



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**VERAPAMİL VE SODYUM SİTRAT'IN POSTOPERATİF**  
**PERİTONEAL ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ÖNLEYİCİ**  
**ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. Ali MUHTAROĞLU**

**AĞUSTOS 2020**

**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**VERAPAMİL VE SODYUM SİTRAT'IN POSTOPERATİF**  
**PERİTONEAL ADEZYON OLUŞUMU ÜZERİNE ÖNLEYİCİ**  
**ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. Ali MUHTAROĞLU**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. KEREM KARAMAN**

**AĞUSTOS 2020**

## BEYAN

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun, 04/07/2018 tarih ve 21 sayılı kararı ile onaylanarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

/ / 2020

Dr.Ali MUHTAROĞLU

İmza

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMA VE İMGELER.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ .....	ix
ÖZET.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. KLİNİK ÖNEM .....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. İNTRAABDOMİNAL ADEZYON OLUŞUMU.....	5
3.2. POSTOPERATİF PERİTONEAL YAPIŞIKLIKLARIN GİDERİLMESİNDE DENENEN TEDAVİ METODLARI.....	11
3.2.2. Mekanik Bariyerler .....	12
3.1.2. Farmakolojik Ajanlarla Yapılan Tedaviler .....	14
3.1.3. Sodyum Sitrat ve Verapamil .....	15
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
4.1. DENEK HAYVAN SEÇİMİ.....	17
4.2. ANESTEZİ UYGULAMASI VE CERRAHİ İŞLEM.....	17
4.3. DENEK HAYVAN GRUPLARI .....	19
4.4. ÖRNEKLERİN ALINMASI .....	20
4.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	22
4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
5. BULGULAR .....	24
6. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	31
KAYNAKLAR .....	34
EK 1 YEREL ETİK KURUL ARAŞTIRMA ONAY BELGESİ .....	44

## TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlığımın sonuna, yeni bir yolun başına yaklaşmanın heyecanı ile faydalı bir eser oluşturma arzusu temelinde başladığım bu tezimde, bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Kerem KARAMAN' a, varlığı ile cerrahi sanatıma yön veren, ameliyat masasında rolünü oynamaya çalıştığım, idolüm, değerli hocam Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ'ye, engin hoşgörüsü ile desteğini her zaman üzerimde hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. H. Belma KOÇER' e, bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, bu ilmi öğretirken her anda büyük sabır ve sevgiyle yaklaşan Prof. Dr. Fatih ALTINTOPRAK'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Metin ERCAN'a, bilgi ve becerilerini sabırla aktararak, desteğini eksik etmeyen, davranışlarıyla da örnek aldığım değerli abim Doç. Dr. Zülfü BAYHAN'a, acil şartlarda müdahalenin inceliklerini hoşgörüsüyle harmanlayarak, paha biçilmez tecrübesini büyük sabır ve özveri ile aktaran değerli abim Op. Dr. Güner ÇAKMAK'a, eğitim sürecim boyunca desteklerini ve sabırlarını esirgemeyen değerli abilerim Dr. Öğretim Üyesi Enis DİKİCİER, Dr. Öğretim Üyesi Necattin FIRAT, Op. Dr. Hakan DEMİR, Op. Dr. Emre GÖNÜLLÜ, Op. Dr. Recayi ÇAPOĞLU, Op. Dr. Barış MANTOĞLU, Op. Dr. Emrah AKIN'a, asistanlığımın başlarında çalışma fırsatı bulduğum eğitim sürecime katkısı olan değerli abim Op. Dr. Orhan YAĞMURKAYA'ya,

Bu yolda bana yol gösteren kıdemli abim Op. Dr. M. Yener UZUNOĞLU'na, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz değerli asistan arkadaşlarım, kardeşlerim, Dr. Yeşim AKDENİZ, Dr. Mertcan AKÇAY, Dr. Kayhan ÖZDEMİR, Dr. Burak KAMBUROĞLU, Dr. Merve YİĞİT, Dr. Tarık HARMANTEPE, Dr. Enes BAŞ, Dr. Uğur Can DÜLGER, Dr. Furkan KÜÇÜK, Dr. Oğuzhan OKUMUŞ'a,

Birbirimize saygı, sevgi ve yardımlarımızı hiçbir zaman esirgemediğimiz tüm hemşire, sağlık memuru ve yardımcı sağlık personellerine;

Beni büyük maddi ve manevi fedakarlıklarla yetiştirip, eğitimime her zaman hassasiyetle öncelik tanıyarak bugünlerimi armağan eden hürmetli Anne ve Babama;

Desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, tezimi hazırlarken bilgi ve tecrübelerini büyük bir istekle sunan, meslektaşım, değerli hayat arkadaşım Op. Dr. Funda MUHTAROĞLU' na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali MUHTAROĞLU



## KISALTMA VE İMGELER

°C	Derece Celcius
©	Tescilli marka
FDP	Fibrin degrading products (fibrin yıkım ürünleri)
g	gram
GnRH	Gonadotropin releasing hormone (Gonadotropin serbestleştirici hormon)
IFN $\gamma$	İnterferon gama
IL	İnterlökin
MCP	Monocyte chemotactic protein (Monosit kemotaktik protein)
mg	Miligram
MMP	Matriks metalloproteinazları
PA	Plazminojen aktivatörü
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PEG-PLA	Polietilenglikol poli D,L-laktid
PGLA	Polilaktid-ko-glikolid
TGF $\beta$	Transforming growth factor (Transforme edici büyüme faktörü)
TIMP.	Tissue inhibitör of metalloproteinase (Metalloproteinaz doku inhibitörü)
TNF $\alpha$	Tümör nekrozis faktör
tPA	Tissue plasminogen activator (doku plazminojen aktivatörü)
UK	United Kingdom (Birleşik Krallık)
uPA	Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
USA	United States of America (Amerika Birleşik Devletleri)

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Normal İyileşme.....	6
Şekil 2 Ratlarda Peritoneal Onarımda Fibrin Ve Nötrofil, Mezotelyal Ve Makrofaj Hücrelerinin Günlere Göre Değişimi (Dizerega G.S. 1999 Peritoneum, Peritoneal Healing And Adhesion Formation Dizerega G.S. (Ed.) Peritoneal Surgery P.15) .....	7
Şekil 3 Fibrinolitik Sistem. ....	8
Şekil 4 (Mono) Sodyum Sitrat, Kimyasal Formülasyonu.....	15
Şekil 5 Verapamil Kimyasal Formülasyonu .....	16
Şekil 6 Gruplarda Gözlenen Adezyonların Gelişim Yönünden Frekans Dağılımı... ..	26
Şekil 7 Çalışma Gruplarına Göre İnflamasyon Yoğunluk Skorlarının Dağılımı.....	30
Şekil 8 Çalışma Gruplarına Göre Fibrozis Skorlarının Dağılımı.....	30



## TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 Gruplar ve Histopatolojik Skor Değerlendirmeleri .....	25
Tablo 2 Çalışma Gruplarına Göre Adezyon Gelişimi Yönünden Frekans Dağılımları .....	26
Tablo 3 Çalışma Gruplarına Göre Deneklerin Histopatoloji Skorları .....	29



## RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Anestezi altındaki rat .....	18
Resim 2 Laparotomi yapılması .....	18
Resim 3 Çekum ve komşu peritoneal yüzde abrazyon oluşturulması.....	19
Resim 4 Çekum ve komşu peritoneal yüzde abrazyon oluşturulması.....	20
Resim 5 Re-laparotomi ile intraabdominal yapışıklık gelişmemiş rat görülmesi .....	21
Resim 6 Re-laparotomi ile intraabdominal yapışıklık gelişmiş rat görülmesi.....	21
Resim 7 Re -Laparotomi ile yoğun peritoneal inflamasyon ile birlikte intraabdominal yapışıklık gelişmiş rat görülmesi .....	22
Resim 8 Kontrol grubundan rat doku incelemesi.....	27
Resim 9 İntraperitoneal yol ile verapamil uygulanan denekte histolojik görüntü .....	27
Resim 10 İntraperitoneal yol ile sodyum sitrat uygulanan denekte histolojik görüntü.....	28
Resim 11 İntraperitoneal yol ile verapamil ve sodyum sitrat uygulanan denekte histolojik görüntü.....	28

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Peritoneal kavite fizyolojisi, peritoneal iyileşme mekanizması konusunda bilgilerimizin giderek artmasına karşın postoperatif adezyonlar farklı disiplinlerden cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir. Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir çalışmada, daha önce karın içi cerrahi girişim yapılmış olguların %67' sinde, birden fazla operasyon geçirilmiş ise %93' ünde adezyona rastlandığı bildirilmiştir. Karın içi adezyonlar, ağrı, intestinal obstrüksiyon ve infertilite nedeni olarak, major karın cerrahisi gerektirmeleri ve hospitalizasyon süresini uzatabilmeleri gibi nedenlerle postoperatif morbidite ve maliyet artışına yol açabilirler. Literatür incelendiğinde adezyon önlenmesi ile ilgili birçok deneysel, klinik çalışmalar ve teorik raporların yüzyılın başından beri yayınlanmakta olduğu görülmektedir. Güncel literatürde adezyon önlenmesiyle ilgili farklı ajanlarla yapılan çalışmalar çok fazla olmasına karşın karın içi adezyonlar halen standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Daha önce ayrı ayrı yapılan çalışmalarda sodyum sitratın fibrin birikiminin engelleyerek adezyon oluşumunu azalttığı ve kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyumun yaralanmaya inflamatuvar yanıtta önemli bir komponent olduğu düşüncesinden hareketle hayvan modellerinde kullanılmış ve adezyon azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı daha önceden tek başlarına adezyon azaltıcı etkisi olduğu bildirilen kalsiyum kanal blokörü (verapamil) ve sodyum sitratın beraber adezyon önlemedeki etkisinin incelenmesidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya 30 rat dahil edildi. Çekumda abrazyon ile adezyon modeli oluşturuldu (scraping model).

Sham grubu (n=6): laparotomi, A Grubu; kontrol grubu (abrazyon) (n=6): laparotomi + çekal abrazyon, B Grubu; sadece verapamil grubu (n=6): laparotomi + çekal abrazyon+ verapamil, C Grubu; sadece sodyum sitrat grubu (n=6): laparotomi + çekal abrazyon + sodyum sitrat, D Grubu; ikili tedavi (n=6): laparotomi + çekal abrazyon +verapamil + sodyum sitrat olmak üzere beş grup oluşturuldu.

Laparotomi ve çekal abrazyon sonrası karın içi boşluğu kaplayacak kadar intraperitoneal olarak 10 ml verapamil (diltiazem hydrochloridum), 10 ml/kg saline içinde; sodyum sitrat 1 ml/kg dozda ve ikili tedavide verapamil+ sodyum sitrat aynı dozlarda bir defa uygulanıp 10 dakika bekletildikten sonra aspire edilerek batın kapatıldı. 7 gün sonra re-laparotomi ile karın açıldı. Makroskopik adezyon izlenen alanlardan rezeksiyon yapıldı ve alınan materyaller ışık mikroskopunda incelendi. Histomorfolojik incelemede fibrozis derecesi ve inflamasyon yoğunluğu değerlendirildi. Fibrozis derecesi kollajen liflerin ve fibroblastların miktarına göre belirlendi. İnflamasyon yoğunluğu ise lenfosit, plazma hücresi, eozinofil ve nötrofil miktarına göre değerlendirildi. Değerlendirmeyi metoddan ve gruplardan haberdar olmayan bir patolog yaptı (kör değerlendirme).

Histopatolojik Fibrozis Sınıflaması

İnflamasyon Sınıflaması

Grade-0: Fibrozis yok

Grade-0: İnflamasyon yok

Grade-1: Hafif fibrozis

Grade-1: Hafif inflamasyon

Grade-2: Orta fibrozis

Grade-2: Orta inflamasyon

Grade-3: Ağır fibrozis

Grade-3: Şiddetli inflamasyon

**BULGULAR:** Çalışma gruplarına göre adezyon gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p=0,003$ ), söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre sırasıyla; B ve D gruplarında adezyon gelişimine daha nadir rastlanılmış olması idi ( $p=0,015$  ve  $p=0,015$ ). Grup A'ya göre Grup C' de de adezyon görülme oranı daha düşük olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $p=0,061$ ). Grup B ile C arasında ve Grup C ile D arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,999$ ).

**SONUÇ:** Verapamil, postoperatif intraperitoneal adezyon oluşumunu anlamlı olarak önlemektedir. Benzer etki sodyum sitrat ile de sağlanmaktadır. Verapamilin, sodyum sitratla birlikte kullanımı sinerjistik etki oluşturmamaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Postoperatif adezyon, intraperitoneal sodyum sitrat ve verapamil

## SUMMARY

**PURPOSE:** Although our knowledge about peritoneal cavity physiology and peritoneal healing mechanism is increasing, postoperative adhesions continue to be a problem for surgeons from different disciplines. In a postmortem study of 298 cases, it was reported that adhesion was found in 67% of patients who had undergone intra-abdominal surgery, and 93% if more than one operation was performed. Intraabdominal adhesions may cause postoperative morbidity and cost increase due to pain, intestinal obstruction and infertility as they require major abdominal surgery and prolong hospitalization period. When the literature is examined, it is seen that many experimental, clinical studies and theoretical reports about adhesion prevention have been published since the beginning of the century. Although there are many studies with different agents on adhesion prevention in the current literature, there is still not a standardized treatment for prevention of intraabdominal adhesions. In previous studies, it was reported that sodium citrate inhibited adhesion formation by inhibiting fibrin accumulation and calcium channel blockers were used in animal models considering that calcium is an important component in the inflammatory response to injury and it has been reported to have an adhesion reducing effect. The aim of this study was to investigate the effect of calcium channel blocker (verapamil) and sodium citrate one by one and together in preventing adhesion formation.

