



## Ratlarda Cerrahi Uygulamalarda Adezyon Oluşumu ve Bazı Hematolojik Değerler Üzerine Heparin ve Pentoksifilin'in Etkisi

The Effect of Heparin and Pentoxifylline on Adhesion Formation and Some Hematological Parameters in Surgical Procedures in Rats

Halil ŞİMŞEK<sup>1</sup> , Ali Said DURMUŞ<sup>2</sup> , Hamit YILDIZ<sup>3</sup> 

### ÖZET

Bu çalışmada, laparotomi uygulanan ratlarda karın içi yapışıklığın önlenmesinde Heparin ve Pentoksifilin uygulamasının bazı hematolojik değerlerde meydana gelecek değişikliklerin belirlenmesi amaçlandı. Araştırma 4 grup üzerinde yapıldı ve 37 adet rat kullanıldı. Çalışmada, birinci grup sham (Sh) grubu olarak belirlendi, laparotomi yapıldı ve periton içi %0,9 2 mL NaCl solüsyonu verildi. Kontrol (K), heparin (H) ve pentoksifilin (PTX) grubundaki ratlara laparotomi uygulaması yapıldı ve uygulama sonrası; K grubuna %0,9 2 mL NaCl solüsyonu, H grubuna 500 IU heparin, PTX grubuna ise Pentoksifilin damlatıldı ve laparotomi alanı kapatıldı. Uygulamanın 14. günü gruplardaki tüm ratlara laparotomi yapıldı ve meydana gelen adezyon oluşumu derecelendirildi. Ratlardan alınan kan örneklerinde bazı hematolojik değerler incelendi. Çalışmada gruplar arası ortalama eritrosit ( $p<0.05$ ) düzeyinde farkın olduğu bu farkın Sh grubu ile K, H ve PTX grupları arasında istatistiksel açıdan önemli olduğu saptandı. Lökosit ( $p<0.001$ ) düzeyinin Sh grubunda diğer gruplardan istatistiksel yönden önemli olduğu saptandı. Hematokrit ( $p<0.05$ ) düzeyinin, K grubunda diğer gruplardan düşük oranda olduğu ve değerler istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Ortalama alyuvar hacminin ( $p<0.05$ ) Sh ile H grubu arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu saptandı. Nötrofil ( $p<0.05$ ) sayısında gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlemlendi. Diğer kan parametrelerinde ise gruplar arasında farkın bulunduğu ancak farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edildi. Heparin ve Pentoksifilin'in adezyon oluşumunu azalttığı gözlenirken hematolojik değerlerde değişimin meydana geldiği ancak bu değişimin tüm parametrelerde olmadığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Rat, Heparin, Pentaoksifilin Adezyon, Hematolojik değerler.

### ABSTRACT

In this study, the aim was to determine the changes in some hematological parameters in rats undergoing laparotomy, with the application of Heparin and Pentoxifylline for the prevention of intra-abdominal adhesions. The research was conducted on 4 groups, using a total of 37 rats. In the study, the first group was designated as the sham (Sh) group, where laparotomy was performed, and 2 mL of 0.9% NaCl solution was administered intraperitoneally. Laparotomy was performed on rats in the Control (K), Heparin (H), and Pentoxifylline (PTX) groups. After the procedure, the K group received 2 mL of 0.9% NaCl solution, the H group received 500 IU of heparin, and the PTX group received Pentoxifylline, all administered intraperitoneally, followed by closure of the laparotomy area. On the 14th day of the application, laparotomy was performed on all rats in the groups, and the degree of adhesion formation was assessed. Hematological values were examined in blood samples taken from the rats. In the study, a statistically significant difference was found in the mean erythrocyte level ( $p<0.05$ ) among the groups, and this difference was determined to be statistically significant between the Sh group and the K, H, and PTX groups. The leukocyte level ( $p<0.001$ ) was found to be statistically significant in the Sh group compared to the other groups. Hematocrit level ( $p<0.05$ ) was lower in the K group compared to the other groups, and the difference was found to be statistically significant. The average red blood cell volume ( $p<0.05$ ) was found to be statistically significant between the Sh and H groups. The difference in neutrophil count ( $p<0.05$ ) among the groups was observed to be statistically significant. In other blood parameters, differences were observed among the groups, but these differences were not statistically significant. While Heparin and Pentoxifylline were observed to reduce adhesion formation, changes in hematological values were detected, but not all parameters showed significant alterations.

