



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKAFERD BLOOD STOPPER'IN (ABS)
İNTRAABDOMİNAL YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE
MAKROSKOBİK, MİKROSKOBİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hasan KILIÇ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Behçet AL**

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKAFERD BLOOD STOPPER'IN (ABS)
İNTRAABDOMİNAL YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE
MAKROSKOBİK, MİKROSKOBİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hasan KILIÇ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Behçet AL

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince sadece eğitimime değil kişisel gelişim sürecime de katkıda bulunan, eşsiz bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a, Doç. Dr. Behçet AL'a, Doç. Dr. Nurullah GÜNAY'a ve Yrd. Doç. Dr. Suat ZENGİN'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. İbrahim SARI'ya, Prof. Dr. Tuncay DEMİRYÜREK'e, Doç. Dr. Mehmet GÜLER'e, Doç. Dr. Seyithan TAYSI'ye, Doç. Dr. Abuzer ÇELEKLİ'ye ve tez hocam Doç. Dr. Behçet AL'a teşekkür ederim.

Bu yoğun süreçte birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli asistan arkadaşlarıma da her şey için teşekkür ederim.

Dr. Hasan KILIÇ
Gaziantep – 2011

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
IIV. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
VIII. RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TERMİNOLOJİ.....	3
2.2. PERİTON ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	4
2.3. ADEZYON ETYOLOJİSİ VE SINIFLAMASI.....	5
2.4. ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ.....	7
2.5. ADEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİ.....	9
2.5.1. Cerrahi teknik düzenlemeler.....	9
2.5.2. İlaç ve Bariyerler.....	10
2.6. ANTİOKSİDANLAR.....	13
2.5.1. Antioksidan Savunma Mekanizmaları.....	13
2.5.2. Enzimatik Antioksidanlar.....	14
2.5.3. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	15
2.7. ANKAFERD BLOOD STOPPER.....	20
2.7.1. Giriş.....	20
2.7.2. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler.....	21
2.7.3. Deney Hayvanlarında Hemostatik etkinlik Çalışmaları.....	22
2.7.4. İnsan Çalışmaları.....	23
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	26
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

III. ÖZET

Ankaferd Blood Stopper'in (ABS) İntraabdominal Yapışıklıklarını Önlemede Makroskopik, Mikroskopik ve Biyokimyasal Olarak Etkinliğinin Araştırılması

Dr. Hasan KILIÇ

Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Behçet AL

Eylül 2011. 60 sayfa

Amaç: Bu çalışmada amaç abdominal operasyon yapılan sıçanlarda, operasyon sonrası meydana gelebilecek batin içi yapışıklıkları önlemede Ankaferd Blood Stopper'in (ABS) etkinliğini histopatolojik, biyokimyasal ve klinik olarak araştırmaktır.

Metod: Çalışmada, yaşları sekiz-on ay arası ve ağırlıkları 300 ± 30 gram olan 40 adet Wistar albino cinsi dişi rat rastgele dört ayrı gruba ayrıldı. Sedasyon için Ketamin HCL (70 mg/kg iM) kullanıldı. Çekum antimezenterik ön yüzü steril spanç ile serozal hemorajik peteşiler oluşuncaya kadar travmatize edildi. Peteşi bölgesine kontrol grubu için serum fizyolojik 1 ml, ikinci gruba 0,5 ml, üçüncü gruba 1 ml ve dördüncü gruba 2 ml Ankaferd Blood Stopper (ABS) püskürtülerek uygulandı. On gün standart sıçan diyeti uygulandı ve onbirinci günde sıçanlar sakrifiye edildi. Makroskopik değerlendirme için 'Blauer'in Makroskopik skalası', mikroskopik değerlendirme için 'Zühlke Mikroskopik adezyon klasifikasyonu' kullanıldı. Biyokimyasal olarak total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) ve oksidan status indeksi (OSI) çalışıldı. İstatistiksel analizler Tukey ve ANOVA testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Kullanılan ABS miktarı arttıkça, mikroskopik olarak fibroblast ve damarlanmada anlamlı bir artış görüldü ($p < 0,05$). Serum fizyolojik verilen grupta adezyon derecesi diğer gruplara göre daha az idi. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, makroskopik olarak adezyon kalınlığı ve yaygınlığı artmıştır. Grup 1'de evre 1'de ratların %88,9'u bulunurken; Grup 4'te evre 3 ve 4'de ratların %50'si yer almıştır. Grup 1'de evre 4'te hiç rat bulunmaz iken; Grup 4'te evre 1'de %12,5 rat bulunmuştur. Grupların TAS, TOS, OSI değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda ABS'nin intraabdominal yapışıklıkları önlemede etkin olmadığı, aksine kullanılan ABS miktarı arttıkça yapışıklıkların arttığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Ankaferd Blood Stopper (ABS), Abdominal Operasyon, Adezyon, Albino Wistar Rat, Serum Fizyolojik

IV. ABSTRACT

The Investigation of Activity of Ankaferd Blood Stopper'in (ABS) Preventing Intraabdominal Adhesion Macroscopicly, Microscopicly and Biochemistry

Dr. Hasan KILIÇ

Residency Thesis, Department of Emergency Medicine

Supervisor: Behçet AL Assoc Prof, MD

October 2011. 60 pages

Aim: Aim of this study is to investigate the histopatological, biochemical and clinical efficiency of Ankaferd Blood Stopper (ABS) in prevention of possible Intraabdominal adhesions an rats undergoing abdominal surgery

Methot: In this study, 40 female, eight to ten month's old 300 ± 30 gram Wistar albino rats were randomly divided into four groups. Ketamin HCL (70 mg/kg IM) was used for sedation. Antimezenteric front side of the cecum was travmatized by a strile sponge until serozal hemorrhagic petechiaes appeared. On the petechiaes area, 1ml physiological serum for the control group and 0,5ml Ankaferd Blood Stopper (ABS) to thesecond group, 1ml to the third group and 2ml to the fourth group was sprayed. For ten days Standard rat diet was continued and on the eleventh day rats were sacrificed. For macroscopik evaluation 'Blauer's Macroscopik scala', and for microscopik evaluation 'Zühlke Microscopik adhesion classification' was used. Total antioxidan status (TAS), total oxidan status (TOS) ve oxidan status index (OSI) was studied. Statistical analysis was evaluated by Tukey ve ANOVA tests.

Findings: As the ABS amount used increased a significant increase of microscopic fibroblast and vascularisation was observed ($p<0.05$). Adhesion degree was least in the group that was given serum physiologic when compared to the other groups. As the amount of ABS used in the groups increased, the macroscopic adhesion thickness and spread increased. While, in group 1 in stage 1 %88.9 of the rats were found; in group 4 in stage 3 and 4 50% of the rats were found. No any rats were found in group 1 in stage 4. 12.5% of rats were found in gruo 4 in stage 1. There was no significant difference found between the TAS, TOS, OSI values of the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Our study detected that ABS is not efficient on preventing Intraabdominal adhesions, on the contrary it was detected that the more ABS amount used increased, the more adhesions increased.

Key Words: Ankaferd Blood Stoper (ABS), Abdominal Surgery, Adhesion, Albino Wistar Rat, Serum Physiological.

V. KISALTMALAR

ABS	: Ankaferd Blood Stopper
DNA	: Deoksi ribo nükleik asit
GP	: Glutasyon peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
LPS	: Lipopolissakkarit
NO	: Nitrik oksit
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PUFA	: Poliansatüre yağ asitleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Status
TOS	: Total Oksidan Status

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo–1: Ampul ve tampon formunda Ankaferd Blood Stopper içerikleri	21
Tablo–2: Blauer'in Makroskopik skalası	28
Tablo–3: Zühlke' Mikroskopik adezyon klasifikasyonu	28
Tablo–4: Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonuna göre, deneklerin sayısal adezyon sonuçları	31
Tablo–5: Grupların istatistiksel olarak mikroskopik ortalama grade değerleri...	32
Tablo–6: Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirilmesi	34
Tablo–7: Grupların istatistiksel olarak makroskopik ortalama grade değerleri.	38
Tablo–8: Pearson korelasyon tablosu	39

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Grupların mikroskopik sonuçlarının grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri	33
Şekil-2: Grupların makroskopik sonuçlarının grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri	37
Şekil-3: TOS bakılan grupların grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri	40
Şekil-4: TAS bakılan grupların grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri	41
Şekil-5: OSİ bakılan grupların grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri	42

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim–1: Yara yeri enfeksiyonu gelişen denek, grup-4.....	29
Resim–2: Ölen ratlardaki görünüme örnek, grup-3.....	30
Resim–3: Evre-0 adezyon görünümü, grup-3.....	35
Resim–4: Evre-1 adezyon kuvvet görünümü, kontrol grubu	35
Resim–5: Evre-2 adezyon görünümü, grup-4.....	36
Resim–6: Evre-3 adezyon görünümü, grup-4.....	36

GİRİŞ VE AMAÇ

İntraabdominal adezyonların en yaygın sebebi daha önce bu bölgede yapılan cerrahi işlemlerdir. İntraabdominal operasyon geçiren hastaların yaklaşık %90'ında adezyon gelişebilir (1, 2).

Postoperatif yapışıklıklar hastada işgücü ve zaman kaybına sebep olmakla beraber ameliyathane kaynaklarının israfına ve ameliyat ekibinin zamanının kaybolmasına, dolayısıyla da ekonomik kayıplara neden olur. Ameliyat ve anestezi süresi uzar. Yapışıklıkların açılması sırasında oluşabilecek visseral hasar sonrası enterokütanöz fistül gelişebilir ve daha sonra barsak rezeksiyonu gerekebilir (3, 4).

Postoperatif intraperitoneal adezyonların gelişiminin önlenmesi ya da istenmeyen etkilerinin azaltılması için profilaksiye önem verilmesi tavsiye edilmektedir. Bu amaçla steroid ve nonsteroid antiinflamatuvarlar, antihistaminikler, antikoagülanlar, antioksidanlar, proteolitik enzimler, plazminojen aktivatörleri kullanılmıştır (5, 6).

Yine bu amaçla batın içinde uzun süre kalarak barsak anslarının temasını önleyen likid parafin veya zeytinyağı (7), yüksek molekül ağırlıklı dekstran (8), karboksimetil selüloz (9) hyaluronik asit (10) gibi maddeler kullanılmıştır. Başka çalışmalarda peritoneal yüzeylerin peritoneal veya omental greftlerle kaplanması, barsak peristaltizminin lavman veya prostigmin ile artırılarak bu temasın azaltılması gibi yöntemler de kullanılmıştır (11).

Günümüzde tek başına iyi bir cerrahi tekniğin bile tıbbi ve mali külfeti oldukça yüksek olan intraabdominal adezyon gelişimini önlemek için yetersiz olduğu bilinmektedir (12).

Bu girişimlerin bazılarının pahalı, bir kısmının uygulamasının zor, hepsinden önemlisi başarılarının sınırlı olması ve yapılan çalışmaların birbirine

anlamalı bir üstünlük sağlamaması bu konudaki araştırmaların devam etmesine neden olmaktadır. Günümüzde hala Postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede ideal bir yöntem bulunamamıştır.

Ankaferd Blood Stopper folklorik olarak geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstraktır. ABS; Thymus vulgaris (Kekik), Glycyrrhiza glabra (meyan kökü), Vitis vinifera (Koruk), Alpinia officinarum (Havlıcan) ve Urtica dioica (Isırgan otu) bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır (13). Ampul, tampon ve sprey olmak üzere 3 farklı farmasötik formu bulunmaktadır.

Ankaferd Blood Stoper ile yapılan deneysel çalışmalarda irritasyon, duyarlılık, sitotoksositeye rastlanmamıştır. Başka deneysel çalışmalarda antifungal, antiviral, anti-enflamatuar anti-trombin, anti-platelet, anti-oksidan, anti-aterosklerotik, anti-tümör, anti-aterosklerotik, sitoprotektif, sitotoksik ve hepatoprotektif etkileri yanında nitrik oksit (NO) üretimini inhibe ettiği de gösterilmiştir (14–17).

Günümüzde Ankaferd kanama diyatezlerinde, gastrointestinal kanamalarda, ortopedik kanamalarda, diş hekimliğinde, burun kanamalarında, onkolojik hastalarda meydana gelen kanamalarda, cilt kanamalarında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Bu çalışmamızda abdominal operasyon yapılan sıçanlarda, operasyon sonrası meydana gelebilecek batın içi yapışıklıkları önlemede ABS'nin etkinliğini üç ayrı dozda verilen ankaferd ve serum fizyolojik ile histopatolojik, biyokimyasal ve klinik olarak araştırmak ve incelemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TERMİNOLOJİ

Periton	: Karın boşluğunu çevreleyen, bu boşluktaki organların içini gören seröz zar; karın zarı; peritoneum
Parietal periton	: Karın duvarlarını çevreleyen periton
Visseral periton	: Karın organlarını çevreleyen periton
Adezyon	: Yapışma, normalde birbirinden ayrı iki organ veya iltihap vb nedenlerle birbirine yapışması
Adezif	: Yapışkan, yapıştırıcı, yapışık
Antiadezif	: Yapışıklık önleyen
Viskozite	: Bir akışkanın akmasına direnç gösteren iç kuvveti

2.2. PERİTON ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Periton, vaskülarize konnektif dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zardır. İntrauterin hayatın dördüncü ayında periton, lateral mezodermin somatik ve splanknik tabakalara ayrılmasıyla primitif coelomdan gelişir. Abdomenin iç yüzünü ve içindeki organları saran periton viseral ve parietal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Gastrointestinal traktın gelişimiyle ayrılan iki kavite vardır. Somatik mezoderm coelomun gövde duvarını kaplarken, splanknik mezoderm barsakları örter. Embriyonik gövde duvarı ventrale doğru kapandığında iki coelomik kavite orta hatta birleşir. Arada gelişen barsak her iki kenarda splanknik mezodermle örtülür. Barsağı asan mezodermin çift kat tabakası mezenter olarak adlandırılır. Barsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki coelomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır (18–20).

Peritoneum etimolojik olarak çepeçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 2m²'lik yüzey alanıyla cildin büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır (21).

Normal şartlar altında peritoneal kavitede 50 ml'den az steril sıvı mevcuttur. Sıvı lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür ve mm³'te 3000'den az hücre içerir. Periton ve mezotelyal hücrelerin salgıladığı sıvı ile abdominal visseral sürtünmeden serbestçe hareket edebilir (18,19).

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

emilir ve torasik lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma verilir. Proteinler gibi büyük çaplı moleküller, lacuna adı verilen diagrafmanın altındaki peritonun yapısında bulunan lenfatikler yoluyla absorbe edilirler (22).

