

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

DENEYSEL ADEZYON MODELİNDE, İNTRAABDOMİNAL
BORİK ASİDİN ETKİSİ



UZMANLIK TEZİ

DR. RIDVAN BARKIN KABALAR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ SEMRA TUTCU ŞAHİN

MANİSA, 2021

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

DENEYSEL ADEZYON MODELİNDE, İNTRAABDOMİNAL
BORİK ASİDİN ETKİSİ



UZMANLIK TEZİ

DR. RIDVAN BARKIN KABALAR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ SEMRA TUTCU ŞAHİN

MANİSA, 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Semra TUTCU ŞAHİN' e, asistanlığım süresince her zaman desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz Kaya' ya, eğitimime katkısı olan ve bana yol gösteren tüm hocalarıma, asistanlığım süresince çalıştığım bütün asistan, hemşire ve öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlanmasında ve analizinde bana yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Semin Ayhan' a teşekkür ederim.

Deney aşamasındaki destekleri ve yardımlarından ötürü Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Projeme maddi destek sağlayan üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Yoğun tez ve asistanlık dönemimde bana her zaman destek olan sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

İçindekiler

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periton	4
2.2. Adezyon Gelişimi	6
2.3. Yapışıklık Gelişiminde Oksidatif Stres ve Kollajen Döngüsü	8
2.3.1. Serbest Radikaller	8
2.3.2. Serbest oksijen radikalleri	9
2.3.3. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	9
2.3.4. Endojen Kaynaklar	9
2.3.5. Eksojen Kaynaklar[48]	11
2.3.6. Serbest Radikallerin Etkileri	11
2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri	13
2.4.1. Endojen antioksidanlar	13
2.4.2. Eksojen antioksidanlar	13
2.4.3. Antioksidan etki mekanizmaları	13
2.5. Borik Asit	14
2.5.1. İnflamasyon ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Modülasyonunda Bor	15
III. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. GEREÇ	18
3.2. YÖNTEM	18
3.2.1. Deneysel Adezyon Modeli	19
3.2.4. Sakrifikasyon	21
3.2.5. Örneklerin alınması	21
3.2.6. Makroskopik Değerlendirme	21
3.2.7. Mikroskopik Değerlendirme	22
3.2.8. İstatistiksel Değerlendirme	22
IV. BULGULAR	23
V. TARTIŞMA	30
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
VII. ÖZET	35

VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	36
IX.	KAYNAKLAR.....	37



TABLÖLAR

Tablo:1 Canbaz Adezyon Skolama Sistemi

Tablo 2: Fibrozis skolama sistemi (mikroskopik olarak)

Tablo 3: İnflamasyon skolama sistemi (mikroskopik olarak)

Tablo 4: Kontrol ve deney gruplarının adezyon, fibrozis ve inflamasyon skolamaları (K: kontrol grubu, D: deney grubu)

Tablo 5: İntraabdominal adezyonların makroskopik değeriendirilmesi, sayısal bulgular.

Tablo 6: İntraabdominal adezyonların fibrozis derecesi açısından mikroskopik değeriendirilmesi, sayısal bulgular.

Tablo 7: İntraabdominal adezyonların inflamasyon derecesi açısından mikroskopik değeriendirilmesi, sayısal bulgular.

Tablo 8: Kontrol ve deney grubunun sayısal verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırması (Mann Whitney U testi)

GİRİŞ

Tıbbi ve cerrahi tekniklerin zaman içindeki gelişimi sonucunda, batin operasyonlarının daha sık yapılması, intraabdominal adezyonların daha sık görülmesine sebep olmuştur. Batin içi adezyonların varlığında, en sık karın ağrısı ve kabızlık şikayetleri gelişmekte, ileus ve kadın popülasyonda infertiliteye varan komplikasyonlar görülebilmektedir. Tüm batin cerrahilerinin sonucunda %90'dan fazla oranda intraabdominal adezyon gelişmektedir. Daha önce batin cerrahisi geçirmiş hastalardaki ileus tablolarının %30 kadarı bu yapışıklıklara bağlıdır[1]–[3]. Adezyonlar yerine ve yapısına bağlı olarak sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik olup komplikasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %13'e kadar çıkabilmektedir.[4]

Bu adezyonlar nedeniyle oluşan komplikasyonların tedavisi için bazen majör batin cerrahileri gerekmektedir. Çoğu zaman farklı bir endikasyonla yapılan operasyonların süresi adezyonlar nedeniyle uzamaktadır. Ayrıca, postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırıp hastanede yatış süresini uzatabilmelerinden dolayı maliyet artışına yol açarlar.[5]

Batin içi adezyonlar, peritonda oluşan hasarların iyileşmesi esnasında organlar arasında veya peritoneal yüzlerin kendi aralarında gelişen normal iyileşmenin dışında oluşan bağ dokusu yapısındaki bantlardır. Bu yapılar, ince, kanlanması olmayan ve zayıf bir bant, kalın bol kanlanan ve sert bir bant veya iki organ yüzeyinin direkt olarak birbirine yapışması şeklinde olabilirler.[6][7] Peritoneal adezyonlar, hasarlanmış peritonun tamiri esnasında oluşur. Bu hasarlar mekanik veya travmatik faktörlerle oluşabileceği gibi, operasyon esnasında kimyasal maddelerle temas sonucu, batin içi enfeksiyonlardan sonra, termal hasarlarda ve sütür materyallerine karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonlarıyla da oluşabilir.[3]

Peritondaki mezotel tabakasının hasarlanması sonucunda açığa çıkan doku faktörleri, koagülasyonda görevli faktörler ve serbest hücrelerin başlattığı inflamatuvar yanıt sonucunda adezyon yapısı gelişir.[3]

Cerrahi müdahalelerde ilerleme, adezyon gelişme oranlarını büyük ölçüde azaltmıştır, buna rağmen daha başarılı önlemlere ihtiyaç vardır.[8]

Uygun cerrahi teknik, adezyonları önlemede önemli bir faktördür. Minimal invaziv cerrahi (laparoskopik veya robotik teknik), bağırsak yüzeyinin kurummasını önlemek, talk pudrası gibi yabancı cisimlerin batına girişinden kaçınmak, sütür materyallerinin kullanımını en aza indirmek batın içi adezyon gelişimi riskini azaltmanın yollarıdır.[9][10]

Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve yeni bulunan medikal tedavilere rağmen halen batın içi yapışıklıkların önüne geçilememektedir.[11]

Postoperatif adezyonların gelişimini azaltmak için kortikosteroidler, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminikler, kalsiyum kanal blokerleri, antibiyotikler, fibrinolitik ajanlar (streptokinaz ve ürokinaz), kolşisin, vitaminler, antioksidanlar ve proinflamatuvar sitokinlere (TGF- β) karşı antikorlar dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar denenmiştir. Bununla birlikte, bunların çoğu, etkinlikleri konusunda yetersiz kanıt nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır. Birçok ilacın temel özelliği, sınırlı sayıda klinik vakada adezyon gelişme olasılığını azaltabilmeleridir.[10][12][13]

Postoperatif adezyonların önlenmesinde veya azaltılmasında en başarılı sonuçlar, peritonun temas eden yüzeyleri arasında mekanik bir bariyer oluşturan topikal ajanların kullanılmasıyla elde edilmiştir, böylece reepitelizasyon süreci bitene kadar hasarlı iki yüzey arasında adezyon gelişmesi engellenmiştir. Bu tür ajanlar arasında sıvılar, jeller ve / veya polimer filmler şeklindeki bariyer preparatları bulunur.[13] Örneğin, Seprafilm®' in (Cambridge, Massachusetts; Genzyme Corporation) hem preklinik[14] hem de klinik[15] çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış ve kullanımı önerilmiştir. Adezyon önleyici diğer bariyer ajanlar olan; Gynecare Interceed™ (Somerville, NJ, Johnson&Johnson), Gore Preclude Surgical Membrane® (Flagstaff, AZ; WL Gore and Associates Inc.), Repel-CV® (Iselin, NJ; SyntheMed Inc.) ve Adept® Adhesion Reducing Solution (Deerfield, IL; Baxter Healthcare Corporation) ürünlerini inceleyen çok sayıda çalışmada etkinliklerine dair kanıt sağlamıştır.[13]

Bor madeni, ÷lkemizde bolca bulunan ve erişimi kolay bir maddedir. Birçok çalışmanın sonucunda Dñnya Sağlık Örgütñ tarafından 1996 yılında insanlar için eser element olarak kabul edilmiştir.[16] Güncel çalışmalarda insan vücudunda önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Birçok enzimi aktive etmesinin yanı sıra antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkinlikleri olduğu kanıtlanmıştır.[17]

Biz de bu çalışmamızda, borik asidin kanıtlanmış bu etkinlikleri nedeniyle; Genel Cerrahi pratiğinde majör bir sorun olan postoperatif intraabdominal adezyonların oluşum mekanizmasını da azaltabileceği hipotezinden yola çıkarak, borik asidin intraperitoneal kullanımının etkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Bu çalışmanın amacı olan intraabdominal yapışıklıkların azaltılabilmesi için öncelikle peritonun yapısı, bütünlüğünün bozulmasıyla oluşan; inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolisis süreçlerinin anlaşılması gerekmektedir. Ayrıca Bor elementi ve Borik Asidin fizyolojik etkilerinin bilinmesi önem arz etmektedir.

