



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

FARE UTERİN HORN MODELİNDE OTOLOG YAĞ DOKUSU TRANSPLANTASYONUNUN POSTOPERATİF ADEZYON FORMASYONUNA ETKİSİ

Dr. Sevde Çetinkaya





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

FARE UTERİN HORN MODELİNDE OTOLOG YAĞ DOKUSU TRANSPLANTASYONUNUN POSTOPERATİF ADEZYON FORMASYONUNA ETKİSİ

Dr. Sevde Çetinkaya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berna Aslan Çetin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL

2022

1. TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum branşı asistanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve yol göstericiliklerine minnettar olduğum eğitim görevlileri Doç. Dr. İbrahim Polat'a, Doç. Dr. Burak Yücel'e, Doç. Dr.Nilüfer Çetinkaya Kocadal'a, Doç. Dr. Barış Kaya'ya;

Asistanlığımda dönüm noktası olan ve tez çalışmamın tüm aşamalarında yoğun şekilde desteğini aldığım tez danışmanım, değerli şefim Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e;

Cerrahi asistanlığımın büyük bir bölümünde meslekte yol almama katkı sağlayan kıymetli büyüklerim Op. Dr. Emrullah Akay'a, Op. Dr. Eralp Bulutlar'a, Op. Dr. Alper Türkoğlu'na, Op. Dr. Özge Şavklı'ya, Op. Dr. Nihan İlhan Oruç'a, Op. Dr. Emrah Dağdeviren'e, Op. Dr. Semra Yüksel'e, Op. Dr. İlteriş Yaman'a, Op. Dr. Muradiye Yıldırım'a ve hem Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi hem Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğindeki eğitim sürecimde beni destekleyen ve katkı sağlayan diğer uzman abilerime ve ablalarıma, başta Op. Dr. Fitnat Topbaş ve Op. Dr. Yasemin Ballıca'ya olmak üzere her biri çok değerli olan eski yeni birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kadın doğum branşı asistan hekimlerine;

Teşekkürü borç bilirim. Şükran ve minnetlerimi sunarım.

Tüm sevinçlerim ve buhranlarımda yanımda olan dünyadaki gerçek servetlerim annem, babam ve kardeşlerime;

İyi ki benim ailemsiniz...

Sizleri seviyorum!

Dr. Sevde Çetinkaya

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....iii
2. İÇİNDEKİLER.....iv
3. KISALTMALAR.....v
4. TABLO LİSTESİ.....vi
5. ŞEKİL LİSTESİ.....vi
6. RESİM LİSTESİ.....vii
7. ÖZET.....viii
8. ABSTRACT.....ix
9. GİRİŞ VE AMAÇ.....10
10. GENEL BİLGİLER.....11
10.1. PERİTON.....11
10.2. ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ.....12
10.3. YAĞ DOKUSU.....13
10.4. DİŞİ FARE ÜREME SİSTEMİ.....17
10.5. FAREDE YAĞ DOKUSU DAĞILIMI.....18
11. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....19
11.1. DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ VE YAŞAM KOŞULLARI.....19
11.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....19
11.3. ANESTEZİ VE CERRAHİ İŞLEMLER.....19
11.4 SINIFLANDIRMA.....22
11.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....24
12. BULGULAR.....25
13. TARTIŞMA.....27
14. KAYNAKLAR.....29

3. KISALTMALAR

BYD: Beyaz yağ dokusu

FGF-21: Fibroblast Büyüme Faktörü 21

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü 1

IL-1β: İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin 6

IL-10: İnterlökin 10

IL-18: İnterlökin 18

KYD: Kahverengi yağ dokusu

MCF-1: Makrofaj Kemotaktik Faktör 1

MIF: Makrofaj inhibitör faktör

NO: Nitrojen monoksit

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

TGF-β: Doku büyüme faktörü

TNF-α: Doku nekrotizan faktör

tPA: Doku plazminojen aktivatör

UCP1: Mitokondriyal ayırıcı protein 1

uPA: Ürokinaz plazminojen aktivatör

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1

VEGF: Vasküler endotelyal faktör

4. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması
Tablo 2: Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun karşılaştırılması
Tablo 3: Makroskobik Adezyon Skorlama Sistemi
Tablo 4: Fibrozis Skorlama Sistemi
Tablo 5: İnflamasyon Skorlama Sistemi
Tablo 6: Sınıflandırmada verilen skorlar
Tablo 7: Skorların ortalamaları ve toplamları
Tablo 8: Mann-Whitney U analizi ile sonuçlar

5. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Adezyon oluşumunun fizyopatolojisi
Şekil 2: Adipokinler ve işlevleri
Şekil 3: Yağ dokusu çeşitleri ve dağılımları

6. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Farede yağ dokusu dağılımları

Resim 2: Farede izole edilen uyluk bej yağ dokusu

Resim 3: Farede batın ön duvar kesisi

Resim 4: Hiperemi oluşturulmuş uterin horn

Resim 5: İnguinal yağ dokusu eksizyonu

Resim 6: Uyluk yağ dokusu

Resim 7: Deney grubunda ince zar şeklinde adezyonlar

Resim 8: Kontrol grubunda iç organlardan abdomen duvarına uzanan dens adezyonlar

Resim 9: Fibrozis skoru 0, inflamasyon skoru 1 (fare 23, deney grubu)

Resim 10: Fibrozis ve inflamasyon skoru 3 (fare 7, kontrol grubu)

7. ÖZET

Her cerrahi işlem bir miktar adezyon oluşumuyla sonlandığı gibi oluşan adezyonlar bir sonraki operasyonu zorlu hale getirir, komplikasyon riskini arttırır. Ayrıca postoperatif dönemde bu adezyonlar kronik ağrıya sebep olabilir, ileus ve infertilite gibi problemlere yol açabilir. Bu nedenle birçok materyal, hayvan modellerinde adezyonu azaltmak için çalışılmıştır. Kullanılan materyallerin hem yüksek maliyetli olması hem de yabancı cisim reaksiyonuna yol açarak apse ve fistül oluşumu gibi komplikasyonlara yol açmaları nedeniyle etkin materyal arayışı devam etmektedir.

Çalışmamızda toplam 26 farenin 13'ünü kontrol ve 13'ünü deney grubuna dahil ederek ikiye ayırdık. Laparotomi ile bütün farelerin her iki uterin hornlarını zedeledik. Materyal olarak; düşük maliyetli ve daha az inflamasyona yol açacağını düşündüğümüz otolog inguinal yağ dokularını, uyluk bej yağ dokularını kullandık. Deney grubunun uterin hornlarının anterioruna yağ dokularını yavaşça enjekte ettik, bir hafta iyileşmeye bıraktık. Postoperatif 7. günde bütün fareleri ötenazi işleminden hemen sonra laparotomiye alarak adezyon yönünden makroskobik, inflamasyon ve fibrozis oluşumu yönünden mikroskopi ile sınıflandırdık.

Sonuçlara baktığımızda; otolog yağ dokusu transplantasyonunun adezyon oranını anlamlı bir şekilde ($p<0.05$) azalttığını bulduk, inflamasyon ve fibrozis açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık. Daha önceki çalışmalarla sonuçlarımızı karşılaştığımızda yağ dokusu greftinin adezyon oluşumu üzerindeki etkisi hakkında fikir birliğine varabilmek için, bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: fare uterus modeli, postoperatif adezyon, yağ dokusu grefti

8. ABSTRACT

EFFECT OF AUTOLOGOUS FAT TISSUE TRANSPLANTATION TO POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION AT MICE UTERIN HORN MODEL

Every surgeon has considerations about adhesion before and after surgery. Adhesion can lead to several complication as ileus, chronic pain and infertility esc; also every operation end with some adhesions. For this reason, many materials are tested for limit the postoperative adhesion in animal model. Unfourtunately there is no consensus about material effectiveness because of high price and complications such as abcess, fistula formation.

In this study, we checked autologous inguinal fatty tissue in mice uterin horn model because of less forein body reaction and also inflamation and less cost. So twenty six balbc mouses grouped as control and fat grafted subject group. All mouses underwent laparotomy and bilaterally uterine horn abrasions. For subject group, their inguinal adipose tissue, incluiding thigh beige adipose tissue, collected and transplanted via slowly enjection to anteriorly of own abrased uterine horn. On postoperative day 7, all mouses were sacrificed and adhesions, fibrosis and inflammation were graded using quantitative scoring systems.

