



Derleme Makale / Review Article

**CERRAHİ ADEZYONUN ÖNLENMESİ İÇİN YENİ BİR YAKLAŞIM:
NANOLIFLİ CERRAHİ ADEZYON BARIYERLERİ**

**Şerife ŞAFAK¹
Esra KARACA^{2*}
R. Gözde ÖZALP³**

¹Namık Kemal Üniversitesi, Tekstil Mühendisliği Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi, Tekstil Mühendisliği Bölümü, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Gönderilme Tarihi / Received: 15.02.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2017

ÖZET: Adezyonlar; seröz zarı ile çevrili olan organların, yaralanmalarını takiben aralarında meydana gelen anormal birleşmelerdir. Karın içi operasyonları, karın zarı iltihabı, çikolata kisti, radyasyon ve kanser gibi nedenlerle organlar birbirlerine ya da karın duvarına yapışabilirler. Adezyonlar; bağırsak tıkanıklıklarının yanı sıra kronik karın ağrısına ve kısırlığa da neden olmaktadır. Adezyon oluşumu ve komplikasyonlarının tedavisi ise, ciddi iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Karın içi yapışıklıkların azaltılması veya önlenmesi için çalışmalar devam etmekte ve ortaya konan ürünler milyon dolarlık sağlık pazarı oluşturmaktadır. Nanolifli yüzeyler, sahip oldukları geniş spesifik yüzey alanı ve nano gözenekli yapısı sayesinde; oksijen ve hava geçirgenliği sağlarken, bakterilere karşı bariyer özelliği sergilemektedir. Bu nedenle, son yıllarda biyomedikal alanda özellikle tercih edilmektedir. Bu çalışmada; cerrahi uygulamalarda adezyonun önemi ortaya konulmuş ve nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım potansiyeli tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Cerrahi adezyon, adezyon bariyeri, nanolifli yüzey*

**A NEW APPROACH FOR THE PREVENTION OF SURGICAL ADHESION:
NANOFIBROUS SURGICAL ADHESION BARRIERS**

ABSTRACT: Adhesions are the abnormal sticking of organs which are covered by serous membranes after injuries. Abdominal organs can stick together or to the peritoneal cavity due to abdominal operations, peritonitis, endometriosis, radiation and cancer. Adhesions can also cause intestinal obstruction, chronic abdominal pain and infertility. Occurrence of adhesion and treatment of its complications are causing economic loss and loss of serious work power. Attempts to decrease or prevent the peritoneal adhesions are studied and curing materials make a million dollar market. Nanofibrous mats, thanks to their large specific surface area and nano porous structure; have oxygen and air permeability, but exhibit barrier properties against bacteria. For this reason, they are especially preferred in the biomedical field in recent years. In this study, the importance of adhesion in surgical applications was put forward and the usage potential of nanofiber surfaces as adhesion barriers were discussed.

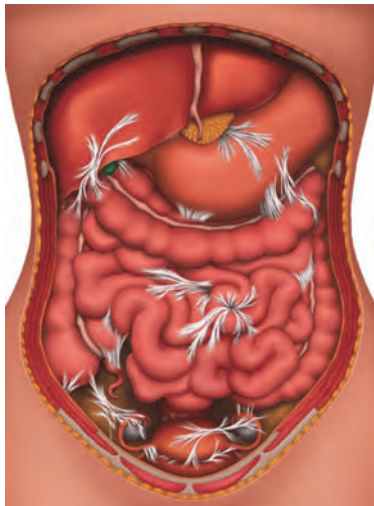
Keywords: *Surgical adhesion, adhesion barrier, nanofibrous mat*

* **Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** ekaraca@uludag.edu.tr
DOI: 10.7216/1300759920172410608, www.tekstilvemuhendis.org.tr

1. GİRİŞ

Adezyonlar; özellikle karın içi bölgede normalde birbirleri ile birleşik halde bulunmayan ve seröz zarla çevrili organların yaralanma veya cerrahi operasyonları takiben aralarında ve/veya komşu organlarla meydana gelen anormal yapışmalar olarak tarif edilmektedir. Karın boşluğu ameliyatları sonrası ortaya çıkan adezyonlar; ilk kez 1872 yılında bir tümör alma operasyonu sonrası oluşan bağırsak tıkanıklığına bağlı ölüm nedeniyle, Bryant Ovarian tarafından rapor edilmiştir. Adezyonların görülüş sıklığı, cerrahi operasyonların sayısındaki artışla doğru orantılı olarak artmaktadır. Adezyonu olan hastaların % 93'ü karın boşluğu bölgesinde cerrahi bir operasyon geçirmiştir. Ameliyat sonrası karın içi adezyon oluşma oranları % 64-97 arasındadır. Açık jinekolojik girişimler sonrası bu oran % 97'lere çıkabilmektedir [1-3].

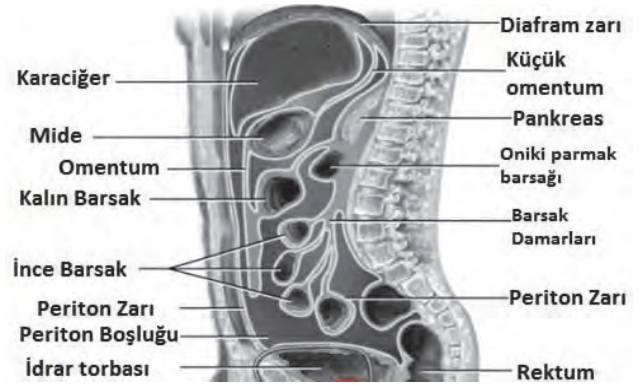
Karın içi adezyonlar (Şekil 1); kronik abdominal ve pelvik ağrıya, organ tıkanıklıklarına (bağırsak, yumurtalık tüpleri, böbrek akıtıcı kanalları vb.) ve fonksiyonel bozukluklara yol açmakta, bunun sonucu olarak da yeni ameliyatlara yapılmasına neden olmaktadır. Adezyon açma operasyonları uzun süren operasyonlardır ve anestezi ve hastanede kalış süresi uzar. Ameliyat; hastanın kan kaybı, mesane ve bağırsak gibi organ yaralanmaları, bağırsaktan farklı bir organa veya cilde sızıntı olması, zedelenmiş bağırsağın bir bölümünün veya tamamının çıkartılması gibi birçok olumsuz komplikasyona neden olabilir. Bu nedenle karın içi adezyonun engellenmesi cerrahi operasyonlar esnasında çok önem verilen bir husustur [4-10].



Şekil 1. Karın içi adezyonların şematik gösterimi [11]

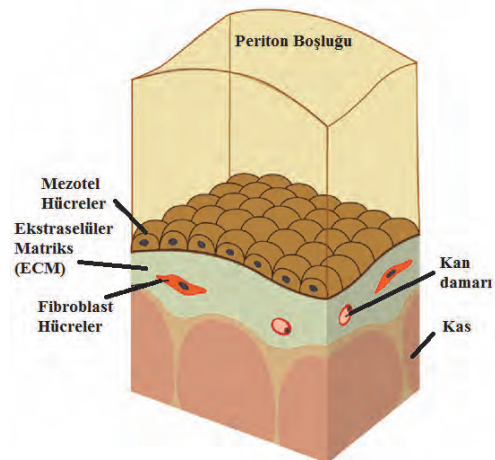
2. CERRAHİ ADEZYON OLUŞUMUNUN SEBEPLERİ

Göğüs ve karın boşluğu seröz zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton (karın zarı) adı verilir. Periton, vücudun en büyük seröz zarıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m^2 olup, deri yüzeyine yakındır. Periton normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur (Şekil 2) [12, 13].



Şekil 2. Karın bölgesi iç organlarının şematik gösterimi [14]

Peritonun yüzeyi mezotel hücreler ile kaplıdır (Şekil 3). Mezotel hücrelerin altındaki tabakada kollajen ve peritonun hareketliliğini sağlayan elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Periton boşluğunda, mm^3 'te hücre sayısı 3000'den az, yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Hücrelerin büyük bir kısmını parçalanmış mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Dokuda enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir zar yapısında olup, salgılama ve emilim özelliği vardır [15, 16].



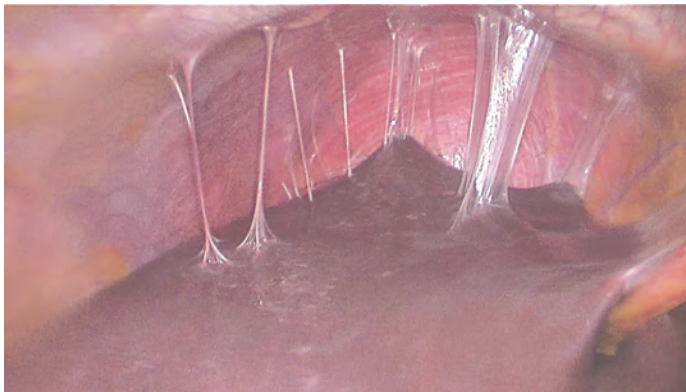
Şekil 3. Peritonun yapısı [17]

Periton çok ince bir yapıya sahiptir, uniform şekilde ve hızlı epitelizasyona (travma sonrası epitel hücrelerinin çoğalmasıyla oluşan yara iyileşmesinin son evresi) uğrar. Bu iki özellik adezyon oluşması veya engellenmesinde büyük önem taşımaktadır. Periton yüzeyi, ince ve narin yapısı nedeniyle travmalara karşı çok hassastır. Travmanın büyüklüğünden bağımsız olarak uniform ve hızlı reepitelizasyona uğramaktadır. Peritonda bir hasar olduğunda tüm yüzey aynı anda epitelize olmaya başlar, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan kademeli bir şekilde epitelize olmaz [4, 18].

