

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI**



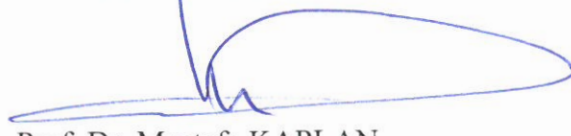
**FLUNİKSİN MEGLUMİN VE AMNİYON  
SIVISININ İNTRAABDOMİNAL  
ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hasan Basri AYDIN**

**2019**

## ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

.....

Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Aydın SAĞLIYAN



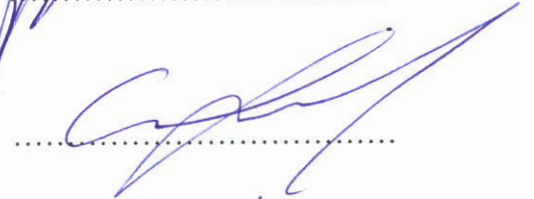
Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

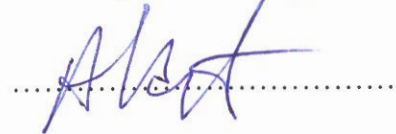
Prof. Dr. Fahrettin ALKAN



Prof. Dr. Cihan GÜNAY



Prof. Dr. Aydın SAĞLIYAN





## ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Hasan Basri AYDIN".

**Hasan Basri AYDIN**

19 Ocak 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Aydın SAĞLIYAN".

**Prof. Dr. Aydın SAĞLIYAN**

Danışman

Cerrahi Anabilim Dalı

ELAZIĞ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitime başladığım ilk günden itibaren ve tezimin tüm aşamalarında, sabırla her konuda desteğini gördüğüm, çalışmalarında engin mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, üzerimde çok büyük katkıları olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aydın SAĞLIYAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, ayrıca çalışmanın patolojik değerlendirmesinde emeği geçen Doç. Dr. Songül ÇERİBAŐI'na ve Doç. Dr. Ali Osman ÇERİBAŐI'na çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ü. Gülcihan ŐİMŐEK'e teşekkür ediyorum.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) tarafından VF.17.10 numaralı destek programı tarafından desteklenmiştir. Bu destekten dolayı FÜBAP' a teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	.....	ii
ETİK BEYAN	.....	iii
TEŞEKKÜR	.....	iv
İÇİNDEKİLER	.....	v
TABLolar LİSTESİ	.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	.....	vii
1. ÖZET	.....	viii
2. ABSTRACT	.....	ix
3. GİRİŞ	.....	1
3.1	Peritonun Histolojisi ve Anatomisi	1
3.2	Peritonun Fizyolojisi	1
3.3	Peritonda Yara İyileşmesi	3
3.4	İntraperitoneal Adezyonlar ve Önemi	6
3.5	Adezyon Oluşumu ve Fizyopatolojisi	7
3.6	Adezyon Oluşumunda Etkili Faktörler	10
3.6.1	İşemi	10
3.6.2	Peritoneal Fibrinolitik Sistem	10
3.6.3	Büyüme faktörleri	11
3.6.4	Doku hasarı	11
3.6.5	Peritoneal dikiş ve yabancı materyaller	12
3.7	Adezyonların Derecelendirilmesi	12
3.8	İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesi	13
3.8.1	Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi	14
3.8.2	İlaç uygulamaları	15
3.8.3	Dokuların mekanik olarak ayrılması	21
3.8.4	Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar	24
3.8.5	Amniyon sıvısı	26
4. GEREÇ VE YÖNTEM	.....	29
4.1	Kullanılan Materyaller	29
4.1.1	Hayvan Materyali	29
4.1.2	Amniyon sıvısının hazırlanışı	29
4.2	Metot	29
4.2.1	Anestezi protokolü	29
4.2.2	Adezyon modelinin oluşturulması	30
4.2.3	Grupların oluşturulması	32
4.2.4	Postoperatif bakım	32
4.2.5	Makroskopik değerlendirme	33
4.2.6	Mikroskopik değerlendirme	33
4.2.6.1.	Histopatolojik yöntem	33
4.2.6.2	İmmünohistokimyasal yöntem	34
4.2.7	İstatistiksel analiz	36
5. BULGULAR	.....	37
5.1	Klinik Bulgular	37
5.2	Histopatolojik Bulgular	41
5.3	İmmünohistokimyasal Bulgular	44
6. TARTIŞMA	.....	49
7. KAYNAKLAR	.....	58

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Nair ve ark. makroskopik adezyon derecelendirmesi	.....	12
<b>Tablo 2.</b>	Jenkins ve ark. makroskopik adezyon derecelendirmesi	.....	13
<b>Tablo 3.</b>	Falk ve ark. adezyon alanına göre derecelendirmesi	.....	13
<b>Tablo 4.</b>	Knightly ve ark. adezyon derecelendirmesi	.....	13
<b>Tablo 5.</b>	Mazuji ve ark. adezyon derecelendirmesi	.....	13
<b>Tablo 6.</b>	Diamond ve El-Mowafi adezyon derecelendirmesi	.....	13
<b>Tablo 7.</b>	Adhezyonların histopatolojik skorlanması	.....	34
<b>Tablo 8.</b>	Primer antikorların elde edildiği firmalar ve sulandırma oranları	.....	35
<b>Tablo 9.</b>	Gruplara göre ratların makroskopik adezyon değerlendirilmesi	.....	37
<b>Tablo 10.</b>	Adezyonların makroskopik skorlanması	.....	38
<b>Tablo 11.</b>	Kontrol ve deneme gruplarında histopatolojik bulgular	.....	41
<b>Tablo 12.</b>	Kontrol ve tedavi gruplarında immünohistokimyasal bulgular	.....	44

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Operasyon bölgesinin hazırlanması	...	30
Şekil 2.	Ensizyon hattının oluşturulması	...	31
Şekil 3.	Sekumda adezyon modelinin oluşturulması	....	31
Şekil 4.	Deri ensizyonunun kapatılması	...	32
Şekil 5.	Amniyon grubundaki bir ratta adezyon oluşmaması	...	38
Şekil 6.	Fluniksin grubundaki bir ratta 1. derece adezyon oluşumu	...	39
Şekil 7.	Fluniksin grubu bir ratta 2. derece adezyon oluşumu	...	39
Şekil 8.	Kontrol grubu bir ratta 3. derece adezyon oluşumu	...	40
Şekil 9.	Kontrol grubundaki bir ratta 4. derece adezyon oluşumu	...	40
Şekil 10.	Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü, HE boyama	...	42
Şekil 11.	Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü, MT boyama	...	43
Şekil 12.	Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgelerinde TGF $\beta$ pozitif hücrelerin görünümü	...	45
Şekil 13.	Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgelerinde IL 1 pozitif hücrelerin görünümü	...	46
Şekil 14.	Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgelerinde VEGF pozitif hücrelerin görünümü	...	47
Şekil 15.	Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgelerinde MMP 2 pozitif hücrelerin görünümü	...	48

## 1. ÖZET

### **Fluniksin Meglumin ve Amniyon Sıvısı'nın İntraabdominal Adezyonların Önlenmesi Üzerine Etkileri**

Abdominopelvik cerrahi sonrası oluşan karın içi yapışıklıkların, postoperatif devrede mortalite ve morbidite artışına neden oldukları bilinen bir gerçektir. Yapılan bu çalışmada fluniksin meglumin ve amniyon sıvısının intraabdominal adezyonların önlenmesindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada 21 rat kullanıldı. Ratlar her grupta 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi uygulandıktan sonra median hatta yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda laparotomi yapıldı. Karın duvarı ve sekumda serozal kanama oluşuncaya kadar yapılan kazıma işlemi ile adezyon modeli oluşturuldu. Ensizyon hattı rutin cerrahi kurallara göre kapatıldı.

Kontrol, fluniksin ve amniyan grubundaki ratlara 5 gün süreyle intraperitoneal olarak sırasıyla 0.5 ml serum fizyolojik, 2.5 mg/kg fluniksin meglumin ve 0.5 ml amniyon sıvısı enjekte edildi. On dört gün sonra tüm ratlar sakrifiye edildi. Makroskopik değerlendirmede tedavi gruplarında adezyon oluşumu kontrol grubuna göre daha az olarak gözlemlendi ( $P<0.05$ ). Yapılan histopatolojik kontrollerde gruplar arasında, yangı şiddeti ve fibrozis bakımından istatistiksel olarak fark görülmedi ( $P<0.05$ ). İmmunohistokimyasal sonuçlar tablo halinde sunuldu.

Sonuç olarak intraabdominal adezyonların önlenmesinde fluniksin meglumin ve amniyon sıvısının kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Fluniksin meglumin, amniyon sıvısı, intraabdominal adezyon, rat



## 2. ABSTRACT

### **The Effects of Flunixin Meglumine and Amnion Fluid on the Prevention of Intraabdominal Adhesions**

Abdominal adhesions following abdominopelvic surgical interventions are well-known causes of increased morbidity and mortality at postoperative period. In this study, it was aimed to investigate the effects of flunixin meglumine and amnion fluid on the prevention of intraabdominal adhesions.

In the study were used twenty-one rats. The rats were divided into 3 groups as 7 rats in each group. Under general anesthesia, approximately 2 cm long laparotomy was performed under the median line. An adhesion model was formed by performing scraping process on the visceral surface of the abdominal wall and caecum until serosal hemorrhage occurred. Operation wounds were closed according to routine surgical rules. One split two ml saline, 2.5 mg/kg flunixin meglumine and 0.5 ml amnion fluid were injected intraperitoneally to the rats in the control, flunixin and amnion groups for 5 days respectively. After 14 days, rats received general anesthesia and occurred adhesions were graded. At the end of the 14th day, rats in all groups were euthanized. In macroscopic evaluation, adhesion formation in treatment groups was less than in the control group ( $P<0.05$ ). Immunohistochemical results are presented in tables.

As a result, it was concluded that flunixin meglumine and amnion fluid could be used in the prevention of intraabdominal adhesions.

**Key Words:** Flunixin meglumine, amnion fluid, intraabdominal adhesions, rat

### 3. GİRİŞ

#### 3.1. Peritonun Histolojisi ve Anatomisi

İntrauterin hayatın dördüncü haftasında göğüs ve karın boşluğu, diyaframın şekillenmesiyle birlikte, iki boşluk halinde gelişir. Her iki boşluk da seröz bir zarla örtülüdür. Karın boşluğunu örten bu seröz zar periton olarak adlandırılır. Periton, mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde tek sıra dizilmesiyle oluşmuş ve vaskülarize konnektif doku tarafından desteklenen seröz bir zardır. Visseral ve parietal olmak üzere iki tabakadan oluşan periton, abdominal boşluğunun iç yüzünü, diyaframı, pelvik yüzeyleri ve içindeki organları sarmaktadır. Peritonun bu iki tabakası arasında kalan boşluk periton boşluğu olarak adlandırılır (1, 2, 3).

Normal şartlarda periton boşluğunda, lenf sıvısına benzer özellikte, az miktarda sıvı mevcuttur. Periton ve mezotelyal hücreler tarafından salgılanan bu sıvı sayesinde karın boşluğundaki organlar sürtünmeden serbestçe hareket edebilir (1, 3). Periton boşluğundaki berrak ve hafif sarımsı sıvının özgül ağırlığı ve protein (2 g/dl) içeriği düşüktür. Peritonitte önemli olan lizozim ve çeşitli hücreleri içermesidir. Dolaşımda bulunan monositlerden gelişen çok sayıda peritoneal makrofaj, mast hücreleri, eozinofil ve bazofil bulunur. Bazofil ve mast hücrelerindeki granüllerde ise bol miktarda histamin vardır (4).

#### 3.2. Peritonun Fizyolojisi

Periton, sekresyon ve absorpsiyon özelliği devamlılık gösteren permeabl bir membrandır. Sıvı ve düşük molekül ağırlıklı katı maddelerin diffuzyonu için

bazen aktif, bazen de pasif yarı geçirgen bir astar gibi fonksiyon gösterir (2, 5). Aktif olarak periton sıvısı sürekli olarak salgılanır ve hızla artık ürünlerle birlikte absorbe edilir.

Plazminojen aktivatörlerinden zengin olan peritonun mezotelyal hücrelerinin fibrinolitik etkileri vardır. Bundan dolayı abdominal boşlukta biriken kan pıhtılaşmaz. Ancak şekillenen travma, iskemi ve enfeksiyon gibi durumlarda mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi azalırken olumsuz etkilenmiş hücrelerden açığa çıkan tromboplastinler de pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Böylece fibrin gelişimi ve fibrinöz adezyon oluşmasıyla enfeksiyon sınırlandırılır, ancak fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak apse oluşmasına yol açar. Bu da periton boşluğunun savunma mekanizmalarından birini oluşturur (3, 4).

Periton sıvısı, artık ürünler ve toksik maddelerin absorpsiyonunda, peritoneal lenf damarları ve diyaframın lenf damarları özel sorumluluklar üstlenirler. Normalde peritoneal lenfatik drenajın %30'u diyaframa lenfatikleri ile %70'i ise parietal periton yoluyla olur. Diyaframadaki lenfatiklerle drenaj, tendinöz diyaframadaki lenfatiklerle olur ve bu bakterilerin peritoneal boşluktan uzaklaştırılmasında primer lokal savunma mekanizmasıdır. Absorbe edilecek artık metabolitlerin boyutları, lenf damarlarının lümen genişlikleri ile alakalıdır. 20 µm çapındaki maddelerin çok az miktarı absorbe edilirken, 10 µm ve daha küçük çaptaki artık metabolitler rahatlıkla absorbe edilir. Yapılan araştırmalarda (2, 6, 7) periton boşluğundaki 0.5-2 µm çapındaki bakteriler, periton boşluğunda görülmelerinden 6 dakika içinde lenf damarları ve 12 dakika içinde de kan yoluyla uzaklaştırılırlar. İkinci uzaklaştırma mekanizması ise; bakterilerin peritoneal makrofajlar tarafından fagositozudur. Yapılan bir çalışmada (8) intraperitoneal

bakterilerin ½'sinin diyaframatik yolla, 1/3'ünün ise makrofajların fagositozuyla uzaklaştırıldığı tespit edilmiştir. Bu iki mekanizmanın oluşmasında bir aksaklık olursa daha ileri bakteriyel temizlik için, nötrofil birikimini uyaran inflamatuvar cevap başlar ve enfeksiyonu lokalize eder (3, 9, 10).

Farklı amaçlarla intraperitoneal olarak uygulanan ilaçlar; özellikle antibiyotikler, antiseptikler, barbitüratlar ve serum fizyolojik gibi sıvılar pasif diffuzyonla da periton tarafından absorbe edilerek uzaklaştırılır. Sonuç olarak periton, aktif ve pasif diffuzyon yoluyla periton boşluğu içerisine fazla miktarda sıvı ve artık ürünlerin birikmesini engeller ve dengede tutar. Bu denge çeşitli nedenlerle bozulursa, periton boşluğunda fazla miktarda sıvı ve katı maddenin birikmesine neden olur (2, 5, 6).

### **3.3. Peritonda Yara İyileşmesi**

Araştırmacılar (7, 11) peritoneal yara iyileşmesinin deri iyileşmesinden farklı olduğunu bildirmişlerdir. Peritonda bir yara oluştuğunda, tüm yüzeyde eşzamanlı olarak epitelizasyon başlar. Deride ise epidermalizasyon yalnızca yara kenarlarındadır. Yara kenarlarındaki mezotelyal hücrelerin multiplikasyon ve migrasyonu yeniden yapılanma sürecine katkıda bulursa da majör rol oynamaz. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve proliferer olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de küçükleri kadar hızlı proliferer olur. İyileşme sürecindeki bu hız yalnızca dört bir yandan gelişen yeni mezotel sayesinde değil, alttaki konnektif dokunun hızlı differansiyasyonu sayesinde de gerçekleşmektedir (12, 13).

Peritonda yaralanma olduğunda, salınan vazoaktif maddeler kapiller geçirgenliği arttırır. Böylece hasarlı periton bölgesinde serosanguinz, proteinöz ve fibrinden zengin bir eksudat oluşur (12, 14-18). Diğer yandan oluşan mezotelyal hücre kaybı ve doku tromboplastin salınımı, intrinsik ve ekstrinsik koagulasyonu aktive eder. Böylelikle peritondaki yaralanmadan yaklaşık 3 saat sonra, oluşan eksudat pıhtılaşır (6, 14).

Yaralanmayı takip eden on ikinci saatte birçok polimorf nükleer lökosit, eksudasyon bölgesindeki fibrin iplikçiklerinin arasına girer (6, 11). Takip eden yirmi dördüncü saatte ise eritrositleri ve polimorfnkleer lökositleri de içeren fibrinöz eksudat, bu yaralı alanı örter. Otuz altıncı saatte yaralı periton yüzeyindeki hücre miktarı ve özellikle de makrofajların sayısı oldukça artar (11, 19).

Periton yarasının iyileşmesinde makrofajlar çok önemli rol oynarlar. Bunlar özellikle yaralanma bölgesindeki mezotelyal hücrelerin yetersizliğinde ya da yokluğunda peritoneal yara yüzeyini kaplar ve koruyucu bir bariyer oluştururlar. Bununla birlikte fibrinolizisin oluşmasına yardımcı olan plazminojen aktivatrlerini oluşturur ve salgırlar. Bölgedeki hücre artıkları ve fibrini fagosite ederek kalıcı fibröz adezyonların oluşmasını engellerler. Böylelikle peritoneal yaralanmadan yaklaşık 48 saat sonra yaranın büyük bir kısmı fibrin ile desteklenmiş ve tek tabaka halindeki makrofajlar ile kaplanmış olur (6, 9, 12, 16).