**Keywords:** Rat, Heparin, Pentoxifylline, Adhesion, Hematological parameters.

*Bu çalışmada etik kurul izin belgesi alınmıştır.*

<sup>1</sup> Doç. Dr. Halil ŞİMŞEK, Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, hsimsek@bingol.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-9637-1265

<sup>2</sup> Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, asdurmus@firat.edu.tr, ORCID No: 0000-0003-4873-5690

<sup>3</sup> Prof. Dr. Hamit YILDIZ, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, hyildiz@firat.edu.tr, ORCID No: 0000-0001-7858-5123

**İletişim/Corresponding Author:**

Halil ŞİMŞEK

**Geliş Tarihi/Received:**

15.11.2023

**E-posta/E-mail:**

hsimsek@bingol.edu.tr

**Kabul Tarihi/Accepted:**

15.12.2023

**Yayın Tarihi/Published:**

31.12.2023

## GİRİŞ

Adezyon, karın içi bölgede normal durumda birleşik halde bulunmayan seröz zar ile çevrilmiş olan organlarda meydana gelen yaralanma ya da cerrahi uygulamalar sonrası komşu organlarda oluşan anormal yapışmalardır (1). Adezyonların oluşmasında endokrin, genetik ve bir takım çevresel etkenler kadar immün sistemde meydana gelen değişimlerinde önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (2,3).

Cerrahi uygulamalarda yapılan laparotomiler karın içi adezyon oluşumlarına bağlı olarak ikincil problemlere de neden olduğundan bu durum önemli düzeyde ekonomik kayıplara yol açmaktadır (4). Yapılan uygun cerrahi tekniklerin yanında intraabdominal uygulamalara bağlı oluşabilecek adezyonların önlenmesinde son yıllarda çok sayıda farmakolojik ajanlar ve değişik fiziksel bariyerlerin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (5).

Bu çalışmalarda; adezyonların önlenmesinde pepsin, steroidler, dekstran, heparin, tripsin, povidon, nonsteroid antiinflamatuvarlar, E vitamini, streptokinaz, oktreoid, antihistaminikler, fosfolipid, melatonin, selüloz, jelatin, gümüş ve altın tabak gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır (6,7). Bütün bu çalışmalara rağmen cerrahi uygulamalarda oluşan intraabdominal adezyonların önlenmesinde kesin bir tedavi şekli olarak belirlenmiş yöntem bulunmamaktadır. Araşidonik asit, nitrik oksit, sitokin ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin çok sayıda inflamasyon aracılı postoperatif adezyon oluşumuna katılabilmektedir (8).

Heparin, uzun zamandan beri profilaktik ve terapötik bir antikoagülan madde olarak kullanılmıştır (9). Adezyonların önlenmesi için heparin travmaya bağlı oluşan hemoraji neticesinde koagüle olması sonucu başlayan adezyon oluşumunun önlenmesinde koagülasyon önleyici bir ajan olarak kullanılması ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (10). Ayrıca heparin, derin ven trombozunun önlenmesinde ve tedavisinde yaygın şekilde kullanılan bir antikoagülan ürün olduğu teorik olarak fibrin oluşumunu ve bunun sonucunda adezyogenezini önemli ölçüde durdurduğu için laboratuvar çalışmalarında adezyon önlemede kapsamlı bir şekilde kullanılmaktadır (11). Yapılan birçok araştırmada, heparinin postoperatif adezyonların önlenmesinde önemli ölçüde etkili olduğu ortaya konulmuştur (12).

Canlı organizmada hem inflamatuvar hücrelerin ve hem de bu hücrelerin meydana getirdiği bir takım salgı ürünleri endometriyozisin patofizyolojisinde rol oynadıkları bildirilmektedir. Meydana gelen endometriyozis olgularında aktif olarak bulunan makrofajlar, endometriyotik lezyonlar ile peritonda mezotelyal hücreler ve ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) ile interlökin'in (IL) de aralarında bulunduğu birçok sitokinler salgılanmaktadır (13,14).

