



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

OPERASYON ESNASINDA KULLANILAN HEMOSTATİK BAZI MADDELERİN
POSTOPERATİF BATIN İÇİ ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. ERKAN MAVİGÖK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. S. MURAT BAKACAK

KAHRAMANMARAŞ-2017

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Arş. Gör. Dr. Erkan MAVİGÖK tarafından hazırlanan “Operasyon Esnasında Kullanılan Hemostatik Bazı Maddelerin Postoperatif Batın İçi Adezyon Oluşumu Üzerine Etkilerinin Araştırılması” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 23/10/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı	Anabilim Dalı	İmza:
Başkan Prof. Dr. Hakan KIRAN	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı	
Üye Doç. Dr. Süleyman Murat BAKACAK	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi	
Üye Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 27/10/2017


Prof. Dr. Tufan MERT

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Öncelikle yaşadığımız tüm olumsuz şartlara rağmen her zaman yanımda olan ve tüm benliğiyle hekim olmamı sağlayan ve uzmanlık yapmam için her türlü desteği sağlayan sevgili babam'a ve sevgili aileme hiç bitiremeyeceğim kadar...

Ve göklerden beni izleyen yüreğimden bir dakika bile olsa hiç ayrılmayan hep koruyucu meleğim olan sevgili anneme ...

Bu zorlu sürecin en zor anlarında yanımda olan ve tüm benliğiyle ayakta durmamı sağlayan eşim Ayşe Nur Mavigök'e

Asistanlığa başladığım günden beri bilgi tecrübe ve becerisiyle beni yönlendiren, hekimlik anlayışımı ve bakış açımı belirlemede, mesleki gelişimimde çok büyük katkısı olan ve tez döneminde kendisi ile çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, her zaman en iyiyi yapacağım konusunda bana inanan, hoşgörüsünü ve desteğini benden hiç esirgemeyen, çalışmalarım süresince bana sabırla yardımcı olan, abi yetişmiş diye seslenince hemen yanımda olan tez danışmanım çok değerli hocam (abim) Sayın Doç. Dr.S. Murat Bakacak 'a ve eşi değerli ablam sayın Uzm.Dr. Zeynep Bakacak'a

Tanıdığım günden itibaren bana hep bir abi sıcaklığı ile yaklaşan ve eğitimim boyunca ve tezi hazırlama döneminde tüm bilgi birikimini esirgemeyen sayın Yrd.Doç.Dr.Fatif Yazar'a

Eğitimime başladığımda birlikte çalışma imkanı bulduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof.Dr.Gürkan Kıran ve Yrd.Doç.Dr.Önder Ercan 'a

Eğitimimi tamamlamamda bilgi ve tecrübelerini esirgemediği öğreten KSÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD' daki hocalarım Prof.Dr.Hakan Kıran, Prof.Dr.Neşe Yücel, Prof.Dr.Kadir Güzin, Doç.Dr.Deniz Arıkan, Doç.Dr.Alev Özer,Yrd.doç.Dr.Bülent Köstü, Yrd.Doç.Dr.Abdullah Tok 'a

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma , ebe, hemşire,personel arkadaşlarıma ve tanıyamadığım tüm KSÜ çalışanlarına

Sonsuz Teşekkürler.....

**OPERASYON ESNASINDA KULLANILAN HEMOSTATİK BAZI MADDELERİN
POSTOPERATİF BATIN İÇİ ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN**

ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Erkan MAVİGÖK

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada abdominal cerrahide kullanılan farklı hemostaz yöntemlerinin abdominal adezyon gelişimi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Ve Yöntem : Kırk sekiz Wistar albino dişi sıçan; Grup 1 (n: 8): Kontrol, Grup 2 (n: 8): hemoraji, Grup 3 (n: 8): elektro koter, Grup 4 (n: 8): GelSpon-P®, Grup 5 (n: 8): PAHACEL®, Grup 6 (n: 8): Ankafert-Blood Stopper® grubu olarak 6 eşit gruba ayrıldı. Adezyon skorlaması yapılırken adezyon şiddeti Knightly sınıflamasına ve adezyon yaygınlığı ise Linsky sınıflamasına uygun olarak yapıldı. Adezyon şiddet ve yaygınlık skorları toplanarak toplam adezyon skoru hesaplandı.

Bulgular: Tüm gruplar içerisinde en düşük yapışıklık değerleri Grup 1’de izlendi. Tüm parametreler açısından en yüksek yapışıklık değerleri ise hemoraji grubunda idi. Elektrokoter ile hemostaz uygulanan sıçanlarda yapışıklık değerlerinin hemoraji grubundaki sonuçlarla benzer olduğu görüldü. Alternatif yöntemler kendi arasında değerlendirildiğinde ise en düşük yapışıklık değerlerinin Ankaferd Blood Stopper grubunda olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda elektrokotere alternatif olarak kullanılan hemostaz yöntemleri olan GelSpon-P®, pahacel®, Ankafert-Blood Stopper® gruplarında hiç hemostaz yapılmayan ve elektrokoter ile hemostaz yapılan gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha az oranda yapışıklık görüldüğü ve hemostaz ihtiyacı olan bireylerde hemostaz amacıyla elektrokoter yerine alternatif tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: İntra abdominal kanama, Abdominal adezon, Hemostatik ajanlar,

**INVESTIGATION ON THE EFFECTS OF THE HEMOSTATIC SUBSTANCES
USED IN OPERATION ON POSTOPERATIVE INTERNAL ADHESION
FORMATION**

(Specialization Thesis)

Dr. Erkan MAVİGÖK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to evaluate the effects of different hemostasis methods used in abdominal surgery on the development of abdominal adhesion.

Material & Methods : A total of 48 Wistar albino female rats were divided into six groups as Group 1 (n:8): Control, Group 2 (n:8): hemorrhage, Group 3 (n:8): Electrocotery, Group 4 (n:8): GelSpon-P®, Group 5 (n:8) PAHACEL®, and Group 6 (n:8) Ankafert-Blood Stopper®. When adhesions were scored, severity of the adhesion was scored according to the Knightly classification and prevalence of the adhesion according to the Linsky classification. The total adhesion score was calculated by sum of the severity and prevalence scores of the adhesion.

Results: Among all groups, Group 1 had the lowest adhesion values. Whereas the highest adhesion values were in the hemorrhage group in terms of all parameters. It was found that adhesion values in the rat group administered hemostasis with electrocotery were similar to the hemorrhage group. When the alternative methods were evaluated in themselves, the lowest adhesion scores was in the Ankafert-Blood Stopper®.

Conclusion: In this study, when we compared the adhesion values between the groups in the GelSpon-P®, PAHACEL®, and Ankafert-Blood Stopper® groups that are the hemostasis methods used as an alternative to electrocotery and the groups with no any hemostasis performed and the groups administered hemostasis with electrocotery, we found statistically lower adhesion values in the GelSpon-P®, PAHACEL®, and Ankafert-Blood Stopper® groups, and that alternative treatment methods should be preferred instead of electrocotery in the persons requiring hemostasis.

Key Words: Intraabdominal hemorrhage, Abdominal adhesion, Hemostatic agents

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
RESİMLER LİSTESİ.....	V
TABLolar LİSTESİ	VI
GRAFİKLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Peritoneal Yara İyileşmesi	7
2.2. Adezyon	9
2.2.1. Adezyon fizyopatolojisi ve Fibrinolitik Sistem	10
2.2.2. Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler	12
2.2.2.1. İskemi	13
2.2.2.2. Cerrahi Girişimler.....	13
2.2.2.3. Peritoneal sütünasyon.....	14
2.2.2.4. Yabancı Materyaller	14
2.2.2.5. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi	14
2.2.2.6. İnflamasyon:	15
3. ARAŞTIRMA BİLGİLERİ	20
4. MATERYAL METOD.....	22
5. BULGULAR:	33
6. SONUÇLAR.....	34
6.1. Şiddet Skoru.....	34
6.2. Adezyon yaygınlık skoru	34
6.3. Zuhlke Histolojik skor	34
6.4. Fibrozis skor	35
6.5 İnflamasyon skoru.....	35
7. GRAFİKLER.....	39
8. TARTIŞMA.....	42
9. KAYNAKLAR.....	46

RESİMLER LİSTESİ

Resim. 1	23
Resim. 2	23
Resim. 3	24
Resim. 4	24
Resim. 5	25
Resim. 6	25
Resim. 7	26
Resim. 8	27
Resim. 9	27
Resim. 10	28
Resim. 11	28
Resim. 12	29
Resim. 13	29
Resim. 14	30
Resim. 15	30
Resim. 16	35
Resim. 17	36
Resim. 18	36
Resim. 19	37
Resim. 20	37
Resim. 21	38

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Adezyon şiddet skorlaması (Knightly sınıflaması) (105).....	31
Tablo 2. Adezyon yaygınlık skorlaması (Linsky sınıflaması) (106).	31
Tablo 3. Mikroskopik adezyon evrelemesi (Zühlke sınıflaması)(107).....	32
Tablo 4. İnflamasyon sınıflaması(Lu sınıflaması)(108.....	32
Tablo 5. Fibrozis sınıflaması (Lu sınıflaması)	33
Tablo 6. Bulgular	34



GRAFİKLER

Figür 1	39
Figür 2	39
Figür 3	40
Figür 4	40
Figür 5	41



KISALTMALAR

PAA	: Plazminojen aktivitor aktivitesi
H-E	: Hematoksilen-Eozin
M-T	: Massons-Trikrom
Fb	: Fibrinojen
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β ,
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-8	: İnterlökin-8
TNF	: Tümör Nekrozu Faktörü
tPA	: Doku plazminojen aktivatorü (tPA)
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörleri
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü 1
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
PARs	: Proteazla aktive edilen reseptör
ABS	: Ankafert Blood Stopper
NO	: Nitrik oksid

1. GİRİŞ

Postoperatif batın içi adezyonlar, cerrahi sonrası dönemde sık karşılaşılan bir problem olarak günümüzde önemini halen sürdürmektedir.

Postoperatif adezyonlar, mortalite ve morbiditede artışa neden olan cerrahi kliniklerinde infertilite, kronik pelvik ağrı, ileus gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkan yıllar içinde önemini arttıran ciddi bir sorundur (1). Cerrahi yaklaşımlardaki gelişmelere, adezyon oluşumunu engellemek için alınan önlemlere rağmen batın içi yapışıklıklar önemini ve varlığını korumaktadır. Alınan tüm tedbirlere rağmen adezyonlar hala abdominopelvik cerrahinin kaçınılmaz sonuçlarıdır.

Batın içi yapışıklıklarda daha çok omentum ve sırasıyla kalın barsaklar, ince barsaklar, karaciğer, dalak ve kadın genital organları tutulur. Jinekolojik operasyonlardan sonra ise adezyonlar sırasıyla omentum (%57), ince barsaklar (%21), kolon (%19) ve rektumda (%3.7) meydana gelmektedir (2).

2. GENEL BİLGİLER

Peritoneal adezyonlar organ veya dokuların arasındaki anormal fibröz bantlar olarak tanımlanabilir. Peritoneal adezyonların oluşmasında sorumlu tutulan sebepler arasında; mekanik zedelenme, venöz sistemde staz olması, bakteri kontaminasyonu, iskemi, yabancı cisimler, safra ve kanın batın içinde bulunması ilk sıralarda yer alır (3,4). Adezyonlar edinsel veya konjenital olabilir fakat çoğu peritoneal hasar sonucu meydana gelir ve bu hasarın da en sık sebebi abdominopelvik cerrahidir (5). Daha seyrek olarak pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, radyoterapiye bağlı peritonit gibi cerrahi dışı nedenlerle de oluşabilmektedir. Transperitoneal cerrahi geçiren hastalarda %93-100 arasında postoperatif adezyon gelişeceği tahmin edilmektedir. Adezyonun derecesi hastadan hastaya değişkenlik göstermekte ve en çok uygulanan cerrahinin türüne ve büyüklüğüne bağlıdır (5). Adezyon oluşumuna katkıda bulunabilecek diğer cerrahi faktörler ise mesh, pudra, sütür materyali gibi intraperitoneal yabancı cisimlerdir. Adezyon görülen hastaların çoğunda belirgin klinik semptom izlenmez. Bazılarında ise adezyonlar ince barsak obstrüksiyonu, kronik pelvik ağrı, kadınlarda infertilite, üreteral obstrüksiyon, kanama, artmış barsak perforasyon riski, operasyon süresinin uzaması gibi ciddi komplikasyonlara neden olan yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden ciddi klinik tablolara neden olmaktadır (6). Batın içi adezyonların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyonlardır. Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir çalışmada, daha önce bir kez batın içi operasyon geçirmiş olguların %67'sinde, birden fazla operasyon geçirmiş olguların ise %93'ünde adezyon izlendiği bildirilmiştir (2). Menzies, abdominal cerrahi uygulanan hastaların %73-93'ünde intraabdominal adezyon görüldüğünü bildirmiştir (7). Literatürde bu oran 2/3 veya %70 şeklinde verilirken, tekrarlayan operasyonlardan sonra %93'e kadar ulaşmaktadır (7-11). Açık jinekolojik cerrahi için bildirilen adezyon gelişim oranı da benzer şekilde %90'dır (12,13). Başka bir çalışmada ise 10 yıllık bir periyotta tüm hastane başvurularının %5.5'inin batın içi adezyona bağlı olduğu bildirilmiştir(14). Gerçekleştirilen laparatomilerin %3'ü ise adezyonların sebep olduğu komplikasyonlar nedeniyle yapılmaktadır (15).

Adezyonun sebep olduğu medikal problemlere ek olarak ciddi bir maliyete sebep olmaktadır. A.B.D'de adezyolizis için bir yıllık süre bazında 300.000' den fazla operasyon uygulanmakta ve bu operasyonlarla ilişkili hasta bakım maliyeti için yıllık 1.3 milyar dolar

harcanmaktadır. İsviçre’de adeziv hastalığa bağlı sağlık harcamalarının yıllık 13 milyon dolara ulaştığı tahmin edilmektedir (16). Maliyet arttıkça ve yaşlı popülasyonun artışıyla beraber cerrahi gereken hasta sayısı artmakta ve adezyonların mali yükü artmaya devam edecektir. Postoperatif adezyonların uzun süreli sonuçları göz önünde bulundurulsa cerrahinin önüne geçilemez ve engellenemez bir sonucu olarak kabul edilmeleri önem taşır (16). Bundan dolayıdır ki, bu alanda ileri araştırmalar yapılması ve adezyonların patofizyolojisindeki anlamamızı ve adezyon oluşumu için gerekli biyolojik olaylara müdahale edecek yöntemlerin geliştirilmesini kolaylaştırmak için yeterli bir sebeptir.

Yara iyileşmesinin normal sonucu olarak ortaya çıkan peritoneal adezyonlar postoperatif komplikasyonların önemli bir sebebi olmaya devam etmektedir. İnce barsak obstrüksiyonuna (17-21) zor reoperatif cerrahiye (22), kronik abdominopelvik ağrıya (4) ve kadın infertilitesine (23) sebep olur. Cerrahi girişimler sonrasında postoperatif adezyonu olan hastaların komplikasyonları ve riskleri fazladır. Adezyonlar hastaların % 80’inden fazlasında yara yeri ile omentum arasında oluşur ve % 50’inde barsakları içerebilir (24). İntaabdömal adezyonlar majör abdominall cerrahi sonrası neredeyse kaçınılmaz bir sonuçtur. İntraperitoneal adezyonlara bağlı barsak obstrüksiyonu cerrahi sonrası yaklaşık bir ay içinde izlenir ancak 20 yıla kadar bildirilen intervallar de vardır (25).

Adezyonlar sebebiyle yapılan sekonder cerrahiler daha fazla risk taşımaktadır. Ayrıca adezyolizis operasyon süresini, anestezi verilen süreyi ve iyileşme süresini uzatır ve kan kaybı, organ hasarı enterokütan fistüller ve hasarlı barsağın rezeksiyonu gibi ek risklere neden olabilmektedir (26).

Adezyonlar kalın ve ince barsak obstrüksiyonlarının en sık sebebi olmakla birlikte bütün barsak obstrüksiyonlarının %30-50 sini ve ince barsak obstrüksiyonlarının %60-70’ini oluşturmaktadır (19,27). Konjenital veya inflamatuvar adezyonlar malrotasyon dışında nadiren intestinal obstrüksiyonlara neden olurlar (28). Fakat ince barsak obstrüksiyonlarının %49-74’ü postoperatif adezyonlar nedeniyle oluşmaktadır (4,17,29). Postoperatif adezyonların yol açtığı incebarsak obstrüksiyonları genel cerrahi servis yatışlarının büyük bir bölümünden sorumludur. Yaklaşık tüm cerrahi yatışların %1’i ve laparatomilerin %3’ü adezyona bağlı barsak obstrüksiyonunun bir sonucudur (24). Adezyonlara bağlı incebarsak obstrüksiyonunun yönetimi tartışmalıdır. Çünkü cerrahi yaklaşımın kendisi de yeni adezyonlara sebep olma riski taşıırken konservatif tedavi de nedeni ortadan kaldırmamaktadır (30). Konservatif yaklaşım nazogastrik kullanımı, sıvı tedavisi ve klinik taktır. Adezyolizisin basit barsak obstrüksiyonunda mortalite riski %5

iken strangülasyon ve nekroz içeren vakalarda mortalite riski %30'lara kadar çıkmaktadır (28).

