

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE SAF  
ZEYTİNYAĞININ UZUN DÖNEM ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilan ALTINTAŞ URAL**

**TRABZON - 2017**

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE SAF  
ZEYTİNYAĞININ UZUN DÖNEM ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilan ALTINTAŞ URAL**

**TEZ Danışmanı: Prof. Dr. Haluk SARIHAN**

**Trabzon 2017**

## ÖNSÖZ

“Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Saf Zeytinyağının Uzun Dönem Etkinliği” başlıklı uzmanlık tezi Karadeniz Teknik Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma laboratuvarında 15.04.2015 tarih ve 2 sayılı etik kurul kararı ile etik kurul onayı alınmış çalışmaya başlanmıştır.

Kliniğimizde daha önce PPAların önlenmesine yönelik planladığımız deneysel çalışmada çekum ön yüzünde oluşturduğumuz adezyon modelinde saf zeytinyağının kısa dönemde PPAları önlediğini tespit etmiştik. Saf zeytinyağının uzun dönemde PPAları önlemedeki etkisini araştırmak için bu deneysel çalışmayı yaptık. Uzun dönemdeki bu çalışmamızda da olumlu sonuçlar aldık. Bizim çalışmamız ileri dönemde yapılacak çalışmalara ışık tutacak olup, zeytinyağının içindeki antiinflatuar özelliği olan maddeler saflaştırılarak tek tek etkileri araştırılabilir, zeytinyağı klinikte kullanılması için ön çalışma olacağını düşünmekteyiz.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, iyi bir cerrah olmamız için her türlü fedakarlık ve özveride bulunan, bana mesleğimi sevdiren başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Haluk SARIHAN'a, hocam Prof. Dr. Mustafa İMAMOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr.Sonay Y.CÖMERT'e, tüm asistan arkadaşlarıma, çalıştığım hemşire ve personellere, bugünlere gelmemde en fazla emeği olan sevgili anneme, babama ve ablalarıma, her zaman ve her konuda yanımda olan sevgili eşim Alper'e, biricik kızım İmge'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VIII
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihsel Bilgi.....	3
2.2. Terminoloji.....	4
2.3. Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi.....	5
2.4. Peritoneal Adezyonlar .....	6
2.4.1. Peritoneal Adezyon Oluşum Mekanizması.....	6
2.4.2. Adezyonların Önlenmesi ve Tedavisi .....	8
2.5. Saf Zeytinyağı.....	10
2.5.1. Saf Zeytinyağının Tıpta Kullanımı .....	10
2.5.2. Saf Zeytinyağının Adezyon Önlenmesinde Tercih Edilmesi.....	11
3. MATERYAL VE METOD .....	13
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ .....	31
7. KAYNAKLAR .....	32

## ÖZET

Postoperatif peritoneal adezyonları önlemek için birçok teknik ve madde denenmiştir. Yararlı teknik veya ajanlar bulunmuş olsa da tam bir başarı sağlanamamıştır. Kliniğimizde PPAların önlenmesine yönelik yaptığımız deneysel çalışmada sadece çekum ön yüzünde oluşturulan tek adezyon alanı üzerinde saf zeytinyağının PPAları kısa dönemde önlediğini tespit etmiştik. Bu deneysel çalışmamızda da, saf zeytinyağının antiinflamatuvar, doku rejenerasyonunu artırıcı ve hidroflotasyon etkilerinden dolayı PPA'ların önlenmesi üzerindeki etkinliğini uzun dönemde de kanıtlamaktır.

### **Materyal ve metod:**

Çalışmada her grupta 8 adet rat olacak şekilde 32 adet dişi rat 4 gruba ayrıldı. Çalışmamızda Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Mühendisliği tarafından soğuk presekstraksiyon yöntemiyle üretilen saf zeytinyağı kullanılmıştır. Ratlar ameliyat öncesi 12 saat süreyle aç bırakılıp uygun anestezi (ketamin ve xylazin) verildikten sonra deneye başlandı.

**Grup-1 (sham grubu):** 22 fr çapındaki iğne ile perkütan olarak peritoneal kavite içine girilerek 5ml saf zeytinyağı enjekte edildi.

**Grup-2 (kontrol grubu):** Laparotomi yapılarak standart adezyon modeli oluşturulan grup.

**Grup-3:** Laparotomi yapılarak önce standart adezyon modeli oluşturulduktan sonra modelin uygulandığı jejunum, ileum ve çekum üzeri 5ml saf zeytinyağı ile kaplandı.

**Grup-4:** Laparotomi yapılarak önce adezyon modeli oluşturulacak alan üzeri 5ml saf zeytinyağı ile kaplandı. Daha sonra bu alana standart adezyon modeli uygulandı.

Ratlar postoperatif 1 ay sonra sakrifiye edildi. Sonuçların istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis ve Man Whitney U testleri kullanıldı. Makroskopik adezyon değerlendirilmesinde Evans'ın tanımladığı adezyon skorlaması kullanıldı. Histopatolojik derecelendirme Zühlke'nin sınıflamasına göre yapıldı.

**Bulgular:**Gruplar makroskopik ve morfolojik olarak incelendiğinde; sadece zeytinyağının intraperitoneal olarak enjekte edildiği Grup-1’de herhangi bir adezyon tespit edilemediği için değerlendirme dışı bırakıldı.Grup-2’deki tüm ratlarda PPA mevcuttu.Ortalama bakıldığında Grup 3 de 2, Grup 4 de sadece 1 ratda PPA mevcuttu. İstatistiksel değerlendirmeye göre; Grup-3 ve Grup-4’ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında Grup-3 ve 4’ ün mikroskopik adezyon skorları Grup-2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ( $p<0.001$ ). Grup-3, Grup-4ile karşılaştırıldığında ise,mikroskopik adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Bu deneysel çalışmamızda standart adezyon modeli oluşturduğumuz ratlarda saf zeytinyağının antiinflamatuvar, doku rejenerasyonu ve hidroflotasyon etkisinin uzun dönemde de devam ederek PPA oluşmasını azalttığını gördük.Saf zeytinyağının yaralanmış peritoneal yüzeyde uzun süreli etkisini koruyarak adezyon oluşumunu engellediğini düşünmekteyiz.Bu sayede zeytinyağının ucuz, kolay elde edilebilen ve kliniğe uygulanabilecek bir ajan olabileceğini gösteriyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Adezyon, saf zeytinyağı, periton.

## SUMMARY

Postoperative peritoneal adhesions can be formed by any damage on mesothelial cells of peritoneum. Many techniques and materials were attempted to prevent formation of PPA's. Although some useful agents have been described there is not a certain worthwhile agent in clinic use. In this study we preferred abrasion model. Because manipulations made by surgeon and surgical tools are a mechanical trauma that are the most seen cause of PPA's.

The aim of this study is to evaluate the efficiency of virgin olive on postoperative peritoneal adhesions (PPA) in traumatic peritoneal adhesions by means of its anti-inflammatory, regenerative and also as barrier functions.

### **Materials and methods:**

Thirty-two female rats were divided into four groups as each group consists of 8 rats. In our study virgin olive oil is used which is produced with cold press extraction by Antakya Mustafa Kemal University Agricultural Engineering Department. After rats are starved for 12 hours and performing intraperitoneal local anesthesia with ketamin and xylazine the experiment had begun.

**Group-1 (sham group):** 5 ml amount of virgin olive oil was injected through peritoneal cavity by 22 fr diameter needle.

**Group-2 (control group):** Standard adhesion model was performed via laparotomy.

**Group-3:** After adhesion model was performed, caecum, ileum and jejunum is covered with 5 ml amount of virgin olive oil.

**Group-4:** After covering caecum, ileum and jejunum with virgin olive oil, the standard adhesion model was performed.

All of the rats were sacrificed at day 30. Macroscopic and histopathological evaluations were performed. The results were statistically analyzed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. In macroscopic adhesion assessment Evan's adhesion score is used. Histopathological evaluation is carried out according to Zühlke's classification.

**Results:** PPA's in Group-3 and Group-4 had shown statistically significant decline according to other groups in terms of macroscopic and histopathological evaluation ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference between Group-3 and Group-4 ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Compared with control group, we found that virgin olive has revealed statistically significant decline in PPA's. As described its short term efficiency in a former study in our clinics; virgin olive with its anti-inflammatory, regenerative and hydroflotative properties reduce formation of PPA's also in long term. Thus we consider that virgin olive is inexpensive, easily obtainable and it can be a useful agent in clinics

**Key words:** Adhesion, virgin olive oil, peritoneum,



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>PPA</b>	: Postoperatif peritoneal adezyonlar
<b>PVP</b>	: Povinilpirrolidon
<b>IM</b>	: İntramüsküler
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>Tpai</b>	: Doku plazminojen aktivatör inhibitörü
<b>tPPA</b>	: Doku plazminojen aktivatör aktivatörü
<b>IG</b>	: İmmunglobulin
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>COX-1</b>	: Siklooksijenaz-1
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz-2

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b>	Adezyonların alan ve güce göre skorlamaları (Evans sınıflandırması).....	16
<b>Tablo-2:</b>	Zühlke'nin mikroskopik adezyon klasifikasyonu .....	16
<b>Tablo-3:</b>	Grupların adezyon gücü skorları .....	18
<b>Tablo-4:</b>	Grupların adezyon gücü skorlarının Man Whitney U teti ile karşılaştırılması .....	18
<b>Tablo -5:</b>	Grupların adezyon alanı skorları .....	19
<b>Tablo-6:</b>	Grupların adezyon alanı skorlarının Man Whitney U teti ile karşılaştırılması .	19
<b>Tablo-7:</b>	Grupların mikroskopik adezyon skoru jejenum değerleri.....	20
<b>Tablo-8:</b>	Grupların mikroskopik adezyon skoru ileum değerleri .....	20
<b>Tablo-9:</b>	Grupların mikroskopik adezyon skoru çekum değerleri .....	20
<b>Tablo10-:</b>	Grupların mikroskopik adezyon skoru değerlerinin Mann Whitney U teti ile karşılaştırılması .....	21
<b>Şekil 1:</b>	Peritoneal adezyon oluşum mekanizması .....	8
<b>Şekil 2:</b>	Standart peritoneal adezyon oluŐurma düzeneği.....	14

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim-1:</b>	Laparotomi sonrası görünüm, grup 1, adezyon yok .....	21
<b>Resim 2:</b>	Çekum ile ince bağırsaklar arasında traksiyon ile (grade 2) ayrılan adezyonlar .....	22
<b>Resim-3:</b>	Çekum ile ince bağırsaklar arasında traksiyon ile ayrılan grade-2)adezyonlar	22
<b>Resim 4:</b>	Çekum ile karın içi organlar arasında keskin diseksiyon ile ayrılabilir (grade 3) adezyonlar.....	23
<b>Resim 5:</b>	Batın içerisinde ileri derecede adezyonlar ve buna bağlı gelişen ileus tablosu.	23
<b>Resim 6:</b>	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülün fibrilleri(Grade-1).....	24
<b>Resim 7:</b>	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri(Grade-2) .....	24
<b>Resim 8:</b>	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastin ve düz kas lifleri (Grade-3) .....	25
<b>Resim 9:</b>	Eski kalın granülasyon dokusu, nadir hücreler, serozal tabakaların zor ayrılması(Grade-4) .....	25

## 1. GİRİŞ

Abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan adezyonlar, daha sonra neden oldukları intestinal tıkanıklıklar, infertilite, pelvik ağrı ve daha sonra yapılacak cerrahi müdahaleleri güçleştirilmesi nedeni ile günümüzde cerrahların önde gelen sorunlarından biridir. En mükemmel cerrahi teknikler bile tek başına adezyonları önlemekte yetersiz kalmakta, az yada çok adezyon oluşmaktadır (1). İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık %90'nın da adezyon oluşmakta ve bunların yaklaşık %3'de intestinal obstrüksiyon gelişmektedir.