Salgılanan bu sitokinlerin modülasyonu, hastalığın gidişatını değiştirebilmektedir. Pentoksifilin doğrudan tedavide kullanılan klasik bir anti inflamatuvar bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Ancak Pentoksifilin önemli düzeyde inflamatuvar hücre görevini yaptığı da ifade edilmektedir. Pentoksifilin makrofajlar ve nötrofillerin TNF ve IL-1'e olan inflamatuvar yanıtlarını *in vitro* olarak zayıflattığı bildirilmektedir (15). Pentoksifilin vazodilatör etkisinin olduğu ve mikro dolaşımdaki kan akışını iyileştirdiği, trombosit agregasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu azalttığı,

trombolitik etkiyi artırdığı ve böylelikle küçük damar tıkanıklığını önlediği ifade edilmektedir (16).

Yaptığımız bu çalışmada, heparin ve pentoksifilin cerrahi uygulamalara bağlı olarak oluşan adezyon ve hematolojik değerlerdeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

### Hayvan Materyali

Bu çalışma, canlı ağırlığı 200-220 gr olan, 4-5 aylık, 37 adet Sprague Dawley dişi rat üzerinde yapıldı. Gruplar, ratların 15 günlük uyum sürecinden sonra oluşturuldu. Araştırma uygulamaları, laboratuvar hayvanlarında bakım ve kullanım kurallarına uygun olacak şekilde yapıldı. Ratlar 21-24°C sıcaklık ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde bir uygulamaya tabi tutuldu, yem ve su ad-libitum olarak verildi.

### Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma Fırat Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 03.09.2008 tarih ve 13/62 numara ile onay alındı ve uygulamada Yerel Etik Kurulu ilkelerine uyuldu.

### Çalışma Grupları

Ratlar, alıştırma döneminden sonra Sham (Sh) grubu=7, kontrol (K) grubu=10, heparin (H) grubu=10 ve pentoksifilin (PTX) grubu=10 adet olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı.

### Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Ratlar, 85 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 6 mg/kg ksilazin (Rompun®) ile anesteziye tabi tutuldu. Anesteziyi takiben steriliteye dikkat edilerek 3 cm'lik orta hat insizyon ile laparotomi yapıldı. Sham grubu ratlarına sadece laparotomi yapıldı ve laparotomi sonrası intraperitoneal olarak %0,9 2 mL NaCl solüsyonu verildi. Diğer 3 grup olan; kontrol, heparin ve pentoksifilin grubundaki ratlar için ince bağırsak geri çekilmek sureti ile uterus açığa çıkarıldı ve sol uterus boynuzunun ve sol karın duvarının antimezenterik yüzeylerinde hafif kanamalar görünene kadar yüzeysel olarak kazındı ve daha sonra sırasıyla kontrol grubuna 2 mL %0,9 NaCl solüsyonu, heparin grubuna (500 IU heparin (Nevparin®) ve PTX grubuna ise Pentoksifilin (Trental ampul®) damlatıldı ve operasyon bölgesi periton ve kas tabakaları emilebilir materyallerle ve cilt 4/0 ipek iplikle dikilerek kapatıldı. Hayvanların postoperatif bakımlarına devam edildi bu bakım işlemi 14. güne kadar devam etti. Tüm gruplardaki ratlara yeniden anestezi uygulanarak laparotomi yapıldı ve uygulama bölgesinde meydana gelen adezyon oluşumu derecelendirildi (17) (Tablo 1).

**Tablo 1. Postoperatif Yapışıklıkların Derecelendirilmesi**

Evre	Yapışma Derecesi
0	Yapışıklık yok.
1	Organların ya da organlar ile karın duvarının arasında sadece bir yapışıklık band var.
2	Organların ya da organlarla karın duvarı arasında iki yapışıklık band var.
3	Organların ya da organlar ile karın duvarının arasında ikiden daha fazla bant var veya karın duvarında yapışıklık görülmesizin bağırsakların tümünde kitle meydana gelmesi.
4	Yapışmayı gösteren bandların sayısı ve sıklığına bakılmaksızın organın karın duvarına yapışmış olması.

### Kan Örneklerinin Alınması

Uygulama sonrasında ratlar 12 saat aç bırakıldıktan sonra ketamin ksilazin anestezisi uygulandı, kalpten punksiyon yapılmak sureti ile EDTA'lı tüplere yaklaşık (4-6 ml) kan örnekleri alındı. Kanlar soğuk zincir altında kısa süre içinde laboratuvara getirildi ve analizleri yapıldı.