Peritoneal makrofajlardan ve mezotelyal ile endotelyal hücrelerden salınan proteazlar, peritondaki fibrinolitik aktiviteyi oluştururlar. Özellikle mezotelyal hücrelerden salınan ve submezotelyal damarlarda bulunan doku plazminojen

aktivatörleri, plazminojeni plazmine çevirirler. Böylelikle fibrinolitik aktivite devamlı olarak sitümüle edilerek fibrinolizis aktif halde tutulmuş olur (11, 17, 19).

Fibrin oluşumunu engelleyen, antitrombin III ve Protein C de güçlü antikoagulanlar arasındadır. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve alfa-2-antiplazmin ise fibrinolizisi inhibe eden inhibitörlerdir. Protein C, aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitörü 1'i de inaktive eder ve böylelikle de fibrinolize katkıda bulunur (6).

Peritondaki yara yüzeyi kırk sekizinci saatlerde genellikle eritematöz, parlak ve düzensizdir. Bu alanda ilkel mezotelyal hücreler ve küçük mezotel hücre salkımları görülür. Yaralanmadan yetmiş iki saat sonra bölgede sadece, başlangıçtaki yangı hücrelerinden, geriye makrofajlar kalır. Asıl yaralanma alanında ilkel mezotelyal hücreler artmaya devam eder (11, 19, 20). Böylelikle fibrinolizis ile birlikte mezotel rejenerasyonu da gerçekleşir. Makrofajlar ve yaralanan dokudan salınan doku plazminojen aktivatörleri mezotel rejenerasyonu hızlandırır. Peritoneal yaralanmanın dördüncü gününde periton defektinin tabanında yeni mezotelyal hücreler oluşur. Yaralanmayı takip eden beşinci günde bazı bölgelerde tek katman halinde mezotelyal hücreleri bulunur ve yüzey parlak, şeffaf gri ve homojen görünümündedir (6, 14, 16). Yaralı periton bölgesinin yüzeyi, sağlam periton yüzeyinden ayırt edilemez hale gelene kadar aşamalı olarak opaklaşır (2, 19). Bu opaklaşmayla birlikte beş ve altıncı günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı fark edilir şekilde azalır. Yedinci günde hemen hemen tam bir bazal membran oluşur. Yaralanmayı takip eden sekizinci günde peritoneal yara yüzeyi olgunlaşmış bir mezotelyal hücre tabakası ile kaplanır (7, 12, 21). Tüm bu olayların sonucunda paryetal ve visseral periton iyileşmesi,

peritoneal yara yüzeyinin genişliğine bağlı olmaksızın 5-8 gün içinde gerçekleşmiş olur (6).

### **3.4. İntraperitoneal Adezyonlar ve Önemi**

Postoperatif adezyonlar, peritoneal boşluk içerisindeki yüzeyler arasında oluşan anormal bağdokulardır. Aslında adezyonlar, meydana gelen yaralanmaya karşı peritonun cevabı ve organizmanın bir savunma mekanizmasıdır (12).

Peritonda özellikle de iç organların serozal yüzeylerinde bir hasar oluşması durumunda fibrinözden fibröz kadar değişen özelliklerde, iç organlarla periton arasında adezyonlar şekillenebilir. Bu adezyonlar fibrinöz yani reversibl karakterde ise fibrinolitik aktivite ile birkaç gün içinde yıkımlanarak yok edilir. Fibrinöz adezyonlar üç günden fazla yıkımlanmadan kalırsa fibröz adezyonlara dönüşür. Klinik olarak esas problem teşkil edenler bu fibröz adezyonlardır. Bu nedenle üzerinde dikkatle durulmalıdır (14, 22, 23).

Postoperatif şekillenen peritoneal adezyonlar hem veteriner hem de beşeri hekimlikte, korkulan bir komplikasyondur. Postoperatif adezyonlar, cerrahlar açısından reoperasyon durumlarında operasyon süresinin artması, karın organlarının muayenesinin güçleşmesi ve organlarda oluşturulan yaralanmalar nedeni ile önemli bir sorundur (24, 25). Yapılan bir çalışmada (26) ABD’de adezyonlara bağlı oluşan komplikasyonlar nedeniyle yılda 400.000 adezyolizis operasyonunun yapıldığı ve bunun 1998 yılındaki maliyetinin 1.6 milyar dolar olduğu bildirilmiştir.

Özellikle abdominal operasyonlardan sonra (2, 10, 17) şekillenen adezyonların, kronik abdominal ve pelvik ağrıya, ince barsaklarda

obstrüksiyonlara (% 26-74), üreme sisteminde infertiliteye (% 15-20) ve reoperasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Bu sorunun giderilmesi için de pek çok medikal ve operatif yöntemler geliştirilmiştir (27-31).

Ellis (32), adezyonların işemik dokuya yapışarak bölgenin yeniden beslenmesini sağladığını bildirmiştir. Aynı zamanda adezyonların vücudun bir savunma ve koruma sistemi olmasıyla birlikte, hayat kurtaran bir oluşum olduğunu da vurgulamıştır. Özellikle işemik seroza ya da dokuya kan sağlayan vasküler bir greft görevi gördüğü, anastomoz ya da enterotomi yapılan bölgedeki sızıntıyı önlediği ve yangısal debrisleri izole ederek generalize peritonitisin önüne geçtiği de bildirilmektedir (22, 32-34).

### **3.5. Adezyon Oluşumu ve Fizyopatolojisi**

Cerrahi sonrası gelişen intraperitoneal adezyonların patofizyolojisi ve nedenleri üzerine yapılan çalışmalar neticesinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Cerrahi işlem ya da her hangi bir tür periton hasarı intraperitoneal adezyonları başlatan süreci tetikler. Peritoneal yaralanmalar ister küçük isterse büyük olsun normal mezotelin fibröz doku içeren mezotele dönüşmesiyle genellikle adezyonla iyileşir. Aynı zamanda yetersiz fibrinoliz ya da aşırı fibrin birikimi nedeniyle fibrinöz dokunun yok edilemediği durumlarda, yaralı bölgeye hücum eden fibroblastlar ve kan damarları adezyon gelişimini hızlandırır (6, 11, 12, 14, 17, 19).

Postoperatif adezyon oluşumu travmatize olan bölgedeki küçük venüllerden hücresel elemanlar ve fibrin eksüdasyonu ile karakterize bir yangısal eksüdatif reaksiyonla başlar (35, 36, 37). Başlangıç aşamasında herhangi bir



yangısal cevaptaki gibi lokal ödem, hiperemi, etkilenen bölgeye histamin, kinin ve diğer vazoaaktif maddelerin salınımını görülür (38, 39). Araşidonik asit, sitokinler, nitrik oksit ve oksijen kökenli serbest radikaller gibi yangısal elamanlar da postoperatif adezyon formasyonuna katılabilirler (40).

İnflamasyon aşamasında oluşan eksudat, fibrinojenden oldukça zengindir. Bu eksüdanın çözülmesi ve bölgeden uzaklaştırılması gerekmektedir. Aksi halde fibrinöz eksudat ile serozal yüzeyler arasında organize olarak fibröz bantları oluşturacak gevşek fibrinöz köprüler oluşmaktadır. Normalde oksijenizasyonu iyi olan mezotelyal hücreler, akut hasar sonrası oluşan fibrin pıhtılarını eriten plazminojen aktivatörünü üretirler. Bu aşama fibrinolitik sistemin bir parçasıdır (8, 12, 41).

Oluşan fibrinöz adezyonların fibröz adezyonlara dönüşmesinin bir nedeni de fibrinolizin lokal hızıdır. Bu fibrinöz eksudat hızla resorbe edilirse adezyon formasyonu şekillenmez (reverzibl adezyonlar). Ancak çeşitli nedenlerle fibrinoliz sağlanmazsa fibroblastların ortama girmesi ile matür fibröz adezyonları oluşturacak kollajen liflerin iskeleti oluşur (42-44).

Yapılan araştırmalarda fibrinolitik aktivite üçüncü günde minimal bulunurken, 8. günde en üst seviyede tespit edilmiştir. Periton boşluğundaki ve bağırsak serozasındaki fibrinolitik sistem ile erken dönem adezyonları (fibrinöz adezyonlar) yok edilir. Mezotel hücreleri içinde bulunan doku plazminojen aktivatörleri (tPA), inaktif plazminojenden aktif plazmin enzimi üretilmesini sağlayarak, adezyon oluşumuna karşı önemli rol oynar. Bu enzim, fibrin pıhtısını (fibrin jel matriksi) parçalanmış fibrin ürünlerine dönüştürür (6, 16, 21, 34).

Hipoksi veya peritonitis gibi durumlarda mekanizma bozular. Fibrinöz adezyonlar fibroblastlarla kuşatılır ve anjiyogenez ile kollajen sentezi uyarılır (45, 46).

Fibrinolizisi engelleyen faktörler basınç, peritonun çok fazla manipüle edilmesi, intraperitoneal kan varlığı, serozal kuruma, işemi, yabancı cisimler, periton yüzeyine uygulanan dikişler olarak sayılabilir (6, 12, 16, 21).

Yaralanmadan sonraki yetmiş ikinci saate yıkılmayan ve esasını fibrin jel matriksin oluşturduğu fibrinöz adezyonlar, zamanla yerini makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücrelerin de bulunduğu genç vasküler granülasyon dokusuna bırakır. Bu durum özellikle mezotel hücre kaybı olan yaralı bölgelerdeki plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sonucuyla plazminojen aktivatörlerinin baskılanması ve fibrinolitik aktivitenin gerçekleşmemesiyle oluşur. Böylece fibrinöz adezyon organize olarak fibröz adezyonlar gelişir (14, 16, 34).

Oluşan bu fibröz adezyonlar yaklaşık dördüncü günde fibrinlerin büyük bir kısmını kaybederek fibroblast ve kollajen miktarı artar. Beşinci günde fibroblast, kollajen ve mast hücreleri içeren, yapısında vasküler kanalların da yer aldığı yığınlar oluşur. Ardından adezyon şekillenen yüzeyler arasında içeri doğru ilerleyen kapillerlerin gelişimi ve granüloma oluşmaya başlar. Kapillerlerin oluşmasıyla birlikte kollajen miktarında önemli bir artış görülür ve adezyonlar çok daha sağlam hale gelir. Böylece 5-7 gün arasında kalıcı adezyonlar şekillenir. Adezyonun sağlamlığı beşinci günden onuncu güne kadar artar ve içerdiği hücre miktarı oldukça azalır. Kalıcı fibröz adezyon oluşumu genellikle 7-14 günde tamamlanır. Ancak kollajenlerin olgunlaşması devam eder. Periton hasarından 1-2 ay sonra adezyonlar kollajen iplikleri, fibroblastlar ve makrofajlarla desteklenen

birbirinden bağımsız bantlar şekline dönüşürler. Böylece adezyonlar mezotel ile çevrilerek kan damarları ve elastin de içeren bağ doku lifleri haline dönüşürler (22, 33).

### **3.6. Adezyon Oluşumunda Etkili Faktörler**

#### **3.6.1. İşemi**

İntraperitoneal adezyon oluşumuna yol açan faktörlerden ilk açıklananı işemidir. Ellis (12) adezyona yol açan asıl etkenin doku işemisi olduğunu belirtmiş ve adezyonların işemik alanda vasküler greft olarak rol oynadığını ileri sürmüştür. Peritoneal hasarın olduğu bölgede kanlanmanın yetersizliği ile birlikte doku oksijenizasyonunun azalması, fibrinolizisin önüne geçmekte ve fibrinolitik aktiviteyi engellemektedir. Bu durum adezyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar da (7, 12, 17, 21) peritonda oksijenizasyonu bozan her etkenin adezyon oluşumunu başlattığını göstermiştir. Peritoneal yüzeylerde işemi ya da harabiyet sonrası gelişen yangısal hücre elemanları ve eksudat birikimi adezyon oluşumunu başlatır. Oluşan eksüdat, yeterli plazminojen aktivatörü varlığında 3-5 gün içinde fibrinolizisle ortadan kalkar.

#### **3.6.2. Peritoneal fibrinolitik sistem**

Peritondaki fibrinolitik aktivite büyük ölçüde mezotelyal hücreler tarafından aktif bir şekilde salınan doku plazminojen aktivatörlerinin (tPA) kontrolü altında plazminojenin fibrin parçalayan plazmine dönüşmesi ve fibrinli

eksudatın lizisi ile gerçekleşir. Araştırmacılar normal peritoneal mezotelyal hücrelerde ve submezotelyal damarlarda bulunan tPA'nın, peritoneal yaralanma sonrası adezyon gelişmesine karşı önemli bir doğal savunma olduğunu bildirmişlerdir. Bu normal yapının her hangi bir nedenle baskılanması ve doku plazminojen aktivasyon inhibitörleri 1 ve 2'nin (PAI-1 Ve PAI-2) fazla miktarda salınması, fibrinolitik aktivitenin yetersizliğine ve dolayısıyla adezyon oluşmasına neden olur. Peritonitlerde şekillenen fibrin birikintileri akut dönemde bakterileri de içerir. Buna bağlı olarak da kısa bir süre içinde fibrin plakları intraperitoneal apselerle sonuçlanır (7, 14, 19, 47).

### **3.6.3. Büyüme faktörleri**

Peritoneal yaralanmaların iyileşmesi sırasında makrofajlar ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu sağlayan büyüme faktörlerini sentezlerler. Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnterlökin 1 (IL-1) ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF) bunlar arasında sayılabilir.

Prostaglandinler özellikle PGE-2, normal ve anormal mezotel hücre onarımında etkilidir. IL-1 postoperatif adezyon oluşumunun kısa süreli önemli bir etkendir. TGF- $\beta$ , trombositlerde yoğun olarak bulunur ve fibrozisi uyardığı kanıtlanmıştır. Büyüme faktörleri makrofaj ve fibroblastları bölgeye çekerek, fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak fibrinöz (reverzibl) bantları fibröz (irreverzibl) bantlara dönüştürerek yara kontraksiyonunu sağlarlar (7, 48, 49).

#### **3.6.4. Doku hasarı**

Periton, operatif girişimler sırasında ki termal, elektriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı oldukça duyarlıdır. Peritonun yüzeysel mezotelyal tabakasının kaybına neden olan bu uygulamalarda, mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokunun parçalanması bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapılarda yangısal olayların başlamasını tetikler. Böylece fibrinolitik aktiviteyi azaltarak adezyon oluşumunu hızlandırır. Çünkü fibrinolitik aktivitenin azalması ile adezyonun artması arasında doğrusal bir ilişki vardır (7, 49).

#### **3.6.5. Peritoneal dikiş ve yabancı materyaller**

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda (11, 18, 24, 31) peritona uygulanan dikişlerin, adezyon oluşumunu arttırdığı ifade edilmiştir. Çünkü yara kenarlarını yaklaştırmak için konulan peritoneal dikişlerin gerginliği arttırdığı, sirkülasyonu bozduğu, lokal işemiye neden olduğu ve nekrozu arttırdığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak da fibrinolitik aktivitede azalma ve adezyon meydana gelmektedir.

Cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar incelendiğinde bir nedenin de yabancı cisimler olduğu görülmüştür. Cerrahi eldivenlerdeki pudralar, kullanılan tampon lifleri, iplik parçaları ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal yangıya neden olurlar. Bu yangısal yanıt adezyon oluşumunu hızlandırır (7, 12, 14, 21, 34).

#### **3.7. Adezyonların Derecelendirilmesi**

Abdominal adezyonların makroskopik derecelendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmıştır (Tablo 1-6).

**Tablo 1.** Nair ve ark. (50) makroskopik adezyon derecelendirmesi

<b>Derece</b>	<b>Bulgular</b>
0	Adezyon yok
1	Organlar arasında veya organla periton arasında tek bir adezyon bant
2	Organlar arasında veya organla periton arasında iki adezyon bant
3	Organlar arasında veya organla karın duvarı arasında ikiden fazla adeziv bant veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal serozaların yapışıklığı
4	Karın içi organların direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

**Tablo 2.** Jenkins ve ark. (51) makroskopik adezyon derecelendirmesi

<b>Derecesi</b>	<b>Bulgular</b>
0	Adezyon yok
1	Hafif künt diseksiyonla ayrılabilen adezyon bant
2	Agresif künt diseksiyonla ayrılabilen adezyon bant
3	Keskin diseksiyonla ayrılan adezyon bant

**Tablo 3.** Falk ve ark. (47) adezyon alanına göre derecelendirmesi

<b>Derece</b>	<b>Bulgular</b>
0	Adezyon yok
1	≤ %25
2	≤ %50
3	≤ %75
4	>75

**Tablo 4.** Knightly ve ark. (52) adezyon derecelendirmesi

<b>Derece</b>	<b>Bulgular</b>
0	Adezyon yok
1	Tek, ince kolay ayrılabilen adezyon
2	Az sayıda, gerginliği az, zayıf adezyonlar
3	Çok sayıda parietal uzantılar içeren organlar arasında ki adezyonlar
4	Çok sayıda mezenter, barsak ve omentum içeren, karın duvarına uzanan sıkı adezyonlar

**Tablo 5.** Mazuji ve ark. (53) adezyon derecelendirmesi

<b>Derece</b>	<b>Bulgular</b>
0	Adezyon yok
1	Küt diseksiyonla ayrılan ince adezyonların varlığı
2	%50'den fazlası küt diseksiyonla ayrılabilen adezyonlar
3	%50'den fazlası keskin diseksiyonla ayrılan sert adezyonlar
4	Serozal hasar görülmesi
5	Tam kat barsak duvarında hasar görülmesi

**Tablo 6.** Diamond ve El-Mowafi (54) adezyon derecelendirmesi

<b>Derece</b>	<b>Bulgular</b>
0	Adezyon yok
1	İnce, avasküler
2	Kalın ve/ya da vasküler
3	Dokulara bağlanmış

### **3.8. İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesi**

Postoperatif adezyon patogenezinin anlaşılması önleyici tedbirler alınması konusunda gelişmeler sağlamıştır. İntraabdominal adezyonların sayısı ve şiddetinin azaltılması ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranının düşürülmesi için ilk yapılması gereken dikkatli ve özenli bir cerrahidir. Bu amaçla operasyonda travmanın mümkün olduğunca en aza indirilmesi, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınmak, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların bırakılmaması, dokuda işemi ve dehidrasyona bağlı kurumanın önlenmesi, minimal invaziv girişimler olarak sayılabilir. Ancak peritoneal iyileşmenin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası göz önüne alındığında, tüm bu cerrahi iyileştirmelerin ve teknolojik gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği de bir gerçektir (17, 33, 47, 55-59). Günümüzde cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon oluşumunu önlemek amacıyla ilaç ve

çeşitli maddelerin kullanılması ve dokuların mekanik yolla ayrılması üzerinde durulan öncelikli konulardır.

