığına bağlı adezyon oluşumu tartışmalıdır (73). Normal peritonun 48 saat içinde büyük hacimlerde koagüle kanı bile tam olarak absorbe edebileceği belirtilmiştir. Ryan ve arkadaşları (139) kan ile beraberlik gösteren peritoneal travmanın adezyon formasyonunda önemli olduğunu bildirmişlerdir. Serozal hasar olmadan kanın sınırlı derecede adezyona yol açtığı saptanmıştır. Hasarlanmış peritona taze kan koyulduğunda omental adezyonlarla sonuçlanmıştır.

Ancak kan olmadan peritoneal travmaya tam olarak ulaşmak ve değerlendirmek klinik olarak zor olduğundan bu konuda fizyopatolojik tartışmalar yetersiz kalmaktadır.

### **2.5.8. Cerrahide teknik noktaları**

1. *Bıçak tipi:* 4 adet cerrahi alet; geleneksel bıçak, elektrik bıçağı, CO2 lazer, ultrasonik bıçaklardır. Pek çok deneysel ve klinik çalışmaya göre keskin mekanik kesiler daha az doku reaksiyonu ve daha az nekrozla sonuçlanır (140-147).

2. *Yabancı cisim:* Postoperatif yabancı cisim varlığı; sütürler, gaz spançlar, pudra tozu, sentetik-canlı debridmanların adezyon oluşum aşamalarında normal peritona kıyasla rolleri olduğu gösterilmiştir (148).

3. *Sütürler:* Sütürler adezyon oluşumunda önemlidir. Operasyon sonrası hastaların %25' inde granülomlar gelişir (149). Farklı sütür tipleri adezyonlarla ilişkisi açısından değerlendirilmiştir (150). Şaşırtıcı olarak adezyonun formasyonu ile inflamatuvar yanıt genişliği arasında direk bağ bulunamamıştır (150). Sütür materyalinin türü (stapler hariç) dikiş miktarından çok daha önemli bulunmuştur (151, 152).

4. *Peritoneal kapanma:* Peritonu yaklaştırma ve/veya kapamanın karşılaştırıldığı pek çok çalışmada peritona dikiş atılması adezyonun majör faktörlerini uyarmaktadır. (ek

hasar, iskemi, yabancı cisim) son bulgulara göre jinekolojik ve genel cerrahide peritonun kapatılmaması güvenli, ameliyat süresini kısaltan, postoperatif komplikasyonları azaltan bir durumdur (153, 154).

5. *Karın duvar destek dokuları:* Abdomen duvar defektlerinin onarımında destek maddeleri sıklıkla kullanılmaktadır (155). Fibrokollajenöz dokunun gelişimi destek dokunun kimyasal birleşiminden çok por boyutları ile ilgilidir (156).

6. *Cerrahi tipi:* Pek çok nedenle laparoskopinin (L/S) açık cerrahiden daha az adezyon yaptığı bilinmektedir. Nedenleri:

- Abdomene küçük insizyon
- Daha az yabancı cisim
- Daha az doku travması
- Daha az hemoraji
- Visseral dokuların daha yumuşak etkiye maruziyeti

L/S insizyonları küçüktür fakat birden fazla insizyon nedeni ile fazla sayıda lokal travmaya yol açarlar. Pnömooperitoneum ve grasperlar peritoneal iskemi yaratabilir. Bugün L/S’de adezyon gelişiminin merkezinde intraperitoneal gaz nedeni ile oluşan basınç etkisi vardır. Sonuçlar ise tartışmalıdır ( 157-163).

Bergstrom ve arkadaşları CO2 insufflasyonu ile yan etki bildirmişlerdir (164). Neudecker ve arkadaşları ise bu sonucu desteklemiştir (165). Daha sonraki çalışmalarda artmış hipoksi ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) varlığının L/S’de adezyon formasyonunu arttırdığını göstermişlerdir (166, 167). Gutt ve arkadaşları 4 klinik çalışmadan bahsetmiştir (168-172). Sonuçta L/S’nin adezyonları bir miktar azaltabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu konuda ileri çalışmalar gereklidir.

Sonuçta adezyon oluşumu dinamik, karışık bir aşamadır. Peritoneal yaralanmalarla tetiklenir. Selüler, biyokimyasal, immünolojik ve biyomekanik faktörlerle gelişen kaskatları içerir. Halen bu aşamalarda çeşitli soru işaretleri vardır. Daha efektif ve önleyici tedavi için patofizyolojinin ileri aşamalarında anlaşılması gereklidir (173-175)

## **2.6. ADEZYONLARI ÖNLEME YÖNTEMLERİ**

Teorik olarak adezyonların oluşumu; cerrahi sırasında peritoneal yaralanmayı azaltarak, reaktif yabancı cisimleri azaltarak, lokal inflamatuvar cevabı azaltarak, koagülasyon kaskadını inhibe edip, fibrinolizi indükleyerek veya hasarlı dokular arasına bariyer koyarak azaltılabilir.

### **2.6.1. Cerrahi Teknik**

Postoperatif adezyonların oluşumu; dokuya hassas yaklaşmak, iyi bir hemostaz, nekrotik dokunun çıkarılması, iskeminin minimuma indirilmesi, kaliteli nonreaktif sütür materyali kullanımı, yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyondan kaçınarak oluşan mikrocerrahi prensiplerine bağlılık ile azaltılabilir (176, 177). Laparotomi sonrası hastaların %94'ünde postoperatif adezyonlar gözlenmiştir (178, 179). Ayrıca cerrahi teknikten çok doku hasarının yaygınlığı adezyon oluşumunda önemlidir (180). Anterior abdominal duvar defektleri laparoskopide laparotomiden daha az oluşur çünkü adezyon riski abdominal insizyonun uzunluğu ile ilişkilidir (180). Minimal invaziv endoskopik cerrahi daha az doku travmasına yol açarak, pudralı eldivenler kullanılmadığı için yabancı cisim reaksiyonunu azaltarak ve tam doku manüplasyonunu kolaylaştırarak postoperatif adezyon oluşumunu azaltır. Postoperatif enfeksiyon riski de laparoskopide laparotomiye göre daha azdır. Pnömo-peritoneum laparoskopisi sırasında hemostazı sağlar ama en sık uygulanan standart insufflasyon bile peritonda hasar ve iskemi oluşturarak adezyonu arttırabilir (181). Açık abdominal myomektomide adezyon prevalansı hala %90 iken, laparoskopik myomektomide hala %70 civarındadır (182-184).

Laparotomi sonrası parietal peritonu kaptma ile adezyon oranı %22 iken, açık bırakma ile % 16'dır (185, 186). Ovarian kanserli hastalarda, pelvik ve paraaortik peritonun kapatılması açık bırakılmasına nazaran daha yüksek adezyona yol açmaktadır (187). Bununla birlikte, primer sezaryende parietal peritonun kapatılması önemli oranda adezyon oluşumunu azaltmaktadır (188).

### **2.6.2. Peritoneal Yıkama Sıvıları**

Hidroflotasyon yoluyla yapışık peritoneal yüzeyleri ayırmak için; serum fizyolojik, ringer laktat, kristaloid solusyonlar ve 2/3'lük Dekstran 70 kullanılır (189-191). Hidroflotasyon etkisi ile batında geçici bir asit sıvısı etkisi oluşturularak hasarlı yüzeyin temasını engeller. 500 ml ve 3 lt arasındaki sıvı laparoskopiden sonra batına verilebilir fakat volümden bağımsız olarak sıvılar 24-48 saat içinde peritondan emilirler. Peritonun mezotel hücreleri ile kaplanması 5-8 gün sürdüğünden sıvılar fibrin birikimi ve adezyon oluşumundan önce emilirler (112). %4'lük icodekstrin solusyonu (Adept) suda çözünür, yüksek molekül ağırlıklı, alfa 1-4 bağları olan elektrolit solusyonundaki glukoz polimerleridir. Peitoneal yıkama sıvısında kolloid osmotik ajan olarak peritoneal kavite içinde 3-4 gün boyunca kalır. İcodekstrin sistemik dolaşıma peritoneal lenfatik drenajla dökülür ve alfa-amilaz ile metabolize olarak renal yolla atılan düşük molekül ağırlıklı

oligosakkaritlere dönüşür. Kontrollü bir çalışmada %4'lük icodekstrinin adezyon formasyonunu azaltsa da (192) sistemik bir derleme yetersiz bulunmuştur. (191) %4'lük icodekstrin ABD'de FDA tarafından laparoskopik adezyolizis sonrası postoperatif adezyonlar için onaylanmıştır.

Dekstran (Hykson70) suda çözünebilen bir glikoz polimeridir. Silikon etkisi, hidroflotasyon ve pıhtılaşmaya olan etkisi ile adezyon oluşumunu azalttığı öne sürülmüştür. Peritondan 5-7 gün sonra absorbe olur ve peritona miktarının 2-3 katı kadar sıvı çekebilir. Allerjik semptomlar, anafilaktik şok, geçici kilo alımı ve transaminaz yükseklği, asit ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) oluşturabildiği rapor edilmiştir (112). FDA onayı yoktur.

Heparinin koagülasyon kaskadını inhibe ederek adezyon oluşumunu azalttığı düşünülmektedir (193, 194). Fakat pelvik cerrahi sonrası heparin solüsyonunu peritoneal irrigasyonu, peritoneal adezyonları azaltmamıştır (195).

Sıvıların diğeri bir kategorisi olan kombine hidroflotasyonda, bariyer ve farmakolojik etkili ajanlar eklenebilir. Klinik çalışmaları tamamlanmış iki ürün: Karboksimetilselüloz ve hyalüronik asitin sıvı formu olan HLA-C'nin klinik sonuçları üretimi ve geliştirilmesi için yeterli olmamıştır. %0,5 Ferrik hyalüronat jel olan İntergel® ile yapılan randomize kontrollü çalışmada, laparotomi ve laparotomi yapılmış hastalara yapılan laparoskopide kontrol grubuna göre adezyonda azalma saptanmıştır (112).

### **2.6.3. Bariyer Yöntemleri**

Cerrahi bariyerler adezyon oluşumunu azaltmada yardımcı olabilir ama kötü cerrahi tekniği kompanse edemezler. Organik bariyerler travmatize yüzeye kapatılan peritoneal ve omental greftlerdir. Bariyer tekniği ile cerrahi olarak travmatize edilmiş yüzey, mezotel rejenarasyonunda ayrı tutularak fibrin bantlarının ve adezyonun oluşumu engellenir. İdeal bariyer; adezyonu engellemeli, resorbe olmalı, biyolojik uygun olmalı, travmatik yüzeye tutunmalı ve sızıntılı yüzeye etkili olmalı, laparotomiye uygun olmalı ve ucuz olmalıdır. Bariyerler sıvı ve solid materyallerden oluşur.

#### **2.6.3.1. Sodyum Hyalüronik Asit (HA) ve karboksimetilselüloz (CMC)**

Vücuttan atılma zamanı ayarlanabilen bioresorbe membran oluşturabilen bir kombinasyondur. HA-CMC (**Seprafilm®**) nemli doku yüzeyine yapışır ve 24 saat sonra jel haline dönüşür. CMC glikozidik hidroksil grubu karboksi metilenmiş selüloz derivativesidir. CMC nontoksiktir ve yaygın olarak gıda, kozmetik ve farmasötiklerde



kullanılmaktadır. HA insan vücudunda bulunan bir polisakkarittir. Bağ dokusu, deri, kıkırdak, sinoviyal sıvı ve vitreusta bulunur. HA filmi yüzeyleri birbirinden ayıran ve 7 gün süren şeffaf ve absorbabl bir membrandır (196, 197). Açık abdominal cerrahi geçiren 127 hastada yapılan çalışmada HA filmi olan hastalarda kontrol grubuna göre daha az adezyon saptanmıştır (150). Her ne kadar HA filmi orta hat adezyonları azaltsa da, sistemik bir reviewde myomektomi sonrası adezyonu azaltmada etkisi sınırlıdır (198). Binyediyüzbir hastayı içeren büyük multisentrik bir çalışmada HA filmi alanlar ve almayanlar randomize edilmiş ve iki grup arasında postop ince barsak obstrüksiyonu karşılaştırdığında fark bulunamamıştır (199). HA filmi laparotomide kullanımı sırasında eğer dikkatlice yerleştirilmezse çabuk dağıldığı için sınırlıdır. ABD’ de HA filmi FDA tarafından onaylanmıştır.

#### **2.6.3.2. Hyaluronik Asit solusyonu (Sepracoat)**

Ekstraselüler matriksin absorbe edilebilen doğal bir komponentidir ve 5 günden az bir sürede temizlenir. HA kullanımının yeni adezyonları özellikle indirekt travma alanlarında azalttığı ve plaseboyla karşılaştırıldığında en az bir overde adezyon gelişmesini azalttığı gözlenmiştir (200). FDA tarafından onay almıştır.

#### **2.6.3.3. Okside Rejenere Selluloz (ORC) (İnterceed; ETHICON)**

Sütür gerektirmeyen absorbe edilebilir bir adezyon bariyeridir. Hasarlı bölgede monosakkaritlerine yıkılarak, uygulama sonrası 2 haftada emilir. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (201-205). Laparoskopik veya açık cerrahi prosedür sonrası yeni ve rekürren adezyonları %50-60 azalttığı gösterilmiştir. Ama bu etkiyle infertiliteyi azalttığına dair kanıt yoktur. Otuzsekiz infertil kadını içeren pelvik rekonstrüksiyon cerrahisi gerektiren küçük bir retrospektif çalışmada, ORC kullanılanlarda kontrol grubuna göre gebelik oranları daha yüksek saptanmıştır (206). Hayvan çalışmalarının aksine insanlarda yapılan bir çalışmada ORC’ye heparin eklenmesi ek fayda sağlamamıştır (207). ORC adezyonları azaltma açısından FDA tarafından onaylanmıştır.