Uzun süreli izlemde laparotomi geçiren hastaların %5'inde adeziv obstrüksiyon gelişir ve bunların %10-30'u ek epizodlar geçirecektir (27). Adeziv obstrüksiyonun konservatif veya cerrahi tedavi sonrası nasıl nüks ettiği çok açık olmasada adezyonların yaşam boyu intestinal obstrüksiyon riskini artırdığı bilinmektedir. Adezyonlara bağlı obstrüksiyon nedeniyle yapılan operasyonların nüks olasılığı diğer endikasyonlarla yapılan laparotomiye göre daha yüksektir. Obstrüksiyon tekrarladığı zaman adezyon dışında bir nedenin olasılığı daha düşüktür ve cerrahi girişim olmadan nonoperatif yönetim daha çok önerilmektedir (31). Cerrahi sonrası adezyonların yol açtığı sorunlar hastanın yaşı, laparotomi sayısı ve cerrahi girişimlerin karmaşıklığı arttıkça artar (15).

Nüksün en güçlü belirleyicisi hastanın geçirdiği atak sayısıdır. İkinci atağını geçiren hastalar için operatif yaklaşımlar yararlı görülmektedir. Fakat stabil durumda olan hastalarda ilk atakları sırasında nonoperatif yaklaşım daha uygundur (32). Vakaların çoğunluğunda basit adeziv onstrüksiyon cerrahi müdahale gerekmeden çözülebilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre adezyon nedeniyle oluşan parsiyel ince barsak obstrüksiyon epizotlarının %80'i nonoperatif yaklaşımla çözülebilmektedir (27).

Adeziv obstrüksiyona sıklıkla neden olan operasyonların arasında kolon-rektum cerrahisi, jinekolojik cerrahiler ve elektif olmayan apendektomi bulunmaktadır. Adezyon oluşumu riski relatif olarak düşük olan hastalar ise küçük insizyon ile elektif apendektomi veya pfannenstiel kesi ile sezaryen geçiren hastalardır (28). Orta hat insizyon ile yapılan laparotomiler anterior abdominal duvar adezyonlarını arttırmıştır. Bu adezyonlar daha sonra umblikus hizasından laparoskopik kanül yerleştirilmesi sırasında barsak veya omentum hasarına yol açabilmektedir (33). Sıklıkla obstrüksiyon oluşturan adezyonlar incebarsak adezyonlarıdır. Fakat intestinal adezyonlar omentum adezyonlarına göre daha seyrek görülür. Adeziv intestinal obstrüksiyonların çoğu abdomenin infrakolik bölgesinde yapılan cerrahiye bağlı olarak oluşmaktadır (28). Postoperatif adezyonlar jinekologlar, onkologlar ve infertilite tedavisi yapan cerrahlar için önemli bir sorundur. Daha sonra adezyon oluşumu ile sonuçlanabilecek durumların yönetiminde jinekoloğun önemli bir rolü bulunmaktadır. Jinekolojik ve obstetrik olaylar intraperitoneal adezyonların önemli bir kaynağıdır. Jinekologlar intestinal obstrüksiyonu olan kadın hastaların %20'inden fazlasını tedavi etmektedir.

Postoperatif adezyonlara bağlı intestinal obstrüksiyona sebep olan operasyonlar içerisinde abdominal histerektomi önemli bir yere sahiptir (29). Özellikle uterus posterior

duvarda yapılan myomektomiler adneksial adezyonlarla ilişkili bulunmuştur (34). Overyan malignite nedeniyle yapılan debulking cerrahisi, jinekolojik malignitelerin cerrahi tedavisi, persiste tümör büyümesi cerrahiye sekonder oluşan postoperatif adezyonlara bağlı intestinal obstrüksiyona sebep olabilir (4,35,36). Radikal histerektomi ve pelvik ekzantrasyonun da postoperatif adezyonlara ve ince barsak obstrüksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Adezyonların insidansı postoperatif radyasyon tedavisiyle artabilir (37-39). Ayrıca postoperatif adezyonlar over kanseri tedavisi için verilen intraperitoneal kemoterapinin dağılımında aksaklığa neden olmaktadır (40).

Postoperatif adezyonların diğer bir komplikasyonu idrar yapma bozuklukları ve nonspesifik gastrointestinal şikayetlerdir. Reprodüktif yaş grubundaki bayanlarda pelvik ağrı ve infertilitenin bir sebebi de endometriozis nedenli konservatif cerrahi girişimler veya endometrioma eksizyonunu takiben oluşan fibröz adezyonlardır (20). Fibröz adezyonlar endometriotik implantın ve salgıladığı maddelerin peritoneal yüzeyde oluşturduğu kronik irritasyonun bir sonucudur. Kadın infertilitesinin %15-20'si adezyonların sonucudur (41). Paraoveryan ve peritubal adezyonlar foliküler büyümeyi engellerler ve buna bağlı olarak ovulasyon gerçekleşmez (42). Bunun sonucunda infertilite kliniği ortaya çıkmaktadır.

Laparotomi ile adezyolizis sonucunda gebelik oranlarında %38-52 arasında artış izlenmiştir (43). Postoperatif adezyon oluşumu rekonstrüktif tubal cerrahi başarısında önemli bir faktördür. Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde mikrocerrahi tekniklerinin ilerlemesiyle adezyonlar %30 oranında azalmıştır. Bazı jinekologlar adezyon değerlendirmesinde yapılacak kontrol laparoskopinin kalıcı adezyonları önlemek amacıyla 1 hafta sonra yapılmasını önerirken (44) bir grup da bu arada oluşacak gebelik durumunda ikinci operasyondan kaçınılacağı için kontrol laparoskopinin 3-12 ay sonra yapılmasını önermektedir (45). Bir hafta sonra yapılan kontrol laparoskopide %31-70 oranında yeni adezyon oluşumu gözlenirken 3-12 ay sonra yapılan laparoskopide bu oran %55-100 arasındadır. IVF tedavisi ciddi postinflamatuar adezyonu olan hastalarda daha yüksek oranda uygulanmaktadır (46). Peritubal ve intratubal adezyonlar, tubal motiliteyi bozarak ovumun transportunu etkileyebilir. Embriyonun uterin kaviteye ulaşımının yavaşlaması ve engellenmesi ektopik gebeliğe veya infertiliteye yol açabilir. Ektopik gebeliklerin peritubal ya da intratubal adezyonların bir sekeli olabileceği düşünülmektedir. İnfertilite sadece tubal disfonksiyon ile değil aynı zamanda laparotomi veya laparoskopiyle tedavi edilen ektopik gebeliğin sonrasında oluşan adezyon nedeniyle de görülebilmektedir (47).

Kronik pelvik ağrı intraperitoneal adezyonların sonuçlarından biridir. Pelvik adeziv hastalıklar ve endometriozis pelvik ağrı şikâyeti olan kadınlarda en sık görülen sebeplerden

biridir (48). Pelvik organların artmış gerilimine ve traksiyonuna bağılı olarak peritoneal ağrı reseptörlerinin uyarılmasının ve pelvik organların hareketliliğinin veya genişleme özelliğinin sınırlanmasının pelvik ağrının nedeni olabileceği düşünülmektedir (49,50). Yakın zaman içerisinde adezyonlar içerisinde sensorinöral sinir lifleri gösterilmiştir (51). Kronik abdominal ağrıda adezyon cerrahisi öncesi gastrit, kolelithiyazis, renal hastalıklar, parazitozlar gibi diğer patolojiler mutlaka ekarte edilmelidir. Kronik abdominal ağrıda adezyolizisin başarı oranı %38-87 arasındadır (52).

Laparoskopik cerrahinin serozal yüzeylerde daha az travmaya ve adezyona neden olduğu düşünülmektedir. Fakat laparoskopik aletlerinde en az açık cerrahi kadar intraabdominal travmaya neden olmaktadır (20). Laparotomi ile reproduktif pelvik cerrahi sonrası yapılan kontrol laparoskopide hastaların %55-100'ünde hem de novo hem de rekürren adezyon oluşumu, uygulanan mikrocerrahiye, adjuvan kullanımına ve lazer kullanımına rağmen gösterilmiştir (53). Laparoskopik adezyolizisin laparotomiye kıyasla daha başarılı olduğu düşünülmemektedir (53). Fakat tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada adezyonların laparoskopik ayrılması sonucu adezyon skorlarında azalma görülmüştür (54). Laparotomi sonrası vakalarda %50, laparotomi sonrası %12 oranında de novo adezyon oluşumu bildirilmiştir (53,55,56). Ayrıca laparoskopik pelvik cerrahide laparotomik cerrahiye oranla bir çok hayvan çalışmasında ve klinik çalışmada daha az de novo ve rekürren adezyon oluşumu olduğu gösterilmiştir (23).

Laparoskopinin adezyonları azaltmadaki yararları ektopik gebeliğin cerrahi tedavisinde gösterilmiştir. Periadneksial alandaki adezyonlar laparotomiye kıyasla laparoskopik cerrahi sonrasında önemli ölçüde daha az görülmüştür (57). Laparoskopik myomektomi sonrasında da adezyon oluşumu laparotomiye kıyasla daha az izlenmektedir (58-59).

1960'lı yılların başlarına kadar daha çok temel teorik bilgilere dayandırılan adezyon önlenmesi ile ilgili öneriler daha sonralarında deneysel ve klinik çalışmalara dayandırılmıştır. Conolly ve arkadaşları "biz ve birçok yazar inanıyoruz ki operasyon esnasında batın içi organlara mekanik travmanın en az düzeyde tutulması, peritoneal ve serozal defektlerin suture edilmeden açık bırakılması yapışıklık oluşumunu minimal düzeyde tutar, fakat bu varsayımı deneysel bir kanıt bulamadık" diyerek ratlar üzerinde bir çalışma planlanmış ve cerrahi sonrasında peritonu 00 kat gut ile kontünü kapatılan gurupta, peritonun açık bırakılan guruba oranla daha fazla batın içi yapışıklık ile karşılaştıklarını, aynı şekilde barsakları kuru gaz ile silinen ratların, ıslak, nemli gaz kullanılan guruba oranla daha çok yapışıklık izlendiğini bildirmişlerdir (60). Wangenstein

1942 ile 1953 seneleri arasında 1252 hastayı kapsayan barsak obstrüksiyonu serisinde, %10.2 oranında boğulmuş fitiğe karşın %31 oranında batın içi yapışıklıklara bağlı obstrüksiyonun olduğunu kaydetmiştir (61). Ne kadar fazla abdominal cerrahi yapılırsa, o kadar çok cerrahi sonrası yapışıklık olduğu ve aynı zamanda da giderek artan sayıda hastanın fitiği boğulmadan elektif şartlarda opere edildiğinden boğulmuş fitik oranlarında yıllar geçtikçe azalma görülmüştür. Ellis'in Londra'da 1962-1980 yıllarını kapsayan yaptığı bir araştırmasında barsak obstrüksiyonun sebebi olarak %30 oranında maligniteler, %26 oranında yapışıklıklar ve %21 oranında boğulmuş fitik olduğunu belirlenmiştir (62). Bu seride tümör nedenli obstrüksiyonların fazla çıkmasının sebebi, hastaların tamamının erişkin yaşta olması ve bu merkezin özellikle onkoloji hastalarıyla ilgilenmesidir.

Ülkemizde, Füzün ve arkadaşlarının 1989 yılında yapılan çalışmalarında, ülkemizin sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bir batı bölgesinde bu oranın adezyonlar lehine değiştiğini göstermiştir (63). Batın içi adezyonların en fazla rastlanılan sebebi önceden geçirilmiş operasyonlardır. %80-90 oranında adezyonlar geçirilmiş cerrahiye bağlıdır (64). Fakat Weibel ve Majno, otopsi bulgularına göre, daha önceden girişim geçirmemiş hastaların %28'inde, karın içi adezyonlar olduğunu göstermiştir. Ameliyat geçirmiş kümede ise adezyon oranı %67'ye çıkmıştı. Cerrahi uygulanan hastalarda yapışıklığın izlenme oranları cerrahinin küçük, büyük ve çoğul ameliyatlardan sonra sırasıyla %51, %72 ve %93 oranlarında olduğu bulunmuştur (65).

Batın içi adezyon sebepli barsak obstrüksiyonlarını apendektomi ve jinekolojik cerrahisinde içinde olduğu alt batını ilgilendiren operasyonlar sonrasında gelişmesi dikkat çekmektedir (66). Bunda muhtemelen üst batında, parietal peritonla, operasyon yapılan batın organları arasında, omentumun adezyon önleyici bir rol oynamaktadır.

2.1. Peritoneal Yara İyileşmesi

Cilt yaralanması sonucu şekillenen iyileşme, pıhtı ile yaralanan bölgenin dolması ve epitel hücrelerinde epitelizasyon çevreden merkeze doğru gerçekleşmektedir. Geçici fibrin tabakasını oluşturan skar dokusu, konnektif doku ile belli ölçüde yer değiştirmektedir. Bu nedenle ayrılmış olan derinin reepitelizasyon zamanının azaltılması ile skar doku miktarı da azaltmış olmaktadır (67,68).

Periton yara iyileşmesi ise deri yara iyileşmesinden farklıdır. Periton iyileşmesinde epitelizasyonun şekli ve fibrin depozitlerinin görevleri büyük rol oynamaktadır. Periton yara iyileşmesinde, tüm yara yüzeyinde aynı anda gerçekleşen bir iyileşme ve merkezden çevreye doğru oluşan bir iyileşme söz konusudur. Periton dokusunun yaralanması sonucu

kapiller geçirgenliği artıran vazoaktif maddeler salınmaya başlar ve peritonun yaralı bölgesinde serösanginöz, proteinöz ve fibrinden oluşan bir eksuda oluşmasına neden olmaktadır. Bunun yanında mezotel hücre kaybı ve doku tromboplastin salınımının koagülasyon yollarını aktive etmesi sonucunda periton yaralanmasını takip eden 3. saatte oluşan eksuda pıhtılaşmaktadır. Yaralanmayı takip eden 12. saatte polimorf nükleer lökosit, eksudasyonda bulunan fibrin iplikleri arasına karışırken, 24. saatte eritrosit ve polimorf nükleer lökosit içeren fibrinöz eksudat peritonun hasarlı bölgesini kaplamaktadır. 24-36. saatte ise yara yüzeyinde bulunan makrofaj hücrelerinin sayıları artmaya başlamaktadır (67,69). Makrofajlar, mezotel hücrelerinin az olduğunda ya da hiç olmamasında geçici olarak peritoneal yara yüzeyini kaplar ve burada koruyucu bariyer olarak görev yaparlar. Ayrıca fibrinolizisin gelişmesine yardımcı olan plazminojen aktivatörlerini salgılayan makrofajlar, hücre artıklarının ve fibrinin fagositozunu sağlayarak kalıcı fibröz adezyonların oluşmasını önlemektedir. Periton yaralanmasını takip eden 48. saatte fibrin ile destekli tek tabaka makrofaj, yara yüzeyini kaplar. (67-70).

Peritoneal doku iyileşmesinde fibrinolizis ve koagülasyon mekanizması, fazla miktarda fibrin üretiminin önlek ve ortadan kaldırılmasında görev almaktadır. Peritondaki fibrinolitik aktivite peritoneal makrofajlar, mezotelyal ve endotelyal hücrelerden salgılanan proteazlar sayesinde sağlanmaktadır. Bunlar arasında bulunan doku plazminojen aktivatörü, plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayarak fibrinolitik aktivitenin uyarılması ile fibrinolizisi aktif halde tutmaktadır. Fibrin oluşumunu önleyen antikoagulanlar içinde antitrombin III ve Protein C'ler, fibrinolizisi inhibe eden inhibitörler ise plazminojen aktivatör inhibitörü ve alfa-2-antiplazmindir (71).

Periton yaralanmasını takip eden 48-72. saatlerde mezotel defekti onarılmaya başlanır. 48. saatte periton yara yüzeyinde, yaralanma sonucu oluşan mezotelyal hücreler ve küçük mezotel hücre salkımları görülür. Periton yaralanmasını takip eden 72. saatte ise yara bölgesinde sadece makrofaj hücreleri bulunmaktadır. Aynı zamanda fibrinolizis yanında mezotel rejenerasyonu gerçekleşmektedir (70). Periton yaralanmasını takip eden 96. saatte ise, periton defektinin tabanında yeni mezotel hücreler şekillenmektedir. Periton yaralanmasının 96. saatinde periton defektinin büyüklüğüne bakılmaksızın yara yüzeyinde mezotelyal hücreler birbirleri ile ilişkili haldedir (67,72). Periton yaralanmasını takip eden 5. günde yara defektinin bazı kısımlarında mezotelyal hücreler tek tabaka halinde bulunur ve yüzey parlak, şeffaf gri ve homojen görünümündedir. Yaralı periton yüzeyi, sağlam periton yüzeyinden ayırt edilemez hale gelinceye kadar opaklaşmaya başlamaktadır. Bu opaklaşma ile 5. ve 6. günlerde periton yara yüzeyinde makrofaj sayısı önemli ölçüde

azalır, 7. günde hemen hemen şekillenmiş bir bazal membran oluşmaktadır. Yaralanmayı takip eden 8. günde ise, peritoneal yara yüzeyi mezotelyal hücre tabakası ile kaplanmaktadır. Tüm bu gelişmeler sonucunda periton iyileşmesi, periton yarasının genişliğine bağlı olmaksızın 5-8 gün içinde tamamlanmaktadır (67,70,72).