Adezyon oluşumu; kanamadan bağımsız olarak zedelenmiş dokudan açığa çıkan doku faktörü (doku tromboplastini-Faktör

III) tarafından aktive edilen fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak “fibrin jel matrisi” ile başlamaktadır. Çözünabilir bir protein olan fibrinojen, dokularda ve kan sıvısında bulunur. Fibrinojen trombin ile reaksiyona girerek polimerize olur ve fibrin monomerlerini oluşturur. Fibrin polimeri, cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar ve başlangıçta çözünabilir durumdadır. Fibrin polimerleri uzun süre kalırlarsa, bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek çözünemez hale geçerek fibrin-jel matrisi oluşturur. Bu nedenle fibrin polimerlerinin temizlenmeleri gerekir [8, 19].

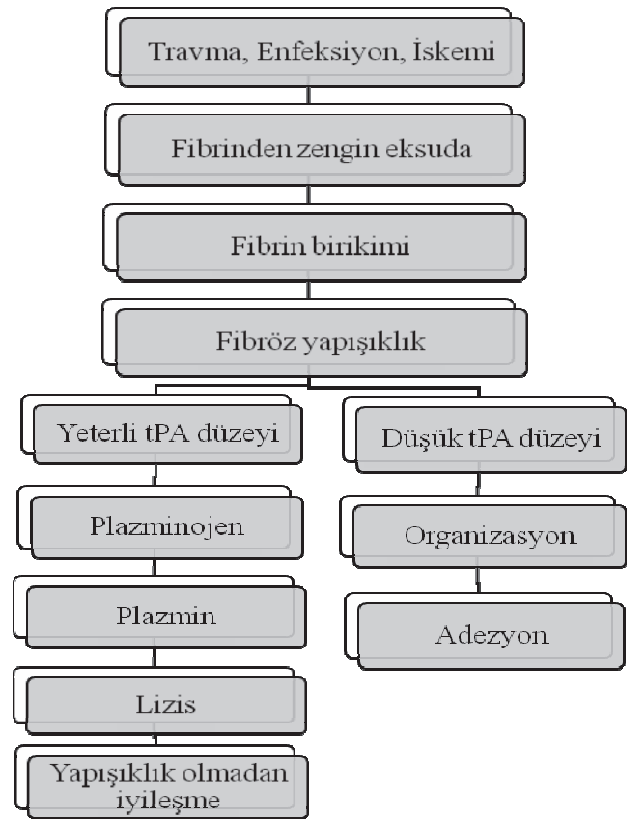
Periton bölgesinde oluşan travma ve iskemi durumunda doku faktörünün ortaya çıkmasıyla adezyon oluşumu başlar. Peritonun travma ve iskemiye cevabı çok hızlıdır. Peritonda oluşan hasarlı bölge dört saatte nötrofiller tarafından kaplanır ve tam anlamıyla iyileşme yaklaşık bir haftada gerçekleşir. Mezotel hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), adezyon oluşumuna karşı önemli bir doğal savunmadır. Mezotel hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden zengin oldukları için periton boşluğunda bulunan kan pıhtılaşmaz. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve *ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü* (uPA), plazminojenden plazmin ve *ürokinaz* enzimlerini aktifleştirir. Bu enzimler fibrin jel matrisini adezyon oluşumunda etkisi olmayan fibrine dönüştürür. Bu olay fibrinolitik aktivite olarak tanımlanır. Bölgedeki fibrinolizis (fibrin jel matrisin erimesi) yeterliyse, adezyonlar lizise (dağılma, erime) uğrarlar, eğer yeterli olmazsa adezyon oluşumuna yol açabilirler. Travma ve inflamasyon alanlarında, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)'nin seviyesi yükselir bu durum doku plazminojen aktivatörü ve *ürokinaz* tip plazminojen aktivatörün etkisini engelleyerek plazminin aktifleşmemesine böylece, fibrin jel matrisin varlığını sürdürmesine neden olur. Yetersiz kanlanma sonucunda dokuda oksijenin azalması fibrin lizisini önleyerek adezyonların gelişimine (Şekil 4) yol açmaktadır [16, 20].



Şekil 4. Gelişmiş adezyon [21]

Fibrin sağlıklı bir karın içi ortamında fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon (iltihaplanma) varlığında fibrinolitik enzimler aktif olmadığı için fibroblastlar çoğalarak kalıcı adezyonlar oluşmasına neden olur [22].

Yaralanmadan sonraki ilk 3 günde, çeşitli hücresel elementlerin fibrin matrisi ile birleşmesiyle adezyonlar oluşmaya başlar. Adezyon oluşumu fibrin matrisi ile başlar. Fibrin jel matrisi, yaralanma bölgesinde beyaz, yapışkan bir madde halindedir ve lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücreleri ile hücre artıklarını içerir. Seröz eksuda olarak adlandırılan bu sıvı yara onarımı için gereklidir ve ilk 3 saat içinde pıhtılaşarak komşu organlar arasında adezyonların oluşumuna neden olur. Başlangıçta yapışıklık yüzeyinde mezotel hücreler yoktur. Fibrin jel matrisin büyük kısmı fibrinolitik aktivite ile eriyerek absorbe olur. Eğer fibrinolitik aktive yetersiz kalırsa ve oluşan adezyon 3 gün ya da daha uzun sürede kalırsa fibrin jel matrisi içinde fibroblastik proliferasyon gelişerek kalıcı adezyonlara dönüşür. Mezotel tabakanın onarımı esnasında makrofaj ve lenfositler fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu uyaran büyüme faktörlerini sentezler. İlk dört günde fibrin matrisi, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmeye başlar ve 4. günde fibrin yerine çok sayıda fibroblast ve kollajen bulunur. Beşinci günde ise bölgede; organize olan fibrinle beraber, kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri ve endotel hücrelerini içeren küçük damarcıklar bulunur. 5-10. günlerde kollajen birikimi olur ve fibroblastlar adezyonlar içinde organize olmaya başlarlar. Yaralanmadan 1-2 ay sonra ise kollajen fibriller organize olurlar ve böylece adezyon, fibroz band yapısına olgunlaşır [13, 22, 23]. Böylece, adezyon oluşum mekanizması tamamlanır (Şekil 5).



Şekil 5. Adezyon oluşum mekanizması [6]

3. CERRAHİ ADEZYON OLUŞUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Cerrahi operasyonlarda oluşan doku hasarı, iskemi, periton bölgesinde fibrinolitik sistem yetersizliği, büyüme faktörleri, ameliyat ipliği materyalleri, yabancı cisimler ve enfeksiyonlar, karın içi adezyonların oluşumunu etkileyen faktörler olarak gösterilmektedir.

3.1. Cerrahi operasyonlarda doku hasarı

Periton çok ince bir yapıya sahiptir ve ince ve narin yapısı nedeniyle travmalara karşı çok hassastır. Özellikle cerrahi operasyonlarda kullanılan mekanik, termal, elektriksel uygulamalar ve lazer yöntemleri periton yüzeyindeki mezotel tabakada hasar oluşturmaktadır. Mezotel tabakada oluşan bu hasar iltihaplanmanın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır. Bu nedenle karın bölgesi operasyonlarda, cerrahi teknik travmaya izin vermeyecek şekilde dikkatle seçilmeli hassas ve etkin cerrahi teknikler uygulanmalıdır [24].

3.2. İskemi

Travma veya yaralanma sonucu pıhtılaşma veya mekanik bir etki nedeniyle vücudun bir bölgesindeki kanlanmanın yetersiz kalması iskemi olarak adlandırılır. İskemi durumunda hasarlı organ nekroza (doku ölümü) girmeden bu bölgede yeni damarlanmalar oluşmaktadır. Periton bölgesinde iskemik bir durum söz konusu olduğunda omentum ve çevre organlar, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşarak adezyonu geliştirirler. Gelişen adezyon içinde yeni damarlanmalar oluşur ve yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölge beslenerek hasarlı bölge nekroza girmekten korunur [25].

3.3. Periton bölgesinde fibrinolitik sistem yetersizliği

Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde adezyon oluşumu görülür. Özellikle iskemi ve iltihaplanma durumlarında tPA aktivitesi normal iken, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAI) salınımlarında artış görülür. Böylece fibrinolitik sistem aktivitesinin

azalmasıyla fibrin matriksin lizise (parçalanabilmesi) uğrayabilmesi için gerekli olan enzimler yeterince sentezlenemez [26, 27].

3.4. Büyüme faktörleri

Mezotel tabakanın onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu sağlayan büyüme faktörlerini (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-s (TGF-s) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) sentezlerler. Bu büyüme faktörleri yapışıklık oluşumunu arttırmaktadır [28, 29].

