

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



**METİLPREDNİZOLON VE
MELOKSİKAM'IN İNTRAABDOMİNAL
ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer Faruk GÜNDÜZ

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. Ali Said DURMUŞ

Danışman



Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Fahrettin ALKAN



Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ



Prof. Dr. Cihan GÜNAY





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 "Ömer Faruk GÜNDÜZ".

Ömer Faruk GÜNDÜZ
.2019

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ
Danışman
Cerrahi Anabilim Dalı
ELAZIĞ

TEŐEKKÖR

Yüksek Lisans çalışmamın her aşamasında emeği geçen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ'a, çalışmamın histopatolojik değerlendirmesine yardımcı olan sayın Doç. Dr. Ali Osman ÇERİBAŐI ile Doç. Dr. Songöl ÇERİBAŐI'na ve Cerrahi Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma Őükranlarımı sunar, teőekkör ederim.

Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimine desteklerinden dolayı (Proje No: VF.17.09) teőekkör ederim.

Yařamım boyunca beni her konuda destekleyen eőime ve aileme sonsuz teőekkör ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1	Adezyon	3
3.2	Adezyon Oluşum Mekanizması	3
3.3	İntraabdominal Adezyonların Nedenleri	4
3.3.1	İskemi	5
3.3.2	Fibrinolitik Sistem	5
3.3.3	Büyüme Faktörleri	6
3.3.4	Cerrahi Girişimler	6
3.3.5	Yabancı Cisimler	6
3.4	Adezyonların Derecelendirilmesi	7
3.5	Adezyonların Önlenmesi	8
3.5.1	Cerrahi Teknik	9
3.5.2	Dokuların Mekanik Olarak Ayrılması	10
3.5.3	İlaçlar	12
3.5.3.1	Nonsteroid Antiinflamatuvarlar	16
3.5.3.2	Kortikosteroidler	17
4. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4.1	Deney Hayvanları ve Protokol Dizaynı	18
4.2	Klinik Muayeneler	20
4.3	Makroskopik Muayeneler	20
4.4	Histopatolojik Yöntem	21
4.5	İmmünohistokimyasal Yöntem	21
4.6	İstatistiksel Değerlendirme	23
5. BULGULAR	24
5.1	Klinik Bulgular	24
5.2	Makroskopik Bulgular	24
5.3	Histopatolojik Bulgular	25
5.4	İmmünohistokimyasal Bulgular	28
6. TARTIŞMA	33
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Blauer'in adezyon derecelendirmesi	7
Tablo 2.	Evans'ın adezyon derecelendirmesi	7
Tablo 3.	Kagoma'nın adezyon derecelendirmesi	7
Tablo 4.	Mazuji'nin adezyon derecelendirmesi	7
Tablo 5.	Nair'in adezyon derecelendirmesi	8
Tablo 6.	Oelsner adezyon derecelendirmesi	8
Tablo 7.	Siegler'in adezyon derecelendirmesi	8
Tablo 8.	Adezyonların histopatolojik skorlanması	21
Tablo 9.	Primer antikorlar elde edildiği firmalar ve sulandırma oranları	22
Tablo 10.	Adezyonların makroskopik derecelendirme bulguları	25
Tablo 11.	Kontrol ve tedavi gruplarında histopatolojik bulgular	25
Tablo 12.	Kontrol ve tedavi gruplarında immünohistokimyasal bulgular	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	İkinci grupta kullanılan meloksikam.	18
Şekil 2.	Üçüncü grupta kullanılan metilprednizolon.	19
Şekil 3.	Operasyon aşamaları.	20
Şekil 4.	Adezyon oluşumlarının postoperatif makroskopik görünüşleri	24
Şekil 5.	Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü, HE boyama	26
Şekil 6.	Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü, MT boyama	27
Şekil 7.	Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde TGF- β 1 pozitifliği	29
Şekil 8.	Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde IL-1 pozitifliği	30
Şekil 9.	Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde VEGF pozitifliği	31
Şekil 10.	Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde MMP-2 pozitifliği	32

1. ÖZET

Metilprednizolon ve Meloksikam'ın İntraabdominal Adezyonların Önlenmesi Üzerine Etkileri

Bu çalışmada intraabdominal adezyonların önlenmesinde meloksikam ve metilprednizolon'un etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 21 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar her grupta 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi altında karın altında yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda laparotomi gerçekleştirildi. Karın duvarı ve sekumun visceral yüzeyinde serosal kanama oluşana kadar kazıma işlemi yapılarak bir yapışma modeli oluşturuldu. Operasyon yaraları rutin cerrahi kurallara göre kapatıldı. Birinci, 2. ve 3. gruptaki ratlara 5 gün süreyle intraperitoneal olarak sırasıyla 7 ml/kg serum fizyolojik (kontrol), 5 mg/kg meloksikam ve 10 mg/kg metilprednizolon verildi.