#### **2.6.3.4. Genişletilmiş Politetrafloroetilen (ePTFE, Gore-Tex Cerrahi Membran)**

Ortalama por hacmi 1µm’den küçük olan ve hücre geçişine izin vermeyen absorbe olmayan bir adezyon bariyeridir. Non trombojenik ve non reaktiftir. ORC ve HA filmin aksine, ePTFE dokuya sütür edilmektedir. Adezyon oluşumunu ve yaralanma tipine göre

oluşan reformasyonu engeller (208). Bir randomize çalışmada postoperatif myomektomi sonrası pelvik yan duvar adezyonları azalttığı saptanmıştır (209). Uygulanan bölgeye sütüre edilmesi ve ikinci bir operasyonla sütün çıkarılması kullanımını kısıtlayan etkenlerdir. FDA tarafından onayı olan ePTFE laparoskopik girişimlerde uygulanmaz.

#### **2.6.3.5. Polietilen Glikol (PEG)**

İki PEG bazlı sıvı içeren çift komponentli bir sistemdir. Doğum sistemi, hava pompası, sprey uygulayıcısı ve serozal defektleri kaplayan mavi renkli bir PEG'den oluşur. Uygulanmasından sonra saniyeler içinde dokulara yapışan bir jele dönüşür. PEG'in erken klinik denemelerde etkinliği gösterilmiştir ama daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (210). FDA tarafından onay almıştır.

#### **2.6.3.6. Fibrin Sealant (Tisseel VH)**

Hayvan çalışmalarında peritoneal defektlerde adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda kullanımına dair klinik bilgi yetersizdir. Ürünün salpingostomi, salpingolizis sonrası adezyonu azalttığı rapor edilmiştir. Fakat bu etki tubal anastomoz sonrası gösterilememiştir (211, 212). Fibrin sealant insan kan vericilerinden elde edildilen biyolojik bir üründür. Bu nedenle enfeksiyöz ajanların birlikte aktarılması teorik olarak mümkündür. Bu ürünün kardiyovasküler cerrahide hemostaz için, splenik yaralanmaların tedavisinde ve kolostomilerin tam kapatılmasında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.

#### **2.6.4. Antiinflamatuvar Ajanlar**

Birçok lokal ve sistemik antiinflamatuvar ajanlar (damar permeabilitesini ve histamin salınımını azaltır, lizozomları stabilize eder), deksametazon ve prometazini de içeren maddeler denenmiştir. Fakat hiçbirisinin adezyonları azalttığına dair net bir kanıt elde edilememiştir (NSAI, Kortikosteroidler, kolşisin, antihistaminikler, octreotid, aprotinin) (213, 214).

#### **2.6.5. Fibrinolitik Ajanlar**

İlk kullanılan ajan olan streptokinaz ile yapılan üç klinik çalışmadan sadece birinin kontrol grubunun olması ve küçük çalışmalar olması nedeni ile kanıta dayalı sonuçlar sunmamaktadır (112). Fibrinolitik kapasiteyi arttırmak için streptokinaz, ürokinaz, fibrinolizin ve en son olarak rekombinant t-PA kullanılmıştır. Rekombinant t-PA ile yapılan

deneysel çalışmalarda doza bağımlı olarak adezyon oluşumunu azaltmıştır (38). Sadece 15 hastayı içeren bir pilot çalışmada t-PA güvenli olarak kullanılmıştır (112). Bu ajanlar kanama, infeksiyon, ve yara iyileşmesini geciktirmesi gibi etkileri nedeni ile klinik kullanıma girmemiştir.

#### **2.6.6. Antikoagülanlar**

Heparin antitrombin III'ü aktive ederek fibrin yapımını ve depolanmasını azaltarak adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Hemorajik komplikasyonları nedeni ile kullanımını sınırlanmıştır (38).

#### **2.6.7. Fosfolipidler**

Periton dializi atıklarında saptanan fosfolipidler sürfaktan benzeri etki göstermiştir. Müller ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada hasarlı mezotel yüzeyinde membran benzeri örtü oluşturarak adezyonu azalttığı saptanmış (215).

#### **2.6.8. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Anologları (Gnrh-A)**

Sharp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GnRH-a verilmesi fibrinolitik yolda tPA/PAI oranında değişime yol açtığı böylece adezyon oluşumunu azalttığı belirtilmiş (5).

#### **2.6.9. Progesteron**

Progesteron lenfosit proliferasyonunu ve lökosit migrasyonunu inhibe ederek immüsupresif etki yapar. Ayrıca vasküler geçirgenliği azaltır ve granülasyon dokusunun involüsyonuna yardımcı olur. Moouer ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada progesteronun adezyon oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (216).

### **2.7. HÜCRESEL DÜZEYDE ADEZYONLARIN AZALTILMASI**

Adezyon oluşumunda hücresel olayların saptanması adezyonları engelleme oranını da arttıracaktır. Hayvan modellerinde üç farklı strateji ile adezyon oluşumu azaltılabilir.

*1. tPA ile fibrinolitik mekanizmayı geliştirme:* Rekombinant t-PA birçok çalışmada adezyon oluşumunu azaltmıştır (112). GnRH-a'nın fibrinolitik yolda tPA/PAI oranında değişime yol açarak adezyon oluşumunu azalttığı belirtilmiş (5).

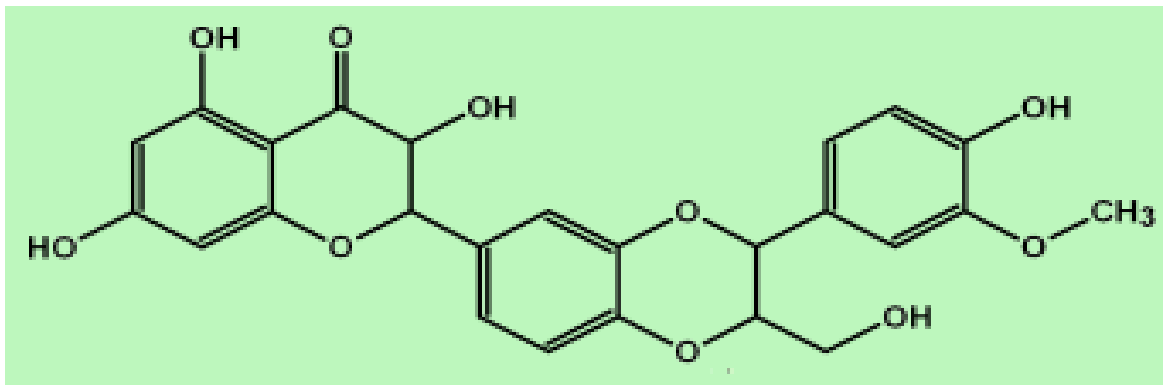
*2. İmmünmodulasyon:* Ratlara TGF- $\beta$  antikorları verilmesinden sonra adezyon oluşumu azalmıştır (217). Aynı şekilde IL-1 ve TNF- $\alpha$  antikorları da azaltmıştır (5). Preoperatif IL-6 antikoru verilen ratlarda adezyon azalmıştır. Zeyneloğlu ve arkadaşları

farelerde anti-MCP antikorları uygulayarak adezyonun azaldığını gözlemlemişlerdir (218). Monz ve arkadaşları IL-10 verilen farelerde adezyonun azaldığını saptamıştır.

3. *Ekstraselüler matriks (ECM) ile hücreler arasındaki ilişkiyi engelleme:* Adezyon molekülleri periton iyieşmesinde rol oynar. İntegrin ailesi Arg-Gly-Asp (RGD) tripeptit yapısıyla ekstraselüler matriks ile etkileşimde bulunur. RGD tripeptid yapısını taşıyan peptitlerin inhibisyon etkisi ile adezyon azaltılabilir. Rodgers ve arkadaşları RGD içeren peptitleri jel şeklinde hasarlı bölgeye uygulamış ve adezyon oluşumunu azaltmışlardır (5).

## 2.8. SİLYMARİN

Çok eski çağlardan bu yana özellikle karaciğer için koruyucu olarak kullanılan bu bitki ile ilgili araştırmalar 50 yıl önce (1958) başlamıştır. Silymarin *Silybum marianum* (*Milk thistle*, *Meryemana diken*) bitkisinden elde edilen flavonoid bir antioksidandır (14, 15). Flavonoidler benzogamapironin ailesindedir. Bugün bilinen 4000 farklı flavinoid vardır. Silymarin polimerik ve okside polifenolik içeriklidir. Silymarin; silibin, silidianin, silikristin gibi flavonoliganların bir karışımıdır. En aktif izomeri silibindir (219). Silymarin'in aktif komponenti olan *Silybum marianum* %70-80 'idir, kalan %20-30'u kimyasal tanımlanmamış formudur (220). Devedikeni; 30-100 cm yükseklikte, gövdesi köşeli, seyrek tüylü, 1-2 yıllık otsu bir bitkidir. Özellikle Almanya'da Meryemana'yı çağrıştıran bir dinsel sembol olarak resmedildiği için bu isim verilmiştir. Uzun yıllar; yaprak, sap ve çiçekleri tedavi amaçlı kullanılmaktaysa da, modern kullanımı tohumları ile sınırlıdır. Tohumları; sabit yağ (%25-30), nişasta, tanen, flavono-lignan türevi bileşikler ve silymarinler (silibin, silidianin, silikristin) içermektedir.



Formül:  $C_{25}H_{22}O_{10}$

Şekil 3: Silymarin'in biyokimyasal formülü

Günümüzde Amerika'da üretilen konsantre Meryemana dikenini ekstreleri %70-80 oranında Silymarin içermektedir. Antihepatotoksik özelliği nedeniyle yıllardır karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında klinik kullanımı mevcuttur (18). Silymarin'in hepatit, siroz, kolestaz, deri, prostat kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (19,20,21). Pek çok ülkede Legalon® ve Hegalon® gibi adlarla bulunmaktadır (219).

Silymarin 4 farklı yolla etki eder. İlki antioksidan etki; hücre içi glutatyon içeriğini regüle eder. İkinci etkisi; hücre membran stabilizasyonu yapar ve permeabiliteyi düzenler. Üçüncü etkisi; ribozomal RNA sentezini uyararak karaciğer rejenerasyonunu sağlar. Dördüncü etkisi; hepatositlerin myofibroblastlara transformasyonunu engelleyerek karaciğerde kollajen fibril depolanmasını önler (219).

Karaciğer dokusunda Silymarin'in antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir. Silymarin karaciğerde nötrofil migrasyonunu, lökotrien ve prostaglandin sentezini inhibe etmiştir. Silymarin inflamatuvar mediatör salınımını inhibe eder. İnterferon- $\gamma$ , IL-4 ve IL-10'u doza bağımlı olarak inhibe eder (221). IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , lenfotoksin ve interferon üretimine nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) katkıda bulunur. Bir sıçan sepsis modelinde Silymarinin NF- $\kappa$ B bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (222). TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınması NF- $\kappa$ B tarafından düzenlendiği gibi, NF- $\kappa$ B'nin ekspresyonunu arttırarak inflamatuvar sürecin devam etmesini sağlarlar. Silymarin TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği sitotoksiteyi ve NF- $\kappa$ B bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskılayarak inflamatuvar mediatör salınmasını inhibe eder (220).

Antikarsinojenik etkisi birçok hayvan deneyinde gösterilmiştir. Nonmelanom cilt kanserinde tümörün çoğalması ve volümünü azaltmıştır. Antikarsinojenik etki; NF- $\kappa$ B'nin, reseptör tirozin kinazın, siklin bağımlı kinazın inhibisyonu ve antioksidan etkinin kombinasyonu ile gerçekleşmektedir (219).



**Şekil 4:** Silymarin

Proapoptotik etkisi; Silymarin tedavisi ile Bax/Bcl-2 genlerinin oranlarında görülen değişiklikler apoptozisin meydana gelmesine yol açar. Ayrıca sitokrom C salınımının indüklenmesi, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un aktivasyonu gerçekleşmektedir. Sonuçta epitelial apoptozisi indükleyerek anjiogenezisi inhibe ettiği görülmüştür. Anjiogeneziste VEGF anahtar rol oynamaktadır. NF-κB'nin hedeflerinden biri de VEGF'dir. Silymarin VEGF sekresyonunu inhibe eder.

Antioksidan etkisi serbest oksijen radikallerinin toplanması ile sağlanır. Silibinin suda eriyen dehidrosüksinat sodyum tuzu, artı iki değerlikli demir tuzları ile katalize olan linoleik asit-su emülsiyonu oksidasyonun güçlü bir inhibitörüdür. Çalışmalarda rat hepatik mikrozomlarında gerçekleşen artı üç değerli demir ve askorbat ile gelişen lipid peroksidasyonu, silibinin dehidrosüksinat sodyum tuzu ile inhibe edilir. Silymarin ile tedavi edilen ratlarda redükte glutasyon miktarının arttığı saptanmıştır. Diğer bir çalışmada, Silymarin ile tedavi edilen ratların eritrositleri fenilhidrazin kaynaklı hemolize karşı yüksek direnç göstermiştir. Osmotik şoka bağlı lizisten koruyarak, eritrosit membran stabilizasyonunu arttırmıştır (219).

Antifibrotik etkisi; Silymarin hepatositlerin kollajen üreten myofibroblastlara dönüşümünü %75 azaltır (219).

Silymarin'in antiproliferatif, antiinflamatuvar, antioksidan, proapoptotik, antianjiogenetik, (15,16,22) ve antifibrotik (23) etkileri mevcuttur. Oral yol ile alınarak sidirim sisteminde absorbe olur. Safraya metabolitleri salınıp, enterohepatik sirkülasyona katılır. Oral yol ile %50 letal doz ratlarda 10.000 mg/kg'dır. Genellikle insanlarda iyi tolere edilir. Embriyotoksik etkisi yoktur (219). İnsanlarda nadir görülen yan etkilerinin bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji ve ürtikerle sınırlı olduğu görülmüştür (17,24).