Periton abdomendeki organlar arasındaki sürtünmeyi azaltarak serbest hareket etmelerine olanak tanır. Enfeksiyonlara karşı bir bariyer oluşturur ve özellikle omentumda olmak üzere bir yağ rezervuarı görevi görür (23). Periton aynı zamanda sıvı ve elektrolitler, küçük moleküller ve bazı makromoleküllerin transportunu da sağlayan biyolojik bir membrandır (22).

Zedelenmeye peritonun verdiği yanıt çok hızlı ve efektiftir. Yara kenarlarından merkeze doğru ilerleyen ve kontraksiyon gösteren klasik yara iyileşmesine karşın peritonda yara iyileşmesi her bölgede aynı anda başlar.

Büyük bir peritoneal defekt ile küçük bir defekt aynı anda, tamamen sekel bırakmadan iyileşir. Peritoneal yaralanmadan 3 gün sonra yara yüzeyi yeni mezoteliumu andıran gevşek bir bağ dokusuyla kaplanır. Beşinci günde yeni oluşan mezotel dokusunu komşu mezotelden ayırt etmek neredeyse olanaksızdır. Sekizinci günde ise mezoteliyal rejenerasyon tamamlanır (22, 24).

2.3. ADEZYON ETYOLOJİSİ VE SINIFLAMASI

Cerrahi sonrası adezyon oluşumunda ortak faktörler; travma, ısı yaralanması, enfeksiyon, iskemi ve yabancı cisimleri içerir. Diğer faktörler ise iskemi oluşturan sütürler, abrazyonlar, talk veya eldivendeki diğer pudra benzeri yabancı cisimler, disposable kullanılan kağıt örtülerden ayrılan fiberler, reaktif sütürler, intestinal içerikler, çok sıcak lamba veya irrigasyon için kullanılan sıvılar postoperatif adezyon oluşumuna yardımcı olurlar (24).

Deneyler göstermiştir ki adezyonlar iskemik dokuda vasküler greft görevi yapmaktadır. Bu açıdan en önemli vasküler kaynak omentum majustur (25,26). Bezler tarafından yapılan bir çalışmada barsak mezosundaki arter ve ven sağlam bırakılarak lenfatikler bağlandığında adezyon oluşmadığı saptanmıştır. Arter ya da ven bağlandığında adezyon oluşmaktadır. Sadece ven bağlandığında bu daha da belirgindir (27).

Peritoneal kavite içindeki moleküller iki yolla absorbe olur; peritoneal kan kapillerleri ve lenfatikler. Kan kapillerleri sıvı, elektrolit ve küçük molekül ağırlıklı

maddelerin absorpsiyonunu sağlar. Lenfatik kanallar ise büyük molekül ağırlıklı partiküllerin transportunu sağlar. Gerek mezenkimal hücre hasarı oluşması ve gerekse bunun onarılması sırasında ortaya çıkan nekrotik doku, inflamatuvar hücre, fibrin, fibrin yıkım ürünleri ve diğer partiküller ortamdan lenfatik akım ile uzaklaştırılır. Aysan ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada diyafragmatik lenfatiklerin blokajının tek başına adezyon oluşturmadığı, adezyon modeli oluşturulan sıçanlarda gelişen adezyonların şiddetini belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir (28).

Gazlı bez ile peritonu silme işleminde gelişen adezyonun sadece periton yaralanmasına bağlı olmadığı ayrıca gazlı bez parçalarının granüloma yol açması nedeniyle geliştiği saptanmıştır. Karın içi adezyonu olan 309 olguya yapılan laparotomide %61 yabancı cisim granülomu saptanmıştır. Bu yabancı cisimler sırasıyla talk pudrası, gazlı beze ait lifler, sindirim sistemi içeriği, nişasta, dikiş materyalidir (29).

Bununla birlikte eğer ek bir periton yaralanması yok ise yabancı cisimlerin tek başlarına adezyon oluşturması daha zordur (30).

Ryan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada peritoneal yaralanma az olsa bile ortamda taze kan varlığı adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Peritoneal yaralanma olmadığı durumlarda pıhtılaşmış kanın adezyona yol açabileceği saptanmıştır (31).

Bir çalışmada periton defektlerinin yaklaştırmaya amacıyla dikilmesi adezyona neden olabileceği saptanmıştır. Bu muhtemelen dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması yüzündendir (30).

Elkins ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada hayvanlar dört gruba ayrılmış; periton eksizyonu, periton koterizasyonu, çizgisel insizyon ve dikişle yaklaştırmaya uygulanmıştır. Daha sonra alınan örneklerin histolojik incelemesinde sadece periton eksizyonu uygulanan grupta düzgün bir epitelizasyon gözlenmiştir. Dikiş konulan bölgede doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu ile birlikte yavaş bir iyileşme gözlenmiştir. Peritoneal koterizasyon ve dikiş ile onarım yapılan bölgelerde akut iltihabi fazın uzadığı derin submezotelial dokuda kanama ve nekrozun olduğu gözlenmiştir.

Böylece periton yaralanmalarının dikiş materyali minimal reaktif olsa dahi, dikilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır (32).

Yine sıçan ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada peritoneal defektin dikiş onarımının adezyon oluşumunu arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre devamlı dikiş tek tek dikişe göre daha az adezyon yapma eğilimindedir (33).

Bakteriler dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılar ve inflamatuvar eksudaya yol açarlar. Ek olarak bu salgılanan maddeler dokunun kan akımını azaltır ve iltihabi hücreleri bu bölgeye çekerler. Böylece fibrinöz adezyonlar oluşur ancak genellikle geri emilirler. Üç günden daha uzun süren adezyonlar fibroblastik proliferasyonu davet eder (30).

2.4. ADEZYON FİZYOPATOLOJİSİ

Peritoneal kavitedeki herhangi bir inflamatuvar olay bölgesel mezotelyal hücrelerin kaybı ve lokal peritoneal hasarla sonuçlanır. Mezotelyal sıralanmadaki defekt, yandaş mezotelyal hücrelerin göçü ile onarılır. Peritoneal defektler her alanda eş zamanlı olarak iyileşir. Geniş bir peritoneal defekt küçük bir defektle benzer zamanda, genellikle 3–5 günde iyileşir. Peritoneal reformasyonun başlama zamanı 48.-72. saatler arasındadır; ancak bu olay farklı yaralanma tiplerinde farklı sürelerde gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada elektrokoter kullanılan tavşanlarda bu olay üç haftalık çalışma boyunca gözlenmemiştir. Ek olarak, periton kenarlarını yaklaştırmamanın peritoneal reformasyonu hızlandırmadığı, aksine kenarları yaklaştırmak için sütür kullanılmayan temiz peritoneal yaralanmaların, yoğun inflamasyon gerçekleşmeden hızlı reperitonealize olduğu gerçeği saptanmıştır. Peritoneal yapılanma genellikle adezyon formasyonu olmadan hızlı bir şekilde gerçekleşir. Göç eden mezotelyal hücrelerin kökeni şüpheli olmakla beraber submezotelyal kök hücrelerden gelişebilir (34, 35).

Ellis'in (36), ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, parietal peritondaki defektin fibrin matriks içerisinde monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositler zengin bir inflamatuvar eksüdayla dolduğu ve 72 saat içerisinde bu hücrelerin yok olarak aşırı bir fibroblastik aktiviteyle beraber yeni bir mezotel geliştiği bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada ise peritoneal iyileşme sürecinin iki fazlı olduğu belirtilmiştir. Birinci faz polimorf nüveli lökositler, yüzey fibrini, eksüdasyon ve submezotelyal nekrozdan oluşan erken inflamatuvar hücre göçüyle karakterize iken, ikinci faz ise fibroblast, kollajen, plazma hücreleri, makrofaj ve yabancı cisim granülomlarından oluşan gecikmiş inflamatuvar reaksiyona benzer (34).

Ryan ve Raftery (37), elektron mikroskop kullanarak ratlar üzerinde parietal ve visseral peritonun rejenerasyonunu incelemişlerdir. Buna göre; yaralanmadan 12 saat sonra ortamda fibrin ağları içerisine gömülü polimorf nüveli lökositler, 24.-36. saatler arasında ise makrofajların hakim olduğu hücrel bir infiltrat göze çarpar. 2. günde yara yüzeyinin büyük bir kısmında, sağlam bir fibrin ağıyla desteklenen tek sıralı makrofajlar ve ek olarak yara tabanında da az sayıda mevcut olan primitif mezenkimal hücreler ve küçük mezotelyal hücre kümeleri bulunur. Yaralanmanın 3. gününde primitif mezenkimal hücre sayısı artmasına rağmen, hala makrofajlar en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. 4. günden itibaren primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle kontakt kurarlar. Bazı bölgelerde yüzey iyileşmesi tek sıralı mezotelyal hücrelerle tamamlanır. 5.-6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır ve 7. günde mezotelyal hücrelerin altında parietal peritonu döşeyen bazal membran gözlenir. 8. günde ise devamlı bir mezotelyal katman yara yüzeyini kaplar.

Postoperatif adezyon formasyonu travmatize olan bölgedeki küçük venüllerden hücrel elemanlar ve fibrin eksüdasyonu ile karakterize bir inflamatuvar eksüdatif reaksiyonla başlar (38–40). Başlangıç aşamaları herhangi bir inflamatuvar cevaptaki gibidir; lokal ödem, hiperemi, etkilenen alana histamin, kinin ve diğer vazoaaktif maddelerin salınımını içerir (41). Araşidonik asit, sitokinler, nitrik oksit ve oksijen kökenli serbest radikaller gibi inflamatuvar mediatörler de postoperatif adezyon formasyonuna katılabilirler (42).

İnflamasyon aşamasında oluşan fibrinöz eksüda, homeostatik sürecin bir parçası olarak doku onarımında rol oynamasına rağmen inflamasyon ve ameliyat öncesi durumu yaratabilmek için bu eksüdanın çözülmesi gerekmektedir. Çünkü fibrinöz eksüda ile serozal yüzeyler arasında, daha sonra

organize olarak fibröz bantları oluşturacak gevşek fibrinöz köprüler oluşmaktadır. Normalde iyi oksijenize olan mezotelyal hücreler, akut hasar sonrası gelişen fibrin pıhtıları eriten plazminojen aktivatörünü üretirler. Bu aşama fibrinolitik sistemin bir parçasıdır (43–46). İnflamatuar cevap sonrası gelişen fibrinöz adezyonların fibröz adezyonlara dönüşümünün bir belirleyicisi fibrinolizin lokal hızıdır. Eğer bu fibrinöz eksüda hızla reabsorbe edilirse adezyon formasyonu olmaz. Şayet lokal çevre fibrinolizi sağlayamaz ise fibroblastların ortama girmesi ile matür fibröz adezyonları oluşturacak kollajen liflerin iskeleti hazırlanır. Deneysel yaralanmalarda 3. günde fibrinolitik aktivite minimal bulunurken, 8. günde ise normalin üstünde bir seviyede saptanır. Hipoksi gibi faktörlerin etkisi altında fibrinöz adezyonlar fibroblastlarla kuşatılır ve anjiyogeneze ile kollajen sentezi uyarılır. Olgunlaşan fibröz adezyonlar 10. günde görülürken, peritoneal hasarı takip eden 2.-3. haftalarda maksimum düzeye erişir (47–51).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve deneysel cerrahinin gündeme gelmesiyle adezyon oluşumunda rol oynayan hücrelerin çeşitliliğinde artış görülmüştür. Daha önceleri üzerinde durulan inflamatuvar hücre-fibroblast birlikteliğinin yanı sıra CD4+T hücrelerin ve TGF- β üreten makrofaj ve mezotelyal hücrelerin de peritoneal adezyon formasyonunda etkin rol oynadığı ortaya konmuştur (52).

2.5. ADEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİ

Yapışıklıkların önlenmesinin asıl amacı normal iyileşmeyi sağlarken, yapışıklıkların insidansını ve şiddetini ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Yapışıklık oluşumunu önlemek için halen iki ana yöntem vardır.

2.5.1. Cerrahi teknik düzenlemeler

2.5.1-A. Cerrahinin invazivliğini en aza indirmek

Cerrahi tedavi yerine konservatif tedaviler, açık cerrahi yerine laparoskopik prosedürler tercih edilmelidir. Laparoskopik prosedürlerde adezyonların az olmasının sebebi dokuların daha az kurumaması, daha az

kanama olması, normal dokuların daha az manüplasyonu ve talk gibi yabancı cisimlerin yokluğuna bağlı olduğu savunulmuştur (53).

2.5.1-B. Cerrahi işlemler sırasındaki travmayı en aza indirmek

Cerrahi manüplasyonların dikkatlice yapılması, dokuların kurumalarına engel olunması, yüksek ısıli solüsyonlarla irrigasyondan kaçınılması, koter, lazer ve ekartörlerin mümkün olduğunca az kullanması ile serozal yaralanmadan kaçınılması gerekmektedir. Peritoneal defektler hiçbir zaman sütüre edilmemelidir. Klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri göstermiştir ki sütürasyon iyileşmeyi kolaylaştırmaz aksine iskemiye indükleyerek yapışıklık oluşumunu artırır (54, 55).

2.5.1-C. Yabancı cisimlerin vücuda girişini önlemek

Yapışıklık oluşumu ile tampon, talk veya nişastalı eldiven pudraları veya nonabsorbable sütürler gibi yabancı cisimlerle yapışıklık oluşumu arasındaki ilişki bilinmektedir (55). Ratlarda yapılmış bir çalışmada nişasta içermiyen eldivenlerin kullanımıyla yapışıklık sayısında yaklaşık %30'luk bir azalma gösterilmiştir (56).

2.5.2. İlaç ve Bariyerler:

Peritoneal adezyonların önlenmesi veya insidansının azaltılması için çeşitli girişimler olmuş fakat sınırlı bir başarı elde edilmiştir (57).

Bu çalışmalar aşağıdaki başlıklar altında özetlenebilir:

2.5.2-A. Fibrin oluşumunun önlenmesi amacıyla çeşitli antiinflamatuvarlar veya antikoagülanlar kullanılması:

Bu amaçla heparin (9), dikumarol (58), sodyum sitrat (59) gibi antikoagulanlar ile ibuprofen (60) gibi antiinflamatuvarlar kullanılmıştır. En çok kullanılan madde heparin olmuştur. Hayvan çalışmaları sonucunda fibrinopürülan peritonitte heparin tedavisinin sürveyi uzattığı bildirilmiştir (61).

Davidson ve arkadaşları, tavşanlar ile yaptığı çalışmada intraperitoneal verilen heparinin adezyonları engellediğini göstermiştir (61).