Ondört gün sonra ratlar ötenazi edilerek oluşan adezyonlar değerlendirildi. Makroskopik değerlendirmede tedavi gruplarında adezyon oluşumu kontrol grubuna göre daha az olarak gözlemlendi ($P<0.05$).

Yapılan histopatolojik kontrollerde, yangı şiddeti kontrol grubunda daha belirgindi. Fibrozis en belirgin olarak kontrol grubunda gözlemlendi ($P<0.05$). İmmunohistokimyasal değerlendirmelerde IL1 pozitif hücre sayısının kontrol grubunda tedavi gruplarına göre daha fazla olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Sonuç olarak intraabdominal adezyonların önlenmesinde meloksikam ve metilprednizolon'un kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metilprednizolon, meloksikam, intraabdominal adezyon, rat

2. ABSTRACT

Effects of Methylprednisolone and Meloxicam on the Prevention of Intraabdominal Adhesions

In this study, it was aimed to investigate the effects of meloxicam and methylprednisolone on the prevention of intraabdominal adhesions. Twenty-one 2-3 month old female Wistar albino rats were used in the study. 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 abdomen. 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. Seven mL/ kg saline (control), 5 mg / kg meloxicam and 10 mg / kg methylprednisolone were given intraperitoneally to the rats in the first, second and third groups for 5 days respectively. After 14 days, rats received general anesthesia and occurred adhesions were graded.

Fourteen days later, the rats euthanized and if any the adhesions were evaluated. In macroscopic evaluation, adhesion formation in treatment groups was less than in the control group ($P<0.05$).

In the histopathological examination, the severity of the inflammation was more marked in the control group. Fibrosis was most significantly observed in the control group ($P<0.05$). In immunohistochemical evaluation revealed that IL1 positive cell number was much in the control group than in the treatment groups ($P<0.05$).

As a result, it was concluded that meloxicam and methylprednisolone could be used in the prevention of intraabdominal adhesions.

Key Words: Methylprednisolone, meloxicam, intraabdominal adhesion, rat

3. GİRİŞ

Karın cerrahisinden sonra gelişen intraabdominal adezyonlar önemli sorunlara yol açmaktadırlar. Peritoneal yaralanma ile yetersiz kanlanma, organların operasyon sırasında gereğinden fazla dışarıda tutulması, yanlış cerrahi girişimler, enfeksiyonlar, asepsi-antisepsi kurallarına uyulmaması, dikiş materyalleri ve yabancı cisimler adezyonların oluşum sebepleri arasında sayılabilir (1-3).

3.1 Adezyon

İntraabdominal adezyonlar peritoneal yüzeyler arasındaki patolojik fibrotik bantlar olarak tanımlanmaktadır (4). Bu anormal bağlantılar, normalde fibrinolitik aktivite ile yıkımlanır ve absorbe olur. Bu birleşmeler üç gün ya da daha fazla bir süre yıkımlanmadan kalırsa, kalıcı adezyonlara dönüşür (5).

Adezyonların olumsuz etkileri yanında, iskemik yüzeylerde damarlaşmaya yardım ederek bir greft görevi yapmaları, enterotomi yapılan bölgelerde sızıntıyı önleme ve generalize peritonitisi önleme gibi olumlu etkileri de bulunmaktadır (6).

3.2 Adezyon Oluşum Mekanizması

Periton ve seroza hasar gördüğünde, yangısal bir cevap olarak serosanguinöz özellikte bir sıvı ortaya çıkar. Bu eksudat fibrinojen bakımından zengindir. Fibrinojen trombin tarafından fibrine dönüştürülür (7-12). Yaralanmayı takip eden yetmiş ikinci saatten sonra, fibrinolitik aktivasyonla yıkımlanmadan yerinde kalan ve esasını fibrin jel matriksin oluşturduğu fibrinöz adezyonlar, aşamalı olarak makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreleri içeren genç vasküler granülasyon dokusu ile yer değiştirir. Bu değişimin temel nedenini, mezotel hücre kaybı olan yaralı