### **3.8.1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi**

Postoperatif abdominal adezyonların önlenmesi için ideal etkinlikte bir yöntem ve farmakolojik ajan henüz mevcut değildir. En azından oluşacak adezyon sayısını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla cerrahi yöntemlerin titizlikle uygulanması gerekir.

- ✓ Cerrahi işlem sırasında doku işlemisine yol açılmamalı ve mümkün olduğu kadar işlemik doku bırakılmamalıdır. Aksi halde işlemik doku varlığı adezyon formasyonunu uyarmaktadır.
- ✓ Yabancı cisimlere bağlı olarak gelişebilecek inflamasyonların azaltılması amacıyla eldivenlerdeki pudra kalıntıları uzaklaştırılmalı, kullanılan gazlı bez parçaları, pamuk lifleri, doku artıkları ve gastrointestinal içeriğin karın boşluğunda kalması önlenmelidir.
- ✓ Karın içerisinde gereğinden fazla dikiş materyali kullanılmamalı, en az reaksiyon oluşturacaklar tercih edilmelidir.
- ✓ Serozal yüzeylerin travmasına neden olacak manipülasyonlardan kaçınılmalı, zedelenmeye yol açılmamalıdır.
- ✓ İyi hemostaz sağlanmalı ve karın boşluğundaki kan lavaj ve aspirasyon ile uzaklaştırılmalıdır.
- ✓ Gereksiz dren uygulamalarından ve dokuları travmatize edici aletlerin kullanımından kaçınılmalıdır.



- ✓ Dokuların kurummasının önüne geçilmelidir. Bu amaca yönelik sık irrigasyon ve ıslak spanç kullanılmalıdır (58-61).

Peritoneal adezyon oluşumunda cerrahi sağaltım yerine konservatif sağaltımı, açık cerrahi yerine laparoskopik yöntemleri kullanmak cerrahinin etkisini en aza indirebilir. Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşmasının, karın içi travmayı azaltacağı ve daha az adezyona neden olacağı ifade edilmiştir (7, 11, 14, 21, 60).

### **3.8.2. İlaç uygulamaları**

Araştırmacılar adezyonların engellenmesine yönelik ilaç uygulama ile ilgili birtakım zorlukların olduğunu bildirmişlerdir. Öncelikle ilacın, adezyon bölgesine ulaşması kolay olmayabilir ve ilaçların sistemik dağılımı yetersiz olabilir. Çünkü doku bütünlüğü bozulmuş ve işemik peritoneal alanlar adezyon oluşumuna yatkın ancak yeterli kanlanmadan yoksundurlar. İkinci olarak, peritoneal membranın absorpsiyon gücü yüksek olduğundan intraperitoneal yolla kullanılan kimyasal ajanların etkinliği ve yarılanma süresi azalır. Adezyon oluşumunu önlemek amacıyla kullanılan ilacın, normal peritoneal yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli ve adezyona spesifik olması gerekir (16, 21, 32, 62).

İntraperitoneal adezyonların oluşumunu azaltmak ya da önlemek amacıyla kullanılacak ilaçlar beş farklı yolla etkilerini göstermektedirler (12, 61). Bunlar, yangının engellenmesi ile eksudat salınımının azaltılması, oluşacak eksudatın pıhtılaşmasının önlenmesi, fibrin birikiminin ortandan uzaklaştırılması, fibrin

kaplı yüzeylerin mekanik olarak ayrılması, fibroblast proliferasyonunun önüne geçmesi olarak sıralanabilir (7, 34, 62-64).

Kortikosteroid ve antihistaminik ajanlar yangısal reaksiyonları ya da fibrozisi önleyerek, heparin, dekstran, dikumarol, sodyum sitrat gibi antikoagulanlar ve oksalat gibi ajanlar koagülasyonu inhibe ederek etki gösterirler. Oluşan fibrinöz eksudatın yıkılmasını için fibrinolizin, pepsin, streptokinaz, ürokinaz gibi enzimler kullanılır. Jelatin, mineral yağlar, dekstran, parafin, povidin, vazelin, kristaloid solüsyonlar gibi ajanlar mekanik olarak adezyonların azaltılmasında etkilidirler. Bu amaçla abdominal masaj, bağırsak stimulanları ve diatermi de adezyon profilaksisinde kullanım alanı bulmuştur (9, 15, 32, 65-67).

Peritoneal adezyon eksudasyon ve fibrin birikimi ile başlar. Fibrin oluşmasıyla birlikte fibrinolitik sistem devreye girer ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Oluşan plazmin de, fibrini parçalayarak adezyon oluşumuna engel olur. Dolayısıyla peritoneal travmadan sonra oluşan fibrin birikiminin parçalanmasında en kritik rol tPA'de dir (6, 11, 16, 19). Mezotel hücre kaybı olan peritoneal bölgede, tPA baskılanmakta ve plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sonucu fibrinolitik aktivite uyarılamadığından, yetersiz fibrinolizise bağlı olarak adezyon şekillenir (39, 47). Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada (39) deneysel adezyon oluşturulan tavşanlara intraperitoneal yolla tPA uygulanmış ve adezyon oluşumunu önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Fibrinolitik ajan kullanılmasının yara iyileşmesinde gecikme ya da kanama gibi komplikasyonlara da neden olabileceği ifade edilmiştir. Köksal ve ark. (68), ratlarda intraperitoneal tek doz 50.000 IU streptokinaz kullanarak yürüttükleri

araştırma sonuçlarına göre streptokinazın herhangi bir kanama ya da yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmadan adezyon gelişimini önlemede etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Antikoaglan kullanımının adezyon oluşumunu önlediği literatürde bildirilmiştir (69, 70, 71). Bu amaçla kullanılan heparin, dikumarol, aprotinin ve dekstran gibi solüsyonların fibrinolizis ile adezyon oluşumundan sorumlu olan fibrin ağlarının oluşumunu engellediği ve adezyon oluşumunu azalttığı düşünölmektedir (10). Bu amaçla heparin, adezyon proflaksisi çalışmalarında gerek tek başına gerekse diğer ajanlarla birlikte kullanılan ilk ajanlardandır. Araştırma sonuçlarına göre heparinin adezyon oluşumunu üzerindeki etkisi farklılıklar arz etmektedir. Al Chalabi ve Otubo (43) heparini tek doz intraperitoneal ve tek doz subkutan olarak uyguladıkları araştırmalarında, subkutan grupta kontrol grubuna göre azalma gözlenmezken, tek doz intraperitoneal grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede adezyon oluşumunda azalma gözlendiğini ifade etmişlerdir. Fredman ve ark. (64), ise düşük moleköl ağırlıklı bir heparin preparatı olan fraxipare'nin günde bir ve iki kez subkutan uygulamasının endotel hücrelerde profibrinolitik etkisinin olduğunu ortaya koymuşlardır. Başka bir araştırmada (72) düşük moleköl ağırlıklı heparinin, sodyum karboksimetil selölöz (SCMC) ile beraber kullanımının SCMC'nin etkisini arttırdığını ve intraabdominal adezyonları önlemede başarılı olduğunu saptanmıştır. Tavşanlar üzerinde yürütölen farklı bir çalışmada ise (73), 7 ve 14 gün süreyle farklı dozlarda intraperitoneal heparin uygulamaları yapılmış ve 10 U/ml ve üzeri dozların intraperitoneal adezyonları önlemede başarılı olduğunu tespit edilmiştir. Yetkin ve ark. (74), sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel

çalışmalarında heparini tek doz karın içi ve yedi gün süreyle deri altı olmak üzere farklı gruplarda kullandıklarını, tek doz uygulamanın adezyon gelişimini önlemede etkili olmadığını, sistemik kullanımının ise adezyonları önlemede oldukça başarılı olduğunu kanıtlamışlardır.

Öncel ve ark (75) antibiyotiklerin adezyon oluşumunu engeldiği ve bu etkilerini adezyon oluşumuna neden olan enfeksiyonların önüne geçerek gösterdiklerini belirtmişlerdir. Yapılan araştırmalarda (14), abdominal operasyonlardan sonra, karın içinde görülen bakterilerin hem plazminojen aktivatörlerin miktarını azaldığı hem de plazminojen aktivatör inhibitör seviyesini arttırdıkları ortaya konmuştur. İntraabdominal enfeksiyonlara bağlı oluşan karın içi yangısal reaksiyonlar ve işemi de fibrinolitik aktiviteyi azalttığı için adezyon oluşumunda önemlidir (14, 75, 76). Yapılan deneysel bir çalışmada (75), postoperatif sistemik antibiyotik uygulanan abdominal operasyonlarda, kontrol grubuna oranla daha az adezyon oluştuğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da (76), 1 mg/ml yoğunluktaki tetrasiklin solüsyonu uygulanan deneme grubundaki ratların hiç birinde intraabdominal adezyon saptanmamıştır.

Dimetil Sülfoksit (DMSO), endüstride kimyasal çözücü, beşeri ve veteriner hekimlik sahalarında; antiinflamatuvar, antikoagülant, membran penetrasyonu ve transportunu arttırıcı, fibroblast proliferasyon inhibitörü, diüretik, analjezik, bakteriyostatik, immun modülatör ve sinir impulslarının iletimini arttırıcı özelliklerinden dolayı çok sık kullanılan organik bir bileşiktir. Bu özelliklerinin birçoğundan yararlanmak amacıyla da peritoneal adezyonları önlemede kullanılabilir (18, 77, 78). Alkan ve ark. (18) yaptıkları deneysel çalışmada, %20'lik DMSO'nun 1 gr/kg intraperitoneal olarak 5 gün süreyle

uygulanmasının, peritoneal adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığını kanıtlamışlardır.

Aprotinin (Trasylol), sığır akciğerlerinden izole edilen doğal bir serine proteaz inhibitörü olup lökosit infiltrasyonu ve granülasyon doku gelişimini engelleyici etkisi vardır. Aynı zamanda plazmin inhibitörü olan aprotinin, bir taraftan fibronilizi uyarırken diğer yandan antiinflamatuvar etkisiyle adezyon oluşumunu önler (79-83). Günay ve ark. (83) ratlarda peritoneal adezyonların önlenmesi üzerine yaptıkları deneysel bir çalışmada, intraperitoneal olarak aprotinin 2.5 ml uygulanmasıyla %86 oranında adezyon oluşumunun engellendiği tespit edilmiştir. Özoğul ve ark. (81) da aprotininin çok güçlü bir adezyon önleyici ajan olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmalarında bir gruba subkutan olarak 10.000 IU dozunda ve diğer gruba da 50.000 IU intraperitoneal aprotinin uygulandığında, peritoneal adezyonları büyük oranda önlendiği görülmüştür.

Kolşisin, Behçet hastalığı, skleroderma, gut hastalığı, idiopatik pulmoner fibrosis, karaciğer sirozu ve akdeniz ateşi gibi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar bir ilaçtır (84). Kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, antifibrotik, anti-inflamatuvar, antihistaminik, membran stabilizasyonu etkileri olan bunun yanında mitotik aktiviteyi, lipid peroksidasyon, kollajen sentezini ve kollajen salınımını azaltan bitkisel kökenli bir ilaçtır (85).

Kolşisinin, peritoneal adezyon oluşumunu azalttığı oral, intraperitoneal ve intramuskuler yolla uygulanabileceği bildirilmektedir (14, 86). Hosseini ve ark. (84), deneysel olarak oluşturdukları adezyon modelinde, oral yolla 0.02 mg/kg

dozunda kolşisinin kullanmışlar ve çalışma sonunda adezyon oluşumunu engellediğini ortaya koymuşlardır.

Metilen mavisi; serbest oksijen radikal oluşumunu önleyen bir madde olarak bilinmektedir. Düşük molekül ağırlıklı kısmen yağda çözünen vital bir boya olan metilen mavisi aynı zamanda vazokonstriktör etkili, guanilat siklaz inhibitörü ve nitrik oksit antagonistidir (87). Süperoksit gibi oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiadeziv etki gösterir (40, 88). Gallili ve ark. (40) sıçan uterus modeli kullanarak yaptıkları çalışmalarında metilen mavisi ile nitrik oksit sentez inhibitörü ile karşılaştırmış ve metilen mavisi kullanılan grupta adezyon gelişmediğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada metilen mavisinin serbest radikallerin oluşumunu önlemesi yoluyla adezyon oluşumunu önlediği bildirilmiştir. Metilen mavisinin %1'lik konsantrasyonunun toksik olmadığı ve ratlarda intraabdominal adezyonların oluşumunu önlediği ifade edilmiştir (40, 83).

Köpeklerde deneysel abdominal travma oluşturulan bir çalışmada %1 metilen mavisi intraperitoneal olarak uygulanmış ve adezyonu önlediği görülmüştür. Ancak metilen mavisinin yabancı cisme bağlı olarak görülen adezyonları önlemediği bildirilmiştir (89).

Mitomisin C, paklitaksel, sirolimus ve taurolidine gibi maddelerin adezyonların önlenmesinde etkili olabileceği düşünülerek bazı deneysel çalışmalar yapılmıştır. İn vitro yapılan bir çalışmada, tümör tedavisinde kullanılan mitomycin C'nin fibroblast proliferasyonunu birkaç hafta içerisinde inhibe ettiği görülmüştür (90). Çubukçu ve ark. (59) da Mitomycin C'nin adezyon üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, intraperitoneal olarak ratlara 0.5 mg/kg ve 1

mg/kg dozlarında uygulamanın adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı ve herhangi bir yan etkisinin görülmediğini tespit etmişlerdir.

### **3.8.3. Dokuların mekanik olarak ayrılması**

Peritoneal defektin iyileşmesi sürecinde, dokuların serozal yüzeylerinin karşı karşıya gelmemesi arzulanır. Aksi halde travmatize periton ile iç organlar karşı karşıya gelecek olursa, genellikle adezyon oluşur. Periton iyileşmesinde kritik süre olan beş ile yedi gün boyunca defektli bölgenin, antiadeziv bariyerler kullanılarak diğer dokularla temasının kesilmesi önerilmektedir (7, 21, 34). Bu amaçla, SCMS, hiyalüronik asit (HA)-fosfat tamponlu salin, karboksimetilsitozan, dekstran solüsyonları gibi makromoleküler bariyerler ve politetrafluoroetilen, oksidize-rejenere selüloz, seprafilm, gore-tex, amniyotik zar, ipek, gümüş folyo, serbest omentum greftleri gibi mekanik bariyerler kullanılmıştır (12, 17, 21, 62).

Yüksek molekül ağırlığına sahip ve polisakkarid bir yapıda olan SCMC solüsyonu travmaya uğramış yüzeyler arasına yayılarak yağlayıcı özelliği ile mekanik olarak yüzeylerin birbiriyle temasını engeller ve adezyon şekillenmesini önler. SCMC toksisitesi ve alerjik etkisi düşük olan bir maddedir. Solüsyonları yarı jelatinöz bir yapıdadır (33, 34, 57, 63). Sıçan (92, 93), tavşan (34) ve atlarda (33) yapılan deneysel çalışmalarda, intraperitoneal olarak %1 oranında SCMC uygulanmış ve adezyonları azalttığı saptanmıştır. Bu etkisini periton içine uygulandığında çevresine su çekmesi ve periton temasını önlemesi ile gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca SCMC serozal yüzeyleri kaplayarak hasar gören bölgenin diğer yüzeylerle temasını da engellemektedir.

Adezyon profilaksisinde fibrinle kaplı yüzeyleri mekanik olarak ayırma girişimleri ilk denenen yöntemlerden biridir (62, 94). Bu amaçla üzerinde en fazla durulan maddelerden biri çeşitli molekül ağırlığındaki ve çeşitli konsantrasyonlardaki dekstran solüsyonlarıdır (11, 14). Dekstran, suda çözünebilen bir glikoz polimeridir. Molekül ağırlıkları birbirinden farklı dekstran solüsyonları vardır. Bunlar ozmotik basınç ve farmakolojik özellikleri bakımından birbirinden ayrılırlar. Plazma ya da dekstran gibi makromoleküler solüsyonların diyaframın alt yüzeyinden hızla emildiği bilinmektedir. Öyle ki her üç-beş saatte bir plazma hacmine eşit miktarda sıvı periton boşluğundan uzaklaştırılır. Bu yüzden intraabdominal olarak kullanılan bu solüsyonlar periton boşluğunda ancak geçici bir süre kalabilirler (45). Ancak dekstranın kullanılan molekül ağırlığına ve konsantrasyona bağlı olarak periton boşluğunda kaldığı süre değişir (11, 62). Birçok moleküler ağırlıkta mevcut olduğu halde abdominal adezyonların önlenmesinde daha çok %30'luk Dekstran 70 araştırma konusu olmuştur.

