



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA 1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**KALSİYUM DOBESİLAT' IN İNTRAABDOMİNAL ADEZYON
ÖNLEYİCİ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay KÜÇÜK

ANKARA- 2017



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KALSİYUM DOBESİLAT'IN İNTRAABDOMİNAL ADEZYON
ÖNLEYİCİ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ
Dr. Berkay KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Salih TUNCAL

ANKARA- 2017

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim boyunca yakın ilgi ve sabırlarını benden esirgemeyerek; bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran hocalarım Op. Dr. Savaş Tezel, Prof. Dr. Mehmet Ali Akkuş ve Prof. Dr. Ertuğrul Ertaş' a;

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan, başta tez danışmanım Op. Dr. Salih Tuncal olmak üzere, Doç. Dr. Kemal Kısmet, Doç. Dr. Bülent Kılıçoğlu, Op. Dr. Yılmaz Ünal, Doç. Dr. Mehmet Şeneş ve Uzm. Dr. Pınar Celepli' ye;

Eğitimim boyunca gerek mesleki gerek hayati tecrübelerini bizlerden esirgemeyen başta Op. Dr. Alper Doğu ve Op. Dr. Hilal Özer olmak üzere kliniğimizin tüm eğitim görevlisi, başasistan ve uzman doktorlarına;

Sevgi ve dostluğu paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma;

Klinikte ve ameliyathanede beraber çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bu seviyeye gelmemde en büyük emeğe sahip olan canım aileme;

Ve son olarak da hayatımın anlamı ve neşe kaynağı, en zor anlarımda hep yanımda olan ve bundan sonra da olmasını istediğim biricik eşim Selda Küçük' e

Sonsuz teşekkür ederim..

Dr. Berkay Küçük

Ankara, 2017

ÖZET

Amaç: Kalsiyum Dobesilat'ın postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu önlemedeki etkinliğini deneysel çekal abrazyon modelinde göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 225 ± 25 g arasında değişen 30 adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı ve ratlar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Sham grubundaki 10 rata laparotomi yapıldı, çekum batın dışına alındıktan sonra herhangi bir işlem yapılmadan batına konuldu. Kontrol grubundaki 10 rata çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu sonrası herhangi bir işlem yapılmadı. Kalsiyum Dobesilat grubundaki 10 rata çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu yapıldıktan sonra batın kapatıldı, sadece bu gruba 21 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda orogastrik yolla kalsiyum dobesilat verildi. Bir gün önceden aç bırakılan bütün ratlar postoperatif 21. gün steril koşullar oluşturulduktan sonra yüksek doz ketamine anestezisi uygulanarak sakrifiye edildi. Adezyon değerlendirmesi, bir skorlama yöntemi kullanılarak yapıldı. Periton ve barsaktan alınan doku örnekleri inflamasyon ve fibrozis derecelerini belirlemek için histopatolojik incelemeye gönderildi. Ayrıca, biyokimyasal analiz için doku ve kan örnekleri alındı.

Bulgular: Makroskopik adezyon skorunun Ca- Dob uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.011$). Kalsiyum Dobesilat uygulanan sıçanlarda inflamasyon skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p= 0.001$). Kalsiyum Dobesilat uygulanan sıçanlarda fibrozis skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0.002$).

Doku MDA açısından; Ca- Dob grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,001$). Doku FOÜ açısından; Ca- Dob grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,001$). Doku Total SH açısından; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$). Doku TOS açısından; Ca- Dob grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,005$).

Serum MDA açısından; Ca- Dob grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,014$). Serum TOS açısından; Ca- Dob grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,021$).

Sonuç: Kalsiyum Dobesilat'ın çekal abrazyon modelinde inflamasyon ve fibrozis oluşumunu engellemede etkin olduğunu tespit ettik. Histopatolojik olarak gösterilen antiinflamatuvar etkinin yanı sıra, biyokimyasal olarak saptanan antioksidan etkinin, Kalsiyum Dobesilat'ın adezyon önleyici etkinliğinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum Dobesilat, antiinflamatuvar-antioksidan, adezyon önleyici.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periton Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Adezyonların Klinik Önemi	4
2.3. Periton İyileşmesi ve Adezyon Oluşumu Patogenezi	6
2.3.1. Periton ve Normal Periton İyileşmesi.....	6
2.3.2. Peritoneal Adezyonların Oluşumu.....	7
2.3.3. Peritoneal Adezyonların Gelişiminde Etkili Olan Faktörler.....	12
2.3.4. Adezyon Oluşumunun Önlenmesi	13
2.4. Kalsiyum Dobesilat.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Deney Planı	22
3.2. Cerrahi Girişim.....	22
3.3. Değerlendirme.....	25
3.3.1. Histopatolojik inceleme:	26
3.3.2. Biyokimyasal İnceleme.....	26
3.3.3. İstatistiksel Analizler	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Adezyon Skoru.....	28
4.2. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları.....	31
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları	36

5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 3.1.	Deney hayvanının batin bölgesinin traşlanmış hali ve orta hat insizyonu.....	23
Resim 3.2.	Deney hayvanının çekal abrazyon oluşturulmuş hali	24
Resim 3.3.	Periton rezeksiyonu	24
Resim 4.1.	Kontrol grubu ratlardan birine ait adezyon görünümü. Adezyon yaygınlığı % 50-75. Direnç: keskin disseksiyon ile ayrılıyor.	29
Resim 4.2.	Kontrol grubu bir rata ait resim. Adezyon yaygınlığı % 25-50 arası. Görünüm opak, yarısaydam, avasküler. Direnç: traksiyon ile ayrılıyor.	29
Resim 4.3.	Kalsiyum Dobesilat grubu bir rata ait makroskopik görüntü. Adezyon skoru '0'	30
Resim 4.4.	A. Sham grubu ve B. Kalsiyum Dobesilat verilen grupta kolon duvarı serozal yüzde inflamasyon ve fibrozis az olarak izlenmekte veya hiç izlenmemektedir.	32
Resim 4.5.	A. Kontrol grubuna ait örneklerde kolon duvarında serozal yüzeye yakın yoğun inflamasyon odağı görülmektedir (x100). B. İnflamasyonu oluşturan hücreler yabancı cisim tipi multinükleer dev hücreler, eozinofil lökositler, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır (x200).....	32
Resim 4.6.	Histokimyasal Mason-Trikrom boyası ile kollajen tipi fibrozis gelişimi mavi renkte fibriller halinde, rezidüel kas lifleri kırmızı renkte izlenmektedir. (x400, x100).....	33

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Adezyon skOrlama yöntemi.....	25
Tablo 3.2. Fibrozis skOrlama sistemi.....	26
Tablo 3.3. İnflamasyon skOrlama sistemi.....	26
Tablo 4.1. Gruplara göre adezyon skOrları.....	30
Tablo 4.2. Gruplara göre adezyon skOr ortalamaları.....	31
Tablo 4.3. Patoloji skOru- fibrozis.....	33
Tablo 4.4. Patoloji skOru- inflamasyon.....	33
Tablo 4.5. Patoloji skOr ortalamaları.....	34
Tablo 4.6. Biyokimya değEr ortalamaları.....	37

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 4.1. Grupların adezyon skor ortalama degerlerinin karşılaştırılması.....	31
Grafik 4.2. Grupların fibrozis ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Grafik 4.3. Grupların inflamasyon ortalama değerlerinin karşılaştırılması	35
Grafik 4.4. Tüm grupların adezyon, fibrozis ve inflamasyon ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Grafik 4.5. Tüm gruplarda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	37
Grafik 4.6. Doku TOS'un tüm gruplarda karşılaştırılması	38

KISALTMALAR DİZİNİ

C3a:	Kompleman 3a
C5a	: Kompleman 5a
Ca- Dob	: Kalsiyum Dobesilat
CTGF	: Konnektif doku büyüme faktörü
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FOÜ	: Floresans Oksidasyon Ürünleri
G1b	: Glikoprotein 1b
GM-CSF	: Granülositmakrofaj koloni stimule edici faktör
H-E	: Hematoksilen-eozin
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IP	: İmmün protein
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PF	: Trombosit faktör
Pg	: Prostoglandin
PLA2	: Fosfolipaz A2
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
SH	: Serbest sülfidril grupları
SS	: Standart sapma
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü

TNF	: Tumor nekroz faktör
TOS	: Toplam oksidan seviye
tPA	: Doku tipi plazminojen aktivatörü
TxA2	: Tromboksan A2
uPA	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
vWF	: Von Willebrand Faktör



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Peritoneal adezyonlar, normalde birbirinden ayrı olan karın içi organlar ya da dokular arasındaki anormal fibröz bantlar olarak tanımlanabilir. Postoperatif adezyonlar, peritoneal boşluğa olan bir travma sonrası, periton onarılmaya çalışılırken meydana gelen hücresel ve biyokimyasal cevabın bir sonucu olarak ortaya çıkarlar (1). Basit abdominal yakınlardan intestinal obstrüksiyona kadar geniş bir klinik seyir gösteren adezyonlar, daha sonra yapılması gereken cerrahi işlemlerin süresini uzatması ve daha tehlikeli hale getirmesi nedeniyle cerrahi tedavide başarısızlığın en önemli nedenlerinden biridir(2). İntraabdominal adezyonların en yaygın sebebi daha önce bu bölgede yapılan cerrahi işlemlerdir. İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık %90'ında adezyon gelişebilir (3, 4).

Gelişmiş ülkelerde, intraabdominal adezyonlar ince barsak obstrüksiyonlarının en sık nedenidir ve vakaların yaklaşık % 65- 75'ini oluşturur. Genel olarak, geniş peritoneal yüzeylerde hasara neden olan, alt abdomen veya pelvisteki girişimlere maruz kalan hastalar adheziv obstrüksiyon açısından daha yüksek oranda risk taşırlar(5). Abdominal cerrahi sonrası oluşan intraabdominal adezyonlar mekanik barsak tıkanıklıklarının (6, 7) yanı sıra; kadınlarda primer ve sekonder infertilitenin (8, 9) ve relaparotomilerde karşılaşılan cerrahi zorlukların ana sebebidir (10).

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan postoperatif peritoneal adezyonlar, günümüzde cerrahinin çözüm bekleyen ciddi sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüze kadar çok çeşitli farmakolojik ajanlar ve yöntemler postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde ve profilaksisinde kullanılmışlardır. Ancak bu çalışmalarda alınan farklı sonuçlar postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesini, halen modern cerrahinin üstünde durduğu bir konu yapmaktadır.

Kalsiyum Dobesilat klinik pratikte kronik venöz yetmezlik, diabetik retinopati ve mikroanjyopatilerin tedavisinde kullanılan sentetik bir ilaçtır. Ayrıca yapılan çalışmalarda antioksidan, endotel fonksiyonlarının regülasyonu ve

antiagregan etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Endotel üzerindeki etkisini endotelial NO sentezini arttırarak gösterir. Antioksidan etkisi ile kapiller permeabiliteyi azaltır, lenfatik drenaj artırır ve ayrıca kan vizkositesini azaltır. Deneysel çalışmalarda nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir. Kalsiyum dobesilat antiagregan etkinliğini adenilat siklaz enziminin aktivasyonu ile siklik adenozin monofosfat (cAMP) üzerinden gerçekleştirebilmektedir(11-13).

Kalsiyum Dobesilat'ın kapiller fonksiyon bozukluklarını düzelttiği, serbest oksijen radikallerini azalttığı, nitrik oksit (NO) sentez ve salınımını arttırdığı, endotel hücrelerinde deskuamasyonu önlediği ve bu etkilerinden dolayı venöz hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir(14-15). Primer olarak etkisi antioksidan özelliği dolayısıyla kapiller permeabiliteyi azaltması, lenfatik drenajı arttırması ve kan vizkositesini azaltmasıdır(16-17). Ayrıca, venöz dönüşü hızlandırması ve kapiller permeabiliteyi azaltıcı özelliklerinden dolayı hemoroidal hastalık tedavisinde de kullanılmaktadır.

Bu çalışmada oral yoldan verilen Kalsiyum Dobesilat'ın antioksidan etkisinin postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu engelleme potansiyelini, sıçanlarda oluşturacağımız çekal abrazyon modelinde araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periton Anatomisi ve Fizyolojisi

Periton, vaskülarize konnektif dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zarıdır. İntrauterin hayatın dördüncü ayında periton, lateral mezodermin somatik ve splanknik tabakalara ayrılmasıyla primitif coelomdan gelişir. Abdomenin iç yüzünü ve içindeki organları saran periton viseral ve parietal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Gastrointestinal traktın gelişimiyle ayrılan iki kavite vardır. Somatik mezoderm coelomun gövde duvarını kaplarken, splanknik mezoderm barsakları örter. Embriyonik gövde duvarı ventrale doğru kapandığında iki coelomik kavite orta hatta birleşir. Arada gelişen barsak her iki kenarda splanknik mezodermle örtülür. Barsağı asan mezodermin çift kat tabakası mezenter olarak adlandırılır. Barsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki coelomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır(18, 19).

Peritoneum etimolojik olarak çepeçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık $2m^2$ lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır(20).

Normal şartlar altında peritoneal kavitede 50 ml' den az steril sıvı mevcuttur. Sıvı lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür ve mm^3 ' te 3000' den az hücre içerir. Periton ve mezotelyal hücrelerin salgıladığı sıvı ile abdominal visseral sürtünmeden serbestçe hareket edebilir(18, 19).

Fizyolojik olarak abdomende az miktarda peritoneal sıvı mevcuttur. Peritoneal seroza tarafından salgılanan bu sıvının özgül ağırlığı 1016 g/ dl olup protein içeriği 3 g/dl'nin, beyaz küre sayısı 3000/ml'nin altındadır. Transüda niteliğindeki bu sıvı peritonla kaplı visseral organların hareketlerini kolaylaştırır ve

lenf sıvısının özelliklerini taşır. Periton sıvısı öncelikle diafragma tarafından emilir ve torasik lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma verilir. Proteinler gibi büyük çaplı moleküller, lacuna adı verilen diagrafmanın altındaki peritonun yapısında bulunan lenfatikler yoluyla absorbe edilirler (21).

Periton abdomendeki organlar arasındaki sürtünmeyi azaltarak serbest hareket etmelerine olanak tanır. Enfeksiyonlara karşı bir bariyer oluşturur ve özellikle omentumda olmak üzere bir yağrezervuarı görevi görür (22). Periton aynı zamanda sıvı ve elektrolitler, küçük moleküller ve bazı makromoleküllerin transportunu da sağlayan biyolojik bir membrandır (21). Zedelenmeye peritonun verdiği yanıt çok hızlı ve efektiftir. Yara kenarlarından merkeze doğru ilerleyen ve kontraksiyon gösteren klasik yara iyileşmesine karşın peritonda yara iyileşmesi her bölgede aynı anda başlar. Büyük bir peritoneal defekt ile küçük bir defekt aynı anda, tamamen sekel bırakmadan iyileşir. Peritoneal yaralanmadan 3 gün sonra yara yüzeyiyeni mezoteliumu andıran gevşek bir bağdokusuyla kaplanır. Beşinci günde yeni oluşan mezotel dokusunu komşu mezotelden ayırt etmek neredeyse olanaksızdır. Sekizinci günde ise mezotelial rejenerasyon tamamlanır (21, 23).

2.2. Adezyonların Klinik Önemi

Peritoneal adezyonlar periton iyileşmesinin bir sonucudur. Cerrahi travma, iskemi, infeksiyon, yabancı cisimler ve kanamadan dolayı oluşan inflamatuvar bir yanıt sonucunda meydana gelmektedirler (3, 24, 25). Abdominal yakınmalardan intestinal obstrüksiyona kadar varan kliniği ve sonradan gereken cerrahi işlemlerin süresini uzatması ve daha tehlikeli hale getirmesi ile adezyonlar, cerrahi tedavide başarısızlığın en önemli nedenlerinden biridir (2). Cerrahi sonrası adezyon problemi, laparotomi sayısı ve operatif girişimin komplike oluşuna bağlı olarak artar (26). Sorunun ekonomik boyutu da dikkate değerdir. Ray(27, 28), 1988 ve 1994 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde alt abdominal ve pelvik adesiyozis için hastane giderlerinin sırasıyla 1.2 milyar ve 1.3 milyar dolar olduğunu belirtmiştir. İşgücü kaybı ve hastane dışı medikal giderler de düşünülürse abdominal adezyonlara bağlı sorunların ekonomik boyutunun ne denli büyük olduğu görülecektir.

Abdominal adezyon insidansı, adezyonlara bağlı obstrüksiyonlarda tedavi yaklaşımları ve adezyon oluşumuna karşı önlemleri değerlendirmek için planlanan

bir anket çalışmasında; cerrahların %76'sı adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon nedeni ile her yıl en az 2 hastayı, %31'i ise 5'den fazla hastayı opere ettiklerini belirtmişlerdir. Cerrahların %64'ünden çoğuna her yıl adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon düşünülen 5'den fazla hasta başvurmuştur. Cerrahların %35'i, adezyon dışında bir neden düşünülerek yapılan laparotomilerde, her yıl 5'den fazla hastada adezyonların asıl neden olduğunu görmüşlerdir. Çalışmanın sonucuna göre İngiltere'de adezyona bağlı klinik problemlerin yıllık insidansı 12 000-14 000'dir (26).