bölgelerdeki plazminojen aktivatörleri baskılandığından plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sonucu fibrinolitik aktivitenin uyarılamaması oluşturur. Böylece fibröz adezyon organize olarak irreverzibl hale dönüşür ve fibröz adezyonlar olarak adlandırılır. Fibröz adezyonlar dördüncü günde, fibrinlerin çoğunun kaybolduğu ve fibroblastlar ile kollajen miktarının arttığı, beşinci günde de bağımsız yığınlar şeklinde fibroblast, kollajen ve mast hücreleri bulunan ve endotel içeren vasküler kanalların da yer aldığı bir özellik taşırlar. Daha sonra adezyonun geliştiği dokuların yüzeyleri arasında kapillerlerin içeri doğru gelişimi ve granuloma oluşumu ortaya çıkar. Bölgede kapillerlerin gelişiminden hemen sonra fibroblastlar kollajen oluşturmaya başlar. Kollajen içeriği arttıkça adezyonlar daha da sağlam hale gelir ve beş ile yedinci gün arasında kalıcı adezyon şekillenmesi tamamlanır. Yedinci günden sonra ise kollajen içeriği belli seviyeyi aştığından adezyon kendiliğinden kopmayacak sağlamlıktadır. Genellikle beşinci günden onuncu güne kadar adezyon şekillenmesi artar ve ikinci hafta sonunda adezyon içerisinde nispeten çok az hücre bulunur. Genellikle yedi ile on dört gün içinde kalıcı fibröz adezyon oluşumu tamamlanır, ancak kollajen olgunlaşması devam eder. Yaralanmadan 1 ile 2 ay sonra kollajen iplikleri, fibroblastlar ve makrofajlarla desteklenen bağımsız bantlar şeklinde yapılanırlar ve kuvvetli adezyonlar genellikle mezotel ile kaplanarak kan damarları ile elastinin de içlerinde olduğu bağ doku liflerine dönüşürler (9, 13-15).

3.3 İntraabdominal Adezyonların Nedenleri

İntraabdominal adezyonlar genel olarak karın ameliyatlarından sonra görülen bir komplikasyondur. Cerrahi girişim sonrasında postoperatif adezyon oluşumu

kaçınılmazdır ve iyileşmenin bir parçası olarak görülmektedir. Adezyona sebep olan temel etkenler; doku ezilmesi, damarlardaki hasarlar, sıkı atılan operasyon dikişlerinin dokularda iskemi oluşturması, enfeksiyonlar, yabancı cisimler (pamuk, talk, bağırsak içeriği, saman, iplik parçaları) olarak sıralanmıştır (16).

3.3.1 İskemi

Bazı araştırmacılar (7, 17) periton defektleri ile birlikte, serozal yaralanmayı takiben damar lezyonları ve yıkımlanması, doku ezilmesi, enfeksiyon, dikişlerin sıkı atılması gibi dokuda iskemi oluşturacak bir dizi olayla birlikte olursa adezyonun oluşabileceğini bildirmişlerdir.

Peritoneal yaralanma ile kanlanmanın yetersiz olması ve azalmış doku oksijenizasyonu fibrinolizi önler ve fibrinolitik aktivite azalır. Burada oluşan fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesi sağlanarak fibrovasküler adezyon oluşumuna zemin hazırlanır. Periton yüzeyinde şekillenen iskemi sonucunda, adezyon oluşumu inflamasyon ve serum ile hücrel elemanların hücre dışına sızması sonucunda başlamaktadır (14, 18, 19).

3.3.2 Fibrinolitik Sistem

Peritondaki fibrinolitik aktivite büyük oranda plazminojen aktivatörlerinin kontrolü altında plazminojenden plazmin oluşması ve sonuçta fibrinli eksudatın lizisi ile gerçekleşir. Doku plazminojen aktivatörleri operasyon sonrası adezyon oluşumuna karşı önemli bir doğal savunmadır. Bu doğal yapı zarar gördüğünde doku plazminojen inhibitörleri 1 ve 2 fazla miktarda salgı ve fibrinolitik aktivitenin yetersizliğine ve adezyon oluşumuna neden olur (9, 18, 20-22).