**MATERIAL AND METHOD:** Thirty rats were included in the study. Adhesion model was created by abrasion in the cecum (scraping model).

Sham group (n=6): Laparotomy

Group A; control (abrasion) (n=6): laparotomy + cecum abrasion, Group B; only verapamil (n=6): laparotomy + cecum abrasion + verapamil, Group C; only sodium citrate (n=6): laparotomy + cecum abrasion + sodium citrate, Group D; binary treatment (n=6): laparotomy + cecum abrasion + verapamil + sodium citrate, totally five groups created.

After laparotomy and cecal abrasion, verapamil (diltiazem hydrochloride) intraperitoneally to cover the abdominal cavity - in 10 ml diltiazem, 10 mg/kg saline;

sodium citrate 1 ml/kg dose and in the double treatment verapamil + sodium citrate was administered once at the same doses and left for 10 minutes. After seven days, the abdomen was opened by re-laparotomy. The macroscopic adhesions were resected, and the materials were examined under light microscope. The degree of fibrosis and inflammation intensity was evaluated by histomorphologic examination. The degree of fibrosis was determined by the amount of collagen fibres and fibroblasts. Inflammation intensity was evaluated according to the amount of lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophils. The evaluation was made by a pathologist who was unaware of the method and the groups (blind evaluation).

Histopathological Fibrosis Classification	Inflammation Classification
Grade-0: No fibrosis	Grade-0: No inflammation
Grade-1: Mild fibrosis	Grade-1: Mild inflammation
Grade-2: Moderate fibrosis	Grade-2: Moderate inflammation
Grade-3: Severe fibrosis	Grade-3: Severe inflammation

**RESULTS:** According to the study groups, there was a statistically significant difference in the development of adhesion ( $p = 0.003$ ). The development of adhesions in groups B and D was less common ( $p = 0.015$  and  $p = 0.015$ ). Although the rate of adhesion was lower in Group C than Group A, the difference was not statistically significant ( $p = 0.061$ ). There was no statistically significant difference between Group B and C and between Group C and D ( $p > 0,999$ ). Table 1 and Figure 1 show the frequency distributions in terms of adhesion development according to the study groups

**CONCLUSION:** Verapamil reduces adhesion formation. Sodium citrate has a similar effect. However, concomitant use of verapamil with sodium citrate does not provide an additive effect.

**KEY WORDS:** Postoperative adhesion, intraperitoneal sodium citrate, verapamil

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ameliyat sonrası oluşan karın içi yapışıklıklara bağlı çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında bağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ağrı, infertilite gibi durumlar sayılabilir. Cerrahi işlem gerektiren yapışıklıklara bağlı ortaya çıkan bağırsak obstrüksiyonlarında ise uzamış ameliyat süresi, iyatrojenik bağırsak yaralanmaları, laparoskopiden laparotomiye geçiş, intraoperatif kanama, enterik fistül oluşumu, cerrahi alan enfeksiyonu, hastanede yatış süresinin uzaması ortaya çıkabilir (van Goor 2007).

Postoperatif batın içi yapışıklık oluşumu çok sık görülür ve intraperitoneal herhangi bir işlemi takiben oluşabilir. Periton yaprağının iyileşme süreci deri iyileşme sürecinden farklıdır. Derinin yeniden epitelize olması, epitel hücrelerin periferden merkeze proliferasyonu ile oluşur. Periton ise hasar boyutundan ilişkisiz olarak, mezotelial hücre gruplarından aynı anda mezotelize olarak iyileşme sürecine girer. Parietal periton beş-altı gün, viseral periton beş-sekiz gün içinde yeniden mezotelizasyonunu tamamlar (Liakakos et al. 2001).

Yapışıklık oluşumunda asıl alan periton yüzeyidir. Peritoneal yüzeyin hassasiyeti ve hasara verdiği yanıt ile birlikte yeniden mezotelizasyon oluşumu yapışıklık oluşumunda ana faktörlerdir. Cerrahi öncesinde peritoneal sıvıda fazla miktarda fibrinojen içeren plazma proteinleri ve makrofajlar bulunurken, periton hasarı veya inflamasyonu ile sıvının karakteri fazla miktarda lökosit, az miktarda makrofaj, bazofil, eozinofil lehine değişir (Liakakos et al. 2001).

Cerrahi işlem sonrasında makrofajlar aktive olur ve sayıları artar. Makrofajlardan TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6, lökotrien B4, prostoglandin E2, kollajenaz, elastaz, plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi maddeler salgılanır.

Aktive makrofajlar hasarlı intraperitoneal yüzeye daha sonra adacıklar halinde hücre tabakaları oluşturacak olan mezotelial hücreleri çağırırlar (Adam et al. 2010).

Yapışıklık oluşumunda önemli basamaklardan biri fibrin matriks organizasyonudur. Matriks, fibrinojenden fibrin monomerini, polimerize olarak önce çözünür ardından çözünmez fibrin polimerini oluşturur. Çözünmez fibrin polimeri fibronektin gibi proteinlerle etkileşime girerek fibrin jel matriksini oluşturur. Fibrin jel matriksinde lökosit, eritrosit, trombosit, endotel, epitel, mast hücreleri bulunur. Karşılıklı birleştirilen hasarlı iki peritoneal yüzeyde üç-beş gün içinde yapışıklık gözlenebilir (Liakakos et al. 2001, Adam et al. 2010).

Doku plazminojen aktivatörü (tPA) peritoneal alanda plazminojen aktivasyonundan sorumludur ve cerrahi sonrasında izlenen yapışıklık mekanizmasında koruyucu göreve sahiptir. tPA, mezotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır (Liakakos et al. 2001, Rijnen et al. 2003). tPA ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, fibrin jel matriksini yapışıklık oluşmasında etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürürler. Cerrahi işlemin intraabdominal alanda oluşturduğu etki koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengeli ilişkiyi bozduğu düşünülmektedir (Reijnen et al. 2003).

Plazminin aktive ettiği transforming growth faktör beta (TGF  $\beta$ ), matriks metalloproteinazları inhibe ederek fibrinolizis kaskadına olumsuz etkide bulunur. TGF  $\beta$  normalde trombosit, makrofaj ve yara sıvısında inaktif halde bulunur (Cheong et al. 2001).

Cerrahi travma, etki ettiği doku için azalmış ya da yetersiz kan akımına ve bundan kaynaklanan oksijenizasyon bozukluğuna neden olur. Bu durum fibrinolizisin azalması, fibroproliferatif aktivasyon ve fibrovasküler adezyon oluşumu ile sonuçlanır (Liakakos et al. 2001, Cheung et al. 2009).

Sonuç olarak yapışıklıklar, mezotel hücrelerince sarılan ve kollajen, elastin, vasküler yapılar içeren fibrotik bantlara ilerler.

Postoperatif peritoneal yapışıklıklar için tanımlanmış bir tedavi metodu yoktur. Günümüze kadar streptokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörleri, antioksidanlar, mekanik bariyer oluşturucu ajanlar (sodyum hyaluronat +



karboksimetilsellüloz, sodyum hyaluronat + fosfat tamponlu salin, kollajen folyo + polipropilen mesh, agar filmler) denenmiştir. Daha önce ayrı ayrı yapılan çalışmalarda sodyum sitratın fibrin birikimini engelleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Pope 1916). Kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyumun yaralanmaya inflamatuvar yanıtta önemli bir komponent olduğu düşüncesinden hareketle hayvan modellerinde kullanılmış ve adezyon azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Golan et al. 1989). Bu çalışmanın amacı kalsiyum kanal blokeri (verapamil) ve sodyum sitratın tek başlarına ve birlikte kullanıldıklarında adezyon oluşumu üzerine olan etkilerini incelemektir.



## 2. KLİNİK ÖNEM

Neredeyse tüm batın operasyonlarından sonra görülebilen batın içi yapışıklıklar, ameliyat oranlarının her geçen yıl daha da artması ile günümüzde sıklıkla karşılaştığımız ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Laparotomi ile abdominal operasyon geçiren 210 olgu ile yapılan bir çalışmada hastaların %94' ü adezyonlara sahipti (Ellis 2001).

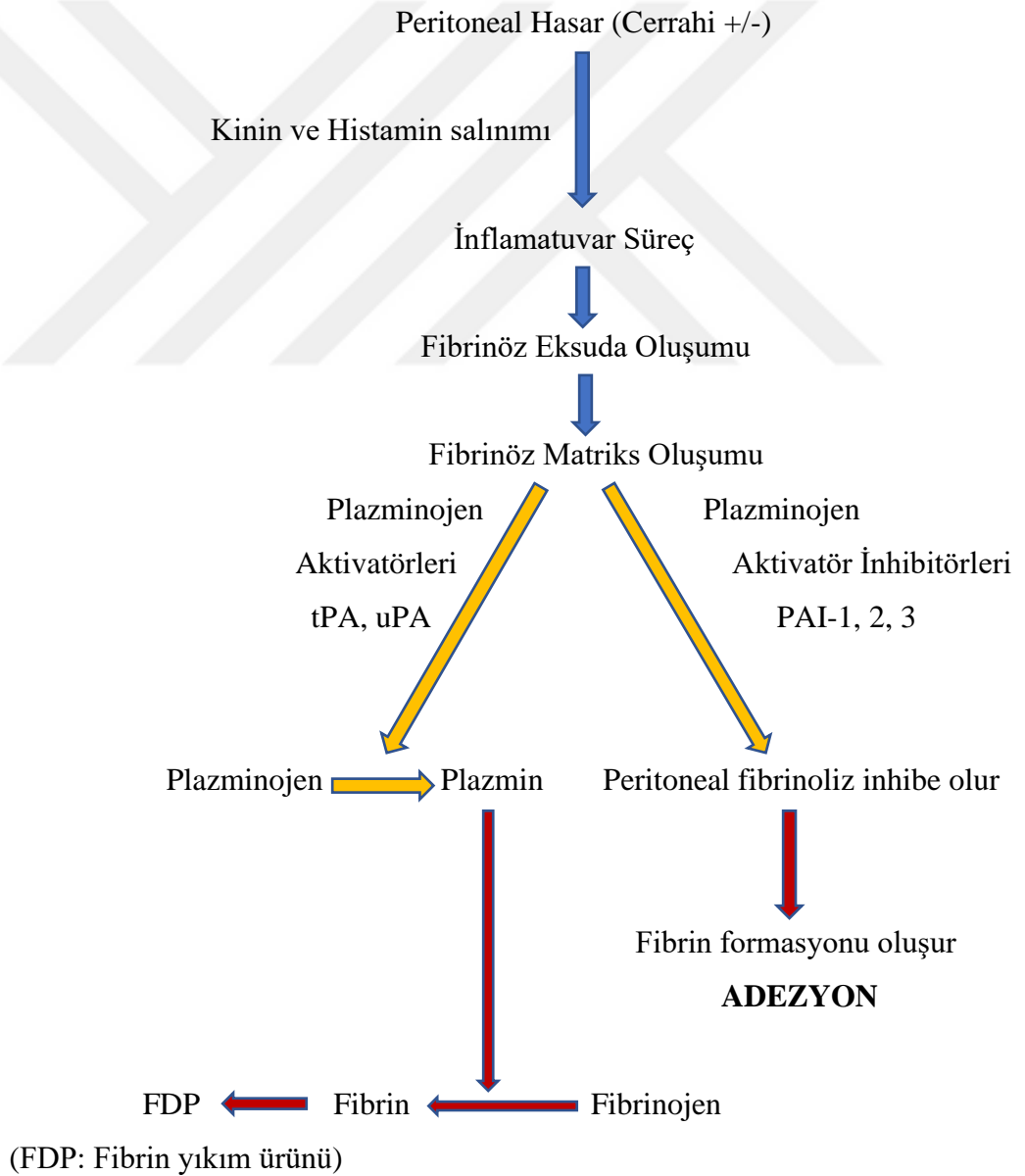
Adezyonların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyondur. Obstrüksiyon kliniği ile başvuran hastalarda öne çıkan özellik on yıl ve daha fazla süre önce batın operasyonu geçirmiş olmasıdır. Postoperatif batın içi yapışıklıklar, sonrasında yapılan operasyonlar için de büyük risk faktörü oluşturmaktadır. Yapışıklıkları olan bir abdomeni yeniden explore etmek ve sorunun olduğu alanı ortaya koyabilmek için geçen adezyolizis süresi 15 dakika ile 4 saat arasında değişiklik göstermektedir. Hastaların %20' sinde adezyolizis esnasında istenmeyen enterotomiler oluşur. Geriatrik popülasyon ve fazla sayıda geçirilmiş abdominal operasyon ile istenmeyen enterotomi insidansı artmış olarak tespit edilmiştir. İstenmeyen enterotomili hastaların hastanede yatış süresi daha uzun, parenteral nutrisyon ihtiyacı daha fazladır. Tekrar opere edilen hastalarda batın içi hematoma, abse ve fistül gibi komplikasyonlar daha sık görülür (Beck et al. 2000, van der Krabben et al. 2000).

Geçirilmiş abdominal cerrahi laparoskopik işlemlerin komplikasyon oranını arttırır, bu hastalarda açığa geçiş oranı yüksektir, yara yeri enfeksiyon sıklığı artmış ve hastanede kalış süresi uzamıştır. Laparoskopik başlangıcında batına Veress ve trokar girişlerinde barsak yaralanması, geçirilmiş abdominal cerrahisi olan hastalarda üç kat daha fazla oranda görülür. Yaralanmalardan kaçınmak için orta hat laparotomisi olan hastalarda Veress' in kullanılmaması ve ilk trokarın sol üst kadrandan girilmesi önerilmektedir (van der Voort et al. 2004, Karayiannakis et al. 2004).