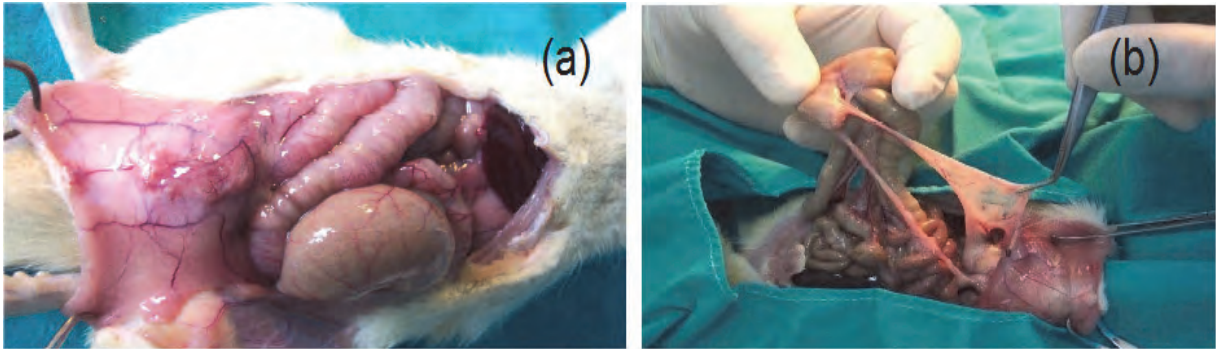
3.5. Ameliyat ipliği

Karın bölgesi cerrahi operasyonlarda kullanılan ameliyat ipliklerinin adezyona yol açtığı yapılan deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ameliyat ipliği periton bölgesinde iskemi ve nekrozu artırarak fibrinolitik aktivitenin azalmasına sebep olmaktadır. Ayrıca ameliyat iplikleri yabancı cisim enfeksiyonlarına neden olurlar. Ameliyat ipliği üzerinde bulunan gözenekler bakterilerin yerleşimine imkân sağlayarak enfeksiyonlara neden olabilirler. Katgüt ileri derecede, vicryl ve ipek orta derecede, polipropilen ameliyat iplikleri ise az derecede adezyona sebep olmaktadır [7, 30].

3.6. Yabancı materyaller

Cerrahi müdahale esnasında karın içine etki eden her türlü yabancı cisim, granülasyon oluşumuna sebep olduğu için adezyon oluşturur. Cerrahi eldivenlerdeki talk pudrası (magnezyum silikat), nişasta pudrası (magnezyum oksit), kullanılan tamponlardan düşen pamuk parçacıkları ve özellikle fitik onarımında kullanılan meshler adezyona sebep olan çeşitli etkenlerdir. Literatürde cerrahi operasyon sonrası oluşan adezyon olgularının % 69'unda yabancı cisim varlığı tespit edilmiştir [25, 30].

Mesh yapıları karın içerisinde yabancı cisim reaksiyonu oluşturabilmekte ve bunun sonucunda adezyonlar meydana gelmektedir. Günümüzde en sık kullanılan polipropilen mesh olup, özellikle ince bağırsaklarda yoğun adezyonlara sebep olabilmektedir [2, 3, 31]. Malçık (2009) tarafından yapılan deneysel çalışmada, adezyonsuz ve meshin sebep olduğu adezyonlu karın bölgesi Şekil 6'daki gibi gösterilmiştir.



Şekil 6. Karın bölgesindeki adezyonsuz doku (a), meshin sebep olduğu adezyonlu doku (b) [31]

3.7. Enfeksiyonlar

Bakteriler; periton dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılayarak, doku hasarı, iskemi ve iltihaplanmaya sebep olurlar. Bu durumda da yapışıklık oluşumu görülebilir. Fibrinolitik aktivite ile lizise uğrayan adezyonlar üç günden daha uzun sürerse fibroblastik proliferasyon sonucu kalıcı adezyonlara dönüşebilir [32].

4. ADEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLEMESİ

Literatürde adezyon önlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen temel yaklaşımlar; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon önleyici ilaçların kullanılması ve iyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır [33, 34].

4.1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi

Uygulanan cerrahi teknik, adezyon oluşumunda oldukça etkilidir. Adezyonu önlemek adına bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipülasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve ölü dokuların uzaklaştırılması, dokuda yetersiz kanlanma ve su kaybına bağlı kurumanın önlenmesi, bakteri girişinin minimum düzeyde tutulması şeklinde sıralanabilir. Kesi bölgesinin kapatılmasındaki yaklaşım da adezyon oluşumunu etkilemektedir. Karın bölgesinde iç organlar ile kesi bölgesi arasında omentum yayılması, özellikle ince bağırsakların batın duvarına yapışmasını azaltmaktadır. Periton bölgesinde kullanılan ameliyat iplikleri de büyük ölçüde adezyon oluşumuna sebep olurken bazı cerrahlar peritonu dikmeden kesi bölgesini kapatmaktadır. Periton dikilmeden bırakıldığında kesinin açılma oranının, dikildiği durumdakinden daha yüksek olmadığı ileri sürülmektedir. Ayrıca operasyonlar esnasında pudrasız eldiven kullanılması adezyon oluşum riskini azaltmaktadır [12, 35].

Ancak iyileşme sürecinde karın içi bölgenin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası göz önüne alındığında; cerrahi teknikle yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojik gelişmelerin adezyon oluşumunu önlemeyip sadece azaltabileceği ileri sürülmektedir [25, 35, 36].

4.2. Adezyon önleyici ilaçların kullanılması

Adezyonu önlemek için kullanılan ilaçlar ya iltihabi olaylara ya da adezyon oluşturan etkenlere (enfeksiyon, endotoksin, eksuda vb.) yöneliktir. İlaç kullanımında bazı sorunlar vardır. Öncelikle ilaçların adezyon alanına ulaşması kolay ve başarılı olmayabilir çünkü hasarlı ve iskemik doku alanlarında yeterli kanlanma olmadığı için ilaç bu bölgeye etkin bir şekilde ulaşamaz. Ayrıca, periton zarının çok hızlı bir absorpsiyon mekanizmasına sahip olması nedeniyle ilaçların etkinliği ve yarılanma süresi azalır. İlacın adezyona özel olup normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir. Adezyonu önlemek için kullanılan ilaçların başında steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gelir. Bu ilaçların klinik ve deneysel etkinliği kuşkulu olup, bağıışıklık sistemini olumsuz etkileme ve yara iyileşmesini geciktirme gibi yan etkileri vardır [37-39].

4.3. İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması

İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması amacıyla tercih edilen bir diğer yöntem adezyon bariyerlerinin kullanılmasıdır.

Adezyon bariyerleri, hasarlı karın içi bölgesindeki yüzeylerin birbirinden ayrılarak serbestçe iyileşmelerine olanak sağlar ve böylece adezyon oluşumuna engel olur. Günümüzde abdominal/pelvik cerrahide adezyon engelleyici olarak kullanılan fiziksel bariyerler; sıvı bariyerler ve membran bariyerler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Sıvı olarak kullanılan adezyon bariyerleri; serum fizyolojik, ringer laktat, hyaluronik asit, dekstran, vazelin, hint yağı, zeytinyağıdır. Klinik uygulamalarda kullanılan membran bariyerler ise okside rejenere selüloz (Interceed®), e-politetrafloroetilen (Gore-tex®) ve Seprafilm® dir. Bu bariyerler çoğunlukla bir mesh materyali ile birlikte kullanılırlar. Ayrıca mesh ve adezyon bariyerinin birleşiminden oluşan kompozit mesh yapıları da mevcuttur. Ancak bu materyaller çok pahalıdır ve vücudun her bölgesinde kullanılmamaktadır [7, 40, 41].

5. CERRAHİ ADEZYON BARIYERLERİ

İdeal bir adezyon bariyeri; yara iyileşmesini etkilememeli, nonreaktif olmalı, vücut sıvıları ve kan varlığında etkili olabilmeli, kullanımı kolay olmalı ve biyobozunur olmalıdır. Ayrıca enfeksiyona ve iltihaplanmaya neden olmamalı, antibakteriyel olmalı, adezyon oluşumunun başlangıç fazında stabil kalarak ardından metabolize olmalı ve ekonomik olmalıdır. Son dönemlerde geliştirilen ve klinik uygulamada en çok yer bulan adezyon bariyeri malzemeleri; okside rejenere selüloz membran (Interceed®), e-politetrafloroetilen (e-PTFE) membran (Gore-tex®) ve karboksimetil selüloz/hyaluronik asit membrandır (Seprafilm®). Bunlardan ilk ikisi sadece jinekolojide kullanılırken, sonuncusu hem genel cerrahide hem de jinekolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak mevcut bariyerlerin, adezyonu önlemedeki yararlı etkilerine rağmen kullanımlarının özel bir beceri gerektirmesi, komplikasyonlara yol açmaları, her bölgede kullanılamamaları ve en önemlisi pahalı olmaları nedeniyle kullanımları sınırlıdır [7, 40-43].