According to the results adhesions less in autologous fat grafted group ($p<0.05$) but there is no meaningfull differences between control and subject group for inflamation and fibrosis level. Putting togerher with previous study results shown that we need much more study about fat tissue for reach a final conclusion.

Key Words: antiadhesion material, fat grafting, mice animal model

9. GİRİŞ VE AMAÇ

Adezyonlar; normal mezotel hücreleri içermeyen zedelenmiş periton yüzeylerinin çevre periton ya da visseral organlarla yaptığı patolojik skar dokusudur. Zedelenme cerrahi işlemlerle olabileceği gibi enfektif süreçlerde de görülebilir [1].

Her cerrahi girişim postoperatif dönemde bir miktar yapışıklık oluşturur. Özellikle batın cerrahilerinde bu yapışıklıklar kronik pelvik ağrı, ileus, infertilite gibi ciddi komplikasyonlara sebep olmakla beraber sonrasında geçirilebilecek batın cerrahilerinde anatomiyi değiştirerek işlemi zorlaştırır, komplikasyon riskini arttırır [2].

Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde, birçok farmakolojik ajan ve fiziksel bariyerler denenmiş olup çeşitli komplikasyonlar görülmesi ve maliyetin yüksek olması sebebiyle ideal yöntem hala araştırılmaktadır [3]. Son zamanlarda dikkatler yağ dokusuna çevrilmiş olup epididimal ve inguinal yağ dokuları ile çalışmalar yapılmıştır [4,5].

Biz, yapılan çalışmalardan esinlenerek fare uterin horn modelinde hem inflamasyonu azaltmak hem de maliyeti en düşük seviyede tutmak için, farelerin inguinal yağ dokusunu, zedelenen uterin hornlarını kaplayacak şekilde intrapelvik bölgeye transplantasyon yaparak adezyonları azaltabilmeyi hedefledik.

10. GENEL BİLGİLER

Adezyonlar zedelenmiş dokularda vaskülarizasyonu sağlayarak iskemiyi önleyen fizyolojik savunma mekanizmasıdır [6]. Adezyonlar ince bağ dokusu şeklinde olabileceği gibi, damarlanması olan kalın fibröz doku veya iki organ arasında doğrudan bağlantı sağlayan dens doku şeklinde olabilir [1].

Major jinekolojik operasyonların %60-90'ı adezyonlarla sonuçlanır [7]. Yabancı cisim reaksiyonu (iplik parçası, eldiven pudrası gibi), kanama miktarı, çevre dokuların yaralanma durumu, kullanılan materyaller, sterilite gibi birçok faktör adezyon formasyonunu etkilemektedir [6].

Laparotomilerin yaklaşık %3'ü adezyonlar nedeniyle yapılmaktadır [8]. Daha önceki cerrahi girişimlerin ya da enfektif süreçlerin neden olduğu yapışıklıklar operasyon süresinin uzamasına, kanama miktarının artmasına, çevre organların yaralanma riskinin artmasına ve anatomiyi bozarak ulaşılmak istenilen planlara ulaşmada zorluk gibi çeşitli komplikasyonlara sebep olmaktadır [9,10].

10.1. PERİTON

Periton, mezotel hücreleri ve bazal tabakayı içeren çift katmanlı bir yapıya sahiptir. Mezotel hücreleri embriyolojik olarak potent mezodermden köken alan yassı ve bol mikrovillüsü olan hücrelerdir. Bazal tabaka ise bazal membran ve gevşek bağ dokusu içerir. Bu gevşek bağ dokusu fibroblast ve makrofaj içeren vasküler bir tabakadır. Periton boşluklarında protein ve lökosit içeren bir miktar sıvı vardır. Kadınlarda sıvı miktarı en fazla ovulasyondan sonra olmakla beraber menstrüel döngüye bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir [11].

Periton pasif bir bariyer değil, birçok görevi üstlenen bir yapıdır. Saatte yaklaşık 500 ml sıvının sirkülasyonunda rol alarak lenfatik dolaşımda rol alır. Mezotel hücrelerinden salgılan fosfatidilkolin sayesinde organlar rahat hareket eder, sürtünme kuvveti azalır. Ayrıca enfeksiyona karşı koruyucudur. Mezotel hücreleri patojenleri yok etmek için opsonin salgılar, antijen sunumu için CD40 eksprese eder. Aynı zamanda interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) eksprese ederek lenfosit, monosit ve granülositleri patojene karşı aktive eder [12].

Periton dokusu iyileşirken cilt gibi yara kenarlarından değil; yaranın büyüklüğünden bağımsız bir şekilde tüm yara yüzeyi eşzamanlı iyileşir. Mezotel hücreleri normalde adezyolizisi sağlayan doku plazminojen aktivatör (tPA) salgılarlar. Periton zedelendiğinde ise vasküler endotelyal faktör

(VEGF), nitrojen monoksit (NO), doku büyüme faktörü (TGF-β), doku nekrotizan faktör (TNF-α), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) dahil olmak üzere birçok inflamatuar mediyatör salgılar [11]. Aktive edilen inflamatuar süreçler koagülasyon kaskatının uyarılması ve fibrin birikimi ile devam eder. Fibrin oluşumu ve fibrinoliziz dengesinin fibrin oluşumu yönüne kaymasıyla adezyonlar oluşur [12].

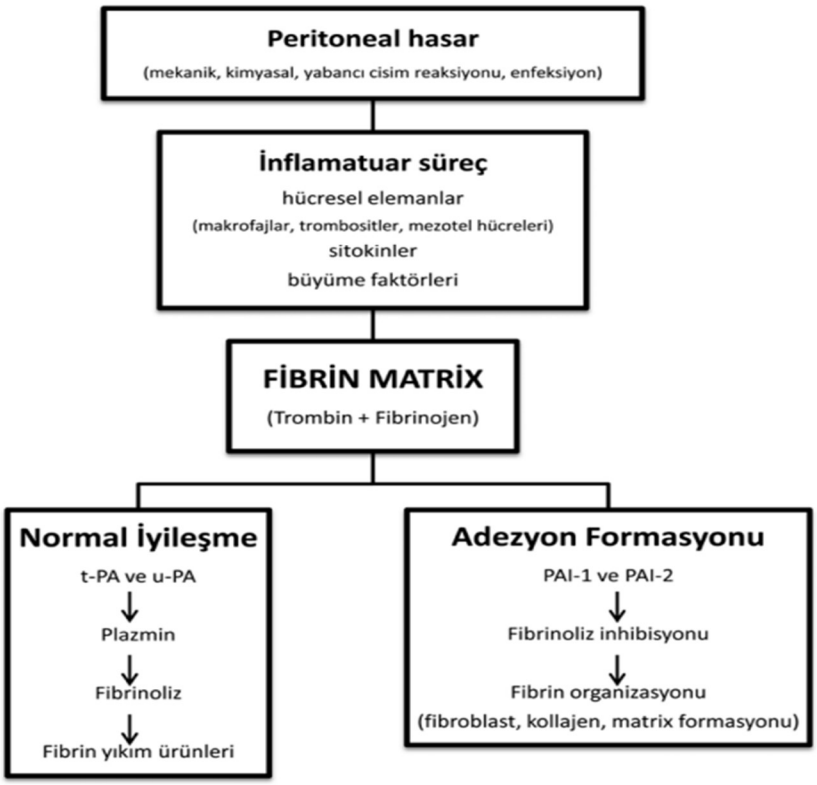
10.2. ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ

Periton zedelendiğinde veya oksijenlenmesi bozulduğunda inflamasyon ve koagülasyon kaskatıları aktive edilerek vasküler endotelyal faktör (VEGF), nitrojen monoksit (NO), doku büyüme faktörü (TGF-β), doku nekrotizan faktör (TNF-α) salgılanır. Hipoksi sonucunda fibroblastların fibrinolitik kapasitesi düşük olan fenotipi artar. Bu fibroblastlar fibrin biriken yerlere infiltre olur ve daha organize kolajen dokular oluşturur [12].