PPA kadın infertilitesinde yaklaşık %15-20 sine neden olmaktadır(2).Günümüzde intestinal obstrüksiyonun %75'e varan oranda geçirilmiş ameliyatlara bağlı adezyonlar olduğu, çoklu operasyonlardan sonra da bu oranın %93'e kadar çıkabildiği belirtilmiştir (3, 4).

Periton ve serozal yüzeylerin kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu, enfeksiyon ve travmatik faktörler gibi nedenlerle zedelenmesi adezyon oluşumu ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (5). Periton ya da serozanın yaralanması sonucu, mast hücrelerinden histamin ve vazoaktif kininler salınarak kapiller permeabilitede artışa ve seröz vasıfta birikime neden olmaktadır. Bu birikim absorbe edilemediği zaman komşu organlar ya da peritoneal yüzey ile organlar arasında fibröz köprüler oluşur (6).

Fibrin depolanmasının antikoagülan veya antiinflamatuvarlar kullanılarak önlenmesi; bu amaca yönelik sodyum sitrat, heparin, dikumarol, dekstran solüsyonlarının yanısıra, inflamatuvar cevabın engellenerek fibrinöz eksüdasyonun önlenmesi için meklofenamat, tolmetin, ibuprofen, nimesulid, oksifenbutazon, kortikosteroid, aspirin, disodyum kromoglikat (DSCG), metilen mavisi, Mn-desferoksamin, allopürinol, mannitol, pentoksifilin, katalaz (KAT) ve E vitamini kullanılmıştır (7,8). Fibroblastik aktiviteyi azaltıcı ve kayganlığı sağlayan bariyer oluşturucu özellikleri nedeniyle; soya yağı, aloe vera jel, bal, vitamin E, kanola yağı gibi birçok farklı madde denenmiş ancak terapötik yeterli sonuç alınamamıştır.

Zeytinyağı içerdiği fenolik bileşenlerinin çeşitli etkilerinden dolayı tıpta ilgi odağı haline gelmiştir. Fenolik bileşenlerinin antiaterojenik, antioksidan, antikanser, antiinflamatuar, cilt koruyucu ve endotel fonksiyonunu iyileştirici özellikleri vardır (9,10,11,12,13). Ayrıca zeytinyağının yüzeyler arası kayganlaştırıcı ve mekanik bariyer özelliği bulunmaktadır.

Kliniğimizde daha önce PPAların önlenmesine yönelik saf zeytinyağı ile yaptığımız çalışmada sadece çekum ön yüzünde oluşturduğumuz tek adezyon alanı üzerinde 1 ml zeytinyağı ile kısa süreli (10 gün) takip çalışması sonucunda zeytinyağının PPAları önlediğini tespit etmiştik. Bu çalışmanın devamı olarak jejunum, ileum ve çekum ön yüzünde toplamda 3 ayrı barsak segmentinde erozyon oluşturduktan sonra daha fazla miktarda (5ml) saf zeytinyağı verilerek ve uzun süreli (1 aylık) takip sonucunda saf zeytinyağının PPAyı önleyip önlemediğini araştıracağız.

Uzun dönemi bir ay olarak belirlememizin nedeni, kollajen üretimi yaralanmadan sonra ortalama 21 güne kadar sürekli bir artış gösterir. Bu döneme yara iyileşmesinin en uzun fazı olan matürasyon fazı denilmektedir. Kronik sürecin başladığını gösterir. Bu aşamadan sonra kollajen sentezinde bir azalma gözlenir (14). Eğer deneysel çalışmamızda uzun dönemde de başarı elde edersek, PPAları önlemede saf zeytinyağının ucuz, kolay elde edilebilen ve kliniğe uygulanabilecek bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihsel Bilgi

Cerrahi gelişmelere bağlı olarak daha çok sayıda abdominal girişim yapılması ve buna paralel olarak ameliyat sonrası adezyonların sebep olduğu barsak obstrüksiyonlarının sayısının artması, başta cerrahlar olmak üzere tıp otoritelerinin 19. yüzyılın sonlarından itibaren bu konuyla yoğun bir şekilde ilgilenmelerini sağlamıştır.

Barsak obstrüksiyonu sebepleri ile ilgili ilk ciddi çalışma 1888-1898 yılları arasında Gibson tarafından yapılmıştır. Bin olguluk seride boğulmuş fitiklar %35 ile ilk sırayı almakta, invajinasyon %19 ile ikinci sırada yer alırken, adezyonları %18.6 ile üçüncü neden olarak saptamıştır (18,19,20,21).

1968 yılında Conolly ve arkadaşları "biz ve birçok yazar inanıyoruz ki ameliyat esnasında abdominal organlara mekanik travmanın minimal düzeyde tutulması, peritoneal ve serozal defektlerin sütüre edilmeyip açık bırakılması adezyon oluşumunu en az düzeyde tutar, fakat bu varsayıma deneysel bir kanıt bulamadık" diyerek ratlarda bir çalışma planlamışlar ve laparotomi sonrasında peritonu 2/0 normal kat güt ile kontünü olarak kapattıkları grupta, peritonu açık bıraktıkları gruba göre daha çok adezyon ile karşılaştıklarını bulmuşlardır. Aynı şekilde, barsakları kuru gaz ile sildikleri ratlarda, ıslak, nemli gaz kullandıkları gruba göre adezyonun ciddi şekilde arttığını tespit etmişlerdir (24,25,26,27,28,29,30).

Nemir ve arkadaşları, 1952 yılında karın içi yapışıklığa bağlı olarak barsak tıkanması tanısı konulan 142 hastanın 104'ünde (%72.5) daha önce geçirilmiş ameliyat, 30'unda (%20.4) karın içi inflamatuvar hastalık ve 8'inde (%5.6) doğumsal adezyonsaptamışlar (32).

İskoç Ulusal Sağlık Servisi'nin verilerine göre 1986 yılında açık abdominal veya pelvik cerrahiye giden hastalar 10 yıl izlenmiştir. Hastaların %5,7'si hastaneye tekrar adezyonların yarattığı problemler nedeniyle başvurmuştur. Bunların büyük çoğunluğu ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilmiştir (21)

İngiltere’de adezyonların neden olduğu problemlerin analizi için kurulan Surgical and Clinical Adhesions Research grubunun yaptığı çalışmada, kolorektal cerrahi sonrası hastaların %30’unun adezyona bağlı hastaneye tekrar başvurduğu ve bu tekrar başvuruların en sık nedeninin de intestinal obstrüksiyon olduğu belirtilmektedir (15,16,17,20).

Günümüzde zeytinyağının biyolojik özellikleri in vitro ve in vivo hem hayvan modelleri hem de insanlar üzerinde bir çok çalışmada yaygın olarak araştırılmaktadır. Bugün artık özellikle fenolik bileşenler başta olmak üzere yaklaşık 36 çeşit bileşeni ile zeytinyağının antiinflamatuvar, antioksidan, antikanser ve antimikrobiyal etkileri ispatlanmıştır(33). Hipokrat geçmişte zeytinyağının 60 civarında hastalığın tedavisinde kullanıldığı bildirmiştir(35).

Peritoneal fizyoloji, normal iyileşme mekanizmaları ve adezyonlarla ilgili bilgilerin artmasına paralel olarak adezyon önlenmesi amacıyla ajanların kullanımını esas alan klinik ve deneysel çalışmalar artmaya başlamıştır. Fibrinolizin, plazmin, heparin, fibrinolitik enzimler ve polivinilpirolidon başlangıçta bu amaç için sıkça kullanılmıştır (34,36,37)

2003 yılında yapılan çalışmada zeytinyağının içindeki fenolik bir bileşen olan oleokantal’in ibuprofen ile benzerlik göstererek COX aktivitesini inhibe ettiği ve orofaringeal irritasyonu azalttığı belirtilmiştir(38).

Perez ve arkadaşları 2015 yılında 830 immobilize hasta üzerinde bası yaraları açısından riskli çok merkezli yaptıkları çalışmada saf zeytinyağının bası ülseri oluşumunu tanjansiyel kuvvetleri ve makaslama(friksiyon) kuvvetlerini azaltarak engellediğini ve yaraların açılmasının önlenmesinde faydalı olduğunu göstermiştir(39).

Yalnız son on yılda laparoskopik ameliyatların rutine girmiş olması unutulmamalıdır. Yıllar ilerledikçe artan laparoskopik ameliyatlara rağmen adezyon nedeniyle doktora başvuran hasta yüzdesinde beklenen azalma olmamıştır. Klinik çalışmalar, laparoskopik operasyonların adezyon alanını azalttığını fakat insidansını azaltmadığını göstermiştir (20).

## 2.2. Terminoloji

**Adezyon:** Normalde birbirinden ayrı iki organ veya dokunun herhangi bir nedenle birbirine yapışması.

**Adezyotomi:** Adezyonu keserek birbirine yapışmış iki dokuyu ayırma işlemi.

**Adhezif:** Organ ve dokuların birbirine yapışmasını tetikleyen, artıran durum ve nesnelere.

**Adezyolizis:** Adezyonların kesme işlemi dışında bir yöntemle ortadan kaldırılması.

**Peritoneum:** Karın boşluğunu, karın duvarını ve organlarını saran tek katlı mezotel hücrelerinden oluşan yapı.

**Parietal peritoneum:** Karın duvarlarını çevreleyen periton

**Viseral peritoneum:** Karın organlarının üzerini örten periton.

**Peritoneoplasti:** Herhangi bir karın organında zedelenmiş veya kesik yüzün peritonla örtülmesi; peritonla kaplama.

**Peritoneotomi:** Peritona kesi yapma; kesi yaparak periton boşluğuna girme.

**Peritonizasyon:** Karın operasyonlarından sonra, paryetal peritonla viseral peritonun arkasındaki açıklığın dikilerek düzeltilmesi ve bir karın organının zedelenmiş yüzeyinin peritonla kaplanması.

### 2.3. Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısını ve iyileşmesini anlamak gerekir. İntrauterin hayatın 4. haftasında, kölüm transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmayı meydana getirecektir.

Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton adı verilir.

Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m<sup>2</sup> olup, deri yüzeyine yakındır.(23,26) Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar (25). Periton boşluğunda, normal dansitesi 10<sup>10</sup>'dan düşük, proteinkonsantrasyonu 3 g/dl'nin altında, bir mm<sup>3</sup>'te hücre sayısı 3000'den az, transüda karakterinde yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır.



Mikroskopik düzeyde, hücre sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asitfosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyaluronik asitten oluşmaktadır (40,41,42,43,44,45).

Periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmeleri beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturuıcı durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler (42,43,44,45).

Peritoneal sıvının dolaşımı, diafragmanın alt yüzünde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Yirmimikrondan daha büyük bakteriler ile partiküllü oluşumlar, diaframatik mezotelyumdaki orifisler ve lenfatik filtreler aracılığıyla temizlenmekte ve duktus torasikusa drene olmaktadır (24). İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (46).

## **2.4. Peritoneal Adezyonlar**

### **2.4.1. Peritoneal Adezyon Oluşum Mekanizması**

İntakt peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi adezyon oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (47).