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. İNTRAABDOMİNAL ADEZYON OLUŞUMU

Nedeni ne olursa olsun peritonda meydana gelen / getirilen hasar batin içi yapışıklık sürecini başlatır. Erozyon, abrazyon, insizyon, iskemi ve koagülasyon inflamatuvar reaksiyonların başlamasına sebep olur. Bu reaksiyonlar seyrinde nötrofil, makrofaj infiltrasyonu, sitokinlerin etkinliği, kompleman ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu, eksudasyon ön plandadır (Remah 2010).

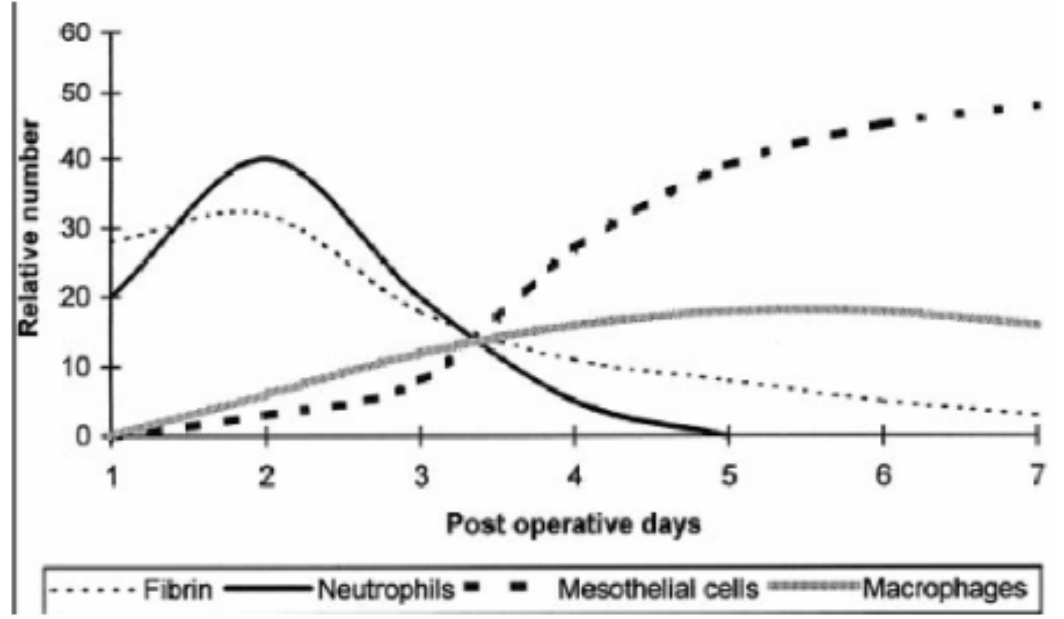


Şekil 1, Normal iyileşme (Remah MK, Prevention of postoperative peritoneal adhesions, European Journal of Gynecology and Reproductive Biology 150, 111-118, 2010 )

Peritoneal, plevral ve perikardiyal boşlukları oluşturan membranlar, embriyolojik olarak benzer oluşum sürecine sahiptirler. Bu membranlar mezotel hücrelerince sarılırlar. Mezotelyal hücreler, altında ekstrasellüler matriks bulunan bazal membrana oturmuştur. Ekstrasellüler matriks içinde, proteinler, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve birkaç farklı tip kollajen yer alır. Vasküler ve lenfaik yapılar subserozada lokalizedir. Mezotelyal ve submezotelyal alandan sıvı difüzyonu gerçekleşir (Cheung et al. 2009). Mezotel hücreleri gevşek bir şekilde tutundukları bazal membrandan, hafif bir travma ile kolayca ayrılabilirler (Raftery 1973).

Peritoneal hasar sonucu iyileşme, hasarlanmanın boyutundan bağımsız olarak gerçekleşir. Hasarın büyüklüğü iyileşme sürecini etkilemez, yani büyük peritoneal hasarlanma daha küçük hasarlanmalarla aynı süre içinde yeniden mezotelizasyonlarını tamamlarlar (Liakakos et al. 2001). Parietal periton yaprağı beş-altı günde, viseral periton yaprağı ise beş-sekiz gün içinde yeniden mezotelize olur (De Cherney and di Zerega 1997, di Zerega 1997). Periton hasarı ile birlikte inflamatuvar süreç başlar, hasarlı sahada makrofaj, lökositler ve mezotelyal hücrelerin aktivasyonu ön plandadır (Duevdani et al. 1994, Offner et al. 1995). Mezotelyal hücreler proliferer olurken, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu belirgindir. Mezotelyal hücrelerden IL-1, -6, -8, TNF  $\alpha$ , TGF  $\beta$  salgılandığı gösterilmiştir (Arici et al. 1996, Bachus et al. 1996). Hasarlanmanın başlattığı bu süreçte mezotelyal hücreler gibi, olay yerinde bulunan diğer inflamatuvar hücreler de çeşitli kimyasal mediatörler salgılayarak süreci modüler ederler. Hasarlanmış peritonda ilk saptanan hücreler polimorfonükleer nötrofiller olup burada bir gün daha görülmeye devam ederler. Ardından monositler gelir ve makrofajlara dönüşür. Hasarın üçüncü gününde makrofajlar sahanın en belirgin hücre grubudur ve mezotel hücre proliferasyonu ile daha derin konuma yerleşirler. Beş ve altıncı günlerde makrofajların sayısında düşüş izlenirken, dört ila yedinci günlerde mezotelyal hücre sayısında ciddi artış görülür (Raftery 1973, di Zerega et al. 1990). Peritoneal sıvıda

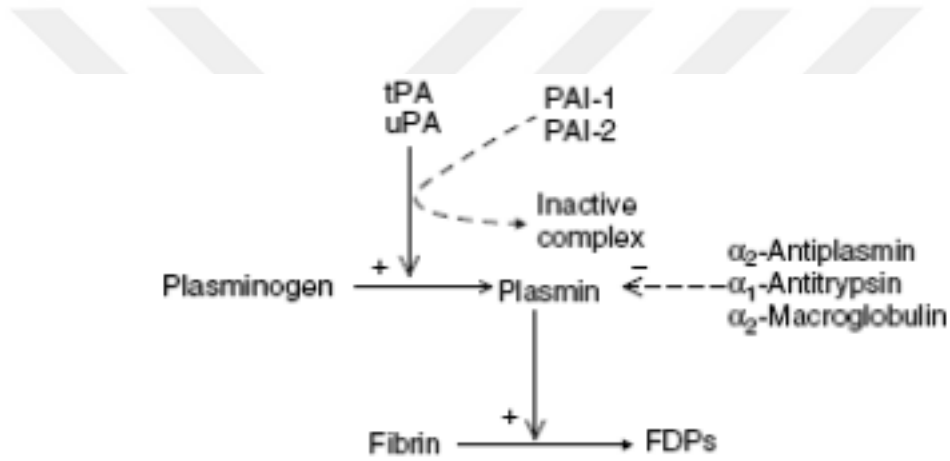
hücre sayısının cerrahi sonrası en yoğun olduğu zaman ilk 24 saattir. Eozinofiller 24. saatte, nötrofiller 72. saatte ve mast hücreleri 168. saatte en yüksek düzeylerine ulaşırlar. Cerrahi sonrası beşinci günde hasarlı alanın en belirgin hücre grubunu makrofajlar oluşturur (di Zerega 1997).



Şekil 2, Ratlarda peritoneal onarımda fibrin ve nötrofil, mezotelyal ve makrofaj hücrelerinin günlere göre değişimi (diZerega G.S. 1999 Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation diZerega G.S. (ed.) Peritoneal Surgery p.15)

Peritoneal hasar, yetersiz vaskülarizasyon ya da yetersiz kan akımına bağlı mezenter iskemisi ile sonuçlanır (Raftery 1973). Hasarı takiben vasküler permeabilite artar, eksudasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Cerrahi öncesinde peritoneal alanda az miktarda bulunan ve bir miktar peritona sızan fibrinojen fibrin monomerine daha sonra da çözülebilir fibrin polimerine ardından irrigasyon solüsyonlarıyla dokuların yıkanmasını takiben çözünmez fibrin polimerine dönüşür. Fibrin polimeri fibrin jel matriksi oluşturmak üzere fibronektin gibi çeşitli proteinlerle etkileşir. Fibrin jel matriksinin yegane görevi hasarlı iki yüzeyi birleştirmesidir. Bu süreçte matrikse fibroblastlar, makrofajlar, dev hücreler yerleşir. Fibrin jel matriks adeziv fibrinoid bant formasyonuna dönüşür. Peritonun hasarlı

yüzeyleri temas halinde ise jel matriksinin oluşturduğu bantla daha kolay oluşur (Haney and Doty 1994). İyileşme sürecinde görülebilen iskemi, inflamasyon gibi iyileşmeyi bozacak süreçler fibrinolizisi de olumsuz yönde etkiler ve fibrin bantları organize olur. Adezyon dokusunda fibroblastlar, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri, eritrositler, endotel hücreleri, sinir hücreleri, doku debris ve yabancı cisimler bulunur (Milligan and Raftery 1974, Tulandi et al. 1998). Adezyon oluşumunda anahtar rol fibrinolizis faaliyetidir. Plazminojen, plazminojen aktivatörleri (PA) olan doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) tarafından plazmine dönüştürülür. Peritoneal alanda en sık bulunan aktivatör tPA'dır (Holmdahl et al. 1996).



Şekil 3, Fibrinolitik sistem. tPA, doku plazminojen aktivatörü; uPA ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; PAI, plazmin aktivatör inhibitörü, FDP, fibrin yıkım ürünleri (Reijnen MMPJ, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. British Journal of Surgery 2003; 90: 533-541)

Plazminojen aktivatörleri (tPA, uPA) endoproteinaz ailesinin üyesidir. Peritonu saran mezotelyal hücreler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından üretilebilirler (van de Poll et al. 1991). Düşük oranda PA dokuda yüksek konsantrasyonda bulunan plazminojeni plazmine çevirmeye yeterlidir (Mignatti and Rifkin 1993). Plazmin fibrini fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Plazmin inhibisyonu ise plazminojen aktivasyonunun inhibe edilmesi ile dolaylı, proteaz inhibitörleri ile direkt olarak gerçekleşir. Plazminojen aktivasyon inhibitörleri (PAI-1, PAI-2) uPA ve tPA'yı inhibe eder. Proteaz inhibitörleri ise α<sub>2</sub> antiplasmin, α<sub>2</sub> makroglobulin ve α<sub>1</sub>

antitripsindir. PAI-1, plazminojen aktivatörlerini, kompleksler oluşturarak inhibe eder. PAI-1 mezotelyal hücreler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücrelerce üretilebilir. PAI-2 ise plazminojen aktivatörleri ile kompleks oluşturma noktasında PAI-1' e göre daha zayıftır ve hasarlı periton onarımında rol oynadığı tahmin edilmektedir (Andreasen et al. 1990). PAI-2 de mezotelyal hücreler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücrelerce üretilebilir. Mezotelyal dokuda tPA, uPA ve PAI-1, bulunurken, submezotelyal tabakada uPA ve PAI-1 bulunur. Peritonun inflamasyonu ile mezotelyal dokuda tPA miktarında azalma gözlenirken submezotelyal tabakada PAI-1 miktarında artma görülür. tPA' nın peritoneal boşlukla komşu olan mezotelyal dokuda bulunması fibrin yıkımındaki rolünü gösterir. Cerrahi ile meydana gelen mezotelyal hasarın tPA' yı ortadan kaldırdığı ve PAI-1' i açığa çıkardığı öne sürülmüştür (Holmdahl et al. 1997). İnflamasyon ile birlikte PAI-1 düzeyinde de meydana gelen artma plazminojen aktivatörlerinin etkinliğini azaltır. Cerrahi sonrasında şiddetli peritoneal yapışıklıkların izlendiği olgulardan alınan doku örneklerinde sadece yapışıklık izlenen dokuda değil komşu peritoneal dokuda da PAI-1 düzeyinin artmış, tPA aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (Ivarsson et al. 1998). Fibrinolitik aktivitenin düşük oluşu peritoneal sıvıda artan PAI-1 seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (Scott-Coombes et al. 1995, van Goor et al. 1996). Fibrin oluşumu, koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki ilişki cerrahi sonrası oluşan yapışıklıkların karakterini belirler. Cerrahi, enfeksiyon veya travmatik etki bu ilişkinin koagülasyon lehine ilerlemesine neden olur. Mezotelyal doku travmaya cevap olarak PAI-1 ekspresyonunu artırır, bu durum tPA konsantrasyonunun azalmasına neden olur ve neticede fibrinolizis kaskadı bozulur (Vipond et al. 1990, Bakkum et al. 1996). Yapışıklık oluşumunda kritik nokta, cerrahi sonrasında PAI-1 düzeylerinde görülen yoğunluk artışı ve fibrinolitik aktivitenin bozulmasıdır (Ivarsson et al. 1998). İnflamasyonun eşlik ettiği laparotomiler sonrasında görülen yapışıklık oranlarının fazla olması, bu hastalardaki tPA aktivitesinin temiz cerrahi olgularına kıyasla daha düşük olmasıyla açıklanabilir (Ivarsson et al. 1998). İntraabdominal sepsis birlikteliğinde düşük peritoneal fibrinolitik aktivite varlığından çeşitli çalışmalarda bahsedilmiştir (Vipond et al. 1994, Ivarsson et al. 1998).