3.3.3 Büyüme Faktörleri

Lenfosit ve makrofajlar; mezotelyal hasar onarımı sırasında, büyüme faktörlerini sentezlerler. Bu büyüme faktörlerinden İnterlökin-1 (IL-1) yapışıklık oluşumunun önemli bir etkenidir. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β)'nın fibrozisi uyardığı ve TGF- β uygulanan hayvanlarda adezyon oluşumunun arttığı bildirilmektedir (4, 18, 20-25).

3.3.4 Cerrahi Girişimler

Periton dışarıdan gelecek etkilere karşı oldukça hassas bir yapıya sahiptir. Adezyon, mezotelyal tabaka altındaki bağ dokunun hasarı ile oluşan yangısal olayların fibrinolitik aktiviteyi azaltması sonucu oluşur. Adezyon oluşumunu başlatmamak için abdominal operasyonlarda nazik, atravmatik ve iyi hemostaz sağlayan cerrahi teknikler kullanılmalıdır (14, 26, 27).

3.3.5 Yabancı Cisimler

Yabancı cisimler intraabdominal adezyonların bir diğer nedenidir. Gastrointestinal içerik, nişasta, talk, dikiş materyalleri, gazlı bez parçaları, pamuk, parafin likit, nekrotik doku ve bakteriyel kontaminasyonlar yapışmalara sebep olmaktadır. Talk, nişasta ve gazlı bez parçalarının peritonun hasar görmüş alanlarında topaklanma yaparak adezyonların emilimini sağlayan faktörleri etkisizleştirdikleri bildirilmiştir (28-30).

3.4 Adezyonların Derecelendirilmesi

İntraabdominal adezyonların derecelendirmelerindeki bazı yöntemler tablolar halinde sunulmuştur (Tablo 1-7) (31-37).

Tablo 1. Blauer'in adezyon derecelendirmesi (31).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Adezyon yok
1	İnce, kolay ayrılabilen adezyonlar
2	Bir bölgede sınırlı kalan adezyonlar
3	Kalın ve yaygın adezyonlar
4	Kalın ve yaygın adezyonlar, ek olarak visceral organlarla karın duvarı arasında adezyonlar

Tablo 2. Evans'ın adezyon derecelendirmesi (32).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Adezyon yok
1	Kendiliğinden ayrılan adezyon
2	Çekince ayrılan adezyon
3	Ayrılması güç adezyon

Tablo 3. Kagoma'nın adezyon derecelendirmesi (33).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Tek adezyon
1	İki ayrı adezyon
2	İkiden fazla, adezyon
3	Yoğun opak adezyon

Tablo 4. Mazuji'nin adezyon derecelendirmesi (34).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Adezyon yok
1	Çok ince ve parçalı adezyon
2	Kolay ayrılabilen orta yoğunlukta ve parçalı adezyon

- 3 Kolay ayrılabilen, yoğun adezyon var
4 Kolay ayrılmayan çok yoğun, bütün ve geniş adezyon

Tablo 5. Nair'in adezyon derecelendirmesi (35).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Adezyon yok
1	Karın içi organlar arasında veya organla karın duvarı arasında tek bant
2	Karın içi organlar arasında veya organla karın duvarı arasında iki bant
3	Karın içi organlar arasında veya organla karın duvarı arasında ikiden fazla bant
4	Çok sayıda yoğun adezyon veya karın içi organların direkt olarak karın duvarına yapışması

Tablo 6. Oelsner adezyon derecelendirmesi (36).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Adezyon yok
1	İnce, ayrılması kolay adezyon
2	Kalın, ayrılması güç adezyon
3	Yoğun, adezyon

Tablo 7. Siegler'in adezyon derecelendirmesi (37).

Derece	Adezyon Derecelendirmesi
0	Adezyon yok
1	İnce, az sayıda adezyon
2	Kalın, avasküler adezyon
3	Kalın, vasküler yaygın adezyon

3.5 Adezyonların Önlenmesi

Laparotomilerden sonra gelişen adezyonların önlenmesi için kullanılan yöntemler üç ana başlık altında incelenmektedir. Bu yöntemler;

1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi,
2. Dokuların mekanik olarak ayrılması ve korunması ve
3. İlaçlardır.