Periton ya da serozanın yaralanması sonucu, mast hücrelerinden histamin ve vazoaktif kininler salınarak kapiller permeabilitede artışa ve serosangüinöz vasıfta birikime neden olur (6). Ayrıca mezotelial hücre yüzeyinin hasarı, alttaki konnektif dokuyu peritoneal sıvı ile temastı hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda Lökotrien B4 ve prostaglandin E2 seviyesinin artması ve doku plazminojen aktivatör aktivitesi (tPAA) inhibisyonu ile sonuçlanır (48). Lökotrien B4 ve PGE 2 artışı adezyogenezisi stimule

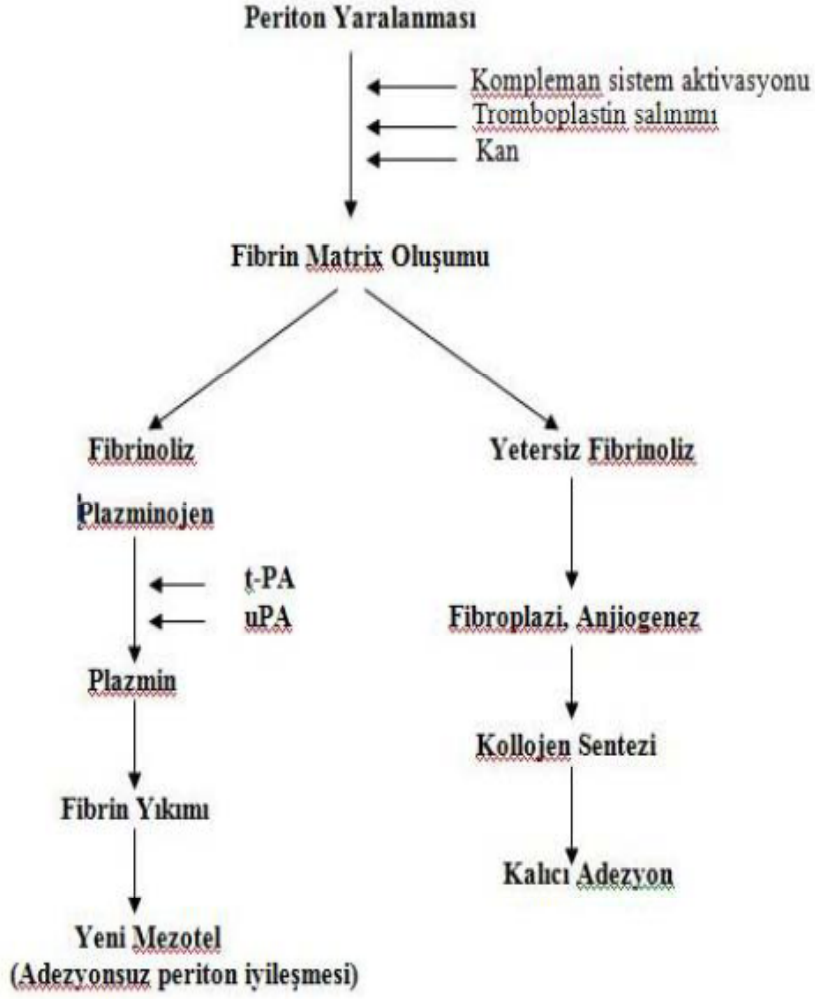
ederken, tPAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır; sonuçta denge adezyon oluşması lehine değişir.

Peritoneal yaralanma, aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olarak fibrin oluşması ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Eğer fibrin yıkımı yeterli olmaz ise bu fibrin, adezyon oluşumu için matriks sağlar. Fibrin üretimi fazla ise peritoneal plazminin fibrin yıkma kapasitesi aşılmış olacağından fibröz matriks oluşur (47,48)

Peritonun çok büyük defektleri bile birkaç saat veya gün içinde kapatabildiği ve çok hızlı iyileşme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Yapışıklıklar peritonun iyileşmesinde bir duraksama olması halinde oluşmaktadır (50).

Yara iyileşmesininin üçüncü gününden itibaren fibrinolitik aktivite başlar ve sekizinci günde maksimum düzeye erişir. Fibrinolitik sürecin temel ajanı plazminojen aktivatör aktivitesi ile inaktif plazminojenden meydana gelen plazmindir. Fibrinolitik diğer proteazlar da rol oynayabilir. Plazmin fibrini parçalayarak fibrinöz kitleyi küçültür. Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde adezyon formasyonu olur (52) (Şekil 1).

Matürasyon fazı, yara iyileşmesinin en uzun aşamasıdır. Yaranın granülasyon dokusuyla dolup keratinosit migrasyonu ile reepitelizasyon sağlanmasını takiben başlar. Kollajen üretimi yaralanmadan sonra ortalama 21.güne kadar sürekli bir artış gösterir. Bu aşamadan sonra kollajen sentezinde bir azalma gözlenir(14). 21. gün ile 6. hafta arasında geçen yara kuvvetinin arttığı bu dönemde gerçekleşen asıl olay, kollajenin yıkımı ve yeniden düzenlenmesidir.



Şekil 1: Adezyonların oluşum mekanizması (kaynak:32)

#### 2.4.2. Adezyonların Önlenmesi ve Tedavisi

İki şekilde olur: Profilaktik ve Küratif Tedavi

##### **Profilaktik Tedavi;**

Operasyon esnasında abdominal organlara mekanik travmanın minimal düzeyde tutulması, serozal yüzeylerin kurutulmaması, iskemik ve nekrotik kısımların uzaklaştırılması, hemostazın sağlanması, organların ılık serum fizyolojikle ıslatılması veya ıslak gazlı bezle örtülmesi, laparotomik girişimler yerine laparoskopik girişimlerin tercih edilmesi, asepsi ve antisepsi kurallarına uyulması, peritoneal boşluktaki kan ve yangısal sıvının boşaltılması gibi önlemler alınarak adezyon riski en az düzeye indirilebilir (32).

## **Küratif Tedavi**

### **Adezyon Oluşumunun Önlenmesi ;**

Amaç yangıyı ve fibrin birikimini azaltıp fibrinolizisi arttırmak, fibroblastik proliferasyonu ve kollajen sentezini inhibe ederek adezyonları önlemektir. (32).

Fibrin birikimini engelleyen ilaçlar; sodyum sitrat, Heparin, Dikumarol, Leksipafant, Traneksamik asit ve Aprotinin sayılabilir(32).

Oluşan fibrinin ortamdan uzaklaştıran ilaçlar; izotonik NaCl, dekstroz, özellikle hipertonic dekstroz solüsyonlarıdır.

Fibrinin mekanik veya enzimatik usüllerle uzaklaştıran ajanlar; tripsin, alfa-kimotripsin, pepsin, papain, hiyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz, sodyum risinoleat ve gonadotropin relasing hormon analogu (GNRH-A) bu amaçla kullanılan maddelerdir (32).

Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin periton tarafından hızla nötralize edildiğini, bu nedenle de adezyonu önlemede etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (35).Fibrinolitik ajanlarla fibrinin eritilmesi ;streptokinaz, laktaz, streptodornaz denenmiştir..Ancak pahalı olması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir (36).

Serozal yüzeylerin birbiri ile olan temas sürelerinin kısaltılması için kullanılan ilaç ve maddeler;oksijen, % 32'lik dextrans 70, % 5'lik polietilenglikol 4000, parafin, amniyotik sıvı, lanolin, dekstroz solüsyonu (% 20-30'luk), interceed, kollajen jel,kondrotin sülfat, sodyum karboksimetil selüloz, goretex, laktat ringer, fibrin glue, silikonlar, oksidize selüloz, bariyer metotlarıdır. (Omentumdan serbest otogreftler) (32). Bu amaç için prostigmin, enema ve katartikler kullanarak motiliteyi artırmakla fiziksel teması önlemede bir yöntem olabileceği bildirilmektedir (37).

Defektli yüzeyleri örtmeleri veya polimer tabaka aracılığı ile yapışma olmadan iyileşmeyi sağlamak:modifiye hyaluronik asit ve karboksimetilselüloz kompleksi olan Seprafilm (Genzyme, Cambridge, MA)denenmiştir.

İyileşme yöntemini değiştirebilen enzimatik aktivite üzerine olan direkt etkileri ile adezyon oluşumunu engelleyenler; Hyaluronik asit, N,O-karboksimetil Sitosan, periton

dahil bir çok dokuda aşırı bağ dokusu gelişimine neden olmadan iyileşmeyi sağlayan, halofuginone gibi kollojen tip 1 sentezi inhibe ederek adezyon şiddeti ve sayısını azaltan, noksitin vazodilatator etkisi, trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi ve nötrofil infiltrasyonunu önleyici etkisiyle inflamasyonu azaltarak etki edip PPA azaltırlar.

Fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi için kullanılan ilaçlardan; fibroblastlarda DNA sentezini ve hücre bölünmesini yavaşlatarak veya engelleyerek, hücre membranını serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koruyarak etki gösterirler. Sitotoksik ilaçlar (İndomethacine, Colchicine), kortikosteroidler, Chymase inhibitörleri, Vitamin E, Nonsteroid Antiinflamatuvar Ajanlar, antibiyotikler, antihistaminikler, Mitomycin-C, Metilen Mavisi, Melatonin, Plasminojen aktivatörleri (Alteplase, Reteplase) bu amaçla kullanılırlar (32). Yara iyileşmesi ve epitelizasyonun stimüle eden ;vitamin A, citral, selenyum, vitamin C, fibrin glue bu grup maddelere örnek olarak gösterilebilir (32).

Plikasyon yöntemi;avantajlarının yanısıra oluşan fistüller, uzamış postoperatif ileus, karın ağrısı ve yapılacak reeksplorasyonda operatif zorluklar ortaya çıkarmıştır.

Onkotik basınç nedeni ile intraperitoneal sıvıyı arttırarak dokuların birbirine değme süresini azaltıp adezyon oluşumunu önlemek amacıyla,gümüş folyo, ipek, silikon,sıvı parafin, amniyotik sıvı, omentum ve çeşitli kimyasal yapılarda bariyerler kullanılmıştır.

### **Oluşan Adezyonların Ortadan Kaldırılması;**

Cerrahi yöntemler ; laparotomi veya laparoskopik cerrahiden faydalanılmıştır.

## **2.5. Saf Zeytinyağı**

### **2.5.1. Saf Zeytinyağının Tıpta Kullanımı**

Zeytinyağı içerdiği antiinflamatuvar, antioksidan özellikteki maddeler ve vitaminler nedeniyle tıp camiası tarafından ilgi odağı haline gelmiş bir üründür.

FDA'ın önerisiyle günde 2 kaşık zeytinyağı alanlarda koroner kalp hastalığı riskinin azaldığı bilinmektedir. Yüksek tansiyon, trigliserit ve kolesterol düşürücüdür (HDL'yi yükseltip, LDL'yi düşürücü özelliği vardır). İçerdiği A ve E vitaminleri ve doymamış yağ asitlerinedeniyle kalp-damar hastalıklarını önleyici, kalbi destekleyici,

kanser engelleyici olarak kabul edilir(56,57,58)Fenolik bileşenlerinin; antiinflamatuvar,antiaterojenik, antimikrobial,antioksidan,cilt koruyucu ve endotel fonksiyonunu iyileştirici etkileri vardır (56,59,60,61).

Antiinflamatuvar etkisi, major bileşenleri olan eritrodol, beta sitosterol, squalene, minör bileşenlerinden fenolik bileşenleri: oleuropein, tirozol, hidroxitirozol ve kafeik aside bağlıdır (57,58,59,62,63).

Cicerale ve arkadaşları fenolik bileşenlerinin antiinflamatuvar etkisini tromboksanB2, lökotrienB4 ve araşidonik asit salınımını azaltarak ve COX1, COX2 aktivitesini inhibe ederek gösterdiğini belirtmişlerdir. (56).

Zeytinyağının fenolik bileşenlerinin antiagregan özelliklerinin olduğu, endotelyuma yapışkanlığı artıran homosistein miktarını azalttığı,lösemilerde, prostat, kolon ve meme kanserlerinde hücre proliferasyonunu inhibe ederek kanserden koruyucu etkisinin olduğu ve midede Helikobakter Pylori'nin üremesini engellediği gösterilmiştir. (56,59,64,65).