Peritonda yara iyileşmesini kısaca özetlersek;

- I-** Peritoneal hasar; özellikle, artan prostaglandin E2 ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinde artış olur.
- II-** Damar permeabilitesinin artışının neticesi olarak peritoneal kavitenin içine serosanginöz, protein içeriği yüksek bir eksüda vasfında sıvı birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşma görülür. Oluşan fibrinöz yapı zedelenen bölgeye yapışır ve inflamatuvar hücreler ile infiltre edilir.
- III-** Normal iyileşme olursa bu fibrinöz yapı eritilip oluşan yıkım ürünleri ortamdaki absorbe edilir. Bu absorpsiyon mekanizması mezotelyal ve submezotelyal vasküler yapılarda, plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) düzeylerinin yeterli olmasını gerektirir.
- IV-** PAA inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitede esas elemanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini emilecek olan fibrin yıkım ürünlerine çevirir. Fibrinolitik aktivite, normalde peritoneal hasarlanmadan 3 gün sonra başlar ve 8.günde en üst düzeye ulaşır. Fibrinin tamamen yıkılması halinde normal iyileşme izlenir.
- V-** Peritoneal iyileşme hasarlanmadan sonraki 2-3 gün içinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içinde zedelenen bölgede belirir ve takip eden 5 gün içinde hasar tek tabaka mezotelyal hücre ile örtülmüş olur. İyileşme tüm defekt boyunca çok odaklı olarak meydana gelir (73,74).
- VI-** Fibrinolitik sistemin kontrolünde 5-7 günlük epitelizasyon sonrasında hasarlı kısım onarılır. Kollajenlerin ve doku proteinlerinin yeniden şekillenmesi ise birkaç ay sürebilmektedir.

2.2. Adezyon

Yara iyileşmesinin normal süreci olarak izlenen peritoneal adezyonlar postoperatif komplikasyonların önemli bir sebebidir.

Seroza ile çevrili, normalde birbiri ile yapışmayan fakat yüzey bütünlüklerinin bozulması sonucu iki ya da daha fazla serozal yüzeyler arasında meydana gelen anormal birleşmelere **adezyon** denir (71,75). Adezyonlar, parietal ve visseral peritonun hasarlanarak mezotelyal katmanın bazal membranının çevre yapılarla kontakt kurmasından sonra oluşur (12).

Fibröz bantlar ile şekillenmekte olan adezyon, ince bir tabaka halinde olabileceği gibi içinde damarsal yapıları da içeren kalın fibröz bantlar şeklinde de olabilmektedir (68,69,72).

2.2.1. Adezyon fizyopatolojisi ve Fibrinolitik Sistem

İntraabdominal Adezyonların Patofizyolojisi : İntraabdominal adezyonların oluşumunda veya önlenmesinde rol oynayan peritonun iki önemli özelliği bulunur. Birincisi peritonun çok ince ve hassas bir yapıda olması, ikincisi ise yaralanma durumunda hızla epitelizasyona uğramasıdır (71,72,84).

Periton yaralanmalarının adezyon ile iyileşmesinin nedeni, normal mezotelin fibröz doku içeren mezotele dönüşmüş olmasıdır. Yetersiz fibrinolizis veya aşırı miktardaki fibrin birikimi ile fibrinöz dokunun dağıtılamadığı durumlarda, yaralı bölgeye hücum eden fibroblastlar ve kan damarları adezyon oluşumunu hızlandırmaktadır (70,71,77,84). Peritonda oluşan bir travma ile adezyon oluşumu başlamaktadır.

Bu travmalar peritoneal kaviteyi saran mezotelyal hücre tabakasına direkt toksik etki oluşturan, ayrıca kesme, sıyırma, iskemi veya diseksiyona neden olan abdominal cerrahi ve enfeksiyonlardır. Bütün bu olaylar peritoneal alanda trombositlerin toplanmasına, aktive olmasına, sıvı eksudasyonuna ve hiperemi oluşmasına neden olan inflamatuvar yanıtı oluşturmaktadır (67,70,76). Sıvı eksudasyonu fibrinojenden oldukça zengindir. Fibrinojen, trombin ile reaksiyona girer ve fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olmaktadır. Bu fibrin polimerleri bölgeden uzaklaştırılmadığı takdirde, Faktör VIII gibi koagülasyon faktörleri ile birleşmesi sonucu insoluble (çözülmez) hale gelerek, fibrin jel matriksini oluşturmaktadır (69,71,76). Daha sonra fibrin polimerleri lökositler, eritrositler, trombosit, mast hücreleri ve diğer hücreler ile birleşmesi sonucunda iki serozal yüzey arasında fibrin jel matriksi ile bantlar şekillenmektedir. Bu bantlar peritoneal adezyonun temelini oluşturur ve fibrinöz adezyonlar olarak adlandırılır (69,72,75). Peritoneal hasarlanmayı takip eden 2-3 günde periton boşluğundaki fibrinolitik sistem ile yeni şekillenmiş adezyonlar (fibrinöz adezyonlar) lizise edilebilmektedir.

Mezotel hücrelerin içinde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), inaktif plazminojeni aktif plazmine dönüşümünü sağlayarak, fibrin pıhtısını fibrin jel matriksi sayesinde fibrin ürünlerine parçalar (67,69,72,75,84). Ancak vasküler yapıdaki yetersizlik veya peritonit gibi durumlarda bu mekanizma bozulur ve fibrinöz eksudat o bölgeden uzaklaştırılmaz ise fibrin, fibroblast göçü ve proliferasyon için uygun ortamı sağlamış olmaktadır (71,72,75,77).

Yaralanmayı takip eden 4. günde esas yapısını fibrin jel matriksin oluşturduğu fibrinöz yapıdaki adezyonlar, kademeli olarak makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreleri içeren genç vasküler granülasyon dokusu ile yer değiştirmektedir. Mezotel hücre kaybı olan yaralı bölgedeki plazminojen aktivatörlerinin baskılanması neticesinde plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması ile fibrinolitik aktivitenin uyarılamaması, bu değişimin temel nedenini oluturur. Böylece adezyon irreversibl bir hale dönüşür ve fibröz adezyon olarak adlandırılır (71,75). Fibröz adezyonlar 4. günde fibrinlerin birçoğunun kaybolduğu ve fibroblastlar ile kollajen miktarının arttığı, 5. günde adezyon gelişen dokuların yüzeyleri arasında kapiller yapıların içeri doğru gelişimi ve granülom yapısının oluşumu ile ortaya çıkmaktadır.

Bölgede şekillenen kapillerlerin gelişiminden sonra fibroblastlar kollajen sentezlemeye başlamaktadır. Kollajen içeriği artan adezyonların daha güçlü hale gelmesine ve 5-7. günler arasında kalıcı adezyon yapısı şekillenmektedir. Kollajen miktarının belli bir düzeyde bulunmasından dolayı, kalıcı adezyon kendiliğinden ayrılmayacak sağlamlıkta olmaktadır (67,70,71,76). Beşinci günden 10. güne kadar adezyon yapısının şekillenmesi artmakta ve 14. günün sonunda adezyon içerisinde çok az miktarda hücre bulunmaktadır. Kalıcı fibröz adezyon oluşumu 7-14 gün içinde tamamlanmasına rağmen, kollajenin olgunlaşması devam eder. Periton hasarlanmasını takip eden 1-2 ay sonrasında kollajen iplikler, fibroblast ve makrofajlarla desteklenen bağımsız bantlar halinde yapılanmaktadır (67,70,76,84).

Peritondaki fibrinolitik aktivite, plazminojen aktivatörlerinin kontrolü altında plazminojenden plazmin oluşumu ve fibrinli eksudatın lizisi ile oluşur. Peritonun herhangi bir nedenle hasara uğraması ve doku plazminojen inhibitörleri 1 ve 2" nin fazla miktarda salınması fibrinolitik aktivitede yetersizliğine neden olur ve adezyon oluşumunu başlar. Peritonitte oluşan fibrin depozitleri, akut dönemde bakterileri kaplar ve fibrin içinde birikmesini sağlar. Buna bağlı olarak oluşan intraperitoneal apselerin oluşması, adezyon oluşumunda mortaliteyi artıran önemli faktörler arasında yer alır (67,72,77,84).

Büyüme Faktörleri: Peritoneal hasarlanmada mezotel hücre katının iyileşmesi esnasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen oluşumunu kontrol eden büyüme faktörlerini sentezlerler (77).

Bunlar;

„Trombosit Kökenli Büyüme Faktörleri (PDGF)“

„Transforme Edici Büyüme Faktörü β (TGF- β)“

„Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)“

„interlökin-1 (IL-1)“

„Tümör Nekrozu Faktörü (TNF)“ dir.

Mezotel hasarının onarımında Prostaglandin E₂ nin, fibrozisin uyarılmasında ise TGF- β nin etkili olduğu bilinmektedir.

IL-1 in postoperatif adezyon oluşumunda önemli bir mediatör olarak görev yapmakla birlikte, mezotel hücrelerinden Plazminojen Aktivatör inhibitörü 1 (PAI 1) in salınımını artırmaktadır (8,10).

2.2.2. Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

Patolojik oluşumlar olarak değerlendirilen peritoneal adezyonların en önemli nedenleri arasında dokuda iskemi, serozal yüzeylerdeki yaralanmalar ve yabancı cisimler bulunmaktadır (71,77).

Cerrahi işlem esnasında oluşan mekanik hasar, retraksiyon, ekartasyon ve bunlara bağlı oluşan peritoneal iskemi adezyon oluşumunun predispozandır. Abdominal adezyonların oluşmasında en büyük etken ise doku iskemisidir (78).

Postoperatif oluşan adezyonlar, cerrahi esnasında batın içi organlara ulaşım süresinin artmasına, abdominal boşlukta eksplorasyonun zorluğuna ve organlarda meydana gelen hasarlanmanın nedeni olduğundan cerrahide sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyon olarak göze çarpmaktadır. Abdominopelvik cerrahi sonrası oluşan adezyonlar; barsak obstrüksiyonu, infertilite, pelvik ağrı ve daha sonra yapılacak cerrahi işlemlerin güçleştirilmesi ile ilgili sorunlara neden olabilmektedir (71,76).

Peritoneal adezyonlar cerrahi olmadan da olabilir. Peritonun barsakların, over veya tüplerin inflamatuvar hastalıkları da adezyonlara sebep olabilmekte fakat nadiren intestinal obstrüksiyonlara neden olur (79).

Peritoneal sütür ve koter kullanılan bölgelerde yapılan iki adet çalışmada derin submezotelyal kanama ve nekrotik alanlar gösterilmiştir. Nekrotik alanların inflamasyon süresini uzatmakta ve kollajen depolanmasında gerilemeye neden olmaktadır (80). Koter

kullanılan alanlarda cerrahi işlemden 3 hafta sonra doku nekrozu ve granülasyon dokusu izlenmiştir. Fibroblast ve kollojen formasyonu ise izlenmemiştir. Koterizasyon diğer etmenlere göre doku hasarını en fazla yapandır. Koter sonrası oluşan karbomizasyon inflamatuvar sürece neden olmaktadır.

Serozal hasar kan varlığında adezyonlara sebep olabilmektedir. Pıhtılaşmış kan oluşturduğu fibrinli yapı ile fibroblastların proliferasyonuna ve adezyon formasyonuna neden olmaktadır (81).

İntraabdominal adezyon etiyojisinden sorumlu tutulan etkenlerin biri de yabancı cisimlerdir. Talk, nişasta, baryum, silika, gazlı bez, pamuk, sütür materyalleri, gastrointestinal içerik, likit parafin, jelatin sponge, keten tiftiği prostetik mesh, gibi yabancı cisimler nekrotik doku ve bakteriyel kontaminasyon gibi sebepler adezyon oluşumunda yer alan diğer etmenler arasında bulunmaktadır (1,9,11,12,82,83).

2.2.2.1. İskemi

İskemi, arter ya da venöz kanın akımının azalmasına bağlı olarak doku ve organların yeterli düzeyde perfüze olmaması sonucunda oksijenden yoksun kalmaları olarak tanımlanır.

Abdominal adezyon oluşumundaki en büyük etken doku iskemisidir. Peritoneal hasarlanma ile yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonunun fibrinolizi önlemesi nedeniyle fibrinolitik aktivite azalmaktadır. Burada oluşan fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesi sağlanarak fibrovasküler adezyon oluşumuna zemin hazırlamaktadır (68,75,84). Periton yüzeyinde şekillenen iskemi sonucunda, adezyon oluşumu inflamasyon ve serum ile hücresel elemanların hücre dışına sızması sonucunda başlamaktadır. Peritoneal yara yüzeyi inflamatuvar hücre içeren fibrin sayesinde 1-2 gün içinde kapanmaktadır. Peritoneal yara yüzeyinde oluşan eksüda, doku plazmiinojen aktivatör aracılığı ile 3-5 gün içinde fibrinolizis ile ortadan kalkması sonucu adezyon şekillenmiş olmaktadır (70,71,75).

2.2.2.2. Cerrahi Girişimler

Periton termal, laser, elektriksel, mekanik ve hipoksik hasara karşı oldukça duyarlıdır. Bu uygulamalar peritonun yüzeyel mezotelyal tabaka kaybına neden olmaktadır. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokunun parçalanması ve bu doku ile bağlantıda olan mikrovasküler yapılarda başlayan yangısal olaylar, fibrinolitik aktiviteyi azaltarak adezyon oluşumunu başlatmaktadır (5). Bundan dolayı hem laparoskopik işlem

sırasında hem de laparotomi sırasında dokuları travmazite etmeyen, nazik ve iyi hemostatik kontrol sağlanan cerrahi yöntemler kullanılmalıdır (3). Cerrahi travma ile fibrinolitik aktivite önemli oranda azalmaktadır. Bu azalma ya operasyon travmasına bağlı olarak gelişen yangısal reaksiyonun plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 ve 2'yi artırması sonucu, ya da operasyon travmasının doku oksijenizasyonunu önemli derecede azaltılması sonucu oluşmaktadır (71,75,76).

2.2.2.3. Peritoneal sutureasyon

Peritoneal kesi-yara kenarlarını yaklaştırmakta için uygulanan sutureasyonun gerginliğe, mikrosirkülasyonda bozulmaya, lokal iskemiye neden olarak nekrozu doku oranını artırmakta, buna bağlı azalan fibrinolitik aktivite ile adezyon oluşumu meydana gelmektedir (72,77). Peritonea uygulanan suture materyalleri çeşitli derecelerde inflamatuvar reaksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca, periton suture edilmede periton dokusu iyileşmektedir. Uygulanan polifilaman suture bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskobik porlar içermesinden dolayı enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır.

Bu sebeple, adezyon oluşmasını azaltmak amacıyla, peritonea uygulanacak sutureasyon ile periton dokunun karşı karşıya getirilmemesi gerekmektedir. Çünkü, peritoneal yaklaştırma iskemiye ve bunun sonucu olarak adezyon oluşmasında artış meydana getirmektedir (68,84).

2.2.2.4. Yabancı Materyaller

Operasyonda kullanılan eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, suture materyalleri, tampon lifleri, gazlı bez parçası, pamuk, likit parafin, jelatin, nekrotik dokular, bakteriyel kontaminasyon ve sindirim sistemin içeriği peritoneal inflamasyona neden olmaktadır. Bu yabancı maddelerin oluşturduğu inflamatuvar yanıt ile adezyon oluşumu artmaktadır. (67,70,72,76).

2.2.2.5. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Cerrahi tekniğin geliştirilmesinde; dokulara nazik davranma, titiz hemostaz, iyi irrigasyon, enfeksiyon profilaksisi, yabancı cisim reaksiyonlarının azaltılması ve termal travmanın önlenmesi adezyon oluşumunu önlemedeki önemli cerrahi noktalardandır. Bundan dolayı cerrahların uyması gereken temel ilkeler; cerrahi travmanın önemli ölçüde azaltılması, gereksiz ve aşırı manipülasyondan kaçınma, yabancı cisim ve nekroze

dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyonun sebep olduğu kurumanın önlenmesi, minimal invaziv girişimler olarak sıralanabilir (71,72,76).

Cerrahide kullanılan mikrocerrahi ve laparoskopik yöntemlerinin, adezyon oluşumunu azaltmakta ancak tamamen önleyememektedir (69).

Mikrocerrahi de; büyütme, atravmatik davranma, iyi hemostaz, gereksiz iskemilerden kaçınma, anormal dokuların tam eksizyonu, klivaj planlarının iyi belirlenmesi ve dokuların irriga edilmesine dikkat edilmelidir. Laparoskopik cerrahi laparotomiye oranla; abdominal insizyonundan daha az doku harabiyeti, abdominal eksplorasyon sırasında daha az kör diseksiyon yapılmasına, retraktör kompres gibi maddelerin daha az kullanılmasına, peritonun yıkanıp kurutulmasının daha az yapılması, daha az oranda yabancı materyal teması, daha az doku travması ve daha az operatif bölge travması yönünden oldukça avantajlı bir yöntem olmaktadır (69,70,75,76).

Peritoneal iyileşmenin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşumu göz önüne alındığında, cerrahi tekniğin iyileştirilmesi ve teknolojinin ilerlemesi ile elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azaltacağı, ancak tamamen önleyemediği bildirilmektedir (67,68,77,84).

2.2.2.6. İnflamasyon:

İnflamasyon endojen veya eksojen kaynaklı uyaranların vaskülarize dokularda oluşturduğu bir savunma mekanizmasıdır (86).

İnflamasyon; organizmada enfeksiyon, fiziksel (sıcak-soğuk gibi), kimyasal ve diğer etkenlerin (immün cevap ve iskemi gibi) neden olduğu bir doku hasarına karşı hücrel ve humoral düzeyde oluşan güçlü fizyolojik bir cevaptır. Böyle bir cevabın temel amacı; hasara neden olan etkeni ve oluşan ürünlerini ortadan kaldırmak, bunları bulunduğu bölgede sınırlı tutmak ve kontrolün sağlanmasından sonra, hasarlanmış dokuların onarımını ve yenilenmesini sağlamaktır (87-88).

İnflamasyonun fizyopatolojisinde hemodinamik değişiklikler, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı önemli rol oynamaktadır (87). Bir çok hücre tarafından lokal olarak üretilen histamin, serotonin, araşidonik asid metabolizması ürünleri, sitokinler, nitrik oksid (NO), serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzimler gibi kimyasal mediyatörler ve plazma kökenli kompleman, kinin, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu, inflamasyondaki semptomlardan ve doku hasarının sınırlandırılmasından sorumlu tutulmuşlardır (87,89,90).