2.1. Periton

Periton, batin iç yüzünü ve batin içi organları saran seröz yapıda bir zardır. Histolojik olarak altta iyi kanlanan bir bağ doku, üzerinde bazal membran ve tek sıra mezotel hücrelerinden oluşur. Periton, visseral ve parietal olarak adlandırılan iki yapraktan oluşmaktadır. Periton embriyolojik olarak, primitif kölomdan, lateral mezodermin somatik ve splanknik tabakalara ayrılması sonrasında gelişir. Sindirim kanalının gelişimiyle iki ayrı kavite ortaya çıkmaktadır. Kölomun gövde duvarını somatik mezoderm, bağırsakları splanknik mezoderm kaplar. İki kölomik boşluk, embriyonik gövde duvarı ventrale doğru yönlendiğinde orta hatta birleşir. Splanchnik mezoderm arada gelişen bağırsağı her iki tarafta örter. Mezenter,bağırsağı asan mezodermin iki katmanından gelişir. Bağırsağın ventral mezenterinin gerilemesiyle iki kölom boşluğu birleşerek tek bir kavite oluşur.[18] Peritonun batin iç yüzünü, diyafragmatik, retroperitoneal ve pelvik yüzleri kaplamasıyla peritoneal kavite şekillenir. Batin içi organların yüzeyleri de periton tarafından örtülür. Vücuttaki en büyük seröz membran yüzey alanı yaklaşık 2 m² olan peritondur.[19], [20]Peritoneal kavitede mezotelyal hücrelerden salgılanan ve abdominal visseral yüzeylerin serbestçe hareket etmesini sağlayan lenfatik sıvıya benzer özellikte 50 ml'den az steril sıvı vardır. Proteinden fakirdir ve <3000/mm³ hücre içerir. [18], [21]

Peritoneal kavitedeki sıvıda peritonitte önemli olan bazı hücreler, kompleman ve lizozim bulunur. Bu hücreler, öncülleri monositler olan makrofaj, eozinofil, bazofil ve mast hücreleridir. Bazofil ve mast hücreleri çok miktarda histamin bulunduran granüllere sahiptir.[22] Peritonitte, fibrinolitik

etkilerinden ötürü peritoneal mezotelyal hücreler de önemlidir. Mezotelyal hücreler, bol miktarda plazminojen aktivatörü salgırlar. Bu nedenle, peritoneal kavitede herhangi kanama sonrası biriken kan koagüle olmaz. Normal koşullardaki bu özelliğine karşın, mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi, travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında büyük ölçüde azalır. Bunlara ek olarak negatif yönde etkilenmiş hücrelerden salınan tromboplastinler de koagülasyonu hızlandırır. Sonuç olarak fibrin üretimi ve fibrinöz adezyon gelişimi artar. Oluşan fibrin ve adezyonların enfekte alanları kaplamasıyla enfeksiyon sınırlanır, fakat bu bölgelerdeki fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak apse formasyonu oluşmasına zemin hazırlanır. Peritoneal kavitedeki savunma mekanizmalarından biri de budur.[21], [23] Bakteriyel peritonit tablosunun akut döneminde, peritoneal kavitedeki bakteri miktarı; diyafragmatik lenfatik dolaşım ile bakterilerin direkt olarak emilmesi, peritoneal kaviteye kemotaksis ile gelen makrofajlar ve polimorfonükleer granülositler tarafından bakterilerin fagositozu ve enfeksiyonun abse oluşumu ile sınırlandırılması mekanizmalarıyla azaltılır.[23]

Peritoneal kavitenin lenfatik drenajının %70'i parietal periton, %30'u diyafragmatik periton lenfatik kanalları ile olur. Peritoneal kavitedeki bakterilerin uzaklaştırılmasında rol alan primer savunma mekanizması, tendinöz diyafragmada bulunan lenfatik kanallarla olan drenajdır. Bunun haricindeki savunma mekanizması ise; peritoneal makrofajların yaptığı bakteri fagositozudur. Bakteriyel kontaminasyon durumunda ilk olarak bu iki savunma mekanizması devreye girer. Bu iki mekanizmayla bakteri miktarı yeterince azaltılamazsa daha ileri bakteriyel temizlik için, enfekte alanda nötrofil birikimini uyaran inflamatuvar yanıt oluşur ve enfeksiyonu lokalize eden apse oluşumu süreci başlar.[21], [23]

1919' da peritondaki defektlerin iyileşme fizyolojisinin ciltteki iyileşmeden farklı olduğu gösterilmiştir. Peritoneal yüzeylerde bir hasar olduğunda, epitelizasyon tüm yüzeylerde aynı anda başlar. Ciltte ise sadece yara kenarlarında epitelizasyon görülür. Yara kenarlarındaki mezotel kökenli hücrelerin çoğalması ve migrasyonu onarım ve remodelizasyon sürecinde etkili olsa da majör rol oynamaz. Yeni gelişen mezotel tabakası,

defekt yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre kümelerinden oluşur ve çoğalır. Bu sebeple büyük peritoneal defektlerdeki proliferasyon da küçük boyutlu olanlar kadar hızlıdır. Mezotel ve bazal membranın altındaki bağ dokusundaki hızlı differansiasyon da tüm yüzeyde gelişen mezotel proliferasyonuna eklenerek peritonun hızlı iyileşmesine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar sonucunda mezotelyumun rejenerasyon süresi hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Parietal periton 5–6 günde iyileşme sürecini tamamlamaktadır. Hem terminal ileumu örten visseral peritonun mezotelinin, hem de parietal peritonun mezotelinin reepitelizasyonu 5-8 günde tamamlanmaktadır.[19], [22]

2.2. Adezyon Gelişimi

Peritoneal adezyon gelişimi, peritoneal defektlerin iyileşme fizyolojisinin bir sonucudur. Peritoneal adezyonlar, hasarlanmış peritonun tamiri esnasında oluşur. Bu hasarlar mekanik veya travmatik faktörlerle oluşabileceği gibi, operasyon esnasında kimyasal maddelerle temas sonucu, batin içi enfeksiyonlardan sonra, termal hasarlarda ve suture materyallerine karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonlarıyla da oluşabilir.[3] Peritondaki mezotel tabakasının hasarlanması sonucunda açığa çıkan doku faktörleri, koagülasyonda görevli faktörler ve serbest hücrelerin başlattığı inflamatuvar yanıt sonucunda adezyon yapısı gelişir.[3]

Hasarı takiben üç saat içinde inflamatuvar yanıt başlar ve hasarlı alanda fibrin birikimi ve fibrinöz eksuda oluşur. Bundan sonraki ilk günde fagositler hasarlı bölgeye göç eder; 3. günde ise fibroblastlar kollajen liflerini şekillendirmeye başlar. Hasarlı bölgede 5. günde, fagositöz ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasından sorumlu olan makrofajlar buradaki lökositlerin büyük kısmını oluşturur. Ayrıca bu makrofajlar ilk 5-7 günde hasarlı bölgede agregasyon oluşturarak yeni mezotel hücrelerinin toplanmasını sağlayıp sonra da proliferasyon olarak reepitelizasyona yardım ederler.[24], [25]

Moleküler düzeyde ise hasarlanmış alan ve yakınındaki hücresel elemanlardan sekrete olan sitokin, büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri ve nöropeptidler, peritoneal iyileşme sürecinde etkili olurlar.[4]

TGF- β ' nın, yara iyileşmesi ve skar oluşumunda görev alan bu faktörlerin en önemlisi olduğu önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca IL-1, IL-6 ve TNF- α , FGF ve VEGF adezyon gelişiminde etkili olan diğer elemanlardır.[26]

Adezyon gelişiminin öncüllerini fibrin jel matriksi oluşturur. Bu yapı fibrin moleküllerinin formasyonu (şekillenme) ve degradasyonu (parçalanma) ile fibronektin ve birkaç çeşit amino asit arasındaki etkileşimle gelişir. Travma veya mekanik bir sebeple peritonda oluşan hasardan hemen sonra, birbiri arasında denge olan iki ayrı fizyolojik süreç başlar; ilki 'fibrin jel matriks' oluşumu, ikincisi ise fibrinolizis sürecidir. Fibrin jel matriks, eksuda içindeki fibrin lifleri ve fibronektin arasındaki etkileşim ile oluşur. Bu oluşum hasarlı yüzeyler arasında gelişen bantların ve adezyonların temelini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar fibrinolizis sürecinin daha etkin olması halinde adezyon gelişmeden iyileşme olabileceğini kanıtlamıştır. Fibrinolizis aktivitesinin azaldığı durumlarda denge fibrozis lehine değişir ve bu durumda süreç fibröz bantların oluşumu ile devam eder.[10], [27] Peritonda oluşan hasardan sonraki 5-7 gün içinde fibrinolizisin yetersiz kaldığı durumlarda, fibrin jel matriks yıkılamaz ve kollajen sentezi yapan fibroblastlar ile organize olur. Dengenin bu yöne kaymasıyla peritoneal adezyonlar oluşur, anjiogenik ajanların da devreye girmesiyle adezyonlar içinde vaskülarizasyon sağlanır.[28]–[30]

Fibrinolitik sistem plazminojenin, fibrini fibrin yıkım ürünlerine parçalayan plazmine dönüşümü ile başlar. Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) tarafından aktifleştirilir. Bu aktivatör faktörler, makrofajlara ek olarak endotelial ve mezotelyal hücrelerden salgılanırlar. tPA, plazminojenin en önemli inhibitörü olan serin proteaz enzimini inhibe ederek fibrinolizis sürecinde görev alır. Ortamdaki fibrin varlığında tPA' nın aktivitesi fibrine karşı yüksek duyarlılığı nedeniyle artar. Fibrin molekülündeki reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanır. tPA' nın bu özellikleri sonucunda, artmış fibrin konsantrasyonu durumunda plazminojen aktivitesi de hızla artar.[31], [32] Bu mekanizmayla plazminojen aktivitesi sadece hasarlı alanda artar ve sistemik dolaşımdaki denge korunur. Peritoneal kavite plazminojen aktivasyonunu sağlayan en önemli ajan tPA'

dır.[10] uPA ise doku rejenerasyonunda daha önemli rol oynar. Plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (PAI-1) ve plazminojen aktivasyon inhibitörü -2 (PAI-2) plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe eden ajanlardır. Bu iki enzim de endotelial ve mezotelial hücreler, monositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salınırlar. Aynı zamanda plazmin; α -2 makroglobulin, α -1 antitripsin ve α -2 antiplasmin gibi çeşitli proteaz inhibitörleri tarafından da doğrudan etkilenir. Normal iyileşme ve adezyon oluşumu arasındaki denge, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri sayesinde sağlanır. Yapılan araştırmaların sonucunda PAI-1 üretimindeki artışın dengenin adezyon gelişimi yönüne kaymasında etkili bir faktör olduğu kanıtlanmıştır.[10]

Enfeksiyonla birlikte peritoneal alanda fibrinolitik aktivite daha da azalır. Batın içi enfeksiyon nedeniyle opere edilen hastalarda tPA' nın diğer cerrahilere oranla daha az aktif olduğu gösterilmiştir.[33] Batın içi sepsiste, peritoneal fibrinolitik aktivitenin azaldığı farklı çalışmalarla kanıtlanmıştır.[34][35]

Oksidatif stres, çeşitli hastalıklara neden olmakla birlikte adezyon oluşumunda da etkilidir.[36] Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile birlikte antioksidan mekanizmaların bozulması doku hasarına yol açarak, pek çok mekanizmayı tetikleyip fibroproliferasyon, kolajen turnoverında artış, fibrinolitik aktivitede bozulma gibi olası etkilerle postoperatif adezyon oluşumunda rol alabilirler.

2.3. Yapışıklık Gelişiminde Oksidatif Stres ve Kollajen Döngüsü

2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile antioksidan mekanizmaların bozulması doku hasarına yol açarak, pek çok mekanizmayı tetikleyip fibroproliferasyon, kolajen turnoverında artış, fibrinolitik aktivitede bozulma gibi olası etkilerle postoperatif adezyon oluşumunda rol alabilirler.