5.1. Okside rejenere selüloz (Interceed®)

Interceed®, okside rejenere selülozdan oluşan doğal bir hemostatik ajandır (Şekil 7). Dokuya uygulandıktan 8 saat sonra jelleşir ve jel 28 gün içinde tamamen emilir. Jinekolojik cerrahide geniş olarak araştırılmış ve cerrahi sonrası oluşan adezyonların sayısını azalttığı gösterilmiştir. Dezavantajları; teknik olarak uygulama zorluğu yanında hemostaz tam yapılmadığında ve periton sıvısı varlığında etkisiz kalabilmesidir [6, 42, 44].



Şekil 7. Interceed® cerrahi adezyon bariyeri [45]

5.2. e-politetrafloroetilen (Gore-tex®)

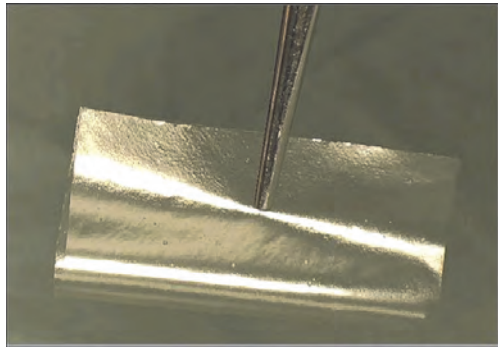
Kimyasal olarak inert, 0,1 mm kalınlığında, porlardan oluşan, biyobozunur olmayan sentetik bir materyaldir (Şekil 8). Karın içi adezyon oluşumunu önlemede başarılı bir bariyerdir. Yerleştirme zorluğu, biyobozunur olmadığı için yabancı cisim olarak algılanması ve fiksasyon için dikilmesi gerekliliği gibi bazı sorunlar kullanımını sınırlamaktadır [6, 43, 46].



Şekil 8. Gore-tex® cerrahi adezyon bariyeri [47]

5.3. Karboksümetil selüloz/hyaluronik asit (Seprafilm®)

Hyaluronik asit (HA) ve karboksümetil selüloz (CMC) polimerlerinden oluşan Seprafilm®, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorit (EDC) ve N-hidroksisüksinimit (NHS) ile çapraz bağlanmış, hidrofilik biyobozunur, yarısaydam bir membran bariyeridir (Şekil 9). Seprafilm®, yerleştirildiği yerde 24 saat içinde jelleşerek adezyon oluşumunun yani, yara iyileşmesinin en yoğun olduğu ilk 7 gün boyunca adezyon oluşturabilecek dokuları birbirinden ayırır. 7 günden sonra karın içinde tamamen emilir ve 28 günde vücuttan tümüyle atılır. Diğer membran bariyerlerinden farklı olarak biyobozunur olduğu için çıkarılması gerekmez. Nemli doku yüzeylerine iyi yapışır [8, 40, 48-50].



Şekil 9. Seprafilm® cerrahi adezyon bariyeri [51]

6. ELEKTRO ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ÜRETİLEN NANOLİFLİ YÜZEYLERİN CERRAHİ ADEZYON BARIYERİ UYGULAMALARI

6.1. Elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzey eldesi

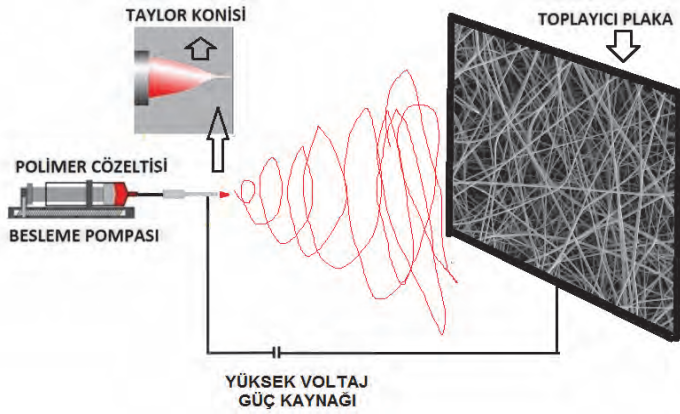
Nanolif kavramı, lif inceliği 1 mikronun altındaki lifleri ifade etmektedir [52, 53]. Nanolifler çok geniş spesifik yüzey alanı, çok küçük gözenek boyutu, esnek yüzey fonksiyonelliği, üstün

mekanik özellikler gibi gelişmiş performans özelliklerine sahiptir. Nanoliflerin özgül yüzey alanı 10-1.000 m²/g arasında değişebilmektedir. 3 nm boyutundaki nanoliflerde moleküllerin % 40'ı yüzeyde yer alabilir. Bundan dolayı nanolifler çok yüksek bir yüzey enerjisine sahiptir [54-56].

Biyomedikal uygulamalar nanoliflerin en fazla uygulandığı alanlardan biridir. Nanolifli yüzeylerin sahip olduğu geniş yüzey alanı ve nano gözenekli yapısı; oksijen ve hava geçirgenliği sağlarken, bakterilere karşı bariyer özelliği sergilemektedir. Morfolojik olarak elektro çekim yöntemiyle elde edilen yüzeyler doğal insan ekstraselüler matriksine (ECM) çok benzer, bu yüzden hücre kültürü ve doku mühendisliği uygulamalarında doku iskelesi olarak kullanılabilir. Elektro çekim yöntemi, son yıllarda üzerine en çok araştırma yapılan nanolif üretim tekniğidir. Elektro çekim yöntemiyle elde edilen nanolifler geniş yüzey alanı, hücre gelişiminde ve üç boyutlu hücre kolonilerin oluşumunda uygun olarak görülmektedir. Bu özellik; nanofibril membranlar ile hücre dışı ara yüzlerin yapısal benzerlikleri nedeniyle, mukavemet sağlar ve hücre kültürleri için şablon oluşturur. Böylece herhangi bir hastalık, yaralanma veya doğuştan gelen hasarlar nedeniyle zarar gören hücreler yerine yeni hücrelerin oluşumlarını hızlandırmak veya sağlamak amacıyla çeşitli polimerlerden üretilen nanolifli yüzeyler tıbbi protez, yara örtüsü, ilaç salınım sistemi, doku iskelesi olarak kullanılmıştır [57].

Elektro çekim, yüksek elektrik voltajı kullanarak erimiş polimer veya çözülden nanolif üreten bir yöntemdir. Bu yöntem ile birkaç nanometreden mikrometre boyutlarına kadar geniş bir çap aralığında lif üretimi yapılabilir. Elektro çekim prensibi ilk olarak 1600'lü yıllarda ortaya çıkmış ve patent literatüründe ilk örnekleri 20. yüzyılın başlarında görülmüştür. Bu yöntem üzerine yapılan araştırmalar, 1990'ların ortalarından sonra yoğunlaşmaya başlamış ve özellikle son yıllarda, üzerinde en çok araştırma yapılan nanolif üretim tekniği olmuştur. Elektro çekim yöntemi; kullanılabilen polimerlerin çeşidinin diğer yöntemlere kıyasla daha fazla olması, üretim maliyetlerinin avantajlı olması, düzeninin basit olması, proses parametrelerinde rahatlıkla değişiklik yapılabilmesi ve üretilen nanoliflerin geniş bir uygulama alanına sahip olması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır [57-64].

Elektro çekim yönteminde, hazırlanan polimer çözeltisi, düze görevi yapan ve ucunda küçük bir delik bulunan bir pipetin veya şırınganın içine konular. Düzenin karşısına uygun mesafede bir toplayıcı levha yerleştirilerek, levha ve açık uç arasında gerilim uygulanır (Şekil 10). Normalde düze ağzında bulunan polimer damlası, yüzey geriliminin uyguladığı kuvvetlerden dolayı küresel bir biçimde bulunur. Uygulanan gerilim yeterli seviyeye ulaştığında, damlacık elektrikle yüklenerek, yüzey gerilimine karşı elektrostatik tepki kuvveti oluşturur. Bu etki-tepki kuvvetleri sonucunda damlacık esneyerek koni (Taylor konisi) biçimini alır. Bu noktada uygulanan gerilimin kritik değere ulaşmasıyla elektrostatik kuvvetler yüzey gerilim kuvvetlerini yener ve Taylor konisinin ucundan polimer jeti püskürtmeye başlar [65, 66].