Etyolojisinde fibrozis, anjiogenezis ve inflamasyonun önemli yer tuttuğu postoperatif adezyon oluşun vakalarda Silymarin'in medikal tedavi için bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMA YERİ ve ORTAMI**

Bu çalışma ağırlıkları 185-215 gr arasında değişen 36 adet erişkin dişi Wistar-Albino rat kullanılarak Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Hayvanlar çalışmaya başlamadan 1 hafta önce araştırma merkezine getirilerek sıcaklığı sabit (22 °C), 12 saat gündüz, 12 saat gece ortamında tutularak ve standart rat yemi ve su verilerek deneye hazırlandı. Operasyon öncesi hayvanlar 6 saat önce aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi.

##### **3.1.1. Araştırma tipi: Deneysel araştırma**

Deneysel çalışma protokolü, 16.01.2008 tarihinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Kurulu tarafından etik ve bilimsel yönden onaylandıktan (Onay no:DA07/46) sonra National Institute of Health 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Deneysel kullanılan ratlar Başkent Üniversitesi Araştırma merkezi'ne bağlı hayvan üretme çiftliğinden temin edildi.

##### **3.1.2. Anestezi**

Bütün hayvanların anestezisi 40 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı Warner-Lambert İlaç Sanayi, Levent, İstanbul) ve 50 mg/kg Xylazine Hidroklorit'in (Rompun, Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramuskuler verilmesi ile sağlandı.

##### **3.1.3. Gruplar**

Ratlar, sayıları ve ortalama ağırlıkları eşit olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Kontrol

Grup 2: 20 mg/kg Silymarin

Grup 3: 100 mg/kg Silymarin

##### **3.1.4. Adezyon Oluşturma**

Anestezi sonrası ratların karın bölgesi traş edilip, %10 povidon iyot ile boyandıktan sonra pudrasız eldiven kullanılarak steril şartlarda 3 cm orta hat laparotomi insizyonu yapıldı. Uterin hornlar ortaya çıkarıldı. Bifürkasyondan 1 cm uzaklıktan başlayarak ITKA

GSD Basic 250 unipolar elektrokoter aleti ile 250 watt ayarda sağ uterin boynuz antimezenterik tarafına 0,5x0,2 cm serozal hasar oluşturuldu. Daha sonra periton, fasiya, cilt altı ve cilt 4/0 vicryl (Ethicon, Edinburg, Scotland) ile kilitlenmeden devamlı şekilde kapatıldı

### 3.1.5. İlaç uygulaması

**Grup 1:** Kontrol grubu olan bu gruba anestezi dışında postoperatif ağrıyı engellemek için 0,02 mg/kg x 2 Fentanyl intramuskuler 3 gün uygulandı.

**Grup 2:** Bu gruptaki ratlara, operasyon günü başlanarak 20 mg/kg Silymarin su ile karıştırılarak beslenme sondası ile oral olarak 14 gün verildi. Ayrıca postoperatif ağrıyı engellemek için 0,02 mg/kg x 2 Fentanyl intramuskuler 3 gün uygulandı.

**Grup 3:** Bu gruptaki ratlara, operasyon günü başlanarak 100 mg/kg Silymarin su ile karıştırılarak beslenme sondası ile oral olarak 14 gün verildi. Ayrıca postoperatif ağrıyı engellemek için 0,02 mg/kg x 2 Fentanyl intramuskuler 3 gün uygulandı.

### 3.1.6. Sonuçların Değerlendirilmesi

İlk laparotomiden 14 gün sonra tüm gruplara 40 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı Warner-Lambert İlaç Sanayi, Levent, İstanbul) ve 50 mg/kg Xylazine Hidroklorit'in (Rompun, Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramuskuler verilmesi ile anestezi sağlanarak ikinci laparotomi yapıldı. Oluşan adezyonlar Linsky ve arkadaşlarının yaptığı klinik adezyon skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo 1). Adezyon skorlarının gruplar içerisindeki sayıları ve yüzdeleri belirlendi (Tablo 2). Adezyonların skorlara göre makroskobik bulguları digital ortamda görüntüledi (Şekil 9, 10, 11, 12). Hasarlı yüzeyde oluşan adezyonlardan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Adezyonlardan alınan biyopsiler Patoloji Anabilimdalı'nda incelemeye alındı. Patologlar bu değerlendirme sırasında gruplar hakkında bilgi sahibi değildi. Hazırlanan preparatlar hemotoksilen eozin boyası ile boyandıktan sonra, dokulardaki fibroblastik aktivite, iltihabi hücreler (PMNL, monosit, lenfosit), yabancı cisim dev hücreler ve vasküler proliferasyon açısından değerlendirildi. Bu parametrelerin dokudaki değerleri; yok (-), az (+), orta (++) , çok (+++), çok fazla (++++) şeklinde değerlendirildi. Operasyon sonrası ratlar yüksek doz Ketamin anestezisi uygulanarak kurban edildi.

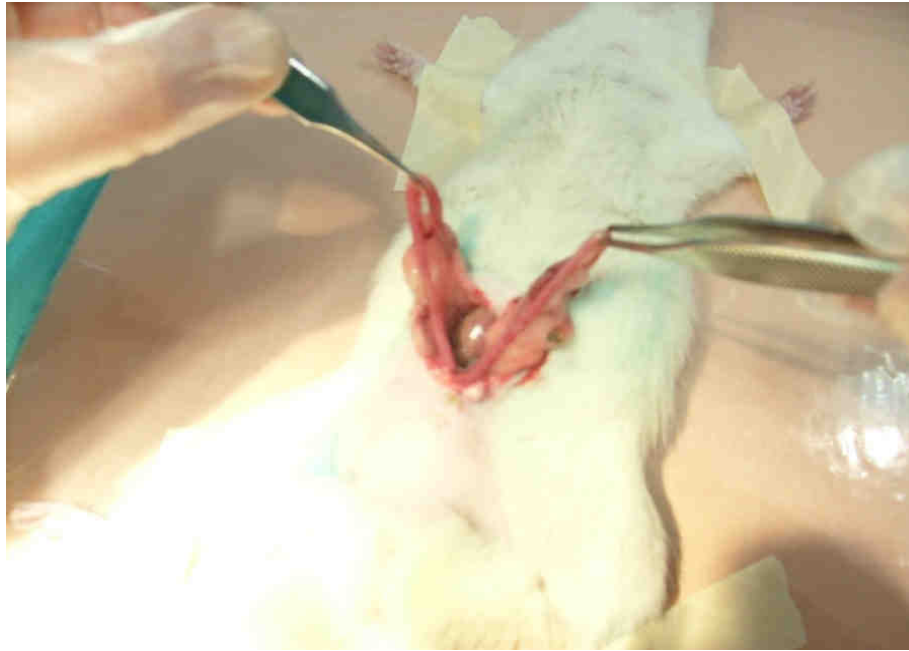


**Tablo 1:** Linsky Klinik Adezyon Skorlama Sistemi

Adezyon Özellikleri	Skor
<b>1. Adezyon Yüzeyi</b>	
Adezyon yok	0
Yüzeyin %25'ini kaplamış	1
Yüzeyin %50'sini kaplamış	2
Tamamen yüzeyi kaplamış	3
<b>2. Adezyon Sertliği</b>	
Ayırırken direnç yok	0.0
Ayırırken orta derecede direnç var	0.5
Ayırmak için keskin disseksiyon gerekli	1

### 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

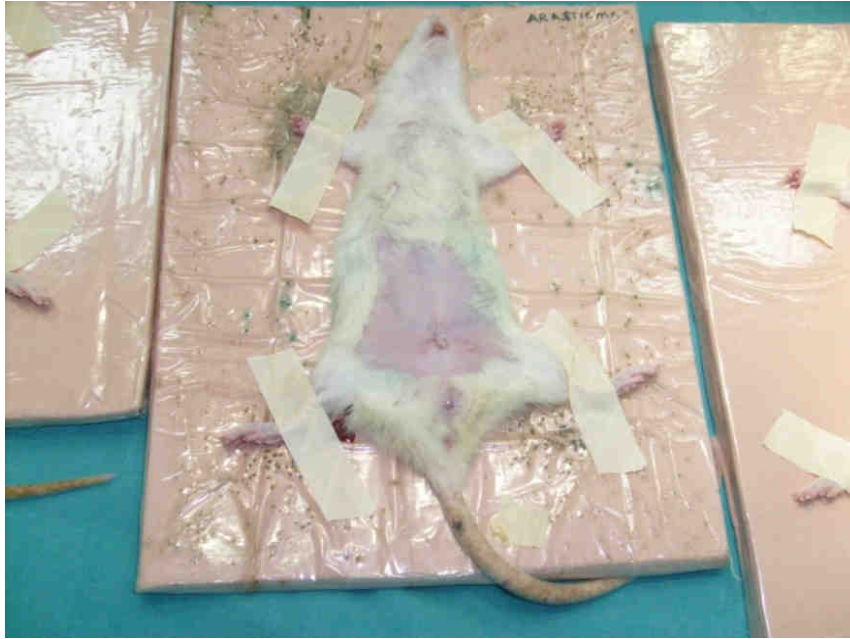
Araştırma bulgularının istatistiksel analizleri 'SPSS for Windows release 16.0' programı ile yapılmıştır. İstatistiksel analiz için gruplar arasında farklılık 'Oneway ANOVA' testi ile değerlendirildi. Fark yaratan grubu belirlemek amacı ile gruplar ikişerli olarak 'Bonferroni' testi ile karşılaştırılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.



**Şekil 5:** Bikornual uterusun ortaya çıkarılması



**Şekil 6:** Sağ uterin hornda unipolar elektrokoter ile serozal hasar oluşturulması



**Şekil 7:** Batın katları ve cildin iki tabaka şeklinde kapatılması

## 4. BULGULAR

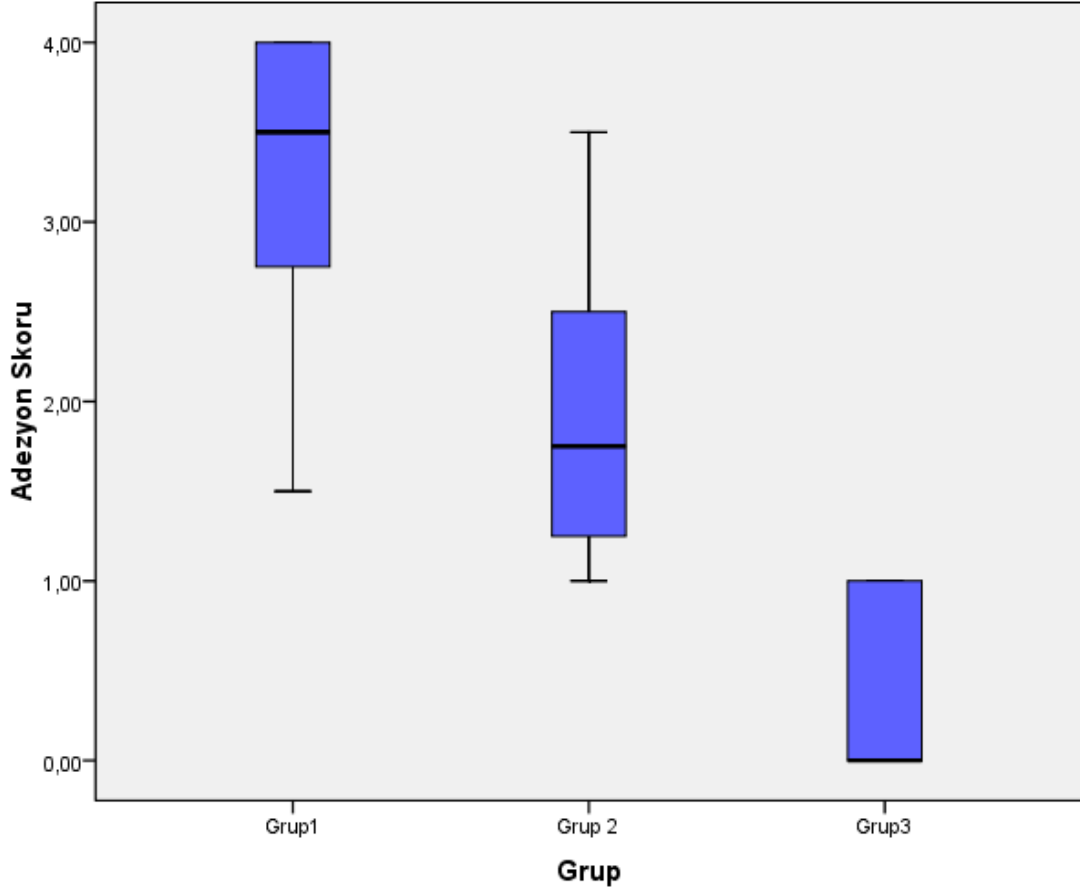
Üç grup adezyon skorları açısından ‘Oneway ANOVA’ testine göre karşılaştırıldı. En yüksek adezyon skoru kontrol grubunda ( $3.25 \pm 0.78$ ), en düşük adezyon skoru 100mg/kg Silymarin verilen grupta ( $0.33 \pm 0.49$ ) saptanmıştır (Tablo 3). Gruplar arası ortalama adezyon skorları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.0001$ ).