Fibrinolitik sistemin diğeri önemli bileşenleri ekstrasellüler matriksin çeşitli moleküllerini indirgeyen metalloproteinazlar (MMP) ve onların doku inhibitörleridir (TIMP). Bilinen birçok MMP türü olmasına rağmen yara iyileşmesinde beş farklı grupta yer alan on iki farklı türü aktif rol oynar, bunlar kollajenazlar (MMP-1,-8,-13), jelatinazlar (MMP-2,-9), stromelizinler (MMP-3,-7,-10-11), membran tipi proteinazlar (MMP-14,-17) ve diğeri matriks metalloproteinazlar (MMP-12) dir. TIMP'ler ise dört çeşittir (TIMP-1,-2,-3,-4). TIMP, MMP inhibisyonu yaparken, plazmin inhibe MMP' leri aktive edebilir. Peritonun paryetal yaprağı ve bazı intraperitoneal serozal yapılar MMP ve TIMP üretebilir (Chegini et al. 1998). Cerrahi sonrasında peritoneal dokuda yapışıklık oluşumunda PA/PAI ve MMP/TIMP dengesinin bozulması önemli bir faktördür (Sharpe-Timms et al. 1998). Bir deneysel çalışmada, cerrahi öncesinde agonist GnRH tedavisi ile peritoneal dokuda PA ve TIMP aktivitesi artmış, PAI ve MMP aktivitesi azalmış olup yapışıklık oluşumu engellenmiştir (Wright and Sharpe-Timms 1995).

Peritoneal yara iyileşmesinde sürecin fibrozis lehine ilerlemesinde önemli rolü olan faktör TGF  $\beta$  ' dir ve makrofajlar, trombositler, yara sıvısında bulunur (Cromack et al. 1987). İnflamasyon ile yara yerinde sayıları hızla artan makrofajlar ve peritoneal dokuda bulunan mezotelyal hücrelerden TGF  $\beta$  salgılanır (Offner et al. 1996). İnaktif TGF  $\beta$ , plazmin tarafından aktive edilir. Peritonun paryetal yaprağında, peritoneal sıvıda ve intraperitoneal dokuların serozal yüzeylerinde TGF  $\beta$  düzeyleri yüksektir. Cerrahi sonrası yapışıklık görülme insidansı ile TGF  $\beta$  düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki hem insanlarda hem ratlarda gösterilmiştir (Chegini et al. 1994, Chegini et al. 1997). Yapılan deneysel bir çalışmada, intraperitoneal yolla TGF  $\beta$  verilen ratlarda kontrol grubuna kıyasla daha fazla yapışıklık gelişmiştir (Chegini et al. 1997, Chegini et al. 1999).

Cerrahi sonrasında yapışıklık oluşumunda etkisi bulunan diğeri bir durum, peritoneal sıvının sitokin içeriğidir. Fibrinolitik sistemle ilişkili olan TNF  $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın plazmin tarafından salınımları stimule edilir (Ivarsson 1998). TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , tPA ekspresyonunu azaltır (Sitter et al. 1996, Tietze et al. 1998). Deneysel bir çalışmada, intraperitoneal yolla verilen IL-1'in yapışıklık oluşumunu artırdığı gösterilmiştir



(Chegini et al. 1999). IL-10 ve IFN  $\gamma$  antiinflamatuvar özelliklere sahip iki sitokindir ve intraperitoneal yapışıklığa sahip hastalarda düşük düzeylerde saptanmıştır (Chegini et al. 1999). Yine deneysel bir çalışmada cerrahi sonrasında ratlarda peritoneal sıvıda IL-10 düşük miktarda saptanmış ve ratlara intraperitoneal yolla verildiğinde yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Holschneider et al. 1997). Farklı alanlarda kullanılan sitokin spesifik antikörlerin yapışıklık oluşumunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada IL-1 ve TNF  $\alpha$  antikörlerinin intraperitoneal yolla ayrı ayrı verilmesi ile yapışıklık oluşumunun azaldığı, birlikte verilmesi ile yapışıklıkların daha da azaldığı görülmüştür (Kaidi et al. 1995). Abdominal kaviteye TGF  $\beta$ 1 antikoru verilen ratlarda kontrol grubundakilere nazaran daha az yapışıklık oluştuğu gözlenmiştir (Lucas et al. 1995). Ratların intestinal trasplantasyon modeli olduğu başka bir çalışmada, tacrolimusun TGF  $\beta$  ve intraabdominal adezyonlar üzerine azaltıcı etkisi gösterilmiştir (Wasserberg et al. 2007). MCP1 antikörlerinin verilerek, kemotaksis inhibisyonu sağlanması kaidesiyle yapışıklık oluşumunun ciddi derecede azaldığı görülmüştür (Zeyneloglu et al. 1998). Farelerde yapılan bir çalışmada antiinflamatuvar etkili IL-10'un abdominal boşluğa enjeksiyonu ile yapışıklıkların etkin şekilde azaldığı gösterilmiştir (Montz et al. 1994). Farelerde yapılan başka bir çalışmada ketorolac (nonsteroid antiinflamatuvar ajan) ile birlikte IL-10 verilmesinin yapışıklık oluşumunu azalttığı gözlenmiştir (Holschneider et al. 1999).

### **3.2. POSTOPERATİF PERİTONEAL YAPIŞIKLIKLARIN GİDERİLMESİNDE DENENEN TEDAVİ METODLARI**

Peritoneal yapışıklık oluşumu neredeyse her intraabdominal cerrahi sonrası görülür. Abdominal cerrahi girişimlerinin sıklık kazandığı günümüzde, yapışıklıklar hasta, hekim ve sağlık hizmeti sağlayan kurumlar için ciddi hayati risk ve artmış mali sonuçlar ile karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde operasyona bağlı yapışıklık olgularının oluşturduğu mali yük 1.18 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (Cheung 2009). Batın içi yapışıklıklara bağlı komplikasyonlar, bu komplikasyonların tanı ve tedavi süreci, tekrar cerrahi işlem gerektirebilmesi gibi koşullar nedeniyle hekimin yasal sorumluluğu da giderek artmıştır. Bunlardan

hareketle yapışıklıkların önlenmesi konusunda birtakım adımlar atılmış, tedavi metodları denenmiştir. Bu tedavi metodları mekanik bariyerler ve farmakolojik ajanlarla yapılan tedaviler olarak iki başlık altında incelenebilir.

### **3.2.2. Mekanik Bariyerler**

Postoperatif batin içi yapışıklıkların engellenmesi amacıyla kullanılan mekanik bariyerlerin temel olarak üç prensibi olmalıdır:

1. Güvenli olmalı,
2. Biyoparçalanabilir olmalı,
3. Sütür veya stapler kullanımına gerek olmadan yerleştirildiği yerini korumalıdır.

Sepracoat® (Genzyme, USA) ticari olarak kullanıma giren, sodyum hyaluronat vefosfat tamponlu salin kombinasyonudur. Yapılan çalışmalarda postoperatif yapışıklıkları anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiş olsa da pulmoner ödem gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir (Boland and Weigel 2006). Bir diğer hyaluronat bazlı bariyer olan Seprafilm® (Genzyme, USA)' de karboksimetilsellüloz bileşeni de mevcuttur. Serozal yüzeylere yerleştirilmesini takiben hidrofilik jel tabaka oluşturur ve yeniden mezotelizasyon sürecinde yaklaşık yedi güne kadar bariyer görevini sürdürebilir. 28 günde biyoemilimi tamamen gerçekleştirir (Diamond 1996). Kolon tümör obstrüksiyonu veya sigmoid divertikülit nedeniyle acil şartlarda laparotomi ile Hartmann kolostomi açılan hastalarda Seprafilm kullanımını içeren klinik çalışmada yapışıklık görülme oranında bir değişiklik izlenmemesine karşın insizyon hattındaki yapışıklıkların şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (Vrijland et al. 2002). Ülseratif kolit veya familyal polipozis için total proktokolektomi, ileal poş, anal anastomoz yapılan hastaların dahil edildiği bir başka klinik çalışmada Seprafilm kullanımı ile yapışıklıkların şiddeti ve insidansının azaldığı gösterilmiştir (Becker et al. 1996). Seprafilm kullanımı ile ilgili bildirilen en önemli komplikasyonlar, anastomoz hattına teması ile fistül ve kaçaklara neden olması ve yara iyileşmesinin bozulmasıdır (Becker et al. 1996, Beck et al. 2003).

Deneysel hayvan modellerinde abdominal defektlerin kapatılmasında poliprolen mesh ile birlikte kollajen folyo (TissuFoil E®,Baxter, Germany) kullanılmış ve tek

başına poliprolen mesh kullanılan gruptakilere kıyasla yapışıklıkların anlamlı olarak azaldığı, histopatolojik olarak da inflamasyon şiddetinin düştüğü gözlenmiştir (Schonleben et al. 2006). İnsanlarda kullanıldığı bildirilen klinik bir çalışma henüz yoktur.

Mısır nişastasının hidrolize edilmesi ile ortaya çıkan glukoz polimeri olan Icodextrin Solüsyonu, intraperitoneal yol ile uygulanır, herhangi bir volüm yükü oluşturmaz, yaklaşık beş gün sonra emilerek amilaz tarafından hidrolize edilir (Verco et al. 2000). Adept® (Baxter Healthcare S.A) adıyla kullanımda olan icodextrin için, yapılan çok merkezli klinik bir çalışmada yapışıklıkların önlenmesinde etkisinin güçlü olduğu, anastomozu olan hastalarda görülen komplikasyonların kullanımına engel teşkil etmeyecek sınırlarda kaldığı sonucuna varılmıştır (Menzies et al. 2006).

Yapışıklıkların önlenmesinde %32 dekstran 70 (Hyskon®, Pharmacia, Uppsala, Sweden) solüsyonu batın içinde, serozal yüzeylerde yavaş emilen bir bariyer oluşturur. Ancak yapılan çalışmalarda asit, plevral efüzyon, labial ödem gibi komplikasyonları görülmüş ve batın içi yapışıklıkların azaltılmasında anlamlı bir etkinliği gösterilememiştir (Wiseman 1994).

Okside formda sellüloz (Interceed®, Johnson & Johnson, Canada), peritoneal yüzeyde mekanik bariyer oluşturur. 8 saat içinde jel formuna erişir ve yaklaşık dört haftada parçalanarak vücuttan atılır. Deneysel hayvan modelinde heparin ile kombine edilerek kullanımı yapışıklıkların önlenmesinde anlamlı sonuç vermiştir (Diamond et al. 1991). Net bir hemostaz ve peritonda sıvı kalmamış olması kuralları ile optimal etki oluşturur. Bu koşullar uygulanmasının teknik güçlükleri olarak değerlendirilmiştir (Diamond et al. 1991, Larsson 1996).

Batın içi yapışıklıkların önlenmesinde nano yapılı bariyerler de denenmiştir. Electrospining teknolojisi ile oluşturulan nanofiberler, biyoemilebilir poly-lactide-co glycolide bazlı membranlara (PLGA) dönüştürülür. Deneysel hayvan modelinde çekal adezyon oluşturulan ratlarda PGLA kullanımı ile kontrol grubuna kıyasla adezyon oluşumunun anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir. PLGA'nın hidrofilik ko-

polimeri olan poly-ethylene glycol/poly D,L-lactide (PEG-PLA) ile kombine edilip antibiyotik (çalışmada kullanılan sefoksitin sodyum) ile kullanılması sonucunda yapışıklık oranı sıfıra indirilmiştir (Zong et al. 2004).

Yapışıklıkların önlenmesinde bariyerlerin kullanılması çoğunlukla anlamlı sonuçlar taşısa da yüksek maliyet değerleri nedeniyle sık tercih edilen metodlar arasında yer bulamamıştır. Bu tedavi uygulamaları konusunda da maliyet-etkinlik değerini yansıtan bir çalışma henüz literatürde yoktur (Cheung 2009).

### **3.1.2. Farmakolojik Ajanlarla Yapılan Tedaviler**

Yapışıklıkların önlenmesinde doku dinamiğinin iyi bilinmesi gerekir. Yapışıklığın olduğu dokuda kan akımı yeterli değildir ve sistemik yol ile verilen farmakolojik ajanın etkinliği olmaz. Diğer yandan periton dokusu verilen maddeleri etkili bir şekilde absorbe eder (Liakakos et al. 2001). Yapışıklık oluşumunun önlenmesi için peritoneal boşlukta minimum 48 saat fibrinolizisin etkin bir şekilde devam etmesi gerekmektedir (Menzies and Ellis 1991).

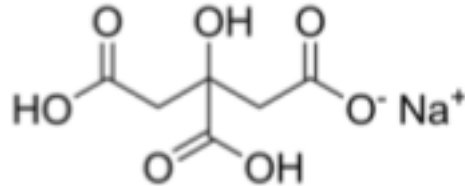
Streptokinaz, plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinolizisi artırır. Plazma klirensi 23 dakikadır, peritoneal boşlukta yaklaşık 6 saat etkili kalabilir. Streptokinazın adezyolitik ajan olarak kullanıldığı hayvan deneylerinde sonuçlar istenildiği gibi değildir (Dunn and Mohler 1993). Streptokinazın intraperitoneal uygulaması ile yapışıklık oluşumunun önüne geçilemezken, intraperitoneal infüzyon şeklinde uygulandığı tedavilerde %90 olguda yapışıklık oluşumu önlenmiştir (Menzies and Ellis 1991, Yagmurlu et al. 2003).

Cerrahi sonrasında, doku hasarını takiben reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkar. Bunlar hücrelere toksik etkiye sahiptir. İnflamatuvar süreci uzatırlar. Bu amaçla antioksidan molekül olan vitamin E, rat modellerinde kullanılmış, antioksidan özelliğinin yanında inflamasyonu baskılama özelliği sayesinde yapışıklıkların önlenmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (de la Portilla et al. 2004).