Dekstran 40, molekül ağırlığı 40.000 daltona kadar olan molekülleri içerirken, Dekstran 70, 70.000 daltonluk moleküllerden oluşur. İntraperitoneal yolla uygulanan dekstran yüzeyleri kaplayarak silikonize edici etki göstermekte ve böylece yüzeylerin birbiriyle olan temasını önlemektedir. Ayrıca peritoneal boşluğa ekstraselüler sıvıyı çekerek, peritoneal boşluk içinde yer alan dokuları birbirinden mekanik olarak ayırır ve barsakların yüzmesini sağlar. Aynı zamanda fibrin yapıyı bozarak plazmin ile yıkımını kolaylaştırır (11, 94). Bunun yanında intraperitoneal yolla uygulandığında hipovolemi, ödem ve koagülopati gibi kısa sürede kendiliğinden ortadan kalkan yan etkilere nadir de olsa rastlanılmaktadır (11, 62).



Sinovyal sıvı ve umbilikal kordun yapısında doğal olarak bulunan yüksek molekül ağırlıklı (4-5 milyon dalton) glikozaminoglikan yapıda olan hyaluronik asit gerek yara iyileştirici gerekse de fibrinolitik aktiviteyi uyarıcı etkisi nedeniyle intraabdominal adezyonların önlenmesinde antiadeziv olarak kullanılmaktadır. Hyaluronik asit karın içerisine uygulandıktan sonra abdomende yer alan organların yüzeylerini kaplayarak hasarlardan ve travmalardan serozal yüzeyleri korur. Aynı zamanda peritonda ve diğer birçok dokuda aşırı bağ dokusu gelişimine neden olmadan iyileşme sürecini hızlandırır (21, 46, 95). Yapılan çeşitli çalışmalarda, intraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla hyaluronik asit içeren jeller kullanılmıştır. Fiziksel stabilitesi ve biyoyararlanımının yüksek olduğu, fibrini hızlı bir şekilde yıkımladığı saptanmıştır. Bu özellikleriyle uygun bir antiadeziv olduğu kanaatine varılmıştır (96, 97).

Mekanik bariyer olarak politetrafluoroetilen biyomateryaller içinde en inert maddelerden biridir. Uzun yıllardan beri damar grefti olarak kullanılan, nisbeten trombojenik, nontoksik, adezyon engelleyici bir maddedir. Mekanik ayırıcı olarak yaralı serozal yüzeye uygulandığında adezyon oluşumunu azaltır (7, 21, 98).

Peritona kendiliğinden yapışan ve enzimatik olarak makrofajlar aracılığıyla yıkımlanarak uzaklaştırılan okside rejenere selüloz heparinle kombine uygulandığı zaman tek başına kullanımına göre daha fazla adezyon oluşumunu azaltmaktadır (69). Karın boşluğunda fazla miktarda kan ve eksudat bulunduğu etkinliği azalır. İstenen etkinin tam olarak sağlanabilmesi için tüm yara yüzeyini kaplayacak şekilde uygulanmalıdır (7, 58). Ancak farelerde yapılan

bir çalışmada, okside rejener selülozun peritonda lokal bir hasara neden olduğu da bildirilmiştir (98).

Seprafilm, HA ve SCMC'dan oluşan biyoresorbabl bir materyal olup (7, 58, 99) postoperatif peritoneal adezyonların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili bir materyaldir. Seprafilm, nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak emilebilme özelliğine sahiptir (7, 21, 58). Oksidize rejener selülozun aksine, karın boşluğunda kan ve eksudatın varlığında bile etkilidir. Uygulanacağı alan mümkün olduğunca kuru olmalı, uygulanana kadar dokulara temas ettirilmemeli ve karın boşluğu kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Deneysel çalışmalarda, seprafilmin dikiş uygulamasına gerek kalmaksızın, serozal dokuları düzenli bir şekilde birbirinden ayırdığı ve fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı gösterilmiştir.

#### **3.8.4. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ adezyon oluşumunun başlangıç aşamasını oluşturan yağışal olayları engellemek amacıyla uygulanmaktadır. Yangı yanıtı, vazoaktif aminler, kalikrein-kinin ve kompleman sistemini içeren plazma faktörleri, araşidonik asitin siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz metabolitleri, lökosit maddeleri ve lenfokinler gibi yangı mediyatörlerinin aracılık ettiği damarsal ve hücrel olayları içermektedir (100, 101). Yangıda rol oynayan başlıca hücreler nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerdir. Vazoaktif aminler, histamin ve serotonin olup yangı sürecindeki hemodinamik ve damarsal değişikliklerden sorumludur (100).

Plazma faktörleri olarak kallikrein-kinin sistemi ve komplement sistemi yangının temel mediyatörleri arasında sayılmaktadır. Kallikrein plazmada inaktif bir madde olan prekallikrein'den oluşur, proteolitik bir enzimdir ve kininojenleri etkileyerek kininlerin oluşmasını sağlar. Bu maddenin kemotaktik özelliği vardır ve nötrofil granülosit kümelenmesine sebep olur. Komplement normal kanda bulunan kompleks bir enzimdir. Vücuda yabancı bir madde girdiğinde antikorlar sözkonusu maddeyi komplemente sunarlar, komplement sistemi ise o maddeyi etkisiz hale getirir. Komplement sisteminin yabancı hücreyi tahrip etmekten başka histamin açığa çıkarmak, kemotaksis oluşturmak gibi önemli fonksiyonları vardır (10, 100).

Araşidonik asit membran fosfolipitlerden sentezlenen 20 karbonlu doymamış yağ asitlerinden biridir. Endotel ve yangı hücreleri de dahil tüm memeli hücreleri prostaglandin sentezleme yeteneğine sahiptir. Prostaglandinler siklooksijenaz (COX) enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla arşidonik asitten sentezlenir. Aspirin, indometazin gibi NSAİİ'lar COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek prostaglandin sentezini durdururlar. COX-1, dokuların çoğunda bulunur ve fizyolojik hücre haberleşmesinde rol oynar. NSAİD'ların birçok istenmeyen etkileri bu izoformun inhibisyonuna bağlıdır. COX-2, yangılı bölgede indüklenir ve yangısal yanıtta sorumlu prostanooidlerin yapımına neden olur. NSAİİ'ların ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. COX-3, insan ve rodentlerde COX aktivitesi göstermeyen ve bunun sonucu olarak prostaglandinin aracılık ettiği ağrı ve ateşte rol almayan bir enzimdir. Prostaglandinlerin pek çok fizyolojik ve fizyopatolojik olayda etkin rolleri bulunmaktadır (100). Araşidonik asitin lipooksijenaz enzimleri aracılığı ile

parçalanması sonucu çeşitli metabolitler oluşur. 5-lipooksijenaz aracılığıyla araşidonik asit önce 5-hidroperoksieikozatetraenoik asit (5-HPETE)'e dönüşür, bu ise lökotrienlere çevrilir. Lökotrienler bronşları daraltır, arteriyollerde büzölmeye neden olur, damar geçirgenliğini arttırır, nötrofil ve eozinofilleri yangı noktalarına çeker (100).

Güvenal ve ark. (103), yaptığı çalışmada selektif bir COX-2 inhibitörü olan nimesulid'in ratlarda postoperatif adezyonları önemli derecede azalttığını göstermişlerdir. Golan ve ark. (35), ratlarda aspirinin intraperitoneal adezyon üzerine etkinliğini araştırmış ve intraperitoneal yolla verilen aspirinin adezyonu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır. Desimone ve ark. (104), ratlarda adezyon modeli olarak celiotomi yapmışlar ve adezyonu engellemek için hem preoperatif hem de perioperatif indometasin uygulamışlardır. 14 günlük araştırmanın sonunda sakrifiye edilen ratlarda intraperitoneal adezyonların hem preoperatif ve hem de postoperatif verilen indometasin etkisi ile kontrol grubuna göre %49 azaldığı sonucuna varmışlardır.

### **3.8.5. Amniyon sıvısı**

Amniyon sıvısı (AS), amniyotik kavitede fetüsü saran, fetüsün rahatça hareket edip büyümesine olanak sağlayan, aynı zamanda da tampon ve bariyer görevi görerek fetüsü dış etken ve travmalardan koruyan bir sıvıdır. Ayrıca fetüs ve anne arasında vücut kimyasallarının geçişine de olanak tanır. AS yüksek konsantrasyonda HA, hyalüronik asit stimüle edici faktör, growt faktörler ve ekstrasellüler matriks prekürsörlerini içinde barındıran ve değeri giderek artan biyolojik bir üründür. AS temel olarak su ve elektrolitlerden oluşmakla birlikte

%1-2'lik kısmı da organik maddeler, inorganik tuzlar ve fetustan dökülen epitel hücrelerden oluşur. Organik bileşiklerin yarısı protein diğer yarısı da karbonhidrat, yağ, enzim, hormon ve pigmentlerden ibarettir (105-108).

AS baskın büyüme faktörleri olan, epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktörler (FGF), insülin like growth faktörler (İGF) ve fibronektin ile laminin gibi makromoleküllerden zengindir (109).

Amniyotik membran ve AS, hücre epitelizasyonunu hızlandırarak yara yüzeyinde protein ve sıvı kaybını önlerler böylece adezyon oluşumunun azalmasını sağlarlar. Aynı zamanda non-immünolojik ve antibakteriyel özellikte olup fibroblastik aktiviteyi artırmaktadır. Böylece kollajen sentezine katkıda bulunarak anjiyogenezis sayesinde ağrı ve inflamasyonu azaltıcı etki de gösterir (107, 108).

Amniyon zarı stromasında tip I, III, IV ve VII kollajenler, laminin, fibronektin ve hyaluronik asit bulundurur. Amniyon zarı stroması hyaluronik asitten zengindir, stromasında büyüme faktörleri, antianjiogenik ve antiinflamasyon proteinleri ve değişik proteazların inhibitörleri vardır bunlar inflamasyonu baskılar, nedbeleşmeyi önler, istenmeyen keratosit apoptozisini azaltır ve sentezlenen hücre dışı matriksi azaltır. Amniyon zarının stroması damarsız olduğundan dolayı yeni damar oluşumunu önlediği düşünülmekte olup ayrıca amniyon membran hücrelerinin vasküler endotel hücrelerinde büyüme ve migrasyonu inhibe etmelerinden dolayı yeni damar oluşumunu baskıladığı ifade edilmiştir. Amniyon bazal membranının, epitel hücrelerinin göçünü hızlandırmak, epitelin farklılaşmasını desteklemek, hücreleri apoptozisten korumak gibi mekanizması tam açıklanamayan biyokimyasal özellikleri vardır. Amniyon

zarının stromasında epidermal büyüme faktörleri, keratinosit, hepatosit ve fibroblast bulunmaktadır. Amniyotik membran, mat, pürüzlü, ve yapışkan bir özelliğe sahip olduğu için uygulandığı bölgeye iyi uyum sağlarken, yapışmayan dış yüzeyi sayesinde dokular arasında biyolojik bir bariyer gibi görev yaparak adezyon oluşumunu engellediği bildirilmektedir (107, 108).



## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Kullanılan Materyaller

#### 4.1.1. Hayvan Materyali

Bu deneysel çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen, 2-3 aylık toplam 21 adet dişi, Wistar Albino rat kullanıldı. Çalışmadan önce Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.10.2016 ve 2016/123 sayılı onayı alındı. Çalışma süresince ratlar özel laboratuvar koşullarında ( $24\pm 3^{\circ}\text{C}$  %40-60 nem, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık) ve özel kafesler içerisinde tutuldular. Beslenmesi standart pelet yem kullanılarak yapıldı.

#### 4.1.2. Amniyon sıvısının hazırlanışı

Sağlıklı gebe ineklerde yapılan sezeryan operasyonu sırasında steril şartlarda alınan amniyon sıvısı kullanıldı. Bakteriyolojik muayeneleri yapılarak sağlıklı oldukları belirlenen amniyon sıvıları 2000 devirde 15 dakika süreyle santrüfuj edildi. Daha sonra üstte kalan ve supernatant diye ifade edilen kısım alınarak steril tüplere konulup  $-20^{\circ}\text{C}$  de muhafaza edildi. Kullanıma başlamadan bir gün önce  $+4^{\circ}\text{C}$  de bekletilen amniyon sıvısı uygulamada kullanıldı (106, 107).

## **4.2. Metot**

### **4.2.1. Anestezi protokolü**

Anestezi için 10 mg/kg dozunda xylazine hydrochloride (Rompun 23,32 mg/ml, Bayer) kas içi enjekte edildikten 10 dakika sonra 80 mg/kg kas içi ketamin hydrochlorur (Ketalar 50 mg/ml, Parke-Davis) uygulandı.

### **4.2.2. Adezyon modelinin oluşturulması**

Sırt üstü pozisyonda operasyon masasına tespit edilen ratların karın bölgesi tıraş edilip %10 povidon iyot solüsyonu (Batideks %10, Cimedis İlaç) ile silindi ve bölge steril örtülerle sınırlandırılarak operasyona hazırlandı (Şekil 1). Tüm ratlarda median hat üzerinde yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda deri ensizyonu yapıldı. Linea albaya yapılan ensizyonla laparotomi gerçekleştirildi (Şekil 2). Ratlarda sekum bulunarak ensizyon hattından dışarıya çekildi ve tüm ratlarda sekum üzerinde aynı bölgede serozal hemoraji oluşuncaya kadar steril diş fırçası yardımıyla kazıma işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3). Daha sonra sekumda kazıma işleminin yapıldığı bölgeye yakın bir yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerinde de aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek standart bir adezyon modeli oluşturuldu. Aynı operasyon prosedürü gruplardaki tüm ratlara uygulanarak ensizyon hattı basit ayrı dikişlerle kapatıldı (Şekil 4).





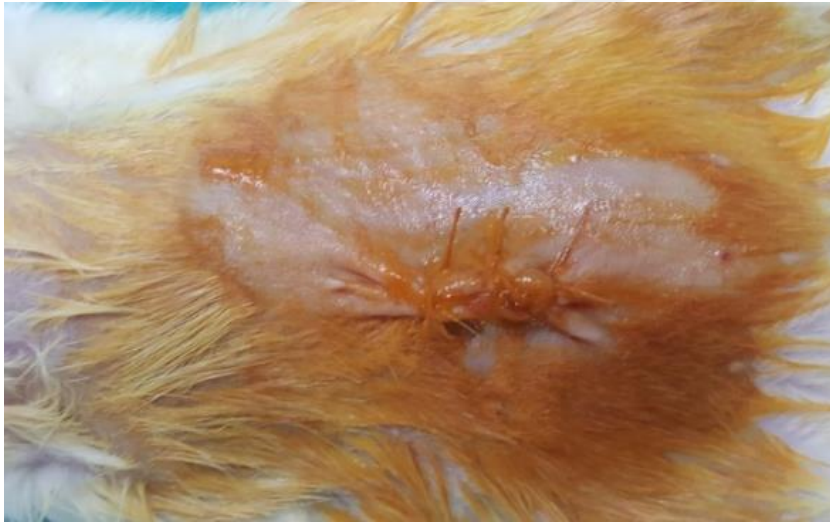
Şekil 1. Operasyon bölgesinin hazırlanması



Şekil 2. Ensizyon hattının oluşturulması



Şekil 3. Sekumda adezyon modelinin oluşturulması



Şekil 4. Deri ensizyonunun kapatılması

#### **4.2.3. Gruplarının oluşturulması**

Ratlar rastgele 3 eşit gruba (n=7) ayrıldı.

I. grup ratlar kontrol grubu olarak seçildi. Bu gruptaki (n=7) ratlara postoperatif 5 gün süreyle intraperitoneal olarak 0.5 ml serum fizyolojik uygulandı.

II. grup amniyon grubu olarak belirlendi. Bu gruptaki (n=7) ratlara da postoperatif 5 gün süreyle intraperitoneal olarak 0.5 ml amniyon sıvısı verildi.

III. grup ratlar flunixin grubu olarak tespit edildi. Bu gruptaki (n=7) ratlara ise yine intraperitoneal olarak postoperatif beş gün süreyle 2.5 mg/kg flunixin meglumin (Flumeglin, Teknovet, İstanbul) uygulandı.

#### **4.2.4. Postoperatif bakım**

Ratlar, grupların oluşturulmasından sonra üçerli ve dörderli olmak üzere kafeslere konularak, pelet yem ve su verilmeye devam edildi. Hayvanlara postoperatif antibiyotik uygulaması yapılmadı. Tüm gruplarda canlılık, yara enfeksiyonu ve yara iyileşmesi takip edildi. Operasyondan yedi gün sonra karın bölgesindeki deri dikişleri uzaklaştırıldı. Postoperatif on dördüncü günde ratlar ötenazi edilerek makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

#### **4.2.5. Makroskopik değerlendirme**

Hazırlıkların yapılmasından sonra, daha geniş bir görüş alanı sağlamak amacıyla bölgeye U şeklinde bir insizyon yapıldı. Daha sonra intraperitoneal adezyonlar makroskopik olarak Nair ve ark. (50) sınıflandırması kullanılarak 0-4 arasında derecelendirildi.

#### **4.2.6. Mikroskopik değerlendirme**

İntraabdominal adezyonlar postoperatif 14. günde makroskopik olarak değerlendirildikten sonra adezyon şekillenen bölgelerde doku örnekleri toplandı. Bu örnekler histopatolojik ve immünohistokimyasal yönden değerlendirildi.