Adezyon oluşumunda en önemli faktör olan TGF-β1, fibrinolizisin azalmasında rol alır. Makrofaj ve fibroblastları uyararak ince bantları daha kalın bantlara dönüştürürler [13]. TNF-α ise mezotel hücrelerinden tPA üretimini azaltıp PAI-1 üretimini arttırır. PAI, ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) ve tPA'ya bağlanarak fibrinolizde kritik öneme sahip plazminin üretimine engel olur. VEGF ise bu adezyonları vasküler hale getirerek daha dens fibröz bantlara dönüşmesini sağlar. Substans P de fibrinolizde görev alan metalloproteinazları ve tPA, PAI ekspresyonlarını azaltarak adezyon oluşumuna katkı sağlar [12]. Bu süreçler Şekil 1'de özetlenmiştir.

Cerrahi travma sonrası periton iyileşmesi koagülasyon ile başlar. Fibrin depositleri travmadan 3 saat sonra görülmeye başlanır ve postoperatif 4. ve 5. gün maksimum seviyede izlenirler. Aynı şekilde peritonun reepitelizasyonu da bir haftada tamamlanır [14-16].

Adezyonları minimalize etmek için inflamasyonu minimalize etmek gerekir. Burada tek önemli faktör cerrahi metot değil aynı zamanda sterilite koşullarına dikkatle uymak, yabancı cisim reaksiyonundan kaçınmak (eldiven pudrasını cerrahi bölgeden uzak tutmak, gaz veya kıl parçalarının batına düşmesini engellemek gibi), gerekliyse en az reaksiyona neden olacak sutür kullanmak, kanama miktarını az tutmak gibi faktörler de etkilidir [17].



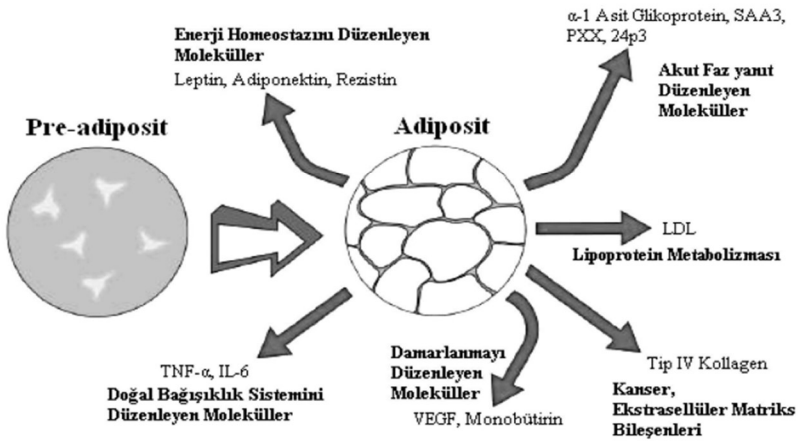
Şekil 1: Adezyon oluşumunun fizyopatolojisi- A. F. Kocaay'dan [18]

10.3. YAĞ DOKUSU

Yağ dokusu adiposit içeren özelleşmiş gevşek bağ dokusudur. Kapiller damarlara yakın bulunan bu doku genellikle küme halinde bulunur. Lobüller birbirinden fibröz bir septa ile ayrıdır. Primitif mezenkimal hücrelerden köken alırlar [19].

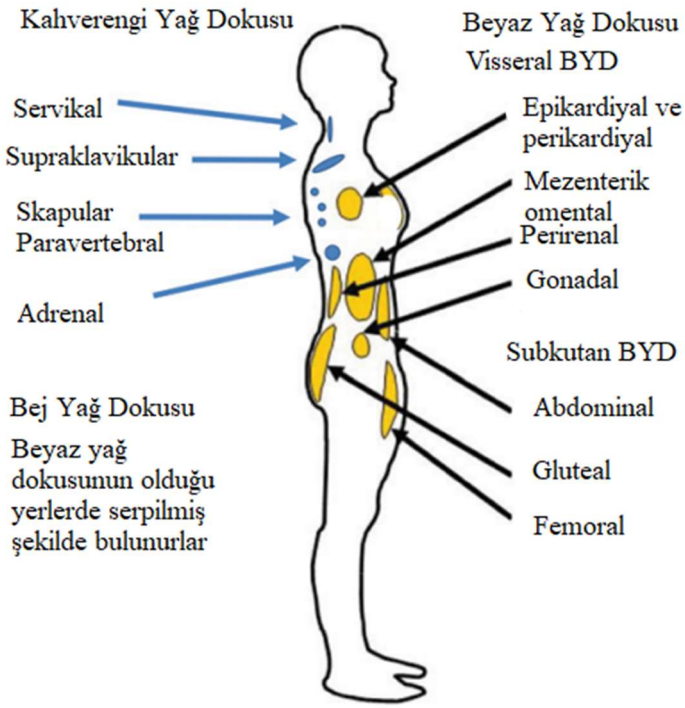
Bulundukları bölgeye göre farklı fonksiyonları vardır. Besin ve enerji deposu olarak görev almakla beraber leptin, rezistin, TNF-α, IL-6, PAI-1, TGF-β, prostaglandin I2 ve F2α gibi birçok hormon ve sitokin sentezler [20]. Metabolizma, immünite, üreme, ekstraselüler sıvının rekonstrüksiyonu, termodinami, anjiyogenez, steroid üretimi üzerinde etkilidirler. Şekil 2'de gösterilmiştir.

Vücutta en çok subkutan yağ dokusu bulunur, visseral yağ dokusu ise organları çevreler [21]. Yağ dokusu dinamik bir dokudur; enerji ihtiyacı ve tüketimine göre sürekli hacim değişikliği gösterir [22].



Şekil 2: Adipokinler ve işlevleri- M. Berköz ve S. Yalın'dan [23]

Yağ dokusu üç çeşittir: beyaz yağ dokusu (BYD), kahverengi yağ dokusu (KYD) ve son yıllarda tanımlanan bej yağ dokusu [21]. Şekil 3'te yağ dokusu çeşitlerinin vücuttaki dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 3: Yağ dokusu çeşitleri ve dağılımları- M. E. Frigolet ve R. Gutiérrez-Aguilar'dan [21]

Beyaz yağ dokusu (BYD) vücutta en yaygın bulunan yağ dokusudur. Uniloküledir [19]. Kahverengi yağ dokusuna göre daha az damarlanma ve sinir inervasyonu içerir. Trigliserit depolayarak enerji üretimine katkıda bulunur. Vücudun yüzde 10-20'sini oluşturur ve obezite ile artar [22].

BYD, %10-20 oranında makrofaj içerir. Kadınlardaki makrofaj miktarı erkeklerden fazladır. Beyaz yağ dokusundaki makrofajların kemik iliği kökenli olduğu tespit edilmiş olup metabolizma ve inflamasyon gibi durumlara göre üretimi değişebilmektedir. Ayrıca lenfositler ile adipositler arasında parakrin etkiler olabileceği düşünülmektedir [23].

BYD ve içeriğindeki makrofajlar; TNF-alfa, leptin, IL-6, IL-1beta, IL-18, IL-10, TGF-Beta, MCF-1, MIF, PAI-1, adiponektin, VEGF gibi kemokin veya sitokin özellikler gösteren adipokinler salgılayarak vücudun inflamatuar cevabını dengeler ve bağışıklık mekanizmasını düzenler. Ancak obezite gibi vücudun yağ doku dağılımının bozulduğu durumlarda bu dengenin inflamasyon yönüne kaydığı gösterilmiştir [23].

BYD hakkında bilinmesi gereken bir diğer konu ise hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, yağ asidi salgılama ve depolama gibi konularda visseral yağ dokusu ile cilt altı yağ dokusunun kısmen farklılık gösterdiğidir. Tablo 1'de visseral ve derialtı yağ dokusu karşılaştırılmıştır. Visseral beyaz yağ dokusu daha fazla IL-6 salgılar [22].