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü, plazminojeni plazmine dönüştürür, dengeyi fibrinolizis yönünde değiştirir. Yapışıklıkların önlenmesinde yapılan deneysel rat modellerinde anlamlı sonuçlar vermiştir. İntraperitoneal yol ile kullanılır. Yan etki ve komplikasyon oranları düşüktür. Maliyet ve etkinlik değerlendirmesi konusunda yeterli kadar klinik çalışma mevcut değildir (Dunn and Mohler 1993, Hellebrekers et al. 2000).

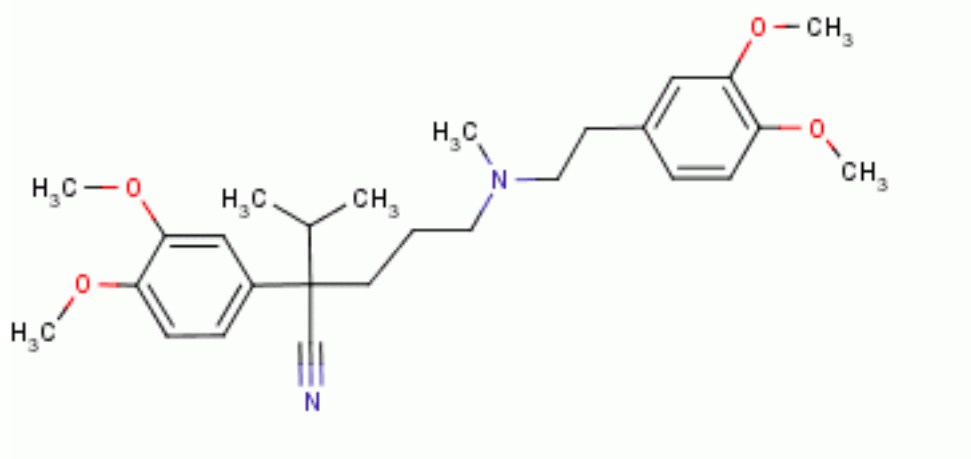
İmmünespresif bir ajan olan rapamisin intraperitoneal yolla kullanılmasını içeren bir deneysel çalışmada, yapışıklıkların önlenildiği gözlenmiştir. Çalışmada uygulanan rapamisin dozu transplantasyon hastalarının yükleme dozu ile aynı oranda olacak şekilde ayarlanmıştır. Rapamisin insanlarda kullanımı ile bildirilen yara iyileşmesinde gecikme durumu ratlarda izlenmemiştir (Peker et al. 2013).

### 3.1.3. Sodyum Sitrat ve Verapamil



Şekil 4, (Mono) Sodyum sitrat, kimyasal formülasyonu

Sodyum sitrat, iyonize kalsiyumu bağlar, geçici bir hipokalsemi oluşturur. Sodyum sitratın bu özelliği neticesinde fibrin oluşum reaksiyonlarının kofaktörü olan kalsiyum konsantrasyonu azalır ve fibrin oluşumu engellenmiş olur. Buradan hareketle yapışıklık oluşumu da önlenmiş olur. Sitrat yaklaşık 10-15 dakika içinde metabolize olur (Özen ve Elçin 1991).



Şekil 5, Verapamil kimyasal formülasyonu

Verapamil sentetik bir papaverin türü olup fenilalkilamin grubu kalsiyum kanal blokeri ilaçların prototipidir. Kalsiyum iyonunun hücre içine girmesini veya hücre dışına çıkmasını inhibe eder. Karaciğerde N-dealkilasyon, O-demetilasyon ile metabolize edilir. Bir çalışmada kalsiyum antagonistleri kullanılarak sağlanan kalsiyum blokajı ile periton hasarı sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin salgılanmasını inhibe ederek yapışıklığın önüne geçildiği gösterilmiştir (Holtz 1984).

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04/07/2018 tarih ve 21 sayılı kararı ile onay alındı.

### 4.1. DENEK HAYVAN SEÇİMİ

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 225 gram olan 30 dişi Wistar-albino rat kullanıldı. Ratlar Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Ratlar metabolik kafeslerde, laboratuvar koşulları standardize edilerek (gece/gündüz: 12/12 saat, sıcaklık  $21\pm 2$  °C, nem %50 düzeyinde), pellet yem ve su ile beslenerek takip edildiler. Ameliyatlar araştırma merkezinin girişim odasında aseptik koşullar gözetilerek gerçekleştirildi. Antibiyotik profilaksisi uygulanmadı.

### 4.2. ANESTEZİ UYGULAMASI VE CERRAHİ İŞLEM

Anestezi verilmeden önce ağırlıkları ölçülen ratların batin ön yüzü cerrahi insizyondan önce makine ile tıraş edildi Anestezik madde intraperitoneal yol ile ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) kullanıldı. Steril pudrasız eldivenler ile çalışıldı. Karın cildi tıraş edilerek %10 povidon iyot ile temizlendi. Ratlar sırtüstü yatırılıp, ön ve arka ekstremitelerinden masaya gerginlik oluşturmadan flaster bant ile tespit edildi. Delikli steril örtüler, asepsi antisepsi kuralları gözetilerek, temizlenmiş, traşlı orta hat cilt alanı hedef olacak şekilde örtüldü, yaklaşık 5 cm laparotomi insizyonu yapıldı. Isı kaybının engellenmesi ve hipotermiden kaçınılması amacıyla ısıtıcı masa kullanıldı. Anestezi idamesi aralıklı olarak intraperitoneal Ketamin enjeksiyonu ile sağlandı.



Resim 1, Anestezi altındaki rat



Resim 2, Laparotomi yapılması



### 4.3. DENEK HAYVAN GRUPLARI

Ratlar, her biri altışarlı hayvandan oluşan beş gruba ayrıldı.

Sham grubu ( n=6): Laparotomi

A Grubu; kontrol grubu (abrazyon) (n=6): Laparotomi + çekal abrazyon

B Grubu; sadece verapamil grubu (n=6): Laparotomi + çekal abrazyon+ verapamil

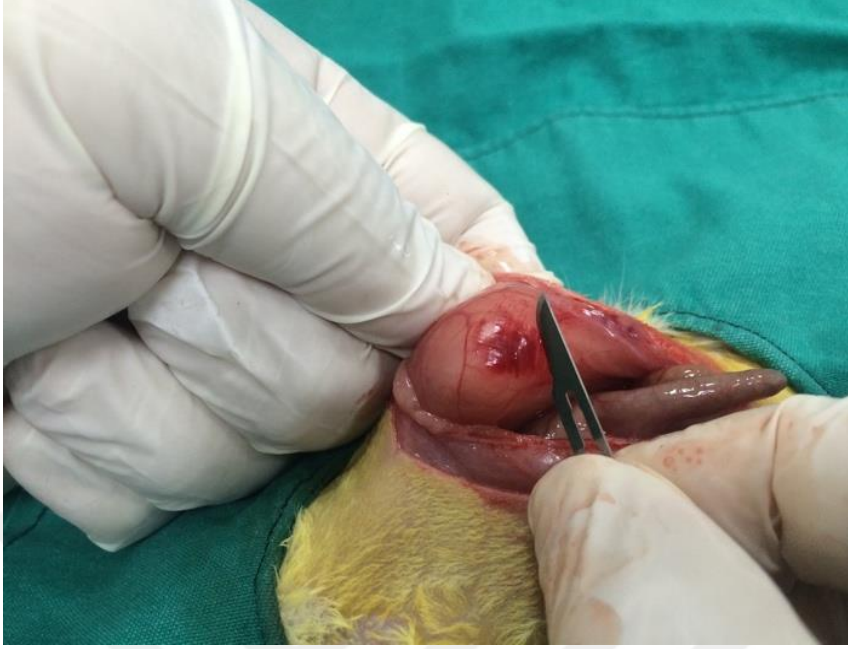
C Grubu; sadece sodyum sitrat grubu (n=6): Laparotomi + çekal abrazyon + sodyum sitrat

D Grubu; ikili tedavi (n=6): Laparotomi + çekal abrazyon +verapamil + sodyum sitrat

Laparotomi ve çekal abrazyon sonrası karın içi boşluğu kaplayacak kadar intraperitoneal olarak 10 ml verapamil (diltiazem hydrochloridum), 10 ml/kg saline içinde; sodyum sitrat 1 ml/kg dozda ve ikili tedavide verapamil+ sodyum sitrat aynı dozlarda bir defa uygulanıp 10 dakika bekletildikten sonra aspire edilerek batın kapatıldı. Anestezi etkisi geçene kadar gözlem altında tutulan ratlar sonrasında metabolik kafeslerine geri yerleştirildi. Ratların cerrahi alanları ve canlılık faaliyetleri izlendi.



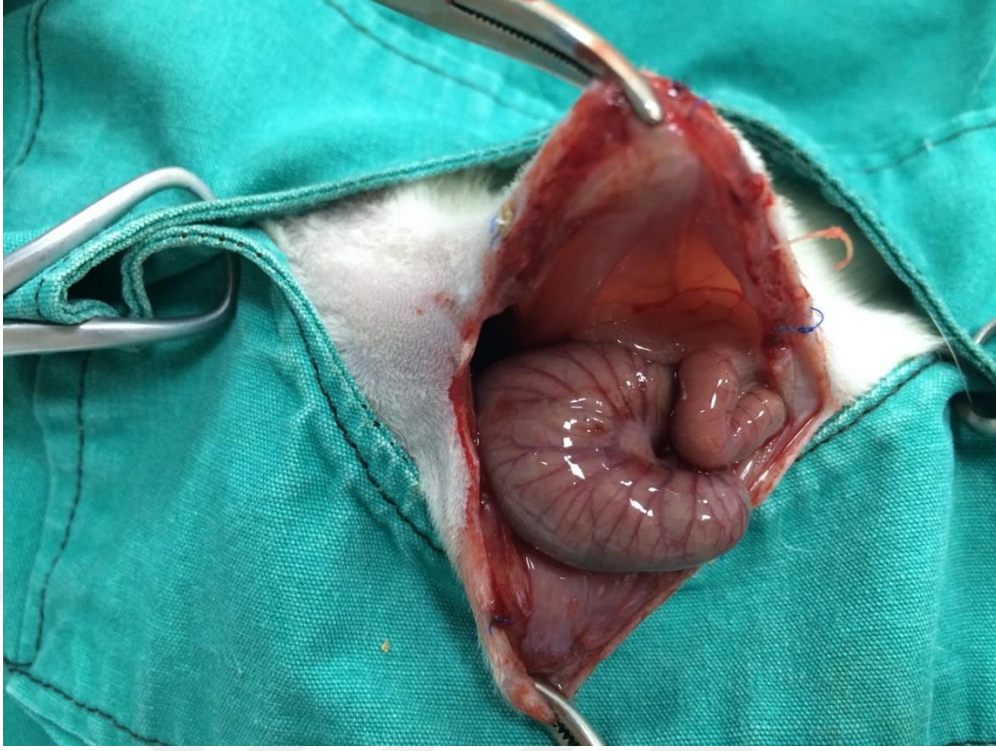
Resim 3, Çekum ve komşu peritoneal yüzde abrazyon oluşturulması



Resim 4, Çekum ve komşu peritoneal yüzde abrazyon oluşturulması

#### **4.4. ÖRNEKLERİN ALINMASI**

Postoperatif 7. günde re-laparotomi ile ratlardan intraabdominal doku örnekleri alındı. Bu dokular yapışıklık oluşumu gözlenen alandan, yapışıklık oluşmadıysa abrazyon yapılan çekum ön yüzü ile komşu peritoneal dokudan seçildi.



Resim 5, Re-laparotomi ile intraabdominal yapışıklık gelişmemiş rat görülmesi



Resim 6, Re-laparotomi ile intraabdominal yapışıklık gelişmiş rat görülmesi



Resim 7, Re -laparotomi ile yoğun peritoneal inflamasyon ile birlikte intraabdominal yapışıklık gelişmiş rat görülmesi

#### 4.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Rezeksiyon materyallerinin her biri formolde fikse edildi. Ardından adezyon alanları ve periton ile ilişkili alanlardan kesit alınarak parafine gömüldü. 5 mikronluk kesitler alınıp hematoksilin eosin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda patolog tarafından değerlendirildi. Rezeksiyon materyallerinin öncelikli makroskopik incelemesinde adezyon varlığı değerlendirildi. Histomorfolojik incelemede ise fibrozis derecesi ve inflamasyon yoğunluğu değerlendirildi. Fibrozis değerlendirmesinde kollajen liflerinin ve fibroblastların yoğunluğu baz alınırken, inflamasyon değerlendirmesinde, inflamatuvar hücrelerin (makrofaj, nötrofil, lenfosit, plazma hücresi, eozinofil) yoğunluğu baz alındı.

Histopatolojik Fibrozis Sınıflaması

Grade-0: Fibrozis yok

Grade-1: Hafif fibrozis

Grade-2: Orta fibrozis

Grade-3: Ağır fibrozis

İnflamasyon Sınıflaması

Grade-0: İnflamasyon yok

Grade-1: Hafif inflamasyon

Grade-2: Orta inflamasyon

Grade-3: Şiddetli inflamasyon

#### 4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sıralanabilir değişkenler için medyan (25-75) yüzdeler biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler denek sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Çalışma gruplarına göre adezyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Olabilirlik Oran testi ile değerlendirilip ardından Fisher' in Kesin Sonuçlu Olasılık testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Gruplar arasında sırasıyla; inflamasyon yoğunluğu, fibrozis ve toplam histopatoloji skorları yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde ise Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan grup(lar) saptandı.  $P<0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Laparotomi yapılan sham grubundaki ratlarda makroskopik adezyon izlenmedi. Laparotomi ile birlikte çekal abrazyon yapılan A grubundaki ratların tümünde çekumun antimezenterik yüzünden peritoneal yüzeye makroskopik adezyon formasyonu izlendi ve bu alanlardan rezeksiyon yapıldı. Laparotomi ve çekal abrazyon yapıldıktan sonra sadece verapamilin intraperitoneal yol ile verildiği B grubunda yalnızca bir ratta makroskopik adezyon izlendi. Laparotomi ve çekal abrazyon yapıldıktan sonra sodyum sitratın intraperitoneal yol ile verildiği C grubunda iki ratta makroskopik adezyon izlendi. Laparotomi ve çekal abrazyon yapıldıktan sonra hem verapamil hem sodyum sitratın birlikte intraperitoneal yol ile verildiği D grubunda, B grubunda olduğu gibi yalnızca bir ratta makroskopik adezyon izlendi.