Peritoneal adezyonların en sık sebebi önceki cerrahi girişimlerdir. Perry ve ark. (29) adezyon nedeni ile çalışmaya alınan 388 hastanın %79'unda cerrahi girişim öyküsü, %18'inde inflamatuvar hastalık, %11'inde konjenital adezyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Raf ve ark. (7) da, adezyon bulunan hastaların %86'sında peritoneal cerrahi girişim öyküsü olduğunu belirtmiştir. Nemir ve ark. Na (30) göre bu oran %73'tür. Bir ya da daha çok abdominal operasyon geçirmiş olan 210 hastanın prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların %93'ünde intraabdominal adezyona rastlanmıştır. Aynı çalışmada ilk kez opere olan 115 hastanın sadece %10'unda adezyon varlığı saptanmıştır (4).

Intraperitoneal adezyonların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyondur (2, 31, 32). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 yılında 436.000'den fazla kadın hasta intestinal obstrüksiyon nedeni ile hastaneye başvurmuştur (33, 34). Striker'a (34) göre kadınlardaki intestinal obstrüksiyonların %59'u adezyona, %17'si tümöre bağlıdır ve jinekolojik operasyonların %20'sinden fazlasında sebep adezyonlardır. Değişik çalışmalarda intestinal obstrüksiyondan %30 ile %60 arasında değişen oranlarda adezyon sorumlu tutulmuştur (7, 29, 30). İntestinal obstrüksiyon mortalite ile sonuçlanabilir ve sıklıkla acil cerrahi girişim gerektirir. Perry (29) ve Raf (7)adezyona bağlı intestinal obstrüksiyonların mortalitesini sırasıyla %6 ve %8 olarak belirtmişlerdir.

Postoperatif adezyon oluşumuna sekonder olarak ortaya çıkan intestinal obstrüksiyona bağlı semptomlar hastaların çoğunda uzun zaman sonra ortaya çıkarken, erken postoperatif akut obstrüksiyon da nadir değildir. Hastaların %40'ında intestinal obstrüksiyon cerrahiden sonraki 1 yıl içerisinde ortaya çıkar (4) Miller'in (35), 63 hastalık çalışmasında hastaların 14'ünde (%22) obstrüksiyon ortalama 1

haftada ortaya çıkmıştır. Fakat 1477 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, cerrahi girişim ile obstrüksiyon arasındaki sürenin hastaların sadece %16'sında 1 yıldan daha kısa olduğu görülmüştür. Bu süre hastaların %17'sinde 20 yıldan uzundur (7).

Önceki obstetrik ve jinekolojik operasyonlar, jinekolojik tümörler, pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriosis adezyonların jinekolojik sebepleridir. Histerektomi ve myomektomi, jinekolojik operasyon sonrası adezyona bağlı intestinal obstrüksiyonun en sık sebepleridir (33).

2.3. Periton İyileşmesi ve Adezyon Oluşumu Patogenezi

2.3.1. Periton ve Normal Periton İyileşmesi

Adezyonların gelişimini anlamak için kompleks bir yapı olan periton ve kompleks bir süreç olan periton iyileşmesinin anlaşılması gerekir (36, 37).

Periton, abdomendeki organlar arasında sürtünmeyi azaltarak serbest hareket etmelerini sağlar, enfeksiyona karşı bariyer oluşturur ve özellikle omentum olmak üzere bir yağ rezervuarı görevi görür (22).

Periton yüzeyi mezotelden meydana gelir. Mezotelin altındaki derin tabakada kollajen, elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Normal periton sıvısında deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler bulunur. Periton boşluğunda transuda karakterinde yaklaşık 50 mL kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Ayrıca büyük bir kısmı fibrinojen olan plazma proteinleri de peritoneal sıvı içerisinde bulunur (38, 39).

Cerrahiye takiben periton boşluğundaki sıvı ve plazma proteinlerinin miktarı artar, prostoglandinler ve histaminin salınımına bağlı olarak kan damarlarının geçirgenliği artar, inflamatuvar eksuda oluşur ve lökositlerin dağılımı değişir. Çok sayıda polimorfonükleer lökosit ile fagositik ve kemotaktik lökositler peritoneal kaviteye girer(24, 36).

İntraperitoneal makrofajların çok önemli başka bir görevi de yara iyileşmesine özgü olarak yaralanma yüzeyinde mezotel hücrelerin yeniden oluşmasını sağlamaktır. Bu yeni hücreler, sitokinler ve diğer makrofaj kaynaklı mediatörlere yanıt olarak komşu peritondan göç ederler ve yaralanmış alanda

reepitelizasyonun tamamlanmasını sağlarlar. Bu yeni hücrelerin, mezotel hücrelerinin peritoneal yüzeyi destekleyen bağ dokusu protein matriksi içinde yer alan az diferansiye, fibroblast benzeri hücrelerden geliştiği düşünülmektedir (25).

Parietal ve visseral periton rejenerasyonunu inceleyen çalışmalarda, yaralanmadan 12 saat sonra fibrin bantları arasında polimorfonükleer lökositler saptanmıştır(40). Yaralanmadan 24-36 saat sonra, yaranın yüzeyel kısmında, makrofaj ağırlıklı olarak hücre sayısında belirgin artış gözlenir. İkinci gün sonunda, yara yüzeyinin büyük kısmı tek katlı makrofaj örtüsü ile kaplanır. Bu safhada, fibrin örtü de göze çarpar. Yara yüzeyinde iki yeni hücre tipi olan primitif mezenşimal hücreler ve küçük mezotelial hücre toplulukları görülmeye başlar. Üçüncü günde, makrofaj hakimiyeti olsa da yara yüzeyindeki primitif hücre sayısında artış gözlenir. Dördüncü gün, primitif mezenşimal hücreler birbiriyle temas halindedir. Beşinci ve altıncı günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır. Sekizinci gün, yara yüzeyi tam olarak mezotel ile örtülmüştür (33).

2.3.2. Peritoneal Adezyonların Oluşumu

Peritonun iyileşmesi, derinin iyileşmesinden farklılık gösterir. Peritonda bir defekt oluştuğunda, deri yaralarındaki kenardan olan epidermalizasyondan farklı olarak, tüm yüzey spontan olarak epitelize olur (3, 41, 42).

Peritoneal adezyonlar periton iyileşmesinin bir sonucudur. Cerrahi travma, iskemi, infeksiyon, yabancı cisimler ve kanamadan dolayı oluşan inflamatuvar bir yanıt sonucunda meydana gelirler (3, 43, 44)

Bu süreçteki aşamalar;

-Doku inflamasyonu

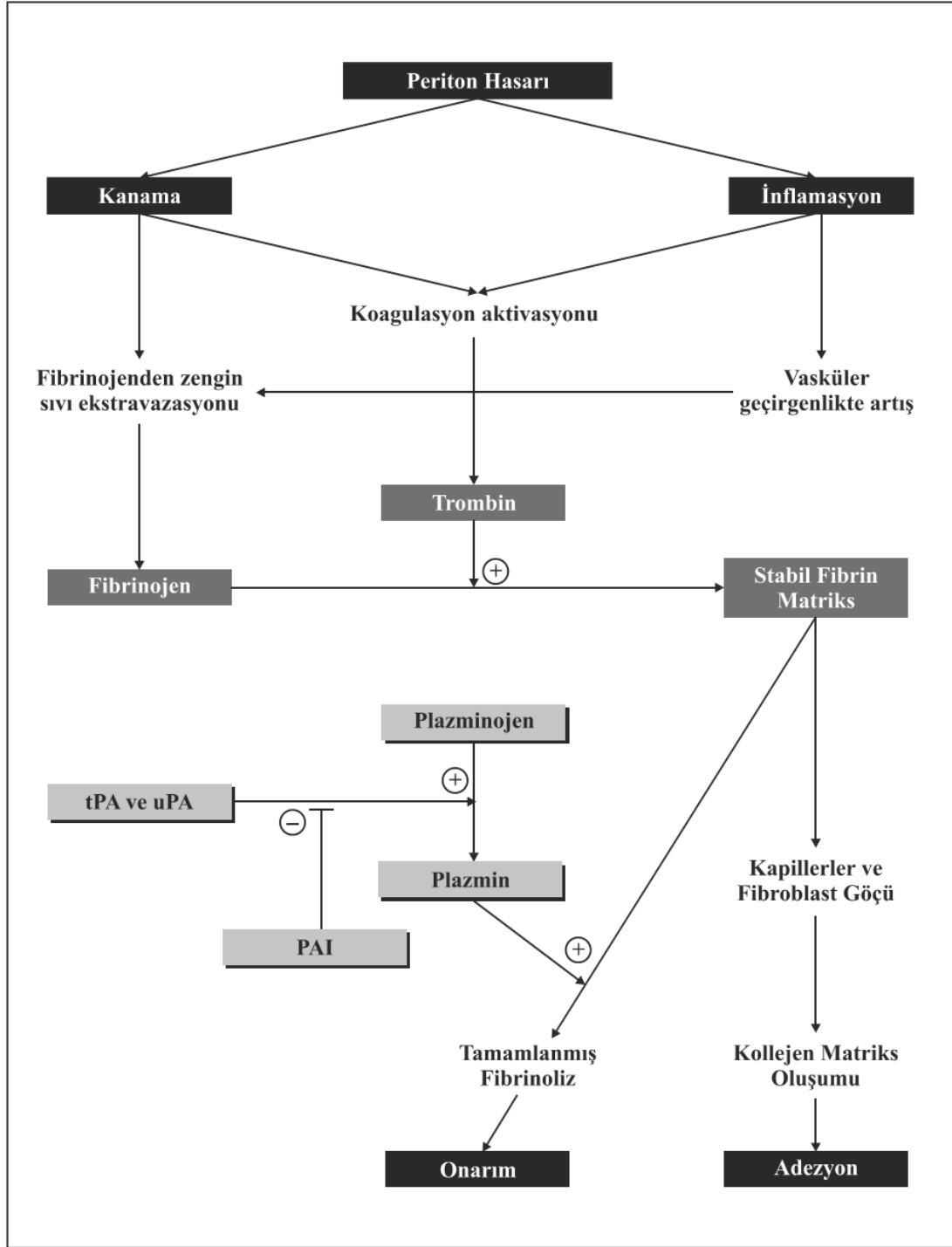
-İnflamatuvar eksuda içerisinde fibrin depolanması ve kollajen oluşumu

- Fibroblast invazyonu ile fibrin organizasyonu

-Matür fibröz adezyonlara yol açan kollajen matürasyonudur (38, 44)

Adezyon oluşumundaki ilk basamağın temeli olan inflamatuvar reaksiyonun cerrahi olarak en yaygın sebebi operasyonlar ve bakteriyel infeksiyonlardır. Diğer nedenler; allerjik reaksiyonlar, kimyasal travmalar ve doku iskemisidir (44). Bu durumda; inflamatuvar olayın azaltılması, operasyonda doku yaralanmasından ve yabancı cisim kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması, infeksiyonun

antibiyotikler ile kontrol edilmesi, inflamasyonun mediatörleri olan sitokinlerin salınımına engel olan steroid ve antiinflamatuvar ilaçların kullanılması gerekmektedir (33, 43, 45).

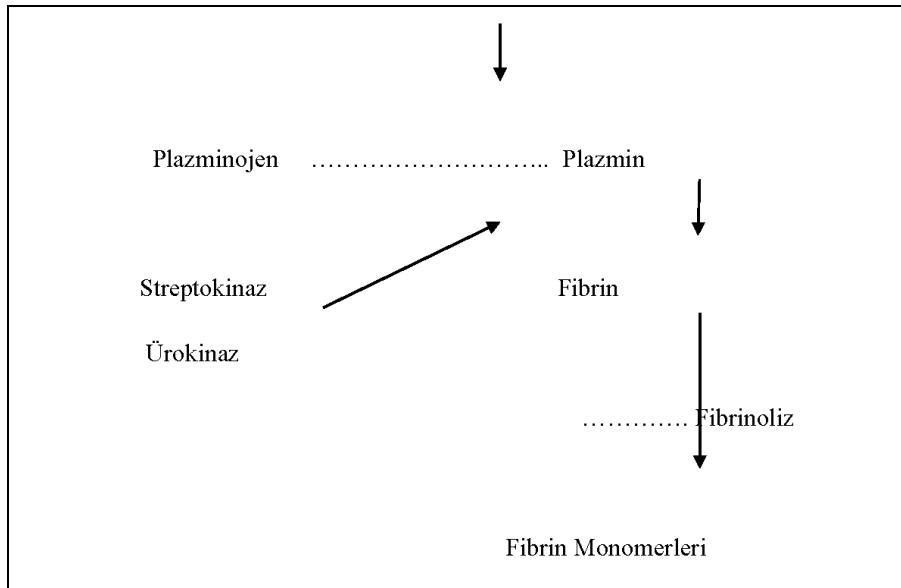


Şekil 2.1. Peritoneal adezyon gelişme mekanizması (46).

İnflamatuvar eksuda içerisinde fibrin depolanması adezyon oluşumunun bir sonraki basamağıdır. Fibrin depolanması ile yıkımı arasındaki dengenin bozulması adezyona neden olmaktadır(3, 43). Bu olay sistemik antiinflamatuvar kullanımı ile önlenemez, ancak cerrahi sırasında kullanımı kanama riski taşır. Mezotelyal hücreler plazminojeni aktif hale getirme özelliğine sahiptirler ve bunu tPA (doku plazminojen aktivatörü) aracılığı ile yaparlar(47-49). Bu özellik doku yüzeyleri arasındaki fibrinöz adezyonların oluşumunun önlenmesinde önemlidir. Travma; mezotelyal, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden tPA aktivitesini azaltan plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve 2'nin sentez ve salınımına neden olur(50-52). Bu olay elektif cerrahiden sonra ilk 6-12 saat içinde peritoneal sıvı içerisinde gösterilmiştir(26). Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin sentezi, sitokinlerin direkt etkisi ile oluşmaktadır. Bu sitokinler travma sonrası peritoneal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Doku nekrozis faktör, interlökin-1 ve 6'nın, mezotelyal hücre kültürlerinde plazminojen aktivatör inhibitör-1'i uyardıkları gösterilmiştir(53, 54).

Periton yüzey mezotelyal hücreleri plazminojen aktivatörleri için zengin bir kaynak oluştururlar ve bu plazminojen aktivatörleri plazminojeni plazmine çevirirler. Plazmin ise fibrin parçalanmasını ve pıhtı erimesini başlatır (Şekil 2)(55).

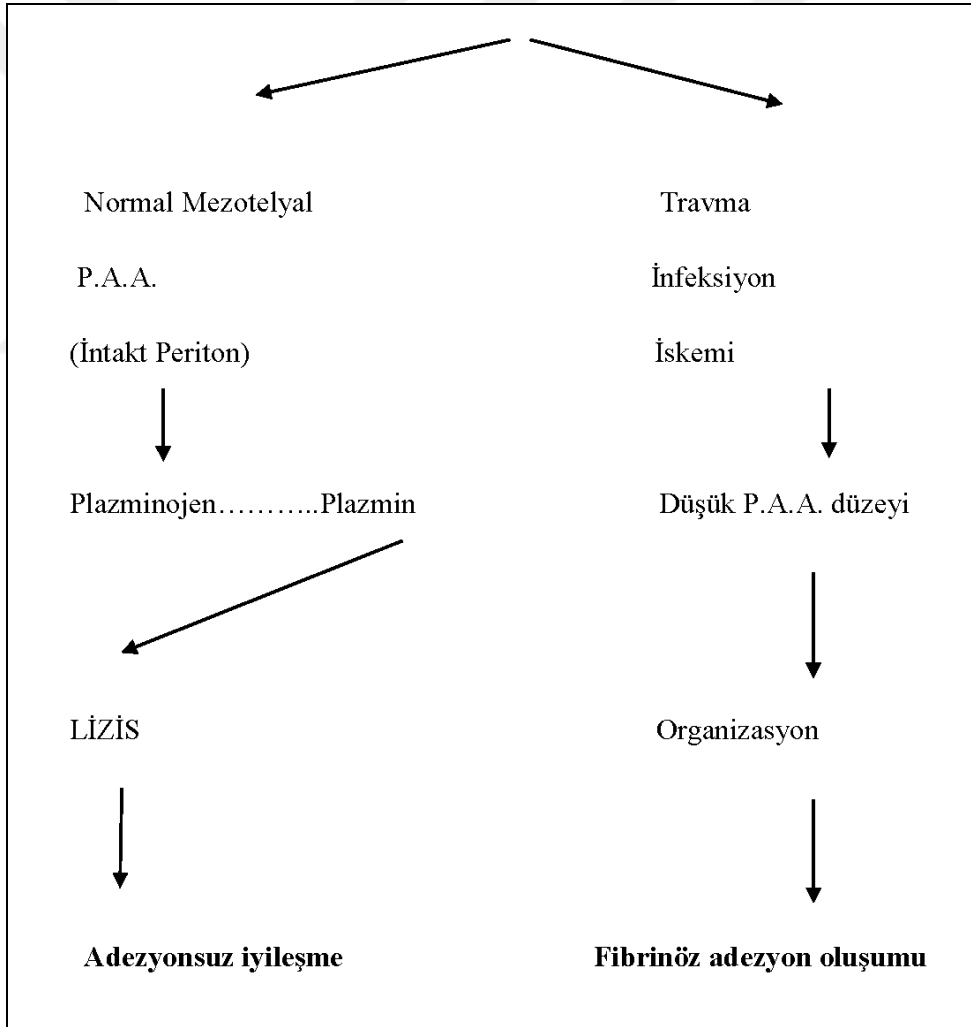
Plazminojen Aktivatörleri



Şekil 2.2. Fibrinolizis mekanizması(55).

