



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ**

**POSTOPERATİF İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE ANKAFERD BLOOD
STOPPER®'IN ETKİLERİNİN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE SEROLOJİK YÖNLERDEN
ARAŞTIRILMASI: RATLAR ÜZERİNDE DENEYSEL ARAŞTIRMA**

Proje No: DDP(V)-2018/6

Doktora Destek Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Nihal Y. GÜL SATAR
Veteriner Cerrahi ABD/Klinik Bilimleri Bölümü

Araştırmacı(lar)

Doktr. Öğr. EREN CAN ÖZFIRAT
Prof. Dr. AHMET AKKOÇ

Şubat-2022

BURSA



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI**



**POSTOPERATİF İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDE ANKAFERD BLOOD STOPPER®'IN ETKİLERİNİN
KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE SEROLOJİK YÖNLERDEN
ARAŞTIRILMASI: RATLAR ÜZERİNDE DENEYSEL ARAŞTIRMA**

**EREN CAN ÖZFIRAT
ORCID 0000-0001-7733-0532**

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof. Dr. Nihal Y. GÜL SATAR**

Proje No: DDP(V)-2018/6

BURSA-2022

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başlamama vesile olan, beni yönlendiren ve süreç içerisinde desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmamda büyük bir özveride bulunan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Danışman Hocam Prof. Dr. Nihal Yaşar Gül Satar'a teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmamın patoloji kısmının gerçekleşmesini sağlamış Prof. Dr. Ahmet Akkoç ve Dokt. Öğr. Ayşe Meriç Mutlu'ya, manevi desteklerinden dolayı Prof. Dr. Ayşe Topal'a, Prof. Dr. Özgür Özyiğit'e, Dokt. Öğr. Üyesi Nail Tekin Önder'e, tez çalışması süresince desteklerini sunan Doç. Dr. İ. Taci Cangül'e, Dokt. Öğr. E. Melih Uçkan'a, eğitimim süresince mesleki katkıları olan Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma, fakültemizin diğer akademik, idari ve teknik personellerine teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde maddi manevi emeği çok olan, desteklerini esirgemeyen, her zaman ve her koşulda beni destekleyen annem, babam, abilerim, eşim Vet. Hek. Özlem Özgür Özfirat'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bu tez çalışmasının (Proje Numarası: DDP(V)-2018/6) yapılabilmesi için maddi destek sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Eren Can ÖZFIRAT

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periton	3
2.1.1. Periton'un Yapısı	3
2.1.2. Periton'un Histolojisi	4
2.1.3. Periton'un Fizyolojisi.....	5
2.1.3.a. Normal Peritoneal İyileşme.....	6
2.1.3.b. Anormal Peritoneal İyileşme ve Adezyon Oluşumu.....	7
2.2. Peritoneal Adezyonlar	9
2.2.1. İntraabdominal Adezyonlar.....	10
2.2.1.1. Konjenital Adezyonlar	10
2.2.1.2. Edinsel Adezyonlar	10
2.2.1.2.a. Postinflamatuvar Adezyonlar	10
2.2.1.2.b. Postoperatif Gelişen Adezyonlar	11
2.3. Peritoneal Adezyonların Klinik Önemi.....	11
2.4. Peritoneal Adezyonların Oluşum Mekanizması.....	13
2.5. Peritoneal Adezyonların Tarihçesi	24
2.6. Peritoneal Adezyonların Sınıflandırılması	27
2.7. İntraabdominal Peritoneal Adezyon Oluşumunun Engellenmesi	29
2.7.1. Cerrahi Teknik	30
2.7.2. İdeal Anti-adeziv Kullanımı.....	31
2.7.3. Adezyon Önleyici Fiziksel ve Farmakolojik Ajanlar.....	32
2.7.3.1. Mekanik Separasyon Amacıyla Uygulanan Absorbable Bariyer Solüsyonları	32
2.7.3.1.a. Kristalloidler.....	32
2.7.3.1.b. Dekstran 70 (Hyskon®)	32
2.7.3.1.c. Hiyaluronik Asit	33
2.7.3.1.ç. Hiyaluronik Asit-Fosfat Tamponlu Salin (Septra-coat®)	34
2.7.3.1.d. Karboksimetil Selüloz.....	34

2.7.3.1.e. Icodextrin Solüsyonu.....	35
2.7.3.1.f. Povidon	36
2.7.3.1.g. Amniyon Sıvısı	37
2.7.3.1.h. N,O-Karboksimetil Kitosan	37
2.7.3.1.i. Halofuginon	38
2.7.3.1.i. Nitrik Oksit	38
2.7.3.2. Mekanik Separasyon Amacıyla Uygulanan Absorbe Olabilen Katı Maddeler (Sentetik Solid Bariyerler).....	38
2.7.3.2.a. Politetrafloroetilen Membran (Gore-Tex®).....	38
2.7.3.2.b. Oksidize Rejenere Selüloz (Interceed®).....	39
2.7.3.2.c. Hiyaluronik Asit-Karboksimetil Selüloz Membran (Seprafilm®).....	40
2.7.3.2.ç. Polietilen Glikol (SprayGel®).....	42
2.7.3.2.d. Otolog Peritoneal Transplantlar	43
2.7.3.3. Farmakolojik Ajanlar	43
2.7.3.3.1. Fibrinolitik Ajanlar ve Antikoagulanlar.....	43
2.7.3.3.1.a. Streptokinaz ve Ürokinaz	43
2.7.3.3.1.b. Heparin ve Fibrinolizin	45
2.7.3.3.1.c. Doku Plazminojen Aktivatörü.....	46
2.7.3.3.1.ç. Rekombinant İnsan Doku Plazminojen Aktivatörü.....	46
2.7.3.3.2. Antiinflamatuvar Maddeler	47
2.7.3.3.3. Kortikosteroid ve Antihistaminikler	47
2.7.3.3.4. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	48
2.7.3.3.4.a. İloprost	49
2.7.3.3.4.b. Kolşisin	49
2.7.3.3.4.c. Oktreotid.....	50
2.7.3.3.4.ç. Aprotinin	50
2.7.3.3.5. E Vitamini	50
2.7.3.3.6. İnterferon.....	51
2.7.3.3.7. Progesteron – Östrojen.....	51
2.7.3.3.8. Taurolidin.....	52
2.7.3.3.9. Fosfolipidler	52
2.7.3.3.10. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları (Gnrh-A)	53
2.7.4. Hücresel Düzeyde Adezyonların Azaltılması	53
2.7.4.1. Fibrinolitik Mekanizmayı rt-PA ile Geliştirme.....	53

2.7.4.2. İmmunomodulasyon.....	53
2.7.4.3. Ekstrasellüler Matriks ile Hücreler Arasındaki İlişkiyi Engelleme	54
2.8. Ankaferd Blood Stopper®	55
2.8.1. Ankaferd Blood Stopper®'ın Biyolojik Yapısı	55
2.8.2. Ankaferd Blood Stopper®'ın Etki Mekanizması.....	56
2.9. Deneysel Adezyon Modelleri.....	60
2.9.1. Çekal Abrazyon Adezyon Modeli.....	60
2.9.2. Çekal Abrazyon Sütur Adezyon Modeli	61
2.9.3. Çekal Ligasyon ve Delme Adezyon Modeli	62
2.9.4. Çekal Skrap Adezyon Modeli	62
2.9.5. Uterin Adezyon Modelleri	63
2.9.6. Peritonitis Adezyon Modeli	63
2.9.7. Peritoneal Defekt Adezyon Modeli.....	63
2.9.8. Elektrokoter ve Dikiş Adezyon Modeli	63
2.9.9. Bipolar Elektrokoagülasyon Modeli	63
2.9.10. İskemik Buton Modeli	64
2.9.11. Peritoneal Boşluğa Yabancı Cisim Bırakılması.....	64
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1. GEREÇ	65
3.1.1. Hayvan Materyali.....	65
3.1.2. Materyal Seçimi	65
3.2. YÖNTEM.....	68
3.2.1. Preoperatif Hazırlık.....	68
3.2.2. Anestezi.....	68
3.2.3. Ameliyat Tekniği	69
3.2.4. Çalışma Grupları ve İşlemler	71
3.2.5. Postoperatif Dönem.....	76
3.2.6. Morfolojik Değerlendirme	77
3.2.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	80
3.2.7.1. Işık Mikroskopik Değerlendirme	80
3.2.7.2. Serolojik Değerlendirme	83
3.2.8. İstatistiksel Yöntem.....	88
4. BULGULAR	90

4.1. Mortalite	90
4.2. Morbidite	90
4.2.1. Kesi Yeri Enfeksiyonu	90
4.2.2. İnteraabdominal Apse	90
4.3. Makroskobik Bulgular	90
4.4. Mikroskobik Bulgular	96
4.5. Serolojik Bulgular	114
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	122
6. KAYNAKLAR	141
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	190
8. EKLER	192
9. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TÜRKÇE ÖZET

Postoperatif intraabdominal adezyonlar cerrahi alanda ameliyat sonrası karşılaşılan önemli bir problemdir ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu ciddi komplikasyonlar morbidite artışıyla beraber, ileus, kronik pelvik ağrı, infertilite şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesi için Ankaferd Blood Stopper® kullanılması ve etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ankaferd Blood Stopper® (ABS); *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin özlerinden elde edilmiş kanama önleyici bir bitki özütüdür. Lokal kanama durdurma etkisinin yanı sıra, bakteriyostatik ve antibakteriyel özelliği bulunmaktadır.

Deneyssel çalışmamıza dahil edilen toplam 120 rat, kendi aralarında 3 tane işlem grubuna (Laparotomi grubu, Laparotomi + Çekal abrazyon grubu, Laparotomi + Cornu uteri dikiş grubu) ayrıldı. Her bir işlem grubu ise kullanılan solüsyon materyaline göre %0,9 NaCl grubu, ABS grubu, herhangi bir madde uygulanmayan grup, icodextrin (%4) grubu olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. Her bir ratın ventral abdominal duvarında standart 3 cm'lik deri ensizyonu yapıp, batına girildi. Laparotomi grubunda abdominal organlara herhangi bir işlem yapılmadan, kendi içinde gruplara ayrılan ratlarda seçilen solüsyonlar batın içine verildi. Laparotomi + Çekal abrazyon grubunda, cecum'un antimezenterik sınırına ve kendisine karşı gelen abdominal duvara standart kuvvette gazlı bez ile 20 kere peteşiyel kanama oluşması için abrazyon işlemi uygulandı ve bulunduğu alt gruba uygun solüsyonlar batın içine uygulandı. Laparotomi + Cornu dikiş grubunda, her bir deneğin sağ cornu uteri'si, corpus uteri'nin 1 cm kraniyalinden olacak şekilde ensize edildi ve hepsi aynı şekilde basit sürekli dikiş ile kapatıldı. Batın kapatılmadan bulunduğu alt gruba uygun solüsyonlar batın içine uygulandı. İşlemlerden 21 gün sonra denekler ötenazi edildi.

Intraabdominal adezyon gelişimi, daha önce belirlenmiş olan kantitatif değerlendirme ve adezyon şiddeti derecelendirme skoruna göre kör olarak değerlendirildi. Hasarlı yüzeyde oluşan adezyonlardan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Hazırlanan preparatlar Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandıktan

sonra, dokulardaki fibroblastik aktivite, yangısal hücreler ve vasküler proliferasyon açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizler için bütün gruplar arası karşılaştırmalar mikroskopik, makroskopik bulgular ve ELISA verileri median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki *Metalloproteinazların doku inhibitörü-1*, *Matriks metalloproteinaz- 9*, *İnterlöykin- 6*, *Tümör nekrozis faktör- α* , *Transforme edici büyüme faktörü- $\beta 1$* 'i kapsayan ELISA verileri ile adezyon skorlarının mikroskopik ve makroskopik karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis varyans analizi” yöntemi kullanıldı. Post-hoc karşılaştırmalarda “Dunn-Bonferroni testi” uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkiler ise “Spearman sıra korelasyon katsayısı” ile incelendi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

Yapılan değerlendirmeler sonunda makroskopik değerlendirme skorları için ABS ile diğer gruplar arasında negatif düzeyde anlamlı fark bulundu. Histopatolojik incelemenin mikroskopik değerlendirmesinde ABS ile diğer gruplar arasında negatif düzeyde anlamlı fark bulundu.

Ankaferd Blood Stopper®’ın postoperatif intraabdominal adezyonları önlemede etkinlik sağlamadığı belirlenmiş olup, bununla birlikte abdominal organ hasarları verdiği için kullanılmasının zararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Adezyon oluşum mekanizmaları ve etkili ajanların bulunması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Ankaferd Blood Stopper®, cornu uteri adezyon modeli, çekal abrazyon modeli, icodextrin (%4), postoperatif intraabdominal adezyon.

İNGİLİZCE ÖZET

Clinical, Histopathological, and Serological Investigation of the Effects of Ankaferd Blood Stopper® in the Prevention of Post-operative Intra-abdominal Adhesions: Experimental Research on Rats.

Post-operative intra-abdominal adhesions are an important post-operative problem in surgery and can lead to serious complications which appear in the form of ileus, chronic pelvic pain, and infertility. In this study, we aimed to use and evaluate the effects of Ankaferd Blood Stopper® for the prevention of post-operative intra-abdominal adhesions.

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) is an anti-bleeding plant extract obtained from *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* plants. In addition to its local bleeding stopping effect, the extract also has bacteriostatic and antibacterial properties.

A total of 120 rats were divided into three operation groups (laparotomy group, laparotomy + cecal abrasion group, laparotomy + cornu suture group). Each treatment group was divided into four subgroups according to the applied solution: the 0.9% NaCl group, the ABS group, the group to which no substance was applied, and the Icodextrin (4%) group. A 3 cm skin incision was made on the ventral abdominal wall of each rat and the abdomen was entered. In the laparotomy group, the selected solutions were administered to all the rats without any procedure to the abdominal organs. In the laparotomy + cecal abrasion group, petechial bleeding was initiated by abrading the antimesenteric border of the cecum and the abdominal wall to which it contacts with standard strength gauze 20 times. Respective solutions were then applied to each subgroup. In the laparotomy + cornu suture group, the right cornu uteri of each subject was incised 1 cm cranially from the corpus uteri and were sutured with simple continuous suture. Before the abdomen was closed, respective solutions were applied into the abdomen of each subgroup. Rats were euthanized 21 days after the procedure.

Intra-abdominal adhesions were evaluated quantitatively by previously described criteria. Biopsies were taken from the damaged surface and the attachment point of adhesion for histopathological examination. All slides were stained with hematoxylin-eosin and were evaluated for fibroblastic activity in tissues, inflammatory cells, and vascular proliferation. For statistical analysis, comparisons among all groups were

expressed as microscopic, macroscopic findings and median (minimum-maximum) ELISA data. Kruskal-Wallis analysis of variance was used for microscopic and macroscopic comparison of ELISA data and adhesion scores of *TIMP-1*, *MMP-9*, *IL-6*, *TNF- α* , *TGF- β* among the groups. Dunn-Bonferroni test was used for post-hoc comparisons. The relationships between the variables were analyzed using the Spearman rank correlation coefficient. In statistical analyzes, $p < 0.05$ was taken as the level of significance.

At the end of the evaluations, a negative significant difference was found between the ABS and other groups for macroscopic evaluation scores. In terms of the microscopic evaluation of the histopathological examination, a negative significant difference was found between ABS and other groups.

Ankaferd Blood Stopper® had no effect in preventing post-operative intra-abdominal adhesions, and also caused organ damage. Further studies are needed to find the mechanisms of adhesion formation and effective preventative agents.

Keywords: Ankaferd Blood Stopper®, cecal abrasion model, Icodextrin (4%), postoperative intraabdominal adhesion, uterin horn adhesion model.

1. GİRİŞ

Adezyon oluşumu, herhangi bir peritoneal hasar ve hatta ameliyat gibi kontrollü bir yaralanma ile tetiklenebilen dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Bir dizi hücresel, biyokimyasal, immunolojik ve biyomekanik faktörleri içerir. Bu problemin farklı adımlarına ilişkin mevcut bilgiler, olayın karmaşıklığı ve yeniden ameliyatı kapsayan klinik araştırmalar yapılmasındaki zorluklar nedeniyle hala yetersizdir (Duron, 2007).

İntraabdominal peritoneal adezyonlar; abdominal organlara, bağırsaklara, üreme organlarına yapışan, damar ve sinir dokusu içerebilen ince, fibröz patolojik oluşumlardır (Diamond, & Freeman, 2001; Sulaiman ve ark., 2001). Adezyonlar histerektomi, gastrektomi, kolostomi gibi ameliyatlardan başlangıcından itibaren ortaya çıkmaya başlar ve yıllar sonra komplikasyonlar meydana getirebilir (Ellis ve ark., 1999; Esposito ve ark., 2013; Menzies, & Ellis, 1990; Szabo ve ark., 2007). Laparotomi ameliyatlarından sonra postoperatif intraabdominal adezyon oluşma olasılığı %67-93 olarak ifade edilmiştir (Menzies, & Ellis, 1990; Ouaisi ve ark., 2012; Parsaei, Karimi, Asadi, & Rafieian-Kopaei, 2013; Yıldız ve ark., 2015). Bazı kaynaklarda ise bu oranın, tüm cerrahi müdahalelerden sonra %50 ile %100 arasında olabileceği belirtilmiştir (Bruggmann ve ark., 2010; diZerega, 1994a). İntraabdominal adezyonlar; cerrahi teknik, yabancı cisimlerin yarattığı etki, cerrahi dikişler gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir (Bruggmann ve ark., 2010; Celebioglu, Eslambouli, Olcay, & Atakan, 1999; Sulaiman ve ark., 2001). Ek olarak obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklara sahip olanlarda intraabdominal peritoneal adezyon insidensi yüksektir (Pilpel, Pines, Birkenfeld, Bornstein, & Miller, 2019).

İntraabdominal adezyonlar dünya çapında önemli sorunlardır (Di Saverio ve ark., 2008). Yapılan araştırmalarda adezyon oluşumu sonrasında hastanede yatış süreleri ve tedavi masraflarına bakıldığında, çok fazla zaman ve para harcaması yapıldığı görülmektedir (Ray, Denton, Thamer, Henderson, & Perry, 1998).

İntraabdominal adezyonlar yüksek derecede morbidite ve mortalite oranına sahiptir (Dinsmore, Calton, Harvey, & Blaney, 2000; Ray, Larsen, Stillman, & Jacobs, 1993). Kadınlarda infertilite problemine yol açarken, aynı zamanda ince bağırsak tıkanıklığı, abdominal ağrı gibi komplikasyonlara da neden olabilirler (Diamond, & Freeman, 2001; diZerega, 1997).

Adezyon oluşumunu engelleyecek çalışmalar yıllardır yapılmaktadır. Adezyonların önlenmesi amacıyla fiziksel adezyon bariyerleri, farmokinetik ajanlar, sentetik araçlar gibi birçok yöntem denenmiştir (Parsaei ve ark., 2013; Whang ve ark., 2009; Yıldız ve ark., 2015). Bu yöntemlerden en efektif olanı, hasarlı periton bölgesine pariyetal periton ile arasındaki bağlantıyı geçici bir ara yüzey oluşturarak önleyen fiziksel adezyon bariyerleri yerleştirilmesidir (Hwang ve ark., 2013). Günümüzde adezyonları tam olarak engelleyebilecek güvenilir bir fiziksel bariyer ya da ilaç henüz keşfedilememiştir (Schnüriger ve ark., 2011).

Bu çalışmada; abdominal cerrahide insan ve hayvan sağlığı açısından büyük bir problem oluşturabilen intraabdominal peritoneal adezyon oluşumunu engellemek için Ankaferd Blood Stopper®'in (ABS) uygulanması ve etkisinin olup olmadığının klinik, histopatolojik, serolojik yönlerden detaylı şekilde araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek olumlu verilerin intraabdominal adezyon probleminin çözümüne katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

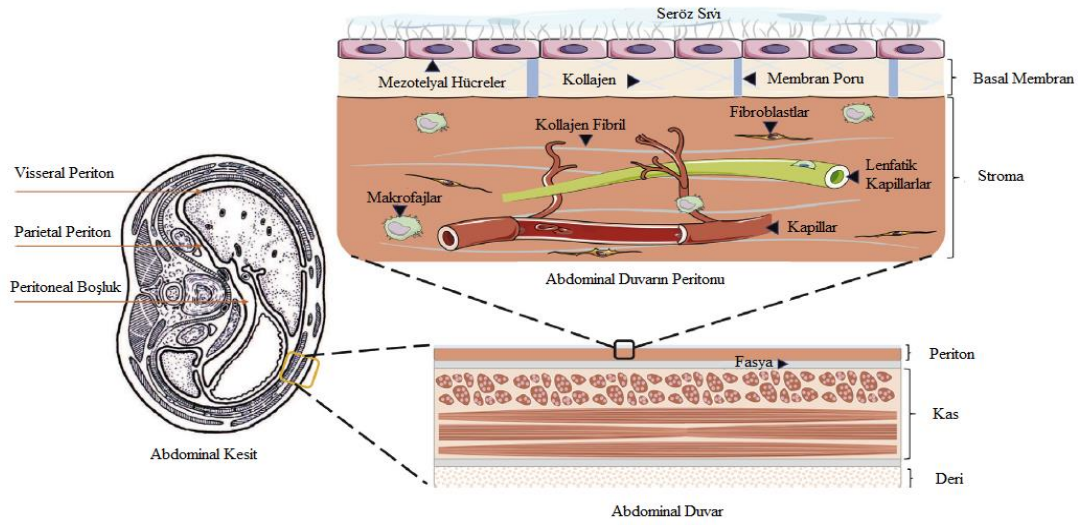
2.1. Periton

2.1.1. Periton'un Yapısı

Embriyolojik olarak periton, coeloma transvers'in intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmasıyla başlar. Bu septum daha sonrasında diyaframı oluşturup, göğüs ve karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Oluşan her iki boşluk ince bir zarla kaplıdır. Bu zarın göğüs boşluğunda olanına plevra, karın boşluğunda olanına ise periton adı verilir (Şekil 1). Peritoneal boşluğun seröz membranları, pleural ve perikardiyal boşluktaki membranlar ile aynı embriyolojik kaynaktan köken alır (Dobbie, 1994).

Periton, abdominal boşluğu ve visseral organların çoğunun yüzeyini kaplar. İç organların serbest yüzeyini örten kısmı visseral periton, karın duvarının iç yüzeyini örten kısmı ise parietal periton ismini alır. Bu iki kısım arasında bulunan bölüme ise, periton boşluğu denir. Peritoneal kavitede transudat karakterinde yaklaşık 50 cc serbest sıvı bulunmaktadır. Bu sıvının dansitesi 1010, protein konsantrasyonu 3 gr/dl'den, lökosit miktarı 3000/mm³'den düşüktür. Bu peritoneal sıvı periton'un sürfaktan fonksiyonuna, kompleman aracılı antibakteriyel fonksiyonuna ve pıhtı oluşturma özelliklerine katkıda bulunur. Karın boşluğundaki tüm organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas etmektedir. Periton yapraklarının ıslak ve kaygan olmaları sayesinde organlar birbiri üzerinde kolayca kayabilirler (Şekil 1) (Duron, 2007; Herrick ve ark., 2000; Holmdahl, & Ivarsson, 1999).

Peritoneal sıvıda; plazma proteinleri (kan plazma konsantrasyonunun %50'si kadar), sitokinler, kemokin benzeri interlökinler, interferon gama, tümör nekrozis faktör-alfa (*TNF-α*), transforme edici büyüme faktörü-beta (*TGF-β*), vasküler endotelial büyüme faktörü (*VEGF*) bulunur. Hücreler olarak; makrofajlar, mezotelial hücreler, lenfositler ve polimorf nükleer lökositler mevcuttur (Şekil 1). Peritoneal sıvıda bulunan bu hücreler, batin ameliyatları sonrası oluşan adezyonlarda önemli rol oynarlar (Bryant, 1963; Duron, 2007; Gotloib, 1982; Guyton, 1975; Hermanowicz ve ark., 2010; Holmdahl, & Ivarsson, 1999).



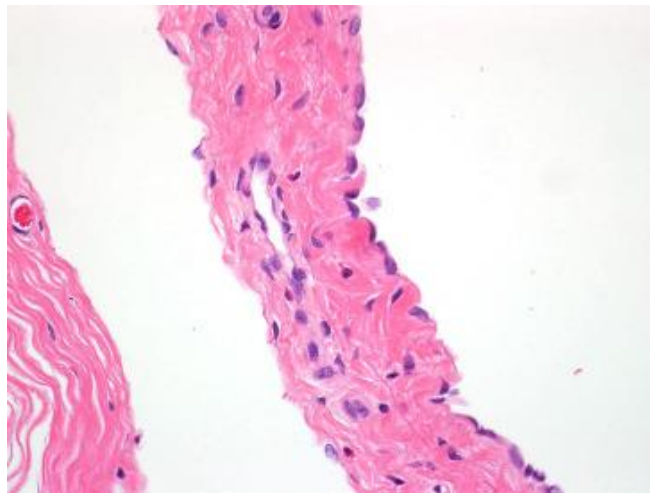
Şekil 1. Periton yapısının şeması (Tang ve ark., 2020, s. 85).

2.1.2. Periton'un Histolojisi

Periton; şeffaf seröz bir membran olup, abdominal ve pelvik duvar ile iç organların dış yüzünü örten bir yapıdır (Tang, Xiang, Bernards, & Chen, 2020). Seröz membranın en üst tabakasında bulunan mezoteliyal hücreler, yüzeyleri daha kaygan hale getirmek için surfaktan ve glikozaminoglikanları salgılar (Yang ve ark., 2010).

Periton üç katmandan oluşur:

- 1) Epitel,
- 2) Bazal membran,
- 3) Lamina propria (Junqueira, Carneiro, & Kelley, 1993).



Şekil 2. Genç bir ratta Tunica vaginalis. Tek kat mezoteliyal hücre stroma katını kaplamakta (Zimmermann, 2018).

Periton mezenkimal kökenli tek katlı hassas bir fibröz bağ doku tarafından desteklenen mezotel hücrelerinden meydana gelir. Altında submezotelyumu destekleyen bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur (Şekil 2) (Dobbie, 1994; Zimmermann, 2018). Stroma katı; mukopolisakkaritlerden oluşmaktadır ve doku için destekleyici yapı olarak içerdiği az sayıda makrofaj ve fibroblast da peritoneal fibrozis sürecinde büyük rol oynar (van Baal ve ark., 2017).

Mezotel hücreleri, iki farklı hücre tipinden meydana gelir. Bunlar yassı hücreler ve kubbe şeklindeki çokgen hücrelerdir. Yassı hücreler *zonula occludens* ile sıkı sıkıya bağlıyken, kubbe şeklindeki mezoteliyal hücreler lenfatik endotel hücrelerine bağlıdır. Kubbe hücreler, bu bağlantısı sayesinde, bölgesel lenf nodüllerine doğrudan geçiş yolu oluşturur (Zimmermann, 2018).

2.1.3. Periton'un Fizyolojisi

Periton, anlam olarak, çepeçevre sarmak demektir. İnsan vücudunun en büyük seröz ve yarı geçirgen özellikte zarıdır. Periton, yaklaşık olarak 2 m²'lik yüzey alanıyla derinin yüzey alanına yakın boyuttadır. Periton'un yüksek derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır. Bundan dolayı, elektrolit içeren sıvılar verildiğinde periton'dan hızlıca kana geçer (Bryant, 1963; Duron, 2007; Herrick ve ark., 2000).

Peritoneal kavitenin büyük bir kısmı madde alışverişinde önemli rol oynar. Periton düşük moleküllü maddelerin pasif difüzyonu için yarı geçirgen bir zar gibi davranır. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda periton'un bu özelliğinden faydalanarak, peritoneal diyaliz yoluyla vücuttaki zararlı maddeler atılır. Batın içi organlara ait dolaşımı ve damar permeabilitesini artıran maddeler, peritoneal sıvı alışverişini de artırır. Periton'daki 1 mm kalınlık artışı, 1,8 litre sıvının peritonda toplanmasına sebep olur. Akut diffüz peritonitis'lerin ilk 24 saatinde oluşan hemodinamik değişiklikler, derinin yarısı ve daha fazlasının yanmasıyla meydana gelen hemodinamik değişiklikler ile benzerlik gösterir (Bjorling, Latimer, Rawlings, Kolata, & Crowe, 1983; Wittman, Walker, & Condon, 1991).

Mikroskopik düzeyde incelendiğinde; periton'un sekresyon özelliğinin, sitoplazmasındaki bol miktarda bulunan granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi cisimciği sayesinde olduğu gözükmemektedir. Peritoneal sekresyonun en temel yapı maddesi ise, fosfolipidlerdir. Diğer bileşenler; albumin, globulin,

lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, N-asetil ve hiyaluronik asit'ten oluşmaktadır. İçerisinde bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomiyelin'dir. Yapısında bulunan fosfolipidlerin kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler, prostaglandin ve lökotrien sentezi için substrat oluşturabilmekle birlikte, cerrahi travma ve enfeksiyon gibi stres oluşturunca durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkımlanabilirler (Binnebösel ve ark., 2010; Duron, 2007; Grahame, Torchia, Dankewich, & Ferguson, 1985; Remah, 2010).

Periton boşluğu normal koşullarda sterildir. Periton içindeki sıvının dolaşımı, diyaframın alt yüzeyinde bulunan lenfatik dolaşım aracılığıyla gerçekleşir. Enfeksiyon ve iskemi gibi durumlar oluştuğunda, diyaframın alt yüzeyinde bulunan lenfatik drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon oluşur (Hiyama, & Bennion, 1997).

Periton'un mezoteliyal ve submezoteliyal katmanlarında bulunan hücreler yangısal sürece bağlı olarak değişkenlik gösterir ve böylelikle mezotel hücreleri adezyon moleküllerini, kemotaktik sitokinleri (*TNF- α* ve *TGF- β*) salgılar (Chegini ve ark., 2001; Duron, 2007). Mezoteliyal hücreler fibrinolitik süreçte önemli rol oynarlar. Fibrinolitik sürecin ilerlemesi için plazminojen aktivatör (PA) ile plazminojen aktivatör inhibitörünü (PAI) sentezlerler (Chegini ve ark., 2001; Cheong ve ark., 2001; Duron, 2007). Mezoteliyal ve submezoteliyal hücreler daha önce bahsedilen salgı ürünlerinin yanında proteaz ve proteaz inhibitörlerini (metalloproteinaz) de üretirler. Proteaz ve proteaz inhibitörleri plazmin/plazmin inhibitör dengesinde, fibrinolizisde ve ekstrasellüler matriks'in remodelinginde görev yaparlar (Duron, 2007). Hipoksi durumunda sekonder olarak gelişen ve lokal anjiyogenezisde görev yapan ajanlar olan prostaglandinler ile vasküler endoteliyal büyüme faktörü (*VEGF*), aynı zamanda intraabdominal adezyon oluşumunda aktif rol oynamaktadır (Chegini ve ark., 2001).

2.1.3.a. Normal Peritoneal İyileşme

Periton'un iyileşme hızı peritoneal hasarın boyutu ile ilişkili değildir. İyileşme simultane olarak remezotelizasyon ile başlar ve tüm peritoneal hasarlı doku boyunca devam eder. Konnektif doku üç gün içinde, yara bölgesini sarar. Hasardan sonraki beşinci günde ise, submezoteliyal kök hücrelerden köken alan mezoteliyal hücreler peritoneal yarayı kapatmış olur (Raftery, 1973a).

Periton'un iyileşmesi dört aşama olarak açıklanabilir:

1) Peritoneal zedelenme sonrasında, sekresyonu artan prostaglandin E₂ ve histamin nedeniyle, damar geçirgenliğinde artış meydana gelir.

2) Damar geçirgenliğindeki artış sonucu, peritoneal boşlukta serosanguinöz, proteinden zengin eksudat birikir ve bu eksudat üç saat içinde pıhtılaşır. Pıhtılaşma sonucunda oluşan fibrinöz yapı, periton'un hasarlı bölgesine yapışarak inflamatuvar hücrelerce infiltre edilir.

3) Eğer normal iyileşme olacaksa, oluşan fibrinöz yapı eritilir ve sonucunda çıkan yıkım ürünleri absorbe edilir. Absorbsiyon mekanizması mezoteliyal ve submezoteliyal vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. Fibrinolitik olaylarda baş aktör olan plazmin'den PAA sorumludur. İnaktif plazminojen'i plazmin'e çevirir. Plazmin fibrini yıkmalar. Bu fibrinolitik aktivite normal koşullarda periton hasar gördükten sonra üçüncü gün başlar, sekizinci günde ise en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamen yıkımlandığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

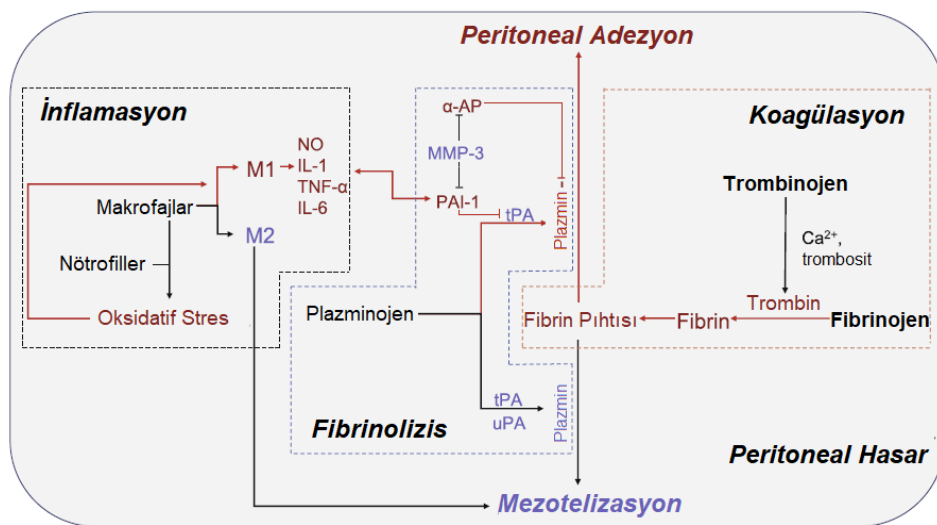
4) Peritoneal hasardan sonra, periton'un iyileşmesi 2-3 gün içinde başlar. Mezoteliyal hücreler iki gün içinde hasarlı bölgeye gelir ve sonrasındaki beş gün içinde hasarlı bölge tek tabaka mezoteliyal hücre ile kaplanmış olur. İyileşme prosesi tüm hasarlı bölge boyunca multifokal olarak oluşur (Gomel, Urman, & Gürgan, 1996; Hiyama, & Bennion, 1997).

2.1.3.b. Anormal Peritoneal İyileşme ve Adezyon Oluşumu

Adezyon formasyonu, normal peritoneal iyileşme sürecinin bir varyantıdır. Sağlam periton'un mekanik, kimyasal, termal, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi, adezyon oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (Gomel ve ark., 1996).

Periton'daki mezoteliyal hücrelerin hasarı, alttaki konnektif dokuyu peritoneal sıvı ile temas ettirecek hale getirir. Bu olay, daha sonra peritoneal sıvıda lökotrien B₄ ile prostaglandin E₂ seviyesinin artması ile adezyon oluşumunu stimule ederken, plazminojen aktivatör aktivitesinin inhibisyonu ile fibrin yıkımının azalmasıyla sonuçlanır. Bu durumda, değişen dengeler yüzünden adezyon gelişimi olası hale gelir (Drollette, & Badawy, 1992).

Peritoneal hasarlanma ise; tromboplastin salınmasına sebep olarak, fibrin oluşmasını sağlayacak olan pıhtılaşma reaksiyonunu aktive eder. Oluşan fibrinler yeterli oranda yıkımlanmazsa, adezyon oluşumu için matriks oluşturur. Fibrin üretimi fazla olursa, peritoneal plazmin'in fibrin yıkımlama kapasitesinin üzerine çıkılacak ve fibröz matriks oluşacaktır (Gomel ve ark., 1996; diZerega, 1997). Eğer peritoneal hasarlanma durumunda ortamda kan var ise, kanın ihtiva ettiği fazla miktardaki fibrinden dolayı adezyon oluşumu stimule olur. Hasarlanma halinde peritoneal boşlukta bulunan kanın heparinize edilmesinin adezyon oluşumunu engellediği bildirilmiştir (Ryan ve ark., 1971).



Fibrinolitik aktiviteyi azaltan birçok faktör vardır. Bunların başlıcaları; doku iskemisi, devaskülarizasyon, nekroz, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve dikiş uygulanması ile cerrahi işlemlerdir (Gomel ve ark., 1996; Holmdahl ve ark., 1997). Batın içerisinde kan bulunması ve periton serozasının kuru olmasının, fibrinolitik aktiviteyi azalttığı gözlemlenmiştir (Buckman, Buckman, Hufnagel, & Gervin, 1976b; Ryan ve ark., 1971).

2.2. Peritoneal Adezyonlar

Postoperatif intraabdominal ve pelvik adezyonlar genellikle peritoneal yüzeyler arasında defektlerin skar oluşumu ile iyileşmesi sırasında oluşan patolojik yapıda bağlardır. Aslında adezyonlar periton hasarına karşı vücudun oluşturduğu bir savunma mekanizmasıdır (Duron, 2007; Ellis, 1982; Herrick ve ark., 2000). Bu bağlar; ince bir bağ doku bandından, yoğun damar oluşumu bulunan kalın, fibröz bir yapışık veya iki organ yüzeyi arasında direkt bağlantıya neden olabilecek çeşitlilikte bulunabilirler (Tablo 1).

Tablo 1. Postoperatif adezyon gelişiminin sınıflandırılması (Diamond, & Nezhat, 1993).

Tip 1: De novo yapışma oluşumu: Başlangıçta yapışma olmayan alanlarda yapışma gelişimi
A. Yapışma oluşumu bölgesinde operatif prosedür yok.
B. Yapışma oluşumu bölgesinde gerçekleştirilen operatif prosedür.
Tip 2: Yapışma yeniden oluşumu: Adezyolizin uygulandığı yerlerde adezyonların yeniden gelişmesi
A. Adezyonun yeniden oluştuğu yerde operatif prosedür yok (adezyoliz dışında).
B. Yapışıklığın yeniden oluştuğu yerde gerçekleştirilen operatif prosedür (adezyolize ilaveten).

Genel olarak intraabdominal adezyonlar, hasarlanan periton yüzeyinde olduğu gibi sağlıklı mezotel ile kaplanamayacak olan alanlarla temas halinde olan normal dokular arasında da oluşur (Herrick ve ark., 2000). İntraabdominal adezyonlar laparotomi ameliyatlarından sonra %50-100 oranlarında ikincil olarak oluşurlar. Başta bağırsak tıkanmaları olmak üzere, nedeni bilinmeyen karın ağrıları, bağırsak disfonksiyonları ve infertilite gibi birçok probleme sebep olmaları haricinde, üreteral tıkanıklık, mesane disfonksiyonu, intraperitoneal uygulanan ilaçların homojen dağılımının engellenmesine yol açabilirler (Ellis, 1990; Menzies, & Ellis, 1990; Soo, Davidson, Parker, Paterson, & Paterson, 1988; William, & Michael, 1996). Daha önce

laparotomi geçiren hastalarda infertilite problemi için yapılan laparoskopilerde, pelvik adezyonlara yüksek oranlarda rastlanılmıştır (Tablo 2) (Diamond, 1991).

Tablo 2. Laparotomi sonrası uygulanan ikinci bakı laparaskopide tespit edilen pelvik adezyonlar (Diamond, 1991, s. 8).

Araştırmacı	Laparotomiden sonra geçen süre	Hasta sayısı	Adezyonları olan hasta sayısı	Adezyonları olan hasta oranı (%)
Diamond ve ark.	1-12 hafta	106	91	86
	4-16 hafta	20	15	75
DeCherney, & Mezer	1-3 yıl	41	31	76
	6-8 hafta	31	22	71
Surrey, & Friedman	≥6 hafta	6	5	83
Pittaway ve ark.	4-6 hafta	23	23	100
Trimbos-Kemper ve ark.	8 gün	188	104	55
Daniell, & Pittaway	4-6 hafta	25	24	96

2.2.1. İntraabdominal Adezyonlar

İntraabdominal adezyonların çok büyük oranda (%80-90) cerrahi bir işlem sonrası olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar reaksiyon sonrasında gelişen adezyon %5-20 gibi daha az bir oranda gerçekleşirken, en az oranla (%2-5) konjenital olarak geliştiği bildirilmiştir (Menzies, 1992).

İntraabdominal adezyonlar konjenital ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılırlar.

2.2.1.1. Konjenital Adezyonlar

Daha az sıklıkta görülen bu adezyonlar, etrafındaki organlara hasar vermeye eğilimlidir. Bağırsak lümenini tıkayarak bağırsak obstruksiyonlarına, diğer lümenli organların etrafına kordonvari biçimde yapışarak stenoz, malrotasyon ve dişi hayvanlarda infertiliteye sebep olurlar. Organlar arası yapışmaya sebep olarak, bu organların işlevlerinde bozulmalara neden olurlar (Avşar ve ark., 2001; Karabulut, & Durgun, 2001; Lindenberg, Steentoft, Sorensen, & Olesen, 1985; Reissman, & Spira, 2003; Tito, & Sarr, 1996).

2.2.1.2. Edinsel Adezyonlar

Edinsel adezyonlar; kendi arasında, postinflamatuvar ve postoperatif adezyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.1.2.a. Postinflamatuvar Adezyonlar

Bu tip adezyonlar büyük çoğunlukla asemptomatik olup, hatalı veya steril olmayan koşullarda yapılan periton içi enjeksiyonlar, çeşitli sebeplerle gelişen lokal

ya da diffüz peritonitis, omfalitis, karın duvarına etki eden kontüzyonlar, abdominal fıtıklar, çeşitli diffüz enfeksiyonlar, ameliyatsız tedavi edilmeye çalışılan apandisit, divertikülitis, pelvik inflamatuvar hastalıklardan sonra gelişmektedir (Karabulut, & Durgun 2001; Lindenberg ve ark., 1985; Nagle, Ujiki, Denham, & Murayama, 2004; Özçelik ve ark., 2003; Reissman, & Spira, 2003; Tito, & Sarr, 1996).

2.2.1.2.b. Postoperatif Gelişen Adezyonlar

Postoperatif intraabdominal adezyonlar, intestinal obstruksiyonların birinci nedenidir (Tito, & Sarr, 1996). Yapılan bir çalışmada 1477 adeziv ince bağırsak obstruksiyonu incelenmiş, bu hastaların yaklaşık %86'sının daha önceden bir ameliyat geçirdiği ve adezyon gelişiminin bununla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu vakaların çoğunluğunu, apendektomi ve jinekolojik ameliyatlara geçiren hastalar oluşturmıştır. Abdominoperineal rezeksiyon ve proktokolektomi sonrası ince bağırsak obstruksiyonu daha az bir oranda (%3-7 ile %8-26) izlenmiştir. Postoperatif adezyonlarla ileus'ların bağlantılı olduğu bu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Junqueira ve ark., 1993; Parlak, & Müslümanoğlu, 1997). Bu adezyonların gelişmesinin en büyük nedenleri ise; abdominal organların fazla miktarda mekanik travmaya maruz kalması, defekt oluşan periton ve serozal yüzeylerin dikilmesi, uygulanan bu dikişler ile diğer organlara uygulanan dikişlerin sıkı yapılmasına bağlı olarak dokularda iskemi oluşması, ameliyat sırasında organların kuruması, organların serozal yüzeylerinin ıslak olmayan gazlı bez ile silinmesi, periton boşluğunda bulunan kan ve yangısal eksudatın boşaltılmaması, vasküler lezyonlar, dokuların hasarlanması, yabancı cisimler (iplik parçası, ameliyat eldivenindeki pudra, mide-bağırsak içeriği), postoperatif enfeksiyonlar sayılabilir (Alabaz, Doran, Büyükdereli, Akınoğlu, & Burgut, 1994; Avşar ve ark., 2001; Belge, Gülbahar, & Bakır, 2005; Nagle ve ark., 2004; Pagidas, & Tulandi, 1992).

2.3. Peritoneal Adezyonların Klinik Önemi

İntraabdominal adezyonlar karın içi gelişen fibröz veya fibrinöz bantlar şeklindedir (DeSimone, Meguid, Kurzer, & Westervelt, 1988; Dijkstra, Nieuwenhuijzen, Reijnen, & van Goor, 2000; Holtz, 1984; Raşa, Erverdi, Karabulut, Renda, & Korkmaz, 2002; diZerega ve ark., 2002). Şekillenen bu bantlar zaman

ilerledikçe mekanik ya da fonksiyonel bağırsak obstruksiyonlarına, volvuluslara, infertiliteye ve nedeni bilinmeyen abdominal ağrıya sebep olabilirler (Avşar ve ark., 2001; Dijkstra ve ark., 2000; Müller ve ark., 2002b; Rosin, 1985; Steinleitner ve ark., 1988; diZerega, 1994a).

İntraabdominal adezyonların en büyük olumsuzluklarından biri, bağırsak obstruksiyonudur (Cheadle, Garr, & Richardson, 1988). Bütün bağırsak obstruksiyonlarının hemen hemen üçte biri adezyon sebebiyle oluşur (DeCherney, & diZerega, 1997). Bu obstruksiyon, kayda değer morbidite ve mortalite ile seyreder (Fevang ve ark., 2004). Ameliyat geçirmiş hastaların %40'ında bağırsak obstruksiyonu, ameliyattan bir yıl sonra ortaya çıkar. Adezyon sebebiyle gerçekleşen bağırsak obstruksiyonundan ölüm oranı ise, %6-8 oranındadır (Raf, 1969a).

Bağırsak obstruksiyonuna sebep olan adezyonlar, farklı tiplerde olabilir. Kalın bir banttan, tek ince bir banta kadar farklı yapıda gelişebilir ki bu da tedavi yaklaşımlarını değiştirmeye neden olur. Basit bağırsak tıkanıklıklarında ölüm oranı %3 iken, bağırsak nekrotik veya perfore olduğunda ise bu oran %30'a yükselmektedir (Di Saverio ve ark., 2008; Ellis, 1997; Ellis, 1998; Menzies, 1993).

Bu vakaların %60-70 oranı ince bağırsak obstruksiyonudur (Ellis, 1997; Fevang ve ark., 2004). İnce bağırsak obstruksiyonundan dolayı ameliyata giren hastada nüks oranı on yıl sonra %18, otuz yıl sonra ise %29'dur. Bu hastalar daha önce obstruksiyon için ameliyat geçirmişlerse, tekrarlama olasılığı daha fazladır. Dört veya daha fazla adezyona bağlı ince bağırsak obstruksiyonundan dolayı ameliyat geçiren hastalarda kümülatif nüks oranı %81'e yükselir (Fevang ve ark., 2004).

Adezyon sebebiyle ince bağırsak obstruksiyonu, dünya sağlık sisteminde hastaneye yatışın en önemli nedenidir (Di Saverio ve ark., 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 yılında yapılan bir araştırmaya göre adezyolizis için yılda 300.000'den fazla yatış olmaktadır. Yaklaşık 850.000 günlük yatılı hasta bakımı, hastahane yatış ile cerrahi işlemler için harcama ise 1,3 milyar dolar civarındadır (Ray ve ark., 1998).

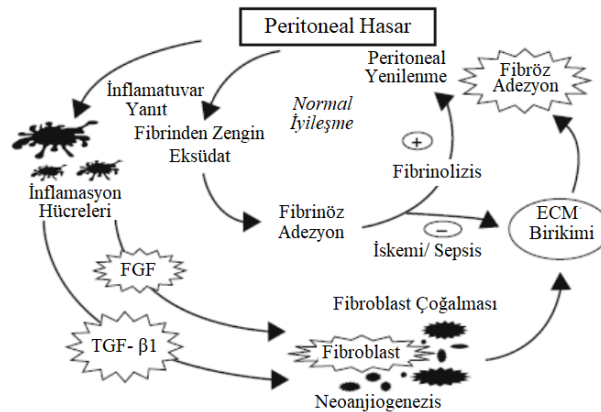
İntraabdominal adezyonlar; aynı zamanda, fallop tüplerinde tıkanıklık oluşturarak, tuba uterina ve over fonksiyonlarını bozarak, ovum atılımını inhibe ederek ve ovulasyonu engelleyerek infertiliteye neden olabilir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons,

2007). İnfertilite vakalarının %20'ye yakını adezyon sonucu meydana gelmektedir (Diamond, & Hershlag, 1990).

İntraabdominal adezyonların olumsuz etkilerinin dışında olumlu etkileri de vardır. Yaralı iskemik serozal yüzeylerde veya bağırsaklarda damarlaşmaya katkıda bulunarak, adeta vasküler bir greft gibi görev yaparlar. Bunun yanı sıra bağırsak ameliyatlarında anastomoz yapıldı ise ya da enterotomi yapılan bölgede bir sızıntı mevcutsa, buraya yapışarak sızıntıyı önleyebilir. Lenfatik drenaj oluşturmaları ile yaygın peritonitis'i önlemede organizmanın bir savunma sistemi gibi çalışırlar (Holtz, 1980a; Ivarsson, Bergström, Eriksson, Risberg, & Holmdahl, 1998; Raşa ve ark., 2002).

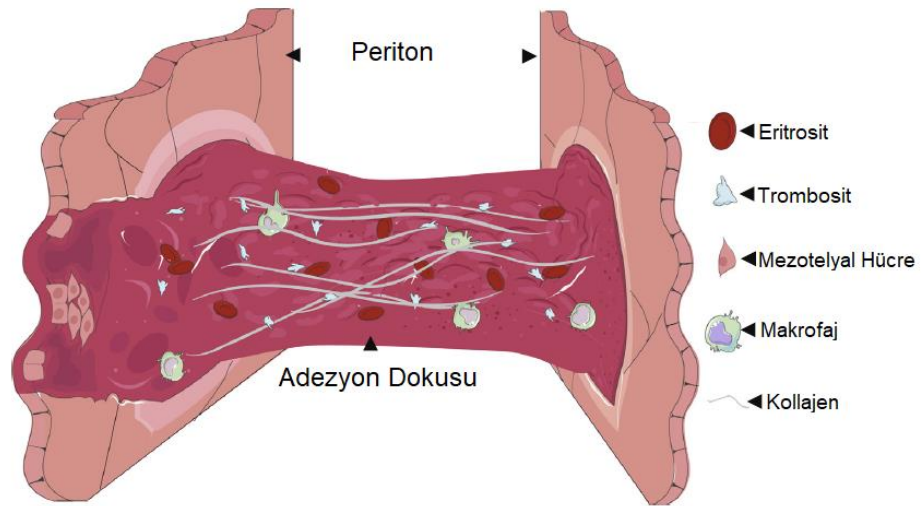
2.4. Peritoneal Adezyonların Oluşum Mekanizması

Ameliyat sonrası gelişen intraabdominal adezyonların oluşum patogenezi araştırıldığında, daha önceleri adezyon oluşumunun travma geçmişi olan mezoteliyal örtülerini kaybetmiş yüzeylerden kaynaklandığı sanılmıştır. Daha sonraki dönemlerde ise, adezyon oluşumunun, normal peritoneal iyileşmenin bir süreci olduğu yani fibroproliferatif inflamatuvar cevabın sonucunda oluşan dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Sağlam periton'un mekanik, kimyasal ya da termal etkenler, yabancı cisim sonucu oluşan reaksiyon, enfeksiyon gibi travmatik faktörler tarafından hasarlanması sonucunda adezyon formasyonunu şekillendirecek olaylar dizisi başlatılır (Şekil 4) (Bevan, 1984; Gomel ve ark., 1996; Raftery, 1981).



Şekil 4. Adezyon gelişiminin mekanizması. Adezyon oluşumu, periton hasarı ile birlikte başlar. Oluşan inflamatuvar yanıt ile fibrinden zengin eksudat birikir. Normal peritoneal rejenerasyonla yeni oluşan fibrinöz adezyonlar fibrinolyze uğrar. Ancak doku iskemisi, travma veya enfeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır. İnflamatuvar hücreler inatçı fibrinöz adezyonlara yerleşir. Transforme edici büyüme faktörü beta-1 (*TGF-β1*) ile fibroblast büyüme faktörü (*FGF*) gibi etkin büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Bölgeye çekilen fibroblastlar çoğalır ve ekstrasellüler matriks (ECM) salgılanarak fibröz adezyonlar oluşturulur (Fruin, Stucchi, Ghellai, & Becker, 2006, s. 439).

Periton, plevra ile perikard gibi vücut boşluklarını örten seröz membranlar, embriyolojik olarak benzer karakterdedir ve bunlar mezoteliyal hücreler ile çevrilmiş durumdadır. Mezoteliyal hücreler bir bazal membrana tutunmuşlardır. Bu bazal membranın hemen altında ekstrasellüler matriks bulunur. Glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, glikoproteinler ve farklı tip kollajenler ekstrasellüler matriksin içinde bulunur. Damarsal yapılar ve lenfatikler ise, subserozal alanda bulunur. Mezotelyum ve submezoteliyal alandan sıvı diffüzyonu çok kolay bir biçimde olur (Cheong ve ark., 2001). Mezoteliyal hücreler bazal membrana zayıf bir biçimde tutunmuşlardır. Çok küçük bir travma ile bile tutundukları yerden kolayca ayrılabilirler (Raftery, 1973a, 1973b). Dokunun iyileşme sürecinde pıhtılaşma, inflamasyon, fibrinoliz ve diğer olayların gelişmesi adezyon oluşumunda büyük rol oynar. Periton hasarının onarımında en önemli rol, fibrinolizdir. Aksaması halinde aşırı fibrin birikimiyle birlikte intraabdominal peritoneal adezyon gelişimine yol açar (Şekil 5) (Vrijland, Jeekel, Geldorp, Swank, & Bonjer, 2003).

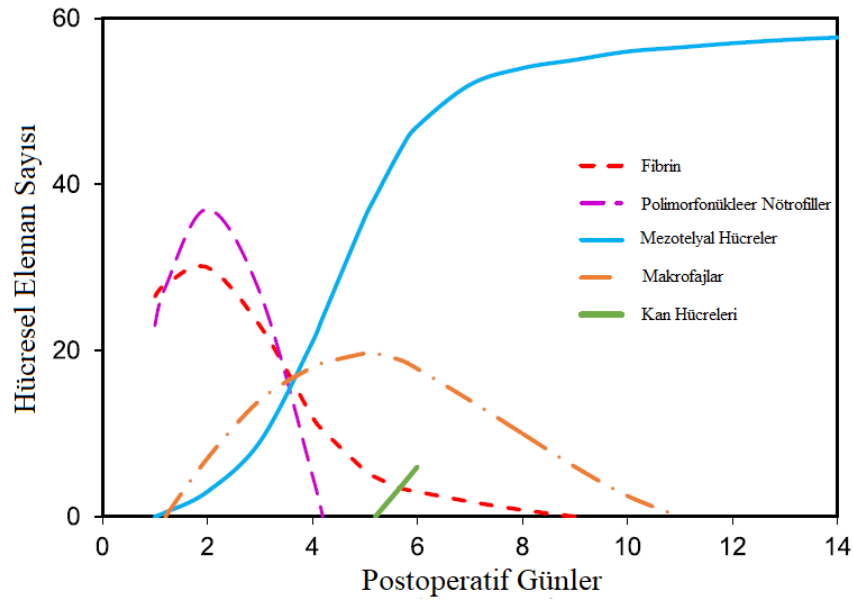


Şekil 5. Peritoneal yapışmaya ilişkin olarak fibroblastlarla infiltrate olan fibrin bantlarının organize olmuş adezyon haline gelmesi (Tang ve ark., 2000, s. 87).

Peritoneal iyileşmenin oluşumu derinin iyileşmesinden biraz daha farklıdır. Deri iyileşirken epitelizasyonu yara dudaklarından yani periferden merkeze doğru ilerlerken, periton ise hasarın boyutuna bakmaksızın hücre tabakalarına ilerleyecek

biçimde mezotel hücre adacıkları oluşturarak onarılır. Deri hasarlarında büyük hasarlar küçük olana göre daha uzun sürede iyileşirken, periton hasarlarında büyük ya da küçük hasar aynı sürede onarım geçirir (Liakakos, Thomakos, Fine, Dervenis, & Young, 2001). Periton'da iyileşme her canlı periton parçası içinde yara büyüklüğünden bağımsız 5-8 gün içinde gerçekleşir. Pariyetal periton için bu süre 5-6 gün iken, visseral periton için 5-8 gündür. İleum ve pariyetal periton, mezotelial tabakayı örtecek biçimde remezotelize olur (DeCherney, & diZerega, 1997; diZerega, 1997; Kappas, Barsoum, Ortiz, & Keighley, 1992).

Peritoneal mezotelial hücrelerin hasarı, alttaki bazal membran ile peritoneal sıvıyı temas edecek hale getirir. Periton'un bu hasarı sonucu inflamasyon oluşur. Bununla birlikte, koagülatif bir durum tetiklenir. Periton'un hasarlanmış bölgesine çok sayıda kimyasal mediatör ve çeşitli maddeler salgılayacak hücreler çekilir. Bu durum peritoneal sıvıda lökotrien B₄ ve prostaglandin E₂ (PGE₂) düzeyinin yükselmesi ve PAA inhibisyonu ile sonuçlanır (Drollette, & Badawy, 1992). Adezyon formasyonunda ilk olarak ödem, konjesyon, etkilenen alandan salınan histamin, kinin ve vazoaaktif maddeler ile karakterize inflamatuvar yanıt oluşur. Makrofajlar, lökositler ve mezotelial hücreler peritoneal iyileşme ve inflamasyonda önemli hücrelerdir. Bu iyileşme hasarlı alanda mezotelial hücrelerin proliferasyonu ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile daha da belirginleşir. Mezotelial hücrelerin interlöykin-1 (IL-1), interlöykin-6 (IL-6), interlöykin-8 (IL-8) (Arici, Tazuke, Attar, Kliman, & Olive, 1996; Offner ve ark., 1995), TNF- α (Bachus, Doty, & Haney, 1996) ve TGF- β 1 (Offner ve ark., 1996) salgıladığı gösterilmiştir. Etkilenen peritoneal yüzeyde ilk olarak polimorf nükleer nötrofiller (PMN) gözüktürler ve yaralı sahada 1-2 gün kalırlar. PMN'ler, monositlere ve daha sonrasında makrofajlara dönüşmek için hasarlı bölgeye gelirler. Periton hasarından üç gün sonra dönüşen makrofajlar, bölgedeki en belirgin hücrelerdir. Mezotelial hücrelerin yüzeyi örtmeye başlamasından sonra dokuda daha derine yerleşirler. Takriben beşinci ve altıncı günde makrofajların sayısı düşmeye başlarken, 4-7 günde peritoneal yüzeylerde mezotelial hücreler artık daha da baskın hale gelmeye başlamışlardır (Şekil 6) (diZerega, 1990; Raftery, 1973a).

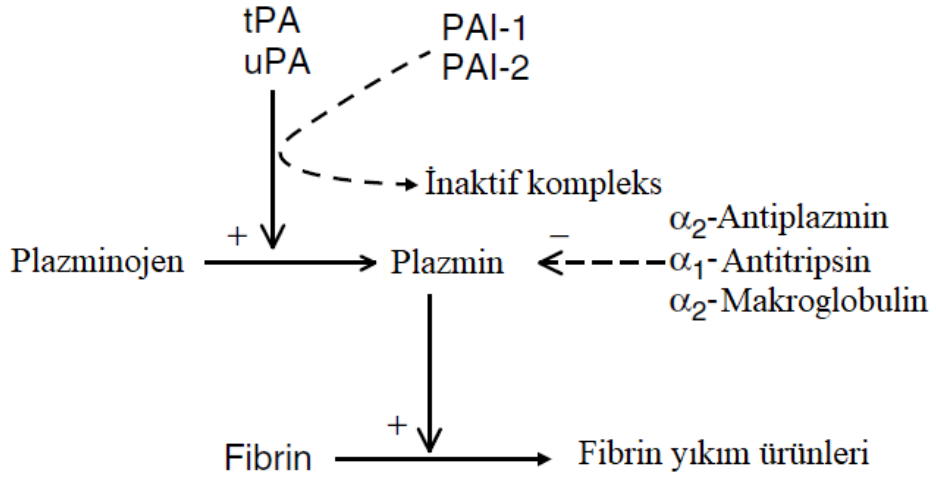


Şekil 6. Remozetelizasyon sırasında olgun sıçanlarda peritoneal yaralanma bölgesinde hücresel eleman sayısı ve hücre türündeki değişiklikler ile fibrin yerleşimi (diZerega, 2000, s. 6).

Lökotrien B4 ve PGE_2 düzeyinin yükselmesi adezyogenezisi stimüle ederken, PAA inhibisyonu ise fibrin yıkımını azaltır. Bunun sonucunda, adezyon oluşması yönünde denge bozulur. Peritoneal yaralanma sonucu oluşan yangı, inflamatuvar hücrelerden ve fibrinden zengin bir eksudat birikimi meydana getirir. Peritoneal yaralanma, aynı zamanda tromboplastin salınmasına sebep olarak fibrin oluşturur. Başta PMN olmak üzere diğer inflamatuvar hücreleri de içine alan fibrin ağı oluşur. Oluşan fibrin ağı serozal yüzeyler arasında depolanır. Fibrin oluşması sonucunda ise, pıhtılaşma reaksiyonunu aktive eder. Birkaç gün sonra ortamda fibroblastlar belirir. Oluşan fibrin yıkımı yeterli düzeyde olmazsa, oluşan bu fibrin, adezyon için matriks sağlar. Fibrin üretimi fazla olur ise, peritoneal plazmin'in fibrini yıkımlama kapasitesi aşılmış olacağı için, fibröz matriks oluşur. Bu fibröz matriks, fibrinolizis yeterince hızlı olmadığından dolayı, fibroblastlardan salınan kollajen ile oluşur. Bunlar; adezyonlardır. Olgun adezyonlar; kan damarları ve elastin içeren mezotel hücreleri ile çevrili fibrinlerdir (Buckman ve ark., 1976a; Dargenio, Cimino, Ragusa, Garcea, & Stella, 1986; Gomel ve ark., 1996; Guyton, 1975; Ryan ve ark., 1971; diZerega, 1997). Adezyon dokusu, sinir hücreleri de içerebilir (Tulandi, Chen, Al-Took, & Watkin, 1998).