Dikkatli ve özenli gerçekleştirilen bir operasyon adezyonların sayı ve derecesinin azalmasını sağlamaktadır. Bu amaçla doku iskemisine yol açabilecek

uygulamalardan kaçınılmalı, periton boşluğunda iskemik dokular bırakılmamalıdır. Doku iskemisi adezyon oluşumunu uyaran en önemli etkenlerden biridir. Operasyon sırasında asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilmeli, gastrointestinal içeriğin karın boşluğunda kalması önlenmelidir. Gazlı bez parçaları, doku artıkları, eldiven pudrası ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Böylece yabancı cisimlere bağlı inflamasyon oluşumu engellenmiş olur. Operasyon esnasında iyi hemostaz sağlanmalı, dokulara nazik davranılarak travmaya neden olacak uygulamalardan kaçınılmalıdır. Dikiş materyalinde az reaksiyon gösterenler tercih edilmeli, gereğinden fazla dikiş atılmamalıdır. Sık irrigasyon yapılarak dokuların kurumaması engellenmeli ve eldiven pudrası gibi yabancı cisim reaksiyonları engellenmelidir (17, 38).

Adezyonların önlenmesine yönelik beş temel mekanizma tanımlanmıştır.

1. Başlangıçtaki peritoneal hasarı önlemek ya da sınırlandırmak,
2. Seröz eksudatın koagülasyonunu önlemek,
3. Birikmiş fibrini kaldırmak veya çözmek,
4. Fibrin kaplı yüzeyleri mezotelizasyona kadar ayrı tutmak ve
5. Fibroblastik proliferasyonu inhibe etmektir.

3.5.1 Cerrahi Teknik

İntraabdominal adezyonların engellenmesi için özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılmalıdır. Kanamanın kontrolü sonrasında karın içinde kan bırakılmamalı, periton ve karın içi organların arasına omentum getirilmeli, gerekmeyen dokulara dokunulmamalı, nekrotik doku bırakılmamalı, dikişler kısa kesilmelidir. Eldiven pudraları azaltılmalı, kullanılan dikiş materyallerinin

olabilecek en ince ve minimum reaksiyon oluşturan türden olmasına dikkat edilmeli, bağırsakların operasyon yarası dışında uzun süre tutulmamasına ve kurumamasına dikkat edilmelidir (7, 17).

Laparoskopik cerrahi ile küçük bir ensizyon yapılması, eldiven pudrası ve gazlı bez parçaları gibi yabancı cisimlerin engellenmesi, dokularda daha az travma oluşması, operasyon alanının dışındaki organların hasar görmemesi ve bağırsak hareketlerinin daha kısa sürede normale dönmesi ile adezyonların daha az gözlendiği bildirilmiştir (39).

Abdominal adezyonları önlemek amacıyla cerrahi teknikler geliştirilmiş mikrocerrahi ve laparoskopik yöntemlerin adezyon oluşumunu azalttığı görülmüştür (2).

3.5.2 Dokuların Mekanik Olarak Ayrılması

Travmatize olan peritonun; omentum, bağırsak ve karaciğer gibi iç organlarla karşı karşıya gelmesi durumunda adezyon oluşumu şekillenmektedir. Bundan dolayı periton iyileşmesi ve adezyon oluşumu için önemli olan ilk 5-7 gün boyunca defektli bölgenin dokular ile temasını koruyacak adezyon önleyici bariyerlerin kullanılması gerekmektedir. İdeal bir bariyer; güvenli ve etkili olmalı, yangıya yol açmamalı, immunojenik olmamalı, remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkımlanabilmeli, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilememeli, kullanımı kolay ve etkili olmalı ve enfeksiyona neden olmayacak özelliklerine sahip olmalıdır (21).

Adezyon önleyici bariyerler; bariyer solüsyonlar (Dekstran solüsyonu, polyethylene glycol, hyaluronik asit, hyaluronik asit-fosfat tamponlu solüsyon) ve

sentetik solid bariyer (Politetrafluoroetilen, oksidize-rejenere selüloz, seprafilm) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (17, 21, 40, 41).

Dekstran, suda çözünebilen glikoz polimeridir. Dekstranın intraperitoneal yolla uygulanması ile peritoneal boşluğa ekstrasellüler sıvıyı çekerek peritoneal boşluk içinde yer alan dokuları birbirinden mekanik olarak ayırmakta ve peritoneal kurumayı önlemektedir. Ayrıca dekstran, fibrin yapısını bozarak plazmin ile yıkımlanmasını sağlamaktadır. İntraperitoneal uygulanan dekstran solüsyonları çok yavaş emildikleri için, periton boşluğunda uygulamadan sonraki 10 günlük süre boyunca çok yüksek miktarda bulunmaktadır. Polyethylene glycol, intraokuler lenslerin yerleştirilmeleri sırasında koruyucu ve kayganlaştırıcı madde olarak kullanıldığında adezyonun derecesini azaltmaktadır. Adezyon derecesinin artışının önlenmesinde düşük konsantrasyonlu polyethylene glycol kullanımının yüksek konsantrasyonlu polyethylene glycole oranla daha etkili olmaktadır (17).

