



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**RAT UTERİN HORN MODELLERİNDE TRANEKSAMİK
ASİT VE HİYALURONİK ASİT/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ
BARIYERİN ADEZYON ÖNLEYİCİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF YILDIZ

DÜZCE - 2013



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**RAT UTERİN HORN MODELLERİNDE TRANEKSAMİK
ASİT VE HİYALURONİK ASİT/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ
BARIYERİN ADEZYON ÖNLEYİCİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. ALİ YAVUZCAN**

DÜZCE - 2013

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince ve tez çalışmamın gerçekleşmesi sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Selahattin Kumru'ya, gerek tıbbi gerekse diğer konularda engin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, büyük sabır ve özveri ile bize aktaran ve her konuda bize yol gösteren Prof. Dr. Serdar Dilbaz, Prof. Dr. Yusuf Üstün, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Albayrak, Yrd. Doç. Dr. Ali Yavuzcan ve Yrd. Doç. Dr. Mete Çağlar' a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardım ve ilgilerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ali Yavuzcan' a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin, deneysel aşamasında her türlü desteği eksiksiz sağlayan Prof. Dr. Bayram Yılmaz'a ve Yeditepe Üniversitesi çalışanlarına,

Eğitim sürecinde birlikte çalıştığım güzellik, dostluk ve yardımlarını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve diğer tüm klinik çalışanlarına, hastane personeline,

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, her an yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime ve yeğenlerim Beyza ile Bilge Duru'ya

Sabır, destek ve güvenleri için teşekkür ederim.

Dr. Elif Yıldız

Düzce-2013

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, rat uterin horn modellerinde traneksamik asit (TA) ve hyaluronik asit/karboksümetil selülozun(HA/CMC) postoperatif adezyon oluşumunu önleyici etkilerini makroskopik/mikroskopik adezyon skoru ve adezyon dokusunda inflamasyonun histopatolojik/ biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Wistar-Albino cinsi 21 adet dişi rat rastgele olarak 3 eşit gruba ayrılarak postoperatif adezyon modeli için kullanılmıştır. Kontrol grubundaki ratların uterin hornlarının antimezenterik yüzeylerine koterizasyon işlemi sonrası intraperitoneal 2 ml SF uygulanmıştır. TA grubundaki ratların uterin hornlarına işlem sonrası 2 ml TA intraperitoneal(i.p.) uygulanmıştır. Üçüncü grupta tramvatize edilmiş yüzeyi kapatacak şekilde HA/CMC örtü kullanılmıştır. Postoperatif 21. günde tüm ratlar tekrar opere edilmişlerdir. **Bulgular:** Üç grup arasında makroadezyon ve mikroadezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnflamasyon skoru ve inflamatuvar hücre aktivitesi açısından gruplar arasında değişiklik izlenmemiştir. Süperoksitdismutaz(SOD), glutatyon-S-transferaz(GST) aktivitesi ve malondialdehit(MDA) düzeyi TA grubu ve HA /CMC grubu arasında farklılık göstermemiştir. SOD ve GST aktivitesi kontrol grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. MDA düzeyi kontrol grubunda TA ve HA /CMC grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmamızda, rat uterin horn modellerinde TA ve HA/CMC kullanımı makroskobik ve mikroskobik olarak adezyon oluşumunu engellememiştir. TA ve HA/CMC'nin inflamasyon skoru ve inflamatuvar hücre aktivitesi üzerine etkisi saptanmamıştır. TA uygulandığı dokularda serbest radikal düzeyini artırıp, doku hasarını azaltan antioksidan enzimlerinin seviyesini düşürmektedir. HA/CMC'nin de SOD ve GST enzim aktivitesini düşürmesi ve MDA seviyesini yükseltmesi güvenli kullanımı için adezyon dokusundaki dokuda hücresel ve biyokimyasal parametrelerin detaylı olarak incelendiği yeni çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: adezyon; hyaluronik asit/karboksümetilselüloz; rat; traneksamik asit ; uterin horn.

ABSTARCT

Objective: The aim of this study was to evaluate adhesion preventing effects of Tranexamic Acid (TA) and Hyaluronate/Carboxymethylcellulose Barrier (HA/CMC) in the rat uterine horn models on the basis of macroscopic and microscopic adhesion scores, and histopathological and as well as biochemical parameters of inflammation.

Materials and Methods: Twenty-one female Wistar-Albino rats randomly divided into three groups were used. A standard injury was made on the uterine horns using bipolar cautery. Before closure of the abdomen, 7 rats in the control group were administered intraperitoneally with 3 ml of saline. On the uterine horns of 7 rats were covered by a single layer of HA/CMC films. 2 ml of TA was applied on the uterine horns of 7 rats. On the 21st day after first surgery all of the rats were evaluated.

Results: There was no significant difference between TA group, HA/CMC group and the control group in terms of macro-adhesion score and micro-adhesion score ($p=0,191$ and $p=0,092$). No statistically significant difference was found between three groups in terms of inflammation score and inflammatory cell activity. SOD, GST activities and MDA levels did not significantly differ between TA group and HA/CMC group. SOD and GST activities in HA/CMC and TA group were found to be significantly lower than control group. MDA level in control group was statistically significantly lower than other groups. **Conclusions:** Our study does not indicate any benefits of TA and HA/CMC on the formation of macroscopic or microscopic adhesions. TA and HA/CMC have no effect on the severity of inflammation and inflammatory cell activity. TA increases the level of free radicals in applied tissues, and reduces the activities of SOD and GST enzymes that protect tissue from damage. Also HA/CMC reduces SOD and GST activities and increases MDA level in the individual tissues. More biochemical and pharmacological studies are needed in order to evaluate the effects of HA/CMC on the free radicals and antioxidant enzyme activities whether or not it is safe to utilize.

Key words: adhesion ; hyaluronate/carboxymethylcellulose ; intraperitoneal; rat; tranexamic acid.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- **TA** : Traneksamik asit
- **HA** : Hyaluronik asit
- **CMC** : Karboksimetilselüloz
- **NSAİİ** : Non steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
- **SF** : Serum Fizyolojik
- **PGE2** : Prostaglandin E2
- **tPA** : Doku Plazminojen Aktivatörü
- **PAI** : Plazminojen Aktivatör İnhibitör
- **PAI-1** : Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
- **EGF** : Epidermal Büyüme Faktörü
- **TGF- α** : Transforming Büyüme Faktörü Alfa
- **IGF** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
- **PDGF** : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
- **TGF- β** : Transforming Büyüme Faktörü
- **FGF** : Fibroblast Büyüme Faktörü
- **IL** : İnter Lökin
- **GM-CSF** : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
- **G-CSF** : Granulocyte colony-stimulating factor
- **IFN- γ** : İnterferon Gama
- **TNF** : Tümör Nekroz Faktör
- **mRNA** : Mesajcı Ribonükleik Asit
- **LPS** : Lipopolisakkarid
- **ATP** : Adenozin Trifosfat
- **ROS** : Reaktif Oksijen Türleri
- **LPO** : Lipid Peroksidasyonu
- **LOOH** : Lipid Hidroperoksitler
- **MDA** : Malondialdehit
- **DNA** : Deoksiribonükleik Asit
- **GSH-Px** : Glutatyon Peroksidaz

- **GST** : Glutatyon Transferaz
- **SOD** : Süperoksit Dismutaz
- **GSH** : Redükte Glutatyon
- **GSSG** : Okside Glutatyon
- **NADPH** : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
- **CAT** : Katalaz
- **TAOK** : Total Antioksidan Kapasite
- **LDH** : Laktat Dehidrogenaz
- **LTD4** : Lökotrien D4
- **PGD2** : Prostoglandin D2
- **TBARS** : Tiyo-barbitürik asit reaktif maddeler

ŞEKİLLER, TABLOLAR VE RESİMLER

Şekil 1. Adezyon oluşum mekanizması.....	11
Şekil 2. Cerrahi travma sonrası normal doku iyileşmesi ve adezyon oluşum...	17
Şekil 3. Modifiye adezyon patogenezi.....	20
Şekil 4. Angiogenesisiz ve skar oluşumu	21
Şekil 5. Traneksamik asit etki mekanizması.....	38
Tablo 1. Adezyonları azaltan adjuvanların sınıfları ve etki mekanizmaları.....	31
Tablo 2. Kontrol grubu, TA grubu ve HA/CMC grubunun makroadezyon ve mikroadezyon açısından karşılaştırılması.....	47
Tablo 3. Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunun inflamasyon skoru ve inflamatuvar hücre aktivitesi açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 4. Kontrol grubu,DP grubu ve HA/CMC grubunun MDA düzeyi,SOD ve GST aktivitesi açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 5. Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunun MDA,SOD ve GST düzeyi açısından karşılaştırılması.....	49
Grafik 1. Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunun SOD ,GST ve MDA düzeyleri.....	50
Resim 1. Ratlara yapılan, ilk operasyonun başlangıç safhası.....	41
Resim 2. Uterin hornlarda bipolar koter ile lezyon oluşturulması.....	41
Resim 3. TA uygulanan gruba ait bir rattaki makroskobik adezyonlar.....	42
Resim 4. İntraperitoneal olarak 3 ml salin uygulanan bir rat uterin hornunun görüntüsü.....	43
Resim 5. İki ml TA uygulanan ve hiç adezyon dokusu oluşmayan bir rat uterin horn kesiti(H&E 100x).....	43

Resim 6. Şiddetli adezyon, histiyositik proliferasyon ve fibrosis gözlenen HA/CMC film uygulanan bir rat uterin horn kesiti(H&E 100x)..... 44

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER, TABLOLAR, RESİMLER	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Adezyon ve patogenezi	3
2.2 Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi	6
2.3 Peritoneal yara iyileşmesi	10
2.4 Adezyon oluşum mekanizması.....	12
2.5 Adezyon oluşumu ve peritoneal fibrinolitik aktivite	16
2.6 Peritoneal iyileşmede mediatörlerin ve stokinlerin rolü	18
2.7 Cerrahi Teknik ve Adezyon	22
2.8 İskemi ve Adezyon	24
2.9 Serbest Radikaller	25
2.9.1.1. Süperoksit Radikali	25
2.9.1.2. Hidrojen Peroksit	25
2.9.1.3. Hidroksil Radikali	26
2.9.1.4. Singlet Oksijen	26
2.9.1.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler.....	26
2.9.1.5.1. Eksojen faktörler	26
2.9.1.5.2. Endojen faktörler	26
2.9.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	27
2.9.2.1. Endojen Antioksidanlar	27
2.9.2.1.1 Enzimatik Antioksidanlar	27
2.9.2.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	27
2.9.2.1.1.2. Glutasyon Redüktaz (GSH-Redüktaz)	28
2.9.2.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	28

2.9.2.1.1.4. Glutatyon transferaz(GST)	28
2.9.2.1.1.5. Katalaz	29
2.9.2.1.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar	29
2.9.2.1.3. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar	29
2.9.2.2. Eksojen Antioksidanlar	30
2.10 Postoperatif Adezyonları Önleme Prensipler.....	32
2.10.1. Fibrinolitik Ajanlar	32
2.10.2. Anti-koagölan Ajanlar	32
2.10.3. Anti-inflamatuvar Ajanlar	32
2.10.4. Anti-iskemik-Antioksidan Ajanlar	33
2.10.5. Antibiyotikler	34
2.10.6. Mekanik Ayırıcılar	35
2.10.6.7 Traneksamik asit.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. İstatistiksel Analizi	46
4. SONUÇLAR	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	55

GİRİŞ

Postoperatif pelvik adezyonlar kronik pelvik ağrı, disparoni ve dismenore ile birliktelik göstererek yaşam kalitesini bozmaktadır (1). Reprodüktif dönemdeki bir kadında tuboperitoneal adezyonlar infertilitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Hastaların %55-94'ünde pelvik ve abdominal cerrahi sonrasında adezyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların %3-8'i ilerleyen yıllarda brid ileus nedeniyle yeniden operasyon geçirmektedir (2,3). Postoperatif adezyonlar, hastanın hastanede yatış süresini uzattığı gibi, adezyonların giderilmesi için gerekli tedaviler, hastaya ve devlete artan maliyetlere neden olmaktadır (4,5). Günümüzde intraperitoneal adezyon formasyonunu ve reformasyonunu önlemek yada azaltmak için rutin olarak kullanılan, etkin ve uygun maliyete sahip, evrensel olarak kabul edilmiş adezyon önleyici bir ajan olmadığı belirtilmiştir (6). Bu amaca yönelik olarak hayvan modelleri üzerindeki yapılan çalışmalar tüm hızıyla sürmektedir.

Adezyon oluşumundaki temel mekanizmaların normal koşullarda lokal hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından sağlanan doku oksijenizasyonunun yetersizliği ve serbest oksijen radikalleriyle metabolitlerinin ortaya çıkardığı abartılı lökosit bağımlı inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir (7,8). Postoperatif adezyonların oluşmasında azalmış fibrinolizisin de önemli bir etken olduğu düşünülse de fibrinolitik mediatörler ile yapılan çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermektedir (9).

Traneksamik asit (TA) lizin amino asidinin sentetik derivesidir. TA elektif cerrahi prosedürlerde sıklıkla kullanılan potent bir antifibrinolitik ajandır. Fibrinolizisi güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Spinal cerrahi ve ortopedik cerrahi prosedürlerde sıkça kullanılmaktadır (10). TA'nın anormal uterin kanama ve postpartum kanama tedavilerinde başarılı olduğu gösterilmiştir (11,12). Kolay elde edilebilirlik ve düşük maliyet gibi avantajlara sahiptir (12).

Hyaluronik asid (HA) hücreler arası matriksin temel komponentlerinden birisidir (13). HA yara iyileşmesinin erken safhasında önemli rol oynamaktadır.

Na Hyaluronat ve Karboksimetilselüloz (HA/CMC) dan üretilmiş olan membran yapışımındaki bileşiklerin geçici fiziksel bir bariyer görevi yaparak adezyonları engellediği düşünülmektedir(13). Abdominal ve pelvik cerrahi sonrasında oluşan adezyonların makroskobik olarak şiddetini azalttığı bazı hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir(14,15).

Bu çalışmanın amacı rat uterin horn modellerinde traneksamik asit(TA) ve HA/CMC'in adezyon önleyici etkilerini makroskobik/mikroskobik adezyon skorları, inflamasyonun histopatolojik ve biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Adezyonlar ve Komplikasyonları

Postoperatif adezyonlar, cerrahi girişimler sonrası peritoneal yüzeyler arasında oluşan anormal birleşmelerdir. Adezyonlar peritonun yaralanmaya karşı cevabı ve organizmanın doğal savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmada gelişen aşırılık durumunda patolojik adezyonlar oluşmaktadır (4,16). Jinekolojik operasyonlardan sonra pelvik adezyonların gelişmesi, pelvik cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyonlardan olup; infertilite, pelvik ağrı ve intestinal obstrüksiyona neden olabilmekte ve sonraki abdominal ve pelvik operasyonlarda operatif yaralanma riskini arttırmaktadır (17).

Uterus, fallop tüpleri ve overleri içeren adezyonlar nedeni ile oluşan infertilite birçok kadında morbiditeye neden olmaktadır. Tubal infertilitenin; enfeksiyona bağlı tubal hasar, endometriozise bağlı yapışıklıklar ve cerrahi sonrası gelişebilecek adezyonlarla oluşabildiği bilinmektedir (17). Tubal infertilitenin; enfeksiyona, endometriozise ve cerrahi sonrası ortaya çıkan adezyonlarla ilişkilidir. Adezyonlar adneksial anatominin bozulmasına neden olarak; germ hücresi ve embriyo transportunu bozarak fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Adneksial adezyonları olan infertil kadınlar arasında gebelik oranları, adezyolizis yapılsa 12. ayda %32 ve 24. ayda %45, yapılmaz ise 12. ayda %11 ve 24. ayda %16 olarak belirlenmiştir (18). Tubal cerrahi sonrası ortalama 49 ay izlenen kadınlarda term gebelik oranı, adneksial adezyon skorları ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (19). Bir çalışmada uterus, tubalar ve overleri içeren adezyonların neden olduğu infertilitenin tüm infertilitelerin yaklaşık %20'sini oluşturduğu rapor edilmiştir (20).

Adezyonlar postoperatif dönemde pelvik ağrıya neden olarak yaşam kalitesini etkilemektedir. Herhangi tipte bir abdominal ya da pelvik cerrahi sonrası kronik pelvik ağrı nedeniyle hastaneye başvuruların %5,7'sinin nedeni pelvik adezyonlardır. Pelvik adezyon nedeniyle başvuranların %3,8'inde tekrar laparotomi gerekmektedir (21,22). Kronik pelvik ağrının prevalansı %12'dir. Kronik pelvik ağrı için yapılan diagnostik laparoskopilerin %10-25'inde tek bulgu pelvik adezyonlardır. Genel

olarak adezyonların organ mobilitesini bozarak visseral ağrıya neden oldukları kabul edilmektedir (16).