### **2.5.2. Saf Zeytinyağının Adezyon Önlenmesinde Tercih Edilmesi**

Saf zeytinyağının içindeki aktif maddeler insanların dikkatini çekmiş, içeriği bu kadar zengin olduğu için klinikte birçok hastalıkta denenmiş ve başarılı olduğu birçok patolojik durum tespit edilmiştir (7,13,19,20). Bunlar içinde konumuzla ilgili olanlardan ilki antiinflamatuvar ve doku rejenerasyonunu artırıcı özellikleri sayesinde yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileridir. Saf zeytinyağı yara iyileşmesini hızlandırır, internal (örneğin peptik) ve eksternal (örneğin deri) ülserlerde iyileşmeyi hızlandırır (7,21).

İkincisi ise saf zeytinyağının yüksek vizkoziteli bir sıvı olması nedeniyle serozal ve peritoneal yüzeylerde lubrikasyon oluşturarak maniplasyon sırasında travmayı en aza indirme ve travmatize olan yüzeyler arasında mekanik ayırıcı (hidroflotasyon) özellikleri nedeni ile abdominal adezyonları önlemek amaçlı kullanılabilir olmasıdır.

Zeytinyağının bu iki önemli etkisi nedeniyle kliniğimizde daha önce PPAların önlenmesine yönelik saf zeytinyağı ile kısa süreli deneysel çalışma yapmıştık.Bu deneysel araştırmada çekum ön yüzüne 1 ml saf zeytinyağı püskürtülmesi her iki grupta da PPAları önlediğini tespit etmiştik. Bu çalışmanın devamı olarak jejunum, ileum ve çekum ön yüzünde toplamda 3 ayrı barsak segmentinde erozyon oluşturduktan sonra daha fazla

miktarda (5ml ) saf zeytinyağı verilerek ve uzun süreli (1 aylık) takip sonucunda saf zeytinyağının PPAyı önleyip önlemediğini araştıracağız.

Uzun dönemi 1 ay olarak belirlememizin nedeni, kollajen üretimi yaralanmadan sonra ortalama 21.güne kadar sürekli bir artış gösterir. Bu döneme yara iyileşmesinin en uzun fazı olan matürasyon fazı denilmektedir. Kronik sürecin başladığını gösterir. Bu aşamadan sonra kollajen sentezinde bir azalma gözlenir(14).

Eğer deneysel çalışmamızda kronik dönemde de başarı elde edersek, zeytinyağının ucuz, kolay elde edilebilen ve kliniğe uygulanabilecek bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz.



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma; Prof. Dr. Haluk SARIHAN'ın önerisiyle, KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından planlanıp, K.T.Ü Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından izin alındıktan sonra, Patoloji ile Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dallarının katkılarıyla ortaklaşa yapıldı. Çalışmada kullanılan ratlar KTÜ Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden elde edildi. Aynı koşullarda barındırılan 250-300 gr ağırlığında 32 adet dişi rat, her grupta 8 tane olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

**Grup-1 (sham grubu):** 22 Fr çapındaki iğne ile perkütan olarak peritonealkavite içine girilerek 5 ml saf zeytinyağı enjekte edildi.

**Grup-2 (kontrol grubu):**Laparotomi yapılarak jejunum, ileum ve çekum ön yüzeyine standart adezyon modeli oluşturuldu.

**Grup-3:**Laparotomi yapılarak önce standart adezyon modeli oluşturulduktan sonra modelin uygulandığı jejunum, ileum ve çekum ön yüzeyleri 5 ml saf zeytinyağı ile kaplandı.

**Grup-4:**Laparotomi yapılarak önce adezyon modeli oluşturulacak alan üzeri 5ml saf zeytinyağı ile kaplandı. Daha sonra bu alana standart adezyon modeli uygulandı.

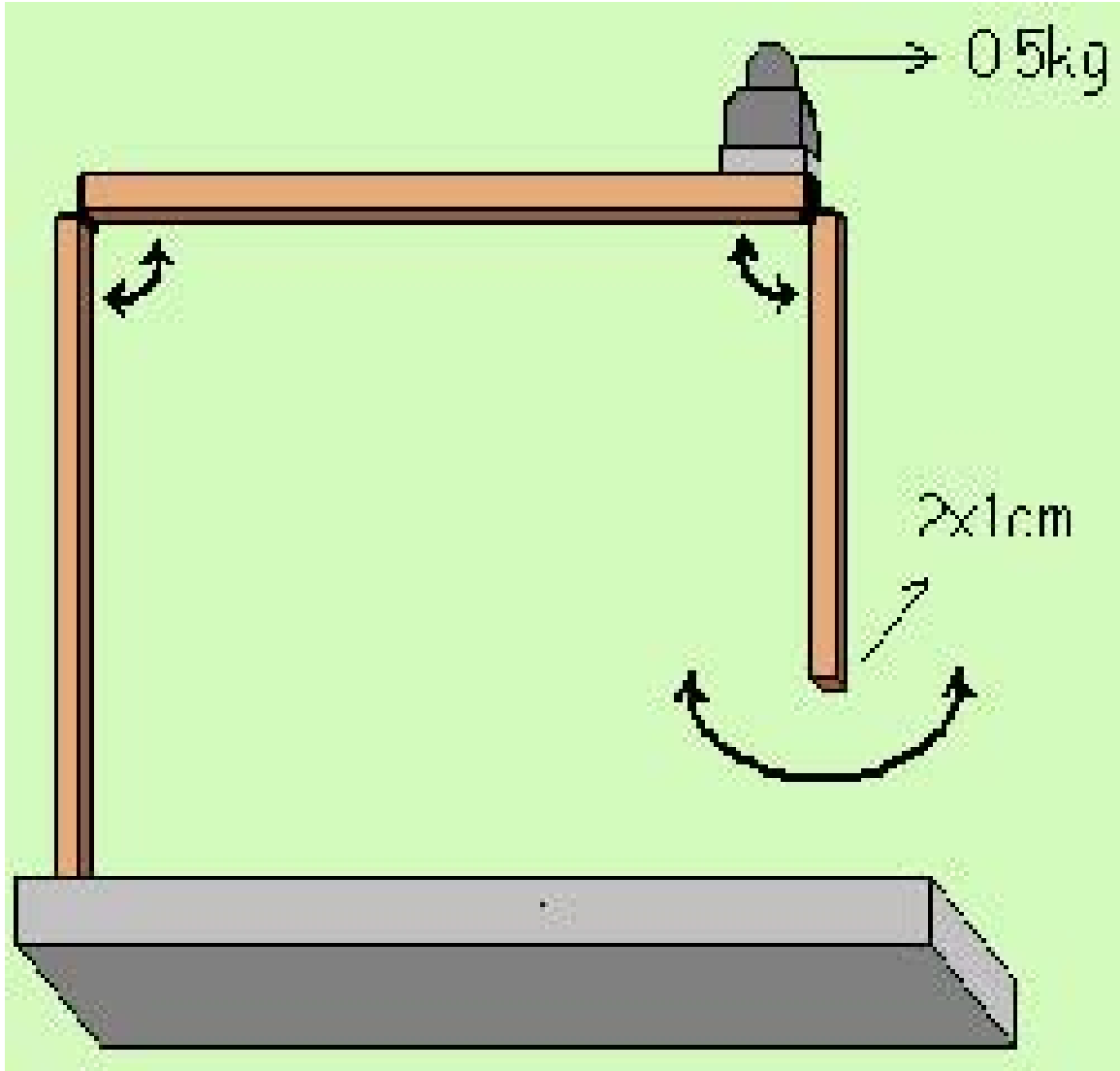
**Anestezi tekniği:** Anestezi intramüsküler 75mg/kg ketamin ve 10mg/kg xylazin ile sağlandı.

**Adezyon modeli:**Çalışmamızda kullandığımız deneysel adezyon modeli bu iş için özel olarak tasarlanmış düzencekle sağlandı (Şekil-1). Düzenek 20x10 cm boyutlarında ahşap bir ameliyat masası ve bunun üzerine kurulmuş yine ahşap olan üç parçalı (ikisi sabit, biri hareketli) kollardan oluşmaktadır. Mekanizma sayesinde, hareketli kol havada serbestçe sarkaç hareketi yapabilmektedir. Bu sayede, bu kolun denekle temas eden alt ucu 2 cm<sup>2</sup>'lik bir alana temas ederek abrazyon yapabilmektedir. Ahşap çubuğun peritoneal yüzeyle temas eden ucuna, pudrasız steril bir cerrah eldiven parmağı geçirilerek hem standart insan el parmağı simüle edildi, hem de sterilizasyon sağlanmış oldu. Böylece seçilmiş bir peritoneal yüzey üzerine, ağırlık, yüzey alanı ve sayı olarak standart bir travma



oluşturulabilmektedir. Biz çalışmamızda 0.5kg'lık ağırlık kullandık ve sarkaç hareketini uygulama yapılacak barsak ön yüzüne 10 kez uyguladık.

**Saf zeytinyağının elde edilmesi ve sterilizasyonu:** Çalışmamızda Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Mühendisliği tarafından soğuk presekstraksiyon yöntemiyle üretilen saf zeytinyağı kullanılmıştır. Zeytinyağının sterilizasyonu, K.T.Ü mikrobiyoloji laboratuvarında 0.45nm por çaplı filtreden steril santrifüj tüpüne süzülerek sağlandı. Zeytinyağının Ph değeri periton dializ sıvısının Ph'ıyla aynı olup 6.8 idi.



**Şekil-2:** Standart adezyon oluşturma düzeneği

Ratlar ameliyat öncesi 12 saat süreyle aç bırakılıp uygun anestezi verildikten sonra deneye başlandı.

**Grup-1’de uygulanan metod:**Ratların karın ön duvarı, orta hattın 22 frenc çapındaki standart plastik enjektör iğnesiyle perkütan olarak Peritoneal kaviteye girildi ve 5 ml steril saf zeytinyağı enjekte edildi. Postoperatif 12 saat sonra yapılan kontrol sonrası ratlar olağan yemleriyle beslenmeye başlandı. Bu ratlar postoperatif 30. günde kansızlaştırma yöntemiyle sakrifiye edildi.Ters U insizyonlalaparotomi yapıldı. Oluşturulan karın ön duvarı flebi adezyonlara zarar vermeden kaudale doğru çekildi.Peritoneal kavite içinde görülen adezyonlar Evans’ınadezyon alanı ve adezyon gücü sınıflamalarına tabi tutuldular (Tablo-1). Varsa diğer intraperitoneal patolojiler kaydedildi.Jejunum,ileum ve çekum ön yüzeylerinden 2cm<sup>2</sup>’lik alan rezeke edilerek histopatolojik inceleme için formol içeren cam şişeleri konuldu.

**Grup-2’de uygulanan metod:** Uygun anestezi verilen ratlar, deneysel adezyon modeli oluşturmak için özel tasarlanmış düzeneğin ameliyat masası olarak kullanılan yüzeyi üzerine sırt üstü yatırıldı ve dört ekstremitesi yaraflasterleri ile fikse edildi. İnsizyonun uygulanacağı karın orta hattı tıraş edildi, kesilen tüyler alandan tamamen uzaklaştırıldıktan sonra povidon iyot solüsyonu (Betadine®, Kurtsan Co.) ile sterilite sağlandı. Üç santimetrelıkvertikal orta hat insizyonuyla peritoneal kaviteye girildi. Jejunum ,ileumve çekum bulunarak dikkatli bir şekilde ıslak spançla tutularak karın dışına alındı. Abrazyon yapılacak barsak ön yüzleri üste gelecek şekilde ameliyatı yapan cerrahın sol el ikinci parmağı üzerine yatırıldı, adezyon cihazının sarkaç hareketi yapan 2x1cm’lik yüzeyinin altına getirildi ve adezyon modeli oluşturuldu.