Hyaluronik asit, bir glikozoaminoglikandır. Bariyer özelliği sayesinde serozal yüzeyleri kaplaması ve çeşitli derecelerde yıkımlanmalara neden olmasından dolayı serozal yüzeyleri hasarlardan ve travmalardan korumaktadır (18, 40).

Hyaluronik asit-fosfat tamponlu solüsyon, birlikte kombine edildiği zaman makromoleküler bir solüsyon elde edilmektedir. Peritoneal travmadan önce intraperitoneal uygulanan bu solüsyon, peritoneal yüzeyi direkt travmalardan korumakta ve yangısal olaylar ile adezyon oluşumunu önemli oranda azaltmaktadır (27).

Oksidize-rejenere selüloz, nonreaktif olması, reepitelizasyonun kritik iki haftalık dönemi boyunca vücutta kalıp aktif olması ve sonra absorbe olması özelliklerini taşıyan bir bariyerdir. Yeni yaralanmış bir peritoneal yüzeye

uygulanan oksidize-rejenere selüloz 8 saat içinde jel haline gelerek yaralı peritoneal yüzeyi kaplamaktadır (42).

Seprafilm, nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun sodyum hyaluronat ve karboksimetilselüloz bir materyaldir. Seprafilm, peritona uygulandıktan sonra yaklaşık 24-48 saatlik süre içinde tamamen jel haline gelmekte ve remezotelizasyon sırasında travmatize olmuş peritoneal yüzeyde 7 gün emilmeden kalmaktadır. Bu materyal fragil olduğundan kullanılması çok zordur (27, 41, 43).

3.5.3 İlaçlar

Adezyon mekanizmasının birinci basamağını peritoneal hasarı takip eden yangısal eksudat oluşturur. Bu eksudat daha sonra pıhtılaşır ve fibrin halini alarak komşu yüzeylere adezyonlara neden olur. Yangı oluşumunu önleyen ilaç uygulamaları adezyonların başlangıç safhasını engellediğinden önemli bir etkileri bulunmaktadır (7, 11).

İntraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut literatürde bulunmaktadır. Adezyon oluşumunu engelleyici non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) (6, 37, 43-48), kortikosteroidler (49, 50), antikoagülanlar (18, 51), dimetil sülfoksit (49), aprotinin (52), fosfotidilkolin, kolşisin (53), metilen mavisi (52, 54, 55), antibiyotikler (56), antihistaminikler ve sitotoksik ajanlar gibi ilaçlar kullanılmaktadır (2).

Antibiyotikler etkilerini adezyon oluşumuna neden olan enfeksiyonların önüne geçerek gösterirler. Abdominal operasyonlardan sonra karın içinde görülen bakteriler, salgıladıkları enzimler ile plazminojen aktivatörlerin miktarını azaltırlar

ve plazminojen aktivator inhibitör seviyesini ise artırırlar. Karın içi enfeksiyonlarda görülen yangısal reaksiyonlar ve iskemi de adezyon oluşumunda önemli yer tutar. Peritonitis varlığında fibrinolitik aktivite oldukça azalır (56).

Yapılan bir çalışmada (56), abdominal operasyon sonrası sistemik antibiyotik uygulanan ratlarda, kontrol grubuna oranla daha az adezyon oluştuğu belirlenmiştir. Ayrıca antibiyotik uygulanan deneme grubundaki ratlarda oluşan adezyonların, kontrol grubunda oluşan adezyonlara oranla daha az kollajen içerdiği ve adezyonların tam olmayan bir fibrozis özelliği taşıdığını tespit etmişlerdir. Tetrasiklinin değişik yoğunluktaki solüsyonlarının abdominal cerrahi sonrası peritoneal lavaj solüsyonu olarak kullanılmasının etkilerini belirlemeye yönelik yapılan çalışmada (57), yüksek yoğunlukta (10 mg/ml) tetrasiklin solüsyonu uygulanan ratların hepsinde intraabdominal adezyon gözlemlenmiştir. Buna karşın 1 mg/ml yoğunluktaki tetrasiklin solüsyonu uygulanan deneme grubundaki ratların hiç birinde intraabdominal adezyon görülmemiştir.