Fibrinöz adezyon oluşumu muhtemelen, organ ve periton yüzeyinde yer alan tPA aktivitesindeki azalma süresince başlamaktadır(44). Fibrinolitik aktivitedeki inhibisyonun uzaması kalıcı fibröz adezyonların oluşumuna imkan sağlamaktadır (Şekil 3). tPA aktivitesinin 3-4 gün içerisinde geriye dönmesiyle fibrinolizis oluşmakta ve adezyonsuz doku iyileşmesi meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, travma sonrası plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (47, 56). Bu nedenle, mezotel yüzeydeki fibrinolitik aktivite adezyon oluşumunu önleyen önemli bir fizyolojik özelliktir.

Fibrinöz Adezyon



Şekil 2.3. Adezyon oluşum yolu

Milligan ve Raftery'nin (50) yaptıkları çalışma sonuçlarına göre, travma sonrası 1-3. günler arasında inflamatuvar değişiklikler meydana gelir ve sonuçta fibrin ağı oluşur. Fibrin doku azalması ve fibroblast infiltrasyonu 4. günde meydana gelir. Beşinci günde ise, fibrin kaybolur ve yerini fibröz dokuyu oluşturan kollajen bantlara bırakır (40).

İskemi, mekanik travma ve infeksiyon peritondaki doku plazminojen aktivatörlerini inhibe eder. Bu inhibisyonu takiben peritoneal yaralanma histamin gibi vazoaktif aminlerin sekresyonunu uyararak vasküler permeabilite artışına ve inflamatuvar hücre transudasyonunun başlamasına yol açar. Peritoneal yaralanmayı takiben yaralanma alanına nötrofiller ve makrofajlar hücum eder, sonra da bunları fibroblastlar ve mezenşimal hücrelerin göçü takip eder(57, 58).

Eğer fibrinolitik aktivite doku iskemisi ve yabancı cisimler gibi nedenlerle inhibe edilmezse fibrin bantları lizise uğrar ve belirgin adezyon oluşmaz. Yeterli fibrinolitik mekanizma yokluğunda fibrin bantları fibroblastlarla infiltre olur. Bu fibroblastlar kollajen üretir ve sonunda adezyon oluşur (59).

Zedelenme sonrası serozal yüzeylerin yenilenmesi daha derinlerdeki mezenşimal hücrelerin proliferasyonu ve yer değiştirmesiyle olur. Adezyon oluşumu, bu iyileşme süresince aşırı fibrin depolanması sonucu meydana gelir (60).

Fibrin, fibrinolitik aktivitenin bir elamanı olan plazmin tarafından yıkılır. Eğer fibrinolizis ile bu yıkım oluşmazsa, fibrin matris ve inflamatuvar hücrelerce adezyon oluşumu meydana gelir. Travmayı takiben ilk 3 saat içerisinde, organların birbirine yapışmasına neden olan fibrin yüzeyi oluşmaktadır. Bu fibrinöz yüzey geçicidir ve birkaç gün içerisinde fibrinolizis süreci ile eritilerek yok edilir (61). Zedelenmenin ağır olduğu ve iskemik sahaların mevcut olduğu bölgelerde ise bu fonksiyon inhibe olur; fibroblast artımı ile beraber bu süreç fibröz adezyonlar ile sonuçlanır (38). Travma sonrası 3. günde adezyon organize olmaya başlar ve 8. gün görünür hale gelir (57).

Adezyon oluşumundaki kritik olay, peritonun fibrin depolanmasını ortadan kaldırmada yetersiz kalmasıdır (62).

Peritoneal yüzeylerde varolan fosfolipidler, organ ve yüzeyler arasında kaygan bir film tabaka olarak yer almakta ve adezyon oluşumundan korunmada görev üstlenmektedirler (44, 62, 63). Fiziksel ve kimyasal travma sonrasında tahriş

olmuş mezotelyal hücrelerin zarlarındaki membran fosfolipidleri ve poliansatüre yağ asitleri peroksidasyona uğramakta, hidroperoksitler ve serbest radikaller membran hasarına neden olarak inflamatuvar olayların ve fibröz adezyonların gelişimine yol açmaktadır (64). Sonunda adezyon, sıklıkla küçük kalsifikasyon nodülleri içeren fibröz bir bant şeklinde olgunlaşır (44, 65).

2.3.3. Peritoneal Adezyonların Gelişiminde Etkili Olan Faktörler

A. Büyüme faktörleri: Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblastproliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, “Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)”, “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, “interlökin 1 (IL-1) ve “tümör nekrotizan faktör (TNF) ” vardır(66, 67). IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir (38). TGF- β 'nın fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (68). Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince yapışıklıkları dens yapışıklıklara dönüştürürler ve yaranın kontraksiyonuna neden olurlar(68). PDGF kemotaksi sağlar ve anjiogenezi stimüle eder. VEGF ise PDGF'ye benzer davranır ve anjiogenezi stimüle eder (69).

B. Yabancı Materyaller: Eldiven pudrası, örtülerden çıkan tozlar, sütürler ve operasyon esnasında bulaş peritoneal inflamasyona neden olabilir. Bu inflamatuvar yanıt yabancı cisim granülomları ile adezyon oluşumunu engeller. Bilinenin aksine, pudralı eldivenler operasyon öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerinin kümeleşmesi ile sonuçlanır, daha yoğun doku reaksiyonu gelişmesine sebep olarak adezyon gelişimini kolaylaştırır. Adezyon azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım; cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve yapışıklık önleyici maddelerin kullanılmasıdır (70).

C. Peritoneal Fibrinolitik Sistem; Fibrinolitik aktivite yetersizliğinde adezyon gelişebilir. Nitekim, inflame peritonun plazminojen aktivatör inhibitörü içerdiği ve normal peritona göre önemli ölçüde daha az plazminojen aktivatörüne sahip olduğu gösterilmiştir (50, 71).

D. Doku Hasarı: Cerrahi uygulama esnasında periton; mekanik, termal, elektriksel ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu hasarlanmalar yüzeyel

mezotelyal tabakanın kaybına neden olur. Bunun altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına sebep olur. Böylece fibrinolitik aktivite azalarak adezyon oluşumu hızlanır (72, 73).

E. İskemi: İskemik dokuların adezyon oluşturduğunu ilk Ellis rapor etmiştir (57). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Myllarniermi de başta omentum ve diğer çevre organların, iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşıp fibrinöz yapışıklıklar oluşturduğunu ve birer vasküler greft gibi davranarak, yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölgeyi beslediğini mikroanjiyografik çalışmasında göstermiştir. İskemi oluştuktan sonra gelişen yapışıklıklar içinde, altıncı saatte yeni damarlanmalar belirlemekte, iskemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır (74).

F. Peritoneal sütür: Peritoneal sütürlerin adezyon oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Peritoneal defektlerin greftlenmesi ya da sütüre edilmesi, iskemi, devaskülarizasyon ve nekrozu artırmakta, bunun sonucu olarak azalmış fibrinolitik aktivite ile adezyonlar meydana gelmektedir. Sütür materyalleri yabancı cisim tipi inflamatuvar reaksiyonlarına neden olabilirler. Örneğin Poliflaman sütürler bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskopik porlar içerir ve infeksiyonlara neden olabilir (75). Periton uç-uca getirilmemelidir çünkü peritoneal yaklaştırma, iskemiye ve buna bağlı adezyon oluşumunu indükler. Yapılan çalışmalarda peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası gözönüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği ileri sürülmektedir(76).

2.3.4. Adezyon Oluşumunun Önlenmesi

Adezyonların önlenmesindeki temel amaç, infeksiyonsuz iyileşmeyi sağlarken adezyonların yaygınlığını veya adezyon alanlarının insidansını ve şiddetini ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Adezyon oluşumunu önlemede 2 strateji bulunmaktadır:

- 1.Cerrahi teknikteki düzenlemeler
2. Adjuvanların uygulanması

2.3.4.1. Cerrahi Teknikteki Düzenlemeler:

1.A. Cerrahinin invazivliğini en aza indirmek

Konservatif tedavileri cerrahi tedaviye tercih etmek veya açık cerrahi yerine laparoskopik/torakoskopik işlemleri seçmek, cerrahinin invazivliğini en aza indirmek için izlenebilecek iki önemli stratejidir (36).

Yapılacak ameliyat için laparoskopik yöntemin seçilmesinin laparotomiye göre daha az postoperatif adezyon oluşturduğu belirtilmiştir (77).

Bunun da dokuların kuruluğa daha az maruz kalmasına, normal dokuların daha az manüplasyona uğramalarına ve talk gibi yabancı maddelerin yokluğuna bağlı olduğu savunulmuştur. Tüm bu teorik avantajlara rağmen laparoskopik cerrahinin de sıklıkla adezyon oluşumu ile sonuçlandığı görülmüştür (78, 79). Ayrıca cerrahi sahasındaki adezyonların adezyolizi sonrası yeniden adezyon oluşumu açısından karşılaştırıldığında laparoskopinin, laparotomiye karşı bir avantajının olmadığı görülmüştür (24).

1.B.Cerrahi işlemler sırasındaki travmayı en aza indirmek

Bu, dokulara dikkatlice dokunarak ve kurumalarına engel olarak, yüksek ısılı solüsyonlar ile irrigasyondan kaçınarak; koter, lazer ve retraktörleri mümkün olduğunca az kullanarak sağlanabilir. Serozal yaralanmalardan kaçınmak veya önlemek en önemli noktalardandır. İskemiye en aza indirmek de temel prensiplerdendir. Peritoneal defektler suture edilmemelidir. Sütürasyon iyileşmeyi kolaylaştırmadığı gibi iskemiye indükleyerek adezyon oluşumuna yol açmaktadır (36, 80).

Abdominal insizyonun orta hattan yapılması ile oluşan adezyonların hem sayıca daha az hem de vasküler içerik açısından daha fakir olduğu gözlenmiştir. İnsizyon kapatılırken kapama hattı ile barsaklar arasına büyük omentumun

yerleştirilmesi hem oluşacak adezyonların barsaklarla ilişkisini sınırlandırır hem de relaparotomi yapılması durumlarında abdomene daha güvenli bir giriş sağlar (81).

1.C.Yabancı cisimlerin vücuda girişini önlemek

Tampon, talk veya nişastalı eldiven pudraları veya emilemeyen sütürler gibi yabancı cisimlerle adezyon oluşumu arasında ilişki mevcuttur (82).

İskemik tarzda kontinü kitleyerek atılan sütürlerden kaçınılmalıdır. Bunun yerine en küçük çaplı ve absorbe olabilen sütürler tercih edilmelidir. Sütür çapı geride kalan yabancı cisim ile doğrudan ilintilidir (80).

2.3.4.2. Adjuvanların uygulanması

Adjuvanlar; ilaçlar ve bariyerler olarak 2 ana gruba ayrılmıştır(Şekil 4).

A.İLAÇLAR	B.BARİYERLER
<u>Antikoagulanlar</u> Dikumaral Heparin Hirudin	<u>Makromoleküler solüsyonlar ve intraabdominal olarak uygulanan diğer sıvılar</u> Agar Albumin Kamfor yağı Karboksimetilsellüloz Kondroitin sülfat Dekstran Yağ Gum arabic Hyalüronik asit-fosfat tamponlu salin solüsyonu Zeytinyağı Parafin Fosfolipidler Povidone-iodine/polyvinly pyrolidon Silikon Vazelin
<u>Anti-inflamatuvarlar</u> Antihistaminikler Kortikosteroidler NSAİD	<u>Mekanik Bariyerler</u> Amnion zarı Mesane Sığır, balık veya köpek balığı peritonu Sellüloz Corpus vitreum Genişletilmiş politetrafloroetilen Jelatin Hyaluronik asit-karboksimetilsellüloz Metal folyo Omentum Oksitlenmiş rejenere edilmiş sellüloz Kauçuk plaklar İpek plaklar
<u>Kalsiyum kanal blokerleri</u> Diltiazem Nifedipin Verapamil	
<u>Sitostatikler</u> 5-fluorourasil	
<u>Proteolitikler</u> Hyalüronidaz Pepsin Plazmin Streptokinaz Doku plazminojen aktivatörü Tripsin Ürokinaz	
<u>Motilite arttırıcılar</u> Sisaprid Neostigmin	

Şekil 2.4. Adezyon önleme yöntemleri(83)

2.A. İlaçlar

Adezyon oluşumundaki ileri derecedeki karışıklık, farmakolojik müdahaleler için oldukça fazla sayıda hedef sunmaktadır. İlaçlar; inflamatuvar sürecin (enfeksiyon, endotoksin, eksudasyon gibi) veya adezyon oluşumunun değişik nedenlerine ve bileşenlerine karşı (koagulasyon, fibrin depolanması, fibroblastik aktivite ve proliferasyon gibi) yönlendirilebilir (84).

Antikoagulanlar

Heparin aktif olarak adezyon oluşumunu azaltır. Heparin antitrombin-3 ile kombine edildiğinde, serin esteraz aktivitesini artırarak pıhtılaşmayı inhibe eder. Böylece fibrin birikimi ile oluşan ve fibroblast gelişimi için gereken iskeletin oluşumuna engel olur (85). Klinik çalışmalar düşük molekül ağırlıklı heparinin fraksiyone olmamış heparine göre daha güvenilir ve etkili olduğunu göstermiştir (86). Ayrıca fibrinolitik etkisinin daha fazla olduğu ve uygulanmasını takiben etkisinin 24 saat kadar devam ettiği gösterilmiştir (87, 88).

Antiinflamatuvarlar

Kortikosteroidlerin, peritoneal travma sırasında oluşan inflamatuvar cevabı ve vasküler permeabiliteyi azalttıkları, ayrıca histaminin mast hücrelerinden salınımını inhibe ettikleri belirlenmiştir (60, 89). Kortikosteroidlerin immünsüpresyon ve gecikmiş yara iyileşmesi etkileri ile adezyonu önlemede rolü olduğu tespit edilmiştir (25, 36). Adezyon önleyici ilaçlar arasında özellikle ibuprofen, tolmetin, oksifenbutazon olmak üzere genellikle sistemik, kimi zaman da intraperitoneal olmak üzere en çok çalışılan grup, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır (36, 90).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar; vasküler geçirgenlik, fibrinolizis ve makrofaj fonksiyonu gibi inflamasyonun değişik safhalarını etkiler (90). Bu grup ilaçların hayvan modellerinde etkinlikleri gösterilmesine rağmen, ilacın sistemik uygulandığında etkilenen sahaya ulaşmasındaki problem ve yan etkileri nedeniyle halen klinik etkileri şüphelidir (36).

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum travmaya karşı inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşeni olup aynı zamanda plazminojen aktivatörlerinin sentezinde kofaktör olarak rol oynar. Hayvan modellerinde kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon oluşumunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (91, 92).

Proteolitikler

Adezyon oluşumunda en önemli rolü üstlenen fibrin birikimini önleyecek veya tersine çevirecek ilaçlar teorik olarak oldukça etkili adezyon önleyici ajanlar olarak düşünülmüştür (25, 90, 93). Bu ilaçlar normal yara iyileşmesinde ve hemostazda görev alan fibrin birikimini bozduğu için bozulmuş yara iyileşmesi ve/veya kanamayı da beraberinde getirebilir (90, 93). tPA, streptokinaz, tek zincirli ürokinaz ve elastazın intraperitoneal ve sistemik kullanımında hemorajik komplikasyonlar ile birlikte çok çelişkili sonuçlara neden olmuştur (25, 90).

Yapılan hayvan deneyleri karboksimetilsellüloz ile kombine edilmiş tPA'nın topikal uygulamanının oldukça etkili olduğu göstermiştir (93, 94).

Aprotinin

Aprotinin fibrinolizisi inhibe ettiğinden adezyon oluşumunu arttırabilir. Antiinflamatuvar etkisi ile de adezyon oluşumunu inhibe eder. İntestinal hidroksiprolin içeriği ve lokal fibrinolitik aktivite bazal seviyeleri gözönüne alınarak yapılan deneysel çalışmada; intraperitoneal ve subkutanöz olarak uygulanan aprotininin, intraabdominal adezyon oluşumunu fibrinolitik aktivitedeki erken baskılanmayı önleyerek azalttığı gösterilmiştir (95). Başka bir deneysel çalışmada ise perioperatif ve postoperatif dönemlerde uygulanan intravenöz aprotininin adezyon oluşumunu engellediği ortaya konulmuştur (96).

2.B. Bariyerler

Adezyon oluşumu genellikle travmaya uğrayan iki peritoneal yüzey arasında ortaya çıkar (97). Teorik olarak peritoneal reepitelizasyon için gereken 5-7 gün süresince travmatize yüzeyleri ayırmak, adezyon oluşmadan normal iyileşmenin gelişmesine olanak sağlar (25, 36, 98).

Bariyer kavramı basit görünse de, bir bariyerin kabul görebilmesi için bazı kriterlere uyması gerekmektedir (36, 99). Bariyerler; kan, peritoneal sıvı veya başka iritan bir sıvının varlığında bile etkili olmalıdır. Güvenli, noninflamatuvar ve nonimmünojenik olmalıdır. Biyolojik olarak yıkılabilir olmalıdır. Yerleştiği sahada yeterli süre boyunca kalmalıdır. Genel cerrahi ve jinekolojik cerrahi alanlarında yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar, yeni bariyerlerin anlamlı ve güvenli bir biçimde adezyonların insidansını, şiddetini ve kapladıkları alanı azalttığını göstermiştir (36, 100, 101).

Adezyon önleyici bariyerler; makromoleküler solüsyonlar ve mekanik uygulamalar olmak üzere başlıca iki büyük gruba ayrılırlar (80).