Adezyon dokularının immuno-histokimyasal incelemesinde sinir lifleri gösterilmiş olmasına rağmen, Kligman ve ark. adezyon ile ağrı arasındaki ilişki tutarsız bulmuştur (23). Adezyonların genişliği ile ağrının şiddeti arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir. Barsak ve adneksial adezyonların lizisinin abdominal ve pelvik ağrı üzerindeki etkisinin net olmadığı belirtilmektedir. Wipfli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik abdominal ağrı nedeni ile opere edilen 95 hasta laparoskopik adezyolizis sonrasında 6 ay takip edilmişlerdir. Hastaların %37'sinde ağrı kaybolmuş, %14'ünde hafiflemiş, %40'ında geçici bir ağrısız dönem izlenmiştir(24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyonun üzerinde kronik pelvik ağrı yakınması olan kadın olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların tedavi giderleri için harcanan para, işgücü kaybı ve üretkenliğin azalmasına bağlı ekonomik kayıp değerlendirildiğinde yıllık maliyet oldukça ciddi rakamlara ulaşmaktadır (17). Adezyolizis ile kombine veya tek başına laparotomi uygulanmak üzere randomize edilmiş kronik pelvik ağrısı olan hastalarda adezyolizisin yalnızca barsakları içeren yoğun adezyonları olan hastalarda yararlı olduğu belirlenmiştir (25). Pelvik ağrı sebebi ile tanısal laparoskopi yapılan hastalarda en önemli nedenin adezyon olduğu gösterilmiştir (26).

Menzies ve Ellis, bir veya daha fazla cerrahi geçiren hastaların %93'ünün intraabdominal adezyonları olduğunu bildirmiştir (25). İntraabdominal operasyon geçiren hastalarda barsak obstrüksiyonu oranı %0,3–10,7 arasındadır (27, 28). Genel cerrahide tüm girişimlerin %1'inin ve tüm laparatomilerin %3'ünün peritoneal yapışıklıklar nedeniyle olduğu saptanmıştır (22). Jinekolojik nedenlere bağlı yapılan pelvik operasyonlarda postoperatif adezyon oluşumu daha yüksektir (28). Postoperatif adezyonlar, reoperasyon durumunda batın içine ulaşım süresini artırmaktadır, abdominal kavitede eksplorasyonu zorlaştırarak, kanama ve organ yaralanması riskini yükseltmektedir (25, 28). Postoperatif adezyonlar hastanın hastanede yatış süresini uzattığı tedavi maliyeti artırmaktadır(17). Adezyonlar postoperatif ince barsak obstrüksiyonunun en yaygın nedenidir (29, 30). Ülkemizde

yapılan bir çalışmada intraabdominal adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon oranı %16 olarak bulunmuştur (31). Yapılan bir çalışmada barsak obstrüksiyonlarının %79'unun postoperatif kaynaklı olduğu görülmüştür (32).

Geniş kapsamlı bir çalışmada intraabdominal adezyonların barsak obstrüksiyonlarının %74'ünden sorumlu olduğu saptanmıştır (33).

İskoçya'da abdominal ya da pelvik cerrahi yapılan hastaların yaklaşık üçte biri, cerrahi sonrası 10 yıl içerisinde ortalama iki kez, gelişen adezyonlarla doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili durumlar veya olasılıkla oluşan adezyonlarla komplike olacak yeni bir cerrahi girişim için hastaneye yeniden başvurmuşlardır. Bu başvuruların %20'sinden fazlası ilk cerrahi girişimden sonraki ilk yıl içerisinde olmuştur ve başvuruların %4.5'inin nedeninin ince barsak obstrüksiyonları olduğu saptanmıştır (21, 34). Açık cerrahi işlemler içerisinde postoperatif adezyonlarla ilişkili başvuru oranı 7.5/100 ile en yüksek cerrahi over cerrahisi sonrasında ortaya çıkmaktadır (34). Laparoskopik sterilizasyon işlemleri hariç açık ve laparoskopik jinekolojik cerrahi sonrası, adezyonla ilişkili başvuru oranlarının benzer olduğu iddia edilmiştir (35).

Jinekolojik cerrahiden sonra ince barsak obstrüksiyonu tanısıyla hastaneye başvuran Kanadalı kadınlar üzerine yapılan diğer retrospektif çalışmalar, en sık obstrüksiyon nedeninin adezyonlar olduğu ve total abdominal histerektominin obstrüksiyona neden olan en yaygın işlem olduğunu ortaya koymuştur (36). Abdominal histerektomi sonrası ince barsak obstrüksiyonu insidansı 1000'de 13,6 ile 16,3 arasında değişmektedir ve intestinal obstrüksiyonlar nedeniyle yatırılan hastalar arasında mortalite oranı % 11,4 olarak belirtilmiştir (36).

Peritoneal iyileşmenin multidisipliner bir yaklaşımla yeniden tanımlanmasından sonra, adezyon oluşumu daha iyi anlaşılmıştır. Araştırmaların çoğu adezyon ve yara iyileşmesi fizyopatolojisi üzerine yoğunlaşmıştır (16, 23, 24).

2.2 Periton Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

İntauterin hayatın 4. haftasında, coelom, daha sonra diafragmaı meydana getirecek olan transvers bir septum ile ayrılmaya başlamaktadır. Böylelikle her ikisi de seröz bir zarla kaplı olan göğüs ve karın boşlukları oluşmaktadır. Karın boşluğu ve içindeki organların yüzeyini kaplayan endotel membranı periton olarak adlandırılmaktadır. Periton, embriyonun mezoderm tabakasından oluşmaktadır.

Peritonun visseral ve parietal olmak üzere iki tabakası vardır. Karın içindeki organların ve mezenterlerin yüzeylerini kaplayan periton tabakasına visseral, karın duvarlarını, diafragma alt yüzünü ve pelvis tabanını kaplayan periton tabakasına ise parietal periton denmektedir. Visseral ve parietal tabakalar arasındaki boşluğa peritoneal kavite adını almaktadır.

Pariyatal ve visseral peritonlar birbirinin kesintisiz devamıdır. Pariyatal peritonun innervasyonu somatik afferent sinirler tarafından yapılmaktadır. Dolayısı ile ağrıyı lokalize etmektedir. Karın ön duvarından karaciğere doğru uzanan periton yaprağına falsiform ligamen denir. Falsiform ligamenin alt ucunda ligamentum teres hepatis uzanmaktadır. Karaciğer sağ lobunu ve safra kesesini dıştan saran periton üstte alt koroner ligamanı, iki koroner ligament birleşerek sağ trianguler ligamenti yapmaktadır. Porta hepatis kenarına gelen periton yaprakları buradan midenin küçük kurvatürüne ve duodenumun birinci parçasına uzanmaktadır ve bu uzanımına omentum minus denir. Omentum minusun karaciğer ile mide ve abdominal özefagus arasındaki kısmına hepatogastrik ligament denir. İçerisinden sağ gastrik arter ve ven bulunmaktadır. Omentum minusun Karaciğer ile duodenum arasında uzanan bölümüne hepatoduodenal ligament denir ve içerisinde vena porta, ana hepatik arter ve koledok yer almaktadır. Midenin ön ve arka yüzünü örten periton, karın ön duvarının arkasında pubise kadar iner ve sonra yukarı yükselerek transvers mezokolon ile devam eder. Bu periton katlantısına omentum majus adı verilmektedir.

Periton transvers kolonu sardıktan sonra karın arka duvarından aşağıya uzanarak rektumun üst ön kısmını örter ve buradan erkekte mesaneye uzanarak rektovesikal çıkması oluşturmaktadır. Kadınlarda rektouterin çıkması (Douglas),

öndeki mesaneye uzanarak vezikouterin çıkmazı oluşturur. Mesaneyi örten periton karın ön duvarına atlayarak yukarı uzanmaktadır.

Sindirim sistemine ait organlar önce periton içinde gelişirler daha sonra bir kısmı yaptıkları dönme hareketlerinden dolayı karın arka duvarına yapışmaktadır. Arka duvardaki periton kaybolur, yerini bağ dokusu alır. Böylece sadece ön yüzde periton kalır. Erkeklerde peritoneal boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri ile peritoneal kaviteyi dış ortama bağlamaktadır (37,38).

Peritoneum, tanım olarak çepeçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2 m²'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Periton boşluğu sıvı dinamiğine sahiptir. Periton boşluğunda visseral ve pariyetal peritondan sızan transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3 gr/dl, lökosit miktarı <3000 /mm³) yaklaşık 50 cc serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Sıvının absorpsiyonu da yine periton tarafından olmaktadır. Omentum ise, iki katlı periton yaprağından oluşan, vaskülarizasyonu ve mobilitesi oldukça iyi olan bir yapıdır. Enfeksiyonu sınırlamak ve iskemik dokulara kollateral dolaşımı sağlamakla görevlidir (39).

Periton boşluğu diğer vücut boşluklarından daha fazla sıvı ile dolma eğilimindedir. Bunun iki nedeni vardır (40).

1. Karaciğer sinüzoidlerinde basınç normalin 5-10 mmHg üstüne çıkar çıkmaz, fazla miktarda protein içeren sıvı karaciğer yüzeyinden karın boşluğuna süzülmemektedir.

2. Visseral peritondaki kapiller basınç vücudun diğer bölgelerinden daha yüksektir. Nedeni; karaciğerdeki portal kan akımına gösterdiği dirençten kaynaklanmaktadır.

Periton boşluğunda özellikle diafragmanın alt yüzeyinde çok sayıda geniş lenfatik kanallar bulunmaktadır. Diafragmanın her hareketinde periton boşluğundaki sıvılar duktus torasikusa akmaktadır (40,41).

Peritonun yüzeyindeki mezotel tabakasında skuamöz hücreler yer almaktadır. Mezotelyal hücreler, gevşek desmozomlar ve interselüler bağlarla birbirine bağlanarak ince bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki gevşek bağ dokusu tabakasında peritonun hareketliliğini sağlayan kollajen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ve makrofajlar bulunmaktadır(42). Bazal membran ise

fibroelastik dokudan oluşmaktadır ve fibroblastları, histiyositleri, mast hücrelerini ve lenfositleri içermektedir(39).

Peritoneal sıvıda mezotelyal hücreler, makrofajlar, lenfositler, eozinofiller ve serbest mast hücreleri bulunmaktadır. İnflamasyon hallerinde nötrofiller de bulunabilir(43).

Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçmektedir. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (44,45). Periton plazma ile ilişki halinde bir yapıdır. Plazma ile peritoneal kavite arasındaki geçiş iki yönlüdür. Sıvı ve elektrolit geçişi pasif difüzyon ve daha az olarak aktif transport ile olmaktadır. Peritonun fonksiyonel absorpsiyon yüzeyi yaklaşık 1metrekare'dir. Geçirgenliği inflamasyonla artmaktadır(16, 46).

Peritonun ince ve hassas yapısı, periton yüzeyini travmalara karşı çok duyarlı kılmaktadır. Bununla birlikte hızlı reepitalizasyon yeteneği iyileşmeyi kolaylaştırmaktadır. Bu süreç hızlı ve genellikle peritoneal kavitede adezyon oluşturulmadan yapılır. Derinin insizyon kenarlarından reepitelize olmasına karşın peritoneal reepitelizasyon, peritoneal destekleyici matriks içerisindeki primitif hücrelerden hasarlı alana mezotelyal hücre migrasyonu ile olmaktadır. Mezotel hücrelerinin migrasyonunun orijini belirsizdir, submezotelyal stem cellerden kaynaklandığı düşünülmektedir (47).

Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlamaktadır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunmaktadır. Mikroskopik düzeyde incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonun temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globülin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyalunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki 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.

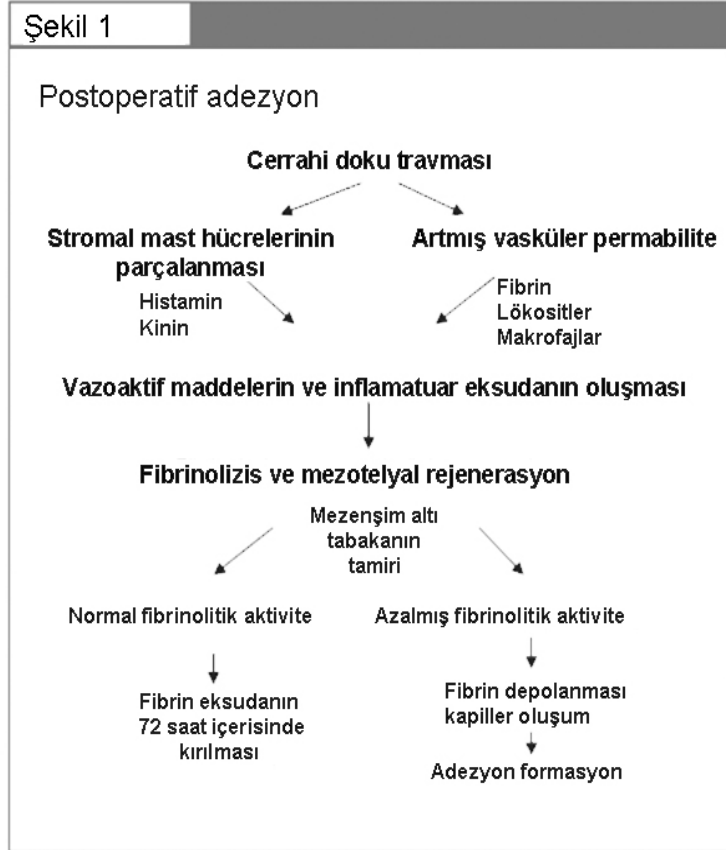
Fosfolipidler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve enfeksiyon gibi stres oluşturuocu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasıyla daha da hızlanır. Peritoneal kavite normalde sterildir. Enfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkmaktadır (45, 48, 49, 50, 51, 52).

2.3 Peritoneal yara iyileşmesi

Adezyon olmaksızın iyileşme süreci, peritoneal hasarı takiben, 3 saat içerisinde, parçalanmış stromal mast hücrelerinden kapiller permeabilite artışı ve serözanjinöz bir sıvı salgılanmasına neden olan histamin ve vazoaaktif kininlerin salınımı ile gerçekleşmektedir (53). Bu olay sonucunda periton boşluğuna proteinden zengin plazma, tromboplastin, fibrinojen, ve doku plazminojeni aktive edici faktörler salınmaktadır. Trombositler ve fibrin etkilenmiş olan bu bazal membranda birikmektedir. Bazal membran ile temas ettikleri zaman 12 saat içerisinde fibrin polimerizasyonu oluşmaktadır. Monositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer hücreler ve histiositlerin de aralarında olduğu birçok inflamatuvar hücre bu fibrinöz bantlara göç etmektedir (54). Yeni oluşan fibrinöz adezyonlar fibrinolizise uğrar, ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri absorbe edilir ve normal peritoneal rejenerasyon gerçekleşir. Fibrinin lizisi peritoneal mezotelial plasminojen aktivatörünün işlevine bağlıdır (55).

Normalde iyi oksijenlenen sağlam mezotel hücreleri plazminojeni aktive edici özelliğe sahiptir. Plazminojen aktivatör (PA) aktivitesi ile plazminojen plazmine dönüşmektedir. Plazmin, fibrini parçalar. Genellikle 72 saat içerisinde fibrinolitik sistem bu bantları lizise uğratmak için tetiklenir ve yaralanmadan sekiz gün sonra normal değerlerinden daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. İyileşme fibrozis ve mezotelyal rejenerasyon kombinasyonu ile olur (56). Peritoneal defektin gelişiminden sonraki 2–3.günde tamir süreci başlamaktadır. Peritonun çıplak alanları 3–5. günlerde reepitelize olur ve 3–4. haftalarda iyileşme tamamlanmaktadır (57) (Şekil 1).

Peritoneal defekt her yerde eş zamanlı olarak iyileşmektedir. Ellis ve ark. (58). 1965 yılında sıçanlarda; dermal defektlerdekinden farklı olarak büyük peritoneal yaralanmaların da küçük peritoneal yaralanmalar ile aynı hızda iyileştiğini göstermiştir. Büyük ve küçük peritoneal defektler aynı zamanda iyileşirler ve mezotelial iyileşme 7 gün içinde tamamlanmaktadır(59).Bu özelliği nedeniyle peritoneal defektler, açık bırakılmaları veya suture edilmeleri halinde 3 hafta içinde mezotelial yüzeyden hemen hemen fark edilmez hale gelmektedir(60).



Şekil 1: Adezyon oluşum mekanizması (57.Thompson, J. (2000) in *Peritoneal Surgery*, ed. diZerega, G. S. (Springer-Verlag, New York), pp. 133-142).