#### 4.2.6.1. Histopatolojik yöntem

Adezyon şekillenen bölgelerdeki dokulardan alınan örnekler, 48 saat %10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Ardından bilinen klasik doku takip işlemlerinden geçirilip, parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan hazırlanan 5 µm kalınlığındaki seri kesitler Hematoxylin Eosin (HE) ve Masson's Trichrome (MT) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Mikroskopik değerlendirme, adezyon bölgesindeki yangısal değişim ve fibrozis şiddeti tablo 7'de belirtildiği gibi değerlendirildi (110).

**Tablo 7.** Adhezyonların histopatolojik skorlanması

Skor	Yangı şiddeti	Fibrozis şiddeti
0	Yok	Yok
1	Dev hücreleri, lenfosit ve plazma hücreleri	Hafif
2	Dev hücreleri, plazma hücreleri, eozinofil ve nötrofil	Orta
3	Yangısal hücre infiltrasyonu ve mikro apse varlığı	Şiddetli

#### 4.2.6.2. İmmünohistokimyasal yöntem

Bu çalışmada streptavidin-peroksidaz metodu ile Labvision, UltraVision Quanto Detection System HRP DAB, (Cat No: TL-060-QHD) kiti kullanıldı. Üretici firma prosedürüne göre; intraperitoneal adezyon şekillenen bölgedeki yangısal değişimleri değerlendirmek amacıyla, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF-β1), İnterlökin-1 (IL-1) ve Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2) salınımları immünohistokimyasal olarak karşılaştırıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar için parafin bloklardan hazırlanan 5 µm kalınlığındaki kesitler polylinli (Interlab) lamalar üzerine alındı.

Kesitler, deparafinizasyon ve dehidrasyondan sonra antijenik yapının açığa çıkarılması amacı ile sitrat buffer (Cat No: AP-9003-500, Lab vision) solüsyonunda (pH 6.0) mikrodalga (800 watt, 10 dakika) ile işleme tabi tutuldu. Dokulardaki endojen peroksit aktivitesini önlemek için, %3'lük hidrojen peroksit (TA-060-HP) çözeltisinde 10 dakika bekletildi. Kesitler fosfatlı buffer salin solüsyonu (PBS) ile yıkanmanın ardından Ultra V blok (Labvision, Ultravision kit, (Cat No: TA-060-UB) solüsyonu ile 5 dakika muamele edildikten sonra VEGF, TGF- $\beta$ 1, IL-1, MMP-2 (rabbit anti-MMP-2; cat. no: NB200-193, Novus Biologicals, Littleton, CO, USA) primer antikoları ile oda ısısında 60 dakika süre ile inkübe edildi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Primer antikoların elde edildiği firmalar ve sulandırma oranları

Primer Antikor	Firma	Sulandırma oranı
VEGF (rabbit anti-VEGF; cat. no: ABS82; Millipore)	EMD	1/800
TGF- $\beta$ 1 (rabbit anti-TGF- $\beta$ ; cat. no: SAB4502954; Aldrich)	Sigma	1/400
IL-1 (rabbit anti-IL-1; cat. no: SAB4501548; Aldrich)	Sigma	1/400
MMP-2 (rabbit anti-MMP-2; cat. no: NB200-193; Biologicals, Littleton, CO, USA)	Novus	1/800

PBS ile yıkanmanın ardından Primer antikor yükseltici (TL-060-QPB) ile 10 dakika muamele edildi. PBS ile yıkanmalarının ardından kesitler peroksidaz bağlanmış streptavidin (Labvision, HRP Polymer Quanto (Cat No: TL-060-QPH) ile 10 dakika inkübe edildi. Doku kesitlerine, renk ortaya çıkarıcı substrat olarak,

3,3 Diaminobenzidine (DAB) (DAB Quanto Chromogen Cat No: TA-002-QHCX) kromojen solüsyonu beş dakika uygulandı. Arka plan boyaması Mayer's hematoksilin (MH) ile yapıldı. Daha sonra kesitler dehidre edilip yapıştırıcı ile kaplanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi. Negatif kontrollerde primer antikor yerine keçi serumu uygulandı.

İmmunohistokimyasal boyamalar sonucunda her sıçana ait kesitte VEGF, TGF- $\beta$ 1, IL-1 ve MMP-2 ile pozitifliği gösteren hücreler 5 farklı mikroskobik alanda 40'luk büyütmede sayılarak istatistiksel açıdan gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

#### **4.2.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (22.0 versiyonu) kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama farklılıkları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler  $\pm$  SEM değeri olarak sunuldu.  $P < 0.05$  değeri önemli olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Klinik Bulgular

Çalışma gruplarının hiçbirinde yara bölgesi ile ilgili komplikasyonla karşılaşılmağı. Postoperatif 14. günde yapılan ötenaziden sonra intraabdominal adezyonlar daha önceden belirlenen skorlamalar doğrultusunda değerdendirildi (Tablo 9). Bu değerdendirmeler sırasında, skorlamada kullanılan makroskopik kriterlere karşılık gelen örnekler görüntüldü (Şekil 5-8).

**Tablo 9.** Gruplara göre ratların makroskopik adezyon değerdendirilmesi

Rat	Adezyon Derecesi (Skor)		
	Kontrol	Amniyon	Fluniksin
1	1	0	1
2	3	1	0
3	2	2	1
4	1	1	2
5	4	0	0
6	3	0	1
7	3	1	1

Kontrol grubundaki tüm ratlarda farklı derecelerde adezyon ile karşılaşıldı. Ratların 2 tanesinde 1. derece 1 tanesinde 2. derece, 3 tanesinde 3. derece ve 1 tanesinde de 4. derece adezyon görüldü. Amniyon grubundaki ratların 3 tanesinde adezyon görülmeyken 3 tanesinde 1. derece, 1 tanesinde de 2. derece adezyon görüldü. Fluniksin grubunda ise 2 tanesinde adezyon görülmeyken 4 tanesinde 1. derece, 1 tanesinde de 2. derece adezyonla karşılaşıldı.

Makroskopik adezyon skorunun amniyon ve fluniksin grubundaki ratlarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilirken ( $p<0.05$ )

amniyon ve fluliniksin grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Adezyonların makroskopik skorlaması

Gruplar	Adezyon Derecesi
<b>Kontrol</b>	2.22±0.42 <sup>a</sup>
<b>Amniyon</b>	0.71±0.28 <sup>b</sup>
<b>Fuliniksin</b>	0.85±0.26 <sup>b</sup>

<sup>a, b</sup>: Aynı sütündeki farklı harfler anlamlıdır (p< 0.05).

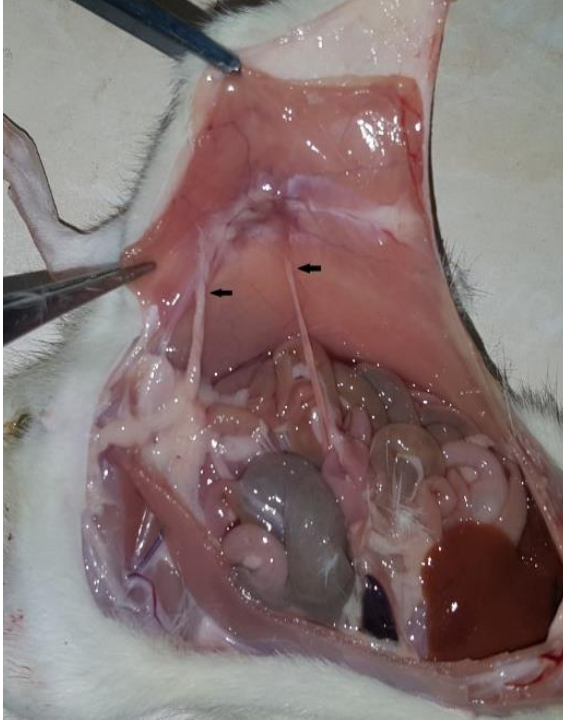


**Şekil 5.** Amniyon grubundaki bir ratta adezyon oluşmaması (0. derece)





**Şekil 6.** Fluniksin grubundaki bir ratta 1. derece adezyon oluşumu



**Şekil 7.** Fluniksin grubu bir ratta 2. derece adezyon oluşumu



**Şekil 8.** Kontrol grubu bir ratta 3. derece adezyon oluşumu (siyah oklar)



**Şekil 9.** Kontrol grubundaki bir ratta 4. derece adezyon oluşumu

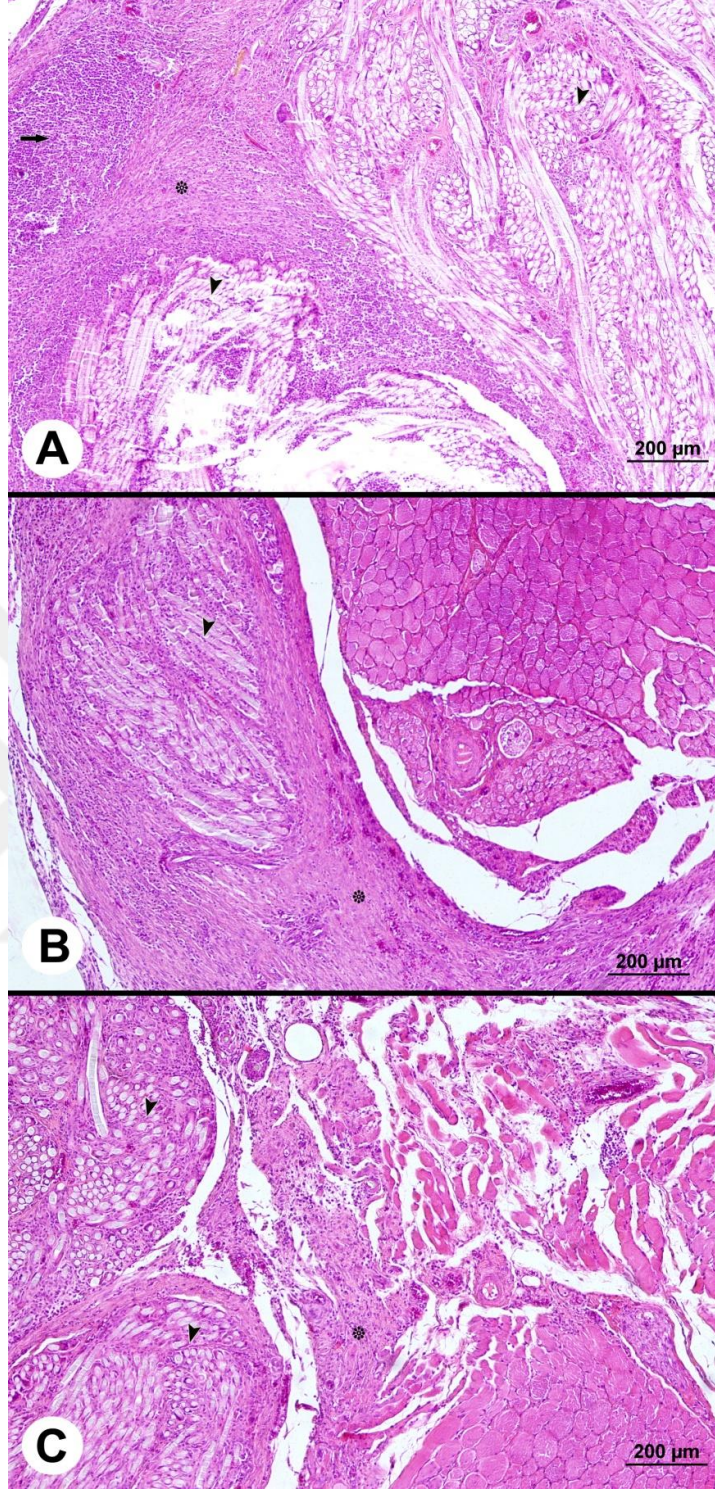
## 5.2. Histopatolojik Bulgular

Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgesindeki yangısal değişimler ve fibrozis şiddeti tablo 11'de özetlendi. Adezyon bölgesindeki yangısal değişimlerin şiddeti bakımından kontrol ve tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Ancak sayısal değerlere bakıldığında tedavi gruplarına göre kontrol grubunda yangısal değişimlerin şiddeti daha belirgindi. Yine fibrozisin de tüm gruplarda benzer şiddet ve dağılımda olduğu dikkati çekti (Şekil 10 ve 11).

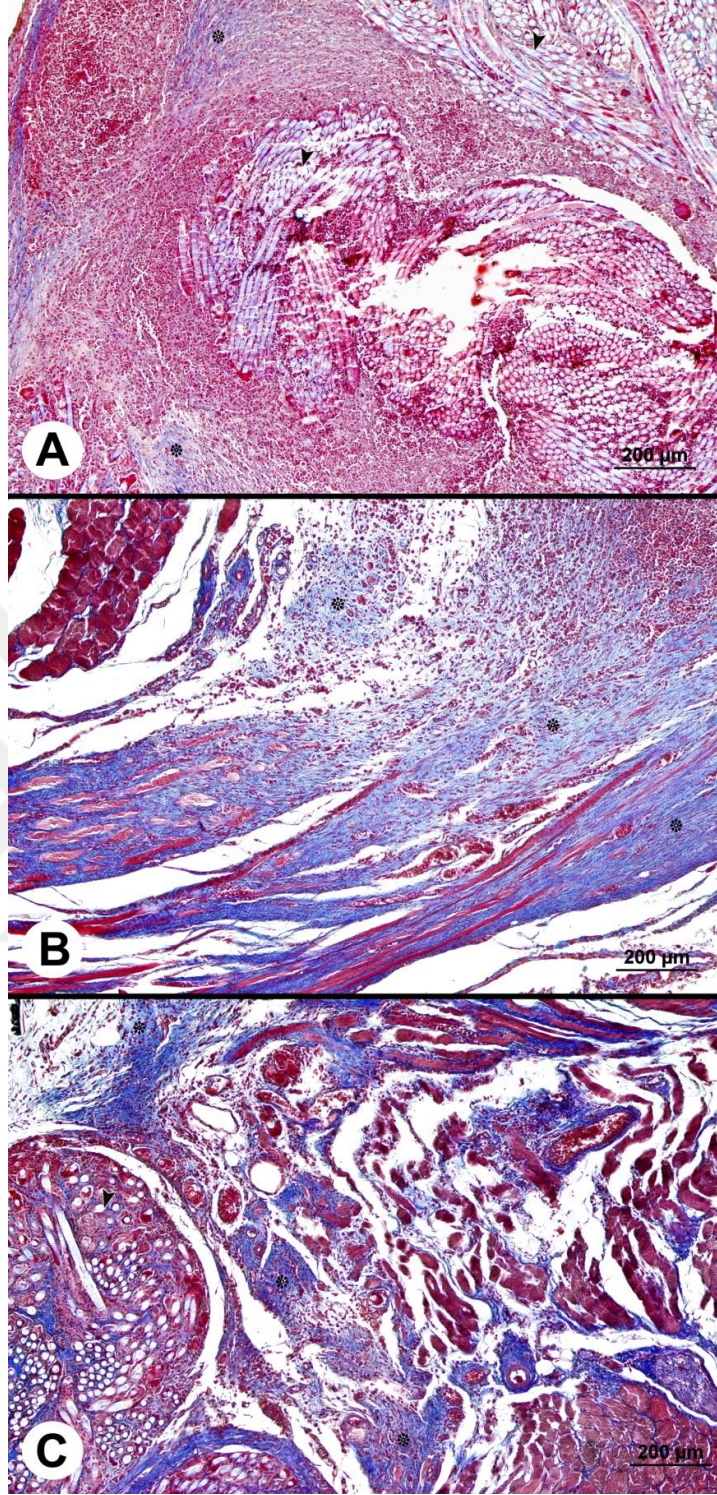
**Tablo 11.** Kontrol ve deneme gruplarında histopatolojik bulgular

<b>Histopatolojik bulgular</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Amniyon</b>	<b>Fluniksin</b>
Yangı şiddeti	2.57±0.20	2.14±0.26	2.28±0.18
Fibrozis	2.28±0.18	2.28±0.28	2.14±0.14

<sup>a, b</sup>: Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 10.** A. Kontrol grubunda adezyon bölgesinde süturlar (ok başları), mikroapse odağı (ok), fibrozis şekillenmiş alan (asteriks). B. Amniyon grubu, sütür (ok başı), sütür etrafında fibrotik alanın görünümü (asteriks). C. Fuliniksin grubu, sütür (ok başları), sütür ile abdominal kaslar arasında kapillar damardan zengin fibrotik alanın görünümü (asteriks). HE x 50.



**Şekil 11.** A. Kontrol grubunda adezyon bölgesinde suture (ok başları), fibrotik alanlar (asteriksler) B. Amniyon grubu, şiddetli fibrozisin görünümü (asteriksler). C. Fuliniksin grubu, suture (ok başı), kapillar damardan zengin fibrotik alanların görünümü (asteriksler). MT x 50.