**Tablo 2:** Adezyon skorlarının gruplar içerisindeki sayı ve yüzdeleri

GRUPLAR	Adezyon Skoru	Sayı
<b>KONTROL G. GRUP I</b>	1.5	1 (% 8.3)
	2.5	4 (% 33.3)
	3.5	3 (% 25)
	4.0	4 (% 33.3)
<b>20mg/kg SİLYMARİN G. GRUP II</b>	1.0	4 (% 33.3)
	1.5	3 (% 25)
	2.0	1 (% 8.3)
	2.5	3 (% 25)
	3.5	1 (% 8.3)
<b>100mg/kg SİLYMARİN G. GRUP III</b>	0.0	8 (% 66.6)
	1.0	4 (% 33.3)

**Tablo 3:** Tüm gruplarda adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı (Ortalama  $\pm$  standart sapma)

GRUPLAR	Grup I (Kontrol grubu)	Grup II (20 mg/kg Silymarin)	Grup III (100 mg/kg Silymarin)
<b>Adezyon Skoru</b>	$3.25 \pm 0.78$	$1.87 \pm 0.77^{a, c}$	$0.33 \pm 0.49^{b, c}$
<sup>a</sup> Düşük doz Silymarin ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark var ( $p < 0.0001$ ) <sup>b</sup> Yüksek doz Silymarin ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark var ( $p < 0.0001$ ) <sup>c</sup> Yüksek doz Silymarin ile düşük doz Silymarin arasında istatistiksel fark var ( $p < 0.0001$ )			



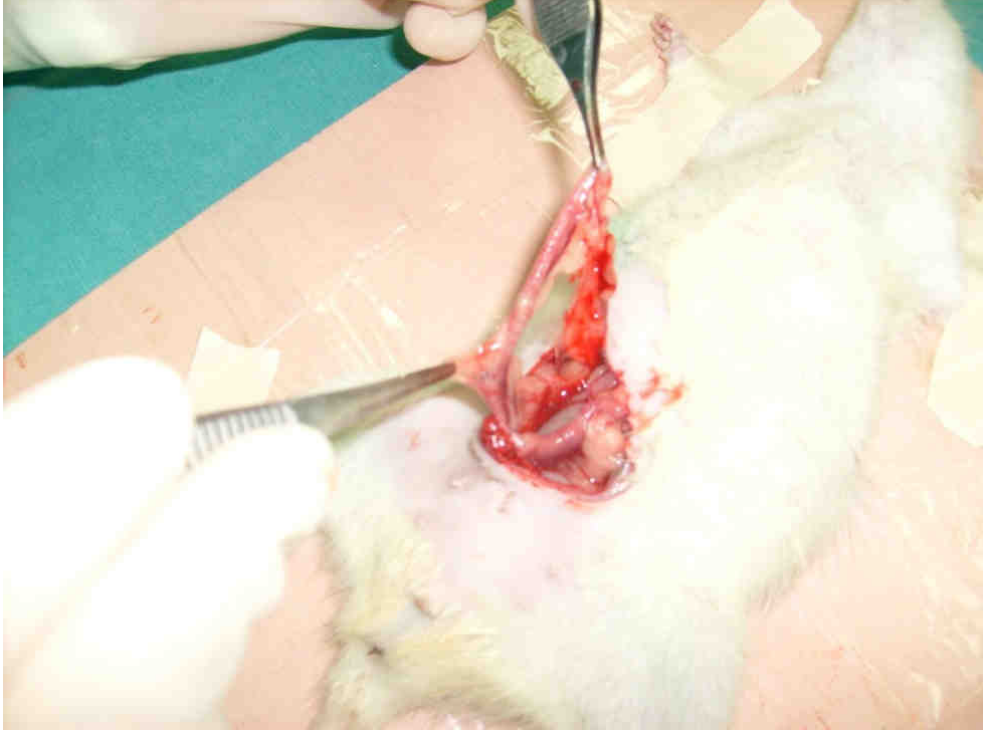
**Şekil 8:** Adezyon skorlarının ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Kontrol grubu (Grup I) ile 20mg/kg Silymarin (Grup II) verilen grup adezyon skorları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $p < 0.0001$ )

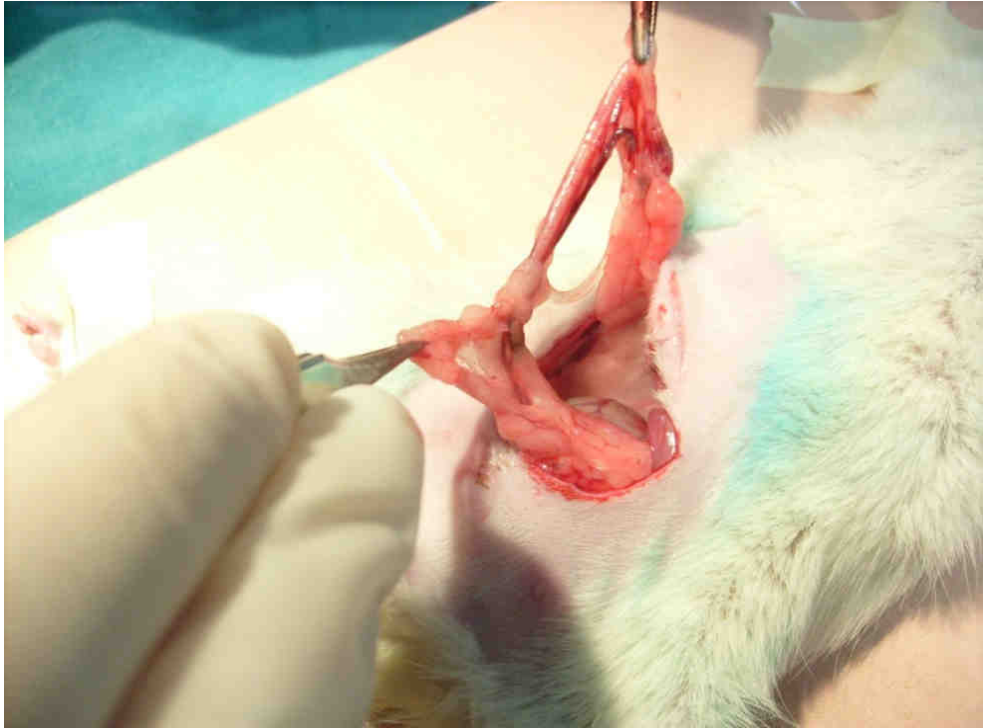
Kontrol grubu (Grup I) ile 100 mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grup adezyon skorları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $p < 0.0001$ )

20mg/kg Silymarin (Grup II) alan grup ile 100 mg/kg Silymarin (Grup III) alan grup arasında adezyon skorları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $p < 0.0001$ )

Adezyonların skorlara göre makroskobik görünümleri şekil 9-12’de gösterilmiştir.



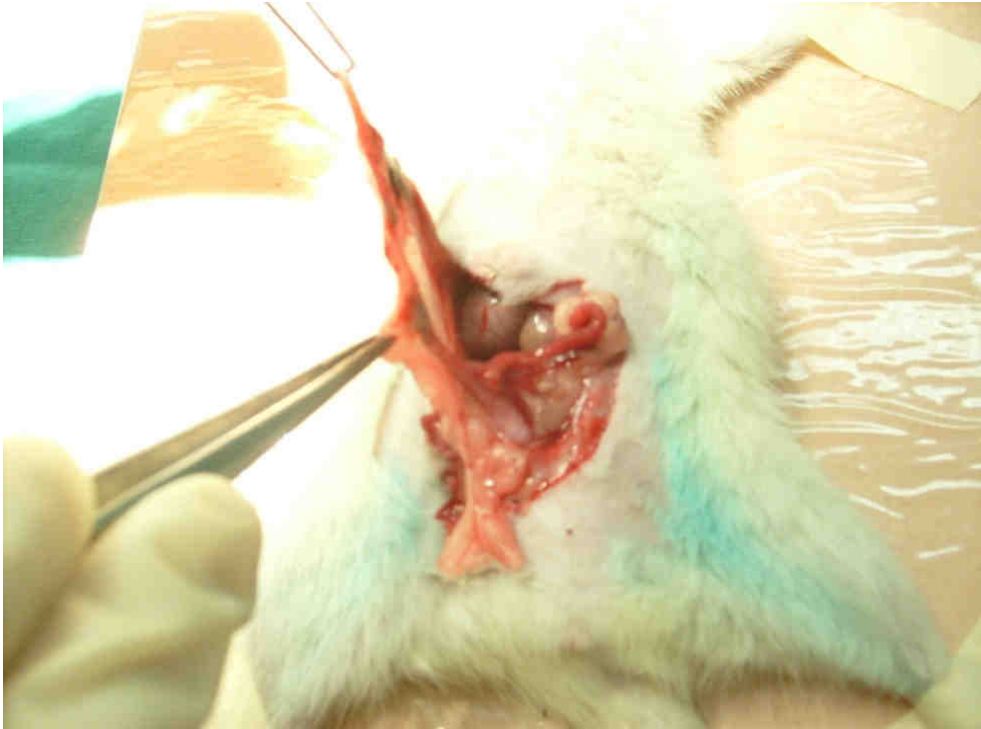
**Şekil 9:** Skor 1 adezyonun makroskopik görünümü



**Şekil 10:** Skor 2 adezyonun makroskopik görünümü



**Şekil 11:** Skor 3 adezyonun makroskopik görünümü



**Şekil 12:** Skor 4 adezyonun makroskopik görünüm

#### 4.1. ADEZYON DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK SKORLAMASI

Serozal hasar yapılan ve kontrolde adezyon saptanan bölgelerden alınan dokular histopatolojik olarak değerlendirildi. Fibroblastik aktivite, iltihabi hücreler, (PMNL, monosit, lenfosit), yabancı cisim dev hücreler ve vasküler proliferasyon açısından değerlendirildi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Adezyon bölgesinden alınan dokuların histopatolojik skorlama kriterleri

	YOK(0)	AZ (1)	ORTA (2)	ÇOK (3)	ÇOK FAZLA (4)
<b>İltihabi hücreler</b>	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
<b>Fibroblastlar</b>	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
<b>Kollajen</b>	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
<b>Yabancı cisim dev hücre</b>	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
<b>Vasküler proliferasyon</b>	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)

Üç grup toplam histopatolojik skor açısından 'Oneway ANOVA' testine göre karşılaştırıldı. En yüksek histopatolojik skor kontrol (Grup I) grubunda ( $9.91 \pm 4.07$ ), en düşük histopatolojik skor 100mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grupta ( $2.08 \pm 2.15$ ) saptanmıştır (Tablo 5). Tüm gruplarda histopatolojik skor açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.0001$ ). Hangi grubun farklılık yarattığını saptamak için gruplar ikili olarak 'Bonferroni' testi ile karşılaştırıldı

**Tablo 5:** Tüm gruplarda tedavi sonrasında hemotoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlama (Ortalama  $\pm$  standart sapma)

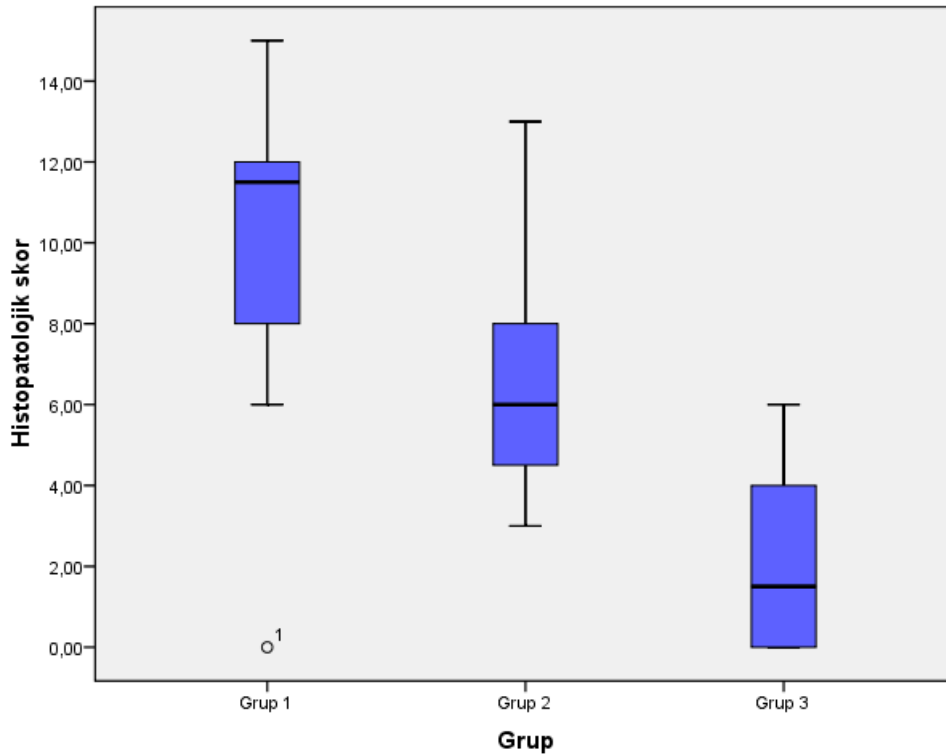
GRUPLAR	Grup I (Kontrol grubu)	Grup II (20 mg/kg Silymarin)	Grup III (100 mg/kg Silymarin)
<b>Histopatolojik Skor</b>	$9.91 \pm 4.07$	$6.66 \pm 2.83^{a, c}$	$2.08 \pm 2.15^{b, c}$

<sup>a</sup> Düşük doz Silymarin ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark var ( $p= 0.047$ )  
<sup>b</sup> Yüksek doz Silymarin ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark var ( $p < 0.0001$ )  
<sup>c</sup> Yüksek doz Silymarin ile düşük doz Silymarin arasında istatistiksel fark var ( $p= 0.003$ )

Kontrol grubu (Grup I) ile 20mg/kg Silymarin (Grup II) verilen grup arasında histopatolojik skor açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $p=0.047$ )

Kontrol grubu (Grup I) ile 100 mg/kg Silymarin (Grup III) verilen grup arasında histopatolojik skor açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $p< 0.0001$ )

20mg/kg Silymarin (Grup II) alan grup ile 100 mg/kg Silymarin (Grup III) alan grup arasında histopatolojik skor açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p= 0.003$ )



**Şekil 13:** Histopatolojik skorların ve ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Postoperatif adezyon modelinde histopatolojik skorlama kriterlerini gruplar arasında karşılaştırdık (Tablo 6). İnflamatuar hücreler açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda kontrol grubuna ( $p<0.0001$ ) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubuna ( $p<0.0001$ ) göre ciddi oranda azalma saptandı. Fakat düşük doz Silymarin grubunda, kontrol grubuna göre azalma saptanmadı ( $p=0.335$ ).

Fibroblastlar açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda ( $p<0.0001$ ) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda ( $p<0.0001$ ) kontrol grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı.



Aynı şekilde yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fibroblast hücrelerinde azalma saptandı. (p=0.004).