Adezyon formasyonu ve remodelingin, fibrinolizisdeki rolü kritiktir. İnaktif halde bulunan bir enzimi aktif hale geçirebilen bir prekürsör olan plazminojen,

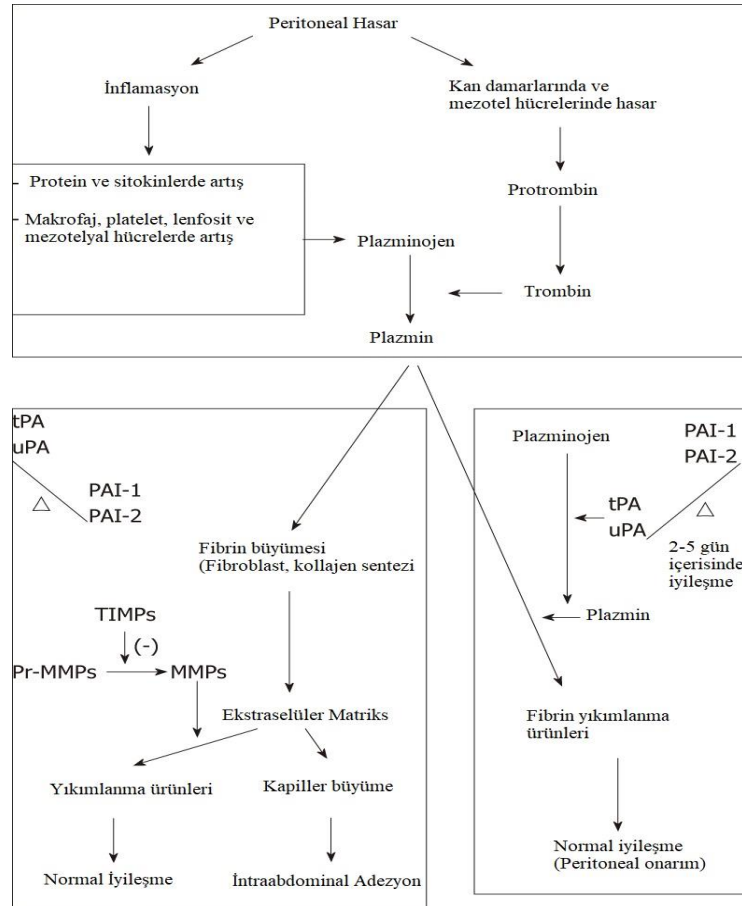
plazminojen aktivatörleri (PA) tarafından plazmin haline getirilir. Bunlar doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörüdür (uPA). Fibrinogen aktivasyonunun peritoneal alanda %95'inden tPA sorumludur (Şekil 7) (Holmdahl, Eriksson, al-Jabreen, & Risberg, 1996).



Şekil 7. Fibrinolitik sistem. (tPA, doku plazminojen aktivatörü; uPA, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; PAI, plazminojen aktivatör inhibitörü) (Reijnen, Bleichrodt, & van Goor, 2003, s. 534).

Plazminojen aktivatörleri; sistein proteinazlar, aspartil proteinazlar ve metalloproteinazlar gibi endoproteinazlar ailesindendir. Mezoteliyal hücreler, makrofajlar ve endoteliyal hücreler periton'u çevrelerken, PA'da üretebilirler (van der Poll ve ark., 1991). Dokuda yüksek konsantrasyonda plazminojen bulunurken, çok düşük konsantrasyonda bulunan PA ise büyük miktarda plazmin üretimi için yeterlidir (Mignatti, & Rifkin 1993). Plazmin'in en önemli görevi; fibrini parçalayıp, etkin bir biçimde fibrinin kendisini sekiz alt yıkım ürününe indirgemesidir. Plazmin'i α-2 antiplazmin, α-2 makroglobulin, α-1 antitripsin gibi proteaz inhibitörleri inhibe edebilir. Plazminojen aktivasyon inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2), uPA ve tPA'yı inhibe etmesiyle, plazminojen aktivasyonu engellenir. Aktivatörler ve inhibitörler belirli bir etkileşimle süreci yürütürler. Mezoteliyal hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve endoteliyal hücreler gibi çeşitli hücrelerce PAI-1 üretilir. Bu hücreler plazminojen aktivatörlerinin üretimine de katılır. Plazmin aktivatörleri ile kompleksler kurularak PAI-1 etkisiz hale getirilir. PAI-2 ise; endoteliyal hücreler, mezoteliyal hücreler, monositler ve fibroblastlarca üretilir. Plazminojen aktivatörleriyle PAI-2'nin etkileşimide daha zayıftır (Reijnen, Bleichrodt, & van Goor, 2003). PAI-2, hasarlanan

peritoneal doku onarımında rol oynayabilir (Andreasen, Georg, Lund, Riccio, & Stacey, 1990). Mezotelial dokuda tPA, uPA ve PAI-1 bulunurken, submezotelial tabakada sadece uPA ve PAI-1 bulunur. Yangılanmış peritonda tPA'nın görünmesi azalmışken, submezotelyumda PAI-1 görünümü artmıştır. tPA, peritoneal boşlukta fibrinin yıkımında önemli rol oynar. Bunun nedeni; submezotelyumda değil, mezotelyumda bulunmasıdır. Cerrahi müdahale esnasında mezotelial hasarın tPA'yı ortadan kaldırıp, PAI-1'i ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Şekil 8) (Holmdahl, Falkenberg, Ivarsson, & Risberg, 1997).



Şekil 8. Plazminojen aktivatörleri ve plazminojen inhibitörleri arasındaki denge. (TIMP: Metalloproteinazların doku inhibitörleri; MMP: Matriks metalloproteinaz; tPA: Doku tipi plazminojen aktivatörü; uPA: Ürokinaz tipi plazminojen; PAI: Plazminojen aktive edici inhibitör) (Arung, Meurisse, & Detry, 2011, s. 4548).

Ekstrasellüler matriksin (ECM) proteolizi, normal doku iyileşmesinin ayrılmaz aşamaları olan iltihaplanma, hücrel göç, anjiyogenezis, proliferasyon ve doku yeniden şekillenmesi için kritiktir (Clark, 1996; Murphy, & Gavrilovic, 1999; Parks, 1999). Geniş bir proteolitik aktivite aralığına sahip matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi birçok endoproteinaz sınıfları tanımlanmıştır. Normal olarak MMP, kapsamlı

yeniden modellemeye maruz kalan dokular haricinde, normal yetiřkin dokusunda dūřuk bir seviye gōsterir (Borden, & Heller, 1997; Clark, 1996; Murphy, & Gavrilovic, 1999; Parks, 1999; Salamonsen, 1996).

Matriks metalloproteinazlar, doku onarımıyla birlikte birēok fizyolojik ve patolojik doku yenilenmesi işlemlerinde proteolitik aktivitenin önemli aracı olarak kabul edilir. Bunlardan biri; ekstrasellüler matriks'in remodelingidir. Matriks metalloproteinazların, indirgeme işlemini yapabilmek iēin ēinkoya ihtiyaēı vardır. Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), yaklaşık 28 enzimden oluşan, hūcre-matriks kompozisyonunun dūzenlenmesinde önemli rol oynayan önemli ekstrasellüler proteazlardır ve ayrıca *MMP*'ler ana olarak 4 farklı sınıfa bōlünmüřtūr, ayrıca herbirinin farklı rolleri ve önemleri vardır (Tablo 3) (Birkedal-Hansen ve ark.,1993; Woessner, 1991).

Kollajenazlar (*MMP-1, -8, -13*) fibriler tipteki kollajenlerin indirgeme işlemini katalize ederler. Jelatinazlar (*MMP-2, -9*) isimlerini aldıkları jelatinleri indirgerler, aynı zamanda bazal membran proteinlerini ve ēözölmez elastini indirgerler. Geniř spektrumlu proteinazlardan (*MMP-3, -7, -10, -11*) stromelisin-1 (*MMP-3*), stromelisin-2 (*MMP-10*) ve matrilisin (*MMP-7*) proteoglikanların parēalanmasında aktif rol oynarlar. Son olarak ise membran tipi metalloproteinazlar (*MMP- 14, - 17*) bir dizi ECM molekülünü indirgeyebilir (Puente, Penda, Llano, Velasco, & Lopez-Otin, 1996; Sato ve ark.,1994; Takino, Sato, Shinagawa, & Seiki, 1995; Will, & Hinzmann, 1995). Ayrıca *MMP-14*, kollajen I-II-III üzerinde yıkımlayıcı etkiye sahiptir (Ohuchi ve ark., 1997). Bu *MMP*'lerden sonra makrofajlara özgū bir metalloelastaz tanımlanmıştır (*MMP- 12*) (Tablo 3) (Shapiro ve ark., 1992).

Tablo 3. *MMP* enzimlerinin substrat özgülüklerine göre sınıflandırılması (Uslu, & Dengizek Eltas, 2015, s. 82).

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
1.Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz Nötrofil kollajenaz Kollajenaz 3 Kollajenaz-4	<i>MMP-1</i> <i>MMP-8</i> <i>MMP-13</i> <i>MMP-18</i>	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG Kollajen Tip 1, 2, 3, PG Kollajen Tip 1, 2, 3 Kollajen I
2.Jelatinazlar	Jelatinaz A Jelatinaz B	<i>MMP-2</i> <i>MMP-9</i>	Jelatin, kollajen IV, V, VII; Jelatinazlar X, XI, elastin Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
3.Stromelisinler	Stromelisin 1 Stromelisin 2 Stromelisin 3	<i>MMP-3</i> <i>MMP-10</i> <i>MMP-11</i>	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
4.Membran tipi <i>MMP</i>'ler (<i>MT-MMP</i>'ler)	<i>MT1-MMP</i> <i>MT2-MMP</i> <i>MT3-MMP</i> <i>MT4-MMP</i> <i>MT5-MMP</i> <i>MT6-MMP</i>	<i>MMP-14</i> <i>MMP-15</i> <i>MMP-16</i> <i>MMP-17</i> <i>MMP-24</i> <i>MMP-25</i>	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN Agrekan, FN, laminin, tenaskin Kollajen III, FN, jelatin Jelatin PG Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
5.Matrilizinler	Matrilisin 1 Matrilisin 2	<i>MMP-7</i> <i>MMP-26</i>	Serin proteaz inhibitörleri Kollajen IV, FN, jelatin, VN
6.Diğerleri	Metalloelastaz RASI-1 Enamelisin X-MMP CA-MMP CMMP Epilisin	<i>MMP-12</i> <i>MMP-19</i> <i>MMP-20</i> <i>MMP-21</i> <i>MMP-23</i> <i>MMP-27</i> <i>MMP-28</i>	Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin Agrekan, amelogenin Tanımlanmamıştır Tanımlanmamıştır Tanımlanmamıştır Tanımlanmamıştır

PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin

Matriks metalloproteinaz'ların potansiyel zararlı etkilerinden dolayı, aktiviteleri sıkı bir şekilde denetlenir ve düzenlenir. Transkripsiyonel düzeyde, çözünür faktörler ve hücre- matriks ve hücre- hücre etkileşimleri *MMP* üretiminin güçlü indükleyicileri veya baskılayıcılarıdır (Birkedal-Hansen, 1995). Oysaki *MMP*'lerin proteolitik aktivitesi, hücre çevresi ve hücre dışı ortamda *MMP*'nin doku inhibitörleri olan *TIMP*-1'den *TIMP*-4'e fizyolojik inhibitörler ile, *MMP* aracılı proteoliz salgılayan proenzimin aktivasyonu ile kısmen düzenlenir (Borden, & Heller, 1997; Gomez, Alonso, Yoshiji, & Thorgeirsson, 1997). Matriks metalloproteinaz'ların aksine, *TIMP*'ler çok daha fazla dokuda bulunabilir. Ayrıca, *MMP*'lerin proteolitik aktivitelerini inhibe etmenin yanı sıra, hücre göçünü, anjiyogenezisi ve hücre büyümesini düzenler (Blavier, Henriët, Imren, & Declerck, 1999; Borden, & Heller, 1997; Gomez ve ark., 1997; Kostoulas, Lang, Nagase, & Baici, 1999; Parks, 1999; Sang, 1998). Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların da *TIMP*'lerin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (Borden, & Heller, 1997; Gomez, 1997; Parks, 1999; Salamonsen, 1996). Anlatılan süreçlerin anahtar bileşenleri *MMP*'ler ve *TIMP*'ler olduğundan, koordineli ve dengeli olmaları normal yara iyileşmesi için kritik kabul edilir (Clark, 1996; Murphy, & Gavrilovic, 1999; Parks, 1999).

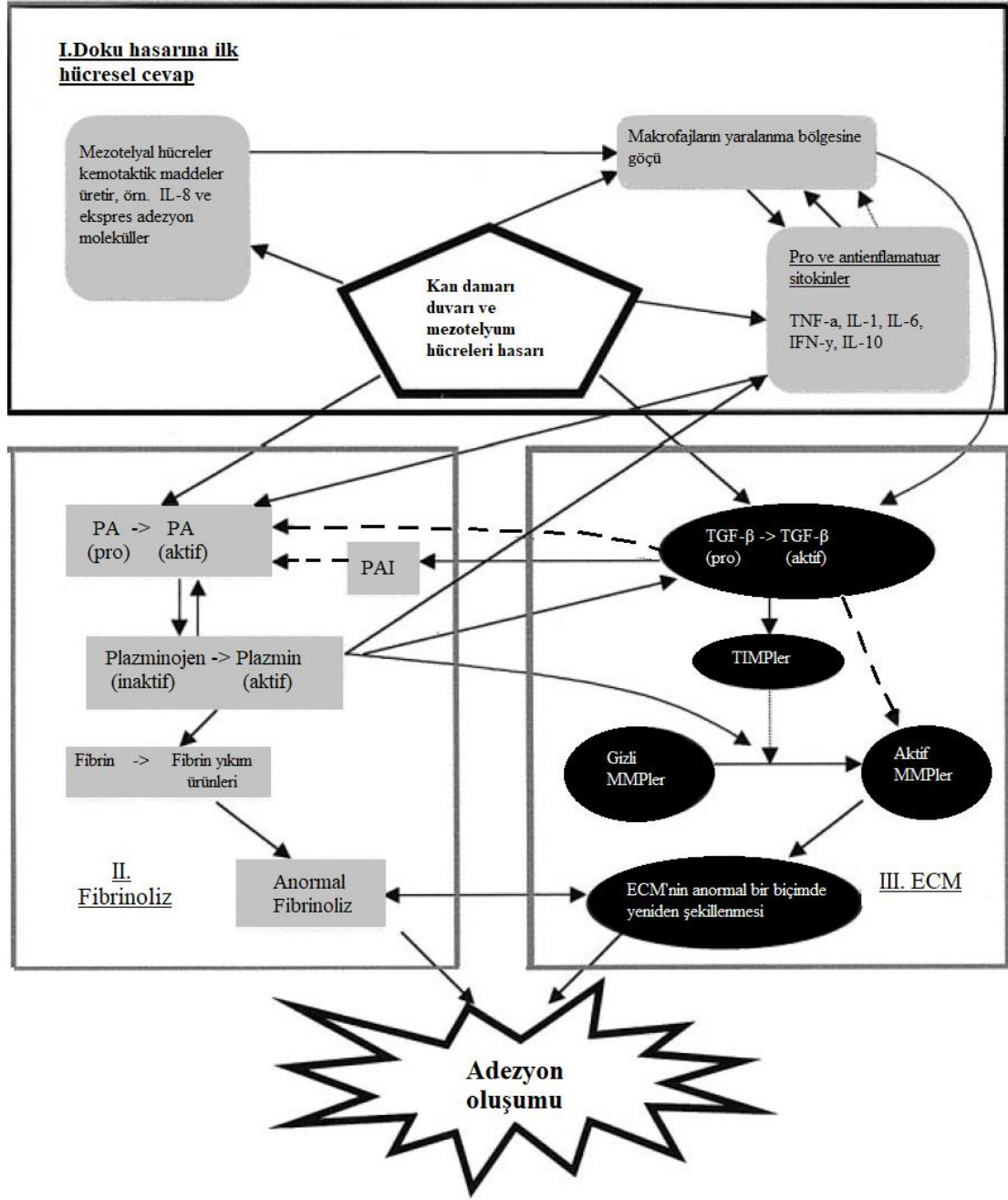
Cerrahi müdahale yapıldığında peritoneal sıvıda hem PA/PAI, hem de MMP/TIMP dengesinin bozularak, adezyona yol açtığı gösterilmiştir (Sharpe-Timms ve ark., 1998).

Yara iyileşmesinin normal bir biçimde gerçekleşmesinde *TGF-β1*, önemli bir faktördür. Bu etkinliğini peritoneal yara iyileşmesinde fibrozisi etkin bir şekilde uyarak gösterir. *TGF-β1*, makrofajlarda, yara bölgelerinde lenfositlerde ve trombositlerde bulunur (Cromack ve ark., 1987). İnflamatuvar yanıt gerçekleştiğinde, ilk olarak akut fazda peritoneal makrofajlar ve/veya mezotelial hücreler tarafından *TGF-β1* salgılanır (Offner ve ark., 1996). İnaktif formdaki *TGF-β1*, plazmin tarafından aktif hale getirilir. Aktif durumdaki *TGF-β1* fibrinolitik sistem üzerinde etkiye sahip olduğu gibi, adezyon oluşumunda da karmaşık bir etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda; pariyetal periton ve pelvik organların üzerini örten serozal yüzeylerde, ayrıca peritoneal sıvıda normalden fazla miktarda *TGF-β1* görülmesi ile, artmış postoperatif intraabdominal cerrahi adezyon insidansı arasındaki ilişki hem insanlarda hem de ratlarda gösterilmiştir (Chegini, Gold, Williams, & Masterson, 1994; Chegini, 1997; Chegini, Rong, Bennett, & Stone, 1999). Deneyssel olarak beş gün boyunca intraperitoneal olarak *TGF-β1* verilen ratlarda kontrol grubundan daha fazla adezyon gelişimi gözlenmiştir (Chegini, 1997). Transkripsiyon düzeyinde *TGF-β1*'in, MMP ve TIMP, PA ve PAI'yı düzenleyebileceği gösterilmiştir (Cheong ve ark., 2001). Ameliyat sonrası oluşan adezyonlarda, peritoneal sıvıda bulunan sitokin kompozisyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir. Salınımına plazmin'in neden olduğu görülen *TNF-α*, *IL-1* ve *IL-6*, fibrinolitik sistemle ilişkilidir (Ivarsson ve ark., 1998). İnterlöykin-1β ve *TNF-α*, tPA'nın ortaya çıkmasını hem protein hem de mRNA düzeyinde azaltma yönünde düzenleyebilir (Sitter, Gödde, Spannagl, Fricke, & Kooistra, 1996; Tietze ve ark., 1998).

Deneyssel olarak ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, intraabdominal *IL-1* verilmesi adezyon oluşumunu artırırken (Hershlag, Otterness, Bliven, Diamond, & Polan, 1991), yoğun bir şekilde adezyon bulunun hastalarda peritoneal sıvıda *IL-1* düzeyinde artış gözükmemiştir (Chegini ve ark., 1999). Yapılan başka bir çalışmada; deneyssel olarak ratlara *IL-6* verilmesinin adezyon oluşumunu artırıp, daha yüksek peritoneal yapışma oranlarına neden olduğu görülmüş (Saba ve ark., 1996), endometriozis'den bağımsız bir şekilde pelvik adezyonu olan hastalarda *IL-6*

düzeylerinde artış gözlemlenmiştir (Buyalos, Funari, Azziz, Watson, & Martinez-Maza, 1992). Antiinflamatuvar özellikleri bulunan interlökin-10 (*IL-10*) ve interferon-gama (*IFN-γ*) değerleri, intraabdominal adezyonu veya endometriozis'i olan hastalarda düşük düzeylerde bulunmuştur (Chegini ve ark., 1999). Ratlarda ameliyat sonrasında peritoneal sıvıda düşük miktarda *IL-10* bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda, ratlara intraabdominal olarak *IL-10* verildiğinde postoperatif adezyonların azaldığı görülmüştür (Holschneider ve ark., 1997).

İmmün sistemin adezyon oluşumunda kompleks bir etkisi vardır. Bu etkiden dolayı yapılan çalışmalarda elektif immunsupresif kullanımının, adezyonu azaltabileceği gözlemlenmiştir. Ratlara, *IL-1* ve *TNF-α* antikorum ayrı ayrı verildiğinde, intraabdominal adezyon oluşumunu azalttığı, birlikte verildiğinde ise oluşan adezyonların daha da azaldığı gözlemlenmiştir. Yara kollajen içeriği ve yara iyileşmesiyle ilgili hiçbir olumsuz gözlem yapılmamıştır (Kaidi ve ark., 1995). Deneysel olarak intraabdominal *TGF-β1* antikoru enjekte edildiğinde, enjekte edilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az düzeyde adezyon gözlemlenmiştir (Lucas, Warecka, Young, & Lee, 1996). Ratlarda intestinal doku nakli modelinde tacrolimus ile yapılan çalışmada; immunsupresyonun, hem *TGF-β1* düzeyinde hem de postoperatif intraabdominal adezyonlarda anlamlı düzeyde azalma sağladığı gösterilmiştir (Şekil 9) (Wasserberg, Nunoo-Mensah, & Ruiz, 2007).



Şekil 9. Adezyon oluşumunda üç önemli gidiş yolu. (I) doku hasarı için başlangıç hücresel yanıt, (II) fibrinoliz, (III) ekstrasellüler matris bileşenleri. Koyu çizgiler stimulator etkiler, kesikli çizgiler inhibitör etkileri göstermekte. (ECM=ekstrasellüler matris; MMP=matriks metalloproteinaz; TIMP=metalloproteinaz doku inhibitörü; PA=plasminojen aktivatörü; PAI=plasminojen aktivatör inhibitörü; TNF- α =tümör nekrozis faktör α ; IFN- γ =interferon- γ ; IL=interlöykin) (Cheong ve ark., 2001, s. 560).

2.5. Peritoneal Adezyonların Tarihçesi

İleus, bağırsak fonksiyonun kısmi kesintiye uğraması ya da patolojik olarak distal bağırsak segmentine içerik geçmemesi olarak tanımlanabilir. Geçmiş dönemlerde, doğal olarak bağırsak patolojilerinde ele alınan ilk durum ileus idi. İntraabdominal adezyona ilişkin bilgiler, bağırsak tıkanıklığı ve patolojisinin nasıl oluştuğunu açıklamaya dayanmaktadır (Bumin, 1983; Livingston, & Passaro 1990). İleus ile ilgili ilk cerrahi işlem MÖ. 350 yılında Praxagoras'ın bağırsak-deri fistülü oluşturarak, ileus'u tedavi etmesidir. Uzun yıllar boyunca ileus'lar yüksek mortaliteye sahip bir sorun olmuştur. Bunun nedeni; yeterli teknolojik ilerlemenin olmaması, yetersiz asepsi-antisepsi, ameliyat dışı işlemler (hastaya kurşun gibi ağır metallerin yutturulması vb.), ağrı kesmek için afyonlu ilaçların verilmesi gibi yöntemlerdir (Bumin, 1986; Shackelford, 1986).

Günümüze gelene kadar birçok gözlem yapılmıştır. Bir hayvana laparotomi uygulandığında bağırsaklarda küçük spontan kasılmalar görülmüştür. Goltz (1982) ameliyat sırasında bağırsakları gözlemlerken, medulla spinalis'in bölünmesinin kendiliğinden kasılmaları büyük ölçüde artırdığını belirtmiştir (Neely, & Catchpole, 1971). Bu gözlem, ileus'a dair ilk defa spinal refleksin bağırsaklar üzerindeki inhibe edici etkisinin kanıtlanmasını sağlamıştır (Livingston, & Passaro 1990).

Hodgkin (1836); enfeksiyon odaklarıyla bağırsak kıvrımları arasında adezyon oluşumuna eğilim bulunduğunu belirtmiştir.

Bilim insanlarının yaptığı çalışmalar sonrasında laparatomilerde özellikle lenf damarları, bazen de kan damarlarının pıhtılaşması ya da yanlışla ligatüre edilmesiyle geçici fibröz adezyonlar oluştuğu, sonrasında bunların kalıcı hale dönüşebileceği bildirilmiştir (Ballie, 1833; Cruveilhier, 1849; Paget, 1870; Replogle, Johnson, & Gros, 1966; Treves, 1888). Ballie (1833), oluşan adezyonların içinde kan damarlarının bulunduğunu yaptığı çalışmalar ile belirlemiştir.

İntraabdominal adezyonun neredeyse bütün laparotomi ameliyatları sonrasında geliştiği görülmüştür. Adezyon gelişimi sonucu daha başka ameliyatlara gereksinim ortaya çıkmakta, ancak yapışıklıklar bu ameliyatların yapılmasını güç bir hale getirmektedir (Ellis ve ark., 1999; Menzies, & Ellis, 1990). Batın ameliyatlarının teknik olarak gelişmesini takiben, abdominal adezyonların yalnızca cerrahların sorunu olmadığı anlaşılmış olup, örneğin over kistinin alınmasından 4 yıl sonra adezyon

nedeniyle ölümcül bir ince bağırsak obstruksiyonu gözlemlenmiştir (Battle, 1883; Bryant, 1872).

Zaman geçtikçe yapılan abdominal cerrahi ameliyatlarının artması ve teknolojinin ilerlemesi ve buna paralel olarak cerrahi tekniklerin gelişmesi, peritoneal adezyonların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Deneysel olarak ilk peritoneal adezyon von Dembowski'nin pariyetal adezyonu eksize edip, abrazyona uğratması sonucu oluşturulmuştur (von Dembowski, 1888). Franz (1902) ise; köpekler üzerinde aynı çalışmaları yürütmüş ve benzer sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir.

İntestinal obstruksiyonlar hakkında yapılan ilk ciddi çalışma 1888-1898 yılları arasında Gibson (1900) tarafından 1000 olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada; intestinal obstruksiyon nedenleri arasında boğulmuş fitiklar %35 ile ilk sıradadır, sonrasında %19 ile invaginasyon, üçüncü neden olarak ise %18,6 ile adezyonlar gelmektedir. Benzer bir çalışma, İngiltere'deki tüm hastanelerde 1925-1930 yılları arasında Vick (1932) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada akut bağırsak tıkanması şikayetiyle başvuran 6982 hasta incelenmiş ve bu hastaların %47,9'unda boğulmuş fitik varlığı, %7,3'ünde ise adezyonların bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarla aynı dönemde McIver (1932) ABD'de bulunan Massachusetts Hastanesi'nde 10 yıllık bir süreç içerisinde gözlem yapmış ve hastaneye bağırsak tıkanması şikayeti ile gelen 335 hastadan 147'sinin (%44) boğulmuş fitiklardan, 103'ünün (%30) adezyonlardan kaynakladığını, bu adezyonların %79'unun eskiden geçirilen bir laparotomiye bağlı olduğunu saptamıştır. Bundan 2 yıl sonra ise, Moss ve McFetridge (1934), New Orleans'da 511 akut bağırsak tıkanması vakasının %41'inin boğulmuş fitiklardan, %27'sinin ise adezyonlardan kaynakladığını bildirmişlerdir.

Wangensteen (1955) 1942-1953 yılları arasında, bağırsak tıkanmasına sahip 1252 hastanın, %10,2'sinde boğulmuş bağırsak fitiğine karşın, %31 oranında intraabdominal adezyona bağlı tıkanma gözlemlenmiştir. Yapılan abdominal cerrahi işlemi ne kadar çok yapılırsa, benzer oranda ameliyat sonrası adezyon oluşmaktadır. Aynı zamanda daha fazla sayıda hasta, oluşan fitiği boğulmadan ameliyat edildiğinden, bu fitikleri görme oranı azalmaktadır.

Adezyonlarla ilgili bilgiler 1960'lı yıllara gelene kadar sadece gözlem ve temel bilgilere dayanırken, bu yıllardan sonra daha çok deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Conolly ve Stephens (1968) ameliyat esnasında abdominal

organlara mekanik travmanın minimal düzeyde tutulması, peritoneal ve serozal defektlerin dikilmeyip açık bırakılmasının adezyon oluşumunu en az düzeyde tutacağı varsayımını kanıtlamak için ratlarda deneysel bir çalışma planlamışlardır. Batın ameliyatı sonrasında periton'u normal bir katgüt ile sürekli dikiş olarak kapattıkları deneysel grupta, peritonu dikmeden açık bıraktıkları gruba göre daha fazla intraabdominal adezyona rastladıklarını, aynı şekilde bağırsakları kuru gaz bezi ile sildikleri rat grubunda, ıslak nemli gaz bezi kullandıkları rat grubuna göre daha çok intraabdominal adezyona rastladıklarını bildirmişlerdir.

Ellis (1982); Londra'da 1962-1980 yılları arasında yaptığı erişkin onkolojik hastaları kapsayan araştırmasında, bağırsak tıkanması nedeni olarak %30 neoplazi, %26 adezyon ve %21 boğulmuş fıtık oranlarını belirlemiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak neoplazi olgularının oranının yüksek olmasının nedeni, çalışmanın erişkin onkolojik hastalarda yapılmasıdır.

İntraabdominal adezyonların en büyük sebebi %80-90 oranında daha önce geçirilmiş olan laparotomidir (Jones, 1987). Bu oranlara rağmen Weibel ve Majno (1973) post-mortem inceledikleri 298 olguda, herhangi bir ameliyat geçirmemiş olanlarda da intraabdominal adezyon gelişebildiğini ve bunun oranının %28 olduğunu bildirmişlerdir. Ameliyat geçmiş olan kişilerde oranı %67, cerrahi müdahalenin küçük olduğu hastalarda %51, büyük ameliyat geçirenlerde %72, birden fazla ameliyat geçiren kişilerde ise %93 olarak belirlemişlerdir. İntraabdominal adezyonların cerrahi girişimlerle ilişkili olduğu yapılan farklı çalışmalar ile ortaya konulmuş olup, günümüzde bağırsak obstruksiyonlarının en önemli nedeninin daha önce geçirilen ameliyatlardan sonucu oluşan adezyonlar olduğu saptanmıştır (Risberg, 1997; Zorluoğlu ve ark., 1991).

Nemir (1952); intraabdominal adezyon sonucu oluşan bağırsak tıkanıklığı tanısı konulan 142 hastanın 103'ünde (%72,5) daha önce yapılmış bir ameliyat geçmişi olduğunu, 29'unda (%20,4) abdominal yangısal apandisit, kolesistitis, divertikülitis gibi hastalık, 8'inde ise doğumsal adezyon bulunduğunu belirlemiş, 2 olguyu (%1,4) ise sınıflandıramamıştır.

İntraabdominal adezyonla ilişkili intestinal obstruksiyonlar, batının kaudal bölümünü ilgilendiren bazı cerrahi girişimler ve jinekolojik ameliyatlardan sonrasında daha çok oluşmaktadır (Shapiro, Granat, & Sharf, 1982). Adezyonun batının kraniyal

kısımında daha az gerçekleşme nedeni; büyük olasılıkla, pariyetal periton ile organların arasında bir bariyer gibi duran omentum'un, yapışıklığı önleyici özelliğidir. Raf (1969a, 1969b); Stockholm çevresinde ince bağırsak obstruksiyonu saptanan 2295 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, 1477 olguda (%64) obstruksiyon nedeninin batın içi adezyonlar olduğunu ve bu hastaların %86'sının daha önce ameliyat (%38 oranında apendektomi ile %28 oranında jinekolojik ameliyatlar) geçirdiğini belirlemiştir. Ayrıca ameliyat sonrası yapışıklığa bağlı bağırsak obstruksiyonlarının çoğunun ilk dört haftalık süreçte ortaya çıktığını belirlemiş ve bu obstruksiyonları "erken postoperatif obstruksiyonlar" olarak adlandırmıştır.

Türkiye'de ise önceki oranların aksine adezyon oluşması yönünde bir değişim olduğunu bildirilmiştir (Füzün, Harmancıoğlu, Tatar, & Yürekli 1989).

Peritoneal fizyoloji, yaranın normal iyileşme mekanizması ve adezyon oluşumu ile bilgi birikiminin artmasına paralel olarak adezyonun önlenmesi amaçlı birçok klinik ve deneysel çalışma başlamış olup, sayıları gitgide artmaktadır. Fibrinolizin, plazmin, heparin, fibrinolitik enzimler, polivinilpirolidon (PVP) gibi birçok madde adezyon önlenmesi amacıyla kullanılmıştır (Bryant, 1963; Collins, & Sandy, 1965; Hugh, & Ellis, 1964; Knightly ve ark., 1962).

2.6. Peritoneal Adezyonların Sınıflandırılması

Canlı yaşamının başlangıcından şu ana kadar geçen süreçte, periton yaralanmaları sonrasında oluşan intraabdominal adezyonlar canlı yaşamını kötü yönde etkileyen önemli etkenlerin başında gelmektedir. Bilim insanları, intraabdominal adezyonların farkına vardıktan sonra, çeşitli sınıflandırmalar yapmışlardır (Tablo 4-10) (Blauer, & Collins, 1988; Evans, McAree, Guyton, Hawkins, & Stakleff, 1993; Graebe ve ark., 1989; Kagoma, Burger, Seifter, Levenson, & Demetriou, 1985; Mazuji, Kalmbaheti, & Powar, 1964; Nair, Bhat, & Aurora, 1974; Siegler, Kontopoulos, & Wang, 1980).

Tablo 4. Evans'ın Adezyon Skoru (Evans ve ark., 1993, s. 231).

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

Tablo 5. Nair'in Adezyon Skoru (Nair ve ark., 1974, s. 850).

II. Nair'in Adezyon Skoru	
Evre 0:	Adezyon yok
Evre 1:	Organlar arasında veya bir organla periton arasında tek band
Evre 2:	Organlar arasında veya bir organla periton arasında iki band
Evre 3:	Organlar arasında birden fazla band veya peritona yapışık olmayan bağırsakların oluşturduğu kitle
Evre 4:	Organlar peritona yapışık veya yaygın adezyon

Tablo 6. Graebe Adezyon Skoru (Graebe ve ark., 1989, s. 54).

III. Graebe Adezyon Skoru	
Evre 0:	Adezyon yok
Evre 1:	Ameliyat bölgesi, karın duvarı ve / veya bitişik organlar arasında ince, ince avasküler adezyon
Evre 2:	Ameliyat bölgesi, karın duvarı ve / veya komşu organlar arasında ince vasküler adezyon
Evre 3:	Ameliyat bölgesi, karın duvarı ve/veya bitişik organlar arası yoğun vasküler adezyon

Tablo 7. Blauer'in Adezyon Skoru (Blauer, & Collins, 1988, s. 146).

IV. Blauer'in Adezyon Skoru	
Evre 0:	Hiç adezyon yok
Evre 1:	İnce veya dar, kolayca ayrılabilen adezyonlar
Evre 2:	Bir bölgeye sınırlı kalan adezyonlar
Evre 3:	Kalın ve yaygın adezyonlar
Evre 4:	Kalın ve yaygın adezyonlar, ek olarak viseral organlarla anterior ve/veya posterior karın duvarı arasında adezyonlar

Tablo 8. Kagoma'nın Adezyon Skoru (Kagoma ve ark., 1985, s. 950).

V. Kagoma'nın Adezyon Skoru	
Evre 0:	Tek bir adezyon var (omentum ensizyona veya sekumdaki dikişe ya da sekumdaki serozal sıyrıklara yapışmıştır)
Evre 1:	İki ayrı adezyon var
Evre 2:	İkiden fazla, multiple adezyonlar var
Evre 3:	Yoğun, opak adezyon var

Tablo 9. Mazuji'nin Adezyon Skoru (Mazuji ve ark., 1964, s. 1012).

VI. Mazuji'nin Adezyon Skoru	
Evre 0:	Adezyon yok
Evre 1:	Çok ince ve parçalı adezyon var
Evre 2:	Kolay ayrılabilen orta yoğunlukta ve parçalı adezyon var
Evre 3:	Kolay ayrılabilen ancak yoğun ve bütün adezyon var
Evre 4:	Kolay ayrılmayan çok yoğun bütün ve geniş adezyon var

Tablo 10. Siegler'in Adezyon Skoru (Siegler ve ark., 1980, s. 47).

VII. Siegler'in Adezyon Skoru	
Evre 0:	Adezyon yok
Evre 1:	İnce, avasküler, ince ve kolayca ayrılabilir adezyon
Evre 2:	Kalın, avasküler ve bir anastomozla birlikte boynuz bölgesi ile sınırlı
Evre 3:	Kalın, vasküler yaygın, genellikle bağırsak veya mesaneyi içeren adezyon

2.7. İntraabdominal Peritoneal Adezyon Oluşumunun Engellenmesi

Minimal invaziv cerrahi teknikler geliştirilmesine rağmen, cerrahi ameliyatların çeşitliliği ve karmaşıklığı intraabdominal peritoneal adezyonları kaçınılmaz kılmaktadır. Etkin uygulanan hemostaz, inflamasyon ve fibroblastların inhibisyonu, mezotel hücre proliferasyonunun ilerlemesi, hasarlı dokuların korunması için kullanılan çeşitli ilaçlar ve bariyer materyalleri üzerine yapılan çalışmalar, adezyonların engellenmesi konusuna artan ilgiyi göstermektedir (Şekil 10) (Gözüküçük, Bayramov, & Atabekoğlu, 2008).

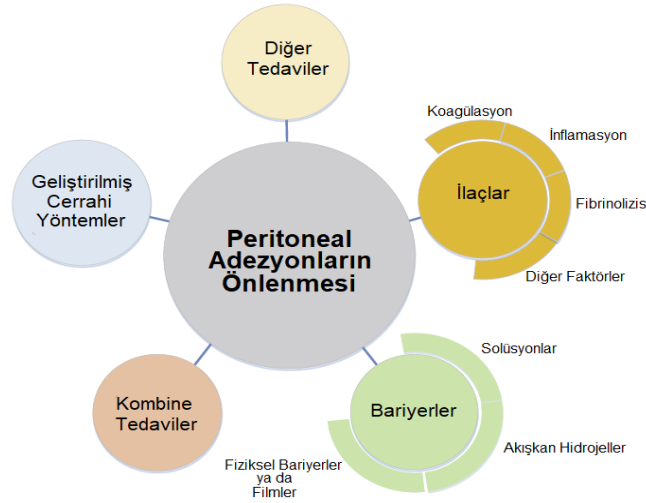
Postoperatif gelişen intraabdominal peritoneal adezyonlar her laparotomiden sonra yüksek oranda oluşmaktadır. Son zamanlarda cerrahi girişimlerin oranı artmıştır ve daha da artacaktır. Nekropsi üzerine çalışan araştırmacıların bildirdiğine göre, abdominal cerrahi insidansı %32'dir ve 60 yaşın üzerindekilerde %44'e tırmanmaktadır (Ellis, 2001).

Bu sonuçlara bakılınca postoperatif adezyonlarla ne kadar sık karşılaşıldığı görülmektedir. Adezyon sonucunda oluşan komplikasyonlar, canlıların hayatını olumsuz yönde etkilemektedir. Bundan dolayı adezyonları engellemek için birçok çalışma yapılmış olup, etkili olan yöntemler mekanik engelleme ve farmakolojik engelleme olarak iki ana başlık altında toplanmıştır (Rosin, 1985).

Adezyon gelişimini engellemede üç temel basamak vardır:

- 1) Peritoneal travmanın önlenmesi, azaltılması,
- 2) Travma sonucu oluşan yaranın ya da peritoneal mezoteliyal hücre hasarının hızla onarılması,
- 3) Travmayla oluşan yaranın normal iyileşme oluşurken hızlı iyileşmesini değil, çevre dokulara temas etmeden iyileşmesini sağlamaktır (Aysan, Demir, Kinaci, & Basak, 2005).

Bu basamakların dışında intraabdominal adezyon oluşumunun önlenmesi için uygulamada ve kullanılan materyallerde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır (Başak, 2007).



Şekil 10. Peritoneal adezyon önleme yöntemleri (Tang ve ark., 2020, s.88).

2.7.1. Cerrahi Teknik

Adezyon yaratmamak için periton'da iskemik dokuya sebep olacak cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve abdominal kaviteye yabancı madde girişinin engellenmesi, en önemli prensiptir (Risberg, 1997). Laparoskopik yöntemle yapılan ameliyatların çoğalması ile peritoneal travmanın daha az olacağı ve bunun sonucu olarak daha az adezyon gözlemleneceği düşünülmüştür. Laparoskopi için yapılan küçük kesiler adezyon insidensini azaltmışsa da, bu işlem için kullanılan aletler ve cerrahın parmakları adezyona neden olabilmektedir (Menzies, 1992; diZerega, & Tulandi 2008). Bağırsak obstruksiyonuna neden olan ya da periton'a girişi engelleyen adezyonlara eksizyon uygulanmasından ziyade, başka problemlere neden olan adezyonların ayrılması konusunda hala tartışma vardır. Yapışma yerinden ayrılan bu adezyonların %90-100 oranında tekrarladığı deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Yaygın olarak aksi düşünülse de, belirtilen nedenlerle bazı yayınlarda sadece obstrüksiyona neden olan adezyonların ayrılması uygun görülmektedir (Diamond, 1995; Operative Laparoscopy Study Group, 1991). Cerrahi ile oluşan travmayı en aza indirmek için dokuları çok dikkatli tutmak ve bu doku yüzeylerinin kurumasını önlemek amacıyla ıslatmak, aşırı sıcak yıkama sıvıları kullanmamak gereklidir. Islak tamponlar kuru olanlara oranla daha az travmatiktir ve daha az yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar. Ekartör, koter ve lazer endikasyonuna uygun olarak kullanılmalıdır. Peritoneal yüzeyler iskemi oluşumunu azaltmak için birbirine yaklaştırılmak zorunda değildir. Bu nedenle de mümkün olduğunca peritoneal

açıklıkları dikiş ile kapatmamak gerekir. (Bateman, Nunley, & Kitchin, 1982; diZerega, & Tulandi, 2008). Eğer dikiş uygulaması endike görülüyorsa az sayıda dikişin gerginlik oluşturmayacak şekilde konulmasına özen gösterilmelidir. Abdominal ensizyon kapatılmadan önce omentum karın organlarının üzerine serilmeli ve mümkünse anastomozlar omentum ile sarılmalıdır (Ellis, 1971; Holtz, 1984; Monk, Berman, & Montz, 1994).

Adezyonun önlenmesinde cerrahi tekniğin geliştirilmesinin çok önemli bir aşama olduğu uzun süredir bilinmesine rağmen, İsveç'te yapılan bir araştırma, cerrahların %85'inin peritona hala dikiş koyduğunu göstermiştir (Risberg, 1997). Gazlı bez, talk ya da eldiven pudrası ve emilmeyen dikiş ipliklerinin adezyonları arttırdığı geçmişten beri bilinmektedir. Nişasta granülomasının pudralı eldiven kullanıldığı zaman %5 oranında şekillendiği görülmüştür. Ellis (1998), iki kez yıkanan eldivenlerdeki nişasta pudrasının tamamen yok olmadığını göstermiştir.

2.7.2. İdeal Anti-adeziv Kullanımı

İdeal bir anti-adeziv ajan aşağıda belirtilen özelliklere sahip olmalıdır:

- 1) Peritoneal mezoteliyal hücrelere zarar vermemeli, intakt bir yapıda olmalıdır.
- 2) Peritoneal yara iyileşmesi aşamasında etkisi devam etmeli, iyileşmeyi hızlandırmalı ve olumsuz etki yapmamalıdır.
- 3) Kolay ve tam olarak absorbe olabilmelidir.
- 4) Uygun ve doğru dozda uygulanmalıdır. Düşük veya yüksek dozda uygulanan antiadezivler yararsız olabilir ve yüksek dozda uygulananlar absorbe olmayıp granülom oluşturup, daha çok adezyona yol açabilir.
- 5) Antiadezivin absorpsiyonu ne çok hızlı ne çok yavaş olmalıdır. İdeal absorpsiyon hızı, 48 ile 72 saat arasındadır. Yavaş absorbe olanlarda ise, granülom riski vardır.
- 6) Doku yüzeylerini separe edebilmeli ve bunu sağlayacak bir akışkanlığa sahip olmalıdır.
- 7) Nonreaktif olmalıdır.
- 8) Uygulanan yüzeyde bakteriyel üremeyi arttırmamalıdır.
- 9) Kullanımı kolay olmalıdır (Aysan ve ark., 2005; Burns, Colt, Burgees, & Skinner, 1997; Luijendijk ve ark., 1998).

2.7.3. Adezyon Önleyici Fiziksel ve Farmakolojik Ajanlar

Adezyon önleyici olarak fiziksel bariyerler ikiye ayrılır. Bunlar makro molekül içeren solüsyonlar ile yüzeyleri mekanik olarak birbirinden ayıran solid bariyerlerdir (Burns ve ark., 1997).

2.7.3.1. Mekanik Separasyon Amacıyla Uygulanan Absorbable Bariyer Solüsyonları

2.7.3.1.a. Kristalloidler

Yaklaşık 500 ml izoozmolar NaCl, 24 saatten daha kısa sürede absorbe edilir. Su ve elektrolitlerin periton'dan emilimi, daha hızlıdır. Kristalloid uygulanan çalışmalarda; hastaların yaklaşık %80'inde uygulamadan sonra yapışıklık gözlemlenmiştir (Fayez, & Schneider, 1987; Gervin, Puckett, & Silver, 1973). Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda Laktatlı Ringer solüsyonunun intraabdominal uygulamasının adezyonları engellediği gözlemlenmiştir (diZerega, & Campeau, 1994).

2.7.3.1.b. Dekstran 70 (Hyskon®)

Dekstran 70 (Hyskon®, Pharmacia, Uppsala, Sweden) %32 dekstran ve %5 dekstroz sıvılarının karışımlarından oluşan yüksek viskoziteye sahip adezyon oluşumunu engellemek için kullanılan bir solüsyondur (Çiçek, 2013; Wagaman, Ingram, Rao, & Saba, 1986).

Kanla karışmaması ve iletken olmaması gibi avantajları yanı sıra, oligüri ve böbrek yetmezliği riski nedeni ile yaşlı ve renal problemi olan hastalarda kullanılamaması dezavantajıdır. İşlemler yapıldıktan sonra, aletlere yapışması nedeniyle hızlıca yıkanması gerekmektedir (Çiçek, 2013).

Doku yüzeylerini kaplayıp silikonize edici bir etki gösterir ve bu özelliği sayesinde yaralanan yüzeylerin birbiri ile teması önlenir. Bu özelliğine ek olarak kalıcı olmayan bir asites oluşumu yapar. Oluşan bu asites bağırsakların yüzmesine sebep olur. Dekstran'ın bu etkileri nedeniyle adezyon oluşumunu erken dönemde engelleyip, kalıcı adezyon oluşumunu durdurduğu düşünülmektedir (Wagaman ve ark., 1986).

Dekstran'ın abdomende kaldığı süre molekül ağırlığına ve konsantrasyon oranına göre değişiklik gösterir. diZerega ve Hodger (1980), dekstroz içinde çözülmüş dekstran 70'i (Hyskon®) maymunların karın boşluğuna uyguladıklarında, periton'da ancak 5 güne kadar kaldığını, 7. günden sonra ise tamamen absorbe edildiğini gözlemlemişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada, ince bağırsakta abrazyon ve bağırsak anastomozu sonrası abdomen içine Dekstran 70 solusyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak; adezyonu anlamlı biçimde azalttığı, fakat Dekstran 70 solüsyonu uygulanan grupta yüksek düzeyde mortalite olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda görülen apselerin yerine, çalışma grubunda yaygın peritonitis'in daha sık olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak Dekstran'ın peritoneal defans mekanizmasını bozması, anastomoz yapılan yerlerde küçük kaçakların sınırlanamaması, periton'un absorbe ettiği sıvıların sıvı açığı oluşturmaması, absorbe olan Dekstran'ın volüm yüklenmesi ve sonrasında da ozmotik diürez sonucu dehidrasyona yol açması gösterilmektedir (Fabri, Ellison, Anderson, & Kudsk, 1983).

Dekstran uygulama sırasında intraabdominal alanda lokal fibrin konsantrasyonunu dilüe edip, pıhtı oluşumunu azaltır. Bu durum, polimorf nükleer nötrofillerin adezyon moleküllerini ekspre etmesiyle ilişkilidir. Dekstran 70'in asites, plevral efüzyon, geçici kilo alımı, vasküler ödem, hipertansiyon, alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, dissemine intravasküler koagülasyon gibi ciddi yan etkileriyle birlikte intraabdominal adezyonları önlemedeki etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır (Rozga, Ahren, & Bengmark, 1990; Wagaman ve ark., 1986; Wiseman, 1994;).

2.7.3.1.c. Hiyaluronik Asit

Hiyaluronik asit yapısal olarak stabil, toksisitesi bulunmayan ve yüksek molekül ağırlığına sahip bir polianyonik polisakkarittir. Tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit ünitelerini yapısında barındırır. Omurgalı canlıların tüm dokularında ve vücut sıvılarında bulunur. Ekstrasellüler matriks'i stabilize edici etkisi bulunur. Abdomene verilen hiyaluronik asit muhtemelen periton sıvısı gibi (diyaframdaki stoma'lardan) absorbe olmakta ve endojen hiyaluronik asit ile aynı şekilde (temel olarak lenf sıvısı ve kan içinde, az miktarda da karaciğerde) yıkımlanmaktadır (Reijnen, Meis, Postma, & van Goor, 1999).

Hiyaluronik asit, periton dahil olmak üzere, birçok vücut dokusunda anormal bağ doku oluşumuna sebep olmadan iyileşmeyi hızlandırmaktadır. İntraabdominal olarak verilen hiyaluronik asit serozal yüzeyleri kaplar ve bu organ yüzeylerini kaplayıcı özelliği sayesinde adezyonları engellediği düşünülmektedir. Serozal hasarlanmadan sonra kullanıldığı durumlarda etkili değildir (Reijnen ve ark., 1999; Rodgers, Johns, Girgis, Campeau, & diZerega, 1997; Sehgal, Baker, & Vezina, 1975).

Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda; intraabdominal uygulanan hiyaluronik asit'in adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucu olarak düşük molekül ağırlıklı ve düşük viskoziteli hiyaluronik asit'in daha etkili olduğu saptanmıştır (Rodgers ve ark., 1997).

Çekal ligasyon ve delme modeli uygulanarak enfeksiyona maruz bırakılan sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada; hiyaluronik asit ve hiyaluronik asit-karboksimetilselüloz'un adezyon üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Gözlem sonucunda generalize bir peritonitis durumunda ortamdaki hiyaluronik asit'in, kontrol grubu ile hiyaluronik asit-karboksimetilselüloz grubuna göre adezyonları ve apse oluşumunu anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur (Reijnen ve ark., 1999).

2.7.3.1.ç. Hiyaluronik Asit-Fosfat Tamponlu Salin (Sepra-coat®)

Hiyaluronik asit-fosfat tamponlu salin ile kombine edildiğinde elde edilen makromoleküler bir solüsyon (Sepracoat®, Genzym, Cambridge, Massachusetts, ABD) peritoneal yüzeylere ameliyat esnasında uygulanır ve bu yüzeyleri direkt travmatik etkilerden korur. Yapılan deneysel hayvan modellerinde, bu solüsyonun etkin olarak serozal hasarı, inflamasyonu ve postoperatif adezyonları azalttığı belirlenmiştir (Diamond, 1998; Remah, 2010).

2.7.3.1.d. Karboksimetil Selüloz

Karboksimetil selüloz, monoklor asetat'ın selüloza olan reaksiyonundan hazırlanan bir polisakkarittir. Karboksimetil selüloz %1'lik oranda rat periton'una uygulandığında, adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (Çoşkun, İrfanoğlu, & Hatipoğlu, 1992).

Karboksimetil selüloz'un adezyon formasyonunu azaltma mekanizması çok açık değildir. Batına verildiğinde hasar görmüş olan peritoneal yüzeyleri su çekerek

birbirinden ayırır, aynı zamanda travmalı peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adezyon oluşumunu engeller (Gervin ve ark., 1973). Su çekip teması engellemesine suda yüzme etkisi yani “hidroflotasyon etki” denir. Ayrıca karboksimetilselüloz periton’un serozal yüzeylerini kaplayarak, hasarlı dokunun diğer yüzeylere temasını engeller. Bu etkisine de “silikonize etki” denir. Diğer bir özelliği ise, fibroblastik aktiviteyi bozmasıdır (Alponat ve ark., 1997a).

Ratlar üzerinde yapılan ventral herni modelinde, polipropilen yama ile bağırsak halkalarının arasına karboksimetil selüloz membran konmuştur. Gözlenen sonuçlara göre adezyonlar anlamlı olarak azalmış, fakat histolojik değerlendirmede yara iyileşmesinde bozulma olduğu belirlenmiştir (Alponat ve ark., 1997a).

2.7.3.1.e. Icodextrin Solüsyonu

Icodextrin (Adept[®], Baxter Healthcare, IL, ABD); yüksek molekül ağırlıklı, mısır nişastası hidrolizi ile elde edilen alfa 1-4 bağları olan elektrolit solüsyonundaki glukoz polimeridir. Solüsyon intraabdominal olarak uygulandığında, periton içerisinde kolloid osmotik ajan olarak 3-5 gün süreyle kalır. Volüm yükü oluşturmada periton’dan emilip, sistemik dolaşıma peritoneal lenfatik drenajla dökülür ve alfa-amilaz ile hidrolize edilerek renal yolla atılan düşük molekül ağırlıklı oligosakkaritlere dönüşür. Icodextrin’in %4’lük solüsyonunun suda çözünme özelliği vardır (Remah, 2010; Verco ve ark., 2000; diZerega ve ark., 2002).

Icodextrin’in yavaş emilmesinin nedeni büyük molekülü olmasıdır. Bu nedenle, periton’daki lenfatik damarlardan yavaş emilir. Yavaş emilmesinden dolayı abdominal boşlukta daha uzun süre kalır ve hasarlı peritoneal yüzeylerin birbiri ile temasını önleyerek adezyon profilaksisi sağlar (Aysan, Basak, Kinaci, Yanar, & Coskun, 2007)

Uzun süreli peritoneal kullanımında peritona zarar vermediği görülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucunda İcodextrin’in (%4) osmotik ajan olarak dekstroza göre ve diğer standart solüsyonlara göre daha biyoyumlu olduğu görülmüştür. Bunun en önemli nedenleri, glikoz içermemesi ve plazmaya izoosmolar olmasıdır. Osmotik stres, yüksek glukoz seviyesi ve mediatör aktivasyonuna bağlı kronik periton hasarı, icodextrin (%4) kullanarak en aza indirilebilir (Cooker, Holmes, & Hoff, 2002).

Icodextrin’in adezyon profilaksisindeki en büyük avantajlarından biri de yavaş emilmesidir. Periton boşluğundan lenfatikler aracılığıyla glukozu göre %20 oranında

daha yavaş emilir. İlk olarak amilaz yardımıyla 1- 4 glukozidik bağları hidrolize olur ve dekstrin sonrasında maltoz, izomaltoz, maltotrioz, maltotetroz gibi oligosakkaritlere dönüştürülür (Mistry, Gokal, & Peers, 1994). Icodextrin'in sıvı ve sodyumu uzaklaştırmada çok etkili olduğu görülmüştür. Bu etkiyi, sıvılarda yaklaşık 8- 12 saatlik bekleme süresi ile gerçekleştirir (Garcia-Lopez, & Lindholm, 2009).

Icodextrin'in fagositleri suprese etme oranı glukoz içeren solüsyonlara göre daha azdır. Periton'da bulunan proteinler de düşük oranda glukolize olduğundan, glukolize bağlı son ürün oluşturma olasılığı, ayrıca peritoneal fibrozis ve skleroz gelişim olasılığı daha düşüktür (Millar, & Dawnay, 1995).

Yapılan çalışmalarda bu orandaki İcodextrin (%4) solüsyonunun adezyon formasyonunu azalttığı ve önlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca anastomoz güvenliği ve enfeksiyon komplikasyonlarının kabul edilebilir düzeyde olduğu belirlenmiştir (Menzies ve ark., 2006; Remah, 2010; diZerega ve ark., 2002). Laparoskopik adezyolizis sonrası postoperatif intraabdominal adezyonlar için icodextrin (%4) kullanımı, ABD'de Food Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (Metwally, Watson, Lilford, & Vandekerckhove, 2006).

Icodextrin'in temel amacı, peritoneal diyaliz sağlamaktır. Peritoneal diyaliz için çok etkili ve diğer geleneksel solüsyonlara göre ise diyaliz süresi daha uzun olan bir solüsyondur. Yapılan çalışmalarda periton zarını koruduğu görülmüştür ve uzun etkili olması bu özelliğine bağlanmaktadır. Bunun nedenleri ise; glukoz içermemesi, az miktarda glukoz yıkım ürünleri bulundurması ve izoosmolar olmasından dolayıdır (Martikainen, Teppo, Gronhagen-Riska, & Ekstrand, 2005; Moriishi, Kawanishi, Watanabe, & Tsuchiya, 2005). Ayrıca peritonitis bulunan hastalarda icodextrin (%4) kullanımı, peritonitis'in hızını ve gidişatını değiştirmez (Gokal, Mistry, & Peers, 1995).

Icodextrin ve metabolitlerinin idrar ile atılımı rezidüel böbrek fonksiyonlarıyla doğru orantılıdır (Moberly, ve ark., 2002).

2.7.3.1.f. Povidon

Batın ameliyatları esnasında el ile yapılan manipulasyonlar veya periton'a değen gazlı bez, peritoneal dokunun temel yaralanma mekanizmasıdır. Birkaç görüşe göre; ameliyatta manipulasyondan önce hasarlanabileceği düşünülen tüm yüzeyler temastan

önce povidon gibi hidrofilik bir polimer ile kaplanırsa, oluşması muhtemel olan hasarın azalacağı düşünülmektedir. Periton yüzeylerinin travma sonucu yaralanması adezyon oluşumunda primer faktörse, povidon veya benzeri bir hidrofilik polimer ile doku yüzeyleri kaplanarak nemli kalmaları sağlanabilirse adezyon oluşumu azaltılacaktır. Peritoneal yüzeyde hasar olduğu zaman ise, yüzey povidon ile kaplanarak, yüzeylerin birbiri ile teması engellenecek ve adezyon oluşumu gerçekleşmeden iyileşme olacaktır. Yüksek molekül ağırlıklı ve konsantre polimer solüsyonlar, yüksek viskoziteli olmalarından dolayı periton'dan yavaşça uzaklaştırılacağı için etkinlikleri arttırılmış olacaktır (Goldberg, Sheets, & Habal, 1980).

Bu teorilerden yola çıkılarak sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada; periton içi povidon ve dekstran uygulanmasının adezyon formasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemede cerrahi manipulasyondan önce bu tarz maddeler ile kaplanan peritoneal yüzeylerin hasara uğramadığı belirlenmiştir (Goldberg ve ark., 1980).

Bu bilgiler ışığında bakıldığında hidroksietil nişasta, polivinil alkol ve polietilenglikol gibi suda çözülen polimerler de adezyon profilaksisi için ümit vericidir (Arakawa, & Timasheff, 1985; Falk ve ark., 1998).

2.7.3.1.g. Amniyon Sıvısı

Sezeryan ameliyatları sonrasında, laparotomilerden daha az adezyon olduğu gözlemlenmiştir. Amniyon kesesi ve fetüs arasında ise, adezyon oluşmamaktadır. İrin olduğu durumlarda fibrin oluşmaması, fibrinin lökositler tarafından sindirildiğini düşündürmüştür. Bu bilgiler ışığında, adezyonların engellenmesinde hiperlökositoz mekanizmasının kullanılması amacı ile amniyon sıvısı denenmiştir. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda amniyon sıvısının böyle bir etkisi görülmemiştir (Hellebrekers, Trimbo-Kemper, Trimbo, Emeis, & Kooistra, 2000).

2.7.3.1.h. N,O-Karboksimetil Kitosan

Hiyaluronik asit benzeri uzun zincirli bir polisakkarit olan N,O-karboksimetil kitosan, sıçanlarda batin kapatılmadan önce uygulandığında, adezyonun hem

insidansını, hem de yoğunluğunu anlamlı düzeyde azalttığı saptanmıştır (Costain, Kennedy, Ciona, McAlister, & Lee, 1997).

2.7.3.1.i. Halofuginon

Kollajen tip 1 sentezi inhibitörü olan halofuginon'un sıçanlarda intraabdominal ya da oral olarak verildiği zaman, adezyon sayısı ve şiddetini azalttığı gözlemlenmiştir (Nagler ve ark., 1998).

2.7.3.1.i. Nitrik Oksit

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz tarafından L-arginin'den sentezlenir. Nitrik oksit'in vazodilatör etkisi, trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi ve nötrofil infiltrasyonunu önleyici etkisi vardır. Sıçanlarda batin kapatılmadan önce ve sonrasındaki üç gün batin içine nitrik oksit kaynağı olarak L-arginin verildiğinde adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı belirlenmiştir (Ozden, Bostanci, Sarioglu, Taskiran, & Tetik, 1999).

2.7.3.2. Mekanik Separasyon Amacıyla Uygulanan Absorbe Olabilen Katı Maddeler (Sentetik Solid Bariyerler)

2.7.3.2.a. Politetrafloroetilen Membran (Gore-Tex®)

Politetrafloroetilen membran (Gore-Tex®, WL. Gore Company, Flagstaff, AZ, ABD) biyomateriyaller arasında en inertlerinden biridir. Üzerinde bulunan küçük porlar (1µm'den küçük) ile hücresel geçişe izin vermeyen ve doku yapışmasını inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik, nontoksik ve dokudan absorbe olmayan sentetik bir adezyon bariyeridir. Oksidize rejenere selüloz ve hiyaluronik asit filmin aksine, politetrafloroetilen membran dokuya dikiş ile tutturulmaktadır. Adezyon oluşumunu ve yaralanma tipine göre oluşan reformasyonu engeller (Magro, Mita, Bracco, Coccia, & Scarselli, 1996). Politetrafloroetilen'in etki mekanizması hasarlanan periton yüzeylerinin birbirinden ayrı tutulmasını sağlayarak iyileştirmektir. Periton üzerine yerleştirilen politetrafloroetilen membran elektron mikroskobu ile incelendiğinde, membranın mezotel hücrelerine etki etmeden iyileşmeyi sağladığı ve adezyon oluşumunu engellediği görülmüştür (Haney, & Doty, 1992). Daha sonra miyom

ameliyatı geçiren 27 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmada, politetrafloretilen membranın adezyonları anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (Haney ve ark., 1995). Politetrafloretilen membranın uygulandığı bölgeye dikiş ile tutturulması ve ikinci bir ameliyat gerektiğinde bu dikişin çıkarılması, kullanımını kısıtlayan etkenlerdir (Haney ve ark., 1995).