Daha sonra barsaklar karın içine atıldı. İnsizyon 3/0 propilenle (Dogsan) devamlı dikiş tekniğiyle kapatıldı. Postoperatif yaklaşık 12 saat sonra yapılan kontrol sonrası sıçanlar olağan yemleriyle beslenmeye başladılar ve Grup-1 deki gibi postoperatif 30. gün sakrifiye edildikten sonra aynı işleme tabi tutuldu.

**Grup-3’te uygulanan metod:** Grup-2’ deki gibi adezyon modeli oluşturulduktan sonra bu alan üzerine 5ml steril saf zeytinyağı enjektöre çekilerek basınçsız şekilde püskürtüldü ve daha sonra aynı teknikle peritoneal kavite kapatıldı. Postoperatif işlemler Grup-1’ deki gibi uygulandı.

**Grup-4'te uygulanan metod:** Uygun anestezi ve laparatomiden sonra adezyon modeli oluşturulacak çekum, jejunum ve ileum ön yüzüne 5ml steril saf zeytinyağı enjektöre çekilerek basınçsız şekilde püskürtüldü. Daha sonra adezyon modeli oluşturuldu. Jejunum, ileum ve çekum karın içine atılarak insizyon aynı şekilde kapatıldı. Sakrifikasyon ve sonrasında yapılan işlemler Grup 1'deki gibi uygulandı.

Adezyon makroskopik ve mikroskopik olmak üzere iki şekilde değerlendirildi.

**Makroskopik adezyon değerlendirmesi:** Evans'ın tanımladığı adezyon skorlaması kullanıldı. Evans adezyonu; adezyon gücü ve adezyon alanına göre iki şekilde sınıflandırmıştır (Tablo-1).

**Tablo-1:** Evans'ın adezyonların alan ve güce göre skorlaması

Adezyon alanı skorlaması	Adezyon gücü skorlaması
0: Adezyon yok	0: Adezyon yok
1: Alanın %25 inde adezyon var	1: Spontan olarak ayrılan adezyon
2: Alanın %50 sinde adezyon var	2: Traksiyonla ayrılan adezyon
3: Alanın tamamında adezyon var	3: Keskindiseksiyonla ayrılan adezyon

#### **Morfolojik adezyon değerlendirme**

Tüm sıçanlardan alınan 2cm<sup>2</sup>'lik jejunum , ileum ve çekum ön duvarları ve varsa bu yüzey üzerindeki adezyonlar formol içinde fikse edildi. Dehidratasyondan sonra parafine batırıldı. 5mm'lik kesitler alındı ve hematoksileneosin ile boyandılar ve preparatların hangi gruba ait olduğundan habersiz bir patolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmelerin tümü ışık mikroskobu ile x100 büyütmede yapıldı. Histopatolojik derecelendirme Zühlke'nin sınıflamasına göre yapıldı (Tablo-2).

**Tablo-2:** Zühlke'nin mikroskopik adezyon sınıflaması

<b>Grade 1</b>	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülün fibrilleri
<b>Grade 2</b>	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri
<b>Grade 3</b>	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastin ve düz kas lifleri
<b>Grade 4</b>	Eski kalın granülasyon dokusu, nadir hücreler, serozal tabakaların zor ayrılması

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

Çalışmadaki veriler SPSS 13.01 istatistiksel program paketi kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışmada verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, ortanca) yanısıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Gruplar makroskopik ve morfolojik olarak incelendiğinde; sadece zeytinyağının intraperitoneal olarak enjekte edildiği Grup-1’de herhangi bir adezyon tespit edilemediği için değerlendirme dışı bırakıldı.

Gruplar Evans’ın adezyon gücü skorlamasına göre değerlendirildiğinde; Grup-2’dekilerin birinde iki,yedisinde üç düzeyindeyken; Grup-3’ teki deneklerinbeşinde sıfır, üçünde ise bir düzeyindeydi. Grup-4’teki deneklerin ise yedisinde sıfır, birinde bir düzeyindeydi (Tablo-3).

**Tablo-3:** Grupların adezyon gücü skorları

GRUPLAR	EVANS ADEZYON GÜCÜ SKORU				Toplam
	0	1	2	3	
GRUP 2	0 (%0)	0 (%0)	1(%12,5)	7 (%87,5)	8 (%100)
GRUP 3	5 (%62,5)	3 (%37,5)	0(%0)	0 (%0)	8 (%100)
GRUP 4	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0(%0)	0 (%0)	8 (%100)
Toplam	12 (%50)	4 (%16,6)	1(%4,16)	7 (%29.24)	24 (%100)

Grupların adezyon gücünün istatistiksel değerlendirilmesinde; Grup-3 ve Grup-4’ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında, Grup-3 ve 4’ün adezyon gücü skorları Grup-2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ( $p<0.001$ ). Grup-3, Grup-4 ile karşılaştırıldığında ise adezyon gücü skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-4).

**Tablo-4:** Grupların adezyon gücü skorlarının Man Whitney U testi ile karşılaştırılması

Adezyon gücü	
Grup 3 / Grup 2	$P < 0.001$
Grup 4 / Grup 2	$P < 0.001$
Grup 3 / Grup 4	$P > 0.05$

Gruplar Evans'ın adezyon alanı skorlamasına göre değerlendirildiğinde; Grup-2'deki deneklerin altısında skor iki iken, ikisinde skor üçtü. Grup3'tekilerin beşinde sıfır, üçünde bir, Grup-4'tekilerin altısında sıfır iken, ikisinde birdi (Tablo-5).

**Tablo-5:** Grupların adezyon alanı skorları

GRUPLAR	EVANS ADEZYON ALANI SKORU				Toplam
	0	1	2	3	
GRUP 2	0 (%0)	0 (%0)	6(%75,0)	2 (%25,0)	8 (%100)
GRUP 3	5 (%62,5)	3 (%37,5)	0(%0)	0 (%0)	8 (%100)
GRUP 4	6 (%87,5)	2 (%12,5)	0(%0)	0 (%0)	8 (%100)
Toplam	11 (%45,8)	5 (%20,8)	6(%25)	2 (%8,4)	24 (%100)

Grupların istatistiksel değerlendirmesinde; Grup-3 ve Grup-4'ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında Grup-3 ve 4' ün adezyon alan skorları Grup-2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ( $p < 0.001$ ). Grup-3, Grup-4 ile karşılaştırıldığında ise, adezyon alan skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-6).

**Tablo-6:** Grupların adezyon alanı skorlarının Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

**Adezyon alanı**

<b>Grup 3 / Grup 2</b>	<b>P &lt; 0.001</b>
<b>Grup 4 / Grup 2</b>	<b>P &lt; 0.001</b>
<b>Grup 3 / Grup 4</b>	<b>P &gt; 0.05</b>

Mikroskopik adezyon skoru sınıflamasına göre **jejenum** değerlendirilmesinde,

Grup-2'deki deneklerin üçünde skor 2, birinde skor üç iken dördünde dört düzeyindeydi. Grup-3' teki deneklerin altısında bir iken ikisinde iki düzeyindeydi. Grup 4'teki deneklerin yedisinde skor bir düzeyindeyken, birinde skor iki düzeyindeydi. (Tablo-7).

**Tablo-7:** Grupların mikroskopik adezyon skoru jejunum değerleri

GRUPLAR	Mikroskopik adezyon skoru jejunum				Toplam
	1	2	3	4	
GRUP2	0(%0)	3(%37,5)	1(%12,5)	4(%50)	8
GRUP3	6(%75)	2(%25)	0(%0)	0(%0)	8
GRUP4	7(%87,5)	1(%12,5)	0(%0)	0(%0)	8
TOPLAM	13(%54,16)	6(%25)	1(%4.16)	4(%16.68)	24

Mikroskopik adezyon skoru sınıflamasına göre **ileum** değerlendirilmesinde,

Grup-2'deki deneklerin beşinde skor 2, ikisinde skor üç iken birinde dört düzeyindeydi. Grup-3' teki deneklerin yedisinde bir iken birinde iki düzeyindeydi. Grup 4'teki deneklerin tamamında skor bir düzeyindeydi (Tablo-8).

**Tablo-8:** Grupların mikroskopik adezyon skoru ileum değerleri

GRUPLAR	Mikroskopik adezyon skoru ileum				Toplam
	1	2	3	4	
GRUP2	0(%0)	5(%62,5)	2(%25)	1(%12,5)	8
GRUP3	7(%87,5)	1(%12,5)	0(%0)	0(%0)	8
GRUP4	8(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	8
TOPLAM	15(%62,5)	6(%25)	2(%8,3)	1(%4.16)	24

Mikroskopik adezyon skoru sınıflamasına göre **çekum** değerlendirilmesinde,

Grup-2'deki deneklerin birinde skor 2, dördünde skor üç iken üçünde dört düzeyindeydi. Grup-3' teki deneklerin yedisinde bir iken birinde iki düzeyindeydi. Grup 4'teki deneklerin yedisinde bir iken birinde skor iki düzeyindeydi (Tablo-9).

**Tablo-9:** Grupların mikroskopik adezyon skoru çekum değerleri

GRUPLAR	Mikroskopik adezyon skoru çekum				Toplam
	1	2	3	4	
GRUP2	0(%0)	1(%12,5)	4(%50)	3(%37,5)	8
GRUP3	7(%87,5)	1(%12,5)	0(%0)	0(%0)	8
GRUP4	7(%87,5)	1(%12,5)	0(%0)	0(%0)	8
TOPLAM	14(%58,4)	3(%12,5)	4(%16,6)	3(%12,5)	24

Grupların istatistiksel değerlendirmesinde; Grup-3 ve Grup-4'ün Grup-2 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında Grup-3 ve 4' ün mikroskopik adezyon skorları Grup-2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ( $p<0.001$ ). Grup-3, Grup-4 ile karşılaştırıldığında ise,mikroskopik adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-10).