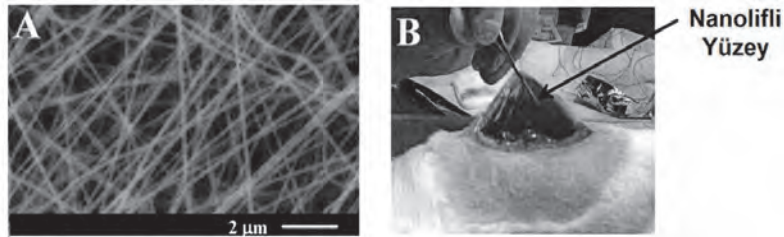
Şekil 10. Elektro çekim düzeneğinin şematik gösterimi [67]

6.2. Nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri uygulamaları

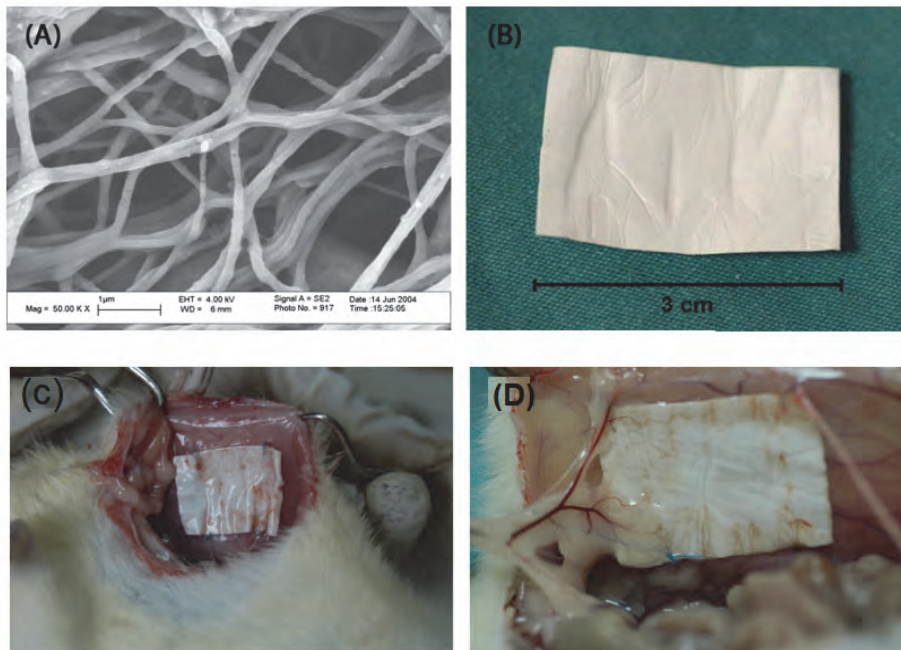
Pek çok uygulama alanında klasik tekstil yüzeylerine göre ekstra avantajlar sağlayan nanolifli yüzeylerin medikal alanda kullanımına yönelik birçok çalışma olmasına rağmen, adezyon bariyeri olarak kullanımı ile ilgili aşağıda belirtilen sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır.

Zong ve ark. [68] tarafından yapılan çalışmada; poli(laktik-glikolik asit) (PLGA) polimerinden üretilen nanolifli yüzeyler sıçanlar üzerinde mesh kullanılmadan tek başına adezyon bariyeri olarak kullanılmıştır (Şekil 11). Yapılan çalışmada; ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş PLGA polimerinden üretilen nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak performansı *in vivo* çalışmalarla test edilmiştir. Makroskobik olarak yapılan değerlendirme sonucu; ilaç yüklü PLGA nanolifli yüzeyin adezyonu azalttığı görülmüştür. *In vitro* çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ayrıca çalışmada, ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslama yapılmamıştır.

Bölgen ve ark. [69] tarafından yapılan çalışmada; poli(ε-kaprolakton) (PCL) polimerinden elde edilen nanolifli yüzeyler ilaç yüklenerek ve yüklenmeden *in vivo* ortamda adezyon bariyeri olarak değerlendirilmiştir (Şekil 12). İlaç yüklü PCL nanolifli yüzeylerin ilaç yüklenmemiş PCL nanolifli yüzeylere göre daha etkin bir şekilde adezyonu azalttığı tespit edilmiştir. Nanolifli yüzeyler sıçanlar üzerinde mesh kullanılmadan tek başına uygulanmıştır. *In vitro* çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ayrıca çalışmada, ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslama yapılmamıştır.



Şekil 11. Zong ve ark. [68] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzey ve *in vivo* uygulaması



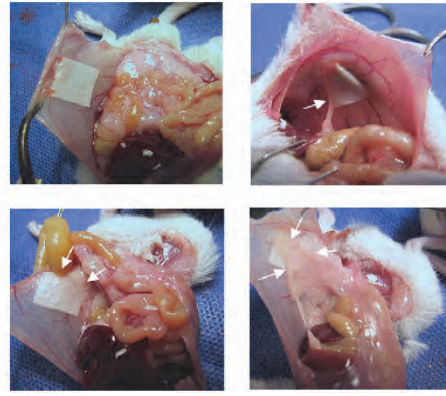
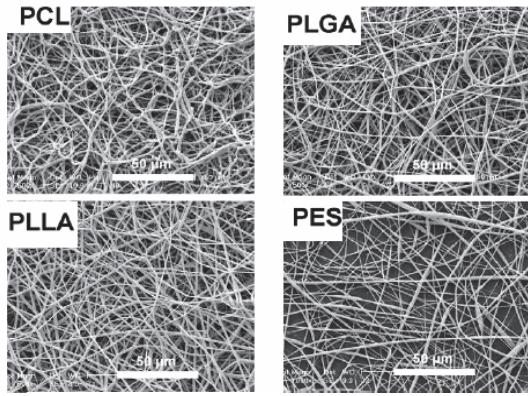
Şekil 12. Bölgen ve ark. [69] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzey ve *in vivo* uygulaması

Dinarvand ve ark. [70] tarafından yapılan çalışmada; poli-L-laktik asit (PLLA), poli(laktik-glikolik asit) (PLGA) ve polietersülfon (PES) polimerlerinden elde edilen nanolifli yüzeyler, fareler üzerinde mesh kullanılmadan tek başına adezyon bariyeri olarak uygulanmıştır (Şekil 13). Çalışmada, insan mezenkimal hücrelerinin nanolifli yüzeylere tutunması *in vitro* ortamda değerlendirilmiştir. Ayrıca, deneysel çalışma ticari bir bariyer (Interceed®) ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak; PLGA nanolifli yüzeyin, adezyon önlemede ticari bariyer ve diğer polimerden üretilen nanolifli yüzeylere göre adezyonu azaltmada daha başarılı olduğu görülmüştür.

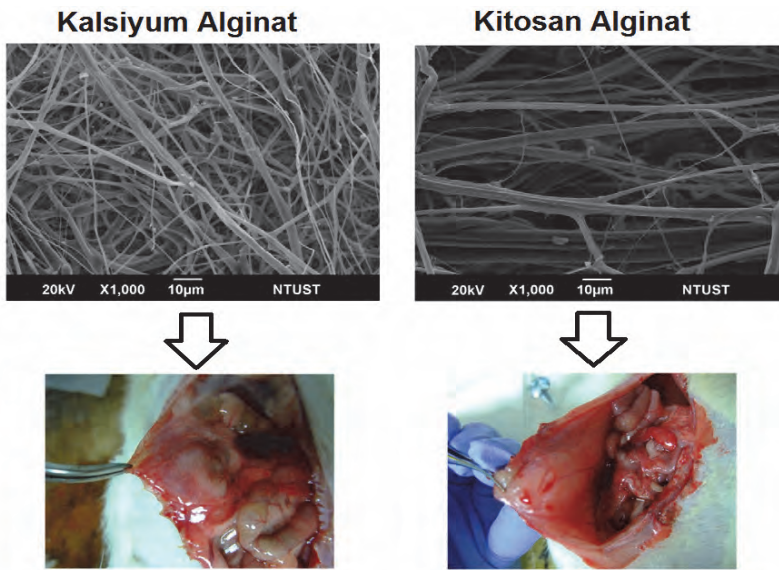
Chang ve ark. [71] tarafından yapılan çalışmada; elektro çekim yöntemiyle üretilen kitosan-alginat ve kalsiyum alginat nanolifli yüzeyler *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda adezyon bariyeri olarak

birbiri ile kıyaslanmıştır (Şekil 14). Kitosan-alginatlı yüzeyin adezyon önlemede daha iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Ancak nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri incelendiğinde, mikron çapında liflerden oluştuğu anlaşılmıştır. Ayrıca kitosan-alginat olarak ifade edilen nanolifli yüzeyler kitosan içeren bir kuagülasyon banyosu içerisine alginat çözeltisinin püskürtülmesiyle üretilmiş ve kimyasal yapı ile ilgili bir analiz yapılmadığı için liflerin alginat ve kitosan içeriği belirtilmemiştir.

Shin ve ark. [72] tarafından yapılan çalışmada; elektro çekim yöntemiyle PLGA polimerinden epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) katkılı nanolifli yüzeyler üretilmiş ve *in vivo* ortamda deneyler yapılarak, yüzeylerin adezyonu engellemede katkısız PLGA yüzeylere göre daha etkin olduğu ortaya konulmuştur. Deneysel çalışma ticari bir bariyer (Interceed®) ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 15).