Atomların yapısını oluşturan unsurlardan elektronlar orbital adı verilen uzaysal yörüngede bulunmaktadır. Moleküllerin çoğu çift elektronlu iken, az sayıda molekül ise tek, eksik elektronludur. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile etkileşime girerek elektron alışverişi

yaparlar. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller veya oksidan moleküller denmektedir. Paylaşılmamış elektron, genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O $\cdot$) veya çizgi (O-) ile gösterilir.[37]–[41] Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolay elektron alışverişi yaparak onların yapılarını bozmaktadırlar.[37], [40]

2.3.2. Serbest oksijen radikalleri

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlardır. Moleküler oksijenin (O₂), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi de radikal olarak sınıflandırılır. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Bu niteliği sayesinde oksijen diğer serbest radikal maddelerle kolayca reaksiyon oluşturabilir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler de meydana gelebilir. Hücre içindeki reaksiyonları tamamlanınca, oksijenin en son indirgendiği bileşik sudur.[37], [38], [42]

2.3.3. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.3.4. Endojen Kaynaklar

1- Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri: Fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır.[43]

2- Fagositik hücreler: Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar bakterileri uzaklaştırmak için fagositoz yaparken ve nekroz gelişmiş dokuları ortadan kaldırmak için serbest oksijen radikallerini kullanırlar.[42], [43]

3- Otooksidasyon: Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak instabil olup metabolik şartlar altında değişken oranlarda kendi kendine oksitlenebilirler. Kendiliğinden okside olabilen bileşenler;

- Hemoglobin gibi metalloproteinler

- Hormonlar
- Tiyoller
- Ansatüre membran lipidleri

4- Oksidan enzimlerin reaksiyonları: Aerobik organizmalarda Oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar.[41], [44]

5- İskemi-reperfüzyon: İskemik dokuların reperfüzyonu, bu dokularda hasar meydana getirebilmektedir. İskemi nedeniyle oksijen sunumunun yetersiz olduğu durumlarda dokulardaki ATP depoları harcanır ve hipoksantin üretilir. Oluşan hipoksantin oksijenin tekrar sağlanması sonrası ATP' nin yeniden depolanması için kullanılır. Ancak doku uzun süre oksijensiz kalırsa, reoksijenasyon durumunda hipoksantin, ksantin oksidaz enzimi ile ksantine çevrilir. Bu dönüşüm reaksiyonu sonucunda süperoksit açığa çıkar ve aşağıdaki durumlarda görülebilir.[45]–[47]

- Bazı damar oklüzyonu tabloları (Myokard infarktüsü, inme)
- Mikrosirkülasyon bozukluğu (Diyabet)
- Bütün hipoksi durumları
- Şok
- Cerrahi müdahale alanında iskemi veya damarların klemplenmesi
- Organ transplantasyonu
- Akciğer hastalıkları (Sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- İnflamasyon
- Kanseri, yaşlanma

6- Prostaglandinler: Prostaglandinler, hücre membranlarında bulunan ansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda oluşur. Prostaglandin üretimindeki temel ansatüre yağ asidi araşidonik asittir. Araşidonik asidin farklı enzimlerin katalizlediği oksidasyonları ile farklı

bileşenler ve serbest radikaller oluşmaktadır. Siklooksijenaz ile okside olduğunda prostagladinler oluşurken lipooksijenaz ile katalizlendiğinde lökotrienler oluşurlar.

2.3.5. Eksojen Kaynaklar[48]

1. Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; sigara dumanı, çözücüler, pestisitler, anestezipler, aromatik karbonlar.
2. Radyasyon.
3. Antineoplastik ajanlar (nitrofrontoin, bleomisin, doksorubicin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar).
4. Stres.

2.3.6. Serbest Radikallerin Etkileri

Vücutta çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir. [39], [47]

2.3.6.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi aminoasit içeriklerine göre değişmektedir. Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir.[48], [49]

2.3.6.2. Nükleik asitlere etkileri

İyonizan radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler.

Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır.[38], [40], [48]

2.3.6.3. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diyabetin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine diyabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi çeşitli deri, kas ve göz hastalıklarında serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir.[48], [50]

2.3.6.4. Membran lipidleri üzerine etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest oksijen radikalının etkisiyle membranda bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH₂) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikallerini oluşturur.[38], [48], [49], [51]

Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif yapıda olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.[38], [48]

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, dolaylı reaktif aldehidler üreterek hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.[38]

Lipid radikalleri hidrofobik yapıya sahip olduklarından reaksiyonların birçoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Bu olay sonucu membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. Malondialdehit (MDA), membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da bozulma, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi bazı membran özelliklerini etkilemektedir. Ayrıca, difüzyon özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA bu özellikleri nedeniyle, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir.[52]

2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Vücutta birçok hasara neden olan serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve yaptıkları hasarları azaltmak veya yok etmek için bazı savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlara “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” denilir. Antioksidanların etki mekanizması, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu engellemektir.[48]

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

2.4.1. Endojen antioksidanlar

- 1- Enzim olanlar; SOD, GSH-Px, CAT, GSH-Rd, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,
- 2- Enzim olmayanlar; á-tokoferol (E vitamini), â-karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, billirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

2.4.2. Eksojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenozin, borik asit gibi[48]

2.4.3. Antioksidan etki mekanizmaları

A. Toplayıcı etki: Antioksidan enzimler tarafından yapılan, serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları bağlama veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir.

B. Bastırıcı etki: Antioksidanlar tarafından serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktarılması ile aktivitelerinin azalması ya da inaktive olmalarının sağlanması bastırıcı etkidir. A vitamini ve flavanoidler bu mekanizma ile antioksidan etki gösterirler.

C. Onarıcı etki

D. Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bağlanıp zincirlerini kırma mekanizması ile onları inaktive eden etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve bazı mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler.[48]

2.5. Borik Asit

21. yüzyılın ilk çeyreğine doğru geçen yüzyıl ile karşılaştırıldığında, dünya nüfusunun hızla artması gelişen sağlık teknolojileri ile ortalama insan ömrünün de uzadığı anlaşılmıştır. İnsan ömrünün uzaması, artan çevre kirliliği beraberinde kronik hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. Bu bağlamda, insanın yaşam kalitesi düşerken, hastalıklar birey ve ülke ekonomilerini de ciddi anlamda tehdit eder duruma gelmiştir. Bu noktada ölümcül ve kronik hastalıklara yakalanma sıklığını düşürecek ya da bu hastalıkları insan ömrünün sonuna yakın bir zamana öteleyecek ajanlara ya da araçlara şiddetle gereksinim duyulmaya başlanmıştır. Son yıllarda sürekli gündeme gelen temiz çevre, doğal beslenme, antioksidanlar, DNA'mızı çevresel zararlardan koruma gibi arayışlar hep bu nedenlerden dolayıdır. Bu arayışlar sonucunda, insanlar için toksik olmayan bor düzeylerinde yapılan hayvan deneyleri ve epidemiyolojik çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar alınması bor ve türevlerinin sağlıklı yaşam kalitesinin artmasına katkı verecek güçlü ajanlar içinde yer alacağına işaret etmektedir.[17]

Bor, ilk olarak Sir Humphry Davy, Gay-Lussac ve Thenard tarafından 1808 yılında bir element olarak keşfedilmiştir.[53] Bor, atom numarası 5, atom kütlesi 10.811 g / mol ve "B" kimyasal sembolü ile periyodik tabloda 13. grupta yer alan bir yarı metaldir.[54] Bor, aralarında ^{10}B ve ^{11}B 'nin en kararlı olanları olan farklı izotoplara sahiptir. Bor, doğada temel formda bulunmaz, bunun yerine organizmalardaki fizyolojik olarak önemli bor formları olan sodyum ve oksijen ile organoboron kompleksleri şeklinde bulunur.[55] Bor ve

bileşiklerinin insan ve hayvan metabolizması için faydalı olduğu bir süredir bilinmektedir. İnsan için borun esansiyel olduğu bildirilmemiştir, bunun yerine WHO tarafından muhtemelen esansiyel bir element olarak kabul edilmektedir.[54], [56]

İnsanlar için en düşük ölümcül borik asit dozu, oral alındığında 640 mg/kg, dermal yolla alındığında 8600 mg/kg ve enjeksiyonla alındığında 29 mg/kg'dır. Günde 500 mg'dan fazla bor alan insanlarda görülen toksisite belirtileri bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, kas kasılması, şok, halsizlik, sindirim ve santral sinir sistemi düzensizlikleri, bezlerin ve cilt lezyonlarının bozulmasıdır.[57] Borun gıda ve içme suyu ile alınması ile bu belirtilen dozun aşılmasının mümkün olmadığı belirtilmekte ve günlük bor alım miktarının yaklaşık 1-2 mg olduğu bilinmektedir.[17]

2.5.1. İnflamasyon ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Modülasyonunda Bor

Bor, cis formunda hidroksil grupları ihtiva eden organik bileşiklerle ester kompleksleri oluşturur. Bu özellik, riboz da dahil olmak üzere biyolojik olarak önemli birçok molekülle bileşik oluşturması ile sonuçlanmaktadır.[58] Oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)' in riboz parçasına iki borat molekülü bağlama becerisi vardır.[59] Bor, aynı zamanda riboz parçası içerdiği için NAD⁺ öncülerine de bağlanabilir; bu öncülerin arasında nikotinamid ribosid (NR) ve nikotinamid mononükleotid (NMD) de bulunmaktadır. NAD⁺ in eş olduğu enzimatik reaksiyon ürünlerinin de bora bağlanma özelliği vardır; bunlar arasında adenosin difosfat (ADP) ribosil siklaz, O-asetil-ADP-riboz ve ADP riboz bulunmaktadır. Hücre dışı NAD⁺ in, ADP-riboz-siklaz olan CD-38 zar reseptörüne bağlanması NAD⁺'ı cADPR' ye dönüştürür. Bor, ryanodin reseptörü bağlayan ve endoplazmik retikulumdan Ca⁺² salımını tetikleyen cADPR' ye bağlanır ve cADPR'nin reversible inhibitörüdür.[60] Kanda bulunan konsantrasyonlardaki borun, ryanodin reseptörüne duyarlı endoplazmik retikulum depolarından Ca⁺² salımını azalttığı görülmüştür. Böylelikle, bor, inflamatuvar nöropeptitlerin, sitokinlerin, prostaglandinlerin ve lökotrienlerin salımı için Ca⁺² sinyalini değiştirerek, inflamasyona bağlı inflamatuvar stresi düzenleyebilmektedir.

Bazı hücre kültürü ve hayvan çalışmaları, borun yaralanma ve enfeksiyona karşı inflamatuvar cevabı artırabildiğini göstermiştir. Borik asit, hücre kültürü ortamında insan dermal fibroblastlarında TNF- α sentezi ve salınımını artırarak yara iyileşmesini desteklemiştir.[61] Günde 2 mg bor içeren bir diyetle 5 mg bor/kg takviyesi, domuzlarda intradermal fitohemaglutinin enjeksiyonuna yanıt olarak serum TNF- α konsantrasyonunu artırmıştır.[62] Bor, LPS ile emulsifiye tamamlanmamış Freund adjuvanı ile muamele edilmiş farelerden alınan peritoneal makrofajlar lenfosit çoğalmasını tetiklemiştir.[63] Bununla beraber, bor, TNF- α , IL-6, IL-1 β , nitrik oksit salınımını ve LPS ile uyarılmış makrofajlarda indüklenbilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu stimüle etmiştir.