Tablo 1: Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması- M. E. Frigolet ve R. Gutiérrez-Aguilar'dan [22]

	Visseral yağ	**Deri altı yağ**
Hücre büyüklüğü		Daha büyük
Adrenalin ve noradrenaline bağlı lipolitik etki	Daha yüksek	
Adrenerjik β1 ve β2 reseptör mRNA'sı	Daha fazla	
Adrenerjik α2 reseptör sayısı		Daha fazla
Lipolitik aktivite	Daha fazla	
İnsüline cevap		Daha fazla
İnsülin reseptörü sayısı	Daha fazla	
Glikokortikoid reseptörü sayısı	Daha fazla	
IL-6** miktarı	2-3 kat daha fazla	
Leptin mRNA düzeyi		Daha fazla
IRS-1** düzeyi		Daha fazla
Apoptozis-2* düzeyi	Daha yüksek	
Depolanan yağ miktarı		Daha fazla

* Apoptozis-2; TNF-α aracılığı ile hücre ölümünü inhibe eden protein,
** IL-6: İnterlökin-6, IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1.

Kahverengi yağ dokusu ise daha çok embriyo ve fetüste bulunur, termogenezde etkilidir. Yetişkinlikte ise sempatik sinir sistemi aracılığıyla ve TNF-α, adiponektin, leptin, FGF-21 gibi adipokinler salgılayarak ısı regülasyonuna katkıda bulunur; supraklavikular, paravertebral, servikal, aksiller ve mediastinal bölgelerde vardır [24]. Multiloküledir. Kahverengi olmasının sebebi bol

mitokondri içermesi, damarlanmasının zengin olmasıdır [19]. Tablo 2'de BYD ile KYD özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun karşılaştırılması- Y. Açar ve G. Akbulut'tan [24]

Özellikleri	Beyaz Yağ Dokusu	Kahverengi Yağ Dokusu
Fonksiyonu	Enerji depolama	Isı üretimi
Morfolojisi	Tekli lipit damlacıkları	Çoklu küçük vakuoller
	Değişken miktarda mitokondri	Bol miktarda mitokondri
Karakteristik proteini	Leptin	UCP1*
Gelişimi	Myf5**- negatif progenitör hücrelerinden	Myf5- pozitif progenitör hücrelerinden
İnsan verileri	Artışı, obezite ile ilgili hastalık riskini artırır	Artışı, obezite ile ilgili hastalık riskini azaltır
Yaşlanmanın etkisi	Toplam vücut ağırlığına göre yaşla birlikte artar	Yaşla birlikte azalır

**UCP1: Uncoupling protein 1 **Myf5: Myogenic factor 5*

Yakın zamanda BYD ve KYD ile benzer özelliklere sahip bej yağ dokusu tanılanmıştır[25]. Genellikle cilt altı BYD içerisine serpilmiş halde bulunurlar [21]. KYD gibi multiloküledir ve UCP1 eksprese ederler. Bol mitokondriye sahiptirler ve termogenezde rol alırlar [25].

Bej yağ dokusunun plastisitesi yüksektir. Kronik soğuk uyarı, egzersiz, kanser durumunda görülen kaşeksi, doku yaralanması gibi uyarılarla beyaz yağ dokusundan bej yağ dokusuna dönüşüm gerçekleşir. Uyarı sona erdikten bir süre sonra uniloküle beyaz yağ dokusuna dönüşürler [26].

Bej yağ dokusu da mezenkimal kök hücreden köken alırlar ama kahverengi yağ dokusunun prekürsörlerinden farklı prekürsör hücrelerden gelişir [21]. Fakat bej yağ dokusunun beyaz yağ dokusundan dönüşümü konusunda çeşitli fikirler öne sürülmüştür. Beyaz yağ dokusunun uyarılarla bej yağ dokusuna dönüştüğü düşünülmüş fakat güncel araştırmalarda postnatal 3. haftada bej yağ dokusunun maksimum sayıda olduğu sonrasında latent uniloküle faza geçtiği; hayatın daha sonraki dönemlerinde soğuk gibi çevresel uyarılar sonrasında bu beyaz yağ dokusunun içine dağılmış latent bej yağ dokusunun latent fazdan çıkarak multiloküle, UCP1 eksprese eden forma dönüştüğü fikri daha fazla benimsenmiştir [26].

Güncel çalışmalarda bej yağ dokusunun termogenez haricinde antifibrotik özelliği de olduğu tespit edilmiştir ve bu durum UCP1 ekspresyonundan, vücut kitlesi ve enerji harcama kapasitesinden bağımsızdır. Antifibrotik özelliği, TGF-β sentezinde rol alan genlerin transkripsiyonunu azaltmasından gelir. Burada çift yönlü bir etkileşim söz konusudur. TGF-β tedavisi gören hastalarda bej yağ dokusu oluşumunun (beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi de denir) azaldığı, TGF-β sentezinin azaldığı durumlarda ise bu kahverengileşmenin artığı tespit edilmiştir [27]. Bej yağ dokusu hakkında çalışmalar devam etmektedir ve etmelidir.

10.4. DİŞİ FARE ÜREME SİSTEMİ

Fare deneysel modelimizi uygulayabileceğimiz anatomik uygunluğa sahip en küçük hayvan modeli olması sebebiyle bu çalışmada tercih edilmiştir. Kadın üreme sistemi anatomisiyle dişi fare üreme sistemi anatomisi arasında çalışmamızı etkilemeyecek farklar bulunmaktadır. Bunlar: ovaryumların yapısı, periton ve ovidüktler ile etkileşimi, uterusun anatomik yapısı ve beslenmesi, menstrüasyon döngüsünün fizyolojik etkileri sayılabilir.

Fare ovaryumları böbreğin kaudal tarafına yerleşimli ve mezoovaryum ile dorsal duvarla ilişkili konumdadır. İnsan anatomisinden farklı olarak daha yuvarlaktır ve transparan elastik bursa ile çevrilidir. Dolayısıyla abdominal boşluk ile paraovaryan boşluk arasındaki tek bağlantı damar giriş çıkış yerleridir. İnsanda ve farede birden fazla folikül aynı anda olgunlaşır. Lakin insanda tek ovum yumurtlarken fare birden fazla ovum aynı anda yumurtlayabilir [28].

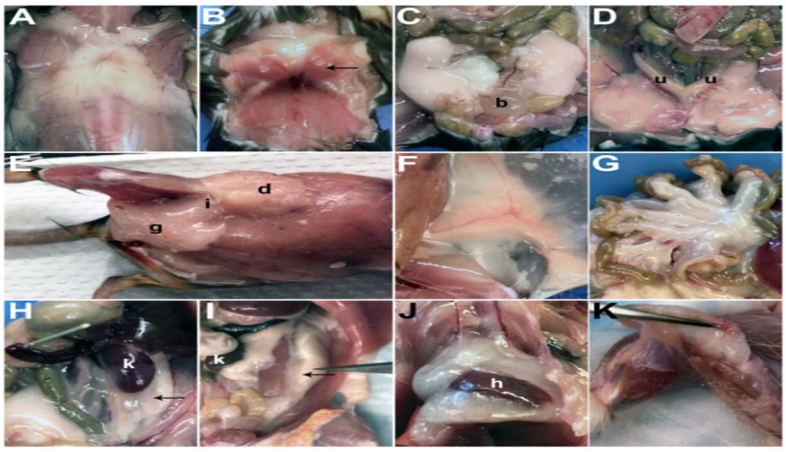
İnsan vücudundaki fallop tüplerin eşleniği ovidüktlerin farkı ovidüktler ovaryen bursaya açılırken fallop tüpleri doğrudan periton boşluğuna açılır. Ovidüktler uterusa dorsolateralden uzanır, küçük bir projeksiyon yaparak sonlanırlar. Tuba uterinalar lateralden gelir ve uterin duvar ile birleşene kadar seyrini değiştirmez [28].

Fare uterusu iki horn ve bir korpustan oluşur. İki horn orta hatta septum oluşturarak birleşirler. Fare uterusun hem anatomik hem de damarlanma desteği dorsal duvardan sağlanır. İnsanda ise uterin arter ve ven lateralden gelmekle beraber stabilizasyon lateralden ligamentlerle sağlanır. Farelerin serviksi anterior ve posteriordan vajina ile devam eder. Lateralde ise forniksler serviksten daha derin ve süperior yerleşimlidir. Aynı zamanda serviks endo ve ekzo diye ikiye ayrılmaz. Endometriyal ve servikal kanal çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Endometriyal kavite menstrüel döngü ile çok fazla değişiklik göstermez. Vajina mukozası menstrüel değişikliklere daha duyarlıdır. Dişi fare anatomisinde diğer dikkat çeken özellik ise klitoriste küçük bir kemik olmasıdır [28].