2.7.3.2.b. Oksidize Rejenere Selüloz (Interceed®)

Yapılan klinik gözlemlere göre oksidize rejenere selüloz (Interceed®, Johnson, & Johnson, Canada), bir bariyer meydana getirerek ve aynı zamanda bölgede bulunan travmatize peritoneal yüzeyleri fiziksel olarak ayırarak bu yüzeylerde adezyon oluşumunu önler (Burns ve ark., 1997). Oksidize rejenere selüloz dikiş kullanmadan periton'a kendi yapışır. Akut bir travması olan peritoneal yüzeye uygulandığı zaman 8 saat içinde jel haline gelir ve 28 gün içinde makrofajların enzimleri tarafından monosakkaritlerine yıkımlanarak emilir (Azziz, 1993; diZerega, & Campeau, 1994; Franklin, 1995; Interceed (TC7) Adhesion Barrier Study Group, 1989; Li, & Cooke, 1994; Remah, 2010; Sekiba, 1992). Oksidize rejenere selüloz'un tek kullanımının, heparin ile kombine kullanımına göre daha az adezyon oluşturduğu bildirilmiştir (Diamond ve ark., 1991). Daha sonra yapılan çalışmalarda heparin ile kombine kullanımının da başarıyla adezyonları önlediği belirlenmiştir (Reid, Lie, Spencei Tulandi, & Yuzpe, 1993; Remah, 2010). Honey ve Doty'nin (1992) farelerde yaptığı bir çalışmada, oksidize rejenere selüloz'un periton üzerinde lokal hasar oluşumuna neden olduğu ve *de novo* adezyon gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Oksidize rejenere selüloz'un laparoskopik veya açık olarak yapılan batin ameliyatları sonrası adezyon gelişimini ve tekrarlayan adezyonları %50-60 oranında azalttığı saptanmıştır. Pelvik adezyonların yaygınlık, şiddet ve insidansını düşürmekte, ancak bu etkisiyle infertiliteyi azalttığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır (Kaleli, Özden, & Aybek, 1998; Remah, 2010; Sawada, Nishizawa, Nishio, & Kawakami, 2000). Otuz sekiz infertil kadını içeren retrospektif bir çalışmada pelvik rekonstrüksiyon cerrahisi sonrası oksidize rejenere selüloz kullanılanların, kontrol grubuna göre gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Sawada ve ark., 2000). Oksidize rejenere selüloz'un iyi bir etkiye ulaşabilmesi için batin içinde serbest sıvı kalmamalıdır. Mutlak bir hemostaz ve aşırı peritoneal sıvının batından uzaklaştırılması

gereklidir. Bu gereklilikler, oksidize rejenere selüloz'un kullanım zorluklarını oluşturmaktadır (Remah, 2010).

2.7.3.2.c. Hiyaluronik Asit-Karboksimetil Selüloz Membran (Seprafilm®)

Hiyaluronik asit ve karboksimetil selüloz'dan kimyasal olarak modifiye edilmiş (Seprafilm®, Genzyme Corp., Massachusetts, ABD), organizmadan absorbe olma zamanı ayarlanabilen bir bioresorbabl membrandır. Bu membran nemli doku yüzeylerinde yapışma eğilimi gösterir ve bu dokularda 24 saat sonrasında jel haline gelir. Bu membran, ABD'de FDA onayı almış olup, 1990'ların başından bu yana cerrahi kapatma öncesinde postoperatif adezyonları azaltmak amacıyla potansiyel adezyon oluşturabilecek dokulara intraabdominal olarak uygulanmaktadır. Karboksimetil selüloz (CMC), glikozidik hidroksil grubu karboksimetillenmiş selüloz derivativesidir. Nontoksik olup, genellikle gıda, kozmetik ve farmasotiklerde kullanılır. Hiyaluronik asit (HA), insan vücudunda doğal olarak oluşan anyonik bir polisakkarittir. Bağ dokusu, deri, kıkırdak, sinoviyal sıvı ve vitreus'ta bulunur. Hiyaluronik asit filmi, yüzeyleri birbirinden ayıran ve remezotelizasyon sürecinde 7 güne kadar bariyer görevini sürdüren şeffaf ve absorbabl bir membrandır. Serozal yüzeyleri kaplar ve yağlama özelliğine sahiptir (Burns ve ark., 1997; Diamond, DeCherney, Linsky, Cunningham, & Constantine, 1988; Moreira ve ark., 2000; Remah, 2010).

Hiyaluronik asit ve karboksimetil selüloz (HA-CMC) viskoelastik bir yapıdadır (Burns ve ark., 1997). Membran bir dakikadan az bir sürede sulu hale gelir. İki dakikadan daha az sürede ise ağırlığının sekiz katı kadar su tutabildiği gösterilmiştir. Hacim artışı olsa bile on dakikada 6,4'ten 0 atmosfere düşen basınç, dokuya zarar veren herhangi bir değişime yol açmaz. Hiyaluronik asit komponenti, 28 günde yıkımlanarak tamamen atılırken, CMC ise vücuttan daha az oranda temizlenir (Becker ve ark., 1996; Diamond, & Seprafilm Adhesion Study Group, 1996; Salum, Lam, Wexter, Pikarsky, & Baig, 2001).

Etkinliği deneysel hayvan modellerinde gösterilmiş olan Seprafilm®, yerleştirilirken herhangi bir cerrahi işlem uygulanması gerekmez ve konulduğu dokuya yapışır (Beck, 1997). Seprafilm® uygulandığında serozal dokuları düzenli bir şekilde ayırarak, fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı görülmüştür (Parker ve ark.,

2001; Rodgers, & diZerega, 1993). Parçalanma olduğunda, hemoraji, iskemi durumlarında, fazla peritoneal sıvı varlığında işlev yapmaya devam eder (Beck, 1997; Burns ve ark., 1997).

Laparotomi yapılan 127 olgu üzerindeki çalışmada, Seprafilm® kullanılan hastalarda kontrol grubuna göre daha az miktarda adezyon gözlemlenmiştir (Myllarniemi, 1967). Bu membran orta hat adezyonlarını azaltmasına rağmen miyom eksizyonu sonrası adezyonu azaltmada etkisi sınırlıdır (Farquhar, Vandekerckhove, Watson, Vail, & Wiseman, 2000). Çok merkezli bir çalışmada, 1701 hasta üzerinde Seprafilm® uygulanan ve uygulanmayanlar şeklinde randomize edilen iki grup arasında postoperatif ince bağırsak tıkanıklığı karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır (Fazio ve ark., 2006). Prospektif randomize çok merkezli bir diğer klinik çalışmada ise, ülseratif kolitis veya familial polipozis kolit nedeniyle total kolektomi, ileoanal anastomoz geçiren 183 hasta incelenmiştir. Batın kapatılmadan önce hastalar randomize edilmiş ve bir grubun orta hat ensizyonu altına Seprafilm® yerleştirilmiştir. İleostomi kapatılırken 12. haftada laparoskopik olarak batın incelenmiş, orta hat adezyonlarının insidensi, yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Seprafilm® kullanılmayan hastaların %94'ünde adezyon gelişirken, Seprafilm® kullanılan hasta grubunda adezyon insidensinin yarıya indiği (%51), yaygınlık ve şiddetinin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (Becker ve ark., 1996).

Ventral herni modeli oluşturulan sıçanlarda kullanılan Seprafilm®'in adezyon oluşumunu azalttığı ve yara iyileşme aşamalarına herhangi bir zarar vermediği gözlemlenmiştir (Alponat, Lakshminarasappa, Yavuz, & Goh 1997b). Sıçanlarda kolon rezeksiyonu, anastomoz ve sonrasında radyoterapi uygulayarak yapılan modelde ise, Seprafilm®, adezyonları anlamlı biçimde azaltmış ve t-PA'yı arttırmıştır (Eroglu, Demirci, Kurtman, Akbay, & Eroglu, 2001).

Tüm bu yararlı etkilerinin dışında yan etkileri de mevcuttur. Film şeklinde olduğundan dolayı kullanımı için özel bir beceri gerekmektedir. Bu sorundan dolayı laparoskopik ameliyatlarda Seprafilm®'in kullanımı kısıtlıdır. Az da olsa Seprafilm®'den kaynaklanan komplikasyonlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Seprafilm® kullanımını takiben irinli olmayan peritonitis gelişen 3 olgu bildirilmiştir. Olgular tekrar ameliyat edilmiş, ancak mortalite izlenmemiştir (Remzi ve ark., 2003). Diğer yan etkileri olarak; anastomoz hattı çevresine yerleştirildiğinde artmış fistül

insidensi, artmış anastomoz kaçak riski, bozulmuş yara iyileşmesi ve enfektif komplikasyon insidensinde artış olduğu bildirilmektedir (Beck ve ark., 1996; Becker ve ark., 2003).

2.7.3.2.ç. Polietilen Glikol (SprayGel®)

Polietilen glikol (SprayGel®, Confluent Surgical Inc, Waltham, MA, ABD); diğer bariyerlerin aksine %90 oranında sudan oluşmaktadır. Bu yüksek oranda su içerme özelliği sayesinde, uyumlu bir arayüz sunmaktadır. Bununla beraber, diğer yoğun biyomateryallerde görülen doku reaksiyonu büyük oranda azalmıştır. Uygulandığı dokuda ısı artışı oluşturmaz, yüksek derecede kaygandır. Bu tip adezyon bariyeri, uygulandığı yerde doku ile karşılaştığı zaman çok hızlı bir şekilde polimerize olan ve sonucunda bioabsorbabl hidrojel oluşturan iki sentetik modifiye polietilenglikol çözeltisinden oluşmuştur. Bu reaksiyon sonucu oluşan hidrojel uygulandığı doku alanına yapışır, 5- 6 gün boyunca bu dokuda sağlam ve yapışık olarak kalır. Sonrasında hidroliz yoluyla suda çözünür, polietilenglikol moleküllerine dönüşür. Bu moleküllerin birincil olarak böbrekler tarafından atılımı sağlanır (Murakami, Tabata, & Ikada, 1996; Remah, 2010; Yamaoka, Tabata, & Ikada, 1994).

SprayGel®'in uygulandığı yerde fibrin moleküllerini daha iyi görebilmek için içerisinde bulunan çözeltilerinden birine metilen mavisi eklenmiştir. Metilen mavisi, uygulamadan sonra birkaç saat içinde hidrojel dışına difuze olur ve vücuttan uzaklaştırılır. SprayGel®, sentetik doğasından dolayı, bakteriler için zayıf bir gıda kaynağıdır. Absorbe olma sırasında, serbest polietilen glikol ve az miktarda asidik gruplar hidroliz yoluyla açığa çıkar. Açığa çıkan asidik gruplar nedeniyle lokal olarak pH azalır. Laparotomi ve laparoskopik cerrahide kullanmak için ayrı parçaları bulunmaktadır (Dunn, Lyman, Edelman, & Campbell, 2001).

Tjandra ve Chan (2008) ileostomi açılırken kullanılan SprayGel®'in etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada, peristomal adezyonların anlamlı biçimde azaldığı ve kapatılmasının kolaylaştığını belirlemişlerdir.

Yapılmış başka çalışmalarda, SprayGel®'in laparoskopik ve açık jinekolojik ameliyatlarda kullanımının adezyon gelişiminini önemli derecede azalttığı görülmüştür (Johns, Ferland, & Dunn, 2003; Mettler, 2003; Mettler, Audebert,

Lehmann-Willenbrock, Schive-Peterhansl, & Jacobs, 2003, 2004; Metwally ve ark., 2006; Tjandra, & Chan, 2008).

Deneyisel olarak rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda SprayGel®'in adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmektedir (Dunn ve ark., 2001).

2.7.3.2.d. Otolog Peritoneal Transplantlar

Visseral periton, cerrahi ameliyatlar sonrasında otolog peritoneal greft ya da sentetik bir fiziksel adezyon bariyeri ile tamamen kaplanmalıdır. Otolog peritoneal greftlerin adezyonu önlemede etkinliği gösterilmiştir. Sentetik bariyerin otolog bariyere göre avantajı, istenilen boyuta uygun kesilebilmesi ve dikiş gerektirmeden uygulanabilmesidir (Wallwiener, Meyer, & Bastert, 1998).

2.7.3.3. Farmakolojik Ajanlar

2.7.3.3.1. Fibrinolitik Ajanlar ve Antikoagulanlar

Fibrinolitik ajanlar olarak; streptokinaz, ürokinaz, fibrinolizin ve en son olarak rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) kullanılmıştır. Trombokinaz, fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hiyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, papain ve pepsin gibi ajanların intraabdominal olarak verildiğinde, fibrinöz yapının yıkımlanma sürecini hızlandırıp, arttırdığı tespit edilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı adezyon profilaksisinde kullanılmışlardır (Remah, 2010).

Tavşan modellerinde tromboksan sentetaz inhibitörlerinin (imidazol ile ridogrel) ve tromboksan-A2 reseptör blokerlerinin adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (Remah, 2010). Trombin inhibitörü olan rec-Hirudin® kullanımının, postoperatif intraabdominal adezyonları azalttığı saptanmıştır (Remah, 2010; Rodgers, Johns, Girgis, Campeau, & diZerega, 1996).

2.7.3.3.1.a. Streptokinaz ve Ürokinaz

Streptokinaz; fibrinöz yapının yıkımlanma sürecini hızlandırma özelliğini, plazminojen'in plazmin'e dönüşmesiyle gösterir. Fibrinolizi artırdığı için adezyonları engellemede etkin olduğu düşünülmüştür, fakat hayvan modellerindeki sonuç tam tersidir (Menzies, & Ellis, 1991). Adezyonları engellemek için yapılacak olan

tedavileri kısıtlayan birkaç faktör vardır. Bunlardan biri, adezyon dokularının iskemik olması ve bu nedenle sistemik ilaç dağılımından faydalanamamasıdır. Bir diğer faktör ise; periton'un yüksek derece absorpsiyon özelliğidir. Periton kimyasal ajanları etkin biçimde absorbe edecektir ve tam istenilen ilaç etkinliği gözlemlenemeyecektir. Ek olarak adezyon önleyici tedavi uygulamaları, doku iyileşmesini sekteye uğratabilir (Liakakos ve ark., 2001). Adezyonların engellenebilmesi için en az iki gün fibrinolitik aktivite intraabdominal boşlukta devam etmelidir (Menzies, & Ellis, 1991). Buna örnek olarak streptokinaz'ın plazmadan temizlenme süresi 23 dakikadır ve 6 saat içinde ise intraabdominal etkinliği son bulur. Streptokinaz'ı intraabdominal olarak direkt uyguladığımızda adezyonların engellenmesinde olumlu sonuç alınamazken, rat modellerinde intraabdominal infüzyonel tedavi uygulandığında postoperatif intraabdominal adezyonları %90 oranında önlediği belirlenmiştir (Yagmurlu, Barlas, Gursel, & Gokcora, 2003).

İntraabdominal uygulanan streptokinaz'ın adezyon üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, tavşan kanının streptokinaz ile kolayca aktive olduğu ve böylelikle adezyon oluşumunu azalttığı, fakat sıçan kanının ise streptokinaz ile daha zor aktive olması nedeniyle bu yöntemin etkisiz olduğu açıklanmıştır (James, Ellis, & Hugh, 1965).

Jewett ve ark. (1965) köpek, sıçan ve tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, intraabdominal olarak ürokinaz ile aktive edilmiş plazmin, streptokinaz, streptokinaz ile aktive edilmiş insan plazmin'i, kloroform ile aktive edilmiş sığır plazmin'i uygulamışlardır. Bu uygulanan maddelerin hiçbirinin adezyonu önlemede etkili olmadığı görülmüştür (Jewett, Ambrus, Ambrus, & Mink, 1965). Sıçanlarda yapılan benzer bir çalışmada, ürokinaz'ın intraabdominal, intragastrik ve intravenöz verilmesinin adezyonun önlenmesinde etkili olmadığı görülmüştür (Rivkind, Lieberman, & Durst, 1985).

Gervin ve ark. (1973) ise, mekanik abrazyon modeli oluşturarak yaptıkları deneysel bir çalışmada, peritoneal fibrinolitik aktivitesi %50 veya %50'nin daha da altında olan hayvanlarda ürokinaz solusyonu ile lavajın, adezyonları %80 oranında azalttığını bulmuşlardır.

2.7.3.3.1.b. Heparin ve Fibrinolizin

Heparin; sülfatlanmış glukuronik asit, glukozamin ve sülfirik asit'i yapısında bulunduran bir maddedir. Farklı zincir uzunluğuna sahip polisakkaritlerin karışımından oluşmuştur (Gutmann, & Diamond, 1992). Heparin'in hemorajik komplikasyonları olsa da bir plazmin inhibitörü olan antitrombin III'e bağlanıp onu aktive ederek, fibrin yapımını, depolanmasını ve adezyon oluşumunu azaltır (Gutmann, & Diamond, 1992). Antitrombin III; heparin kompleksi, trombin, faktör IXa ve faktör Xa'ya bağlanıp, onları daha etkili şekilde inaktive eder. Heparin; trombin'in, faktör V ve faktör VIII'in aktivasyonunu engeller. Heparin'in fibrinoliz etkisi mevcuttur. Bu etkisiyle, intraabdominal fibrin oluşumu sonucunda gelişen adezyonları teorik olarak engelleyebilir. Heparin'in ucuz olması diğer antiadhezivlere göre avantaj sağlayabilir, fakat heparin'in intraabdominal adezyonları engellediğine dair herkes tarafından kabul gören bir çalışma mevcut değildir (Gutmann, & Diamond, 1992).

Yapılan bir çalışmada, heparin sülfatlı izotonik irrigasyon solüsyonlarının abdominal adezyonları fibrin oluşumunu yıkımlayarak engelleyeceği düşünülmüştür. Deneysel çalışmada heparin'in oluşturacağı hemoraji ve yara iyileşmesini geciktirici komplikasyonlara yol açmamak adına, intraabdominal kullanılan dozu düşük tutulmuş (2500-5000 IU/litre), fakat adezyonları engellemede bir etkinliği olmadığı görülmüştür (Gutmann, & Diamond, 1992).

Deneysel olarak köpeklerde peritonitis oluşturulan çalışmada, subkutan ya da intraabdominal olarak verilen heparin'in fibrin birikimini azalttığı ve böylelikle bölgedeki bakterilerin temizlenmesinin daha kolay olduğu iddia edilmiştir. Heparin'in peritonitis modellerindeki etki mekanizması çok bilinmemektedir. Düşünülen etkisi heparin'in antikoagulan özelliği ile birlikte fibrin birikimini engelleyip bakterilerin fibrin ile kaplanmamasını sağlamaktır. Böylelikle bakteriyel organizmalar, hem fagositik olarak hem de nonfagositik olarak yıkımlanır ve periton boşluğundan absorpsiyona duyarlılık artırılır (Hau, & Simmons, 1978).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 500 IU heparin intraabdominal olarak uygulanmış ve adezyonları etkin olarak azalttığı gözlemlenmiştir (Bahadır, 2004). Seprafilm® ve heparin'in birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, heparin kullanılan grupta toplam adezyon oluşan doku sayısı bütün gruplara göre belirgin olarak

azalmıştır. Seprafilm® grubunda bu oran heparinli gruba göre daha yüksek oranda gözlemlenmiştir. Ancak heparin grubundaki 15 denekten 4 tanesi hemoraji nedeniyle ölmüştür (Bahadır, 2004). Bu nedenle heparin'in düşük dozunun etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada, Seprafilm® ile farklı dozlardaki heparin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda en az Seprafilm® kadar etkili, komplikasyon oluşturmayan heparin dozu bulunmuştur (Censur, 2005).

2.7.3.3.1.c. Doku Plazminojen Aktivatörü

İntraabdominal adezyon formasyonunda fibrin birikimi ilk basamaktır (Mayer, Yedgar, Hurwitz, & Polti, 1988; Rosenthal, Quinto, Kao, & Rotstein, 1988). Fibrin oluşumunun akabinde, fibrinolitik sistem çalışır ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmin'e dönüştürülür. Bu işlemdeki katalizör madde, plazminojen aktivatörüdür (tPA). Yapılan çalışmalarda tPA'nın intraabdominal uygulanmasında, batın içinde oluşan adezyonların engellenmesine karşı başarılı olduğu, yara iyileşme basamakları üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı, hemorajik bir komplikasyona neden olmadığı bildirilmiştir (Dörr ve ark., 1990; Mohler, Hollenback, Nguyen, Reger, & Hothkiss, 1987; Vipond, Whawell, Thompson, & Dudley, 1990). Fakat fibrinolitik maddeler ve tPA'nın sistemik uygulanmasında, hemoraji gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (Crabbe, & Clolinger, 1987).

Adezyon formasyonunda, tPA aktivitesinin azalması olası bir patolojik faktördür. Deneysel olarak yapılan hayvan modellerinde, tPA aktivitesinin termal hasar, mekanik travma, iskemi ve inflamatuvar faktörlerin varlığında azaldığı gözlemlenmiştir. Klinik gözlem ve deneysel çalışmalardaki sonuçlara dayanarak, fibrinolitik ajanların adezyon engellemedeki başarısının sınırlı olduğu, yüksek oranda komplikasyon oluşturma riski bulunduğu ve bunlardan dolayı tam olarak faydalı olmadığı gösterilmiştir (Wong, 2001).

2.7.3.3.1.ç. Rekombinant İnsan Doku Plazminojen Aktivatörü

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA), şu ana kadar bulunmuş en başarılı fibrinolitik ajandır. Streptokinaz ve ürokinaz'ın trombolitik tedavilerde kullanılmasını takiben, araştırmacılar, ikinci kuşak (rt-PA, alteplase) ve üçüncü kuşak plazminojen aktivatörlerini (mutant rt-PA, reteplase) bulmuşlardır. Bu plazminojen

aktivatörlerinin streptokinaz ve ürokinaz'dan üstün olduğu yanları vardır. Organizma için antijenik değillerdir ve immunolojik reaksiyon göstermezler. Bu plazminojen aktivatörleri, fibrin pıhtıları tarafından emilir ve etkilerini yalnızca bu bölgelerde gösterirler. Sistemik dolaşıma karışsalar dahi, yan etkileri yok denecek kadar azdır ya da yoktur (Hellebrekers ve ark., 2000).

Fibrinolitik olarak kullanılan ajanlar hemorajik komplikasyonlara neden olabilirken, rekombinant doku plazminojen aktivatörü ile yapılan deneysel hayvan çalışmalarında doza bağlı olarak hemorajik komplikasyonlar oluşturmada adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (Assoian, Komoriya, & Meyers, 1983).

Tavşanlar üzerinde rt-PA intraabdominal olarak denendiğinde, doza bağlı etkilerinin yanı sıra, adezyonları anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (Doody, Dunn, & Buttram, 1989). İntraabdominal adezyonları önlemek için sıçanlar üzerinde yapılan başka bir deneysel çalışmada, intraabdominal kullanılan rt-PA'nın doza bağlı olarak adezyonları azalttığı, ancak artan dozlarda adezyon oluşma oranının azaldığı ve yara iyileşmesinde bozulma ile yarada hidrokspirolin seviyesinde anlamlı düşmeler olduğu belirlenmiştir (Evans ve ark., 1993).

2.7.3.3.2. Antiinflamatuvar Maddeler

Antiinflamatuvarlar maddeler doku hasarı sonrasında oluşan yangısal yanıtı önlemek için kullanılırlar. Lokal ve sistemik olarak kullanılan bu ilaçlar, damar permeabilitesini ve histamin salınımını azaltır, lizozomları stabilize ederler. Düşük dozda uygulanan aspirin tromboksan A₂'yi selektif olarak inhibe eder ve bundan dolayı adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (Muzii ve ark., 1998).

Retinoik asit, kinin ve diprimidamol vb. steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, hayvanlarda prostaglandinlerin adezyon oluşturuu etkisini inhibe ederek, intraabdominal adezyon oluşumu engellerler (Remah, 2010).

2.7.3.3.3. Kortikosteroid ve Antihistaminikler

Kortikosteroidler travma sonrasında peritoneal yaralanmayla oluşan inflamatuvar cevabı azaltır. Etkisini vasküler geçirgenliği azaltıp, lizozom membranlarını stabilize edip, histamin, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını ve etkilerini düzenleyip gösterirler. Hayvanlar üzerindeki deneysel çalışmalar, fibroblast

göçü ve proliferasyonunu önlediğini göstermiştir. Fibrin ile kollajen birikimini engelleyerek, adezyon oluşumunu azaltmışlardır. Yine bu çalışmalarda hayvanlarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır (Holtz, 1984).

Laparotomi'lerde glukokortikoidlerin kullanımı farklı sonuçlar vermiştir (Grosfield, Berman, Schiller, & Morse, 1973; Holtz, 1984; Horne, Clyman, Debrouner, & Gripps, 1973). Adrenokortikotropik hormonun klinikte sistemik olarak uygulanmasının, adezyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (Ellis, 1971).

İntraabdominal adezyonları engellemede kortikosteroidler yeterli düzeyde başarılı olamamıştır. Laparotomilerde düzenli olarak kullanılan dozlardaki kortikosteroide verilen terapötik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun nedeni olarak görülmüştür. Düzenli kullanılan dozdan daha yüksek bir dozda kullanımı ise, diğer organ sistemlerine olası kötü etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır.

Kortikosteroidlerin antihistaminikler ile kullanılmasıyla fibroblast proliferasyonu inhibe olur ve adezyon oluşumu azalır (Hockel, Ott, Siemann, & Kissel, 1987). Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminiklerin fibroblast proliferasyonunu inhibe etmesinin yanında, immunsupresif ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri mevcuttur. Klinik çalışmalarda adezyonun engellenmesi için önemli bir yararı olmadığı bildirilmiştir (Diamond, & The Seprafilm Adhesion Study Group, 1996).

2.7.3.3.4. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Normal olarak salınan araşidonik asit, trombosit agregasyonu oluşturur. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek, inflamatuvar cevabı düzenleyip, araşidonik asit metabolizmasını değiştirir ve sonucunda araşidonik asit metabolitleri oluşur. Değişen bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandinler gibi son ürünlerin oluşumuna engel olunur. Aynı zamanda, lökosit migrasyonunu, fagositozu ve de lizozom salgısını azaltarak adezyon oluşumunu azaltabilir (Holtz, 1984; Kapur, Gulait, & Talwar, 1972; Monk ve ark., 1994; Rodgers, Girgis, & diZerega, 1990).

Daha önce yapılmış çalışmalarda prostaglandin sentezini baskılayan ilaçların intraabdominal adezyon oluşumunu engelleyebileceği gözlemlenmiştir. Perioperatif

olarak uygulanan oksifenbutazon'un hayvanlar üzerinde intraabdominal adezyonları azalttığı görülmüştür (Kapur ve ark., 1972). İbuprofen, hem perioperatif hem de beş dozluk bir uygulama şeklinde denendiğinde adezyon oluşumunda azalma olduğu gözlemlenmiştir (Bateman ve ark., 1982; Nishimura, Nakamura, & diZerega, 1983). Fibrinopurulent peritonitis'in tedavisini araştıran deneysel bir çalışmada, postoperatif uygulanan piroksikam'ın adezyonu anlamlı düzeyde azaltmadığı, subkutan uygulanan heparin'in ise adezyonu azaltmada etkili olduğu görülmüştür (Kurt ve ark., 2000). Tolmetin ve tenoksikam'ın intraabdominal olarak uygulanmasının adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı gözlemlenmiştir (Nishimura ve ark., 1983; Rodgers ve ark., 1990). Domuzlarda deneysel uygulanan radikal histeroktomi sonrasında preoperatif ve postoperatif 72. saate kadar intramusküler ketorolak uygulandığında, deney grubunda adezyonun kontrol grubuna göre %87 oranında daha az görüldüğü belirlenmiştir (Monk ve ark., 1994).

2.7.3.3.4.a. İloprost

İloprost, oral olarak kullanılan ve vazodilatör, trombosit baskılayıcı, fibrinolitik, sitoprotektif etkileri bulunan uzun etkili prostasiklin analogudur. Bu etkileri, prostasiklin'e eşit ya da daha fazladır. Farelere ameliyattan yaklaşık 30 dakika önce uygulamaya başlayıp, sekiz saat ara ile dokuz doz uygulanan iloprost'un, adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı gözlemlenmiştir (Steinleitner, Lambert, Suarez, Serpa, & Robin, 1991).

2.7.3.3.4.b. Kolşisin

Kolşisin'in adezyon önleme üzerindeki etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda, mast hücrelerinden salınan histamin'i, fibroblastların mitotik aktivitesini ve kollajen salınımını azalttığı görülmüştür. Çalışma süresince kolşisin intraabdominal ve sistemik olarak uygulanmış, streoid kullanımında görülen mortalite ve morbiditelere yolaçmadan adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır (Granat, Turkaspa, Zylber-Katz, & Schenker, 1983).

2.7.3.3.4.c. Oktreotid

Oktreotid (Sandostatin® , Novartis Pharma, Stein, İsviçre), somatostatin analogu olan uzun etkili bir nonsteroid antiinflamatuvardır. Etkisini, insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (*IGF-1*) inhibe ederek gösterir. Bu büyüme faktörünün, fibroblast proliferasyonu üzerinde azaltıcı etkisi vardır ki, bu da adezyon oluşumunda önemli rol oynar. Deneysel sıçan modellerinde intraabdominal uygulanan oktreotid'in adezyonları azalttığı gözlemlenmiştir (Baykal, Ozdemir, Renda, Korkmaz, & Sayek, 2000; Lai, & Chen, 1996).

2.7.3.3.4.ç. Aprotinin

Aprotinin, proteaz inhibitörü olan, nonstreoid bir antiinflamatuvardır. Sığırların akciğerlerinden elde edilir. Etkisini kallikrein ve plazmin'i inhibe ederek gösterir. Aprotinin'in en sık kullanımı, kalp cerrahisi alanındadır. Fibrin oluşumunu ve pıhtılaşmayı kolaylaştırarak, kan kaybını azaltır. Ayrıca lökosit infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunu engeller. Aprotinin'in tüm özellikleri sebebiyle adezyonları azaltamayacağı düşünülebilir, fakat yapılan çalışmalarda lokal fibrinolitik aktivitenin erken azalmasını engelleyerek intraabdominal adezyonları önlediği saptanmıştır (Özoğul, Baykal, Onat, Renda, & Sayek, 1998). Aprotinin'in bu başarısının, antiinflamatuvar özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Yirmi hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada ise, kontrol grubu olmaksızın intraabdominal aprotinin uygulanmış ve yapılan ikinci ameliyatta adezyon oluşumunun azaldığı görülmüştür (Mooney, 1976).

2.7.3.3.5. E Vitamini

Batın ameliyatları sırasında reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkar ve bu ortaya çıkan ürünler tüm hücreler için toksiktir. E vitamini gibi antioksidan özelliğe sahip enzimler ve moleküller, bu toksiteyi geri çevirebilirler. Moleküler düzeyde E vitamini incelendiği zaman, hücre membranında yoğunlaştığı ve ortaya çıkan serbest radikallerin okside edici etkisine karşı koyduğu, bu özelliklerinden dolayı intraabdominal kullanımının adezyonları engelleyebileceği düşünülmüştür (Binda, Molinas, & Koninckx, 2003; Durgakeri, & Kaska, 2006; Erdener, Çetinkurşun, İlhan, & Ulman, 1989; Kagoma ve ark., 1985; Tokmak, Tibet, & Balkanlı, 1995). Aynı

zamanda tromboksan ve prostaglandin sentezini, serbest radikallerin bulunduğu araşidonik asit metabolizmasında inhibe ederek engeller (Steiner, 1992). En kuvvetli trombosit agregasyonu oluşturan faktör olan tromboksan sentezini engellemesi sayesinde, pıhtı oluşumu önlenir. Bu nedenle, fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (Steiner, Glantz, & Lekos, 1995). Vitamin E'nin antioksidan özelliğinin yanında antiagregan ve antiinflamatuvar özelliği vardır. Bu özellikleri sayesinde lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlayıp hücre hasarına engel olabilmektedir (Durgakeri, & Kaska, 2006; Pryor, 1982). Antiinflamatuvar özelliği sayesinde ise, fibroblast ve trombosit adezyonunu inhibe eder. Yapılan bir çalışmada, ratlarda zeytinyağında çözünen E vitamini intraperitoneal kullanımı sonucunda diğer çalışma gruplarına göre intraabdominal adezyonun %80 oranında azaldığı gözlemlenmiştir (de la Portilla ve ark., 2005). Bir başka çalışmada ise; sıçanlarda yüksek doz E vitamini uygulanması sonucunda daha az intraabdominal adezyon geliştiği, postoperatif intraabdominal adezyonun sıklık ve şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (Erdener ve ark., 1989; Kagoma ve ark., 1985).

2.7.3.3.6. İnterferon

İnterferonlar; antiviral, antitümoral, antiprotozoal ve antibakteriyel vb. etkileri olan, sitokinlerin etki mekanizmasında önemli rol oynayan, α , β , γ gibi tipleri bulunan, multijen proteinlerdir (Baron ve ark., 1991; Philip, & Epstein, 1986). Aynı zamanda interferonların fibroblast ve kollajen sentezini inhibe ettiği, keloid ve hipertrofik skarlarda lezyonu küçülttüğüne dair bulgular mevcuttur (Berman, & Duncon, 1986; Boissier ve ark., 1995). Adezyon inflamatuvar bir olayın yanı sıra kollajen yapıyla ilgili bir olaydır. Bundan dolayı kollajen yapımının engellenmesi ile adezyon formasyonunun engellenmesi arasında bağlantı mevcuttur. Nitekim, interferonların kullanımıyla intraabdominal adezyonların azaldığı saptanmıştır (Erenoğlu, Akın, & Aydın, 1997).

2.7.3.3.7. Progesteron – Östrojen

Progesteron'un deneysel hayvan modellerinde adezyon formasyonunu azalttığı saptanmıştır (Holtz, Baker, & Tsai, 1980b; Wittman, 1998). Ayrıca Maurer ve

Bonaventura (1983) yaptıkları deneysel çalışmada progesteron'un, lenfosit proliferasyonunu ve lökosit migrasyonunu inhibe ederek immunsupresif etki yapması, vasküler geçirgenliği azaltıp, granülasyon dokusunun involusyonuna yardımcı olması özellikleri nedeniyle adezyon formasyonunu azalttığını belirlemişlerdir. Ancak deneysel hayvan çalışmalarının aksine klinik gözlemlerde medroksiprogesteron asetat'ın intramuskuler ya da intraabdominal uygulanmasının adezyon formasyonunu azaltmadığı, tersine artırdığı görülmüştür (Burns ve ark., 1997). Östrojenik ajanların kullanıldığı deneysel hayvan çalışmalarında, yağ nekrozu ve fibrotik değişiklikler daha fazla görülmüştür. Bu sonuçlara bakılarak östrojen'in adezyon oluşumunu arttırdığı görülmektedir (Burns ve ark., 1997).

2.7.3.3.8. Taurolidin

Taurolidin (Taurolin[®], Saba İlaç, İstanbul, Türkiye) küçük bir molekül olup, aktif bileşikleri insan hücre membranı ve periton'dan geçebilir. Taurultam ve taurinamidin N-metilol grupları, etkinliğinin asıl kaynağıdır. Endotoksin, lipopolisakkaritler ve ekzotoksinlerin (polipeptid yapılı), taurolidin'in primer amino gruplarını özgün ve geri dönüşsüz şekilde yok ettiği gösterilmiştir. Taurolidin'in asıl etkinliği, hücre duvarı ile kimyasal etkileşime girmesiyle olur (Leaper, 1985; Wicki, & Pfirrmann, 1979). Deneysel hayvan çalışmalarında taurolidin'in %2'lik solüsyonu ya da serum fizyolojik içinde %1'lik oranda intraabdominal olarak uygulanmasının, adezyonları anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (Holtz, & Baker 1980c). Taurolidin'in bu etkisini fibrinolitik sistem üzerinden gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Tarhan, Barut, & Sezik, 2007).

2.7.3.3.9. Fosfolipidler

Fosfolipidler peritoneal diyaliz atıklarında bulunmuşlardır ve surfaktan benzeri etki göstermişlerdir. Hasar görmüş mezotel yüzeyine, fosfolipidden oluşturulan membran benzeri örtü yerleştirilmiş ve adezyonun azaldığı görülmüştür (Müller ve ark., 2002a).

2.7.3.3.10. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları (Gnrh-A)

Yapılan çalışmalarda GnRH-a uygulanmasının, fibrinolitik yolda tPA/ PAI oranında değişime yol açtığı ve hücresel düzeydeki değişim ile adezyon formasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir (Cheong ve ark., 2001).

2.7.4. Hücresel Düzeyde Adezyonların Azaltılması

Adezyon formasyonunun engellenmesinde bir diğer basamak da olayın hücresel düzeydeki işleyişini anlamak olacaktır. Bu işleyişi anladıktan sonra adezyonların engellenme oranları da belirli oranda artacaktır. Hayvan modellerinde üç farklı yol ile intraabdominal adezyonlar engellenmeye çalışılmıştır (Kaya, 2008).

2.7.4.1. Fibrinolitik Mekanizmayı rt-PA ile Geliştirme

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) plazminojen'i aktif plazminojen'e dönüştürür ve fibrinoliz üzerinden adezyonu engelleme potansiyeline sahiptir. İntraabdominal kullanıldığında, postoperatif intraabdominal adezyonları engellediği görülmüştür. Adezyon engelleyici etkinliği uygulandığı doza bağlı olup, dozu arttırdıkça adezyonda da azalma gözlenir. Adezyon engelleyici etkisi streptokinaz'a benzemekle beraber, yan etki ve komplikasyon riski daha azdır (Hellebrekers ve ark., 2000). Postoperatif adezyon formasyonu açısından rt-PA ile yapılan değerlendirilmelerde, adezyonları anlamlı bir biçimde azalttığı görülmüştür (Johns, 2001).

Tavşanlara deneysel olarak periton içi rt-PA uygulanan çalışmada adezyon oranı %7 bulunurken, kontrol grubunda bu oran %80 olarak belirlenmiştir. Tekrarlayan adezyon oluşumu incelendiğinde ise; çalışma grubunda %7, kontrol grubunda ise %79 oranında adezyon saptanmıştır. Periton içi rt-PA uygulanmasının batındaki yaranın ve kolonda yapılan anastomozun iyileşmesine herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığı, ayrıca hemorajik komplikasyonlara neden olmadığı saptanmıştır (Menzies, & Ellis, 1989, 1991).

2.7.4.2. İmmunmodulasyon

Bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin hem fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler için kemotaktik olduğu hem de anjiyogenezis, hücre proliferasyonu ve

farklılaşmasını teşvik ettiği görülmüştür. Doku onarımı ve yaraların iyileşmesi, platelet kökenli büyüme faktörü (*PDGF*), epidermal büyüme faktörü (*EGF*), *TGF-β1*, trombosit faktör-4, *IL-1* ve *IL-2* içeren büyüme faktörlerinin makrofajlardan, trombositlerden ve endotel hücrelerinden salınmasını içerir. Nötrofillerin ilk yanıtından sonra makrofajlar yaralanma bölgesine gelir. Burada sitokinler ve büyüme faktörlerini salgırlar ki bu da olay yerine daha fazla makrofaj ve fibroblastın katılımını, fibroblastların çoğalmasını, kollajen gibi hücre dışı proteinlerin sentezini tetikler (Kovacs, & DiPietro, 1994). Adezyon formasyonunda *IL-1* (Herslag ve ark., 1991), *TGF-β1* (Chegini ve ark., 1994) ve *VEGF*'nin (Saltzman, Olson, Mohanraj, Carson, & Ramakrishnan, 1996) rol oynayabileceği gösterilmiştir. Aslında, periton sıvısı içerisindeki *IL-1*, *IL-6* ve *TNF-α* konsantrasyonları, cerrahi ameliyatların süreleri ile ilişkilidir ve adezyon oluşumu için temel faktörleri ortaya koyabilir (Tsukada ve ark., 1993).

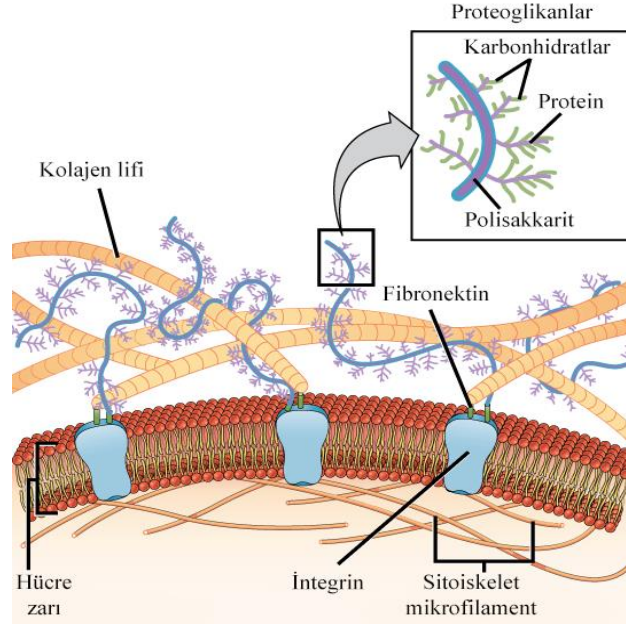
Yardımcı veya hedef hücreler ve T hücreleri gibi lökositler arasındaki etkileşimler, yapışma molekülleri tarafından teşvik edilir (Kvale, & Brandtzaeg, 1993) Deneyisel olarak sıçanlara *TGF-β1* antikorları uygulandığında adezyon gelişiminin anlamlı bir biçimde azaldığı saptanmıştır (Lucas ve ark., 1996). Yanı sıra *IL-1* ve *TNF-α* antikorları (Cheong ve ark., 2001), *IL-6* ve *IL-10* (Holschneider ve ark., 1997) verilen deneklerde de aynı etki görülmüştür. Farelere uygulanan anti-MCP antikorlarının adezyonu azalttığı saptanmıştır (Zeyneloğlu ve ark., 1998).

2.7.4.3. Ekstrasellüler Matriks ile Hücreler Arasındaki İlişkiyi Engelleme

Peritoneal, plevral ve perikardiyal boşlukların seröz zarları benzer embriyolojik türevde olup, mezotel hücre tabakası ile kaplıdır. Bu mezotelial hücreler, bazal membrana tutturulmuştur. Submezotelial katman, farklı tipte kollajen, glikoproteinler (laminin ve fibronectin), glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriks'ten (ECM) oluşur (Şekil 11).

Subseröz boşlukta vasküler yapılar ve lenfatik hücreler bulunur. Sıvının difüzyonu ve emilmesi, mezotelyum ile submezotelial stroma yoluyla serbestçe gerçekleşir. Adezyon molekülleri periton'un iyileşme aşamasında bulunurlar. İntegrin ailesinden arginilglisipartik asit, tripeptid yapısıyla hücre-hücre dışı matriks ile etkileşimde bulunan transmembran reseptörleridir. Adezyon formasyonunu azaltmak

için bu peptidlerin inhibisyon etkisi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda arginilglisipartik asit içeren peptidlerin, jel halinde periton'un hasarlı bölgesine uygulanmasıyla adezyon oluşumunun azaldığı görülmüştür (Cheong ve ark., 2001).



Şekil 11. Ekstrasellüler matriks'in protein ve karbonhidrat ağından oluşmuş yapısı (Glycolipids, 2021).

2.8. Ankaferd Blood Stopper®

2.8.1. Ankaferd Blood Stopper®'ın Biyolojik Yapısı

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) (Immun İlaç A.Ş., İstanbul, Türkiye) beş farklı bitki özünden elde edilen hemostiptik bir ajandır. İlacın 1 ml ampul formu; *Thymus vulgaris* (kurutulmuş toprak üstü ekstresi, 0,05 mg), *Glycyrrhiza glabra* (kurutulmuş yaprak ekstresi, 0,09 mg), *Vitis vinifera* (kurutulmuş yaprak ekstresi, 0,08 mg), *Alpinia officinarum* (kurutulmuş yaprak ekstresi, 0,07 mg) ve *Urtica dioica* (kurutulmuş kök ekstresi, 0,06 mg) ihtiva eder (Tablo 11) (Ankaferd Blood Stopper® Kullanım Kılavuzu, 2017; Goker ve ark., 2008b).

Tablo 11. ABS'nin ampul, ped ve sprey formlarındaki bileşenlerin miktarı (Şimşek, Tuzum, Baykul, Gurer, & Başsorgun, 2013, s. 178).

Bileşen miktarı	Ampul 2 ml	Ped 2.5 × 7 cm (3 ml)	Sprey (mg/ml)
<i>Urtica dioica</i> ¹	0,12	0,18	0,06
<i>Vitis vinifera</i> ²	0,16	0,24	0,08
<i>Glycyrrhiza glabra</i> ²	0,18	0,27	0,09
<i>Alpinia officinarum</i> ²	0,14	0,21	0,14
<i>Thymus vulgaris</i> ³	0,10	0,15	0,10

¹ Kurutulmuş kök ekstresi ² Kurutulmuş yaprak ekstresi, ³ Kurutulmuş toprak üstü ekstresi.

2.8.2. Ankaferd Blood Stopper®'in Etki Mekanizması

a. Hemostaz Etkisi: Ankaferd Blood Stopper® (ABS) temel etki mekanizmasını, fibrinojen başta olmak üzere kan proteinleri ve eritrositlerin serumda saniyeden daha kısa sürede “protein ağı” oluşturmalarıyla gösterir (Goker ve ark., 2008b). Ankaferd Blood Stopper®'in oluşturduğu protein ağı, fizyolojik bireysel pıhtılaşma sistemlerini etkilemeden kan hücrelerini, özellikle eritrositleri içerir. Travmatik dermal kanama, postoperatif kanama ve diş kanamalarında ABS'nin güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (Akkoç ve ark., 2009; Goker ve ark., 2008b; Öner ve ark., 2010).

Ankaferd Blood Stopper® hemostatik etkisini, alyuvar zarında bulunan spektin ve ankirin reseptörlerinin, eritrosit agregasyonu sağlaması aracılığıyla gerçekleştirir (Haznedaroglu, Beyazit, Walker, & Haznedaroglu, 2012). Bu hemostatik etki oluşumunu etkileyen daha farklı mekanizmalar da vardır. Ayrıca ABS birçok farklı düzenleyici molekülü etkiler ve bu moleküller hücrel vasküler hemostazı, anjiyogenezisi, sinyal iletimini, apoptozu, inflamasyonu, akut faz reaksiyonunu, bağışıklığı ve çeşitli metabolik yolları etkiler (Demiralp, Haznedaroglu, & Akar, 2010).

Ankaferd Blood Stopper® uygulanması sırasında pıhtılaşma proteinleri (Faktör V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII), protrombin zamanı (PT) ve aktive kısmi tromboplastin zamanının (aPTT) normal olduğu gözlemlenmiştir. Fakat trombin zamanının (TT) fibrinojen gama nedeniyle uzadığı görülmüştür (Beyazit, Kurt, Kekilli, Goker, & Haznedaroglu, 2010). Yakın tarihli bir hemoreolojik özellikte çalışmada, ABS'nin antieritrosit agregasyon etkisine sahip olduğu gösterilmiştir. ABS, alyuvarların patolojik agregasyonunu inhibe eder. Antitrombotik klinik etkilerinin, ABS'nin

paradoksal antieritrosit agregasyon etkilerine bağlanabileceği öne sürülmüştür (Ciftciler, Aksu, Falkmarken, & Haznedaroğlu, 2019).

Ayrıca bu bitkilerin kombinasyonu olan ABS'nin, doku oksijenasyonu ve herhangi bir bireysel pıhtılaşma faktörü seviyesine etki etmeden, fizyolojik hemostatik işlem için benzersiz bir bileşim sağladığı görülmektedir (Goker ve ark., 2008b).

b. Antibakteriyel Etkisi: Ankaferd Blood Stopper®'ın içeriğindeki bitkilerin antibakteriyel aktivitesi daha önce araştırılmıştır (Abu-Ghazaleh, 2000; Agnihotri, & Vaidya, 1996; Essawi, & Srour, 2000; Fukai ve ark., 2002; Janssen, & Scheffer, 1985; Marino, Bersani, & Comi, 1999; Turker, & Usta, 2008). Nitekim *Thymus vulgaris*, gram pozitif ve gram negatif bakteriler için bakteriyostatik aktivite gösterirken (Abu-Ghazaleh, 2000; Agnihotri, & Vaidya 1996; Essawi, & Srour 2000; Marino ve ark., 1999), *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera* ve *Alpinia officinarum*'un ayrıca antibakteriyel özellik gösterdiği bildirilmiştir (Fukai ve ark., 2002; Janssen, & Scheffer, 1985). *Urtica dioica*; *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı belirgin bir antibakteriyel aktivite ile donatılmıştır (Janssen ve Scheffer, 1985).

Ankaferd Blood Stopper® bileşenlerinden olan *Vitis vinifera* potansiyel prebiyotik etkilere sahiptir. Bu etkilerini bağırsak florasını düzenleyerek ve konakçının sağlığının iyileşmesine katkıda bulunan kısa zincirli yağ asitlerini oluşturarak gösterir (Zhou ve ark., 2016). Sık görülen gıda kaynaklı gram negatif ve gram pozitif bakteriye karşı Ankaferd Blood Stopper®'ın yüksek oranda etkili olduğu ortaya konulmuştur (Akkoc ve ark., 2008).

Bir başka çalışmada araştırmacılar ABS'yi agar kuyusu diffüzyon testine sokmuşlardır. *Zygosaccharomyces bailii*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus*'a karşı belirgin antifungal etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir (Akkoc ve ark., 2009). Direkt *Candida* türlerine uygulandığında ise büyüme şartlarında değişiklik yaptığı görülmüştür (Ciftci ve ark., 2011). Ayrıca ABS'nin *Helicobacter pylori* üzerinde de etkili olduğu saptanmıştır (Ciftciler, Koluman, Haznedaroğlu, & Akar, 2019)

c. Antineoplastik Etkisi: Ankaferd Blood Stopper®'ın hücre kültüründe kanserli hücre çoğalmasını doza bağlı olarak engellediği ve bu hücrelerin uygulamadan sonra yaşamsal faaliyetlerinde kayda değer bir düşüş olduğu gözlenmiştir (Goker ve ark., 2008a). Diğer bir çalışmada ise, ABS'nin kanserli hücre kültürü ortamına konulması akabinde, insan kolon adenokarsinom hücrelerinin üremesinin engellendiği ve canlılıklarını kaybettikleri gözlemlenmiştir (Goker ve ark., 2008c). Başka bir çalışma, ABS'nin uygulama konsantrasyonu ve süresine bağlı olarak lösemi hücrelerinde apoptoza neden olabileceğini göstermiştir (Mumcuoglu, Akin, Ezer, & Akar, 2015).

Glycyrrhiza glabra köklerinin güçlü antianjiyojenik ve antitümöral aktiviteye sahip olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışmada, anjiyoinhibitör aktivitesi in vivo peritoneal ve koryoallantoik membran deneyinde anjiyogenezinin inhibisyonu ile gösterilmiştir. *Glycyrrhiza glabra* kökleri ile tedavi edilen farelerin periton'unda sitokin *VEGF* ve mikrodamar yoğunluğu sayısındaki azalma, bitki özütünün *VEGF* üretimini azalttığını ve sitokinin neovaskülarizasyonu indüklediğini göstermiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak *Glycyrrhiza glabra*'nın kanser tedavisi için potansiyel taşıdığı gözlemlenmiştir (Sheela, Ramakrishna, & Salimath, 2006).

d. Anti-Adeziv Etkisi: Çeşitli araştırmalar, ABS'nin içinde bulunan *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica*'nın, her birinin endotel, kan hücreleri, anjiyogenezis, hücresel proliferasyon, vasküler dinamikler ve hücre mediatörleri üzerinde bazı etkileri olduğunu göstermiştir (Barka, Belarbi, Hachet, Nowak, & Audran, 2000; Barka, Gognies, Nowak, Audran, & Belarbi, 2002; Lee, Umano, Shibamoto, & Lee, 2007; Matsuda, Ando, Kato, Marikawa, & Yoshikawa, 2006; Sheela ve ark., 2006; Testai ve ark., 2002). Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar ABS'nin kanama kontrolü üzerindeki etkisini göstermiştir (Huri ve ark., 2011; Karakaya ve ark., 2009; Koşar ve ark., 2009; Kurt ve ark., 2010; Teker, Korkut, Gedikli, & Kahya, 2010; Ulus ve ark., 2011). Daha önce yapılan çalışmalar ABS'nin karaciğer yaralanmalarında, hemorajiyi etkin bir şekilde durdurduğunu göstermiştir (Gul Satar, Akkoc, Oktay, Topal, & Inan, 2013; Karakaya ve ark., 2009).

ABS'nin bu etkileri dışında intraabdominal adezyonların oluşumunu engellemesine ilişkin detaylı fazla sayıda çalışma yapılmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, ABS'nin kontrol grubuna göre daha fazla oranda intraabdominal adezyonu engellediği gösterilmiştir. Adezyonu engellemenin yanı sıra, akciğerlerde ve bağırsakların serozal yüzeylerinde artmış akut ve kronik inflamatuvar değişikliklere, karaciğer dokusunda minör değişikliklere yol açmıştır. Bundan dolayı ABS ile tekrar çalışacak araştırmacılara olası yan etkileri için doz ile uygulama yollarının dikkatli seçilmesi ve araştırılması tavsiye edilmiştir (Cömert ve ark., 2010).

e. Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi: Ankaferd Blood Stopper®'ın mevcut fonksiyonel protein analizleri, fibrinojen gama zinciri ve protrombin ile ilişkili olan antitrombin ve prohemostatik aktivitelerini belirlemiştir (Demiralp ve ark., 2012). Yara iyileşmesi esnasında hücre dışı matriksi parçalayan enzimleri inhibe ederek, yara iyileşme aşamasına destek olup katkıda bulunduğu, ayrıca embriyonik fibroblast klon hücrelerin deneysel olarak oluşturulan yaralı bölgeye göçünü arttırdığı gözlemlenmiştir (Boran, Baygar, Saraç, & Uğur, 2018).

ABS'nin bileşiminde bulunan bitki özlerinin birçok enzimi inhibe ettiği bildirilmiştir. *Thymus vulgaris* ekstraktlarının kollajenaz'ı %25, elastaz'ı %17 ve hiyaluronidaz'ı da %100 inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Duque, Bravo, & Osorio, 2017). Başka bir çalışmada ise *Urtica dioica*'dan ekstrakte edilen ursolik asit'in kollajenaz'ı %16,2, elastaz'ı %24,5 inhibe ettiği belirlenmiştir (Bourgeois ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada; deneysel oluşturulan yanık yaralarında, ABS ve gümüş sülfadiazin etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; 14, 21 ve 28. günlerde kontrol gruplarına göre yara kontraksiyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu ve ABS'nin yanık tedavisinde başarı ile kullanabileceğini gösterilmiştir (Topal ve ark., 2018). Başka bir çalışmada da ABS'nin yanık bölgelerine topikal uygulanmasının, yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür (Ciftçiler, & Haznedaroğlu, 2018). Bir başka çalışmada ise, ABS'nin pankreatik kanalın kesik yüzeyine ve pankreas'ın kalan parçasına uygulanmasının, pankreatitis'e neden olmadan pankreas fistülünü önlediği görülmüştür (Karaman ve ark., 2015).

f. ABS'nin Toksikolojik Analizi: ABS ağır metal içeriği açısından incelendiğinde Pb, Cd, Hg ve As içermediği görülmüştür. Kromatografik analiz yapıldığında, pestisit içermediği ortaya çıkmıştır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemiyle ABS'nin mikotoksin tespit analizinde aflatoksin B1, aflatoksin B2, aflatoksin G1, aflatoksin G2 ve diğer mikotoksinleri içermediği gösterilmiştir. Alınan ABS numunesinde genetiği değiştirilmiş organizma saptanması için yapılan analizlerde, plazmid ekstraksiyonunun yapılmadığı ve hazırlama işlemi sırasında GDO muamelesine sahip olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca ABS örneklerinden yapılan dioksin analizleri, toksik dioksin ve dioksin benzeri kimyasal bileşikler içermediğini göstermiştir. Bu yapılan analizlerin neticesinde toksikolojik testler ve analizler ABS'nin güvenilir olduğunu göstermiştir (Koluman, Akar, Malkan, & Haznedaroglu, 2016).

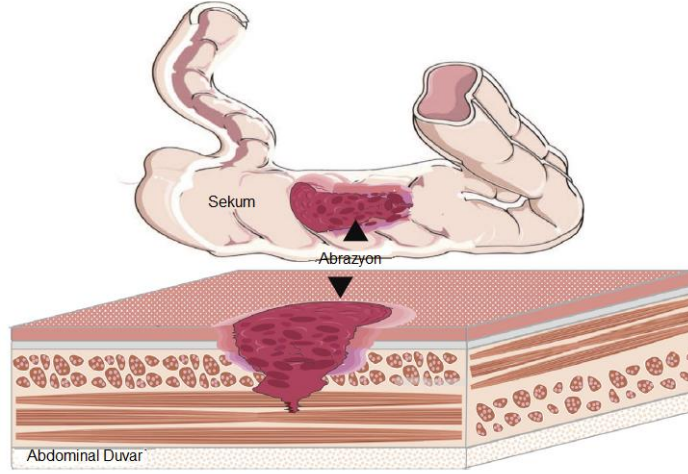
2.9. Deneysel Adezyon Modelleri

Postoperatif intraabdominal adezyonları incelediğimiz zaman şekillenen adezyonların büyük ölçüde normal peritoneal iyileşmeyi bozan etkiler sonucunda gerçekleştiği görülür. Peritoneal hasarlanma, vasküler geçirgenliğin artması, fibrinin bol olduğu eksudatın salınması bunlardan bazılarıdır. İskemik, mekanik, enfektif, inflamatuvar ve kimyasal faktörler de peritoneal hasarı oluşturur. Tedavi amacıyla geliştirilecek ilaçları denemek için insanlarda uygulama yapmak zor ve riskli olduğu için genelde deney hayvanlarında, deneysel modeller oluşturulmaktadır. Bu deney hayvanlarının çoğunu ratlar oluşturmaktadır. Postoperatif intraabdominal adezyon oluşturmak için farklı teknikler kullanılmaktadır (Aysan, Bektas, & Ersoz, 2010; Kalaycı ve ark., 2011; Keskin ve ark., 2013; Klink ve ark., 2013; Kraemer ve ark., 2014; Sahbaz, Ersan, & Aydın, 2013; Serin ve ark., 2019; Tanyeli, & Güzel, 2019).

2.9.1. Çekal Abrasyon Adezyon Modeli

Deneysel adezyon oluşturmak için en iyi tanımlanmış yöntemlerden biridir. Batına giriş yapıldıktan sonra çekum bulunur. Çekal bölgenin anti-mezenterik sınırı gazlı bez veya temiz bir fırça vasıtası ile punktat hemoraji oluşuncaya kadar silinir ya da fırçalanır. Aynı şekilde çekuma karşı gelecek pariyetal periton'da punktat hemoraji olana kadar abrazyona uğrattılır (Şekil 12) (Elkins ve ark.,1984; Whang ve ark., 2009).

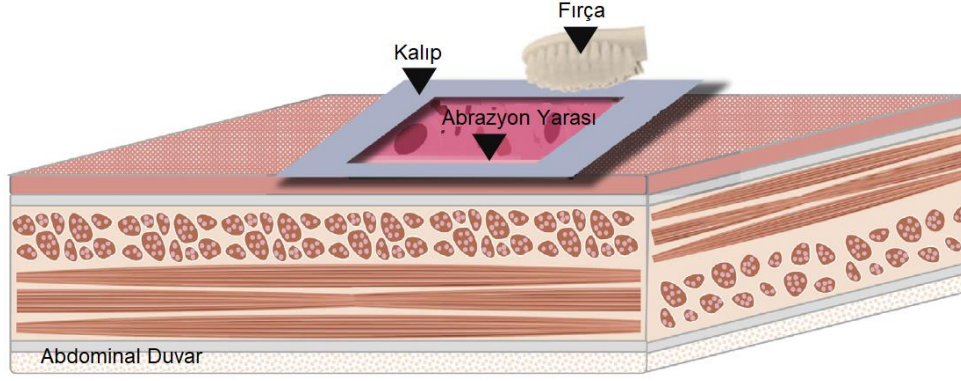
Klinik pratikte, adezyon oluşumunun en sık gözlemlendiği yer ince bağırsaktır. Bunun nedeni ince bağırsağın, çoğu karın ameliyatında kullanılan median ensizyonun hemen altında karın boşluğunun ortasında yer almasıdır. Bu yerleşim yeri, ince bağırsağı, ameliyat esnasında retroperitona nispeten sabitlenmiş ve periferde yerleşmiş diğer organlara göre travmaya karşı daha savunmasız hale getirir (Surrey, & Fridman, 1982).



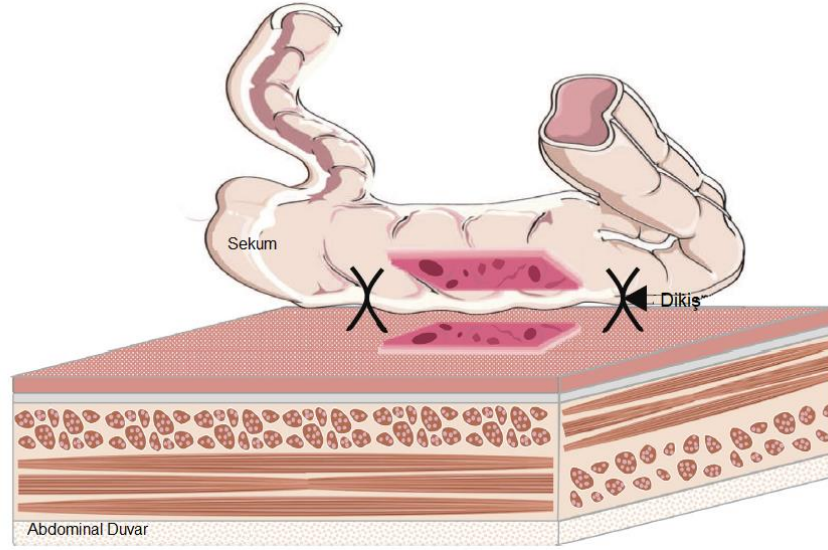
Şekil 12. Çekum ile abdominal duvar arasında oluşturulan abrazyon ile adezyon oluşturma modeli (Tang ve ark., 2000, s. 97).