Bir başka çalışmada fibrinopürülan peritonit oluşturulduğu farelerin heparin verilen grubunda batin içi adezyonların ve abselerin daha az geliştiği belirtilmiştir (62). Heparinin antitrombin-III'ü aktive ederek antikoagulan etki gösterdiği ve böylece fibrin yapımı ve depolanmasını önlediği düşünülerek bu amaçla dikumarol kullanılmış fakat daha az etkili olduğunu tespit edilmiştir. Antikoagulanlarla yapılan hayvan çalışmalarında başarılı sonuçlar alınmasına rağmen postoperatif hemorajiye bağlı ölümler görülmüştür (63).

Bazı araştırmacılar tavşanlarda oral oksifenbutazonun adezyon oluşumunu oldukça etkili olarak azalttığını görmüşlerdir. Bunu lokal antiinflamatuvar sürecin inhibisyonu ve fibrinöz eksudasyonun birikiminin azaltılmasına bağlamışlardır (7).

Bu grup maddeler ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alındığının gösterilmesiyle birlikte, yara iyileşmesinin gecikmesi veya ciddi kanama komplikasyonu nedeniyle kullanım alanı bulamamıştır . Düşük molekül ağırlıklı heparinler ise kanama zamanında değişiklik yapmaz, trombosit fonksiyonlarını etkilemez. Heparinin vasküler permeabiliteyi artırarak kanama üzerine olan etkisi de Enoxoparin'de görülmez (64, 65).

2.5.2-B. Komşu barsak ansları arasındaki ilişkinin önlenmesi:

Bu amaçla batin içinde uzun süre kalarak barsak anslarının temasını önleyen likid parafin veya zeytinyağı (7), yüksek molekül ağırlıklı dekstran (8), karboksimetil selüloz (9), hyaluronik asit (10) gibi maddeler kullanılmıştır, Yapılan başka çalışmalarda peritoneal yüzeylerin peritoneal veya omental greftlerle kaplanması veya barsak peristaltizmini lavman veya prostigmin ile artırılarak bu temasın azaltılması gibi yöntemler kullanılmıştır (11).

Cook, inert silikonlu ürünleri bu amaçla kullanmış ve cesaret verici sonuçlar aldığını bildirmiştir. Yine Punnoose bu amaçla silikon kullanmıştır (7).

Son zamanlarda yüksek molekül ağırlıklı bir madde olan karboksimetil selüloz adezyonların önlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sodyum karboksimetil selülozun adezyonları önlemede %10'luk dekstran 40 ve %32'luk dekstran 70 solüsyonlarından önemli derecede üstün olduğunu bildirilmiştir (10).

2.5.2-C. Çeşitli proteolitik ve fibrinolitik enzimlerle veya tek başına yapılan peritoneal fibrin lavajla fibrin eksudalarının ortadan kaldırılması:

Streptodornaz, tripsin, pepsin, papain (66), hyaluronidaz (67), ürokinaz (57), streptokinaz (68), fibrinolizin (69) ve aprotinin (59) çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Digestiv enzimler olan pepsin ve tripsinin fibrin yıkımı için kullanımı önceleri önerilmiş fakat Kubota tarafından bu maddelerin peritoneal eksudada hızla nötralize edildiği ve etkili olmadığı gösterilmiştir (70).

Proteolitik bir enzim olan papainin intraperitoneal olarak kullanımının adezyonları önlemede etkin olduğu ileri sürülmüştür (70).

Stevens'de peritoneal travma ve talk kullanarak adezyon oluşturmuş ve papainin etkisiz olduğunu göstermiştir.

2.5.2-D. Antihistaminik, steroid veya sitotoksik ajanlarla fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi:

Doku hasarı oluştuğunda peritoneal mast hücrelerinden serbestleşen histamin plazma membranlarının permeabilitesini artırır, lizozomlar parçalanır ve kapiller membranlardan sıvı kaçıışı olur. Antihistaminik ajanların fibrin içeren sıvının transüstasyonunu sınırladığı ve adezyon gelişimi için gerekli ortamın oluşumunu önlediği ileri sürülmüştür (71).

Jacqmain, ratlarda postoperatif 10 gün süreyle histadylin im. verilmesinin fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek adezyon oranını azalttığını bildirmiştir. Antihistaminiklerin kullanılmasıyla mast hücrelerinden histamin serbestleşmesinin bloke olacağı ve bununla birlikte lokal vazoaktif yanıtın azalacağı belirtilmiştir. Deksametazon, metil prednizolon, prometazin ve human fibrinolizini çeşitli kombinasyonlarda uygulanmıştır (69). Bu maddelerin kullanımı ile alındığı belirtilen başarılı sonuçlarla birlikte yara iyileşmesinin gecikmesi ve enfeksiyöz komplikasyonlar gibi yan etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.

2.5.2-E. İskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşumunun ya da etkilerinin önlenmesi:

Adezyonların oluşumunda iskeminin önemi ve iskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkilerinin anlaşılması dikkatlerin bu radikallerin oluşumunun önlenmesi üzerine çevrilmesine neden olmuştur (72).

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 (72, 73).

Antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle E vitamini bu amaçla kullanılmıştır (73). Son çalışmalarda E vitaminin hücre membranında yoğunlaşarak serbest oksijen radikallerinin okside edici özelliğine karşı koruyucu olduğu ve adezyonları bu yolla önlediği öne sürülmüştür (74).

Bir başka çalışmada süperoksit dismutaz, katalaz, dimetil sülfoksit ve allopurinol kullanılmış, adezyonların önemli oranda daha az oluştuğu gösterilmiştir.

2.6. ANTİOKSİDANLAR

2.6.1. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Etkilerini; lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyerek, geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynayarak ve zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikaller ile reaksiyona girip zinciri kırarak gösteren antioksidanlar; intraselüler ve ekstraselüler olmak üzere iki grupta incelenirler. En belirgin özellikleri okside olan substratlara oranla çok daha az konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktirmeleri ve inhibe etmeleridir (75).

Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin arttırılması olarak ayrımlanan beş değişik blokta yürür.

2.6.2. Enzimatik Antioksidanlar

2.6.2.A- Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD aerobik hücrelerde oksijen radikalinin zararına karşı intraselüler savunmada büyük rol oynar ve aktivitesinde yaşlanmaya bağlı olarak bir azalma olmaktadır (76).

Sitozolik SOD yapısında bakır ve çinko (CuZn-SOD), mitokondrial SOD yapısında mangan (Mn-SOD) bulunmaktadır (77). SOD enziminin canlılardaki dağılımı katalaz ile birlikte incelenmelidir. Çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan ürün, oksijenin toksik ürünlerinden biridir ve katalaz tarafından birikimi önlenmektedir.

2.6.2.B- Katalaz

Katalaz hücre içinde büyük çoğunlukta peroksizomlarda bulunur ama mitokondrilerde de az miktarda bulunmaktadır. Katalaz ve glutatyon peroksidaz aynı fonksiyona sahip fakat substrat olan H_2O_2 ' ye farklı affinite gösteren enzimlerdir (78).

2.6.2.C- Glutatyon Peroksidaz

Selenyum içeren peroksidazlara iyi bir örnek olan glutatyon peroksidaz, GSH'ı kullanarak çeşitli hidroperoksitlerin (ROOH ve H_2O_2) redüksiyonunu katalizler ve bu sayede memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı korur. Memelilerde en az beş çeşit GPx izoenzimi bulunmaktadır. Her dokuda bulunmalarına karşın, her izoformun miktarı doku tipine göre değişir. GPx4 hemsitozolde hem de membran fraksiyonlarında lokalizedir. GPx1 daha çok eritrosit, böbrek ve karaciğerde bulunurken; GPx4, renal epitel hücre ve testislerde bulunur. Sitozolik GPx2 (GPx-G1) ve ekstraselüler GPx3' e sırasıyla gastrointestinal sistem ve böbrek dışındaki çoğu dokuda az rastlanır (79). GPx substratını (H_2O_2) katalazla paylaşmasına rağmen, lipid ve diğer organik peroksitlerle etkili şekilde tek başına reaksiyona girer. Glutatyon redoks döngüsü düşük seviyeli oksidatif stres için ana savunma kaynağıdır ama Katalaz şiddetli oksidatif strese karşı korumada daha önemlidir (80).

2.6.2.D- Glutatyon-S-Transferazlar

İnsanda birçok dokuda geniş dağılıma sahip, çok işlevli ve geniş spektrumlu substrat özelliği olan bir enzimdir. Glutatyon S-transferaz (GST) bu özelliği ile potansiyel toksik kimyasallara maruz kalan canlı organizmada savunma görevi görür. Detoksifikasyon görevini glutatyonun -SH grubu ilgili bileşiklerin elektrofilik ve idrar ile vücuttan atılır (81).

2.6.2.E- Glutatyon Redüktaz

Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutatyon (GSSG), Glutatyon Redüktaz'ın katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH' a ihtiyaç vardır (82, 83).

2.6.2.F- Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, superoksidi detoksifiye eden enzimdir.

Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli devam eden normal bir reaksiyondur ve bu yolla yakıt maddelerin otooksidasyonu tamamlanarak enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksid üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.6.3. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.6.3.A- Askorbik Asit (C Vitamini)

Su bazlı ortamlarda geniş antioksidan kapasiteli vitamin C, lipid ortamların güçlü antioksidanı olan vitamin E'nin antioksidan etkisini andıran bir rol üstlenerek kan ve diğer vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasını gerçekleştirir. Askorbik asit, süperoksid ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanı sıra tokoferoksil radikalinin tekrar tokoferole dönüşmesini sağlar. Bu esnada kendisi de dehidroaskorbata okside olur. C vitamini yetersizliği durumlarında oluşan tokoferoksil radikalleri tokoferole dönüşmek için GSH ile reaksiyona girdiğinden hücredeki GSH

miktarını azaltacaktır. Vitamin C'nin singlet oksijen süperoksit, hidroksil, hidroperoksil, lipit peroksil ve lipit alkoksil radikallerini ortamdaki temizleyerek antioksidan etkisini gösterdiği bilinmektedir. Lipit moleküllerinin oksidasyonu ile oluşturduğu lipit peroksidlerinin sulu ortamlarda çözünmesinin de vitamin C'nin antioksidan etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir. Bazı biyoloji sistemlerde lipozomal metil linoat misellerinin oksidasyonunu baskılayan antioksidan aktivitenin de vitamin C'den olduğu söylenmektedir (84).

En önemli antioksidan görevi H_2O_2 ve organik peroksidleri (lipit peroksit gibi) selenyum bağımlı enzim GPx ile katalizleyip yok ederek sırasıyla su veya alkole dönüştürmesidir (85, 86).

En önemli görevi, enzim ve proteinlerin tiyol gruplarının indirgenmesi ile redükte formlarının yeterli düzeylerde kontrolünü sağlamaktır. Hücredeki GSH konsantrasyonu milimolar oranlarda olup, organların fonksiyon ve oksidatif kapasitesine göre farklı organlarda farklı miktarlarda bulunur. Karaciğer GSH'ın vücutta en yüksek konsantrasyonda olduğu organdır. Ayrıca gözün lens kısmında da GSH konsantrasyonu yüksektir. Akciğer, böbrek, kalp gibi organlarda da 2–3 mM GSH bulunur. Kırmızı kan hücreleri, plazma ile karşılaştırıldığında daha fazla GSH'a sahip olduklarından dolayı oksidatif strese karşı daha koruyucu oldukları görülür (87, 88).

2.6.3. B- α -Tokoferol (Vitamin E)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (89).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin, eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (90).

2.6.3.C- Karotenoidler

Vitamin A'nın ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev gördüğü saptanmıştır (91). Karotenoidler; bitki, hayvan ve insanlarda oluşan yeşil ve kırmızı renkli pigmentler grubuna girerler. Fizyolojik olarak oldukça önemlidirler. Reaktif oksijen türleri ile güçlü bir etkileşime girerek, bitkisel ve hayvansal organizmalarda potansiyel serbest radikal giderici, singlet oksijen yakalayıcı ve lipid antioksidanları olarak görev yaparlar (92).

2.6.3.D- Melatonin

Melatonin, karanlıkta pineal bezden salgılanan; uyku, üreme, immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Melatoninin bir antioksidan olduğu, literatürde ilk kez 1991 yılında Iano ve arkadaşları tarafından öne sürülmüş ve daha sonra yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenmiştir. Melatoninin OH, H₂O₂ gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir. Melatoninin antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır.

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin; SOD gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı bildirilmektedir. Ayrıca melatoninin bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan sistemi desteklediği de öne sürülmektedir. Bunların dışında melatonin hem suda ve hem de lipid fazda çözünebildiğinden, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen melatonin için, bilinen hiçbir morfofizyolojik bariyerin olmaması, melatoninin tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilmesini sağlamaktadır. Böylece melatonin, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir. Hücre membranı ile temas ettiğinde, fosfolipit tabakanın dış yüzeyine tutunan melatonin, radikallerle membrandan önce temasa geçerek onları detoksifiye eder ve membranı korur.

Melatonin varlığında, mitokondriyal solunum zincirinden kaynaklanan radikallerin üretimi de azalmaktadır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında melatonine bir üstünlük sağlamaktadır. Daha da önemlisi, diğer antioksidanların aksine, çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve 5 yıl gibi uzun süre kullanımda bile, melatoninin toksik bir etki göstermemesidir

2.6.3. E- Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir. Bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

2.6.3. F- Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin SOD'a benzer bir mekanizmayla etki gösterir. Ferro demiri (Fe^{+2}) ferri demire (Fe^{+3}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder.

2.6.3. G- Ürat

Normal plazma konsantrasyonunda ürat; hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler. Fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ayrıca vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır.

2.6.3. H- Transferrin ve Laktoferrin

Transferrin ve laktoferrin dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar.

2.6.3. I- Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40–60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon

örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.6.3. K- Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Bilirubin süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır. Lökositler vücudun savunma sisteminin hareketli birimleridir. Kısmen kemik iliğinde (granülasitler, monositler ve az sayıda lenfosit) oluşurlar. Oluştuktan sonra, kan ile kullanılacakları farklı vücut bölgelerine taşınırlar. Lökositlerin (Akyuvarlar) gerçek önemleri çoğunun spesifik olarak ciddi enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarıdır, böylece olabilecek herhangi bir enfeksiyon ajanına karşı hızlı ve güçlü bir savuma sağlarlar.

Bu işlemler iki yolla gerçekleşir;

1. Yayılımcı ajanları fagositoz ile harap ederek.
2. Antikorlar ve duyalı lenfositler oluşturarak.

2.7 ANKAFERD BLOOD STOPPER

2.7.1. Giriş

Ankaferd Blood Stopper (ABS) folklorik olarak geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstrattır. ABS; *Thymus vulgaris* (Kekik), *Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü), *Vitis vinifera* (Koruk), *Alpinia officinarum* (Havlıcan) ve *Urtica dioica* (Isırgan otu) bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır (13). Bu bitkilerin tümünün tek başına endotel, kan hücreleri, damar oluşumu (angiogenesis), hücresel üreme, vasküler dinamikler ve mediyatörler üzerinde hemostatik etkiye katkıda bulunabilecek etkileri vardır.