İnflamatuvar yanıtı pek çok olay başlatabilir. Bunlar;

- İnfeksiyonlar (bakteriyel, viral, parazitik) ve mikrobiyal toksinler,
- Travma (künt ya da delici),
- Fiziksel ya da kimyasal etkenler (termal zedelenme, radyasyon),
- Doku nekrozu,
- Yabancı cisimler ve
- İmmün reaksiyonlar (hipersensitivite reaksiyonları) gibi (87).

Fizyolojik olarak inflamasyonun görevi, inflamasyon kaynağını ortadan kaldırarak veya doku hasarını tamir ederek homeostazisi korumaktır (86). İnflamatuvar yanıtı başlatan mekanizmalar, aynı anda inflamasyonu kontrol eden çeşitli düzenleyici mekanizmaları da başlatır. Böylece inflamasyonun süresi ve genişliği kontrol altında tutulmaya çalışılır. Ancak aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ve otoimmün inflamatuvar hastalıkların çoğunda inflamasyonun kontrol altında tutulması oldukça zordur (87).

İnflamasyon;

-Akut inflamasyon ve kronik inflamasyon olmak üzere iki grupta incelenir (91).

Akut inflamasyon

İnflamatuvar etkene karşı oluşan en erken yanıt akut inflamasyondur. Akut inflamasyonun süresi kısadır. Birkaç dakika ile birkaç gün sürebilir. Akut inflamasyonda hücrel ve vasküler yanıtlar meydana gelir (86).

Vasküler yanıtlar

Akut inflamasyonun vasküler yanıtlarının komponentleri şunlardır:

1. Vazodilatasyon: Akut inflamasyondaki en erken bulgulardan biridir. Kan akışı artışına neden olup inflamasyonlu bölgede sıcaklık ve kızarıklık oluşturur.

2. Ekstravazasyon: Vasküler geçirgenlik ve dilate damarlardaki hidrostatik basınç artışı sonucu, proteinden zengin damar içi sıvısının belirgin bir biçimde damar dışına çıkması ve dokular arasında birikmesidir, ödem ile sonuçlanır.

3. Lökositlerin ve plazma proteinlerinin göçü ve aktivasyonu: Lökositler ve plazma proteinleri inflamasyonlu bölgeye göç ederek, orada inflamatuvar eksuda oluşumuna neden olurlar. Böylece inflamasyonlu bölgede inflamatuvar ajanın izolasyonu ve nötralizasyonu sağlanmış olur (91).

Hücrel yanıtlar

Akut inflamatuvar yanıtta temel amaçç, plazma ve lökosit gibi kan elemanlarının inflamasyon bölgesine göçmesini koordine etmektir (86). İnflamasyon alanında biriken lökositler, inflamatuvar ajanı hücre içine fagosite edip, parçalayarak ortadan kaldırırlar (92,93). Ancak, bunun yanında nekrotik dokuyu da parçalayıp, kimyasal mediyatörleri

serbestleştirerek doku hasarına neden olabilirler (87). Lökositler damar lümeninden damar dışına ekstravaze olurken bazı aşamalardan geçerler.

Bunlar (1);

- **Marginasyon ve Yuvarlanma (Rolling):** Vasküler permeabilite artışı ile damar dışına sıvı geçişi meydana gelir. Küçük kan damarlarındaki sıvı kaybı nedeni ile eritrosit konsantrasyonu ve kan viskozitesi artışının sonucu olarak kan akımı yavaşlar; meydana gelen staz ile normalde damar endoteline yapışmayan lökositler endotel yüzeyinde birikmeye (marginasyon) ve endotel boyunca yuvarlanmaya (Rolling) başlarlar.

- **Adezyon ve endotelial hücreler arasında transmigrasyon:** Lökositlerin yuvarlanmasının durması sonucu damar endoteline tutunmaları (adezyon) için damar endoteli yüzeyine ve lökositlere komplementer adezyon molekülleri bağlanır. Bu olaya adezyon reseptörleri katılır, bunlar; selektinler (P-selektin, E-selektin), immünglobulin süper ailesi (intersellüler adezyon molekülü1=ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1=VCAM-1), integrinler ve müsin benzeri glikoproteinlerdir. Tutunma gerçekleşikten sonra lökositler endotel hücreleri ve bazal membran arasına yerleşirler. Daha sonra lökositler endotel boyunca göç etmeye (transmigrasyon) başlarlar. Kimyasal mediyatörler (sitokinler) adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonlarını değiştirerek ya da adezyon moleküllerinin seçiciliğini düzenleyerek etki gösterirler.

- **İnterstisyel doku içinde kemotaktik bir uyarıyı izleyen migrasyon:** Lökositler endojen (kompleman sisteminin komponentleri; özellikle C5a, lipo-oksijenaz yolak ürünleri; özellikle lökotrien B4, sitokinler; özellikle interlökin-8 (IL-8)) ve eksojen (lipidler, N-formil-metionin amino asit taşıyan peptidler) kemotaktik ajanlarla uyarılarak inflamasyon bölgesine göç ederler, böylece bu bölgede inflamatuvar ajanın izolasyonu ve nötralizasyonu sağlanmış olur.

-**İnflamasyonun kimyasal mediyatörleri** İnflamasyonun kimyasal mediyatörlerinden hücrelerden köken alanların bir kısmı hücre içindeki granüllerde depolanıp gerektiğinde salınırlarken (örnek; histamin, serotonin, gibi), bir kısmı da inflamatuvar uyarıya cevap olarak sentezlenmektedirler (örnek; prostaglandinler, sitokinler). Plazma kökenli mediyatörler ise plazmada prekürsör olarak bulunup (kompleman proteinleri, kininler, gibi) inflamasyon esnasında bir dizi proteolitik yıkım sonucu aktif hale gelmektedirler (87).

-**Pıhtılaşma Sistemi:** Pıhtılaşma ve inflamasyon birbirleri içine geçmiş süreçlerdir. İnflamasyon ile pıhtılaşma sistemi arasındaki bağlantıyı trombin oluşturur. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu protrombinden trombin oluşması ile sonuçlanır. Trombin, proteazla

aktive edilen reseptörlere (PARs) bağlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu P-selektinin harekete geçmesi, kemokinlerin üretilmesi, lökositlerin adezyonunun sağlanması için endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonu, siklo-oksijenaz 2'nin indüklenmesi, NO üretimi gibi birçok proinflamatuvar olayı tetiklemektedir (87). Trombin dolaşımdaki fibrinojeni fibrine yıkan enzimdir. Bu yıkım sırasında vasküler permeabilityi artıran ve lökositler üzerinde kemotaktik etkiye sahip olan fibrinopeptitler de oluşur (1,37). Plazmada inaktif halde bulunan Hageman faktörü (faktör XII), pıhtılaşma sürecinde kollajen, bazal membran veya zedelenmiş endotel dokusu gibi dokularda bulunan trombositlerle aktif Hageman faktörüne (faktör XIIa) dönüştürülür ve aynı zamanda fibrinolitik sistem de aktive olur, sonuçta plazminojen aktivatörü ile plazminojen plazmine yıkılır. Plazmin C3'ün fragmanlarına ayrılmasında görev aldığı gibi fibrini parçalayarak, inflamasyon açısından önemli olan vasküler permeabilityi artıran fibrin yıkım ürünlerinin de ortaya çıkmasına neden olur (87).

Akut inflamasyonun sonuçları : Akut inflamasyonun seyrini inflamasyonun yapısı ve yoğunluğu, yeri, konağın yanıtı gibi birçok etken etkileyebilmektedir ve akut inflamasyon 4 sonuçtan biri ile sonlanmaktadır (87).

Bunlar; tam iyileşme, bağ dokusu ile yer değiştirerek iyileşme (skarlaşma, fibrozis), abse oluşumu ve kronik enflamasyondur.

- **Tam iyileşme:** Tüm inflamatuvar reaksiyonların inflamatuvar ajanı bütünüyle ortadan kaldırması ve akut inflamasyonlu bölgenin restorasyonu ile sonuçlanan duruma tam iyileşme denmektedir. Zedelenme sınırlı veya kısa süreli olursa, doku hasarı az miktarda ise ve dokunun rejenerasyon yeteneği varsa tam iyileşme en sık rastlanan sonuçtur. Kimyasal mediatörler uzaklaştırılmakta ardından vasküler geçirgenlikte ve lökosit göçünde azalma meydana gelmektedir. Lenfatik ve fagositlerin rolü ile ödem sıvısı ve iltihabi hücreler olay yerinden temizlenir.

- **Bağ dokusu ile yer değiştirerek iyileşme (skarlaşma, fibrozis):** İnflamasyon rejenere olmayan bir dokuda ise, belirli miktarda doku kaybı varsa veya aşırı fibrin eksüdasyonunun bulunduğu durumlarda görülmektedir. Fibrinöz eksuda içine bağ dokusu ilerler ve fibröz doku oluşumu meydana gelir (organizasyon).

- **Apse oluşumu:** Bazı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda meydana gelir.

- **Kronik inflamasyona ilerleme:** İnflamatuvar ajanın inatçılığı nedeniyle ya da normal iyileşme sürecinde bir engelleme olduğunda akut inflamatuvar yanıt ortadan kaldırılmazsa akut inflamasyondan kronik yanıtı geçiş olmaktadır.

- **Kronik inflamasyon :**

Kronik inflamasyon doku yıkımı, aktif inflamasyon ve vücudun onarım girişimlerinin uzun süre (haftalar, aylar, yıllar) birlikte seyrettiği bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Kronik inflamasyon akut inflamasyonu takip edebilir veya inflamatuvar yanıt ilk baştan kronik olabilir (87). Kronik inflamasyonun nedenleri;

-Persistan (dirençli, kalıcı) enfeksiyonlar: Karakteristik olarak tüberküloz etkeni *Mycobacterium tuberculosis* (tüberkül basili), *Treponema pallidum* (sifilizin kozatif ajanı), bazı funguslar, belirli virüsler ve parazitler gibi, belli bazı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarla gelişen inflamasyonlar kronik inflamasyona dönüşebilir. Bu mikroorganizmalar düşük patojeniteye sahiptirler, geçikmiş tip hipersensitivite (aşırı duyarlılık) olarak adlandırılan immun yanıtı neden olurlar ve oluşturdukları inflamatuvar reaksiyonlar granüloamatöz tipte şekillenir (87,94).

3. ARAŞTIRMA BİLGİLERİ

İntraabdominal ve pelvik adezyonlar; peritoneal yüzey defektlerinin skar ile iyileşmesi esnasında periton ve pelvik kavite yüzeyleri arasında olan patolojik yapıdaki bağlardır. Bu bağlar, ince bir konnektif doku bandından, yoğun kanlanma görülen kalın ve fibröz bir yapı ya da iki organ yüzeyleri arasında direkt bağlantıya kadar olan bir aralıkta izlenebilir. Tipik olarak adezyonlar, hasarlanan periton yüzeyinde olduğu gibi normal mezotel ile kaplanamayacak olan alanlarda kontakt halinde olan normal dokular arasında da oluşabilir. Adezyon oluşumunda en etkili faktörler doku nekrozu, travması, kanama, yetersiz hemostaz, iskemi, yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon gelişimidir(95).

Operasyon esnasında hemostaz sağlamada pek çok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar arasında elektrokoterizasyon en sık kullanılan metoddur. Ancak bu yönteme bağlı özellikle doku nekrozuna sebep olarak adezyon formasyonu oluşturmaya yönelik güçlü veriler vardır. Bu nedenle bu yönteme alternatif olarak kullanılan kanama alanları üzerine topikal olarak kullanılan hemostatik ajanların kullanımı yaygın olarak tıbbi pratiğe girmiştir. Ancak bu maddelerin adezyon yapma etkileri ile alakalı ve bu yöntemlerin adhezif etkilerini karşılaştıran literatürde yeterli veri yoktur. Elektrokoterler uzun zamandan beri cerrahide kanamayı durdurmak için, istenmeyen dokuları hızlı, güvenli ve etkili bir şekilde kesmek ve bu dokuların çıkarılmasında kullanılmaktadır.

Elektrokoterler birçok cerrahi branşta koagülasyonla (pıhtılaşarak) operasyon yapmakta, dokuları yakmak için ve yakılan dokuları kesmek-çıkarmak işlemlerinde kullanılır. Elektrokoterler, yüksek frekanslı RF dalgalar üretirler. Bu dalgalar, uygulanan noktada ani bir ısı oluşturup canlı hücrelerde bulunan sıvıyı buharlaştırıp ve hücre zarlarını parçalayarak yok ederler. Bu parçalanmanın zincirleme devamı ile kesme ve yok etme işlemleri gerçekleşmiş olur. Yüksek frekanslı elektromanyetik dalgaların aynı zamanda koagülasyon (pıhtılaşma) yapma özellikleri de vardır. Elektrokoterde doğrudan dokuya ısı uygulanarak protein yıkımı ve sonucunda koagülasyon ve/veya kesi yapılmaktadır. Bu nedenle dokuda 3000 °C'den daha fazla ısı oluşmaktadır.

Peritoneal kavitede olan herhangi bir inflamatuvar durum o bölgedeki mezotelyal hücrelerin kaybıyla ve lokal periton hasarıyla sonuçlanır. Mezotelyal sıralanmadaki defekt, çevre mezotelyal hücrelerin göçüleri ile onarılır. Periton defektleri her alanda aynı zamanlı olarak iyileşir.

Mezotelial hücrelerin kaybının olduğu lokal bölgelerde, doku plasminojen aktivatörleri deprese olduğu için yetersiz fibrinolisise bağlı olarak adezyon şekillenir.

Alternatif kan durdurucu ajanlardan **Ankaferd Blood Stopper (ABS)** geleneksel olarak Türk tıbbında kullanılan timüs vulgaris ,glycyrrhiza glabra ,vitis vinelera ,alpinia opncinorium ve vitico dioica bitkilerinin çeşitli oranlarda karışımından oluşan steril bir hemostatik ajandır. ABS'nin etkisini, fibrinojen başta olmak üzere kan proteinleri ve eritrositlerin plazma ve serumda saniyeden daha kısa bir sürede "Protein ağı" oluşturması suretiyle gösterdiği bildirilmiştir. Herhangi bir sebeple oluşan dış travmatik dermal kanamalarda, cerrahi sonrası kanamalarda ve gingival kanamalarda ABS nin güvenilirliği ve etkisi kanıtlanmıştır (96-100).

Diğer alternatif hemostatik madde olan emilebilir hemostatik **jelatin sünger(GelSpon-P®)**, kollogen gibi jelatin esaslı bir maddeden yapılmıştır. Değişik boyutlarda sert, poröz bir sünger formundadır. Bu porlu yapısı sebebiyle, kanı kendi ağırlığının 45 katı kadar bir ölçüde absorbe edebilir.

Surgicel emilebilir hemostat okside rejenere selüloz (PAHACEL®) ise A-selülozdan yapılmış okside edilmiş bir materyaldir. Ana maddesi polyanhydroglucuronic asittir. İplik şeklinde örülerek gaza benzer bir formda hazırlanmıştır. pH sı 3 olduğu için trombin gibi bir maddeyle karşılaştığında o maddeyi tahrip eder. Kanla temas ettiğinde şişerek kan damarlarına ve yara kenarlarına yapışır. Böylece oluşan pıhtı 2-3 dakika da hemostaz sağlar.(101-104)

4. MATERYAL METOD

Çalışmamız KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (14.03.2017-02) fakültenin Deneysel Araştırma Merkezinde hayvan deneyi yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 300 ± 50 gr olan Wistar tipi 48 adet dişi albino rat kullanıldı. Takip sırasında ölen ya da herhangi bir nedenle çalışma dışı bırakılacak hayvan olmadı. Çalışmada kullanılan hemostatik maddeler **Ankafert-Blood Stopper®** (Kanama Durdurucu Islak Tampon), **GelSpon-P®** (Emilebilir Hemostatik Jelatin Sünger), **PAHACEL®** (emilebilir hemostat okside rejenere selüloz) ve Elektrokoter dir. Ratlar her biri randomize olarak 8'er rattan oluşacak şekilde;

Grup 1: (Kontrol) grubu,

Grup 2: Hemoraji grubu

Grup 3: (Elektro koter kullanılan) grup,

Grup 4 :(GelSpon-P®) grubu,

Grup 5 :(PAHACEL®) grubu,

Grup 6 :(Ankafert-Blood Stopper®) grubu olarak 6 gruba ayrıldı.

6 Grupta bulunan ratlar araştırma süresi boyunca standart rat yemi ile ad libitum beslendi. Birinci operasyonda tüm ratlara cerrahi işlem amacıyla 50 mg/kg dozunda ketamine hydrochloride (Ketalar; Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye.) ve Xylazine hydrochloride (10 mg/kg Rompun; Bayer Türk İlaç Ltd., İstanbul, Türkiye) intramusküler yolla verildi ve genel anestezi sağlandı, yeterli anestezi tespitinin ardından ratların karın cildi traşı yapılarak cilt povidon iyotla boyanıp batına orta hat insizyonu ile girildi.(Resim 1).