2.9.2. Çekal Abrasyon Sütür Adezyon Modeli

Bu yöntemde çekal abrazyon modeline ek olarak, abrazyon oluşturulan çekum dokusu ve abdominal duvar dikilerek temas ettirilir. İlk olarak çekum abdominal boşluktan çıkarılır ve serozası kuruyana kadar üzeri steril gazlı bez ile örtülür. Sonra çekum yüzeyine cerrahi bir fırça aracılığıyla 1 cm x 2 cm boyutlarında kalıptan punktat hemoraji oluşana kadar hasar verilir. Ek olarak geçici iskemi vermek amacıyla mezenterik arter 2 dakika süre ile klemplenir. Daha sonra median laparotomi hattından 1 cm kadar uzakta olacak bir alan seçilir ve daha önce kullanılan kalıp ve fırça yardımıyla abdominal duvara hasar verilir (Şekil 13). Çekum abdomene geri yerleştirilir ve peritoneal adezyon profilaksisi için kullanılan ajanın uygulanmasından sonra çekum ve abdominal duvar oluşturulan dikdörtgen yaralardan 1 cm uzakta iki noktadan dikiş konulur (Şekil 14) (Tang ve ark., 2000).



Şekil 13. Çekal abrazyon suture modelinde hasarın oluşturulması (Tang, ve ark., 2000, s. 98).



Şekil 14. Çekal abrazyon suture modelinde uygulanan dikişlerin şematik gösterimi (Tang, ve ark., 2000, s. 98).

2.9.3. Çekal Ligasyon ve Delme Adezyon Modeli

Bu yöntemin amacı; sepsis ardından adezyon formasyonu oluşturmaktır. İleo-çekal bağlantının distaline ligatür konur ve çekum iğne yardımıyla birkaç noktadan delinir (Reijnen ve ark., 1999).

2.9.4. Çekal Skrap Adezyon Modeli

Çekal abrazyon tekniğinde olduğu gibi aynı şekilde terminal ileum ve çekal bölgede hemoraji oluşturulur. Kanama oluşturulan bölgeyi besleyen damarlar 1 dakikalığına iskemi oluşturmak için ligatüre edilir (Whang ve ark., 2009).

2.9.5. Uterin Adezyon Modelleri

Batına giriş yapıp sonrasında cornu uteri'ler bulunur. Bunların her birinin anti-mezenterik yüzlerinde noktasal tarzda koter ile 8- 10 adet iskemik lezyon oluşturulur. Adezyon modeli oluşturulduktan sonra batın kapatılır (Keskin ve ark., 2013).

Bir diğer uterin adezyon modelinde ise; batına yaklaşık 3 cm'lik ensizyonla giriş yapılır. Cornu uteri'lerden biri bulunur ve anti-mezometriyum yüzüne, bistürü ile yaklaşık 0,5 cm'lik kesi yapılır ve bu bölge basit ayrı emilebilir dikiş iplikleriyle dikilir. Batın da usulüne uygun şekilde kapatılarak adezyon modeli oluşturulur (Keskin ve ark., 2013).

2.9.6. Peritonitis Adezyon Modeli

Batın açıldıktan sonra bulunan çekum, bistürü yardımı ile ensize edilir, çekum fekal içeriği ile batın kontamine edilerek peritonitis oluşturulur. İşlem sonunda çekum onarılarak batın kapatılır (Reijnen ve ark., 1999).

2.9.7. Peritoneal Defekt Adezyon Modeli

Laparotomi sonrasında batın duvarında, bisturi aracılığıyla pariyetal periton'dan yaklaşık 1 cm²'lik alan çıkartılarak adezyon modeli oluşturulur (Harris, Morgan, & Rodeheaver, 1995).

2.9.8. Elektrokoter ve Dikiş Adezyon Modeli

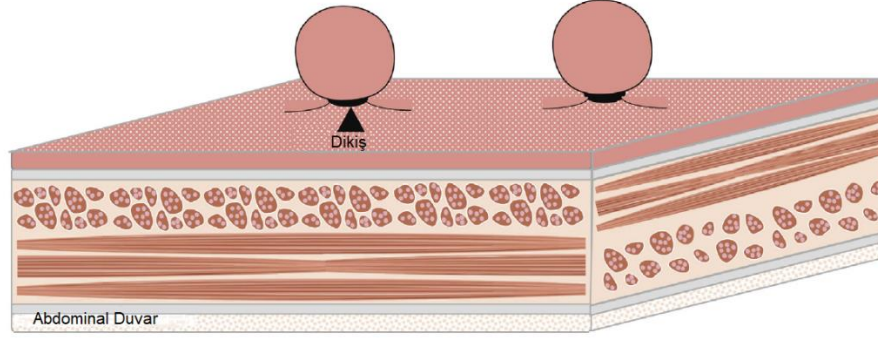
Bu modelde, adezyon oluşturmak için standart elektrokoter ve dikiş kombinasyonu kullanılır. Elektrokoagülasyon ile travmatize edilen alan takiben basit ayrı dikişler ile kapatılır (Batukan, Ozgun, Basbug, & Muderris, 2006).

2.9.9. Bipolar Elektrokoagülasyon Modeli

Bipolar elektrokoagülasyon forsepslerini abdominal periton üzerine 3 saniye boyunca uygulayarak oluşturulan lezyon ile adezyon meydana getirilir (Hill-West ve ark., 1994).

2.9.10. İskemik Buton Modeli

İlk olarak Buckenmaier ve ark. (Buckenmaier, Pusateri, Harris, & Hetz, 1999) tarafından tanımlanmış olan bu modeli uygularken periton'un 5mm'lik yukarı kaldırılıp tutulması gerekir. Sonrasında emilemeyen bir sutur materyali ile düğüm atılır. Düğüm sonrası oluşacak inflamasyon ve iskemi, adezyona yol açar (Şekil 15) (Mommers, Hong, Jongen, & Bouvy, 2019; Zhang, Xu, & Zhou, 2006a).



Şekil 15. İskemik buton modelinin şematik görünümü (Tang ve ark., 2000, s. 97).

2.9.11. Peritoneal Boşluğa Yabancı Cisim Bırakılması

Talk pudrası vb. yabancı cisimler reaksiyon oluşturup, adezyon oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (Zhang ve ark., 2006a).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma; Bursa Uludağ Üniversitesi (B. U. Ü.) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 17.10.2017 tarihli ve 2017- 13/ 02 nolu izin kararı ile gerçekleştirildi. Denekler, B. U. Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi.

Deneklere yapılan tüm operatif girişimler ile iyileşme ve takip sürecindeki bütün işlemler B. U. Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.1.2. Materyal Seçimi

Denek olarak kullanılacak ratlar, ortama uyum sağlaması için ameliyattan 5 gün önce B. U. Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde çalışma için ayrılmış odalarına getirilerek, standart ebatlardaki kafeslere, her kafese bir rat düşecek şekilde yerleştirildi ve çalışma süresince bu üniteye hospitalize edildi (Şekil 16).

Deneklerin bakım ortamı; günün 12 saati aydınlık, 12 saati karanlık, ortam ısısı 21 ± 2 °C, nemi ise %50 olarak ayarlandı. Deneklerin gıda ve su ihtiyacı, standart rat yemi ve suyun ad libitum verilmesiyle karşılandı.



Şekil 16. Çalışma gruplarındaki ratların bulunduğu hospitalizasyon ünitesi.

Çalışmamızda denek olarak kullanılan toplam 120 adet rat, 3 aylık ve dişi olup, Sprague Dawley ırkına aitti ve ağırlıkları $259,6 \pm 47,44$ g (ortalama ağırlık $\pm$ standart sapma) olarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 120 adet rat, 12 gruba ayrıldı ve her grupta 10'er denek yer aldı (Tablo 12).

Tablo 12. Yapılan işlemlere göre çalışma gruplarının dağılımı.

Grup adı (n=10)	Uygulanan İlaç
Grup 1: Laparotomi + %0,9 NaCl	%0,9 NaCl
Grup 2: Laparotomi + Çekal abrazyon + %0,9 NaCl	%0,9 NaCl
Grup 3: Laparotomi + Cornu uteri dikiş + %0,9 NaCl	%0,9 NaCl
Grup 4: Laparotomi	Herhangi bir madde uygulanmadı
Grup 5: Laparotomi + Çekal abrazyon	Herhangi bir madde uygulanmadı
Grup 6: Laparotomi + Cornu uteri dikiş	Herhangi bir madde uygulanmadı
Grup 7: Laparotomi + ABS	Ankaferd Blood Stopper® (ABS)
Grup 8: Laparotomi + Çekal abrazyon + ABS	Ankaferd Blood Stopper® (ABS)
Grup 9: Laparotomi + Cornu uteri dikiş + ABS	Ankaferd Blood Stopper® (ABS)
Grup 10: Laparotomi + Icodextrin (%4)	Icodextrin (%4)
Grup 11: Laparotomi + Çekal abrazyon + Icodextrin (%4)	Icodextrin (%4)
Grup 12: Laparotomi + Cornu uteri dikiş + Icodextrin (%4)	Icodextrin (%4)

Batın ameliyatları; B. U. Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde aseptik koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Adezyon modeli oluşturulurken, rutin küçük hayvan yumuşak doku ameliyat setinden yararlanıldı. Dikiş materyali olarak 3/0 (line alba dikişi) ve 4/0 (cornu uteri dikişi) Polyglactin 910 (Vicryl®, Ethicon, UK) ile cilt için 4/0 ipek iplik (Silk, Jinhuan Medical Products Company, PRC) kullanıldı.

Histopatolojik değerlendirme için periton, uterus ve cecum'dan elde edilen doku örnekleri, Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson's Trichrome ile boyanıp incelendi. Alınan serum örnekleri fosfat buffer solüsyonu ile karıştırılıp, mekanik olarak homojenize edildi ve *MMP- 9*, *TIMP- 1*, *TNF- α* , *TGF- β 1*, *IL- 6* düzeyleri ELISA kitleri ile serolojik olarak belirlendi.

Biyoistatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20 Statistical Software (IBM Corp, CA, USA) programından yararlanıldı.

3.2. YÖNTEM

Çalışma gruplarında bulunan ratlara Kasım 2018- Mart 2019 tarihleri arasında operatif işlemler uygulandı. İlk olarak %0,9 NaCl grubunun işlemleri yapılmış olup, sırasıyla Ocak ayında herhangi bir madde uygulanmayan grup, Şubat ayında ABS grubu ve son olarak Mart ayında icodextrin (%4) gruplarının işlemleri yapıldı.

Gruplara işlem yapılırken, gruba ait laparotomi, çekal abrazyon ve cornu uteri dikiş uygulamaları aynı gün içinde gerçekleştirildi. Tüm gruplara cerrahi uygulamalar, aynı cerrah (Eren Can Özfirat) tarafından yapıldı.

3.2.1. Preoperatif Hazırlık

Tüm ratlar operatif işlemden bir gün önce aç bırakıldı. Tüm gruplara profilaksi amacıyla cerrahi işlem uygulanmadan önce tek doz tylosin (Tylan® 200, 8,8 mg/kg, Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) intramusküler (i.m.) olarak uygulandı.

3.2.2. Anestezi

Anesteziye başlamadan önce ratlar tartıldı. İşlem gününde (0. gün) sedasyon amacıyla volatil likit anestezik olan sevoflurane (Sevoran®, AbbVie Tıbbi İlaç San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye), başlangıçta indüksiyon kutusunda (%4-5 v/v) (Şekil 17), sonrasında anesteziyi sağlaması için anestezi cihazından maske yoluyla (%2,5-3,5 v/v) (Şekil 18) uygulandı. Analjezi amacı ile tek doz carprofen (Rimadyl®, 4 mg/kg, Zoetis, Kalamozoo, MI, USA) işlem başlamadan subkutan (s.c.) yolla uygulandı.



Şekil 17. Ratların anestezisi için kullanılan indüksiyon kutusu.



Şekil 18. Anestezinin devamını sağlaması amacıyla kullanılan maskenin ratta uygulanması.

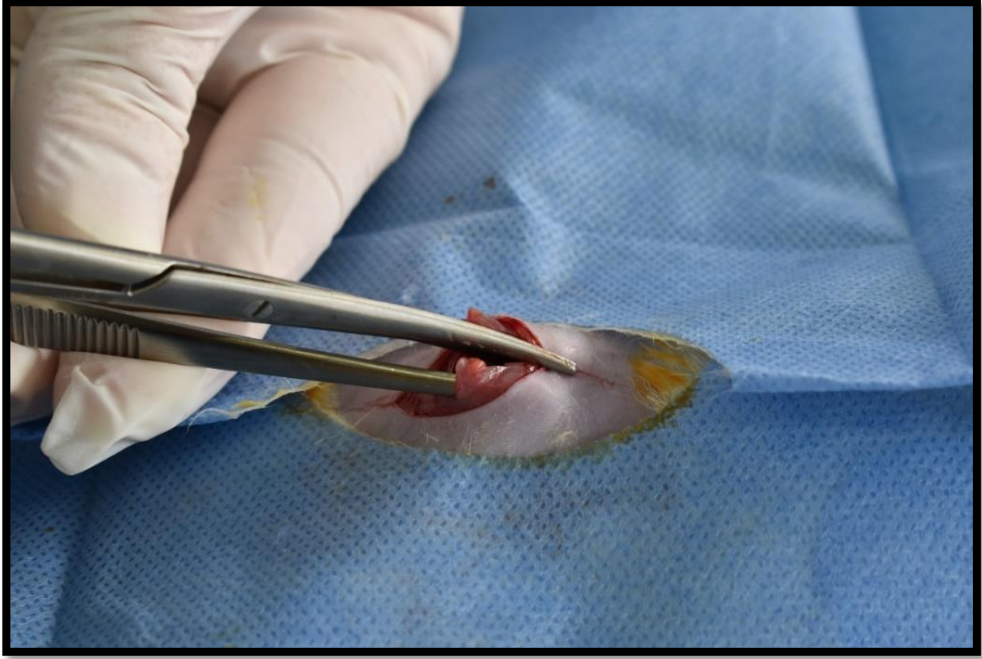
3.2.3. Ameliyat Tekniği

Denekler dorsal pozisyonda hazırlık masasına alındı. Batın bölgesi tıraş makinesi ile genişçe tıraş edildi. Daha sonra denek opere edileceği ameliyat masasına dorsal pozisyonda sabitlendi. Postumbilikal median ensizyon ile batına giriş yapılacak deri yüzeyi önce benzalkonyum klorür (Zefiran Forte[®], 1/1000, İlsan İlaç ve Hammaddeleri San. A.Ş., Kocaeli, Türkiye) ile, daha sonra povidon iyodin (Betadine[®], %10, Kansuk, İstanbul, Türkiye) ile silindi. Son olarak da bölgeye alkol uygulanarak, ameliyat sahasının antisepsisi sağlandı. Ameliyat bölgesi steril örtülerle sınırlandırıldı.

Tüm gruplardaki ratlarda batına girişte median ensizyon yöntemi kullanıldı. Bu giriş, 3 cm'lik deri ensizyonu (Şekil 19) ve linea alba'dan rehberli ensizyon yöntemi (Şekil 20) ile gerçekleştirildi.



Şekil 19. Median hattın batına giriş işlemi için yapılan deri ensizyonu.

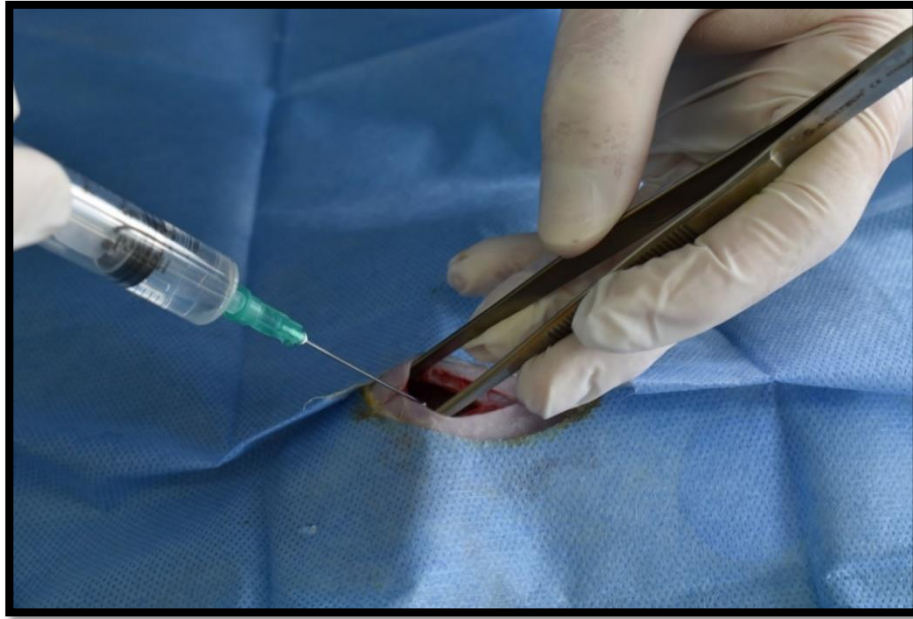


Şekil 20. Batına rehberli ensizyon eşliğinde girilmesi işlemi.

3.2.4. Çalışma Grupları ve İşlemler

Her grupta 10 denek bulunacak şekilde düzenlenen çalışma grupları ve uygulanan işlemler aşağıda belirtildi:

a. Grup 1 (Laparotomi + %0,9 NaCl): Batın açılıp, batın içine 2 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu uygulandı (Şekil 21). Usulüne uygun teknik ile batın kapatıldı.

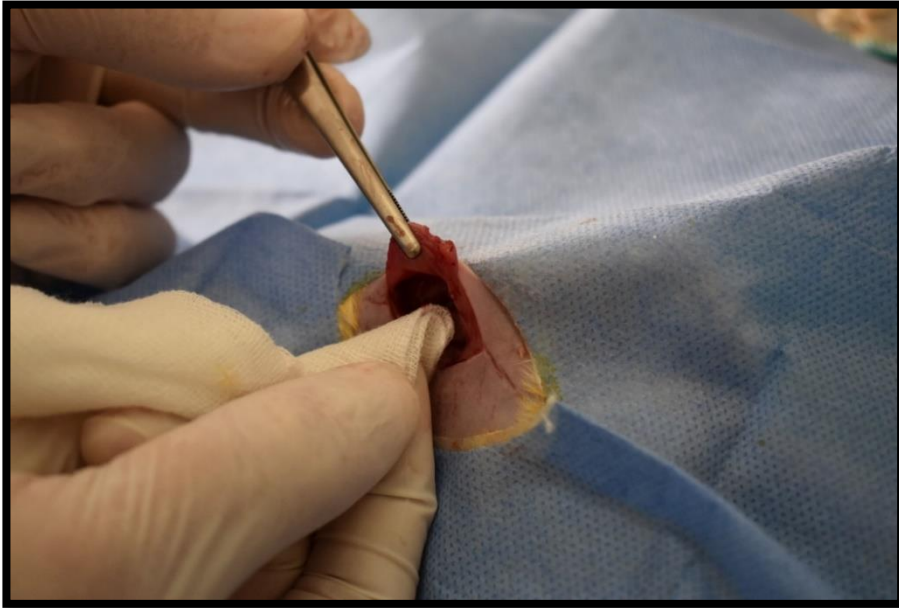


Şekil 21. Batın içerisine 2 ml %0,9 NaCl uygulanması.

b. Grup 2 (Laparotomi + Çekal abrazyon + %0,9 NaCl): Steril gazlı bez cecum'un antimezentrik sınırı üzerinde yaklaşık 2 cm'lik bir alanda, serozal yüzeyde kanama oluşuncaya kadar, yaklaşık 20 kez bölgeye sürtüldü (Şekil 22). İşlem yapılan bu bölgenin abdominal duvara temas eden alanında benzer işlem uygulandı (Şekil 23) (Elkins ve ark., 1984). Batın içerisine özellikle işlem yapılan bölgelere gelecek şekilde 2 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu uygulandı. Batın usulüne uygun biçimde kapatıldı.



Şekil 22. Cecum'un antimezentrik sınırına uygulanan abrazyon işlemi.



Şekil 23. Cecum'un antimezentrik sınırına karşı gelecek abdominal duvara uygulanan abrazyon işlemi.

c. Grup 3 (Laparotomi + Cornu uteri dikiş + %0,9 NaCl): Batın açılıp, cornu uteri üzerinde oluşturulan 1 cm uzunluktaki kesi 4/0 numara Polyglactin 910 (Vicryl®, Ethicon, UK) ile devamlı dikiş yöntemi ile dikildi (Şekil 24) (uterin model) (Keskin ve ark., 2013). Batın içerisine özellikle bu dikilen hat üzerine gelecek şekilde 2 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu uygulandı. Batın normal prosedür ile kapatıldı.

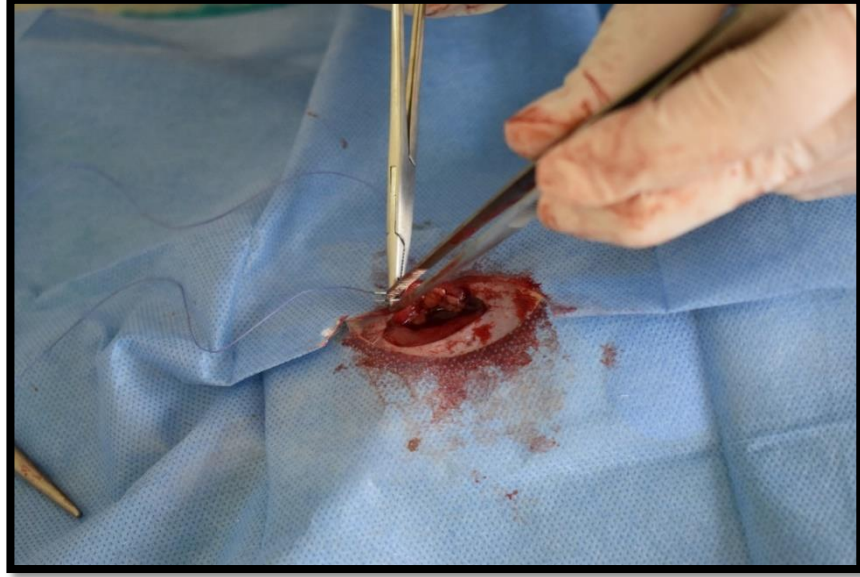


Şekil 24. Cornu uteri üzerinde gerçekleştirilen ensizyon işlemi.

d. Grup 4 (Laparotomi): Batın açılıp, herhangi bir madde uygulanmadan usulüne uygun batın kapatıldı.

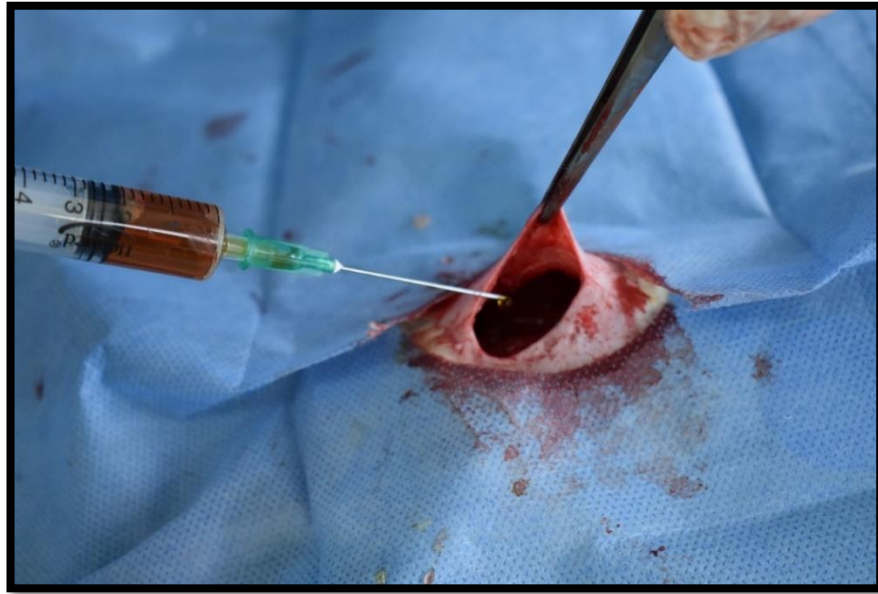
e. Grup 5 (Laparotomi + Çekal abrazyon): Cecum'un antimezentrik sınırı üzerinde yaklaşık 2 cm'lik bir alanda steril gazlı bez, serozal yüzeyde kanama oluşuncaya kadar yaklaşık 20 kez bölgeye sürtüldü. İşlem yapılan bu bölgenin abdominal duvara temas eden alanında benzer işlem uygulandı (Elkins ve ark., 1984). Batın içerisine herhangi bir şey uygulanmadan batın kapatıldı.

f. Grup 6 (Laparotomi + Cornu uteri dikiş): Batın açılıp, cornu uteri üzerinde oluşturulan 1 cm uzunluktaki kesi 4/0 numara Polyglactin 910 (Vicryl®, Ethicon, UK) ile devamlı dikiş yöntemi ile dikildi (uterin model) (Şekil 25) (Keskin ve ark., 2013). Batın içerisine herhangi bir şey uygulanmadan batın kapatıldı.



Şekil 25. Cornu uteri üzerindeki ensizyonun dikilme işlemi.

g. Grup 7 (Laparotomi + ABS): Batın açılıp, 0,2 ml ABS + 1,8 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu ile karıştırılıp, batın içerisine uygulandı (Şekil 26) ve batın usulüne uygun kapatıldı.



Şekil 26. Batın içine izotonik ile dilüe edilmiş ABS verilmesi.

h. Grup 8 (Laparotomi + Çekal abrazyon + ABS grubu): Steril gazlı bez, cecum'un antimezentrik sınırı üzerinde yaklaşık 2 cm'lik bir alanda serozal yüzeyde kanama oluşuncaya kadar, yaklaşık 20 kez bölgeye sürtüldü. İşlem yapılan bu bölgenin abdominal duvara temas eden alanında benzer işlem uygulandı (Elkins ve ark., 1984). Her iki lezyonlu bölge üzerine gelecek şekilde 0,2 ml ABS® + 1,8 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu karışımı bölgeye uygulandı, batın kapatıldı.

i. Grup 9 {Laparotomi + Cornu uteri dikiş + ABS grubu}: Batın açılıp, cornu uteri üzerinde oluşturulan 1 cm uzunluktaki kesi Polyglactin 910 (Vicryl®, Ethicon, UK) ile devamlı dikiş yöntemi ile dikildi (uterin model) (Keskin ve ark., 2013). Batın içerisine özellikle bu dikilen hat üzerine gelecek şekilde 0,2 ml ABS+ 1,8 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu karışımı uygulandı. Batın rutin teknik ile kapatıldı.

j. Grup 10 {Laparotomi + Icodextrin (%4)}: Batın açılıp, batın içine 2 ml icodextrin (%4) uygulandı (Şekil 27) ve usulüne uygun teknikle batın kapatıldı.

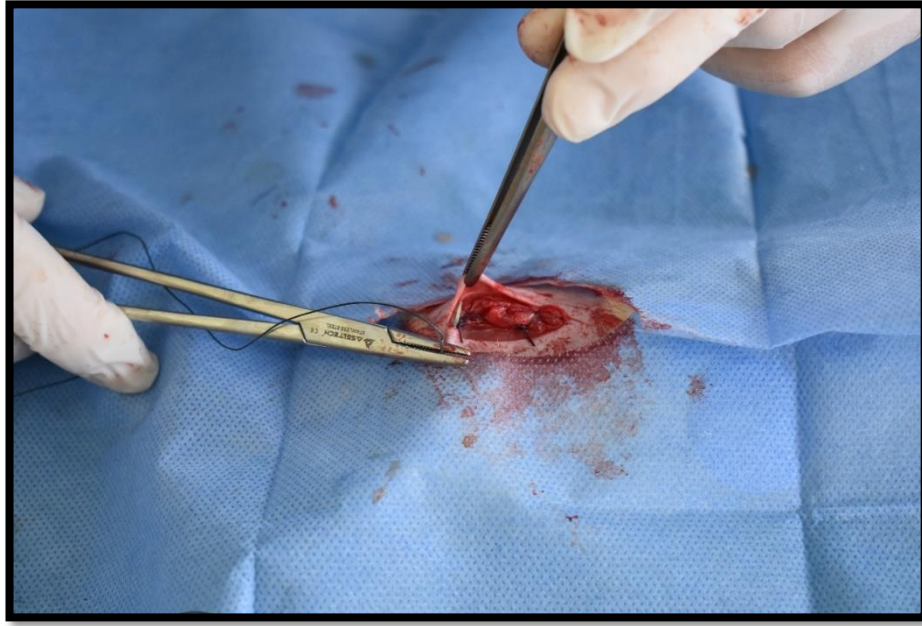


Şekil 27. Batın içine icodextrin (%4) solüsyonu verilmesi.

k. Grup 11 {Laparotomi + Çekal abrazyon + Icodextrin (%4)}: Steril gazlı bez cecum'un antimezentrik sınırı üzerinde yaklaşık 2 cm'lik bir alanda, serozal yüzeyde kanama oluşuncaya kadar, yaklaşık 20 kez bölgeye sürtüldü. İşlem yapılan bu bölgenin abdominal duvara temas eden alanında benzer işlem uygulandı (Elkins ve

ve ark., 1984). Her iki lezyonlu bölge üzerine gelecek şekilde icodextrin (%4) solüsyonu batın içerisine uygulandı. Ardından batın normal prosedür ile kapatıldı.

1. Grup 12 {Laparotomi + Cornu uteri dikiş + Icodextrin (%4)}: Batın açılıp, cornu uteri üzerinde oluşturulan 1 cm uzunluktaki kesi 4/0 numara Polyglactin 910 (Vicryl®, Ethicon, UK) ile devamlı dikiş yöntemi ile dikildi (uterin model) (Keskin ve ark., 2013). Batın içerisine özellikle bu dikilen hat üzerine gelecek şekilde 2 ml icodextrin (%4) verildi ve batın kapatıldı (Şekil 28).



Şekil 28. Batının usulüne uygun bir şekilde kapatılması.

3.2.5. Postoperatif Dönem

Denekler anestezinin etkisinden tam olarak çıkıncaya dek, ısı lambası altında, vücut sıcaklıkları 38°C’de tutuldu. Postoperatif dönemde tüm ratlar 21 gün süre boyunca yukarıda belirtilen uygun bakım koşullarında ayrı kafeslerde barındırıldı. Bir hafta boyunca dikiş bölgelerinin povidon iyodin (Betadine®, %10, Kansuk, İstanbul, Türkiye) ile antisepsisi sağlandı. Dikişler alınana kadar her gün dikiş bölgelerinde herhangi bir problem olup olmadığı kontrol edildi. Ortalama 7. günde derideki dikiş iplikleri uzaklaştırıldı. Denekler 21. günün sonunda eter inhalasyonu ile ötenazi edildi.

3.2.6. Morfolojik Değerlendirme

Batın üzerinde ters çevrilmiş “U” şeklinde yapılan ensizyon sonrasında (Şekil 29) makroskobik olarak adezyon varlığı değerlendirildi.



Şekil 29. Ters çevrilmiş “U” şeklinde yapılan ensizyon sonrasında makroskobik adezyon varlığının değerlendirilmesi.

Adezyon belirlenirse, Bothin ve ark. (2001) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre değerlendirildi (Tablo 13) ve Evans ve ark. (1993) tarafından geliştirilen adezyon skoru ile derecelendirildi. Bu değerlendirme ratın hangi çalışma grubuna ait olduğunu bilmeyen araştırmacı (Prof. Dr. Ahmet AKKOÇ) tarafından yapıldı.

Tablo 13. Bothin ve ark.’a (2001) göre adezyon gelişiminin değerlendirilmesi.

Skor	Tanım
0	Yapışma yok
+ 1	Omentum’dan hedef organa bir adeziv bant
+ 1	Omentum’dan karın yarısına bir adeziv bant
+ 1	Omentum’dan başka bir yere bir adeziv bant
+ 1	Adneksal / epididimal yağ cisimciklerinden hedef organa tek adeziv bant
+ 1	Adneksal/ epididimal yağ cisimciklerinden abdominal dikiş hattına tek adeziv bant
+ 1	Adneksal / epididimal yağ cisimlerinden başka bir yere bir adeziv bant
+ 1	Yukarıda tarif edilenler dışındaki herhangi bir adeziv bant (örn. yara izi)
+ 1	Karın duvarına adeziv hedef organ
+ 1	Abdominal dikiş hattına adeziv hedef organ
+ 1	Bağırsağa adeziv hedef organ
+ 1	Karaciğere veya dalağa adeziv hedef organ
+ 1	Adeziv başka bir organ

Her bir gözleme bir puan verildi ve puanlar toplanarak toplam adezyon puanı oluşturuldu.

Adezyon skorlamasını yapmak için birçok derecelendirme modelleri ortaya çıkmıştır. Tez çalışmamızda adezyon skorlaması yapmak için sero-serozal yüzeylere göre derecelendirme yapan Evans'ın adezyon skorlama yöntemi kullanılmıştır. Evans ve ark. (1993) bu skorlamayı evre 0- yapışma yok, evre 1- kendiliğinden spontan şekilde ayrılan yapışmalar (Şekil 30), evre 2- çekilme, traksiyonla ayrılan yapışmalar (Şekil 31) ve evre 3- diseksiyon gerektiren yapışmalar (Şekil 32) şeklinde sınıflandırmıştır.



Şekil 30. Cecum, bağırsaklar ve diğer abdominal organlar arasında spontan ayrılan adezyonlar (evre 1).



Şekil 31. Cecum'un kendi içerisinde traksiyonu ile ayrılan adezyonlar (evre 2).



Şekil 32. Cecum, uterus ile karın organları arasında keskin diseksiyon ile ayrılabilen adezyonlar (evre 3).

3.2.7. Histopatolojik Değerlendirme

3.2.7.1. Işık Mikroskopik Değerlendirme

Tüm gruptaki ratlardan periton örnekleri alındı. Ayrıca oluşan intraabdominal adezyon odaklarından da örnekler toplandı. Tüm örnekler dikkatlice ve hızlı bir şekilde çıkarılarak, %10 tamponlu formaldehit solüsyonunda 24 saat tespit edildi. Uygun boyutlarda ince trimleri yapılarak doku takip kasetlerinin içerisine yerleştirildi. Doku takip kasetleri bir gece boyunca akarsuda yıkandı. Kasetler dereceli alkollerde (sırası ile 70, 80, 96, absolü alkol-I ve absolü alkol-II) birer saat bekletilerek, dokuların içerisindeki suyun giderilmesi sağlandı. Dokular ksilol-I'de 1 saat inkübe edildi, ardından ksilol-II'de bir gece boyunca bekletildi. Sonrasında kasetler sırası ile parafin-I, parafin-II ve parafin-III'de birer saat tutuldu. Bu sürenin sonunda dokular parafin içerisine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom aracılığı ile 4 mikrometrelik seri kesitler alındı. Rutin histopatolojik değerlendirme için her bir set lam Hematoksilen-Eozin ile boyandı ve ışık mikroskopik olarak incelendi.

Değerlendirmede pariyetal periton'daki mononükleer hücre infiltrasyonları, yabancı cisim dev hücreleri, kıl kesitleri, granülomatöz yangı hücreleri, vasküler proliferasyon ve inflamasyon varlığı değerlendirildi. Daha sonra adezyonlardaki kollajen dokuyu değerlendirmek için her bir set lam Masson's Trichrome boyama prosedüründen geçirilerek bağ doku demonstrasyonu sağlandı ve dokularda oluşan fibrozis değerlendirildi. Fibrozis (Tablo 14), inflamasyon (Tablo 15) ve vasküler proliferasyon (Tablo 16) aşağıda belirtildiği şekilde 0, 1, 2, 3, değerleri verilerek semikantitatif olarak skorlandı (Hooker, Taylor, & Driman, 1999).

Tablo 14. Fibrozis sınıflandırması (Hooker, ve ark., 1999, s. 213).

Skor	Durum
0	Fibrozis yok
1	Minimal, gevşek fibrozis
2	Orta derecede fibrozis
3	Yoğun fibrozis

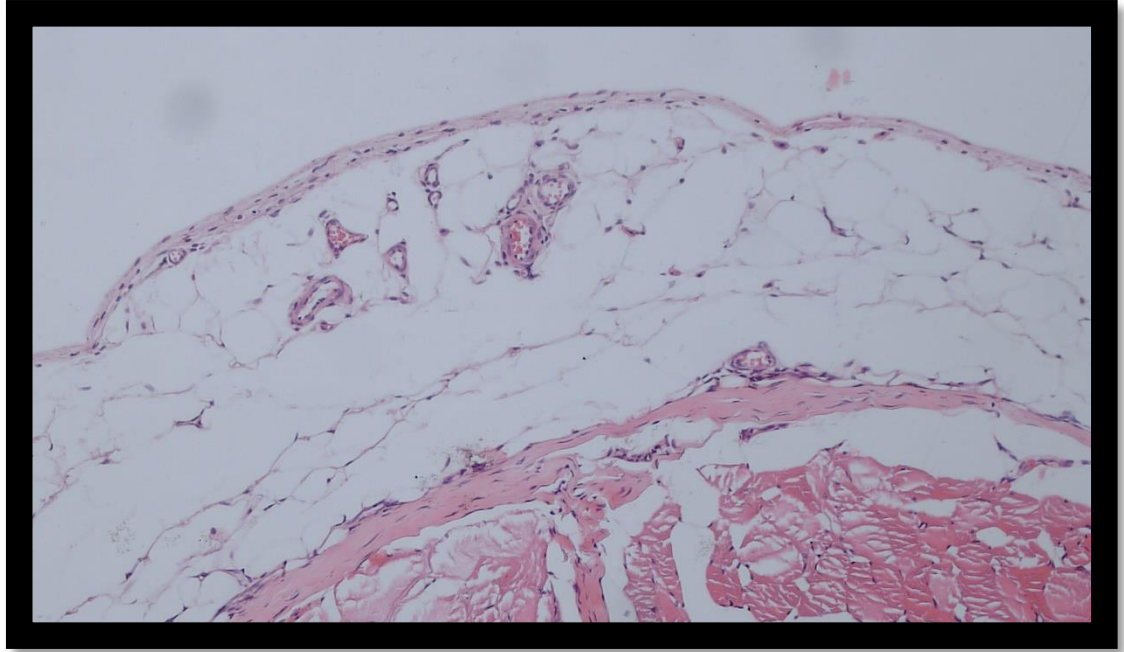
Tablo 15. İnflamasyon sınıflandırması (Hooker, ve ark., 1999, s. 213).

Skor	Durum
0	İnflamasyon yok
1	Dev hücreler görülmekte, az miktarda dağılmış lenfositler ve plazma hücresi
2	Nötrofil içeren dev hücreler ve artmış lenfosit, plazma hücresi, eozinofil
3	Yoğun miktarda inflamatuvar hücreler ve mikroapseller

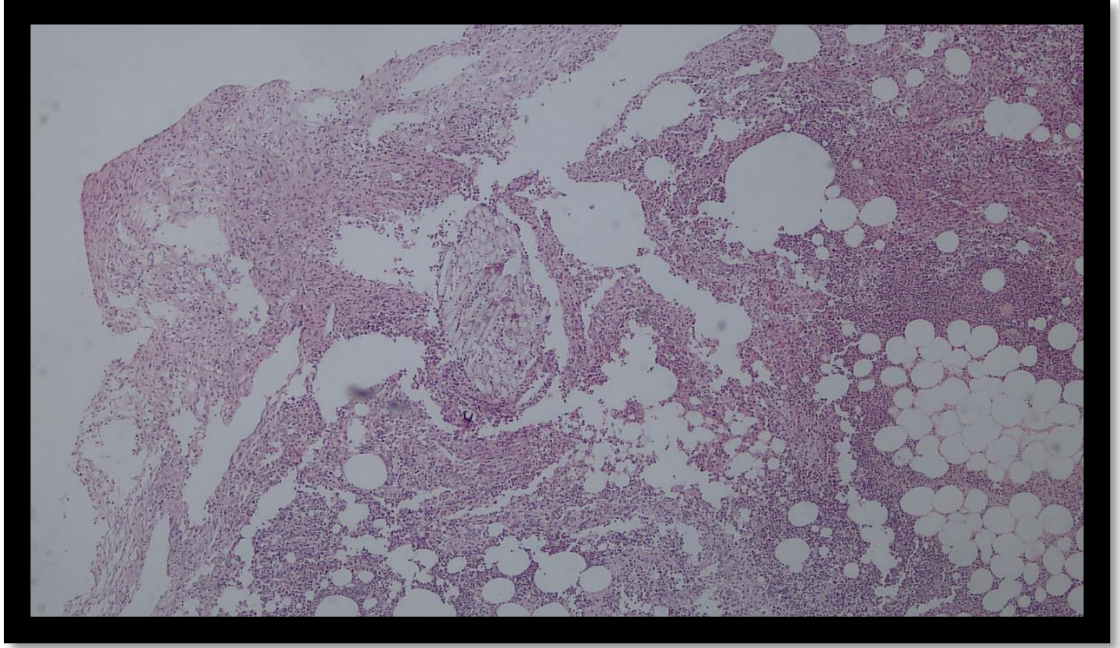
Tablo 16. Vasküler proliferasyon sınıflandırması (Hooker, ve ark., 1999, s. 213).

Skor	Durum
0	Vasküler proliferasyon yok
1	Hafif vasküler proliferasyon
2	Orta derecede vasküler proliferasyon,
3	Yoğun vasküler proliferasyon

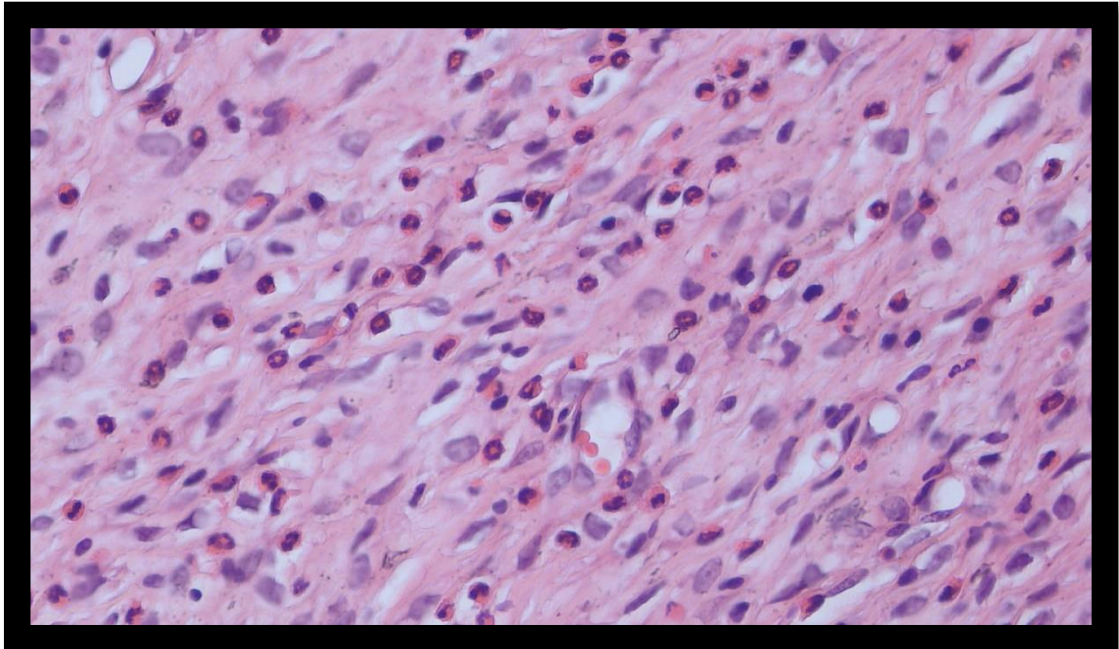
Işık mikroskopik düzeyde Olympus CX41 mikroskop (Olympus Corporation, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan) ile değerlendirmeleri yapılarak ince bağırsak, cecum ve periton örneklerini içeren tüm preparatların ToupTek XCAM (Hangzhou ToupTek Photonics Co., Zhejiang, PRC) mikroskop kamerası ile fotoğrafları çekildi (Şekil 33 ila 36). Bu değerlendirmeler; tüm gruplarda deneklerin özellikleri ve gruplarla ilgili bilgileri olmaksızın kör olarak aynı histolog (Doç. Dr. Cansel Güzin ÖZGÜDEN AKKOÇ) ile aynı patolog (Prof. Dr. Ahmet AKKOÇ) tarafından gerçekleştirildi.



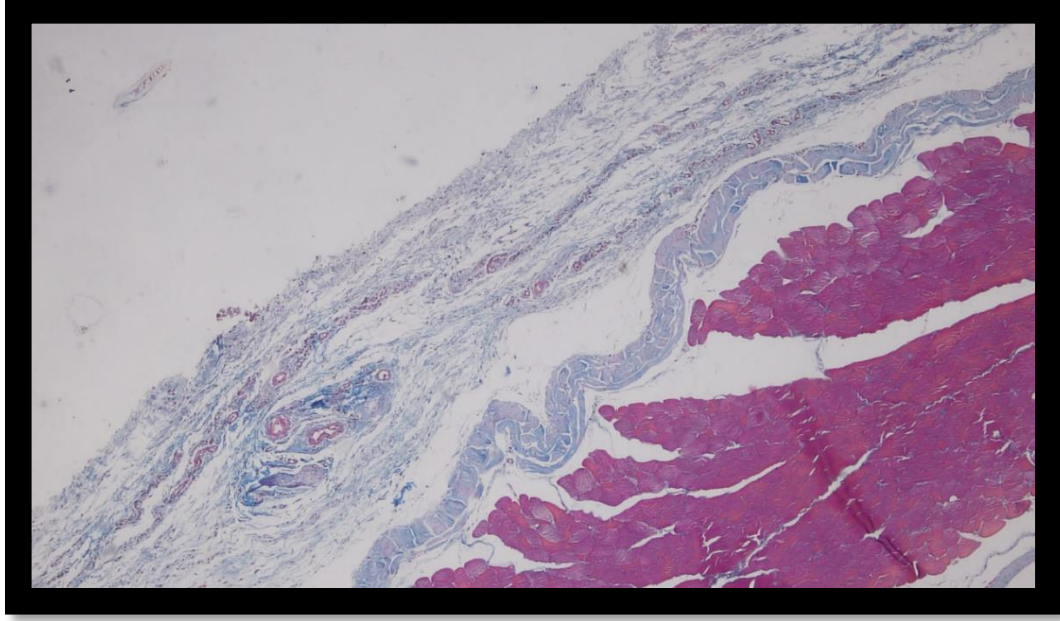
Şekil 33. Opere edilen ratta (denek no: 10.1.) gözlemlenen sağlıklı peritoneal yüzeye az miktarda yağ doku adezyonu.



Şekil 34. Deneğin (denek no: 7.6.) periton'unda çok şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları, fibrozis, nötrofil lökositler-apse odakları.



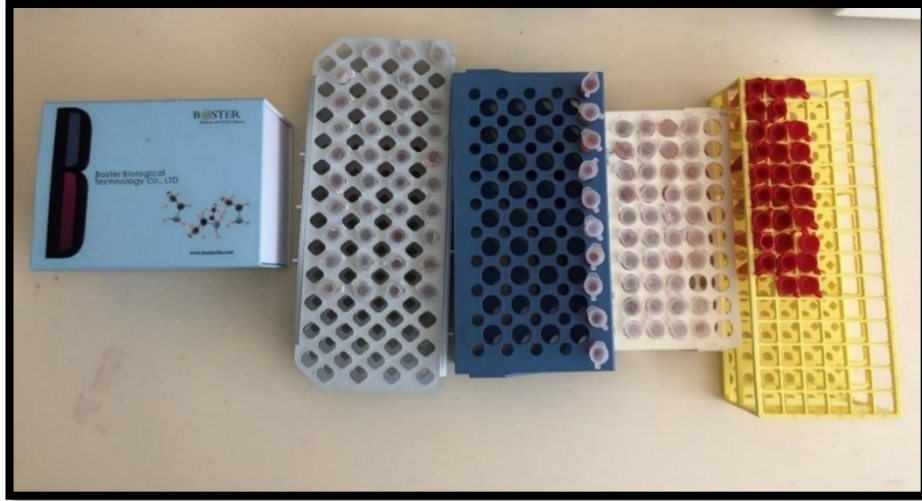
Şekil 35. Deneğin (denek no: 9.1.) uterus'unda yoğun eozinofil lökosit infiltrasyonu.



Şekil 36. Deneğin (denek no: 5.7.) bağ dokusunda gözüken hafif /şiddetli kollajenizasyon.

3.2.7.2. Serolojik Değerlendirme

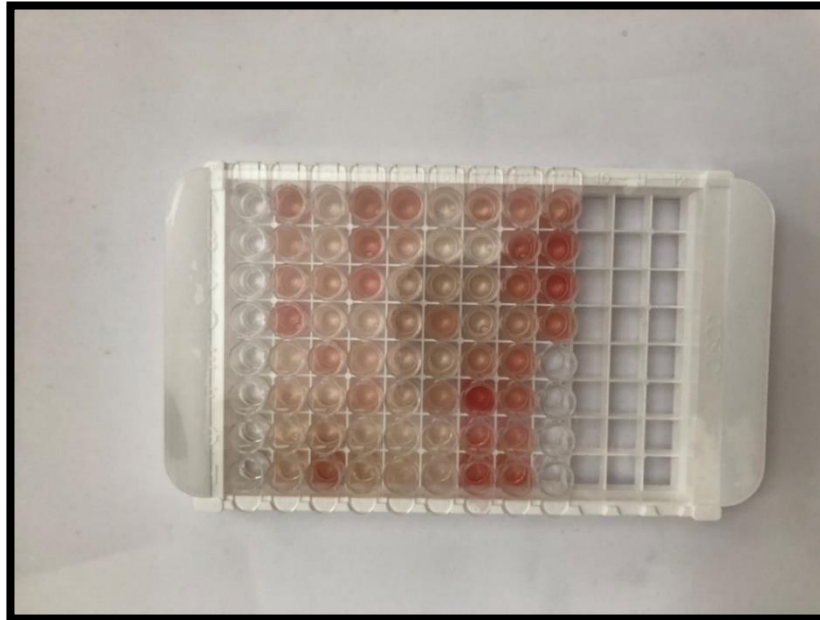
Tüm ratlar ötenazi edilip, adezyon değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, ensizyon toraks boşluğunu da içerecek şekilde büyütüldü, kalpten punksiyon ile 2-3 ml kan örnekleme yapıldı. Alınan kan 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumu ayrıldı. Serumlar +4°C’de muhafaza edildi. ELISA kitleri ile değerlendirme yapılacağı zaman çıkarılan serum örnekleri, fosfat buffer solüsyonu ile karıştırılıp, mekanik olarak homojenize edildi ve *MMP-9*, *TIMP-1*, *TNF- α* , *TGF- β 1*, *IL-6* düzeyleri ELISA kitleri ile belirlendi (Şekil 37).



Şekil 37. ELISA kiti ve işleme tutulacak rat serum örnekleri.

ELISA Prosedürü:

İşlemden önce tüm reaktiflerin ve materyallerin ısısı 25°C oda sıcaklığına dengelendi. Her gruptan beşer örnek çalışıldığı için fazla mikropalak şeritleri plaka çerçevesinden çıkartıldı. Standart örnek kuyucuklarıyla beraber toplamda 68 mikropalak bırakıldı. İlk 8 kuyucuğa 100 µl standart, geri kalan 60 kuyucuğa ise 60 adet rat serumu eklendi (Şekil 38).



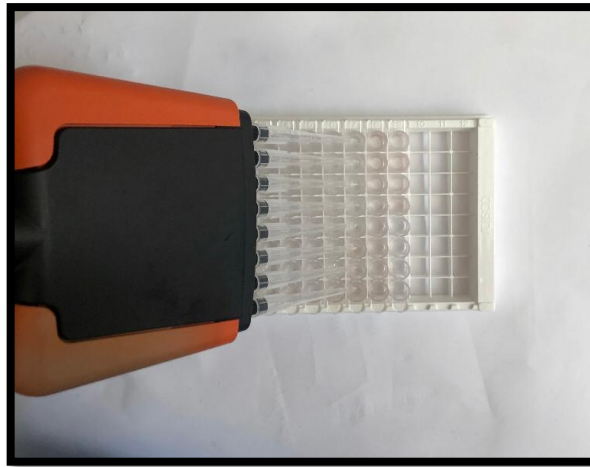
Şekil 38. İlk 8 kuyucuğa standart solüsyonlarının, geri kalan 60 kuyucuğa rat serum örneklerinin konulması.

İşlem sonunda plaka kapatıcı jelatin ile plaka kaplandı ve inkübatörde (WiseCube®, Witeg Labortechnik GMBH, Wertheim, Almanya) 37°C’de 90 dakika inkübe edildi (Şekil 39).



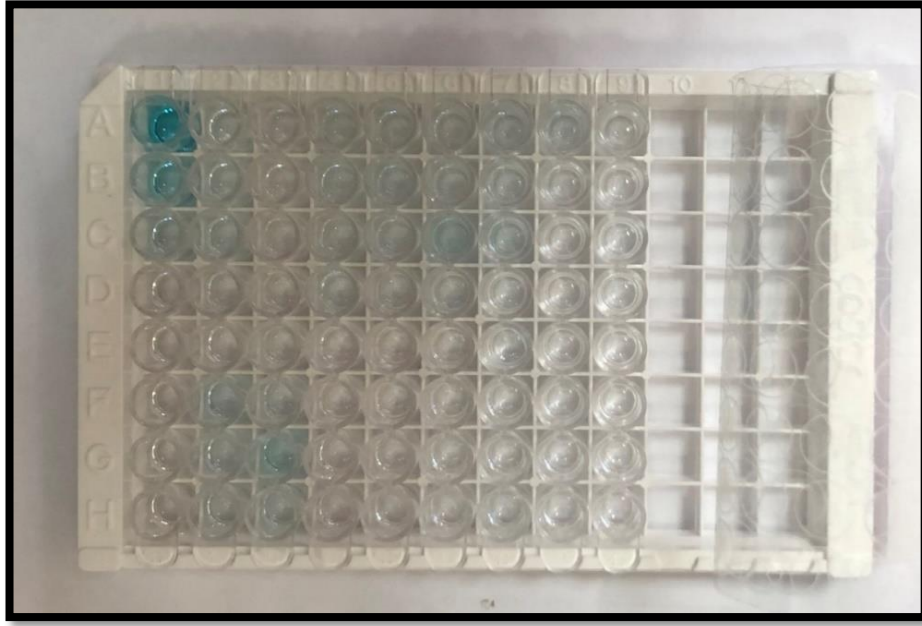
Şekil 39. Plakanın inkübatöre yerleştirilmesi.

Jelatin çıkarıldı ve kuyulardaki sıvı uygun bir atık kabına boşaltıldı. Tezgah üzerindeki plaka bir kağıt havlu üzerine ters çevrildi ve kalan sıvıyı boşaltmak için plaka nazikçe kağıt havlu üzerine vuruldu. Kuyuların tamamen kurumaması için bu işlemler hızlıca yapıldı. Bu işlemten sonra her oyuğa 100 µl hazırlanmış hangi ELISA işlemi yapılacaksa onunla ilgili Anti-Rat antikoru eklendi. Plaka kapatıcı jelatin ile tekrardan plaka kapatıldı ve 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Sonraki aşamada plaka, yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı (Şekil 40).



Şekil 40. Yıkama tamponu ile mikrolakaların yıkanması işlemi.

Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl hazırlanmış Avidin-Biyotin-Peroksidaz kompleksi ilave edildi ve 37°C’de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra ise plaka yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Bu işlemden sonra her bir kuyucuğa 90 µl renk geliştirme reaktifi eklendi ve 37°C’de 25- 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. Bu 25-30 dakika arası sürede ilk 4 kuyucuğun mavi gölgelenme oluşturması, bize kılavuzluk etti ve inkübasyon sonlandırıldı (Şekil 41).



Şekil 41. Renk geliştirme reaktifi eklendikten sonra ilk 4 kuyucukta oluşan mavi gölgelenme.

Son olarak her kuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu eklendi. Renk hemen sarıya döndü (Şekil 42).



Şekil 42. Renk geliştirme reaktifi eklenme işleminden sonra durdurma solüsyonu eklenmesi işlemi.



Şekil 43. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra okunmaya hazır plağın görünümü.

Reaksiyonun durdurulmasından sonraki 30 dakika içinde okumaya hazır hale gelen plaka (Şekil 43) optik dansite (O. D.) absorbans 450 nm’de bir mikrolaka okuyucu (Multiskan Microplate Photometer, Thermo Fisher Scientific Co., Waltham, MA, USA) (Şekil 44) ile okutuldu.



Şekil 44. Mikrolaka okuyucu (Multiskan Microplate Photometer, Thermo Fisher Scientific Co., Waltham, MA, USA).

3.2.8. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada; istatistiksel analizler için SPSS v22.0 Statistical Software (IBM Corp, CA, USA) programı kullanıldı. Bütün gruplar arası karşılaştırmalar mikroskobik, makroskobik bulgular ve ELISA verileri median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki *TIMP-1*, *MMP-9*, *IL-6*, *TNF- α* , *TGF- β 1* ELISA verileri ile adezyon skorlarının mikroskobik ve makroskobik karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi yöntemi kullanıldı. Post-hoc karşılaştırmalarda Dunn-Bonferroni testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

4. BULGULAR

4.1. Mortalite

Bu deneysel çalışma; 120 rat üzerinde gerçekleştirilmiş olup, denek numaraları 1. 9., 1. 10., 2. 10., 4. 1., 8. 2., 11. 8. olan 6 denekte mortalite gözlendi.

4.2. Morbidite

4.2.1. Kesi Yeri Enfeksiyonu

Deneklerde kesi yeri enfeksiyonu gözlenmedi.

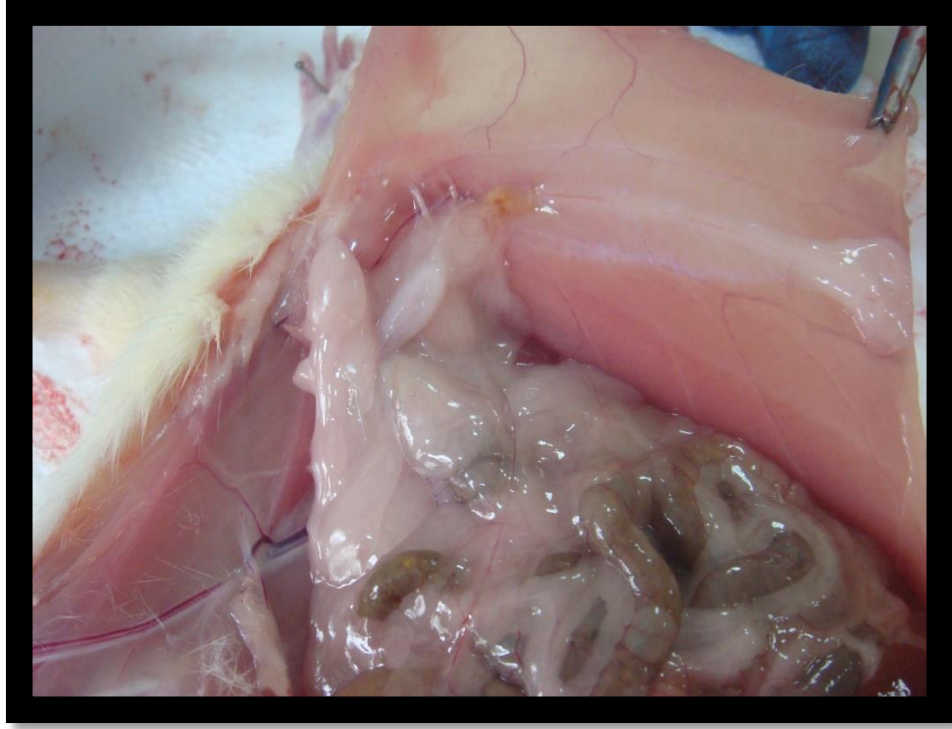
4.2.2. İntroabdominal Apse

Deneklerin 4'nde introabdominal apse gözlendi.

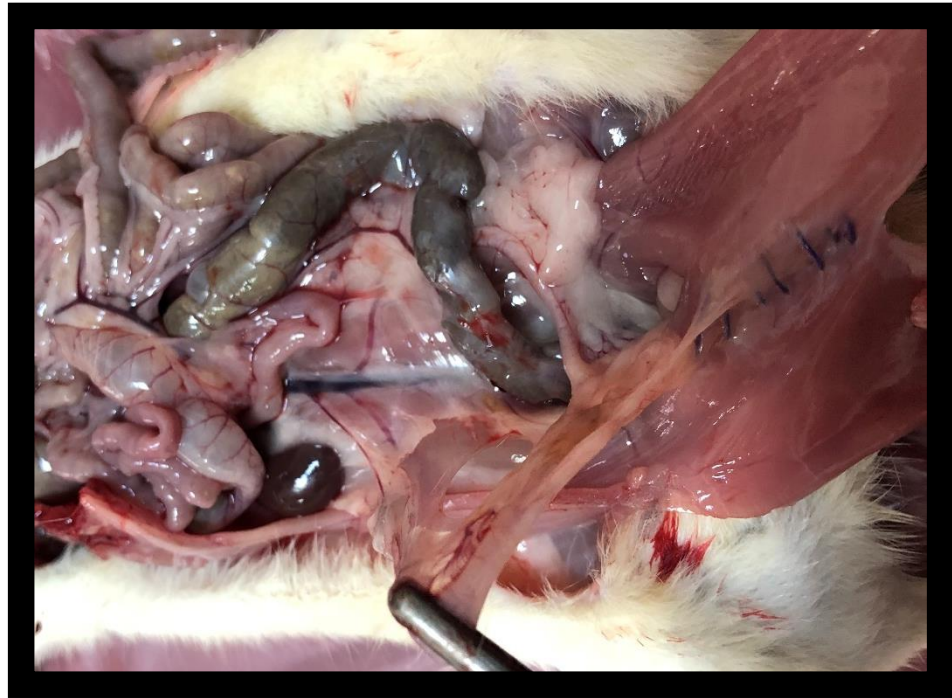
4.3. Makroskopik Bulgular

Makroskopik değerlendirmede; ters U ensizyonu ile batın içine girilerek introabdominal adezyon gelişimi, Bothin ve ark.'nın (2001) kriterlerine göre kantitatif olarak değerlendirildi ve gözlenen her adezyona 1 puan verildi. Belirlenen adezyonlar, Evans ve ark. (1993) tarafından geliştirilen adezyon şiddeti derecelendirme skoru ile kr olarak değerlendirildi (Tablo 17).