Makroskopik adezyon izlenmeyen B grup ratlarının beş tanesi, C grup ratlarının dört tanesi ve D grup ratlarının beş tanesi için rezeksiyon materyali olarak çekum ön duvarı ile birlikte komşu peritoneal doku cilt hariç tüm katları içerecek şekilde belirlendi. Bu rat materyalleri üzerinde yapılan histopatolojik incelemede inflamasyon yoğunluğu grade sıfır, fibrozis grade sıfır olarak belirlenerek toplam skor değerlendirmesi sıfır olarak yapılarak istatistiksel verilere girildi.

Tablo 1, Gruplar ve histopatolojik skor değerlendirmeleri

	<b>İnflamasyon yoğunluğu</b>	<b>Fibrozis</b>	<b>Toplam skor</b>
Grup A (1 no'lu rat)	1	1	2
Grup A (2 no'lu rat)	3	3	6
Grup A (3 no'lu rat)	2	2	4
Grup A (4 no'lu rat)	2	2	4
Grup A (5 no'lu rat)	3	2	5
Grup A (6 no'lu rat)	3	3	6
Grup B (2 no'lu rat)	1	1	2
Grup C (1 no'lu rat)	1	2	3
Grup C (6 no'lu rat)	1	2	3
Grup D (4 no'lu rat)	2	2	4

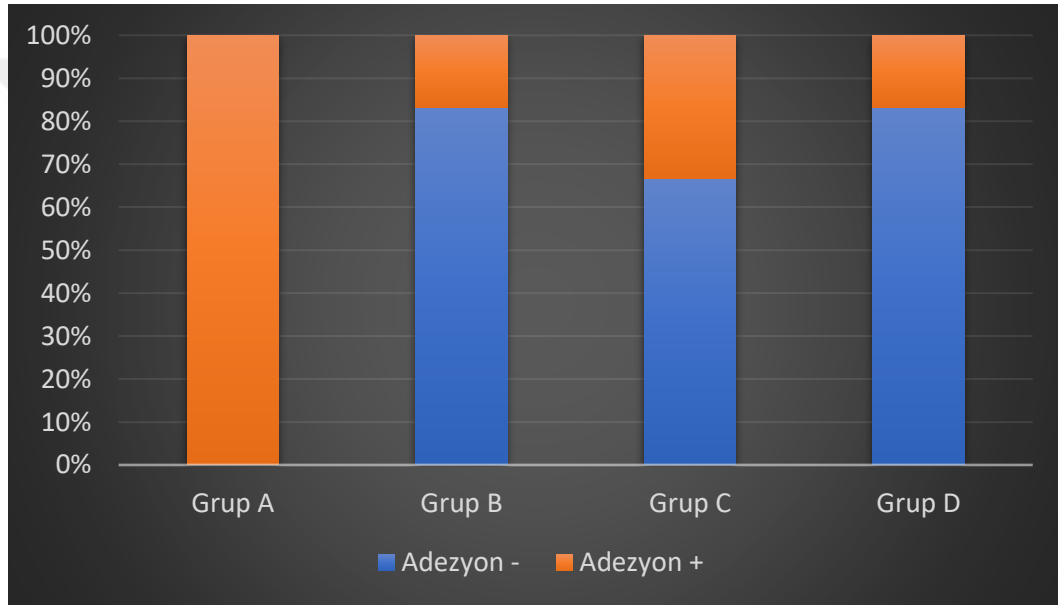
Çalışma süresince bir denekte yara ayrılması ve eksitus izlendi, bu deneğin ait olduğu gruba (C grubu) replasman yapıldı. Bunun dışında yara yeri ayrılması, enfeksiyon, hematom gelişimi gibi komplikasyonlar görölmedi, başka eksitus olmadı.

Çalışma gruplarına göre adezyon gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $P=0,003$ ), söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre sırasıyla; B ve D gruplarında adezyon gelişimine daha nadir rastlanılmış olması idi ( $P=0,015$  ve  $P=0,015$ ). Grup A'ya göre Grup C'de de adezyon görölme oranı daha düşük olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $P=0,061$ ). Grup B ile C arasında ve Grup C ile D arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görölmedi ( $P>0,999$ ). Tablo 2 ve Şekil 6'da çalışma gruplarına göre adezyon gelişimi yönünden frekans dağılımları yer almaktadır.

Tablo 2, Çalışma gruplarına göre adezyon gelişimi yönünden frekans dağılımları

	Adezyon gelişmeyen	Adezyon gelişen	p-değeri
<b>Grup A</b>	0 (%0,0) <sup>a,b</sup>	6 (%100,0) <sup>a,b</sup>	<b>0,003</b> †
<b>Grup B</b>	5 (%83,3) <sup>a</sup>	1 (%16,7) <sup>a</sup>	
<b>Grup C</b>	4 (%66,7)	2 (%33,3)	
<b>Grup D</b>	5 (%83,3) <sup>b</sup>	1 (%16,7) <sup>b</sup>	

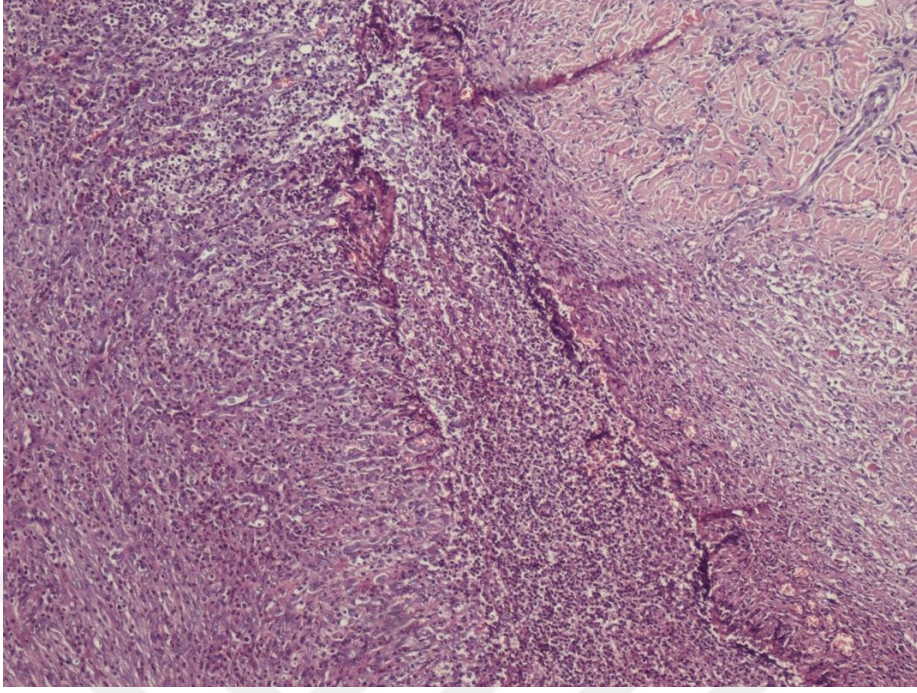
† Olabilirlik oran testi, a: Grup A ile Grup B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,015$ ), b: Grup A ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,015$ ).



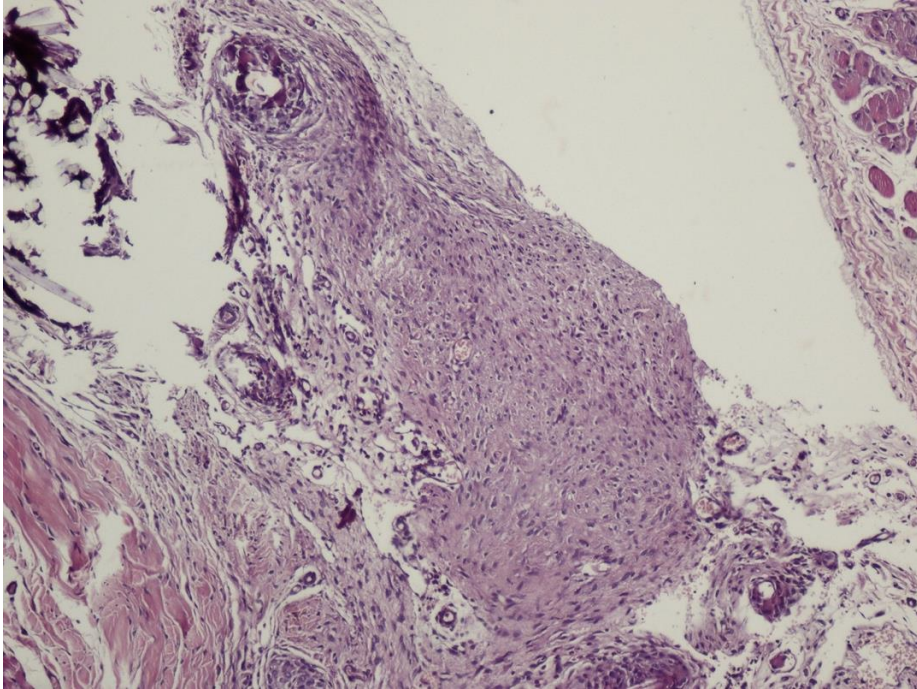
Şekil 6, Gruplarda gözlenen adezyonların gelişim yönünden frekans dağılımı

Çalışma gruplarına göre inflamasyon yoğunluk skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ( $P=0,002$ ), söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre sırasıyla; B, C ve D gruplarının inflamasyon yoğunluk skorlarının daha düşük olması idi ( $P=0,006$ ;  $P=0,025$  ve  $P=0,011$ ). Grup B ile C, Grup B ile D ve Grup C ile D arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $P>0,999$ ). Şekil 7’ de çalışma gruplarına göre inflamasyon yoğunluk skorlarının dağılımları gösterilmiştir.

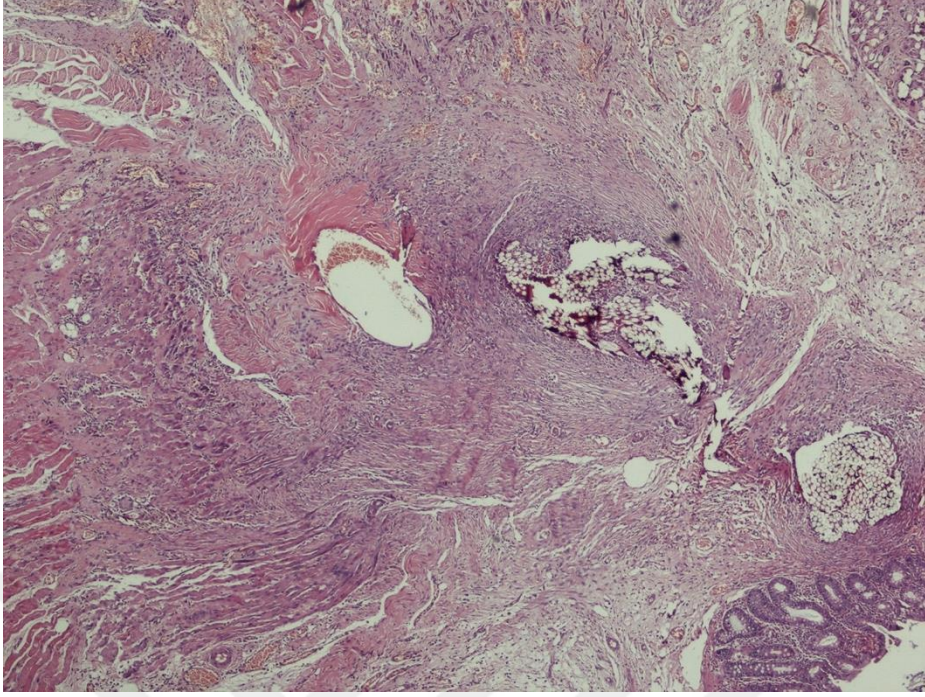




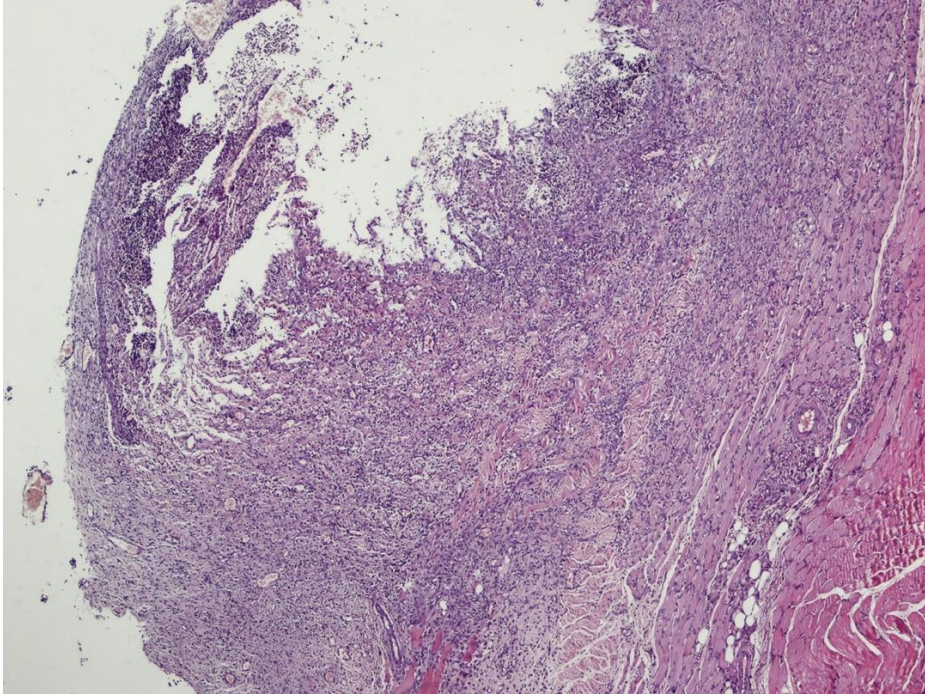
Resim 8, Kontrol grubundan inflamasyon grade 3, fibrozis grade 3 olan rat doku incelemesi. Hematoksilen eosin ile boyanmış preparatta yoğun kollajen lifler ve fibroblastlara şiddetli iltihabi hücre infiltrasyonu eşlik etmektedir.