Resim:1



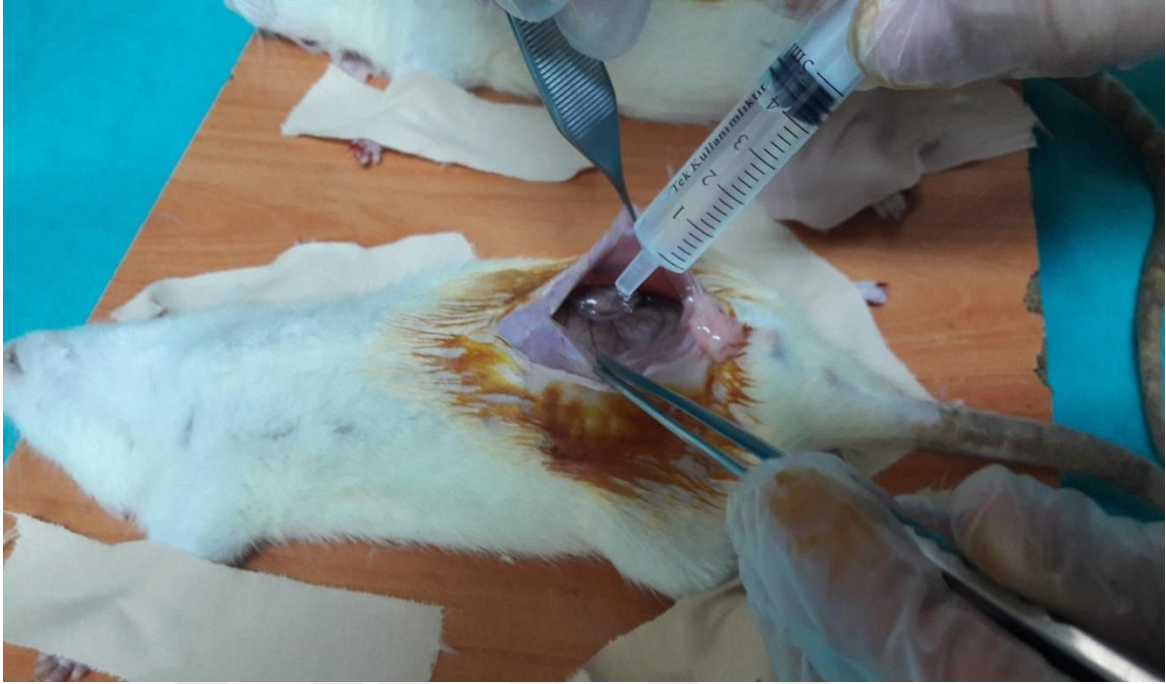
Uterus visualize edildi (**Resim 2**).

Resim: 2



Grup I'de (**Sham grup**) tüm ratlara batin insizyonu yapıldıktan sonra batin 1 dakika açık olarak bırakıldı ve takiben batin içine 1 cc steril serum fizyolojik konarak batin duvarı 3-0 ipek sütün ile kapatıldı ve operasyon sonlandırıldı (**Resim 3, 4, 5**).

Resim: 3



Resim: 4



Resim: 5

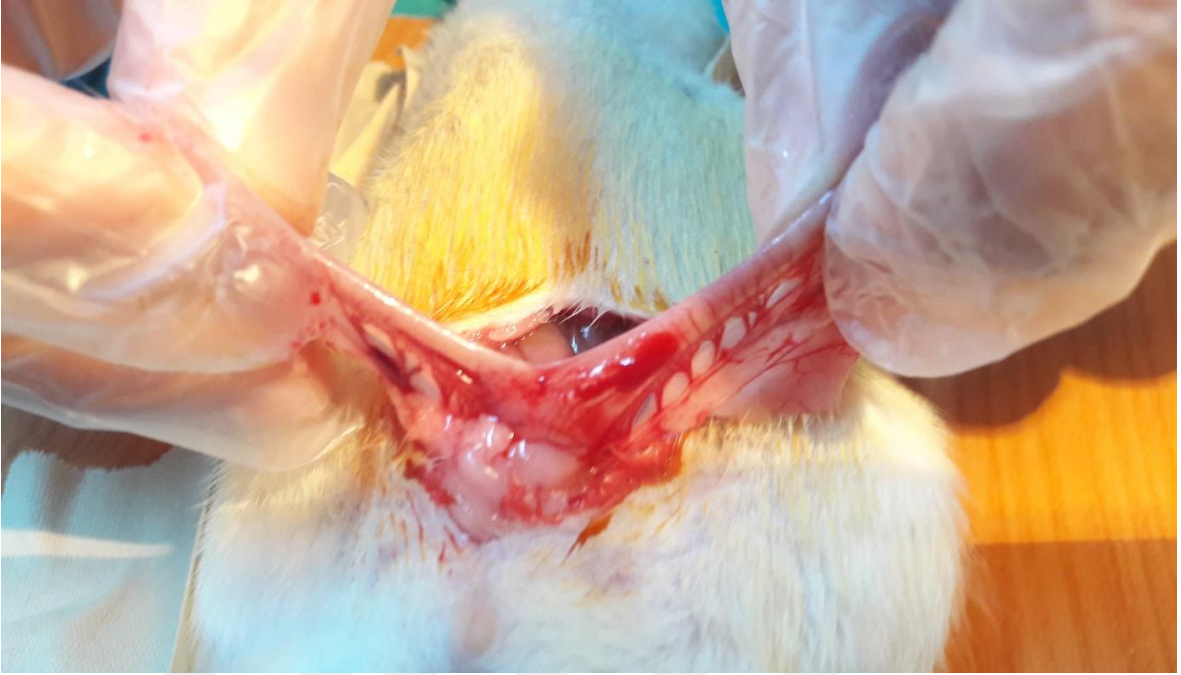


Grup II'de (**Hemoraji grubu**) tüm ratlara batın insizyonu yapıldıktan sonra Bikornuat uterus ortaya çıkarıldı. Uterus bifurkasyonundan başlayarak her iki horn'da 1 cm'lik segmentinin serozası makroskopik peteşial kanamalar gözleninceye kadar 15 numara bisturi yardımı ile travmatize edildi. Ardından ratlara herhangi koagülasyon işlemi uygulanmadan batın duvarı 3-0 ipek sütün ile kapatıldı ve operasyon sonlandırıldı (**Resim 6, 7**).

Resim: 6



Resim: 7



Grup III'de (**Elektrokoter grubu**) tüm ratlara batın insizyonu yapıldıktan sonra Bikornuat uterus ortaya çıkarıldı. Uterus bifurkasyonundan başlayarak her iki horn'da 1 cm'lik segmentinin serozası makroskopik peteşial kanamalar gözleninceye kadar 15 numara bisturi yardımı ile travmatize edildi. Ardından manuel kumandalı monopolar koter yardımıyla yeterli koagülasyon sağlanana kadar 10 Watt gücünde maksimum 5 saniye süresinde koterizasyon yapıldı ve batın duvarı 3-0 ipek sütün ile kapatılarak operasyon sonlandırılıp batın kapatıldı. Koterizasyon işlemi Bovie Disposable high temperature cautery (low-temp fine tip 2200° F (1204° C)) (5115 Ulmerton Road Clearwater, Florida 33760 USA) ile yapıldı (**Resim 8, 9**).

Resim: 8



Resim: 9



Grup IV'de (**GelSpon-P® grubu**) tüm ratlara bütin insizyonu yapıldıktan sonra Bikornuat uterus ortaya çıkarıldı. Uterus bifurkasyonundan başlayarak her iki horn'da 1 cm'lik segmentinin serozası makroskopik peteşial kanamalar gözleninceye kadar 15 numara bisturi yardımı ile travmatize edildi. Daha sonra GelSpon-P® (Eucare Pharmaceuticals (P) Limited, Plot No. AC-25B, SIDCO Industrial

Estate,Thirumudivakkam,Chennai-600 044. India.) 2X1 cm lik parça insizyon üzerine yerleştirilerek hemostaz sağlandıktan sonra batın katları 3-0 ipek sütür ile kapatılarak operasyon sonlandırılıp batın kapatıldı (**Resim 10, 11**).

Resim: 10



Resim: 11



Grup V'de (**PAHACEL® grubu**) tüm ratlara batın insizyonu yapıldıktan sonra Bikornuat uterus ortaya çıkarıldı. Uterus bifurkasyonundan başlayarak her iki horn'da 1 cm'lik segmentinin serozası makroskopik peteşial kanamalar gözleninceye kadar 15 numara bisturi yardımı ile travmatize edildi. Daha sonra PAHACEL® (Altaylar Medikal Tıbbi Malz. İnş.

Teks.Gıda İth.İhr San ve Tic . Ltd. Şti ATB İş Merk. No:222 Yenimahalle, Ankara, Türkiye) den 2X1 cm lik parça insizyon üzerine yerleştirilerek hemostaz sağlandıktan sonra batın katları 3-0 ipek suture ile kapatılarak operasyon sonlandırılıp batın kapatıldı (**Resim 12, 13**).

Resim: 12



Resim: 13



Grup VI'de (**Ankafert-Blood Stopper® grubu**) tüm ratlara batın insizyonu yapıldıktan sonra Bikornuat uterus ortaya çıkarıldı. Uterus bifurkasyonundan başlayarak her iki horn'da 1 cm'lik segmentinin serozası makroskopik peteşial kanamalar gözleninceye kadar 15 numara bisturi yardımı ile travmatize edildi. Daha sonra Ankafert-Blood Stopper® (İmmun Gıda İlaç Kozmetik San. Ve Tic. Ltd .Şti Kireçburnu Cd. Raifbey Sk. No:8/A Kireçburnu Sarıyer/İSTANBUL) dan 2X1 cm lik parça insizyon üzerine yerleştirildi ve 1 dakika komprese edildi. Sonrasında Ankafert-Blood Stopper® çıkartılıp batın duvarı 3-0 ipek sûtür ile kapatılarak operasyon sonlandırılıp batın kapatıldı (**Resim 14, 15**).

Resim: 14



Resim: 15



Tüm ratlara postoperatif 3 gün 10 mg/kg sefazolin Na intramusküler uygulandı. İki hafta sonra oluşan adezyonları değerlendirmek için ratlar tekrar opere edildi.

Tüm sıçanlara profilaktik amaçla 30 mg/kg Sefazolin Na (Cefazol®) intramusküler olarak uygulandı.

On dördüncü gün dekapitasyon sonrası aynı insizyonla ikincil bakış laparotomisi yapılarak adezyon gelişimi incelendi. Adezyonun skorlaması yapılırken adezyon şiddeti Knightly sınıflamasına (Tablo 1) ve adezyon yaygınlığı ise Linsky sınıflamasına (Tablo 2) referans alınarak yapıldı. Adezyon şiddeti ve yaygınlık skorlarının toplanmasıyla toplam adezyon skoru hesaplandı.

Tablo 1. Adezyon şiddet skorlaması (Knightly sınıflaması) (105).

Evre Tanımlama

- | | |
|---|---|
| 0 | Adezyon yok |
| 1 | İnce film şeklinde adezyonlar; dokulardan kolaylıkla ayrılabilen ince adezyon |
| 2 | Diseksiyon sırasında doku hasarı oluşturmayan gergin adezyon |
| 3 | Diseksiyon sırasında serozal doku hasarı oluşturan gergin adezyon |
| 4 | Diseksiyon sırasında tam kat doku hasarına yol açan sert adezyon |

Tablo 2. Adezyon yaygınlık skorlaması (Linsky sınıflaması) (106).

Evre Tanımlama

- | | |
|---|---|
| 0 | Adezyon yok |
| 1 | Travmatize alanın %1-25'inde adezyon mevcut |
| 2 | Travmatize alanın %26-50'sinde adezyon mevcut |
| 3 | Travmatize alanın %51-75'inde adezyon mevcut |
| 4 | Travmatize alanın %76-100'ünde adezyon mevcut |

Makroskopik skorlamanın ardından mikroskopik skorlama için histopatolojik inceleme için her uterin horn üzerindeki adezif doku eksize edildi. Bu materyaller %10'luk tamponlanmış formol içinde fikse edildi. Elde edilen piyeslerden parafin bloklara gömülerek 5 µm kalınlıkta kesitler oluşturuldu. Bunlar Hematoksilen-Eozin ve Massons-Trikrom boyası ile boyanarak ışık mikroskopuyla 100 lük büyütmeyle incelendi. Histopatolojik adezyon değerlendirmesi Zühlke'nin mikroskopik adezyon sınıflamasına uygun olarak yapıldı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Mikroskopik adezyon evrelemesi (Zühlke sınıflaması)(107)

Evre 1: Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibriller

Evre 2: Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri

Evre 3: Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastic ve düz kas lifleri

Evre 4: Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması
Enflamasyon reaksiyonunun ciddiyeti, enflamatuar hücrelerin (yani nötrofiller, plazma hücreleri ve lenfositler) ve inflamatuvar odakların miktar tayini üzerine kurulmuştur.

Lu ve arkadaşlarının skorlama planları, inflamasyonu derecelendirmek için kullanıldı.(108)(**Tablo 4 ve 5**)

Buna göre inflamasyon (**Lu sınıflaması**) (108).**Tablo 4:**

0 = hücre infiltrasyonu yok;

1 = seyrek, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin fokal infiltrasyonu;

2 = nötrofillerin, plazma hücrelerinin ve lenfositlerin fokal infiltrasyonu ve

3 = yaygın infiltrasyon plazma hücreleri ve lenfositler

Tablo 5:

Fibrozis :

0 = fibröz reaksiyon yok;

1 =seyrek, fokal fibröz bağ dokusu, hiyalizasyon ve fibrin birikimi

2 = fokal fibröz bağ dokusu ince tabakası, hiyalizasyon ve fibrin birikimi

3 = kalın bir fokal fibröz bağ dokusu tabakası, hiyalinasyon ve fibrin birikimi

5. BULGULAR: (Tablo 6)

	Group1(n: 8)	Group2 (n:8)	Group3 (n:8)	Group4 (n:8)	Group5 (n:8)	Group6 (n:8)
Şiddet skoru	0.25±0.462	3.87±0.353 ^b	3.75±0.462 ^b	2.62±0.517 ^{b-} d-f	2.75±0.462 ^{b-d-f}	2.50±0.534 ^{b-d-} f
Adezyon yaygınlık skoru	0.25±0.462	3.75±0.462 ^b	3.50±0.534 ^b	2.50±0.534 ^{b-} d-f	2.75±0.462 ^{b-d-e}	2.50±0.534 ^{b-d-} f
Zuhlke Histolojik skor	0.5±0.534	2.50±0.755 ^b	2.37±0.517 ^b	1.50±0.534 ^{b-} c-e	1.62±0.517 ^{b-c}	1.37±0.517 ^{a-d-} e
Fibrozis skor	0.25±0.462	2.75±0.707 ^b	2.25±0.462 ^b	1.37±0.517 ^{b-} d-e	1.87±0.640 ^{b-c}	1.25±0.462 ^{b-d-} f
İnflamasyon skoru	0.37±0.517	2.87±0.640 ^b	2.75±0.886 ^b	1.62±0.744 ^{b-} d-e	1.62±0.517 ^{b-d-e}	1.37±0.517 ^{a-d-} e

^a P<0.05 grubun kontrol grubu ile arasındaki fark

^b P<0.01 grubun kontrol grubu ile arasındaki fark

^c P<0.05 grubun hemoraji grubu ile arasındaki fark

^d P<0.01 grubun hemoraji grubu ile arasındaki fark

^e P<0.05 grubun elektrokoter grubu ile arasındaki fark

^f P<0.01 grubun elektrokoter grubu ile arasındaki fark

6. SONUÇLAR

6.1. Şiddet Skoru

Çalışmada çalışmanın tüm gruplarında şiddet skorunun kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek olduğu ($P<0.01$) grup 2 ve grup 3 kendi arsında değerlendirildiğinde gruplar arasında şiddet skoru açısından fark olmadığı ($P= 0.994$) ancak çalışma gruplarındaki şiddet skorlarının (grup 4, grup 5, grup 6) hem grup 1’le hem de grup 2 ve grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü (tüm $P<0.01$). Çalışma gruplarında ise en düşük şiddet skoru değerleri grup 6’da bulunmasına rağmen aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi (tüm $P>0,05$) (**Tablo 1**) (**Figür 1**).

6.2. Adezyon yaygınlık skoru

Çalışma gruplarında (grup 4, grup 5, grup 6) adezyon yaygınlık skoru değerlerinin, şiddet skoru değerleriyle benzer şekilde birbirlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı (tüm $P>0,05$), kontrol grubuna göre ise tüm grupların adezyon yaygınlık skorlarının anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (tüm $P<0.01$). Grup 2 ve grup 3 kendi arsında değerlendirildiğinde gruplar arasında şiddet skoru açısından fark olmadığı ($P=0.915$) ve her iki grubun da çalışma gruplarından adezyon yaygınlık skoru değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (tüm $P<0.01$) (**Tablo 1**) (**Figür 2**).

6.3. Zuhlke Histolojik skor

Çalışmada dokunun farklı histopatolojik özelliklerini değerlendirilmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri kullanıldı. Zuhlke Histolojik skorlama sistemine göre yapılan incelemede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney gruplarındaki değerlerin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu ($P<0.01$), grup 2 ve grup 3 arasında ise anlamlı fark olmadığı görüldü ($P>0.05$). Grup 4’deki Zuhlke Histolojik skorlama sonuçlarının grup 1’e göre yüksek oldu ($P<0.05$), grup 2 ve 3’e göre de anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (tüm $P<0.05$). grup 5’deki Zuhlke Histolojik skorlama sonuçlarının grup 1’e göre yüksek oldu ($P<0.001$), grup 2’ye göre ise anlamlı oranda düşük olduğu görüldü ($P<0.05$) ancak grup 5 ve grup 3 arasında Zuhlke Histolojik skorlama sonuçları açısından fark olmadığı görüldü ($P=0.111$). Zuhlke Histolojik skorlama sonuçları açısından en anlamlı sonuçlar grup 6’da gözlemlendi. Grup 6 ile kontrol grubu arasında fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığın düşük olduğu ($P=0.04$) her iki kontrol grubuyla kıyaslandığında ise sonuçların anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (sırasıyla, $P=0.004$, $P=0.013$). Sonuçlar **Tablo 1’de** ve **Figür 3’de** gösterildi.