## Hematolojik Parametrelerin Tayini

Alınan örneklerde, alyuvar sayımında; kan Hayem eriyiği kullanılarak 200 kat sulandırıldı, akyuvar sayımında ise; Türk eriyiği kullanılarak 10 kat sulandırıldıktan sonra Thoma lamında sayım yapıldı. Hematokrit değeri, mikrohematokrit yöntemine göre yapıldı (18,19).

Hemoglobin konsantrasyonu ise Cyanmethemoglobin metoduna göre spektrofotometrik yöntemle tespit edildi (20). Hazırlanan frotiler May Grünwald-Giemsa boyamasından sonra değişik mikroskobik alanlarda 200 lökosit sayıldı ve farklı lökosit oranı hesaplanarak % olacak şekilde belirlendi. Wintrobe alyuvar endeksi değerlerinin belirlenmesinde; OAH, OAHb ve OAHbD düzeyleri, alyuvar sayısı, Ht değer ve Hb oranlarından hesaplanmak sureti ile belirlendi (18-21).

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analiz için SPSS 15,0 paket programı kullanıldı. Yapışma skoru verileri Kruskal-Wallis testi kullanılarak analiz edildi, hematolojik veriler ise tek yönlü ANOVA ile grup içi farklılıkların derecesi ise Duncan testi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar, ortalama ± standart hata olacak şekilde gösterildi. Anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi (22).

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonrasında yapışıklık ortalama skorları, Sh, K, H, PTX gruplarında sırası ile  $0,28 \pm 0,18$ ,  $1,90 \pm 0,37$ ,  $0,50 \pm 0,30$  ve  $1,10 \pm 0,23$  olarak gözlemlendi.

Sh grubu yapışıklık skoru kontrol ve PTX gruplarından önemli düzeyde istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunda yapışma skoru heparin grubundan önemli derecede istatistiksel açıdan yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (23) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Yapışma Dereceleri

Gruplar	Derece					Ortalama
	0	1	2	3	4	
Sh (n=7)	5	2	-	-	-	$0,28 \pm 0,18^a$
K (n=10)	1	3	3	2	1	$1,90 \pm 0,37^b$
H (n=10)	7	2	-	1	-	$0,50 \pm 0,30^{ac}$
PTX (n=10)	2	5	3	-	-	$1,10 \pm 0,23^{bc}$

Ortalama  $\pm$ SH olarak gösterilmiştir. <sup>abc</sup>Aynı sütunda yer alan farklı harfleri gösteren değerler birbirinden farklıdır ( $p < 0,05$ ).

Çalışmada, kan parametrelerinin yapılan istatistiksel analizi sonrasında gruplar arasında ortalama eritrosit konsantrasyonunda farkın olduğu; sham grubu ile kontrol, heparin ve pentoksifilin grupları arasındaki bu farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu saptandı. Lökosit konsantrasyonlarında sham grubunda diğer gruplardan yüksek olduğu ve istatistiksel yönden önemli olduğu gözlemlendi. Hematokrit düzeyinin kontrol grubunda diğer gruplardan düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Ortalama alyuvar hacminin sham grubu ile heparin grubu arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu saptandı. Nötrofil sayısında gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlemlendi. Ancak diğer kan parametrelerinde ise gruplar arasında farkın bulunduğu ancak bu farkın ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 3). Tüm mücadelelere rağmen karın ameliyatı sonrası organ yapışıklıkları günümüzde önemli bir sorun olarak devam etmektedir (24). Bu yapışıklıklar sıklıkla bağırsak tıkanıklığı, ileus, kronik karın ağrısı, kısırlık ve bazı sistemik enfeksiyonlar gibi komplikasyon risklerini artırmaktadır (25).