Kollajen formasyonu açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda kontrol grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı (p=0.001). Fakat düşük doz Silymarin (Grup II) ile kontrol grubu arasında (p=0.906) ve yüksek doz ile düşük doz Silymarin grubu (p=0.010) arasında fark yoktu.

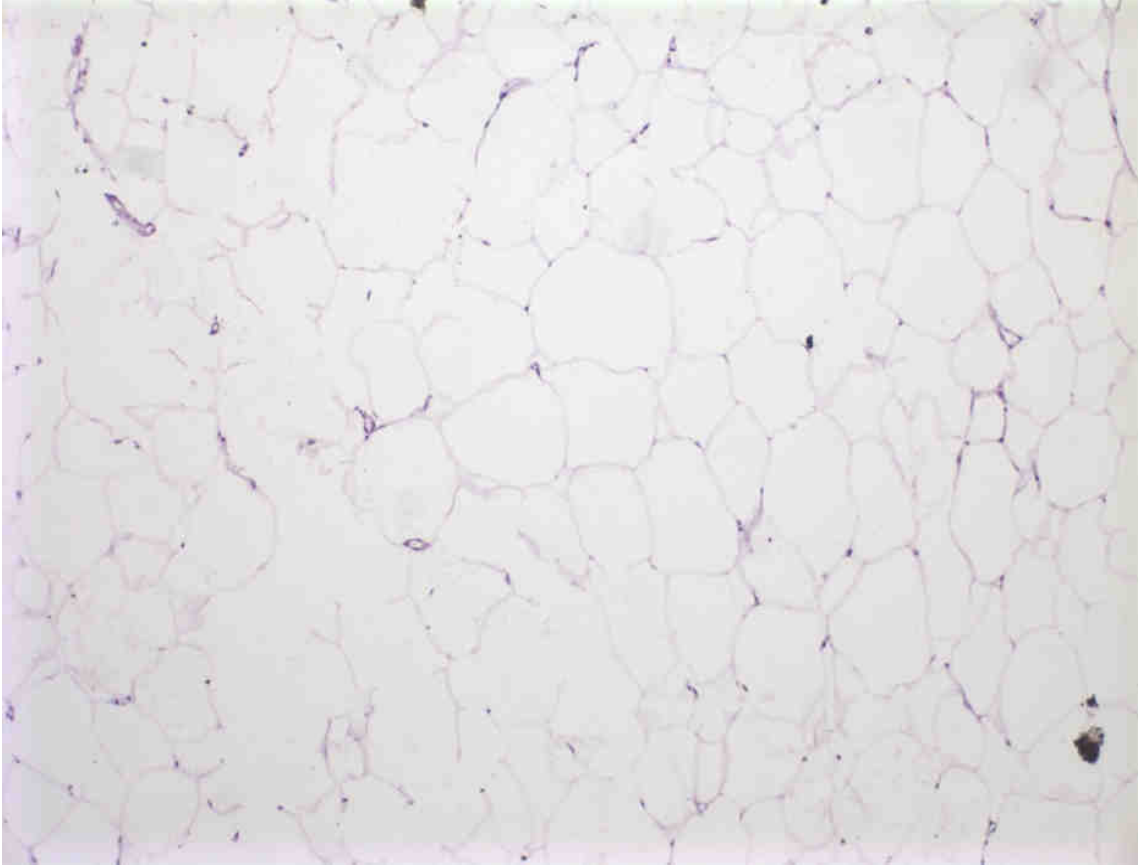
Yabancı cisim dev hücreler açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) (p=0.032) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda (p=1.000) kontrol grubuna göre fark yoktu. Yine yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fark yoktu (p=0.242).

Vasküler proliferasyon açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda (p<0.0001) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda (p=0.05) kontrol grubuna göre azalma saptandı. Fakat yüksek doz Silymarin ile azalma daha anlamlı idi. Yine yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fark yoktu (p=0.947).

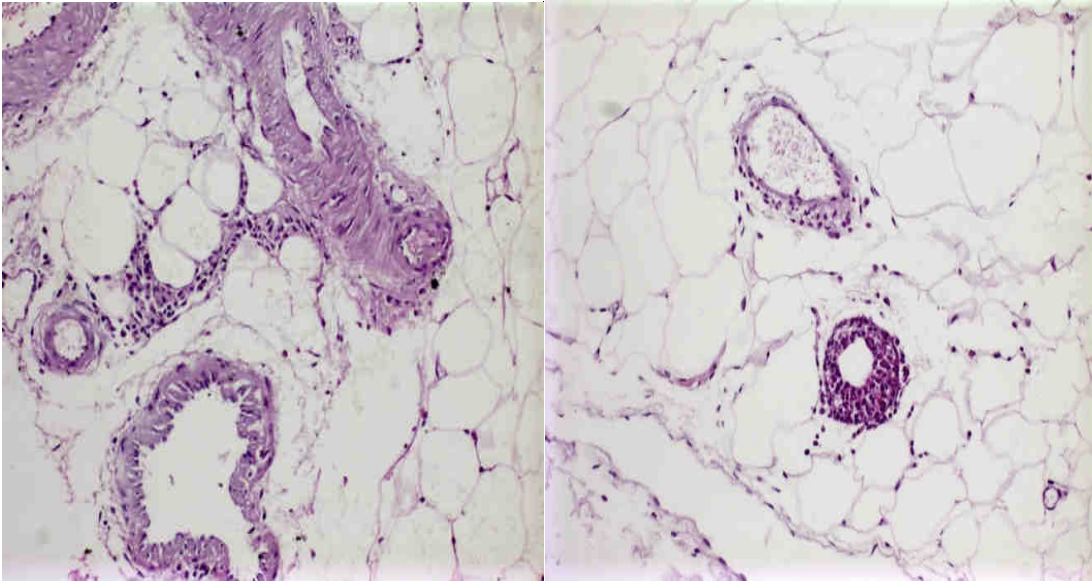
**Tablo 6:** Tüm gruplarda tedavi sonrasında hemotoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlama kriterlerinin karşılaştırması (Ortalama ± standart sapma)

Histopatolojik Skorlama Kriterleri	Grup I (Kontrol grubu)	Grup II (20 mg/kg Silymarin)	Grup III (100 mg/kg Silymarin)
<b>İltihabi Hücreler</b>	3.16 ± 1.11	2.50 ± 1.16 <sup>a, c</sup>	0.75 ± 0.62 <sup>b, c</sup>
<b>Fibroblast</b>	2.91 ± 0.99	1.50 ± 0.67 <sup>d, f</sup>	0.41±0.51 <sup>e, f</sup>
<b>Kollajen</b>	1.66 ± 0.88	1.33 ± 0.88 <sup>g, p</sup>	0.33 ± 0.49 <sup>h, p</sup>
<b>Yabancı cisim dev hücre</b>	1.08 ± 0.79	0.83 ± 0.71 <sup>r, k</sup>	0.33 ± 0.49 <sup>j, k</sup>
<b>Vasküler proliferasyon</b>	1.33 ± 0.77	0.50 ± 0.52 <sup>m, o</sup>	0.25 ± 0.45 <sup>n, o</sup>

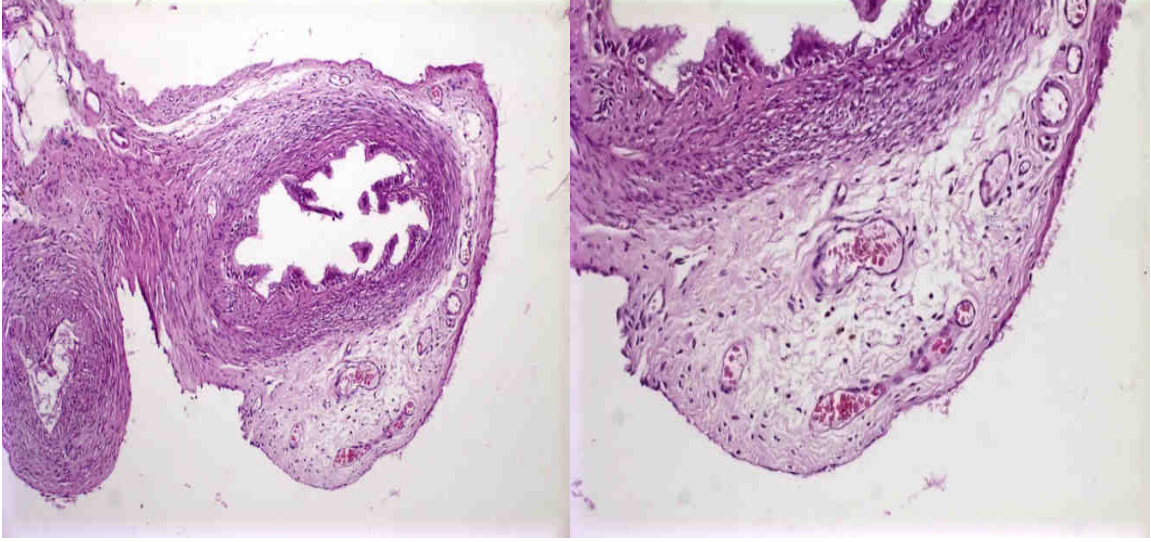
a Kontrol grubu ile istatistiksel fark yok (p=0.335)  
b Kontrol grubu ile istatistiksel fark var (p<0.0001)  
c Yüksek doz ile düşük doz Silymarin grupları arasında istatistiksel fark var (p<0.0001)  
d Kontrol grubu ile istatistiksel fark var (p<0.0001)  
e Kontrol grubu ile istatistiksel fark var (p<0.0001)  
f Yüksek doz ile düşük doz Silymarin grupları arasında istatistiksel fark var (p=0.004)  
g Kontrol grubu ile istatistiksel fark yok (p=0.906)  
h Kontrol grubu ile istatistiksel fark var (p=0.001)  
p Yüksek doz ile düşük doz Silymarin grupları arasında istatistiksel fark yok (p=0.010)  
r Kontrol grubu ile istatistiksel fark yok (p=1.000)  
j Kontrol grubu ile istatistiksel fark yok (p=0.032)  
k Yüksek doz ile düşük doz Silymarin grupları arasında istatistiksel fark yok (p=0.242)  
m Kontrol grubu ile istatistiksel fark yok (p=0.005)  
n Kontrol grubu ile istatistiksel fark yok (p<0.0001)  
oYüksek doz ile düşük doz Silymarin grupları arasında istatistiksel fark yok (p=0.947)



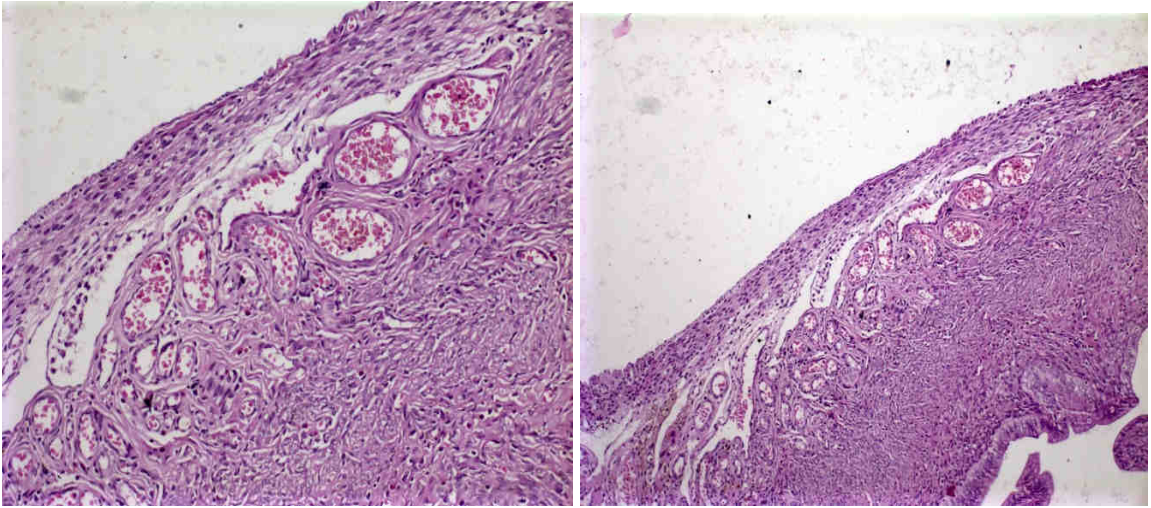
**Şekil 14:** Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor:0)



**Şekil 15:** Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor:8)



**Şekil 16:** Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor:10)



**Şekil 17:** Adezyonun histopatolojik görünümü (Skor:15)

## 5. TARTIŞMA

Adezyonlar hasarlanmış iki periton yüzeyinin birbiri ile teması sonucu oluşur. Adezyonlar; mekanik, termal yaralanma, infeksiyon, radyasyon, iskemi, kimyasal irritasyon, abrazyon veya yabancı cisim reaksiyonunun yol açtığı doku travması ve iyileşmesinin doğal sonucudur. İnfeksiyonun nedenli adezyonlar; sıklıkla appendisit, divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık, nadiren crohn hastalığı, ülseratif kolit ve tüberküloza bağlı olabilir (109). Kimyasal irritasyon sonucu adezyonlar; generalize peritonit, pelvise dökülen dermoid kist içeriği, gastrointestinal sıvılar, dializ sıvısı, periton dializi kateterleridir (109). Bazen de konjenital olarak oluşabilir.