Diğer taraftan, pek çok hücre kültürü çalışması, borun yüksek inflamasyon ve oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Borik asitin, insan THZP-1 monositik lösemi hücrelerinde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı TNF- α salınımını engellediği [64] ve fruktoboratin ise, LPS ile uyarılmış murin makrofaj RAW 264.7 hücrelerinden IL-1 β salınımını azalttığı gözlemlenmiştir.[65] Hayvan çalışmaları, borik asit ve boratların alkol [66], arsenik trioksit [67] ve koyun kırmızı kan hücreleri enjeksiyonundan kaynaklanan [68] oksidatif stresi iyileştirdiğini ortaya koymuştur.

Borun, normal koşullarda veya inflamasyonda, oksidatif strese bağlı olarak bağışıklık cevabını artırabildiğine veya azaltabildiğine dair destekleyici kanıtlar bildirilmiştir. Farelerde, bor eksikliği, Heligmosomoides bakeri nematodu ile ilk primer enfeksiyondan altı gün sonra inflamatuvar cevap ile ilişkilendirilen 31 sitokin veya kemokinden 30 'unun gen ekspresyonu azaltmıştır.[69] Farelerde düşük borlu beslenmenin 21 gün sonrasında çok farklı bir tablo gözlemlenmiş ve 31 sitokin veya kemokinin 23'ünde %100'den fazla artış tespit edilmiştir.

İnsanlarda, çoğu çalışma borun inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi azaltması üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar arasında, taze meyve ve sebzelerde bulunan, borun (şeker-borat esteri) doğal ve çözünabilir formu olan kalsiyum fruktoborat takviyesinin, kronik inflamatuvar stres belirtisi olan,

serum konsantrasyonu 3.0 mg/L'den fazla olan bireylerde, C-reaktif proteini (CRP) azalttığı görülmüştür.[70], [71]

Reaktif oksijen türleri, intraabdominal adezyon oluşumunda inflamasyon sürecine katkıda bulunur.[72] Borik asidin hem antiinflamatuvar hem de antioksidan bir ajan olarak rol oynadığı düşünülmektedir.[73] Serin proteazlar için inhibitör görevi gören borik asit, bağ dokusu yapılarının ve membran bileşenlerinin bozulmasını azaltarak inflamasyon sürecini düzenler.[74], [75] Bor, proinflamatuvar sitokinlerin nükleer faktör KB transkripsiyon faktörü ile aktivasyonunu engelleyerek inflamasyon sürecini bloke eder.[76] Hayvan sistemlerindeki çeşitli bor bileşiklerinin düşük dozları, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktazlar ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz gibi enzimlerin aktivitesini artırarak antioksidan kapasiteyi artırabilir.[77], [78] Aynı zamanda lipid peroksidasyonunu azaltır ve antioksidan savunma seviyelerini artırır.[66], [79]

Borik asidin kanıtlanmış bu etkinlikleri nedeniyle; temeli inflamasyon ve fibrozis olan postoperatif intraabdominal adezyonların oluşum mekanizmasını da azaltabileceği hipotezinden yola çıkarak, borik asidin intraperitoneal kullanımının etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (14/01/2020 tarihli, 77.637.435 numaralı) onay alındı. Çalışmada deneysel olarak batin içi yapışıklık oluşturulmuş ratlarda; batin içi %5 borik asit solüsyonu uygulamasının batin içi yapışıklık gelişimine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Deney İntraabdominal adezyon gelişim prevalansının %90 olduğu göz önüne alınıp yapacağımız deneysel çalışmada %5'lik borik asit tedavisinin yapışıklığı %50 azaltacağını düşünüp Tip 1 hata düzeyi 0,05 alınırsa ve çalışmanın gücünün de en az %80 olması beklenirse her iki grup için en az 16'şar denek olması gerekmektedir. Bu şekilde denekler 2 gruba ayrılmıştır:

Grup 1 (Kontrol grubu, n=16): İntraabdominal adezyon oluşturulmuş

Grup 2 (İntraabdominal borik asit solüsyonu grubu, n=16):

İntraabdominal adezyon oluşturulmuş ve intraabdominal %5 borik asit solüsyonu uygulanmış

Deneyin yapılması için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan (Proje no: 2020-036) sağlanan destek ile; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (CBÜ-DEHAM) temin edilen ortalama ağırlığı 300-400 gr arasında olan 32 adet dişi Wistar-albino rat kullanıldı. Deneyde kullanılan ratlar standart pellet yem ve su ile beslendiler. Deney sonrası ayrı kafeslerde tutuldular. Standart laboratuvar koşullarında (gece/gündüz=12/12 saat, sıcaklık 21 ± 2 °C, nem oranı %50 düzeyinde) izole ortamda izlendiler.

3.2. YÖNTEM

Deneydeki cerrahi işlemler Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Ameliyathane' sinde steril şartlarda uygulandı. Profilaktik antibiyoterapi yapılmadı. Anestezi amacıyla birer defa intramusküler ketamin (Ketalar®, Pfizer, 20-40mg/kg) ve ksilazin

(Rompun®, Bayer 4-8 mg/kg) uygulandı. Ratların normotermik seyretmesi için ameliyathane ve postop bakım odası sürekli olarak klima ile ısıtıldı. Çalışmada standart olarak 7/0 pudrasız steril eldiven kullanıldı. Karın cildi, tıraş edildikten sonra %10 luk povidon ile temizlenip steril yeşil örtüldü. Ardından 3 cmlik orta hat insizyonla batına girilerek laparotomi yapıldı.

3.2.1. Deneysel Adezyon Modeli

Adezyon modeli olarak daha önceki çalışmalarda denenmiş ve etkisi kanıtlanmış, uygulanması kolay olan çekum serozasında abrazyon oluşturma tekniği seçildi. Çekum bulunup steril ıslak spanç üzerine alındı. (Resim 1) Kuru bir spanç ile çekum serozasında minimal peteşi alanları oluşana kadar abrazyon yapıldı. (Resim 2) Kanama kontrolü yapıldıktan sonra kontrol grubuna başka işlem yapılmadan, deney grubundaki ratlara ise batın içi 5cc %5 lik borik asit solüsyonu uygulandıktan sonra, periton 3/0 vicryl ve karın cildi 3/0 ipek dikişler ile kapatıldı.

Her iki gruptaki deneklere postoperatif 14. günde ters U kesisi ile tekrar laparotomi yapıldı. Yapışıklıklar kör bir çalışmacı tarafından makroskopik olarak skorlandı.



Resim 1: Çekum' un batın dışında ıslak spanç üzerine alınması



Resim 2: Çekum serozasında yapılan abrazyon ve peteşi alanları



Resim 3: Yapılan işlem sonrasında batının kapatılması

3.2.4. Sakrifikasyon

Her iki gruptaki denekler, operasyon sonrası 14. günde Anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

3.2.5. Örneklerin alınması

Sakrifiye edildikten sonra ters U insizyonla relaparotomi yapılan ratların çekumları, makroskopik değerlendirme yapıldıktan sonra çevrelerinde oluşmuş adezyonlarla birlikte tam kat çıkarıldı. Alınan spesimenler Patoloji A.D.' na teslim edilmek üzere %10' luk formol solüsyonu içeren kaplara konuldu.

3.2.6. Makroskopik Değerlendirme

Sakrifikasyon sonrası ters U insizyonla batını açılan deneklerin intraabdominal adezyonları iki kişi tarafından çift kör olarak "Canbaz Adezyon Skorum Sistemi" 'ne göre değerlendirildi.

EVRE	TANIMLAMA
0	Hiç yapışıklık yok
1	1 adezyon bandı, damar yok, kolayca ayrılabilir.
2	2 ince adezyon bandı, damar yok, kolayca ayrılabilir.
3	3 ince adezyon bandı, damar yok, kolayca ayrılabilir.
4	>3 ince adezyon bandı, kolay ayrılabilen damarsız veya yaygın damarlı adezyon bantları

Tablo:1 Canbaz Adezyon Skorlama Sistemi

3.2.7. Mikroskopik Değerlendirme

%10' luk formol solüsyonu içeren kaplarda saklanan spesimenler Patoloji A.D. tarafından Hematoksilen&Eosin ve Masson Trikrom boyaları uygulanarak fibrosis ve inflamasyon derecesini ortaya koymak için mikroskopik olarak incelendi.

SKORLAMA	TANIMLAMA
0	Yok
1	Minimal, zayıf
2	Orta düzey
3	Yoğun

Tablo 2: Fibrozis skorlama sistemi (mikroskopik olarak)

SKORLAMA	TANIMLAMA
0	Yok
1	Dev hücreler, lenfositler, plazma hücreleri
2	Dev hücreler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofiller
3	Çok miktarda inflamatuvar hücre ve mikroapseler

Tablo 3: İnflamasyon skorlama sistemi (mikroskopik olarak)

3.2.8. İstatistiksel Değerlendirme

Makroskopik ve mikroskopik skorlamalar sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 24 programına aktarıldı ve sonrasında elde edilen sayısal veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “p<0,05” olarak belirlendi.

BULGULAR

Operasyon sonrası 14. günde ters U insizyonla ratların batınına girildi ve Canbaz Adezyon Skorlama Sistemi kullanılarak çift kör makroskopik değerlendirme yapıldı.

Çalışma sürecinde, 8 adet rat ısıtma sistemindeki teknik arıza kaynaklı postoperatif hipotermi nedeniyle kaybedildi. Ex olan ratlar incelendiğinde başka bir ölüm sebebi bulunamadı.

Kontrol grubundaki tüm ratlarda adezyon geliştiği görüldü. 7 ratta grade 3, 9 ratta grade 4 yapışıklık olduğu tespit edildi. Ortalama adezyon skoru 3,56 (standart sapma 0,512) olarak hesaplandı. (Resim 4-5)



Resim 4: Kontrol grubunda çekum ile batın ön duvarı arasındaki kolayca ayrılamayan grade 4 adezyon



Resim 5: Kontrol grubunda çekum ile batin ön duvarı arasındaki kolayca ayrılamayan grade 4 adezyon

Deney grubundaki ratlardaki adezyonların Kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptandı. 4 ratta hiç adezyon oluşmadığı, 6 ratta grade 1, 6 ratta grade 2 adezyon olduğu görüldü. Ortalama adezyon skoru 1,13 (standart sapma 0,806) olarak hesaplandı. (Resim 6)

Kontrol grubundaki ratların mikroskopik incelemesinde 1 ratta fibrozis gelişmediği, 7 ratta hafif fibrozis, 5 ratta orta derece fibrozis, 3 ratta yoğun fibrozis geliştiği saptandı. (Resim 7) Ortalama fibrozis skoru 1,63 (standart sapma 0,885) olarak hesaplandı. Bu gruptaki tüm ratlarda inflamasyon saptandı. 6 ratta grade 1, 4 ratta grade 2, 6 ratta grade 3 inflamasyon olduğu görüldü. (Resim 8) Ortalama inflamasyon skoru 2 (standart sapma 0,894) olarak hesaplandı.