2.4 Adezyon oluşum mekanizması

Peritoneal iyileşmenin multidisipliner bir yaklaşımla yeniden tanınmaya çalışılmasından bu yana, adezyon oluşumu daha iyi anlaşılmış ve araştırmaların yoğunluğu adezyon ve yara iyileşmesi fizyopatolojisine doğru kaymıştır (61). Adezyon oluşumunun patofizyolojisinin altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmaların anlaşılması adezyondan korunmada güvenli ve etkili yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Adezyon gelişimi normal fizyolojik peritoneal iyileşme sürecinin bozulmasıdır, bununla birlikte anormal iyileşme olarak adlandırmak doğru olmaz, çünkü adezyon oluşumu, devaskularize dokulara oksijen ve besin maddelerini yeniden sağlamak için bir yol olarak değerlendirilebilir. Adezyonlar kesici, mekanik veya termal hasar, infeksiyon, radyasyon, iskemi, venöz tıkanma, kuruma, sıyrık, kan ve yabancı cisim reaksiyonundan kaynaklanabilecek doku hasarının sonucudur. Hayvan ve insan deneyleri hasarın tek başına adezyonlara sebep olmadığına ilişkin veriler sunmaktadır.

Aslında hasar bir başlangıç faktörüdür. İntraperitoneal kan varlığı da adezyon oluşumuna yol açmakla suçlanmıştır, bununla birlikte gerçek rolü tam olarak anlaşılamamıştır (61). Genel olarak eşlik eden doku iskemisi yokluğunda intraperitoneal kan, adezyon oluşumuna neden olmaz. Serozal hasarın yokluğunda pıhtılaşmamış kanın adezyon oluşumunu uyarmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada defibrine kanın, plazmanın, serumun, yıkanmış eritrositlerin ve heparinize kan ürünlerinin adezyon oluşumunu uyarmadığı saptanmıştır. Cerrahi işlem sırasında alana girebilecek yaygın reaktif yabancı cisimler arasında sütür, cerrahi eldiven pudrası, sargı bezi, metalik cisimler, kumaş parçası, maske ve laparotomi pedleri yer almaktadır. Bu yabancı cisimler aşırı fibrin oluşumuna ve adezyon gelişimine neden olur. Bununla birlikte, eşlik eden peritoneal hasar yokluğunda bu yabancı cisimler daha az adezyon oluşurmaktadır (61). kontrast madde enjeksiyonu ile gerçekleştirilen bir deneyde adezyon oluşumundan peritoneal defektin değil iskemik dokunun primer sorumlu olduğu gösterilmiştir (62). Dokunun iskemisi, aşırı veya

kaba doku manipülasyonu, dokunun ligasyonu, sütürasyonu, ezilmesi, koterizasyonu veya peritonun soyulmasından kaynaklanabilir.

Bu durum fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu yolu ile adezyon oluşumuna ve iskemiyeye uğramamış alandan yeterli kan akımı olmayan alana doğru anjiogenezi stimüle etmektedir (55). Ayrıca, uzamış cerrahi işlem süresince peritoneal dokunun kuruması, mezotelyal hücre deskuamasyonuna ve sonuç olarak bazal membranın açığa çıkmasına ve fibrin depolanmasına neden olmaktadır (61).

Adezyonların önemli nedenleri arasında karın içi enfeksiyonları da yer almaktadır. Peritonit olduğu düşünülerek açılan hastalarda adezyon ve buna bağlı komplikasyonlar da sık görülmektedir (64). Peritonitte damar permeabilitesindeki artışla peritoneal kavitede seroanginöz bir sıvı birikir ve bu sıvı adezyon gelişimine neden olmaktadır. Bu adezyonların çoğu geçici fibröz adezyonlar olup, birkaç günde kaybolmaktadır. Bir kısmında da fibroblast invazyonu ve kapiller damar gelişmesi ile kalıcı adezyonlara dönüşmektedir. Bakteriyel peritonit ve doku iskemisinde plazminojen aktive edici sistemin etkisini azaltarak, adezyon oluşumunu arttırdığına dair insan çalışmaları da mevcuttur (9). Ortamdaki mikroorganizmalar toksin salgılayarak koagülasyon sistemini bozmaktadır ve serozal harabiyetin de artmasına neden olarak adezyon oluşturmaktadır (63).

Sütürasyonun adezyon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiş olmasına karşın, peritonun suture edilmesinin adezyon oluşumunu azalttığını öne sürenler de mevcuttur (65). Zedelenmiş peritonun suture edilmesinin iyileşme süresine ve yarannın kalitesine hiçbir etkisi yoktur. Aksine postoperatif oluşacak ağrı ve adezyon oluşumunu artırmaktadır. Peritona konulan suture iskemiyeye neden olur. Oluşan yabancı cisim reaksiyonu sonucu inflamasyon ve bunu izleyen iyileşme sürecini olumsuz etkilemektedir (9). İnsan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, cerrahi travmanın, peritoneal yüzeylerde, komşu visseraya yapışabilen fibrinden zengin bir matriks birikimine neden olan inflamatuvar bir reaksiyon başlattığını göstermiştir (56). Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma veya enfeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır veya adezyon oluşumunu engellemekte yetersiz kalmaktadır. Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda büyük önem taşımaktadır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en

son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşmektedir.

Sürecin 1–3. günlerinde fibrin jel matriksinde, lökositler, eritrositler, trombositler, endotel, epitel ve mast hücreleri, hücresele ve cerrahi debrisler oluşmaktadır. Daha sonra oluşan bu matriks kademeli olarak; makrofaj, fibroblast ve dev hücreleri içeren, damarlanan granülasyon dokusuna dönüşür. Fibrinin büyük kısmı 4. günde eriyip, yerini çok sayıda fibroblast ve bunların oluşturduğu kollajen yapısına bırakır. Bu yapının içerisinde, endoteliyal hücrelerin de bulunduğu küçük damar yapıları seçilmeye başlar. Beşinci ve onuncu günlerde fibrinojen ve kollajen yapısı tümü ile organize olmuştur.

Yaralanmadan sonraki 1 ile 2.ay arasında kollajen lifler, iğsi şekilli fibroblastlar ve az sayıda makrofajları hala içermektedir. Adezyon kalsifiye alanlar içerebilen fibröz bir bant şeklini almıştır. Altıncı ayın sonunda ise adezyonda hemosiderin içeren makrofajlar izlenir (56). Zamanla fibröz adezyonlarda remodelling oluşur ve genellikle ilerleyici olarak fibröz adezyonlarda bir zayıflama oluşmaktadır.

Fibrin depolanması ve fibrinolitik aktivite arasındaki denge bozulursa fibrinöz bantlar kalıcı olur ve proliferatif fibroblastlarla infiltrat olur ve daha sonra anjiogenez gelişir ve doku iskemisi mevcutsa adezyon oluşmaktadır (20). Herhangi bir nedenle periton irritasyonundan sonra adezyon oluşumundan sorumlu tutulan fibrinojenin fibrine dönüşümünde doku tromboplastinin önemi büyüktür (66). Tromboplastin kaynaklı fibrinin aşırı üretimi veya PAİ tip1 ile tip2'nin aktivitelerinde artış sonucu fibrinolizis tamamlanamaz.

İnflamatuar hücreler fibrinöz adezyonları invaze etmeye başladıklarında substans P, transforming büyüme faktör beta (TGF β) ve interlökin-1 (IL-1) gibi büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Fibroblastlar proliferatif olup fibröz adezyon oluşumuna neden olan ekstraselüler matriks (ECM) salgırlar. Substance P'nin kemotaktik, anjiogenik ve mitotik potansiyeli, özellikle fibrinolitik sistemi modüle etme gibi birçok açıdan anjiogenezi kolaylaştırıp artırabilir. Serozal inflammatuar reaksiyon ve takiben oluşan fibroblast proliferasyonunda trombositlerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir (27). Özetle, adezyon süreci doku inflamasyonu ile başlar, inflammatuar eksuda içerisine fibrin depolanır, fibroblast ile invaze olan fibrin,

kollajen depolanması ile organize olur ve kollajenin olgunlaşması ile kalıcı fibröz adezyonlar oluşur.

De novo adezyon oluşumu ile adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşumu mekanizmasının aynı olduğu şeklinde yaygın inanış vardır, bununla birlikte bu görüşü destekleyen deneysel veriler mevcut değildir. Hem klinik hem de deneysel araştırmalarda adezyon yeniden oluşum olasılığının de novo oluşum olasılığından daha yüksek olduğu bulunmuştur (67). Bu durum önceden hasar görmüş dokuda, doku iskemisi olasılığının daha yüksek olmasına bağlanmaktadır.

2.5 Adezyon oluşumu ve peritoneal fibrinolitik aktivite

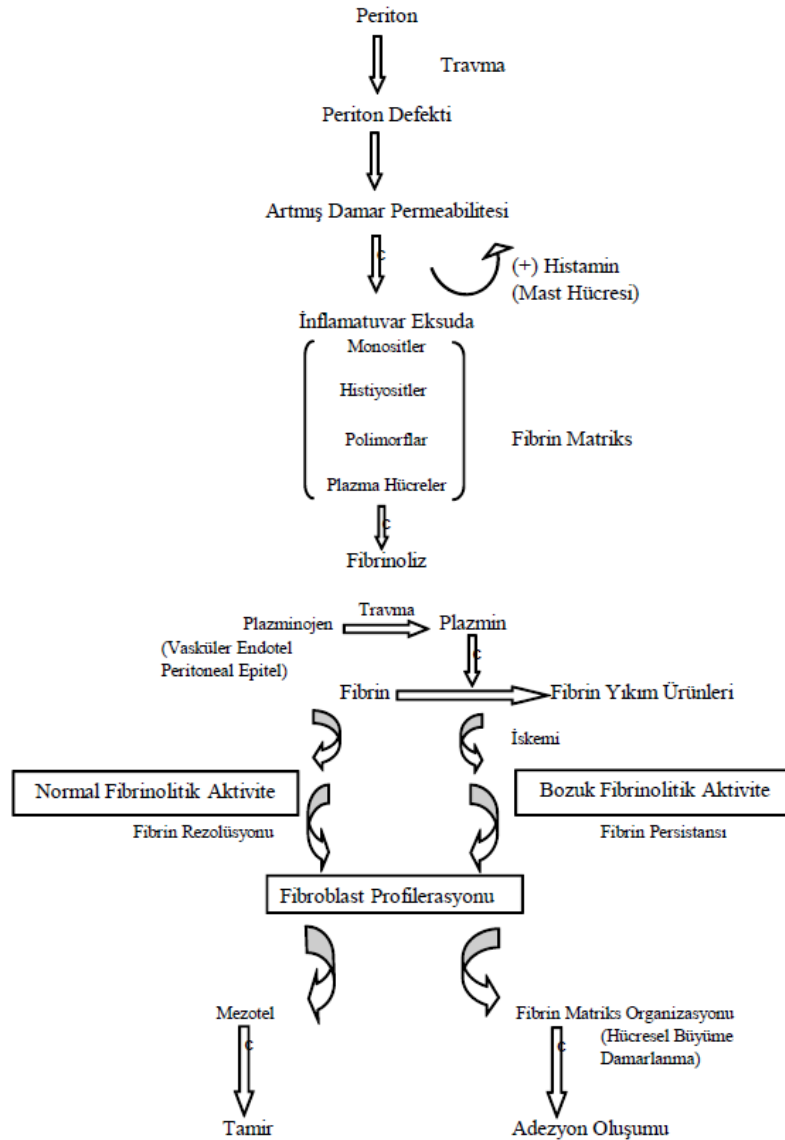
Fibrinolitik sistemin yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması intraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan başlıca etmenlerdir. Yara yerinde farklı hücre türleri arasında etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyaller mevcuttur. Normal peritoneal iyileşme olması için bu sinyaller optimal, net ve senkronize olmalıdır. Bu sinyallerde olan bir bozulma, kesinti veya aşırı oluşum durumu veya bozulma (iyileşmeme) ya da aşırı doku oluşumuna (adezyon) yol açmaktadır. Enzimatik çözünmeyle gerçekleşen fibrinolizis lokal salınan fibrinolitik faktörlerin etkisiyle oluşur ve yaralanmayı takip eden günlerde yapışıklık gelişmeden süreci normale çevirir. Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma fibrinolitik aktiviteyi azaltır. Cerrahi oksidatif stres doku plazminojen aktivatörü (tPA) aktivitesinin upregulasyonunu engelleyen önemli bir faktördür.

Peritoneal fibrinolitik aktivitede travma tarafından indüklenen lokal süpresyon adezyon oluşumuna yatkınlık oluşturmaktadır (54). Adezyon oluşumunda fibrinolitik sistem bozukluğunun önemli role sahip olduğuna ilişkin hayvan çalışmalarından kanıtlar edinilmiş olup aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceğine dair veriler de mevcuttur (68). Postoperatif dönemde lokal fibrinolitik aktivitenin azalmasının, adezyon oluşumunda ana faktör olan plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) seviyesindeki artışa sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Normal peritonda gösterilmemiş olan PAİ, inflamasyon halinde salınmaktadır. Travma, mezotelyal, endotelyal ve inflamatuvar hücrelerden PAİ 1 ve 2'nin salınımına neden olur, bu durum plazminojen aktivatörü(PA) azaltır. Böylece fibrozis gelişmekte ve fibroblast hücre yoğunluğu artmaktadır (69).

Bir çalışmada endometriotik odaklarda PA aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Bunun endometrioziste oluşan yapışıklıkların gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. Buckman ve ark. tarafından yapılan bir deneyde, deperitonize alanı açık bırakma ve fleb ile kapama sonrası fibrinolitik aktivite farkı araştırılmıştır. Sağlam periton yanındaki deperitonize duvarın fibrinolitik aktivitesinin çok iyi olduğu, fleb ile örtülen ve suture edilen bölgelerin üzerinde kalıcı adezyonlar oluştuğu gösterilmiştir (63).

Kalsiyum, plazminojen aktivatörlerinin sentezinde rol alan bir kofaktör olarak, inflamatuvar cevapta önemli bir yere sahiptir. Buna bağlı olarak kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon gelişimini engellemede etkili oldukları görülmüştür (70).

Lökosit infiltrasyonunun inhibisyonu, fibrinolitik sistemin artırılması kadar önemli olmayabilir. Lökositlerin iyileşme sürecindeki etkileri tümüyle negatif değildir. Çalışmalar makrofajlar ve ürettikleri tPA'nın periton iyileşmesindeki rollerinin kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (71).



Şekil 2. Cerrahi travma sonrası normal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumu (Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study. Br J Surg)

2.6 Peritoneal iyileşmede mediatörlerin ve stokinlerin rolü

Normal periton doku onarımı ve fibröz adezyonların oluşumuna yol açan işlemler mikroskobik düzeyde genişçe araştırılmıştır. Bu sürecin moleküler boyuttaki düzenleyici faktörleri ve mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır.

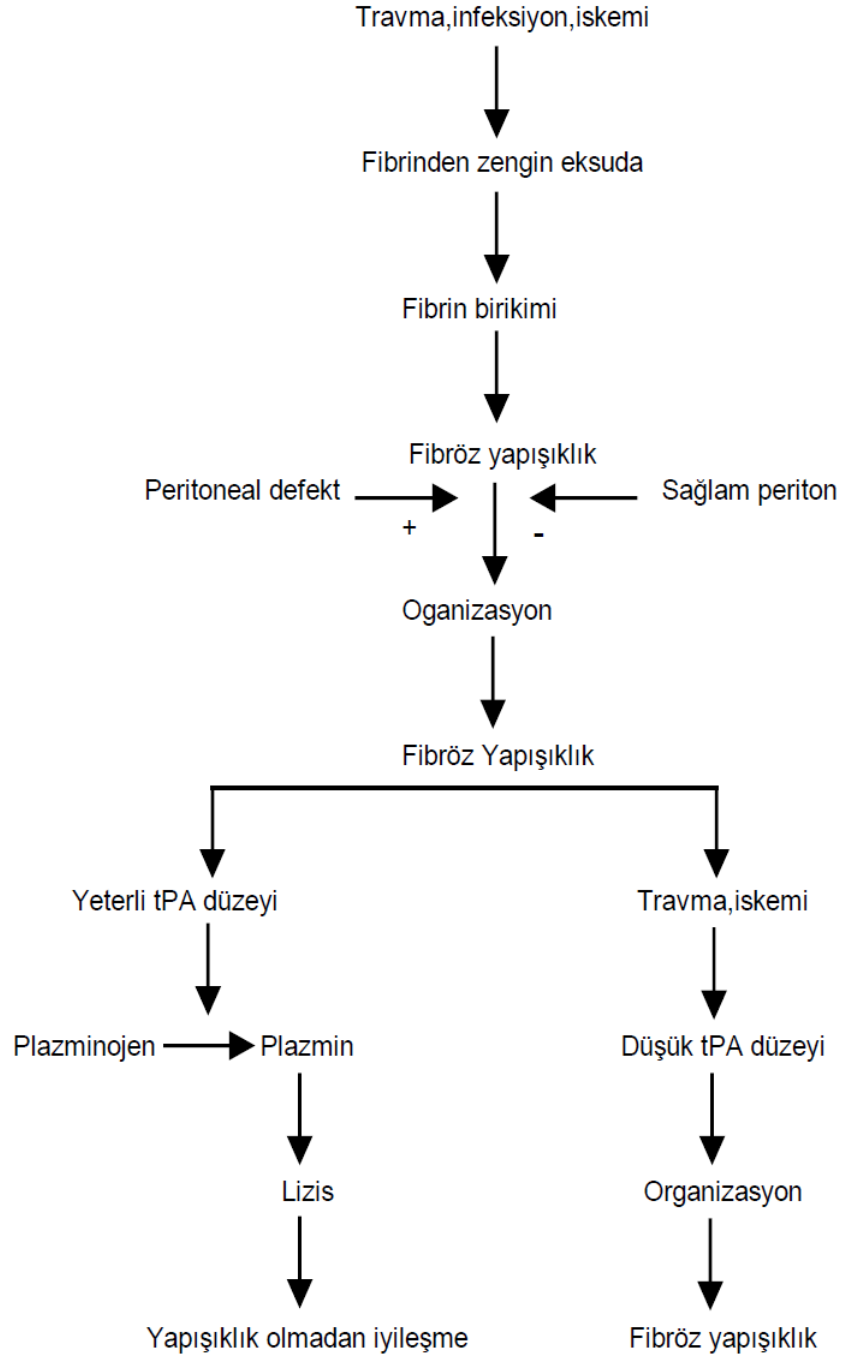
Fibrinolitik mekanizmaların yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması intraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan başlıca mekanizmalardır. Bu işlemler yaradaki farklı hücre türleri arasındaki etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyallerle düzenlenmektedir. Normal peritoneal iyileşme olması için bu sinyallerin yaralanmış dokudaki oluşumları optimal, net ve senkronize olmalıdır. Bu sinyallerde olan bir bozulma, kesinti veya aşırı oluşma durumu; dokunun iyileşmemesine ya da adezyonuna yol açmaktadır.