İlk olarak 1919 başlarında Raftery ve arkadaşları peritoneal hasarın iyileşmesinin derinin iyileşmesinden farklı olduğundan bahsetmiştir (72). Derideki defekt iyileşirken epitelizasyon yara kenarından başlayıp merkeze doğru ilerlerken, peritoneal defekt tüm yüzeyden aynı anda başlayıp yeni mezotelyal hücre adacıklarının oluşması ile gerçekleşmektedir. İnflamatuvar fenomen ve/veya cerrahi nedenli peritoneal hasarda kan akımında azalma ve damarlarda patolojik gelişim izlenir (84, 85). Bu aşama kalan damarda permeabilite artışına ve inflamatuvar hücrelerin sekresyonunda artışa yol açar. Bu aşamada inaktif fibrinojen fibrin matriks jelle dönüşür ve bu peritoneal yüzeyin iki hasarlı alanı arasında bağlantı kurar. Fizyolojik fibrinoliz plazminin fibrin bantlarını fibrin parça ürünlerine çözmesi ile oluşur. Plazminojen prekürsörünün tam aktif serin protez ile karşılaşması ile plazmin oluşur. Bu fibrin fibrinolitik sistem ile birkaç günde ortadan kaldırılır. Buna zıt olarak patolojik mekanizmada plazminojen aktivatör aktivitesinde azalma, fibrinolizde dramatik bir azalmaya yol açar (74, 86, 87). Fibrinolitik mekanizmalar yetersiz kalırsa, fibrin matrikste fibroblast, makrofaj ve yabancı cisim dev hücreler çoğalarak granülasyon dokusu oluşur. Dördüncü günden sonra fibroblastlar, kollajen lifleri ve küçük vasküler yapılardan oluşan organize fibrovasküler adezyon oluşur.

Raftery ve arkadaşları 1973'te ratlarda peritoneal onarım basamaklarını açığa kavuşturmışlardır. Periton hasarından 12 saat sonra ilk olarak PMNL'in fibrin bantları içine kümelenildiği izlenmiştir. Takiben 24-36. saatte büyük çoğunluğunu makrofajların oluşturduğu infiltrasyon artmıştır. İkinci günde yara yüzeyini fibrin matriks ile desteklenmiş tek sıra makrofaj hücreleri tarafından kaplanmış. Yara tabanında proliferasyon

fibroblastlar vardır. Yara yüzeyindeki diğer iki hücre popülasyonu primitif mezenşimal hücreler mezotelyal hücre adacıklarıdır. Üçüncü günde mezotelyal hücreler yara yüzeyindeki makrofajların üstünü örtmeye başlamıştır. Dördüncü günde primitif mezenşimal hücreler ile fibroblastlar temas halindedir. Bazı alanlarda onarım 5. günde tamamlanır. Mezotelyal hücreler 4. ve 7. günler arasında peritoneal yüzeydeki başlıca hücrelerdir. Parietal peritonun iyileşmesi visseral peritondan farklı olarak bazal membran oluşması ile karakterizedir. Parietal peritonda 7. günde bazal membran oluşmuştur. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajen hüzmeleri bazal membranı desteklemektedir. Yaklaşık 8. günde onarım büyük ölçüde tamamlanmıştır. Kollajen ve bağ dokusunun düzenlenmesi birkaç ay devam eden bir süreçtir (29).

Postoperatif adezyonlar cerrahi doku travması ve iyileşmesinin doğal sonuçlarıdır. Peritoneal adezyonlar infertilite, abdominal ve pelvik ağrı, veya ince barsak obstrüksiyonuna yol açabilir. Sonraki abdominal veya cerrahilerin süresini uzatabilir (118, 119) ve barsak yaralanması riskini artırır (120). Nadiren üreteral obstrüksiyon, mesane disfonksiyonu ve dispareniye neden olabilirler.

Postoperatif adezyonların önlenmesi için birçok cerrahi teknik geliştirilmiş, inflamatuvar ve immünolojik cevabı azaltmak için antiinflamatuvarlar, antihistaminikler, enfeksiyonu önlemek için antibiyotikler, fibrin formasyonunu önlemek için antikoagülanlar, fibrin eliminasyonu için fibrinolitik ajanlar; (t-PA), hormonal terapiler; (Progesteron/Antiöstrojenler), yüzeyleri ayrı tutmak için bariyer yöntemler ile lavaj ve sıvı bırakılması; (%32 dekstran70, kristaloidler, hyaluronik asit, karboksimetilselüloz, fosfolipidler), solid materyallerle mekanik ayırma; (interceed, seprafilm, gore-tex, otolog peritoneal implantlar) gibi birçok tedavi ve profilaksi yöntemi denemiştir.

Silymarin, *Silybum marianum* (*Milk thistle*, *Meryemana diken*) bitkisinden elde edilen bir flavonoidtir (14, 15). Antihepatotoksik özelliği nedeniyle yıllardır klinik kullanımı mevcuttur ve içindeki majör biyoaktif komponent silibindir (18). Antiproliferatif, antioksidan, proapoptotik ve antiangiogenetik, antiinflamatuvar (15,16,22) ve antifibrozis (23) etkileri mevcuttur.

Bu deneysel çalışmada ratlarda 20 mg/kg (GrupII) ve 100 mg/kg Silymarin'in (Grup III) postoperatif adezyon oluşumuna etkileri incelenmiştir. Ratlar, sayıları ve ortalama ağırlıkları eşit olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ratlardan düşük doz Silymarin ve

yüksek doz Silymarin verilen grupların postoperatif olarak adezyon skorları ve histopatolojik skorları karşılaştırıldı.

Yüksek doz Silymarin (Grup III) verilen grup ile düşük doz Silymarin (Grup II) verilen gruplar, kontrol grubuna (Grup I) göre adezyon skoru anlamlı olarak azaldığı görüldü. Yine yüksek doz Silymarin ile düşük doz Silymarin arasında adezyon skorunun anlamlı olarak azaldığı görüldü.

Tüm gruplar arasında histopatolojik skorlamada istatistiksel fark olduğu görüldü. Postoperatif adezyon modelinde histopatolojik skorlama kriterlerini gruplar arasında karşılaştırdık.

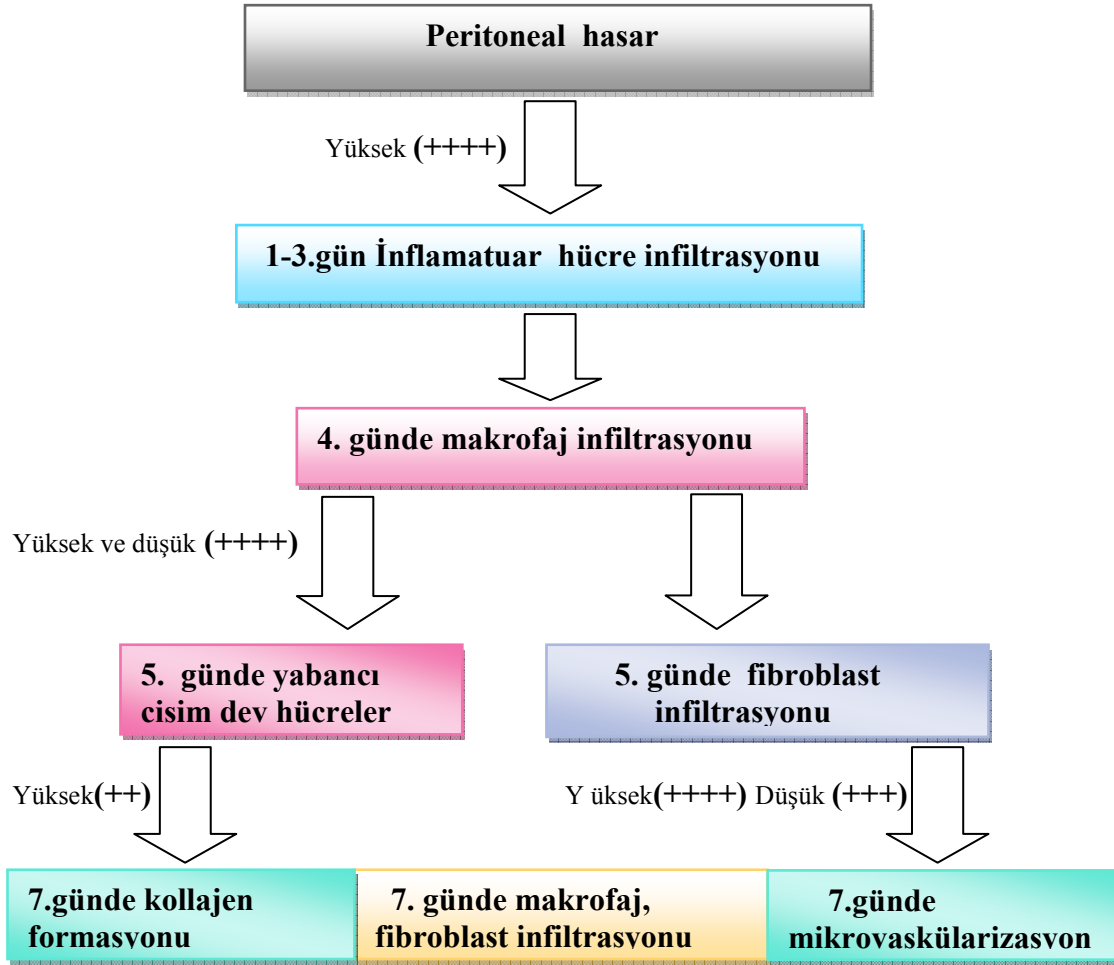
İnflamatuar hücrelerde, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda kontrol ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı. Fakat düşük doz Silymarin grubunda kontrol grubuna göre azalma saptanmadı. Bu sonuç bize Silymarin'in doz bağımlı olarak yüksek hassasiyetle iltihabi hücreleri azalttığını düşündürdü.

Fibroblastlar, yüksek doz Silymarin (Grup III) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda, kontrol grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı. Aynı şekilde yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fibroblastlarda azalma saptandı. Bu sonuç bize Silymarin'in yüksek hassasiyetle fibroblastları azalttığını düşündürdü.

Vasküler proliferasyon açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda kontrol grubuna göre azalma saptandı. Fakat yüksek doz Silymarin ile azalma daha anlamlı idi. Yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fark yoktu.

Kollajen formasyonu açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) grubunda kontrol grubuna göre ciddi oranda azalma saptandı. Fakat düşük doz Silymarin (Grup II) ile kontrol grubu arasında ve yüksek doz ile düşük doz Silymarin grubu arasında fark yoktu.

Yabancı cisim dev hücreler açısından, yüksek doz Silymarin (Grup III) ve düşük doz Silymarin (Grup II) grubunda kontrol grubuna göre fark yoktu. Yine yüksek doz Silymarin grubunda, düşük doz Silymarin grubuna göre fark yoktu.



**Şekil 18:** Ratlarda adezyon histolojik algoritmi (13) ve Silymarin'in dozu (yüksek,düşük) ve etkisi (+)

Silymarin karaciğerde nötrofil migrasyonunu, lökotrien ve prostaglandin sentezini inhibe etmiştir. Silymarin inflammatuar mediatör salınımını inhibe eder. İnterferon-gamma (IF- $\gamma$ ), IL-4 ve IL-10'u doza bağımlı olarak inhibe eder (221). IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , lenfotoksin ve interferon üretimine nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) katkıda bulunur. Bir sıçan sepsis modelinde Silymarinin NF- $\kappa$ B bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (222). TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflammatuar sitokinlerin sentez ve salınması NF- $\kappa$ B tarafından düzenlendiği gibi, NF- $\kappa$ B'nin ekspresyonunu arttırarak inflammatuar sürecin devam etmesini sağlarlar. Silymarin TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği sitotoksiteyi ve NF- $\kappa$ B bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskılayarak inflammatuar mediatör salınmasını inhibe eder (220).

Proapoptotik etkisi; Silymarin tedavisi ile Bax/Bcl-2 genlerinin oranlarında görülen değişiklikler apoptozisin meydana gelmesine yol açar. Ayrıca sitokrom C



salınımının indüklenmesi, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un aktivasyonu gerçekleşmektedir. Sonuçta epitelial apoptozisi indükleyerek anjiogenezisi inhibe ettiği görülmüştür. Anjiogeneziste VEGF anahtar rol oynamaktadır. NF-κB'nin hedeflerinden biri de VEGF'dir. Silymarin VEGF sekresyonunu inhibe eder.

Antioksidan etkisi serbest oksijen radikallerinin toplanması ile sağlanır. Silibinin suda eriyen dehidrosüksinat sodyum tuzu, artı iki değerlikli demir tuzları ile katalize olan linoleik asit-su emülsiyonu oksidasyonun güçlü bir inhibitörüdür. Çalışmalarda rat hepatik mikrozomlarında gerçekleşen artı üç değerli demir ve askorbat ile gelişen lipid peroksidasyonu, silibinin dehidrosüksinat sodyum tuzu ile inhibe edilir. Silymarin ile tedavi edilen ratlarda redükte glutatyon miktarının arttığı saptanmıştır. Diğer bir çalışmada, Silymarin ile tedavi edilen ratların eritrositleri fenilhidrazin kaynaklı hemolize karşı yüksek direnç göstermiştir. Osmotik şoka bağlı lizisten koruyarak, eritrosit membran stabilizasyonunu arttırmıştır. Ayrıca Silymarin hepatositlerin kollajen üreten myofibroblastlara dönüşümünü %75 azaltarak antifibrotik etki gösterir (219).