Heparin etkili bir antikoagülan madde olup, düşük molekül ağırlıklı heparinin lokal olarak peritoneal bölgede uygulaması ile adezyon olmaksızın iyileşmenin gözlemlenebildiği belirtilmektedir (10,26). Pentoksifilin *in vitro* ve *in vivo* olarak fagositoz, toksik oksijen ürünleri ve granülositlerden kaynaklanan proteolitik enzimlerin üretimini engelleyerek adezyon oluşumunu

engellediği belirtilmektedir (27). Peritoneal adezyonların oluşturulması için birçok deneysel model kullanılmaktadır (28,29). Bu çalışmada uterus boynuzu modeli abdominal cerrahi uygulamalarında en yakın bir uygulama modeli olmasından dolayı tercih edildi (29,30).

**Tablo 3. Bazı Hematolojik Parametreler**

Parametreler	Gruplar			
	SH (n=7)	K (n=10)	H (n=10)	PTX (n=10)
Eritrosit (10 <sup>6</sup> /µl)	7,07±0,93 <sup>a</sup>	7,31±0,11 <sup>b</sup>	7,57±0,14 <sup>b</sup>	7,53±0,80 <sup>b</sup>
Lökosit (10 <sup>3</sup> /µl)	6,93±0,61 <sup>c</sup>	6,70±0,69 <sup>d</sup>	6,45±0,56 <sup>d</sup>	6,68±0,12 <sup>d</sup>
Hb (gr/dl)	1,65±0,14	13,64±0,10	13,86±0,12	13,85±0,19
Hct (%)	40,00±0,57 <sup>ab</sup>	39,70±0,39 <sup>a</sup>	40,50±0,45 <sup>ab</sup>	40,90±0,34 <sup>b</sup>
OAH (fl)	56,61±1,16 <sup>b</sup>	54,33±0,35 <sup>ab</sup>	53,61±0,28 <sup>a</sup>	54,37±0,32 <sup>ab</sup>
OAHbD (pg)	19,31±0,27	18,69±0,84	18,36±0,81	18,41±0,79
OAHb (gr/dl)	34,14±0,44	34,40±0,35	34,26±0,34	33,88±0,46
Nötrofil (%)	25,50±1,52 <sup>a</sup>	26,70±1,01 <sup>ab</sup>	27,00±0,44 <sup>b</sup>	28,00±0,55 <sup>b</sup>
Eosinofil (%)	3,06±1,22	1,60±0,16	1,70±0,21	1,80±0,20
Basofil (%)	0,66±0,33	0,50±0,16	0,70±0,15	0,80±0,13
Lenfosit (%)	66,50±1,85	69,10±1,06	68,50±0,86	67,50±0,56
Monosit (%)	<b>2,50±0,61</b>	<b>2,10±0,31</b>	<b>2,10±0,27</b>	<b>1,90±0,17</b>

Ortalama±SH; (a,b) (p < 0.05), (c,d), (p < 0.001). Aynı satırda yer alan farklı harfleri gösteren değerler birbirinden farklıdır.

Yapılan çalışmalarda intraperitoneal heparin uygulaması, tedavi uygulaması yapılmayan kontrollere kıyasla sıçan uterin boynuzlarında adezyon oluşumunun belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir (9,29). Diğer taraftan pentoksifilin doku oksijenasyonunu ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ve proinflatuarstkin üretimini, kemotaksiyi, trombosit agregasyonunu, makrofajlar tarafından tümör nekroz faktörü üretimini ve nötrofillerinde granülasyonunu inhibe ettiği belirtilmektedir (31). Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uterus boynuz modelinde PTX'in birincil yaralanmadan kaynaklı yapışma olgularını azalttığı bildirilmiştir (28,30,31).