Deney grubundaki ratların mikroskopik incelemesinde 7 ratta fibrozis gelişmediği, 7 ratta hafif fibrozis, 1 ratta orta derece fibrozis, 1 ratta yoğun fibrozis geliştiği saptandı. (Resim 9) Ortalama fibrozis skoru 0,75 (standart sapma 0,856) olarak hesaplandı. Bu gruptaki ratların 10'unda inflamasyon saptanmadı. 5 ratta grade 1, 1 ratta grade 3 inflamasyon olduğu görüldü.

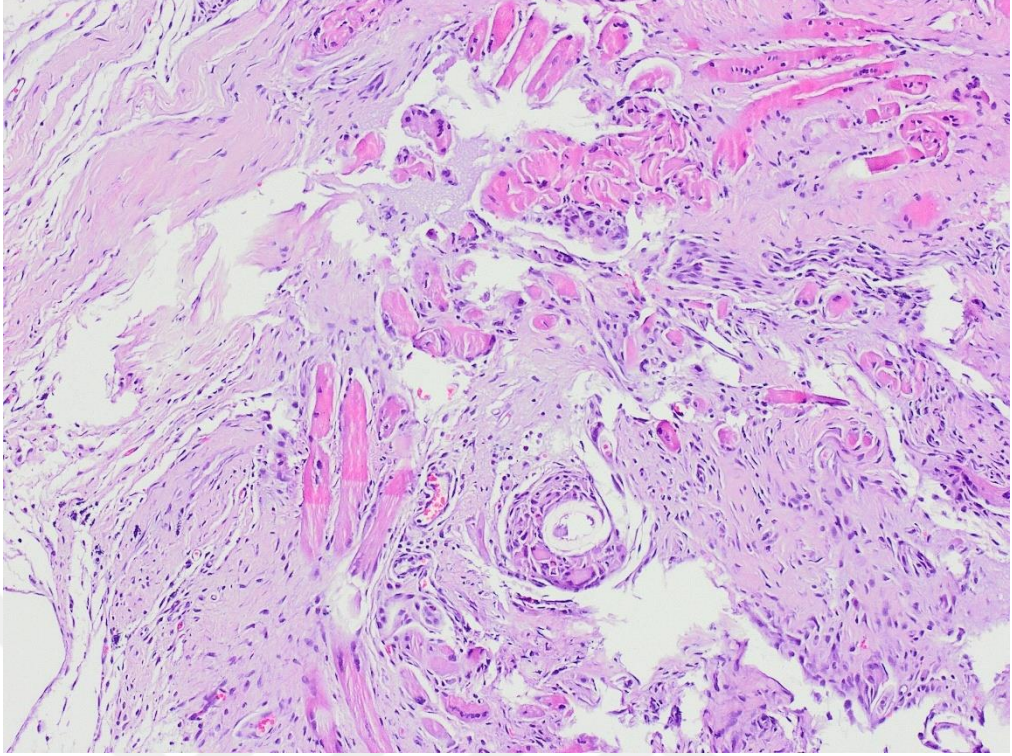
(Resim 10) Ortalama inflamasyon skoru 0,50 (standart sapma 0,816) olarak hesaplandı.



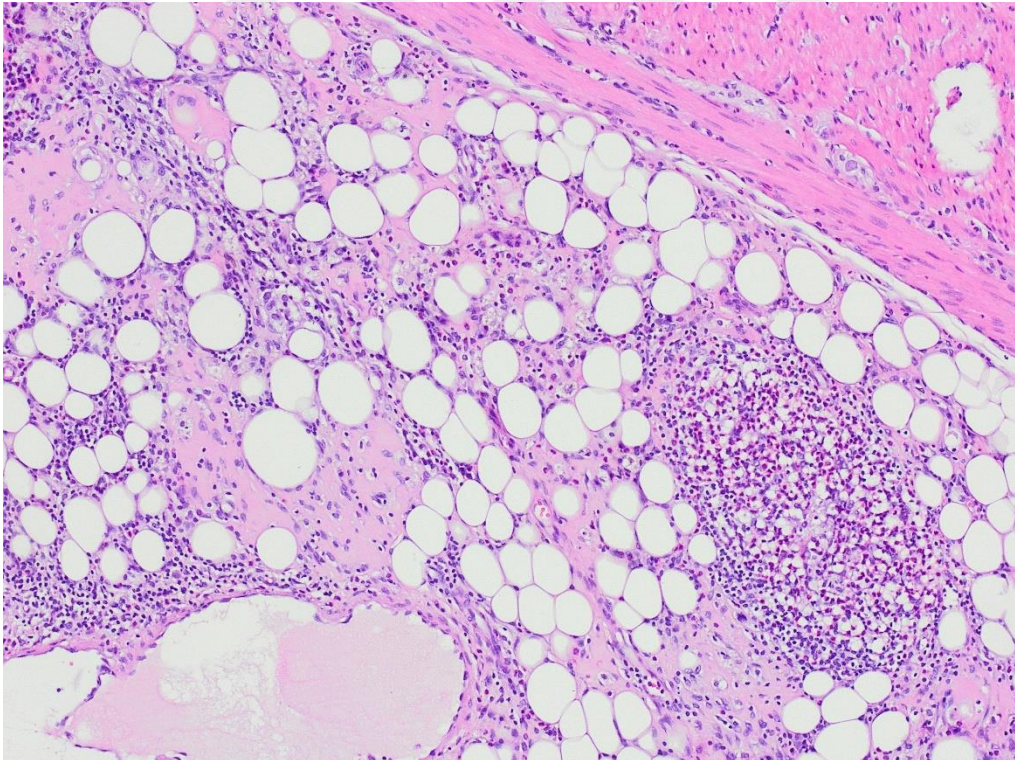
Resim 6: Deney grubunda çekum ile batin yan duvarı arasında oluşan grade 1 adezyon

Rat		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
K	Adezyon	3	4	4	3	3	3	4	3	4	3	4	4	3	4	4	4
	Fibrozis	2	3	3	1	1	1	2	1	2	2	1	1	0	3	1	2
	İnflamasyon	1	2	3	1	1	1	3	3	3	2	3	3	2	1	2	1
D	Adezyon	1	1	0	2	1	1	2	0	2	1	2	2	2	0	1	0
	Fibrozis	1	1	0	0	2	0	3	0	1	1	0	1	1	0	0	1
	İnflamasyon	0	0	0	0	1	1	3	0	0	1	1	0	0	0	0	1

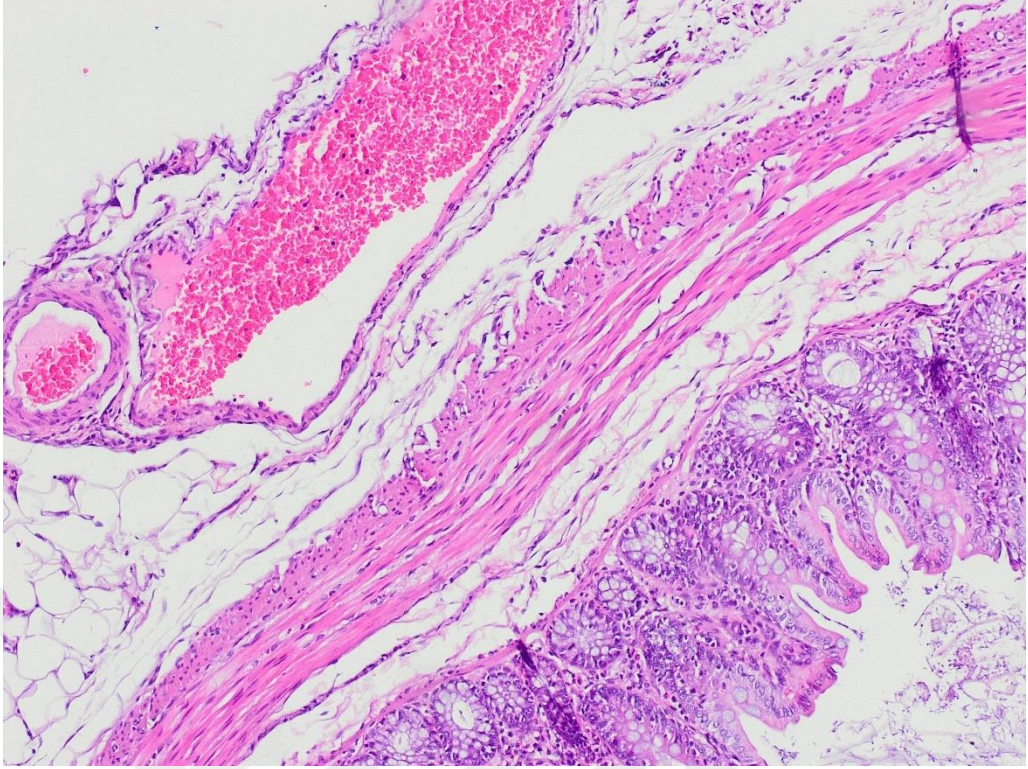
Tablo 4: Kontrol ve deney gruplarının adezyon, fibrozis ve inflamasyon skorlamaları (K: kontrol grubu, D: deney grubu)



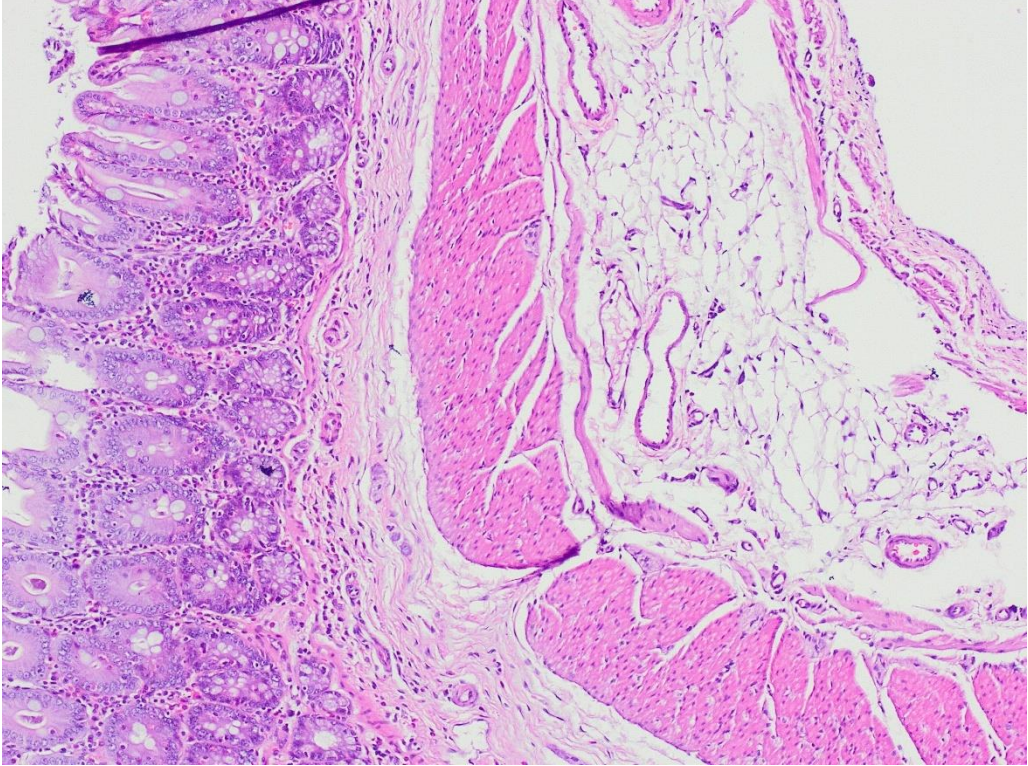
Resim 7: Kontrol grubundan alınan, yoğun fibrozis görülen (fibrozis skoru:3) örneğin mikroskopik görüntüsü (H&E boyama, 10x büyütme)