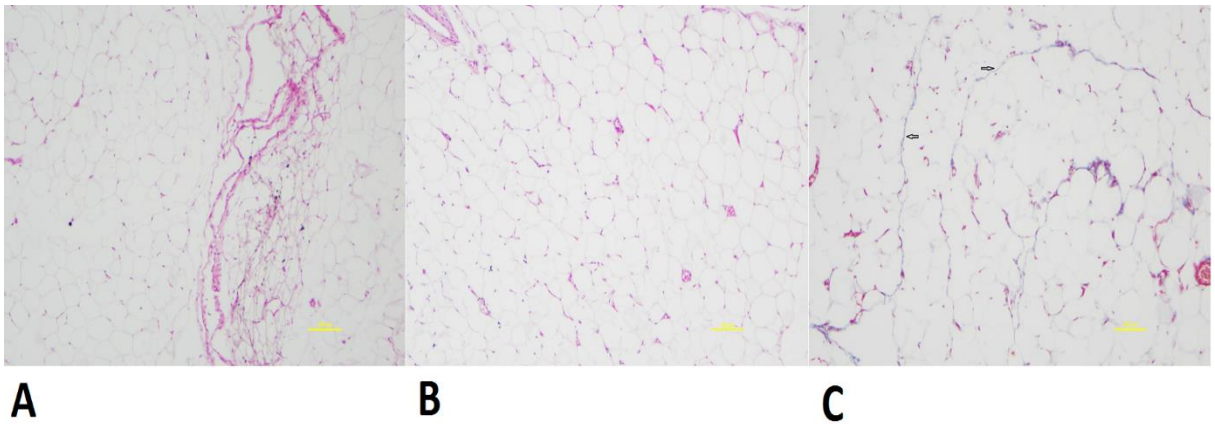
6.4. Fibrozis skor

Histopatolojik fibrozisin değerlendirilmesinde en yüksek fibrozis skorlarının Grup 2'deki ratlarda olduğu görüldüğü, Grup 2 ve Grup 3 arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P>0,05$). Çalışma gruplarında ise en yüksek fibrzis skorları Grup 5'de görüldü. Grup 5'de ki fibrozis skorları ile Grup 2 arasında fark istatistiksel olarak anlamlıyken ($P=0.031$) Grup 3'le arasında ki farkın ise anlamsız olduğu görüldü ($P=0.749$). Zuhlke Histolojik skorlama sonuçlarına benzer şekilde en düşük fibrozis skorları Grup 6'da izlendi. Grup 6 ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark olduğu görüldü. (tüm $P<0.001$) (**Tablo 1**) (**Figür 4**).

6.5 İnflamasyon skoru

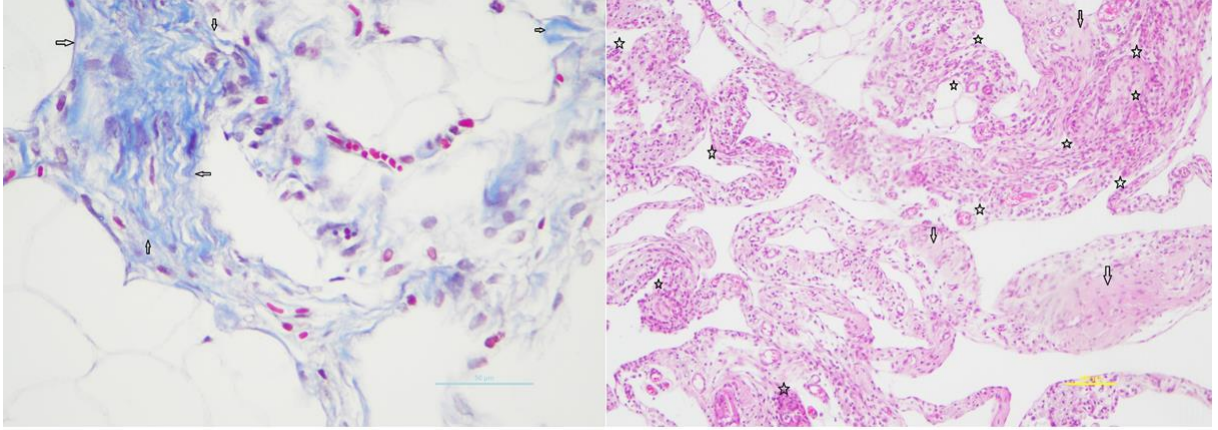
Çalışmada en yüksek inflamasyon skorlarının grup 2'de olduğu görüldü. En düşük inflamasyon skoru değerlerinin ise fibrozis skorlarına benzer şekilde Grup 6'da olduğu görüldü. Çalışma grupları, Grup 2 ile karşılaştırıldığında inflamasyon değerlerinin anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (tüm $P<0.001$). Grup 3 ile çalışma grupları karşılaştırıldığında Grup 6 ile arasında ciddi fark mevcutken ($P=0.002$) Grup 4 ve Grup 5 ile arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen Grup 6'ya göre daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $P=0.015$, $P=0.015$). Sonuçlar **Tablo 1'de ve Figür 5'de** gösterildi.

Grup 1



Resim 16: A. B. C. Grup 1'de normal görünümde bağ dokusu hücreleri (H-E, 100×büyütme)

Grup 2

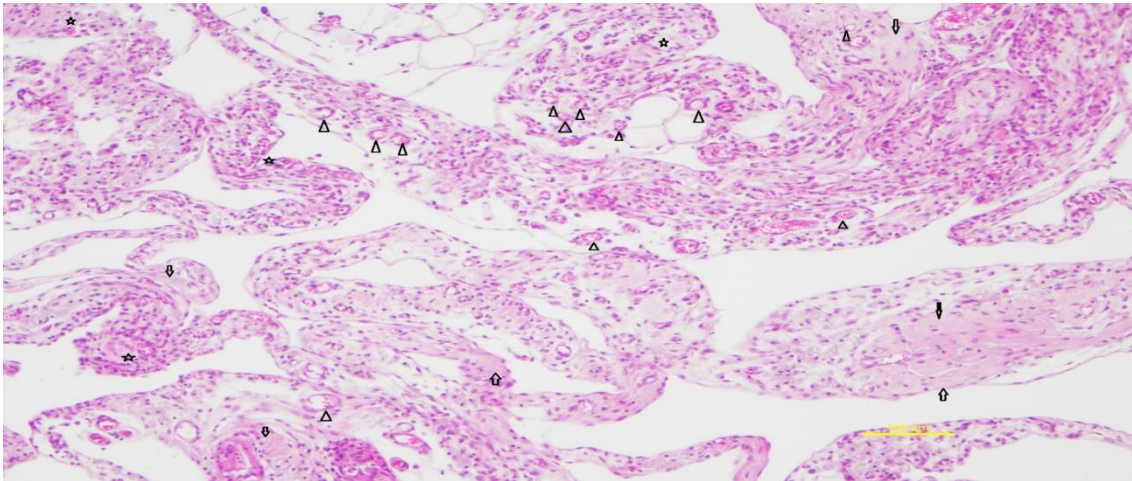


A

B

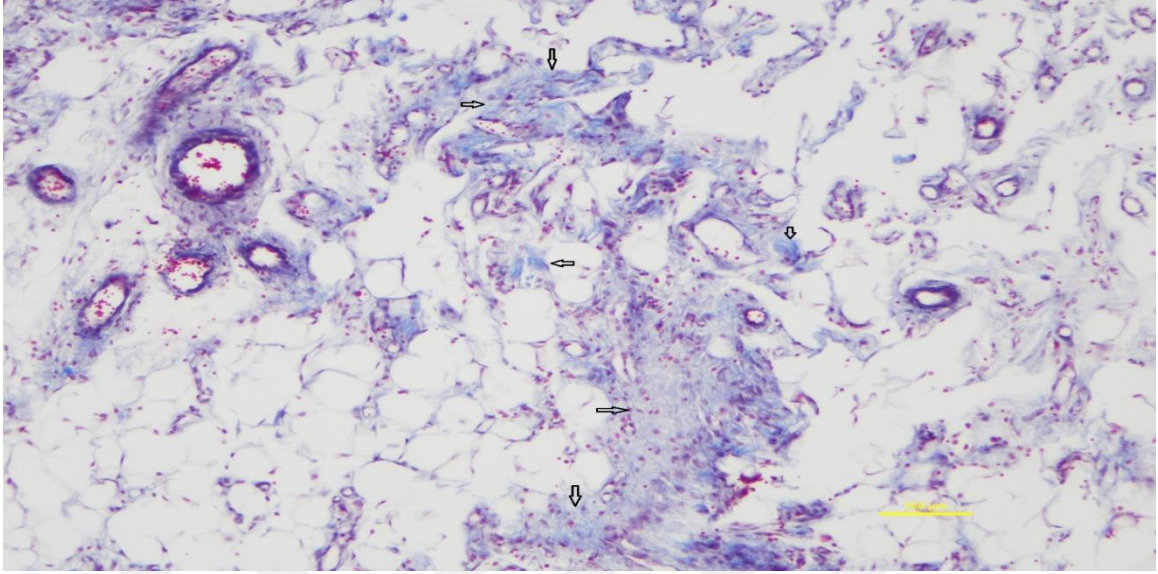
Resim 17: Grup 2'deki sıçanlarda A. Fokal alanlarda kalın fibröz bağ dokusu tabakası, hiyalizasyon ve fibrin birikimi ile karakterize adezyon formasyonu (M-T, 100×büyütme) **B.** Plazma hücreleri ve lenfositler yaygın infiltrasyon ile karakterize adezyon formasyonu (Lu sınıflamasına göre) (H-E, 100×büyütme)(Ok: Bağ doku artışı, Okbaşı: Kapiller damar artışı, Yıldız: İltihabi hücre)

Grup 3



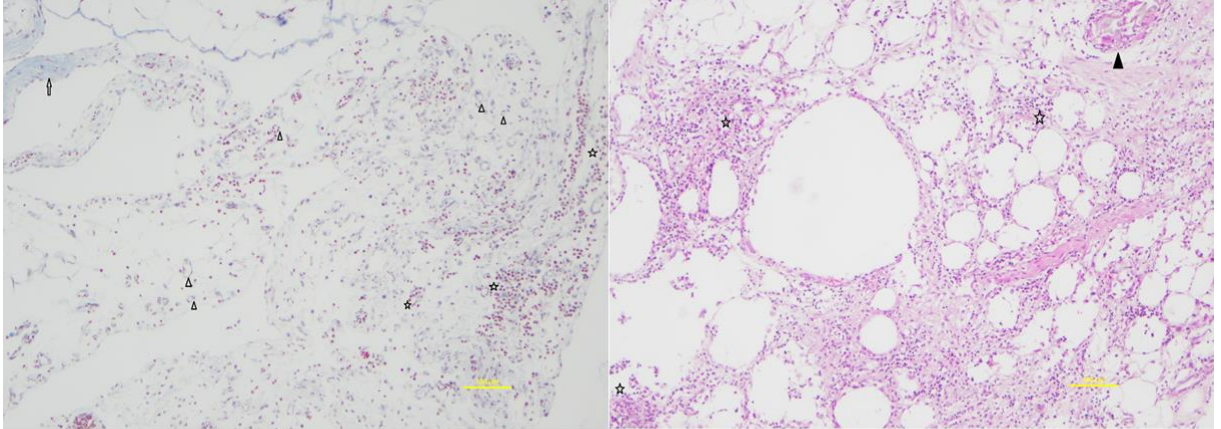
Resim 18: Grup 3'de nisbeten normal görünümde hücre ve nadir kollajen lif görünümünde aralıklı kapiller damarların ve iltihabi hücre içeriği ile karakterize adezyon yapısı (Ok: Bağ doku artışı, Okbaşı: Kapiller damar artışı, Yıldız: İltihabi hücre) (H-E, 100×büyütme)

Grup 4



Resim 19: Grup 4'deki sıçanlarda fokal alanlarda ince fibröz bağ dokusu tabakası, hiyalizasyon ve fibrin birikimi ile karakterize adezyon formasyonu (Ok: Bağ dokusu) (M-T, 100×büyütme)

Grup 5



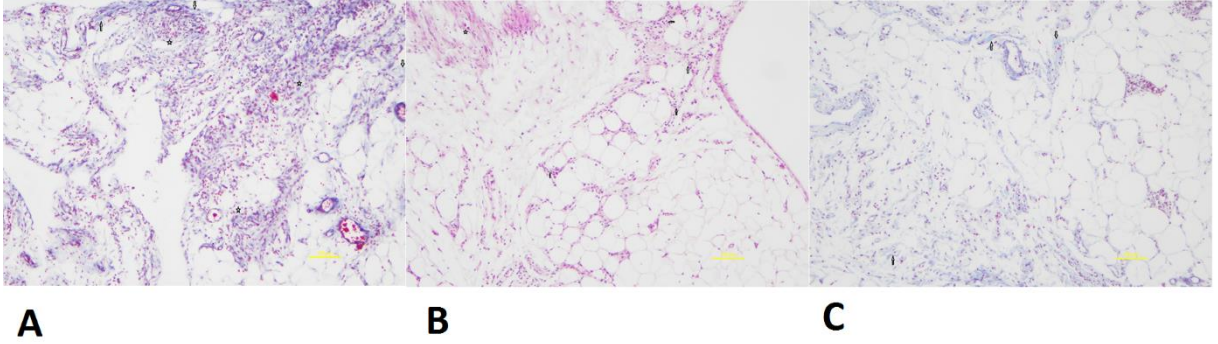
A

B

Resim 20: Grup 5'de A. Nisbeten normal görünümde hücre ve nadir kollajen lif görünümünde aralıklı kapiller damarların ve iltihabi hücre içeriği ile karakterize adezyon yapısı (M-T, 100×büyütme)

B. Fokal nötrofil, plazma hücrelerinin ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterize adezyon görünümü (Ok: Bağ dokusu artışı, Okbaşı: Kapiller damar artışı, Yıldız: İltihabi hücre) (H-E, 100×büyütme)

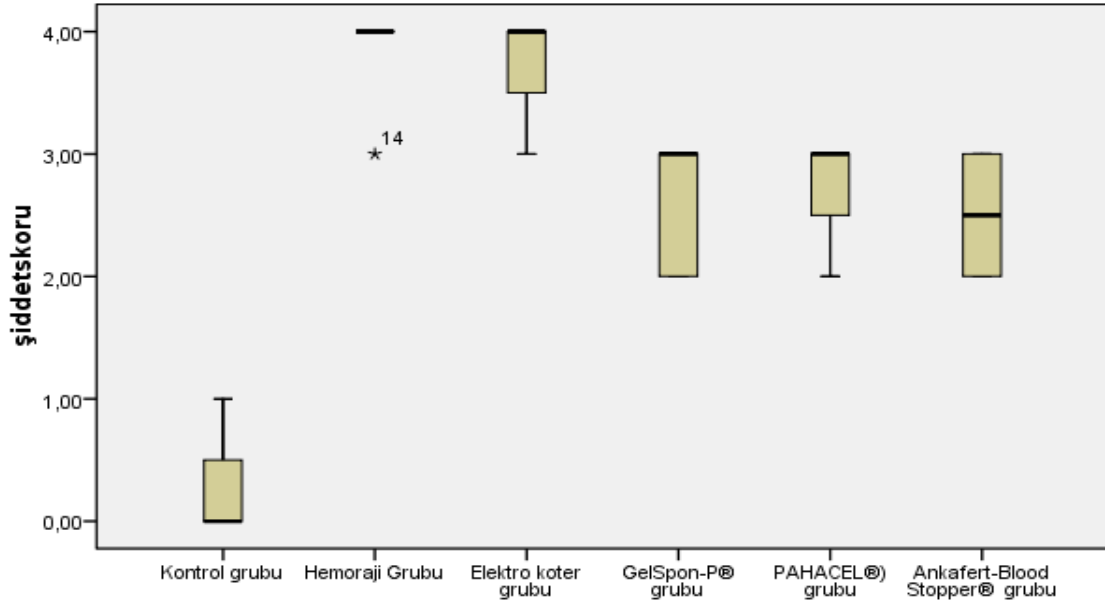
Grup 6



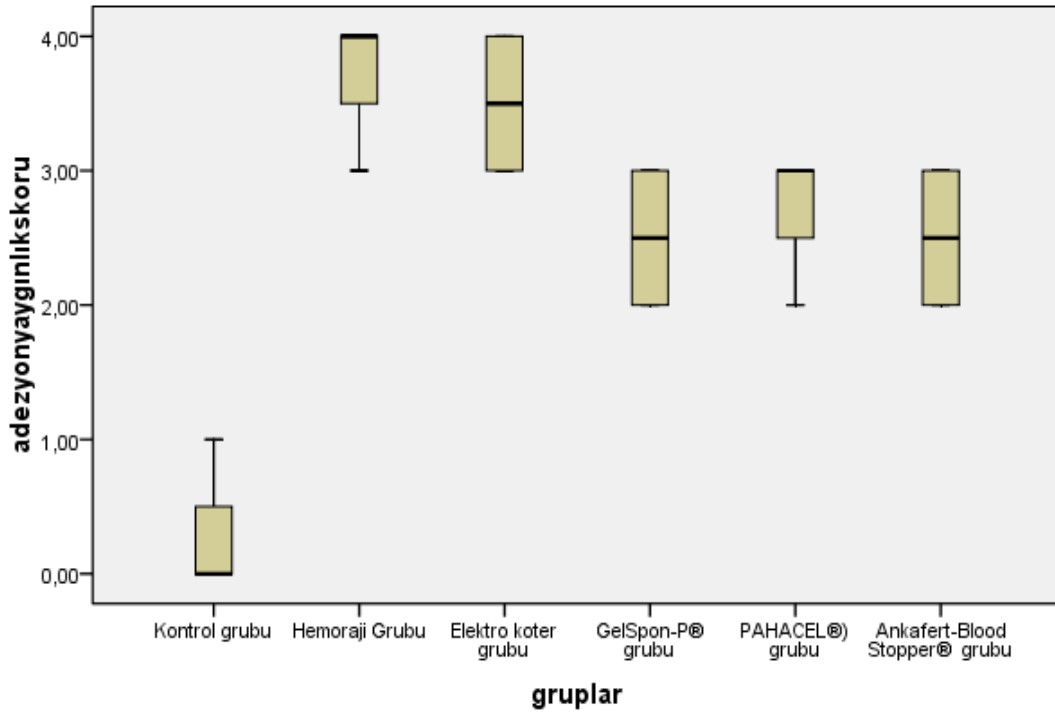
Resim 21: Grup 6'de **A.** Zayıf konnektif doku artışı ile karakterize ince retikülin fibriller ve zengin hücre görünümü (M-T, 100×büyütme) **B.** Zayıf konnektif doku artışı ile karakterize ince retikülin fibriller ve zengin hücre görünümü (H-E, 100×büyütme) **C.** Lenfositlerin ve plazma hücrelerinin fokal infiltrasyonu görülmekte (Lu sınıflamasına göre)(Ok: Bağ doku artışı, Okbaşı: Kapiller damar artışı, Yıldız: İltihabi hücre) (M-T, 100×büyütme)