İntraperitoneal uygulanan fibrinolizin, trombokinaz, ürokinaz, streptokinaz, hyaluronidaz, tripsin, kimotripsin, pepsin ve papain doğrudan fibrin dokuyu yıkarak ve dolaylı olarak plazminojen aktivator aktivitesini artırarak etki gösterirler (47).

Tromboksan sentetaz inhibitörleri ve tromboksan A2 reseptör blokörleri ile trombin inhibitörlerinin karın içi yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir. Polilizin, lizozim ve poliglutamatın kullanıldığı deneylerde intraabdominal adezyonlarda belirgin azalma saptanmıştır (47).

Antikoagulanlar fibrin depolanmasının önlenmesinde kullanılmıştır. Antitrombin-3'e bağlanarak onu katalize eden heparin bir plazmin inhibitörüdür. Fibrinoliz etkisi ile heparin karın içindeki yapışıklıkları, fibrin koagülasyonunu

inhibe ederek önler. Fakat heparinin hemorajiye ve yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olan komplikasyonları bulunmaktadır (51).

Heparin ve pentoksifilin'in intraabdominal adezyonların önlenmesindeki etkinliğinin incelendiği bir çalışmada (51), kornu uteride hasar oluşturulan 37 adet dişi ratta heparin ve pentoksifilin'in intraperitoneal olarak verilmesi ile adezyonların önlenebileceği bildirilmiştir.

E vitamini, lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlayıp hücre yapısını koruyan; antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özelliktedir. E vitamini süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koyarak, adezyon proflaksisinde önemli rol oynar. Ayrıca E vitamini tromboksan ve prostaglandin sentezini önleyerek, trombus oluşumunu engeller, fibroblast miktarını azaltıp fibrin oluşumunu önler (7, 58).

Yapılan bir çalışmada (59) Vitamin E ve selenyumun birlikte kullanıldığı deney grubunda adezyonların kontrol grubuna oranla önemli derecede azaldığı bildirilmiştir.

Yıldız ve ark. (55), ratlarda vitamin E'nin intraperitoneal olarak 1, 2 ve 3. günlerdeki uygulanması ile fibrozisi önemli oranda önlediğini bildirmişlerdir.

Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada (57), mast hücre stabilizatörü olan mepiramin meletin 2 mg/kg dozunda intraperitoneal uygulanmasının mast hücrelerini stabilize ettiğini ve peritoneal adezyon gelişimini azalttığı tespit edilmiştir.

Kalsiyum kanal blokörlerin, peritoneal yaralanma sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienlerin sekresyonunu önleyerek peritoneal adezyon oluşumunu engellendiği belirtilmektedir (9).

Tümör tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Mitomycin C'nin 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarında intraperitoneal uygulamasının adezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı ve herhangi bir yan etkisinin görülmediği bildirilmektedir (60).

Metilen mavisi; düşük molekül ağırlıklı kısmen yağda çözünen vital bir boyadır. Guanilat siklaz inhibitörü ve vazokonstrüktör etkilidir. Süperoksit gibi oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiadeziv etki gösterir (52-55).

Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuvar olayda, mast hücresi granüllerinde bulunan histamin, serotonin, vazoaktif sitokinler, lizozomal enzimler ve kemotaksik faktörlerin de aralarında olduğu yangı mediatörleri salınır. Bu mediatörlerin etkisiyle vasküler permeabilite artar, fibrinden zengin eksudatın bölgede toplanması hızlanır ve peritoneal onarım gerçekleşir. Bir mast hücre stabilizatörü olan antihistaminikler, mast hücrelerinden histamin ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler ve bölgede vasküler geçirgenliği azaltırlar. Ayrıca kollajen ve fibrin birikimini de engelleyerek adezyon oluşumunu önlerler (57).

Kolşisin, gut hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrosis ve Akdeniz ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kolşisinin etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, mast hücrelerinden histamin salınımını, mitotik aktiviteyi, kollajen sentezini ve kollajen salınımını azalttığını bildirilmiştir. Kolşisinin oral, intraperitoneal ve intramuskuler yolla uygulanmasıyla, intraabdominal adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmektedir (9, 53).