Kanamanın durdurulması maksadıyla kullanılmakta olan ABS ampul, tampon ve sprey formlarında bulunmaktadır. Bu formların karışım oranları Tablo-1’de verilmiştir.

Thymus vulgaris yapraklarının, bilinen antioksidanlar olan alfa-tokoferol ve bütilehidroksitoluenle kıyaslanabilir düzeyde antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (14).

Glycyrrhiza glabra kökünden elde edilen ekstratın anti-enflamatuar, anti-trombin, anti-platelet, anti-oksidan, anti-aterosklerotik ve anti-tümör etkileri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Yine aynı ekstratın in-vitro hücre dizilerinde antianjiyojenik aktivite gösterdiği görülmüştür (15).

Alpinia officinarumun, lipopolisakkaridle (LPS) aktive edilmiş fare peritoneal makrofajında nitrik oksit (NO) üretimini inhibe ettiği gözlenmiştir (16).

Urtica dioica’nın sıçanda endotel kaynaklı hipotansif yanıt oluşturduğu, bunun endotelden NO salıverilmesi ve potasyum kanallarının açılması sonucu oluşan vasodilatasyona ve negatif inotropik etkiye bağlı olabileceği bildirilmiştir (93).

Vitis vinifera ekstratının anti-tümör ve anti-aterosklerotik etkileri ortaya konmuştur (17).

2.7.2. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler

Ankaferd Blood Stopper (ABS) folklorik olarak geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstraktır. ABS, *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır.

Öncelikle bitkiler toplanır, ardından kümeler halinde depolanan bitkilerin uygunluk bakımından kalite kontrol işlemi eş zamanlı olarak gerçekleştirilir. Kalite kontrol sürecinin ardından bitkiler aşağıda listelendiği şekilde parçalara ayrılırlar:

1. *Urtica dioica* (kurutulmuş kök)
2. *Vitis vinifera* (kurutulmuş yaprak)
3. *Glycyrrhiza glabra* (kurutulmuş yaprak)
4. *Alpinia officinarum* (kurutulmuş yaprak)
5. *Thymus vulgaris* (kurutulmuş ot)

Parçalara ayırma işleminin tamamlanmasını takiben ekstraksiyon ve damıtma (distilasyon) işlemlerine geçilir. Fiziksel ve kimyasal özellikler açısından yapılan kalite kontrolünün ardından dolum ve ambalajlama işlemleri başlar ve ardından son ürün, kontrol ve analiz için tekrar laboratuvara gönderilir. Kontrol ve analiz işlemlerinden geçerek depolanan ürün Tablo-1'de belirtilen ticari takdim şekillerinde hazırlanır.

Tablo-1: Ampul ve tampon formunda Ankaferd Blood Stopper içerikleri.

Etkin madde adı	Etkin madde miktarı (mg)			
	Ampul	Tampon		
	2 mL	2.5 X 7 cm 3 mL	5 X 7.5 cm 10 mL	20 X 20 cm 100 mL
<i>Urtica dioica</i> ¹	0.12	0.18	0.6	6
<i>Vitis vinifera</i> ²	0.16	0.24	0.8	8
<i>Glycyrrhiza glabra</i> ²	0.18	0.27	0.9	9
<i>Alpinia officinarum</i> ²	0.14	0.21	0.7	7
<i>Thymus vulgaris</i> ³	0.10	0.15	0.5	5

¹kurutulmuş kök ekstresi, ²kurutulmuş yaprak ekstresi, ³kurutulmuş ot ekstresi

Ankaferd Blood Stopper ampul, tampon ve sprej olmak üzere 3 farklı farmasötik formda hazırlanmıştır:

1. Ankaferd Blood Stopper® ampul 2 mL
2. Ankaferd Blood Stopper® tampon
 - 2.5 cm x 7 cm – 3 mL
 - 5 cm x 7,5 cm - 10 mL
 - 20 cm x 20 cm – 100 mL
3. Ankaferd Blood Stopper® sprej
 - 5 mL
 - 10 mL
 - 25 mL
 - 50 mL
 - 200 mL

2.7.3. Deney Hayvanlarında Hemostatik Etkinlik Çalışmaları

Ankaferd Blood Stopper'ın (ABS) in vitro hemostatik etkisi araştırılmıştır. ABS'nin normal plazmaya eklenmesi çok hızlı bir şekilde (1 saniyeden daha kısa) protein ağı oluşumu ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, ABS'nin normal seruma eklenmesi de çok hızlı bir şekilde (1 saniyeden daha kısa) aynı görünümde ağ oluşumuna neden olmuştur. Plazmaya ABS eklenmesi, pıhtılaşma faktörlerinin (koagülasyon faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII) düzeylerini etkilememiştir. Eritrositler ve plateletler kümeleşerek özellikle eritrosit kitlesi oluşturarak ağ oluşumuna katılmışlardır (94).

Pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi etkilenmediği için ve plazma ve serumdaki ağ oluşumunun işaret ettiğine göre, ABS'nin bir ağ (network) oluşturmak için fibrinojen ve diğer protein moleküllerinin aglütinasyonunu sağladığı düşünülmüştür.

Bu gözlemlere dayanarak ABS'nin yol açtığı ağın, herhangi bir pıhtılaştırıcı faktörü spesifik olarak etkilemeksizin, tüm fizyolojik hemostaz sürecini etkilediği ileri sürülebilir. Bundan dolayı ABS hem normal hemostaz parametrelerine sahip bireylerde hem de, dissemine intravasküler

koagülasyonda dahil olmak üzere primer ve/veya sekonder hemostaz yetersizliği olan hastalarda etkili olabilir (94, 95) .

Proteomik analizler sonucu elde edilen proteinler (NADP-bağımlı malik enzim, Ribuloz bisfosfatkarboksilaz büyük zinciri, Maturaz K, ATP sentaz beta alt ünitesi ATP sentaz alfa alt ünitesi, Chalcon flavonon isomera-1, Chalcon flavonon izomera 2, Aktin-depolimerizasyon faktörü) ABS'nin hemostatik, yara iyileştirme ve anti-inflamatuvar etkilerinin araştırılmasına ışık tutacak ve açıklayıcı olacak niteliktedir (96).

ABS'nin insan umbilikal ven endotelinde transkripsiyon faktörleri ve eritrosit protein profili üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuçlar gözönüne alındığında ABS'nin hücreler arasında inanılmaz hızlı kompleks oluşturma hızı ile kanamaları durdurmada son derece etkili olduğu teyit edilmiş, kompleks içinde oluşan bağın son derece sağlam olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük dozlarda hücrelerin sadece dışında değil içinde de çok etkili olduğu hücre içinde birçok mekanizmayı etkileyebileceği düşünülmektedir (97, 98).

Ortopedik problemleri olan kedi ve köpeklerde yapılmış olan kesilere lokal olarak ABS uygulamış. Operasyon bölgesinde alerjik reaksiyon, renk değişikliği, kimyasal değişiklik gözlenmemiş. Sonuç olarak insizyonel yaralarda ABS'nin kanama kontrolünde ve önlenmesinde güvenle kullanılabilir bir madde olduğu kanısına varılmıştır. ABS'nin sıçanlarda renal travmalardaki hemostatik etkinliği de araştırılmıştır. 2–4 dakika gibi kısa bir sürede kanama kontrolü yapılmış; hematoma, ürinoma, glomerüler nekroz saptanmamış. Sonuç olarak böbrek histopatolojisindeki değişiklikler olumlu olarak rapor edilmiştir (99).

2.7.4. İnsan Çalışmaları

ABS ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamanın kontrolü üzerine etkileri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta ABS kullanılan hastalarda kanama daha kısa sürede durdurulmuş ve daha az oranda tekrarlamıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (kanamanın durma süresi için $p=0,027$, kanamanın tekrarlama sıklığı için $p=0,020$) (100).

Hemofili A'da (101), Afibrinojenemide (102), Kalıtsal trombositopenide (103), Glanzmann trombastenisinde (104), Dissemine intravasküler koagülasyonda (DİC) (105), von Willebrand ve birçok kalıtsal kanama diyatezinde ABS'nin kanama kontrolü etkinliği yapılmış ve kanama durdurulduğu görülmüştür.

Akciğer tümörlü hastaya da bronkoskopi sırasında masif kanama ortaya çıkmıştır. Aspirasyon sonrası sağ akciğer alt lobunu tama yakın oblitere eden vejetan kitlede(skuamöz hücreli kanser) kanama belirlenmiştir. Hastanın oksijen saturasyonu düşük olup kanaması kontrol altına alınamayan bu durumda Endobronşiyal yolla 2 mL ABS uygulanmasından sonra kanama derhal durmuştur (106).

Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde evre IIB (T2N1M0) distal kolanjiyokarsinom tanısı ile ameliyat edilen ve ardından 6 kür kemoterapi alan 52 yaşındaerkek hasta Ocak 2008'de ağır üst gastrointestinal kanama ile hastaneye başvurmuştur. Hastaya 6 ünite eritrosit süspansiyonu verilmiş, yapılan endoskopide epinefrin enjeksiyonu ve argon plazma koagülasyon tedavisine rağmen optimal kanama kontrolü sağlanamamıştır. Hastanın hemoglobin düzeyi 6 günde 11,4 g/dL'den 9,0 g/dL'ye düşmüştür. Nüks olasılığını araştırmak amacıyla planlanan ikinci endoskopi öncesinde, olası akut kanamanın kontrolü amacıyla ABS uygulaması için onay alınmış ve biyopsi alınan bölgelere topikal olarak 15 ml ABS verilmiştir. Ankaferd uygulaması ile ani kanama kontrolü sağlanmıştır (107).

Sindirim kanalında Dieulafoy lezyonuna bağlı, yaşamı tehdit eden ciddi arteriyel kanamanın tedavisinde etkili bir yardımcı hemostatik ajan olarak ABS kullanılmış ve 2 saniye içinde kanamanın durduğu gözlenmiştir. Üç gün sonra, üst gastrointestinal endoskopi ile incelenen alanda kanama yoktu (108). Alt konka rezeksiyonlarından sonra ABS'li tampon uygulaması ABS'nin nazal cerrahi sırasında ve sonrasında kanama kontrolü üzerine etkinliği araştırılmıştır. Randomize kontrollü olarak yapılan çalışmaya bilateral parsiyel alt konka rezeksiyonu uygulanan 20 hasta alınmıştır. Sağ/sol rastgele bir nazal pasaja ABS emdirilmiş 'Polyvinyl acetal' (merocel) tampon uygulanırken diğer tarafa sadece merocel tampon uygulanmıştır. ABS emdirilmiş Merocel tamponlar

operasyon öncesi ve sonrası kanama üzerine Merocel tampondan daha etkili bulunmuştur. Tamponlar alındıktan sonraki kanama miktarı ve sıklığı ABS emdirilmiş tamponların kullanıldığı hastalarda merocel tampona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0,001$) daha düşüktür. ABS kullanılan hastalarda 7. günde yara iyileşmesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir (109).

Ankaferd Blood Stopperin yapılan başka çalışmalarda sitoprotektif, sitotoksik ve hepatoprotektif etkileri gösterilmiştir.

Günümüzde Ankaferd kanama diyatezlerinde, gastrointestinal kanamalarda, ortopedik kanamalarda, diş hekimliğinde, burun kanamalarında, onkolojik hastalarda meydana gelen kanamalarda, cilt kanamalarında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

3.MATERYAL VE YÖNTEMLER

Abdominal operasyon yapılan sıçanlarda, operasyon sonrası meydana gelebilecek batın içi yapışıklıkları önlemede ABS'nin etkinliğini histopatolojik, biyokimyasal, klinik olarak araştırmak amacıyla Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı etik kurulundan onam alındı. (15.06.2009 tarihli ve 06,2009–6 karar numarası ile). Çalışma Acil Tıp, Genel Cerrahi, Biyokimya, Fizyoloji ve Patoloji anabilim dalları tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmada, yaşları sekiz-on ay arası ve ağırlıkları 300 ± 30 gram arası değişen 40 adet Wistar albino cinsi dişi rat kullanıldı. Sıçanlar rastgele dört ayrı gruba ayrıldı.

Sıçanlar bir gün önceden aç bırakıldı. Batın bölgesindeki tüyler tıraş edildi. Cilt betadin solüsyonu ile steril edildikten sonra 70 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) intramüsküler verildi. Karın orta hatta yaklaşık 4 cm kesi yapılarak batına girildi. Daha sonra çekum antimezenterik ön yüzüne steril spanç ile serozal hemorajik peteşiler oluşuncaya kadar travmatize edildi.

İşlem sonrası kontrol grubuna 1 ml serum fizyolojik uygulandı. İkinci gruba lokal olarak 0,5 ml, üçüncü gruba 1 ml ve dördüncü gruba 2 ml ABS uygulandı. Etken madde uygulaması travmatize edilen bölgeye enjektör ile püskürtülerek yapıldı. Bu uygulamalardan sonra periton 3/0 vicril, karın duvarı ve cilt ise kontinü olarak 3/0 prolon ile kapatıldı.

Çalışma sonrası sıçanlar kafeslerine alındı. 22–24°C sıcaklıkta, havalandırması kontrol altındaki odalarda takibe alındı. Operasyon sonrası birinci gün oral beslenmeye geçildi. 10 gün standart sıçan diyeti uygulandı. Bir gün önceden aç bırakılan sıçanlar 11. gün steril koşullar oluşturulduktan sonra 70 mg/kg Ketamin HCL intramüsküler uygulanarak sakrifiye edildi. Karın orta

hatta yaklaşık 4 cm kesi yapılarak batına girildi. Makroskopik olarak 'Blauer'in makroskopik skalası' ile adezyon derecesine bakıldı (Tablo-2).

Biyokimyasal testler için biyokimya tüpüne 3 cc kan alındı. Laboratuarda santrifüj edildikten sonra 2–8 °C'de muhafaza edildi.

Histopatolojik inceleme için adezyon bölgesinden, karaciğer, dalak, böbrek ve çekumdan ayrı ayrı kesitler alınarak %10 formalin solüsyonunda histopatolojik değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Histopatolojik olarak preparatlar, hemotoksilen eozin ve masson trikrom ile boyanarak fibrozis ve granülasyon dokusu açısından değerlendirildi. Mikroskopik değerlendirme için 'Zühlke Mikroskopik Adezyon Klasifikasyonu' kullanıldı (Tablo–3). Histopatolojik inceleme tek bir patolog tarafından, ışık mikroskopunda, kör olarak yapıldı.