7. GRAFİKLER

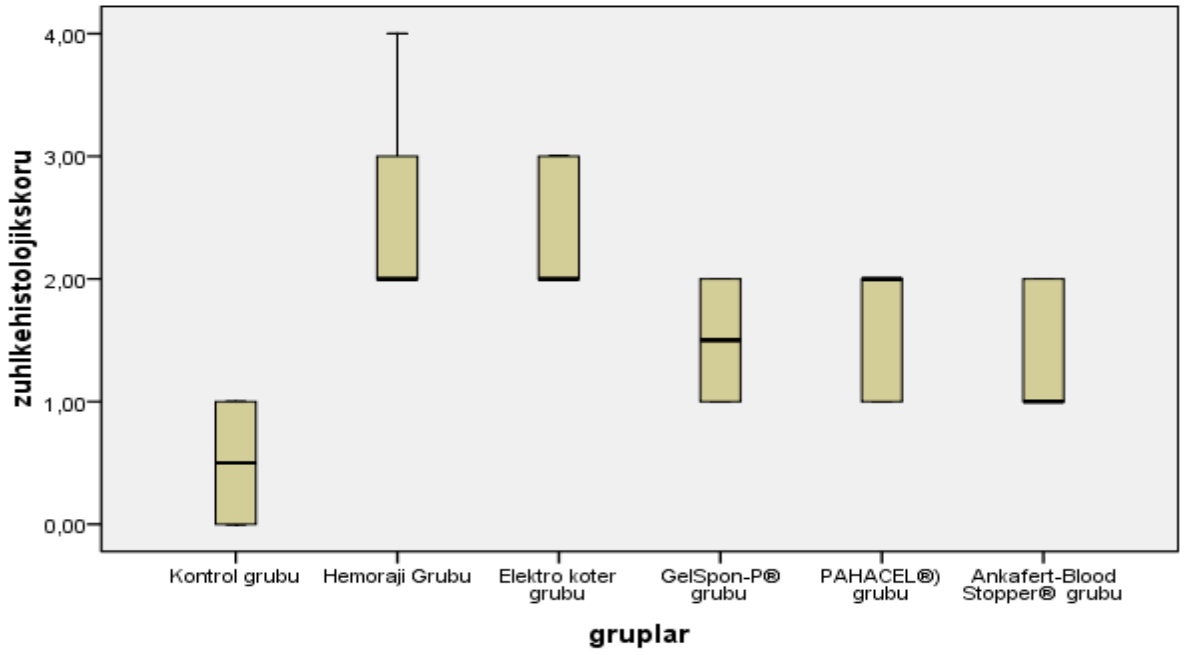
Figür 1.



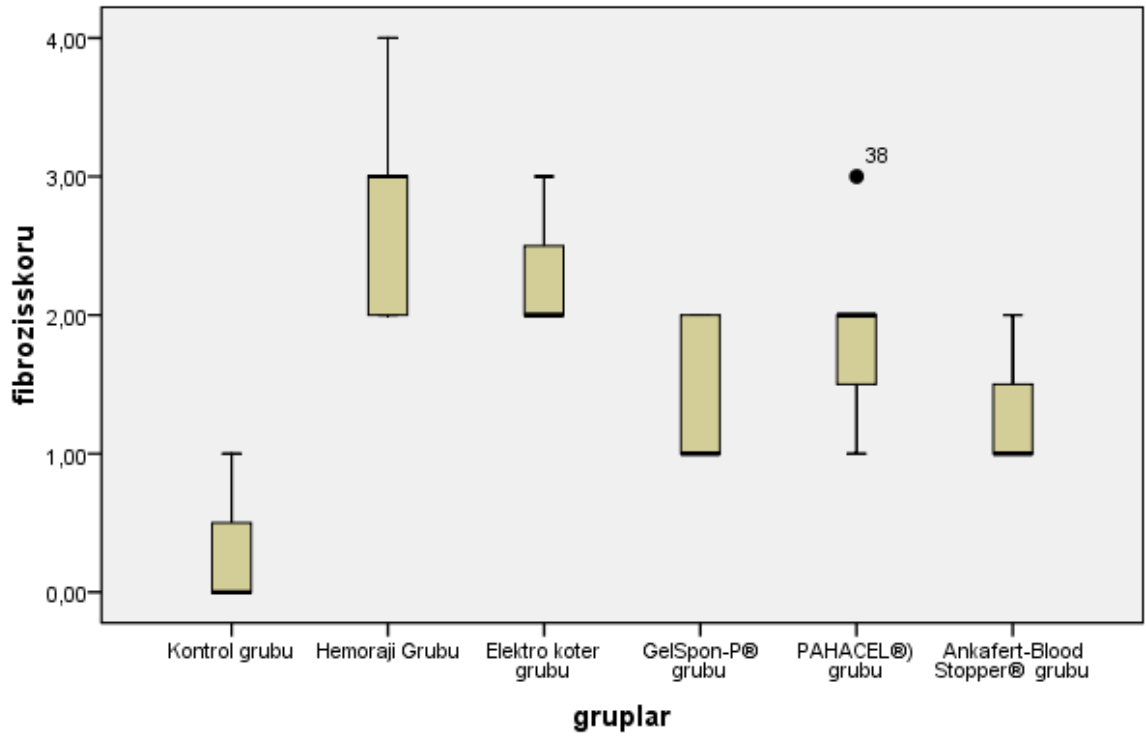
Figür 2.



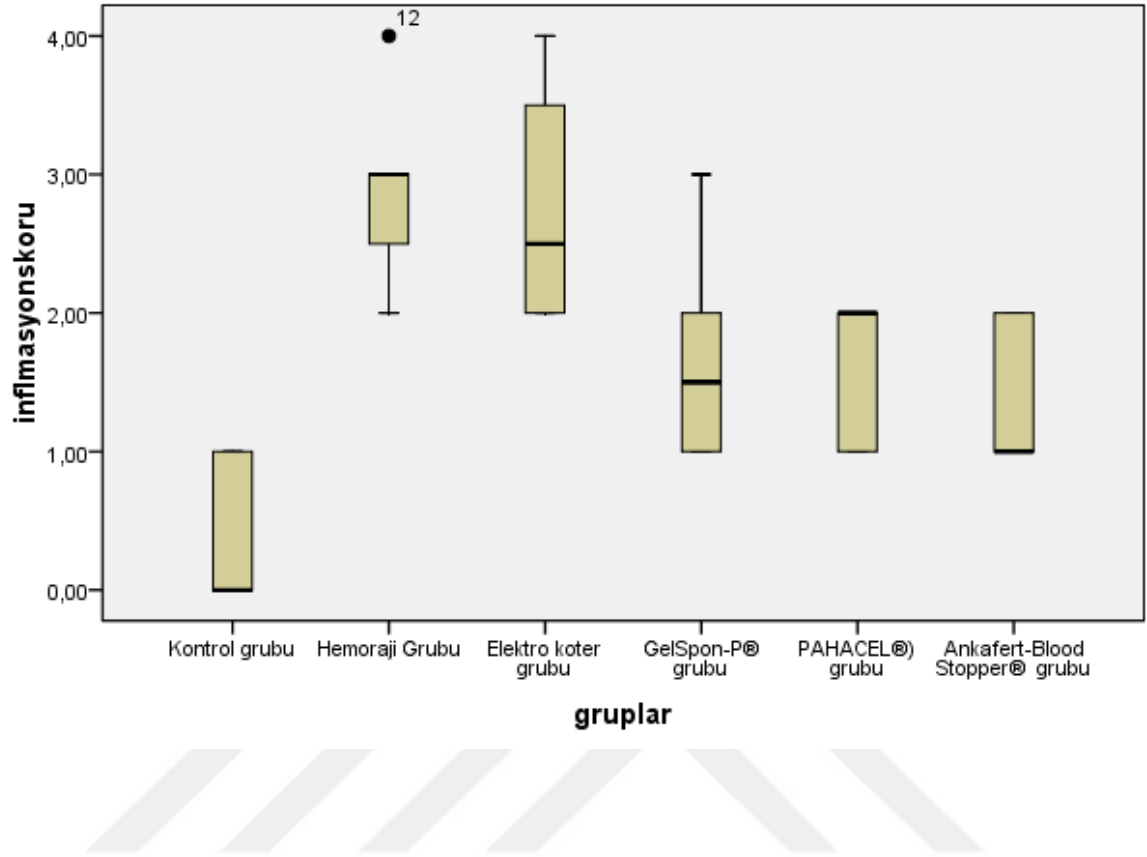
Figür 3.



Figür 4.



Figür 5.



8. TARTIŞMA

Postoperatif adezyon, her hangi bir abdominal cerrahi işlemden sonra ortaya çıkabilecek peritonla doğrudan temasa giren tüm yabancı cisimlere (örn. pudra, sütürler), kanamalara karşı organizmanın göstermiş olduğu anormal cevap olarak ortaya çıkabilir. İnterabdominal kanama postoperatif hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Postoperatif kanamayı önlemek için mekanik araçlar, termal cihazlar ve topikal hemostatik ajanlar gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Her tekniğin avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Postoperatif dönemde minör kanamalar sıklıkla görülür, ancak genellikle tespit edilemez. Bu durum hemodinamik bozukluğa neden olmamakla birlikte, peritoneal alanda trombositlerin toplanmasına, aktive olmasına ve fibrinojen birikimine neden olmaktadır (67,70,76). Fibrinojen, trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini sonrasındada polimerlerini oluşturmaktadır. Bu fibrin polimerleri bölgeden uzaklaştırılmadığı takdirde, Faktör VIII gibi koagülasyon faktörleri ile birleşir ve insoluble hale gelerek, fibrin jel matriksini oluşturmaktadır (69,71,76). Daha sonra fibrin polimerleri lökositler, eritrositler, trombosit, mast hücreleri ve diğer hücreler ile birleşmesi sonucunda iki serozal yüzey arasında fibrin jel matriksi ile adezyon gelişimine neden olmaktadır (69,72,75).

Ortaya çıkan yapışıklıklar postoperatif bağırsak hareketlerinde kısıtlamalara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (69,71,76). Bu nedenle karında kullanılan tüm materyallerin yapışma oluşturma potansiyeli açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünerek cerrahi işlemler esnasında en sık görülen durumlardan biri olan kanama esnasında kullanılan kanama durdurucu materyallerin adezyon gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla çalışmamızı kurguladık.

Sonuçlar kısaca özetlenecek olursa tüm Gruplar içerisinde en düşük yapışıklık değerleri Grup 1'de izlendi. Tüm parametreler açısından en yüksek yapışıklık değerleri ise hemoraji grubunda idi. Elektrokoter ile hemostaz uygulanan sıçanlarda yapışıklık değerlerinin hemoraji grubundaki sonuçlarla benzer olduğu görüldü. Alternatif yöntemler kendi arasında değerlendirildiğinde ise en düşük yapışıklık değerlerinin Ankaferd Blood Stopper grubunda olduğu görüldü.

Postoperatif adezyon gelişimi cerrahi işlemi takip eden 5-7. günlerde başlamaktadır.(109) ve bu nedenle en uygun değerlendirme postoperatif 7. günden sonra

yapılmalıdır.(110) _ Bundan dolayı, çalışmamızda postoperatif 15. günde yapışıklıkları değerlendirdik.

Yapışma oluşumundaki bir diğer mekanizma, serbest oksijen radikallerinin metabolitlerinin neden olduğu yetersiz doku oksijenasyonu ve abartılı lökosit bağımlı inflamatuvar yanıttır.(111) Ortaya çıkan yüksek seviyelerde serbest oksijen radikalleri vasküler permeabilite artışına neden olur, eksüda oluşumunu tetikler ve fibrozise neden olur. Pellicano M ve ark hemostaz amacıyla kullanılan sütür ve elektrokoteri karşılaştırdıkları çalışmalarında elektrokoter kullanılan deneklerde abdominal yapışıklıkların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek oluştuğunu göstermişlerdir.(112)

Wallwiener CW ise yüzeysel elektrokoagülasyondan ziyade derinlemesine yapılan elektrokoagülasyonun abdominal adezyon gelişimini artırdığını bildirmişlerdir(113). Biz de bu nedenle çalışmada kontrol grubu olarak daha önceki çalışmalarda yaygın abdominal adezyonlara neden olduğu gösterilmiş bir model olan derinlemesine elektrokoter ile hemostaz yöntemini kullandık. Çalışmamızdaki bir diğer kontrol grubu ise hemoraji grubu idi bu grubun oluşturulmasında temel yaklaşımımız da kanamanın fibrozis gelişimine olan etkisini değerlendirmek ve kanama durdurucu ajanların kullanımının faydasının net etkisini değerlendirebilmektir. Çalışmamızda hem skorlama sistemleri hem de histopatolojik değerlendirme sonuçları açısından en belirgin fibrozis değerlerinin hemoraji grubunda meydana geldiği, elektrokoter grubunda da fibrozis gelişiminin hemoraji grubu ile benzer olduğu görüldü.

Ankaferd Blood Stopper® (ABS), son yıllarda kullanılmaya başlanan bitkisel kökenli bir topikal hemostatik ajandır. Kanama bölgesinde fibrin jel matriksini oluşturmasına yardımcı olur. ABS'un adezyon gelişimi üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Cömert ve arkadaşları tek doz Ankaferd Blood Stopper'in abdominal uygulamasını adezyon gelişimi üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında bir Grupta karını açıp serum fizyolojik uygulamışlar diğer iki Grupta ise uterus ve peritoneal yaralanma yapıp Ankaferd uygulamışlar son gruba ise uterus ve peritoneal yaralanma sonrası herhangi bir tedavi uygulamamışlar, ankaferd uygulanan deneklerde yapışıklığın tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı oranda düşük olduğunu bildirmişlerdir (114). Başka bir çalışmada da ankaferd ve calcium alginate'in peritoneal adezyon gelişimi üzerine etkisi değerlendirilmiş ankaferd uygulanan sıçanlarda adezyon gelişiminin daha az olduğunu bildirmişler(115). Akarsu ve ark. ise sıçan karaciğer laserasyonu modelinde serum fizyolojik ile ABS'un intra-abdominal Adezyon oluşumu

üzerine histopatolojik etkiler bakımından benzer etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir (116). Çalışmamızda kontrol grubu dışındaki çalışma gruplarında tüm parametreler açısından en düşük değerlerin anakafer uygulanan sıçanlarda ortaya çıktığı görüldü. Ankaferd Blood Stopper® uygulanan sıçanlarda Zuhlke Histolojik skorlama sonuçları ve inflamasyon değerleri serum fizyolojik grubu ile karşılaştırıldığında sonuçların anlamlı oranda farklı olduğu ancak anlamlılık düzeyinin zayıf olduğu görüldü (sırasıyla $P=0.040$, $P=0.041$).

Intraabdominal kanamaların durdurulması amacıyla kullanılan diğer alternatif ajan ise **Jelatin sünger(GelSpon-P®)**'dir. Kollogen gibi jelatin esaslı bir maddeden yapılmıştır. Değişik boyutlarda sert, poröz bir sünger formundadır. Bu porlu yapısı sebebiyle, kanı kendi ağırlığının 45 katı kadara bir ölçüde absorbe edebilir. Ancak emilim sürecinde inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı bildirilmiştir (117). Barbolt ve ark. (118) , tavşanlarda subdural alana yerleştirilen jelatin süngerin absorpsiyonun granümatöz inflamasyona neden olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda jelatin sünger uygulanan sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek yapışıklık geliştiği tespit edildi. Ancak Grup 2 ve Grup 3'le karşılaştırıldığında yapışıklık düzeylerinin anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (Tablo 1). Alternatif tedavi yöntemleri kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise Grup 4'de meydana gelen yapışıklık değerlerinin Grup 6'ya göre daha yüksek, Grup 5'e göre ise daha düşük olduğu ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P>0.05$).

Surgicel emilebilir hemostat okside rejenere selülozdan yapılmış materyaldir. Ana maddesi polyanhydroglucuronic asittir. İplik şeklinde örülerek gaza benzer bir formda hazırlanmıştır. pH sı 3 olduğu için trombin gibi bir maddeyle karşılaştığında o maddeyi tahrip eder. Kanla temas ettiğinde şişerek kan damarlarına ve yara kenarlarına yapışır. Böylece oluşan pıhtı 2-3 dakika da hemostaz sağlar (101-104). Günay ve ark. deneysel abdominal adezyon modelinde surgicel ve quercetin kullanmışlar ve en yüksek inflamasyon ve fibrozis değerlerinin surgicel grubunda olduğunu ancak yine de kontrol grubuna göre sonuçların anlamlı oranda düşük olduğunu bildirmişlerdir (119). Ateş ve ark da Interceed ve çift kat surgicell kullandıkları çalışmalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma gruplarında anlamlı oranda yapışıklığın azaltıldığını bildirmişlerdir (120). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde **jelatin sünger** ve Ankaferd Blood Stopper grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek adezyon değerlerinin pahacel grubunda olduğu görüldü.