10.5. FAREDE YAĞ DOKUSU DAĞILIMI

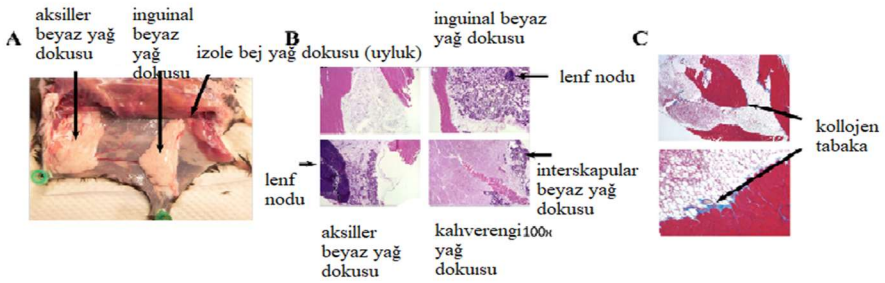
Farede yağ dokusu dağılımı insan anatomisiyle benzerdir. Beyaz yağ dokusu subkutan ve gonadal, perirenal, retroperitoneal, omental ve perikardiyal olmak üzere visseral bölgelerde bulunur.

Kahverengi yağ dokusu klasik olarak interskapular bölgede olmak üzere supraklavikular, infra/subskapular, paravertebral ve periaortik bölgelerde bulunur. Major yağ dokuları bu şekilde organize olurken tüm vücuda adipositler yayılmış şekildedir ve bulundukları mikroçevrenin ihtiyaçlarına göre fonksiyon gösterirler. Örnek vermek gerekirse dermal dokudaki adipositler yara iyileşmesi, immün sistem cevabı, termoregülasyon ve kıl folikülü büyümesinde rol alır [29]. Resim 1'de farede yağ dokusu dağılımı anatomik olarak gösterilmiştir.



Resim 1: Farede yağ dokusu dağılımları A: Anterior subkutan yağ dokusu B: Kahverengi yağ dokusu C: Epididimal yağ dokusu (b: mesane) D: Ovaryen yağ dokusu (u: uterin horn) E: Posterior subkutan yağ dokusu (d: dorsolumbar i: inguinal g: gluteal) F: inguinal yağ dokusu G: Mezenterik yağ dokusu H: Perirenal yağ dokusu (k: böbrek) I: Retroperitoneal J: Perikardiyal (h: kalp) K: Popliteal yağ dokusu [29]

Farede ek olarak uyluk bölgesinde inguinal beyaz yağ dokusunun medialinde kaslarla ince bir kollojen septa ile yarılan izole bej yağ dokusu deposu tespit edilmiştir [30]. Resim 2'de uyluk bej yağ dokusu anatomik olarak gösterilmiştir.



Resim 2: Farede izole edilen uyluk bej yağ dokusu [30]

11. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (BVÜTIP HADYEK) 23.05.2022 tarihli, "Oturum No:2022/106 ve Evrak No:63381" olan izni alınarak, BVÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmeler Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

Çalışmamızda Avrupa Konseyi'nin önerdiği "Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarda Kullanılan Omurgalı Hayvanların Korunması Avrupa Sözleşmesi (ETS No. 123)"ne uyulmuştur. Araştırmacılar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

11.1. DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ VE YAŞAM KOŞULLARI

Deneysel çalışmamızda BALB/c cinsi 5-6 haftalık, 20-25 gr, 28 adet, sağlıklı, dişi fare kullanıldı. Tüm deney hayvanları, BVÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi. Her kafeste 7 fare olacak şekilde yerleştirme yapıldı. Hayvanlar ortalama 22 ±2°C oda sıcaklığında ve uygun nemde, 12 saat gün ışığı 12 saat karanlık olacak şekilde takip edildi. Beslenmelerinde standart sanayi fare yemi kullanıldı. Cerrahi işlemden 2 saat öncesi farelerin yem almaları engellendi ancak su almalarına izin verildi.

11.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Toplam 28 adet fare olacak şekilde, deney hayvanları arasından randomize seçimle 14'er fare içeren 2 grup oluşturuldu.

1.Grup: Kontrol (K); uterin hornlar zedelendikten sonra ek işlem yapılmayıp batının anatomiye uygun kapatıldığı gruptur. Tedavisiz adezyon oranını belirlemek ve tedavi etkinliğini karşılaştırabilmek amacıyla oluşturulmuştur.

2.Grup: Deney (D); uterin hornlar zedelendikten sonra otolog yağ dokusu transplantasyonu yapılan gruptur. Yağ dokusu transplantasyonunun pelvik cerrahide adezyonlara histopatolojik etkisini araştırmak amacıyla oluşturulmuştur.

11.3. ANESTEZİ VE CERRAHİ İŞLEMLER

Cerrahi işlemler öncesi analjezi ve anestezi amaçlı xylasin ve ketamin karışımı uygulandı. 0,5 ml Ketasol (ketamin 100 mg/ml çözelti) insülin enjektörü yardımı ile çekildi. 15 ml'lik eppendorf tüp içerisine boşaltılır. 0,4 ml Rompun (xylazine 23,32 mg/ml çözelti) insülin enjektörü yardımı ile

çekildi. Aynı 15 ml'lik eppendorf tüp içerisine boşaltıldı. 4,1 ml serum fizyolojik çekildi ve aynı tüpe aktarıldı. Son hacim 5 ml olarak intraperitoneal uygulandı. Patellar refleks alınamayınca tüm hayvanların batın bölgesindeki ve deney grubundaki hayvanların sağ alt ekstremite dorsal bölge kılları tıraş edildi. Fareler işlem masasında supin pozisyonda ekstremiteler ile boynun üst kısmı hariç tutulmak şartıyla tamamen %10 povidon iyot (Poviodeks, 1000 ml, Kimpa, İstanbul) ile boyanarak dezenfekte edildi. Batın orta hattı açıkta kalacak şekilde örtülerek cerrahiye hazırlık tamamlandı.

Cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak alt kadran orta hatta yaklaşık 1.5-2 cm'lik bir kesi ile batına girildi (Resim 3). Barsaklar kibarca yukarıya itilerek uterin hornlar vizualize edildi, ardından her iki uterin hornların 1,5 cm'lik alanında iyot-alkol solüsyonuna batırılmış pamuk ile 4 kez ileri geri hareketle hiperemi oluşturuldu (Resim 4).



Resim 3: Farede batın ön duvar kesisi

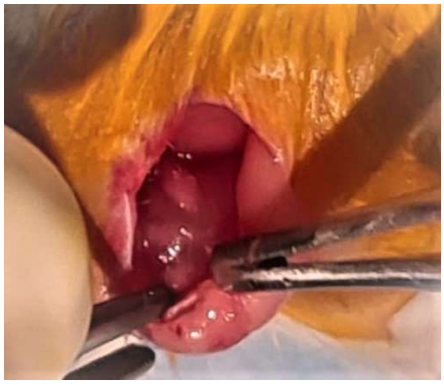


Resim 4: Hiperemi oluşturulmuş uterin horn

Kontrol grubundaki farelerde hiperemi oluşturulduktan sonra ek bir cerrahi işlem yapılmadan batın 2 kat halinde 7/0 prolen ve 5/0 dafilon kullanılarak ayrı ayrı tabakalar halinde, devamlı sutürlerle kapatıldı. Deney grubundaki farelere ise abdomen insizyonu öncesi lateral pozisyonda inguinal bölgeden dorsalden ventrale uzanan yaklaşık 1-1,5 cm kesi ile cilt kaldırılıp kastan dikkatlice ayrıştırılarak inguinal yağ dokusu (Resim 5) ve yüksek plastisiteye sahip olup inguinal yağ dokusunun kaudalinde inguinal yağ dokusundan ince bir septa ile ayrılan uyluk yağ dokusu (Resim 6) elde edildi. Yağ dokusu bistüri ile parçalara ayrıldıktan sonra 0.05 ml steril salin solüsyonu ile homogenize edilerek hazır hale getirildi. Uterin hornlar eroze edildikten sonra pelvise 19 gauge enjektör ile ayrıştırılan yağ dokusu enjekte edildi.