**Tablo10-:** Grupların mikroskopik adezyon skoru değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

**Mikroskopik adezyon skoru**

<b>Grup 3/Grup 2</b>	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
<b>Grup 4/Grup 2</b>	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
<b>Grup 3/Grup 4</b>	<b><math>p&gt;0.05</math></b>



**Resim-1:** Laparotomi sonrası görünüm, grup 1, adezyon yok





**Resim-2:**Çekum ile ileum arasında spontan ayrılan (grade-1)adezyonlar(oklar)



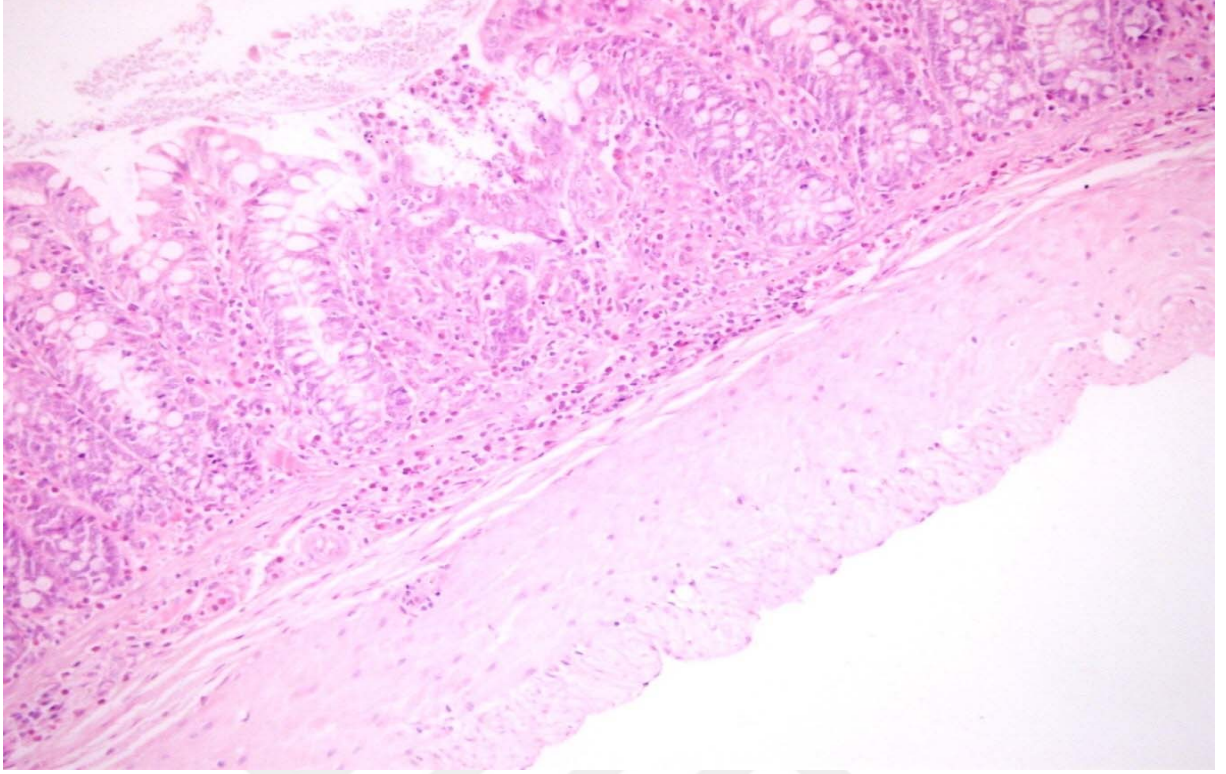
**Resim-3:**Çekum ile ince bağırsaklar arasında traksiyon ile ayrılan grade-2)adezyonlar (oklar)



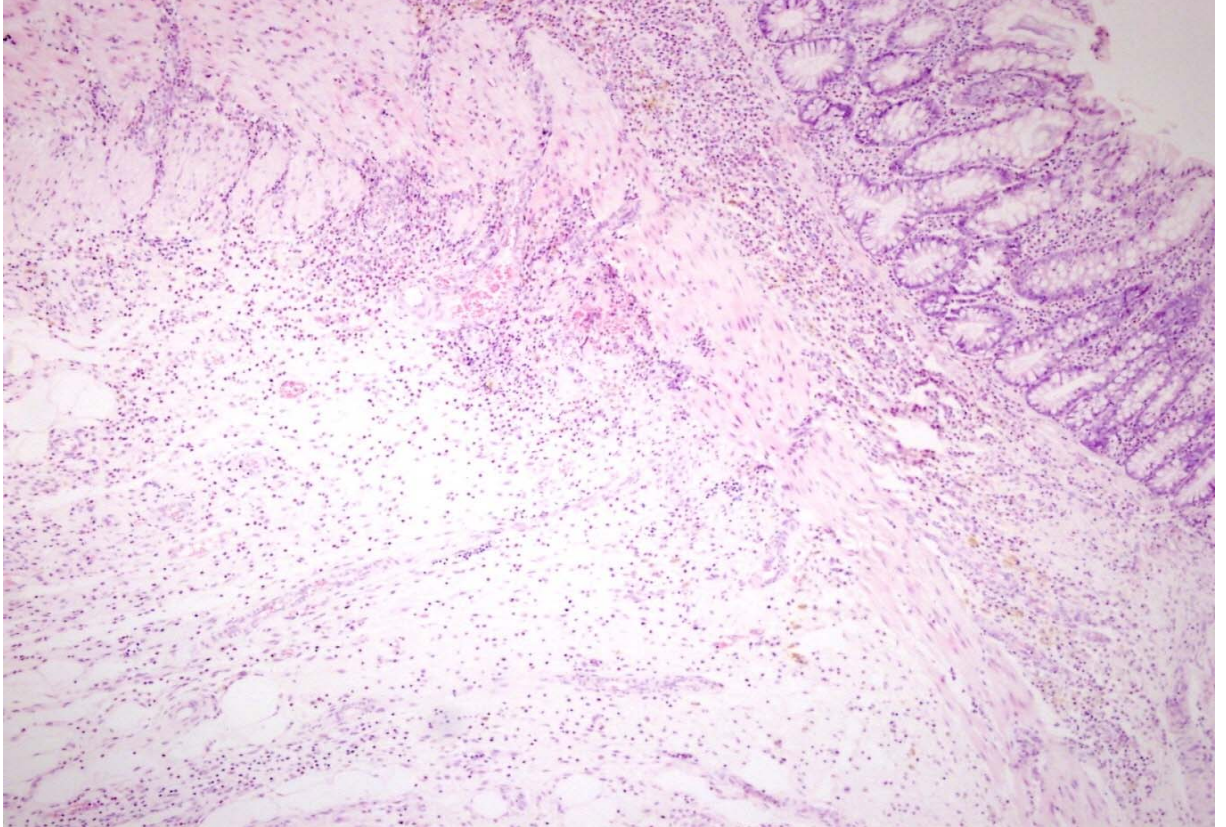
**Resim-4:**Çekum ile karın içi organlar arasında keskin diseksiyon ile ayrılacak (grade-3) adezyonl



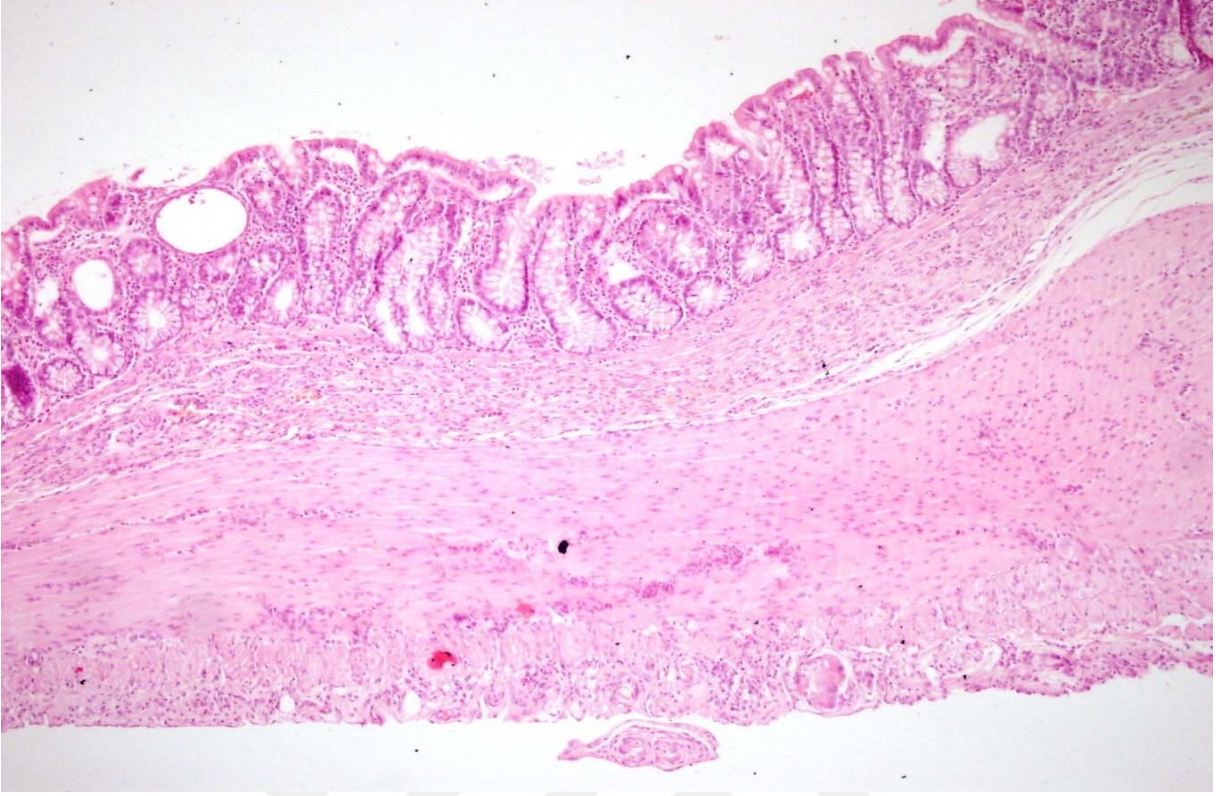
**Resim-5:**Batın içerisinde ileri derecede adezyonlar (oklar) ve buna bağlı gelişen ileus tablosu



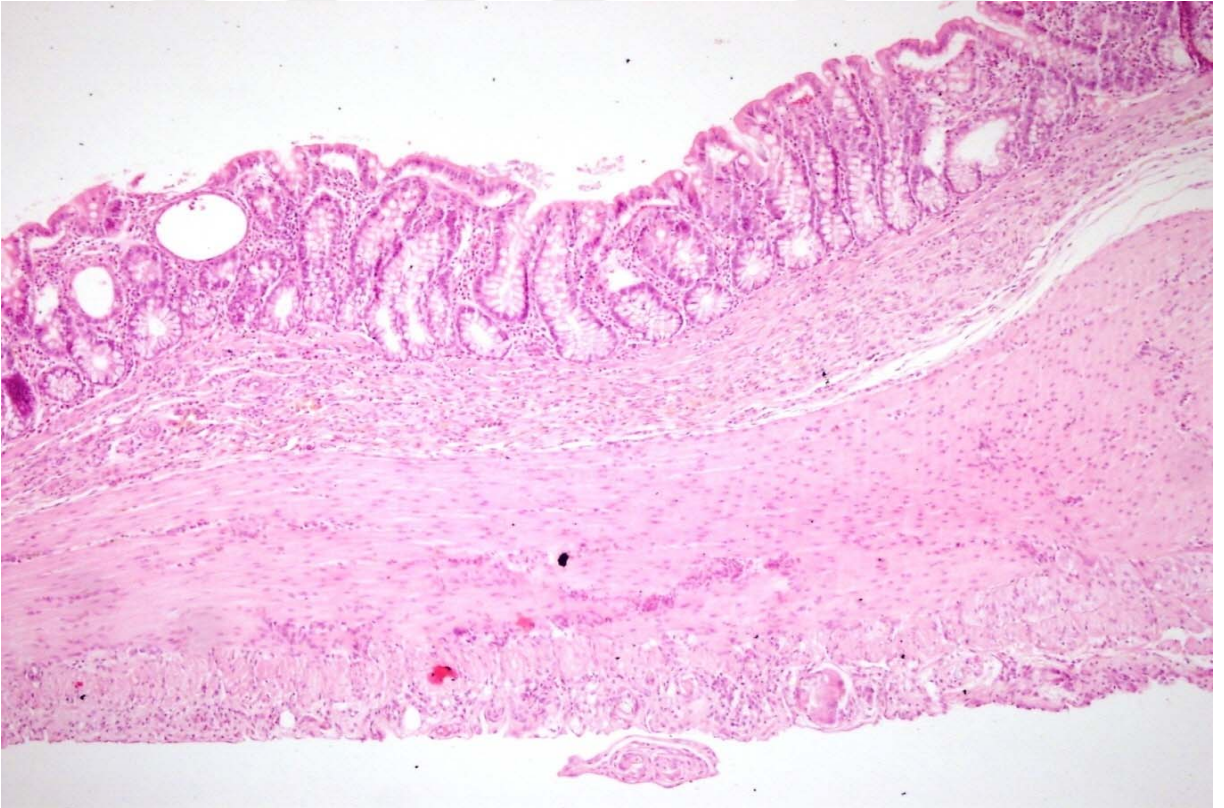
**Resim-6:**Zayıf konnektif doku,zengin hücre,eski ve yeni fibrin,ince retikülün fibrilleri(Grade-1)



**Resim-7:** Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku,nadir kollajen lifleri(Grade-2)



**Resim-8:** Daha kalın konnektif doku,nadir hücreler,daha fazla damarlar,nadir elastin ve düz kas lifleri(Grade-3)



**Resim-9:** Eski kalın granülasyon dokusu, nadir hücreler,serozal tabakaların zor ayrılması(Grade-4)

## 5. TARTIŞMA

Yapışıklık gelişimi normal peritoneal iyileşme sürecinin bir çeşididir. Etkilenmemiş peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim ve inflamatuvar hasar gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi sonucu, yapışıklığa yol açan olaylar dizisini başlatmış olur(4,13)Peritoneal mezoteliyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki bağ dokuyu peritoneal sıvı ile temaslı hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda lökotrien B4 ve prostaglandin E2 (PGE2) seviyesinin artması ve plazminojen aktivatör aktivitesi (PAA) inhibisyonu ile sonuçlanır(14)Lökotrien B4 ve PGE2 artışı, adezyogenezisi stimule ederken, PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır ve sonuçta denge adezyon oluşması lehine değişir.