2.B.1. Makromoleküller solüsyonlar ve intraabdominal uygulanan diğer sıvılar

Fosfotidilkolin

Fosfotidilkolinin büyük kısmını oluşturduğu fosfolipidler, abdominal kavitedeki sıvının ve hücre zarlarının doğal bir yapı taşıdır. Topikal olarak verilen fosfotidilkolin kaygan bir yüzey oluşturarak intestinal mobilitiyi artırır. Bu da sonuç olarak yüzeyler arasında fibrin oluşum riskini ve dolayısı ile adezyon gelişim riskini azaltır. Yapılan hayvan deneylerinde fosfotidilkolinin adezyon oluşumunun yaygınlığını anlamlı bir şekilde azalttığı gözlenmiştir (62, 102).

Dekstran

Klinik araştırmalar, intraperitoneal irrigasyon şeklinde uygulanan %10 dekstroz içindeki %32'lik dekstran 70 üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda birtakım yan etkilerinin görülmesi nedeni ile adezyon önleyici olarak rutin kullanıma girmemiştir (36, 90).

Hyaluronik asit-fosfat-tamponlu salin (HA-PBS) solüsyonu

Hyaluronik asit; bağ dokusunda, sinovial sıvıda, umbilikal kordda ve humor vitreusta doğal olarak bulunan ve buralarda başta doku hidrasyonu olmak üzere birtakım fizyolojik görevler üstlenen bir glikozaminoglikandır (90). Gerek hayvan deneyleri gerek ise klinik alışmalar; HA-PBS solüsyonunun serozal yaralanmayı, inflamasyon ve postoperatif adezyonları etkili bir şekilde azalttığını ortaya koymuştur (103).

Povidone-iodine/polyvinylpyrolidone

Povidone-iodine'in antiadeziv etkisi, bu maddenin yüksek molekül ağırlığı nedeni ile peritoneal yüzeyden çok yavaş absorbe olmasına ve sonuçta organlar üzerinde silikonize etki oluşturmasına bağlanmaktadır (104-106). Majuzi ve ark. (105), povidonu başka bir yüksek molekül ağırlıklı madde olan Dekstran 70 ile karşılaştırmış ve adeziv etki açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2.B.2. Mekanik Bariyerler

Hyaluronik asit-karboksimetilsellüloz (HA-CMC)

Bu rn biyolojik olarak rezorbe olabilen bir bariyerdir (Seprafilm). Seprafilm cerrahi kapamadan önce potansiyel adezyojenik dokulara uygulanan bir membrandır. Yerleştirildikten sonra, 24-48 saat içinde jel haline dönüşür (107). Böylece travmatize olmuş serozal yüzeylerin birbirine temasını önleyen fiziksel bir

bariyer oluşur. Bariyer spontan olarak yıkıldığı için ikinci bir operasyona gerek yoktur. Çok merkezli çalışmalarda ve hayvan modellerinde postoperatif adezyonların insidansını, yayılım sahasını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (100, 103, 108).

Genişletilmiş politetrafloroetilen (ePTFE)

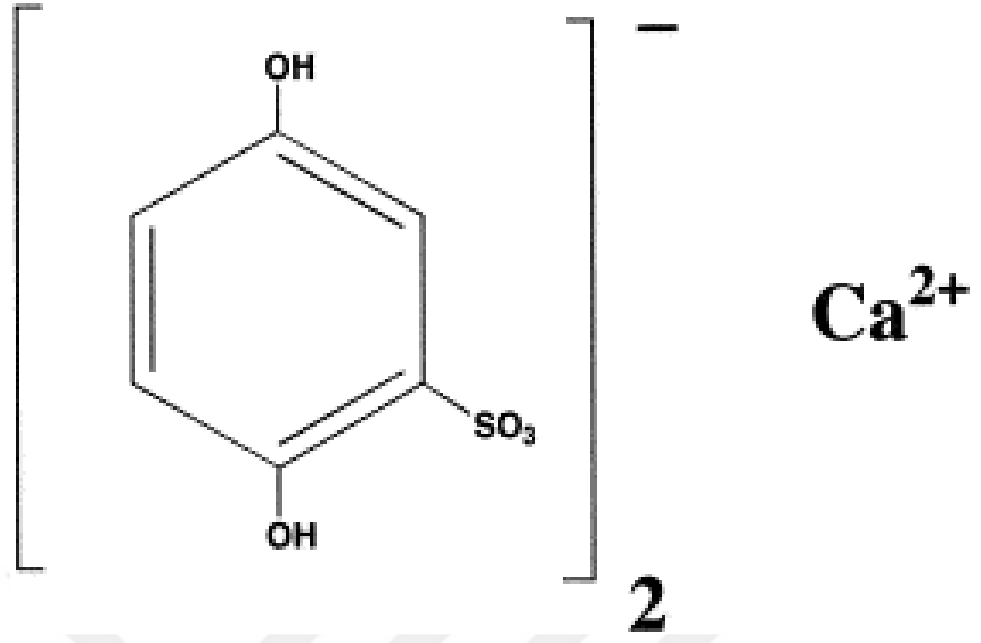
Göreceli olarak nontrombojenik ve nonimmünojenik olan ve uzun yıllar vasküler greftlerde kullanılan bu madde, adezyon önleyici mekanik bariyer olarak da kullanılmıştır. Dokulara olan zayıf tutunma özelliğinden ve biyolojik olarak yıkılabilir olmadığından dolayı tercih edilmemektedir (36, 90).

Oksitlenmiş rejenere edilmiş sellüloz (ORC)

ORC makroskopik olarak 3-10 gün, mikroskopik olarak da 28 günde yıkılabilen bir bariyer türüdür. Yapılan bir çalışmada; adezyonların şiddetini ve yayılım alanlarını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (90).

2.4. Kalsiyum Dobesilat

Kalsiyum Dobesilat (2,5-dihydroxybenzene sulfonate) (Şekil 5); sentetik bir sülfobenzen derivesi olup oral veya intravenöz kullanılabilen anjioprotektif bir ajandır. Klinik pratikte kronik venöz yetmezlik, diyabetik retinopati ve mikroanjyopatilerin tedavisinde kullanılan sentetik bir ilaçtır. Ayrıca yapılan çalışmalarda antioksidan, endotel fonksiyonlarının regülasyonu ve antiagregan etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Endotel üzerindeki etkisini endotelial NO sentezini artırarak gösterir. Antioksidan etkisi ile kapiller permeabilityyi azaltır, lenfatik drenajı artırır ve kan viskozitesini azaltır. Deneysel çalışmalarda nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir. Kalsiyum Dobesilat antiagregan etkinliğini adenilat siklaz enziminin aktivasyonu ile siklik adenosin monofosfat (cAMP) üzerinden gerçekleştirebilmektedir. Oral yolla alımını takiben 6 saatte pik seviyesine ulaşır. Kalsiyum dobesilatın yarılanma ömrü 5 saattir. Metabolize olmadan idrar yolu ile atılır(109,110).



Şekil 2.5. Kalsiyum Dobesilat'ın Kimyasal Yapısı

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Planı

“ Kalsiyum Dobesilat’ in intraabdominal adezyon önleyici etkisi: Deneysel Çalışma” konulu çalışma, S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği’ nde planlandı ve hastane etik kurulu tarafından onaylandı. Denek olarak kullanılan ratlar, Ankara Hastanesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı’ ndan sağlandı ve deney Nisan 2016- Mayıs 2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 225 ± 25 g arasında değişen 30 adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Ratlar 21 ± 2 ‘C’de 12 saat gündüz, 12 saat gece periyotlarda, rastgele olarak 3 gruba ayrılıp kafeslerde tutuldu.

3.2. Cerrahi Girişim

Cerrahi girişim steril koşullar altında ve aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Tüm ratlar girişimden önceki 12 saat boyunca aç bırakıldı. Çalışma süresince ratlara herhangi bir enteral ve/veya parenteral antibiyotik verilmedi. Anestezi, intramuskuler olarak uygulanan 30 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar®; Parke-Davis, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun®; Bayer, İstanbul, Türkiye) ile sağlandı.

Deneyde kullanılacak olan 30 rat, randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Operasyon öncesi hazırlıkları takiben batın bölgesindeki tüyler tıraş edildi. Cilt betadin solüsyonu ile steril edildikten sonra orta hat insizyonla batına girilip steril gazlı bezlerle subserozal hemoraji gelişene kadar çekum ön yüzünde abrazyon yapıldı. Çekal abrazyon yapılan bölgenin karşısına gelen peritondan 1x1 cm lik bir parça çıkartıldı. 2. ve 3. gruptaki ratlarda bu işlem standart olarak gerçekleştirildi. İşlemlerin tamamlanmasının ardından fasya ve cilt 3/0 ipek sütür ile devamlı olarak kapatıldı Bu işlemi takiben, grupta yapılan uygulamalar şu şekildedir:

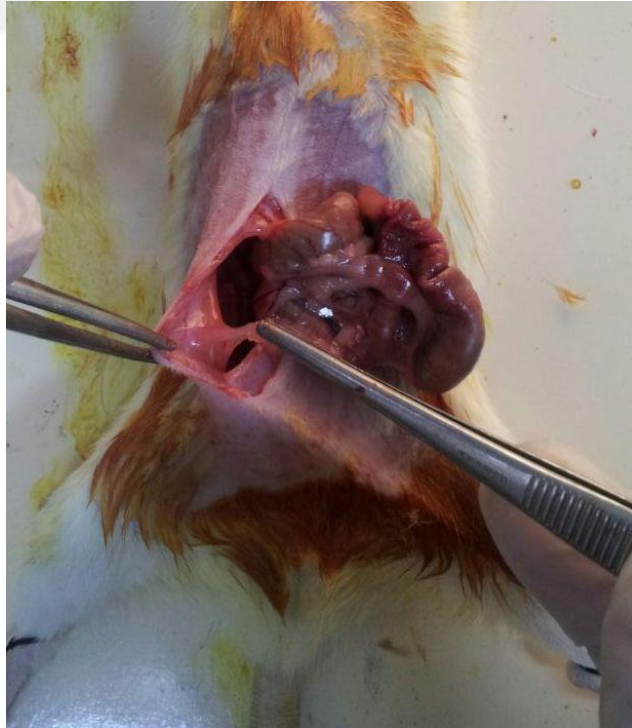
1. **Grup (Sham):** Bu gruptaki 10 rata laparotomi yapıldı, çekum batın dışına alındıktan sonra herhangi bir işlem yapılmadan batına konuldu.
2. **Grup (kontrol):** Bu gruptaki 10 rata çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu sonrası herhangi bir işlem yapılmadı.
3. **Grup (Kalsiyum Dobesilat grubu):** Bu gruptaki 10 rata çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu yapıldıktan sonra batın kapatıldı. Bu gruba 21 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda orogastrik yolla kalsiyum dobesilat verildi.



Resim 3.1. Deney hayvanının batın bölgesinin traşlanmış hali ve orta hat insizyonu



Resim 3.2. Deney hayvanının çekal abrazyon oluşturulmuş hali



Resim 3.3. Periton rezeksiyonu

3. 3. Değerlendirme

Çalışma sonrası ratlar kafeslerine alındı. 22–24 °C sıcaklıkta, havalandırması kontrol altındaki odalarda takibe alındı. Operasyon sonrası birinci gün oral beslenmeye geçildi. 21 gün standart sıçan diyeti uygulandı. Bir gün önceden aç bırakılan bütün ratlar postoperatif 21. gün steril koşullar oluşturulduktan sonra yüksek doz ketamine anestezisi uygulanarak sakrifiye edildi. Ratların batınları pelvis üzerinden bilateral kosta yaylarına uzanan U şeklinde insizyon yapılarak açıldı. Adezyon skorlaması gruplar hakkında bilgisi olmayan bir cerrahi grup tarafından; yaygınlığın, görünümünün ve uygulanan kuvvete karşı direnci temel olarak alındığı bir skorlama yöntemi kullanılarak yapıldı (Tablo 1).

Tablo 3.1. Adezyon skorlama yöntemi

Skor	Yaygınlık (Adezyon/insizyon)	Görünüm	Direnc
0	Yok	Yok	Yok
1	%25'den az	Tül, saydam, avasküler	Kolay ayrılıyor
2	%25-50 arası	Opak, yarısaydam, avasküler	Traksiyonla ayrılıyor
3	%50-75 arası	Opak, yarısaydam, kapiller	Keskin disseksiyonla ayrılıyor
4	%75'den fazla	Opak, kalın damarlar mevcut	

*Adezyon skoru, adezyonun her bölümünden aldığı skorların toplamına eşittir. Mümkün olan en yüksek skor 11'dir.

Bunun yanı sıra, etki mekanizmasının araştırılması amacıyla periton ve barsaktan alınan doku örnekleri inflamasyon ve fibrozis derecelerini belirlemek için histopatolojik incelemeye gönderildi. Ayrıca biyokimyasal analiz açısından da doku ve kan örnekleri alındı.

3.3.1. Histopatolojik inceleme:

Ratlara ait yaklaşık 3x2 cm boyutlarında barsak duvarına ait doku örnekleri 1 gün boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonu takiben dokular etanol dehidrasyonu (sırasıyla %50, %75, %96 ve %100) ve ksilen şeffaflandırma aşamalarından sonra parafine gömülmüştür. Doku kesitleri Hematoksilen&Eozin (H&E) ve Mason Trikrom ile boyanarak incelenmiştir. Histopatolojik inceleme OLYMPUS marka, BX51TF model x4, x10, x20, x40' lık objektiflerde değerlendirilmiştir. H&E boyalı kesitlerde inflamasyon, H&E ve Mason- Trikrom boyalı kesitlerde fibrozis varlığı; gruplar hakkında bilgisi olmayan patologlar tarafından semi- kantitatif skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir. (Tablo 2 ve Tablo 3) (111, 112, 113).

Tablo 3.2. Fibrozis skorlama sistemi

SKOR	Fibrozis gelişimi
0	Yok
1	Hafif şiddette, zayıf
2	Orta derecede şiddette
3	Şiddetli, yoğun

Tablo 3.3. İnflamasyon skorlama sistemi

SKOR	İnflamasyon
0	Yok
1	Dev hücreler, lenfosit ve plazma hücreleri
2	Dev hücreler, plazma hücreleri, eozinofil ve nötrofiller
3	Çok sayıda iltihap hücreleri, mikroapse formasyonu

3.3.2. Biyokimyasal İnceleme

Çalışmada doku homojenatları aşağıdaki şekilde hazırlandı:

Doku homojenatları 1/10 (w/v) olacak şekilde 50 mM PBS'de Heidolph DIAX 900 homojenizatör ile buzlu su içinde hazırlandı. MDA, floresan oksidasyon

ürünleri ve Total SH grupları homojenatta, TOS ise süpernatanda çalışıldı. Süpernatın doku homojenatlarının +4 C°'de, 15.000 g'de 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edildi (114).

MDA ölçümü MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de optik dansitesinin ölçülmesi prensibine dayanan Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı. 0.5 ml plazma üzerine % 8.1 sodyum dodesil sülfat 0.2 ml, pH'sı 3.5 olan % 20 asetik asit 1.5 ml ve % 0.8 tiobarbitürik asit solüsyonu 1.5 ml eklenerek 95 C'de 60 dakika ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üst tabakanın absorbansı 532 nm'de ölçüldü. Standart olarak 1, 1,3,3- tetraetoksipropan kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğinden numunedeki MDA miktarı hesaplandı. Sonuçlar plazma için nmol/ml, doku için ise nmol/g olarak tanımlandı (115).

TOS ölçümü Özcan Erel tarafından tanımlanan yöntemle yapıldı. Örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (116).

3.3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizin yapılmasında SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Rakamsal değerler n (rat sayısı), ortalama \pm standart sapma, mean (ortalama) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Tüm grupların genel karşılaştırılması için " Kruskal Wallis Testi " kullanıldı. Grupları ikili karşılaştırmak için " Mann Whitney U Testi " kullanıldı. Analiz sonuçlarına göre $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

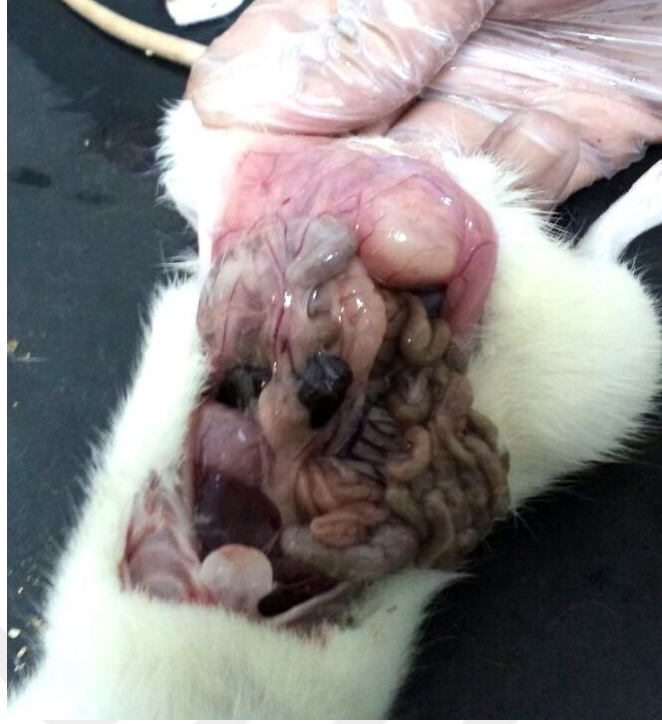
4. BULGULAR

Bütün ratlar postoperatif 21. günde yüksek doz ketamine anestezisi uygulanarak sakrifiye edildi. Gruplardaki ratlardan sham grubundan üç rat, kontrol grubundan 1 rat ve Kalsiyum Dobesilat grubundan iki rat olmak üzere toplam altı adet rat postoperatif 1. günde ex oldu. Çalışma boyunca ratlardan başka ölen olmadı.