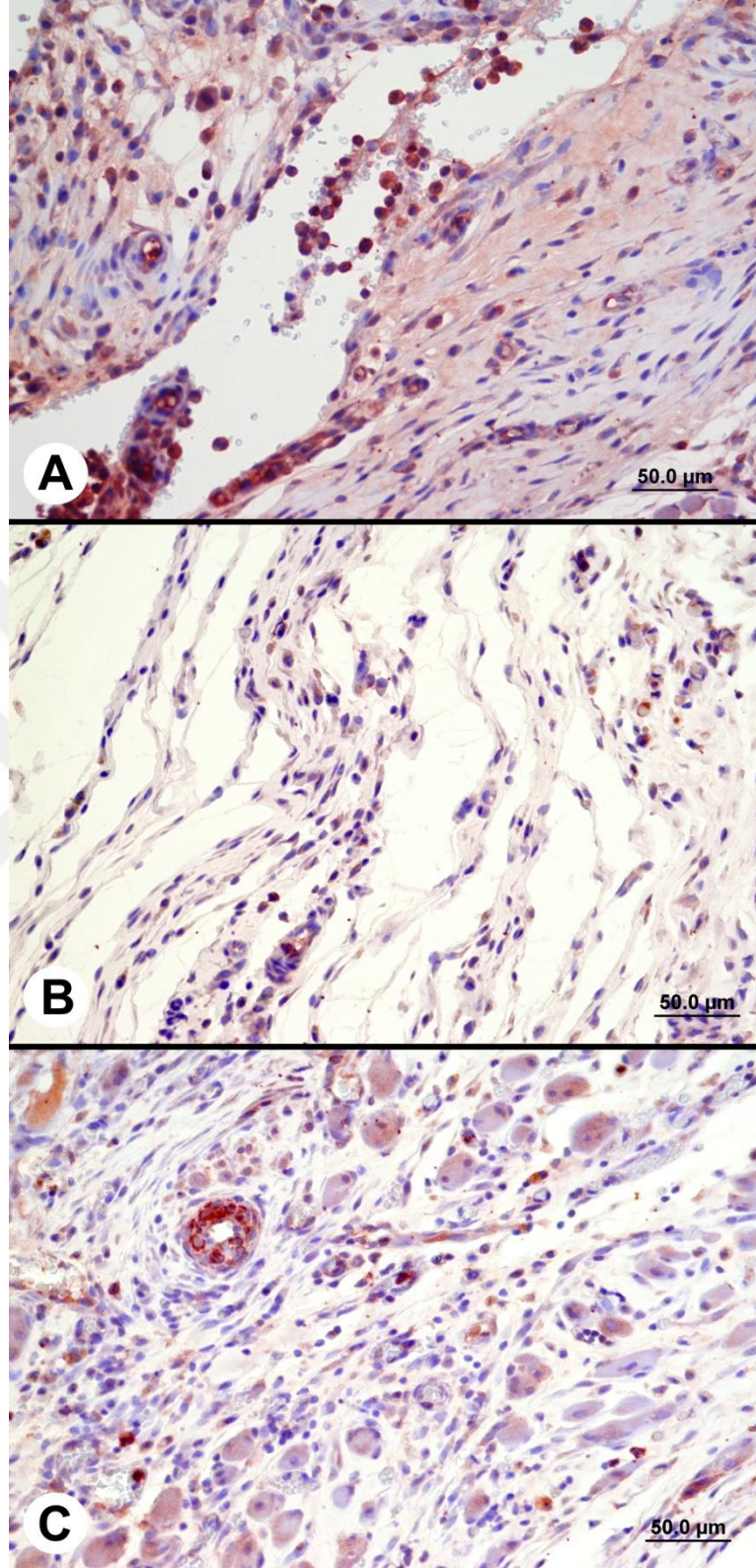
### 5.3. İmmünohistokimyasal Bulgular:

Adezyon bölgesinde her gruba ait TGF- $\beta$ 1, VEGF, IL-1 ve MMP-2 ile pozitiflik gösteren ortalama hücre değerleri tablo 12'de sunuldu. TGF- $\beta$ 1 salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık saptanmadı (Şekil 12). İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık IL-1, VEGF ve MMP-2 pozitif hücre sayıları bakımından dikkati çekti ( $p < 0.05$ ). Yangısal değişimlerin şiddeti benzer olmasına rağmen tedavi gruplarına göre IL-1 pozitifliğinin kontrol grubunda daha az olduğu belirlendi (Şekil 13). VEGF salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında kısmen anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p < 0.05$ ). VEGF pozitif hücre sayısı kontrol grubunda tedavi gruplarına göre daha fazla idi (Şekil 14). MMP-2 salınımı bakımından ise kontrol ve flunüksin gruplarında benzer ancak amniyon grubuna göre daha fazla MMP-2 pozitif hücrenin bulunduğu tespit edildi (Şekil 15).

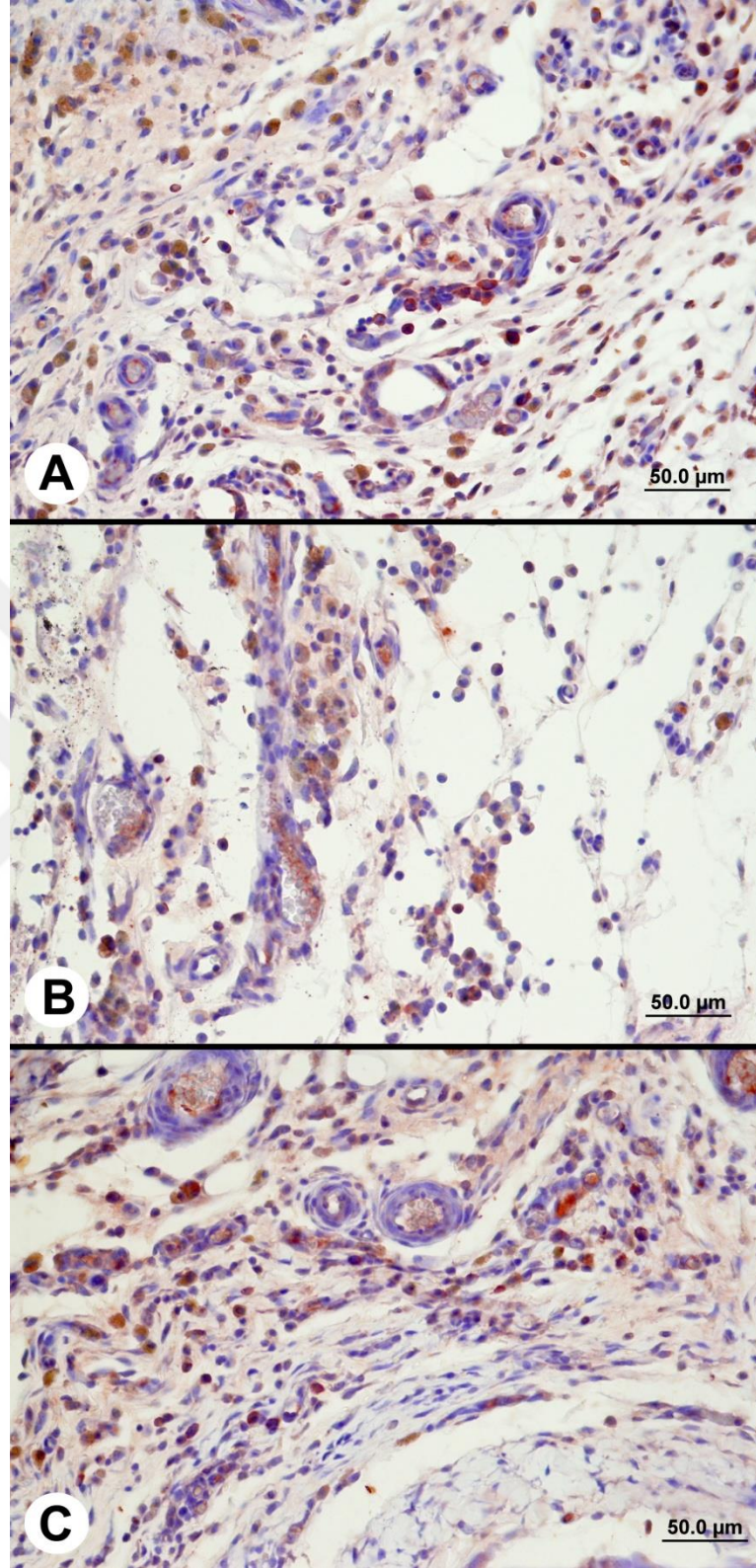
**Tablo 12.** Kontrol ve tedavi gruplarında immünohistokimyasal bulgular

	<b>Kontrol</b>	<b>Amniyon</b>	<b>Fulinüksin</b>
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	14.84 $\pm$ 1.04	11.60 $\pm$ 0.81	13.50 $\pm$ 1.05
<b>IL-1</b>	12.04 $\pm$ 0.86 <sup>b</sup>	15.37 $\pm$ 1.00 <sup>a</sup>	16.40 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>
<b>VEGF</b>	22.44 $\pm$ 1.02 <sup>a</sup>	13.44 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>	15.5 $\pm$ 1.19 <sup>b</sup>
<b>MMP-2</b>	19.48 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>	13.32 $\pm$ 0.73 <sup>b</sup>	19.94 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>

<sup>a, b</sup>: Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

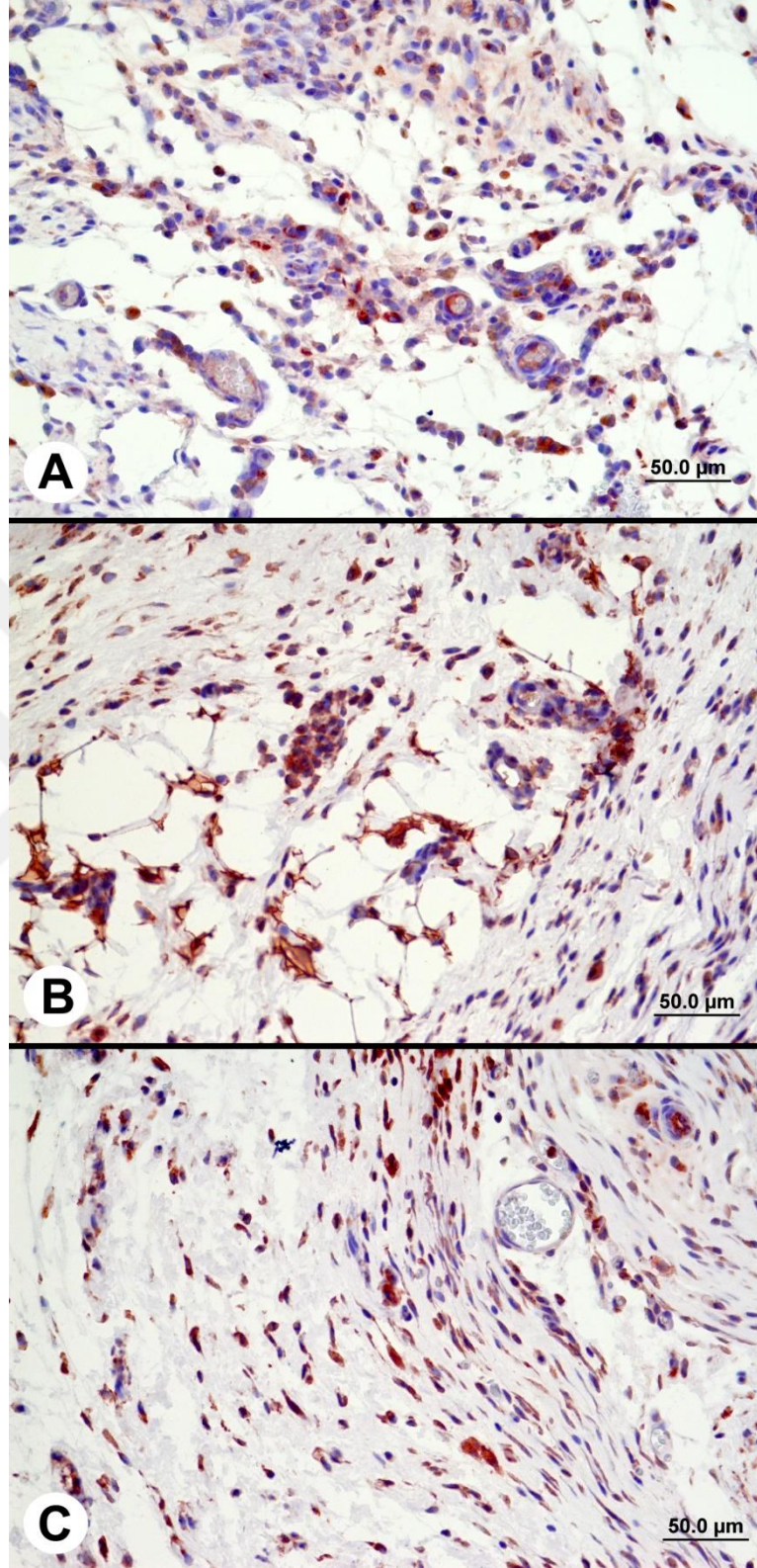


**Şekil 12.** A. Kontrol B. Amniyon grubu, C. Foliniksin grubu, TGF- $\beta$ 1 pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.

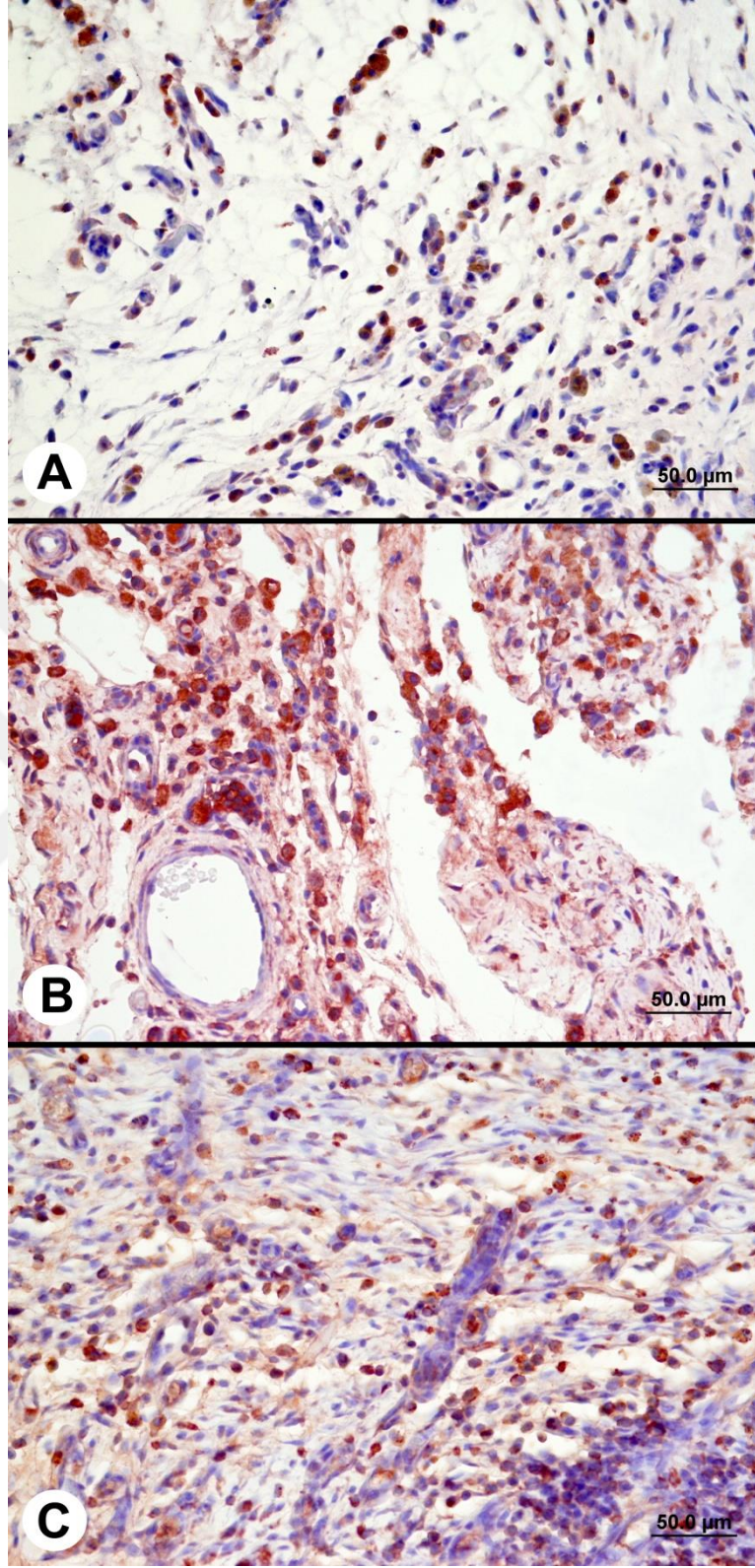


**Şekil 13.** A. Kontrol B. Amniyon grubu, C. Fulinixin grubu, IL-1 pozitif hücreler. MH x 200.





**Şekil 14.** A. Kontrol B. Amniyon grubu, C. Fuliniksin grubu, VEGF pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.



**Şekil 15.** A. Kontrol B. Amniyon grubu, C. Fuliniksin grubu, MMP-2 pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.

## 6. TARTIŞMA

Veteriner cerrahide uygulanan operasyon seçenekleri gün geçtikçe artmaktadır. Bu çeşitliliğin artmasına paralel olarak abdominal cerrahi de gelişmekte ve bu alanda operasyon uygulanan hayvanların türü ve sayısı da gittikçe yükselmektedir. Abdominal cerrahi; ileus, atresialar, üriner sistem, bağırsak invaginasyonu, rektum prolapsusu, rektum divertikulumu, boğulmuş fitiklar, ovariohisterektomi, abomasum deplasmanları ve sezeryan operasyonları gibi geniş bir endikasyona sahiptir. Ancak bu tür cerrahi girişimlerden sonra intraabdominal adezyonlar (%90), başta intestinal obstrüksiyon (%26-74) ve infertilite (%15-20) olmak üzere uzun dönemde hastanın ölümüne kadar uzanan ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. İntraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla birçok yöntem, farmakolojik ajan ve fiziksel bariyer kullanılmıştır. Ancak bunların hiçbiri kesin bir çözüm olmamıştır. Bunun nedeni ise araştırmalarda kullanılan farmakolojik ajan ve fiziksel bariyerler ya histopatolojik olarak anlamlı olmamış ya da yan etkileri, maliyeti veya uygulanabilirliği açısından pratik kullanıma geçememiştir (111-113). Yapılan bu çalışmada veteriner klinik sahada farklı amaçlar için kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olan flunixin meglumin ile amniyon sıvısının intraperitoneal kullanımının peritoneal adezyon gelişimi üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerinin klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Oluşan peritoneal adezyonlar patolojik oluşumlar olarak değerlendirilmektedir. Bunların en önemli nedenlerini ise doku işemisi (anoksi), serozal yaralanmalar ve yabancı cisimler oluşturmaktadır (48, 114, 115).