Bahsedilen bu sinyallerin bazıları aktive olan inflamatuvar ve immün hücrelerin ürünleri olarak belirtilen, inflamasyon ve immünite ile ilgili faktörlerdir. Aktive olmuş makrofajlar büyümeyi indükleyici ve sitotoksik özellikleri olan yüzün üzerinde maddenin ekspresyonunu gerçekleştirir, sentezler ve salgılamaktadır. Bunlardan başlıcaları; Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF- α), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF), Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF- β), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnterlökin (IL), Tümör Nekroz Faktör (TNF- β), Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)dür. Bu maddeler makrofajlar veya yara yerindeki diğer hücrelerden salınarak yara yerindeki çeşitli hücreler olayların lokal mediatörleri olarak görev görürler. Bu maddeler travmaya cevap olarak yara yerinde oluşacak inflamatuvar ve immün cevapları, inflamatuvar hücreleri, mezotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin göçlerini ve mitozlarını, hücrelerin farklılaşmasını, anjiogenezisi, ekstraselüler matriks olaylarını ve apoptozisi içeren hızlı doku reorganizasyon olaylarını yönetmektedir (49).

Yara yerinde farklı hücre tipleri arasında haberleşmeyi sağlayacak büyüme faktörleri ve sitokinler hakkında olan bilgilerimize rağmen, normal peritoneal iyileşme için optimal çevreyi hazırlayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak çözülememiştir. Peritoneal doku iyileşmesini sağlayan büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkilerini iki seviyede incelemek gereklidir. İlki, doku yaralanması alanında lokal olan salgı ve sentezleri, ikincisi ise peritoneal sıvıdaki faktörlerin etkisidir. Peritoneal sıvıdaki faktörler çoğunlukla normal koşullarda periton sıvısında olan yerleşik makrofajlardan salgılanırlar (3).

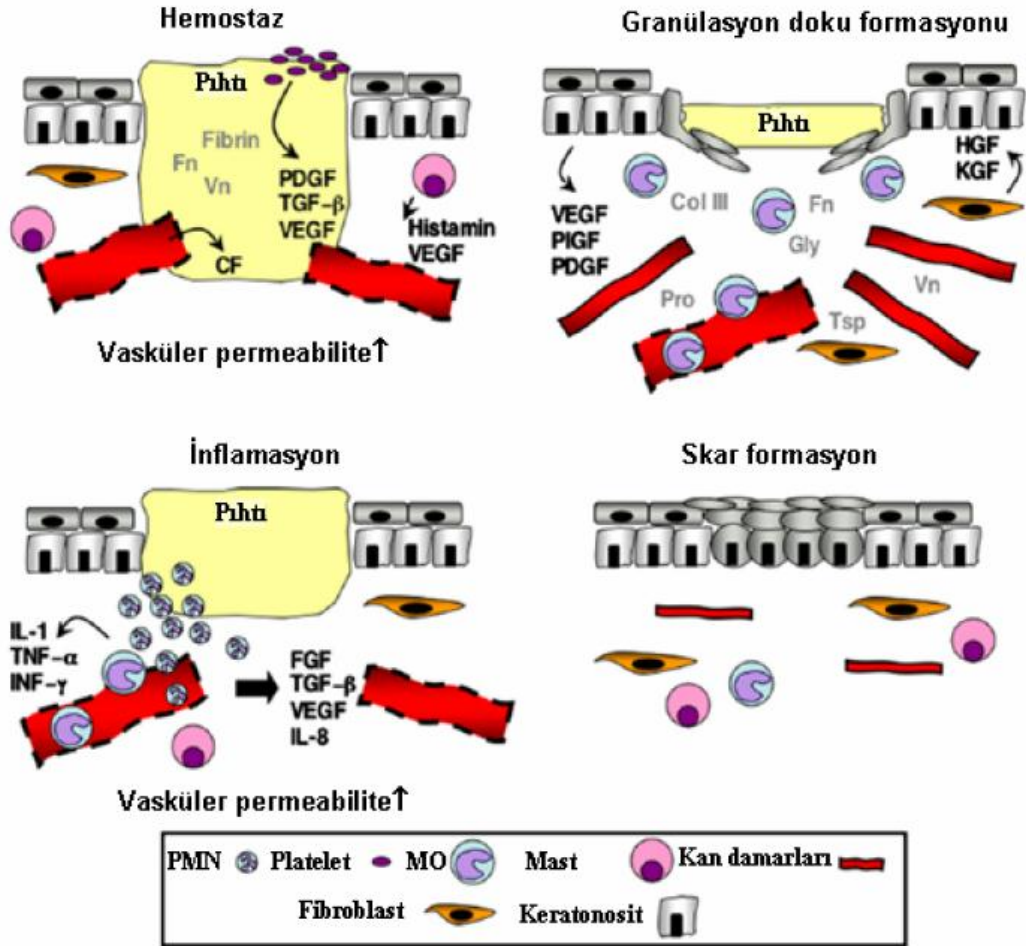
Üreme çağındaki kadınların peritoneal inflamatuvar hücrelerinin sayısı menstrüel siklusun dönemine göre değişiklikler göstermektedir. Endometriozis, doku yaralanması veya intraperitoneal bir inflamasyon durumunda hem periton sıvısında hem de yara alanındaki makrofaj sayısı anlamlı olarak artmaktadır (3). Bu makrofajların salgıladıkları ürünlerin sentez ve salınımında artma olur. Bu aktivasyon işlemi ise kompleks, multifaktöriyel, normal ve iyileşme durumlarını içeren bir süreçtir.

Yaralanma sonucu aynı bölgede açığa çıkan kollajen ve debris ürünleri trombositlerin buraya agregasyonuna neden olmaktadır. Aktive trombositlerden PDGF, TGF- β salınmakta ve trombüs oluşmaktadır. Trombositlerden salınan bu polipeptid yapısındaki mediatörler inflamatuvar hücre göçü ve hücre sel yapışmanın sağlanmasında esas rolü oynayan faktörlerdir. Salgılanan PDGF fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır. Ayrıca fibrin yıkım ürünleri de lökositler için kemotaktik ajanlardır. Önemli olarak 3. ve 4. günlerde nötrofillerin yerini alan makrofajlar neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunda etkili maddelere sahiptir(3). Periton yaralanmaları ve uterusun horn yaralanmalarında, iyileşme sırasında fibröz adezyonlarda TGF- β , IL-1, IL-3, IL10, TGF- α , GM-CSF, IFN- γ Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonları olduğu gösterilmiştir. Travma sonrası 7. günde bu sitokinler için mRNA ve proteinlerin ekspresyonları artar. Travma bölgesinde sentezlenen bu maddelerin doku onarım işlemini doğrudan etkiledikleri düşünülmekteyse de, beraberinde periton sıvısındaki maddelerin de indirek olarak etkili olabileceği düşünülmektedir (72).



Şekil 3: Modifiye adezyon patogenezi

(Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention panel discussion and summary. Eur J Surg Suppl 1997;(577):56-62).



Şekil 4: Angiogenesisiz ve skar oluşumu

(Cotran RS, Kumar V, Collins T. editors. Neoplasia in: Pathologic Basis of Disease. 6th. Edition. Philadelphia, WB Saunders Company 1999: 260-327)

2.7 Cerrahi Teknik ve Adezyon

Adezyon oluşumundan korunmada en önemli unsur serozal hasarı sınırlandırmaktır. Serozal hasar ya adezyonların kaldırılması gibi direkt ya da dokuya kaba davranılması, kurulama, cerrahi ışık altında uzamış cerrahi işlemler gibi indirek faktörler ile de oluşabilir. Mikro-cerrahi tekniklerle doku yaralanmasını en aza indirmek, fizyolojik sıvılarla yapılan sık irrigasyonlarla dokuları ıslak tutmak, dikkatli bir hemostaz ve gerekirse mikroskop kullanımı başlıca alınabilecek önlemlerdir.

Operasyon çeşidi olarak lazerin kullanıldığı ameliyatlarda az adezyon geliştiğini savunanlar (73) olsa da, yapılan araştırmalarda elektro mikro cerrahi veya mekanik doku kesimine göre adezyon azaltıcı etkisi gösterilememiştir (74). Laparoskopik cerrahi sonrası daha az adezyon geliştiğini gösteren çalışmaların yanında laparoskopik cerrahiden sonra da açık cerrahiyle benzer oranlarda adezyonların oluştuğunu gösteren çalışmalar da vardır (4). Laparotomi sonrası reoperatif laparoskopilerde, farklı tip laparotomi insizyonlarının adezyon oluşumuna farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. Orta hat insizyonlarda tespit edilen adezyon oranları Pfannenstiel insizyonlara göre daha yüksektir (75). Laparoskopik cerrahinin adezyon oluşumundaki etkisi kesin olarak bilinmese de, peritonla kaplı yüzeylerin dış ortamla temasının azalması, cerrahi ışıkla temas etmemesi, çevre dokuların manipülasyonunun minimal olması, peritoneal hasarlanmanın daha az olması ve postoperatif takibin azalması sebebi ile yararlıdır.

Cerrahi bir girişimden sonra bütünlüğü bozulan normal anatomik yapının, olabildiğince ameliyat öncesi görünüm ve şekline getirilmesi herkesçe kabul edilen ve mantıklı görünen, kökleşmiş bir cerrahi kuraldır. Oysaki zedelenmiş peritonun sütüre edilmesinin iyileşme süresine ve yaranın kalitesine hiçbir etkisi yoktur. Aksine postoperatif ağrı ve adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir. Peritoneal koterizasyon ve sütür ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı, derin submezotelyal dokuda kanama ve nekrozun oluştuğu gözlenmiştir. Böylece periton yaralanmalarının sütür materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (76).

Operasyonlarda kullanılan sütür materyalleri, operasyonun başarışı için diğer faktörler kadar önemlidir. Bilindiği gibi operasyonlar sırasında kesilen veya defekt oluşturulan serozal yüzeylerin onarılması için kullanılan sütür materyalleri yabancı cisim reaksiyonu, sütürler etrafında mikroabseler ve mikro plastronlar oluşturarak adezyon oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle sütür materyallerinin özellikleri, iğnelerinin çapları, dayanıklılıkları ve Őekilleri nemlidir.

Alınabilecek cerrahi tedbirler Őu Şekilde sayılabilir (77).

- Özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalıdır.
- Yeterli hemostaz yapılmalı, batın içinde operasyon sonunda kan bırakılmamasına zen gösterilmelidir.
- Omentum koruyucu örtü olarak kullanılmalıdır.
- Dokuların aşırı manipülasyonundan kaçınılmalı, batın içinde iskemik doku bırakılmamalıdır.
- Granülom oluşturabilecek keten ve ipek gibi sütür materyalleri kısa kesilmeli, talk ve nişasta gibi maddeler batından uzak tutulmalıdır.
- Peritoneal defektleri mümkünse gerginlik oluşturmadan onarılmalı, gerginlik oluşuyorsa açık bırakılmalıdır.
- Sütür materyali, en az reaksiyon vereninden ve mümkün olanın en incesinden seçilmeli, aşırı sütür materyali kullanılmamalıdır.
- Bakterilerin de etiyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak enfeksiyon ile mücadele edilmelidir.
- Bağırsakların operasyon sırasında su kaybetmesine ve kurummasına engel olunmalıdır.

2.8 Adezyon ve İskemi İlişkisi

İntraperitoneal adezyon oluşumunu indükleyen faktörlerden ilk tanımlananı iskemidir. Klinik ve deneysel çalışmalarda biriken yüz yıllık gözlem ve bilgiyi çok iyi değerlendiren Ellis, yapışıklığa yol açan asıl etkenin doku iskemisi olduğunu göstermiş, peritonun var olup olmamasından çok iskemi varlığının daha önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (78).

Günümüzde yapılan çalışmalarda da peritonda iskemi oluşturan her etkenin adezyon oluşumunu başlattığını ispatlanmıştır (79).

İskemik periton, fibrini yıkabilme kabiliyetini kaybetmektedir. Ayrıca iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkımını da azaltır. Son çalışmalar iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynadığını göstermiştir (78, 80).

İskemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumu artar ve canlılarda bulunan antioksidan komponentler bunlarla baş edemez duruma gelir ve geri dönüşümsüz bir haraplaşmaya maruz kalmaktadır. Doku iskemisi sırasında oluşumu artan serbest oksijen radikallerinin kaynağı organa göre değişmekle birlikte katekolaminler, mitokondri, serbest yağ asidi metabolitleri, nitrik oksit, lökositler ve ksantin oksidazdır (80, 81). Bazı çalışmalarda inflamatuvar mediatörler ve reaktif oksijen radikallerinin adezyon oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir (53, 82).

Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir, membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine yol açmaktadır (83). Hücre membranı disfonksiyonu da, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Malondialdehit, lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılmaktadır (84, 85). Plazma MDA ve doku MDA seviyeleri serbest radikallerin bir indikatörü olarak ölçülmektedir.

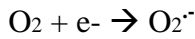
2.9 Serbest Radikaller

Atomun yapısını oluşturan elektronlar, orbita adı verilen yörüngede çiftler halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp tek olarak bulunurlar. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilmektedir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi (O^{\cdot}) ile gösterilmektedir (86-87). Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir.

Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlamaktadır. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girmektedir. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler (ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H_2O 'ya indirgenmektedir (86-88-89-90-151).

2.9.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^{\cdot})

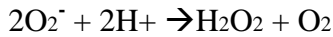
Süperoksit radikali, tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelmektedir (91-89).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır(151).

2.9.1.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, O_2^{\cdot} 'nin enzimatik olarak iki elektron alması ya da O_2^{\cdot} 'lerin enzimatik/non enzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşmaktadır (86).



Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir (86).

2.9.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (OH^\cdot) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşmaktadır ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^\cdot + \text{OH}^\cdot$).

2.9.1.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Doymuş yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO^\cdot) meydana getirir ve lipid peroksidasyonu (LPO)'nu başlatabilir(89).

2.9.1.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler

Serbest radikal artırıcı faktörler eksojen ve endojen olmak üzere iki grupta toplanabilir (89). Bunlar aşağıdaki şekildeki gibi sıralanabilir;

2.9.1.5.1. Eksojen faktörler

- Diyetel faktörler: Doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obezite), hayvansal proteinlerden zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması
- Çevresel faktörler: Sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon
- İlaçlar: Kemoterapötik ilaçlar (adriamisin), glutatyon tüketen ilaçlar

2.9.1.5.2. Endojen faktörler

- Yoğun egzersiz, sedanter yaşam
- Stres
- Doku hasarı ve kronik hastalıklar
- Diyetel antioksidan alımını etkileyen koşullar (malabsorbsiyon, kolestaz) olarak belirlenebilir.

Sonuçta serbest oksijen radikalleri iskemi ve sonucunda oluşan doku hasarı ve kapiller permeabilite artışından sorumlu toksik metabolitlerdir. Bu da adezyon oluşumunda ilk basamak olan transüstasyon ve bunun fibrinöz bir eksudasyona dönüşmesi sürecinde en önemli rolü serbest oksijen radikallerinin oynadığını göstermektedir(78,151).