Yapılan başka bir çalışmada ise intraperitoneal pentoksifilin uygulamasının kontrol grubuna göre adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (32). Heparinin farklı dozlarda kullanımı ile adezyon oluşumunun önlenmesinde etkisinin belirlenmesi için yapılan çalışmada tüm çalışma gruplarında adezyon oluşumu oranı kontrol grubuna göre daha az olduğu gözlenmiştir. Yapışmanın derecesi ile ilgili puanlamada gruplar arasında istatistiksel yönden farkın ortaya çıkmadığını saptamışlardır (33). Yaptığımız bu çalışmada PTX ile yapılan tedavi sonrası uygulama yapılan bölgelerde yapışmanın kısmen de olsa azaldığı gözlenmiştir. Cerrahi uygulamalara bağlı olarak ameliyat sonrasında operasyon bölgesinde makrofaj sayısı artmakta ve hücre fonksiyonlarında birtakım değişiklikler gözlenmektedir (34). Yaptığımız bu çalışmada, eritrosit konsantrasyonu sham grubu ile diğer gruplar arası farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı. Lökosit konsantrasyonunun ise sham grubu ile diğer gruplar arası farkın önemli olduğu gözlemlendi. Hematokrit değerinin ise kontrol grubu ile diğer gruplar arası farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edildi. Bunun yanında nötrofillerin sham grubu ile diğer gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. Burada nötrofiller özellikle bakteri ve mantarlarca meydana getirilen enfeksiyonlara karşı konağın savunmasında önemli etkisi vardır. Burada nötrofiller inflamasyon bölgesine göç ederler ancak bu göç bakteri ürünleri, inflamatuvar sitokinler ve diğer faktörler tarafından başlatılır (35). Lökositler adezyon oluşumuna bağlı şekillenen inflamasyon bölgesine tam olarak mobilize olamamalarından dolayı, canlı organizmanın yaşamını tehdit edebilen ve ciddi oranda tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilmektedir. Yani periferde nötrofil konsantrasyonu normal değerinin 20 katına kadar ulaşmış olmasına rağmen enfekte olmuş bölgede yeterli sayıda nötrofiller bulunamamaktadır. Bu durumda canlı organizma için önemli risk oluşturmaktadır. Adezyon bölgesinde hücrelerin en önemli fonksiyonu hücre-hücre bağlantısı, enfekte bölgeye immün cevap olarak lökosit hücrelerinin göç etmesi ve hücreler arasında *snaptik* bir bağlantı kurularak haberleşmenin sağlanması ile olmaktadır (36,37). Ayrıca; hücrelerin

çoğalmas ve olay yerine göç etmesi gibi önemli hareketlerin başlatılması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer meydana getirmesi de adezyon molekülleri katkısı ile meydana gelmektedir (38-40). Yapılan literatür taramalarında adezyonlar ilgili spesifik hematolojik parametreler üzerine yapılmış çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak yapılan bu çalışmada, eritrosit konsantrasyonunun sham grubuna nazaran diğer gruplarda daha yüksek oranda olması adezyon oluşumuna bağlı olarak hematopoetik sitemden fazla oranda eritrosit üretilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada intraperitoneal olarak meydana gelen adezyonların önlenmesinde heparin ve pentoksifilin kullanılması ile intraperitoneal adezyonların azalmasına önemli katkı sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan bu uygulama neticesinde cerrahi müdahale sonrası hematolojik değerlerde değişimin olduğu ancak tüm parametrelerde bu değişimin meydana gelmediği saptanmıştır.

Canlı organizmanın yaşamını devam ettirebilmesinde hangi sebepten olursa olsun meydana gelebilecek adezyon oluşumlarının minimize edilmesinde değişik koruyucu faktörler kullanılsa da bu faktörlerden heparin ve pentoksifilininde önemli bir koruyucu etken olduğu gözlenmiş olup sonuç olarak abdominal operasyonlara bağlı yapışıklıkları önlemede bu ajanların kullanılması önerilmektedir.

**Finansal Kaynak:** Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 4545-4553.
2. Houston DE, Noller K, Melton LJ, Selwyn BJ. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1988; 31(4): 787- 800.
3. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30(1): 1-19.
4. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43: 1297-1299.
5. Remah MK. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150: 111-118.
6. Nehéz L, Vödrös D, Axelsson J, Tingstedt B, Lindman B, Andersson R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: Effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 1118-1123.
7. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19(2): CD001298.
8. Galili Y, Ben Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg.* 1998; 175: 30-32.
9. Bahadır L, Oncel M, Kement M, Sahip Y. Intra-abdominal use of taurolidine or heparin as alternative products to an antiadhesive barrier (Seprafilm®) in adhesion prevention: An experimental study on mice. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50: 2209-2214.