Operasyonlarda atravmatik cerrahi kurallarına uyulmaması, hemostazın tam sağlanamaması, organların gereğinden uzun süre dışarıda tutulması, elektrokoagülatörlerin sıklıkla kullanılması, karın organ ve dokularının gereksiz yere ekarte edilmesi, asepsi ve antisepsiye özen gösterilmemesi, bakteriyel kontaminasyonlar ile dikiş materyali, toz antibiyotikler, eldiven tozları, gazlı bez iplikçikleri gibi yabancı cisimler de nedenler arasında oldukça önemli yer tutmaktadır (7, 9, 12, 14, 17, 21, 32). Ellis (12), adezyonların sebebi olarak doku işemisi ve yabancı cisim varlığını göstermiştir. Liakakos ve ark. (16) ise, fibrinolitik aktivitenin bozulmasında işemi ve yabancı cisimler yanında peritonitis sırasında oluşan yangı, intraperitoneal kan varlığı ve serozanın kurumasının önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Holtz (14) enfeksiyöz peritonitisin, adezyon oluşumunda önemli olduğunu vurgulamış ve bakterilerin salgıladıkları enzimler ile doku yıkımlanmasına ve fibrinolitik aktivitede önemli görevi olan plazminojen aktivatörünün inhibisyonuna neden olduğunu belirtmiştir.

Deneysel adezyon oluşturma teknikleri arasında sekumda serozal hasar oluşturma modeli birçok araştırmacı tarafından kullanılmış olan uygulaması basit bir modeldir (24). Araştırmacılar (116) deneysel bir intraabdominal adezyon modeli oluşturulurken, anestezi ajanlarının intraperitoneal değil de intramuskuler ya da intravenöz verilmesine, operasyonların pudrasız eldiven kullanılarak steril koşullarda yapılmasına, lezyonların her denekte aynı lokalizasyonda ve aynı şiddette oluşturulması gerektiğini ifade etmişlerdir. Bu çalışmada belirtilen bu noktalara titizlikle dikkat edilerek, tüm ratlarda sekum üzerinde aynı bölgede serozal hemoraji oluşuncaya kadar steril diş fırçası yardımıyla kazıma işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra sekumda kazıma işleminin yapıldığı bölgeye yakın bir

yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerinde de aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek standart bir adezyon modeli oluşturuldu. Adezyon oluşturmak için tecih edilen bu modeli uygulamasının kolay ve çalışma sonunda adezyon oluşumunda başarılı olduğu görülmüştür.

Postoperatif intraabdominal adezyonlar bir dizi inflamatuvar olayların sonucunda oluşurlar. Peritondaki hasar, adezyon şekillenmesine yol açan bu zincirin ilk basamağıdır (46). Hasarlı doku ne kadar fazla olursa inflamasyonun şiddeti ve adezyon oluşumu da o kadar artar. Bu nedenle araştırmacılar (11, 15, 65, 117) postoperatif adezyonu azaltmak için abdominal cerrahi sırasında, mümkün oldukça dokulara az zarar verilmesini, iyi bir hemostaz sağlanmasını, enfeksiyon ve yabancı cisimlerden abdominal boşluğun korunmasını önermişlerdir. Abdominal adezyonların engellenmesindeki temel prensipler; uygun ve minimal invaziv bir cerrahi teknik, ilaçlar ve doku yüzeylerinin mekanik olarak ayrılması olarak sıralanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan çeşitli ilaçlar vardır. Bunlar arasında antienflamatuvar ilaçlar, antikoagulanlar, plazminojen aktivatörleri, sitotoksik ajanlar, çeşitli enzimler, antioksidanlar, kristalloidler, jeller, ve yağlar sayılabilir. Çalışmalarda kullanılan bu maddeler değişik etki mekanizmalarıyla adezyon oluşumunu önlerler. Ancak adezyonların önlenmesi üzerine yapılan araştırmalarda zaman zaman farklı sonuçlara da rastlanır (7, 32, 62, 66, 67, 104). Yapılan bu çalışmada da adezyon oluşumunun azaltılması üzerine amniyon sıvısı ve flunüksin megluminin etkileri makroskopik ve histopatolojik olarak ortaya konmuş ve literatürler eşliğinde tartışılmıştır.

Araştırmacılar (2, 12, 14) serozal veya peritoneal travmadan sonraki birkaç saat içinde fibrin birikimi ile adezyonun başladığını kabul etmektedirler. Oluşan bu fibrin kısa sürede yok edilemezse 72 saat içinde kalıcı fibröz adezyonlara dönüşür (11, 19). Bu nedenle peritoneal adezyonların oluşmasını engellemek için serozal veya peritoneal travmanın mümkün olduğunca azaltılması, yangıya ve eksudasyonuna sebep olacak etkenlerin uzaklaştırılması önemlidir. Gün geçtikçe kuvvetlenen adezyonların ayrılması da zorlaşır. Bu adezyonlar abdominal ağrı, bağırsak obstrüksiyonu, infertilite, ileus gibi hastanın yaşam kalitesini etkilerken bazen ölümüne de neden olabilir. şekillenen bu kalıcı adezyonlar bazen de yaşam boyunca hiçbir klinik semptom göstermeden kalabilir (11,15, 33, 34).

Yürütölen bu çalışmada oluşturulan gruplardaki ratların bir kısmında değişik derecelerde adezyonlar görölürken bir kısmında da adezyon oluşmamıştır (Tablo 9). Bu çalışma süresince (14 gün) kullanılan ratların hiçbirinde adezyona bağlı olarak şekillenmesi muhtemel olan ciddi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır. Fakat abdominal adezyonlara bağlı oluşabilecek uzun dönem bozuklukların daha sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için çok daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Araştırmacılar (36, 48, 118) adezyon oluşumunun ilk basamağını oluşturan yangının azaltılması ve fibrinöz eksudasyonun önlenmesi için farklı ajanları kullanmışlardır. Muzii ve ark. (119) selektif tromboksan A2 inhibitörü olan asetilsalisilik asitin düşük dozlarda uygulanmasının abdominal adezyonları azaltmada etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Rodger ve ark. (120) da yaptıkları deneysel çalışma retinoik asit, kinakrin ve dipiramidol'ün adezyonu azaltmada kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Hockel ve ark. (121) ise kortikosteriodli

antihistaminiklerin fibroblast proliferasyonunu engellemesiyle birlikte yara enfeksiyon, geç iyileşme ve ensizyon bölgesinde fitik gibi komplikasyonlara sebep olabileceğini tespit etmişlerdir. Yapılan bu deneysel çalışmada antiinflamatuvar bir ajan olan fuluniksin meglumin kullanılmış ve bu komplikasyonlarla karşılaşmamıştır. Ayrıca peritoneal adezyonları önlemede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Antiinflamatuvar ajanların ortak etkisi yangı oluşumuna neden olan prostaglandinlerin sentezlenmesini inhibe etmeleri dolayısıyla yangı oluşumunu engellemeleridir (121). Aynı zamanda yangılı bölgeye infiltrate olarak lokal doku reaksiyonlarını başlatacak yangı hücrelerinin ve kimyasal mediatörlerin etkilerini önlemeye yöneliktir. NSAID'ların ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Oluşan bu inhibisyon nedeniyle lokal olarak oluşturulan travma sonucunda, bölgedeki yangısal reaksiyon yara iyileşme olayı ile sınırlı bırakılmaya çalışılarak çevre dokuların bu inflamasyondan etkilenmemesi sağlanmış olur. Böylece birbiriyle temas halindeki doku kısımları ve organların serozal yüzeyleri arasında adezyon oluşumunu başlatacak olan reaksiyonlar engellenmiş olur (100).

Periton iyileşmesinde kritik süre boyunca defektli bölgenin, antiadezif bariyerler kullanılarak diğer dokularla temasının kesilmesi önerilmektedir (7, 9, 12, 17, 21, 32, 14). Bu amaca yönelik olarak yapılan çalışmalarda Esmaeili ve ark. (105) AS diğer materyallere kıyasla daha ucuz, kolay temin edilebilir ve yan etkilerinin oldukça az olduğunu ayrıca adezyon oluşumunu istatistiksel olarak azalttığını bildirmişlerdir. Abbasian ve ark. (122) diyabetik ratlarda abdominal

adezyonlarının önlenmesinde AS'nın olumlu etkilerinin olduğunu ifade etmişlerdir. Tahmasebi ve ark. (108) ratlarda yaptıkları adezyon modelinde amniotik sıvının kontrol grubuna göre daha düşük oranda görüldüğünü tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada postoperatif 5 gün güreyle intraperitoneal olarak uygulanan 0.5 ml amniyon sıvısı ve 2.5 mg/kg flunixin meglumin'in postoperatif peritoneal adezyon oluşumunu önlemedeki etkileri kıyaslanarak değerlendirildi. Makroskopik olarak kontrol grubundaki tüm ratlarda farklı derecelerde adezyon ile karşılaşılrken ratların 2 tanesinde 1. derece 1 tanesinde 2. derece, 3 tanesinde 3. derece ve 1 tanesinde de 4. derece adezyon görüldü. Amniyon grubundaki ratların 3 tanesinde adezyon görülmezken 3 tanesinde 1. derece, 1 tanesinde de 2. derece adezyon görüldü. Flunixin grubunda ise 2 tanesinde adezyon görülmezken 4 tanesinde 1. derece, 1 tanesinde de 2. derece adezyonla karşılaşıldı. Makroskopik adezyon skorunun amniyon ve flunixin grubundaki ratlarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Ancak amniyon grubundaki adezyon derecesi flunixin grubuna göre daha az olmakla birlikte bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde ise yangı şiddeti ve fibrozis varlığının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Tespit edilen bu sonuçlar birçok araştırma (40, 41, 105, 108, 122) sonuçları ile paralellik göstermektedir.

TGF- $\beta$  izoformları (TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3) yara iyileşmesinde ve doku onarımında merkezi bir rol oynayan çok işlevli sitokinlerdir. TGF- $\beta$  tüm dokularda bulunmakla birlikte özellikle kemik, akciğer, böbrek ve plasenta



dokusunda bol miktarda bulunur. TGF- $\beta$ , parankimal hücrelerinde ve aynı zamanda lenfositler, monositler, makrofajlar ve trombositler gibi infiltrate hücreleri tarafından da üretilir veya salgınır. Yaralanma veya inflamasyonun ardından, tüm bu hücreler TGF- $\beta$ 'nin potansiyel kaynaklarıdır. TGF- $\beta$  fibroblast proliferasyonunu uyardığı vurgulanmıştır. Genel olarak, TGF- $\beta$ 'nin serbest bırakılması ve aktifleştirilmesi, çeşitli hücre dışı matris proteinlerinin üretimini uyarır. TGF- $\beta$ 'nin bu eylemleri, ideal koşullar altında normal doku restorasyonuna neden olan doku fibroblastlarının çoğalmasına neden olur. Araştırmacılar (123) bu proteinin interstisyel hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırdığını bildirmişlerdir. Yapılan deneysel çalışmalarda TGF- $\beta$  'nin inhibisyonu ile skarlaşmada azalma görülmüştür.

Bu araştırmada TGF- $\beta$ 1 en düşük anmiyon grubunda tespit edilmiş ancak gruplar arasında TGF- $\beta$ 1 bakımından istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

Yapılan çalışmalar, adezyon oluşumunun üç önemli bileşen içerdiğini göstermiştir: (i) akut inflamatuvar yanıt, (ii) fibrinoliz, (iii) metaloproteinazlar ve bunların doku inhibitörleri (49, 124). Periton sıvısı içindeki hücreler aracılar, inflamatuvar tepkileri potansiyel olarak modüle edebilirler. Adezyon oluşumunda/reformasyonda rol oynayan üç önemli pro-inflamatuvar sitokin vardır. Bunlar; IL-1, tümör nekroz faktörü (TNF) - $\alpha$  ve IL-6 dır. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , yara iyileşmesinin erken evresinde önem taşıyan pro-inflamatuvar sitokinler olup (125) periton sıvısında aktive edilmiş makrofajlar tarafından üretilirler (124). IL-6 ise makrofajlar tarafından eksprese edilir ve üretimi inflamatuvar süreçte IL-1 ile birlikte artar. Hem IL-1 hem de TNF- $\alpha$ , IL-6'nın güçlü indükleyicileridir (126).

Bu sitokinlerin, fibrinolitik yolla yoğun bir şekilde etkileşime girmeleri ve hücre dışı matrisin yeniden biçimlenmesine doğrudan veya dolaylı olarak katkıda bulunmaları nedeniyle önemli oldukları düşünülmektedir. Konuyla ilgili yapılan araştırmalarda bu üç pro-inflamatuar önleyici sitokinlerin, peritoneal adezyonlardaki konsantrasyonlarının farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır (126, 127). Chegini ve ark. (127) adezyon durumunda IL-1 konsantrasyonlarının yükselmediğini belirtmiştir. TNF- $\alpha$  ile ilgili bir çalışmada (128), araştırmacılar pelvik adezyon gelişenlerde periton sıvısında TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarında artış olduğunu ancak, Chegini ve ark. (127) pelvik adezyonu olan veya olmayanlarda TNF- $\alpha$  düzeylerinde fark olmadığını ifade etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada IL-1'in amniyon ve fluniksin grubuna oranla kontrol grubunda daha düşük olduğu görüldü (Tablo 12, Şekil 13). Elde edilen bu sonuç bazı araştırma bulgularıyla paralellik göstermektedir. IL-1'in kontrol grubunda daha düşük görülmesi doku örneklerinin çalışmanın 14. günde alınmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle konuyla ilgili yapılacak olan gelecekteki çalışmalarda örneklemelerin erken ve geç dönemleri de kapsamı gerektiği şeklinde değerlendirilmiştir.

VEGF en etkili anjiyojenik faktör olduğundan, peritoneal adezyonların gelişmesinde kritik bir stokin olarak kabul edilir. VEGF'nin en önemli özelliği sadece endotel hücrelerini hedef almasıdır. VEGF'nin erken yara iyileşmesi ve fibroz oluşumu üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (113, 129-131).

Yapılan bu çalışmada VEGF'nin amniyon ve fluniksin grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. Fakat tedavi grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Şekil 14).

Fibrin birikmesi ve bozulması arasındaki denge, normal periton iyileşmesi veya adezyon oluşumunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Fibrin tamamen bozulursa normal periton iyileşmesi gerçekleşir. Aksine, eğer fibrin tamamen degrade değilse, fibroblastlar ve kılcal damarların büyümesi için bir iskele görevi görür. Gerçekten de, fibroblast fibrin matrisini istila eder ve ekstraselüler matriks (ECM) üretilir ve biriktirilir. ECM, normal iyileşmeye yol açan MMP'ler tarafından tamamen bozulabilir. Bununla birlikte, eğer bu işlem MMP'lerin doku inhibitörleri (TIMP'lerin) tarafından inhibe edilirse, peritoneal adezyonlar oluşur. Hipoksinin MMP-1 ve MMP-9'u inhibe ettiği ve TIMP-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Doku hasarı ve hipoksi sırasındaki MMP / TIMP-1 oranındaki bu azalma, hücre dışı matris üretiminde artış, doku fibrozisi ve adezyon gelişiminde artışı neden olur (37, 132). Ancak yapılan bazı araştırmada (114, 133) MMP nin azaltılmasının adezyon üzerine etkisinin olmadığı değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmada MMP-2 salınımı bakımından kontrol ve flunüksin gruplarında benzer ancak amniyon grubuna göre daha fazla MMP 2 pozitif hücrenin bulunduğu tespit edildi (Tablo 12, Şekil 15).

Sonuç olarak, amniyon sıvısı ve flunüksin meglumin'in deneysel olarak postoperatif adezyon oluşumunu önlediği değerlendirildi. Bununla birlikte, uzun vadeli etkilerini araştırmak/doğrulamak ve kullanımı için güvenli bir protokol oluşturmak amacıyla ek araştırmalara ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rohr MS, McDonald JC. Abdominal Wall, Umbilicus, Peritoneum, and Mesenteries. Ed: Sabiston DC. Textbook of Surgery. W.B. Saunders Company 13th Edition, 1987; 1: 774-789.
2. Crowe DT, Bjorling DE. Peritoneum and Peritoneal Cavity. Textbook of Small Animal Surgery, Ed. Slatter D, Second ed. W. B. Saunder Company, London, 1993.
3. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and Intraperitoneal Abscess. Ed: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H. Maingot's Abdominal Operations, Appleton&Lange 10th Edition, 1997; 1: 633-653.
4. Sayek İ. Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları, Klinik Deneysel Cerrahi Dergisi 1997; 5: 12-19.
5. Akın F, Samsar E. Özel Cerrahi. Medipres Matbaacılık ve Yayıncılık Ltd. Ankara, 2002.
6. Lansdowne JL. Comparison of two laparoscopic treatments for experimentally induced abdominal adhesions and evaluation of epidural anesthesia for laparoscopy in foals. Degree of Master of Science Thesis, University of Guelph, Ontario 2003.
7. Censur Z. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde değişik dozlardaki heparin ve seprafilm'in etkinliklerinin karşılaştırılması (Deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi, T.C Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, 2005.
8. Dunn RC, Steinleitner AJ, Lambert H. Synergistic effect of intraperitoneally administered calcium channel blockade and recombinant tissue plasminogen activator to prevent adhesion formation in an animal model. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1327-1330.
9. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde fluniklsin meglumine ve mepiramin maleatın etkileri üzerine deneysel araştırma. Vet Bil Derg 2007; 23: 41-46.
10. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol 2011; 17: 4545-4553.
11. DiZerega SG. Contemporary adhesion prevention. Fertil Steril 1994; 61: 219-235.
12. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg Gynecol Obs 1971; 133: 497-511.
13. Sezgin İ. Gastrointestinal sistem anatomisi. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; 1: 895-906.
14. Holtz G. Prevention of management of peritoneal adhesions. Fertil Steril 1984 41: 497-507.
15. FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Aköz M, Hengirmen S ve ark. Effects of diphenhydramine HCL and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. Am J Surg 2001; 181: 512-515.

16. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: Etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg*; 2001; 206-273.
17. Koç Y, Alkan F, Erol M. An experimental study evaluating the effect of sodium carboxymethylcellulose on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Revue Med Vet* 2002; 153: 803-807.
18. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sulfoksit (DMSO)'nun etkilerinin araştırılması. *Vet Bil Derg* 2007; 21: 73-79.
19. DiZerega SG, Campeau JD. Peritoneal Repair and Post-surgical Adhesion Formation. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 547-555.
20. Ellis H. Postoperative intra-abdominal adhesions: A personal view. *Colorectal Dis* 2007; 9: 3-8.
21. Yalın R. Karın içi ameliyatlardan sonra oluşan yapışıklıklar ve önlenmesi. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1997; 7: 12-17.
22. Baxter GM, Broome TE, Moore JN. Abdominal adhesions after small intestinal surgery in the horse. *Vet Surg* 1989; 18: 409-414.
23. Rosin E. Principles of İntestinal Surgery, In *Textbook of Small Animal Surgery*, 1985; 720-735.
24. Öncel M, Remzi FH, Connor J, Fazio VW. Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies. *Tech Coloproctol* 2005; 9: 29-33.
25. Dinsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 131-136.
26. Johns DB, Rodgers KE, Donahuem WD, Kiorpes TC, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by postoperative administration of ionically cross-linked hyaluronic acid. *Fertil Steril* 1997; 68: 37-42.
27. Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1995; 169: 154-160.
28. Kotan Ç, Gül A. Karın içi adezyonların oluşumu ve önlenmesi. *Van Tıp Dergisi* 1998; 5: 253-257.
29. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004; 7: 335-345.
30. Kılıç N. The effect of Aloe vera gel on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. *Revue Med Vet* 2005; 156: 409-413.
31. Belge A, Gülbahar MY, Bakır B. The effects of fibrin glue on the prevention of adhesion formation, leakage and wound healing in the dog gaster model. *Ind Vet J* 2005; 82: 36-39.
32. Ellis H. The cause and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241-243.
33. Hay WP, Mueller POE, Harmon BG, Amoroso L. One percent sodium carboxymethylcellulose prevents experimentally induced abdominal adhesions in horse. *Vet Surgery* 2001; 30: 223-227.
34. Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülozün kullanımı. *Türk J Vet Anim Sci* 2003; 27: 965-970.

35. Golan A, Stolik O, Wexler S, Niv D, Ber A, David MP. The effect of amniotic fluid on intraperitoneal adhesion formation - An experimental study. *Int J Fert* 1991; 36: 317-320.
36. Chu DI, Lim R, Heydrick S, Gainsbury ML, Abdou R, D'Addese L, Reed KL, Stucchi AF, Becker JM. N-acetyl-L-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses: *Surgery* 2011;149:801-812.
37. Saed GM, Munkarah AR, Abu-Soud HM, Diamond MP. Hypoxia upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) levels in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril* 2005; 83: 12-16.
38. Zhang YD, Wei Y, Wu CX, Chi QM, Zhang JY, Li M. Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg* 2002; 184: 74-77.
39. Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med* 1989; 82: 534-535.
40. Galili Y, Ben-Abraham R, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-32.
41. Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of postsurgical adhesions with N,O-carboxymethyl chitosan: examination of the most efficacious preparation and the effect of N,O-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. *Surgery* 1997; 121: 866-870.
42. Durmuş AS, Han MC. Comparison of the effects of different concentrations of sodium carboxymethylcellulose on prevention of intraabdominal adhesions in rats. *Revue Med Vet* 2006; 157: 535-538.
43. Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: An experimental evaluation in rats. *Int J Fertil* 1987; 32: 332-335.
44. Beddy D, Watson RWG, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Increased vascular endothelial growth factor production in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2004; 91: 72-77.
45. Fabri PJ, Ellison EC, Anderson ED, Kudsk KA. High molecular weight dextran effect on adhesion formation and peritonitis in rats. *Surgery* 1983; 94: 336-341.
46. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA, van Goor H. Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999; 134: 997-1001.
47. Falk K, Björquist P, Strömqvist M, Holmdahl L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1. *Br J Surg* 2001; 88: 286-289.
48. Le Grand EK, Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *J Invest Surg* 1995; 8: 187-194.
49. Holmdahl L, Ivarsson ML. The Role of Cytokines, coagulation and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-1019.

50. Nair SK, Bhat IK, Aurora AR. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-853.
51. Jenkins SD, Klamer TW, Parteka JJ, Condon RE. A Comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery* 1983; 94: 392-398.
52. Knightly J, Agostini D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1962; 52: 250-258.
53. Mazuji MK, Kalmbaheti K, Powar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg* 1964; 89: 1011-1015.
54. Diamond MP, El-Mowafi DM. *Surgical technology international*. 1998; 7: 273-283.
55. Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal Infections, Ed: Schwartz, Principles of Surgery, Mc Graw- Hill 7th Edition, 1999; 2: 1515-1550.
56. Holmdahi L, Al-Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg Res* 1994; 26: 248-256.
57. Wurster SH, Bonet V, Mayberry A, Hoddinott M, Williams T, Chaudry IH. Intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose administration prevents reformation of peritoneal adhesions following surgical lysis. *J Surg Res* 1995; 59: 97-102.
58. DeCherney AH, DiZerega SG. 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.
59. Çubukçu A, Alponat A, Gönüllü RN, Özkan S, Erçin C. An experimental study evaluating the effect of mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res* 2001; 96: 163-166.
60. Gündüz B. İnsizyonel Herni Modelinde Kullanılan Farklı Prostetik Materyallerin Adezyon Derecelerinin Laparoskopik ve Açık Teknikle Değerlendirilip, Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2004.
61. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Dynacol Reprod Biol* 2010; 150:111-118.
62. Holtz G. Prevention of postoperative adhesions. *J Reprod Med* 1980; 24: 141-146.
63. Fredericks CM, Kotry I, Holtz MD, Askalani AH, Serour GI. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 667-670.
64. Fredman MD, Leese P, Prasad R, Hayden D. An evaluation of the biological response to fraxiparine, (A low molecular weight heparin) in the healthy individual. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 720-727.
65. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MRB. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidylcholine. *Eur J Surg* 1992; 158: 33-35.
66. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins M. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993; 165: 127-130.

67. Yılmazlar T, Kaya E, Gürpınar E, Emiroğlu H. Efficacy of tenoxicam on intra-abdominal adhesion prevention in a rat model. *J Int Med Res* 1996; 24: 352-357.
68. Köksal N, Matur R, Kurt R. İntraperitoneal tek doz streptokinaz kullanımının ameliyat sonrası yapışıklık, koagülasyon ve yara iyileşmesine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi*. 2000;3:117-121.
69. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCheney Alt, Di Zerega GS. Synergistic effects of interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389-94.
70. Durmuş AS, Yıldız H, Yaman M, Simsek H. The effects of heparin and pentoxifylline on prevention of intra-abdominal adhesions in rat uterine horn models: histopathological and biochemical evaluations. *Revue Med Vet* 2011; 162: 198-203.
71. Türkçapar AG, Ozarlan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int J Surg* 1995; 80: 92-94.
72. Şahin Y, Sağlam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 70-73.
73. Fukasawa M, Girgis W, DiZerega SG. Inhibitor of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. peritoneal treatment with heparin. *Int J Fertil* 1991; 36: 296-301.
74. Yetkin G, Kaya A, Mihmanlı M, İşgör A, Arıkan Y. Postoperatif abdominal adezyonların önlenmesinde standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotide'in karşılaştırılması. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 1998; 4: 240-244.
75. Öncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensu SS, Vural S, Gezen CF ve ark. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001; 101: 52-55.
76. Philips RKS, Dudley HAF. The effect of tetracycline lavage and trauma on visceral and parietal peritoneal ultrastructure and adhesion formation. *Br J Surg* 1984; 71: 537-539.
77. Köm M. Tavşanlarda Postoperatif İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Hyaluronik asit/Karboksimetilselüloz Bariyerlerin Etkinliği. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 2015; 29: 75-79.
78. Kılıç K, Kılıç N, Kılıç E, Yayla S, Ermutlu CŞ, Özaydın İ, Peker K, Dağ S. A comparison of the efficacy of dimethyl sulfoxide (DMSO) and synovial fluid in the prevention of peritoneal adhesions: Experimental rabbit model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19: 27-32.
79. Young HL, Wheelles MH, Morse D. The effect of intravenous aprotinin (Trasylol) on intraperitoneal adhesion formation in the rat. *Br J Surg* 1981; 68:59-60.
80. Durgun V, İpek T, Kapan M, Şad A, Göksel S, Insel H. Siklosporin ve Aprotinin'in karın içi yapışıklıkların önlenmesindeki etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1994; 8:4-7.
81. Özoğul Y, Baykal A, Renda N. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg* 1998; 75: 137-141.



82. Uzunköy A, Akinci OF, Coskun A, Aslan O, Kocyigit A. Effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 370-375.
83. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *FÜ Sağlık Bil Dergisi* 2005; 19: 51-55.
84. Hosseini SV, Ghamsemzadeh B, Tanideh A, Yamohammadi H. Use of colchicine in reduction or prevention of talc-induced intra-abdominal adhesion bands. *Iran J Med Schi* 2002; 27: 176-179.
85. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic disease:a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology* 2005; 2: 1-9.
86. Marcovici I, Rosenweig BA, Brill AI, Scommegna A. Colchicine and post-inflammatory adhesions in a rabbit model: a dose response study. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 216-218.
87. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase: A potential new drug for the attenuation of ischemia/reperfusion injury. *Biochem Pharmacol* 1991;42: 499-506.
88. Erenoğlu C, Akın ML, Uluutku H Erdoğan G, Yıldırım Ş, Batkın A. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesindemetilen mavis ve karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asit. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2000; 16: 156-161.
89. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, Robin B. Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1817-1820.
90. Maciver AH, McCall M, Shapiro AMJ. Intraabdominal adhesions: Cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg* 2011; 9: 589-594.
91. Durmuş AS. Effect of Sefrafilm on prevention of intraabdominal adhesions in rats. *Indian Vet J* 2010; 87: 816-817.
92. Kayaklı E, Köm M, Eröksüz Y, Baydar E. Ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının etkisi. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 2017; 31: 205-212.
93. Köm M. Effect of Hyaluronic Acid/Carboxymethylcellulose and Flunixin Meglumine Combination on the Prevention of Postoperative Intraabdominal Adhesions: An Experimental Study in Rabbits. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19: 613-618.
94. Aytaç B, Çakar S. Ameliyat sonrası ortaya çıkan peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde karboksimetil selüloz ve dekstran 40'ın etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1997; 11: 137-139.
95. Johns DB, Rodgers KE, Donahuem WD, Kiorpes TC, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by postoperative administration of ionically cross-linked hyaluronic acid. *Fertil Steril* 1997; 68: 37-42.
96. Jiang S, Wang W, Yan H, Fan C. Prevention of intra-abdominal adhesion by bi-layer electrospun membrane. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 11861-70.
97. Köm M. Tavşanlarda Postoperatif İnteraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Hyaluronik asit/Karboksimetilselüloz Bariyerlerin Etkinliği. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 2015; 29: 75-79.

98. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, Murphy AA, Rowe G, Schlaff WD. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995; 63: 1021-1026
99. Diamond MP, El-Hammady E, Munkarah A, Bieber EJ, Saed G. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts. *Fertil Steril* 2005; 83: 405-409.
100. Abacıoğlu N. Allezi, Yangı, Pirezis ve Nonsteroidal Analjezik Antienflamatuar İlaçlar, In: Farmakoloji, Ed. Bökesoy A, Çakıcı, Melli M. Türk Farmakoloji Derneği, Ankara, 2000.
101. Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics 5th Edition*. Bailliere Tindall, London, 1991.
102. Çağlıküleççi M, Dinççağ A, Özarmağan S, Mercan S. Cerrahi girişim sonucu gelişen peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde kalsiyum kanal blokörleri ve vitamin E'nin etkinliği. *Cerrahi Tıp Bülteni* 1993; 2: 10-13.
103. Güvenal T, Çetin A, Özdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: A selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16: 1732-1735.
104. De Simone JM, Meguid MM, Kurzer M, Westervelt J. Indomethacin decreases carrageenan induced peritoneal adhesions. *Surgery* 1998; 104: 788-795.
105. Esmaili A, Abbasian B, Kazemini H, Adibi S. Effect of bovine amniotic fluid on intra-abdominal adhesion in male rats. *Int J Surg* 2010; 8: 639-642.
106. Durmuş AS, Han MC. Effect of bovine amniotic fluid on intraabdominal adhesions. *Indian Vet J* 2006; 83: 621-623.
107. Gönenci R, Altuğ ME, Koç A, Yalçın A. Effect of amniotic fluid on acute corneal alkali burns in the rat. *JAVA* 2009; 8: 817-823.
108. Tahmasebi S, Tahamtan M, Tahamtan Y. Prevention by rat amniotic fluid of adhesions after laparotomy in a rat model. *Int J Surg* 2012; 10: 16-19.
109. Özgenel GY. The influence of human amniotic fluid on the potential of rabbit ear perichondrial flaps to form cartilage tissue. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 246-250.
110. Celepli S, Kismet K, Kaptanoğlu B et al. The effect of oral honey and pollen on postoperative intraabdominal adhesions. *Turk. J. Gastroenterol.* 2011; 22: 65-72.
111. Sağliyan A, Gunay C, Han M, Sakin F, Hayat A. An experimental study on the efficacy of sodium hyaluronate in prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *J Anim Vet Adv* 2009; 8: 664-668.
112. Weinans MJ, Kauer FM, Klompaker IJ, Wijma J. Transient liver function disturbances after the intraperitoneal use of 32% dextran 70 as adhesion prophylaxis in infertility surgery. *Fertil Steril* 1990; 53: 159.
113. Cahill RA, Redmond HP. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation. *World J Gastroenterol* 2008; 21: 4861-4866.
114. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Front Biosci* 2002; 7: 91-115.
115. Gluckman DL, Warrev WD. The effect of topically applied corticosteroids in the prevention of peritoneal adhesions. *Surgery* 1966; 60: 352-356.

116. Utkan NZ, Cantürk NZ. Karın içi adezyon oluşturma teknikleri ve önleme modelleri. Cantürk NZ, Sayek İ (Ed.): Cerrahi Araştırma. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2005: 421-428.
117. Luijendijk RW, de Lange DC, Wauters CC, Hop WC, Duron JJ, Pailier JL et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-248.
118. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, Fowler JM. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 76-79.
119. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod* 1998; 13: 1486-1489.
120. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of Arg-Gly-Asp-containing peptides. *Fertil Steril* 1998; 70: 1131-1138.
121. Hockel M, Ott S, Siemann U, Kissel T. Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. *Ann Chir Gynaecol* 1987; 76: 306-313.
122. Abbasian B, Kazemini H, Esmaili A, Adibi S. Effect of bovine amniotic fluid on intra-abdominal adhesion in diabetic male rats. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2011; 25:39-43.
123. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect* 1999; 1: 1349-1365.
124. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, wada K. Tamaya T. Peritoneal fluid IL-1 beta and TNF in patients with benign gynaecological disease. *Am. J. Reprod Immun* 1991; 26: 62-67.
125. Lowry S. Cytokines mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128: 1235-1241.
126. Bauer R, Remiger P. TLC and HPLC analysis of alkaloids in echinacea drugs. *Planta Medica* 1989; 55:367-71.
127. 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.
128. Infante GFM, Ruiz AZ, Hurtado ML, Medina SF. Induction of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in U-937 cells. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 335-339.
129. Arıtış Y, Akcan A, Erdoğan AR, Akgün H, Saraymen R, Akyıldız H. Effects of melatonin and phospholipid on adhesion formation and correlation with vascular endothelial growth factor expression in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15: 416-422.
130. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Diamond MP. Pathogenesis of intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 289-297.
131. Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. *J Surg Res* 2001; 96: 173-182.
132. Molinas CR, Binda MM, Koninckx PR. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation. *Gynecol Surg* 2006; 3: 157-167.

133. Mirastschijski U, Johannesson K, Jeppsson B, Agren MS. Effect of a matrix metalloproteinase activity and TNF-alpha converting enzyme inhibitor on intra-abdominal adhesions. *Eur Surg Res* 2005; 37: 68-75.



## ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Elazığ'ın Palu ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da Yücel İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi ise Elazığ Lisesi'nde tamamlayarak 2004 yılında mezun oldum. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesine girmeye hak kazandım ve 2011 yılında mezun oldum. Bir süre Adıyaman'ın Sincik ilçesinde serbest veteriner kliniğinde çalıştım. 2013 Yılında Karakoçan İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü'ne Veteriner Hekim olarak atandım. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladım. Halen Karakoçan İlçesinde Veteriner Hekim olarak çalışmaktayım.