Şekil 13. Dinarvand ve ark. [70] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzeyler ve *in vivo* uygulamaları



Şekil 14. Chang ve ark. [71] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzeyler ve *in vivo* uygulamaları

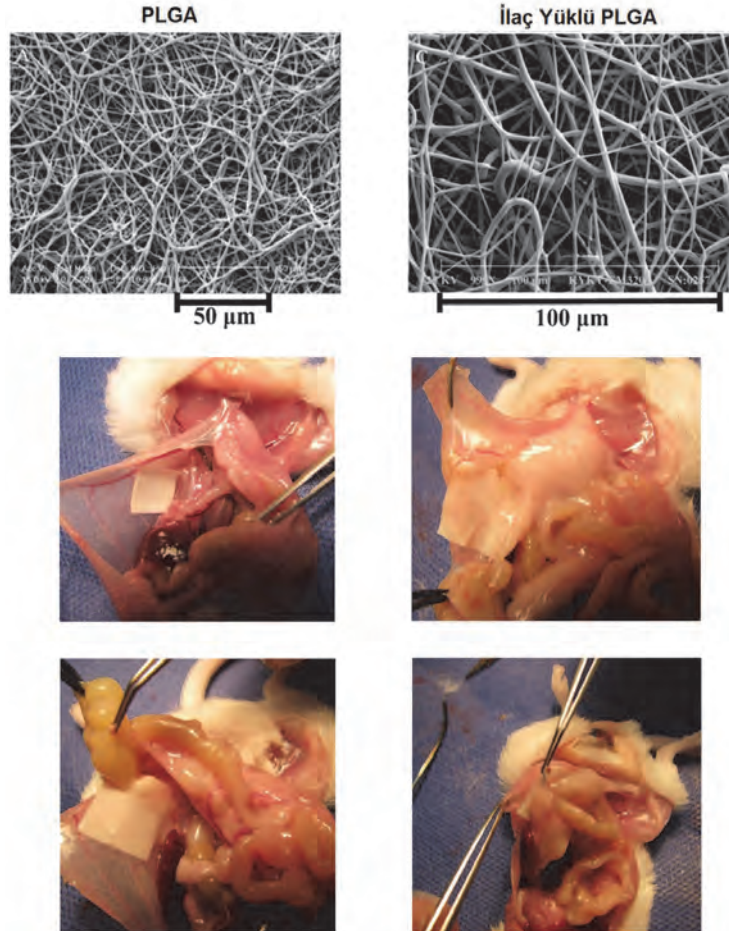
2016 yılında Adegani ve ark. [73] tarafından yapılan çalışmada; PLGA polimerinden ilaç yüklü nanolifli yüzeyler üretilerek *in vivo* ortamda denenmiştir (Şekil 16). İlaç yüklü nanolifli yüzeylerin, katkısız PLGA nanolifli yüzeylere göre adezyonu engellemede daha etkili olduğu makroskobik ve histopatolojik olarak belirtilmiştir.

Şafak [67] tarafından yapılan çalışmada; elektro çekim yöntemiyle üretilen hyaluronik asit (HA)/karboksimetil selüloz (CMC), HA/sodyum alginat (NaAlg) ve HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeylerin cerrahi adezyon bariyeri olarak kullanım

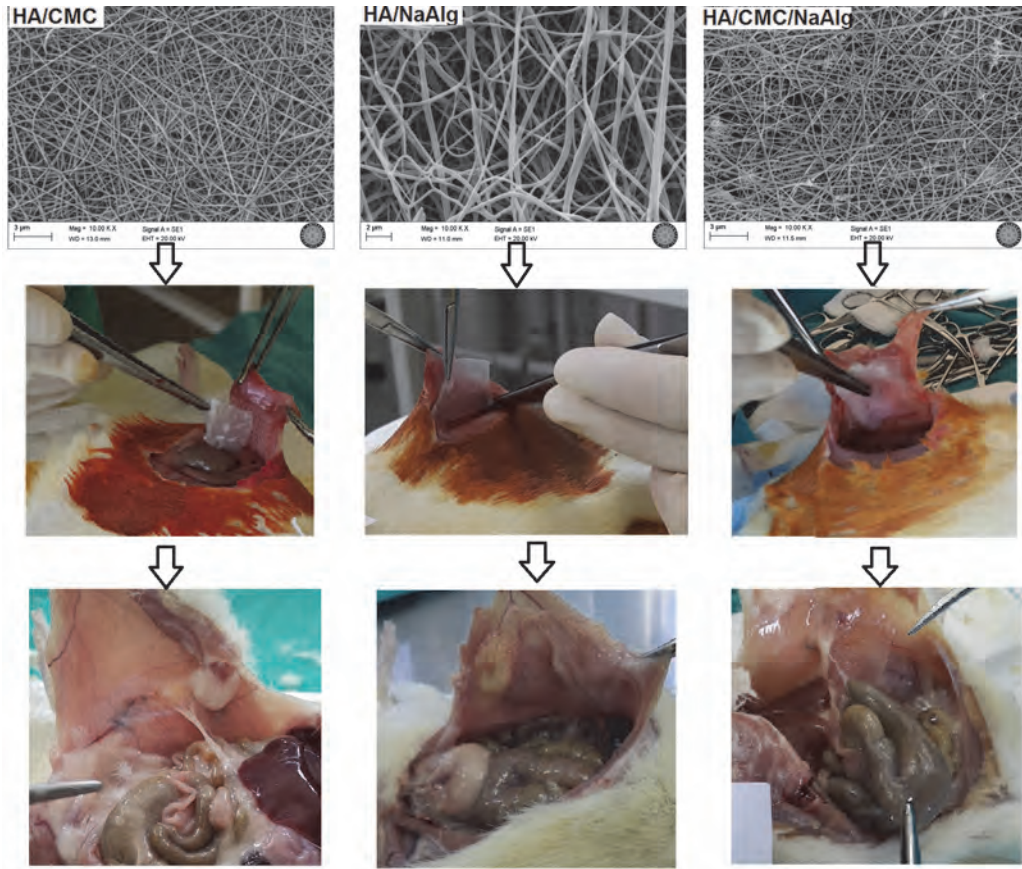
performansları ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile kıyaslanmıştır. Neticede üretilen üç nanolifli yüzeyin adezyon bariyeri olarak kullanımlarının mümkün olduğu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla kanıtlanmıştır. Adezyonu engelleme/azaltma performansı açısından, HA/NaAlg nanolifli yüzey, üretilen diğer nanolifli yüzeyler ve ticari bariyer Seprafilm'e göre daha iyi sonuçlar vererek adezyon oluşumunu etkin bir şekilde azaltmıştır. Ayrıca, Seprafilm ile aynı polimer içeriğine sahip HA/CMC nanolifli yüzeyin Seprafilm'e göre daha etkili bir şekilde adezyonu azalttığı görülmüştür (Şekil 17).



Şekil 15. Shin ve ark. [72] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzeyler ve *in vivo* uygulamaları



Şekil 16. Adegani ve ark. [73] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzeyler ve *in vivo* uygulamaları



Şekil 17. Şafak [67] tarafından yapılan çalışmada üretilen nanolifli yüzeyler ve *in vivo* uygulamaları

7. SONUÇ

Adezyonların başlıca nedeni cerrahi girişimlerdir. Adezyonlar; göğüs, kalp ve karın içi organlarla ilgili ameliyatlardan sonra sık olarak görülür. Kullanılan yöntemden bağımsız olarak her karın boşluğu ameliyatından sonra az ya da çok karın içi adezyon ortaya çıkmaktadır. Hem cerrahların hem de hastaların en önemli sorunlarından biri olan karın içi adezyonları, ameliyat sonrası ölümcül mekanik organ tıkanıklıklarının başlıca nedenidir. Cerrahi çalışmalarda; tüm bağırsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve ince bağırsak tıkanıklıklarının ise üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir.

Oluşan adezyonlar yeni ameliyatlardan açılmaktadır. Bu durum hasta açısından önemli riskleri içermekle birlikte maddi olarak da ciddi bir yük getirmektedir. ABD’de 1998 yılında adezyon ve komplikasyonlarının tedavi maliyeti 1,6 milyar USD olmuştur. Adezyonlara bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik yalnız ABD’de yılda 400.000 adet adezyon açma operasyonu uygulanmaktadır. Bu nedenle karın içi adezyonların önlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Adezyonu azaltmak/önlemek için uygulanan yeni cerrahi teknikler ve önerilen ilaçlar adezyonu önleyememiştir. İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması için önerilen adezyon bariyerleri ise, pahalı olmaları, enfeksiyon oluşturmaları ve vücudun her bölgesine uygun olma-

maları nedeniyle adezyon önlemede etkin bir şekilde kullanılmamaktadır. Ayrıca bir hastada kullanılan adezyon bariyerinin, toplam operasyon maliyeti kadar ek bir yük getirmesinden dolayı kullanımı tercih edilmemektedir. Yapılan araştırma sonucunda, uygulamalarda en çok kullanılan adezyon bariyerinin Sefrafilim® olduğu görülmüştür. Ancak 13 cm × 16 cm boyutlarındaki bu malzemenin bir adedi 400 USD olup, her ameliyatta ortalama 2-3 adet kullanılmaktadır. Pahalı olmasının yanı sıra diğer dezavantajları; kan damarları arasındaki bağın ayrılmasına yol açması, apse oluşturma riski taşıması ve hassas bir yapıya sahip olması nedeniyle keskin açılarla büküldüğünde kırılma eğilimi göstermesidir.

Yapılan literatür araştırmasında; elektro çekim yöntemi ile elde edilen nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanımına yönelik çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmüştür. Uygun bir polimer malzeme ile, nanolifli yüzeyden adezyon bariyeri üretiminin gerçekleştirilmesi ve bunun *in vitro/in vivo* çalışmalarla doğrulanması halinde; günümüzde abdominal bölgedeki adezyonları önlemesi için gerekli ancak, çeşitli sebeplerle kullanımından kaçınılan ürünlere alternatif yeni bir ürünün, cerrahların klinik çalışmalarda kullanımına sunulması mümkün olabilecektir. Böylelikle, karın içi ameliyatı geçiren hastalarda söz konusu olabilecek ameliyat sonrası komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlanacaktır.