Bu anlamlı sonuçların Silymarin'in antiproliferatif, antioksidan, proapoptotik ve antianjiogenetik, antiinflamatuvar (15,16,22) ve antifibrozis (23) etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tüm bu sonuçlar ışığında Silymarin'in postoperatif adezyonların önlenmesinde klinik kullanıma girebilecek potansiyele sahip olduğu görülmüştür. Genellikle insanlarda iyi tolere edilen ve nadir görülen yan etkilerinin bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji ve ürtikerle sınırlı olan Silymarin'in (17, 24) tüm bu yönleri ile adezyonun önlenmesinde yeni bir medikal tedavi dönemi açacak potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. SONUÇLAR

1. Deneysel olarak oluşturulan adezyonların önlenmesinde 20 mg/kg Silymarin'in (Grup II) kontrol grubuna (Grup I) göre istatistiksel olarak çok anlamlı ölçüde etkili olduğu anlaşıldı. ( $p < 0.0001$ )
2. Deneysel olarak oluşturulan adezyonların önlenmesinde 100 mg/kg Silymarin'in (Grup III) kontrol grubuna (Grup I) göre istatistiksel olarak çok anlamlı ölçüde etkili olduğu anlaşıldı. ( $p < 0.0001$ )
3. Deneysel olarak oluşturulan adezyonların önlenmesinde 100mg/kg Silymarin (Grup III) ile 20 mg/kg Silymarin (Grup II) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşıldı. ( $p < 0.0001$ )
4. Histopatolojik değerlendirilmede tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı. ( $p < 0.0001$ )
5. Histopatolojik skorlama kriterlerine göre yapılan değerlendirmede, iltihabi hücrelerde 100 mg/kg Silymarin (Grup III) grubunda, kontrol (Grup I) ve 20 mg/kg Silymarin (Grup II) grubuna oranla ciddi düzeyde azalma saptanmıştır. Fibroblastlarda, yüksek ve düşük doz Silymarin grubunda kontrol grubuna oranla ciddi düzeyde azalma saptanmıştır. Kollajen formasyonunda yüksek doz Silymarin grubunda kontrol grubuna oranla azalma saptanmıştır. Vasküler proliferasyon yüksek doz Silymarin grubunda kontrol grubuna göre ciddi düzeyde, düşük doz Silymarin grubunda daha az düzeyde saptanmıştır. Yabancı cisim dev hücreler açısından fark saptanmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Toosie K, Gallego K, Stabile BE, Schaber B, French S, de Virgillo C: Fibrin glue reduces intra-abdominal adhesions to synthetic mesh in a rat ventral hernia model. *Am Surg.* 2000; 66:415
2. Menzies D, Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-63
3. Diamond MP: Prevention and management of adhesion: Contemporary Therapy in Obstetrics and Gynecology. 2002;314-315
4. Diamond MP, Daniell JF, Johns DA: Postoperative adhesion development following operative laparoscopy: Evaluation of early secondlook procedures: *Fertil Steril* 1991;55:700-704
5. 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
6. Muller SA, Treutner KH, Haase G, Kinzel S, Tietze L, Schumpelick: Effect of intraperitoneal antiadhesive fluids in a rat peritonitis model. *Arch Surg.* 2003;138:286-90
7. Baykal A, Özdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek I: The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Can J Surg.* 2000;43:43-7
8. Menzies D: Postoperative adhesions: Their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:60-3
9. Maranna R, Rizzi M, Muzzi L: Adhesion and infertility. Pelvic surgery: adhesion formation and prevention. New York, Springer-Verlag, 1999
10. Lamont P, Menzies D, Ellis H: Intraabdominal adhesion formation between two adjacent deperitonised surfaces. *Surg. Res. Commun.* 1992;13:127-130
11. Haney A.F., Doty E: The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril.* 1994;61:767-775
12. DiZerrega G.S. Use of adhesions barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. Springer-Verlag, New York. 2000:379-399
13. DiZerrega G.S., Campeau JD. Peritoneal repair and post surgical adhesion formation. *Hum. Rep. U.* 2001;7:547-555
14. Vogel G., Trost W., Broatz R., Studies on the pharmacodynamics, including site and mode of action of silymarin: The antihepatotoxic principle from *Silybum marianum*. *Gaertn. Arzneim. Forsch.* 1975; 25: 82-89

15. Vladimir K.DW. Silybin and silymarin new effect and applications Biomed Papers.2005;33:230-232
16. Jong S., Kang YJJ., Hwan M., Seung H,Han and Kyu-Hwan Yang. Inhibition of inducible nitric-oxide synthase expression by silymarin in lipopolisaccaride-stimulated macrophages. Pharmacology.2002;302:138-144
17. F.Rainone DO, PH.D., M.S.Milk thistle. American Family Physician. 2005;72:1285-1288
18. 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
19. McCarty MF., Block KI. Multifocal angiostatic therapy: An update. Integr. Cancer Ther. 2005 Dec;4(4):301-14
20. Singh R., Dhanalakshmi S., Tyagi AK., Chan DC., Agarwal C., Agarwal R. Dietary feeding of silibinin inhibits advance 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
21. 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 apoptosis. Carcinogenesis. 2002;23:499-510.
22. 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. Review.
23. Di.Sarioa.A., Bendia E., Taffetani S. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. Dig Liver Dis. 2005 Nov;37(11):869-76. Epub 2005 Oct5.
24. Singh R., Sharma G., Dhanalakshmi S., Agarwal C., Agarwal R. Suppression of advanced human prostate tumor growth in athymic mice by silibinin feeding is associated with reduced cell proliferation, increased apoptosis, and inhibition of angiogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Sep;12(9):933-9.
25. Dobbie J.Ultrasutstructure and patology of the peritoneum in peritoneal dialysis.In: Textbook of Peritoneal Dialysis (ed Gokal NK),pp. 1994; 38-106.
26. Holmdahl L.Ivarsson ML: The role of cytokines,coagulation and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. Euro.J.Surg.1999;165:1012-1019
27. Gotloib L: Anatomy of peritoneal membrane in Wichting proc 1.course on peritoneal dialysis. 1982; p17
28. DeCherney AH, DiZerega GS: Clinica problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the of edhesion prevention barriers. The surgical Clinics of North America 1997;77(3):671-688
29. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum:An electron microscopical study.J Anat 1973;115:375-92

30. Tsilibary EC, Wissig SL. Absorption from the peritoneal cavity: SEM study of the mesothelium covering the peritoneal surface of the muscular portion of the diaphragm. *Am J Anat* 1977;149:127-33
31. 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
32. Mutsaers SE. The mesothelial cell. *Int J. Biochem Cell Biol* 2004;36:9-16
33. Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purif* 1989;7:74-85
34. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Changes in the concentration of microvilli on the free surface of healing mesothelium are associated with alterations in surface membrane charge. *J Pathol* 1996;180:333-9
35. Madison LD, Bergstrom-Porter B, Torres AR, Shelton E. Regulation of surface topography of mouse peritoneal cells. Formation of microvilli and vesiculated pits on omental mesothelial cells by serum and other proteins. *J Cell Biol* 1979;82:783-97
36. Bird SD. Mesothelial primary cilia of peritoneal and other serosal surfaces. *Cell Biol Int* 2004;28:151-9
37. Michaliova KN, Usunoff KG. Serosal membranes normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2006;183:1-144
38. DiZerrega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219-35
39. Hollinshead W. Anatomic pathways for pain from the upper part of the abdomen. *Mayo Clinic Proc* 1953;28:385-94
40. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: A light and electron microscopical study. *Br J Surg.* 1973;60:969-75
41. Serre V, Tezenas du Montcel S, Kontula L, Simon M, Perret E, Nedellec P, Vicart P, Duron JJ. In vivo protein markers of human peritoneal mesothelial cells: do they differ according to their anatomical sites? *Euro J Surg Suppl* 2003;588:40-5
42. Chen Y, Hills BA. Surgical adhesions: evidence for adsorption of surfactant to peritoneal mesothelium. *Aust N Z J Surg* 2000;70:443-7
43. Hills BA. Lubrication of visceral movement and gastric motility by peritoneal surfactant. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:797-803
44. Liebermann-Meffert D. The greater omentum anatomy, embryology and surgical applications. *Surg Clin North Am*; 2000;80:275-93
45. Canis M, Botchorishvili R, Wattiez A, Rabischong B. Prevention of peritoneal adhesions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30:305-24
46. Di Zerrega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Euro J Surg Suppl* 1997;577:16

47. Topley N, Peterson MM, Mackenzie R. Human peritoneal mesothelial cell prostaglandin synthesis: induction of cyclooxygenase mRNA by peritoneal macrophage derived cytokines. *Kidney Int* 1994;46:900-9
48. Di Zerrega GS. Peritoneum. In: *The peritoneum* (eds di Zerrega GS, Rodgers KE) pp.1-25. Springer-Verlag, New York
49. Di Zerrega GS. Peritoneal fluid. In: *The peritoneum* (eds di Zerrega GS, Rodgers KE) pp.26-56. 1992 Springer-Verlag, New York
50. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Bennett B, McLean FW. The peritoneal healing and adhesion multi-university study PHAMUS Group. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta 3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Human Reprod* 2001;16:1291-300
51. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Bull Perit Dial.* 5 1985;109
52. Douvdevani A, Raport J, Konforty A. Human peritoneal mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta. *Kidney Int.* 1994;46:993-1001
53. Duron J-J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. The association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorctal Dis.* 2007;9 (suppl 2)14-24
54. Van der Wal J.B.C, Jeekel J, Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. The association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorctal Dis.* 2007;9(suppl 2) 9-13
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; 160: 681-92.
56. Thompson JN, Whawell SA. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Br J Surg* 1995; 82: 3-5.
57. Jones PA, Werb Z. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. II. Influence of matrix composition on proteolysis of glycoproteins, elastin, and collagen by macrophages in culture. *J Exp Med* 1980; 152: 1527-36.
58. Van der Poll T, Levi M, Buller HR, van Deventer SJ, de Boer JP, Hack CE, ten Cate JW. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* 1991; 174:729-32.
59. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson ML, Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *APMIS* 1997; 105: 25-30.
60. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414-17.
61. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13:397-401.

62. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg* 1973; 60: 293–9.
63. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. *Br J Surg* 1962; 50: 10–16.
64. Porter JM, McGregor FH Jr, Mullen DC, Silver D. Fibrinolytic activity of mesothelial surfaces. *Surg Forum* 1969; 20: 80–2.
65. Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *J Anat* 1979; 129: 659–64.
66. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 1992; 52:65–70.
67. 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.
68. Halme J. Release of tumour necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am J ObstetGynecol* 1986; 61: 1718–25.
69. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 62–7.
70. Sitter T. Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: in vivo and in vitro observations. *Fibrinolysis* 1996; 10: 99–104.
71. Tietze L, Elbrecht A, Schauerte C, Klosterhalfen B, Amo-Takyi B, Gehlen J, Winkeltau G, Mittermayer C, Mittermayer C. Modulation of pro- and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 beta (IL-1 beta). *Thromb Haemost* 1998; 79: 362–70.
72. Raftery AT. (1997) Cellular events in peritoneal repair: a review. In: *Pelvic Surgery; Adhesion Formation and Prevention* (ed di Zerega GS) pp. 3–10. Springer-Verlag, New York.
73. di Zerega GS. (2000) Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation. In: *Peritoneal Surgery* (ed di Zerega GS) pp. 3–37. Springer-Verlag, New York.
74. di Zerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and postsurgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 2001; 7:547–55.
75. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18: 260–73.
76. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 2002; 7: 171–91.

77. Eskeland G, Kjaerheim A. Regeneration of parietal peritoneum in rats. 2. An electron microscopical study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 68: 379–95.
78. Johnson FR, Whitting HW. Repair of parietal peritoneum. *Br J Surg* 1962; 49: 653–60.
79. Ridges JB, Whitting HW. Parietal peritoneal healing in the rat. *J Pathol Bacteriol* 1964; 87: 123–30.
80. Hubbard TB Jr, Khan MZ, Carag VR Jr, Albites VE, Hricko GM. The pathology of peritoneal repair: its relation to the formation of adhesions. *Ann Surg* 1967; 165: 908–16.
81. Eskeland G. Regeneration of parietal peritoneum in rats. A light microscopical study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 68: 355–78.
82. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelial regeneration is not dependent on subserosal cells. *J Pathol* 2000; 190: 86–92.
83. 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.
84. Ellis H. Post-operative intra-abdominal adhesions. *Nature* 1962; 194: 580–1.
85. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal lesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497–511.
86. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 24–31.
87. Holmdahl L. Making and covering of surgical footprints. *Lancet* 1999; 353: 1456–7.
88. Falk K, BJORQUIST P, Falk P, Hedgren M, Ivarsson ML, Lanne B, Panfilov O, Holmdahl L. Antifibrinolytic proCPU is present in the peritoneal cavity during surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 287–96.
89. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539–44.
90. 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.
91. Duron JJ, Olivier L. Foreign bodies and intraperitoneal post-operative adhesions. *J Long Term Eff Med Implants* 1997; 7: 235–42.
92. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274–80.
93. 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.

94. 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.
95. Bakkum EA, Trimbos-Kemper TC. Natural course of postsurgical adhesions. *Microsurgery* 1995; 16: 650–4.
96. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Ma C, McLean F, Diamond MP, Holmdahl L, Burns J. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil Steril* 2001; 76: 1212–9.
97. Chegini N, Zhao Y, Kotseos K, Ma C, Bennett B, Diamond MP, Holmdahl L, Skinner K. Members of The Peritoneal Healing and Adhesion Multi University Study (PHAMUS). Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *BJOG* 2002; 109: 1041–9.
98. Holmdahl L. (2000) The plasmin system, a marker of the propensity to develop adhesions. In: *Peritoneal Surgery* (ed diZerega GS) pp. 117–31. Springer-Verlag, New York.
99. Hulboy,D., Rudolph,L.And Matrision,I Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function.*Mol. Hum.Reprod.* 1997,3,27-45.
100. Liberek,T., Topley,N., Lutmann,W. et al.(1996) Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells:role of intracellular adhesion molecule-1. *J.Am.Soc.Nephrol.*,7,208-217.
101. 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.
102. Ivarson M-L, Holmdahl L, Falk P, Mölne J, Risberg B. Characterization and fibrinolytical properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage.*Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:195-204.
103. 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.
104. 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.
105. Saravelos,H.,Li,T.And Cooke,I. An analysis of the outcome of microsurgical and laparoscopic adhesiolysis for chronic pelvic pain. *Hum.Reprod.* 1995b,10,2895-2901.
106. Border,W.and Noble,N. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 1994,331,1286-2901.
107. Chegini,N. The role of growth factor beta (TGF-beta) *Eur.J.Surg.* 1997,577,17-23.