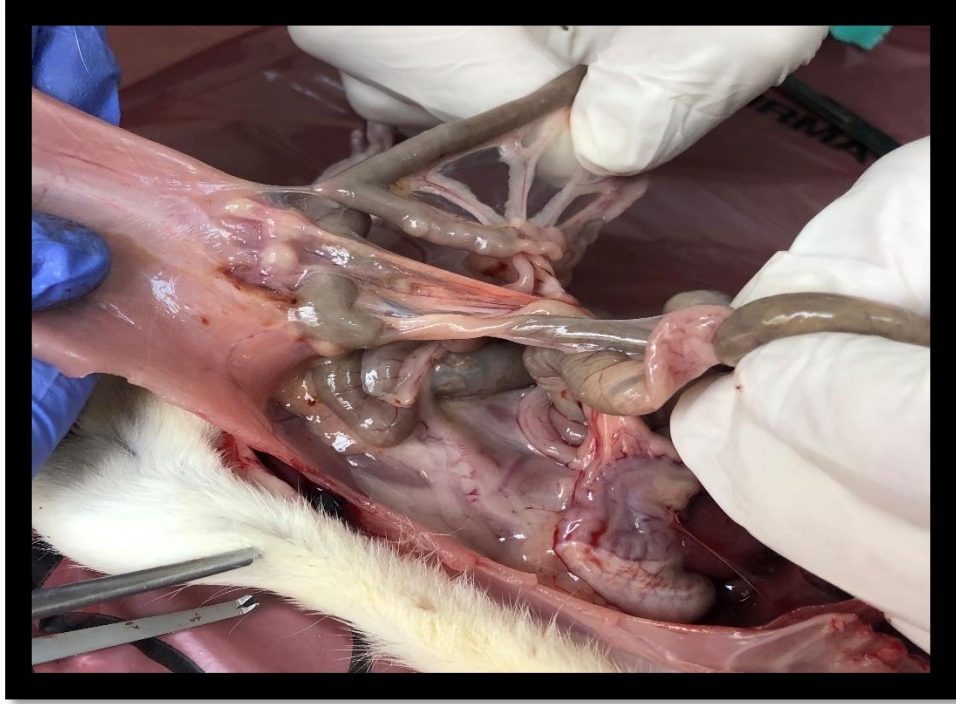
Grup 1'de deneklerden birinde gözlenen adezyon, kendi kendine ayrılan bir yapışıklık niteliğinde idi (şekil 45). Grup 6'da kendi kendine ayrılan yapışıklık 1 ratta, çekme ile ayrılan yapışıklık 7 ratta (şekil 46), ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklık ise 1 ratta belirlendi. Grup 7'de çekme ile ayrılan yapışıklık 9 ratta, ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklık 1 ratta (şekil 47) mevcuttu. Grup 9'da Evans ve ark.'nın (1993) adezyon şiddeti skorlamasına göre, yapışıklık olmayan 1 rat, kendi kendine ayrılan yapışıklık olan 2 rat mevcut iken, çekme ile ayrılan yapışıklık ise 6 ratta bulunmakta idi (Tablo 17).



Şekil 45. Grup 1’de bulunan deneye ait (denek 1. 3.) Evans ve ark.’nın (1993) adezyon şiddeti skorlamasına göre belirlenen kendi kendine ayrılan yapışıklık görünümü.



Şekil 46. Grup 6’da bulunan bir denekte (denek 6. 2.) Evans ve ark.’na (1993) ait adezyon şiddeti skorlamasına göre belirlenen çekme ile ayrılan yapışıklık görünümü.



Şekil 47. Grup 7'de bulunan bir denekte (denek 7. 4.) Evans ve ark.'nın (1993) adezyon şiddeti skorlamasına göre belirlenen ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklık görünümü.

Makroskobik bulgularımız Evans ve ark.'nın (1993) yaptığı skorlamaya göre değerlendirildiğinde; %0,9 NaCl grubunda yüzdelik olarak, adezyonlar, evre 1 %41,6, evre 2, %25, evre 3 ise %8,3 oranında görülmüştür. Herhangi bir madde uygulanmayan grupta adezyonlar; evre 1 %34,48, evre 2 %44,82, evre 3 ise %24,13 oranında görülmüştür. Değerlendirilmede ABS grubunda adezyonlar; evre 1 %48,27, evre 2, %93,1, evre 3 ise %6,89 oranında görülmüştür. Icodextrin %4 grubunda adezyonlar; evre 1 %58,62, evre 2 %13,79, evre 3 ise %3,44 oranında görülmüştür. İntraabdominal oluşan adezyonlar multiple olarak çeşitli organlara yapışma eğilimi gösterdiği için evre 1 gözüken denekte evre 2 olarak başka bir organa da yapışma gözlemlenmiş ve bu yapışma da değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 17. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon kriterlerine göre elde edilen makroskopik değerlendirme sonuçları.

	Abdominal dikiş hattına adezyon	Cecum segmentine adezyon	Cecum'dan çevre bağırsak dokularına adezyon	Bağırsak segmentleri arası adezyon	Cornu uteri'ye adezyon	Cornu uteri'den dikiş hattına adezyon	Karaciğer dokusuna adezyon	Mide dokusunun dikiş hattına adezyonu
%0,9 NaCl grubu								
Laparotomi	+ (2)	0	0	0	0	0	0	0
Laparotomi + çekal abrazyon	+ (1)	+ (3)	+ (1)	0	0	0	0	0
Laparotomi + cornu uteri dikiş	+++ (1), + (1), ++ (2)	0	0	0	+++ (1)	+ (6), ++ (2)	0	0
Herhangi bir madde uygulanmayan grup								
Laparotomi	+ (2), ++ (1)	0	0	0	0	0	0	0
Laparotomi + çekal abrazyon	++ (2), +++ (1), + (2)	+ (1)	+++ (1)	++ (5), +++ (4)	+++ (1)	0	0	0
Laparotomi + cornu uteri dikiş	+ (5), +++ (1), ++ (2)	0	0	0	++ (6), + (2), +++ (2)	0	0	0
ABS grubu								
Laparotomi	+ (2), ++ (7)	0	0	0	0	0	0	0
Laparotomi + çekal abrazyon	+ (3), ++ (4)	+ (3)	++ (1)	+ (3), ++ (1)	0	0	++ (1), + (1), +++ (1)	0
Laparotomi + cornu uteri dikiş	++ (6), +++ (2)	0	0	+ (2), ++ (2)	++ (9)	++ (4)	++ (1)	++ (3)
Icodextrin (%4) grubu								
Laparotomi	+ (4)	0	0	0	0	0	0	0
Laparotomi + çekal abrazyon	0	+ (3)	0	0	0	0	0	0
Laparotomi + cornu uteri dikiş	+ (1), ++ (4)	0	0	0	+ (6), ++ (3)	0	+ (1)	0

Laparotomi uygulanan grupların, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark. (1993)'na ait adezyon skorlamasına göre yapılan değerlendirmesinde, intraabdominal adezyon açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,040$, $p=0,001$). Her bir grup ikili şekilde karşılaştırıldığında; Bothin skorlamasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olsa da ($p>0,05$), Evans adezyon şiddeti skorlamasında ABS grubunun median değeri ile, %0,9 NaCl, madde uygulanmayan ve icodextrin (%4) grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,011$ ve $p=0,008$). Diğer grupların ikili karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark. (1993) ait adezyon skorlamasına göre değerlendirilen Laparotomi Grubu'nun istatistiki sonuçları.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=8)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=9)	Grup III: ABS (n=10)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=10)	p	İkili Karşılaştırmalar
Bothin Skorlama Median (Min-Max)	0 (0-1)	0 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,040	I-II 1,000 I-III 0,056 I-IV 1,000 II-III 0,209 II-IV 1,000 III-IV 0,203
Evans Skorlama Median (Min-Max)	0 (0-1)	0 (0-2)	2 (0-2)	0 (0-1)	0,001	I-II 1,000 I-III 0,003 I-IV 1,000 II-III 0,011 II-IV 1,000 III-IV 0,008

Laparotomi + çekal abrazyon uygulanan grupların, Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'nın (1993) adezyon skorlamasına göre yapılan makroskopik değerlendirmesinde, intraabdominal adezyon açısından gruplar arasında gözlenen istatistiki fark anlamlıydı ($p<0,001$, $p<0,001$). Her bir grup ikili karşılaştırıldığında; Bothin skorlamasında ABS grubunun median değeri ile %0,9 NaCl grubu arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,033$). Icodextrin (%4) grubunun median değeri ile, madde uygulanmayan ve ABS grupları arasında anlamlı bir fark belirlendi (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$). Diğer gruplarda Bothin skorlamasının ikili karşılaştırılmalarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Evans skorlamasında ise; %0,9 NaCl grubunun median değeri ile, madde uygulanmayan ve ABS gruplarının değerleri arasında anlamlı bir fark belirlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,021$). Icodextrin (%4) grubunun median değeri, madde uygulanmayan ve ABS grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark belirlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,005$). Diğer

grupların Evans skorlamasına göre ikili karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'nın (1993) adezyon skorlamasına göre değerlendirilen Laparotomi + Çekal Abrazyon Grubu'nun istatistiksel sonuçları.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=9)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=10)	Grup III: ABS (n=9)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=9)	p	İkili Karşılaştırmalar
Bothin Skorlama Median (Min-Max)	1 (0-2)	2 (1-3)	2 (1-4)	0 (0-1)	<0,001	I-II 0,076 I-III 0,033 I-IV 1,000 II-III 1,000 II-IV 0,005 III-IV 0,002
Evans Skorlama Median (Min-Max)	1 (0-1)	4 (2-6)	3 (1-5)	0 (0-1)	<0,001	I-II 0,001 I-III 0,021 I-IV 1,000 II-III 1,000 II-IV <0,001 III-IV 0,005

Laparotomi + cornu uteri dikiş uygulanan grupların Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon skorlamasına göre yapılan makroskopik değerlendirmesinde intraabdominal adezyon açısından, gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark gözlemlendi ($p=0,002$, $p=0,001$). Her bir grup ikili karşılaştırıldığında; Bothin skorlamasında ABS grubunun median değeri ile, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,004$). Diğer grupların Bothin skorlaması ikili karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Evans skorlamasında ise, ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,003$). Diğer grupların Evans skorlaması ikili karşılaştırılmasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı (Tablo 20).

Tablo 20. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon skorlamasına göre değerlendirilen Laparotomi + Cornu Uteri Dikiş Grubu'nun istatistiksel sonuçları.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=10)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=10)	Grup III: ABS (n=10)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=10)	p	İkili Karşılaştırmalar
Bothin Skorlama Median (Min-Max)	1 (0-3)	2 (1-2)	3 (1-5)	1 (0-2)	0,002	I-II 1,000 I-III 0,005 I-IV 1,000 II-III 0,218 II-IV 1,000 III-IV 0,004
Evans Skorlama Median (Min-Max)	2 (0-6)	3 (2-6)	6,5 (2-9)	2 (0-5)	0,001	I-II 0,992 I-III 0,002 I-IV 1,000 II-III 0,170 II-IV 1,000 III-IV 0,003

4.4. Mikroskopik Bulgular

Işık Mikroskopi İncelemeleri:

a. Grup 1 (Laparotomi + %0,9 NaCl): İncelenen kesitlerde özellikle kan damarlarının etrafında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonlarının bulunduğu ve interalveoler septal dokunun mononükleer hücre infiltrasyonları nedeni ile kalınlaştığı gözlemlendi (intersitisyel pnömoni). Kalp kesitlerinde, kan alma girişimleri ile ilişkili olarak subepikardiyal alanda ve miyokard tabakasında serbest eritrositler (kanama) görüldü. Karaciğer kesitlerinde, hepatositlerde yaygın şiddetli dejeneratif değişiklikler dikkati çekti. Dalakta beyaz pulpa'da hiperplazi şekillenmişti. Periton'a ait kesitlerde subperitoneal yağ doku artışının bulunduğu, çok sayıda siderosit mevcudiyeti görüldü. Periton, bağ doku artışı nedeni ile kalınlaşmıştı.

b. Grup 2 (Laparotomi + çekal abrazyon + %0,9 NaCl): İncelenen kesitlerde dikiş hattında çok sayıda kıl kesitinin bulunduğu görüldü. Kıl kesitleri ile dikiş materyalleri çevresinde çok şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonlarının, çok sayıda yabancı cisim dev hücresinin bulunduğu ve şiddetli fibrozis şekillendiği gözlemlendi. Akciğerlerde bazı sahalarda interalveoler septal dokuda değişen şiddette mononükleer hücre infiltrasyonları ve peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplastik değişiklikler mevcuttu. Kalp kesitlerinde kanama sahalarına rastlandı.

c. Grup 3 (Laparotomi + cornu uteri dikiş + %0,9 NaCl): Akciğer kesitlerinde, interalveoler septal dokuda ve özellikle damarların çevresinde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonları dikkati çekti. Cornu uteri kesitlerinde, dikiş materyalleri etrafında granümatöz reaksiyon şekillendiği ve miyometrium tabakasında çok sayıda eozinofil lökosit bulunduğu dikkati çekti.

d. Grup 4 (Laparotomi): Periton'da geniş apse odakları belirlendi. Akciğer kesitlerinde, interalveoler septal dokunun mononükleer hücre infiltrasyonları nedeniyle kalınlaştığı ve peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazinin şekillendiği görüldü. Dalak kesitlerinde, beyaz pulpa'da şiddetli hiperplastik değişiklikler dikkati çekti.

e. Grup 5 (Laparotomi + çekal abrazyon): İncelenen kesitlerde bağırsakların serozal yüzeyleri arasında adezyonların şekillendiği ve adezyonların bulunduğu bölgelerde enine kıl kesitlerinin bulunduğu dikkati çekti. Periton kesitlerinde hem dikiş materyallerinin hem de kıl kesitlerinin çevresinde şiddetli piyogranülatöz

reaksiyonun varlığı ile birlikte, çok sayıda yabancı cisim dev hücresi ve şiddetli fibrozis bulunduğu görüldü. İncelenen olgularda kalpte değişen şiddette mononükleer hücre infiltrasyonları varlığına rastlandı. Akciğerlerde interalveoler septal dokunun mononükleer hücre infiltrasyonları nedeniyle kalınlaştığı ve peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazinin şekillendiği belirlendi.

f. Grup 6 (Laparotomi + cornu uteri dikiş): Periton'da hem dikiş materyallerinin hem de kıl kesitlerinin çevresinde şiddetli granüloamatöz reaksiyon, çok sayıda yabancı cisim dev hücresi ve şiddetli fibrozis bulunduğu görüldü. Normal dikiş materyalinin oluşturduğu yangısal reaksiyondan çok daha şiddetli bir granüloamatöz reaksiyon meydana gelmişti. Akciğer kesitlerinde, interalveoler septal dokunun mononükleer hücre infiltrasyonları nedeniyle yer yer kalınlaştığı ve peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazinin şekillendiği görüldü. Cornu uteri kesitlerinde, dikiş materyalleri etrafında granüloamatöz reaksiyonun şekillendiği gözlemlendi.

g. Grup 7 (Laparotomi + ABS): Periton kesitlerinde hem dikiş materyalleri hem de kıl kesitleri çevresinde şiddetli granüloamatöz reaksiyon, çok sayıda yabancı cisim dev hücresi, çok sayıda siderosit ve şiddetli fibrozis bulunduğu görüldü. Normal dikiş materyalinin oluşturduğu yangısal reaksiyondan çok daha şiddetli bir granüloamatöz reaksiyon dikkati çekti. Periton, bağ doku oluşumu nedeniyle kalınlaşmıştı. Periton'da adezyon sahalarının bulunduğu görüldü.

h. Grup 8 (Laparotomi + çekal abrazyon + ABS grubu): Akciğer kesitlerinde şiddetli intersitisyel pnömoni, peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi ve damarların çevresinde şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonlarının bulunduğu (vaskülitis) görüldü. Kesitlerde cecum ve periton arasında adezyonların şekillendiği gözlemlendi.

i. Grup 9 (Laparotomi + cornu uteri dikiş + ABS grubu): Periton kesitlerinde apse odaklarının bulunduğu görüldü. Hem dikiş materyallerinin hem de kıl kesitlerinin çevresinde şiddetli granüloamatöz reaksiyon, çok sayıda yabancı cisim dev hücresi ve şiddetli fibrozis şekillendiği görüldü. Normal dikiş materyalinin oluşturduğu yangısal reaksiyondan çok daha şiddetli bir granüloamatöz reaksiyon meydana gelmişti.

j. Grup 10 (Laparotomi + Icodextrin (%4)): Periton kesitlerinde dikiş materyalleri çevresinde granüloamatöz reaksiyonun şekillendiği, yağ hücresi infiltrasyonlarının ve yer yer bağ doku artışının bulunduğu görüldü. Akciğer

kesitlerinde şiddetli intersitisyel pnömoni, peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi ve damarların çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonlarının bulunduğu (vaskülit) belirlendi.

k. Grup 11 (Laparotomi + çekal abrazyon + Icodextrin (%4)): Periton kesitlerinde hem dikiş materyalleri hem de kıl kesitlerinin çevresinde şiddetli granümatöz reaksiyon, çok sayıda yabancı cisim dev hücresi ve şiddetli fibrozis görüldü. Normal dikiş materyalinin oluşturduğu yangısal reaksiyondan çok daha şiddetli bir granümatöz reaksiyon meydana gelmişti. Periton, bağ doku oluşumu nedeniyle kalınlaşmıştı. Cecum kesitlerinde, bağırsak serozasında adezyon sahalarının bulunduğu gözlemlendi.

l. Grup 12 (Laparotomi + cornu uteri dikiş + Icodextrin (%4)): Periton kesitlerinde hem dikiş materyalleri hem de kıl kesitlerinin çevresinde şiddetli granümatöz reaksiyon, çok sayıda yabancı cisim dev hücresi, çok sayıda siderosit ve şiddetli fibrozis bulunduğu görüldü. Normal dikiş materyalinin oluşturduğu yangısal reaksiyondan çok daha şiddetli bir granümatöz reaksiyon mevcuttu. Uterus kesitlerinde dikiş materyalinin rezorbe olmadığı, dikiş materyalinin çevresinde periton'da gözlenen benzer şekilde granümatöz reaksiyonun şekillendiği gözlemlendi. Uterus'ta serozal yüzeyde yağ dokudan zengin adezyon sahalarının bulunduğu görüldü. Akciğer kesitlerinde, interalveoler septal dokunun mononükleer hücre infiltrasyonları nedeniyle kalınlaştığı ve peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazinin şekillendiği görüldü.

Mikroskopik değerlendirmede; Hooker ve ark. (1999) tarafından belirtildiği şekilde yangı hücrelerinin varlığı (inflamasyon), yeni bağ doku oluşumları (fibrozis) ve vasküler proliferasyon (neovaskülarizasyon) gibi histopatolojik değişiklikler, "Laparotomi", "Laparotomi + Çekal Abrazyon" ve "Laparotomi + Cornu Uteri Dikiş" grupları şeklinde değerlendirildi.

Laparotomi Grupları:

Laparotomi grupları, denek sayıları 10 olan 4 grupta bulunan toplam 40 sıçandan oluşturuldu. Bu gruplara ait toplamda deneklerden 3 tanesi eks oldu. Dört ayrı çalışma grubuna ait boyanan preparatlar; fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon yönünden ışık mikroskopunda semikantitatif skorumla kullanılarak değerlendirildi. Bu dört grup; %0,9 NaCl (Tablo 21), herhangi bir madde uygulanmayan (Tablo 22), ABS (Tablo 23) ve icodextrin (%4) (Tablo 24) olmak üzere sınıflandırıldı.

Tablo 21. Laparotomi + %0,9 NaCl grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma (SD) değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± Standart Sapma (SD)
1.1.	2	1	1	1,33±0,47
1.2.	1	1	1	1±0
1.3.	0	1	2	1±0,81
1.4.	2	2	2	2±0
1.5.	1	1	1	1±0
1.6.	0	0	1	0,33±0,47
1.7.	2	1	1	1,33±0,47
1.8.	2	1	1	1,33±0,47
1.9.	-	-	-	-
1.10.	-	-	-	-

Tablo 22. Herhangi bir madde uygulanmayan laparotomi grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
4.1.	-	-	-	-
4.2.	3	3	3	3±0
4.3.	1	2	2	1,67±0,47
4.4.	3	3	3	3±0
4.5.	2	2	3	2,33±0,47
4.6.	3	2,5	2,5	2,67±0
4.7.	3	3	3	3±0
4.8.	2	2	2	2±0
4.9.	2	2,5	3	2,5±0,5
4.10.	3	3	3	3±0

Tablo 23. Laparotomi + ABS grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
7.1.	3	3	3	3±0
7.2.	3	3	3	3±0
7.3.	2,5	2,5	3	2,67±0
7.4.	3	3	3	3±0
7.5.	2	1	2	1,67±0,47
7.6.	2,5	3	3	2,83±0
7.7.	3	3	3	3±0
7.8.	3	2	2	2,33±0,47
7.9.	3	2	2	2,33±0,47
7.10.	2,5	2	3	2,5±0,5

Tablo 24. Laparotomi + Icodextrin (%4) grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

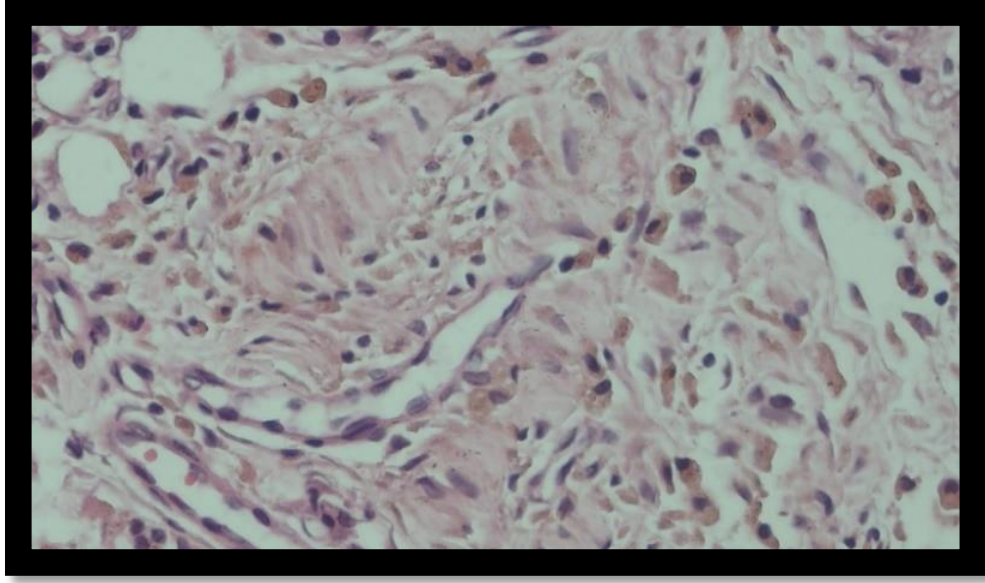
Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
10.1.	1	0	1	0,67±0,47
10.2.	1	1	1	1±0
10.3.	1	1	1	1±0
10.4.	1	2	1	1,33±0,47
10.5.	0	1	1	0,67±0,47
10.6.	1,5	1,5	1	1,33±0
10.7.	1	1	2	1,33±0,47
10.8.	1	0	0	0,33±0,47
10.9.	1,5	1	2	1,5±0,5
10.10.	2	2	2	2±0

Laparotomi gruplarının Hooker ve ark. (1999) adezyon skorlamasına göre mikroskopik olarak fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon oluşumu açısından yapılan istatistiki değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25. Laparotomi gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından skorlama sonrası değerlendirilmesi.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=8)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=9)	Grup III: ABS (n=10)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=10)	<i>p</i>	İkili Karşılaştırmalar
Fibrozis Median (Min-Max)	1,5 (0-2)	3 (1-3)	3 (2-3)	1 (0-2)	<0,001	I-II 0,066 I-III 0,005 I-IV 1,000 II-III 1,000 II-IV 0,009 III-IV <0,001
Yangı Median (Min-Max)	1 (0-2)	2,5 (2-3)	2,75 (1-3)	1 (0-2)	<0,001	I-II 0,003 I-III 0,006 I-IV 1,000 II-III 1,000 II-IV 0,003 III-IV 0,006
Neo- vaskülarizasyon Median (Min-Max)	1 (1-2)	3 (2-3)	3 (2-3)	1 (0-2)	<0,001	I-II 0,003 I-III 0,003 I-IV 1,000 II-III 1,000 II-IV 0,002 III-IV 0,001

Fibrozis oluşumu yönünden yapılan grupların ikili karşılaştırmalarında; ABS grubunda fibrozis için median değerin, %0,9 NaCl grubuyla arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,005$). Icodextrin (%4) grubunun median değerinin, madde uygulanmayan ve ABS gruplarıyla arasında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,009$, $p<0,001$) (Şekil 48). Diğer grupların fibrozis değerlendirmeleri açısından ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 25).



Şekil 48. Opere edilen ratın (denek no: 4.9.) periton'da kalınlaşma, fibrozis, subperitoneal yağ doku artışı, yaygın ve şiddetli siderozis.

Yangı oluşumu yönünden yapılan grupların ikili karşılaştırmalarında; %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının median değerleri, madde uygulanmayan ve ABS gruplarının değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,006$ ve $p=0,003$, $p=0,006$). Diğer grupların yangı değerlendirmeleri açısından ikili karşılaştırmalarında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 25).

Neovaskülarizasyon oluşumunu değerlendiren ikili karşılaştırmalarda; %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının median değerleri, madde uygulanmayan ve ABS gruplarının değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,003$ ve $p=0,002$, $p=0,001$). Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında neovaskülarizasyon değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 25).

Laparotomi + Çekal Abrazyon Grupları:

Laparotomi + çekal abrazyon grupları denek sayıları 10 olan 4 grupta toplam 40 sıçan ile yapıldı. Toplamda 3 adet eks olan denek mevcuttu. Dört ayrı çalışma grubuna ait boyanan preparatlar, fibrozis, yangı ve neokaskülarizasyon yönünden ışık mikroskobunda semikantitatif skorlanarak değerlendirildi. Bu dört grup %0,9 NaCl (Tablo 26), herhangi bir madde uygulanmayan (Tablo 27), ABS (Tablo 28) ve icodextrin (%4) (Tablo 29) laparotomi + çekal abrazyon grubu olarak adlandırıldı.

Tablo 26. Laparotomi + çekal abrazyon + %0,9 NaCl grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
2.1.	3	2	3	2,67±0,47
2.2.	2	3	3	2,67±0,47
2.3.	3	3	3	3±0
2.4.	3	1	3	2,33±0,94
2.5.	2	2	3	2,33±0,47
2.6.	2,5	3	3	3±0
2.7.	3	2	1	2±0,81
2.8.	3	2,5	2	2,5±0,5
2.9.	1	2	2	1,67±0,47
2.10.	-	-	-	-

Tablo 27. Laparotomi + çekal abrazyon + herhangi bir madde uygulanmayan grubun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
5.1.	2	2	2	2±0
5.2.	1,5	2	2	2±0
5.3.	3	2	2	2,33±0,47
5.4.	1	1	2	1,33±0,47
5.5.	2	2,5	3	2,5±0,5
5.6.	3	2	3	2,67±0,47
5.7.	2	3	1,5	2,5±0,5
5.8.	2	2	2	2±0
5.9.	2	2	2	2±0
5.10.	1	1,5	1,5	1±0

Tablo 28. Laparotomi + çekal abrazyon + ABS grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
8.1.	3	3	3	3±0
8.2.	-	-	-	-
8.3.	2	2	2	2±0
8.4.	2	2	3	2,33±0,47
8.5.	2	1	2	1,67±0,47
8.6.	3	2	2	2,33±0,47
8.7.	3	2	3	2,67±0,47
8.8.	1	1	2	1,33±0,47
8.9.	2,5	1,5	2	2±0
8.10.	3	3	3	3±0

Tablo 29. Laparotomi + çekal abrazyon + Icodextrin (%4) grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
11.1.	1	0	1	0,67±0,47
11.2.	1	1	1	1±0
11.3.	0	0	1	0,33±0,47
11.4.	1	2	1,5	1,5±0,5
11.5.	1	2	1	1,33±0,47
11.6.	0	1	1	0,67±0,47
11.7.	1,5	1	1,5	1,33±0
11.8.	-	-	-	-
11.9.	1	1	1	1±0
11.10.	2	1,	1	1,5±0,5

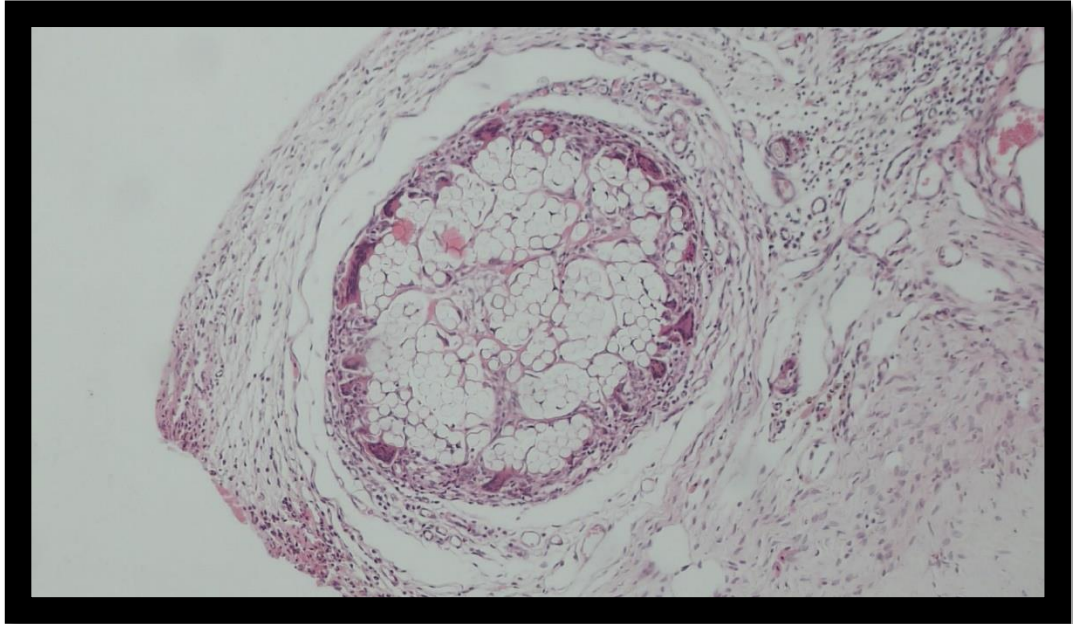
Laparotomi + çekal abrazyon gruplarının Hooker ve ark. (1999) adezyon skorlamasına göre mikroskopik olarak fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon oluşumu açısından incelenmesi ve istatistiki olarak değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$) (Tablo 30).

Tablo 30. Laparotomi + çekal abrazyon gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından skorlama sonrası değerlendirilmesi.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=9)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=10)	Grup III: ABS (n=9)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=9)	p	İkili Karşılaştırmalar
Fibrozis Median (Min-Max)	3 (1-3)	2 (1-3)	2,5 (1-3)	1 (0-2)	0,001	I-II 0,850 I-III 1,000 I-IV 0,002 II-III 1,000 II-IV 0,145 III-IV 0,005
Yangı Median (Min-Max)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-2)	0,008	I-II 1,000 I-III 1,000 I-IV 0,007 II-III 1,000 II-IV 0,071 III-IV 0,168
Neo- vaskülarizasyon Median (Min-Max)	3 (1-3)	2 (1,5-3)	2 (2-3)	1 (1-1,5)	<0,001	I-II 1,000 I-III 1,000 I-IV <0,001 II-III 1,000 II-IV 0,020 III-IV 0,001

Fibrozis oluşumu yönünden yapılan ikili karşılaştırmalarda; Icodextrin (%4) grubunun median değeri, %0,9 NaCl ve ABS gruplarının median değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,005$). Diğer grupların fibrozis değerlendirmeleri açısından ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 30).

Yangı oluşumu değerlendirmesinde ikili karşılaştırmalarında; %0,9 NaCl grubunda median değeri, icodextrin (%4) grubunun median değeri ile anlamlı bir fark bulundu ($p=0,007$) (Şekil 49). Diğer grupların yangı değerlendirmeleri açısından ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 30).



Şekil 49. Opere edilen ratın (denek no: 2. 1.) periton'unda sakrifikasyon sonrası yapılan örneklemede gözlemlenen granülomatöz yangı odakları.

Neovaskülarizasyon oluşumu yönünden uygulanan ikili karşılaştırmalarda; Icodextrin (%4) grubunun median değeri, %0,9 NaCl, madde uygulanmayan ve ABS gruplarının median değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$, $p=0,020$, $p=0,001$ sırasıyla). Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında ise, istatistiki fark anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 30).

Laparotomi + Cornu Uteri Dikiş Grupları:

Laparotomi + cornu uteri dikiş grupları denek sayıları 10 olan 4 grupta toplam 40 sıçan ile yapıldı. Dört ayrı çalışma grubuna ait boyanan preparatlar ışık mikroskopunda fibrozis, yangı ve neokaskülarizasyon yönünden semikantitatif olarak skorlandı. Bu dört grup %0,9 NaCl (Tablo 31), herhangi bir madde uygulanmayan (Tablo 32), ABS (Tablo 33) ve icodextrin (%4) laparotomi + cornu uteri dikiş grupları (Tablo 34) olarak isimlendirildi.

Tablo 31. Laparotomi + cornu uteri dikiş + %0,9 NaCl grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
3.1.	3	3	3	3±0
3.2.	1	1	1	1±0
3.3.	1	1	1	1±0
3.4.	1,5	2	2	2±0
3.5.	1,5	1	1	1±0
3.6.	2	1	2	1,67±0,47
3.7.	0	1	1	0,67±0,47
3.8.	1	1	1	1±0
3.9.	3	2	2	2,33±0,47
3.10.	2,5	2	2	2±0

Tablo 32. Laparotomi + cornu uteri dikiş + herhangi bir madde uygulanmayan grubun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
6.1.	3	3	3	3±0
6.2.	2	2	2	2±0
6.3.	3	2	2	2,33±0,47
6.4.	2	3	3	2,66±0,47
6.5.	1	1	1	1±0
6.6.	2	2	2	2±0
6.7.	2,5	2,5	2	2,33±0
6.8.	1,5	2	2	1,83±0
6.9.	2	2	2	2±0
6.10.	2	2	2	2±0

Tablo 33. Laparotomi + cornu uteri dikiş + ABS grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
9.1.	3	3	3	3±0
9.2.	3	3	3	3±0
9.3.	3	3	2	2,67±0,47
9.4.	2	3	3	2,67±0,47
9.5.	3	3	3	3±0
9.6.	2,5	2,5	3	2,67±0
9.7.	3	2,5	3	2,33±0
9.8.	2	2	3	2,33±0,47
9.9.	3	3	3	3±0
9.10.	3	3	2	2,67±0,47

Tablo 34. Laparotomi + cornu uteri dikiş + Icodextrin (%4) grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.

Denek no	Fibrozis	Yangı	Neovaskülarizasyon	Ortalama± SD
12.1.	2	3	3	2,67±0,47
12.2.	2,5	2	3	2,5±0,5
12.3.	2	2	3	2,33±0,47
12.4.	1,5	2,5	3	2,33±0
12.5.	2	3	3	2,67±0,47
12.6.	2	3	3	2,67±0,47
12.7.	1	1	2	1,33±0,47
12.8.	1,5	2	1,5	2±0
12.9.	3	2	3	2,67±0,47
12.10.	2	2	2,5	2,16±0

Laparotomi + cornu uteri dikiş gruplarının Hooker ve ark. (1999) adezyon skorlamasına göre mikroskopik olarak fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon oluşumu açısından incelenmesi ile istatistiki değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,001$, $p=0,001$) (Tablo 35).

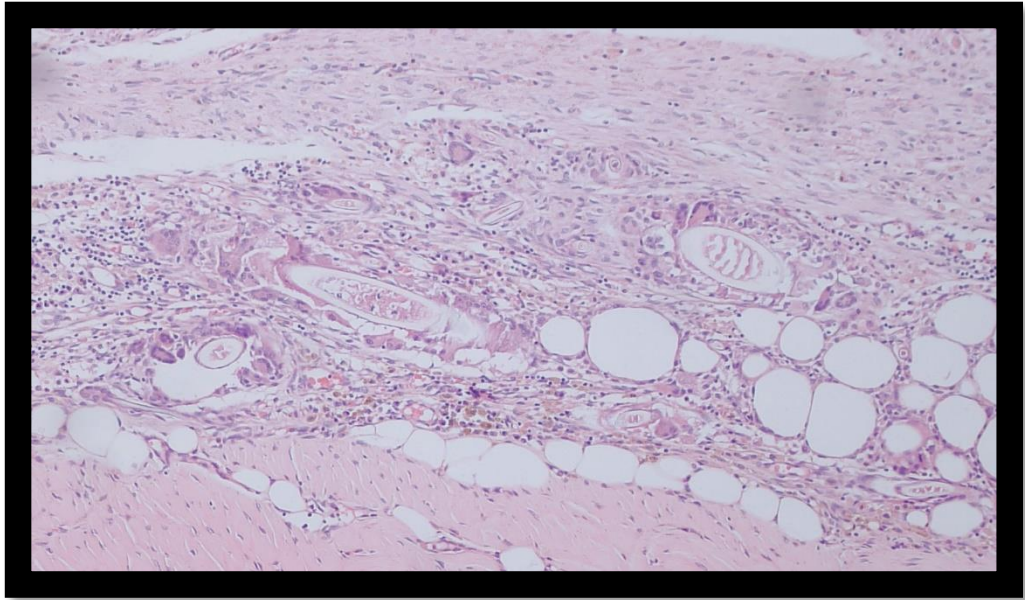
Tablo 35. Laparotomi + cornu uteri dikiş gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından skorlama sonrası değerlendirilmesi.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=10)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=10)	Grup III: ABS (n=10)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=10)	p	İkili Karşılaştırmalar
Fibrozis Median (Min-Max)	1,5 (0-3)	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	0,010	I-II 1,000 I-III 0,010 I-IV 1,000 II-III 0,221 II-IV 1,000 III-IV 0,057
Yangı Median (Min-Max)	1 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	0,001	I-II 0,524 I-III <0,001 I-IV 0,230 II-III 0,154 II-IV 1,000 III-IV 0,369
Neo- vaskülarizasyon Median (Min-Max)	1,5 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-3)	3 (1,5-3)	0,001	I-II 1,000 I-III 0,002 I-IV 0,007 II-III 0,120 II-IV 0,289 III-IV 1,000

Fibrozis oluşumu yönünden ikili karşılaştırmalarda; ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl grubunun median değeri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,010$) (Şekil 49). Diğer grupların fibrozis değerlendirmeleri açısından ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 35).

Yangı oluşumu değerlendirmesi için yapılan ikili karşılaştırmalarda; ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl grubunun median değeri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$) (Şekil 50). Diğer grupların yangı değerlendirmeleri açısından ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p>0,05$) (Tablo 35).

Neovaskülarizasyon oluşumunu değerlendiren ikili karşılaştırmalarda ise; %0,9 NaCl grubunda median değeri, ABS ve icodextrin (%4) gruplarının median değerleri karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,007$). Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 35).



Şekil 50. Opere edilen ratın (denek no: 6.6.) periton'da şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları, yabancı cisim dev hücreleri, kıl kesitleri, granümatöz yangı.

Makroskopik ve Mikroskopik Bulguların Karşılaştırılması:

Makroskopik ve mikroskopik değerlendirmelerinin karşılaştırmalı sonuçları ve p değerleri Tablo 36, Tablo 37 ve Tablo 38’de gösterilmektedir.

Daha önce belirttiğimiz makroskopik ve mikroskopik değerlendirmelerin istatistiki sonuçları karşılaştırıldığında;

- **Laparotomi grubu:** Madde uygulanmayan grupta fibrozis ile yangı arasında ve yangı ile neovaskülarizasyon arasında aynı yönde anlamlı bir fark vardı ($r_s=0,877$, $p=0,002$; $r_s=0,676$, $p=0,046$). ABS grubunda yangı ile neovaskülarizasyon arasında, Bothin skorumla ile Evans skorumla arasında aynı yönde anlamlı bir fark belirlendi ($r_s=0,781$, $p=0,008$; $r_s=0,745$, $p=0,013$). Diğer grupların karşılaştırmalarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 36).

Tablo 36. Laparotomi gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon ile makroskopik olarak Bothin ve Evans skorlamalarının birbiri ile karşılaştırılması.

Grup		Yangı r_s p	Neovaskülarizasyon r_s p	Bothin skor r_s p	Evans skor r_s p
% 0,9 NaCl (n=8)	Fibrozis	0,589 0,124	-0,136 0,748	-0,136 0,748	-0,136 0,748
	Yangı		0,577 0,134	0,000 1,000	0,000 1,000
	Neovaskülarizasyon			0,333 0,420	0,333 0,420
	Bothin Skorumla				1,000*
					-
Madde Uygulanmayan (n=9)	Fibrozis	0,877 0,002	0,512 0,159	0,245 0,525	0,245 0,525
	Yangı		0,676 0,046	0,250 0,516	0,250 0,516
	Neovaskülarizasyon			0,006 0,988	0,006 0,988
	Bothin Skorumla				1,000*
					-
ABS (n=10)	Fibrozis	0,473 0,168	0,043 0,905	0,598 0,068	0,312 0,380
	Yangı		0,781 0,008	0,565 0,089	0,253 0,481
	Neovaskülarizasyon			0,509 0,133	0,271 0,449
	Bothin Skorumla				0,745 0,013
					-
Icodextrin (%4) (n=10)	Fibrozis	0,468 0,173	0,514 0,129	0,442 0,201	0,442 0,201
	Yangı		0,410 0,240	0,496 0,145	0,496 0,145
	Neovaskülarizasyon			0,041 0,911	0,041 0,911
	Bothin Skorumla				1,000*
					-

*İki değişken de birebir aynı değerleri almasından dolayı p -değeri hesaplanamamıştır.

- **Laparotomi + çekal abrazyon grubu:** Yapılan incelemede %0,9 NaCl grubunda fibrozis ile yangı arasında ve fibrozis ile neovaskülerizasyon arasında aynı yönde anlamlı bir fark vardı ($r_s=0,781$, $p=0,008$; $r_s=0,874$, $p=0,001$). Aynı yönde anlamlı bir ilişki %0,9 NaCl grubunda yangı ile neovaskülerizasyon, Bothin skoru ve Evans skoru arasında mevcuttu ($r_s=0,863$, $p=0,001$; $r_s=0,926$, $p<0,001$). Madde uygulanmayan grupta yangı ile neovaskülerizasyon arasında ve fibrozis ile Bothin skoru arasında anlamlı bir fark vardı ($r_s=0,915$, $p<0,001$; $r_s=0,745$, $p=0,013$). ABS grubunda Bothin skoru ile Evans skoru arasında anlamlı bir fark belirlendi ($r_s=0,942$, $p<0,001$). Icodextrin (%4) grubunda Bothin skoru ile Evans skoru arasında anlamlı bir fark vardı ($r_s=0,868$, $p=0,001$). Diğer grupların karşılaştırmalarında anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 37).

Tablo 37. Laparotomi + Çekal abrazyon gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, yangı, neovaskülerizasyon ile makroskopik olarak Bothin ve Evans skorlamasının birbiri ile karşılaştırılması.

Grup		Yangı r_s p	Neovaskülerizasyon r_s p	Bothin skor r_s p	Evans skor r_s p
%0,9 NaCl (n=10)	Fibrozis	0,781 0,008	0,874 0,001	0,353 0,317	0,459 0,182
	Yangı		0,863 0,001	0,262 0,465	0,223 0,537
	Neovaskülerizasyon			0,443 0,200	0,399 0,253
	Bothin Skoru				0,926 <0,001
Madde Uygulanmayan (n=10)	Fibrozis	0,616 0,058	0,541 0,106	0,745 0,013	0,315 0,375
	Yangı		0,915 <0,001	0,541 0,106	0,448 0,194
	Neovaskülerizasyon			0,538 0,109	0,258 0,471
	Bothin Skoru				0,546 0,103
ABS (n=10)	Fibrozis	0,528 0,117	-0,323 0,363	-0,537 0,110	-0,485 0,156
	Yangı		-0,323 0,363	-0,315 0,375	-0,321 0,367
	Neovaskülerizasyon			0,271 0,449	0,133 0,714
	Bothin Skoru				0,942 <0,001
Icodextrin (%4) (n=10)	Fibrozis	0,168 0,642	0,615 0,059	0,301 0,398	0,607 0,063
	Yangı		0,605 0,064	0,109 0,765	-0,067 0,853
	Neovaskülerizasyon			0,371 0,291	0,391 0,264
	Bothin Skoru				0,868 0,001

*İki değişken de birebir aynı değerleri almasından dolayı p-değeri hesaplanamamıştır.

- **Laparotomi + cornu uteri dikiş grubu:** İstatistiki sonuçlar karşılaştırıldığında %0,9 NaCl grubunda neovaskülarizasyon ile Bothin skorumla arasında ters yönde ve Bothin skorumla ile Evans skorumla arasında aynı yönde anlamlı bir fark vardı ($r_s = -0,742$, $p = 0,022$; $r_s = 0,949$, $p < 0,001$). Madde uygulanmayan grupta Bothin skorumla ile Evans skorumla arasında aynı yönde anlamlı bir fark belirlendi ($r_s = 0,863$, $p = 0,001$). ABS grubunda fibrozis ile yangı arasında, yangı ile neovaskülarizasyon arasında, Bothin skorumla ile Evans skorumla arasında aynı yönde anlamlı farklar bulundu ($r_s = 0,729$, $p = 0,026$; $r_s = 0,730$, $p = 0,025$; $r_s = 0,828$, $p = 0,006$). Icodextrin (%4) grubunda fibrozis ile Bothin skorumla arasında ve fibrozis ile Evans skorumla arasında ters yönde anlamlı farklar vardı ($r_s = -0,704$, $p = 0,034$; $r_s = -0,704$, $p = 0,034$). Diğer grupların karşılaştırmalarında ise istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 38).

Tablo 38. Laparotomi + Cornu uteri dikiş gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon ile makroskopik olarak Bothin ve Evans skorlamalarının birbiri ile karşılaştırılması.

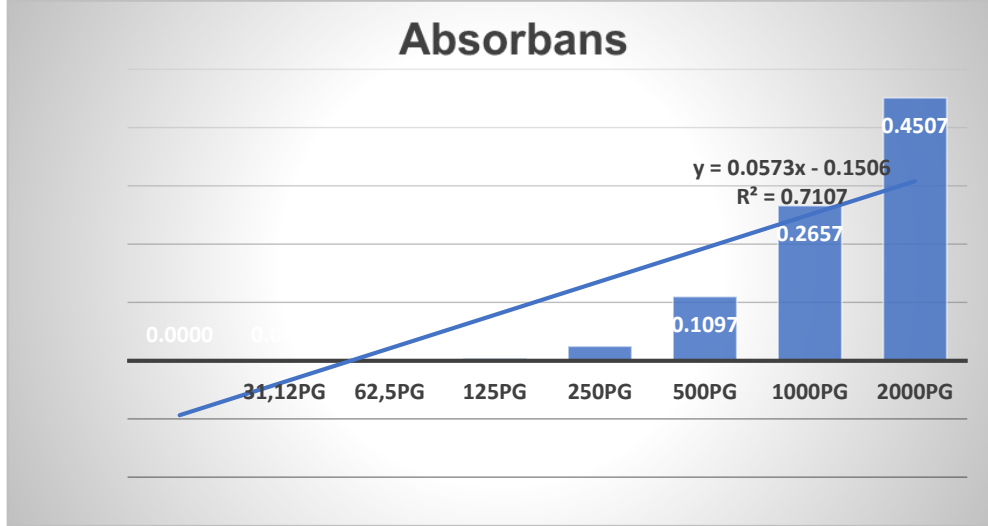
Grup		Yangı r_s p	Neovaskülarizasyon r_s p	Bothin skor r_s p	Evans skor r_s p
%0,9 NaCl (n=9)	Fibrozis	-0,132 0,735	-0,066 0,866	0,181 0,641	0,095 0,807
	Yangı		0,217 0,574	0,238 0,538	0,369 0,329
	Neovaskülarizasyon			-0,742 0,022	-0,621 0,074
	Bothin Skorumla				0,949 <0,001
Madde Uygulanmayan (n=10)	Fibrozis	0,528 0,117	0,473 0,167	-0,464 0,177	-0,359 0,308
	Yangı		0,155 0,669	0,034 0,926	0,338 0,339
	Neovaskülarizasyon			0,000 1,000	-0,084 0,817
	Bothin Skorumla				0,863 0,001
ABS (n=9)	Fibrozis	0,729 0,026	0,507 0,164	0,170 0,662	0,123 0,753
	Yangı		0,730 0,025	0,187 0,630	0,302 0,430
	Neovaskülarizasyon			0,184 0,635	0,311 0,415
	Bothin Skorumla				0,828 0,006
Icodextrin (%4) (n=9)	Fibrozis	0,397 0,291	0,342 0,368	-0,704 0,034	-0,704 0,034
	Yangı		0,327 0,390	-0,433 0,244	-0,433 0,244
	Neovaskülarizasyon			-0,378 0,316	-0,378 0,316
	Bothin Skorumla				1,000*

*İki değişken de birebir aynı değerleri almasından dolayı p-değeri hesaplanamamıştır.

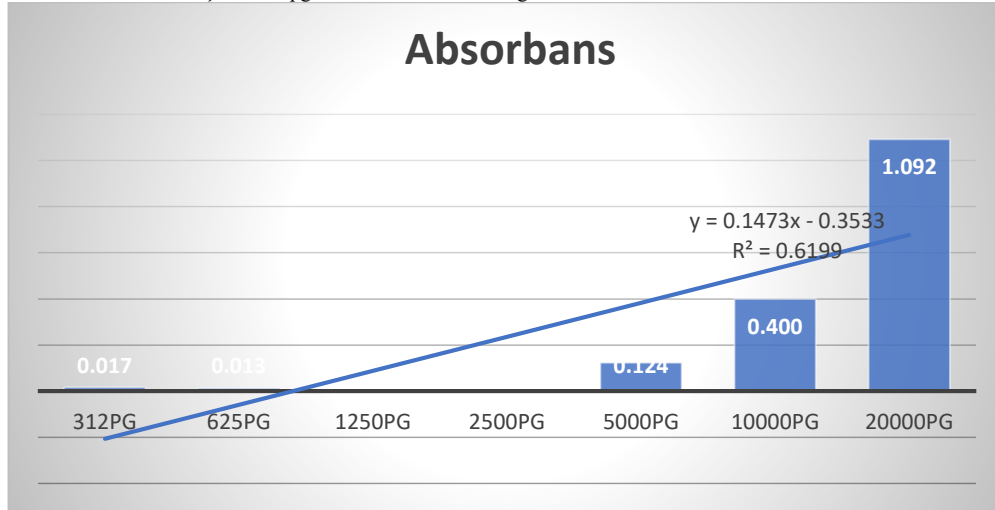
4.5. Serolojik Bulgular

Yapılan değerlendirmede ELISA bulguları olarak *TIMP-1*, *MMP-9*, *IL-6*, *TNF- α* ve *TGF- β 1*'in pg/ml cinsinden değerlerine bakıldı. Standart eğrileri ve formüllerini içeren ELISA ölçümleri Tablo 39 ila 43'te verildi.

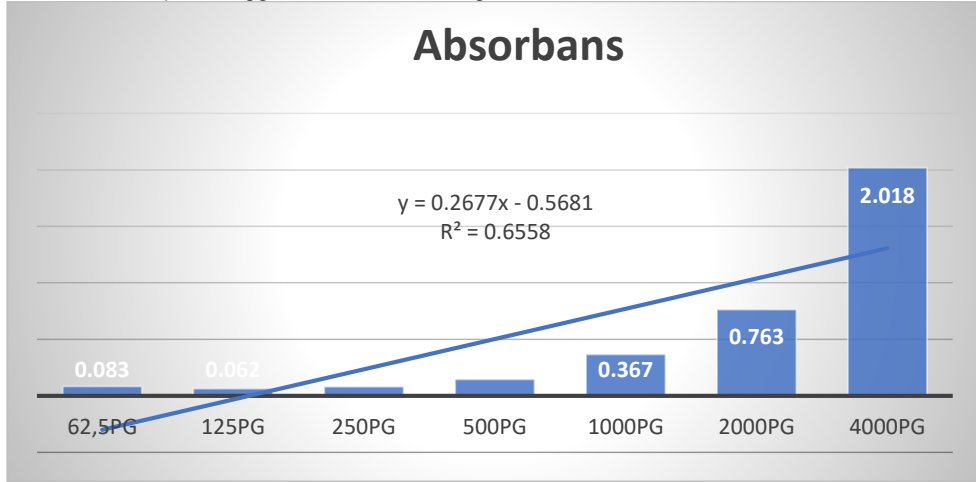
Tablo 39. *TIMP-1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.



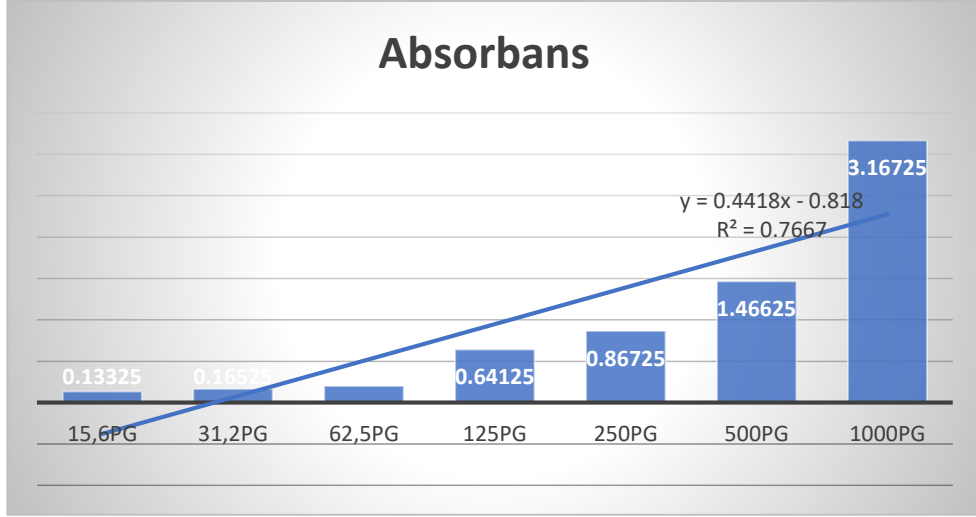
Tablo 40. *MMP-9* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.



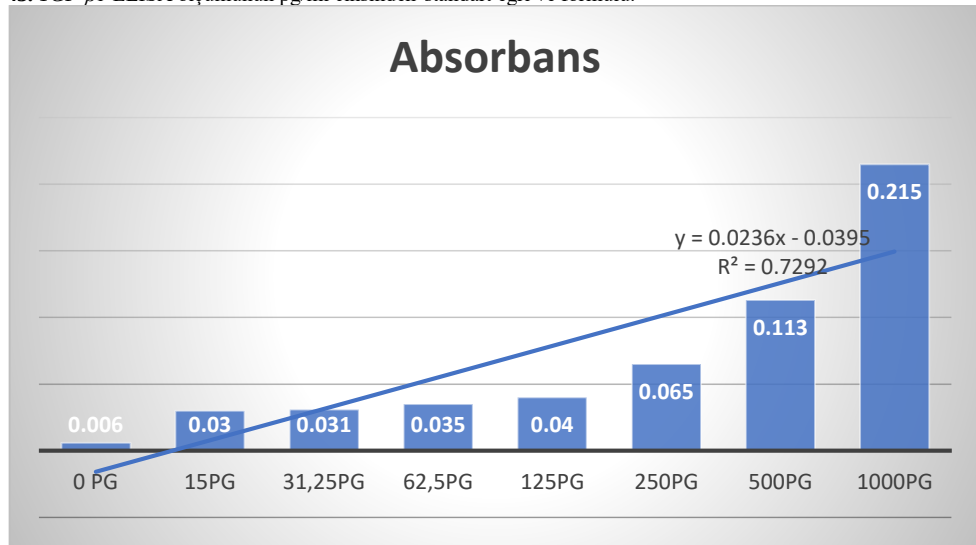
Tablo 41. IL-6 ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.



Tablo 42. TNF- α ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.



Tablo 43. TGF- $\beta 1$ ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.



Laparotomi Grupları:

Laparotomi grupları için kan serumundan elde edilen ELISA sonuçları Tablo 44 ila 48’de pg/ml cinsinden aşağıda belirtildi.

Tablo 44. *TIMP-1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	20,80803	23,32112	20,1623	17,5096
2	21,55846	22,29145	16,84642	21,13962
3	24,14136	24,99651	28,15532	15,88656
4	21,99476	23,53054	24,73473	24,19372
5	20,17976	21,85515	18,97557	30,68586
Ortalama± SD	21,73647 ± 1,354051	23,19895 ± 1,094117	21,77487 ± 4,103584	21,88307 ± 5,26244

Tablo 45. *MMP-9* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	2,670061	3,016293	2,425662	2,486762
2	2,866938	2,900883	2,412084	2,493551
3	2,982349	2,826205	2,765105	2,622539
4	2,608961	2,73795	2,79905	2,900883
5	2,507128	3,165648	3,606925	2,507128
Ortalama± SD	2,727088 ± 0,173381	2,929396 ± 0,149318	2,801765 ± 0,434267	2,602172 ± 0,157349

Tablo 46. *IL-6* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	2,462084	8,734031	14,49421	2,122152
2	2,137094	4,961151	2,002615	2,193127
3	2,204333	2,525588	2,462084	2,320134
4	2,234217	2,189391	2,152036	8,872245
5	2,163242	2,122152	2,226746	2,592828
Ortalama± SD	2,240194 ± 0,115852	4,106462 ± 2,539949	4,667538 ± 4,915578	3,620097 ± 2,630982

Tablo 47. *TNF-α* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	1,917723	1,838502	1,852082	1,994681
2	1,87019	1,849819	1,847555	1,867927
3	1,897352	1,845292	1,845292	1,874717
4	1,951675	1,881507	1,847555	1,97431
5	1,924513	1,899615	1,940358	1,9811
Ortalama± SD	1,912291 ± 0,027297	1,862947 ± 0,02354	1,866569 ± 0,03696	1,938547 ± 0,055321

Tablo 48. *TGF-β1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	4,300847	4,894068	5,105932	5,95339
2	4,936441	4,639831	5,699153	5,360169
3	4,216102	4,766949	6,165254	4,385593
4	4,766949	5,529661	4,809322	5,572034
5	5,95339	5,063559	5,95339	5,275424
Ortalama± SD	4,834746 ± 0,621944	4,978814 ± 0,309061	5,54661 ± 0,511713	5,309322 ± 0,517851

Laparotomi gruplarının serolojik incelemesi sonucunda, *TNF-α* bakımından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,046$). Ancak, *TNF-α*'nın ikili karşılaştırmaları incelendiğinde anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0,05$). Diğer değişkenlere göre, gruplar arasında istatistiki yönden anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 49).

Tablo 49. Laparotomi gruplarının *TIMP-1*, *MMP-9*, *IL-6*, *TNF-α*, *TGF-β1* yönünden ELISA sonuçlarının istatistiki yönden değerlendirilmesi.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=5)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=5)	Grup III: ABS (n=5)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=5)	P	İkili Karşılaştırmalar
<i>TIMP-1</i>						
Median	21,56	23,32	20,16	21,14	0,658	-
(Min-Max)	(20,18-24,14)	(21,86-25,00)	(16,85-28,16)	(15,89-30,69)		
<i>MMP-9</i>						
Median	2,67	2,90	2,77	2,51	0,185	-
(Min-Max)	(2,51-2,98)	(2,74-3,17)	(2,41-3,61)	(2,49-2,90)		
<i>IL-6</i>						
Median	2,20	2,53	2,23	2,32	0,816	-
(Min-Max)	(2,14-2,46)	(2,12-8,73)	(2,00-14,49)	(2,12-8,87)		
<i>TNF-α</i>						
Median	1,92	1,85	1,85	1,97	0,046	I-II 0,439 I-III 0,493 I-IV 1,000 II-III 1,000 II-IV 0,159 III-IV 0,182
(Min-Max)	(1,87-1,95)	(1,84-1,90)	(1,85-1,94)	(1,87-1,99)		
<i>TGF-β1</i>						
Median	4,77	4,89	5,70	5,36	0,176	-
(Min-Max)	(4,22-5,95)	(4,64-5,53)	(4,81-6,17)	(4,39-5,95)		

Laparotomi + Çekal Abrazyon Grupları:

Laparotomi + çekal abrazyon grupları için kan serumundan elde edilen ELISA sonuçları aşağıda Tablo 50 ila 54’de pg/ml cinsinden verildi.