2.9.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sağlıklı bireylerde oluşan ROS ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge söz konusudur.

Bu dengenin bozulması oksidatif stresle sonuçlanmaktadır (89). Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenmektedir (92,151).

2.9.2.1. Endojen Antioksidanlar

a- Enzimatik antioksidanlar (mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz).

b- Enzimatik olmayan antioksidanlar (vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, miyoglobulin, albumin, bilirubin ve glutatyon)

2.9.2.1.1 Enzimatik Antioksidanlar

2.9.2.1.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit genel olarak, zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidrosil radikali, $1O_2$ ve organik radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca $O_2^{\cdot-}$ -den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GSH-Px'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanılmaktadır (92).



Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H_2O_2 ise CAT ile H_2O 'ya indirgenmektedir (92).

2.9.2.1.1.2. Glutatyon Redüktaz (GSH-Redüktaz)

Redükte glutatyon (GSH)'un yüksek konsantrasyonları ve okside glutatyonun (GSSG) düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gerekmektedir. Redükte glutatyon, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfidrilleri oluşturmaktadır. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş GSH'ın tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekmektedir.

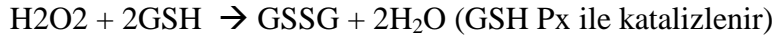
Glutatyon redüktaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizlemektedir (89).



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir(92,151).

2.9.2.1.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan esas olarak GSH-Px enzimi sorumludur. Glutatyon peroksidaz, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte olan bir enzimdir.



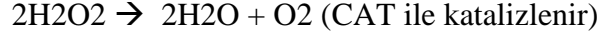
Glutatyon peroksidazın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Eritrositlerde oksidan sisteme karşı en etkili antioksidandır (89).

2.9.2.1.1.4. Glutatyon transferaz(GST):

Glutatyon (y glutamil sisteinil glisin) glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. GST glutatyonu redükte ederek kimyasal toksisite ve oksidatif strese karşı hücreleri koruyan bir faz II detoksifikasyon enzimidir. GST'lar ve onların merkaptürik asit biyosentezindeki rolleri ilk kez 1961' de Booth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. GST'lar membrana bağlı ve sitoplazmik olmak üzere ikigrupta incelenmektedirler. Ksenobiyotik metabolizmasında glutatyonun rolü;faz I enzimlerince oluşturulan reaktif türlerin glutatyon ile konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engelleyerek hücre hasarını önlemesi şeklinde gerçekleşmektedir (93).

2.9.2.1.1.5. Katalaz

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan hem enzimidir. Hidrojen peroksidin O₂ ve H₂O indirgenmesini katalizler (89).



2.9.2.1.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar

1. C vitamini (Askorbik Asit): Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, O₂·-, peroksit ve OH· radikalleri ile reaksiyona girerek bir ara ürün semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidro askorbik asiti oluşturmaktadır. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki LPO'nu önlemektedir (94).

2. E vitamini (α-tokoferol): Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu serbest radikal temizleyicisidir. Ayrıca OH· radikali, peroksi radikali ve O₂·- ile direk olarak reaksiyona girmektedir (94).

3. β karoten: A vitamini ön maddesi olan β karoten etkili bir O₂ ve radikal tutucu antioksidandır (94).

4. Melatonin: Pineal bezden salgılanan vücutta birçok etkisine ek olarak direk radikal temizleyici, indirek olarak da antioksidan enzim düzeylerini artıran ve nitrik oksit (NO) sentetaz gibi prooksidatif enzimleri baskılayarak antioksidan etki gösteren bir hormondur (89).

5. Glutatyon (GSH): Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Glutatyon, proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlamaktadır. Glutatyon eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini oksidatif hasara karşı korumada hayati önem taşımaktadır (89).

2.9.2.1.3. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar

Bazı durumlarda ürik asit, sistin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynamaktadır (89-151).

2.9.2.2. Eksojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol)

NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler)

Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin)

Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (ibuprofen)

Demir tutucuları (desferroksamin, EDTA)

Rekombinant SOD (r-SOD)

Besinlerdeki doğal antioksidanlar. A, C, E vitamini ve β karoten

Nötrofil adezyon inhibitörleri

Asetil sistein, mannitol

Melatonin

Tablo 1: Adezyonları azaltan adjuvanların sınıfları ve etki mekanizmaları(17).

I. Fibrinolitik ajanlar (fibrinolizisi ve plazminojen aktivatörlerini uyarırlar)

Fibrinolizin	Kimotripsin
Streptokinaz	Tripsin
Ürokinaz	Pepsin
Hyaluronidaz	Plazminojen aktivatörleri

II. Antikoagülanlar (fibrin ve pıhtı gelişimini önlerler)

Heparin
Sitratlar
Oksalatlar

III. Anti-inflamatuvar ajanlar (vasküler geçirgenliği ve histamin salınımını azaltır, lizozom stabilitesi sağlarlar)

Kortikosteroidler	Progesteron
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar	Kalsiyum kanal blokerleri
Anti-histaminler	Kolşisin

IV. Anti-iskemik, Anti-oksidan ajanlar (serbest oksijen radikal oluşumunu veya etkilerini engeller)

Vitamin E
Katalaz
SOD
Trimetazidin
Metilen mavisi
Allopurinol
Melatonin

V. Antibiyotikler (enfeksiyonu önlerler)

Tetrasiklinler
Sefalosporinler

VI. Mekanik ayırıcılar [yüzeyleri ayırırlar veya hidroflotasyon (sıvı içinde yüzdürerek) ile ayırma yaparlar]

Intra-abdominal verilenler

Dekstran
Kristaloit solüsyonlar
Karboksimehil selüloz
Hyaluronik asit
Poloksamerler

Bariyerler

Omental greftler
Fetal membranlar
Gore-Tex
Okside selüloz
Fibrin Glue

2.10 Postoperatif Adezyonları Önleme Prensipler

2.10.1. Fibrinolitik Ajanlar

Peritonda travma sonucu oluşan fibrini parçalayarak, peritoneal adezyonların oluşumunu engelleyen ilaçlardan başlıcaları streptokinaz, streptodornaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'dür (95). t-PA'nın streptokinaz ve ürokinaza göre nonallerjik olması ve kan pıhtılaşma üzerine fazla yan etki olmaması gibi birtakım üstünlükleri vardır. Bu maddenin hayvan modellerinde adezyonların kalite ve dansitesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (96). Digestiv enzimler olan pepsin ve tripsinin günümüzde kullanılmamaktadır ve sadece tarihi önemi mevcuttur.

Pankreatik ekstre olan kimotripsin uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Jarvinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intraperitoneal olarak verilen dekstran ve kimotripsin ile dekstran, kimotripsin ve hidrokortizon kombinasyonları ile adezyon oluşumunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (97).

2.10.2. Anti-koagülan Ajanlar

Heparinin İnterceed ile kombine edilerek kullanıldığı bir çalışmada, adezyon oluşumunu belirgin olarak azalttığı bulunmuştur (98). Vitamin E, düşük molekül ağırlıklı heparin ve metilen mavisi ile yapılan bir çalışmada postoperatif adezyon oluşumunu düşük molekül ağırlıklı heparinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (99).

2.10.3. Anti-inflamatuvar Ajanlar

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ödem oluşumu, lökosit göçü ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan prostoglandin sentezini, araşidonik asit metabolizması üzerinden inhibe ederler. Prostoglandin sentezini inhibe eden NSAİİ 'ın (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar) adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (100). Sık kullanılan NSAİİ indometazin, oksifenbutazon ve ibuprofendir (101, 102). Güvenal ve arkadaşları siklooksijenaz 2 (COX2) inhibitörü olan nimesulidin postoperatif adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (103).

Steroidler doku yaralanmasına karşı oluşan ilk inflamatuvar cevabı, vasküler permeabilite değişikliklerini azaltarak, fibroblast proliferasyonunu engelleyerek azaltırlar. İmmüsupresif etki ile sitokin oluşumunu ve salınımını engellemektedir (104).

Binda ve arkadaşlarının yaptığı deneysel laparoskopik hayvan modelinde dekzametazonun adezyon oluşumunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (105).

Diltizem, verapamil ve nifedipin adezyonlarla ilgili deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, bu ilaçların invitro koşullarda adezyon oluşumunu etkilediği, vazo aktif mediatörleri ve mikro vasküler geçirgenliği azalttığı, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve hücreleri granüositlerin etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum salınımını azaltırlar ve peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle de histamin ve lökotrienlerin sekresyonunu inhibe ederek peritoneal adezyonu başlatan mekanizmayı durdururlar (105-106).

Progesterinlerin hem antiinflamatuvar hem de immüsupresif etkileri vardır. Antikor üretimini azalttıkları ve lökosit göçünü inhibe ettikleri rapor edilmiştir (107).

Travmaya, iskemiye, yabancı cisme, hasarlanmış dokuya cevap olarak histamin salınır. Antihistaminikler fibrin içeren sıvının transüstasyonunu sınırlamaya çalışır ve bu sebeple adezyonun matriksinin gelişimini engellemektedir (49). Mast hücreleri adezyon oluşumunun ilk aşamasındaki seroanginoz sıvının damarlardan sızmasını uyaran çeşitli mediatörlerin salınımından sorumludurlar (histamin, serotonin, PAF, LTD4, PGD2 gibi eikosanoidler ve çeşitli proteazlar vs.)(49).

2.10.4. Anti-iskemik-Antioksidan Ajanlar

Adezyonların oluşumunda iskeminin önemi ve iskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkilerinin anlaşılması dikkatleri bu radikallerin oluşumunun önlenmesi üzerine çevrilmesine neden olmuştur. Serbest oksijen radikal oluşumunu ya da etkilerini engelleyen maddeler ile yapılan çalışmalarda bildirilen başarılı

sonuçlar iskemik dokuda oluşan bu radikallerin adezyon oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir (78, 105).

Antioksidan, anti agregan ve antiinflamatuvar etkisi nedeni ile çalışmalarda kullanılan E vitamininin adezyon azaltıcı etkisi gösterilmiştir (53, 108). SOD, katalaz, allopurinol ile yapılan çalışmalarda adezyonların önemli oranda daha az oluştuğu gösterilmiştir (105). Yüzbaşıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada antioksidan olan katalazın intraabdominal adezyon oluşumunu sınırlandırdığı gösterilmiştir (16).

Metilen mavisi süperoksit oluşumunu SOD'ın etkisine benzer şekilde engellemektedir. Bununla birlikte SOD'dan farklı olarak dşuk molekül ağırlıklı ve özellikle yağda çözünür olması dokulara çok etkin şekilde penetre olmasını sağlamaktadır.

Süperoksit oluşumunun engellenmesi ile ondan türeyen, doku hasarı ve kapiller permeabilite artışından sorumlu olan hidroksil radikali oluşamaz. Bu yolla adezyon oluşumunda ilk basamak olan doku hasarı ve eksuda birikimi büyük oranda nlenmiş olur (53, 43).

Melatonin en potent serbest radikal önleyici maddelerdendir. Melatonin serbest radikal önleyici etkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır ve iskemik hasar ve doku hasarı önlemede başarılı bulunmuştur (110-111).

2.10.5. Antibiyotikler

Oral, parenteral, intraperitoneal antibiyotik uygulamalarının hayvan deneylerinde bakteriyel peritonit olmaksızın postoperatif adezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Mikrobik antijenlerin peroperatif translokasyonu, laparotomi sırasında oluşan mekanik travma ve hipoksiye bağlı peritoneal doku ve hücresel cevabı arttırdığı düşünülmektedir. Aytan ve arkadaşlarının bir novel antibiyotik olan linezolid ile yaptıkları deneysel çalışmada linezolidin postoperatif adezyonları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (112).

2.10.6. Mekanik Ayırıcılar

Adezyonları önlemek için doğal zarlar, sentetik bariyerler, peristaltizmi artıran ajanlar, ortama konulan kaygan sıvılar ve yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlar kullanılmıştır (4, 49, 113, 115). Abdominal kavite içindeki kontaminan maddelerin aspirasyonunu sağladığı ve bakterilerin konsantrasyonlarını azaltarak abdominal kaviteyi temizlediği düşünülerek, intraoperatif lavaj, cerrahi pratikte kullanılan bir yöntemdir. Kristaloitler ve kolloidler sıklıkla bu amaçla kullanılır. Birçok çalışmada kristaloit ve kolloidler postoperatif adezyon önlemede pek başarılı bulunmamıştır. Ancak adezyon koruyucu etkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur (113). Yüksek molekül ağırlıklı sıvılardan dekstran 70 ve dekstran 40 antiadeziv olarak kullanımda adezyon oluşumunun azaldığını rapor eden çok sayıda çalışma vardır (114-116). Bazı çalışmalarda ise bunun aksi rapor edilmiştir (14, 117).

Poloxamer 407 oda ısısında likit formda bulunan, vücut ısısında ise solid jel halini alan, biyolojik uyumlu absorbabl bir polimerdir. %35'lik konsantrasyonda adezyon oluşumunda dramatik bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Hemostatik özellikleri de olması onu laparoskopide kullanışlı hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda Poloxamer 407'nin adezyonları azalttığı gösterilmiştir (14).

Adezyon bariyerlerinden İnterceed ve Gore-Tex cerrahi membranın başarılı olduklarına dair birinci düzey kanıta sahiptirler (118). Hemostatik ajan olarak kullanılan surgicelden geliştirilerek ortaya çıkan İnterceed, okside edilerek yenilenmiş selülozdan oluşmuştur. İntraperitoneal olarak daha uzun süre kalabilir. Gore-Tex hücresel geçişi engelleyen 8 yıl gibi uzun bir süre kalabilen, non reaktif, nonabsorbabl ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayan bir maddedir (14, 119).

İnsan fibrin sealant (Fibrin Glue) insan kan ürünlerinden elde edilir. Absorbabl bir bariyer oluşturularak lokal hemostazı ve yara iyileşmesini arttırarak, fibrin oluşumunu en aza indirerek etkili olduğu düşünülmüştür (4).

Seprafilm[®], Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioesorbe olabilen membran bir materyaldir, 1990'lardan itibaren postoperatif adezyonları azaltmak amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır.

Hyalüronik asit, doğal olarak oluşan anyonik bir polisakkarittir (120). Bağ doku, deri, kıkırdak ve sinovyal sıvıda bulunmaktadır. Hücre dışı matriksin ana bileşenidir. Oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahip, hidrofilik yapıdadır(151).

Serozal yüzeyleri kaplama ve yağlama özelliğine sahip viskoelastik bir yapıya sahiptir (58). Karboksimetilselüloz anyonik bir oligosakkarittir. Polimeri daha hidrofilik yapan grupları içeren bir sellüloz türevidir. Hyalüronik asit–karboksimetilselüloz (Seprafilm®) şiddetli postoperatif adezyonların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun bir materyaldir. Hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde yedi gün süre ile kalır. Yaklaşık bir dakikadan daha az sürede sulanır, iki dakikadan daha az sürede ağırlığının sekiz katı su tutabildiği gösterilmiştir. Hacim artışına karşın 10 dakikada 6.4'ten sıfıra düşen atmosfer basıncı dokuya hasar veren herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Hyalüronik asit komponenti vücuttan 28 gün içinde tamamen temizlenir, karboksimetilselüloz ise vücuttan daha az oranda temizlenir. Farmakolojik işleyişin tersine daha düşük sistemik yan etki riskiyle birlikte daha yüksek bir etkinlik izlenmektedir (121).

Seprafilm uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki yapışıklığa yol açan oluşumları engellemektedir. Hyalüronik asit ve karboksimetilselülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) ortamda kan olduğunda bile kullanılabilir (122). Abdominopelvik kaviteye, batın kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Membran kuru tutulmalı, cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Uygulanana kadar dokular ile temas etmemelidir, temas etmesi halinde hafif irrigasyon ile kaydırılabilmektedir. Hyalüronik asitten elde edilmiş bariyerler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan yapışıklıkların kantitatif olarak % 50'ye varan oranlarda azaldığını göstermiştir (123). Deneysel modellerde Seprafilm'in kullanımının serozal dokuları düzenli bir şekilde ayırarak fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı gösterilmiştir.

Tüm yararlı etkilerine ek olarak hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbabl membran (Seprafilm®) ile ilgili problemler de vardır. İlk olarak film şeklinde olduğu için kullanımı özel bir beceri gerektirmektedir. Bu yapısal sorun seprafilmin laparoskopik operasyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır (124).

Ülkemiz koşullarında Seprafilmin en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır. Bu konuda bir çalışma olmamasına karşın bir hastada kullanılacak 3-4 adet Seprafilm toplam operasyon maliyeti kadar ek bir yük getirmektedir. Bu nedenle daha az maliyetli bir ürün kullanmak özellikle ülkemiz için çok daha büyük bir önem arz etmektedir.