108. Rout UK, Saed GM, Diamond MP. Expression pattern and regulation of genes differ between fibroblasts of adhesion and normal human peritoneum. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 1.
109. Michael P, Diamond and Michael L. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Human Reproduction Update* 2001; 6: 567-576.
110. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476–80.
111. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000;107:855–62.
112. Alan J. Evidence based prevention of postoperative adhesions. *Human Reproduction Update* 2001;7;6:577-579.
113. Trimpos-Kemper TCM, Trimpos JB, Van Hall EV. Adhesion formation in tubal surgery: result of the eight day laparotomy in 188 patients. *Fertil Steril* 1985;43:395-400.
114. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.
115. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24,046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:1877–95.
116. Al-Sunaidi M, Tulandi T. Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 2006;108:1162–6.
117. Al-Took S, Platt R, Tulandi T. Adhesion-related small bowel obstruction after gynecologic operations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:313–5.
118. Beck DE, Ferguson MA, Opelka FG, Fleshman JW, Gervaz P, Wexner SD. Effect of previous surgery on abdominal opening time. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1749–53.
119. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1297–9.
120. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000;87:467–71.
121. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Jarrell JF, McInnes RA, Wrixon W, et al. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:354–7.
122. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2000;180:33–6.
123. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 1993;82:566–8.

124. Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1984;64:672–4.
125. Duffy DM, diZerega GS. Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996;41:19–26.
126. Peters AA, Trimbos-Kemper GC, Admiraal C, Trimbos JB, Hermans J. A randomized clinical trial on the benefits of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:59–62.
127. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, van Erp WF, Janssen IM, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003;361:1247–51. 170.171.172.
128. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345–53.
129. Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. *Acta Chir Scand* 1969; 135: 73–6.
130. Meier H, Lehmann RR. Special aspects of abdominal adhesions in children. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1990; 1031–4.
131. Rubin J, Herrera GA, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 97–102.
132. Luijendijk RW, Wauters CC, Voormolen MH, Hop WC, Jeekel J. Intra-abdominal adhesions and foreign-body granulomas following earlier laparotomy. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 717–21.
133. McBride WH, Mason K, Withers HR, Davis C. Effect of interleukin 1, inflammation, and surgery on the incidence of adhesion formation and death after abdominal irradiation in mice. *Cancer Res* 1989; 49: 169–73.
134. Withers HR, Mason KA. The kinetics of recovery in irradiated colonic mucosa of the mouse. *Cancer* 1974; 34(Suppl.): 896–903.
135. Rijhwani A, Sen S, Gunasekaran S, Ponnaiya J, Balasubramanian KA, Mammen KE. Allopurinol reduces the severity of peritoneal adhesions in mice. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 533–7.
136. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN, Ozkan S, Ercin C. An experimental study evaluating the effect of Mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res* 2001; 96: 163–6.
137. Adachi W, Koike S, Rafique M, Kajikawa S, Kaneko G, Kuroda T, Iida F, Ishii K. Preoperative intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer, with special reference to delayed peritoneal complications. *Surg Today* 1995; 25: 396–403.
138. Brill AI, Nezhat F, Nezhat CH, Nezhat C. The incidence of adhesions after prior laparotomy: a laparoscopic appraisal. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 269–72.

139. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol* 1971; 65: 117–48.
140. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225–8.
141. Montgomery TC, Sharp JB, Bellina JH, Ross LF. Comparative gross and histological study of the effects of scalpel, electric knife, and carbon dioxide laser on skin and uterine incisions in dogs. *Lasers Surg Med* 1983; 3: 9–22.
142. Bellina JH, Hemmings R, Voros JI, Ross LF. Carbon dioxide laser and electrosurgical wound study with an animal model: a comparison of tissue damage and healing patterns in peritoneal tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 327–34.
143. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. I. Carbon dioxide laser and electromicrosurgery. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(5 Pt 1): 1062–7.
144. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection.II. Carbon dioxide laser and surgical microscissors.*Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1068–72.
145. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Sepra- film Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996; 66: 904–10.
146. Forestier D, Slim K, Joubert-Zakeyh J, Nini E, Dechelotte P, Chipponi J. Do bipolar scissors increase postoperative adhesions? An experimental double-blind randomized trial. *Ann Chir* 2002; 127: 680–4.
147. Mees C, Mecke H, Riedel HH. Incidence distribution of postoperative adhesions after using different coagulation techniques. An animal experiment study. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118: 508–14.
148. Saxen. L, Myllarniemi H. Foreign material and postoperative adhesions. *N Engl J Med* 1968; 279: 200–2.
149. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CCAP, Hop WCJ, Duron JJ, Paillet JL, Camprodon BR, Holmdahl L, van Geldorp HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242–8.
150. Myllarniemi H. Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery. A clinical and experimental study.*Acta Chir Scand Suppl* 1967; 377: 13–48.
151. Duron JJ, Keilani K, Barrat C, Chamagne AM, Olivier L. Peroperative contamination of the peritoneal cavity with micro-foreign bodies. *Chirurgie* 1996; 121: 175–9.
152. Bakkum EA, Dalmeijer RA, Verdel MJ, Hermans J, van Blitterswijk CA, Trimbos JB. Quantitative analysis of the inflammatory reaction surrounding sutures commonly used in operative procedures and the relation to postsurgical adhesion formation. *Biomaterials* 1995; 16: 1283–9.

153. DeCherney AH. The use of a new absorbable monofilament suture, polydioxanone(PDS) for surgery. *Fertil Steril* 1983; 39: 401–5.
154. Holtz G. Adhesion induction by suture of varying tissue reactivity and caliber. *Int J Fertil* 1982; 27: 134–5.
155. Falk K, Holmdahl L. (2000) Foreign materials. In: *Peritoneal Surgery* (ed diZerega GS) pp. 153–74. Springer- Verlag, New York.
156. Ellis H, Heddle R. Does the peritoneum need to be closed at laparotomy? *Br J Surg* 1977; 64: 733–6.
157. Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med* 2000; 343: 392–8.
158. Bellon JM, Bujan J, Contreras L, Hernando A. Integration of biomaterials implanted into abdominal wall: process of scar formation and macrophage response. *Biomaterials* 1995; 16: 381–7.
159. Bergstrom M, Falk P, Holmdahl L. CO<sub>2</sub> promotes plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human mesothelial cells. *Surg Endosc* 2003; 17: 1818–22.
160. Nagelschmidt M, Gerbecks D, Minor T. The impact of gas laparoscopy on abdominal plasminogen activator activity. *Surg Endosc* 2001; 15: 585–8.
161. Taskin O, Buhur A, Birincioglu M, Burak F, Atmaca R, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of duration of CO<sub>2</sub> insufflation and irrigation on peritoneal microcirculation assessed by free radical scavengers and total glutathion levels during operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 129–33.
162. Tahara K, Fujii K, Yamaguchi K, Suematsu T, Shiraishi N, Kitano S. Increased expression of P-cadherin mRNA in the mouse peritoneum after carbon dioxide insufflation. *Surg Endosc* 2001; 15: 946–9.
163. Suematsu T, Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitamura H, Kitano S. Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy. *Surg Endosc* 2001; 15: 954–8.
164. Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001; 88: 1296–306.
165. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO<sub>2</sub> Pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Ann Surg* 2003; 237: 343–50.
166. Bergstrom M, Ivarsson ML, Holmdahl L. Peritoneal response to pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Br J Surg* 2002; 89: 1465–9.
167. Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, Raue W, Schwenk W. Effect of laparoscopic and conventional colorectal resection on peritoneal fibrinolytic capacity: a prospective randomized clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 426–9.

168. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18: 898–906.
169. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, Thorburn J, Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55: 911–5.
170. Milingos S, Kallipolitis G, Loutradis D, Liapi A, Mavrommatis K, Drakakis P, Tourikis J, Creatsas G, Michalas S. Adhesions: laparoscopic surgery versus laparotomy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 272–85.
171. Polymeneas G, Theodosopoulos T, Stamatiadis A, Kourias E. A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001; 15: 41–3.
172. Audebert AJ, Gomel V. Role of microlaparoscopy in the diagnosis of peritoneal and visceral adhesions and in the prevention of bowel injury associated with blind trocar insertion. *Fertil Steril* 2000; 7: 631–5.
173. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, Knight AD, Crowe AM. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis* 2005; 7: 551–8.
174. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Thompson JN, Clark DN, Knight AD, Crowe AM. Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Group. Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion-related complications. *Colorectal Dis* 2004; 6: 506–11.
175. Parker MC, Ellis H, Moran BJ et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 822–9.
176. 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.
177. Winston R, Margara R. Microsurgical salpingostomy is not an absolute procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;8:637–42.
178. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate- based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297–306.
179. Menzies D. Peritoneal adhesions (Incidence, cause, and prevention). *Surg Annu* 1992;24:27–45.
180. Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:353–6.
181. Ott DE. Laparoscopy and tribology: the effect of laparoscopic gas on peritoneal fluid. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:117–23.

182. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36:433–45.
183. Berkeley AS, DeCherney AH, Polan ML. Abdominal myomectomy and subsequent fertility. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:319–22.
184. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213–5.
185. Tulandi T, Hum HS, Gelfand MM. Closure of laparotomy incisions with or without peritoneal suturing and second-look laparoscopy. *AmJ Obstet Gynecol* 1988;158:536–7.
186. Roset E, Boulvain M, Irion O. Nonclosure of the peritoneum during caesarean section: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:40–4.
187. Cheong YC, Bajekal N, Li TC. Peritoneal closure—To close or not to close. *Hum Reprod* 2001;16:1548–52.
188. Lyell DJ, Caughey AB, Hu E, Daniels K. Peritoneal closure at primary cesarean delivery and adhesions. *Obstet Gynecol* 2005;106:275–80.
189. Rappaport WD, Holcomb M, Valente J, Chvapil M. Antibiotic irrigation and the formation of intraabdominal adhesions. *AmJ Surg* 1989;158:435–7.
190. Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on the adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril* 1998;70:702–11.
191. 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.
192. diZerega GS, Verco SJS, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D, et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2002;17:1031–8.
193. Reid RL, Hahn PM, Spence JE, Tulandi T, Yuzpe AA, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertil Steril* 1997;67:23–9.
194. Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. *Int J Fertil* 1987;32:332–5.
195. Jansen RP. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:154–60.
196. Diamond MP, DeCherney AH, Linsky CB, Cunningham T, Constantine B. Adhesion reformation in the rabbit uterine horn model: I (reduction with carboxymethylcellulose). *Int J Fertil* 1988;33:372–5.

197. Moreira H, Wexner SD, Yamaguchi T, Pikarsky AJ, Choi JS, Weiss EG, et al. Use of bioresorbable membrane (sodium hyaluronate carboxymethylcellulose) after controlled bowel injuries in rabbit model. *Dis Colon Rectum* 2000;43:182–7.
198. 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.
199. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW, Van Goor H, Bauer JJ, Wolff BG, et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1–11.
200. Diamond MP. The Sepracoat Adhesion Study Group. Reduction of *de novo* postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebocontrolled multicenter study. *Fertil Steril* 1998;69:1067–74.
201. INTERCEED(TC7) Adhesion Barrier Study Group. Prevention of postsurgical adhesions by Interceed(TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective randomized multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1989;51:933–8.
202. 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.
203. Azziz R, The INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Group II. Microsurgery alone or with INTERCEED Absorbable Adhesion Barrier for pelvic sidewall adhesion re-formation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177: 135–9.
204. 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.
205. Franklin RR, The Ovarian Adhesion Study Group. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. *Obstet Gynecol* 1995;86:335–40.
206. Sawada T, Nishizawa H, Nishio E, Kadowaki M. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. *J Reprod Med* 2000;45:387–9.
207. Reid RL, Lie K, Spence JE, Tulandi T, Yuzpe A. Clinical evaluation of the efficacy of heparin-saturated Interceed for the prevention of adhesion reformation in the pelvic sidewall of the human. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:261–4.
208. Magro B, Mita P, Bracco GL, Coccia E, Scarselli G. Expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane in ovarian surgery on the rabbit (biocompatibility, adhesion prevention properties and ability to preserve reproductive capacity). *J Reprod Med* 1996;41:73–8.
209. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, Murphy AA, Rock JA, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995;63:1021–6.

210. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive K, Jacobs VR. Prospective clinical trial of SprayGel as a barrier to adhesion formation: an interim analysis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:339–44.
211. De Virgilio C, Dubrow T, Sheppard BB, MacDonald WD, Nelson RJ, Lesavoy MA, et al. Fibrin glue inhibits intra-abdominal adhesion formation. *Arch Surg* 1990;125:1381–2.
212. Kjaergard HK. Patient-derived fibrin sealant: clinical, preclinical, and biophysical aspects. *Dan Med Bull* 2003;50:293–309.
213. Bateman BG, Nunley WC, Kitchin JD. Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril* 1982;38:107–8.
214. 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.
215. Müller SA, Treutner KH, Jorn H, Anurov M, Oettinger AP, Scumpelick V: Phospholipids reduce adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertility and Sterility* 2002;77:1269-1273.
216. Moourer J.It.Bonavertura LM.: The effect of aqueous progesteron on operative adhesion formation. *Fertil Steril*.9:485,1983
217. Lucas,P.,Warejcka,D.,Young,H.et al. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta-1.*J.Surg.Res.* 1996,65,135-138
218. Zeyneloğlu,H., Seli,E., Senturk,L. et al The effect of monocyte chemotactic protein 1 in intraperitoneal adhesion formation in mouse model. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1998a,179,438-443.
219. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clin Drug Invest* 22 (1): 51-65, 2002 ([www.medscape.com](http://www.medscape.com))
220. Vladimir K DW.Silybin and silymarin new effect and applications. *Biomed Papers* 2005:149:29-41,
221. Francine Rainone DO, PH.D., M.S.Milk thistle.*American Family Physian* 2005.72:1285-1288,
222. Kang JS JY, Park SK, Yang KH, Kim HM.Protection againsts lipopolysaccharide-induced sepsis and inhibition of interleukin-1 beta and prostoglandin E2 synthesis by silymarin. *Biochem Pharmacol* 2004.67:175-181,
223. Kaya Ü. Tamoksifen ve Anastrozol’ün postoperatif adezyon oluşumuna etkisi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, 2004.
224. Canikli Adigüzel Ş. Bir sıçan akut respiratuar distres modelinde Silymarin’in antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2007.