4.1. Adezyon Skoru

Adezyon skoru olarak tüm gruplar karşılaştırıldığında; sham grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu saptandı ($p<0.001$). Makroskopik adezyon skorunun Ca- Dob uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.011$). Sham ve Ca- Dob grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Gruplara ait makroskopik görüntüler resim 4- 5- 6 da görülmektedir.

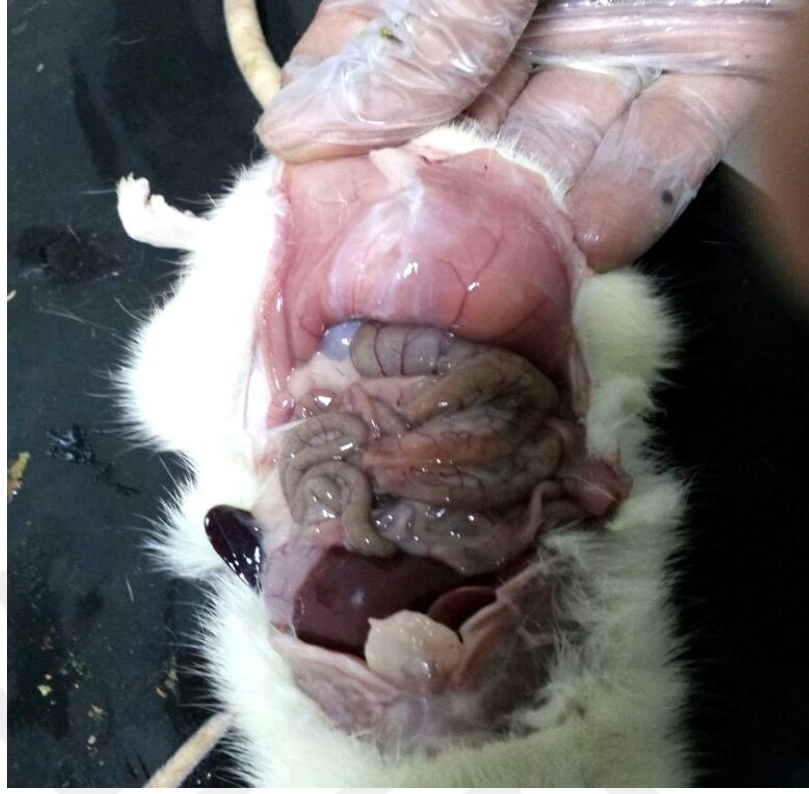
Gruplara göre adezyon skorları tablo 4' de, adezyon skor ortalamaları ise tablo 5' de verilmiştir.



Resim 4.1. Kontrol grubu ratlardan birine ait adezyon görünümü. Adezyon yaygınlığı % 50-75. Direnç: keskin disseksiyon ile ayrılıyor.



Resim 4.2. Kontrol grubu bir rata ait resim. Adezyon yaygınlığı % 25-50 arası. Görünüm opak, yarısaydam, avasküler. Direnç: traksiyon ile ayrılıyor.



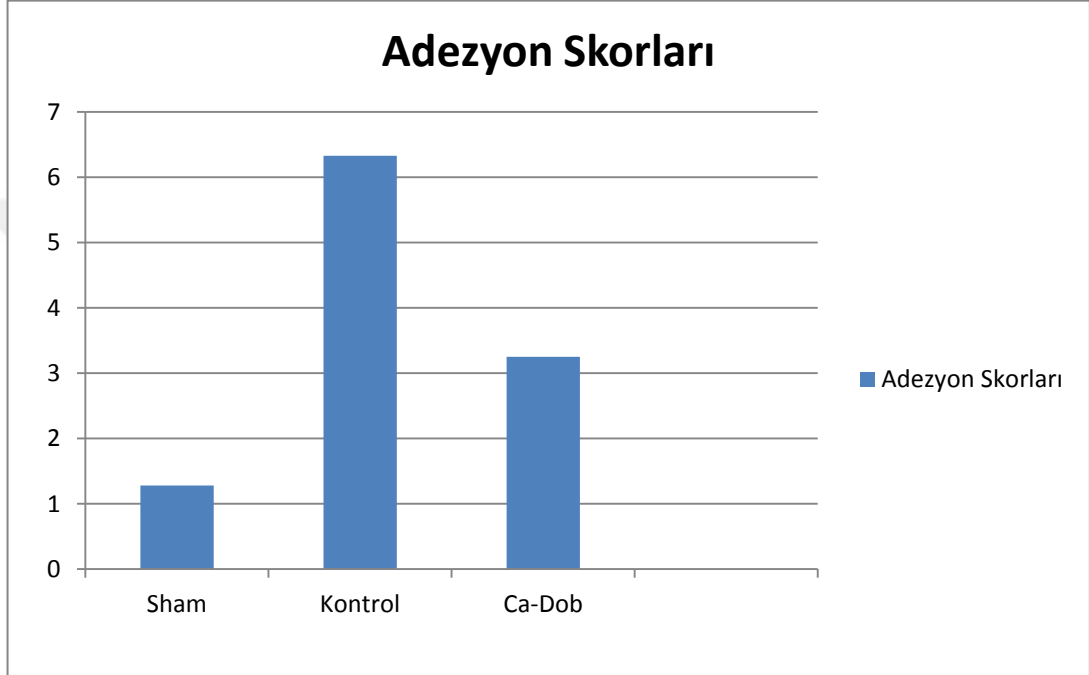
Resim 4.3. Kalsiyum Dobesilat grubu bir rata ait makroskopik görüntü. Adezyon skoru '0'

Tablo 4.1. Gruplara göre adezyon skorları

ADEZYON SKORU	Sham (n=7)	Kontrol (n=9)	Ca-Dob (n=8)
0	4	-	2
1	-	-	-
2	-	-	-
3	3	1	3
4	-	-	-
5	-	-	2
6	-	5	-
7	-	2	1
8	-	-	-
9	-	1	-
10	-	-	-
11	-	-	-

Tablo 4.2. Gruplara göre adezyon skor ortalamaları

GRUPLAR	ADEZYON SKOR ORTALAMALARI
Sham (n=7)	1,28 ± 0,61
Kontrol (n=9)	6,33 ± 1,80
Ca-Dob (n=8)	3,25 ± 0,84



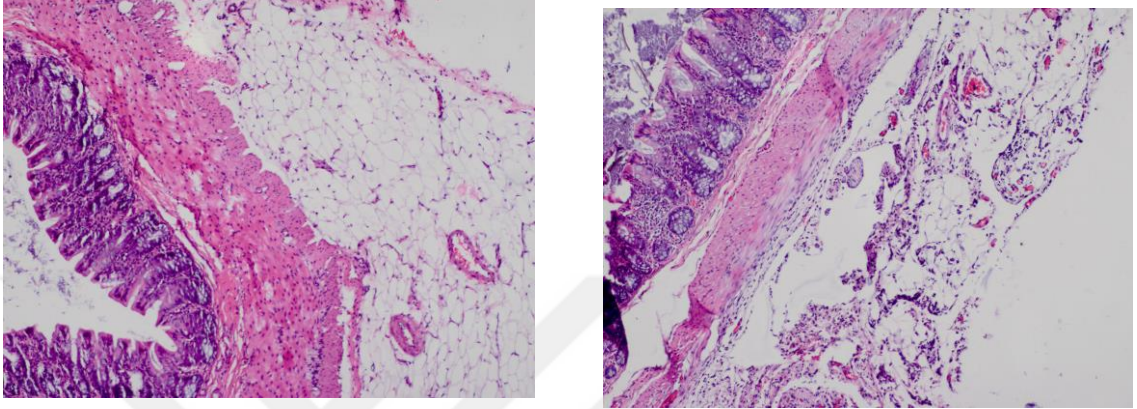
Grafik 4.1. Grupların adezyon skor ortalama değerlerinin karşılaştırılması

4.2. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

Gruplara göre fibrozis ve inflamasyon skorları Tablo 6 ve 7’ de, patoloji skor ortalamaları ise tablo 8’de verilmiştir.

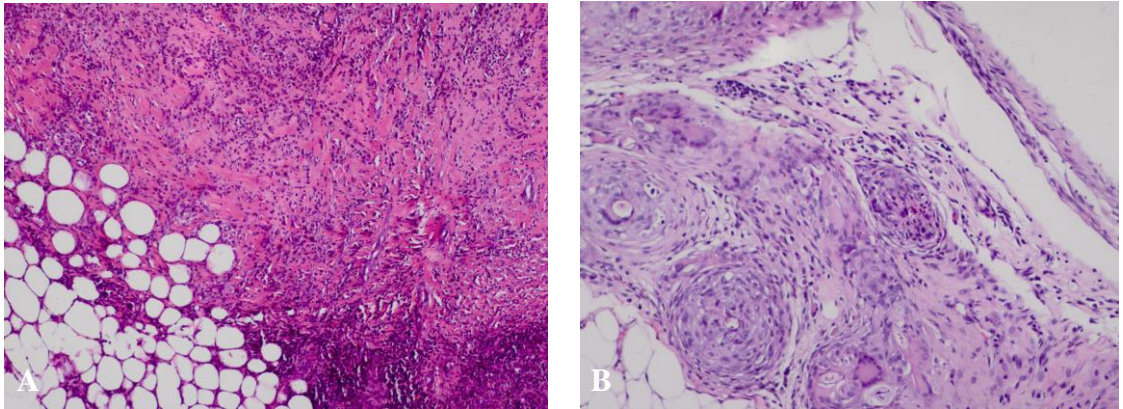
İnflamasyon açısından gruplar karşılaştırıldığında; sham grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Kalsiyum Dobesilat uygulanan sıçanlarda inflamasyon skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p = 0.001$). Sham grubu ile Ca- Dob grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$).

Fibrozis açısından gruplar kıyaslandığında; sham grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.001$). Kalsiyum Dobesilat uygulanan sıçanlarda fibrozis skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0.002$). Sham grubu ile Ca- Dob grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi

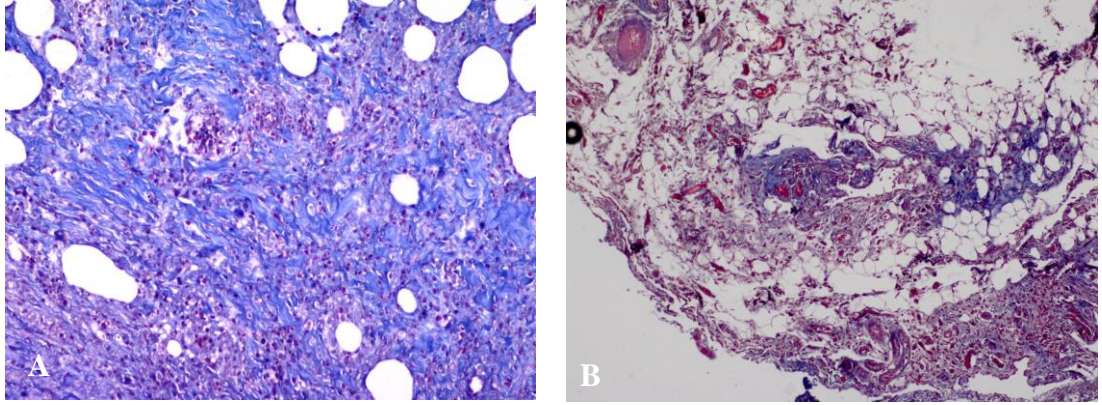


($p>0.05$).

Resim 4.4. A. Sham grubu ve B. Kalsiyum Dobesilat verilen grupta kolon duvarı serozal yüzde inflamasyon ve fibrozis az olarak izlenmekte veya hiç izlenmemektedir. (Hematoksilen&Eozin boyası, H&E) (x100).



Resim 4.5. A. Kontrol grubuna ait örneklerde kolon duvarında serozal yüzeye yakın yoğun inflamasyon odağı görülmektedir (x100). B. İnflamasyonu oluşturan hücreler yabancı cisim tipi multinükleer dev hücreler, eozinofil lökositler, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır (x200).



Resim 4.6. Histokimyasal Mason-Trikrom boyası ile kollajen tipi fibrozis gelişimi mavi renkte fibriller halinde, rezidüel kas lifleri kırmızı renkte izlenmektedir. (x400, x100)

Tablo 4.3. Patoloji skoru- fibrozis

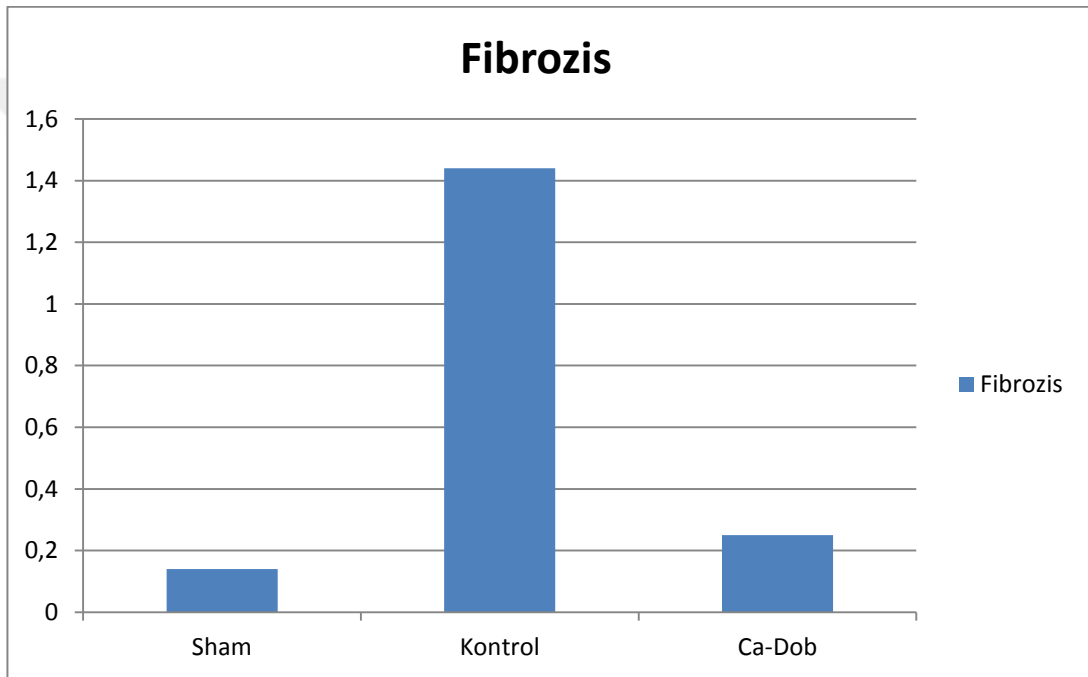
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Sham (n=7)	6	1	0	0
Kontrol (n=9)	0	5	4	0
Ca-Dob (n=8)	6	2	0	0

Tablo 4.4. Patoloji skoru- inflamasyon

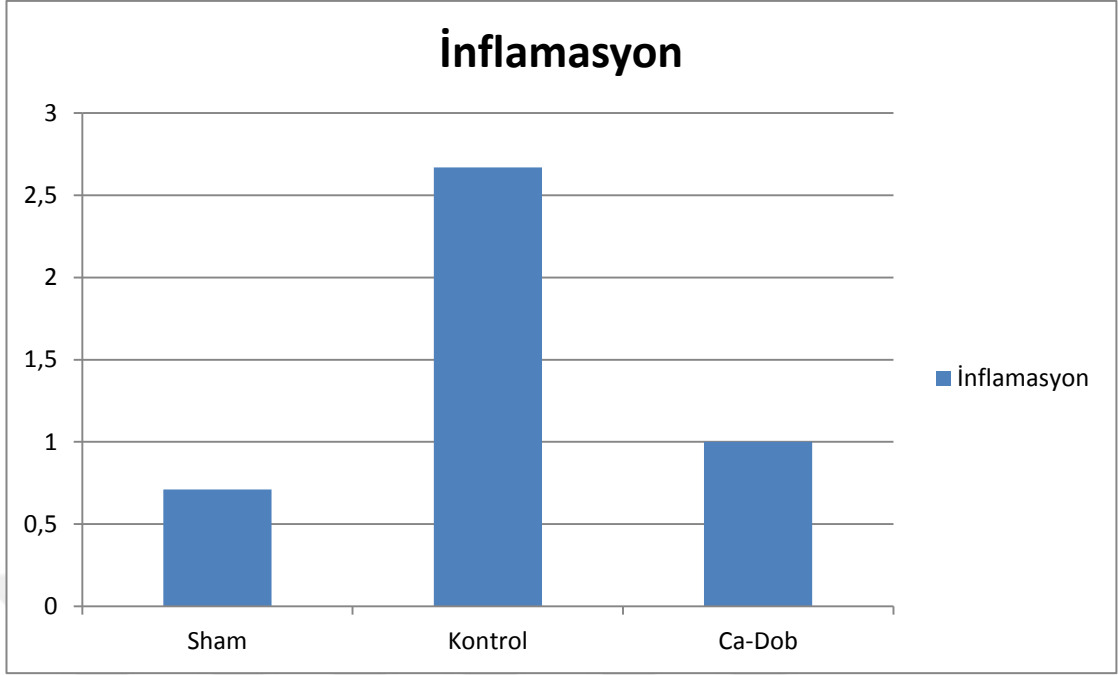
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Sham (n=7)	2	5	0	0
Kontrol (n=9)	0	0	3	6
Ca-Dob (n=8)	2	4	2	0