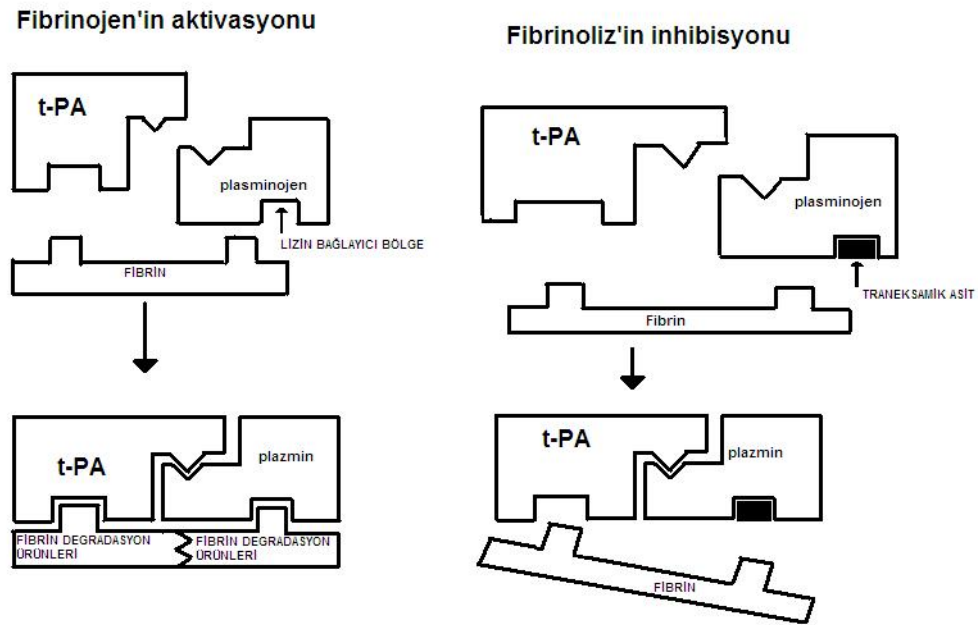
2.10.6.7 Traneksamik asit

Traneksamik asit (*Transamin®*, *Cycklokapron®*, *Exacyl®*, *Cyclo-f®*) antifibrinolitik etkinliğini plazminojen üzerindeki lizin bağlayan bölgeleri reversibl bloke ederek fibrin degradasyonunu önleyen sentetik lizin türevidir. Damar hasarı olan bölgede, koagülasyon yolağının ürettiği trombin, fibrin monomerleri oluşturmak üzere plazmada çözünür fibrinojenden küçük peptitlere ayırmaktadır. Bu non-kovolen bağlarla tutunan fibrin monomerleri formu, çözünmez fibrinlere polimerize olmaktadır. Trombin tarafından aktive edilen faktör 13 fibrin molekülleri arasında kovalen bağlar oluşumunu katalize ederek pıhtı formasyonunu oluşturmaktadır. Bu çözünmeyen fibrin agregatları, trombosit agregatlarıyla hasarlı damar lümenini tıkayarak kanamayı önlemektedir (125).

Fibrin depolanması fibrinolitik sistemide aktive ederek hasarlı damarda açık lümen olacak şekilde yapılanmasına yardım eder (126). Fibrinoliz, plazminojen aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Plazminojenin plazmine dönüşümü endotel hücrelerinden salınan doku plasminojen aktivatörleri (t-PA) ile gerçekleşir. Fibrinojenin fibrine dönüşümüyle, plazminojenin lizin bağlanma bölgelerine bağlandığı lizin rezidüleri oluşur; plazminojen plazmine dönüşür. Plazmin fibrini önce büyük X ve Y fragmanlarına parçalar sonra küçük fragmanlarına parçalamaktadır. Aşırı fibrinoliz, fibrinolizi yavaşlatan PAI-1 gibi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) ve plazmada bulunan hızlı şekilde plazmini inaktive eden a2- antiplazmin gibi plazmin inhibitörleriyle önlenmektedir.

Pıhtı formasyonu oluşmasındaki defektler veya fibrinin hızlı ve aşırı yıkımı, şiddetli ve tekrarlayan kanamalara yol açmaktadır.

Bu istenmeyen aşırı fibrin yıkımı fibrin yapısını stabilize eden antifibrinolitik ilaçlarla önlenabilir. Traneksamik asit [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] insanda antifibrinolitik aktivitesi olan sentetik amino asit lizin türevidir. Traneksamik asidin trans-izomer formunun aktivitesi 1964 tarihinde tanımlanmış, o tarihten itibaren çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır (127).



Şekil 5: Traneksamik asit etki mekanizması

(Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. Biochim Biophys Acta 1981; 673: 75-85).

Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi, ilacın plazminojenle yaptığı geri dönüşümlü kompleks yapı sonucunda ortaya çıkmaktadır. İnsan plazminojeninin içerdiği lizin bağlayıcı bölgeler sadece sentetik antifibrinolitik aminoasit türevleri için değil, a2- antiplazmin ve fibrin içinde önemli etkileşim bölgeleridir(128).

Lizin bağlanma bölgelerinden biri traneksamik asit için yüksek affinitesi varken, diğerlerinin düşük affinitesi vardır.

Traneksamik asit, plazminojen üzerindeki yüksek affiniteli lizin bağlayıcı bölgelere bağlanmaktadır. Bu şekilde plazminojen ve plasmin ağır zincirinin, fibrin monomerlerinin lizin rezidüleriyle olan etkileşimini hemen hemen tümüyle bloke eder(129). Bağlayıcı bölgelerin traneksamik asitle doygunluğa ulaşmasıyla, plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanması engellenir. Bu süreç fibrinolizi geciktirir, çünkü plazmin oluşmasına rağmen fibrinogen ve fibrin monomerlerine bağlanamaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

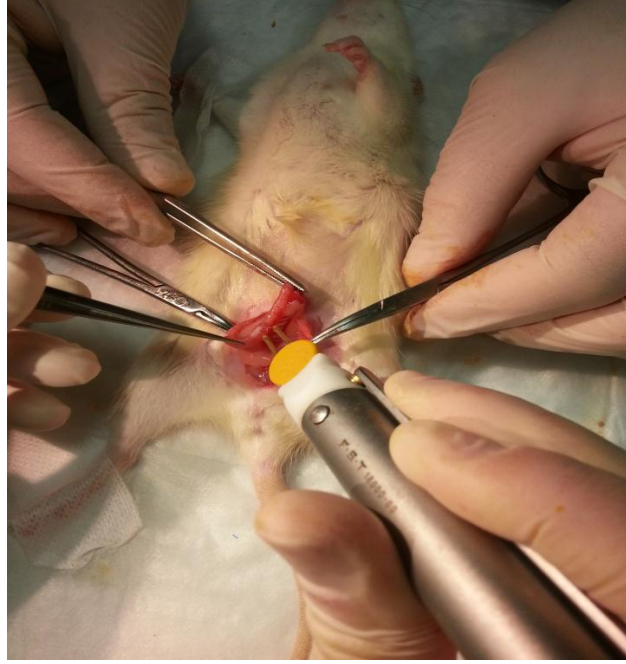
Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onam alındıktan sonra deneylere başlanmıştır. Tüm deneyler ve incelemeler 25 Aralık 2012 ile 4 Mart 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanlarının genel bakım ve barınma koşulları Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nin ilgili yönetmelik hükümlerine uygun olarak yapılmıştır. Deney hayvanlarının kullanımında Helsinki Deklerasyonu kuralları temel alınmıştır. 3R kuralına (replacement-refinement-reduction) uygun şekilde bilimsel ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar sağlayabilecek en az sayıda rat çalışmaya alınmıştır. Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 10-14 haftalık, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış toplam 21 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat postoperatif adezyon formasyonu modeli için kullanılmıştır. Çalışma süresince ratların operasyon öncesinde ve sonrasında ısısı (21–24 C) ,nem oranı (40–60%) ve maruz kaldıkları ışık miktarı (12 saat aydınlık /12 saat karanlık) kontrol altında tutulmuştur. Ratlar su ve standart yem ile kısıtlama yapılmadan(ad libitum) beslenmiştir. Tüm ratlar operasyon öncesi 7 gün boyunca sağlıklı olduklarının tespiti için takip edilmişlerdir. Ameliyatlar öncesinde her rat 100 mg/kg dozunda parenteral verilen Ketamin (Ketalar®; Eczacıbaşı, İstanbul, Turkey) ve 10 mg/kg dozunda verilen Ksilazin (Rompun®; Bayer, İstanbul,Turkey) ile yaklaşık 20-60 dakika arasında anestezi altında tutulmuştur. Potoperatif analjezi 3 saat aralıklarla 10mg/kg dozunda parenteral olarak verilen Petidin(Aldolan®, Liba, İstanbul, Turkey) ile sağlanmıştır. Ameliyatlar aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Operasyon sahası traşlanıp, povidin ile temizlendikten sonra üç cm'lik karın orta hat insizyonundan laparotomi yapılmıştır (Resim 1).

Resim 1. Ratlara yapılan ilk operasyonun başlangıç safhası.



Deney sonuçlarının etkilenmemesi amacıyla intraabdominal dokulara minimal temasta bulunulmuştur. Uterin hornlar açığa çıkartılmıştır. Bifurkasyon noktasından itibaren her iki uterin hornda(136), antimezenterik yüzeyde 2x2 cmlık alana 10 watt gücünde bipolar koteri her temas noktası için 1 saniye uygulayarak 10 adet lezyon oluşturulmuştur (6)(Resim 2).

Resim 2. Uterin hornlarda bipolar koter ile lezyon oluşturulması.



Cerrahi işlem yapılan alanlarda aşırı kanamadan kaçınılmıştır. Batın kapatılmadan hemen önce kontrol grubu olarak kabul edilen grup 1'deki 7 adet rastgele seçilmiş rata 3 ml 0.9% NaCl intraperitoneal kaviteye uygulanmıştır (137). Rastgele olarak seçilen 7 adet ratın oluşturduğu Grup 2'deki ratlarda batın kapatılmadan hemen önce 2x1 cm boyutlarında hazırlanmış HA/CMC örtü uterin hornlarda travma oluşturulmuş alanlara tek kat halinde örtülmüştür. Grup 3'ü oluşturan 7 adet ratın uterin hornlarında travmatize edilmiş yüzeylere 2 ml TA steril enjektör ile püskürtülerek uygulanmıştır. Daha sonra batın ön duvarı 2/0 vicryl (polyglactin 910) ile tek tek sütüre edilmiştir. Hayvanlar iyileşme sürecinin gerçekleşmesi için 21 gün boyunca takip edilmiştir. Hiçbir ratta yara yeri açılması yada enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Postoperatif 21. günde relaparotomi öncesinde her rat 100 mg/kg dozunda parenteral verilen Ketamin (Ketalar®; Eczacıbaşı, İstanbul, Turkey) ve 10 mg/kg dozunda verilen Ksilazin (Rompun®; Bayer, İstanbul, Turkey) ile yaklaşık 20-60 dakika arasında anestezi altında tutulmuştur. İşlem sonrasında anestezi etkisi bitmeden tüm ratlara dekapitasyon işlemi uygulanmıştır (136). Önceki laparotomi bölgesinin üst kısmına gelmesine dikkat edilerek batın transvers subkostal insizyonla açılmıştır. Periton boşluğu ve uterin hornlar değerlendirilmiştir.

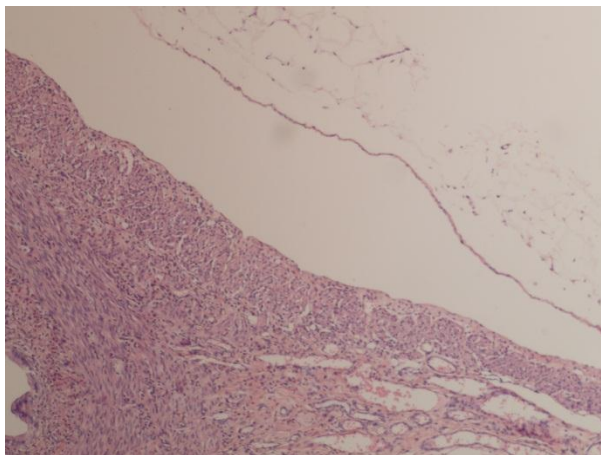
Rat uterin hornlarına ve intrapelvik adezyonlarda makroskobik ve mikroskobik olarak adezyon skorlaması yapılmıştır (Resim 3.).

Resim 3. TA uygulanan gruba ait bir rattaki makroskobik adezyonlar.



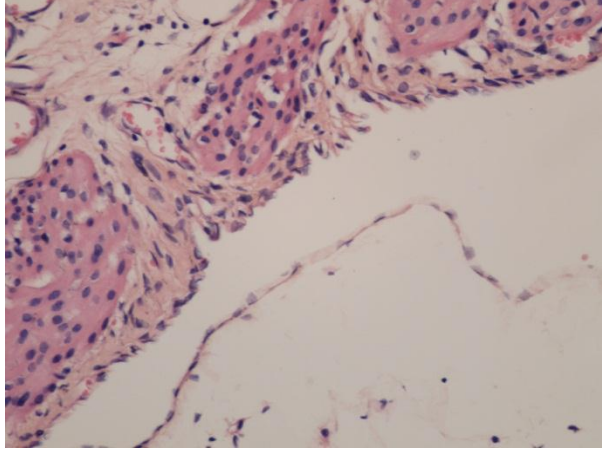
Makroskobik adezyon derecesine göre puanlama yapılmıştır . 0 puan=hiç adezyon yok ;1 puan = hafif traksiyon ile kolayca ayrılabilen ince adezyon bantları mevcut; 2 puan=adezyonu ayırmak için orta derece traksiyon gerekiyorsa ; 3 puan =keskin diseksiyon ihtiyacı mevcutsa verilmiştir(32). İntrapelvik adezyonlar mikroskopik olarak değerlendirilirken Hooker ve ark. çalışmalarında uyguladıklarına benzer şekilde adezyon bölgesinde mikroskobik olarak tespit edilen fibrosis temel alınmıştır (Resim 4).

Resim 4. İntraperitoneal olarak 3 ml salin uygulanan bir rat uterin hornunun görüntüsü. Adezyon dokusu izlenmemiştir (H&E 100x).



0 puan= fibrozis yok ; 1 puan = minimal, loose ; 2 puan =orta düzey fibrosis ; 3 puan =florid yoğun fibrosis varlığı olarak kabul edilmiştir(139)(Resim 5).

Resim 5. İki ml TA uygulanan ve hiç adezyon dokusu oluşmayan bir rat uterin horn kesiti(H&E 100x).

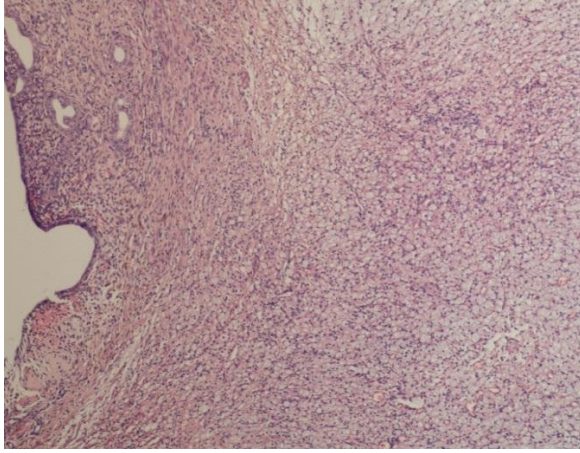


Sakrifiye edilen ratlardan alınan adezyon oluşmuş hornlar grup isimleri belirtilmeden sadece numaralar verilerek, adezyonu oluşturan dokularla birlikte patolojik inceleme için %10'luk formaldehit kullanılarak fikse edilmiş, parafin bloklar oluşturulmuştur. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak lam üzerinde preparatlar hazırlanmıştır.

Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopunda (x100, x200 ve x400 büyütmede) materyallerin hangi çalışma grubuna ait olduğunu bilmeyen aynı patolog tarafından, çift kör olarak incelenmiştir. Adezyon dokusundaki inflamasyon skorlaması sayısal olarak yapılmıştır . İnflamasyon yoksa 0 puan; dev hücre, nadir plazma hücresi ve lenfosit varlığında 1 puan ; dev hücre, plazma hücresi, eozinofil ve nötrofil varlığında 2 puan; bol inflamatuvar hücre ve mikro abse varlığında 3 puan verilmiştir(139). Philips ve ark. tarafından modifiye edilen skorlama sistemine göre adezyon dokusundaki inflamatuvar hücre aktivitesi (lökosit) hesaplanmıştır(131). Arteriollerin etrafını çevreleyen hücre tiplerine göre inflamasyonun türü belirlenmiştir. Arteriollerin etrafında polimorfonükleer lökositler varlığında akut inflamasyon; mononükleer lökositler (plazmosit + makrofajlar) belirgin olarak tespit

edildiğinde kronik inflamasyon ve polimorfonükleer+mononükleer hücreler birlikte izlendiğinde hücreler kronik-aktif inflamasyon olarak inflamasyon olarak tanımlama yapılmıştır(6)(Resim 6).