Resim 8: Kontrol grubundan alınan, çok miktarda inflamatuvar hücre ve mikroapseler (inflamasyon skoru:3) örneğin mikroskopik görüntüsü (H&E boyama, 10x büyütme)



Resim 9: Deney grubundan alınan, fibrozis gelişmemiş (fibrozis skoru:0) örneğin mikroskopik görüntüsü (H&E boyama, 10x büyütme)



Resim 10: Deney grubundan alınan, inflamasyon gelişmemiş (inflamasyon skoru:0) örneğin mikroskopik görüntüsü (H&E boyama, 10x büyütme)

	Canbaz Adezyon Skorlama Sistemi				
	0	1	2	3	4
Kontrol	-	-	-	7	9
Deney	4	6	6	-	-

Tablo 5: İntraabdominal adezyonların makroskopik değerlendirilmesi, sayısal bulgular.

	Fibrozis skorlama sistemi			
	0	1	2	3
Kontrol	1	7	5	3
Deney	7	7	1	1

Tablo 6: İntraabdominal adezyonların fibrozis derecesi açısından mikroskopik değerlendirilmesi, sayısal bulgular.

	İnflamasyon skorlama sistemi			
	0	1	2	3
Kontrol	-	6	4	6
Deney	10	5	-	1

Tablo 7: İntraabdominal adezyonların inflamasyon derecesi açısından mikroskopik değerlendirilmesi, sayısal bulgular.

İstatistiksel veriler incelenip Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde, intraabdominal adezyon oluşturulup %5 borik asit solüsyonu uygulanmış ratlarda kontrol grubuna göre makroskopik adezyon skorunda ($p<0,05$), mikroskopik inflamasyon ($p<0,05$) ve fibrozis ($p<0,05$) skorlarında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. (Tablo 8)

	Canbaz Adezyon Skorlama Sistemi	Fibrozis skorlama sistemi	İnflamasyon skorlama sistemi
Kontrol Grubu Ortalaması	3,56 ± 0,512	1,63 ± 0,885	2 ± 0,894
Deney Grubu Ortalaması	1,13 ± 0,806	0,75 ± 0,856	0,50 ± 0,816
P Değeri	0,000	0,007	0,000

Tablo 8: Kontrol ve deney grubunun sayısal verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırması (Mann Whitney U testi)

TARTIŞMA

Tıbbi ve cerrahi tekniklerin zaman içindeki gelişimi sonucunda, batin operasyonlarının daha sık yapılması, intraabdominal adezyonların daha sık görülmesine sebep olmuştur. Tüm batin cerrahilerinin sonucunda %90'dan fazla oranda intraabdominal adezyon gelişmektedir. Daha önce batin cerrahisi geçirmiş hastalardaki ileus tablolarının %30 kadarı bu yapışıklıklara bağlıdır[1]–[3]. Adezyonlar yerine ve yapısına bağlı olarak sıklıkla asemptomatik seyretnmektedirler. Semptomatik olup komplikasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %13'e kadar çıkabilmektedir.[4]

Batin içi adezyonlar, peritonda oluşan hasarların iyileşmesi esnasında organlar arasında veya peritoneal yüzlerin kendi aralarında gelişen normal iyileşmenin dışında oluşan bağ dokusu yapısındaki bantlardır. Bu hasarlar mekanik veya travmatik faktörlerle oluşabileceği gibi, operasyon esnasında kimyasal maddelerle temas sonucu, batin içi enfeksiyonlardan sonra, termal hasarlarda ve suture materyallerine karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonlarıyla da oluşabilir.[3] İntraabdominal adezyon patogeneğinde en büyük sebep olarak cerrahi travma düşünülmektedir. İnflamasyon ve oksidatif stres sonucunda fibrinolitik aktivitenin azalması etiyolojide önemli bir yere sahiptir.

İleus ve kadınlarda infertilite gibi birçok klinik komplikasyona neden olan intraabdominal adezyonların, oluşum mekanizmasına, oluşumunda etkili faktörlere ve önlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam edilmektedir. Bunların bazıları batin içi uygulamalar olup, bir kısmı da sistemik uygulamalardır.

Büyük bir popülasyonu ilgilendiren bu durumu engellemek için, yapılan çalışmalar sonucunda çok sayıda teknik keşfedilmiştir. Mekanik bariyerler ile serozal yüzeylerin temasını azaltmak ve fibrin birikimini önlemek bu tekniklerin en önemli kısmını oluşturmaktadır. İdeal bir mekanik bariyer, kullanım açısından güvenli ve etkin olmalı, remezotelizasyon süreci boyunca

sabitlenme gereksinimi olmadan yerinde kalmalı, iyileşme sürecinin sonunda batin içinde tamamen absorbe edilebilmelidir.

Adezyon önleyici tedavilerin güvenli olarak kabul edilebilmesi için anastomoz kaçaklarına sebep olmaması, yara iyileşmesini bozmaması, batin içi enfeksiyonlara ve fistül oluşumlarına neden olmaması gereklidir. Bu tür ajanlar arasında sıvılar, jeller ve / veya polimer filmler şeklindeki bariyer preparatları bulunur.[13] Örneğin, Seprafilm®' in (Cambridge, Massachusetts; Genzyme Corporation) hem prelinik[14] hem de klinik[15] çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış ve kullanımı önerilmiştir. Adezyon önleyici diğer bariyer ajanlar olan; Gynecare Interceed™ (Somerville, NJ, Johnson&Johnson), Gore Preclude Surgical Membrane® (Flagstaff, AZ; WL Gore and Associates Inc.), Repel-CV® (Iselin, NJ; SyntheMed Inc.) ve Adept® Adhesion Reducing Solution (Deerfield, IL; Baxter Healthcare Corporation) ürünlerini inceleyen çok sayıda çalışmada etkinliklerine dair kanıt sağlamıştır.[13]

E. Ersoy ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada iki ayrı emilebilen bariyer ajan (Polilaktik asit ve Sodyum hiyalüronatekarboksimetil selüloz) karşılaştırılmıştır. Makroskopik olarak adezyonlarda her iki grupta da anlamlı azalma olurken; polilaktik asit grubunda inflamasyon, sodyum hiyalüronatekarboksimetil selüloz grubunda hem inflamasyon hem de fibrozis açısından anlamlı azalma olmadığı görülmüştür.[80]

S. Arslan ve ekibinin fibrinolitik, anti-apoptotik, antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, immün modülatör, nefroprotektif, ve hepatoprotektif etkileri olan Cordycepin' in batin içi adezyonlara etkisini araştırdığı çalışmada bu ajanın makroskopik ve mikroskopik olarak adezyonları azalttığı gösterilmiştir.[81]

A.İnal tarafından yapılan bir araştırmada, intraperitoneal ve sistemik Rapamisin uygulamasının intraabdominal yapışıklıkları makroskopik olarak azalttığı gösterilmiş fakat mikroskopik olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.[82]

G. Wei ve ekibi tarafından antiinflamatuvar özellikleri kanıtlanmış bir ajan olan Gallik asidin intraabdominal adezyonlara etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada da adezyonların makroskopik olarak anlamı şekilde azaldığı, fibrozis ve inflamasyondaki azalmanın da anlamlı olduğu görülmektedir.[83]

Literatürde, borik asidin intraabdominal yapışıklara etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Borik asidin daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olan antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilerinden yola çıkarak çalışmamız planlanmıştır.

Daha önce H.Bozkurt ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada %5'lik borik asidin antifibrotik etkisinden yararlanılarak epidural fibrozisin azaltılabileceği gösterilmiştir.[84] Temel oluşum mekanizması inflamasyon ve fibrozis olan intraabdominal yapışıklıkların da bu çalışmayla benzer bir etki mekanizmasıyla azalabileceği düşünülmüştür.

Pek çok çalışma, borun inflamasyon ve oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Borik asitin, insan THZP-1 monositik lösemi hücrelerinde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı TNF- α salınımını engellediği [64] ve fruktoboratin ise, LPS ile uyarılmış murin makrofaj RAW 264.7 hücrelerinden IL-1 β salınımını azalttığı gözlemlenmiştir.[65] Hayvan çalışmaları, borik asit ve boratların alkol [66], arsenik trioksit [67] ve koyun kırmızı kan hücreleri enjeksiyonundan kaynaklanan [68] oksidatif stresi iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar arasında, taze meyve ve sebzelerde bulunan, borun (şeker-borat esteri) doğal ve çözünabilir formu olan kalsiyum fruktoborat takviyesinin, kronik inflamatuvar stres belirtisi olan, serum konsantrasyonu 3.0 mg/L'den fazla olan bireylerde, C-reaktif proteini (CRP) azalttığı görülmüştür.[70], [71]

Çalışmamız her biri 16 adet rat içeren 2 grupta (adezyon modeli ve %5'lik borik asit solüsyonu uygulanmış) yapıldı.

Kontrol grubundaki tüm ratlarda adezyon geliştiği görüldü. Ortalama adezyon skoru 3,56 (standart sapma 0,512) olarak hesaplandı.

Deney grubundaki ratlardaki adezyonların kontrol grubuna göre azalmış olduğu görüldü. Ortalama adezyon skoru 1,13 (standart sapma 0,806) olarak hesaplandı.

Kontrol grubundaki ratların mikroskopik incelemesinde ortalama fibrozis skoru 1,63 (standart sapma 0,885) olarak hesaplandı. Bu gruptaki tüm ratlarda inflamasyon saptandı. Ortalama inflamasyon skoru 2 (standart sapma 0,894) olarak hesaplandı.

Deney grubundaki ratların mikroskopik incelemesinde ortalama fibrozis skoru 0,75 (standart sapma 0,856) olarak hesaplandı. Bu gruptaki ratların 10'unda inflamasyon saptanmadı. Ortalama inflamasyon skoru 0,50 (standart sapma 0,816) olarak hesaplandı.