Tüm laparotomilerin %90'ından fazlasında PPA'lar oluşmakta, bunların çoğu sessiz seyretmekte ancak %3'ünde intestinal obstrüksiyonlara neden olmaktadır.

PPA'ların önlenmesi için önümüzde müdahale edilebilecek iki temel süreç vardır:Peritoneal travmanın önlenmesi ve travma görmüş peritoneal alanın herhangi bir yüzeye adezyonunun önlenmesi için dikkatli,daha az travmatik olan cerrahi teknikler uygulanmalıdır. Bizce ilk aşamaya müdahale etmek çok daha basit ve etkin bir yöntemdir. Basittir, çünkü yapılması gereken sadece travmayı önleyecek bir bariyer oluşturmaktan ibarettir. Etkindir, çünkü; travma olduktan sonra başlayan inflamasyon ve yara iyileşme süreçleri oldukça karmaşıktır ve birçok bilinmeyen basamaklar içermektedir. Bu süreçlerin fizyopatolojisi aydınlatılmadan yapılacak uygulamalarda başarı şansı daha düşük olacaktır. Üstelik, travma oluştuktan sonra kullanılacak madde ve yöntem ne olursa olsun; bir yandan peritoneal mezotelyal hücrelere toksik etki oluşturmazken, bir yandan da yara iyileşmesini hızlandırmak ve bu süreç tamamlanana kadar mezotelyal yüzeylerin birbirine adezyonunu önlemek zorunda olmalıdır.

Fibrin birikimini engelleyen ilaçlardan proteinaz inhibitörlerinin antiadeziv ve antiflojistik etkilerini ortaya koyan klinik ve deneysel çalışmaların sayısı fazla değildir. Demirel ve ark., aprotinin, %6 lık dekstran 70 ve %10luk ağ emülsiyonu kullanarak yaptığı deneysel çalışmada, aprotinin, dekstran 70 ve yağ emülsiyonunun PPA azaltmada kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır (34).

Oluşan fibrinin ortamdaki uzaklaştırıcı ilaçlardan izotonik NaCl, dekstroz, özellikle hipertonic dekstroz solüsyonları bu amaç için kullanılmış, ancak peritondan hızla absorbe edildikleri için bu etkileri sınırlı kalmıştır.

Fibrinin mekanik veya enzimatik usüllerle uzaklaştırıcı pepsin, tripsin ve papain tavsiye edilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin periton tarafından hızla nötrale edildiğini, bu nedenle de adezyonu önlemede etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (35).

Ameliyat sonrası barsak yapışıklıklarının önlenmesinde kullanılan bir diğer yöntem de plikasyon yöntemidir. Yine ilk olarak Wichmann'ın geliştirdiği ve Noble tarafından modifiye edilerek kullanılan ve daha sonra da Child ve Philips tarafından barsak yerine transmezenterik dikişler konularak yapılan barsak plikasyon teknikleri de, avantajlarının yanı sıra oluşan fistüller, uzamış postoperatif ileus, karın ağrısı ve yapılacak reeksplorasyonda operatif zorluklar ortaya çıkarmıştır.

Serozal yüzeylerin birbiri ile olan temas sürelerinin kısaltılması için kullanılan en basit teknik omentumun barsaklar ve kapatılan batın duvarı arasına yerleştirilmesi olmuştur. Fakat omentumun barsak ansları arasında oluşabilecek adezyonları engelleyememesi, bu yöntemin yetersiz bulunmasına neden olmuştur (31,32). Bu durumu önlemek için de oksijen, % 32'lik Dextran 70, % 5'lik Polietilenglikol 4000, Parafin, Amniyotik sıvı, Lanolin, Dekstroz solüsyonu kullanılmıştır.

Onkotik basınç nedeni ile intraperitoneal sıvıyı arttırarak dokuların birbirine değme süresini azaltıp adezyon oluşumunu önlemek için yapılan çalışmalarda gümüş folyo, ipek, silikon, sıvı parafin, amniyotik sıvı, omentum ve çeşitli kimyasal yapılarda bariyerler kullanılmıştır (37).

Deneysel olarak PPA oluşturmak için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlar; abrazyon, lokal periton eksizyonu, iskemik hasar, peritoneal kavite içine yabancı cisim konulması, termal hasar ve bakteriyel kontaminasyondur (66,67).

Biz bu çalışmada model olarak, laparotomilerde oluşan mekanik travmayı çok iyi taklit ettiği için abrazyon modelini tercih ettik. Çünkü laparotomiler sırasında elle ya da cerrahi aletlerle gerçekleştirilen her türlü manüplasyon bir mekanik travmadır ve de

PPA'ların en sık nedeni olduğu bilinmektedir (68,69,70,71). Kontrol grubunda (Grup 2) oluşturduğumuz adezyon modeli ile iki ratta basit, 6 ratta ciddi adezyon olmak üzere sonuçta,tüm deneklerde makroskopik ve morfolojik olarak otuzuncu günde adezyon olduğunu gördük.Bu da seçtiğimiz modelin uygun olduğunu göstermektedir.

Deneysel çalışmamızda PPA'ları önlemek için saf zeytinyağını tercih etmemizin iki nedeni vardı: İlki saf zeytinyağının fenolik komponentlerinin antiaterojenik,antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, cilt koruyucu ve endotel fonksiyonunu iyileştirici etkilerinden dolayı yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerinin olması , diğeri de yüksek viskozitesi olan bir sıvı olması nedeniyle hidrofлотasyon etkisiyle PPA'ları önleyebileceğini düşünmemizdir.

Çalışmamızda Grup-1 deki 8 deneğin peritoneal kavitesi içine laparotomi yapılmadan enjektörle 5 ml saf zeytinyağını enjekte ettik. Amacımız intakt (herhangi bir manüpilasyona maruz kalmamış) peritoneal kavite içinde saf zeytinyağının oluşturabileceği potansiyel toksik etkileri görmektir.Bu grupta yaptığımız re-laparotomilerde makroskopik ve morfolojik olarak hiç adezyon görmedik ve peritoneal kavite içinde herhangi bir toksik reaksiyon bulgusuna da rastlamadık. Bu sonuç bize zeytinyağının peritoneal kavitede herhangi bir enflamasyona yol açmadığını düşündürmektedir.

Denekleri otuzuncu gün beklememizin nedeni, kollajen üretimi yaralanmadan sonra ortalama 21.güne kadar sürekli bir artış gösterir. Bu döneme yara iyileşmesinin en uzun fazı olan matürasyon fazı denilmektedir. Kronik sürecin başladığını gösterir(14).

Daha önce zeytinyağı ile yaptığımız deneysel çalışmamızda zeytinyağının kısa dönemde PPA'ları önlemede etkin olduğunu göstermiştik.Bu deneysel çalışmamız 1 ay kadar süren uzun dönem çalışmasıdır.Zeytinyağının 1 ay süre sonra da etkisini gösterdiğini gördük, bu zeytinyağının absorbe edilmeden peritonda kalıp hidrofлотasyon etkisini devam ettirdiğinin göstergesidir.

Adezyon sonrası (grup-3) ve öncesi (Grup-4) zeytinyağı uyguladığımız deneklerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında makroskopik ve mikroskopik olarak adezyonların ileri derecede önlendiğini tespit ettik( $p<0.001$ ).Grup 3 deki ratların sadece birinde grade1 , grup 4 deki ratların da ikisinde grade1 adezyon mevcuttu.

Grup 3 ve 4 deki deney hayvanlarının istatistiği anlamlı derecede etkilemeyen oranda görülen postoperatif adezyonunu bireysel fibronolitik süreç farklılığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bireyler arası laparotomi sonrası da postoperatif adezyonun oluşmasının engelleyen tüm çabalara rağmen bu fibrinolizis döngüsünde bireysel genetik farklılıklar sonucu postoperatif adezyonların görülme ihtimali vardır. Bu adezyonlar grade 1 düzeyinde olup, intestinal obstrüksiyona neden olmayacak düzeyde basit adezyonlardı.

Bu sonuçlar, zeytinyağının adezyon modeli oluşturulduktan sonra uygulanmasının antiinflamatuvar, fibrin yapımını azaltıcı ve hidroflotasyon etkisiyle adezyonları önlediğini göstermektedir. Zeytinyağını ayrıştırılması pahalı bir işlem olduğundan, deneysel çalışmamızda saf zeytinyağını ayrıştırmadan kullanımını tercih ettik.

Kliniğimizde daha önce PPAların önlenmesine yönelik saf zeytinyağı ile yaptığımız deneysel çalışmada sadece çekum ön yüzünde oluşturduğumuz tek adezyon alanı üzerinde 1 ml zeytinyağı ile kısa süreli( 10 gün ) takip çalışması sonucunda zeytinyağının peritoneal kaviteye travmatik adezyon modeli oluşturmadan önce ve adezyon modeli oluşturduktan sonra PPAları önlediğini tespit etmiştik. Uzun dönemdeki çalışmamızda da olumlu sonuç olarak peritoneal kaviteye travmatik adezyon modeli oluşturmadan önce ve adezyon modeli oluşturduktan sonra PPAları önledik.

Sonuç olarak abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan adezyonlar, daha sonra neden oldukları intestinal tıkanıklıklar, infertilite, pelvik ağrı ve daha sonra yapılacak cerrahi müdahaleleri güçleştirmesi nedeni ile günümüzde cerrahların önde gelen sorunlarından. Kliniğimizde daha önce PPAların önlenmesine yönelik saf zeytinyağı ile yaptığımız deneysel çalışmada sadece çekum ön yüzünde oluşturduğumuz tek adezyon alanı üzerinde 1 ml zeytinyağı ile kısa süreli( 10 gün ) takip çalışması sonucunda zeytinyağının peritoneal kaviteye travmatik adezyon modeli oluşturmadan önce ve adezyon modeli oluşturduktan sonra PPAları önlediğini tespit etmiştik. Uzun dönemdeki çalışmamızda da olumlu sonuç olarak peritoneal kaviteye travmatik adezyon modeli oluşturmadan önce ve adezyon modeli oluşturduktan sonra PPAları önledik. Literatürde PPA önlemesine yönelik yapılan çalışmalar kısa döneme yöneliktir ve uzun dönemde de etkin olabilecek deneysel bir çalışma bulunmamaktadır. Deneysel çalışmamız bu açıdan ilk olmaktadır. Bizim çalışmamız ileri dönemde yapılacak çalışmalara ışık tutacak olup,



zeytinyağının içindeki antiinflamatuvar özelliği olan maddeler saflaştırılarak tek tek etkileri araştırılabilir, zeytinyağı klinikte kullanılması için ön çalışma sağlanabilir.