Resim 5: İnguinal yağ dokusu eksizyonu



Resim 6: Uyluk yağ dokusu

Tüm hayvanların batını 2 kat halinde 7/0 prolen ve 5/0 dafilon kullanılarak ayrı ayrı tabakalar halinde, devamlı sutürlerle kapatıldı. Sutür hattı povidon iyot ile temizlendi ve hayvanlar anestezi etkisinden çıkana kadar sıcak ortama alındı. Fareler tamamen anestezinin etkisinden çıktıktan sonra kafeslerine alındı. Ameliyat sonrası yem ve su kısıtlaması yapılmadan hayvanların ulaşabileceği yerlere yerleştirildi. Postoperatif subkutanöz 0.1-0,2 mg/kg Meloxicam (meloksikam 5 mg/ml) uygulandı.

Fareler işlemlerden sonra işlem yapılan bölgenin yapışıklıklar, akıntı, kızarıklık ya da şişme gibi yara yeri enfeksiyonu ve ateş, hipotansiyon, taşikardi gibi sepsis klinik bulguları açısından postoperatif 1. gün 6 saatte bir, diğer günler günde bir kez gözlemlendi. 7 gün boyunca standart yem ve su verildi.

Postoperatif 7. günde standart laboratuvar koşullarına uygun olarak hayvanlara yüksek doz izofloran inhaler yoldan kullanılarak ötenazi yapıldı. Farelerin batınları ters u insizyonu şeklinde açıldı (Resim 7) ve 2 cerrah tarafından kör bir şekilde adezyonlar sayısal skorlama sistemi (Tablo 3) kullanılarak makroskopik olarak sınıflandırıldı. Adezyonlar izole edilip formaldehitte fikse edildi ve materyaller Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na götürülerek parafine gömdürüp Hematoxylin-Eosin (H&E) ve Masson-Trichrom ile boyandı. Fibrozis (Tablo 4) ve inflamasyon skorlama sistemi (Tablo 5) kullanılarak kör bir şekilde patolog tarafından sınıflandırıldı. Skorlamalar Cil ve Aydoğdu'nun [5] çalışmasından örnek alınmıştır. Veriler tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 6-8)

11.4. SINIFLANDIRMA

Tablo 3: Makroskobik Adezyon Skorlama Sistemi

0	Adezyon yok
1	İnce zar şeklinde adezyonlar
2	Sınırları belirgin, lokalize adezyonlar
3	Dens ve çok sayıda visseral adezyonlar
4	İç organlardan abdomen duvarına uzanan dens adezyonlar



Resim 7: Deney grubunda ince zar şeklinde adezyonlar



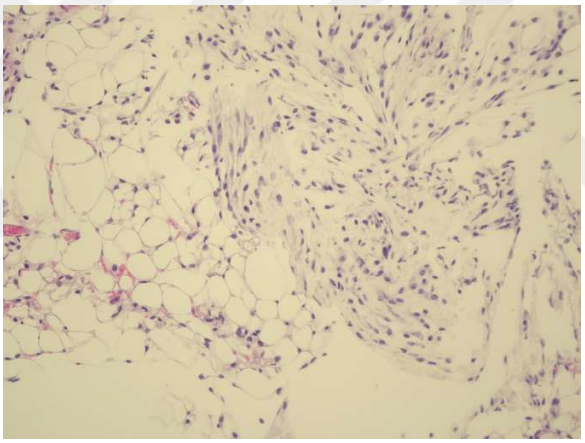
Resim 8: Kontrol grubunda iç organlardan abdomen duvarına uzanan dens adezyonlar

Tablo 4: Fibrozis Skorlama Sistemi

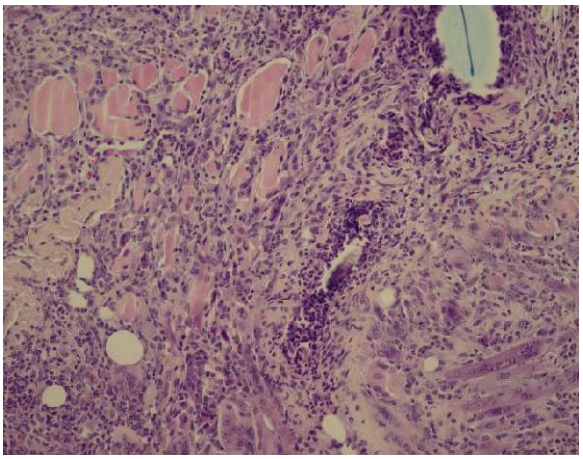
0	Fibrozis yok
1	Minimal ve gevşek fibrozis
2	Orta derecede
3	Kırmızı ve dens

Tablo 5: İnflamasyon Skorlama Sistemi

0	İnflamasyon yok
1	Dev hücreler, lenfositler, plazma hücreleri
2	Dev hücreler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofiller
3	Fazlaca inflamatuar hücreler, mikroabseler



Resim 9: Fibrozis skoru 0, inflamasyon skoru 1 (fare 23, deney grubu)



Resim 10: Fibrozis ve inflamasyon skoru 3 (fare 7, kontrol grubu)

11.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Adezyon skalası için 0-4 arası, fibrozis için 0-3 arası, inflamasyon için 0-3 arası rakamlar kullanıldı. Deney ve kontrol grubu olarak birbirinden bağımsız iki grup için nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

12. BULGULAR

Deneysel çalışmamızda 14 fare kontrol, 14 fare deney grubunda olacak şekilde 28 fare kullanıldı. Her iki gruptan birer fare işlem öncesi ex olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. 26 farenin hiçbirinde postoperatif yara yeri enfeksiyonu veya sepsis gelişmedi.

Adezyon skorlarına baktığımızda adezyon görülmeyen hayvan olmamakla beraber iç organlardan abdomen duvarına kadar uzanan adezyonlar sadece bir hayvanda görülmüş olup kontrol grubundandır. Kontrol grubundan 5, deney grubundan ise 2 farede dens ve çok sayıda visseral adezyonlar gözlendi. Kontrol grubundan 7, deney grubundan 4 farede sınırları belirgin lokalize adezyonlar gözlendi. İnce, zar şeklindeki adezyonlar ise sadece deney grubunda olmak üzere 7 farede gözlendi. Kontrol grubunda sınırları belirgin ve lokalize adezyonlar daha yaygın iken deney grubunda ince ve zar şeklinde adezyonların daha yaygın olması ve istatiksel analizde anlamlı fark bulunması makroskobik olarak adezyonların daha az görüldüğünü göstermektedir.

Fibrozis oluşumu yönünden verileri incelediğimizde kontrol grubundan 3, deney grubundan ise 2 farede hiç fibrozis görülmemiştir. Minimal ve gevşek fibröz dokular ise kontrol grubundan 2, deney grubundan 1 farede görüldü. Deney grubundaki farelerin yarısından çoğunda (10 farede) orta derecede fibrozis görülürken kontrol grubundan 5 farede orta derecede fibrozis gözlendi. Kırmızı ve dens fibröz dokular deney grubunda hiç görülmezken kontrol grubundan 3 farede kırmızı ve dens fibröz dokular görüldü. Fibrozis skorlarının ortalamasına baktığımızda kontrol grubunun ortalaması 1.62±1.12; deney grubunun ortalaması 1.62±0.77 gelerek kontrol grubunun ortalamasına yakın bulundu. İstatiksel analiz sonuçlarımızda da fibrozis yönünden anlamlı bir fark bulamadık.