Resim 6. Şiddetli adezyon, histiyositik proliferasyon ve fibrosis gözlenen HA/CMC film uygulanan bir rat uterin horn kesiti(H&E 100x).



Uterin horndaki adhezyon bölgeleri [yaklaşık 0,40 gr (min.-max.0,142-0,487 gr)] buz soğukluğunda fosfat ile tamponlanmış salinde [(ph 7.4); 1:10 weight/volume (w/v)] homojenleştirilmiştir (IKA ultra turrax T 25 basic, IKA Labotechnik, Staufen, Germany). Homojenatlarda serbest oksijen radikalleri düzeyi (malondialdehit) ve antioksidan enzim aktivite (süperoksit dismutaz ve glutatyon S-transferaz) düzeyleri incelenmiştir. İşlemler 4 C'de gerçekleştirilmiştir. Malondialdehit(MDA) düzeylerinde meydana gelen değişimler spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (20). Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, tiyo-barbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ile reaksiyona girerek pembe renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Oluşan bu pembe renk spektrofotometrede(Agilent 8453 UV-Visible spectroscopy system) 532 nm'de okunmuştur. MDA düzeyi nmol/g doku olarak hesaplanmıştır. Süper oksit dismutaz(SOD) aktivitesi ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksidin nitroblue tetrazoliumu(NBT) indirgemesi esasına göre tespit edilmiştir(132). Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturmaktadır. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbans vermektedir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgeme meydana gelip mavi-mor renk

oluşmaktadır. Ortamda SOD olduğunda ise açık renk ortaya çıkmaktadır. SOD aktivitesi U/mg protein cinsinden değerlendirilmiştir. Glutasyon S-transferaz(GST) aktivitesi, 1-kloro-2,4-dinitrobenzenin (CDNB) , glutasyon ile konjugasyonu sırasındaki absorbans farkının 340 nm dalga boyunda okunması ile ölçülmüştür (133). Lowry ve ark. metodu ile protein miktarını ölçülmüştür(134). Değerlendirme yapılırken GST aktivitesi $\mu\text{molmin}^{-1}\text{mg}^{-1}\text{protein}$ olarak ölçülmüştür.

3.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımını kolmogorov simirnov testi ile kontrol edilmiştir. Niceliksel verilerin analizinde Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U Test), ANOVA (Tamhane test) kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızda makroadezyon skoru açısından kontrol grubu, HA/CMC uygulanan grup ve TA uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark tespit edilmemiştir($p=0,191$). Üç grup arasında mikroadezyon skoru de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir($p=0,092$)(Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol grubu, TA grubu ve HA/CMC grubunun makroadezyon ve mikroadezyon açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu Mean+/-S.d.	TA grubu Mean+/-S.d.	HA/CMC grubu Mean+/-S.d.	P değeri*
Makroadezyon Skoru	1,57+/-0,97	1,00+/-0,81	0,57+/-1,13	0,191
Mikroadezyon Skoru	0,14+/-0,38	0,86+/-0,69	1,00+/-1,00	0,092

ANOVA analizi yapılmıştır.

* $P<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TA grubu, HA/CMC grubu ve kontrol grubu arasında inflamasyon skoru($p=0,125$) ve inflamatuvar hücre aktivitesi($p=0,831$) açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir(Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunun inflamasyon skoru ve inflamatuvar hücre aktivitesi açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu Mean+/-S.d.	TA grubu Mean+/-S.d.	HA/CMC grubu Mean+/-S.d.	P değeri*
İnflamasyon skoru	0,57+/-0,98	1,57+/-0,78	0,86+/-0,90	0,125
İnflamatuvar hücre aktivitesi	1,29+/-0,49	1,43+/-0,53	1,29+/-0,49	0,831

ANOVA /Kruskal-Wallis analizi yapılmıştır.

* P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunda adezyon dokularındaki inflamasyon tipleri karşılaştırılmıştır. Hiçbir grupta incelenen örneklerde aktif inflamasyon bulgusu tespit edilmemiştir. Her üç grupta da benzer şekilde 5'er ratta kronik inflamasyon, 2'şer ratta kronik-aktif inflamasyon saptanmıştır.

Tablo 4. Kontrol grubu,DP grubu ve HA/CMC grubunun MDA düzeyi,SOD ve GST aktivitesi açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu Mean+/-S.d.	TA grubu Mean+/-S.d.	HA/CMC grubu Mean+/-S.d.
Aktif İnflamasyon	-	-	-
Kronik İnflamasyon	5	5	5
Kronik-Aktif İnflamasyon	2	2	2

Kontrol grubunda MDA düzeyi , TA grubu ve HA /CMC grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır($p=0.028$). SOD aktivitesi kontrol grubunda TA ve HA /CMC grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p=0.000$). GST aktivitesi de kontrol grubunda TA grubu ve HA /CMC grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır($0,007$)(Tablo 5). SOD , GST aktivitesi ve MDA düzeyi açısından TA grubu ve HA /CMC grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir($p=0.747$, $p=0.361$ ve $p=0.715$)(Grafik 1).

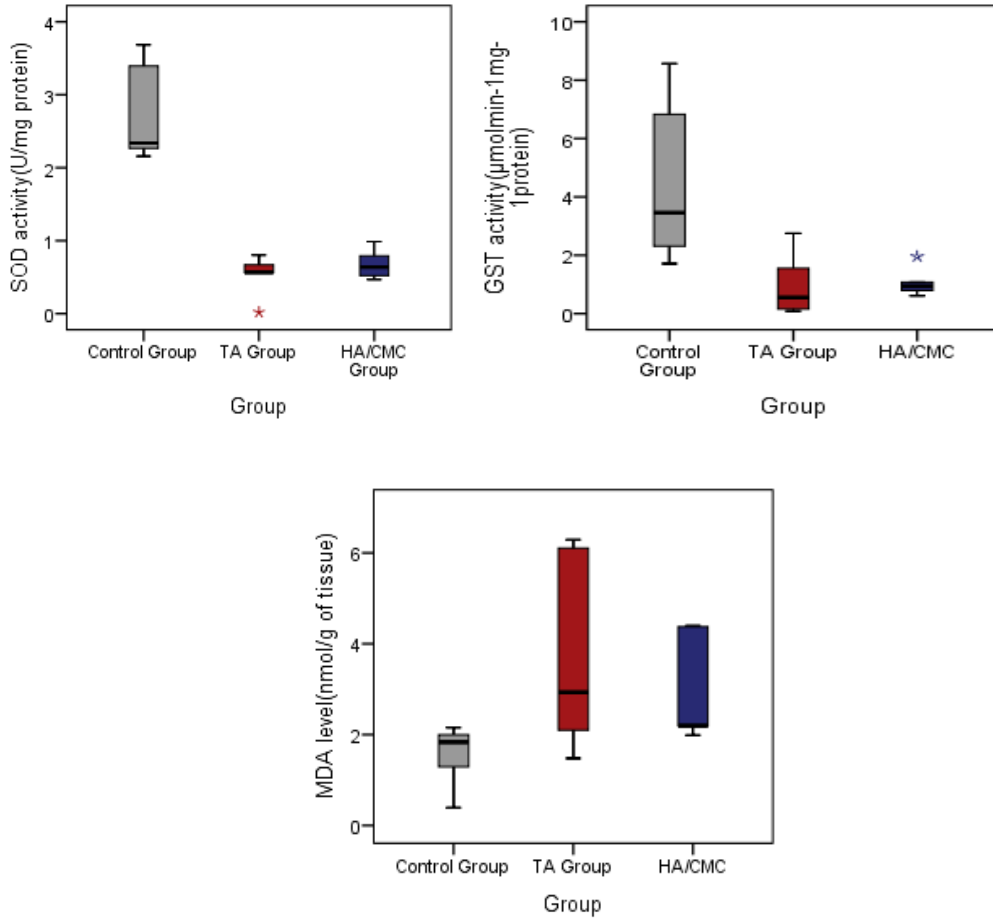
Tablo 5. Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunun MDA,SOD ve GST düzeyi açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu Mean+/-S.d.	TA grubu Mean+/-S.d.	HA/CMC grubu Mean+/-S.d.	P değeri*
MDA düzeyi	1,65+/-0,69	3,63+/-2,09	3,03+/-1,24	0,028
SOD aktivitesi	2,70+/- 0,66**	0,52+/-0,29	0,94+/-1,04	0,000
GST aktivitesi	4,39+/- 2,71**	0,94+/-1,04	1,08+/-0,52	0,007

ANOVA (Tamhane test) ve Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U Test) kullanılmıştır.

* $P<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grafik 1. Kontrol grubu,TA grubu ve HA/CMC grubunun SOD ,GST ve MDA düzeyleri.



5. TARTIŞMA

Periton diğerk dokulardan farklı şekilde iyileşmektedir. Peritonun epitelizasyonu yaralanma bölgesinin her tarafından aynı anda başlamaktadır. Diğerk dokularda oluşan traumalarda epitelizasyon yara kenarlarından merkeze doğru olmaktadır. Normal şartlarda tramvaya uğramış peritondaki fibrin fibrinolizle yıkıldıktan sonra peritoneal dolaşıma karışmaktadır(135).Periton tramvaları sonrasında fibroblastlar,mezotelyal hücreler,inflamatuvar ve immün hücrelerden lokal olarak salgınan maddeler ve proinflamatuvar sitokinler tramva bulunan epitelde doku remodellingi,anjiogenez ve adhezyonların merkezini oluşturan extrasellüler matrix oluşumunu sağlamaktadır(138).

Plazmin ve plazminojenin kompetatif inhibitörü olan TA,hemostatik ajan olarak cerrahi işlemlerde,anormal uterin kanama ve postpartum kanamada parenteral yada lokal olarak kullanılmaktadır(10,11,12). Fibrinolitik etkisi iyi bilinmesine rağmen anti-inflamatuvar etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur(140). İn vitro ortamda fibrin yıkım ürünü olan D-dimer fragmanlarının mononükleer fagositik hücre sayısını ve proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 salınımını arttırdığı bilinmektedir(141). Artmış plazmin aktivitesi ve/veya D-dimer oluşumunun proinflamatuvar sitokin salınımı ve hücreyel inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir(142). Fibrin oluşumu ve inflamatuvar yanıt üzerinde etkili olan TA'nın adezyon oluşumunu azaltacağı öngörülse de çalışmamızda makroadezyon skoru ve mikroadezyon skoru açısından kontrol grubuyla arasında fark saptanmamıştır. Wiseman ve ark. fibrin formülasyonlu maddelere TA uyguladıkları rat peritoneal adezyon modellerinde adezyonları daha az saptamışlardır(143). TA'nın in vivo ortamda ratlarda kas dokusunda oluşan iskemi ve reperfüzyon hasarında dokular inflamatuvar hücre göçünü ve postiskemik abartılı nötrofilik yanıtı baskıladığı iddia edilmektedir(144). Ancak çalışmamızda TA grubunda adezyon dokularında inflamasyon skoru, inflamatuvar hücre aktivitesi ve kronik-aktif inflamasyon saptanan dokusu sayısı kontrol grubuyla farklılık saptanmamıştır.

Lipit peroksidasyonunun ürünü olan MDA hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin parçalanmasıyla açığa çıkan bir serbest radikaldir(6). Antioksidan enzim aktiviteleri yükseldikçe MDA düzeyi de azalmaktadır(145). GST ve SOD aktivite düzeyleri oksidatif stresse karşı antioksidan enzim aktivitesinin göstergesidir. GST glutasyonu redükte ederek kimyasal toksisite ve oksidatif strese karşı hücreleri koruyan bir faz II detoksifikasyon enzimidir. SOD hücre membran hasarına bağlı lipit peroksidasyonunda ortaya çıkan MDA gibi serbest radikallere karşı temel hücrel savunma mekanizmasıdır(145). SOD ve GST aktivitesinin düşük olması serbest radikal üretiminde artışa neden olmaktadır. Artmış serbest oksijen radikalleri ve lipit peroksidasyonu artmış vasküler permeabilite ve adezyon formasyonunu tetikleyen seroanginöz eksudaya neden olmaktadır. Çalışmamızda TA uygulanan grupta salin uygulanan kontrol grubuna göre SOD aktivitesi ve GST aktivitesi daha düşük saptanmıştır. MDA düzeyinin de TA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olması TA'nın doku hasarını ve dolayısıyla adezyonları önleyici tetikleyici rolü olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda rat uterin hornlarında oluşturulan adezyon modellerinde makroskobik ve mikroskobik adezyon skorlarının HA/CMC grubu ve kontrol grubu arasında değişmediği saptanmıştır. İnflamasyon skoru , inflamatuvar hücre aktivitesi ve kronik-aktif inflamasyon saptanan dokusu sayısı de HA/CMC grubu ile kontrol grubu arasında farklılık göstermemektedir. Günümüzde HA/CMC jinekolojik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak HA/CMC'in makroskobik ve mikroskobik olarak adezyon önleyici etkisi üzerine tartışmalı sonuçlar mevcuttur(14,15,146,147). Rat uterin horn modellerinde inflamasyonun histopatolojik parametreleri açısından HA/CMC ve yalnızca salin uygulanan ratlar arasındaki farkın borderline olduğu Vetere ve ark. tarafından belirtilmiştir(146). Öte yandan, De Laco ve ark. histopatolojik ve klinik olarak HA/CMC'nin adezyonları azalttığını iddia etmiştir(147). FDA insan çalışmalarında belirgin yararı gösterilemediğinden karboksimetil selüloz ve hyaluranik asit içeren maddelerin kullanım onayını iptal etmiştir(148).

HA/CMC uygulanan bazı hastalarda akut inflamatuvar reaksiyon veya kronik reaktif inflamasyon geliştiği bildirilmiştir(149,150). Bilateral salpingooferektomi

ameliyatı sonrasında HA/CMC uygulaması sonrasında akut inflamasyona bağlı ince barsak obstrüksiyonu ve kolektomi sonrasında paradoksal reaktif inflamasyon olguları rapor edilmiştir(149,150).

Çalışmamıza göre HA/CMC yalnızca salin uygulanan kontrol grubuna göre SOD ve GST aktivitelerini düşürmektedir. HA/CMC uygulanan ratlarda MDA seviyesi de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir. HA/CMC'nin SOD ve GST gibi temel hücre koruyucu enzim düzeylerini belirgin olarak azaltması ve serbest radikallerden olan MDA düzeyini kontrol grubuna göre arttırması peritonda oluşan primer tramvaya karşı oluşan inflamatuvar yanıtın aktif yada kronik-aktif şekilde kontrolsüz olarak devam etmesine neden olabilir.

Postpartum hemorajide ve anormal uterin kanamalarda parenteral ve oral olarak kullanılan TA'nın rat uterin horn modellerinde makroskobik ve mikroskobik olarak adezyon oluşumunu önlemediği gösterilmiştir. TA uygulandığı dokularda serbest radikal düzeyini arttırıp , doku hasarını azaltan SOD ve GST enzimlerinin seviyesini de düşürmektedir. Çalışmamızda Rat modellerinde HA/CMC kullanımı adezyon oluşumunu engellemiştir. HA/CMC'nin de SOD ve GST enzim aktivitesini düşürmesi ve MDA seviyesini yükseltmesi güvenli kullanımı için biyokimyasal parametrelerin detaylı olarak incelendiği yeni çalışmalar gerektiğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Postoperatif pelvik adezyonlar kronik pelvik ağrı, disparoni ve dismenore ile birliktelik göstererek yaşam kalitesini bozmaktadır. Reprodüktif dönemdeki bir kadında tuboperitoneal adezyonlar infertilitenin en önemli nedenlerinden birisidir.

Günümüzde intraperitoneal adezyon formasyonunu ve reformasyonunu önlemek yada azaltmak için rutin olarak kullanılan, etkin ve uygun maliyete sahip universal olarak kabul edilmiş adezyon önleyici bir ajan olmadığı belirtilmiştir.

Rat uterin horn modellerinde uygulanan traneksamik asitin(TA) makroskobik ve mikroskobik olarak adezyon oluşumunun azaltmadığı saptanmıştır.

TA'nın adezyon dokusunda inflamasyon skoru ve inflamatuvar hücre oranını azaltmadığı gösterilmiştir.

TA uygulandığı dokularda serbest radikal düzeyini arttırmaktadır.

TA dokuda hücre hasarına karşı koruyucu görevleri olan SOD ve GST enzim aktivitelerini azaltmaktadır.

Günümüzde birçok jinekolojik prosedürde kullanılan hyaluronik asit/karboksimetil selüloz(HA/CMC) bazlı bariyerin rat uterin horn modellerimizde makroskobik ve mikroskobik olarak adezyon oluşumunu azaltmadığı tespit edilmiştir.

HA/CMC uygulandığı dokularda inflamasyonun histopatolojik parametreleri üzerine olumlu etki göstermemektedir.

HA/CMC'nin dokuda inflamasyonun biyokimyasal parametrelerini doku hasarını arttıracak şekilde etkilemektedir.