## 6. SONUÇ

Bu çalışmadan şu sonuçları çıkarabiliriz:

1. Zeytinyağının intraperitoneal olarak enjekte edildiği Grup-1'de herhangi bir peritoneal reaksiyon, toksik etki ve adezyon görmedik.
2. Kontrol grubunda oluşturulan abrazyon modelinin 1 ay sonrasında tüm deneklerde makroskopik ve mikroskopik olarak ciddi adezyon oluşturduğunu gördük.
3. Hem adezyon modeli oluşturulmuş çekum üzerine saf zeytinyağı ile kaplama yaptığımız grupta, hem de adezyon modelini oluşturmadan önce çekum yüzeyine saf zeytinyağı ile kaplama uyguladığımız grupta PPA'ların makroskopik ve morfolojik incelenmesi sonucu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını gördük. Bu etkinin zeytinyağının antiinflamatuvar, doku rejenerasyonunu artırıcı ve hidroflotasyon özelliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu çalışmamızda zeytinyağının uzun süreli etkisinin olduğunu ve geç absorbe edildiğini görmüş olduk.
4. Grup 3 ve 4 deki deney hayvanlarının istatistiği anlamlı derecede etkilemeyen oranda görülen postoperatif adezyonunu bireysel fibronolitik süreç farklılığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bireyler arası laparotomi sonrası da postoperatif adezyonun oluşmasının engelleyen tüm çabalara rağmen bu fibrinolizis döngüsünde bireysel genetik farklılıklar sonucu postoperatif adezyonların görülme ihtimali vardır.
5. Zeytinyağı kolay elde edilebilen ve üzerinde çok fazla işlem yapmadan kullanılacak maliyeti düşük bir üründür. Ayırıştırılması pahalı bir işlemdir.
6. Kısa ve uzun dönemde yaptığımız çalışmalar başarılı olmuştur. İlk defa 1 ay süren uzun süreli çalışma yapılmıştır. Yapılacak araştırmalar sonucu insanlarda klinik olarak kullanılabilirliğini araştırmak gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001;18(4):260-73.
2. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993;75(3):147-53.
3. Schwartz S, Shires G, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. İnce Bağırsak. In: Geçim İE Çe, editor. *Cerrahinin ilkeleri*. İstanbul: Baskıevi; 1999. p. 1055-92.
4. Tolu A, Gökçe Ö. Adezyonların Sebepleri ve Önlenmesi. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1992;12(3):244-9.
5. Arnold PB, Green CW, Foresman PA, Rodeheaver GT. Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertil Steril*. 2000;73(1):157-61.
6. Kırdak T, Uysal E, Korun N. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2008;14(3):188-91.
7. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg*. 1998;175(1):30-2.
8. De la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernandez A, Ortega JM, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2157-61.
9. Speroni, E., Guerra, M.C., Minghetti, A., Crespi-Perellino, N., Pasini, P., Piazza, F., Roda, A. (1998). Oleuropein evaluated in vitro and in vivo as an antioxidant. *Phytother. Res.*, 12, S98-S100.
10. De la Puerta, R., Martinez Dominguez, E., Ruiz-Gutierrez, V. (2000). Effect of minor components of virgin olive oil on topical anti-inflammatory assays. *Z. Naturforsch.*, 55, 814-819
11. Tranter, H.S., Tassou, S.C., Nychas, G.J. (1993). The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Bacteriol.*, 74, 253-259
12. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health Elisa Tripoli, Marco Giammanco, Garden Tabacchi, Danila Di Majo, Santo Giammanco and Maurizio La Guardia Institute of Physiology and Human Nutrition, Faculty of Pharmacy, University of Palermo, Via Augusto Elia 3, 90 127, Palermo, Italy

13. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects Kellie L Tuck  
Peter J Hayball
14. Baum C, Arpey C. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events; *Dermatol Surg* 2005; 31(6):674-8661.
15. Ellis H. Wound repair. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann R Coll Surg Engl.* 1978;60(3):219-21.
16. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(9):1297-9.
17. Luckey A, Livingston E, Tache Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg.* 2003;138(2):206-14.
18. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, Knight AD, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis.* 2005;7(6):551-8.
19. 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. *The Lancet.* 1999;353(9163):1476-80.
20. Audebert AJ, Gomel V. Role of microlaparoscopy in the diagnosis of peritoneal and visceral adhesions and in the prevention of bowel injury associated with blind trocar insertion. *Fertil Steril.* 2000;73(3):631-5.
21. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77: 671-88.
22. Coakley FV, Hricak H: Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999;54: 563-74.
23. Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:10-6.
24. Raftery AT. Regeneration of parietal and visseral peritoneum in the immature animals. *Br J Surg* 1973;60: 969-75.
25. Hertzler AE. The peritoneum. St. Louis: DV Mosby. 1919, pp. 20-69.
26. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Aköz M, Hengirmen S, et al. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *The American Journal of Surgery.* 2001;181(6):512-5.
27. Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *Journal of Surgical Research.* 1995;59(3):344-8.

28. Erpek S. Mast hücreleri. *Journal of Inonu University Medical Faculty*. 2004;11(2):109-20.
29. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J Surg*. 2004;74(12):1111-5.
30. Taçyıldız İH, Aban M, Şahin H, Çeldir A, Keleş C. Deneysel Peritonit Modelinde Disodyum Kromoglikat ve Piroksikamin Karın içi Yapışıklığa Etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 1998;4(4):230-4.
31. Tito WA, S, MG. Intestinal obstruction. . In: Shackelford RT, Zuidema, George D., editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 375-415.
32. Özçelik A, Yurdakul İ. İntraabdominal Adezyonlar ve Önlenmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2006;12(1-2-3-4):62-7., Dargenio R, Cimino C, Ragusa G, et al, Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally in rats. *Acta Eur Fertil* 1986;17:267-270.)
33. Erpek S. Mast hücreleri. *Journal of Inonu University Medical Faculty*. 2004;11(2):109-20.
34. Demirel H, Altay, K., Sultanoğlu, E., Dolgun, A., Odabaş, Ö., Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Profilaksisinde Aprotinin, Dextran 7 Ve %1 'luk Yağ Emülsiyonu ile Karşılaştırmalı Bir Çalışma. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi*. 1990;8(6):524-8.
35. Tolu A, Gökçe Ö. Adezyonların Sebepleri ve Önlenmesi. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1992;12(3):244-9.
36. Yetkin G, Kaya, A., Mihmanlı, M., İşgör, A., Arıkan, Y. Postoperatif Abdominal Adezyonların Önlenmesinde Standart Heparin, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve Defibrotidennin Karşılaştırılması. *Ulusal Travma Dergisi*. 1998;4(4):240-4.
37. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998;123(5):539-44.
38. Sapmaz E, Çelik, A., İlhan, N., Gürateş, B., Atılgan, R., Özcan, Z. Ratlarda Adezyonu Önlemek İçin Kullanılan Beş etken Maddenin İncelenmesi. *Türk Fertilite Dergisi*. 2004;12(4):303-8.
39. Ellis H. The magnitude of adhesion-related problems. In: M.D. GSd, editor. *Peritoneal Surgery*. New York: Springer; 2000. p. 297-306.
40. Kalaycı Ş. Histoloji, Bursa: Uludağ Üniversitesi Basım Evi; 1986.
41. Erbendi T. Histoloji, Ankara: Güneş Kitap Evi; 1992.
42. Elhan A. editör. Temel Klinik Anatomi. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. p 118185.

43. Ozan H. Anatomi, Ankara: Nobel Tıp Kitap Evi; 2004.
44. Jochen S Sobotto Atlas of Human Body Volume II. Munich:1990.
45. Tunç E. Anatomi, Ankara: Tusem Tıbbi Yayıncılık; 2005. -594.
46. Courtice FC, Steinbeck A W. Absorption of protein from the peritoneal cavity. *J Physiol* 1951; 114: 336-355.
47. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996;41(1):35-41. 6. Kırdak T, Uysal E, Korun N. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008;14(3):188-91.
48. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol.* 1971;65(1):117-48.
49. Rougier JP, Guia S, Hagege J, Nguyen G, Ronco PM. PAI-1 secretion and matrix deposition in human peritoneal mesothelial cell cultures: transcriptional regulation by TGF-beta 1. *Kidney Int.* 1998;54(1):87-98. 17 Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(1):60-3.
50. Skandalakis J, Carlson G, Colborn G, Mirilas PB. Periton, Omentum ve İnternal Fıtıklar. In: Başaklar PDAC, editor. *Cerrahi Anatomi, Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri.* Ankara: Palme Yayıncılık; 2008. p. 495-549.
51. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet.* 1990;335(8698):1120-2.
52. Yanık FF. Adezyon Oluşumu Ve Önlenmesi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2010;13(3).
53. Wittmann D. Karın İçi Enfeksiyonlar. In Sayek I. Ed. *Temel Cerrahi Güneş Kitabevi,* 2004: 3, 1455-1498
54. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental E. coli peritonitis. *Surgery* 1990; 88:41-47.
55. Ray NF, Larsen JW Jr, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 Mar; 176(3):271-76
56. Cicerale SI, Lucas L, Keast R. *Int J Mol Sci.* 2010 Feb 2;11(2):458-79. doi: 10.3390/ijms11020458. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil
57. Thephenoliccompounds of olive oil: structure, biological activity and beneficialeffects on human health Elisa Tripoli, Marco Giammanco, Garden Tabacchi, Danila Di Majo, Santo Giammanco and Maurizio La GuardiaInstitute of Physiology and Human Nutrition, Faculty of Pharmacy, University of Palermo, Via Augusto Elia 3, 90 127, Palermo, Italy

58. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects Kellie L Tuck Peter J Hayball
59. De la Puerta, R., Martinez Dominguez, E., Ruiz-Gutierrez, V. (2000). Effect of minor components of virgin olive oil on topical antiinflammatory assays. *Z. Naturforsch.*, 55,814-819
60. Hodgkin T. *Lectures on the Morbid Anatomy of the Serous and Mucous Membranes.* Vol.1. London: Simpkin, Marshall and Co; 1836.
61. Ballie M. *The Morbid Anatomy of the Human Body.* London: 1833.
62. Speroni, E., Guerra, M.C., Minghetti, A., Crespi-Perellino, N., Pasini, P., Piazza, F., Roda, A. (1998). Oleuropein evaluated in vitro and in vivo as an antioxidant. *Phytother. Res.*, 12, S98-S100.
63. Tranter, H.S., Tassou, S.C., Nychas, G.J. (1993). The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Bacteriol.*, 74, 253-259
64. Battle W.H. intestinal obstructions coming on 4 years after the operation of ovariectomy. *Lancet* 1883; 1: 818.
65. Mediterranean Diet and Health: Biological Importance of Olive Oil C. Alarcón de la Lastra, M.D. Barranco, V. Motilva and J.M. Herrerías Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, C/Profesor García González s/n.41012 Sevilla, Spain
66. Millamiemi H, Frolander M. The effect of glove powders and their constituents on adhesions and granuloma formation in the abdominal cavity of the rabbit. *ACTA Chir Scand* 1966; 131: 312-318.
67. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. *Fertil Steril* 1988; 49: 144-149. -983
68. Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 107-121.
69. Ryan G, Grobety J, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions: a study of mechanism. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-148.
70. Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1997; 577: 10-16.
71. Knightly J, Agostine D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions, *Surgery* 1962; 52: 250-58.