Tablo 50. *TIMP-1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + çekal abrazyon (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	22,3089	22,39616	21,89005	21,08726
2	13,39092	29,13264	25,81675	25,06632
3	18,97557	18,06806	26,98604	23,93194
4	16,61955	27,33508	23,93194	25,34555
5	15,45026	19,88307	16,61955	17,52705
Ortalama± SD	17,34904 ± 3,067572	23,363 ± 4,246107	23,04887 ± 3,650242	22,59162 ± 2,946784

Tablo 51. *MMP-9* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + çekal abrazyon (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	2,452817	3,023082	2,826205	2,425662
2	2,500339	2,860149	2,765105	2,513917
3	2,55465	2,649695	3,077393	2,534284
4	2,839783	2,412084	2,55465	2,513917
5	4,007468	2,520706	2,921249	2,466395
Ortalama± SD	2,871012 ± 0,583931	2,693143 ± 0,222426	2,828921 ± 0,172955	2,490835 ± 0,039492

Tablo 52. *IL- 6* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + çekal abrazyon (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	2,350019	2,114681	2,032499	14,91632
2	2,185656	2,279044	1,073025	9,059021
3	2,279044	2,301457	2,174449	2,252895
4	2,245424	2,170713	2,245424	2,166978
5	3,130743	2,297721	2,118416	2,368696
Ortalama± SD	2,438177 ± 0,350332	2,232723 ± 0,075992	1,928763 ± 0,433509	6,152783 ± 5,111965

Tablo 53. *TNF-α* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + çekal abrazyon (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	1,861136	1,867927	1,865663	1,899615
2	1,904142	1,895088	1,874717	1,867927
3	1,938094	1,953938	1,976573	1,9811
4	1,895088	1,938094	1,951675	1,910933
5	1,843029	1,886034	1,935831	1,919986
Ortalama± SD	1,888298 ± 0,033358	1,908216 ± 0,032468	1,920892 ± 0,043482	1,915912 ± 0,037038

Tablo 54. *TGF- β 1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + çekal abrazyon (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin grubu (%4)
1	4,682203	4,724576	4,766949	4,427966
2	5,572034	4,555085	4,300847	7,817797
3	6,122881	5,444915	5,911017	4,724576
4	5,063559	5,190678	4,555085	5,826271
5	5,190678	4,385593	4,34322	4,004237
Ortalama $\pm$ SD	5,326271 $\pm$ 0,489329	4,860169 $\pm$ 0,39695	4,775424 $\pm$ 0,591644	5,360169 $\pm$ 1,368847

Laparotomi + çekal abrazyon gruplarının serolojik incelemesi sonucunda, değişkenlere göre gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 55).

Tablo 55. Çekal abrazyon gruplarının *TIMP- 1*, *MMP- 9*, *IL- 6*, *TNF- α* , *TGF- β 1* yönünden ELISA sonuçlarının istatistiki yönden değerlendirilmesi.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=5)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=5)	Grup III: ABS (n=5)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=5)	<i>p</i>
<i>TIMP-1</i>					
Median	16,62	22,40	23,93	23,93	0,107
(Min-Max)	(13,39-22,31)	(18,07-29,13)	(16,62-26,99)	(17,53-25,35)	
<i>MMP-9</i>					
Median	2,55	2,65	2,83	2,51	0,112
(Min-Max)	(2,45-4,01)	(2,41-3,02)	(2,55-3,08)	(2,43-2,53)	
<i>IL-6</i>					
Median	2,28	2,28	2,17	2,37	0,364
(Min-Max)	(2,19-3,13)	(2,11-2,30)	(2,03-10,73)	(2,17-14,92)	
<i>TNF-α</i>					
Median	1,90	1,90	1,94	1,91	0,630
(Min-Max)	(1,84-1,94)	(1,87-1,95)	(1,87-1,98)	(1,87-1,98)	
<i>TGF-β1</i>					
Median	5,19	4,72	4,56	4,72	0,497
(Min-Max)	(4,68-6,12)	(4,39-5,44)	(4,30-5,91)	(4,00-7,82)	

Laparotomi + Cornu Uteri Dikiş Grupları:

Laparotomi + cornu uteri dikiş grupları için kan serumundan elde edilen ELISA sonuçları Tablo 56 ila 60'da pg/ml cinsinden aşağıda verildi.

Tablo 56. *TIMP-1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + cornu uteri dikiş (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin (%4) grubu
1	18,46946	17,52705	26,06108	22,84991
2	13,05934	19,27225	23,1466	16,98604
3	13,2164	18,87086	19,16754	18,46946
4	13,12914	17,56195	16,28796	10,73822
5	14,47295	20,94764	16,91623	13,80977
Ortalama± SD	14,46946 ± 2,066642	18,83595 ± 1,263892	20,31588 ± 3,744884	16,57068 ± 4,119389

Tablo 57. *MMP-9* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + cornu uteri dikiş (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin (%4) grubu
1	3,281059	2,493551	2,751527	2,493551
2	2,955193	2,405295	2,459606	2,473184
3	2,812627	2,418873	2,446029	2,473184
4	2,55465	2,493551	2,459606	2,425662
5	2,446029	2,744739	2,731161	2,425662
Ortalama± SD	2,809912 ± 0,296871	2,511202 ± 0,122396	2,569586 ± 0,140475	2,458248 ± 0,027627

Tablo 58. *IL-6* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + cornu uteri dikiş (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin (%4) grubu
1	2,772133	2,155771	2,133358	2,170713
2	6,892417	5,446769	2,155771	2,159507
3	2,013821	9,275682	2,24916	2,293986
4	2,234217	2,028764	13,43706	2,745984
5	2,787075	2,562944	1,991408	5,353381
Ortalama± SD	3,339933 ± 1,801631	4,293986 ± 2,787325	4,393351 ± 4,522606	2,944714 ± 1,223131

Tablo 59. *TNF-α* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + cornu uteri dikiş (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin (%4) grubu
1	1,892825	1,906406	1,901879	1,947148
2	1,847555	1,935831	1,901879	1,944885
3	1,843029	1,87019	1,8634	2,035423
4	1,876981	1,858873	1,854346	1,906406
5	1,836238	1,852082	1,879244	1,858873
Ortalama± SD	1,859325 ± 0,021776	1,884676 ± 0,031708	1,880149 ± 0,01945	1,938547 ± 0,058104

Tablo 60. *TGF- β 1* ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.

Laparotomi + cornu uteri dikiş (pg/ml)				
Denek Numarası	%0,9 NaCl grubu	Herhangi bir madde uygulanmayan grup	ABS grubu	Icodextrin (%4) grubu
1	6,84322	6,631356	5,826271	6,419492
2	5,572034	5,233051	5,402542	6,927966
3	5,105932	5,275424	5,826271	6,207627
4	5,911017	4,34322	6,038136	4,512712
5	4,173729	5,487288	4,724576	6,334746
Ortalama $\pm$ SD	5,521186 $\pm$ 0,882089	5,394068 $\pm$ 0,732647	5,563559 $\pm$ 0,467563	6,080508 $\pm$ 0,821203

Laparotomi + cornu uteri dikiş gruplarının serolojik incelemesinin sonuçlarında, değişkenlere göre gruplar arasında istatistiki yönden anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 61).

Tablo 61. Cornu uteri dikiş gruplarının *TIMP-1*, *MMP-9*, *IL-6*, *TNF- α* , *TGF- β 1* yönünden ELISA sonuçlarının istatistiki yönden değerlendirmesi.

	Grup I: %0,9 NaCl (n=5)	Grup II: Madde Uygulanmayan (n=5)	Grup III: ABS (n=5)	Grup IV: Icodextrin (%4) (n=5)	<i>p</i>
<i>TIMP-1</i>					
Median	13,22	18,87	19,17	16,99	0,079
(Min-Max)	(13,06-18,47)	(17,53-20,95)	(16,29-26,06)	(10,74-22,85)	
<i>MMP-9</i>					
Median	2,81	2,49	2,46	2,47	0,169
(Min-Max)	(2,45-3,28)	(2,41-2,74)	(2,45-2,75)	(2,43-2,49)	
<i>IL-6</i>					
Median	2,77	2,56	2,16	2,29	0,771
(Min-Max)	(2,01-6,89)	(2,03-9,28)	(1,99-13,44)	(2,16-5,35)	
<i>TNF-α</i>					
Median	1,85	1,87	1,88	1,94	0,058
(Min-Max)	(1,84-1,89)	(1,85-1,94)	(1,85-1,90)	(1,86-2,04)	
<i>TGF-β1</i>					
Median	5,57	5,28	5,83	6,33	0,428
(Min-Max)	(4,17-6,84)	(4,34-6,63)	(4,72-6,04)	(4,51-6,93)	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde asepsi ve antisepsi koşullarının iyileşmesi, ilerleyen cerrahi teknikler, anestezi cihazları ve cerrahi enstrümanların gelişen teknolojisi sayesinde, ameliyatlar daha sık ve kolay yapılır hale gelmiştir. Bunun sonucunda, batin ameliyatlarında postoperatif intraabdominal adezyonlarla daha fazla karşılaşılması söz konusu olmuştur. Adezyonlar; klinik görünüm olarak bağırsak obstruksiyonu, abdominal ağrı, infertile şeklinde karşımıza çıkar. Bu gibi durumlar, hastanın tekrar ameliyata alınması gerekliliğini doğurur. Relaparatomilerde de karşılaşılan bu adezyonlar abdominal organlara erişimi zorlaştırırken, abdominal organ yaralanmalarına ve engellenemeyecek abdominal kanamalara sebep olabilmektedir. Bunlar; ayrıca ameliyat süresinin uzamasına ve hastanın yaşamsal konforunun bozulmasına neden olmaktadır. Bu adezyonları cerrahinin yan etkisi olarak değil, en çok rastlanılan komplikasyon şeklinde düşünmek gerekmektedir (Belge ve ark., 2005; DeCherney, & diZerega, 1997; Saed, Munkarah & Diamond, 2003; Vrijland ve ark., 2002).

Periton; visseral ve pariyetal olmak üzere iki yapraktan oluşur. Seröz bir zar olup, bu özelliğini mezotel hücrelerinin tek sıra halinde bazal membran üzerinde dizilmesinden alır. Vaskülarize konnektif doku tarafından desteklenir. Periton'un mezotel hücrelerinin fibrinolitik etkileri bulunduğu için, peritonitis gelişiminde önemli rol oynarlar. Bu hücreler; plazmin aktivatörlerinden de zengin olduğundan dolayı, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Mezoteliyal hücreler herhangi bir şekilde mekanik, iskemik, kimyasal, enfektif, inflamatuvar travmaya maruz kalırsa, fibrinolitik aktivitesi çok azalır (Hiyama, & Bennion, 1997; Sayek, 1997). Hasarlı mezotel hücreleri, tromboplastin salınımını indükleyerek fibrin oluşumuna neden olur. Travmatize bölgedeki küçük venüllerden hücresel elementler ve fibrin eksüdasyonu ile karakterize inflamatuvar eksudatif reaksiyon başlar ve bu da adezyon oluşumunu başlatır (Al ve ark., 2013; Golan, Maymon, Winograd, & Bukovsky, 1995; Gul, Kotan, Sahin, Timurkan, & Eryavuz, 1999).

İntraabdominal peritoneal adezyonlar, travma sonrası oluşmaya başlar. Postoperatif 1. günde travma geçiren bölgede vasküler permeabilitenin artmasından

dolayı fibrinojen molekülleri damar dışına çıkar ve fibrin içeriği zengin eksüdasyon oluşur. Oluşan fibrinler, bölgeye temas halinde olan periton yaprakları arasında fibröz bantlar oluşturur. Bu bölgede fibröz bantlar ve arasındaki boşluğu dolduran hiyaluronik asit'ten zengin bir matriks vardır. Oluşan ortam gerçek bir adezyon meydana gelmesi için gerekli kollajen sentezine çok uygundur. Fibroblastlar, 3. günde hücrel infiltrasyon ile bölgede kollajen liflerini oluştururlar. Bu kollajen sentezi sonucunda adezyon oluşumu gerçekleşir (Ellis, 1982; Holmdahl, & Risberg, 1997; Senthilkumar, & Dreyer, 2006).

Adezyonlar en minimal travmadan bile oluşabildiği için, asıl hedefimiz adezyonu engellemek değildir. Adezyona neden olacak durumları en minime indirmemiz gereklidir. Birçok bilim insanı tarafından morbiditeye sebep olan adezyonları engellemeye yönelik çalışmalara devam edilmektedir. Günümüzde adezyonları engelleyecek etkin bir yol henüz bulunamamıştır (Gilroy ve ark., 1998; Güvenal, Çetin, Özdemir, Yanar, & Kaya, 2001; Saed ve ark., 2003; Şentatar, 2008).

Adezyonları meydana gelmeden önlemek çok büyük önem taşımaktadır (Alkan ve ark., 2007; Arung ve ark., 2011; Durmuş, & Han, 2006; Günay ve ark., 2005; Koç ve ark., 2003 Remah, 2010). Bunu yaparken dikkat edilmesi gereken birçok nokta vardır. Bunlar; serozal yüzeylerin kurummasını engellemek, ameliyat esnasında dokulara aşırı manipülasyonlarda bulunmamak, dokularda iskemi oluşturmamak, hemostazın sağlanması, inflamatuvar yanıtı azaltmak, fibrinolitik aktiviteyi artırmak, hasarlı yüzeylerin temas yüzeyinin engellenmesi, asepti ve antisepsiye dikkat etmek, koagülasyon oluşmasını engellemek, peritoneal boşluktaki kan ve yagısal sıvıyı abdominal kaviteden uzaklaştırmaktır (Alkan ve ark., 2007; Arung ve ark., 2011; Boland, & Weigel, 2006; Günay ve ark., 2005; Koç ve ark., 2003; Ward, & Panintch, 2011).

İntraabdominal peritoneal adezyonların profilaksisinde önemi olan iki süreçten ilki; periton'u travmadan korumak, ikincisi ise eğer periton hasar görmüşse bu yüzeye adezyon olmasını engellemektir (Şentatar, 2008).

İlk aşamada periton'u travmadan korumak ne kadar kolay gözükse de en ufak bir darbeye periton hasarlanır ve bölgede inflamasyon ile yara iyileşme süreci başlar (Reijnen ve ark., 2003) Bu süreçler çok karmaşıktır ve engellenmesi çok güçtür. Herhangi bir farmakolojik ajan kullanacak olursak, bu ajanın yara iyileşmesini

bozmadan o bölgede adezyonu engellemesi gereklidir ki, bu da oldukça zordur. Bu zorluktan dolayı, amaca uygun madde ya da yöntem araştırılmaya devam etmektedir. En etkin yöntemin; travma gören periton'un yapraklarını birbirinden ayrı tutmak ve peritoneal hasarı minimuma indirmek olacağı düşünülmektedir (Scott- Coombes, Whawell, Vipond & Thompson, 1995).

Postoperatif intraabdominal adezyonların engellenmesi için günümüze kadar birçok yöntem, kimyasal madde ve ajan uygulanmıştır. Farklı cerrahi yöntemler, minimal invazif ameliyatlara, laparoskopik uygulamalar, pudrasız eldiven kullanmak, dokuları nemli bırakmak, ameliyat süresini uzatmamak, periton'daki mezotelial hücre travması sonrasında oluşan inflamatuvar yanıt ile fibrin oluşumunu engelleyecek ilaç uygulamaları denenmiştir. Ayrıca periton'un yüzeyleri arasında mekanik bariyer oluşturmak amacı ile sıvı, jel ve solid bariyer uygulansa da, bunların adezyonun önlenmesine klinik yansıması istenilen düzeyde olmamıştır (Attard, & MacLean, 2007; Ellis, 1971; El- Mowafi, & Diamond, 2003; Holtz, 1984; Liakakos ve ark., 2001; Practice Committee of The American Society For Reproductive Medicine, 2008; Remah, 2010). Laparoskopik cerrahi geliştikten sonra, bu uygulamaların adezyon oluşumunu azaltacağı düşünülse de sonuç beklenen şekilde olmamıştır (Remah, 2010). Adezyon profilaksisi için kullanılan bariyer ve ajanların, bu mekanizmalar üzerindeki etkileri farklı şekilde olmuştur (Ching, Muralikrishnan, & Whiteley, 2003; Gul ve ark., 2000; Karabulut, 2001; Pestieau, Marchettini, Stuart, Char, & Sugarbaker, 2002).

Adezyonların engellenmesinde kullanılan ideal bir mekanik bariyer; güvenli ve etkin olmalı, immunojenik olmamalı, biyolojik olarak parçalanabilmeli, yerleştirildiği yerde iyileşme süreci boyunca bulunmalı, dikiş veya stapler kullanımına gerek olmadan konulduğu bölgede kalmalıdır (Remah, 2010). Adezyon profilaksisi için yapılan çalışmalarda ilaçların mekanik bariyerlere oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Schneider ve ark., 2006; Sosua, Petroinau, Trapiello, Rios, & Barbosa, 2001). Aksi görüşü bildiren çalışmalarda ise; ilaçlar ile mekanik bariyerler arasında adezyon profilaksisi açısından herhangi bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Başbuğ ve ark., 1998; Corrales ve ark., 2008; Kucukozkan, Ersoy, Uygur, & Gundogdu, 2004; Lalountas ve ark., 2010).

Son yıllarda adezyonun engellenmesinde en umut verici olan ajanlar; büyük kısmını sıvı maddelerin oluşturduğu solid bariyerlerdir. Bu bariyerlerden olan

hiyaluronik asit ve karboksimetil selüloz içeren lokal bariyerin (Seprafilm®) çoğu çalışmada adezyonu azalttığı görülmüştür. Oksidize rejenere selüloz membran (Interceed®) gibi bariyerler, adezyonu azaltan diğer bir bariyer tipidir (Remah, 2010). Bu membranlar vücut ısısında sıvılaşarak absorbe olabilmekte iken, absorbe olamayan amniyon zarı gibi solid bariyerler de farklı araştırmalarda kullanılmıştır (Dinc ve ark., 2006; Ito ve ark., 2007; Tayyar, Turan, & Ayata, 1993).

Adezyonu önlemek için diğer bir yöntem olarak; farmakolojik ajanlara başvurulmuştur. Farmakolojik ajan olarak kullanılan ilaçlar, adezyon formasyonun çeşitli aşamalarına etki ederek adezyon oluşumunu engelleyip azaltabilmektedir (Arung ve ark., 2011; Boland, & Weigel, 2006; Remah, 2010; Ward, 2011). Bu amaçla; fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar, antiinflamatuvarlar, peritoneal yıkama solüsyonları denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (Practice Committee of The American Society For Reproductive Medicine 2008; Remah, 2010). Adezyonları engellemek için ilaç olarak sodyum sitrat, heparin, tripsin, alfa kimotripsin, pepsin, papain, hiyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz, GnRH-a, kortikosteroidler, chymase inhibitörleri, vitamin E, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antibiyotikler, antihistaminikler, mitomycin-C, melatonin ve plazminojen aktivatörlerinin etkileri araştırılmıştır (Alkan ve ark., 2007; Arung ve ark., 2011; Başbuğ ve ark. 1998; Boland, & Weigel, 2006; Corrales ve ark., 2008; Durmuş, & Han, 2005; Günay ve ark., 2005; Güvenal ve ark., 2001; Hooker ve ark., 1999; Koç ve ark., 2003; Maghsoudi, & Askary, 2008; Nair ve ark., 1974; Remah, 2010; Yıldız ve ark., 2011; Wang ve ark., 2003; Ward, 2011; Yetkin ve ark., 2009). Son zamanlarda sıvı veya yüksek viskoziteye sahip bariyerler; uygulanması kolay, ucuz ve peritoneal yapıya uygun olduğu için araştırılmaktadır (Matthews, 2005). Deneysel olarak; aprotinin, metilen mavisi, tenoksikam, daflon, fosfolipidler ve diğer birçok benzer aktif madde ile adezyonun önlenmesi amaçlanmış olup, bu maddelerin yapışmayı önlemedeki etkisinin normal salinden üstün olduğu belirlenmiştir (Al ve ark., 2013; Ezberci ve ark., 2006; Gunay, Sagliyan, & Yaman, 2005; Tekin ve ark., 2008).

Yapılan çalışmalarla kullanıma sunulan solid ve sıvı adezyon bariyerleri ile farmakolojik nitelikteki ilaçların birlikte kullanılmasıyla adezyon oluşumunun engellenmesi konusunda yeterli sayıda araştırma ve bu konu hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır (Avşar ve ark. 2003; Başbuğ ve ark., 1998; Bae ve ark., 2004;

Corrales ve ark., 2008; Demirbağ ve ark., 2005; Kucukozkan ve ark., 2004; Lalountas ve ark., 2010; Schneider ve ark., 2006; Şahin, Sağlam, & Turan, 1992).

Ankaferd Blood Stopper® (ABS); vücudun dış kısımlarında oluşan travmatik yaralanmalarda, diş müdahalelerinde, cerrahi ameliyatlar esnasında gerçekleşebilecek minör veya majör kanamaları durdurmak ve kontrol altına almak için kullanılan, hızlı hemostatik etki gösteren, stabil, steril, bitkisel içeriği olan tıbbi bir üründür (Al ve ark., 2009, 2014). Birçok bitkinin karışımından elde edilmiş bir bitki özütü olan ABS; sırasıyla 6: 8: 7: 7: 5 oranıyla *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin özlerinden elde edilmiştir (Goker ve ark., 2008b; www.ankaferd.com).

Günümüzde Ankaferd Blood Stopper®; gastrointestinal kanamalar (Karaman ve ark., 2012), burun kanaması (Altunhan, Annagür, Tokgöz, Çaliskan, & Örs, 2011), onkolojik hastalarda olan kanamalar, renal arterlerde oluşan emboliler (Ozbek ve ark., 2013), ortopedik ameliyatlardaki kanamalar (Cipil ve ark., 2009), dental ameliyatlar (Çakarar ve ark., 2013), dermal kanama ve dermal iyileşme (Akalin ve ark., 2012; Haznedaroglu ve ark. 2010; Kose, Sogut, Demir, & Koruk, 2012), damarlardaki yapısal bir bozukluğu veya pıhtılaşma mekanizmasındaki bir eksikliğe bağlı spontan kanamalar gibi çeşitli hastalıklarda (Haznedaroglu ve ark., 2010) ve proteaz ile aktive olan reseptöre etki ederek topikal biyolojik yanıt düzenleyici (Karabiyik, Gulec, Yilmaz, Haznedaroglu, & Akar, 2011) olarak kullanılmış ve olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda; Ankaferd Blood Stopper® karaciğer hasarı olan bölgeye uygulanmış ve kanamayı kontrol etmede etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir (Gul Satar ve ark., 2013; Karakaya ve ark., 2009). Ameliyat bölgesinden sızıntı ve postoperatif kan kaybı günümüzde çok büyük sorun olsa da, ABS'nin vasküler cerrahi alanında kullanımıyla ilgili sadece birkaç deneysel çalışma yapılmıştır (Onk, Aksut, Ozcelik, & Onk, 2016). Kandemir ve ark. (2010); sıçanların aortalarına deneysel olarak hasar vermişler ve ABS'nin bu kanamayı durdurmada etkili olduğunu görmüşlerdir.

Beş farklı bitkinin özlerinden oluşan ABS'nin antimikrobiyal özellikleri daha önceden araştırılmıştır (Abu-Ghazaleh, 2000; Agnihotri, & Vaidya, 1996; Essawi, & Srour, 2000; Fukai ve ark., 2002; Janssen, & Scheffer, 1985; Marino ve ark., 1999; Turker, & Usta, 2008). Araştırmalar sonucunda *Thymus vulgaris*, gram pozitif ve gram

negatif olan bakteriler için bakteriyostatik özellik göstermiştir (Abu-Ghazaleh, 2000; Agnihotri, 1996; Essawi 2000; Marino ve ark., 1999). *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* (Fukai ve ark., 2002; Janssen, & Scheffer, 1985) ve *Urtica dioica*'nın antibakteriyel özelliği olduğu görülmüştür (Janssen, & Scheffer, 1985). Yapılan son çalışmalarda ise, birçok ilaca dirençli bakterilere karşı Ankaferd Blood Stopper®'in dikkate değer antimikrobiyal aktivitesi olduğu gözlemlenmiştir (Tasdelen Fisgin ve ark., 2009). İşler ve ark. (2010) ise, ABS'nin inflamasyon ve nekroz sürecini azalttığını, erken kemik iyileşme döneminde yeni kemik oluşumunu arttırdığını, yabancı cisim reaksiyonu gözlenmediğini bildirmişlerdir. Şimşek ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada ABS'nin herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu ile alerjik reaksiyona yol açmadığı, histomorfometrik değerlendirmede nekrotik alanlara ve enfeksiyöz reaksiyonlara rastlanmadığı belirlenmiştir.

Tez çalışmamızda ABS'yi kullanmamızın amacı; sıvı bir bariyer olması ve daha önceden kanıtlanmış olan lokal kanama durdurma etkisi ile birlikte, bakteriyostatik ve antibakteriyel özelliği nedeni ile batın içinde kullanımının adezyon oluşumu üzerindeki etkisini detaylı şekilde incelemek idi.

Icodextrin, bir α 1- 4 glukoz polimeri ve bir amilaz substratı olan izoosmolar solüsyondur. Özellikle peritoneal diyalizde kullanılmaktadır. Icodextrin (%4) kullanılmasının avantajı; periton'un hasar alıp adezyon oluşmasının en olası olduğu diyaliz sonrasındaki 3-5 gün peritoneal kavitede kalmasıdır (Brown, & Beran, 1999; Harris ve ark., 1995). Bu özelliği göz önüne alınarak, klinik çalışmalar yapılmış ve intraabdominal adezyonun engellenmesi amacıyla İcodextrin kullanılmıştır. Cerrahlar ve jinekologlarca yürütülen prelinik çalışmalarda, %4'lük icodextrin'in birçok ameliyat sonrasında kullanılabileceği ve iyi bir cerrahi teknik, minimal invazif yöntemlerle birlikte adezyonun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (diZerega ve ark., 2002; Verco ve ark., 2000). Çalışmamızda da, pozitif kontrol grubu olarak, peritoneal yapıda kullanıma uygunluğu nedeni ile peritoneal yıkama solüsyonu olan %4 yoğunlukta icodextrin seçilmiştir. Daha önce icodextrin %4 ve ABS'nin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmamıştır. Bütün kullanılan solüsyonlar 2 ml olarak abdomen içine uygulanmıştır.

Çalışmamızda ters U ensizyonu ile batın içine girilmesi ve intraabdominal adezyonların makroskobik olarak belirlenmesinde, Bothin ve arkadaşlarının (2001)

kriterleri kantitatif şekilde kullanıldı ve gözlenen her adezyona 1 puan verildi. Bölgedeki yara veya herhangi bir lezyonu belirtmek niceliksel bir yöntem olup, Bothin skorlamasının avantajı daha duyarlı ve gözlemciye daha az bağımlı olmasıyla birlikte sıralama sorununu da ortadan kaldırmasıdır. Ayrıca istatistiksel testler için daha uygun bir toplam sayı vermektedir (Bothin ve ark., 2001).

Evans ve arkadaşlarının (1993) adezyon skorlama modelinde; sero-serozal yüzeylere yapışma yoğunluğuna göre adezyonlar derecelendirilmektedir. Çalışmamızda da adezyonların daha detaylı şekilde irdelenmesi için Bothin ve arkadaşlarının (2001) kriterlerine göre belirlenen adezyonlar, Evans ve ark. (1993) tarafından geliştirilen adezyon şiddeti derecelendirme skoru kullanılarak değerlendirildi.

Laparotomi grubunda; Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark. (1993)'ın yaptığı skorlama karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,040$, $p=0,001$). Sadece Bothin skorlamasında kendi arasında ikili karşılaştırmada anlamlı fark yok iken, Evans skorlamasında adezyon şiddeti skorlamasında ABS grubunun diğer gruplarla ikili karşılaştırılmalarında median değerinde, %0,9 NaCl, madde uygulanmayan ve icodextrin (%4) grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,011$ ve $p=0,008$).

Laparotomi + çekal abrazyon uygulanan tüm gruplar incelendiğinde; intraabdominal adezyon açısından anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Bothin skorlamasına göre grup içinde ikili karşılaştırmada ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,033$). Icodextrin (%4) grubunun median değeri, madde uygulanmayan ve ABS gruplarıyla arasında anlamlı bir fark belirlendi (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$). Evans skorlamasında ise; %0,9 NaCl grubunun median değeri ile, madde uygulanmayan ve ABS gruplarının değerleri arasında anlamlı bir fark belirlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,021$). Icodextrin (%4) grubunun median değeri, madde uygulanmayan ve ABS grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark belirlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,005$).

Laparotomi + cornu uteri dikiş uygulanan grupların Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon skorlamasına göre yapılan makroskobik değerlendirmesinde; intraabdominal adezyon açısından, gruplar arasında anlamlı bir istatistiki fark gözlemlendi ($p=0,002$, $p=0,001$). Her bir grup ikili karşılaştırıldığında;

Bothin skorlamasında ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu ($p=0,005$, $p=0,004$). Evans skorlamasında ise; ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,002$, $p=0,003$). Bu sonuçlar incelendiğinde; pozitif kontrol grubu olan icodextrin (%4) ile ve %0,9 NaCl ile ABS grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunması, ABS'nin makroskobik olarak adezyonları engellemediği, hatta adezyon oluşumunu arttırdığını göstermektedir. Bunun nedeni olarak; bağırsak yüzeylerinde yaptığı serozal değişiklikler sonucunda ortaya çıkan fibröz doku oluşumu gösterilebilir. Al ve ark. (2013) yaptığı çalışmada; ABS kullanılan gruplarda makroskobik olarak adezyon oluşan alanların ve adezyon kalınlığının arttığını, mikroskobik olarak da fibroblast ve vaskülarizasyon artışının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemiş olup, bu bulgular tez çalışmamızın verilerini destekler niteliktedir.

İnflamatuvar cevabın oluşması için prostaglandinlerin lokal olarak bölgeden salınması gerekmektedir (Cofer, Himebaugh, Gauvin, & Hurd, 1994; Gilroy, Tomlinson, & Willoughby, 1998; Saed ve ark., 2003). Fibroblastlar ile kollajenlerin ekstrasellüler matrikste salınmasıyla iki komşu yapı arasında bağ doku oluşur. Ortamda hipoksi varsa, anjiyogenezis stimüle edilir ve vaskülarize adezyon oluşur (Duron, 2007; Guyton, 1975; Milligan, & Raftery, 1974; van der Wal, & Jeekel, 2007). Özer ve ark. (1990) yaptıkları çalışmada, adezyonların travma sonrası oluşan nekrotik dokuları yok etmek için oluştuğu ve bunların bir greft gibi görev yaptığı sonucuna varmışlardır.

Postoperatif intraabdominal adezyon gelişiminin patogenezinde rol oynayan fibrozis, 5.-7. günde maksimum seviyeye çıkmakta olup, adezyonların maturasyonunu sağlamaktadır. Fibrozisin engellenmesiyle adezyon oluşumunun sekteye uğrayabileceği düşünülebilir (Haney, & Doty, 1994; van Hinsbergh, Kooistra, Scheffer, Hajo van Bockel, & van Muijen, 1990).

Çalışmamızın mikroskobik incelemesinde Hematoksilen-Eozin ve Masson's Trichrome ile boyanan preparatlar, grupları bilmeyen bir patolog tarafından incelendi. İnceleme sonrasında mikroskobik olarak fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon oluşumu açısından Hooker ve ark. (1999) kullandığı 0- 3 arasında değişen adezyon

skorlamasına göre değerlendirme yapıldı. Bu kriterler çoğu çalışmada kullanıldığı, basitliği ve uygunluğu yüzünden tercih edildi.

Çalışmamızda fibrozis oluşumu yönünden yapılan değerlendirmede; laparotomi sonrası ABS uygulanan grupta fibrozis için belirlenen median değer ile, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (sırasıyla $p=0,005$, $p<0,001$). Laparotomi + çekal abrazyon grupları fibrozis yönünden incelendiğinde, ABS grubunun median değeri ile icodextrin (%4) grubu arasında anlamlı bir fark görüldü ($p=0,005$). Laparotomi + cornu uteri dikiş gruplarında ise ABS grubunun median değerinde, %0,9 NaCl grubuna göre anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,010$). Bu veriler ışığında, pozitif kontrol grubu olan icodextrin (%4) diğer gruplarla karşılaştırıldığında çekal abrazyon ve laparotomi işlemlerinde daha düşük oranda fibrozis oluşumu ile dikkati çekerken, cornu uteri dikiş işleminde %0,9 NaCl grubunda diğer gruplara oranla fibrozis oluşumunun daha az şekillendiği belirlendi. Çalışmamızda Ankaferd Blood Stopper® kullanılan her işlem grubunda, en yüksek oranda fibrozis gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada ABS'nin intrauterin adezyonların engellemesi amacıyla uygulanmasından sonra fibrozis oluşumunu ve inflamasyonu azaltması nedeniyle umut verici görüldüğü söylenmiştir (Buyuk, & Beyazıt, 2019). Fakat bizim çalışmamızda yapılan çalışmaların aksine fibrozisi arttırdığı ve adezyonu engelleyemediği gözlenmektedir.

ABS'nin penil kavernozaal cerrahide kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, ABS'nin eritrosit agregasyonu göstermesi ve bunun için odak noktaları sağlayan protein ağının oluştuğu, ABS uygulanan grubun kontrol grubuna göre daha yüksek iyileşme oranı gösterdiği sonucuna varılmıştır. Kavernozaal cerrahide hemostatik ve anti-inflamatuvar olarak ABS'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (Akgul, Huri, Ayyıldız, Ustun, & Germiyanoglu, 2009).

Özbaysar Sezgin ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada; ülserlerde kullanılan ABS ve gümüş sülfadiazin'in ülser şiddeti, reepitelizasyon ve dermal inflamasyon yönlerinden etkisini histopatolojik açıdan incelemişlerdir. Kontrol grubuna göre sonucun her 2 grupta daha iyi olduğunu gözlemlenmiştir. Ancak, ABS'nin gümüş sülfadiazin'e göre yara iyileşmesi üzerine belirgin bir üstünlüğü olmadığı da tespit edilmiştir.

Tavşanların akciğer dokusundan rezeke edilen bölgeye ABS uygulanmış ve bu deneklerde akciğer dokusundan hava kaçağı olmadığı gözlemlenmiştir. Daha sonra ötenazi edilen deneklerin incelenmesinde, hava kaçağının olmamasının nedeni olarak, plevral aralıkta yaygın fibrozis ile karşılaşıldığı belirtilmiştir (Metin, Altınok, Meneyşe, & Esen, 2013). İşler ve ark. (2010) yaptığı çalışmada ABS'nin doku üzerinde yara iyileştirmedeki etkinliğinin gösterildiği çalışma bulguları ile Metin ve ark. (2013) ait çalışma verilerinin uyuşmadığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise; karaciğer dokusunda ameliyat sonrası 15. günde hidroksiprolin düzeyi analiz edilmiş olup, değer ABS kullanılan grupta önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (Kalaycı ve ark., 2010). Dokudaki hidroksiprolin düzeyindeki yükseklik, yüksek kollajen sentezini ifade eder. Hidroksiprolin seviyesinin en üst seviyede yükselme zamanı, çeşitli dokular arasında farklılıklar göstermektedir (Irvin, Goligher, & Johnston, 1973; Kumar, Cotran, & Robbins, 1989; Scott, Chambers, Johnson, & Williams, 1985). Bu sonuçlar ABS uygulanmasının kollajen sentezini arttırdığını ve fibröz doku oluşumuna neden olduğunu göstermektedir.

Yangı oluşumu yönünden laparotomi işlemi yapılan deneklerde; ABS grubunun median değeri, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p=0,006$, $p=0,006$). Laparotomi + çekal abrazyon gruplarında ise; ABS grubunun median (min-max) değeri ile diğer grupların değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı. İstatistiki olarak anlamlı fark bulunamamasının nedeni olarak; diğer işlem gruplarının da yangısal reaksiyon oluşturması ve median (min-max) değerlerinin ABS grubuna yakın çıkması olduğu kanısına varıldı. Laparotomi + cornu uteri dikiş gruplarını yangı oluşumu yönünden değerlendiren ikili karşılaştırmalarda; ABS grubunun median değerinde, %0,9 NaCl grubunun değerine göre anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). ABS'nin anti-inflamatuvar etkisini ortaya koyan birkaç çalışma yapılmıştır (Akbal ve ark., 2012; Demiralp ve ark., 2012). İnterlöykinler, ABS tarafından hedeflenmiş olan inflamatuvar/ anti-inflamatuvar ve pıhtılaşma basamaklarında ortak çalışır (Akyuz ve ark., 2018). İnflamasyonun artması sonucunda, kollajenasyon aşırı derecede artabilir ve ABS'nin anti-inflamatuvar işlevi, doku iyileşmesi sırasında kollajen yıkımlanmasını inhibe edebilir (Aydın, Altan, Acar, Erkoçak, & Ugraş, 2015). Fakat bizim sonuçlarımızda ABS kullanılan gruplarda, fibrozisle birlikte, yangısal

reaksiyonlarında arttığı görülmüştür. Kolon anastomozu yapılan ratlarda ABS kullanımının kollajen oluşumunu indükleyerek, anastomozun gücünü artırabileceğini gösteren deneysel çalışma (Ekici, Ferhatoğlu, Çitgez, & Uludağ, 2019) verileri ile tez çalışmamızın sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada pozitif kontrol grubu olan icodextrin (%4) grubunda çekal abrazyon işleminde en az miktarda neovaskülarizasyon gözlemlenirken, laparotomi işleminde ise en düşük neovaskülarizasyon oranı %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarında belirlenmiştir. Laparotomi + cornu uteri dikiş işleminde en düşük neovaskülarizasyon oranı, %0,9 NaCl grubunda saptanmıştır. Uygulanan tüm işlemlerde ABS grubunda en yüksek miktarda neovaskülarizasyon oranı gözlemlenmiştir. Histopatolojik inceleme skorlamasında en düşük skor 0 (hiç yok), en yüksek skor ise 3 şeklinde yapılmıştır. Bu skorlamaya göre neovaskülarizasyon için laparotomi işleminde gruplar arası yapılan karşılaştırılmada ABS'nin median (min-max) sonuçları ile %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının sonuçları arasındaki istatistiki fark daha anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,001$), ABS'nin laparotomi + çekal abrazyon uygulamasında belirlenen median değeri, istatistiki olarak icodextrin (%4) ile arasındaki farkı daha anlamlı kıldı ($p=0,001$). Neovaskülarizasyon için ABS'nin laparotomi + cornu uteri dikiş işleminde median (min-max) sonuçları ile, %0,9 NaCl grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0,002$). Elde edilen verilere neden olarak, ABS'yi oluşturan bitki özütlerinin her birinin hücresel proliferasyon, kan hücreleri, endotelyum ve vasküler dinamikler üzerinde etkisinin olması gösterilebilir. Akbal ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada; ratların özefaguslarında ısı ile yara oluşturmuş ve deney gruplarından ABS uygulanan deneklerin biyokimyasal bulgularını değerlendirmişlerdir. İskemik koşullarda ABS'nin anjiyojenik ve adezyon önleyici aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmada, ABS kullanıldığı zaman doku nekrozu ile sonuçlanan reaksiyonların azaldığı görülmüş olup, vasküler proliferasyon oluşturabileceği kanısına varılmıştır. Tez çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, adezyon ile neovaskülarizasyon arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Tez çalışmamızın ABS grubuna ait yüksek neovaskülarizasyon sonuçları ile makroskobik ve mikroskobik olarak gözlenen adezyon varlığı bunu kanıtlar niteliktedir. Bu sonuçlar ışığında “Adezyon oluşan dokuda yeni damar oluşumu vardır” diyebiliriz.

Postoperatif intraabdominal adezyonların engellenmesinde en önemli adımlardan biri; olayların merkezinde immun sistemin bulunduğu bir tedavi seçeneği olmalıdır. Peritoneal sıvıdaki hücresel mediatörler kontrol altında tutulup, immunmodülasyon sağlanması denenebilir. Peritoneal sıvıdaki mediatörler arasında *IL-1*, *TGF- α* , *TNF- α* , *TGF- β* , *EGF*, *IL-6* yer almaktadır ve yangısal süreçte önemli rol oynarlar (Binnebösel ve ark., 2008; Güvenal ve ark., 2001; Saba ve ark., 1996; Sawada ve ark., 1999; Vipond ve ark., 1990). Yapılan çalışmalarda; *IL-1*, *TNF- α* (Kaidi ve ark., 1995) ve *TGF- β* 'nin (Lucas ve ark., 1996) inhibe edilmesi ile ve anti-inflamatuvar sitokin olarak *IL-10* verilmesiyle (Güvenal ve ark., 2001; Holschneider ve ark., 1997; Montz ve ark., 1994; Saba ve ark., 1996; Sawada, Hasegawa, Tsukada, & Kawakami, 1999) adezyonlar belirli bir biçimde önlenmiştir. Uygulanan *IL-6*'nın ise, adezyonları anlamlı bir biçimde arttırdığı görülmüştür (Saba ve ark., 1996). Tez çalışmamızda bu mediatörlerden 3 tanesi (*TNF- α* , *TGF- β* , *IL 6*) ve ayrıca *MMP-9* ve *TIMP-1* değerleri, serolojik olarak ELISA ile incelendi. Tüm deney grupları içinde laparotomi uygulanan grupların istatistiki değerlendirmesinde; *TNF- α* düzeyinde anlamlı bir fark belirlendi ($p=0,046$). Grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmazken, %0,9 NaCl ve icodextrin (%4) gruplarının istatistiki farkı ile diğer iki grubun değerleri arasındaki fark aynı düzeyde bulundu ($p=1,000$). Pozitif kontrol grubu olan icodextrin (%4) ile ABS grubu arasında ise, diğer grupların birbiri arasındaki değerlendirmesinden daha düşük bir değer bulundu ve ancak istatistiksel olarak fark anlamlı değildi ($p=0,182$). *TNF- α* , esas olarak monosit- makrofajlardan salınan inflamatuvar bir sitokindir. *TNF- α* salındıktan sonra, *TNF- α* reseptörlerini etkiler (Sethi, Sung, & Aggarwal, 2008). Hasgul ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada; akut gastrik mukozal yaralanma modeli oluşturmuşlardır. Yaralanmayla sekonder olarak artan *TNF- α* değerlerinin ABS uygulamasıyla gerilediği belirlenmiş olup, ABS'nin inflamasyonu iyileştirdiği ve *TNF- α* ekspresyonunu azalttığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, bu sonuçların tam tersi bulunmuş olup, bunun nedeni olarak ABS'nin yangısal cevabı, neovaskülarizasyonu ve fibrozisi arttırması nedeniyle, adezyon formasyonunu inhibe edememesi olduğunu düşünmekteyiz. *TNF- α* 'nın düşük görülememesi ve diğer mediatörler için anlamlı bir fark bulunamamasının sebebi olarak, 21 günlük sürenin kısa gelmiş olması öne sürülebilir. Çalışmamızın süresinin uzun tutulması daha farklı

veya daha anlamlı istatistiksel sonuç verebilirdi. Bu durumun, bizim çalışmamızdaki bir kısıtlama olduğu söylenebilir.

İntraabdominal peritoneal adezyonları deneysel olarak oluşturmak için birçok farklı hayvanda deneyler yapılmış ve birçok model geliştirilmiştir. Köpekler, (Koç, Alkan, & Uyaroglu, 2003; Wang, Gui, & Zheng, 2003), tavşanlar, (Alkan, Koç, Çelik, Erol, & Aydın, 2007), ve ratlar (Corrales, Corrales, Schirmer, 2008; Yıldız, Durmuş, Şimşek, & Yaman, 2011), adezyon modellerinde deney hayvanı olarak kullanılmışlardır. Birçok araştırmacı tarafından uygulanmış olan abrazyon modeli (Adibelli ve ark., 2006; Oncel ve ark., 2005), lokal periton eksizyonu (Harris ve ark., 1995), iskemik hasar modeli (Zhang ve ark., 2006a), termal hasar verilmesi (Batukan ve ark., 2006), peritoneal boşluğa yabancı cisim bırakılması (Zhang ve ark., 2006a), bakteriyel kontaminasyon oluşturulması (Sortini ve ark., 2006) bu modellerden bazılarıdır.

Deneysel bir çalışmada; intraabdominal peritoneal adezyon modeli oluşturmaya çalışırken her şeyin standart olmasına dikkat edilmelidir. Lezyonlar her denekte aynı bölgede ve aynı şiddette oluşturulmalıdır. Anestezik ajanların intraperitoneal yerine intramuskuler veya intravenöz verilmesi, ameliyatlarda pudrasız eldiven kullanılması, asepsi antisepsi kurallarına azami dikkat edilmesi gereklidir (Utkan, & Cantürk, 2005). İntraabdominal peritoneal travmaların en büyük nedeni, laparotomi esnasında gerçekleşen mekanik travmalardır. Bu modellerdeki sorun travmanın şiddeti ve ensizyonun bölgesel standardizasyonu olabilmektedir (Davey, & Maher, 2007; Senthilkumar, & Dreyer, 2006). Çalışmamızda peritoneal mekanik travmayı en iyi biçimde yansıttığı için çekal abrazyon modeli (Whang ve ark., 2009) ve cornu uteri ensizyon (Keskin ve ark., 2013) modelleri tercih edildi.

Tez çalışmamızda, ratlar postoperatif takip süresinin kısa olması ve ekonomik boyutunun uygun olması nedeniyle tercih edildi. Çalışmamıza başlamadan önce gerçekleştirdiğimiz ön çalışmada ilk olarak deneysel laparotomi uygulaması sonrası kaçınıcı günde adezyon gelişiminin net şekilde makroskobik olarak gözlemlenebileceği ve bunun histopatolojik olarak desteklenmesini belirlemeyi amaçladık. Bir grup denek laparotomi uygulamasından 15 gün sonra ötenazi edilirken, diğer grup 21 gün sonra ötenazi edildi. Sonuç olarak; 15 gün sonra ötenazi edilen grupta, patoloğlar eşliğinde yapılan incelemede istenilen seviyede adezyon oluşumu gözlemlenmedi. Adezyon

formasyonunun 21. güne kadar bekletilen grupta hem makroskobik, hem de mikroskobik olarak yeterli seviyede olduğu görüldü. Bu nedenle, tez çalışmamızda deneklerin işlem sonrası 21. günde ötenazi edilerek değerlendirilmesine karar verildi.

Deneyisel çalışmalarda adezyon oluşturmak için araştırmacılar cecum, periton ya da ovarium'u travmatize etmeyi tercih etmişlerdir (Arikan ve ark., 2005; Attar ve ark., 2011; Durmuş, & Han, 2006; Lalountas ve ark., 2010; Makarska, Sosada, Stepień, Bucki, Żurawiński, 2010; de la Portilla ve ark., 2004). Cecum'da yapılacak olan travma için, cecum'un antimezenterik sınırının tek bir tarafının veya her iki tarafının dış fırçası yardımıyla abrazyona uğratılmasıyla, tek başına cecum'un kuru bir gazlı bez ile travmatize edilmesi ile, cecum'un travmatize edilmesiyle birlikte ileum'a scraping uygulanması, cecum ile ileum'un birlikte antimezenterik sınırının kuru gazlı bez ile abrazyona uğratılmasıyla, cecum'un bistüri ile perfore edilmeden seroza katmanının travmatize edilmesi ya da cecum'un kulak pamuğu çubuğu ile travmatize edilmesiyle birlikte peteşiyel kanama odakları oluşturarak adezyon formasyonu sağlanmaktadır (Bae, Jin, & Jang, 2004; Başbuğ ve ark., 1998; Demirbağ ve ark., 2005; Gunay ve ark., 2005; Koç ve ark., 2003).

Çekal abrazyon modeli için yaptığımız ön çalışmada ise, gerekli olan peteşiyel kanamaları oluşturacak gazlı bezi sürtme sayısı belirlemek ve tüm çekal abrazyon gruplarında standardize edilmesi hedeflendi. Bir grup ratta 10 kez, diğer grup ratta ise 20 kez gazlı bez ile cecum üzerinde abrazyon işlemi uygulandı. Patologlar eşliğinde 21. günde ötenazi edilen işlem gören ratları incelediğimizde, tez çalışması için gerekli görülen peteşiyel kanama ve adezyon formasyonunu 20 kez sürtmede elde edebileceğimiz belirlendi ve çekal abrazyonun bu yöntemle oluşturulması çalışma planına dahil edildi.

Çalışmayı yaparken belirli bir standardizasyonu sağlayabilmek için her bir rat üzerinde aynı araştırmacı aynı işlemleri gerçekleştirdi. Standart laparotomi için bütün ratlara umbilicus'un 1 cm kaudalinden olacak şekilde postumbilikal median ensizyon uygulandı. Çekal abrazyon gruplarında, cecum'un antimezenterik bölgesine ve cecum batına yerleştirildiğinde karın duvarına denk geleceği bölgeye, standart kuvvetle gazlı bez ile yirmi kere abrazyon işlemi uygulandı ve peteşiyel kanama varlığı görüldü. Cornu uteri gruplarında her bir ratın sağ cornu uteri'si, corpus uteri'nin 1 cm

kraniyalinden ve anti-mezometriyal sınırdan olacak şekilde ensize edildikten sonra, hepsi aynı özellikte iplik ile ve basit sürekli dikiş ile dikildi.

Adezyon profilaksisi amacıyla kullanılacak olan ajanın konsantrasyonu ve miktarı çok önemlidir (Kluger ve ark., 2000; Raşa ve ark., 2002). Bir diğer önemli faktör ise; sıvının viskozitesidir (Aysan ve ark., 2007). Çalışmamızda intraabdominal olarak kullanılacak olan ajanın miktarına dikkat edilmiştir. ABS grubunda; steril %0,9 NaCl solüsyonu ile (0,2 cc ABS + 1,8 cc %0,9 NaCl) sulandırılmış ABS solüsyonu kullanıldı. Kontrol grubu için %0,9 NaCl solüsyonu ile pozitif kontrol grubu için ise icodextrin (%4) solüsyonu tercih edildi ve aynı miktarda solüsyon kullanılmasına özen gösterildi.

Adezyonun engellenmesinde %0,9 NaCl'nin etkisi hala tartışılır durumdadır. Yapılan bazı araştırmalarda %0,9 NaCl'nin adezyonu engellediği gösterilmiştir (Kucukozkan ve ark., 2004; Sortini ve ark., 2006). Bunun aksini iddia eden birçok araştırmacı da vardır (Cetin ve ark., 2004; Duran ve ark., 2003). Van Westreenen ve ark. (1999) yaptıkları bir araştırmada; ameliyat öncesinde yapılan lavajın, adezyon oluşumunu arttırdığını belirlemiştir. Cömert ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, 3 ml'lik tek doz ABS'nin adezyonu engellemede %0,9 NaCl'ya göre daha etkili olduğunu ve adezyon derecesinin daha düşük bulunduğunu belirtmiştir. Ayrıca, ABS grubunda az miktarda serözal yüzeyde inflamatuvar değişiklikler gözlemlendiği, karaciğer dokusunda minör hasarlanma oluştuğu, fakat herhangi bir toksik etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Kandemir ve ark. (2010) ile Karaca ve ark. (2016), tarafından yapılan çalışmalarda ABS uygulanması sonrasında serozal yüzeylerde kahverengimsi bir renk değişimi gözlemlenmiş ve buna protein ağının kapsüllenmesinin neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ABS grubunda gözlemlediğimiz adezyon oranının yüksek olması serozal inflamasyona, laparotomi yapıldığında hasarlanan serozal yüzeylerde oluşan punktat hemoraji ve minör kanamalarda artmış eritrosit agregasyonu yapıp, sonucunda protein ağı oluşumuna bağlanabilir. Çünkü serozal inflamasyonlar, adezyonların en önemli nedenlerinden biridir. Bağırsak serozalarındaki ve ensizyon hattındaki adezyonlar, yapılan abrazyonlar sonucunda oluşmuş inflamasyonla ilişkilendirilebilir. Bu görülen inflamasyonlar, istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bulundu.

Çalışmamızda ameliyat bölgesinde apse odakları ve granülatöz değişiklikler gözlemlenmiştir. Bunun en önemli nedeni, ratların ameliyat bölgesindeki deriyi kapatmakta kullanılan dikiş ipliklerini fark etmemeleri için abdominal bölgenin detaylı tıraş edilmemesidir. Aksi takdirde dikiş ipliğini fark edip uğraşan ratın, ipliği açmasıyla abdominal evantrasyon oluşması ve akabinde ilgili deneğin çalışmadan çıkartılması gerekliliği söz konusu olacaktır.

Her ne kadar ameliyat öncesi bölgenin tıraşı rutin bir işlem olsa da, Cruse ve Foord'un (1980) yaptığı araştırmada tıraş edilmeyen grubun tıraş edilen gruba göre enfeksiyon oranının düşük olduğu görülmüştür. Preoperatif hazırlık olarak yapılan tıraş, bölgede mikrotravmalara neden olup, ensizyon yapılacak yerdeki cilt ile kıl köklerine zarar verdiği, ameliyat öncesinde bölgeyi bulaşıcı organizmalar tarafından kolonizasyona duyarlı hale getirdiği bildirilmektedir (Hamilton, Hamilton, & Lone 1977; Lamas, Picallos, & Pereira, 2003; Mackenzie, 1988; Newsom, & Rowland, 1988; Winston, 1992). Ayrıca başka çalışmalarda ameliyat öncesi tıraş edilen bölgede enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (Bekar ve ark., 2001; Braun, & Richter, 1995; Kretschmer, Braun, & Richter, 2000). İntraoperatif uygulanan antibiyotiğin, profilaksinin yanı sıra, oluşacak enfeksiyonları da önlediği görülmüştür (Barker, 1994; Haines, & Walters, 1994; Langley, LeBlanc, Drake, & Milner, 1993). Bu bilgiler ışığında çalışmamıza dahil edilen deneklerde ameliyat bölgesi detaylı şekilde tıraş edilmemiştir.

Ratlarda otokanibalizm önemli bir sorundur. Abdominal cerrahi prosedürler sonrasında, ameliyat sahası ratların dişlerinin uzanabileceği noktadır, kendisini yaralamasını engellemesi ve dikiş ipliklerinin korunması için diğer bir yol da insisiv dişlerinin kısaltılmasıdır (Komorowska-Timek ve ark., 1999). Bizim bu yolu seçmememizin nedeni, ratların takip edeceğimiz sürede yeteri kadar beslenememesi endişesidir.

Adezyon profilaksisi ile ilgili ABS'nin farklı dokularda yapılan çalışmalarda kayda değer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Nazli ve ark. (2014), postoperatif perikardiyal adezyonları önleyip önlemediğini test etmek için 16 beyaz tavşanın abrazyon yapılan epicardium'u üzerine uygulanan ABS'nin yapışıklıkları engellemediğini, perikardiyal adezyon ve fibrozis oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka deneysel çalışmada ise, ABS'nin intraperitoneal kanama için

uygulanmasının yeni organize olmuş kolajene bağılı olmayan bir mekanizma ile intraperitoneal adezyona neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, ABS yararlı bir hemostaz sağlayıcı madde olmasına rağmen, intraperitoneal uygulamasında dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (Bildircin ve ark., 2010). Büyük ve Beyazıt (2019), ABS'nin fibrozis ve inflamasyon üzerindeki iyileştirici etkilerinin, uterus içinde oluşabilecek adezyonların oluşumunu önleme sürecine katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; yaptığımız bu tez çalışmasında, deneysel olarak uygulanan laparotomi, çekal abrazyon ve cornu uteri adezyon modelleri ile, ABS solüsyonunun yangı, fibrozis, neovaskülarizasyon ve adezyon oluşumu üzerine etkileri incelenmiş ve ABS kullanılan gruplarda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

- Sadece laparotomi uygulanan deneklere uygulanan intraabdominal ABS'nin, intraabdominal peritoneal adezyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmadığı belirlendi. Mikroskobik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon artışı gösterdiği ve makroskobik olarak adezyon skorlamasında adezyon oluşumunu arttırdığı gözlemlendi.

- Çekal abrazyon modeli oluşturduğumuz deneklere uygulanan intraabdominal ABS'nin, intraabdominal peritoneal adezyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmadığı belirlendi. Mikroskobik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon artışı gösterdiği ve makroskobik olarak adezyon skorlamasında, adezyon oluşumunu arttırdığı gözlemlendi.

- Cornu uteri dikiş modeli oluşturulan deneklere uygulanan intraabdominal ABS'nin, intraabdominal peritoneal adezyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmadığı gözlemlendi. Mikroskobik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon artışı gösterdiği ve makroskobik olarak adezyonun değerlendirmesinde, adezyon oluşumunu arttırdığı gözlemlendi.

Elde ettiğimiz verilere dayanarak, ABS'nin intraabdominal peritoneal adezyonları spesifik kimyasal bir yolla önlediği söylenemez. Böyle bir etkisi olsaydı, tüm deney gruplarında pozitif kontrol gruplarıyla istatistiki olarak benzer sonuçlar elde edilmesi beklenirdi. Cömert ve ark. (2010) ABS'nin antiadheziv özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada; intraperitoneal ABS uygulamasının, serozal inflamasyonu arttırmasına rağmen, intraabdominal yapışıklık oluşumunda artışa yol açmadığını, tam

tersine, yapışma şiddetini azalttığını bildirmiştir. ABS uyguladığımız deneklerde intraabdominal adezyonların azalmadığı, aksine artmış serozal inflamasyon, neovaskülarizasyon ve fibrozis varlığı görülmüştür. Karaca ve ark. (2016) çalışmasında ABS'nin kontrol grubuna oranla makroskobik ve mikroskobik olarak intraabdominal adezyonları azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, Cömert ve ark. (2010) ve Karaca ve ark. (2016) ait çalışmanın verileri ile uyum göstermemiştir.

Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde; ABS'nin, organlarda patolojik değişimler yaptığını göz önüne sermiştir. Çalışmamızda ABS grubundaki deneklerin akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde, pnömoni ve peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi gözlemlenmiştir. ABS grubunda farklı dokularda gözlenen bu değişikliklerin, %0,9 NaCl ve pozitif kontrol grubu olan icodextrin uygulanan denekler incelendiğinde, daha fazla patolojik değişiklik olduğu gözlemlenmiştir. Cömert ve ark. (2010) deneklerine ait akciğer örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinde, çalışma gruplarının hiçbirinde amfizematöz gelişim ve alveolar makrofaj varlığı görülmediğini bildirmiş olup, bizim bulgularımızla benzer şekilde ABS grubunda salin ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında akut ve kronik inflamatuvar değişikliklerin anlamlı derecede şiddetli olduğunu belirtmişlerdir. Karaciğer, akciğer ve böbrek dokuları gibi diğer organ üzerindeki olası yan veya toksik etkilerini incelediklerinde, ABS'nin karaciğere minör hasar vermesi, akciğerlerde ve bağırsakların serozal yüzeylerinde akut ve kronik inflamatuvar değişikliklere neden olduğunu belirlemiştir. Bu nedenle, ABS'nin olası pleiotropik ve yan etkilerini hemostazdan uzak tutmak için çeşitli uygulama dozları ve yolları ile daha ayrıntılı hücresel analizler içeren ileri çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; bizim bu çalışmadaki amacımız beşeri hekimlikte ve dış hekimliğinde hemostaz amacıyla sıklıkla kullanılan ABS'nin intraabdominal peritoneal adezyonların önlenmesi üzerindeki etkisinin araştırılması olduğundan, herhangi bir yan etkiden sorumlu hücresel mekanizma çalışmamızın kapsamı dışındadır. Ancak, ABS grubunda daha belirgin gözlenen akciğer dokusundaki bu değişimlerin nedeninin, daha sonraki çalışmalarda açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. ABS'nin intraabdominal peritoneal adezyonları önlemedeki etkinliği belirlenememiştir. Bununla birlikte çalışmamızda akciğer kesitlerinde görülen

intersitisyel pnömoni ve periton’da oluşan şiddetli granülamatöz reaksiyon nedeni ile kullanılmasının zararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Verilerimiz ABS kullanımının dezavantajlı olduğunu söyleyebilmek için ABS’nin daha farklı dozlarda ve daha farklı profilaktik ajanlarla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Abu-Ghazaleh, B.M. (2000). Inhibition of *Aeromonas caviae* and *A. sobria* by sodium cholride, citric acid, ascorbic acid, potassium sorbate and extracts of *Thymus vulgaris*. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 53(3), 111-115. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/10957708>
- Adibelli, M.A., Ozcan, A.H., Kismet, K., Ere, I. S., Kilicoglu, B., Gollu, A., & Akkus, M.A.(2006). Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intra-abdominal adhesions? *Acta Chirurgica Belgica*, 106, 578-580. <https://doi.org/10.1080/00015458.2006.11679955>
- Agnihotri, S., & Vaidya, A.D. (1996). *Indian Journal of Experimental Biology*, 34(7), 712-715. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8979514/>
- Akalin, C., Kuru, S., Barlas, A.M., Kismet, K., Kaptanoglu, B., Demir, A., ... Ertas, E. (2012). Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study. *International Wound Journal*, 11(1), 64-68. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01063.x>.
- Akbal, E., Koklu, S., Karaca, G., Astarci, H. M., Kocak, E., Tas, A., ... Haznedaroğlu, İ. C. (2012). Beneficial effects of ankaferd blood stopper on caustic esophageal injuries: an experimental model. *Dis. Esophagus*. (online yayınlanma tarihi 2012) 25: 188–194. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01231.x>
- Akgul, T., Huri, E., Ayyıldız, A., Ustun, H., & Germiyanoglu, C. (2009). Haemostatic and histopathological effect of Ankaferd Blood Stopper on penile cavernosal tissue in rats. *International Journal of Hematology and Oncology*, 3, 159-165. Erişim adresi: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/T1RNME16TXo/haemostatic-and-histopathological-effects-of-ankaferd-blood-stopper-on-penile-cavernosal-tissue-in-rats>
- Akkoc, N., Akcelik, M., Haznedaroglu, I.C., Goker, H., Aksu, S., Kirazli, S., & Firat, H. (2008). In vitro anti-bacterial activities of Ankaferd blood stopper. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30, 95. Erişim adresi: <https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/722fc085-7c19-42d3-907c-44d247a635bc/in-vitro-anti-bacterial-activities-of-ankaferd-blood-stopper#>
- Akkoc, N., Akcelik, M., Haznedaroglu, I.C., Goker, H., Turgut, M., Aksu, S., ... Firat, H. (2009). In vitro anti-bacterial activities of ankaferd medicinal plant extract. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(2), 410-415. Erişim Adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-in-vitro-anti-bacterial-activities-of-ankaferd-medicinal-plant-extract-54149.html>
- Akyuz, C., Yasar, N.F., Uzun, O., Peker, K.D., Sunamak, O., Duman, M., ... Yol, S. (2018). Effects of melatonin on colonic anastomosis healing following chemotherapy in rats. *Singapore Medical Journal*, 59, 545–549. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018035>

- Al, B., Yildirim, C., Cavdar, M., Zengin, S., Buyukaslan, H., & Kalender, M.E. (2009). Effectiveness of Ankaferd blood stopper in the topical control of active bleeding due to cutaneous-subcutaneous incisions. *Saudi Medical Journal*, 30(12), 1520-1525. Erişim adresi: <https://ankaferd.ro/uploads/researches/81%20Effectiveness%20of%20Ankaferd%20blood%20stopper%20in%20the%20topical%20control%20of%20active%20bleeding%20due%20to%20cutaneous-subcutaneous%20incisions.pdf>
- Al, B., Kılıc, H., Zengin, S., Güler, M., Taysi, S., Yıldırım, C., & Sarı, I. (2013). Efficiency of Ankaferd Blood Stopper Used in Bleeding Control on Intraabdominal Adhesions Formed Postoperatively. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(5), 524-529. <https://doi.org/10.1177/1076029612471710>
- Alabaz, Ö., Doran, F., Büyükdereli, İ., Akinoğlu, A., & Burgut, R. (1994). The effects of Diclophenac Sodium and Alpha-tocopherol in the Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions. *Annals of Medical Sciences*, 3(1), 16-25. Erişim adresi: <https://cabim.ulakbim.gov.tr/wp-content/uploads/sites/4/2015/09/ttd94.pdf?sa=X&ved=2ahUKEwj0vdO25ZjnAhUG0aYKHRHwAhA4FBAWMAAd6BAgBEAE>
- Alkan, F., Koç, Y., Çelik, İ., Erol, M. & Aydın, F.M. (2007). Tavşanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sülfoksit (DMSO)“in etkilerinin araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 21(2), 73-79. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/228788>
- Alponat, A., Lakshminarasappa, S.R., Teh, M., Rajnakova, A., Moomhala, S., Goh, P.M., & Chan, S.T. (1997a). Effects of physical barriers in prevention of adhesions: an incisional hernia model in rats. *Journal of Surgical Research*, 68(2), 126-132. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.4979>
- Alponat, A., Lakshminarasappa, S.R., Yavuz, N., & Goh, P.M. (1997b). Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: an incisional hernia model in rats. *The American Journal of Surgery*, 63(9), 818-819. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9290528/>
- Altunhan, H., Annagür, A., Tokgöz, H., Çalışkan, Ü., & Örs, R. (2011). Persistent Nasal Bleeding Due to Nasal CPAP Application in 2 Premature Newborns Successfully Treated With Topical “Ankaferd Blood Stopper”. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 17(6), e181-e182 <https://doi.org/10.1177/1076029610394441>
- Andreasen, P.A., Georg, B., Lund, L.R., Riccio, A., & Stacey, S.N. (1990). Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 68(1), 1-19. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(90\)90164-4](https://doi.org/10.1016/0303-7207(90)90164-4)
- Ankaferd Blood Stopper 2 ml Kullanım Klavuzu. (2017). Erişim adresi:

https://andilac.com/wpcontent/uploads/kullanimkilavuzlari/AMPULkullanm%20klvz_2ml.pdf

Arakawa, T., & Timasheff, S.N. (1985). Mechanism of poly(ethylene glycol) interaction with proteins. *Biochemistry*, 24(24), 6756-6762. <https://doi.org/10.1021/bi00345a005>

Arıcı, A., Tazuke, S.I., Attar, E., Kliman, H.J., & Olive, D.L. (1996). Interleukin concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Molecular Human Reproduction*, 2(1), 40-45 <https://doi.org/10.1093/molehr/2.1.40>

Arıkan, S., Adas, G., Barut, G., Toklu, A.S., Kocakusak, A., Uzun, H., ... Purisa, S. (2005). An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *American Journal of Surgery*, 189, 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.002>

Arung, W., Meurisse, M., & Detry, O. (2011). Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World Journal of Gastroenterology*, 17(41), 4545-4553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.4545>

Assoian, R.K., Komoriya, A., & Meyers, C.A. (1983). Transforming growth factor β ; in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 258(11), 7155-7160. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6602130/>

Attar, R., Yıldırım, G., Kumbak, B., Ficicioglu, C., Demirbag, S., & Yesildaglar, N. (2011). Efficacy of melatonin and hyaluronate/ carboxymethylcellulose membrane in preventing adhesion reformation following adhesiolysis in a rat uterine model. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 37, 125-131. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01329.x>

Attard, J.A., & MacLean, A.R. (2007). Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Canadian Journal of Surgery*, 50(4), 291-300. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386166/?report=reader>

Avşar, F.M., Şahin, M., Aksoy, F., Avşar, A.F., Aköz, M., Hengirmen, S., & Bilici, S. (2001). Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *American Journal of Surgery*, 181(6), 512-515. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(01\)00617-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(01)00617-1)

Avşar, A.F., Avşar, F.M., Şahin, M., Topaloğlu, S., Vatansev, H. & Belviranlı, M. (2003). Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 106,50-54. Erişim adresi: <https://avesis.ktu.edu.tr/yayin/a9ee925e-d741-4596-bc49->

cda5669a976e/diphenhydramine-and-hyaluronic-acid-derivatives-reduce-adnexal-adhesions-and-prevent-tubal-obstructions-in-rats

- Aydın, B.K., Altan, E., Acar, M.A., Erkoçak, Ö.F., & Ugraş, S. (2015). Effect of Ankaferd blood stopper® on tendon healing: an experimental study in a rat model of Achilles tendon injury. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 26, 31–37. <https://doi.org/10.5606/ehc.2015.08>
- Aysan, E., Demir, M., Kinaci, E., & Basak, F. (2005). Complications of intestinal milking: experimental model. *ANZ Journal of Surgery*, 75(5), 322-325. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03307.x>
- Aysan, E., Basak, F., Kinaci, E., Yanar, H., & Coskun, H. (2007). Experimental adhesion model: effect of viscosities of fluids put in the peritoneal cavity on preventing peritoneal adhesions. *Experimental Animals*, 56(5), 349-354. <https://doi.org/10.1538/expanim.56.349>
- Aysan, E., Bektas, H., & Ersoz, F. (2010). A new approach to poStopperative peritoneal adhesions. Prevention of peritoneal trauma by aloe vera gel. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 149(2), 195-198. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.11.019>
- Azziz, R. (1993). Microsurgery alone or with INTERCEED Absorbable Adhesion Barrier for pelvic sidewall adhesion re-formation. The INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Group II. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 177(2), 135–139. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8342092/>
- Bachus, K., Doty, E., & Haney, A. (1996). Differential effects interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha, indomethacin, hydrocortisone and macrophage co-culture on the proliferation of human fibroblast and peritoneal mesothelial cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2(4), 636-642 [https://doi.org/10.1016/1071-5576\(95\)00011-3](https://doi.org/10.1016/1071-5576(95)00011-3)Cite
- Bae, J., Jin, H., & Jang, K. (2004). The effect of polysaccharides and carboxymethylcellulose combination to prevent intraperitoneal adhesion and abcess formation in rat peritonitis model. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 66, 1205-1211. <https://doi.org/10.1292/JVMS.66.1205>
- Bahadır, İ. (2004) *Postoperatif dönemdeki adezyonların önlenmesinde Taurolin, Hyaluronidaz ve Karboksimetil Sellüloz içeren bioresorbabl membran ve heparinin intraperitoneal kullanılmasının etkinliğinin araştırılması*. Yayınlanmamış data.
- Ballie, M. (1833). *The Morbid Anatomy of the Human Body*. London.
- Barka, E.A., Belarbi, A., Hachet, C., Nowak, J., & Audran, J.C. (2000). Enhancement of in vitro growth and resistance to gray mould of Vitis vinifera co-cultured with plant growth-promoting rhizobacteria. *FEMS Microbiology Letters*, 186(1),91-95. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09087.x>

- Barka, E.A., Gognies, S., Nowak, J., Audran, J.C., & Belarbi, A. (2002). Inhibitory effect of endophyte bacteria on *Botrytis cinerea* and its influence to promote the grapevine growth. *Biological Control*, 24(2), 135-142. [https://doi.org/10.1016/S1049-9644\(02\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S1049-9644(02)00034-8)
- Barker, F.G. (1994). Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery*, 35(3), 484-492. <https://doi.org/10.1227/00006123-199409000-00017>
- Baron, S., Tyring, S.K., Fleishmann, W.R. Jr., Coppanhaver, D.H., Niesel, D.W., Klimpel, G.R., ... Hughes, T.K. (1991). The interferons mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*, 266(10), 1375-1383 <https://doi.org/10.1001/jama.266.10.1375>
- Başak, F. (2007). *Deneyisel Adezyon Modelinde, Peritoneal Kavite İçine Konulan Sıvıların Viskozitelerinin Peritoneal Adezyonların Önlenmesindeki Etkinliği* [Yayınlanmış Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi] Erişim adresi: http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/genel_cerrahi/dr_erdem_sentatar.pdf
- Başbuğ, M., Aygen, E., Tayyar, M., Kaya, E., Narin, F., & Oktem, O. (1998). Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 78, 109-112. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00019-0](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00019-0)
- Bateman, B.G., Nunley, W.C., & Kitchin, J.D. (1982). Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertility and Sterility*, 38(1), 107-108. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)46405-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)46405-8)
- Battle, W.H. (1883). Intestinal obstructions coming on 4 years after the operation of ovariectomy. *Lancet*, 1, 818.
- Batukan, C., Ozgun, M.T., Basbug, M., & Muderris, İ. (2006). Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 135(2), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.08.003>
- Baykal, A., Ozdemir, A., Renda, N., Korkmaz, A., & Sayek, I. (2000). The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Canadian Journal of Surgery*, 43(1), 43-47. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788926/pdf/0430043.pdf>
- Beck, D.E. (1997). The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the adhesion prevention. *European Journal of Surgery – Supplements*, 577, 49-55. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076452/>

- Beck, D.E., Cohen, Z., Fleshman, J.W., Kaufman, H.S., van Goor, H., Wolff, B.G., & Adhesion Study Group Steering Committee (2003). A prospective, randomised, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Diseases of the Colon & Rectum*, 46(10), 1310-1319. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6739-2>
- Becker, J.M., Dayton, M.T., Fazio, V.W., Beck, D.E., Stryker, S.J., Wexner, S.D., ... Moore, M. (1996). Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons*, 183(4), 297-306. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8843257/>
- Bekar, A., Korfalı, E., Dogan, C.S., Yilmazlar, S., Başkan, Z., & Aksoy K. (2001). The effect of hair on infection after cranial surgery. *Acta Neurochirurgica*, 143, 533-537. <https://doi.org/10.1007/s007010170057>
- Belge, A., Gülbahar M.Y., & Bakır B. (2005). The effects of fibrin glue on the prevention of adhesion formation, leakage and wound healing in the dog gaster model. *The Indian Veterinary Journal*, 82, 36-39.
- Berman, B., & Duncon, M.R. (1986). Short-term keloid treatment invivo with human interferon alpa-2b results in a selective and persistant normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production vitro. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21, 694-702. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(89\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(89)70239-5)
- Bevan, P.G. (1984). Adhesive obstruction. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 66(3), 164-169. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6721402/>
- Beyazit, Y., Kurt, M., Kekilli, M., Goker, H., & Haznedaroglu, I.C. (2010). Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Alternative Medicine Review*, 15(4), 329-336. <https://doi.org/10.1177/1076029612436672>
- Bildircin, F. D., Bicakci, U., Tosun, M., Tander, B., Aydin, B. K., Cetinkaya, M., ... Yildiz, L. (2010). Ankaferd Blood Stopper (R): Is The Source of Intraperitoneal Adhesion? *Gineco Ro*, 6(3), 183-185. Erişim adresi: <https://avesis.acibadem.edu.tr/yayin/f062e422-0745-4381-8000-a24675140596/ankaferd-blood-stopper-r-is-the-source-of-intraperitoneal-adhesion>
- Birkedal-Hansen, H. (1995). Proteolytic remodeling of matrix. *Current Opinion in Cell Biology*, 7(5), 728-735. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(95\)80116-2](https://doi.org/10.1016/0955-0674(95)80116-2)
- Birkedal-Hansen, H., Moore, W. G. I., Bodden, M. K., Windsor, L. J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo, A., ... & Engler, J. A. (1993). Matrix metalloproteinases: A review. *Critical Reviews in Oral Biology, & Medicine*, 4(2), 197-250. <https://doi.org/10.1177/10454411930040020401>

- Binda, M.M., Molinas, C.R., & Koninckx, P.R. (2003). Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Human Reproduction*, 18, 2503-2507.
- Binnebösel, M., Klinge, W., Rosch, R., Junge, K., Lynen, P., & Schumpelick, J. (2008). Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 393(1), 59-66 <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0198-x>
- Binnebösel, M., Junge, K., Klink, C.D., Serno, J., Otto, J., Conze, J., ... Schumpelick, V. (2010). Adhesion as a chronic inflammatory problem? Risk for adhesions, migration and erosions? *Hernia Repair Sequelae*, 305-315. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-11541-7>
- Bjorling, D.E., Latimer, K.S., Rawlings, C.A., Kolata, R.J., & Crowe, D.T. Jr. (1983). Diagnostic peritoneal lavage before and after abdominal surgery in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 44(5), 816-820. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6869988/>
- Blauer, K.L., & Collins, R.L. (1988) The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. *Fertil. Steril.*, 49(1), 144-149. Erişim Adresi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59666-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59666-6)
- Blavier, L., Henriët, P., Imren, S., & Declerck, Y.A. (1999) Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878, 108-119. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07677.x>
- Boissier, M.C., Chiocchia, G., Bessis, N., Hajnal, S., Garotta, G., Nicoletti, F., & Fournier, C. (1995). Biplasic effect interferon –gamma in murine collagen-induced arthritis. *European Journal of Immunology*, 25(5), 1184-1190 <https://doi.org/10.1002/eji.1830250508>
- Boland, G.M., & Weigel, R.J. (2006). Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Journal of Surgical Research*, 132, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2005.12.002>
- Boran, R., Baygar, T., Saraç, N., & Uğur, A. (2018) Ankaferd Blood Stopper with antibiofilm potential successfully inhibits the extracellular matrix degradation enzymes and promotes wound healing of 3T3 fibroblasts in vitro. *Turkish journal of Medical Sciences*, 48(3), 627-634. <https://doi.org/10.3906/sag-1712-80>
- Borden, P., & Heller, R.A. (1997). Transcriptional control of matrix metalloproteinases and the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 7(1-2), 159-178. <https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v7.i1-2.90>

- Bothin, C., Okada, M., Midtvedt, T., & Perbeck, L. (2001). The intestinal flora influences adhesion formation around surgical anastomoses. *British Journal of Surgery*, 88, 143-145. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01613.x>
- Bourgeois, C., Leclerc, É.A., Corbin, C., Doussot, J., Serrano, V., Vanier, J.R., ... Hano, C. (2016). Nettle (*Urtica dioica* L.) as a source of antioxidant and anti-aging phytochemicals for cosmetic applications. *Comptes Rendus Chimie*, 19(9), 1090-1100. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.03.019>
- Braun, V., & Richter, H.P. (1995). Shaving the hair: is it always necessary for cranial neurosurgical procedures? *Acta Neurochirurgica*, 135:84-86. <https://doi.org/10.1007/BF02307419>
- Brown, E.M., & Beran, Y.C.B. (1999). Intraperitoneal fluid dynamics of 4% Icodextrin in non-ESRD patients. *Peritoneal Dialysis International*, 19(1), 79.
- Bryant, T. (1872). Clinical Lectures on intestinal obstructions. *Med. Times Gazette*, 1, 363-365.
- Bryant, L.R. (1963). An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation, *The American Journal of Surgery*, 106, 892-901. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(63\)90152-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(63)90152-1)
- Bruggmann, D., Tchartchian, G., Wallwiener, M., Münstedt, K., Tinneberg, H.R., & Hackethal, A. (2010). Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(44), 769-775. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0769>
- Buckenmaier, C.C., 3rd., Pusateri, A.E., Harris, R.A., & Hetz, S.P. (1999). Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *The American Journal of Surgery*, 65, 274-282. Erişim adresi: <https://search.proquest.com/docview/212797746?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>
- Buckman, R.F., Woods, M., Sargent, L., & Gervin, A.S. (1976a). A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *Journal of Surgical Research*, 20(1), 1-5. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(76\)90075-5](https://doi.org/10.1016/0022-4804(76)90075-5)
- Buckman, R.F., Buckman, P.D., Hufnagel, H., & Gervin, A.S. (1976b). A physiologic basis for the adhesion free healing of deperitonealized surfaces. *Journal of Surgical Research*, 21(2), 67-76. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(76\)90064-0](https://doi.org/10.1016/0022-4804(76)90064-0)
- Bumin, O. (1983) *Sindirim Sistemi Cerrahisi*. I. Cilt. 6.Basım. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi.
- Bumin, O. (1986). *Sindirim Sistemi Cerrahisi*. II. Cilt. 3.Basım Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi.

- Burns, J.W., Colt, M.J., Burgees, L.S., & Skinner, K.C. (1997). Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *European Journal of Surgery– Supplements*, 577, 40–48. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076451/>
- Buyalos, R.P., Funari, V.A., Azziz, R., Watson, J.M., & Martinez-Maza, O. (1992). Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertility and Sterility*, 58, 302-306. Erişim Adresi: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)55216-9/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)55216-9/pdf)
- Buyuk, B., & Beyazit, F. (2019). The efficacy of Ankaferd Blood Stopper® in an experimental Asherman syndrome model created in rats. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology* 16(1), 7-14 <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2018.21298>
- Çakarar, S., Eyüpoğlu, E., Özçamur Günes, Ç., Gürkan Küseoğlu, B., Koçak Berberoğlu, H., & Keskin C. (2013). Evaluation of the hemostatic effects of Ankaferd blood stopper during dental extractions in patients on antithrombotic therapy *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 19(1), 96-99. <https://doi.org/10.1177/1076029611435836>.
- Celebioglu, B., Eslambouli, N.R., Olcay, E., & Atakan, S. (1999). The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesthesia & Analgesia*, 88(4), 939-942 <https://doi.org/10.1213/00000539-199904000-00048>
- Censur, Z. (2005). *Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde değişik dozlardaki heparin ve seprafilm'in etkinliklerinin karşılaştırılması*. [Yayınlanmış uzmanlık tezi, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi] Erişim adresi: http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/genel_cerrahi/dr_zaffer_censur.pdf
- Cetin, M., Duran, B., Demirkoprulu, N., Guvenal, T., Erden, O., & Cetin, A. (2004). Effects of diazeniumdiolates (NONOates) and methylene blue on the reduction of postoperative adhesion in rats. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 57, 186-190. <https://doi.org/10.1159/000076477>
- Cheadle, W.G., Garr, E.E., & Richardson, J.D. (1988). The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. *The American Surgeon*, 54, 565-596. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3415100/>
- Chegini, N. (1997) The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta). *European Journal of Surgery*, 577, 17-23. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076448/>
- Chegini, N., Gold, L., Williams, S., & Masterson, B.J. (1994). Localisation of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3 in surgically induced pelvic adhesions in rat. *Obstetrics and Gynecology*, 83(3), 449-454. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127541/>

- Chegini, N., Rong, H., Bennett, B., & Stone I.K. (1999). Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 6(3), 153-157. [https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(99\)00007-6](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(99)00007-6)
- Chegini, N., Kotseos, K., Zhao, Y., Bennett, B., McLean, F.W, Diamond, M.P. ..., & Burns, J. (2001). The Peritoneal Healing and Adhesion Multi-University Study PHAMUS Group. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Human Reproduction*, 16(6), 1291-1300. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1291>
- Cheong, Y.C., Laird, S.M., Li, T.C., Shelton, J.B., Ledger, W L., & Cooke, I D. (2001). Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update*, 7(6), 556-566. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.6.556>
- Ching, S.S., Muralikrishnan, V.P., & Whiteley, G.S. (2003). Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *International Journal of Clinical Practice*, 57(4), 333-337. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12800467/>
- Ciftci, S., Keskin, F., Ozcan, S.K., Erdem, M.A., Cankaya, B., Bingol, R., & Kasapoglu, C. (2011). In vitro antifungal activity of Ankaferd Blood Stopper against *Candida albicans*. *Current Therapeutic Research*, 72(3), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2011.04.003>
- Ciftciler, R., & Haznedaroglu, I.C. (2018) On Being a “Physician Patient” with His Own Experimental Therapeutic Drug. *Turkish Journal of Hematology*, 35(4), 302. <https://doi.org/10.4274/tjh.2018.0254>
- Ciftciler, R., Aksu, S., Falkmarken, N.H.D., & Haznedaroğlu, İ.C. (2019). Effects of Ankaferd Hemostat on red blood cell aggregation: a hemorheological study. *Turkish journal of Medical Sciences*, 49(1), 356-360. <https://doi.org/10.3906/sag-1808-60>
- Ciftciler, R., Koluman, A., Haznedaroğlu, I.C., & Akar, N. (2019). Effects of Ankaferd Hemostat on *Helicobacter pylori* strains and antibiotic resistance. *Turkish journal of Medical Sciences*, 49(1), 347-355. <https://doi.org/10.3906/sag-1807-206>
- Cipil, H.S., Kosar, A., Kaya, A., Uz, B., Haznedaroglu, I.C., Goker, H., ... Firat H.C. (2009). In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 15(3), 270-276. <https://doi.org/10.1177/1076029608329578>.
- Clark, R.A.F. (1996). Wound repair. Overview and general consideration. In R.A.F. Clark, (Eds.) *The molecular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press, 3-50.

- Cofer, K.F., Himebaugh, K.S., Gauvin, J.M., & Hurd, W.W. (1994). Inhibition of adhesion reformation in rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostaglandin and leukotriene production. *Fertility and Sterility*, 62(6), 1262-1265. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57196-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57196-9)
- Collins, D.L., & Sandy, J.T. (1965). Peritoneal adhesions: Experimental use of fibrinolysin to prevent reformation, *Archives of Surgery*, 91, 413-419. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1965.01320150043006>
- Conolly, B.W., & Stephens, O.F. (1968). Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions: An experimental study. *Surgery*, 63(6), 976-979. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606068902985>
- Cooker, L.A., Holmes, C.J., & Hoff, C.M. (2002). Biocompatibility of Icodextrin. *Kidney International*, 62(81), 34-45.
- Corrales, F., Corrales, M., & Schirmer, C.C. (2008). Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/ carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 23, 36-41. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502008000100007>
- Costain, D.J., Kennedy, R., Ciona, C., McAlister, V.C., & Lee T.D.G. (1997). Prevention of postsurgical adhesions with N,O-carboxymethyl chitosan: examination of the most efficacious preparation and the effect of N,O-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. *Surgery*, 121(3), 314-319. Erişim adresi: <https://www.hemostasisllc.com/wp-content/uploads/2019/08/Prevention-of-postsurgical-adhesions-with-NOCC-Costain-Kennedy-Ciona-TimLee.pdf>
- Cömert, M., Karakaya, K., Barut, F., Çakmak G.K., Uçan, H.B., Gültekin, F.A., ... Ankaralı, H. (2010). Does intraabdominal use of Ankaferd Blood Stopper cause increased intraperitoneal adhesions? *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 16(5), 383-389. Erişim adresi: https://app.trdizin.gov.tr/dokuman-goruntule?ext=pdf&path=iszyC6h_XyiCkvthyLGCVYi9iust5vF9s0Qr5pv3I-d86Ja6y83jrdOr43pNFATolKgX61gHzRxChx59mZfRVOp7LQlT1JQqgGtJrCs1c=
- Crabbe, S.J., & Clolinger, C.C. (1987). Tissue plasminogen activator: A new thrombolytic agent. *Clinical Pharmacy*, 6(5), 373-386. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/3117481>
- Cromack, D., Sporn, M., Roberts, A., Merino, M.J., Dart, L.L., & Norton, J.A. (1987). TGF-beta levels in rat wound chambers. *Journal of Surgical Research*, 42(6), 622-628. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(87\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(87)90005-9)
- Cruse, P.J.E., & Foord, R. (1980). The epidemiology of wound infection: a 10-year prospective study of 62939 wounds. *Surgical Clinics of North America*, 60, 27-30. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)42031-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)42031-1)

Cruveilhier, J. (1849). *Traite d'anatomie pathologique generale*. J.B. Ballière. Paris.

Çiçek, K. (2013). *Ofis Histeroskopi Yapılmış Olan Olguların Klinik Değerlendirilmesi*. [Yayımlanmış tıpta uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü] s:31. Erişim adresi: <http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11684/934/10008058.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Çoşkun, İ., İrfanoğlu, M.E., & Hatipoğlu, A.R. (1992). Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC)'un etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 8(2), 93-96. Erişim adresi: <https://www.turkjsurg.com/abstract/575/tur>

Dargenio, R., Cimino, C., Ragusa, G., Garcea, N., & Stella, C. (1986). Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally induced in the rat. *Acta Europaea Fertilitatis*, 17(4), 267-272. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2437747/>

Davey, A.K., & Maher, P.J. (2007). Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 14(1), 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.07.013>

De Cherney, A.H., & diZerega, G.S. (1997) Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 671-688. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70574-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70574-0)

de la Portilla, F., Ynfante, I., Bejarano, D., Conde, J., Fernandez, A., Ortega, J.M., & Carranza, G. (2005). Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Diseases of the Colon, & Rectum*, 47(12), 2157-2161. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0741-6>

DeCherney, A. H., & diZerega G.S. (1997). Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surgical Clinics North America*, 77(3), 671-688. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70574-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70574-0)

Demiralp, D.O., Haznedaroglu, I.C.& Akar, N. (2010). Functional proteomic analysis of Ankaferd Blood Stopper. *Turkish Journal of Hematology*, 27(2), 70-77. <https://doi.org/10.5152/tjh.2010.03>

Demiralp, D.O., İğci, N., Ayhan, B., Eğin, Y., Haznedaroglu, I.C., & Akar, N. (2012). Prohemostatic and antithrombin activities of Ankaferd hemostat are linked to fibrinogen gamma chain and prothrombin by functional proteomic analyses. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18(6), 604-610. <https://doi.org/10.1177/1076029612436672>

- Demirbağ, S., Çetinkurşun, S., Taşdemir, U., Ozturk, H., Pekcan, M., & Yesildaglar, N. (2005). Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model. *Human Reproduction*, 20, 2021-2024. Erişim adresi: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.557.8247&rep=rep1&type=pdf>
- DeSimone, J.M., Meguid, M.M., Kurzer, M., & Westervelt, J. (1988). Indomethacin decreases carrageenan-induced peritoneal adhesions. *Surgery*, 104(4), 788-795. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3175874/>
- Di Saverio, S., Catena, F., Ansaloni, L., Gavioli, M., Valentino, M., & Pinna, A.D. (2008). Water-soluble contrast medium (gastrografin) value in adhesive small intestine obstruction (ASIO): a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *World Journal of Surgery*, 32(10), 2293-2304. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9694-6>
- Diamond, M.P. (1991). Surgical aspects of infertility. In J. J. Sciarra, et al. (Eds.), *Gynecology and Obstetrics: Endocrinology, Infertility, Genetics*. Philadelphia, JB Lippincott. Erişim adresi: https://www.glowm.com/section_view/heading/surgical-aspects-of-infertility/item/330
- Diamond, M.P. (1995). Prevention of adhesions. In D. M. Greshenson, A.H. De Cherney, S. L. Curry (Eds.). *Operative Gynecology*. Philadelphia, WB Saunders, (s.147-158).
- Diamond, M.P. (1998). Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Seprocoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertility and Sterility*, 69(6), 1067-1074. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00057-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00057-0)
- Diamond, M.P., DeCherney, A.H., Linsky, C.B., Cunningham, T., & Constantine, B. (1988). Adhesion re-formation in the rabbit uterine horn model: I. reduction with carboxymethylcellulose. *International Journal of Fertility and Sterility*, 33(5), 372-375. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2904426/>
- Diamond, M.P., & Hershlag, A. (1990). Adhesion formation/reformation. *Progress in Clinical and Biological Research*, 358, 23-33. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2217491/>
- Diamond, M.P., Linsky, C.B., Cunningham, T., Kamp, L., Pines, E., DeCherney, A.H., & diZerega, G.S. (1991). Synergistic effects of interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertility and Sterility*, 55(2), 389-394. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54134-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54134-X)
- Diamond, M.P., & Nezhat, F. (1993). Adhesions after resection of ovarian endometriomas. *Fertility and Sterility*, 59(4), 934-935. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55888-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55888-9)

- Diamond, M.P., & Seprafilm Adhesion Study Group (1996). Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomised, multicenter clinical study. *Fertility and Sterility*, 66, 904-910. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58716-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58716-0)
- Diamond, M.P., & Freeman, M.L. (2001). Clinical implications of postsurgical adhesions. *Human Reproduction Update*, 7(6), 567–576. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.6.567>
- Dinc, S., Ozaslan, C., Kuru, B., Karaca, S., Ustun, H., Alagol, H., ... Oz, M. (2006). Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Canadian Journal of Surgery*, 49, 321-328. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207574/>
- Dijkstra, F.R., Nieuwenhuijzen, M., Reijnen, M.M., & van Goor, H. (2000). Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intraabdominal adhesions. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*, 232, 52-59. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11232493/>
- Dinsmore, R.C., Calton, W.C. Jr., Harvey, S.B., & Blaney, M.W. (2000). Prevention of adhesion to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *Journal of the American College of Surgeons*, 191(2), 131-136. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00337-9](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00337-9)
- diZerega, G.S. (1990). The peritoneum and its response to surgical injury. In G.S. diZerega, L. Malinak, M. Diamond,, & C. Linsky (Eds.). *Treatment of Postsurgical Adhesions*. Wiley- Liss, New York, (s.379-399).
- diZerega, G.S. (1994a). Contemporary adhesion prevention. *Fertility and Sterility*, 61(2), 219-235. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56507-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56507-8)
- diZerega, G.S. (1997). Biochemical events in peritoneal tissue repair. *European Journal of Surgery – Supplements*, 577,10–16. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076447/>
- diZerega, G.S. (2000). Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation, In: G.S. diZerega (Eds.). *Peritoneal Surgery*, Springer New York, New York, 2000, (s.3–37). Erişim adresi: <https://www.springer.com/gp/book/9780387986104>
- diZerega, G.S., & Hodger G.D. (1980). Prevention of poStopperative tubal adhesions. Comparative study of commonly used agents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 136(2), 173-178. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(80\)90591-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(80)90591-8)
- diZerega, G.S., & Campeau, J.D. (1994). Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions: crystalloid and dextran. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*, 5, 463-478.

- diZerega, G.S., Verco, S.J.S., Young, P., Kettel, M., Kobak, W., Martin, D., ... Brown, C.B. (2002). A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% Icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Human Reproduction*, 17(4), 1031-1038. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.1031>
- diZerega, G.S., & Tulandi, T. (2008). Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery. *Reproductive BioMedicine Online*, 17(3), 303-306. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60211-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60211-8)
- Dobbie, J.W. (1994). Ultrastructure and pathology of the peritoneum in peritoneal dialysis.. In R. Khanna, & R. T. Krediet (Eds.). *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*, (s.17-44). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-78940-8>
- Doody, K.J., Dunn, R.C., & Buttram, V.C. Jr. (1989). Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertility and Sterility*, 51(3), 509-512. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60563-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60563-0)
- Dörr, P.J., Vemer, H.M., Brommer, E.J., Willemsen, W.N., Veldhuizen, R. W., & Rolland, R. (1990). Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *European Journal of Obstetrics, & Gynecology and Reproductive Biology*, 37, 287-291. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(90\)90037-2](https://doi.org/10.1016/0028-2243(90)90037-2)
- Drollette, C.M., & Badawy, S.Z.A. (1992). Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *The Journal of Reproductive Medicine*, 37(2), 107-121. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1371547/>
- Duran, B., Ak, D., Cetin, A., Guvenal, T., Cetin, M., & Imir, A.G. (2003). Reduction of postoperative adhesions by N,O-carboxymethylchitosan and spermine NONOate in rats. *Experimental Animals*, 52(4), 267-272. <https://doi.org/10.1538/expanim.52.267>
- Durgakeri, P.U., & Kaska, M. (2006). Post-operative intraperitoneal adhesion prevention--the recent knowledge. *Rozhledy v Chirurgii*, 85(6), 286-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16977866/>
- Durmuş, A.S., & Han, M.C. (2006). Comparison of the effects of different concentrations of sodium carboxymethylcellulose on prevention of intraabdominal adhesions in rats. *Revue de Medecine Veterinaire*, 157, 535-538. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/281663324_Comparison_of_the_effects_of_different_concentrations_of_sodium_carboxymethylcellulose_on_prevention_of_intraabdominal_adhesions_in_rats
- Dunn, R.C., & Mohler, M. (1993). Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model.

Journal of Surgical Research, 54(3), 242–245.
<https://doi.org/10.1006/jsre.1993.1038>

Dunn, R.C., Lyman, M.D., Edelman, P.G., & Campbell, P.K. (2001). Evaluation of the SprayGel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertility And Sterility*, 75(2), 411-416.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01677-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01677-0)

Duque, L., Bravo, K., & Osorio, E. (2017). A holistic anti-aging approach applied in selected cultivated medicinal plants: a view of photoprotection of the skin by different mechanisms. *Industrial crops and products*, 97, 431-439.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.12.059>

Duron, J.J. (2007). PoStopperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Disease*, 9(2), 14-24. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01343.x>

Ekici, U., Ferhatoğlu, M.F., Çitgez, B., & Uludağ, M. (2019). Effects of the Folk Medicinal Plant Extract Ankaferd BloodStopper on the Healing of Colon Anastomosis: An Experimental Study in a Rat Model. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 53(2), 154-159. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.98965>

El- Mowafi, D.M., & Diamond, M.P. (2003). Are pelvic adhesions preventable? *Surgical Technology International*, 11, 222-235. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12931305/>

Elkins, T.E., Bury, R.J., Ritter, J.I., Ling, F.W., Ahokas, R.A., Homsey, C.A., & Malinak, L.R. (1984). Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in rat. *Fertility and Sterility*, 41, 926-928. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)47909-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)47909-4)

Ellis, H. (1971). The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 133(3), 497-511. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4398338/>

Ellis, H. (1982). The causes and prevention of intestinal adhesions. *British Journal of Surgery*, 69(5), 241-243. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800690502>

Ellis, H. (1990). Acute Intestinal Obstruction. *Maingot's Abdominal Operation*. In I. S. Schwartz, & H. Ellis, D. Appleton-Century Com., Vol. 2 (s.905-932).

Ellis, H. (1997). The clinical significance of adhesion: focus on intestinal obstruction. *European Journal of Surgery – Supplements*, 557, 5-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076446/>

Ellis, H. (1998). The magnitude of adhesion related problems. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*, 87(1), 9-11. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598223/>

- Ellis, H. (2001). Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal adhesions. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(7), 331-332. <https://doi.org/10.1177/014107680109400703>
- Ellis, H., Moran, B.J., Thompson, J.N., Parker, M.C., Wilson, M.S., Menzies, D., ... Crowne, A.M. (1999). Adhesion-related readmissions after abdominal pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 353(9163), 1476-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09337-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09337-4)
- Erdener, A., Çetinkurşun, S., İlhan, H., & Ulman, İ. (1989). Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 5, 29-31. Erişim adresi: http://www.ibrahimulman.com/application/files/1414/7549/3524/06_postoperatif_intraperitoneal_yapisikliklari_onlenmesinde_e_vitamininin_yeri.pdf
- Erenoğlu, C., Akın, M., & Aydın, S. (1997). Postoperatif peritoneal adezyon profilaksisinde E vitamini ve interferonun etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 11, 195-198.
- Eroglu, A., Demirci, S., Kurtman, C., Akbay, A., & Eroglu, N. (2001). Prevention of intra-abdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. *Colorectal Disease*, 3(1), 33-37. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2001.00174.x>
- Esposito, A. J., Heydrick S.J., Cassidy M.R., Gallant J., Stucchi A.F., & Becker J.M. (2013). Substance P is an early mediator of peritoneal fibrinolytic pathway genes and promotes intra-abdominal adhesion formation. *Journal of Surgical Research*, 181(1), 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.05.056>
- Essawi, T., & Srour, M. (2000). Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 70(3), 343-349. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00187-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00187-7)
- Evans, D.M., McAree, K., Guyton, D.P., Hawkins, N., & Stakleff, K. (1993). Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *The American Journal of Surgery*, 165, 229-232. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80516-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80516-1)
- Ezberci, F., Bulbuloglu, E., Ciragil, P., Gul, M., Kurutas, E.B., Bozkurt, S., & Kale, I.T. (2006). Intraperitoneal tenoxicam to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Surgery Today*, 36(4), 361-366. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3137-x>
- Fabri, P.J., Ellison, E.C., Anderson, E.D., & Kudsk, K.A. (1983). High molecular weight dextran— Effect on adhesion formation and peritonitis in rats. *Surgery*, 94(2), 336-341. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606083901101>

- Falk, K., Holmdahl, L., Halvarsson, M., Larsson, K., Lindman, B., & Bengmark, S. (1998). Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *British Journal of Surgery*, 85(8), 1153-1156. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00784.x>
- Farquhar, C., Vandekerckhove, P., Watson, A., Vail, A., & Wiseman, D. (2000). Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000475>
- Fayez, J.A., & Schneider, P.J. (1987). Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57, 1184-1188. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(87\)80291-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(87)80291-0)
- Fazio, V.W., Cohen, Z., Fleshman, J.W., Van Goor, H., Bauer, J.J., Wolff, B.G., ... Göhl, J. (2006). Reduction in adhesive small-bowel obstruction by seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Diseases of the Colon & Rectum*, 49, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0268-5>
- Fevang, B.T., Fevang, J., Lie, S.A., Soreide, O., Svanes, K., & Viste, A. (2004). Long term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. *Annals of Surgery*, 240(2), 193-201. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000132988.50122.de>
- Franklin, R.R. (1995). Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. The Ovarian Adhesion Study Group. *Obstetrics & Gynecology*, 86(3), 335-340. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00175-Q](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00175-Q)
- Franz, K. (1902). Ueber die Bedeutung der Brandschorfe in der Bauchhöhle. *Zeitschr. f. Geburtsh. Gynakol*, 47, 64.
- Fruin, A.B., Stucchi, A.F., Ghellai, A.M., & Becker, J.M. (2006). Adhesion Formation. R.L. Whelan, J. W. Fleshman, D.L. Fowler (Eds). *The Sages Manual Perioperative Care in Minimally Invasive Surgery*. Springer (s.438-445). Erişim adresi: <https://www.springer.com/gp/book/9780387236865>
- Fukai, T., Marumo, A., Kaitou, K., Kanda, T., Terada, S., & Nomura, T. (2002). Antimicrobial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Fitoterapia*, 73(6), 536-539. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00168-5](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00168-5)
- Füzün, M., Harmancıoğlu, Ö., Tatar, F.A., & Yürekli, S. (1989). Major causes of mechanical intestinal obstruction in Western Turkey. *2nd Mediterranean Surgical Congress*. Athens.
- Garcia-Lopez, E., & Lindholm, B. (2009). Icodextrin metabolites in peritoneal dialysis. *Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 29, 370-376. <https://doi.org/10.1177/0896866080902900402>

- Gervin, A.S., Puckett, C.L., & Silver, D. (1973). Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *The American Journal of Surgery*, 125(1), 80-88. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(73\)90011-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(73)90011-1)
- Gibson, C.L. (1900) A study of one thousand operations for acute intestinal obstruction and gangrenous hernia. *Annals of Surgery*, 32(5), 676-707. <https://doi.org/0.1097/00000658-190007000-00048>
- Gilroy, D.W., Tomlinson, A., & Willoughby, D.A. (1998). Differential Effects of inhibitors of Cyclooxygenase (Cyclooxygenase 1 and Cyclooxygenase 2) in Acute Inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 355(2-3), 211-217. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00508-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00508-1)
- Glycolipids. (2021, 4 Ocak). Erişim adresi: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Cell_and_Molecular_Biology/Book%3A_Basic_Cell_and_Molecular_Biology_\(Bergtrom\)/16%3A_Membrane_Structure/16.07%3A_Glycolipids](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Cell_and_Molecular_Biology/Book%3A_Basic_Cell_and_Molecular_Biology_(Bergtrom)/16%3A_Membrane_Structure/16.07%3A_Glycolipids)
- Gokal, R., Mistry, C. D., & Peers, E. M. (1995). Peritonitis occurrence in a multicenter study of Icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Dialysis. *Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 15, 226-230. <https://doi.org/10.1177/089686089501500309>
- Goker, H., Cetinkaya, D., Kilic, E., Haznedaroglu, I., Kirazli S., & Firat, H. (2008a). Anti-cancer activity of ankaferd blood stopper on osteosarcoma (SAOS-2) cell lines in vitro. Ankaferd: Scientific perspectives and basic-clinical data. Istanbul: *Naviga Publications*, 109.
- Goker, H., Haznedaroglu, I.C., Ercetin, S., Kirazli, S., Akman, U., Ozturk, Y., & Firat, H.C. (2008b). Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *Journal of International Medical Research*, 36(1), 163-170. <https://doi.org/10.1177/147323000803600121>
- Goker, H., Kilic, E., Cetinkaya, D., Buyukasik, Y., Aksu, S., Turgut, M., & Haznedaroglu, I. (2008c). Anti-cancer activity of Ankaferd on human colon cancer (CACO- 2) in vitro. Ankaferd: Scientific perspectives and basic-clinical data. Istanbul: *Naviga Publications*, 108.
- Golan, A., Maymon, R., Winograd, I., & Bukovsky, I. (1995). Prevention of postsurgical adhesion formation using aspirin in a rodent model: a preliminary report. *Human Reproduction*, 10(7), 1797-1800. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136177>
- Goldberg, E.P., Sheets, J.W., & Habal, M.B. (1980) Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Archives of Surgery*, 115(6), 776-780. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1980.01380060074022>

- Gomel, V., Urman, B., & Gürgan, T. (1996). Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *Journal of Reproductive Medicine*, 41(1), 35-41. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855074/>
- Gomez, D.E., Alonso, D.F., Yoshiji, H., & Thorgeirsson, U.P. (1997). Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *European Journal of Cell Biology*, 74(2), 111-122. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/9352216>
- Gotloib, L. (1982). *Anatomy of the peritoneal membrane*. In G. La Greca, G. Biasoli, G Ronco (Eds.) Milan: Wichtig (Eds.), (s.17-30).
- Gözüküçük, M., Bayramov, V., & Atabekoğlu, C. (2008). Adhesion Formation at Laparoscopy and Adhesiolysis. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics - Special Topics*, 1(6), 18-23. Erişim adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-laparoskopide-adezyon-formasyonu-ve-adezyolizis-53547.html>
- Graebe, R. A., Cornelison, T. L., Pan, S.-B., Haseltine, F. P., De Cherney, A. H., & Oelsner, G. (1989). An animal study of different treatments to prevent postoperative pelvic adhesions. *Microsurgery*, 10(1), 53-55. <https://doi.org/10.1002/micr.1920100110>
- Grahame, G.R. Torchia, M.G., Dankewich, K.A., & Ferguson, J.A. (1985). Surface-Active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Peritoneal Dialysis Bulletin*, 5(2), 1-3. <https://doi.org/10.1177/089686088500500206>
- Granat, M., Tur-Kaspa, I., Zylber-Katz, E., & Schenker, J.G. (1983). Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertility and Sterility*, 40(3), 369-372. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)47302-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)47302-4)
- Grosfield, J.L., Berman, I.R., Schiller, M., & Morse, T.S. (1973). Excessive morbidity resulting from the prevention of intestinal adhesions with steroids and antihistamines. *Journal of Pediatric Surgery*, 8(2), 221-226. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(73\)80088-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(73)80088-0)
- Gul, A., Kotan, C., Sahin, G., Timurkan, H., & Eryavuz, Y. (1999). The effectiveness of intraperitoneal usage of hydroxyprogesterone caproate in prevention of postoperative adhesion: an experimental study. *Eastern Journal of Medicine*, 4(2), 85-87. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/61980>
- Gul, A., Kotan, C., Dilek, I., Gul, T., Tas, A., & Berktaş, M., (2000). Effects of methylene blue, indigo carmine solution and autologous erythrocyte suspension on formation of adhesions after injection into rats. *Journal Of Reproduction And Fertility*, 120(2), 225-229. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1200225>
- Gul Satar NY, Akkoc A, Oktay A, Topal A., & Inan K. (2013). Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in

- experimental liver injury in rats. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 24,518–524. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835e9498>
- Gunay, C., Saglıyan, A., & Yaman, I. (2005). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(1),51-55. Erişim adresi: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TlRFeU9URXg/ratlarda-deneysel-olarak-olusturulan-intraabdominal-adezyonlari-onlenmesinde-aprotinin-ile-metilen-mavisinin-etkinliginin-karsilastirilmesi>
- Gutmann, J.N., & Diamond, M.P. (1992). Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention. In R. Azziz, A.A. Murphy (Eds.). *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York:Springer, (s.55-64). https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0430-2_7
- Guyton, A.C. (1975). *Circulatory Physiology*. II. Dynamic and Control of the Body Fluids. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2: (s.1088-1156).
- Güvenal, T., Çetin, A., Özdemir, H., Yanar, O., & Kaya, T. (2001). Prevention of Postoperative Adhesion Formation in Rat Uterine Horn Model by Nimesulide: A Selective COX-2 Inhibitor. *Human Reproduction*, 16(8), 1732-1735. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.8.1732>
- Haines, S.J., & Walters, B.C. (1994). Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a meta-analysis. *Neurosurgery*, 34(1), 87–92. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8121573/>
- Hamilton, H.W., Hamilton, K.R., & Lone, F.J. (1977). Preoperative hair removal. *Canadian Journal of Surgery*, 20, 269–273.
- Haney, A.F., & Doty, E. (1992). Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane). *Fertility and Sterility*, 57(1), 202-208. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54802-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54802-X)
- Haney, A.F., & Doty, E. (1994). The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertility and Sterility*, 61(4), 767-775. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56660-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56660-6)
- Haney, A.F., Hesla, J., Hurst, B.S., Kettel, L.M., Murphy, A.A., Rock, J.A., ... Schlaff, W.D. (1995). Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7) in preventing adhesions. *Fertility and Sterility*, 63(5), 1021-1026. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57541-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57541-4)
- Harris, E.S., Morgan, R.F., & Rodeheaver, G.T. (1995). Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery*, 117(6), 663-669. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(95\)80010-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(95)80010-7)

- Hasgul, R., Uysal, S., Haltas, H., Akyol, S., Yuksel, Y., Gurel, A., & Armutcu, F. (2014). Protective effects of Ankaferd blood stopper on aspirin-induced oxidative mucosal damage in a rat model of gastric injury. *Toxicology and Industrial Health*, 30, 888-895 <https://doi.org/10.1177/0748233712466134>
- Hau, T., & Simmons, R.L. (1978). Heparin in the treatment of experimental peritonitis. *Annals of Surgery*, 187(3), 294-298. <https://doi.org/10.1097/00000658-197803000-00014>
- Haznedaroglu, B.Z., Haznedaroglu, I.C., Walker, S.L., Bilgili, H., Goker, H., Kosar, A., ... Firat, H.C. (2010). Ultrastructural and morphological analyses of the in vitro and in vivo hemostatic effects of Ankaferd Blood Stopper. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 16(4), 446-453. <https://doi.org/10.1177/1076029609343706>
- Haznedaroglu, B.Z., Beyazit, Y., Walker, S.L., & Haznedaroglu, I.C. (2012). Pleiotropic cellular, hemostatic, and biological actions of Ankaferd hemostat. *Critical reviews in oncology/hematology*, 83(1), 21-34. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.10.006>
- Hellebrekers, B.W., Trimbos-Kemper, T.C., Trimbos, J.B., Emeis, J.J., & Kooistra, T. (2000). Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and Sterility*, 74(2), 203-12. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00656-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00656-7)
- Hermanowicz, A., Debek, W., Oksiuta, M., Matuszczak, E., Dzienis-Koronkiewicz, E., & Chyczewski, L. (2010). Peritoneal cell response during adhesion formation. *Journal of Investigative Surgery*, 23(5), 267-272. <https://doi.org/10.3109/08941939.2010.496035>
- Herrick, E.H., Mutsaers, S.E., Ozua, P., Sulaiman, H., Omer, A., Boulos, P., ... Laurent, J.L. (2000). Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated and vascularized. *The Journal of Pathology*, 192(1), 67-72. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999<::AID-PATH678>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH678>3.0.CO;2-E)
- Hershlag, A., Otterness, I.G., Bliven, M.L., Diamond, M.P., & Polan, M.L. (1991). The effect of IL-1 on adhesion formation in the rat. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 163(3), 771-774. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90326-M](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90326-M)
- Hill-West, J.L., Chowdhury S.M., Sawhney, A.S., Pathak, C.P., Dunn, R.C., & Hubbell, J.A. (1994) Prevention of postoperative adhesions in the rat by in situ photopolymerization of bioresorbable hydrogel barriers. *Obstetrics & Gynecology*, 83(1), 59-64. Erişim adresi: <https://miami.pure.elsevier.com/en/publications/prevention-of-postoperative-adhesions-in-the-rat-by-in-situ-photo>

- Hiyama, D.T., & Bennion, R.S. (1997). Peritonitis and intraperitoneal abscess. In M.J. Zinner, S.I. Schwartz, H. Ellis (Eds.). *Maingot's Abdominal Operations*. Appleton& Lange 10.th edition.(s.633-653).
- Hockel, M., Ott, S., Siemann, U., & Kissel, T. (1987) Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*, 76(6), 306-313. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3448986/>
- Hodgkin, T. (1836). *Lectures on the Morbid Anatomy of the Serous and Mucous Membranes*. Vol. 1. London: Simpkin, Marshall and Co.
- Holmdahl, L., Eriksson, E., al-Jabreen, M., & Risberg, B. (1996). Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery*, 119(6), 701–705. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80196-6](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80196-6)
- Holmdahl, L., Falkenberg, M., Ivarsson, M.L., & Risberg B. (1997). Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *APMIS*, 105(1), 25-30. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1997.tb00535.x>
- Holmdahl, L., & Risberg, B. (1997). Adhesions: prevention and complications in general surgery. *European Journal of Surgery*, 163(3), 169-174. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9085057/>
- Holmdahl, L., Risberg, B., Beck, D.E., Burns, J.W., Chegini, N., diZerega, G.S., & Ellis, H. (1997). Adhesions: Pathogenesis and prevention panel-discussion and summary. *European Journal of Surgery*, 577, 56-62. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076453/>
- Holmdahl, L., & Ivarsson, M.L. (1999). The role of cytokines, coagulation and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *European Journal of Surgery*, 165(11), 1012-1019. <https://doi.org/10.1080/110241599750007810>
- Holschneider, C., Cristoforoni, P., Ghosh, K., Punyasavatsut, M., Abed, E., & Montz, F.J. (1997). Endogenous versus exogenous IL-10 in post-operative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *Journal of Surgical Research*, 70(2), 138-143. <https://doi.org/10.1006/jsre.1997.5124>
- Holtz, G. (1980a). Prevention of poStopperative adhesions. *Journal of Reproductive Medicine*, 24(4), 141-146. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6989992/>
- Holtz, G. (1984). Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and Sterility*, 41(4), 497-507. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)47768-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)47768-X)

- Holtz, G., Baker, E., & Tsai, C. (1980b). Effect of thirty-two percent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and reformation after lysis. *Fertility and Sterility*, 33(6), 660-662. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)44782-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)44782-5)
- Holtz, G., & Baker, E. (1980c). Inhibition of peritoneal adhesion reformation after lysis with thirtytwo percent dextran 70. *Fertility and Sterility*, 34(4), 394-395. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)45012-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)45012-0)
- Hooker, G.D., Taylor, B.M., & Driman, D.K. (1999). Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh—A randomized, controlled study. *Surgery*, 125, 211-216. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(99\)70267-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(99)70267-9)
- Horne, H.W. Jr., Clyman, M., Debrouner, C., & Gripps, G. (1973). The prevention of poStopperative pelvic adhesions following conservative operative treatment for human infertility. *International Journal of Fertility and Sterility*, 18(2), 109-115. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4353917/>
- Huri, E., Akgöl, T., Yücel, M.Ö., Astarçı, H.M., Üstün, H., & Germiyanoglu, R.C. (2011). The second step in vitro trial of Ankaferd Bloodstopper: comparison with the other hemostatic agents. *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 41(1), 7-15. <https://doi.org/10.3906/sag-0912-467>
- Hugh, T. B., & Ellis, H. (1964). PoStopperative abdominal adhesions an experimental study of the value of polyvinylpyrrolidone in prophylaxis. *British Journal of Surgery*, 51, 381-388. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800510523>.
- Hwang, H.J., An, M.S., Ha, T.K., Kim, K.H., Kim, T.H., Choi, C.S., ... Bae, K.B. (2013). All the commercially available adhesion barriers have the same effect on adhesion prophylaxis? A comparison of barrier agents using a newly developed, severe intra-abdominal adhesion model. *International Journal of Colorectal Disease*, 28, 1117–1125. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1679-8>
- Irvin, T.T., Goligher, J.C., & Johnston, D. (1973). A randomized prospective clinical trial of single-layer and two-layer inverting intestinal anastomoses. *British Journal of Surgery*, 457-460. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600611>
- Interceed (TC7) Adhesion Barrier Study Group. (1989). Prevention of postsurgical adhesions by Interceed (TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective randomized multicenter clinical study. *Fertility and Sterility*, 51(6), 933-938. Erişim adresi: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)60721-5/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)60721-5/pdf)
- Ito, T., Yeo, Y., Highley, C.B., Bellas, E., Benitez, C.A., & Kohane, D.S. (2007). The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. *Biomaterials* 28, 975-983. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.10.021>

- Ivarsson, M.L., Bergström, M., Eriksson, E., Risberg, B., & Holmdahl, L. (1998). Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *British Journal of Surgery*, 85(11), 1549-1554. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00859.x>.
- İşler, S.C., Demircan, S., Cakarar, S., Cebi, Z., Keskin, C., Soluk, M., & Yüzbaşıoğlu, E. (2010). Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper on early bone healing. *Journal of Applied Oral Science*, 18, 409-414. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572010000400015>
- James, D.C., Ellis, H., & Hugh, T.B. (1965). The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 90(1), 279-287. <https://doi.org/10.1002/path.1700900132>
- Janssen, A.M., & Scheffer, J.J. (1985). Acetoxychavicol Acetate, an Antifungal Component of *Alpinia galanga*. *Planta Medica*, 51(6), 507-511. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969577>
- Jones, P.F. (1987). *Intestinal Obstruction-Emergency Abdominal Surgery*. 2nd ed. Blackwell.
- Jewett, T.C., Ambrus, J.L., Ambrus, C.M., & Mink, I.B. (1965). Effects of fibrinolytic enzymes on experimentally induced peritoneal adhesions. *Surgery*, 57(2), 280-284. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606065902357>
- Johns, A. (2001). Evidence based prevention of postoperative adhesions. *Human Reproduction Update*, 7(6), 577-579. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.6.577>
- Johns, DA., Ferland, R., & Dunn, R. (2003). Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 10(3), 334-338. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60257-5](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60257-5)
- Junqueira, L. C., Carneiro, J., & Kelley, R. O. (1993). *Temel Histoloji*. Barış Kitabevi, (s.79-111).
- Kagoma, P., Burger, S.N., Seifter, E., Levenson, S.M., & Demetriou, A.A. (1985). The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Archives of Surgery*, 120(8), 949-951. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1985.01390320073015>
- Kaidi, A.A., Nazzal, M., Gurmchumelidze, T., Ali M.A., Dawe, E.J., & Silva, Y.J. (1995). Preoperative administration of antibodies against tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *The American Journal of Surgery*, 61, 569-572. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/7793736>

- Kalaycı, M.U., Soylu, A., Eroğlu, H.E., Kubilay, D., Sancak, B., Uğurluoğlu, C., ... Karatepe, O. (2010). Effect of ankaferd blood stopper on hemostasis and histopathological score in experimental liver injury. *Bratislava Medical Journal*, 111, 183-188. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20586143/>
- Kalaycı, M.U., Eroğlu, H.E., Kubilay, D., Soylu, A., Sancak, B., Uğurluoğlu, C., ... Koca, Y.S. (2011). The effects of methylene blue on adhesion formation in a rat model of experimental peritonitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 17(3), 205-209. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.93609>
- Kaleli, B., Özden, A., & Aybek, Z. (1998). The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 77(4), 377-380. Erişim adresi: <http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/handle/11499/5663>
- Kandemir, O., Buyukates, M., Kandemir N.O., Aktunc E., Gul A.E., Gul S., & Turan S.A. (2010). Demonstration of the histopathological and immunohistochemical effects of a novel hemostatic agent, ankaferd blood stopper, on vascular tissue in a rat aortic bleeding model. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 5, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-110>
- Kappas, A.M., Barsoum, G.H., Ortiz, J.B., & Keighley, M.R. (1992). Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidylcholine. *European Journal of Surgery*, 158(1), 33-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1348638/>
- Kapur, B.M.L., Gulait, S.M., & Talwar, J.R. (1972). Prevention of reformation of peritoneal adhesions. Effect of oxyphenbutazone, proteolytic enzymes for carica papaya and dextran. *Archives of Surgery*, 105(5), 761-764. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1972.04180110082020>
- Karaca, G., Aydin, O., Pehlivanli, F., Kocael A., Pekcici, R., Duymus, E., ... Guler, O., (2016). Effect of ankaferd blood stopper in experimental peritoneal adhesion model. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 90(4), 213-217. doi: 10.4174/astr.2016.90.4.213
- Karabiyik, A., Gulec, S., Yilmaz, E., Haznedaroglu, I., & Akar, N. (2011). Reversible protease-activated receptor 1 downregulation mediated by Ankaferd blood stopper inducible with lipopolysaccharides inside the human umbilical vein endothelial cells. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 17(6), e165-e70. <https://doi.org/10.1177/1076029610394437>
- Karabulut, E. (2001). İntraabdominal adezyonlar. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15, 417-422.
- Karabulut, E. & Durgun, T. (2001). Laparoskopik cerrahide Adezyolizis. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 7(3-4), 78-82.