Resim 9, İnteraperitoneal yol ile verapamil uygulanan denekte histolojik görüntü (H&E)



Resim 10, İnteraperitoneal yol ile sodyum sitrat uygulanan denekte histolojik görüntü (H&E)



Resim 11, İnteraperitoneal yol ile verapamil ve sodyum sitrat uygulanan denekte histolojik görüntü (H&E)

Çalışma gruplarına göre fibrozis skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $P=0,006$ ), söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre sırasıyla; B ve D gruplarında fibrozis skorlarının daha düşük olması idi ( $P=0,010$  ve  $P=0,019$ ). Grup A'ya göre Grup C' de de fibrozis skorları daha düşük seyretmiş olmasına karşın söz konusu fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $P=0,100$ ). Grup B ile C, Grup B ile D ve Grup C ile D arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $P>0,999$ ). Şekil 8' de çalışma gruplarına göre fibrozis skorlarının dağılımları gösterilmiştir.

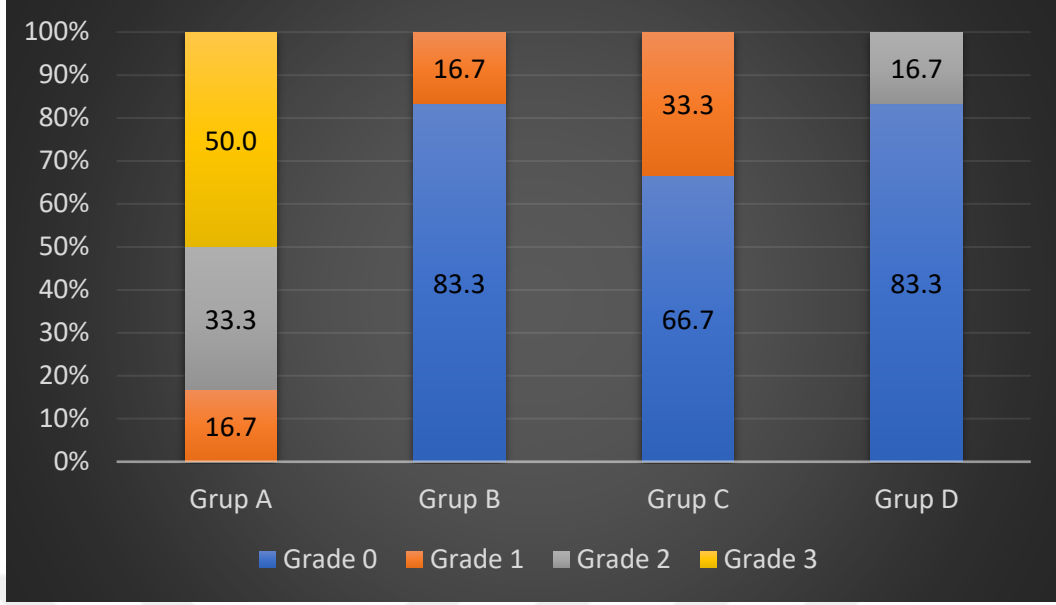
Çalışma gruplarına göre toplam histopatoloji skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ( $P=0,003$ ), söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre sırasıyla; B, C ve D gruplarının toplam histopatoloji skorlarının daha düşük olması idi ( $P=0,007$ ;  $P=0,039$  ve  $P=0,013$ ). Grup B ile C, Grup B ile D ve Grup C ile D arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $P>0,999$ ).

Tablo 3' de çalışma gruplarına göre inflamasyon yoğunluğu, fibrozis ve toplam histopatoloji skorları yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

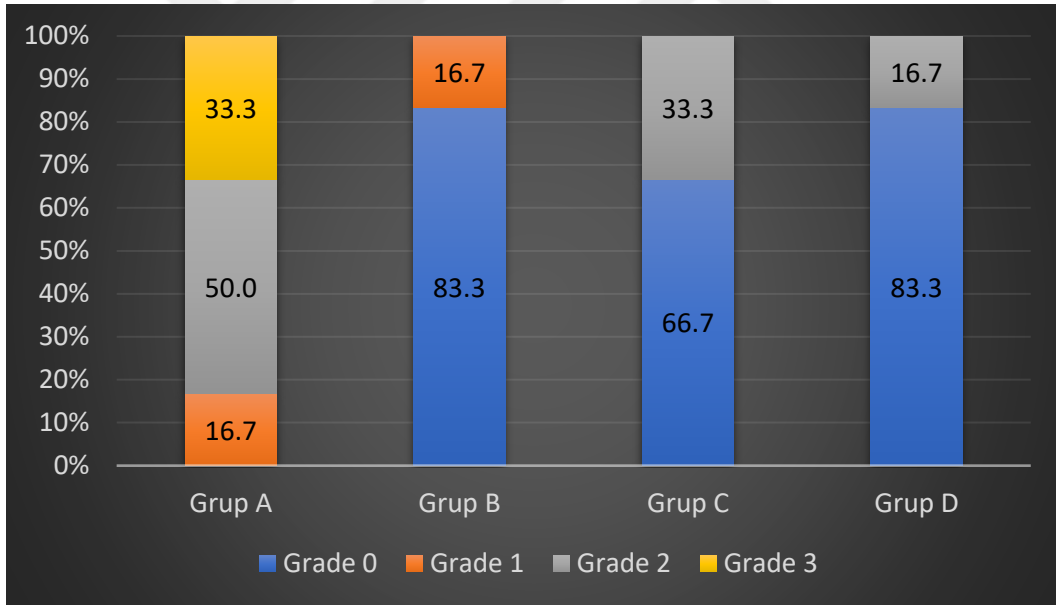
Tablo 3, Çalışma gruplarına göre deneklerin histopatoloji skorları

	<b>İnflamasyon yoğunluğu</b>	<b>Fibrozis</b>	<b>Toplam</b>
<b>Grup A</b>	2,50 (1,75-3,00) <sup>a,b,c</sup>	2,00 (1,75-3,00) <sup>a,c</sup>	4,50 (3,50-6,00) <sup>a,b,c</sup>
<b>Grup B</b>	0,00 (0,00-0,25) <sup>a</sup>	0,00 (0,00-0,25) <sup>a</sup>	0,00 (0,00-0,50) <sup>a</sup>
<b>Grup C</b>	0,00 (0,00-1,00) <sup>b</sup>	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-3,00) <sup>b</sup>
<b>Grup D</b>	0,00 (0,00-0,50) <sup>c</sup>	0,00 (0,00-0,50) <sup>c</sup>	0,00 (0,00-1,00) <sup>c</sup>
<b>P-değeri †</b>	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>	<b>0,003</b>

Veriler; medyan (25th – 75th) yüzdeler biçiminde gösterildi, † Kruskal Wallis testi, a: Grup A ile Grup B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0,05$ ), b: Grup A ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0,05$ ), c: Grup A ile Grup D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0,05$ ).



Şekil 7, Çalışma gruplarına göre inflamasyon yoğunluk skorlarının dağılımı



Şekil 8, Çalışma gruplarına göre fibrozis skorlarının dağılımı

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Batın içi yapışıklıklar genellikle asemptomatik seyretse de intestinal tıkanıklık, fistül gelişimi, kronik abdominal ağrı, disparoni, infertilite, üreteral obstrüksiyon, postoperatif kanama, yeniden operasyon sırasında ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Brochhausen et al. 2012). Kadın infertilitesinin en sık nedenlerinden biri %15-20 oran ile postoperatif intraabdominal yapışıklıklar olarak gösterilmiştir (Drollette and Badawy 1992). Batın içi yapışıklıkların en sık nedeni daha önce geçirilmiş batın ameliyatlarıdır. Cerrahi sonrası görülen yapışıklıklar ve bunlara bağlı komplikasyonlar belirgin bir iş yükü artışı ve ekonomik yük teşkil etmektedir. Batın içi yapışıklıklara bağlı yapılan ameliyatlar genellikle zordur ve komplikasyon oranları yüksek seyreder. Van der Krabben ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (2000), yeniden ameliyat edilen 270 hastada yapışıklıkların ayrılması sırasında 51 hastada barsak yaralanması meydana gelmiştir. Barsak yaralanmaları için öne çıkan risk faktörleri hastaların ileri yaşı ve 3 veya daha fazla yapılmış laparotomiler olmuştur.

Yapışıklık oluşumunu en aza indirmek için çeşitli önlemler alınabilir. Bunlar arasında; özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılması, yeterli hemostaz yapılması, omentumun koruyucu örtü olarak kullanılması, dokuların aşırı manipülasyonundan kaçınılması, karın içinde iskemik doku bırakılmaması, granülom oluşturabilecek keten ve ipek gibi dikiş materyallerinin kısa kesilmesi, talk ve nişasta gibi maddelerin karından uzak tutulması, peritoneal defektlerin mümkünse gerginlik oluşturmadan onarılması, gerginlik oluşuyorsa defektin açık bırakılması, aşırı dikiş materyallerinin kullanılmaması, kullanılan materyalin en az reaksiyon vereninden ve mümkün olanın en incisinden seçilmesi, bakterilerin de etiyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak enfeksiyon ile mücadele edilmesi, barsakların ameliyat sırasında kurumamasına ve su kaybetmesine engel olunması sayılabilir (Arung et al. 2011, Akyol et al. 2013).

Adezyon önleyici olarak sıvı ve katı bariyerler, kimyasal ajanlar denenmiştir. Mekanik bariyerler, periton yüzeylerini yeniden mezotelizasyon için gerekli olan 5-7 gün boyunca ayrı tutarak postoperatif adezyon oluşumunu önleyebilir. Yapışıklıkların önleminde kullanılan kimyasal ajanlar genellikle fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek fibrin organizasyonunu önlerler. Bu amaçla non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, histamin antagonistleri, antikoagülanlar, antibiyotikler, fibrinolitik ajanlar, antioksidanlar ve vitaminler gibi birçok ajan denenmiştir.

Bu çalışmada daha önce ayrı ayrı deneysel çalışmaları yapılan kalsiyum bağlayıcı özelliği olan sodyum sitrat ve kalsiyum kanal blokajı yapan verapamilin tek başlarına ve birlikte uygulanmasının yapışıklıklar üzerine etkisi incelendi. Sadece laparotomi uygulanan ratların postoperatif 7. günde re-laparotomileri ile makroskopik olarak adezyon oluşmadığı izlendi. Bu gruptan alınan peritoneal doku örneklerinin ışık mikroskopunda incelenmesi ile inflamasyon ve fibrotik reaksiyon bulguları izlenmedi. Bunun üzerine kontrol grubumuzu laparotomi ve çekal abrazyon yaptığımız grup olarak belirledik. Çekum duvarında ve ona komşu peritoneal yüzde bistüri ile abrazyon oluşturma metodunu tercih ettik. Standardizasyonu ratların tek cerrah tarafından aynı yüzey alanına sahip abrazyon oluşturmaları prensibi ile sağlamaya çalıştık (Zhang et al. 2006). Postoperatif 7. günde re-laparotomi ile grup ratlarının tümünde makroskopik adezyon geliştiğini gözlemledik. Bu grubun ışık mikroskopunda hematoksilen eozin boyama ile yapılan incelemesinde inflamasyon yoğunluğu ve fibrozis skorlarının toplamı en düşük 2, en yüksek 6 olan denekler tespit edildi. Laparotomi ve çekal abrazyon yaptığımız bir grubumuza sadece verapamil, bir grubumuza sadece sodyum sitrat ve bir grubumuza da her ikisini intraperitoneal yol ile uyguladık. Verapamil ve her iki ajanı da birlikte kullandığımız gruplarda sadece bir denekte makroskopik adezyon gözlenirken, sodyum sitrat kullandığımız grupta ise iki denekte makroskopik adezyon gözlendi.

Yapılan inflamasyon yoğunluğu, fibrozis yoğunluğu ve bu değerlendirme kriterlerinden elde edilen skorlarla oluşan histopatolojik incelemelerde verapamil ile sodyum sitratın ayrı ayrı kullanılmalarının birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı bir

üstünlük sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Verapamil ve sodyum sitratın birlikte kullanıldığı grup verilerinin, verapamil ve sodyum sitratın ayrı ayrı kullanıldığı grup verileriyle kıyaslaması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. İkili kıyaslamalarda inflamasyon yoğunluğu ve histopatolojik sonuçların tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna üstünlüğü görülmüştür.