Tablo 4.5. Patoloji skor ortalamaları

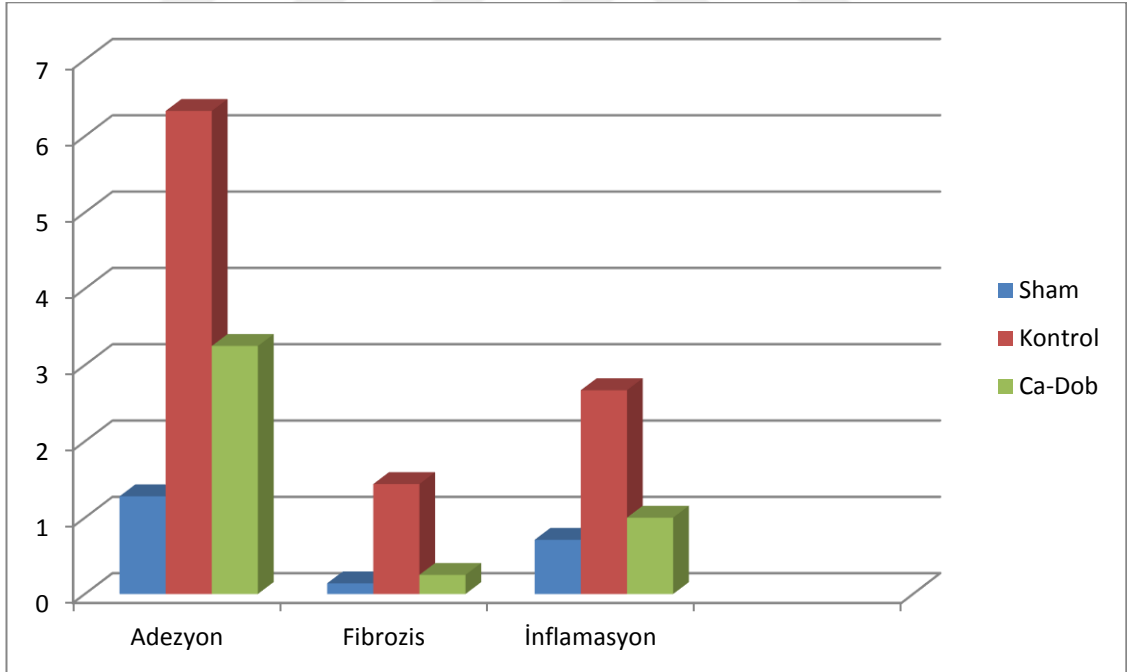
	Fibrozis	İnflamasyon
Sham (n=7)	0,14 ± 0,06	0,71 ± 0,33
Kontrol (n=9)	1,44 ± 0,11	2,67 ± 0,48
Ca-Dob (n=8)	0,25 ± 0,08	1,00 ± 0,024



Grafik 4.2. Grupların fibrozis ortalama değeri karşılaştırılması



Grafik 4.3. Grupların inflamasyon ortalama değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 4.4. Tüm grupların adezyon, fibrozis ve inflamasyon ortalama değerlerinin karşılaştırılması

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları

Tüm gruplar doku MDA, FOÜ, Total SH, serum MDA, doku TOS ve serum TOS değerleri açısından incelendi.

Doku MDA açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). Ca- Dob grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,001$). Sham grubunda da Ca- Dob grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,028$).

Doku FOÜ açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). Ca- Dob grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,001$). Sham grubunda da Ca- Dob grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,021$).

Doku Total SH açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$). Ca- Dob grubu ile kontrol grubu arasında ve sham grubu ile Ca- Dob grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$ ve $p>0,05$).

Serum MDA açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,003$). Ca- Dob grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,014$). Sham grubunda da Ca- Dob grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,032$).

Doku TOS açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). Ca- Dob grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p=0,005$). Sham grubunda da Ca- Dob grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,021$).

Serum TOS açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde; sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). Ca- Dob grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

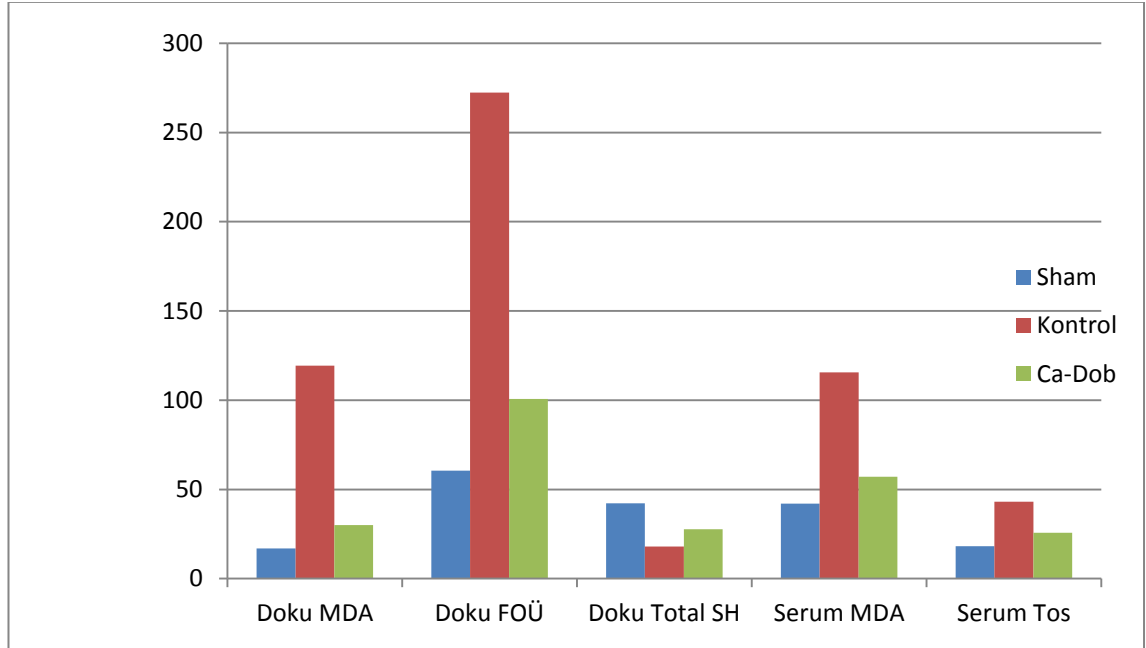
derecede az olduğu görüldü ($p=0,021$). Sham grubunda da Ca- Dob grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,025$).

Gruplara ait değer ortalamaları Tablo 9 da verilmiştir.

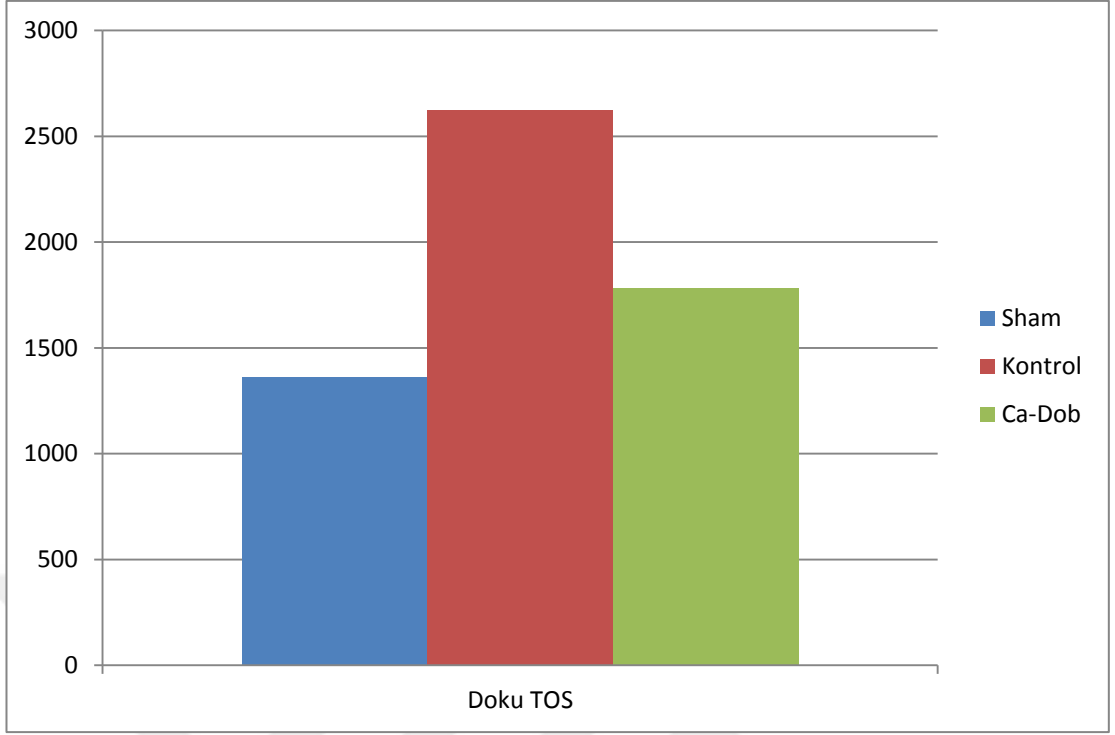
Tablo 4.6. Biyokimya değer ortalamaları

	Sham	Kontrol	Ca-Dob
Doku MDA	16,85±4,66	119,27±27,21	30,03±8,42
Doku FOÜ	60,42±14,16	272,33±68,43	100,62±37,12
Doku Total SH	42,28±15,66	18,00±5,17	27,62±6,44
Serum MDA	42,00±10,51	115,55±24,32	57,12±12,14
Doku TOS	1358,42±307,86	2624,00±531,81	1779,87±300,41
Serum TOS	18,25±3,14	43,19±14,70	25,74±6,25

Doku MDA nmol/g protein, FOÜ RFÜ/g protein, Total SH umol/g protein, serum MDA nmol/L, doku TOS nmol H₂O₂ equivalan/g protein, serum TOS ise umol H₂O₂ equivalan/L cinsinden belirtilmiştir.



Grafik 4.5. Tüm gruplarda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması



Grafik 4.6. Doku TOS'un tüm gruplarda karşılaştırılması(nmol H₂O₂ equivalent/g protein cinsinden).

5. TARTIŞMA

Postoperatif yapışıklıklar, abdominopelvik operasyon geçiren hastaların çoğunda morbidite ve mortalite nedenidir (117). Günümüzde tıbbın gelişmesi ve cerrahi tekniklerin ilerlemesiyle karın ameliyatlarının daha fazla yapılı hale gelmesi; postoperatif yapışıklıkların daha sık görülmesine yol açmıştır. İntraabdominal adezyonlar; başta abdominopelvik ağrı olmak üzere, infertilite, abdominal apse, relaparotomi güçlüğü ile ince barsak ve üreter obstrüksiyonlarına neden olabilmektedir. Tıp alanındaki önemli yenilik ve gelişmelere rağmen, postoperatif adezyonlar hala ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Günümüzde adezyon oluşumunu önleyecek herhangi bir ilaç ya da yöntem henüz bulunamamıştır (118, 119, 120).

Postoperatif adezyon oluşumu, peritoneal iyileşme döneminin bir parçası olarak kabul edilmektedir (121). Adezyonlar, periton boşluğuna olan bir travma sonrasında, periton onarılmaya çalışırken ortaya çıkan hücrel ve biyokimyasal yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. Genellikle abdominopelvik cerrahi, inflamatuvar olaylar ve intraperitoneal enfeksiyonlara bağlı gelişir. Adezyon şiddeti her bireyde farklılık gösterir. Uygulanan cerrahi işlemin özelliği ve büyüklüğü; komplikasyon gelişip gelişmemesi adezyon şiddetini etkiler (1). Postoperatif adezyonların başlıca nedenleri; peritoneal travma, doku iskemisi, enfeksiyon ve yabancı cisimler olarak belirtilmektedir (122).

Adezyonlar, relaparotomileri güçleştirmekte ve komplikasyon oranını arttırmaktadır. Aynı zamanda adezyonlar, laparoskopik cerrahiyi zorlaştırmakta ve bazen imkansız kılmaktadır (5).

Adezyonların ayrılması sırasında meydana gelen barsak yaralanmaları, yaklaşık %20 oranında görülen ciddi bir komplikasyondur (123). Adezyolizis, anestezi ve operasyon süresini uzatmakla birlikte; kan kaybı, organ hasarı, fistül oluşumu ve barsak rezeksiyonu gibi muhtemel risk faktörleri oluşturmaktadır (124).

Peritoneal yara iyileşmesi; hem epitelizasyon hem de fibrin depolanmaları aşamalarında, ciltteki yara iyileşmesinden farklılıklar gösterir. Kenarlardan iyileşen cilt yaralarının aksine, peritoneal defektlerin onarımı, alttaki mezenkim tabakasından

olmaktadır. Sonuç olarak; hem geniş, hem de küçük peritoneal defektler göreceli olarak daha hızlı iyileşmektedir (125).

Postoperatif adezyon oluşum süreci; inflamasyon, doku onarımı ve anjiogenez ile ilişkili birçok biyokimyasal olayın karmaşık ilişkilerini içerir. Peritona olan cerrahi travma; kesme, iskemi, diseksiyon, koagulasyon ve aşınma gibi değişik mekanizmalar ile meydana gelebilir. Bununla beraber, mekanizmaya bağlı olmaksızın, cerrahi travmaya peritonun cevabı aynıdır. Travmadan hemen sonra, kanama ve hasar görmüş yüzeylerden artmış vasküler permeabiliteye bağlı olarak sıvı sızıntısı meydana gelir. Eş zamanlı olarak, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile kompleman ve koagulasyon kaskadlarının aktivasyonunu içeren posttravmatik inflamatuvar cevap başlar. Koagulasyon kaskadının aktivasyonu, fibrinojenin fibrine dönüşümü için gerekli olan trombinin oluşumu ile sonuçlanır. Fibrin, hasar görmüş dokuların onarımında görev alır ve oluştuktan sonra, peritoneal yüzeyler boyunca depolanır. Fibrin yapışkan bir maddedir ve komşu organlar ya da hasar görmüş serozal yüzeylerin birleşmesine neden olur. Normal şartlarda, yara iyileşmesi sırasında fibrin oluşumu geçici bir olaydır ve hasardan sonraki 72 saat içerisinde fibrinolitik sistemdeki proteazlar tarafından bu zayıf fibrinöz adezyonlar yıkılır. Fibrinolizis ile birlikte, mezotelyal hücreler de prolifer olmaya başlarlar ve komşu yüzeyler arasında kalıcı bağlantılar oluşmadan, 4-5 gün içinde peritoneal defektler onarılır. Yeterli kan akımı, fibrinolizis için kritik bir faktördür. Peritoneal hasar, iskemi ile sonuçlandığı için fibrinolizisi de olumsuz yönde etkiler. Eğer peritoneal hasardan sonraki 5-7 gün içinde fibrinolizis meydana gelmez ya da lokal fibrinolitik aktivite azalırsa, fibrin matriks kalıcı hal alır. Bu durumda, kollajen salgılayan fibrinoblastlar ve diğer onarıcı hücrelerin infiltrasyonu ile geçici fibrin matriks daha organize bir hal alır. Bu matur adezyonlar sadece bağ dokusu içermez; zamanla daha organize olup, kollajene ek olarak arterioller, venüller, kapillerler ve sinir lifleri içeren dokular haline gelirler (39, 126, 127).

Hipoksi; fibronektin, tip 2 ve tip 3 kollajenlerin ekspresyonunda artış ile matriks sentezini stimüle eder. Bunun yanı sıra, insanda peritoneal mezotel ve fibroblast hücrelerinde profibrotik bir faktör olan tümör growth factor (TGF)- β 1 gibi çeşitli growrh faktörlerin yapımını da stimüle eder (128-130). Son zamanlarda

yapılan çalışmalarda; adezyon fibroblastlarının, normal peritoneal fibroblastlarla karşılaştırıldığında daha düşük nitrik oksit düzeyleri gösterdiği bulunmuştur (131).

Lokal intraperitoneal oksidatif stres, peritoneal adezyon oluşumuna katkıda bulunur. Peritondaki oksidatif stres, sadece mezotelyal fibrinolitik aktivitenin bozulması ile değil, aynı zamanda peritonun aşırı iyileşmesine neden olan anjiogenik faktörler yoluyla da adezyon oluşumunu artırır (132,133).

Serbest oksijen radikal gidericilerin adezyon oluşumunu belirgin olarak azalttığı; ileal iskemi- reperfüzyon ve deneysel endometriozis modelleri kullanılarak gösterilmiştir (134, 135). Serbest oksijen radikallerinin mezotelyal hücreler üzerine sitotoksik etkisinin yanı sıra, apoptozisi indükleyici etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmalar, cerrahi sırasında meydana gelen mezotelyal hasarın daha da ilerlemesine ve postoperatif adezyonların artmasına yol açmaktadır. Mezotelyal hücre ölümüne yol açmanın yanı sıra serbest oksijen radikallerinin, mezotelyumun fibrinolitik özellikleri üzerine de olumsuz etkisi vardır. Serbest oksijen radikalleri, mezotelyal hücrelerden plazminojen aktivatör-inhibitör salınımını artırarak fibrinolizi inhibe eder (132).

Adezyon oluşumunu en aza indirmek için alınabilecek önlemler; özenli ve uygun cerrahi teknik kullanmak, dokuların aşırı manipülasyonundan kaçınmak, yeterli hemostaz sağlamak, karın içinde iskemik ve nekrotik doku bırakmamak, barsakların kurummasına engel olmak, karın içi enfeksiyon ile mücadele etmek, en az reaksiyon veren suture materyali kullanmak ve pudra, nişasta gibi yabancı maddeleri karından uzak tutmak olarak sıralanabilir. Ancak, bu önlemler itina ile uygulanırsa bile adezyon oluşumu tamamen engellenemez (1, 136-140). Ayrıca, operasyon sırasında peritoneal travmayı en aza indirmek için laparoskopik yöntemlerin kullanılması da adezyonların tamamen önlenmesini mümkün kılmamıştır (118-120).