Tablo–2: Blauer’in makroskopik skalası

Evre 0	Hiç adezyon yok
Evre 1	İnce veya dar, kolaylıkla ayrılabilen adezyon
Evre 2	Bir alanla sınırlı, kalın adezyonlar
Evre 3	Kalın ve geniş bir alana dağılmış adezyonlar
Evre 4	Kalın ve geniş adezyonlar, organların ön ve/veya arka batin duvarına olan adezyon

Tablo–3: Zühlke Mikroskopik adezyon klasifikasyonu.

Grade 1	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülin fibrilleri.
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri.
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması.

Araştırmada Çıkarılma Kriterleri:

Deney süresince ölen sıçanlar araştırmaya dahil edilmedi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler Tukey ve ANOVA testine göre yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve “p” değerinin 0,05’den küçük olması “anlamlı”, 0,001’den küçük olması ise “ileri derecede anlamlı” olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

Ankaferd blood stopperin (ABS) intraabdominal yapışıklıklardaki etkinliğini tespit etmek için serum fizyolojik ile karşılaştırıldı. Sonuçlar histopatolojik, biyokimyasal ve klinik olarak incelendi.

Çalışmamızda oluşan adezyonlar hemen her zaman hasar oluşturulmuş çekum serozası ile omentum veya ince barsaklar arasında oluşmuştu.

Grup 1 ve 2’de yara yeri enfeksiyonuna rastlanmazken Grup 3’te üç, grup 4’te de altı ratta karın bölgesinde (insizyon yapılan yerde) yara yeri enfeksiyonu tespit edilmiştir (Resim–1).



Resim–1: Yara yeri enfeksiyonu gelişen denek, grup–4.

Grup 1 ve 2 de birer, grup 2 ve 3’de ikişer rat öldüğü için çalışmaya alınmadı. Ölen ratların açılan abdomenlerinde yaygın nekroz ve doku harabiyetine rastlandı (Resim–2).



Resim–2: Ölen ratlardaki görünüme örnek, grup–3.

Grup 1’de mikroskopik olarak ratların %88,9’u grade 1 olarak analiz edildi; grade 3 ve 4’e hiç rastlanmadı (%0). Sadece bir rat grade-2 olarak kaydedildi (%11,1). Grup 4’deki ratların %75’inde mikroskopik olarak grade 3 ve 4 tespit edildiklerken; grade 1’e hiç rastlanmadı (%0) (Tablo4).

Tablo-4: Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonuna göre, deneklerin sayısal adezyon sonuçları.

DENEK	GRUP-1 (1cc SF)	GRUP-2 (0,5cc Ankaferd)	GRUP-3 (1cc Ankaferd)	GRUP-4 (2cc Ankaferd)
1	Grade-1	Grade-3	Grade-2	Grade-2
2	Grade-1	Grade-2	Grade-1	Grade-3
3	Grade-1	Grade-4	Grade-3	Grade-3
4	Grade-1	Grade-2	Grade-3	Grade-4
5	Grade-1	Grade-3	Grade-2	Grade-4
6	Grade-1	Grade-1	Grade-2	Grade-4
7	Grade-1	Grade-1	Grade-3	Grade-3
8	Grade-1	Grade-2	Grade-4	Grade-2
9	Grade-2	Grade-2	--*---	--*---
10	--*---	--*---	--*---	--*---

* Grup 1 ve 2 de birer, grup 2 ve 3’de ikişer rat öldüğü için çalışmaya alınmadı.

Mikroskopik olarak serum fizyolojik kullanılan grup (kontrol grubu) ile ABS kullanılan gruplar arasında anlamlı bir fark vardı. ABS kullanılan gruplardaki adezyon derecesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Gruplarda (grup 2,3,4) kullanılan ABS miktarı arttıkça, mikroskopik olarak grade derecesi artıyordu (fibroblast ve damarlanmada artışı görülmüştür) ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Ortalama grade değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile ABS kullanılan gruplar arasında mikroskopik olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, ortalama grade derecesinde de artış saptandı (Tablo-5).

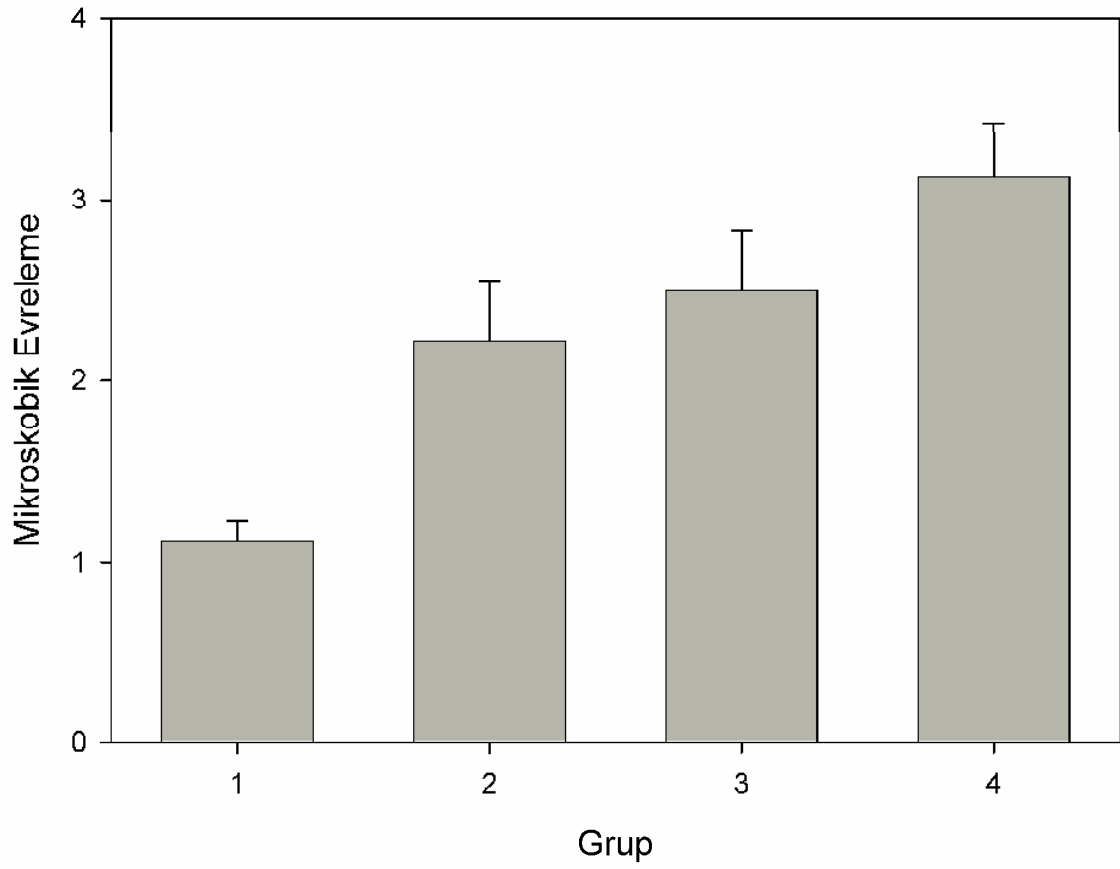
Tablo-5: Grupların mikroskopik ortalama grade değerleri

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min.	Max.
					Lower Bound	Upper Bound		
1	9	1,11	0,33	0,11	0,85	1,37	1	2
2	9	2,22	0,97	0,32	1,48	2,97	1	4
3	8	2,50	0,93	0,33	1,73	3,27	1	4
4	8	3,13	0,83	0,30	2,43	3,82	2	4
Total	34	2,205882	1,066839	0,182961	1,833644511	2,57812	1	4

N: Denek sayısı

Grup 1 ve 2’de yara yeri enfeksiyonuna rastlanmazken Grup 3’te üç, grup 4’te de altı ratta karın bölgesinde (insizyon yapılan yerde) yara yeri enfeksiyonu tespit edilmiştir (Resim-1). Yara yeri enfeksiyonu gelişen deneklerde intraabdominal enfeksiyona rastlanmadı.

Serum fizyolojik verilen grup ile ABS verilen gruplar mikroskopik olarak tek tek karşılaştırıldığında grafiksel olarak da anlamlı bir fark tespit edildi. Ortalama $\pm$ hata değerleri hesaba katıldığında yine grafiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Serum fizyolojik verilen grupta adezyon derecesi az iken ABS verilen gruplarda adezyon derecesi yüksek tespit edildi (Şekil-1).



Şekil-1: Grupların mikroskopik sonuçlarının grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri.

Makroskobik olarak sınıflama Tablo–6’da verilmiştir.

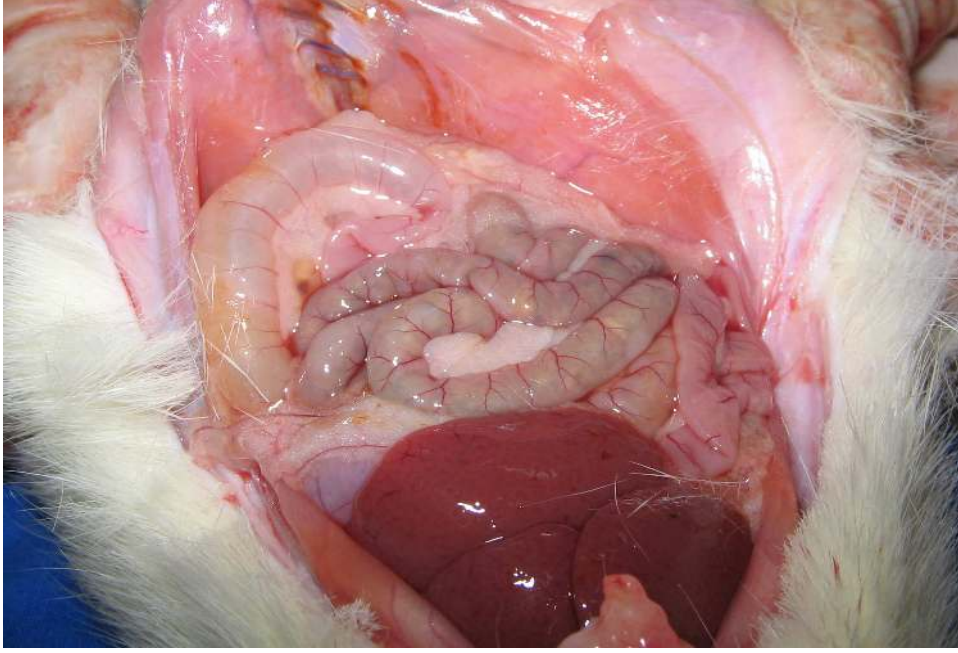
Tablo–6: Gruplara göre makroskobik adezyon derecelendirilmesi (**Blauer’in skalası**).

Denek	GRUP–1 (1cc SF)	GRUP–2 (0.5cc ABS)	GRUP–3 (1cc ABS)	GRUP–4 (2cc ABS)
1	Evre 3	Evre 1	Evre 0	Evre 1
2	Evre 1	Evre 2	Evre 1	Evre 3
3	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 3
4	Evre 1	Evre 1	Evre 2	Evre 4
5	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 2
6	Evre 1	Evre 2	Evre 2	Evre 2
7	Evre 1	Evre 3	Evre 1	Evre 3
8	Evre 1	Evre 1	Evre 3	Evre 2
9	Evre 1	Evre 3	--*---	--*---
10	--*---	--*---	--*---	--*---

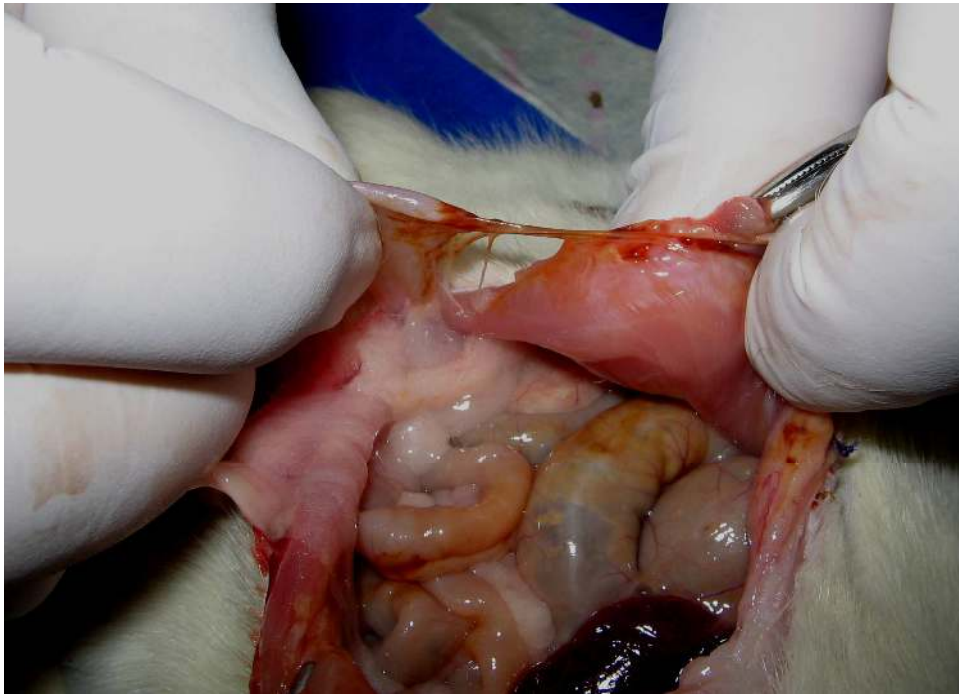
* Grup 1 ve 2 de birer, grup 2 ve 3’de ikişer rat öldüğü için çalışmaya alınmadı.

Makroskobik olarak değerlendirildiğinde, grup 1’de evre 1’de ratların %88,9’u bulunurken; grup 4’te evre 1’de ratların yalnızca %12,5’u yer almıştır. Grup 1’de evre 4’te hiç rat bulunmaz (%0) iken; Grup 4’te evre 1’de ratların %12,5’u, evre 3 ve 4’de ise ratların %50’si bulunmuştur.

Serum fizyolojik verilen grup ile ABS verilen gruplar makroskobik olarak tek tek karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Grup 2 ve grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken; grup 2 ile 4 arasında fark anlamlı idi. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, makroskobik olarak evreleme derecesi artıyordu (adezyon kalınlığı ve yaygınlığı artmıştır).



Resim-3: Evre-0 adezyon görünümü, grup-3.



Resim-4: Evre-1 adezyon görünümü, kontrol grubu.