Çalışmamızda yapılan deneyler ve sonuçların istatistiksel analizi ile batın içi adezyonların önlenmesinde, verapamil ve sodyum sitratın birlikte kullanılmasının ayrı ayrı kullanılmasına kıyasla etkinliği arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmakla birlikte; adezyonların önlenmesinde, verapamilin tek başına verildiği grupta bir, sodyum sitratın tek başına verildiği grupta iki ratta gözlenen fibrotik ve inflamatuvar değişiklikler, verapamilin sodyum sitrata üstün olabileceği şüphesini doğurmaktadır. İki ajanın birlikte kullanıldığı grupta ortaya çıkan sonucun verapamil etkisinin baskın olduğunu düşündürmektedir. Ancak kesin sonuçlara ulaşmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Adam H, Wojciech D, Marzanna O. Peritoneal Cell Response during Adhesion Formation. *Journal of Investigative Surgery* 2010; 23, 267–272
- Akyol C, Sozener U, Ozgun A, Karabork A, Kuzu I, Cakmak A, et al. Comparison between the intraoperative use of polyvinyl chloride cover and surgical compresses for preventing postoperative adhesions. *Eur Surg Res* 2013; 50: 44-55.
- Andreasen PA, Georg B, Lund LR, Riccio A, Stacey SN. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 68: 1–19.
- Arici A, Tazuke S, Attar S et al. Interleukin concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996; 2, 40-45
- Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4545-53.
- Bachus K, Doty E, Haney A. Differential effects interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha, indomethacin, hydrocortisone and macrophage co-culture on the proliferation of human fibroblast and peritoneal mesothelial cells. *J Col Gynecol Invest* 1996; 2, 636-642
- Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018–1022.
- Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018–1022.



- Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW et al. A prospective, randomised, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1310–9.
- Beck DE, Ferguson MA, Opelka FG et al. Effect of previous surgery on abdominal opening time. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1749–53.
- Becker JM, Dayton MT, Fazio VW et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomised, double blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
- Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod* 2003;18:2503–7.
- Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132:3–12.
- Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1256-74.
- Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, et al. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:40–8.
- Chegini N, Gold L, Williams S et al. Localisation of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3 in surgically induced pelvic adhesions in rat. *Obstet Gynecol* 1994; 83, 449-454
- Chegini N, Rong H, Bennett B et al. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6, 153- 157

- Chegini N, Zhao Y, Kotseos K. Comparative analysis of matrix metalloproteinase (MMP-1), tissue inhibitor of MMP (TIMP-1) and MMP/TIMP-1 complex expression in intraperitoneal environment and their relation to adhesion development. *Fertil Steril* 1998; 70, (Suppl.), 26
- Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta(TGF-beta) *Eur J Surg* 1997; 577, 17-23.
- Cheong YC, Laird SM, Li TC. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update* 2001; Vol.7, No.6 pp. 556-566,
- Cheung JPY, Tsang HLH, Cheung JCJ: Adjuvant Therapy for the Reduction of Postoperative Intra-abdominal Adhesion Formation. *Asian Journal Of Surgery* Vol 32, No 3, July 2009
- Cromack D, Spom M, Roberts A et al. TGF-beta levels in rat wound chambers. *J Surg Res* 1987; 42, 622-628
- De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77:671-688.
- de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:2157-61.
- di Zerega G.S. 1990 The peritoneum and its response to surgical injury. diZerega GS, Malinak L, Diamond M, and Linsky C,(eds),*Treatment of Postsurgical Adhesions*. Wiley- Liss, New York, pp.379-399
- di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:10-16

- Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al. Synergistic effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55:389–94.
- Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomised, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996; 66:904–10.
- Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 107-22.
- Duevdani A, Raport J, Konfotry A. et al: Human mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta *Kidney Int* 1994 46, 993-1001
- Dunn RC, Mohler M. Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res* 1993; 54:242–5.
- Ellis H. Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal adhesions. *J. R. Soc. Med.* 2001; 94, 331-332
- Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1–11.
- Golan A, Wexler S, Lotan G: Calcium antagonist : Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68:528-32; 1989.
- Haney A, Doty S, Formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 1994; 61, 767-775
- Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, Bakkum EA et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation. *Thromb Haemost* 2000; 84: 876–881.

- Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, Bakkum EA et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation. *Thromb Haemost* 2000; 84: 876–881.
- Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74:203–12.
- Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M et al. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701–705.
- Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539–544.
- Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson M et al. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue *A.P.M.I.S.* 1997; 105, 25-309
- Holschneider C, Cristoforoni P, Ghost K et al. Endogenous versus exogenous IL-10 in post-operative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res* 1997; 70, 138-143
- Holschneider C, Nejad F, Montz F. Immunomodulation with interleukin-10 and interleukin-4 compared with ketorolac trimethamine for prevention of postoperative adhesions in a murine model. *Fertil Steril* 1999; 71, 67-73
- Holtz G, Prevention and management of peritoneal adhesions, *Fertil Steril.* 1984 Apr; 41(4): 497-507
- Ivarsson M, Holmdahl L, Falk P et al. Characterisation fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58, 195-203
- Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, Risberg B et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549–1554.

- Ivarsson ML, Holmdahl L, Eriksson E, Soderberg R et al. Expression and kinetics of fibrinolytic components in plasma and peritoneum during abdominal surgery. *Fibrinolysis Proteolysis* 1998; 12: 61–67.
- Kaidi A, Nazal M, Gurmchumelidze T et al. Preoperative administration of antibodies against tumour necrosis factor-alpha(TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg* 1995; 61, 569-572
- Karayiannakis AJ, Polychronidis A, Perente S, Botaitis S, et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 97–101
- Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynaecologic surgery: a review of 13 clinical studies. *J Reprod Med* 1996;41:27–34.
- Liakakos T, Thomakos N, Fine PM. Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance. *Dig Surg* 2001;18:260–273
- Lucas P, Warecka D, Young H et al. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta1. *J Surg Res* 1996; 65, 135-138
- Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:362–6.
- Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; Jul;88(4):375-82.
- Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev* 1993; 73: 161–195.
- Milligan D, Raftery A. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61, 270-280

- Montz F, Holschneider C, Bozuk M et al. Interleukin 10: ability to minimize postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *Fertil Steril* 1994; 61, 1136-1140
- Offner F, Obrist P, Stadlmann S et al. TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 1996; 148, 1679-1688
- Offner F, Obrist P, Stadlmann S et al. IL-6 synthesis by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine* 1995; 7, 542-547
- Özen N, Elcin B, Malazgirt Z. deneysel peritonitte adezyon oluşumuna heparin, aprotinin ve sodyum sitratın etkileri. *Ulusal cerrahi dergisi* 1991; 7(2): 84-87
- Peker K, Inal A, Sayar I, Şahin M, Gullu H, Inal DG, Isik A. Prevention of Intraabdominal Adhesions by Local and Systemic Administration of Immunosuppressive Drugs, *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Dec; 15(12);e14148, doi: 10.5812/ircmj.14148
- Pope ST: Prevention of Peritoneal Adhesions by the Use of Citrate Solution. *Annals of Surgery*, 63, 205-207, 1916.
- Raftery A. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electron microscopy study. *Br. J. Surg.* 1973; 60, 969-975
- Reijnen MMPJ, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 533-541
- Remah MK, Prevention of postoperative peritoneal adhesions, *European Journal of Gynecology and Reproductive Biology* 150, 111-118, 2010
- Schonleben F, Reck T, Tannapfel A, et al. Collagen foil (TissuFoil E) reduces the formation of adhesions when using polypropylene mesh for the repair of experimental abdominal wall defects. *Int J Colorectal Dis* 2006.

- Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414–417.
- Scott-Coombes DM, Whawell SA, Thompson JN. The operative peritoneal fibrinolytic response to abdominal operation. *Eur J Surg* 1995; 161: 395–399
- Sharpe-Timms K, Zimmer R, Jolliff W et al. Gonadotropin releasing hormone against (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998; 69, 916-923
- Sitter T, Godde M, Spannagl M et al. Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: in vivo and in vitro observations. *Fibrinolysis* 1996; 10, 99-104
- Tietze L, Elbrecht A, Schaure C et al Modulation of pro and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta 1, tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta. *Thromb Haemost* 1998; 79, 362-370
- Tulandi T, Chen M, al-Took S et al. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis related adhesions. *Obstet Gynecol* 1998; 92, 766-768
- van de Poll T, Levi M, Buller H et al. Fibrinolytic response to tumour necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* 1991; 175, 729-732.
- van de Poll T, Levi M, Buller H et al. Fibrinolytic response to tumour necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* 1991; 175, 729-732. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev* 1993; 73: 161–195.

- van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87: 467-71.
- van der Voort M, Heijnsdijk EA, Gouma DJ. Bowel injury as a complication of laparoscopy. *Br J Surg* 2004; 91: 1253–8.
- van Goor H, Bom VJ, van der Meer J, SluiterWJ, Bleichrodt RP. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1133–1135.
- van Goor H, de Graaf JS, Grond J, SluiterWJ, van der Meer J, Bom VJ et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1046–1049.
- van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal dis.* 2007; Oct;9 Suppl 2:25-34.
- Verco SJ, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE et al: Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod.* 2000 Aug;15(8):1764-72.
- Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic-activity. *Eur J Surg* 1994; 160: 471–477.
- Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335: 1120–1122.
- Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomised clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235: 193–9.
- Wasserberg N, Nunoo-Mensah JW, Ruiz P. The Effect of Immunosuppression on Peritoneal Adhesions Formation After Small Bowel Transplantation in Rats. *Journal of Surgical Research* 2007; 141, 294–298

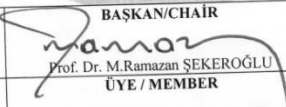


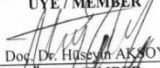


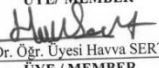
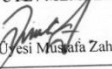
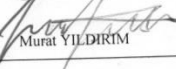
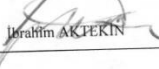


- Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg* 1993; 80: 107– 109
- Wiseman D: Polymers for the prevention of surgical adhesions; in Domb AJ (ed): *Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy*. New York, Wiley, 1994, pp 370–421.
- Wright and Sharpe-Timms K. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models of for adhesion formation and endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63, 1094-1100
- Yagmurlu A, Barlas M, Gursel I, et al Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system. *Eur Surg Res* 2003; 35:46–9.
- Zeyneloglu H, Seli E, Senturk L et al. The effect of monocyte chemotactic protein 1 in intraperitoneal adhesion formation in mouse model. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179, 438-443
- Zhang ZL, Zhou XL, Ru JQ, Jiang SJ, Du HY, Ni YD, Hu QL. Characteristics of genesis and development of peritoneal adhesion by different causes: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006; 86: 3285- 3289.
- Zong X, Li S, Chen E, et al. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly(lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann Surg* 2004; 240: 910–5.

# EK 1. YEREL ETİK KURUL ARAŞTIRMA ONAY BELGESİ

## SAKARYA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ARAŞTIRMA ONAY BELGESİ

### SAKARYA UNIVERSITY ANIMAL EXPERIMENTS LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH APPROVAL CERTIFICATE

<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Title of the Research</i>	Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Verapamil ve Sodyum Sitrat'ın Birlikte Kullanılmasının Etkinliği	
<b>Yürütücü</b> <i>Chief investigator</i>	Doç. Dr. Kerem KARAMAN	
<b>Yrd. Araştırmacı(lar)</b> <i>Co-investigator(s)</i>	Dr. Öğr. Üyesi Volkan ÖTER, Dr. Öğr. Üyesi Güpse TURAN, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU, Araş. Gör. Dr. Ali MUHTAROĞLU	
<b>Arş. Başlama Tarihi</b> <i>Research Starting Date</i>		
<b>Proje Süresi</b> <i>Total Time of Project</i>	6 ay	
<b>Kullanılan Hayvan Türü</b> <i>Animal Species</i>	Rat	
<b>Kullanılan Hayvan Cinsiyeti ve Sayısı</b> <i>Animal Sex and number</i>	Dişi- 30	
<b>Arş. Destekleyen Kuruluş (varsa)</b> <i>Funding institution(s) (if available)</i>	-	
<b>Destek Şekli ve Miktarı</b> <i>Type and amount of funding</i>	-	
<b>Karar:</b> Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04/07/2018 tarih ve 21 sayılı kararı ile; yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin	<input checked="" type="checkbox"/> gerçekleştirilmesinin <b>Uygun Olduğuna</b> Karar Verilmiştir. <input type="checkbox"/> <b>Yeniden düzenlenmesine</b> Karar Verilmiştir. <input type="checkbox"/> gerçekleştirilmesinin <b>Uygun Olmadığına</b> Karar Verilmiştir.	
<b>Decision:</b> With the decision of the Local Ethics Committee of Animal Experiments of Sakarya University dated 04/07/2018 and numbered 21 ; it has been decided that above mentioned research project is	<input type="checkbox"/> <b>Appropriate</b> to carry out. <input type="checkbox"/> <b>Rearranged</b> <input type="checkbox"/> <b>Not Appropriate</b> to carry out.	
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU ÜYE / MEMBER	
<b>ÜYE / MEMBER</b>  Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM ÜYE / MEMBER	<b>ÜYE / MEMBER</b> Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU (Veteriner Hekim) ÜYE / MEMBER	<b>ÜYE / MEMBER</b>  Doç. Dr. Pelin TANYERİ ÜYE / MEMBER
<b>ÜYE / MEMBER</b> Doç. Dr. Kerem KARAMAN ÜYE / MEMBER	<b>ÜYE / MEMBER</b>  Doç. Dr. Hüseyin AKSOY ÜYE / MEMBER	<b>ÜYE / MEMBER</b>  Dr. Öğr. Üyesi Songül DOĞANAY ÜYE / MEMBER
<b>ÜYE / MEMBER</b>  Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARA ÜYE / MEMBER	<b>ÜYE / MEMBER</b> Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇİLLİ ÜYE / MEMBER	<b>ÜYE / MEMBER</b>  Dr. Öğr. Üyesi Havva SERT ÜYE / MEMBER
<b>ÜYE / MEMBER</b>  Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Zahit YILDIZ	<b>ÜYE / MEMBER</b>  Murat YILDIRIM	<b>ÜYE / MEMBER</b>  İbrahim AKPEKİN