Adezyon oluşum mekanizmasındaki basamaklara yönelik olarak; başlangıçtaki inflamatuvar yanıtın azaltılması, fibrin oluşumunun önlenmesi, fibrinolizisin artırılması, kollajen depolanmasının önlenmesi gibi mekanizmalara yönelik olarak steroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminikler, heparin , metilen mavisi, aprotinin, ürokinaz, melatonin, rekombinant doku plazminojen aktivatörleri, dextran, vitamin E ya da bariyer olarak rol oynaması için

karboksimetilselüloz, hyaluronik asit, amniyon sıvısı, bal ve fibrin glue gibi pek çok ajan kullanılmıştır (141-147).

Postoperatif adezyon önlenmesi ile ilgili çalışmalarda temel amaç; fizyolojik iyileşmeyi bozmadan, adezyonları azaltmak ya da ortadan kaldırmaktır. Adezyonların sebeplerine ve engellenmesine yönelik pek çok çalışma yapılmasına rağmen postoperatif adezyon oluşumunu önleyecek bir yöntem veya ilaç bulunamamıştır (1).

Sıvı veya katı bariyerler, periton yüzeylerini yeniden epitelizasyon için gerekli olan 5-7 gün boyunca ayrı tutarak adezyon oluşumunu önleyebilir (148). Bariyerlerin intraperitoneal adezyon oluşumunu azaltmada yararlı ürünler olduğu düşünülmektedir. Sıvı bariyer olarak genellikle kristaloidler, dekstran, hyaluronik asit ve ikodekstrin gibi çözeltiler kullanılmaktadır. Kristaloid çözeltiler yüzeyden hızlı bir şekilde emilmekteyken, hyaluronik asit ve ikodekstrin karın boşluğunda uzun süre emilmeden kalabilmektedir (149).

Katı bariyerlerden ise en sık kullanılanlar okside rejenere selüloz, genişletilmiş politetrafloroetilen, hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz içeren biyoresorbabl membrandır (150). Yapılan çalışmalar 7 gün içerisinde emilen ve 28 gün içinde vücuttan atılan hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz içeren biyorezorbabl membranların adezyon insidansını ve şiddetini azalttığını ortaya koymuştur (151). Ancak bu bariyerin anastomozlarda bozulmalara yol açabileceği unutulmamalı ve anastomoz yapılan vakalarda kullanılmamalıdır (152).

Antiinflamatuvar ilaçlar periton hasarına verilen ilk inflamatuvar yanıtın engellenerek yapışıklık oluşmasını önlemeye yönelik kullanılmışlardır. Selektif tromboksan A2 inhibitörü olan düşük doz asetilsalisilik asitin yapışıklığı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (153).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar tromboksan ve prostaglandin sentezini inhibe edip arasıdonik asit metabolizmasını değiştirerek yapışıklık oluşumunu azaltırlar (154). Fakat bu ilaçların insanlarda adezyonları önlemek için kullanılabilmesine ait güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (155).

Steroidler fibrinolitik aktivite ve lokal inflamatuvar yanıtın azalmasıyla yapışıklık gelişimini engellerler. Ancak gecikmiş yara iyileşmesi, enfeksiyöz

komplasyonlar, immunsupresyon gibi yan etkileri nedeniyle adezyon önlemek amacıyla kullanılmazlar (148).

Vitamin E' nin antioksidan, antiinflamatuvar, antikoagulan, antifibroblastik etkilerinin olduğu; kollajen yapımını azalttığı ve fibrin yapımını baskılayarak yapışıklık gelişimini azalttığı gösterilmiştir (156).

Bu yöntemlerin dışında pek çok ajan adezyonların önlenmesi amacıyla uygulanmış; fakat çoğunun hayvan modelleri üzerinde etkinliği gösterilmesine rağmen klinik uygulamaları gerçekleşmemiştir.

Kalsiyum Dobesilat, sentetik bir sülfobenzen derivesi olup oral veya intravenöz kullanılabilen anjioprotektif bir ajandır. Klinik pratikte kronik venöz yetmezlik, diyabetik retinopati ve mikroanjiopatilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda antioksidan, endotel fonksiyonlarının regülasyonu ve antiagregan etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Endotel üzerindeki etkisini, endotelial NO sentezini artırarak gösterir. Antioksidan etkisi ile kapiller permeabiliteyi azaltır, lenfatik drenajı artırır ve ayrıca kan vizkozitesini azaltır. Deneysel çalışmalarda nitrik oksit sentetaz aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir. Kalsiyum Dobesilat antiagregan etkinliğini adenilat siklaz enziminin aktivasyonu ile siklik adenozin monofosfat (cAMP) üzerinden gerçekleştirmektedir (109, 110).

Ayrıca endotel hasarını aktive eden serbest oksijen radikallerini elimine ederek antioksidan etki göstermektedir (157).

Bu çalışmada Kalsiyum Dobesilat'ın postoperatif adezyon önleyici etkinliğini araştırdık. Deneysel adezyon oluşturma teknikleri arasında çekal abrazyon modeli pek çok araştırmacı tarafından kullanılmış olan uygulaması kolay bir modeldir (158). Deneysel abrazyon modeli oluştururken; anestezi ajanların intraperitoneal verilmemesine, cerrahi prosedürlerin pudrasız eldivenle steril şartlarda yapılmasına, lezyonların her denekte aynı yer ve aynı şiddetle oluşturulmasına dikkat edilmelidir (159). Bu çalışmada bu hususlara özenle dikkat edilerek, çekal abrazyon modeli uygulandı. Gruplar ayrı ayrı makroskopik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak kendi aralarında karşılaştırıldı.

Adezyon skorları karşılaştırıldığında; Kalsiyum Dobesilat grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu saptandı (p=0.011). Sham grubunda adezyon skor ortalaması Kalsiyum Dobesilat grubundan daha düşük

olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

Histopatolojik veriler karşılaştırıldığında; inflamasyonun Kalsiyum Dobesilat grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu saptandı ($p=0.001$). Aynı şekilde fibrozis de Kalsiyum Dobesilat grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.002$). İnflamasyon ve fibrozis bakımından sham ve Kalsiyum Dobesilat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$ ve $p>0.05$).

Biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında; doku MDA ve serum MDA değerleri, Kalsiyum Dobesilat grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.014$). Doku MDA ve serum MDA ortalamaları, sham grubunda da hem kontrol hem de Kalsiyum Dobesilat grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (doku MDA için sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.028$; serum MDA için sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.032$). Total SH değerleri için kontrol- Kalsiyum Dobesilat ve sham- Kalsiyum Dobesilat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). FOU değerleri, Kalsiyum Dobesilat grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede az olarak saptandı ($p=0.001$). Sham grubunda ise kontrol ve Kalsiyum Dobesilat grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.001$ ve $p=0.021$). Son olarak doku TOS ve serum TOS değerleri Kalsiyum Dobesilat grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (sırasıyla $p=0.005$ ve $p=0.021$). Her iki değer sham grubunda da hem kontrol hem de Kalsiyum Dobesilat gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (doku TOS için sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.021$; serum TOS için sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.025$).

Kayabaşı ve arkadaşları (160) Kalsiyum Dobesilat'ın böbrek dokusunda iskemi- reperfüzyon hasarı ve antioksidan sistem üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada; Kalsiyum Dobesilat'ın iskemi reperfüzyon oluşturulmuş sıçan böbrek dokusunda histopatolojik olarak belirgin koruyucu etkileri olduğunu saptamışlardır.

Şeker ve arkadaşları (161) Kalsiyum Dobesilat'ın sıçanlarda intestinal iskemi reperfüzyon hasarı ve antioksidan sistem üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada; Kalsiyum Dobesilat'ın toplam antioksidan kapasiteyi arttırarak; serum ve doku

oksidatif stres indeksini düşürdüğüünü tespit etmişlerdir. Bununla beraber yaptıkları histopatolojik analizde Kalsiyum Dobesilat' ın doku hasarını azalttığını göstermişlerdir.

Brunet ve arkadaşları (157) sıçanlarda yaptıkları çalışmada Kalsiyum Dobesilat' ın; serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen permeabiliteyi azaltarak peritoneal damarlanmayı koruduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca Kalsiyum Dobesilat' ın antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle insan variköz damarlarında oksidatif stres ve inflamasyona karşı koruyucu olduğunu saptamışlardır.

Garay ve arkadaşları (162) Kalsiyum Dobesilat' ın antioksidan aktivitesinin yanı sıra; diyabetik endotel disfonksiyona karşı koruyabileceğini ve apoptozu azalttığını tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da, Kalsiyum Dobesilat'ın çekal abrazyon modelinde inflamasyon ve fibrozis oluşumunu engellemede etkin olduğunu tespit ettik. Histopatolojik olarak gösterilen antiinflamatuvar etkinin yanı sıra, biyokimyasal olarak saptanan antioksidan etkinin, Kalsiyum Dobesilat'ın adezyon önleyici etkinliğinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kalsiyum Dobesilat'ın belirlenmiş terapötik dozlarda ve sürelerde verilmesinin, periton içinde gelişen adezyonu makroskopik olarak azalttığını gözlemledik. Dokuların histopatolojik değerlendirmesinde de, Kalsiyum Dobesilat'ın inflamasyon ve fibrozis gelişimini istatistiksel olarak anlamlı oranlarda azalttığını tespit ettik. Ayrıca, biyokimyasal olarak doku ve serum enzim aktivitelerine bakılarak, oksidatif stresi önleyici etkisinin anlamlı derecede olumlu olduğunu saptadık.

Ucuz ve güvenilir bir molekül olan Kalsiyum Dobesilat'ın inflamasyon ve fibrozisi önlediği, oksidatif stresi azalttığı ve sonuçta periton içi adezyon oluşumunu azalttığını çekal abrazyon modeli oluşturduğumuz deneysel çalışmamızda gösterdik.

Yapılmış deneysel ve klinik çalışma sayılarının sınırlı olması, bu konuda daha kapsamlı ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızın bu konuda umut verici ve önemli olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2007 Aug;50(4):291-300. PubMed PMID: 17897517. Pubmed Central PMCID: 2386166.
2. Cheadle WG, Garr EE, Richardson JD. The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. The American surgeon. 1988 Sep;54(9):565-9. PubMed PMID: 3415100.
3. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surgery, gynecology & obstetrics. 1971 Sep;133(3):497-511. PubMed PMID: 4398338.
4. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1990 Jan;72(1):60-3. PubMed PMID: 2301905. Pubmed Central PMCID: 2499092.
5. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. Scandinavian journal of gastroenterology Supplement. 2000 (232):52-9. PubMed PMID: 11232493.
6. Rivkind AI, Lieberman N, Durst AL. Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes. 1985;17(4):254-8. PubMed PMID: 4043158.
7. Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. Acta chirurgica Scandinavica. 1969;135(1):73-6. PubMed PMID: 5805946.
8. Asherman JG. Traumatic intra-uterine adhesions. The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire. 1950 Dec;57(6):892-6. PubMed PMID: 14804168.

9. Poon HK. Intraperitoneal adhesions: a challenge to the surgeon--presentation of three cases and review of literature. *Maryland state medical journal*. 1977 May;26(5):75-80. PubMed PMID: 853773.
10. Yaffe H, Beyth Y, Reinhartz T, Levij IS. Foreign body granulomas in peritubal and periovarian adhesions: a possible cause for unsuccessful reconstructive surgery in infertility. *Fertility and sterility*. 1980 Mar;33(3):277-9. PubMed PMID: 6988232.
11. Androulakis G, Panoysis PA. Pletysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins. *Angiology* 1989;40:1-4.
12. Angen F. On behalf of the Swiss study group. Efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency. *Curr Ther Res* 1995;56:346-7.
13. Davit Saba, Hasan Yavuz, Ipek Şenkaya, Musa Ağrıç, Melahat Dirican, Zehra Serdar, Hülya Öztürk, Ziya Özer, Hayati Özkan. The effects of calcium dobesilate on skeletal muscle ischemia reperfusion injur *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000;8:797-801
14. Ruiz E, Lorente R, Tejerina T. Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 711-6.
15. Süsschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1502-8.
16. Cortelekoglu T, Bozkurt AK, Ustundag N, Koksall C, Sayin AG. The effects of clopidogrel and calcium dobesilate on intimal hyperplasia following vascular injury. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 206-10.
17. Angen F. On behalf of the Swiss study group. Efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency. *Curr Ther Res* 1995; 56: 346-7.
18. Rohr MS MJWBS. *Textbook of Surgery*. 13.th edition ed 1986. 774-89 p.
19. Hiyama DT BRZ, MJ SS, Ellis H (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. 10.th ed: Appleton& Lange; 1997.

20. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron*. 1981;29(3-4):201-2. PubMed PMID: 7329498.
21. Schwartz SL SG, Spencer , FC DJ, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery. 7th ed. Solomkin JS WD, West MA, Barie PS., editor. New York: McGraw-Hill 1999.
22. diZerega GS. The cause and prevention of postsurgical adhesions: a contemporary update. *Progress in clinical and biological research*. 1993;381:1-18. PubMed PMID: 7686294.
23. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Digestive surgery*. 2001;18(4):260-73. PubMed PMID: 11528133.
24. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *The Journal of reproductive medicine*. 1996 Jan;41(1):35-41. PubMed PMID: 8855074.
25. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surgery annual*. 1992;24 Pt 1:27-45. PubMed PMID: 1727325.
26. Scott-Coombes DM, Vipond MN, Thompson JN. General surgeons' attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1993 Mar;75(2):123-8. PubMed PMID: 8476180. Pubmed Central PMCID: 2497791.
27. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998 Jan;186(1):1-9. PubMed PMID: 9449594.
28. Ray NF, Larsen JW, Jr., Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1993 Mar;176(3):271-6. PubMed PMID: 8438200.
29. Perry JF, Jr., Smith GA, Yonehiro EG. Intestinal obstruction caused by adhesions; a review of 388 cases. *Annals of surgery*. 1955 Nov;142(5):810-6. PubMed PMID: 13269031. Pubmed Central PMCID: 1465028.

30. Nemir P, Jr. Intestinal obstruction; ten-year statistical survey at the Hospital of the University of Pennsylvania. *Annals of surgery*. 1952 Mar;135(3):367-75. PubMed PMID: 14903866. Pubmed Central PMCID: 1802337.
31. McEntee G, Pender D, Mulvin D, McCullough M, Naeeder S, Farah S, et al. Current spectrum of intestinal obstruction. *The British journal of surgery*. 1987 Nov;74(11):976-80. PubMed PMID: 3690244.
32. Mucha P, Jr. Small intestinal obstruction. *The Surgical clinics of North America*. 1987 Jun;67(3):597-620. PubMed PMID: 3296252.
33. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *The Surgical clinics of North America*. 1997 Jun;77(3):671-88. PubMed PMID: 9194886.
34. Stricker B, Blanco J, Fox HE. The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females. *Journal of the American College of Surgeons*. 1994 Jun;178(6):617-20. PubMed PMID: 8193757.
35. Miller EM, Winfield JM. Acute intestinal obstruction secondary to postoperative adhesions. *AMA archives of surgery*. 1959 Jun;78(6):952-7. PubMed PMID: 13649075.
36. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertility and sterility*. 1994 Feb;61(2):219-35. PubMed PMID: 8299773.
37. Rodgers KE, diZerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 1993 Jan-Feb;6(1):9-23. PubMed PMID: 8452827.
38. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *The British journal of surgery*. 1974 Apr;61(4):274-80. PubMed PMID: 4832632.
39. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *The Journal of surgical research*. 1976 Jan;20(1):1-5. PubMed PMID: 1107672.

40. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *The American journal of pathology*. 1971 Oct;65(1):117-48. PubMed PMID: 5315369. Pubmed Central PMCID: 2047522.
41. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The Healing of Peritoneum under Normal and Pathological Conditions. *The British journal of surgery*. 1965 Jun;52:471-6. PubMed PMID: 14296780.
42. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and sterility*. 1984 Apr;41(4):497-507. PubMed PMID: 6200365.
43. Fabri PJ, Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. *The Surgical clinics of North America*. 1991 Feb;71(1):131-46. PubMed PMID: 1989104.
44. Thompson JN, Whawell SA. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *The British journal of surgery*. 1995 Jan;82(1):3-5. PubMed PMID: 7881947.
45. Rodgers K, Girgis W, diZerega GS, Bracken K, Richer L. Inhibition of postsurgical adhesions by liposomes containing nonsteroidal antiinflammatory drugs. *International journal of fertility*. 1990 Sep-Oct;35(5):315-20. PubMed PMID: 1980669.
46. Schnuriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *American journal of surgery*. 2011 Jan;201(1):111-21. PubMed PMID: 20817145.
47. Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *Journal of anatomy*. 1979 Oct;129(Pt 3):659-64. PubMed PMID: 541248. Pubmed Central PMCID: 1233031.
48. Turkcapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *International surgery*. 1995 Jan-Mar;80(1):92-4. PubMed PMID: 7657504.
49. Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Palti Z, Finzi Z, Milwidsky A. Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: a potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion

- formation. American journal of obstetrics and gynecology. 1988 Oct;159(4):957-63. PubMed PMID: 2459968.
50. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet. 1990 May 12;335(8698):1120-2. PubMed PMID: 1971864.
 51. Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC, Jr. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. Fertility and sterility. 1989 Mar;51(3):509-12. PubMed PMID: 2493405.
 52. Whawell SA, Wang Y, Fleming KA, Thompson EM, Thompson JN. Localization of plasminogen activator inhibitor-1 production in inflamed appendix by in situ mRNA hybridization. The Journal of pathology. 1993 Jan;169(1):67-71. PubMed PMID: 8433216.
 53. Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V, Dombi GW, Dawe EJ, Libcke JH, et al. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. The American surgeon. 1996 Jul;62(7):569-72. PubMed PMID: 8651553.
 54. Whawell SA, Scott-Coombes DM, Vipond MN, Tebbutt SJ, Thompson JN. Tumour necrosis factor-mediated release of plasminogen activator inhibitor 1 by human peritoneal mesothelial cells. The British journal of surgery. 1994 Feb;81(2):214-6. PubMed PMID: 8156339.
 55. Risberg B, Eriksson E, Bjork S, Hansson GK. Immunohistochemical localization of plasminogen activators in human saphenous veins. Thrombosis research. 1986 Feb 1;41(3):301-8. PubMed PMID: 3085270.
 56. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic activity. The European journal of surgery = Acta chirurgica. 1994 Sep;160(9):471-7. PubMed PMID: 7849165.
 57. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. The British journal of surgery. 1962 Jul;50:10-6. PubMed PMID: 13889984.
 58. Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. Current opinion in obstetrics & gynecology. 1991 Jun;3(3):369-74. PubMed PMID: 1839882.

59. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *The Journal of surgical research*. 1992 Jan;52(1):65-70. PubMed PMID: 1548870.
60. Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB, Oppenheim EB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin. *Archives of surgery*. 1975 Apr;110(4):429-32. PubMed PMID: 125075.
61. James DC, Ellis H, Hugh TB. The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1965 Jul;90(1):279-87. PubMed PMID: 5843947.
62. Snoj M, Ar'Rajab A, Ahren B, Bengmark S. Effect of phosphatidylcholine on postoperative adhesions after small bowel anastomosis in the rat. *The British journal of surgery*. 1992 May;79(5):427-9. PubMed PMID: 1596725.
63. Ar'Rajab A, Ahren B, Rozga J, Bengmark S. Phosphatidylcholine prevents postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in the rat. *The Journal of surgical research*. 1991 Mar;50(3):212-5. PubMed PMID: 1999910.
64. O'Leary JP, Wickbom G, Cha SO, Wickbom A. The role of feces, necrotic tissue, and various blocking agents in the prevention of adhesions. *Annals of surgery*. 1988 Jun;207(6):693-8. PubMed PMID: 3389937. Pubmed Central PMCID: 1493551.
65. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery*. 1995 Jun;117(6):663-9. PubMed PMID: 7539943.
66. Hershlag A, Otterness IG, Bliven ML, Diamond MP, Polan ML. The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991 Sep;165(3):771-4. PubMed PMID: 1892208.
67. Kovacs EJ, Brock B, Silber IE, Neuman JE. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2-treated peripheral blood leukocytes: expression of

- transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor B chain genes. *Obstetrics and gynecology*. 1993 Jul;82(1):29-36. PubMed PMID: 8515922.
68. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor beta stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988 Jul;85(13):4894-7. PubMed PMID: 3164478. Pubmed Central PMCID: 280543.
 69. F. Charles Brunicaudi DKA, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9 ed: McGRAW-HILL; 2002. 389 p.
 70. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Annales chirurgiae et gynaecologiae*. 1998;87(1):9-11. PubMed PMID: 9598223.
 71. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HA. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *The British journal of surgery*. 1989 Apr;76(4):382-4. PubMed PMID: 2720348.
 72. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery*. 1996 Jun;119(6):701-5. PubMed PMID: 8650612.
 73. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998 May;123(5):539-44. PubMed PMID: 9591006.
 74. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertility and sterility*. 1992 Jan;57(1):199-201. PubMed PMID: 1730317.
 75. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Paillet JL, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Annals of surgery*. 1996 Mar;223(3):242-8. PubMed PMID: 8604903. Pubmed Central PMCID: 1235111.

76. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *The European journal of surgery Supplement : = Acta chirurgica Supplement*. 1997 (577):32-9. PubMed PMID: 9076450.
77. Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, Luciano AA. Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertility and sterility*. 1990 Jun;53(6):1008-11. PubMed PMID: 2140990.
78. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. Operative Laparoscopy Study Group. *Fertility and sterility*. 1991 Apr;55(4):700-4. PubMed PMID: 1826277.
79. Gurgan T, Kisnisci H, Yarali H, Develioglu O, Zeyneloglu H, Aksu T. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Fertility and sterility*. 1991 Dec;56(6):1176-8. PubMed PMID: 1835936.
80. Ellis H. Intestinal adhesions. *Annales chirurgiae et gynaecologiae*. 1983;72(5):237-8. PubMed PMID: 6660825.
81. Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G, Ramirez P, Canteras M, Parrilla P. Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in rats. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1996 Mar;162(3):181-5. PubMed PMID: 8695731.
82. Ellis H. Pathological changes produced by surgical dusting powders. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1994 Jan;76(1):5-8. PubMed PMID: 8117020. Pubmed Central PMCID: 2502175.
83. B. I. Abdominal cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkan intraperitoneal adezyon oluşumu sorunu ve bunun önlenmesine yönelik bazı yöntemler [uzmanlık tezi]: ankara; 2000.
84. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Digestive surgery*. 1998;15(2):153-7. PubMed PMID: 9845579.
85. Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. Intraperitoneal treatment with heparin. *International journal of fertility*. 1991 Sep-Oct;36(5):296-301. PubMed PMID: 1683659.

86. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. *The British journal of surgery*. 1988 Nov;75(11):1058-63. PubMed PMID: 2905187.
87. Stassen JM, Juhan-Vague I, Alessi MC, De Cock F, Collen D. Potentiation by heparin fragments of thrombolysis induced with human tissue-type plasminogen activator or human single-chain urokinase-type plasminogen activator. *Thrombosis and haemostasis*. 1987 Oct 28;58(3):947-50. PubMed PMID: 2829381.
88. Freedman MD, Leese P, Prasad R, Hayden D. An evaluation of the biological response to Fraxiparine, (a low molecular weight heparin) in the healthy individual. *Journal of clinical pharmacology*. 1990 Aug;30(8):720-7. PubMed PMID: 2169488.
89. Grosz C, Aka E, Zimmer J, Alterwein R. The effect of intraperitoneal fluids on the prevention of experimental adhesions. *Surgery*. 1966 Dec;60(6):1232-4. PubMed PMID: 5926543.
90. D W. Polymers for the prevention of surgical adhesions. In: Domb AJ, ed *Polymetric site-specific pharmacotherapy* Newyork:John Wiley, :370-421. 1994.
91. Steinleitner A, Lambert H, Montoro L, Kelly E, Swanson J, Sueldo C. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and sterility*. 1988 Nov;50(5):818-21. PubMed PMID: 3181495.
92. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, Langer R, David MP. Calcium antagonist. Effect on adhesion formation. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1989;68(6):529-32. PubMed PMID: 2520809.
93. Holmdahl LE, Al-Jabreen M, Risberg B. Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions. *Wound repair and regeneration* : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 1994 Jul;2(3):171-6. PubMed PMID: 17156108.
94. Vipond MN, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Thompson JN, Dudley HA. Experimental adhesion prophylaxis with recombinant tissue plasminogen

- activator. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1994 Nov;76(6):412-5. PubMed PMID: 7702327. Pubmed Central PMCID: 2502270.
95. Ozogul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *American journal of surgery*. 1998 Feb;175(2):137-41. PubMed PMID: 9515531.
 96. Young HL, Wheeler MH, Morse D. The effect of intravenous aprotinin (Trasyolol) on intraperitoneal adhesion formation in the rat. *The British journal of surgery*. 1981 Jan;68(1):59-90. PubMed PMID: 6161669.
 97. Haney AF, Doty E. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertility and sterility*. 1994 Apr;61(4):767-75. PubMed PMID: 8150123.
 98. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *Journal of anatomy*. 1973 Sep;115(Pt 3):375-92. PubMed PMID: 4762132. Pubmed Central PMCID: 1271491
 99. Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology*. 1984 Nov;64(5):672-4. PubMed PMID: 6238250.
 100. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons*. 1996 Oct;183(4):297-306. PubMed PMID: 8843257.
 101. The efficacy of Interceed(TC7)* for prevention of reformation of postoperative adhesions on ovaries, fallopian tubes, and fimbriae in microsurgical operations for fertility: a multicenter study. Nordic Adhesion Prevention Study Group. *Fertility and sterility*. 1995 Apr;63(4):709-14. PubMed PMID: 7890052.
 102. Snoj M, Ar'Rajab A, Ahren B, Larsson K, Bengmark S. Phospholipase-resistant phosphatidylcholine reduces intra-abdominal adhesions induced by bacterial peritonitis. *Research in experimental medicine Zeitschrift fur die*

- gesamte experimentelle Medizin einschliesslich experimenteller Chirurgie. 1993;193(2):117-22. PubMed PMID: 8516562.
103. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y, et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *The Journal of surgical research*. 1995 Dec;59(6):644-52. PubMed PMID: 8538160.
 104. Hugh TB, Ellis H. Postoperative Abdominal Adhesions. An Experimental Study of the Value of Polyvinylpyrrolidone in Prophylaxis. *The British journal of surgery*. 1964 May;51:381-2. PubMed PMID: 14156777.
 105. Mazuji MK, Kalambaheti K, Pawar B. Prevention of Adhesions with Polyvinylpyrrolidone. Preliminary Report. *Archives of surgery*. 1964 Dec;89:1011-5. PubMed PMID: 14208444.
 106. Mazuji MK, Fadhli HA. Peritoneal adhesions; prevention with povidone and dextran 75. *Archives of surgery*. 1965 Dec;91(6):872-4. PubMed PMID: 5842944.
 107. Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *The European journal of surgery Supplement : = Acta chirurgica Supplement*. 1997 (577):40-8. PubMed PMID: 9076451.
 108. Beck DE. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention. *The European journal of surgery Supplement : = Acta chirurgica Supplement*. 1997 (577):49-55. PubMed PMID: 9076452.
 109. Cerrahoglu M, Taner K A, Iskesen I, Onur E, S r n H. Calcium dobesilate reduces oxidative stress in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg*. 2009; 50(5):695-701
 110. Tejerina T, Ruiz E. Calcium Dobesilate: Pharmacology and Future Approaches *Gen. Pharmac*. 1998; 31(3):357 360
 111. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh: A randomized controlled study. *Surgery* 1999;125(2):211.

112. Celepli S, Kismet K, Kaptanoğlu B, et al. The effect of oral honey and pollen on postoperative intraabdominal adhesions. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(1):65-72.
113. Karimi M, Yazdan Asadi S, Parsaei P, Rafieian-kopaei M, Ghaheri H and Ezzati S. The Effect of Ethanol Extract of Rose (*Rosa damascena*) on Intra-abdominal Adhesions After Laparotomy in Rats *Wounds* 2016;28(5):167-174
114. Wu T, Rifai N, Roberts LJ 2nd, et al. Stability of measurements of biomarkers of oxidative stress in blood over 36 hours. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1399–402.
115. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipidperoxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
116. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin biochem* 2005; 38:1103-1111.
117. Chu DI, Lim R, Heydrick S, Gainsbury ML, Abdou R, D'Addese L, Reed KL, Stucchi AF, Becker JM. N-acetyl-L-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses: *Surgery* 2011 Jun;149(6):801-12.
118. Arung w, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative adhesions. *World J Gastroenterol* 2011;17:4545-4553
119. Kamel RM, Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gyn R TB* 2010;150:111-118
120. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: A review of the literature. *Am J Surg*;2011;201:111-121.
121. Colak N, et al, Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model, *Cardiovascular Pathology* (2013).
122. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma *Surgery* 1998; 13: 539-44).

123. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *The British journal of surgery*. 2000 Apr;87(4):467-71. PubMed PMID: 10759744.
124. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *International journal of surgery*. 2008 Jun;6(3):253-60. PubMed PMID: 17617231.
125. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertility and sterility*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S1-5. PubMed PMID: 17055798.
126. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1999 Nov;165(11):1012-9. PubMed PMID: 10595602.
127. Reijnen MM, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *The British journal of surgery*. 2003 May;90(5):533-41. PubMed PMID: 12734857.
128. Saed GM, Zhang W, Diamond MP. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertility and sterility*. 2001 Apr;75(4):763-8. PubMed PMID: 11287032.
129. Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999 Nov-Dec;7(6):504-10. PubMed PMID: 10633010.
130. Saed GM, Zhang W, Diamond MP. Effect of hypoxia on stimulatory effect of TGF-beta 1 on MMP-2 and MMP-9 activities in mouse fibroblasts. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2000 Nov-Dec;7(6):348-54. PubMed PMID: 11111070.

131. Saed GM, Abu-Soud HM, Diamond MP. Role of nitric oxide in apoptosis of human peritoneal and adhesion fibroblasts after hypoxia. *Fertility and sterility*. 2004 Oct;82 Suppl 3:1198-205. PubMed PMID: 15474096.
132. Ten Raa S, van den Tol MP, Sluiter W, Hofland LJ, van Eijck CH, Jeekel H. The role of neutrophils and oxygen free radicals in post-operative adhesions. *The Journal of surgical research*. 2006 Nov;136(1):45-52. PubMed PMID: 17007884.
133. Roy S, Clark CJ, Mohebbi K, Bhatt U, Wallace WA, Nahman NS, et al. Reactive oxygen species and EGR-1 gene expression in surgical postoperative peritoneal adhesions. *World journal of surgery*. 2004 Mar;28(3):316-20. PubMed PMID: 14961185.
134. Tsimoyiannis EC, Tsimoyiannis JC, Sarros CJ, Akalestos GC, Moutesidou KJ, Lekkas ET, et al. The role of oxygen-derived free radicals in peritoneal adhesion formation induced by ileal ischaemia/reperfusion. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1989 Mar;155(3):171-4. PubMed PMID: 2741625.
135. Portz DM, Elkins TE, White R, Warren J, Adadevoh S, Randolph J. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *International journal of fertility*. 1991 Jan-Feb;36(1):39-42. PubMed PMID: 1672675.
136. González-Quintero VH, Cruz-Pachano FE. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev ObstetGynecol* 2009; 2: 38-45.
137. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg* 2011; 9: 589-94.
138. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4545-53.
139. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012;16: 1256-74.

140. Akyol C, Sozener U, Ozgun A, Karabork A, Kuzu I, Cakmak A, et al. Comparison between the intraoperative use of polyvinyl chloride cover and surgical compresses for preventing postoperative adhesions. *Eur Surg Res* 2013; 50: 44-55.
141. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertility and sterility*. 1980 Jul;34(1):46-9. PubMed PMID: 7398907.
142. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, Fowler JM. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecologic oncology*. 1993 Jan;48(1):76-9. PubMed PMID: 8423025.
143. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P, Roy S. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, prevents postsurgical adhesion reformation in rabbits. *Obstetrics and gynecology*. 1990 Jun;75(6):926-8. PubMed PMID: 2342738.
144. Hellebrekers BW, Trimpos-Kemper TC, Trimpos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and sterility*. 2000 Aug;74(2):203-12. PubMed PMID: 10927033.
145. Montz FJ, Fowler JM, Wolff AJ, Lacey SM, Mohler M. The ability of recombinant tissue plasminogen activator to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in the dog model. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1539-42. PubMed PMID: 1957891.
146. Gnainsky Y, Spira G, Paizi M, Bruck R, Nagler A, Abu-Amara SN, et al. Halofuginone, an inhibitor of collagen synthesis by rat stellate cells, stimulates insulin-like growth factor binding protein-1 synthesis by hepatocytes. *Journal of hepatology*. 2004 Feb;40(2):269-77. PubMed PMID: 14739098.
147. Bellon JM, Bujan J, Contreras LA, Jurado F. Use of nonporous polytetrafluoroethylene prosthesis in combination with polypropylene prosthetic abdominal wall implants in prevention of peritoneal adhesions.

- Journal of biomedical materials research. 1997 Fall;38(3):197-202. PubMed PMID: 9283964.
148. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 32-9.
 149. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. In: DiZerega GS (eds). *Peritoneal surgery*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 2000. p.379-99.
 150. Ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, van Laarhoven CJ, KeusF, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 48-59.
 151. Lim R, Morrill JM, Lynch RC, Reed KL, Gower AC, Leeman SE, et al. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 35-42.
 152. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1310-9.
 153. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod* 1998;13(6):1486-9.
 154. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-80.
 155. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 379-94.
 156. Sanfilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med* 1995; 40: 278-82.
 157. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;358:213-20

158. Oncel M, Remzi FH, Connor J, Fazio VW. Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies. *Tech Coloproctol* 2005;9:29–33.
159. Utkan NZ, Cantürk NZ. Karın içi adezyon oluşturma teknikleri ve önleme modelleri. Cantürk NZ, Sayek Đ (Ed.): *Cerrahi Araştırma*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005:421-428.
160. Kayabası H. KALSİYUM DOBESİLAT IN SIÇANLARDA BÖBREK İSKEMİ -REPERFÜZYON HASARI VE ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ (Yan-Dal uzmanlık tezi)-Dicle üni tıp fak.-2011
161. A. Seker, O. Bardakçı, S Eryılmaz, et al. Does calcium dobesilate protect against intestinal ischemia- reperfusion injury induced in rats? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 May; 20(10): 2168-73.
162. Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 221-32.