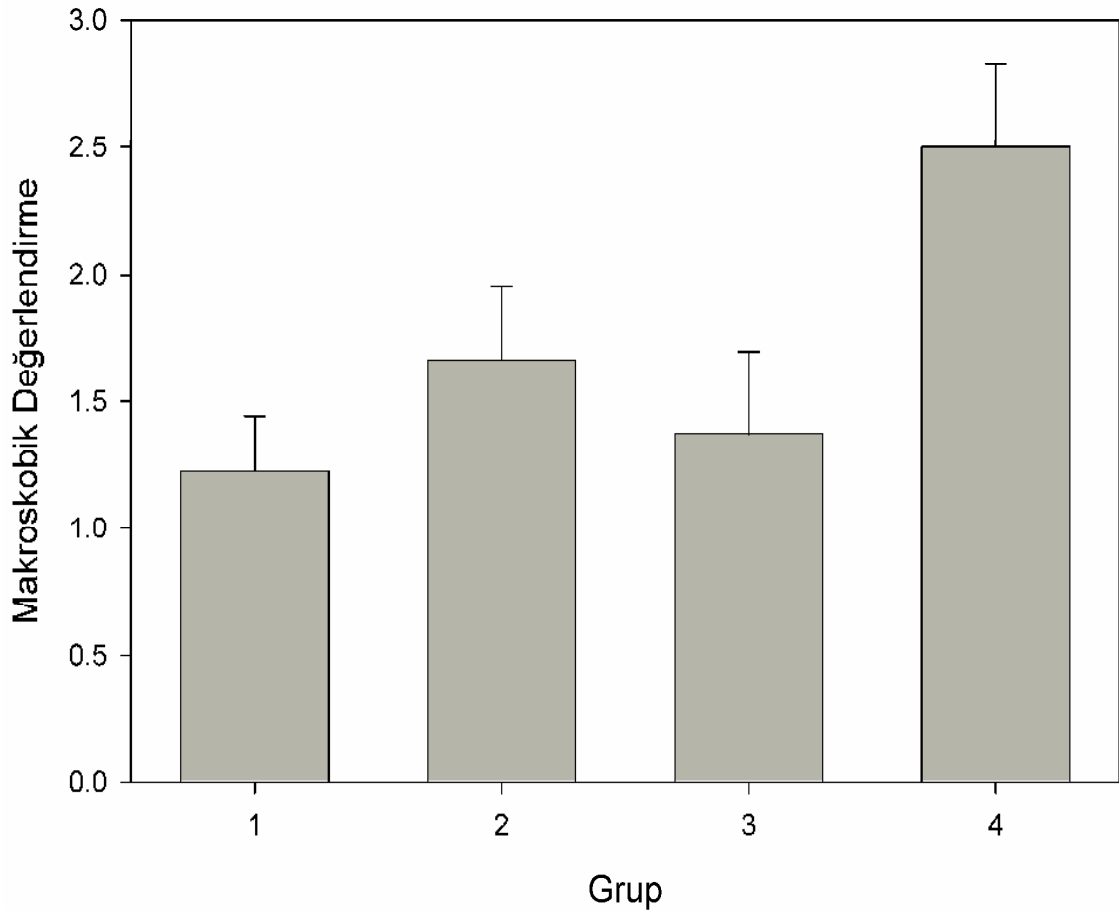


Resim-5: Evre-2 adezyon görünümü, grup-4.



Resim-6: Evre-3 adezyon görünümü, grup-4.

Serum fizyolojik verilen grup ile ABS verilen gruplar tek tek karşılaştırıldığında grafiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi. ABS verilen gruplarda makroskobik olarak yapışıklık derecesi serum fizyolojik verilen gruba göre yüksek tespit edildi. Yine grup 4, grup 2 ve 3'e göre daha yüksek adezyon derecesine sahipti (Şekil-2).



Şekil-2: Grupların makroskobik sonuçlarının grafiksel karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri.

Ortalama grade değerleri karşılaştırıldığında serum fizyolojik kullanılan grup ile ABS kullanılan gruplar arasında makroskopik olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, ortalama grade derecesinde artış saptandı (Tablo–7).

Tablo–7: Grupların istatistiksel olarak makroskopik ortalama grade değerleri.

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min.	Max.
					Lower Bound	Upper Bound		
1	9	1,222222	0,666667	0,222222	0,709777	1,734668	1	3
2	9	1,666667	0,866025	0,288675	1,000981	2,332353	1	3
3	8	1,375	0,916125	0,323899	0,6091	2,1409	0	3
4	8	2,5	0,92582	0,327327	1,725995	3,274005	1	4
Total	34	1,676471	0,944541	0,161987	1,346905	2,006036	0	4

N: Denek sayısı

Grupların TAS, TOS, OSİ değerleri Pearson Korelasyon Testine göre karşılaştırıldığında; grup 1 ve 2 OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon saptanırken ($R^2=0,998$, $p<0,01$); Grup 2 ve 3 OSİ değerleri arasında önemli derecede negatif korelasyon saptandı ($R^2=0,894$, $p<0,01$) (Tablo–8).

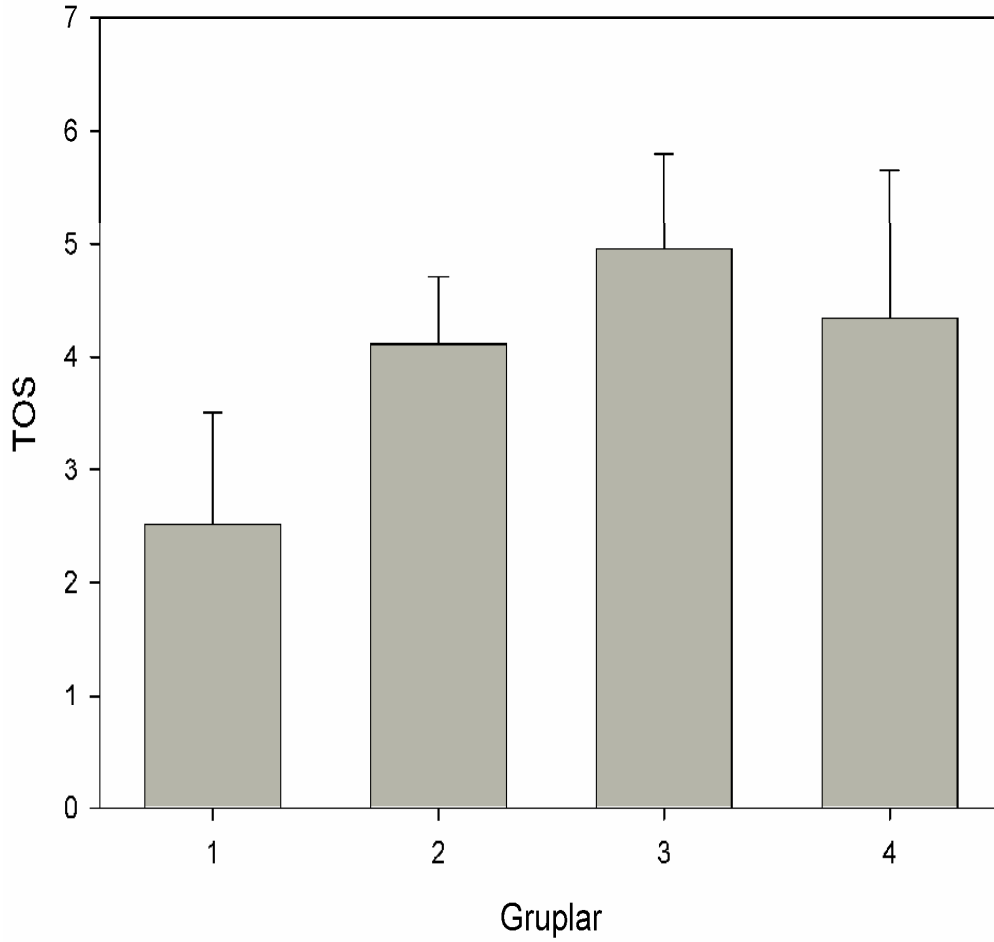
Tablo-8: Pearson korelasyon tablosu

	osi₁	osi₂	osi₃	osi₄	tos₁	tos₂	tos₃	tos₄	tas₁	tas₂	tas₃	tas₄
osi₁	1											
osi₂	0.998(**)	1										
osi₃	-0.672	-0.894(**)	1									
osi₄	0.432	0.262	-0.287	1								
tos₁	0.529	0.481	-0.525	0.956(*)	1							
tos₂	0.772	0.916(**)	-0.864(*)	0.386	0.916	1						
tos₃	-0.879	-0.688	0.782(*)	-0.193	-0.786	-0.820(*)	1					
tos₄	0.398	0.321	-0.208	0.926(**)	0.845	0.455	-0.081	1				
tas₁	0.984(*)	0.974(*)	-0.775	0.504	0.632	0.812	-0.950(*)	0.425	1			
tas₂	0.433	0.747(*)	-0.69	0.541	0.954(*)	0.947(**)	-0.763(*)	0.612	0.503	1		
tas₃	-0.128	0.641	-0.780(*)	0.019	-0.282	0.487	-0.271	-0.016	-0.042	0.269	1	
tas₄	0.191	-0.318	0.507	-0.402	-0.688	-0.25	0.319	-0.138	0.026	-0.179	-0.403	1

Not : * p<0.05 önem derecesini göstermektedir.

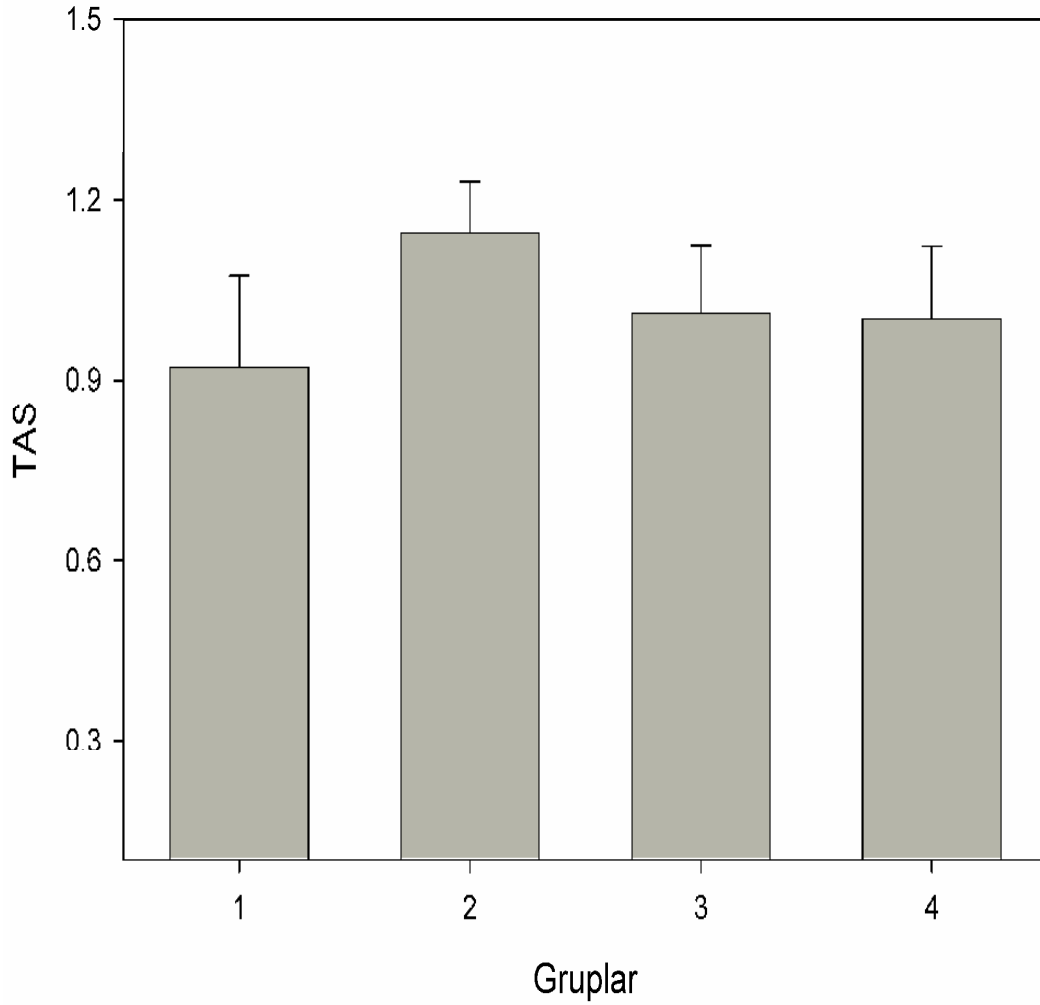
** p<0.01 önem derecesini göstermektedir.

Genel olarak kontrol grubunda TOS değerleri grafiksel olarak dūşük bulunurken, ABS kullanılan gruplarda yüksek tespit edildi. Ancak, grafiksel açıdan görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değil idi (Şekil-3) ($p>0,05$).



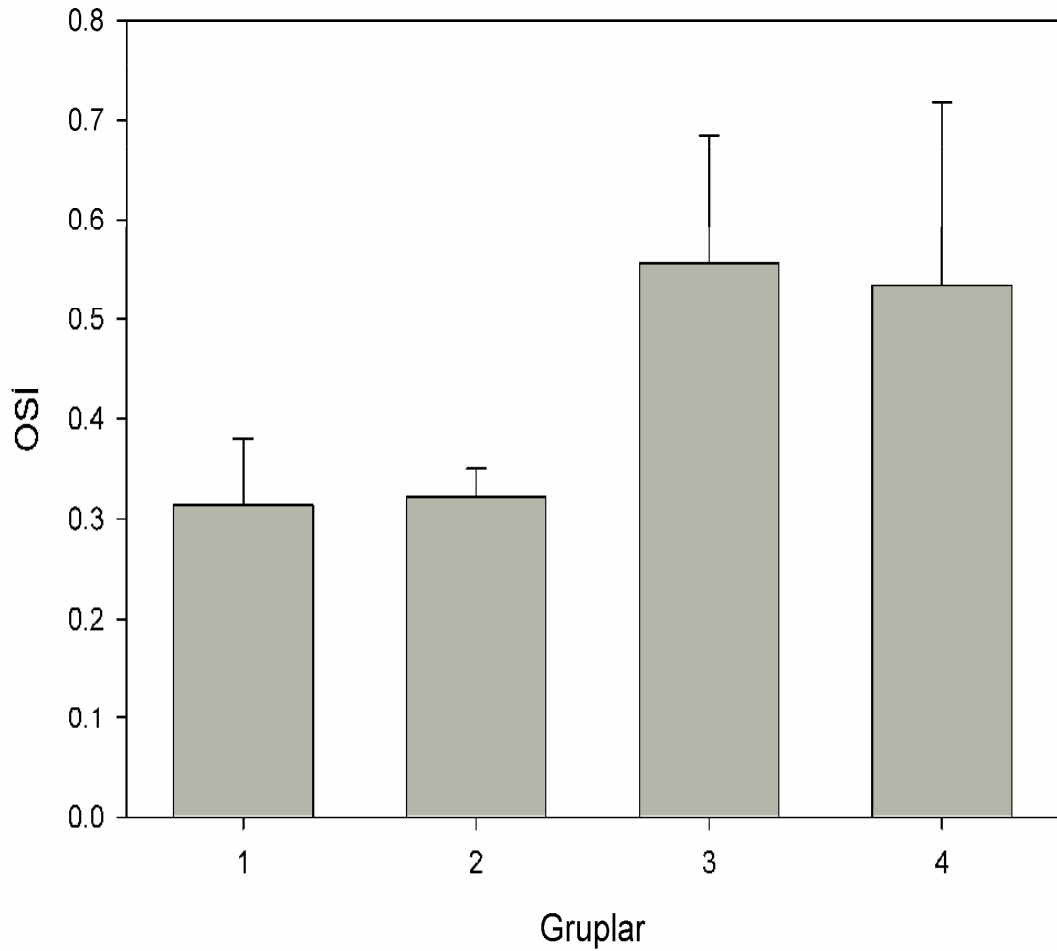
Şekil-3: TOS bakılan grupların değersel olarak karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri.