Sağladığı yüksek istihdam ve ihracat geliriyle, ülkemizde hali hazırda bir lokomotif sektör olan tekstil sektörünün devamlılığını sağlamak ve küresel manada rekabet edebilirliğini güçlendirmek için, yüksek katma değerli teknik tekstil üretimine olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. TÜBİTAK Ulusal Bilim ve Teknoloji Politikaları 2003-2023 Strateji Belgesi'nde "Tekstil alanında katma değeri yüksek, yenilikçi, rekabetçi ve ileri teknolojiler içeren ürün ve hizmet sunumları ile ülkemizin toplumsal refahını ve dünya ticaretindeki payını artırmak" ifadesi, öncelikli alanlar ve vizyon hedeflerinden biri olarak yer almıştır. Mühendislik ve cerrahi anabilim dallarında bu alanda gerçekleştirilecek ortak akademik çalışmaların başarıyla sonuçlanması durumunda, katma değeri yüksek ve yeni bir tıbbi tekstil ürününün üretilmesinin önu açılacak ve bu sayede Türk tekstil sektörünün temel hedeflerinden birine katkıda bulunulacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu derleme çalışması; TÜBİTAK tarafından desteklenen 214M415 no'lu "Biyobozunur Polimerlerden Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilmiş Nanolifli Yüzeylerin Abdominal Dokuda Adezyon Bariyeri Olarak Kullanım Performansının in vitro ve in vivo Çalışmalarla Değerlendirilmesi" adlı proje kapsamında hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lower, A.M., Hawthorn, R.J., O'Brien, F., Buchan, S., Crowe, A.M., (2000), The Impact of Adhesions on Hospital Readmissions Over Ten Years After 8849 Open Gynaecological Operations: An Assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107, 7, 855-862.
2. Akçıl, A.M., (2008), Tavşan Mediasteninde Cerrahi Sonrası Adhezyonu Engellemek İçin Sodyum Hyalüüranat ve Karboksimetilselüloz Membran (Seprafilm®) İle Doku Arası Bariyer Oluşturulması, *Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.*
3. Altunel, Y., (2011), Siçanlarda Karın Duvarı Fıtıkları Tedavisinde Farklı İki Polipropilen Meş ve Kitin Kaplı Formlarının Karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa.*
4. Cheong, Y.C., Laird, S.M., Li, T.C., Shelton, J.B., Ledger, W.L., Cooke, I.D., (2001), Peritoneal Healing and Adhesion Formation/Reformation, *Human Reproduction Update*, 7, 6, 556-566.
5. Barmparas, G., Branco, B.C., Schnüriger, B., Lam, L., Inaba, K., Demetriades, D., (2010), The Incidence and Risk Factors of Post-Laparotomy Adhesive Small Bowel Obstruction, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14, 10, 1619-1628.
6. Sümer, A., (2005), Prolen Mesh Kullanımı Sonrası Oluşan Adezyonlara Oxidized Regenerated Cellulose, Polietilenglikol ve Hylan Gf-20'nin Etkileri, *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.*
7. Şahiner, İ.T., (2011), Simvastatin Yüklü Polipropilen Yama İle Onarılan Karın Duvarı Defektlerinde Batın İçi Yapışıklıkların Karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale.*
8. Yeğenoğlu, A., (2006), Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesinde Heparin, Seprafilm, Heparin ve Seprafilm'in Etkinliklerinin Karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul.*
9. Ensari, N., (2008), Polilaktik Asit Biyoabsorbabl Adezyon Bariyer Filminin Kobaylardaki Nörotoksik Etkisinin Araştırılması Amacıyla Orta Kulağa Uygulanması, *Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.*
10. Günaydın, M., Güvenç, D., Yıldız, L., Aksoy, A., Tander, B., Bıçakçı, Ü., Ayyıldız, H.S., Sünter, A.T., Bernay, F., (2012), Karın İçi Yapışıklığı Önlemek İçin Kullanılan Maddelerin Karşılaştırılması: Siçanlarda Deneysel Bir Çalışma, *Journal of Medical Sciences*, 32, 2, 337-345.
11. Clear Passage. Post Surgical Pain, <http://www.clearpassage.com/what-we-treat/chronic-pain/post-surgical-pain/>, 11 Ekim 2016.
12. DeCherney, A.H., (1997), Clinical Problem of Intraperitoneal Postsurgical Adhesion Formation Following General Urgery and the Use of Adhesion Prevention Barriers, *Surgical Clinics of North America*, 77, 3, 671-688.
13. Dizerega, G.S., (1996), Biochemical Events In Peritoneal Tissue Repair, *The European Journal of Surgery. Supplement= Acta Chirurgica. Supplement*, 577, 10-16.
14. Erdoğu, T. Ekstraperitoneal (Periton Zarı Dışından) daVinci Robotik Cerrahi, http://www.uroloji-laparoskopi.com/index.php?goto=ekstra_peritoneal, 10 Ağustos 2016.
15. Sammour, T., Kahokehr, A., Soop, M., Hill, A.G., (2010), Peritoneal Damage: The Inflammatory Response and Clinical Implications of the Neuro-Immuno-Humoral Axis, *World Journal of Surgery*, 34, 4, 704-720.
16. Campeau, J.D., (2001), Peritoneal Repair and Post-Surgical Adhesion Formation, *Human Reproduction Update*, 7, 6, 547-555.
17. Aguilera, J.F., Lugo, R.E., Luna, A.W., (2014), Stercoral Perforation of the Colon: Case Report and Literature Review, *Medwave*, 15, 2, 6108-6108.
18. Agresta, F., Piazza, A., Michelet, I., Bedin, N., Sartori, C.A., (2000), Small Bowel Obstruction, *Surgical Endoscopy*, 14, 2, 154-156.
19. Holmdahl, L., Eriksson, E., Al-Jabreen, M., Risberg, B., (1996), Fibrinolysis in Human Peritoneum During Operation, *Surgery*, 119, 6, 701-705.
20. Rodgers, K.E., Dizerega, G.S., (1993), Function of Peritoneal Exudate Cells After Abdominal Surgery, *Journal of Investigative Surgery*, 6, 1, 9-23.
21. Abdominal Adhesions. *Abdominal Adhesions Causes, Symptoms, Prevention, Diagnosed and Treatment*, <http://abdominal-adhesions.blogspot.com.tr/>, 2 Eylül 2016.
22. Raftery, A.T., (1981), Effect of Peritoneal Trauma on Peritoneal Fibrinolytic Activity and Intraperitoneal Adhesion Formation, *European Surgical Research*, 13, 6, 397-401.
23. Milligan, D.W., Raftery, A.T., (1974), Observations on the Pathogenesis of Peritoneal Adhesions: A Light and Electron Microscopical Study, *British Journal of Surgery*, 61, 4, 274-280.
24. Holmdahl, L., Eriksson, E., Eriksson, B.I., Risberg, B., (1998), Depression of Peritoneal Fibrinolysis During Operation is a Local Response to Trauma, *Surgery*, 123, 5, 539-544.
25. Ellis, H., (1971), The Cause and Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions, *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 133, 3, 497-511.
26. Vipond, M.N., Whawell, S.A., Dudley, H.A.F., Thompson, J.N., (1990), Peritoneal Fibrinolytic Activity and Intra-Abdominal Adhesions, *The Lancet*, 335, 8698, 1120-1122.