10. Arıkan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakuşa, A, Uzun H, Kemik Ö, Daduk Y, Aydın S, Purisa S. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg*. 2005; 189: 155-160.
11. Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des*. 2008; 72: 455-482.
12. Kutlay J, Ozer Y, Isik B, Kargici H. Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesions. *World J Pediatr Surg*. 2004; 28: 662-665.
13. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, Vanrell JA. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: A pilot randomized clinical trial. *Humn Reprod*. 1997; 12(9): 2046-2050.
14. Aytan H, Caglar P, Uygun D, Zeteroglu S, Batioglu S. Effect of immunomodulator leflunamide on the induction of endometriosis in experimental rat model. *Fertil Steril*. 2007; 87(3): 699-702.
15. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, Mandel GL. Inhibition of the inflammatory action of IL-1 and TNF on neutrophils by pentoxifylline. *Infect Immun*. 1988; 56(7): 1722.
16. Okumura AS, Rodrigues LE, Martinelli R. Pentoxifylline in ischemia-induced acute kidney injury in rats. *Renal Failure*. 2009; 31: 829-832.
17. Nair SK, Bhat IK, Aurora AR. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Arch Surg*. 1974; 108: 849-853.
18. Konuk T. *Pratik fizyoloji I*. Ankara: Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Yayınları. 1975.
19. Schalm OW. *Veterinary hematology*. Philadelphia, Lea and Febiger. 1971.
20. Cannan RK. Hemoglobin (As Cyanmethemoglobin) in blood. *Clinical Chemistry*. 1958; 4: 246-251.
21. Yıldız H, Şimşek H. İneklerde östrüs siklusunun farklı dönemleri boyunca bazı hematolojik değerler. *Turk J Vet Anim Sci*. 2003; 27: 1305-1309.
22. Sümbüloğlu K, & Sümbüloğlu V. *Biyostatistik*. Özdemir Basım Yayım ve Dağıtım LTD. Şti. 1995.
23. Şimşek H, Durmuş AS, Yıldız H, Özçelik M. Surgery-induced changes in erythrocyte and plasma lipid peroxidation, enzymatic and non-enzymatic antioxidants of female rats: Protective role of heparin and pentoxifylline. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2018; 46: 1619.
24. Perry JF, Smith AG, Yonethiro EG. Intestinal obstruction caused by adhesion. *Annals of Surgery*. 1995; 142: 810-816.
25. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med*. 1992; 37(2): 107-121.
26. Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of post surgical adhesions in a standardized rabbit model. II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil*. 1991; 36(5): 296-301.
27. Yovich JM, Ediringhe WR, Cummins JM, Yovich JL. Influence of pentoxifylline in pelvic peritoneal macrophages. *Fertility and Sterility*. 1990; 46: 715-722.
28. Lai HS, Chu SY, Chen Y, Wu CH, Lin LT. Effect of pentoxifylline on intraperitoneal adhesion after intestinal resection in rats. *J Formos Med Assoc*. 1994; 93: 911-915.
29. Basbug M, Aygen E, Tayyar M, Kaya E, Narin F, Oktem O. Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 78: 109-112.
30. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P, Roy S. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, prevents postsurgical adhesion reformation in rabbits. *Obstetrics & Gynecology*. 1990; 75: 926-928.

31. Tarhan O, Barut I, Sütçü R, Akdeniz Y, Aktürk O. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2006; 209: 249-255.
32. Hernandez Villaroel LA, Cesin L, Fernandez H. Pentoxifylline effects on the formation of postoperative peritoneal adhesions in rats. *Rev Cient Cienc Méd.* 2016; 19(1): 5-11.
33. Kement M, Censur Z, Oncel M, Büyükkuroğlu ME, Gezen FC. Heparin for adhesion prevention: Comparison of three different dosages with seprafilm in a murine model. *Int J Surg.* 2011; 9: 225-228.
34. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: Etiology, pathophysiology and clinical significance. *Recent advances in prevention and management. Dig Surg.* 2001; 18: 260-273.
35. Yang KD, Hill RH. Neutrophil function disorders: Pathophysiology, prevention and therapy. *J Pediatr.* 1991; 119(3): 343-354.
36. Rahman J, Meilsp J. Dynamic exercise leads to an increase in circulating ICAM-1 further evidence per adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain Behav Immun.* 1997; 11: 343-351.
37. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre adezyon molekülleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 1999; 19: 362-365.
38. Peach RJ, Hollenbaugh D, Stamenkovic I, Aruffo A. Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J Cell Biol.* 1993; 122: 257-264.
39. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunology Today.* 1993; 14: 99-102.
40. Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2002; 22: 313-327.