Alınan örneklerde TAS açısından incelendiğinde, kontrol grubu ile ABS verilen gruplar ve ABS verilen gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında hem grafiksel hem de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil-4).



Şekil-4: TAS bakılan grupların değersel olarak karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri.

Oksidan status indeksi (OSİ) açısında incelendiğinde; hem kontrol grubu ile ABS verilen gruplar arasında hem de ABS verilen gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında grafiksel olarak bir fark gözlemlendi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil-5).



Şekil-5: OSİ bakılan grupların değersel olarak karşılaştırılması ve ortalama $\pm$ hata değerleri.

5. TARTIŞMA

Peritoneal yüzeylerin mekanik, şimik, termik, enfeksiyöz ve yabancı cisim gibi etkenlerle zedelenmesi, adezyon oluşması ile sonuçlanan olayları başlatır. Peritoneal mezotelial hücrelerin zedelenmesi, tromboplastin salınımına yol açarak fibrin oluşumu ile sonuçlanan pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirir. Aşırı fibrin üretimi veya zayıflamış peritoneal plasminojen aktivatör aktivitesi nedeniyle ortamdaki uzaklaştırılamayan fibrin, adezyon oluşumu için matriks oluşturur. Adezyon önleyici amaçla kullanılan ajanlar, peritoneal hasarın aktive ettiği ve adezyon oluşumuyla sonuçlanan bu mekanizmaları etkiler (110–113).

Postoperatif adezyon formasyonu travmatize olan bölgedeki küçük venüllerden hücresel elemanlar ve fibrin eksüdasyonu ile karakterize bir inflamatuvar eksüdatif reaksiyonla başlar (38–40). İnflamatuvar cevap sonrası gelişen fibrinöz adezyonların fibröz adezyonlara dönüşümünün bir belirleyicisi fibrinolizin lokal hızıdır. Eğer bu fibrinöz eksüda hızla reabsorbe edilirse adezyon formasyonu olmaz. Şayet lokal çevre fibrinolizi sağlayamaz ise fibroblastların ortama girmesi ile matür fibröz adezyonları oluşturacak kollajen liflerin iskeleti hazırlanır. Deneysel yaralanmalarda 3. günde fibrinolitik aktivite minimal bulunurken, 8. günde ise normalin üstünde bir seviyede saptanır. Hipoksi gibi faktörlerin etkisi altında fibrinöz adezyonlar fibroblastlarla kuşatılır ve anjiyogenez ile kollajen sentezi uyarılır. Olgunlaşan fibröz adezyonlar 10. günde görülürken, peritoneal hasarı takip eden 2-3. haftalarda maksimum düzeye erişir (47–51).

Daha önceleri üzerinde durulan inflamatuvar hücre-fibroblast birlikteliğinin yanı sıra CD4+T hücrelerin ve TGF- β üreten makrofaj ve

mezotelyal hücrelerin de peritoneal adezyon formasyonunda etkin rol oynadığı ortaya konmuştur (52).

Günümüzde ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak insanların geçirdiği abdominal cerrahi girşim sayısı da artmaktadır. Bu yüzden postoperatif dönemde oluşan adezyonların önemi re-laparatomilerin artmasından sonra daha iyi anlaşılmıştır. Adezyonlar, re-laparatomilerde karına girişi güçlendirmekte, karın içi organ yaralanmalarına, kontrolü zor olan kanamalara, anatomik yapıların bozulmasına ve sonuç olarak ameliyat süresinin artmasına neden olmaktadır (114).

Intraabdominal cerrahi sonrası adezyonlar uzun dönem morbiditenin önemli bir sebebidir ve bundan dolayı bilimsel literatürde adezyonları önlemeye yönelik oldukça fazla sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Günümüzde halen ideal bir antiadeziv ajan bulunmamıştır.

Kanama kontrolünde yüzyılın buluşu olarak kabul edilen Ankaferd Blood Stopper, hemostaz düzenleyicisi olarak fonksiyon gören, vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, diş operasyonları, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve majör kanamaların kontrolünde kullanılan ve uygulamada süratle, hemostatik etki elde edilen, standart bitkisel içerikte, stabil ve steril tıbbi bir üründür.

Bu çalışmada Ankaferd Blood Stopper'ın intraabdominal operasyonlardan sonra meydana gelebilecek olan yapışıklıkların önlenmesindeki etkinliğini araştırdık. Gruplar ayrı ayrı makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi. Sonuçlar ise kendi aralarında ve önceden yapılmış benzer çalışmalar ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda oluşan adezyonlar hemen her zaman hasar oluşturulmuş çekum serozası ile omentum veya ince barsaklar arasında oluşmuştu.

Serum fizyolojik verilen grup ile ABS verilen gruplar makroskopik olarak tek tek karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Grup 2 ve grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken; grup 2 ile 4 arasında fark anlamlı idi. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, makroskopik olarak evreleme derecesi artıyordu (adezyon kalınlığı ve yaygınlığı artmıştır).

Serum fizyolojik kullanılan grup ile ABS kullanılan gruplar arasında mikroskobik olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, mikroskopik olarak grade derecesi artıyordu (fibroblast ve damarlanmada artışı görülmüştür). İstatistiksel olarakta 2, 3 ve 4. grup biririne benzer olup 1. gruptan farklı sonuç verdi ($p<0,05$). Ortalama grade değerleri karşılaştırıldığında serum fizyolojik kullanılan grup ile ABS kullanılan gruplar arasında mikroskobik olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, ortalama grade derecesinde artış saptandı.

Grupların TAS, TOS, OSI değerleri karşılaştırıldığında; grup 1 ve 2 OSI değerleri arasında önemli derecede pozitif korelasyon saptandı. Grup 2 ve 3 OSI değerleri arasında önemli derecede negatif korelasyon saptandı. Bu ortalama değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0,01$).

Kontrol grubu ile Ankaferd verilen grupların TAS, TOS, OSI değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Değişik dozlarda Ankaferd verilen grupların'da (grup 2, 3, 4) kendi aralarında karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tekin ve arkadaşlarının (115), yapmış olduğu deneysel çalışmada fosfolipid grubunda serum fizyolojik verilen kontrol grubuna göre makroskopik olarak adezyon oluşumunda kontrol grubuna göre belirgin bir azalma tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Mikroskopik olarak fibroblast ve PMNL oranlarında her iki grup arasında farklılık saptandı. Ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Günay ve arkadaşları (116), yaptıkları deneysel çalışmada Aprotinin ve metilen mavisi gruplarını, intraabdominal adezyonları önleme yönünden, kontrol grubu (serum fizyolojik) ile karşılaştırdılar. Sonuçta aprotinin ve metilen mavisinin abdominal yapışıklıkları önlemede serum fizyolojiğe göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak da önemli bulunmuştur ($p<0,01$).

Ezberci ve arkadaşlarının (117), yapmış olduğu deneysel çalışmada Tenoxicam'ın serum fizyolojiğe göre adezyon skorunun düşük olduğu görülmüştür. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Alataş ve arkadaşlarının (118), yaptıkları deneysel çalışmada Daflon uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre adezyon direncinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarakta önemli derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$).

Aprotinin, metilen mavisi, daflon, tenoxicam, fosfolipit ve benzeri birçok etken madde ile adezyona yönelik deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların hepsindeki etken maddenin adezyonu önlemedeki etkisinin serum fizyolojiğe üstünlüğü tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmaların (58–60, 115–118) aksine, ABS ile yaptığımız çalışmada kontrol grubu serum fizyolojik ile yapılan karşılaştırmaya göre adezyonda makroskopik ve mikroskobik artış olduğu saptanmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmanın aksine Cömert ve arkadaşlarının (119), tek doz ankaferd (3 ml) ile yapmış oldukları deneysel çalışmada, Ankaferd Blood Stopper'in kontrol grubu ve serum fizyolojik verilen gruba göre adezyonu önlemede daha olumlu sonuçlar elde etmişler. Yapışıklık dercesi daha az bulunmuş. Minör inflamatuvar değişiklikler görülmesine karşın toksik etkiler izlenmemiştir.

Sonuç olarak ABS'in İntraabdominal yapışıklıkları önlemedeki etkinliği saptanmamıştır. Tam tersine kontrol grubuna göre makroskopik ve mikroskobik olarak yapışıklıkları arttırmıştır. Adezyonun makroskopik ve mikroskobik derecesi kullanılan ABS miktarına bağımlı olarak arttığı görüldü.

Çalışmadaki kısıtlamalar: Çalışmamızda kontrol grubu olarak sadece serum fizyolojik kullanılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan maddeler (aprotinin, metilen mavisi, daflon, tenoxican, fosfolipit ve benzerleri) ile ABS arasında karşılaştırma yapılmamıştır. Kullanılan ABS miktarı kg olarak daha düşük düzeyde tutulup yapılacak benzer çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyaç vardır. Farklı maddeler ile farklı dozlarda karşılaştırılarak ABS'nin etkinliği konusunda daha detaylı ve önemli sonuçlar alınacağı görülmektedir.

Bu sonuçlar intrabdominal operasyonlarda kanama kontrolü yapmak için ABS kullanılmasının sakıncalı olduğunu göstermek için tek başına yeterli değildir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serum fizyolojik kullanılan grup ile ABS kullanılan gruplar arasında mikroskopik olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, mikroskopik olarak grade derecesi artıyordu (fibroblast ve damarlanmada artışı görülmüştür).

2. Ortalama grade değerleri karşılaştırıldığında serum fizyolojik kullanılan grup ile ABS kullanılan gruplar arasında mikroskopik olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, ortalama grade derecesinde artış saptandı

3. Serum fizyolojik verilen grup ile ABS verilen gruplar mikroskopik olarak tek tek karşılaştırıldığında grafiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

4. Gruplarda kullanılan ABS miktarı arttıkça, makroskopik olarak evreleme derecesi artıyordu (adezyon kalınlığı ve yaygınlığı artmıştır)

5. Grupların TAS, TOS, OSİ değerleri karşılaştırıldığında; grup 1 ve 2 OSİ değerleri arasında önemli derecede pozitif korelasyon saptandı.

6. Kontrol grubu ile Ankaferd verilen grupların TAS, TOS, OSİ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Değişik dozlarda Ankaferd verilen grupların da kendi aralarında karşılaştırıldığında da TAS, TOS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

7. Ankaferd Blood Stopper (ABS)'in intraabdominal yapışıklıkları önlemedeki etkinliği saptanmamıştır. Tam tersine kontrol grubuna göre yapışıklıkları arttırdığı görülmüştür.

8. Ölen ratların abdomeni açıldığında görülen bulguların ABS'nin toksik etkilerinin olabileceğini de göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. Surg Gynecol Obstet. 1971;133: 497–511.
2. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? Ann R Coll Surg Engl. 1990;72: 60–3.
3. Liakakos T, Thomakos N, Fine P.M. Perineal Adhesions: Etiology, Pathophysiology and Clinical significance Dis Surg. 2001;18: 260–273.
4. Arıkan S, Adas G, Barut G. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesion and wound healing. Am J Surg. 2005;189:155–160.
5. Ellis, H. The Causes and Prevention of İntestinal Adhesions. Br J Surg. 1982;69(5): 241–243.
6. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of Surgery-İnduced Peritoneal Adhesions by Methylene Blue. Am J Surg. 1998;175: 30–32.
7. Erdoğan G. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde metilen mavisi ve karboksimetil sellüloz + sodyum hyaluronik asidin etkileri. (Uzm. Tezi) GATA, Genel Cerr. İstanbul: 1999.
8. Fanning J, Awad L. Sitting Position to Reduce Postoperative Shoulder Pain Associated with İntraperitoneal Dextran. Fertil Steril. 1985;44(1):136–137.
9. Şahin Y, Sağlam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in thr rat uterine horn model. Anta Obstet gynecol Scand. 1994;73: 70–73.
10. Urman B, Gomel V, Jetha N. Effect of Hyaluronic Acid on Postoperative İntraperitoneal Adhesion Formation in the Rat Model. Fertil Steril. 1991;56: 563–567.

11. Walwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion Formation of the Parietal and Visceral Peritoneum: An Explanation for the Controversy on the Use of Autologous and Alloplastic Barriers? *Fertil Steril*. 1998;69 (1): 132–137.
12. DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am*. 1997; 77: 671–688.
13. Göker H, Haznedaroğlu IC, Ercetin S, Kirazlı S, Akman U, Öztürk Y, Fırat HC: hemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract *Ankaferd* blood stopper. *J Int Med Res*. 2008;36: 163–170.
14. Lee S-J, Umano K, Shibamoto T, Lee K-G. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chem*. 2005;91: 131–137.
15. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int immunopharmacol*. 2006; 6: 494–498.
16. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorganic Med Chem*. 2006;14: 138–142.
17. Zhao J, Wang J, Chen Y, et al. Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the Mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5–3-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis*. 1999; 20: 1737–1745.
18. Rohr MS, McDonald JC. Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, and mesenteries. Sabiston DC (ed). *Textbook of Surgery*. W.B. Saunders Company 13th edition. 1986; Vol 1: 774–789.

19. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. Appleton& Lange 10.th edition. 1997; Vol 1: 633–653.
20. Sezgin İ. Gastrointestinal sistem anatomisi. Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996: Cilt 1: 895–906.
21. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981;29: 201–2.
22. Solomkin JS, Wittmann DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal Infection. *Principles of Surgery*, (Ed) Schwartz SL, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, 7th Edition Vol 2, New York, St Louis, McGraw-Hill inc, 1999; 1515–1534.
23. Di Zerega GS. The cause and prevention of postsurgical adhesions; a contemporary update. *Prog clin Biol res* 1993;381: 1–18.
24. Liakakos T, Thomakos N, Fine P.M. Perineal Adhesions: Etiology, Pathophysiology and Clinical significance *Dis Surg*. 2001;18: 260–273.
25. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;133: 497–511.
26. Myllärniemi H, Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. *Br J Surg*. 1968;55: 605–8.
27. Belzer FO. The role of venous obstruction in the formation of intra-abdominal adhesions: an experimental study. *Br J Surg* 1967;54: 189–90.
28. Aysan E, Kurt G, Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study. *Lymphology* 2004;37: 134–40.
29. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial*. 1985;5: 109.

30. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril*. 1984;41: 497–507.
31. Ryan GB, Grobéty J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol*. 1971;65: 117–48.
32. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225–8.
33. Holmdahl L, al-Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg. Res*. 1994; 26: 248–56.
34. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: Implications for adhesion formation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987; 70: 225–228.
35. Zhang Y-D, Wei Y, Wu C-X, Chi Q-M, Zhang J-Y, Li M. Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg*. 2002;184: 74–77.
36. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg. Gynecol & Obstet*, 1971; 133: 497–511.
37. DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am*. 1997; 77: 671–688.
38. Falk K, Holmdahl L, Halvarsson M, Larsson K, Lindman B, Bengmark S. Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg*. 1998; 85: 1153–1156.
39. Golan A, Maymon R, Winograd I, Bukovsky I. Prevention of postsurgical adhesion formation using aspirin in a rodent model: a preliminary report. *Hum Reprod*. 1995; 10: 1797–1800.

40. Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP. Prostaglandins- Arole in adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990; 69: 339–341.
41. Gazioğlu E. İncebarsak. Ergüney S, Çiçek Y (Çeviri ed). *Güncel Cerrahi Tedavi*. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2001; Cilt 1: 123–141.
42. 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.
43. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstruction. Nyhus LM (ed). *Shackleford's Surgery of alimentary tract*. Saunders Company 4.th edition, 1996; Vol 5: 375–416.
44. Ellis H. The aetiology of post-opertive abdominal adhesions. *Br J Surg*. 1962; 50: 10–16.
45. 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;164: 1327–1330.
46. Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions by N, O-carboxymethylchitosan. *Surgery* 1996;120: 866–870.
47. Erkol H, Perek S, Tunalı H, Sanal İ. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde intraperitoneal heparin ve sodyum karboksi metil sellüloz'un etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 1993; 7: 47–51.
48. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstruction. Nyhus LM (ed). *Shackleford's Surgery of alimentary tract*. Saunders Company 4.th edition, 1996; Vol 5: 375–416.
49. Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol*. 1998; 355: 211–217.

50. Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections. Schwartz (ed). Principles of Surgery. Mc Graw- Hill 7.th edition, 1999; Vol 2: 1515–1550.
51. Romo D, Johnson D, Plamondon L, Miwa T, Schreiber S.L J.Org. Chem; 57; 1992; 5060–5063.
52. Chung Dr, Chitnis T, Panzo RJ, Kasper DL, Sayegh MH, Tzinabos AO. CD4+ T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. J. Exp. Medicine 2002; 195(11): 1471–8.
53. Ray NF, William MS, Denton G. Abdominal Adhesiolysis: Inpatient Care and expenditures in the United States in 1994. J Am Col Surg. 1997;1–8.
54. Di Zerega GS, Molinak LR, Diamond MP, Linsky CB. Treatment of postsurgical adhesions. Progress in Clinical and Biological Research New York: Wiley-Liss. 1990; vol–358.
55. Ellis H. Prevention and treatment of adhesions. Infect Surg. 1983; 803–807.
56. Holmdahl L, Al-Jabreen M, Risberg B. The impact of starch powdered gloves on the formation of adhesion in rats. Eur Surg. 1994;160: 257–261.
57. Sarr MG, Tito WA. Intestinal Obstruction. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, (Ed) Zuidema GD, 4th Edition Vol 5, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo, WB Saunders Company, 1996;387–389.
58. White BE. The Effect of Dicumarol on Postoperative Peritoneal Adhesions. Ann Surg. 1949;130(5): 942–947.
59. Özen N, Elçin B, Malazgirt Z, Özkan K. Deneysel Peritonitte Adezyon Oluşumuna Heparin, Aprotinin ve Sodyum Sitratin Etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi. 1991;7(2): 84–87.

60. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of Postoperative Adhesions in Rabbits with Ibuprofen, a Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent. *Fertil Steril*. 1980;34: 46–49.
61. Davidson RK, Cardenas A, Busuttil RW. The Effects of Heparin and Low Molecular Weight Dextran on Survival After Fibrinopurulent Peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153(3): 327–331.
62. Chalkiadakis G, Kostakis A, Karayannacos PE. The Effect of Heparin Upon Fibrinopurulent Peritonitis in Rats. *Surg Gynecol Obstet*. 1983;157: 257–260.
63. Ellis H. Colective Review: The Cause and Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;133: 497–511.
64. Cade JF, Buchanan BB. A Comparison of the antitrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions. The influence of the method of preparation. *Thromb Res*. 1984;35: 613–625.
65. Vinazzer MV. A new low molecular weight heparin fragment(PK 10169) in vitro and in vivo studies. *Haemostasis*. 1986;16: 106–115.
66. Kubota T. Peritoneal Adhesions. *Japan M World*. 1922;11: 226.
67. Craig RL, Bianchi RG. The Effect of Hyaluronidase on Experimental Adhesions in the Rat. *Am J Surg*. 1956;91: 369–371.
68. Wright LT, Smith DH, Rothman M, Quosh ET, Metzger WI. Prevention of Postoperative Adhesions in Rabbits with Streptococcal Metabolites. *Proc. Soc Exp Biol Med*. 1950;75: 602.
69. Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB. Prevention of Peritoneal Adhesions in the Rat: The Effects of Dexamethasone, Methylprednisolone, Promethazine and Human Fibrinolysin. *Arch Surg*. 1975;110: 429–432.

70. Karaca S. Metilen mavisinin postoperatif yapışıklıklar ve yara iyileşmesi üzerine etkisi (Uzm. Tezi), Ankara Onkoloji Hastanesi Gen Cerr. 2001.
71. Holtz G. Prevention and Management of Peritoneal Adhesions. *Fertil Steril*. 1984;41(4): 497–507.
72. Tsimoyiannis EC, Tsimoyiannis JC, Saros CJ. The Role of Oxygen Derived Free Radicals in Peritoneal Adhesion Formation Induced by İleal İschemia/Reperfusion. *Acta Chir Scand*. 1989;155: 171–174.
73. Tsimoyiannis EC, Lekkas ET, Paizis JB. Prevention of Peritoneal Adhesions in rats with Trimetazidine. *Acta Chir Scand*. 1990;156: 771–774.
74. Scott-Coombes DM, Whawell SA, Thompson JN. The Operative pentoneal Fibrinolytic Response to Abdominal Operation. *Eur J Surg*. 1995;161(6): 395–399.
75. Criolo, M. R. Fışkın, K. Martino, A. D. Corasaniti, M. T. Et Al., Age-Related Changes Cu-ZnSOD. Se-Dependent And-Independent Glutathione Peroxidase And Catalase Activities in Specific Areas of Rat Brain. *Mechanism of Ageing AndDevelopment*, 1991; 61: 287–197.
76. Smirnoff, N. Pallanca, J. E. Ascorbate metabolism in relation to oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 1995; 24: 16.
77. Powers S. K, Lennon S. L. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*. 1999; 58(4): 1025–33.
78. Yan, H. and J. J. Harding. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *Biochem J*, 1997; 328: 599–605.
79. Vermeulen, N.P.E. Analysis of mercapturic acids as a tool in biotransformation, biomonitoring and toxicological studies. "Glutathione-S-transferases and Drug Resistance" Taylor and Francis London, 1990; 1: 141–153.

80. Carlberg I, Mannervik, B. Glutathione reductase. *Methods Enzyme*. 1985; 113: 448–490.
81. Akyol, Ö. Şizofrenide Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004;5(1):200.
82. Dündar, Y. Aslan, R. Oksidan Antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 1999; 9(1–2): 32–39.
83. Ji, L. L. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med*, 1994; 24: 20–24.
84. Ji, L. L. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med*, 1994; 24: 20–24.
85. Flohe, L. Loschen, G. Mechanism of the therapeutic effect of exogenous superoxide dismutase: findings and prospects. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1981; 4(2): 183–200.
86. Lew, A. S. Ganz, W. Thrombolysis during acute myocardial infarction. *Acute Care*. 1985; 11(1): 3–39.
87. Burton G, Traber M. Vitamin E: antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J. Annu. Rev. Nutr*. 1990;10: 357–82.
88. Pabo'n A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with noncomplicated malaria. *J. Clinical Biochemistry* 2003; 36(5): 71–78.
89. Ladislav, F, Vera, P. Karel, tulika and Karel, Volkab, *Current Analytical Chemistry*, 2005;1(1): 345–352.
90. El-Agamey, A., Lowe, G. M., Mc Garvey, D. J., Mortensen, A., Phillip, D. M., Truscott, T. G., Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *ArchBiochem Biophys*, 2004; 430: 37–48.

91. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya. 1995, 3: 124–134.
92. Yazıcı, C., Köse, K., Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2004; 13(2): 56-65.
93. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, Martinotti E. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol* 2002;81: 105 -109.
94. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd Blood Stopper. *J IntMed Res* (2008c). 36: 163–170.
95. Göker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd Blood Stopper. 49. Annual Meeting of Am Soc Hematol 8–11 Aralık, Atlanta – Georgia, USA (J Am Soc Hematol) 110: Abstract 3943.
96. Akar N, Özel Demiralp D, Haznedaroğlu İC, Göker H. Functional proteomics of Ankaferd Blood Stopper. 50. Annual Meeting of Am Soc Hematol 6–9 Aralık 2008, SanFrancisco – California, USA (J Am Soc Hematol) 112: Abstract 4103.
97. Özel Demiralp D, Akar N, Haznedaroğlu İC, Gümüştekin Ç, Göker H. Ankaferd'in kanama durdurucu etkisinin proteomik analizi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P025 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
98. Yılmaz E, Güleç Ş, Haznedaroğlu İ, Akar N. The effects of Ankaferd Blood Stopper on transcription factors in HUVEC and erythrocyte protein profile *Turk J Hematol.* (Article in Pres) doi:10,5152/tjh. 2011,39.
99. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, üstün H, Germiyoğlu C. Biphasic effects of ankaferd blood stopper on renal tubular apoptosis in the rat partial nephrectomy model representing distinct levels of hemorrhage. *Saudi Med J*, 2010;30(8): 864–8.

100. Al B, Yildirim C, Cavdar M, Zengin S, Buyukaslan H, Kalender ME. Effectiveness of Ankaferd blood stopper in the topical control of active bleeding due to cutaneous-subcutaneous incisions. Saudi Med J. 2009;30(12): 1520–5,0020.
101. Öner AF, Doğan M, Kaya A, Sal E, Bektaş MS, Yesilmen O, Ayhan H, Acikgoz M. New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2010; 16(6):705–7.
102. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Afibrinojenemili bir vakada cilt kanserine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0137 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
103. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Tarr sendromlu bir vakada diş çekimine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0139 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
104. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Glanzman trombositopenili bir vakada diş çekimi ve sünnete bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0140 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
105. Öner AF, Kaya A, Temel H, Melek M, Karaman K, Epçaçan S, Beğer B, Ayhan H. Dissemine intravasküler koagülasyonlu bir hastada yüzeysel Ankaferd Blood Stopper kullanımı: Bir olgu sunumu. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B052 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
106. Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroğlu İC, Demircan S, Aktaş A, Kalan İ, Göker H, Atalar E, Kirazlı Ş, Fırat HC. Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd Blood Stopper uygulamaları. 10. İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P242 no'lu bildiri, 15–19 Ekim 2008, Antalya.
107. Kurt M, Dişibeyaz S, Akdoğan M, Saşmaz N, Aksu S, Haznedaroğlu İC. Endoscopic application of Ankaferd Blood Stopper as a novel

experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. *Am J Gastroenterol* (2008a). 103 (8); 2156–2158.

108. Kurt M, Kaçar S, Onal İK, Akdoğan M, Haznedaroğlu İC. Ankaferd Blood Stopperas an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy* (2008c). 40: E262.
109. Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Günbey G, Karaşen RM. Alt konka rezeksiyonlarından sonra “Ankaferd Blood Stopper”li tampon uygulaması. 30. Ulusal KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi / 4. Türk-Amerikan KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Ortak Toplantısı, 8–12 Ekim 2008, İstanbul.
110. Gül A, Kotan Ç, Şahin G, Timurkan H, Eryavuz Y. The effectiveness of intraperitoneal usage of hydroxyprogesterone caproate in prevention of postoperative adhesion: an experimental study. *Eastern Journal of Medicine* 1999; 4: 85–87.
111. Karabulut E. İntraabdominal adezyonlar. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2001; 15: 417–422.
112. Pestieau SR, Marchettini P, Stuart OA, Char D, Sugarbaker PH. Prevention of intraperitoneal adhesions by intraperitoneal lavage and intraperitoneal 5-Fluorouracil: experimental studies. *Int Surg*. 2002; 87: 194–200.
113. Gül A, Kotan Ç, Dilek İ, et al. Effects of methylene blue, indigo carmine solution and autologous erythrocyte suspension on formation of adhesions after injection into rats. *Journal of Reproduction and Fertility*. 2000; 120: 225–229.
114. Ching SS, Muralikrisnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *Int J Clin Pract*. 2003; 57: 333–7.
115. Tekin Ş, Can Yazar V, Tekin A, Küçüktartarlar T, Fidan M, Mustafa Cihat AVUNDUK. İntraperitoneal lezyonların önlenmesinde fosfolipid solüsyonlarının etkileri. *Selçuk Tıp Dergisi*. 2008; 24: 91–96.

- 116.**Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde Aprotinin ve Metilen Mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bil. Dergisi 2005, 19 (1), 51–55.
- 117.**Ezberci F, Bulbuloglu E, Ciragil P, Gul M, Kurutas E.Belge, Bozkurt S and Kale T. Intraperitoneal Tenoxicam to Prevent Abdominal Adhesion Formation in a Rat Peritonitis Model. Surg Today (2006). 36: 361–366.
- 118.**Alataş E, Kafkaslı A. Adezyon oluşumu önlenmesinde intrapetoneal Flavonoid (Daflon 500 mg) tedavisinin rolü. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 6 (1) 1999.
- 119.**Cömert M, Karakaya K, Barut F, Karadeniz ÇG, Uçan HB, Gültekin F. A, Emre Uğur A, Taşçılar Ö, Irkörüçü O, Ankaralı H. Does intraabdominal use of Ankaferd Blood Stopper cause increased intraperitoneal adhesions? Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010; 16 (5): 383–389.