27. Thompson, J.N., Paterson-Brown, S., Harbourne, T., Whawell, S.A., Kalodiki, E., Dudley, H.A.F., (1989), Reduced Human Peritoneal Plasminogen Activating Activity: Possible Mechanism of Adhesion Formation, *British Journal of Surgery*, 76, 4, 382-384.
28. Montesano, R., Orci, L., (1988), Transforming Growth Factor Beta Stimulates Collagen-Matrix Contraction by Fibroblasts: Implications for Wound Healing, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85, 13, 4894-4897.
29. McBride, W.H., Mason, K., Withers, H.R., Davis, C., (1989), Effect of Interleukin 1, Inflammation, and Surgery on The Incidence of Adhesion Formation and Death After Abdominal Irradiation in Mice, *Cancer Research*, 49, 1, 169-173.
30. Luijendijk, R.W., de Lange, D.C., Wauters, C.C.A.P., Hop, W.C.J., Duron, J.J., Pailier, J.L., Jeekel, J., (1996), Foreign Material in Postoperative Adhesions, *Annals of Surgery*, 223, 3, 242-248.
31. Malçık, H., (2009), Proanthocyanidin'in Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İntraabdominal Adezyonların Gelişimi Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
32. Leber, G.E., Garb, J.L., Alexander, A.I., Reed, W.P., (1998), Long-Term Complications Associated with Prosthetic Repair of Incisional Hernias, *Archives of Surgery*, 133, 4, 378-382.
33. Risberg, B.O., (1996), Adhesions: Preventive Strategies, *The European Journal of Surgery. Supplement= Acta Chirurgica. Supplement*, 577, 32-39.
34. Schnüriger, B., Barmparas, G., Branco, B.C., Lustenberger, T., Inaba, K., Demetriades, D., (2011), Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions: A Review of The Literature, *The American Journal of Surgery*, 201, 1, 111-121.
35. Dizerega, G.S. (1994), Contemporary Adhesion Prevention, *Fertility and Sterility*, 61, 2, 219-235.
36. Pijlman, B.M., Dörr, P.J., Brommer, E.J.P., Vemer, H.M., (1994), Prevention of Adhesions, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 53, 3, 155-163.
37. Grosfeld, J.L., Berman, I.R., Schiller, M., Morse, T.S., (1973), Excessive Morbidity Resulting From The Prevention of Intestinal Adhesions with Steroids and Antihistamines, *Journal of Pediatric Surgery*, 8, 2, 221-226.
38. Bateman, B.G., Nunley Jr, W.C., Kitchin 3rd, J.D., (1982), Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions with Ibuprofen, *Fertility and Sterility*, 38, 1, 107-108.
39. Treutner, K.H., Bertram, P., Lerch, M.M., Klimaszewski, M., Petrovic-Källhom, S., Sobesky, J., Schumpelick, V., (1995), Prevention of Postoperative Adhesions by Single Intraperitoneal Medication, *Journal of Surgical Research*, 59, 6, 764-771.
40. Burns, J.W., Colt, M.J., Burgees, L.S., Skinner, K.C., (1996), Preclinical Evaluation of Seprafilm Bioresorbable Membrane, *The European Journal of Surgery. Supplement= Acta Chirurgica. Supplement*, 577, 40-48.
41. Hellebrekers, B.W.J., Trimbos-Kemper, G.C.M., Van Blitterswijk, C.A., Bakkum, E.A., Trimbos, J.B.M.Z., (2000), Effects of Five Different Barrier Materials on Postsurgical Adhesion Formation in The Rat, *Human Reproduction*, 15, 6, 1358-1363.
42. Sekiba, K., (1992), Use of Interceed (TC7) Absorbable Adhesion Barrier to Reduce Postoperative Adhesion Reformation in Infertility and Endometriosis Surgery, *Obstetrics & Gynecology*, 79, 4, 518-522.
43. Boyers, S.P., Diamond, M.P., DeCherney, A.H., (1988), Reduction of Postoperative Pelvic Adhesions in The Rabbit with Gore-Tex Surgical Membrane, *Fertility and Sterility*, 49, 6, 1066-1070.
44. Sawada, T., Nishizawa, H., Nishio, E., (2000), Postoperative Adhesion Prevention with an Oxidized Regenerated Cellulose Adhesion, *International Journal of Reproductive Medicine*, 45, 387-389.
45. Ethicon. GYNECARE INTERCEED® Absorbable Adhesion Barrier, <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/products/uterine-pelvic/adhesion-prevention/gynecare-interceed-absorbable-adhesion-barrier>, 12 Ocak 2017.
46. Myomectomy Adhesion Multicenter Study Group., (1995), An Expanded Polytetrafluoroethylene Barrier (Gore-Tex Surgical Membrane) Reduces Post-Myomectomy Adhesion Formation, *Fertility and Sterility*, 63, 3, 491-493.
47. Gore-Tex. The Gore-Tex Membrane, <http://www.gore-tex.com/en-us/technology/gore-tex-membrane>, 12 Ocak 2017.
48. Beck, D.E., Cohen, Z., Fleshman, J.W., Kaufman, H.S., van Goor, H., Wolff, B.G., (2003), A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Study of the Safety of Seprafilm® Adhesion Barrier in Abdominopelvic Surgery of the Intestine, *Diseases of the Colon and Rectum*, 46, 10, 1310-1319.
49. Fazio, V.W., Cohen, Z., Fleshman, J.W., Van Goor, H., Bauer, J.J., Wolff, B.G., Monson, J.R., (2006), Reduction in Adhesive Small-Bowel Obstruction by Seprafilm® Adhesion Barrier After Intestinal Resection, *Diseases of the Colon and Rectum*, 49, 1, 1-11.
50. Diamond, M.P., Burns, E.L., Accomando, B., Mian, S., Holmdahl, L., (2012), Seprafilm® Adhesion Barrier:(2) A Review of the Clinical Literature on Intraabdominal Use, *Gynecological Surgery*, 9, 3, 247-257.
51. Mumert, M.L., Altay, T., Couldwell, W.T., (2012), Technique for Decompressive Craniectomy Using Seprafilm as a Dural Substitute and Anti-Adhesion Barrier, *Journal of Clinical Neuroscience*, 19, 3, 455-457.
52. Deitzel, J.M., Kleinmeyer, J., Harris, D.E.A., Tan, N.B., (2001), The Effect of Processing Variables on the Morphology of Electrospun Nanofibers and Textiles, *Polymer*, 42, 1, 261-272.
53. Supaphol, P., Suwantong, O., Sangsanoh, P., Srinivasan, S., Jayakumar, R., Nair, S.V., (2012), Electrospinning of Biocompatible Polymers and Their Potentials in Biomedical Applications, *Advances in Polymer Science*, 246, 213-240.
54. Bhat, G, Uppal, R., (2010), Nanofiber Nonwovens: Production Technologies, Properties, and Applications, *Beltwide Cotton Conferences*, 5-7 Şubat 2010, New Orleans-Louisiana.
55. Cengiz Çallıoğlu, F., (2013), Silindirli Elektro Lif Çekim Yöntemi ile Nano Lif Üretimi, *Tekstil ve Mühendis*, 20, 91, 35-49.
56. Greiner, A., Wendorff, J.H., (2007), Electrospinning: A Fascinating Method for the Preparation of Ultrathin Fibers, *Angewandte Chemie*, 46, 30, 5670-5703.
57. Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.E., Lim, T.C., Ma, Z., (2005), *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*, World Scientific Publishing Co., Singapore.
58. Kotek, R., (2008), Recent Advances in Polymer Fibers, *Polymer Reviews*, 48, 2, 221-229.
59. Amiralıyan, N., Nouri, M., Kish, M.H., (2009), Effects of Some Electrospinning Parameters on Morphology of Natural Silk-Based Nanofibers, *Journal of Applied Polymer Science*, 113, 226-234.

60. Tucker, N., Stanger, J.J., Staiger, M.P., Razzaq, H., Hofman, K., (2012), The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995, *Journal of Engineered Fabrics and Fibers*, 7, 63-73.
61. Valizadeh, A., Farkhani, S.M., (2014), Electrospinning and Electrospun Nanofibres, *IET Nanobiotechnology*, 8, 2, 83-92.
62. Cengiz, F., Krucinska, I., Gliscinska, E., Chrzanowski, M., Göktepe, F., (2009), Comparative Analysis of Various Electrospinning Methods of Nanofibre Formation, *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 17, 13-19.
63. Xie, L., Shao, Z.Q., Lu, S.Y., (2012), Preparation of AlNPs/CMCN Composite Nanofibers by Electrospinning, *Applied Mechanics and Materials*, 130, 1266-1269.
64. Jin, H.J., Park, J., Valluzzi, R., Cebe, P., Kaplan, D.L., (2004), Biomaterial Films of Bombyx Mori Silk Fibroin with Poly (ethylene oxide), *Biomacromolecules*, 5, 3, 711-717.
65. Kumar, A., (2010), *Nanofibers*, Intech, Croatia.
66. Adanur, S., Ascıoğlu, B., (2007), Nanocomposite Fiber Based Web and Membrane Formation and Characterization, *Journal of Industrial Textiles*, 36, 311-327.
67. Şafak, Ş., (2016), *Biyobozunur Polimerlerden Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Cerrahi Adezyon Bariyeri Olarak Kullanımlarının Araştırılması*, Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa.
68. Zong, X., Li, S., Chen, E., Garlick, B., Kim, K.S., Fang, D., Chu, B., (2004), Prevention of Postsurgery-Induced Abdominal Adhesions by Electrospun Bioabsorbable Nanofibrous Poly (Lactide-Co-Glycolide)-Based Membranes, *Annals of Surgery*, 240, 5, 910-915.
69. Bölgen, N., Vargel, I., Korkusuz, P., Menciloğlu, Y.Z., Pişkin, E., (2007), In Vivo Performance of Antibiotic Embedded Electrospun PCL Membranes for Prevention of Abdominal Adhesions, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 81, 2, 530-543.
70. Dinarvand, P., Hashemi, S.M., Seyedjafari, E., Shabani, I., Mohammadi-Sangcheshmeh, A., Farhadian, S., Soleimani, M., (2012), Function of Poly (lactic-co-glycolic acid) Nanofiber in Reduction of Adhesion Bands, *Journal of Surgical Research*, 172, 1, 1-9.
71. Chang, J.J., Lee, Y.H., Wu, M.H., Yang, M.C., Chien, C.T., (2012), Electrospun Anti-Adhesion Barrier Made of Chitosan Alginate for Reducing Peritoneal Adhesions, *Carbohydrate Polymers*, 88, 4, 1304-1312.
72. Shin, Y.C., Yang, W.J., Lee, J.H., Oh, J.W., Kim, T.W., Park, J.C., Han, D.W., (2014), PLGA Nanofiber Membranes Loaded with Epigallocatechin-3-O-Gallate are Beneficial to Prevention of Postsurgical Adhesions, *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4067-4078.
73. Adegani, J.F., Seyedjafari, E., Gheibi, N., Soleimani, M., Sahmani, M., (2016), Prevention of Adhesion Bands by Ibuprofen - Loaded PLGA Nanofibers, *Biotechnology Progress*, 32, 4, 990-997.