İnflamasyon skorlarına baktığımızda inflamasyon görülmeyen hayvan olmamakla beraber kontrol grubundan 3 farede, deney grubundan 2 farede dev hücreler, lenfositler ve plazma hücreleri görülmüştür. Kontrol grubundan 3, deney grubundan 4 farede dev hücreler, plazma hücreleri ile eozinofiller ve nötrofiller görülmüştür. Hem kontrol grubundan hem de deney grubundan 7 farede fazlaca inflamatuar hücreler ve mikroabseler görülmüştür. Bu sonuçlar beklediğimizin aksine her iki grupta da yaygın inflamasyon görüldüğünü göstermektedir. Aynı şekilde ortalamalarına baktığımızda kontrol grubunun inflamasyon skor ortalaması 2.31±0.85 gelirken deney grubunun ortalaması 2.38±0.77 gelmiştir. Yakın sonuçlar elde edilen bu iki grup arasında istatiksel olarak da inflamasyon yönünden anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 6: Sınıflandırmada verilen skorlar

Gruplar	Kontrol (13 fare)	Deney (13 fare)
Adezyon	3,2,2,3,3,3,2,4,2,3,2,2,2	1,2,1,3,1,3,2,1,1,1,2,1,2
Fibrozis	2,1,3,3,2,0,0,2,0,3,2,1,2	2,0,2,2,1,2,2,2,2,0,2,2,2
İnflamasyon	3,2,3,3,3,1,1,3,1,3,3,2,2	3,1,3,3,2,2,3,3,2,1,3,2,3

Tablo 7: Skorların ortalamaları ve toplamları

	Sıra Numaralarının Ortalamaları	Sıra Numaralarının Toplamları
Adezyon	15,27	198,50
	11,73	152,50
Fibrozis	13,69	178,00
	13,31	173,00
İnflamasyon	13,27	172,50
	13,73	178,50

Tablo 8: Mann-Whitney U analizi ile sonuçlar

	Kontrol	Deney	p değeri
Adezyon	2.54±0.66	1.62±0.77	0.049
Fibrozis	1.62±1.12	1.62±0.77	0.886
İnflamasyon	2.31±0.85	2.38±0.77	0.865
Total skor	6.46±2.26	5.62±1.76	0.254

13. TARTIŞMA

Postoperatif dönemde oluşan yapışıklıkların birçok nedeni vardır. Sterilite kuralları, kullanılan aletin zarar verme derecesi, kanama miktarı, ameliyat süresi, ameliyat alanının büyüklüğü, yabancı cisim reaksiyonu, adezyona yatkınlık gibi kontrol edilebilir faktörlerin yanında kontrol edilemeyen fazlaca faktör barındırır. Operasyon öncesi mevcut adezyon miktarını gösterebilecek kesin bir metot bulunmamakla beraber postoperatif oluşacak adezyon miktarını saptayabileceğimiz bir yöntem de yoktur.

Chandel A. ve ekibinin yayınladığı derlemede postoperatif adezyon formasyonunu azaltmak amaçlı kullanılan materyaller incelenmiştir. Bu materyaller film, sprey, enjekte edilebilen jel, toz, solüsyon olmak üzere birçok farklı uygulamalar içerebilmektedir. Hiyalüronik asit, selüloz, nişasta gibi doğal malzemeler gibi polietilen glikol, polilaktik asit gibi sentetik materyaller de çalışılmıştır. Net sonuca varılamamasının nedenleri deneylerde hepatektomi modeli, çekum abrazyon modeli veya uterin horn modeli gibi adezyon oranının farklılık gösterdiği birden fazla modelde çalışılması, insan vücudu ile hayvan modellerindeki periton yüzey büyüklüğünün farklı olması, biyomateryallerin eliminasyonların ve biyokompabilitelerinin farklı olması sayılabilir [2].

Laukka M. ve ekibin yaptığı bir çalışmada her grupta 6 adet C57BL/6N cinsi fare içeren 6 grup oluşturulmuştur. 1. Grup kontrol grubu olarak farede cerrahi işlem yapılmamıştır. 2. Grupta laparatomi yapılmış ve preperitoneal alana başka farelerin epididimal yağ dokusu alınarak transplante edilmiştir. 3. Grupta bir miktar adezyon oluşturabilmek amacıyla çekumun 0.5*1 cm'lik alanı hiperemi oluşana kadar 30 kez tıraşlanmış ardından prolen sütür ile inferiordan peritona sabitlenmiştir. 4. Gruba; 3. Gruptaki işlemlerin aynısı yapılmış ve preperitoneal alana gruplar haricindeki farelerden epididimal yağ dokusu enjekte edilmiştir. 5. Grupta ise daha fazla adezyon oluşturmak amacıyla çekumun 2*1 cm'lik alanı hiperemi oluşana kadar tıraşlanmış ve hem inferiordan hem süperiordan peritona prolen ile sabitlenmiştir. 6. Gruba; 5. Gruptaki işlemlerin aynısı yapılmış ve preperitoneal alana gruplar haricindeki farelerden epididimal yağ dokusu enjekte edilmiştir. Gruplar adezyon yönünden Nair ve ekibi [31] tarafından kullanılan adezyon skalası modifiye edilerek sınıflandırılmış 5. Ve 6. grup postoperatif 7. Günde, diğer gruplara postoperatif 30. Günde relaparatomi yapılmış. Yağ dokusu implante edilen tüm gruplarda adezyon oranı anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuş. 2. Grupta ise hiç adezyon izlenmemiş. 5. Ve 6. Grup inflamasyon

yönünden Tervala ve ekibinin [32] kullandığı skala kullanılarak sınıflandırılmış ve inflamasyon açısından anlamlı fark bulunamamış [4]. Biz bu çalışmada otolog yağ dokusu kullanarak hem daha fazla hayvan telefini önlemeyi hem de yabancı cisim reaksiyonunu mümkün olduğunca azaltmayı hedefledik. Ayrıca bunun için visseral beyaz yağ dokusundan proinflamatuvar olan IL-6'yı daha az eksprese ettiği gösterilen subkutan inguinal yağ dokusu kullandık. Lakin inflamasyon skorlarında anlamlı fark bulunamadık. Her ne kadar beyaz yağ dokusunun içinde bej yağ dokusu hücreleri olsa da uyluk yağ dokusunu dahil etmemiz de bu inflamasyon oranını negatif etkilemiş olabilir. Başka çalışmalarda bej yağ dokusu ile beyaz yağ doku ayrıştırılarak adezyon ve inflamasyon üzerindeki etkisine bakılabilir.

Çil ve Aydoğdu 30 tane rat ile çekum abrazyon modeli oluşturarak otolog inguinal yağ dokusu greftini test etmiştir. Skorlama sistemi kullanarak adezyon, inflamasyon ve fibrozis açısından postoperatif 14. günde ratlara relaparatomi yaparak sınıflandırmıştır. Sonuç olarak otolog inguinal yağ dokusu greftinin adezyonu, inflamasyonu ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir[5]. Biz bu çalışma ile aynı skorlama sistemini kullandık. Tüm çalışmalardaki skorlama sistemi benzer olsa da farede kullanılmış bir skorlama belki daha farklı sonuç verebilir. Sonuçlardaki farklılığın bir nedeni de uterin horn modeli kullanımı olabilir. İnguinal yağ dokusu miktarı farenin metabolizma hızına ve kilosuna göre değişiklik gösterir. Fareler aynı boyutta seçilse bile yağ dokusu miktarı fazlalık gösterebilir. Her yağ dokusundaki prekürsör hücre miktarı da aynı şekilde değişiklik gösterebilir.

Remezotelizasyon 5-7 günde tamamlandığı için postoperatif 7. Günde relaparotomi yaptık. Sawada T. ve ekibinin farelerle uterin horn modelinde yaptığı çalışmada da relaparatominin postoperatif 7 ile 14. Günde yapılması arasında fark bulunamamıştır [33].

Strong A. ve ekibinin yaptığı bir çalışmada yağ dokusu ayrıştırma, izolasyonun bir fark oluşturmadığı gösterilmiş, transplantasyonun yavaş yapılmasının ve daha az hareketli bölgelere yerleştirilmesinin anlamlı olduğu gösterilmiştir [34]. Çalıştığımız alanın yağ dokusunun mobilizasyonuna izin vermesi çalışmayı etkileyen bir diğer faktördür. Yağ dokuları hakkında hala araştırmalar devam etmekte, özellikleri hakkında güncel gelişmeler ortaya konulmaktadır.