HA/CMC'nin adezyon bariyeri olarak kullanımı ile ilgili olarak güvenle kullanılabilmesi için inflamasyonun hücresel ve biyokimyasal parametreleri temel alınarak yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Nov;107(44):769-75.
2. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med.* 1992 Feb;37(2):107-21; discussion 121-2.
3. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001;7:556-66.
4. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S1-5.
5. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;(232):52-9.
6. Koc O, Duran B, Topcuoglu A, Bugdayci G, Yilmaz F, Dönmez M. Intraperitoneal administration of single dose type I collagen or low dose melatonin to prevent intraperitoneal adhesion formation: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Aug;145(2):209-13.
7. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:497-511.
8. Ara C, Kirimlioglu H, Karabulut AB, Coban S, Hascalik S, Celik O, Yilmaz S, Kirimlioglu V. Protective effect of melatonin against oxidative stress on adhesion formation in the rat cecum and uterine horn model. *Life Sci.* 2005 Aug 5;77(12):1341-50.
9. Holmdahl LE, Al-Jabreen M, Risberg B. Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions. *Wound Repair Regen.* 1994 Jul;2(3):171-6.
10. Craik JD, Ei Shafie SA, Kidd AG, Twyman RS. Can local administration of tranexamic acid during total knee arthroplasty reduce blood loss and transfusion

requirements in the absence of surgical drains? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 Mar 14.

11. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health*. 2012;4:413-21
12. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F, Depret-Mosser S, Vallet B; EXADELI Study Group, Susen S. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15(2):R117.
13. Reijnen MM, Falk P, van Goor H. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertil Steril* 2000;74:146-51.
14. Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, Smith Barbour MD, Diamond MP et al. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil Steril* 1998;69,415–418.
15. Cohen Z, Senagore A, Dayton M, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane:a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2006;48:1130-1139.
16. Yuzbasioglu MF, Ezberci F, Imrek E, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Imrek S. The effect of intraperitoneal catalase on prevention of peritoneal adhesion formation in rats. *J Invest Surg*. 2008 Mar-Apr;21(2):65-9.
17. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):567-76.).
18. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:354–7.
19. Marana R, Rizzi M, Muzii L, Catalano GF, Caruana P, Mancuso S. Correlation between the American Fertility Society classification of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995;64:924–9.

20. Diamond MP, Hershlag A: Adhesion formation/reformation. In diZerega GS et al, eds.: Treatment of postsurgical adhesions. New York, 1990, Alan R Liss.
21. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476–1480.
22. Kalaycı G. Barsak Tıkanmaları in Genel Cerrahi, Saray Yayınevi 2002;1311-1315.
23. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):566-8.
24. Wipfli-Funke A, Heidrich J, Riedel HH. [Chronic recurrent abdominal pain--significance and success of laparoscopic/pelviscopic adhesiolysis]. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(2):72-6.
25. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990 Jan;72(1):60-3.
26. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol.* 2000 Sep;192(1):67-72.
27. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497-507
28. Pellicano M, Guida M, Bramante S, et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005;83:498–500.
29. Al-Took S, Platt R, Tulandi T. Adhesion-related small bowel obstruction after gynecologic operations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:313–5,.
30. Fabri PJ, Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am* 1991;71:131-146
31. Kebudi A, İşgör A, Kaya A. Akut mekanik intestinal obstrüksiyon. *Ulusal Travma Dergisi* 1995,1:110-112

32. Demirturk F, Aytan H, Caliskan A, Aytan P, Yener T, Koseoglu D, et al. The effect of rosiglitazone in the prevention of intra-abdominal adhesion formation in a rat uterine horn model. *Hum Reprod.* 2006 Nov;21(11):3008-13.
33. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2000;180:33–36
34. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000;107:855–62
35. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24,046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:877–895
36. Al-Sunaidi M, Tulandi T. Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 2006;108:1162–6
37. 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;77:671-688.
38. Coakley FV, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999;54:563-574.)
39. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Jun;79(6):990-7.
40. Guyton AC. *Circulatory Physiology. II. Dynamic and Control of the Body Fluids.* Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1975;2:1088-1156
41. Junqueira LC, Carneiro J, et al. *Temel Histoloji.* Barış Kitabevi 1993;4:79-111.
42. Tekkeş Y. Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi.* 2006
43. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg.* 2006 Oct;49(5):321-8.)

44. Akbaba P. Rapamisin'in ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların gelişimi üzerine etkisi. [Uzmanlık Tezi] 2006
45. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. Hum Reprod Update. 2001 Nov-Dec;7(6):556-66.
46. Uysal M. Serbest radikaller Uysal M. Serbest radikaller; lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşul. Klinik gelişim. 1998;11(1):336-41.).
47. Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, beta-carotene and beta-tocopherol in Aloe vera. Oxid Med Cell Longev. 2009 Apr;2(2):99-106.).
48. Hallfeldt KK, Kantelhardt T, Waldner H, Schweiberer L. [Laparoscopic adhesiolysis in therapy of chronic abdominal pain]. Zentralbl Chir. 1995;120(5):387-91.
49. Ovayolu A. rat uterin horn adezyon modelinde postoperatif adezyonun önlenmesine resveratrolün etkisi. tıpta uzmanlık tezi. 2005.
50. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. J Pathol. 2000 Sep;192(1):67-72.
51. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. Br J Surg. 1995 Mar;82(3):414-7.
52. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA, Trimbos JB, Trimbos- Kemper TC. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. Fertil Steril. 1996 Dec;66(6):1018-22.
53. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. Am J Surg 1998;175:30–32.).
54. Diamond MP, El-Mowafi DM. Pelvic adhesions. Surg Technol Int 1998;7:273–283.).

55. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001;18:260-273.
56. di Zerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219–235.
57. Thompson, J. (2000) in *Peritoneal Surgery*, ed. diZerega, G. S. (Springer-Verlag, New York), pp. 133-142.
58. Hertzler AE, The peritoneum. St. Louis: DV Mosby. 1919:20-69
59. Ozel H, Avsar FM, Sahin M, Kafali E, Pasaolu H, Kurnaz H. The Effects of Na Hyaluronate Derivatives on the Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions. Abstract. 36th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR) Spain 2001;167.
60. Hugh TB, Nankivell C. Is closure of the peritoneal layer necessary in the repair of midline surgical abdominal wound? *World Journal of Surgery* 1990;14:231-234.
61. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107-121
62. Baillie. *The Morbid Anatomy of the Human Body*. London 1987 (1833-47).
63. Buckman RF Jr, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976;21:67-76.
64. Walker AP, Condon RE. Peritonitis and intraabdominal abscess. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Huser WC (eds). *Principles of surgery*. Singapore :Kim Hup Lee printing Co Pte Ltd.1989;p:1459-1491.
65. Sarı S. Göbek üstü median kesilerde periton dikilmesi ve açık bırakılmasının cerrahideki önemi. Doçentlik tezi. Ankara 1973.
66. Renvall SY. Peritoneal metabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand Suppl* 1980;503:1-48.,54. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993;165:127-130.

67. Diamond MP. Surgical Aspects of Infertility. In: Sciarra JJ, ed. Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: Harper & Row 1995; p 1-26.)
68. Hellebrekers BWJ, Emeis JJ, Kooistra T, Trimbos-Kemper TCM. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 2005;83:122–129.
69. Solomkin SJ, Wittman W, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections. Ed: Schwartz S.I, In: Principles of Surgery 7th international edition. 1999; 2:1515-50. McGraw-Hill Companies Inc. New York
70. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, et al. Calcium antagonist. Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68:529-32.
71. Ar'Rajab A, Dawidson I, Sentementes J, et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995;58:307
72. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res*. 1992 Jan;52(1):65-70
73. Choe JK, Dawood MY, Andrews AH. Conventional versus laser reanastomosis of rabbit ligated uterine horns. *Obstet Gynecol*. 1983 Jun;61(6):689-94.)
74. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*. 1996 Jan;41(1):35-41. - 24. Pittaway DE, Maxson WS, Daniell JF. A comparison of the CO2 laser and electrocautery on postoperative intraperitoneal adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril*. 1983 Sep;40(3):366-8
75. Brill AI, Nezhat F, Nezhat CH, Nezhat C. The incidence of adhesions after prior laparotomy: a laparoscopic appraisal. *Obstet Gynecol*. 1995 Feb;85(2):269-72.
76. Malvasi A, Tinelli A, Farine D, Rahimi S, Cavallotti C, Vergara D, et al. Effects of visceral peritoneal closure on scar formation at cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):131-5.
77. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007 Aug;50(4):291-300.
78. Tsimoyiannis EC, Lekkas ET, Paizis JB, Boulis SA, Page P, Kotoulas OB. Prevention of peritoneal adhesions in rats with trimetazidine. *Acta Chir Scand*. 1990 Nov-Dec;156(11-12):771-4.

79. O'Leary JP, Wickbom G, Cha SO, Wickbom A. The role of feces, necrotic tissue, and various blocking agents in the prevention of adhesions. *Ann Surg.* 1988 Jun;207(6):693-8.
80. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol.* 1983 Aug;245(2):G285-9.). Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973;126:345-353.
81. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992 Feb;72(1):65-83
82. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Yilmaz I, Burak F, et al. Adhesion formation after microlaparoscopic and laparoscopic ovarian coagulation for polycystic ovary disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999 May;6(2):159-63
83. Kaçmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats. *J Gastrointest Surg* 2004;8:113-9.
84. Okutan H, Savas C, Delibas N. The antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:519-22.
85. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997;43:1209-14.
86. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993 Jul;49(3):481-93.
87. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Jun;79(6):990-7.
88. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J.* 1984 Aug 15;222(1):1-15
89. Tekkeş Y. Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. 2006.

90. Mc Cord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993 Oct;26(5):351-7.
91. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993 Jul;49(3):481-93.
92. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J.* 1984 Aug 15;222(1):1-15.
93. Glutasyon S-Transferaz Genindeki Delesyonların (Gstt1 Ve Gstm1) Koroner Arter Hastalığı Ve Akut Miyokart İnfarktüsü İle İlişkisi Tez.Semra Koç, 2008 Adana
94. Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, beta-carotene and beta-tocopherol in Aloe vera. *Oxid Med Cell Longev.* 2009 Apr;2(2):99-106.
95. Sulaiman H, Dawson L, Laurent GJ, Bellingan GJ, Herrick SE. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem Soc Trans.* 2002 Apr;30(2):126-31
96. Irkorucu O, Ferahkose Z, Memis L, Ekinçi O, Akin M. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study. *Clinics (Sao Paulo).* 2009 Apr;64(2):143-8.
97. Jarvinen PA, Nummi S. Prevention of intraperitoneal adhesions by dextran. Hydrocortisone and chymotrypsin. An experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976;55(3):271-3.
98. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, et al. Synergistic effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril.* 1991 Feb;55(2):389-94.
99. Celik A, Ucar AE, Ergul E, Kusdemir A. Which Is Most Effective In Prevention Of Postoperative Intraperitoneal Adhesions - Methylene Blue, Low Molecular Weight Heparin Or Vitamin E: An Experimental Study In Rats. *The Internet Journal of Surgery.* 2008;15(1).
100. Rodgers KE, Girgis W, St Amand K, Campeau JD, diZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various anti-inflammatory agents. *J Invest Surg.* 1998 Sep-Oct;11(5):327-39.

101. Larsson B, Svanberg SG, Swolin K. Oxyphenbutazone--an adjuvant to be used in prevention of adhesions in operations for fertility. *Fertil Steril.* 1977 Aug;28(8):807-8.
102. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril.* 1980 Jul;34(1):46-9.
103. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod.* 2001 Aug;16(8):1732-5.
104. 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 Dec;74(12):1111-5.
105. Binda MM, Molinas CR, Bastidas A, Koninckx PR. Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *Surg Endosc.* 2007 Oct;21(10):1826-34.
106. Dunn RC, Steinleitner AJ, Lambert H. Synergistic effect of intraperitoneally administered calcium channel blockade and recombinant tissue plasminogen activator to prevent adhesion formation in an animal model. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 May;164(5 Pt 1):1327-30.
107. Maurer JH, Bonaventura LM. The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation. *Fertil Steril.* 1983 Apr;39(4):485-9.
108. 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 Dec;47(12):2157-61.
109. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg.* 2006 Oct;49(5):321-8.
110. Ozcelik B, Serin IS, Basbug M, Uludag S, Narin F, Tayyar M. Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. *Hum Reprod.* 2003 Aug;18(8):1703-6.

111. Demirbag S, Cetinkursun S, Tasdemir U, Ozturk H, Pekcan M, Yesildaglar N. Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):2021-4.
112. Aytan H, Caliskan AC, Yener T, Demirturk F, Aytan P, Yenisehirli A. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):781-6.
113. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *J Surg Res.* 2008 Jan;144(1):151-7.
114. Luciano AA, Hauser KS, Benda J. Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 May 1;146(1):88-92.
115. Larsson B, Lalos O, Marsk L, Tronstad SE, Bygdeman M, Pehrson S, et al. Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(5):437-41.
116. Holtz G, Baker E, Tsai C. Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and re-formation after lysis. *Fertil Steril.* 1980 Jun;33(6):660-2.
117. Jansen RP. Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Oct 15;153(4):363-71.
118. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicell. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Feb;34(1):12-7.
119. Gonzalez-Quintero VH, Cruz-Pachano FE. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev Obstet Gynecol.* 2009 Winter;2(1):38-45.
120. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg.*1997; suppl 577: 40-48.)

121. Salum MR, Lam DT, Wexner SD, Pikarsky A, Baig MK, Weiss EG, Nogueras JJ, Singh JJ. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm) have possible short-term beneficial impact? *Dis Colon Rectum*. 2001; 44(5):706-712
122. Beck DE, The rol of Seprafilm bioresorbable membrane in the adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl* 1997; Suppl. 577: 49-55
123. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*. 1996; 183(4):297-306.
124. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44(6):822-29; discussion 829-30.
125. Merck & Co. I. Hemoatology and Oncology: hemostasis and coagulation disorder [online]. [Accessed 2003].
126. Berkow R, Fletcher AJ, editors. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 15th ed. Rahway (NY): Merck & Co. 1987.
127. Okamoto S, Sato S, Takada Y, et al. An active stereo-isomer(trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic(antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio JMed*. 1964;13: 177-85.
128. Thorsen S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation. Influence of omegaaminocarboxylic acids. *Biochim Biophys Acta* 1975; 393: 55-65.
129. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 75-85.
130. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod*. 2001 Aug;16(8):1732-5.

131. Philips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1992;163:71-7.
132. Sun Y, Oberley LW, Li Y. *Clin Chem*. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. 1988 Mar;34(3):497-500.
133. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. *J Biol Chem*. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. 1974 Nov 25;249(22):7130-9.
134. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75.
135. Akdeniz Y, Tarhan OR, Barut I. Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2007 Apr;13(2):94-100.
136. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod*. 2001 Aug;16(8):1732-5.
137. Kaleli B, Ozden A, Aybek Z, Bostanci B. The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Apr;77(4):377-80.
138. Saed GM, Galijasevic S, Diamond MP, Abu-Soud HM. Measurement of oxygen and nitric oxide levels in vitro and in vivo: relationship to postoperative adhesions. *Fertil Steril* 2005; 84: 235-8.
139. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Surgery. 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. 1999 Feb;125(2):211-6.
140. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57:1005-1032.
141. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *Br J Haematol*. 1994;86:322-326.

142. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215–252.
143. Wiseman D, Lyachovetsky Y, Keidan I, Trout JR, Nur I. The effect of tranexamic acid in fibrin sealant on adhesion formation in the rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004 Feb 15;68(2):222-30.
144. Reichel CA, Lerchenberger M, Uhl B, Rehberg M, Berberich N, Zahler S, Wymann MP, Krombach F. Plasmin inhibitors prevent leukocyte accumulation and remodeling events in the postischemic microvasculature. *PLoS One*. 2011 Feb 22;6(2):e17229
145. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione S-transferases. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51–88.
146. Vetere PF, Lazarou G, Mondesir C, Wei K, Khullar P, Ogden L. Strategies to minimize adhesion formation after surgery. *JLS*. 2011 Jul-Sep;15(3):350-4.
147. De Laco P, Stefenetti M, Pressatgo D, et al. A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model. *Fertil Steril*. 1998;69:318-323.
148. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative pre-coating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril*. 1998;66:1067-1074.
149. Temkin SM, Turner JR, Lengyel ER. Acute inflammatory reaction following placement of sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose barrier in a young woman undergoing gynecologic surgery: a case report. *J Reprod Med*. 2011 Jan-Feb;56(1-2):71-4.
150. David M, Sarani B, Moid F, Tabbara S, Orkin BA. Paradoxical inflammatory reaction to Seprafilm: case report and review of the literature. *South Med J*. 2005 Oct;98(10):1039-41.
151. Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde trimetazidinin etkinliği. Dr. Berna Keskin - Süleyman Demirel Üniv. 2010 Tez