Bizim çalışmamızda, borik asidin makroskopik olarak adezyonların azalmasına yardımcı olduğunu gördük ($p<0,05$). Literatürdeki bazı çalışmalara ilave olarak mikroskopik olarak da hem fibrozis hem de inflamasyonda anlamlı düzeyde bir fark saptandı ($p<0,05$; $p<0,05$).

Yaptığımız bu çalışma sonucunda, borik asidin literatürde kanıtlanmış olan antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan etkileri ile, postoperatif intraabdominal adezyonların azalmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gösterdiğimiz bu olumlu etkinin hangi mekanizmayla oluştuğunu açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada deneysel adezyon modeli oluşturulan ratlarda daha önce denenmemiş olan, batin içi %5 borik asit solüsyonu uygulamasının postoperatif intraabdominal adezyon gelişimine olan etkisini araştırdık. 2 gruba ayrılan denekler 14. günde sakrifiye edilerek makroskopik olarak “Canbaz Adezyon Skarlama Sistemi” ile; mikroskobik olarak fibrozis ve inflamasyon skarlama sistemleriyle değerlendirildi.

Sonuç olarak, deneysel adezyon modelinde, batin içi %5 borik asit solüsyonu uygulaması ile intraabdominal adezyonlarda, makroskopik ve mikroskobik değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Ülkemizde bolca bulunan ve erişimi kolay olan, ayrıca günümüzde birçok alanda kullanılan Bor madeninin, gelecekte postoperatif batin içi yapışıkları azaltmada ve önlemede önemli bir yeri olacağını düşünmekteyiz. Bu sebeple yaptığımız bu çalışmanın, borik asidin batin içi adezyon gelişimini önleme mekanizmasının, batin içi uygulamanın yan etkilerinin araştırılması ve doz çalışmalarının yapılması için bir öncü olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

DENEYSEL ADEZYON MODELİNDE, İNTRAABDOMİNAL BORİK ASİDİN ETKİSİ

Amaç: Tıbbi ve cerrahi tekniklerin zaman içindeki gelişimi sonucunda, batin operasyonlarının daha sık yapılması, intraabdominal adezyonların daha sık görülmesine sebep olmuştur. Tüm batin cerrahilerinin sonucunda %90'dan fazla oranda intraabdominal adezyon gelişmektedir. Çalışmamızda adezyon modeli oluşturulmuş ratlarda, %5 borik asit solüsyonu uygulamasının batin içi adezyon gelişimine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız her biri 16 adet rat içeren 2 grupta (adezyon modeli ve %5'lik borik asit solüsyonu uygulanmış) yapıldı. Operasyon sonrası 14. günde ratlar kurban edilip tekrar eksplore edildi ve gelişen adezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

Makroskopik ve mikroskopik skorlamalar sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 24 programında Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi " $p<0,05$ " olarak belirlendi.

Bulgular: Yaptığımız çalışma sonucunda borik asit uygulanmış grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

İstatistiksel veriler incelendiğinde borik asit uygulanan grupta adezyon gelişiminde makroskopik ve mikroskopik olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda; deneysel adezyon modelinde intraabdominal %5' lik borik asit solüsyonu uygulamasının, postoperatif intraabdominal adezyonları azaltmada anlamlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

İNGİLİZCE ÖZET

EFFECT OF INTRAABDOMINAL BORIC ACID IN THE EXPERIMENTAL ADHESION MODEL

Objective: As a result of the development of medical and surgical techniques over time, more frequent abdominal operations have caused intra-abdominal adhesions to be seen more frequently. Postoperative intra-abdominal adhesions occur in more than 90% of all laparotomies. In our study, we aimed to investigate the effect of 5% boric acid solution application on intra-abdominal adhesion development in rats with an adhesion model.

Materials and Methods: Our study was carried out in 2 groups (adhesion model and 5% boric acid solution were applied), each containing 16 rats. On the 14th postoperative day, rats were sacrificed and re-explored, and the adhesions that developed were evaluated macroscopically and microscopically.

The data obtained as a result of macroscopic and microscopic scoring were evaluated with the Mann-Whitney U test in IBM SPSS Statistics 24 program. Statistical significance level was determined as " $p < 0.05$ ".

Results: As a result of our study, a statistically significant difference was found between the boric acid applied group and the control group.

When the statistical data were examined, it was observed that there was a macroscopically and microscopically significant decrease in adhesion development in the boric acid group ($p < 0.05$).

Discussion and Conclusion: As a result of this study; In the experimental adhesion model, it has been shown that intraabdominal application of 5% boric acid solution has a significant effect in reducing postoperative intraabdominal adhesions.

KAYNAKLAR

- [1] D. Menzies, M. B. Frcs, S. Registrar, H. Ellis, C. Dm, and M. Frcs, "Intestinal obstruction from adhesions how big is the problem?," 1990.
- [2] H. Ellis *et al.*, "Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study," 1999.
- [3] A. F. Kocaay, S. U. Çelik, T. Eker, Ö. A. Çetinkaya, and V. Genç, "Intraperitoneal adhesions: pathogenesis, clinical significance, and prevention strategies," *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul. / Med. Bull. Sisli Hosp.*, no. 4, pp. 231–237, 2015, doi: 10.5350/semb.20151022054044.
- [4] B. W. J. Hellebrekers and T. Kooistra, "Pathogenesis of postoperative adhesion formation," *British Journal of Surgery*. 2011, doi: 10.1002/bjs.7657.
- [5] M. H. F. Schreinemacher, R. P. Ten Broek, E. A. Bakkum, H. Van Goor, and N. D. Bouvy, "Adhesion Awareness: A National Survey of Surgeons," 2010, doi: 10.1007/s00268-010-0778-8.
- [6] S. E. Herrick *et al.*, "Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized," *J. Pathol.*, vol. 192, no. 1, pp. 67–72, Sep. 2000, doi: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<:AID-PATH678>3.0.CO;2-E.
- [7] B. W. J. Hellebrekers, T. C. M. Trimbos-Kemper, J. B. M. Z. Trimbos, J. J. Emeis, and T. Kooistra, "Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation," *Fertility and Sterility*, vol. 74, no. 2. Elsevier, pp. 203–212, Aug. 01, 2000, doi: 10.1016/S0015-0282(00)00656-7.
- [8] I. R. Fakhradiyev *et al.*, "Prevention of Intra-abdominal Adhesions by Electrical Stimulation," *World J. Surg.*, vol. 44, no. 10, pp. 3351–3361, 2020, doi: 10.1007/s00268-020-05508-z.
- [9] N. Tabibian, E. Swehli, A. Boyd, A. Umbreen, and J. H. Tabibian,

- “Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity,” *Annals of Medicine and Surgery*, vol. 15. Elsevier Ltd, pp. 9–13, Mar. 01, 2017, doi: 10.1016/j.amsu.2017.01.021.
- [10] W. Arung, M. Meurisse, and O. Detry, “Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 41, pp. 4545–4553, Nov. 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4545.
- [11] R. P. G. Ten Broek, M. W. J. Stommel, C. Strik, C. J. H. M. Van Laarhoven, F. Keus, and H. Van Goor, “Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis,” *Lancet*, vol. 383, no. 9911, pp. 48–59, Jan. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61687-6.
- [12] D. Moris *et al.*, “Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management,” doi: 10.1007/s11605-017-3488-9.
- [13] J. Li *et al.*, “Polymer materials for prevention of postoperative adhesion,” *Acta Biomaterialia*, vol. 61. Acta Materialia Inc, pp. 21–40, Oct. 01, 2017, doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.002.
- [14] S. Büyükkale, N. Çıtak, Ö. İşgörücü, and A. Sayar, “A bioabsorbable membrane (Seprafilm®) may prevent postoperative mediastinal adhesions following mediastinoscopy: An experimental study in rats,” *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 7, pp. 11544–11548, 2015.
- [15] M.-K. Hong and D.-C. Ding, “Seprafilm Application Method in Laparoscopic Surgery,” 2017, doi: 10.4293/JSLS.2016.00097.
- [16] H. Khaliq, Z. Juming, and P. Ke-Mei, “The Physiological Role of Boron on Health,” 2011, doi: 10.1007/s12011-018-1284-3.
- [17] M. Korkmaz, *Bor ve İnsan Sağlığı*, 1st ed. BOREN Yayınları, 2020.
- [18] M. J. Rohr MS, “Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, and mesenteries,” in *Sabiston DC (ed). Textbook of Surgery.*, 13th ed., W.B. Saunders Company, 1986, pp. 774–789.

- [19] A. H. DeCherney and G. S. DiZerega, "Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 77, no. 3, pp. 671–688, Jun. 1997, doi: 10.1016/S0039-6109(05)70574-0.
- [20] F. V. Coakley and H. Hricak, "Imaging of peritoneal and mesenteric disease: Key concepts for the clinical radiologist," *Clinical Radiology*, vol. 54, no. 9. W.B. Saunders Ltd, pp. 563–574, 1999, doi: 10.1016/S0009-9260(99)90018-1.
- [21] D. Hiyama and R. Bennion, "Peritonitis and intraperitoneal abscess.," in *Maingot's Abdominal Operations*, 10th ed., M. Zinner, S. Schwartz, and H. Ellis, Eds. Appleton& Lange, 1997, pp. 633–653.
- [22] H. Ellis, "The aetiology of post-operative abdominal adhesions an experimental study," *Br. J. Surg.*, vol. 50, no. 219, pp. 10–16, Jul. 1962, doi: 10.1002/bjs.18005021904.
- [23] S. İskender, "Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları.," *Klin. Deney. Cerrahi Derg.*, no. 5, pp. 12–19, 1997.
- [24] J. A. P. Attard and A. R. Maclean, "Adhesive small bowel obstruction: Epidemiology, biology and prevention," *Canadian Journal of Surgery*. 2007.
- [25] G. S. DiZerega, "Biochemical events in peritoneal tissue repair," 1997.
- [26] A. H. Maciver, M. McCall, and A. M. James Shapiro, "Intra-abdominal adhesions: Cellular mechanisms and strategies for prevention," *International Journal of Surgery*. 2011, doi: 10.1016/j.ijsu.2011.08.008.
- [27] J. N. Thompson, S. A. Whawell, D. M. Scott-Coombes, and M. N. Vipond, "Peritoneal Fibrinolysis and Its Role in Adhesion Formation," in *Peritoneal Adhesions*, Springer Berlin Heidelberg, 1997, pp. 138–145.
- [28] H. Ellis *et al.*, "Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study," *Lancet*, vol. 353, no.