Fibrozis ve inflamasyon her ne kadar boyama yapılarak patolojik olarak sınıflandırılsa da makroskobik adezyon seviyesi skorlaması gibi subjektif ögeler barındırmaktadır. Çalışmamızda 28 fare kullanılmış olup 2 fare ex olmuş ve deneyden çıkarılmıştır. Daha çok fare sayısıyla daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

14. KAYNAKLAR

1. B. W. J. Hellebrekers, T. C. M. Trimbos-Kemper, J. Baptist, M. Z. Trimbos, J. J. Emeis, ve T. Kooistra, "Use of Fibrinolytic Agents in the Prevention of Postoperative Adhesion Formation".
2. A. K. S. Chandel, A. Shimizu, K. Hasegawa, ve T. Ito, "Advancement of Biomaterial-Based Postoperative Adhesion Barriers", *Macromolecular Bioscience*, c. 21, sy 3. John Wiley and Sons Inc, Mar. 01, 2021. doi: 10.1002/mabi.202000395.
3. Gerard Doherty, "Peritoneal Cavity", *Current Diagnosis and Treatment Surgery*, 2015.
4. M. Laukka *vd.*, "Preperitoneal Fat Grafting Inhibits the Formation of Intra-abdominal Adhesions in Mice", *Journal of Gastrointestinal Surgery*, c. 24, sy 12, ss. 2838-2848, Ara. 2020, doi: 10.1007/s11605-019-04425-4.
5. A. T. B. Cil ve I. O. Aydogdu, "Effect of Fat Graftıng on Postoperatıve Intraabdomınal Adhesions on a Rat Model", *Arch Med Res*, c. 49, sy 4, ss. 235-239, May. 2018, doi: 10.1016/j.arcmed.2018.09.009.
6. C. Günay *vd.*, "Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Aprotinin ile Metilen Mavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması", 2005.
7. R. L. DeWilde ve G. Trew, "Postoperative Abdominal Adhesions and Their Prevention in Gynaecological Surgery. Expert Consensus Position", *Gynecological Surgery*, c. 4, sy 3. ss. 161-168, Eyl. 2007. doi: 10.1007/s10397-007-0338-x.
8. H. Ellis, "The Clinical Significance of Adhesions: Focus on İntestinal Obstruction", *European Journal of Surgery, Acta Chirurgica, Supplement*, 1997, c. 163, sy 577.
9. R. P. G. ten Broek, C. Strik, Y. Issa, R. P. Bleichrodt, ve H. van Goor, "Adhesiolysis-related Morbidity in Abdominal Surgery", *Ann Surg*, c. 258, sy 1, 2013, doi: 10.1097/SLA.0b013e31826f4969.
10. R. P. G. ten Broek, M. H. F. Schreinemacher, A. P. J. Jilesen, N. Bouvy, R. P. Bleichrodt, ve H. van Goor, "Enterotomy Risk in Abdominal Wall Repair: A Prospective Study", *Ann Surg*, c. 256, sy 2, 2012, doi: 10.1097/SLA.0b013e31826029a8.
11. Ç. Kotan ve A. Gül, "Karın İçi Adezyonların Oluşumu ve Önlenmesi", 1998.
12. J. T. Adlers ve R. S. Sippel, "CURRENT Diagnosis and Treatment Surgery, 13th ed", *Ann Surg*, c. 251, sy 6, 2010, doi: 10.1097/sla.0b013e3181e012b2.
13. R. Montesano ve L. Orci, "Transforming Growth Factor f3 Stimulates Collagen-matrix Contraction by Fibroblasts: Implications For Wound Healing", 1988.
14. G. S. DiZerega, "Biochemical Events in Peritoneal Tissue Repair", *European Journal of Surgery, Acta Chirurgica, Supplement*, 1997, c. 163, sy 577.
15. Jo-Anne P. Attard ve Anthony R. MacLean, "Adhesive Small Bowel Obstruction; Epidemiology, Biology and Prevention", *Can J Surg*, 2007.
16. M. P. Diamond, E. El-Hammady, R. Wang, M. Kruger, G. Saed, ve R. S. Schenken, "Regulation of Expression of Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Dichloroacetic Acid in Human

Fibroblasts From Normal Peritoneum and Adhesions", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, c. 190, sy 4. doi: 10.1016/j.ajog.2004.02.009.

17. A. E. Mutlu, A. Boztosun, F. Goze, A. Altun ve A. Yanik, "Effect of Allograft Amniotic Membrane Use on Adhesion Formation After Cesarean Section in Pregnant Rat", *Bratislava Medical Journal*, c. 114, sy 02, ss. 62-66, 2013, doi: 10.4149/bll_2013_015.
18. A. F. Kocaay, S. U. Çelik, T. Eker, Ö. A. Çetinkaya ve V. Genç, "Intraperitoneal Adhesions: Pathogenesis, Clinical Significance and Prevention Strategies", *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, ss. 231-237, Ara. 2015, doi: 10.5350/semb.20151022054044.
19. W. K. O. P. Patrick C. Nahirney PhD, "William K. Ovalle PhD, Patrick C. Nahirney PhD Netter's Essential Histology: With Correlated Histopathology (Netter Basic Science) 3rd Edition", *Morphologia*, c. 15, sy 1, 2021, doi: 10.26641/1997-9665.2021.1.90-91.
20. H. E. Bays *vd.*, "Pathogenic Potential of Adipose Tissue and Metabolic Consequences of Adipocyte Hypertrophy and Increased Visceral Adiposity", *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, c. 6, sy 3. 2008. doi: 10.1586/14779072.6.3.343.
21. M. E. Frigolet ve R. Gutiérrez-Aguilar, "The Colors of Adipose Tissue", *Gac Med Mex*, c. 156, sy 2, 2020, doi: 10.24875/GMM.M20000356.
22. A. Ergün, "Adipose Tissue and The Adipocyte: Review", *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, c. 25, sy 3. 2005.
23. M. Berköz ve S. Yalın, "Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları", *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, c. 1, sy 1, 2008.
24. Y. Açar ve G. Akbulut, "Obezitede Güncel Yaklaşımlar: Kahverengi Yağ Dokusu Transplantasyonu ve Vagal Sinir Blokajı", *J Nutr Diet*, 2020, doi: 10.33076/2020.bdd.1301.
25. F. Lizcano, "The Beige Adipocyte As A Therapy For Metabolic Diseases", *International Journal of Molecular Sciences*, c. 20, sy 20. 2019. doi: 10.3390/ijms20205058.
26. E. Paulo ve B. Wang, "Towards A Better Understanding of Beige Adipocyte Plasticity", *Cells*, c. 8, sy 12. 2019. doi: 10.3390/cells8121552.
27. Y. Hasegawa *vd.*, "Repression of Adipose Tissue Fibrosis Through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis", *Cell Metab*, c. 27, sy 1, 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.005.
28. M. H. Rendi, A. Muehlenbachs, R. L. Garcia ve K. L. Boyd, "Female Reproductive System", *Comparative Anatomy and Histology*, 2012. doi: 10.1016/B978-0-12-381361-9.00017-2.
29. D. P. Bagchi ve O. A. Macdougald, "Identification and Dissection of Diverse Mouse Adipose Depots", *Journal of Visualized Experiments*, c. 2019, sy 149, Tem. 2019, doi: 10.3791/59499.
30. M. Chan, Y. C. Lim, J. Yang, M. Namwanje, L. Liu, ve L. Qiang, "Identification Of A Natural Beige Adipose Depot in Mice", *Journal of Biological Chemistry*, c. 294, sy 17, ss. 6751-6761, Nis. 2019, doi: 10.1074/jbc.RA118.006838.
31. S. K. Nair ve A. L. Aurora, "Role of Proteolytic Enzyme in the Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions".

32. T. v. Tervala *vd.*, “Analysis of Fat Graft Metabolic Adaptation and Vascularization Using Positron Emission Tomography-Computed Tomographic Imaging”, *Plast Reconstr Surg*, c. 133, sy 2, ss. 291-299, Şub. 2014, doi: 10.1097/01.prs.0000436839.62128.3b.
33. T. Sawada, K. Tsukada, K. Hasegawa, Y. Ohashi, Y. Udagawa, ve V. Gomel, “Cross-linked Hyaluronate Hydrogel Prevents Adhesion Formation and Reformation in Mouse Uterine Horn Model”, 2001.
34. A. L. Strong, P. S. Cederna, J. P. Rubin, S. R. Coleman, ve B. Levi, “The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing and Injection Techniques”, *Plast Reconstr Surg*, c. 136, sy 4, ss. 897-912, Eki. 2015, doi: 10.1097/PRS.0000000000001590.