Çalışmanın sıçanlar üzerinde yapılması en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ancak insanlarda yaygın olarak kullanılan kanama durdurucu ajanların yapışıklık gelişimine etkisini değerlendiren ilk çalışma olması ise artı yönünü oluşturmaktadır. Çalışmamız sonuç olarak minör abdominal kanmaların yapışıklık gelişimi üzerine etkisi olduğunu ve bu tip kanamalarda hemostaz yapılmasının gerekli olduğunu objektif kriterlere göre göstermiştir. Ancak önceki literatürle uyumlu bir şekilde elektrokoterle yapılan hemostaz sonucu gelişen yapışıklığın hiç hemostaz yapılmayan sıçanlarla benzer olduğu tespit edildi. Ek olarak çalışmamızda alternatif hemostaz yöntemleri olan GelSpon-P®, Pahacel®, Ankafert-Blood Stopper® gruplarında hiç hemostaz yapılmayan ve elektrokoter ile hemostaz yapılan gruplardan istatistiksel olarak daha az oranda yapışıklık görüldüğü ve hemostaz ihtiyacı olan bireylerde hemostaz amacıyla elektrokoter yerine alternatif tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiği tespit edildi. Alternatif yöntemler kendi arasında değerlendirildiğinde ise ankaferd uygulamasının daha az yapışıklığa neden olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

9. KAYNAKLAR

1. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg. 1982 ;69:241-243.
2. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. Am J Surg. 1973 Sep;126(3):345-53.
3. Rambo WM. Irrigation of the peritoneal cavity with cephalotin. Am J Surg 1972; 123: 192-5.
4. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ: Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology and prevention. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1396-1403
5. Johnston S, O'Malley K, McEntee G, et al. The need to retrieve the dropped Stone during laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1994;167:608-10
6. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. Lancet 1999;353: 1476-80.
7. Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. Fertil Steril 1996;66:814-821
8. Vrijland WW, Tseng LNL, Eijkman HJM, Hop WCJ, Jakimowicz JJ, Leguit P, Stassen LPS, Swank DJ, Haverlag R, Bonjer HJ, Jeekel H. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane. Ann Surg 2002;235:193-199.
9. Buckenmaier CC, Pusateri AE, Haris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. Am J Surg 1999;65:274-282.
10. Ersoy G, Utkan Z, Gökgöz Ş, Gönüllü N, Dülger M. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde verapamil ve pentoksifilinin etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1992;8:229234
11. Gazioglu E. İncebarsak. Ergüney S, Çiçek Y (çeviri ed.). Güncel Cerrahi Tedavi. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul 2001;Cilt 1:123-141.
12. Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JBMZ, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. Surgery 1993;114:907-910.

13. Bowers D, Raybon RB, Wheelless CR. Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film and perianastomatik adhesions in previously irradiated rats. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1335-1338.
14. Herrick EH, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, Foster LY, Laurent JL. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated and vascularized. *J Pathol* 2000;192:67-72.
15. DeCherney AH, diZerega GS: Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77:671-688.
16. Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzen G, et al. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg* 1997;163:679-84. 22-23-24-25
17. Menzies D: Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu Surg* 1992; 24:27-45.
18. Badawy SZ, Iskander S: Omental reaction in cases of uterine perforation by the IUCD. *Con-traception* 1974;10: 73- 77.
19. S, Schauer PR: Laparoscopic surgery; in Sabiston DC, Lysterly HK (eds): *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, ed 15. Philadelphia, Saunders, 1997, pp 801- 807.
20. Drollette CM, Badavvy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107-122
21. Menzies D: Post-operative adhesions: Their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:147-153
22. Suslavich FJ, Turner NA, King PS, et al: Intra-abdominal adhesions: Intraoperative US. *Radiology* 1989;172:387-389
23. Luciano AA: Prevention of postoperative adhesions; in Nezhat CR, Berger GS, Nezhat FR, et al. (eds): *Epidemiology: Advanced Management and Surgical Techniques*. New York, Springer, 1995, pp 193-199.
24. Menzies D, Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-63.
25. Chapron C, Pierre F, Harchaoui Y, Lacroix S, Béguin S, Querleu D, Lansac J, Dubuisson JB. Gastrointestinal injuries during gynaecological laparoscopy. *Hum Reprod*. 1999 Feb;14(2):333-7.
26. Scovill W: Small bowel obstruction; in Cameron JL (ed): *Current Therapy in Surgery*. St. Louis, Mosby, 1995, pp 100-104.

27. Soybel DI: Ileus and bowel obstruction; in Greenfield LJ (ed): *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 817-831.
28. Ellis H: The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:5-9.
29. Stricker B, Blanco J, Fox HE: The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females. *J Am Coll Surg* 1994;178:617-620.
30. Cross KS, Johnston JG Small bowel obstruction: a review of 456 cases in a west of Ireland region. *J R SocMed* 1987;80: 149-150.
31. Ottinger WL: Small bowel obstruction; in Morris PJ, Malt RA (eds): *Oxford Textbook of Surgery*. New York, Oxford University Press, 1994, pp 961-965.
32. Barkan H, Webster S, Ozeran S: Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. *Am J Surg* 1995;170:361-365.
33. Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB: Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:353-356.
34. Tulandi T, Murray C, Guralnick M: Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213-215.
35. Rrebs HB, Goplerud DR: Mechanical intestinal obstruction in patients with gynecologic disease: A review of 368 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:577-583.
36. Tunca JC, Buchler DA, Mack EA, et al: The management of ovarian-cancer-caused bowel obstruction. *Gynecol Oncol* 1981;12:186-192.
37. Monk BJ, Solh S, Schuricht LC, et al: Adhesion-related complications of radical hysterectomy (abstract). *Proc 24th Annu Meet of the Felix Rutledge Society, Laguna Beach, June, 1993*.
38. Lifshitz S, Johnson R, Roberts JA, et al: Intestinal fistula and obstruction following pelvic exenteration. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152: 630-632.
39. Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, et al: Gas-triointestinal complications associated with pelvic exenteration. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:325-332.
40. Markman M, Jones W, Lewis JL Jr, et al: Impact of laparotomy finding of significant intra-abdominal adhesions on the surgically defined complete response rate to subsequent salvage intraperitoneal chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:163-165.
41. Luijendijk RW, de Lange DCD, Wauters CCAP, et al: Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996;223:242-248.

42. Mahadevan MM, Wiseman D, Leader A, et al: The effects of ovarian adhesive disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985;44:489-492.
43. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:10-16.
44. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000475
45. Filmar S, Gomel V, McComb PF Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: a comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 48: 486-489 47.
46. Molloy D, Martin M, Speirs A, et al: Performance of patients with a 'frozen pelvis' in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987; 47:450-455.
47. Mecke H, Semm K, Freys I, et al: Incidence of adhesions in the pelvis after pelviscopic operative treatment of tubal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1985;28:202-204.
48. Duffy DM, di Zerega GS: Adhesion controversies: Pelvic pain as a cause of adhesions, crys-talloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996;41:19-26
49. Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, et al: Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1984;64:672-674.
50. Punch MR, Roth RS: Adhesions and chronic pain: An overview of pain and a discussion of adhesions and pelvic pain. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:101-120.
51. Holtz G, Kling OR Effect of surgical technique on peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril* 1982;37: 494-496
52. Vrijland WW, Jeekel J, van Geldorp HJ, Swank DJ, Bonjer HJ. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc*. 2003 Jul;17(7):1017-22. Epub 2003 Mar 14.
53. Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991;55:700-704.
54. Luciano AA, Maier DB, Koch EI, et al: A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol* 1989;74:220-224.

55. Diamond MP, Daniell JF, Feste J, et al: Adhesion reformation and de novo adhesion formation following reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987;47:864-866.
56. Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, et al: Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertil Steril* 1990;53: 1008-1011.
57. Lunderhoff P, Hahlin M, Kallfelt B, et al: Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: A randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991;55:911-915.
58. Nezhat CR, Nezhat FR, Silfen SL, et al: Laparoscopic myomectomy. *Int J Fertil* 1991 ;36: 275-280.
59. Hasson HM, Rotman C, Rana N, et al: Laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:884-888.
60. Conolly B W; Stephens O F. Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions: An experimental study. *Surgery* 1968; 63: 976-979
61. Wangenstein OH. *Intestinal Obstruction*. 3rd ed. Springfield: Charles C.Thomas, 1955.
62. Ellis, H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Brit. J. Surg.* 1982; 69: 241
63. Füzün M, Harmancıoğlu Ö, Tatar FA, Yürekli S. Major causes of mechanical intestinal obstruction in Western Turkey. 2nd Mediterranean Surgical Congress. Athens 24th-30th of June 1989.
64. Jones PF. *Intestinal Obstruction-Emergency Abdominal Surgery*. 2nd ed. Blackwell: 1987.
65. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery postmortem study. *Am. J. Surg.* 1973; 126: 345.
66. Shapiro I, Granath M, Sharf M. The effect of intraperitoneal colchicine on formation of peritoneal adhesions in the rat. *Arch. Gynecol.* 1982; 231: 227.
67. Esin E. Tavşanlarda intestinal doku iyileşmesi ve postoperatif intraabdominal adezyonlar üzerine levamizol ve siklosporin'in etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılması. Doktora Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
68. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gyn R B* 2010; 150: 111-118.

69. Karabulut E. İntraabdominal adezyonlar. F.Ü. Sağlık Bil Derg 2001, 15(2): 417-422.
70. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. J Surg Res 2006; 132: 3-12.
71. Ward BC, Panintch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. J Surg Res 2011; 165: 91-111.
72. Köklü S. Postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesinde non-steroidal antiinflamatuar grubu bazı ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
73. Gomel V, Urman B, Gtirgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. J Reprod Med 1996; 41:35-41.
74. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. In : Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) Maingot's Abdominal Operations. Edited By Appleton & Lange Stanford 1997; 34: 633-654.
75. Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. TavÇanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülozün kullanımı. Turk J Vet Anim Sci 2003; 27: 965-970.
76. Arung W, Meyrisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol 2011; 17(41): 4545-4553.
77. Trew G. Postoperative adhesions and their prevention. Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 6: 47-56.
78. Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and 2) in acute inflammation. Eur J Pharmacol 1998;355:211-217.
79. Ellis, H., Harrison, W. and Hugh, T.B. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. Br. J. Surg.1965; 52, 471-476.
80. Bellina, J.H., Hemmirigs, R., Voros, et al. Carbon dioxide laser and electrosurgical wound study with an animal model: a comparison of tissue damage and healing patterns in peritoneal tissue. Am. J. Obstet. Gynecol, 1984;148, 327-334.
81. Pfeiffer DC, Pfeiffer CJ, Szabo S. Enteric serosal surface in the piglet. A scanning and transmission electron microscopic study of the mesothelium. 1987 Apr;19(2):237-46.
82. Alican F. İncebarsak. Alican F (ed). Cerrahi Dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998;Cilt 2:247-306

83. Parlak M. İncebarsak hastalıkları. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002;Cilt 2:1299-1319.
84. Schnüriger B, Barmparas G, Branco B, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg* 2011; 201: 111-121.
85. Alkan F, Koç Y, Çelik Ğ, ve ark. TavÇanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sülfoksit (DMSO)“in etkilerinin araştırılması. *Vet Bil Derg* 2007; 21(2): 73-79.
86. Uyar FA. DoĐal İmmun Sistem: Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü. *Klinik Gelişim*. 26-30, 2009
87. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji (Çev. Ed: Tuzlalı S, GüllüoĐlu M, Çevikbař U) s. 29-73, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013.
88. Higgins AJ. The biology pathophysiology and control of eicosanoids ininflammation. *J Vet Pharmacol Ther*. 8(1):1-18, 1985.
89. Campos MM, Mata LV, Calixo JB. Expression of B1 kinin receptors mediating paw edema and formalin-induced nociception modulation by glicocorticoids. *Can J Physiol Pharmacol*. 73(7): 812-819, 1995.
90. Takeuchi A, Kobayashi K, Yukiyaama Y, Chihara T, Matsuta K, Hashimoto A. Role of protease, protease-inhibitor complexes in inflammation. *Int J Tissue React*. 6(1):1-8,1984.
91. Rankin, J. A. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues*. 15(1):3-17, 2004.
92. Colditz IG. Margination and emigration of leucocytes. *Surv Synth Pathol Res*. 4(1):44-68, 1985
93. Imhof BA, Dunon D. Basic mechanism of leukocyte migration. *Horm Metab Res*. 29(12):614-21, 1997
94. Mielke ME, Peters C, Hahn H. Cytokines in the induction and expression of Tcell-mediated granuloma formation and protection in the murine model of listeriosis. *Immunol Rev*. 158:79-93, 1997.
95. Graema B, Ryan MB, Guido Majno. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanism. *Am. J. Path*. 1971; 65: 117-148.
96. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008;36:163-70.

97. Öner AF, Doğan M, Kaya A, Sal E, Bektaş MS, Yesilmen O, et al. New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:705-7. doi: 10.1177/1076029609337313.
98. Akkoç N, Akçelik M, Haznedaroglu İC, Göker H, Turgut M, Aksu S, et al. In vitro anti-bacterial activities of ankaferd medicinal plant extract. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:410-5.
99. Kılıçgün A, Sarıkaş NG, Korkmaz T, Saydam O, Boran C, Boztaş G. Effect of Ankaferd Blood Stopper on air leakage in the lung and prevention of bleeding: an experimental study. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:20. doi: 10.1186/1749-8090-6-20.
100. Metin B., Altınok T., Menevşe E., Esen H., Pulmoner parenkim hasarı yapılan tavşanlarda ankaferd blood stopper uygulamasının etkileri . *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* . Nisan 2013, Cilt 21, Sayı 2, Sayfa(lar) 428-433.
101. Johnson, W.S., Blanton, E. E; A; An evaluation of 9-aminoacridine/Gelfam to reduce dry socket formation. *Oral Surg* 66(2):167, 1988.
102. Petersen, J.K., Krogsgaard, J., Nielsen, K.M., Norgard, E; A comparison between 2 absorbable hemostatic agents: gelatin sponge (Spongostan) and oxidized regenerated cellulose (Surgicel). *Int J Oral Surg.* 13:406, 1984.
103. Wirthlin, J R., Vernino, A.R., Hancock, E.B.: The use of a New Topical Hemostatic Agent. ; *Periodontol* 51(4):225, 1984.
104. Özbayrak T., Apaydın A., Çebi., Kaynar A. İki Hemostatik Maddenin (Spongostan-Surgicel) Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Klinik Olarak Araştırılması İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt:24, Sayı:2, Haziran
105. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery.* 1962;52:250–258.
106. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32: 17-20
107. Zuhlke HV, Lorenz EMP, Straub EM, Savvas V. Pathophysiologie Ann. Surg. * March 1996 und Klassifikation von Adhäsionen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongressbericht 1990):* 1009-1016.
108. Lu JH, Chang Y, Sung HW, et al. Heparinization on pericardial substitutes can reduce adhesion and epicardial inflammation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1111–1120.

109. Holmdahl L, al-Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg Res* 1994;26:248-56.
110. Karaca G1, Aydın O1, Pehlivanli F1, Kocael A2, Pekcici R3, Duymus E3, Akgedik S4, Guler O3. Effect of ankaferd blood stopper in experimental peritoneal adhesion model. *Ann Surg Treat Res.* 2016 Apr;90(4):213-7.
111. ten Broek RP, Wilbers J, van Goor H. Electrocautery causes more ischemic peritoneal tissue damage than ultrasonic dissection. *Surg Endosc.* 2011 Jun;25(6):1827-34.
112. Pellicano M, Bramante S, Guida M, Bifulco G, Di Spiezio SA, Cirillo D, Nappi C (2008) Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 89:796–799
113. Wallwiener CW, Kraemer B, Wallwiener M, Brochhausen C, Isaacson KB, Rajab TK. The extent of adhesion induction through electrocoagulation and suturing in an experimental rat study. *Fertil Steril.* 2010 Mar 1;93(4):1040-4.
114. Cömert M, Karakaya K, Barut F, Karadeniz Çakmak G, Uçan HB, Gültekin FA, Emre AU, Taşçılar O, Irkörüçü O, Ankaralı H. Does intraabdominal use of Ankaferd Blood Stopper cause increased intraperitoneal adhesions? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010 Sep;16(5):383-9.
115. Tuncal SD, Kismet K, Kilicoglu B, Barlas AM, Onalan AK, Temel S, Urhan MK, Gonultas MA, Hucumenoglu S, Guler O. Evaluation of intraabdominal adhesion generating potentials of ankaferd and calcium alginate used as hemostatic agents. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(9):544-9.
116. Akarsu C1, Kalaycı MU, Yavuz E, Ozkara S, Gökçek B, Ozdenkaya Y, Yalçın O. Comparison of the hemostatic efficiency of Ankaferd Blood Stopper and fibrin glue on a liver laceration model in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011 Jul;17(4):308-12
117. Tomizawa Y: Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: A re-view. *J Artif Organs*, 2005; 8: 137–42]. Barbolt ve ark. [Barbolt TA, Odin M, Léger M, Kangas L. Pre-clinical subdural tissue reaction and absorption study of absorbable hemostatic devices. *Neurol Res.* 2001 Jul;23(5):537-42.
118. Barbolt TA, Odin M, Léger M, Kangas L. Pre-clinical subdural tissue reaction and absorption study of absorbable hemostatic devices. *Neurol Res.* 2001 Jul;23(5):537-42.

119. Güney G, Kaya C, Oto G, Yıldırım S, Özdemir H, Tokmak A. Effects of quercetin and surgicel for preventing adhesions after gynecological surgery: A rat uterine horn model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Jan;43(1):179-184.
120. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: Comparative study of Interceed and double layer Surgicell. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 12–17.)