- Karakaya, K., Ucan, H.B., Tascilar, O., Emre, A.U., Cakmak, G.K., Irkorucu, O., ... Comert, M. (2009). Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. *Journal of Investigative Surgery*, 22, 201-206. <https://doi.org/10.1080/08941930902866246>
- Karaman, A., Baskol, M., Gursay, S., Torun, E., Yurci, A., Celikbilek, M., ... Yucesoy M. (2012). Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper® in gastrointestinal bleeding. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(1), 65-68. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0827>
- Karaman, K., Bostanci, E.B., Celep, B., Dincer, N., Kurt, M. Teke, Z., ... Haznedaroglu, I.C. (2015). In Vivo Healing Effects of Ankaferd Blood Stopper on the Residual Pancreatic Tissue in a Swine Model of Distal Pancreatectomy. *Indian Journal of Surgery*, 77(3), 176-181. <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0828-1>
- Kaya, S. (2008). *Silymarin'in Rat Modelinde Postoperatif Adezyon Oluşumuna Etkisi*. [Yayınlanmış Tıpta Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara] Erişim adresi: <http://acikerisim.baskent.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11727/2167/00300.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Keskin, H.L., Sirin, Y.S., Keles, H., Turgut, O., Ide, T., & Avsar, A.F. (2013). The aromatase inhibitor letrozole reduces adhesion formation after intraperitoneal surgery in a rat uterine horn model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 167(2), 199-204. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.002>
- Klink, C.D., Schickhaus, P., Binnebösel, M., Jockenhoevel, S., Rosch, R., Tolba, R., ... Klinge, U. (2013). Influence of 4% Icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. *BMC Surgery*, 13, 34-41. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-34>
- Kluger, Y., Weinbroum, A., Ben-Avraham, R., Galili, Y., Klausner, J., & Rabau, M. (2000). Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. *European Journal of Surgery*, 166, 568-571.
- Knightly, J.J., Agostino, D., & Clifton, E.E. (1962). The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery*, 52, 250-258. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14457251/>
- Koç, Y., Alkan, F., & Uyaroğlu, A. (2003). Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülozün kullanımı. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27, 965-970. Erişim adresi: http://veteriner.fusabil.org/pdf/pdf_FUSABIL_1039.pdf
- Koluman, A., Akar, N., Malkan, U.Y., & Haznedaroglu, I.C. (2016). Qualitative/chemical analyses of Ankaferd hemostat and its antioxidant content in synthetic

- gastric fluids. *BioMed Research International*, 1-8.
<https://doi.org/10.1155/2016/8957820>
- Komorowska-Timek, E., Newlin, L., Zhang, F., Dogan, T., Lineaweaver, W.C., & Buncke, H.J. (1999). Shortening of Rat Teeth Prevents Autocannibalization of Surgical Flaps. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 15(4), 303-306.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-1000106>
- Kose, R., Sogut, O., Demir, T., & Koruk, I. (2012). Hemostatic efficacy of folkloric medicinal plant extract in a rat skin bleeding model. *Dermatologic Surgery*, 38(5), 760-766.
 Erişim adresi:
<https://ankaferd.ro/uploads/researches/30%20Hemostatic%20Efficacy%20of%20Folkloric%20Medicinal%20Plant%20Extract%20in%20a%20Rat%20Skin%20Bleeding%20Model.pdf>
- Kostoulas, G., Lang, A., Nagase, H., & Baici, A. (1999). Stimulation of angiogenesis through cathepsin B inactivation of the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. *FEBS Letters*, 455(3), 286-290. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)00897-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)00897-2)
- Koşar, A., Cipil, H.S., Kaya, A., Uz, B., Haznedaroğlu, I.C., Goker, H., ... Firat, H.C. (2009). The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antithrombotic druginduced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat-bleeding model. *Blood Coagulation, & Fibrinolysis*, 20(3), 185-190.
<https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32831c4cb0>
- Kovacs, E.J., & DiPietro, L.A. (1994). Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *Federation Of American Societies For Experimental Biology Journal*, 8(11), 854-861. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.11.7520879>
- Kraemer, B., Wallwiener, C., Rajab, T.K., Brochhausen, C., Wallwiener, M., & Rothmund, R. (2014). Standardised Models for Inducing Experimental Peritoneal Adhesions in Female Rats. *BioMed Research International*, 1-8.
<https://doi.org/10.1155/2014/435056>
- Kretschmer, T., Braun, V., & Richter, H.P. (2000). Neurosurgery without shaving: indications and results. *British Journal of Neurosurgery*, 14, 341-344.
<https://doi.org/10.1080/026886900417342>
- Kucukozkan, T., Ersoy, B., Uygur, D., & Gundogdu, C. (2004). Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ Journal of Surgery*, 74, 1111-1115.
<https://doi.org/10.1111/j.1445-1433.2004.03261.x>
- Kumar, V., Cotran, R.S., & Robbins, S.L. (1989). *Robbins pathologic basic of disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; (s.74-84).
<https://doi.org/10.1002/path.1711600125>

- Kurt, N., Yıldırım, M., Küçük, H.F., Kuroğlu, E., Topaloğlu, İ., Gül, Ö., & Gülmen, M. (2000). Sıçanlarda oluşturulan Fibropürülan Peritonitin tedavisinde Heparin ve Piroxicam'ın Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 14, 131-135.
- Kurt, M., Akdoğan, M., Onal, I.K., Kekilli, M., Arhan, M., Shorbagi, A., ... Haznedaroglu, I.C. (2010). Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: a retrospective analysis. *Digestive and Liver Disease*, 42(3), 196-199. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.05.006>
- Kvale, D., & Brandtzaeg, P. (1993). Immune modulation of adhesion molecules ICAM-1 (CD54) and LFA-3 (CD58) in human hepatocytic cell lines. *Journal of Hepatology*, 17(3), 347-352. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80216-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80216-8).
- Lai, H.S., & Chen, Y. (1996). Effect of octreotide on postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(7), 678-681. <https://doi.org/10.3109/00365529609009149>
- Lalountas, M.A., Ballas, K.D., Skouras, C., Asteriou, C., Kontoulis, T., Triantafyllou, D.P.A., & Sakantamis, A.K. (2010). Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: A comparative study in rats. *The American Journal of Surgery*, 200, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.06.026>
- Lamas, R., Picallos, J., & Pereira, R.V. (2003). Cirugía craneana sin rasurado del cabello. Experiencia de 1 año en el Hospital São João. *Neurocirugia*, 14, 140-144. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(03\)70550-8](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(03)70550-8)
- Langley, J.M., LeBlanc, J.C., Drake, J., & Milner, R. (1993). Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 17, 98-103. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.1.98>
- Leaper, D.J. (1985). Prevention of peritoneal adhesion after thermal injury using noxtylin and auroclidin. In W.L. Brückner und R. W. Pfirmman (Eds.). *Taurolin: Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgische infektionen*. Urban, & Schwarzenberg, (s.115-119).
- Lee, S.J., Umamo, K., Shibamoto, T., & Lee, K.G. (2007). Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chemistry*, 91(1), 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.05.056>
- Li, T.C., & Cooke, I.D. (1994). The value of an absorbable adhesion barrier, Interceed, in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 101(4), 335-339. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13621.x>
- Liakakos, T., Thomakos, N., Fine, P.M., Dervenis, C., & Young, R.L. (2001). Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent

- advances in prevention and management. *Digestive Surgery*, 18(4), 260-273. <https://doi.org/10.1159/000050149>
- Lindenberg, S., Steentoft, P., Sorensen, S.S., & Olesen, H.P. (1985). Studies on prevention of intraabdominal adhesion formation by fibrin sealent. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 151(6), 525-527. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3879072/>
- Livingston, E.H., & Passaro, E.P.J.R. (1990). *Digestive Diseases and Sciences*, 35(1), 121-132.
- Lucas, P.A., Warecka, D.J., Young, H.E., & Lee, B.Y. (1996). Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta1. *Journal of Surgical Research*, 65(2), 135-138. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0355>
- Luijendijk, R.W., Lange, D., Wauters, A.P., Hop, W.C., Duron, J.J., Pailler, J.L., ... Jeekel, J. (1998). Foreign material in poStopperative adhesions. *Annals of Surgery*, 223(3), 242-248. <https://doi.org/10.1097/00000658-199603000-00003>
- Mackenzie, I. (1988). Preoperative skin preparation and surgical outcome. *Journal of Hospital Infection*, 11, 27-32. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(88\)90153-3](https://doi.org/10.1016/0195-6701(88)90153-3)
- Maghsoudi, H., Askary, B. (2008). The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 14,198-201. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.43276>
- Magro, B., Mita, P., Bracco, G.L., Coccia, E., & Scarselli, G. (1996). Expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane in ovarian surgery on the rabbit (biocompatibility, adhesion prevention properties and ability to preserve reproductive capacity). *Journal of Reproductive Medicine*, 41(2), 73-78. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8656418/>
- Makarska, J., Sosada, K., Stepień, T., Bucki, B., & Źurawiński, W. (2010). Influence of vitamin E given intraperitoneally to prevent peritoneal adhesions in rats. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 82, 547-552. Eriřim adresi: https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.doi-10_2478_v10035-010-0081-2
- Marino, M., Bersani, C., & Comi, G. (1999). Antimicrobial activity of the essential oils of *Thymus vulgaris* L. measured using a bioimpedometric method. *International Association for Food Protection*, 62(9), 1017-1023. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-62.9.1017>
- Martikainen, T. A., Teppo, A. M., Gronhagen-Riska, C., & Ekstrand, A. V. (2005). Glucose-free dialysis solutions: inductors of inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 25, 453-460. <https://doi.org/10.1177/089686080502500509>

- Matsuda, H., Ando, S., Kato, T., Morikawa, T., & Yoshikawa, M. (2006). Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorganic, & Medicinal Chemistry*, 14(1), 138-142. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.08.003>
- Matthews, B.D. (2005). Absorbable and nonabsorbable barriers on prosthetic biomaterials for adhesion prevention after intraperitoneal placement of mesh. *International Journal of Surgery*, 90, 30-34. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463945/>
- Maurer, J.H., & Bonaventura L.M. (1983). The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation. *Fertility and Sterility*, 39(9), 485-489. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)46937-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)46937-2)
- Mayer, M., Yedgar, S., Hurwitz, A., & Polti, Z. (1988). Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: A potential mechanism for to reduce poStopperative adhesion formation. *American Journal of Obstetrics, & Gynecology*, 159(5), 957-963. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(88\)80181-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(88)80181-9)
- Mazuji, M.K., Kalmbaheti, K., & Powar, B. (1964). Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Archives of Surgery*, 89, 1011-1015. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1964.01320060079015>
- McIver, M.A. (1932). Acute intestinal obstruction: 1. general considerations. *Archives of Surgery*, 25(6), 1098-1106. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1932.01160240090008>
- Menzies, D. (1992). Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Annals of Surgery*, 24, 29-45. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1727325/>
- Menzies, D. (1993). Prospective adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 75(3), 147-153. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8323205/>
- Menzies, D., & Ellis, H. (1989). Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(9), 534-535. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2507782/>
- Menzies, D., & Ellis, H. (1990). Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 72(1), 60-63. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2499092/>
- Menzies, D., & Ellis, H. (1991). The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 172(5), 362-366. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902993/>

- Menzies, D., Pascual, M.H., Walz, M.K., Duron, J.J., Tonelli, F., Crowe, A., & Knight, A. (2006). Use of Icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 88(4), 375-382. <https://doi.org/10.1308/003588406X114730>
- Metin, B., Altinok, T., Menevşe, E., & Esen, H. (2013). Evaluation of the effects of ankaferd blood stopper on rabbits with paranchyme damage: An experimental study. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 21, 428-433. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2013.6949>
- Mettler, L. (2003). Pelvic adhesions: laparoscopic approach. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 997, 255-268. <https://doi.org/10.1196/annals.1290.029>
- Mettler, L., Audebert, A., Lehmann-Willenbrock, E., Schive- Peterhansl, K., & Jacobs, V.R. (2003). Prospective clinical trial of SprayGel as a barrier to adhesion formation: an interim analysis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 10(3), 339-344. [https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60258-7](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60258-7)
- Mettler, L., Audebert, A., Lehmann-Willenbrock, E., Schive-Peterhansl, K., & Jacobs, V.R. (2004). A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertility and Sterility*, 82(2), 398-404. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.12.046>
- Metwally, M., Watson, A., Lilford, R., & Vandekerckhove, P. (2006). Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 19(2), CD001298. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001298.pub3>
- Mignatti, P., & Rifkin, D.B. (1993). Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiological Reviews*, 73(1), 161-195. <https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.1.161>
- Millar, D.J., & Dawnay, A.B. (1995). Glycation of albumin with Icodextrin. (Abstract). *Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 551.
- Milligan, D.W., & Raftery, A.T. (1974). Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *British Journal of Surgery*, 61(4), 274-280. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800610406>
- Mistry, C. D., Gokal, R., & Peers, E. (1994). A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar Icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney International*, 46(2), 496-503. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.300>

- Moberly, J.B., Mujais, S., Gehr, T., Hamburger, R., Sprague, S., Kucharski, A., ... Wolfson, M. (2002). Pharmacokinetics of Icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney International*, 62(81), 23-33. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.62.s81.5.x>
- Mohler, M., Hollenback, S., Nguyen, T., Reger, V., & Hothkiss, A. (1987). Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-Pa) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thrombosis and Haemostasis*, 58(1), 270. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1643790>
- Mommers, E.H.H., Hong, L., Jongen, A., & Bouvy, N.D. (2019). Baseline performance of the ischaemic button model for induction of adhesions in laboratory rats. *Laboratory Animals*, 53(1), 63–71. <https://doi.org/10.1177/0023677218773116>
- Monk, B.J., Berman, M.L., & Montz, F.J. (1994). Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 170(5), 1396-1403. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70170-9)
- Montz, F., Holschneider, C.H., Bozuk, M., Gotlieb, W.H., & Martinez- Maza, O. (1994). Interleukin 10: ability to minimize postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *Fertility and Sterility*, 61(6), 1136-1140. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56769-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56769-7)
- Mooney, R.A. (1976). Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (trasylol). *Journal of International Medical Research*, 4(5), 360-363. <https://doi.org/10.1177/030006057600400511>
- Moreira, H., Wexner, S.D., Yamaguchi, T., Pikarsky, A.J., Choi, J.S., Weiss, E.G., ... Billotti, V.L. (2000). Use of bioresorbable membrane (sodium hyaluronate carboxymethylcellulose) after controlled bowel injuries in rabbit model. *Diseases of the Colon, & Rectum*, 43(2), 182–187. <https://doi.org/10.1007/BF02236979>
- Moriishi, M., Kawanishi, H., Watanabe, H., & Tsuchiya, S. (2005). Effect of Icodextrin-based peritoneal dialysis solution on peritoneal membrane. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 21, 21–24. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/16686279>
- Moss, W., & Mc Fetridge, E.M. (1934). Acute intestinal obstruction: a comparative study of 511 cases. *Annals of Surgery*, 100(1), 158-164. <https://doi.org/10.1097/00000658-193407000-00015>
- Mumcuoglu, M., Akin, D.F., Ezer, U., & Akar, N. (2015). Ankaferd Blood Stopper induces apoptosis and regulates PAR1 and EPCR expression in human leukemia cells. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 16(1), 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.10.001>

- Murakami, Y., Tabata, Y., & Ikada, Y. (1996). Effect of the molecular weight of water-soluble polymers on accumulation at an inflammatory site following intravenous injection. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 3, 231-238. <https://doi.org/10.3109/10717549609029454>
- Murphy, G., & Gavrilovic, J. (1999). Proteolysis and cell migration: creating a path? *Current Opinion in Cell Biology*, 11(5), 614-621. [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(99\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(99)00022-8)
- Muzii, L., Marana, R., Brunetti, L., Margutti, F., Vacca, M., & Mancuso, S. (1998). PoStopperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Human Reproduction*, 13(6), 1486-1489. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1486>
- Müller, S.A., Treutner, K.H., Jorn, H., Anurov, M., Oettinger, A.P., & Schumpelick, V. (2002a). Phospholipids reduce adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertility and Sterility*, 77(6), 1269-1273. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03094-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03094-7)
- Müller, S.A., Treutner, K.H., Tietze, L., Jansen, M., Anurov, M., Titkova, S., ... Schumpelick, V. (2002b). Influence of early drainage of intraperitoneal phospholipids on efficacy of adhesion prevention. *Journal of Investigative Surgery*, 15(1), 23-28. <https://doi.org/10.1080/08941930252807750>
- Myllarniemi, H. (1967). Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery. A clinical and experimental study. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*, 377, 13-48. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5237924/>
- Nagle, A., Ujiki, M., Denham, W., & Murayama, K., (2004). Laparoscopic Adhesiolysis for Small Bowel Obstruction. *The American Journal of Surgery*, 187(4), 464-470. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.036>
- Nagler, A., Rivkind, A.I., Raphael, J., Levi-Schaffer, F., Genina, O., Lavelin, I., & Pines, M. (1998). Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents poStopperative formation of abdominal adhesions. *Annals of Surgery*, 227(4), 575-582. <https://doi.org/10.1097/00000658-199804000-00021>
- Nair, S.K, Bhat, I.K., & Aurora, A.L. (1974). Role of proteolytic enzymes in the prevention of poStopperative intraperitoneal adhesions. *Archives of Surgery*, 108(6), 849-853. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1974.01350300081019>
- Nazli, Y., Colak, N., Alpay, M.F., Haltas, H., Aksoy, O.N., Akkaya, I.O., & Cakir, O. (2014). Assessment of the efficacy of Ankaferd blood stopper on the prevention of postoperative pericardial adhesions. *Cardiovascular Journal of Africa*, 25, 100-105. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2014-011>

- Neely, J., & Catchpole, B. (1971). Ileus: The restoration of alimentary tract motility by pharmacological means. *British Journal of Surgery*, 58(1), 21–28. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800580104>
- Nemir, P. (1952). Intestinal obstruction: Ten-year statistical survey at the Hospital of the University of Pennsylvania. *Annals of Surgery*, 135(3), 367-375. <https://doi.org/10.1097/00000658-195203000-00009>
- Newsom, S.W.B, & Rowland, C. (1988). Studies on perioperative skin flora. *Journal of Hospital Infection*, 11,21–26. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(88\)90152-1](https://doi.org/10.1016/0195-6701(88)90152-1)
- Nishimura, K., Nakamura, R.M., & diZerega, G.S. (1983). Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *Journal of Surgical Research*, 34(3), 219-226. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(83\)90063-X](https://doi.org/10.1016/0022-4804(83)90063-X)
- Offner, F., Feichtinger, H., Stadlmann, S., Obrist, P., Marth, C., Klinger, P., ... Knabbe C. (1995). IL-6 secretion by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine*, 7, 542-547. <https://doi.org/10.1006/cyto.1995.0073>
- Offner, F., Feichtinger, H., Stadlmann, S., Obrist, P., Marth, C., Klinger, P., ... Knabbe C. (1996). TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *American Journal of Pathology*, 148(5), 1679-1688. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861567/>
- Ohuchi, E., Imai, K., Fujii, Y., Sato, H., Seiki, M., & Okada, Y. (1997). Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 2446–2451. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.4.2446>
- Oncel, M., Remzi, F.H., Connor, J., & Fazio, V.W. (2005). Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies. *Techniques in Coloproctology*, 9, 29–33. <https://doi.org/10.1007/s10151-005-0189-2>
- Onk, O.A., Aksut, M., Ozcelik, F., & Onk, D. (2016). Haemostatic Effects of Topical Ankaferd Blood Stopper® On Bleeding Time in A Rat Abdominal Aortic Bleeding Model. *Kosuyolu Heart Journal* 19(2), 103-107. <https://doi.org/10.5578/khj.21057>
- Operative Laparoscopy Study Group (1991). PoStopperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertility and Sterility*, 55, 700-704. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54233-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54233-2)
- Ouaissi M., Gaujoux S., Veyrie N., Deneve E., Brigand C., Castel B., ... Nocca D. (2012). Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *Journal of Visceral Surgery*, 149(2), e104-e114. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.11.006>

- Ozbek, O., Acar, K., Koc, O., Saritas, K., Toy, H., Solak, Y., ... Haznedaroglu, I.C. (2013). Short-term effects of Ankaferd hemostat for renal artery embolization: an experimental study. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 36(2), 498-504. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0419-8>.
- Ozden, A., Bostanci, B., Sarioglu, A., Taşkıran, D., & Tetik, C. (1999). Effect of nitric oxide on poStopperative adhesion formation. *European Surgical Research*, 31, 465-470. <https://doi.org/10.1159/000008726>
- Öner, A.F., Doğan, M., Kaya, A., Sal, E., Bektaş, M.S., Yesilmen, O., ... Açıkgoz, M. (2010). New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 16, 705-707. <https://doi.org/10.1177/1076029609337313>.
- Özbaysar Sezgin, S., Saraç, G.C., Samdanci, E., & Senol, M. (2015). The effects of Ankaferd, a hemostatic agent, on wound healing. *Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 49, 218-21. <https://doi.org/10.4274/turkderm.94758>
- Özçelik, B., Serin, S., Başbuğ, M., Uludağ, S., Narin, F., & Tayyar, M. (2003). Effect Melatonin in Prevention Post-Operative Adhesion Formation in a Rat Uterine Horn Adhesion. *Human Reproduction*, 18(8), 1703-1706. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg337>
- Özoğul, Y., Baykal, A., Onat, D., Renda, N., & Sayek, I. (1998). An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *The American Journal of Surgery*, 175 (2), 137-141. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)00273-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)00273-0)
- Paget, J. (1870). *Lectures on Surgical Pathology*. 3rd ed. London: Longman.
- Pagidas, K., & Tulandi, T. (1992). Effects of Ringer's Lactate, Interceed (TC7) and Gore-Text Surgical Membrane on Postsurgical Adhesion Formation. *The American Fertility Society*, 57(1), 199-201. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54801-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54801-8)
- Parker, M.C., Ellis, H., Moran, B.J., Thompson, J.N., Wilson, M.S., Menzes, D., ... Crowe, A.M. (2001). PoStopperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Diseases of te Colon, & Rectum*, 44(6), 822-829. <https://doi.org/10.1007/BF02234701>
- Parks, W.C. (1999). Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair and Regeneration*, 7(6), 423-32. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1999.00423.x>
- Parlak, M., & Müslümanoğlu, M. (1997). Barsak Tıkanmaları- İleus. In Ü. Değerli, Y. Bozfakıoğlu. (Eds.) *Cerrahi Gastroenteroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, s:283-292.

- Parsaei, P., Karimi, M., Asadi, S.Y., & Rafieian-kopaei, M. (2013). Bioactive components and preventive effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on postlaparotomy intra-abdominal adhesion in rats. *International Journal of Surgery*, 11(9), 811–815. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2013.08.014>
- Pestieau, S.R., Marchettini, P., Stuart, O.A., Char, D., & Sugarbaker, P.H. (2002). Prevention of intraperitoneal adhesions by intraperitoneal lavage and intraperitoneal 5-Fluorouracil: experimental studies. *International Journal of Surgery*, 87(3), 194-200. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12403098/>
- Philip, R., & Epstein, L.B. (1986). Tumour necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, gamma-interferon and interleukin-1. *Nature*, 323(6083), 86-89. <https://doi.org/10.1038/323086a0>
- Pilpel, Y., Pines, G., Birkenfeld, A., Bornstein, S.R., & Miller, R. (2019). Metabolic syndrome is a risk factor for post-operative adhesions: need for novel treatment strategies. *Hormone and Metabolic Research*, 51(1), 35–41. <https://doi.org/10.1055/a-0798-3931>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons. (2007). Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertility and Sterility*, 88(1), 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.066>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons. (2008). Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertility and Sterility*, 90(5), 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.060>
- Pryor, W.A. (1982). Free radical biology: xenobiotics cancer and aging. *Annals of New York Academy of Sciences*, 393, 1-22. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb31228.x>
- Puente, X. S., Penda's, A. M., Llano, E., Velasco, G., & Lopez-Otin, C. (1996). Molecular cloning of a novel membrane-type matrix metalloproteinase from a human breast carcinoma. *Cancer Research*, 56(5), 944–949. Erişim adresi: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/56/5/944.long>
- Raf, L.E. (1969a). Causes of small intestinal obstruction; a study covering the Stockholm area. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 135(1), 67-78. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/5805945>
- Raf, L.E. (1969b). Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 135(1), 73-76. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5805946/>

- Raftery, A. (1973a). Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *Journal of Anatomy*, 115,375-392. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4762132/>
- Raftery, A. (1973b). Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electronmicroscopy study. *British Journal of Surgery*, 60(12), 969-975. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800601214>
- Raftery, A. (1981). Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. An experimental study in rat. *European Surgical Research*, 13(6), 397-401. <https://doi.org/10.1159/000128208>
- Raşa, K., Erverdi, N., Karabulut, Z., Renda, N., & Korkmaz, A. (2002). The effect of methylene blue on peritoneal adhesion formation. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 13(2), 108-111. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/16378287>
- Ray, N.F., Larsen, J.W. Jr., Stillman, R.J., & Jacobs, R.J. (1993). Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 176(3), 271-276. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8438200/>
- Ray, N.F., Denton, W.G., Thamer, M., Henderson, S.C., & Perry, S. (1998) Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *Journal of the American Collage of Surgeons*, 186(1), 1-9. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(97\)00127-0](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(97)00127-0)
- Reid, R.L., Lie, K., Spence, J.E., Tulandi, T., & Yuzpe, A. (1993). Clinical evaluation of the efficacy of heparin-saturated Interceed for the prevention of adhesion reformation in the pelvic sidewall of the human. *Progress in Clinical and Biological Research*, 381, 261-264. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8316568/>
- Reijnen, M.M.P.J., Meis, J.F., Postma, V.A., & van Goor, H. (1999). Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *The Archives of Surgery*, 134(9), 997-1001. <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.9.997>
- Reijnen, M.M.P.J., Bleichrodt, R.P., & van Goor, H. (2003). Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *British Journal of Surgery*, 90, 533-541. <https://doi.org/10.1002/bjs.4141>
- Reissman, P., & Spira, R.M. (2003). Laparoscopy for Adhesions. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, 10(4), 185-190. <https://doi.org/10.1177/107155170301000405>
- Remah M.K. (2010). Prevention of poStopperative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 150(2), 111-118. [ttps://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.003)

- Remzi, F.H., Öncel, M., Church, J.M., Senagore, A.J., Delenay, C.P. & Fazio, V.W. (2003). An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application. *The American Journal of Surgery*, 69(4), 356-357. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716099/>
- Replogle, R.L., Johnson, R. & Gros, R.E. (1966). Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Annals of Surgery*, 163(4), 580-588. <https://doi.org/10.1097/00000658-196604000-00011>
- Risberg, B. (1997). Adhesions preventive strategies. *European Journal of Surgery - Supplements*, 577, 32-39. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076450/>
- Rivkind, A.I., Lieberman, N. & Durst, A.L. (1985). Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. *European Surgical Research*, 17(4), 254-258. <https://doi.org/10.1159/000128475>
- Rodgers, K.E., Girgis, W., diZerega, G.S., & Johns, D.B. (1990). Intraperitoneal tolmetin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits. *International Journal of Fertility and Sterility*, 35(1), 40-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1968443/>
- Rodgers, K.E., & diZerega, G.S. (1993). Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *Journal of Investigative Surgery*, 6(1), 9-23. <https://doi.org/10.3109/08941939309141188>
- Rodgers, K.E., Girgis, W., Campeau, J.D., & diZerega, G.S. (1996). Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of a recombinant Hirudin analog. *Journal of Investigative Surgery*, 9(5), 385-391. <https://doi.org/10.3109/08941939609021280>
- Rodgers, K.E., Johns, D.B., Girgis, W., Campeau, J., & diZerega, G.S. (1997). Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertility and Sterility*, 67(3), 553-558. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)80085-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)80085-4)
- Rosenthal, G.A., Quinto, J., Kao, J., & Rotstein O.D. (1988). Prevention of intra-abdominal abscesses with fibrinolytic agents. *The Canadian Journal of Surgery*, 31(2), 98-100. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3127033/>
- Rosin, R.D. (1985). Treatment of peritonitis. *British Journal of Surgery*, 72(4), 326. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800720433>
- Rozga, J., Ahren, B. & Bengmark, S. (1990). Prevention of adhesion by high molecular weight dextran in rats. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 156, 763-769. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1706124/>

- Saba, A.A., Kaidi, A.A., Godziachvili, V., Dombi, G.W., Dawe, E.J., Libcke, J.H., & Silva, Y.J. (1996). Effects of IL-6 and its neutralising antibodies on peritoneal adhesions formation and wound healing. *The American Journal of Surgery*, 62, 569-772. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/14548117_Effects_of_interleukin-6_and_its_neutralizing_antibodies_on_peritoneal_adhesion_formation_and_wound_healing
- Saed, G.H., Munkarah, A.R., & Diamond, M.P. (2003) Cyclooxygenase-2 Expressed in Human Fibroblasts isolated from intraperitoneal Adhesions but not from Normal Peritoneal Tissues. *Fertility and Sterility*, 79, 1404-1408. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00257-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00257-7)
- Sahbaz, A., Ersan, F. & Aydın, S. (2013). Effect of Nigella sativa oil on postoperative peritoneal adhesion formation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(2), 532-537. <https://doi.org/10.1111/jog.12172>
- Salamonsen, L. (1996). Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in endometrial remodeling and menstruation. *Reproductive Medicine*, 5(3), 185-203. <https://doi.org/10.1017/S0962279900001344>
- Saltzman, A.K., Olson, T.A., Mohanraj, D., Carson, L.F., & Ramakrishnan, S. (1996). Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(5), 1502-1506. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70596-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70596-3)
- Salum, M.R., Lam, D.T.Y., Wexler, S.D., Pikarsky, A., & Baig, M.K. (2001). Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm®) have possible short-term beneficial impact? *Diseases of the Colon & Rectum*, 44(5), 706-712. <https://doi.org/10.1007/BF02234571>
- Sang, Q.X. (1998). Complex role of matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Cell Research*, 8(3), 171-177. <https://doi.org/10.1038/cr.1998.17>
- Sato, H., Takino, T., Okada, Y., Cao, J., Shinagawa, A., Yamamoto, E., & Seiki, M. (1994). A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature*, 370, 61-65. <https://doi.org/10.1038/370061a0>
- Sawada, T., Hasegawa, K., Tsukada, K., & Kawakami, S. (1999). Adhesion Preventive Effect of Hyaluronic Acid After Intraperitoneal Surgery in Mice. *Human Reproduction*, 14, 1470- 1472. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.6.1470>
- Sawada, T., Nishizawa, H., Nishio, E., & Kadowaki, M. (2000). Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. *The Journal of Reproductive Medicine*, 45, 387-389. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10845171/>

- Sayek, İ. (1997). Periton ve peritoneal savunma mekanizmalar, *Klinik Deneyisel Cerrahi Dergisi* 5,12-19.
- Schneider, A., Bennek, J., Olsen, K., Weiss, J., Schmidt, W., & Rolle, U. (2006). Experimental study evaluating the effect of a barrier method on postoperative intraabdominal adhesions. *Digestive Diseases and Sciences*, 51, 566-570. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-3171-6>
- Schnüriger, B., Barmparas, G., Branco, B.C., Lustenberger, T., Inaba, K., & Demetriades, D. (2011). Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *The American Journal of Surgery*, 201, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.02.008>
- Scott, P.G., Chambers, M., Johnson, B.W., & Williams, H.T. (1985) Experimental wound healing: increased breaking strength and collagen synthetic activity in abdominal fascial wounds healing with secondary closure of the skin. *British Journal of Surgery*, 72, 777-779. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800721003>
- Scott- Coombes, D., Whawell, S., Vipond, M.N., & Thompson, J. (1995). Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *British Journal of Surgery*, 82, 414–417. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800820346>
- Sekiba, K. (1992). Use of Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. *Obstetrics & Gynecology*, 79, 518–522. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1553169/>
- Sehgal, S.N., Baker, H. & Vezina, C. (1975). Rapamycin (AY-22,989) a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *The Journal of Antibiotics*, 28, 727–732. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.28.727>
- Senthilkumar, M.P., & Dreyer, J.S. (2006). Peritoneal adhesions: pathogenesis, assessment and effects. *Tropical Gastroenterology*, 27, 11-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16910054/>
- Serin, B.G., Köse, Ş., Yılmaz, O., Yıldırım, M., Akbulut, İ., Senger, S.S., ... Serin S. (2019). An evaluation of the effect of ertapenem in rats with sepsis created by cecal ligation and puncture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 25(5), 427-432. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.26050>
- Sethi, G., Sung, B., & Aggarwal, B.B. (2008). TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Frontiers in Bioscience*, 13, 5094-5107. <https://doi.org/10.2741/3066>
- Shackelford, R.T. (1986). *Surgery of the Alimentary Tract. 2nd ed.* London: W.B.Saunders Co. Philadelphia. (s.144-149).

- Shapiro, I., Granat, M. & Sharf, M. (1982). The effect of intraperitoneal colchicine on formation of peritoneal adhesions in the rat. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 231, 227-235. <https://doi.org/10.1007/BF02110122>
- Shapiro, S. D., Griffin, G. L., Gilbert, D. J., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., Welgus, H. G., ... Ley, T. J. (1992). Molecular cloning, chromosomal localization, and bacterial expression of a murine macrophage metalloelastase. *Journal of Biological Chemistry*, 267, 4664–4671. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)42885-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42885-2)
- Sharpe-Timms, K., Zimmer, R., Jolliff, W., Wright, J.A., Nothnick W.B. & Curry, T.E. (1998). Gonadotropin releasing hormone against (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertility and Sterility*, 69, 916-923. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00032-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00032-6)
- Sheela, M.L., Ramakrishna, M.K., & Salimath, B.P. (2006). Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by Glycyrrhiza glabra. *International Immunopharmacology*, 6, 494-8. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.07.002>
- Siegler, A.M., Kontopoulos, V., & Wang, C.F. (1980). Prevention of Postoperative Adhesions in Rabbits with Ibuprofen, a Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent. *Fertility and Sterility*, 34(1), 46–49. doi:10.1016/s0015-0282(16)44838-7
- Sitter, T., Gödde, M., Spannagl, M., Fricke, H., & Kooistra, T. (1996). Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: in vivo and in vitro observations. *Fibrinolysis*, 10, 99-104. [https://doi.org/10.1016/S0268-9499\(96\)80060-9](https://doi.org/10.1016/S0268-9499(96)80060-9)
- Soo, K.C., Davidson, T., Parker, M., Paterson, I., & Paterson, A. (1988). Intestinal obstruction in patients with gynaecological malignancies. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 15, 72-75. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2461141/>
- Sortini, D., Feo, C.V., Maravegias, K., Carcoforo, P., Pozza, E., Liboni, A., & Sortini, A. (2006). Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *Journal of Investigative Surgery*, 19(5), 291-297. <https://doi.org/10.1080/08941930600889409>
- Sosua, A.A., Petroinau, A., Trapiello, V., Rios, V.S., & Barbosa, A.J.A. (2001). Effect of sodium carboxymethylcellulose and methylprednisolone on the healing of jejunal anastomoses in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34, 519-523. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2001000400012>

- Steiner, M. (1992). Alpha tocopherol: a potent inhibitor of platelet adhesion. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 185-191. https://doi.org/10.3177/jnsv.38.Special_191
- Steiner, M., Glantz, M., & Lekos, A. (1995). Vitamin E plus aspirin compared with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62,1381-1384. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.6.1381S>
- Steinleitner, A., Lambert, H., Montoro, L., Kelly, E., Swanson, J., & Sueldo, C. (1988). The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and Sterility*, 50(5), 818-821. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60324-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60324-2)
- Steinleitner, A., Lambert, H., Suarez, M., Serpa, N., & Robin, B. (1991). Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165, 1817-1820. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90038-S](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90038-S)
- Sulaiman, H., Gabella, G., Davis, MSc. C., Mutsaers, S.E., Boulos, P., Laurent, G.J., & Herrick, S.E. (2001). Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Annals of Surgery*, 234(2), 256-261 <https://doi.org/10.1097/00000658-200108000-00016>.
- Surrey, M.W., & Fridman, S. (1982). Second look laparoscopy surgery after reconstructive pelvic surgery for fertility. *The Journal of Reproductive Medicine*, 27(10), 658-660. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6217326/>
- Szabo, G., Miko I., Nagy P., Brath E., Peto K., Furka I., & Gamal E.M. (2007). Adhesion formation with open versus laparoscopic cholecystectomy: an immunologic and histologic study. *Surgical Endoscopy*, 21, 253-257. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0015-y>
- řahin, Y., Saęlam, A., & Turan, R. (1992). Rat uterin horn modelinde sodyum karboksimetilseluloz ve dųřuk molekųl aęrlıklı heparinin adezyon ۆnleyici etkisi. *Turkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics*, 2,201-204. Eriřim adresi: <https://www.jcog.com.tr/article/en-rat-uterin-horn-modelinde-sodyum-karboksimetilseluloz-ve-dusuk-molekul-agirlikli-heparinin-adezyon-onleyici-etkisi-32468.html>
- şentatar, E. (2008). *Postoperatif Peritoneal Adezyonların ۆnlenmesinde Aloe Vera Jelinin Etkinliği*. [Yayınlanmış Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi] Erişim adresi: http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/genel_cerrahi/dr_erdem_sentatar.pdf
- şimşek, H. O., Tuzum, M. ř., Baykul, T., Gurer, İ.E., & Başsorgun, C.İ. (2013). Experimental Investigation of the Effects of a Blood Stopper Agent (Ankaferd Blood Stopper®) on Bone Surfaces. *Turkish Journal Of Hematology*, 30(2), 177-183. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2012.0092>

- Takino, T., Sato, H., Shinagawa, A., & Seiki, M. (1995). Identification of the second membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP-2) gene from a human placenta cDNA library. MT-MMPs form a unique membrane-type subclass in the MMP family. *Journal of Biological Chemistry*, 270(39), 23013–23020. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.39.23013>
- Tang, J., Xiang, Z., Bernards, M.T., & Chen, S. (2020). Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomaterialia*, 116, 84-104. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.036>
- Tanyeli, A., & Güzel, D. (2019). An Investigation into the Biochemical Effects of Barbaloin on Renal Tissue in Cecal Ligation and Puncture-Induced Polymicrobial Sepsis Model in Rats. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 30(4), 285-289. <https://doi.org/10.14744/scie.2019.92005>
- Tarhan, O.R., Barut, I., & Sezik, M. (2007). An evaluation of normal saline and taurolidine on intraabdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *Journal of Surgical Research*, 144(1), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.09.006>
- Tasdelen Fisgin, N., Tanriverdi Cayci, Y., Coban, A.Y., Ozatli, D., Tanyel, E., Durupinar, B., & Tulek, N. (2009). Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *Fitoterapia*, 80(1), 48-50. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2008.09.006>
- Tayyar, M., Turan, R., & Ayata, D. (1993). The use of amniotic membrane plus heparin to prevent postoperative adhesions in the rabbit. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 18, 57-60. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7940608/>
- Teker, A.M., Korkut, A.Y., Gedikli, O., & Kahya, V. (2010). Prospective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267, 1377-1381. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1208-0>
- Tekin, F., Yazar, V.C., Tekin, A., Kucukkartallar, T., Sahin, M., & Avunduk, M.C. (2008). Phospholipid solutions for prevention of intraperitoneal adhesions. *Medical Selcuk Medical Journal*, 24(2), 91-96. Erişim adresi: <https://www.selcukmedj.org/phospholipid-solutions-for-prevention-of-intraperitoneal-adhesions-en-5730/>
- Testai, L., Chericoni, S., Calderone, V., Nencioni, G., Nieri, P., Morelli, I. & Martinotti, E. (2002). Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 81, 105-109. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00055-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00055-7)

- Tietze, L., Elbrecht, A., Schauerte, C., Klosterhalfen, B., Amo-Takyi, B., Gehlen, J., ... Handt, S. (1998). Modulation of pro and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta 1, tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 79,362-370. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9493592/>
- Tito, W.A., & Sarr, M.G. (1996). Intestinal Obstruction In G. Zuidema (Eds.), *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, Philadelphia: W.B. Saunders, Vol 5 (s.375-415).
- Tjandra, J.J., & Chan, M.K. (2008). A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: a randomized trial. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51(6), 956-60. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9181-4>
- Tokmak, H., Tibet, B. & Balkanlı, M. (1995). Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde vitamin E'nin sinerjistik etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*,11, 162-7. Erişim adresi: <https://turkjsurg.com/abstract/449/tur>
- Topal, A., Satar, N.Y.G., Cangul, I.T., Oktay, M.A., Inan, K. Cecen, G., ... Can, H. (2018). Ankaferd blood stopper accelerates deep second degree burn wound healing in rats. *Acta Veterinaria Brno*, 87(3), 261-267. <https://doi.org/10.2754/avb201887030261>
- Treves, F. (1888). *Intestinal obstruction; its varieties, with their pathology, diagnosis and treatment*. London: Cassell Co. Ltd.
- Tsukada, K., Katoh, H., Shiojima, M., Suzuki, T., Takenoshita, S., & Nagamachi, Y. (1993). Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *European Journal of Surgery*, 159(9), 475-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8274555/>
- Tulandi, T., Chen, M.F., Al-Took, S., & Watkin, K. (1998). A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis related adhesions. *Obstetrics & Gynecology*, 92, 766-768. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00298-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00298-1)
- Turker, A.U., & Usta, C. (2008). Biological screening of some Turkish medicinal plant extracts for antimicrobial and toxicity activities. *Natural Product Research*, 22, 136. <https://doi.org/10.1080/14786410701591663>
- Ulus, T.A., Turan, N.N., Ozyalcin, S., Aydog, G., Ulus, F., Göker, H. & Haznedaroğlu, I.C. (2011). Surgical and histopathological effects of topical Ankaferd hemostat on major arterial vessel injury in relation to the enhanced intra-arterial blood pressure. *Turkish Journal of Hematology*, 28, 206-212. <https://doi.org/10.5152/tjh.2011.55>
- Uslu, M.Ö., & Dengizek Eltas, Ş. (2015). Periodontal Hastalıklarda MMP-8'in Rolü. *Atatürk Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 12(12), 80-85 <https://doi.org/10.17567/dfd.75960>

- Utkan, N.Z., & Cantürk, N.Z. (2005). Karın içi adezyon oluşturma teknikleri ve önleme modelleri. Cantürk, N.Z., Sayek, I. (Eds.): *Cerrahi Arastırma. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri*, 421-428.
- van Baal, J.O.A.M., van de Vijver, K.K., Nieuwland R., van Noorden C.J.F., van Driel W.J., Sturk A., ... Lok C.A.R. (2017). The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue and Cell*, 49(1), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.11.004>
- van der Poll, T., Levi, M., Buller, H.R., van Deventer, S.J., de Boer J.P., Hack, C.E., & ten Cate, J.W. (1991). Fibrinolytic response to tumour necrosis factor in healthy subjects. *Journal of Experimental Medicine*, 175, 729-732. <https://doi.org/10.1084/jem.174.3.729>
- van der Wal, J.B., & Jeekel, J. (2007). Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Disease*, 2, 9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01345.x>
- van Hinsbergh, V.W., Kooistra, T., Scheffer, M.A., Hajo van Bockel, J., & van Muijen, G.N. (1990). Characterization and fibrinolytic properties of human omental tissue mesothelial cells: comparison with endothelial cells. *Blood* 75, 1490-1497. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.7.1490.bloodjournal7571490>
- van Westreenen, M., van den Tol, P.M., Pronk, A., Marquet, R.L., Jeekel, J., & Leguit, P. (1999). Perioperative lavage promotes intraperitoneal adhesion in the rat. *European Surgical Research*, 31, 196-201. <https://doi.org/10.1159/000008639>
- Verco, S.J., Peers, E.M., Brown, C.B., Rodgers, K.E., Roda, N., & diZerega G.S. (2000). Development of a novel glucose polymer solution (Icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Human Reproduction*, 15(8), 1764-1772. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1764>
- Vick, R.M. (1932). Statistics of acute intestinal obstruction. *British Medical Journal*, 546-551. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3741.546-a>.
- Vipond, M.N., Whawell, S.A., Thompson, J.N., & Dudley, H.A. (1990). Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet*, 335, 1120-1122. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91125-t](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91125-t).
- Von Dembowski, T. (1888). Über die ursachen der peritonealen adhäsionen nach chirurgischen eingriffen mit riicksicht auf die frage des ileus nach laparotomien. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 37, 745-749.
- Vrijland, W.W., Tseng, L.N., Eijkman, H.J., Hop, W.C.J., Jakimowicz, J.J., Leguit, P., ... Jeekel, H. (2002). Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomised clinical trial. *Annals of Surgery*, 235, 193-199. <https://doi.org/10.1097/00000658-200202000-00006>

- Vrijland, W.W., Jeekel, J., van Geldorp, H.J., Swank, D.J., & Bonjer, H.J. (2003). Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility, *Surgical Endoscopy*, 17 (7), 1017–1022. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-9208-9>
- Wagaman, R., Ingram, J.M., Rao, P.S., & Saba, H.I. (1986). Intravenous versus intraperitoneal administration of dextran in the rabbit: effects on fibrinolysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155, 464-470. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90256-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90256-5)
- Ward, B.C., & Panintch, A. (2011). Abdominal adhesions: Current and novel therapies. *Journal of Surgical Research*, 165, 91-111. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.09.015>
- Wangensteen, O.H. (1955). *Intestinal Obstruction*. 3rd, In C. C. Thomas (Eds.) Springfield, Illinois.
- Wang, X.C., Gui, C.Q., & Zheng, Q.S. (2003). Combined therapy of allantoin, metronidazole, dexamethasone on the prevention of intra-abdominal adhesion in dogs and its quantitative analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 9, 568-571. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621584/>
- Wallwiener, D., Meyer, A., & Bastert, G. (1998). Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum. An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertility and Sterility*, 69, 132-37. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00429-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00429-9).
- Wasserberg, N., Nunoo-Mensah, J.W., & Ruiz, P. (2007). The Effect of Immunosuppression on Peritoneal Adhesions Formation After Small Bowel Transplantation in Rats. *Journal of Surgical Research*, 141, 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.12.541>
- Weibel, M.A., & Majno, G. (1973). Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *The American Journal of Surgery*, 126, 345-53. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(73\)80123-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(73)80123-0).
- Whang, S.H., Astudillo, J.A., Sporn, E., Bachman, S.L., Miedema, B.W., Davis, W., & Thaler, K. (2009). In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. *Journal of Surgical Research*, 167(2), 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.06.020>
- Wicki, O., & Pfirrmann, R.W. (1979). Taurolin bei peritonitis. *Lokalbehandlung chirurgischer infektionen*, 1, 42.
- Will, H., & Hinzmann, B. (1995). cDNA sequence and mRNA tissue distribution of a novel human matrix metalloproteinase with a potential transmembrane segment. *European Journal of Biochemistry*, 231(3), 602–608. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20738.x>

- William, A., & Michael, G. (1996). Intestinal Obstruction In G. Zuidema (Eds.), *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, Philadelphia: W.B. Saunders, Vol 5 (s.375-416).
- Wiseman, D. (1994). Polymers for the prevention of surgical adhesions; In A.J. Domb (Eds.), *Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy*. New York: Wiley, pp 370–421.
- Winston, K.R. (1992). Hair and neurosurgery. *Neurosurgery*. 31, 320–328. <https://doi.org/10.1227/00006123-199208000-00018>
- Wittman, D.H., Walker, A.P., & Condon, R.E. (1991). Peritonitis, intra-abdominal infection and intra-abdominal abscess. In S. Schwartz, G. Shires ve F. Spencer (Eds.), *Principles of Surgery*, 6 th ed. New York, NY: McGraw- Hill, (s.1449-1483).
- Wittman, D.W. (1998). *Abdominal enfeksiyonlar*. Editör; Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı s:1408- 1436, Güneş Kitabevi, Ankara.
- Woessner, J. F., Jr. (1991). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB Journal*, 5(8), 2145-2154. <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.8.1850705>
- Wong, W.D. (2001). What's new in colon and rectal surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 193(6), 633-640. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01104-8](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01104-8)
- Yagmurlu, A., Barlas, M., Gursel, I., & Gokcora, I.H. (2003). Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system. *European Surgical Research*, 35, 46–49. <https://doi.org/10.1159/000067035>
- Yamaoka, T., Tabata, Y., & Ikada, Y. (1994). Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 601-606. <https://doi.org/10.1002/jps.2600830432>
- Yang, Y., Gong, C., Qian, Z., Zhao, X., Li, Z., Qi, X., ... Wei, Y., (2010). Prevention of post-surgical abdominal adhesions by a novel biodegradable thermosensitive PECE hydrogel. *BMC Biotechnology*, 10, 65. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-10-65>
- Yetkin, G., Uludağ, M., Citgez, B., Karakoç, S., Polat, N., & Kabukçuoğlu, F. (2009). Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *International Journal of Surgery*, 7, 561-565. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.09.007>

- Yıldız, H., Durmuş, A.S., Şimşek, H., & Yaman, İ. (2011). The comparison of methylene blue and vitamin E in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat uterine horn models. Biochemical and histopathologic evaluation. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 26, 51-57. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502011000100010>
- Yildiz, T., Ilce, Z., Yildirim, M., Akdogan, M., Yurumez, Y., Varlikli, O., & Dilek, F.H. (2015). Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. *International Journal of Surgery*, 15, 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.01.022>
- Zeyneloğlu, H.B., Seli, E., Şentürk, L.M., Gutierrez, L.S., Olive, D.L., & Arıcı, A. (1998). The effect of monocyte chemotactic protein 1 in intraperitoneal adhesion formation in mouse model. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 179, 438-443. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70376-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70376-X)
- Zhang, Z.L., Xu, S.W., & Zhou, X.L. (2006) Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 12(28), 4572-4577. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i28.4572>
- Zhou, L., Wang, W., Huang, J., Ding, Y., Pan, Z., Zhao, Y., ... Zeng, X. (2016). In vitro extraction and fermentation of polyphenols from grape seeds (*Vitis vinifera*) by human intestinal microbiota. *Food, & Function*, 7(4), 1959-1967. <https://doi.org/10.1039/c6fo00032k>
- Zimmermann, B. (2018). Peritoneum, Retroperitoneum, Mesentery, and Abdominal Cavity. *Boorman's Pathology of the Rat*. Chapter 8 (s.71-76). Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123914484/boormans-pathology-of-the-rat>
- Zorluoğlu, A., Yılmazlar, T., Koru, N., Kaya, E., Şavkın, B., & Kızıl, A. (1991). Adhesiv incebarsak tıkanıklığı. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi*, 1-5.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde
°C: Derece santigrad
µl: Mikrolitre
µm: Mikrometre
ABS: Ankaferd Blood Stopper®
Ca: Kalsiyum
cc: Santimetre küp
cm: Santimetre
cm³: Santimetre küp
CMC: Karboksimetil selüloz
dl: Desilitre
ECM: Ekstrasellüler matriks
EGF: Epidermal büyüme faktörü
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
FN: Fibronektin
gr: Gram
GNRH- α: Gonadotropin salıcı hormon antagonisti
kg: Kilogram
l: litre
H&E: Hematoksilen-Eozin
HA: Hyaluronik asit
IFN: İnterferon
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL: İnterlöykin
i.m.: İntramuskuler
i.v.: İntravenöz
m²: Metrakare
mg: Miligram
ml: Mililitre
mm: Milimetre
mm³: Milimetreküp
MMP: Matriks metalloproteinaz
NaCl: Sodyum klorür
nm: Nanometre
NO: Nitrit oksit
PA: Plazminojen aktivatör
PAA: Plazminojen aktivatör aktivitesi
PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü
PG: Proteoglikan
PGE₂: Prostoglandin E₂
PMN: Polimorf Nükleer Nötrofil
rt-PA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
s.c.: Subkutan
SD: Standart sapma
TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü

TIMP: Metalloproteinazların doku inhibitörleri
TNF: Tümör nekrozis faktör
tPA: Doku tipi plazminojen aktivatörü
uPA: Ürokinaz tipi plazminojen
vb.: Ve benzeri
VEGF: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VN: Vitronektin

8. EKLER

TABLO LİSTESİ

Tablo No Başlık	Sayfa
Tablo 1. Postoperatif adezyon gelişiminin sınıflandırılması (Diamond, & Nezhat, 1993).	9
Tablo 2. Laparotomi sonrası uygulanan ikinci bakı laparoskopide tespit edilen pelvik adezyonlar (Diamond, 1991, s. 8).	10
Tablo 3. MMP enzimlerinin substrat özgüllüklerine göre sınıflandırılması (Uslu, & Dengizek Eltas, 2015, s. 82).	20
Tablo 4. Evans'ın Adezyon Skoru (Evans ve ark., 1993, s. 231).	28
Tablo 5. Nair'in Adezyon Skoru (Nair ve ark., 1974, s. 850).	28
Tablo 6. Graebe Adezyon Skoru (Graebe ve ark., 1989, s. 54).	28
Tablo 7. Blauer'in Adezyon Skoru (Blauer, & Collins, 1988, s. 146).	28
Tablo 8. Kagoma'nın Adezyon Skoru (Kagoma ve ark., 1985, s. 950).	28
Tablo 9. Mazuji'nin Adezyon Skoru (Mazuji ve ark., 1964, s. 1012).	28
Tablo 10. Siegler'in Adezyon Skoru (Siegler ve ark., 1980, s. 47).	28
Tablo 11. ABS'nin ampul, ped ve sprey formlarındaki bileşenlerin miktarı (Şimşek, Tuzum, Baykul, Gurer, & Başsorgun, 2013, s. 178).	56
Tablo 12. Yapılan işlemlere göre çalışma gruplarının dağılımı.	67
Tablo 13. Bothin ve ark.'a (2001) göre adezyon gelişiminin değerlendirilmesi.	77
Tablo 14. Fibrozis sınıflandırması (Hooker, ve ark., 1999, s. 213).	80
Tablo 15. İnflamasyon sınıflandırması (Hooker, ve ark., 1999, s. 213).	80
Tablo 16. Vasküler proliferasyon sınıflandırması (Hooker, ve ark., 1999, s. 213).	81
Tablo 17. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon kriterlerine göre elde edilen makroskopik değerlendirme sonuçları.	93
Tablo 18. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon skorlamasına göre değerlendirilen Laparotomi Grubu'nun istatistiki sonuçları.	94
Tablo 19. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'nın (1993) adezyon skorlamasına göre değerlendirilen Laparotomi + Çekal Abrazyon Grubu'nun istatistiki sonuçları.	95
Tablo 20. Bütün denekler 21. günün sonunda sakrifiye edildikten sonra, makroskopik olarak Bothin ve ark. (2001) ile Evans ve ark.'na (1993) ait adezyon skorlamasına göre değerlendirilen Laparotomi + Cornu Uteri Dikiş Grubu'nun istatistiki sonuçları.	95
Tablo 21. Laparotomi + %0,9 NaCl grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma (SD) değerleri.	99
Tablo 22. Herhangi bir madde uygulanmayan laparotomi grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	99
Tablo 23. Laparotomi + ABS grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	100
Tablo 24. Laparotomi + Icodextrin (%4) grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	100

Tablo 25. Laparotomi gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından skorlama sonrası değerlendirilmesi.	101
Tablo 26. Laparotomi + çekal abrazyon + %0,9 NaCl grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	103
Tablo 27. Laparotomi + çekal abrazyon + herhangi bir madde uygulanmayan grubun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	104
Tablo 28. Laparotomi + çekal abrazyon + ABS grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	104
Tablo 29. Laparotomi + çekal abrazyon + Icodextrin (%4) grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	105
Tablo 30. Laparotomi + çekal abrazyon gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından skorlama sonrası değerlendirilmesi.	105
Tablo 31. Laparotomi + cornu uteri dikiş + %0,9 NaCl grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	107
Tablo 32. Laparotomi + cornu uteri dikiş + herhangi bir madde uygulanmayan grubun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	108
Tablo 33. Laparotomi + cornu uteri dikiş + ABS grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	108
Tablo 34. Laparotomi + cornu uteri dikiş + Icodextrin (%4) grubunun fibrozis, yangı ve neovaskülarizasyon açısından ortalama ve standart sapma değerleri.	109
Tablo 35. Laparotomi + cornu uteri dikiş gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından skorlama sonrası değerlendirilmesi.	109
Tablo 36. Laparotomi gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon ile makroskopik olarak Bothin ve Evans skorlamalarının birbiri ile karşılaştırılması.	111
Tablo 37. Laparotomi + Çekal abrazyon gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon ile makroskopik olarak Bothin ve Evans skorlamasının birbiri ile karşılaştırılması.	112
Tablo 38. Laparotomi + Cornu uteri dikiş gruplarının mikroskopik olarak fibrozis, yangı, neovaskülarizasyon ile makroskopik olarak Bothin ve Evans skorlamalarının birbiri ile karşılaştırılması.	113
Tablo 39. <i>TIMP-1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.	114
Tablo 40. <i>MMP-9</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.	114
Tablo 41. <i>IL-6</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.	115
Tablo 42. <i>TNF-α</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.	115
Tablo 43. <i>TGF-β1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden standart eğri ve formülü.	115
Tablo 44. <i>TIMP-1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	116
Tablo 45. <i>MMP-9</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	116
Tablo 46. <i>IL-6</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	116
Tablo 47. <i>TNF-α</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	116

Tablo 48. <i>TGF- β1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	117
Tablo 49. Laparotomi gruplarının <i>TIMP-1, MMP-9, IL-6, TNF-α, TGF-β1</i> yönünden ELISA sonuçlarının istatistiki yönden değerlendirmesi.	117
Tablo 50. <i>TIMP-1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	118
Tablo 51. <i>MMP-9</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	118
Tablo 52. <i>IL- 6</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	118
Tablo 53. <i>TNF-α</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	118
Tablo 54. <i>TGF- β1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	119
Tablo 55. Çekal abrazyon gruplarının <i>TIMP- 1, MMP- 9, IL- 6, TNF- α, TGF- β1</i> yönünden ELISA sonuçlarının istatistiki yönden değerlendirmesi.	119
Tablo 56. <i>TIMP-1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	120
Tablo 57. <i>MMP-9</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	120
Tablo 58. <i>IL-6</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	120
Tablo 59. <i>TNF-α</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	120
Tablo 60. <i>TGF-β1</i> ELISA ölçümünün pg/ml cinsinden ortalama ve standart sapma değerleri.	121
Tablo 61. Cornu uteri dikiş gruplarının <i>TIMP-1, MMP- 9, IL- 6, TNF- α, TGF- β1</i> yönünden ELISA sonuçlarının istatistiki yönden değerlendirmesi.	121

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Başlık	Sayfa
Şekil 1.	Periton yapısının şeması (Tang ve ark., 2020, s. 85).	4
Şekil 2.	Genç bir ratta Tunica vaginalis. Tek kat mezoteliyal hücre stroma katını kaplamakta (Zimmermann, 2018).	4
Şekil 3.	Koagülasyon, inflamasyon ve fibrinoliz sistemi arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi (Tang ve ark., 2020, s. 87).	8
Şekil 4.	Adezyon gelişiminin mekanizması. Adezyon oluşumu, periton hasarı ile birlikte başlar. Oluşan inflamatuvar yanıt ile fibrinden zengin eksudat birikir. Normal peritoneal rejenerasyonla yeni oluşan fibrinoz adezyonlar fibrinolize uğrar. Ancak doku iskemisi, travma veya enfeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır. İnflamatuvar hücreler inatçı fibrinöz adezyonlara yerleşir ve transforme edici büyüme faktörü beta-1 (<i>TGF-β1</i>) ve fibroblast büyüme faktörü (<i>FGF</i>) gibi etkin büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Bölgeye çekilen fibroblastlar çoğalır ve ekstrasellüler matriks (ECM) salgılanarak fibröz adezyonlar oluşturulur (Fruin, Stucchi, Ghellai, & Becker, 2006, s. 439).	13
Şekil 5.	Peritoneal yapışmaya ilişkin olarak fibroblastlarla infiltre olan fibrin bantlarının organize olmuş adezyon haline gelmesi (Tang ve ark., 2000, s. 87).	14
Şekil 6.	Remozetelizasyon sırasında olgun sıçanlarda peritoneal yaralanma bölgesinde hücresel eleman sayısı ve hücre türündeki değişiklikler ile fibrin yerleşimi (diZerega, 2000, s. 6).	16
Şekil 7.	Fibrinolitik sistem. (tPA, doku plazminojen aktivatörü; uPA, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; PAI, plazminojen aktivatör inhibitörü) (Reijnen, Bleichrodt, & van Goor, 2003, s. 534).	17
Şekil 8.	Plazminojen aktivatörleri ve plazminojen inhibitörleri arasındaki denge. (<i>TIMP</i> : Metalloproteinazların doku inhibitörleri; <i>MMP</i> : Matriks metalloproteinaz; tPA: Doku tipi plazminojen aktivatörü; uPA: Ürokinaz tipi plazminojen; PAI: Plazminojen aktive edici inhibitör) (Arung, Meurisse, & Detry, 2011, s. 4548).	18
Şekil 9.	Adezyon oluşumunda üç önemli gidiş yolu. (I) doku hasarı için başlangıç hücresel yanıt, (II) fibrinoliz, (III) ekstrasellüler matriks bileşenleri. Koyu çizgiler stimulator etkiler, kesikli çizgiler inhibitör etkileri göstermekte. (ECM=ekstrasellüler matriks; <i>MMP</i> =matriks metalloproteinaz; <i>TIMP</i> =metalloproteinaz doku inhibitörü; PA=plazminojen aktivatörü; PAI=plazminojen aktivatör inhibitörü; <i>TNF-α</i> =tümör nekrozis faktör α; <i>IFN-γ</i> =interferon- γ; <i>IL</i> =interlöykin) (Cheong ve ark., 2001, s. 560).	23
Şekil 10.	Peritoneal adezyon önleme yöntemleri (Tang ve ark., 2020, s.88).	30
Şekil 11.	Ekstrasellüler matriks'in protein ve karbonhidrat açısından oluşmuş yapısı (Glycolipids, 2021).	55
Şekil 12.	Çekum ile abdominal duvar arasında oluşturulan abrazyon ile adezyon oluşturma modeli (Tang ve ark., 2000, s. 97).	61
Şekil 13.	Çekal abrazyon sütur modelinde hasarın oluşturulması (Tang, ve ark., 2000, s. 98).	62
Şekil 14.	Çekal abrazyon sütur modelinde uygulanan dikişlerin şematik gösterimi (Tang, ve ark., 2000, s. 98).	62

Şekil 15. İskemik buton modelinin şematik görünümü (Tang ve ark., 2000, s. 97).	64
Şekil 16. Çalışma gruplarındaki ratların bulunduğu hospitalizasyon ünitesi.	66
Şekil 17. Ratların anestezisi için kullanılan indüksiyon kutusu.	68
Şekil 18. Anestezinin devamını sağlaması amacıyla kullanılan maskenin ratta uygulanması.	69
Şekil 19. Median hattın batına giriş işlemi için yapılan deri ensizyonu.	70
Şekil 20. Batına rehberli ensizyon eşliğinde girilmesi işlemi.	70
Şekil 21. Batın içerisine 2 ml %0,9 NaCl uygulanması.	71
Şekil 22. Cecum'un antimezenterik sınırına uygulanan abrazyon işlemi.	72
Şekil 23. Cecum'un antimezenterik sınırına karşı gelecek abdominal duvara uygulanan abrazyon işlemi.	72
Şekil 24. Cornu uteri üzerinde gerçekleştirilen ensizyon işlemi.	73
Şekil 25. Cornu uteri üzerindeki ensizyonun dikilme işlemi.	74
Şekil 26. Batın içine izotonik ile dilüe edilmiş ABS verilmesi.	74
Şekil 27. Batın içine icodextrin (%4) solüsyonu verilmesi.	75
Şekil 28. Batının usulüne uygun bir şekilde kapatılması.	76
Şekil 29. Ters çevrilmiş "U" şeklinde yapılan ensizyon sonrasında makroskopik adezyon varlığının değerlendirilmesi.	77
Şekil 30. Cecum, bağırsaklar ve diğer abdominal organlar arasında spontan ayrılan adezyonlar (evre 1).	78
Şekil 31. Cecum'un kendi içerisinde traksiyonu ile ayrılan adezyonlar (evre 2).	79
Şekil 32. Cecum, uterus ile karın organları arasında keskin diseksiyon ile ayrılabilen adezyonlar (evre 3).	79
Şekil 33. Opere edilen ratta (denek no: 10.1.) gözlemlenen sağlıklı peritoneal yüzeye az miktarda yağ doku adezyonu.	81
Şekil 34. Deneğin (denek no: 7.6.) periton'unda çok şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları, fibrozis, nötrofil lökositler-apse odakları.	82
Şekil 35. Deneğin (denek no: 9.1.) uterus'unda yoğun eozinofil lökosit infiltrasyonu.	82
Şekil 36. Deneğin (denek no: 5.7.) bağ dokusunda gözüken hafif /şiddetli kollajenizasyon.	83
Şekil 37. ELISA kiti ve işleme tutulacak rat serum örnekleri.	84
Şekil 38. İlk 8 kuyucuğa standart solüsyonlarının, geri kalan 60 kuyucuğa rat serum örneklerinin konulması.	84
Şekil 39. Plakanın inkübatöre yerleştirilmesi.	85
Şekil 40. Yıkama tamponu ile mikropalakaların yıkanması işlemi.	85
Şekil 41. Renk geliştirme reaktifi eklendikten sonra ilk 4 kuyucukta oluşan mavi gölgelenme.	86
Şekil 42. Renk geliştirme reaktifi eklenme işleminden sonra durdurma solüsyonu eklenmesi işlemi.	87
Şekil 43. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra okunmaya hazır plağın görünümü.	87
Şekil 44. Mikropalaka okuyucu (Multiskan Microplate Photometer, Thermo Fisher Scientific Co., Waltham, MA, USA).	88
Şekil 45. Grup 1'de bulunan deneğe ait (denek 1. 3.) Evans ve ark.'nın (1993) adezyon şiddeti skorlamasına göre belirlenen kendi kendine ayrılan yapışıklık görünümü.	91

Şekil 46. Grup 6’da bulunan bir denekte (denek 6. 2.) Evans ve ark.’na (1993) ait adezyon şiddeti skorlamasına göre belirlenen çekme ile ayrılan yapışıklık görünümü.	91
Şekil 47. Grup 7’de bulunan bir denekte (denek 7. 4.) Evans ve ark.’nın (1993) adezyon şiddeti skorlamasına göre belirlenen ayırmak için diseksiyon gereken yapışıklık görünümü.	92
Şekil 48. Opere edilen ratın (denek no: 4.9.) periton’da kalınlaşma, fibrozis, subperitoneal yağ doku artışı, yaygın ve şiddetli siderozis.	102
Şekil 49. Opere edilen ratın (denek no: 2. 1.) periton’unda sakrifikasyon sonrası yapılan örneklemede gözlemlenen granüloamatöz yangı odakları.	106
Şekil 50. Opere edilen ratın (denek no: 6.6.) periton’da şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları, yabancı cisim dev hücreleri, kıl kesitleri, granüloamatöz yangı.	110

9. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Samsun’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Samsun Mustafa Kemal İlköğretim Okulu’nda lise öğrenimimi Samsun Tülay Başaran Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2008 yılında başladığı Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden 2014 yılında mezun oldum. 2015 yılı Şubat ayında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı’nda doktora eğitimine başladım. Evliyim.