- 9163, pp. 1476–1480, May 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)09337-4.
- [29] L. Holmdahl and M. L. Ivarsson, “The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair,” *European Journal of Surgery*. 1999, doi: 10.1080/110241599750007810.
 - [30] U. K. Rout and M. P. Diamond, “Role of plasminogen activators during healing after uterine serosal lesioning in the rat,” *Fertil. Steril.*, 2003, doi: 10.1016/S0015-0282(02)04569-7.
 - [31] A. Ichinose, K. Takio, and K. Fujikawa, “Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin,” *J. Clin. Invest.*, 1986, doi: 10.1172/JCI112546.
 - [32] B. NORRMAN, P. WALLÉN, and M. RÅNBY, “Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator: Disclosure of a kinetic transition,” *Eur. J. Biochem.*, 1985, doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08911.x.
 - [33] M. L. Ivarsson, L. Holmdahl, E. Eriksson, R. Söderberg, and B. Risberg, “Expression and kinetics of fibrinolytic components in plasma and peritoneum during abdominal surgery,” *Fibrinolysis and Proteolysis*, 1998, doi: 10.1016/S0268-9499(98)80009-X.
 - [34] L. Holmdahl, M. Falkenberg, M. L. Ivarsson, and B. O. Risberg, “Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue,” *APMIS*, 1997, doi: 10.1111/j.1699-0463.1997.tb00535.x.
 - [35] H. van Goor *et al.*, “Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis,” *Br. J. Surg.*, 1994, doi: 10.1002/bjs.1800810740.
 - [36] N. Ballatori, S. M. Krance, S. Notenboom, S. Shi, K. Tieu, and C. L. Hammond, “Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases,” *Biological Chemistry*. 2009, doi: 10.1515/BC.2009.033.
 - [37] M. F. Angel, S. S. Ramasastry, W. M. Swartz, R. E. Basford, and J. W.

- Futrell, "Free radicals: Basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery," *Plast. Reconstr. Surg.*, 1987, doi: 10.1097/00006534-198706000-00025.
- [38] K. H. Cheeseman and T. F. Slater, "An introduction to free radical biochemistry," *Br. Med. Bull.*, 1993, doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625.
- [39] M. Erden, "Serbest radikaller.," *Turkiye Klin. J Med Sci.*, vol. 12, no. 3, pp. 201–207, 1992.
- [40] B. Halliwell, "Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?," *Lancet*, 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)92211-X.
- [41] J. M. McCord, "Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance," *Clin. Biochem.*, vol. 26, no. 5, pp. 351–357, Oct. 1993, doi: 10.1016/0009-9120(93)90111-I.
- [42] B. Halliwell, "Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease," *Am. J. Med.*, 1991, doi: 10.1016/0002-9343(91)90279-7.
- [43] D. A. Barber and S. R. Harris, "Oxygen free radicals and antioxidants: A review," *Am. Pharm.*, 1994, doi: 10.1016/S0160-3450(15)30310-X.
- [44] P. Bellavite, "The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes," *Free Radic. Biol. Med.*, 1988, doi: 10.1016/0891-5849(88)90044-5.
- [45] D. K. Das and N. Maulik, "Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury," *Methods Enzymol.*, 1994, doi: 10.1016/S0076-6879(94)33063-8.
- [46] P. A. Grace, "Ischaemia-reperfusion injury," *British Journal of Surgery*. 1994, doi: 10.1002/bjs.1800810504.
- [47] A. Ward, A. Mcburney, and J. Lunec, "Evidence for the involvement of

- oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury,” *Free Radic. Res.*, 1994, doi: 10.3109/10715769409145623.
- [48] İ. Akkuş, *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri.*, 1st ed. Konya: Mimoza Yayınları, 1995.
- [49] H. Nakazawa, C. Genka, and M. Fujishima, “Pathological aspects of active oxygens/free radicals,” *Jpn. J. Physiol.*, vol. 46, no. 1, pp. 15–32, 1996, doi: <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.46.15>.
- [50] J. W. Baynes, “Role of oxidative stress in development of complications in diabetes,” *Diabetes*. 1991, doi: 10.2337/diab.40.4.405.
- [51] B. Halliwell, S. Chirico, M. A. Crawford, K. S. Bjerve, and K. F. Gey, “Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement, and significance,” 1993, doi: 10.1093/ajcn/57.5.715S.
- [52] P. Suryaprabha, U. N. Das, G. Ramesh, K. V. Kumar, and G. S. Kumar, “Reactive oxygen species, lipid peroxides and essential fatty acids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus,” *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fat. Acids*, 1991, doi: 10.1016/0952-3278(91)90038-7.
- [53] J. J. Beer, “The Tincal Trail: A History of Borax . N. J. Travis , E. J. Cocks,” *Isis*, vol. 77, no. 1, 1986, doi: 10.1086/354091.
- [54] I. Uluisik, H. C. Karakaya, and A. Koc, “The importance of boron in biological systems,” *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 45, no. October 2017, pp. 156–162, 2018, doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.008.
- [55] C. D. Hunt, “Dietary Boron: An Overview of the Evidence for Its Role in Immune Function,” in *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 2003, vol. 16, no. 4, pp. 291–306, doi: 10.1002/jtra.10041.
- [56] World Health Organization, *Trace elements in human nutrition and health*. 1996.
- [57] R. Kuru and A. Yarat, “Boron and a Current Overview of its Effects On

Health,” *Clin. Exp. Heal. Sci.*, 2017, doi:
10.5152/clinexphealthsci.2017.314.

- [58] C. D. Hunt, “Regulation of Enzymatic Activity One Possible Role of Dietary Boron in Higher Animals and Humans,” 1998.
- [59] D. H. Kim, B. N. Marbois, K. F. Faull, and C. D. Eckhert, “Esterification of borate with NAD⁺ and NADH as studied by electrospray ionization mass spectrometry and ¹¹B NMR spectroscopy,” *J. Mass Spectrom.*, 2003, doi: 10.1002/jms.476.
- [60] K. Henderson, S. L. Stella, S. Kobylewski, and C. D. Eckhert, “Receptor activated Ca²⁺ release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells,” *PLoS One*, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0006009.
- [61] M. Benderdour, K. Hess, M. Dzondo-Gadet, P. Nabet, F. Belleville, and B. Dousset, “Boron modulates extracellular matrix and TNF α synthesis in human fibroblasts,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 246, no. 3, pp. 746–751, May 1998, doi: 10.1006/bbrc.1998.8688.
- [62] T. A. Armstrong and J. W. Spears, “Effect of boron supplementation of pig diets on the production of tumor necrosis factor- α and interferon- γ ,” *J. Anim. Sci.*, 2003, doi: 10.2527/2003.81102552x.
- [63] I. Routray and S. Ali, “Boron induces lymphocyte proliferation and modulates the priming effects of lipopolysaccharide on macrophages,” *PLoS One*, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0150607.
- [64] J. Cao *et al.*, “Boric acid inhibits LPS-induced TNF- α formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells,” *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2008, doi: 10.1016/j.jtemb.2008.03.005.
- [65] R. I. Scorei *et al.*, “In vitro effects of calcium fructoborate upon production of inflammatory mediators by LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages,” *Biol. Trace Elem. Res.*, 2010, doi: 10.1007/s12011-009-8488-5.
- [66] I. Sogut *et al.*, “Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal

alcohol syndrome,” *Exp. Ther. Med.*, 2015, doi:
10.3892/etm.2014.2164.

- [67] I. Kucukkurt, S. Ince, H. H. Demirel, R. Turkmen, E. Akbel, and Y. Celik, “The Effects of Boron on Arsenic-Induced Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Male and Female Rats,” *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2015, doi: 10.1002/jbt.21729.
- [68] T. V. Bhasker *et al.*, “Boron influences immune and antioxidant responses by modulating hepatic superoxide dismutase activity under calcium deficit abiotic stress in Wistar rats,” *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2016, doi: 10.1016/j.jtemb.2016.04.007.
- [69] A. C. Bourgeois, M. E. Scott, K. Sabally, and K. G. Koski, “Low dietary boron reduces parasite (Nematoda) survival and alters cytokine profiles but the infection modifies liver minerals in mice,” *J. Nutr.*, 2007, doi: 10.1093/jn/137.9.2080.
- [70] C. Militaru, I. Donoiu, A. Craciun, I. D. Scorei, A. M. Bulearca, and R. I. Scorei, “Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: Effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life,” *Nutrition*, 2013, doi: 10.1016/j.nut.2012.07.006.
- [71] I. Donoiu *et al.*, “Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors – A review,” *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018, doi: 10.1016/j.jtemb.2018.06.003.
- [72] N. Cox, “The Anti-Inflammatory Potential of Quercetin and L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylate (OTC) in Developing Scar Tissue,” University of Saskatchewan, 2008.
- [73] R. Scorei, P. Mitrut, I. Petrisor, and I. Scorei, “A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis,” *Biol. Trace Elem. Res.*, 2011, doi:

10.1007/s12011-011-9083-0.

- [74] M. Benderdour, T. Van Bui, K. Hess, A. Dicko, F. Belleville, and B. Dousset, "Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation," *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2000, doi: 10.1016/S0946-672X(00)80006-1.
- [75] T. M. Bradke, C. Hall, S. W. Carper, and G. E. Plopper, "Phenylboronic acid selectively inhibits human prostate and breast cancer cell migration and decreases viability.," *Cell Adh. Migr.*, 2008, doi: 10.4161/cam.2.3.6484.
- [76] K. A. Durick, M. Tomita, C. Hunt, and D. Bradley, "Evidence that boron down-regulates inflammation through the NF-KB pathway," *FASEB J.*, 2005.
- [77] H. Türkez, F. Geyikoğlu, A. Tatar, S. Keleş, and A. Özkan, "Effects of some boron compounds on peripheral human blood," *Zeitschrift für Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.*, 2007, doi: 10.1515/znc-2007-11-1218.
- [78] S. Ince, H. Keles, M. Erdogan, O. Hazman, and I. Kucukkurt, "Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice," *Drug Chem. Toxicol.*, 2012, doi: 10.3109/01480545.2011.607825.
- [79] S. Ince, I. Kucukkurt, I. H. Cigerci, A. Fatih Fidan, and A. Eryavuz, "The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats," *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2010, doi: 10.1016/j.jtemb.2010.01.003.
- [80] E. Ersoy, V. Ozturk, A. Yazgan, M. Ozdogan, and H. Gundogdu, "Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 13, no. 2, pp. 282–286, 2009, doi: 10.1007/s11605-008-0678-5.
- [81] S. Arslan *et al.*, "Cordycepin'in sıçan modelinde karınıçi adezyonun ameliyat sonrası önleyici etkisi: Deneysel çalışma," *Ulus. Travma ve*

Acil Cerrahi Derg., vol. 23, no. 4, pp. 273–278, 2017, doi: 10.5505/tjtes.2016.48979.

- [82] A. İnal, “Ratlarda İntraperitoneal Ve Sistemik Rapamisin Uygulamasının Postoperatif Peritoneal Adezyonlar Üzerine Etkisi,” Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
- [83] G. Wei *et al.*, “Gallic acid attenuates postoperative intra-abdominal adhesion by inhibiting inflammatory reaction in a rat model,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 24, pp. 827–838, 2018, doi: 10.12659/MSM.908550.
- [84] H. Bozkurt *et al.*, “Antifibrotic Effect of Boric Acid in Rats with Epidural Fibrosis,” *World Neurosurg.*, vol. 122, pp. e989–e994, 2019, doi: 10.1016/j.wneu.2018.10.187.