Aprotinin, sığır akciğerlerinden izole edilen doğal bir serine proteaz inhibitörüdür. Aynı zamanda plazmin inhibitörü olan aprotinin, bir taraftan fibrinolizi uyarırken diğer yandan adezyon oluşumunu engeller. Ratlarda peritoneal adezyonların engellenmesi amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada (52), 2.5 ml aprotinin intraperitoneal uygulanmasıyla %86 oranında adezyon oluşumunun engellendiği belirtilmiştir.

3.5.3.1 Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lar siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostaglandin ve tromboksan gibi ürünlerin oluşumunu engeller. NSAİİ'lar prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek, vasküler geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar (2, 15, 21, 26, 27, 43, 61-63).

NSAİİ'lar siklooksijenaz enzimi katalizörlüğünde şekillenen prostaglandinlerin biyosentezini engelleyerek sekreterik aktiviteyi, lökosit göçünü ve fagositozu inhibe etmesi ve lizozim salınımını baskılaması ile adezyon oluşumun başlangıç safhasını oluşturan yangısal olayları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Prostoglandin sentezini baskılayan ilaçların postoperatif adezyon oluşumunu önleyebileceği belirtilmiştir (64, 65). Bu ilaçlar adezyon oluşumunu engellerken, kanama, yara iyileşmesinin gecikmesi ve enfeksiyonların lokalize edilmemesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (6, 43, 66, 67).

3.5.3.2 Kortikosteroidler

Steroidler doku hasarına karşı oluşan ilk inflamatuvar yanıtı, vasküler permeabiliteyi ve fibroblast proliferasyonunu engelleyerek azaltırlar. Steroidler kemotaktik faktörleri, sitokin oluşumunu ve salınımını engellerler (14, 49, 50, 68).

Kortikosteroidler tek başına veya antihistaminiklerle birlikte verilebilirler. Damar içi, oral veya intraperitoneal yolla verilirler. Kortikosteroidler inflamatuvar fibrin depolanması gibi sürecin erken basamaklarını ve kollagen depolanması ile fibroblastlar ve kapillerlerin proliferasyonu gibi geç basamaklarını inhibe ederler (69). Fibrin ve kollajen birikimini engellemesi sonucunda da adezyon oluşumunu azaltmaktadır (14, 49, 63, 64, 68).

Adezyonun önlenmesi amaçlı kortikosteroid uygulamalarının en yaygın yan etkileri bağışıklık sistemini baskılaması ve fibroblast proliferasyonunun önlenmesinden kaynaklanan gecikmiş yara iyileşmesidir (63, 64, 69).

İntraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla NSAİİ ve steroidlerin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak her iki grupta yer alan ajanların adezyon önleyici etkilerinin araştırıldığı ve karşılaştırmalarının gerçekleştirildiği çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu tez çalışmasında ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla kullanılacak meloksikam ve metilprednizolon'un etkinliğinin araştırılması ve karşılaştırmalarının yapılması hedeflenmiştir. Elde edilen sonuçlar kedi, köpek, at ve sığır gibi hayvanların postoperatif intraabdominal adezyon oluşumlarının önlenmesi için referans oluşturabilecektir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından “Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” yönünden uygun bulunarak onaylanmıştır (09.08.2016 tarih, Protokol No: 2016/87, Karar No: 151). Çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: VF.17.09).

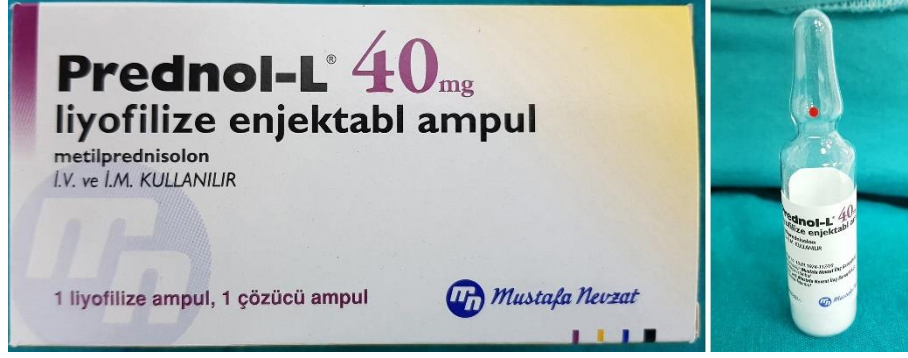
4.1 Deney Hayvanları ve Protokol Dizaynı

Çalışmada 21 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar on dört günlük postoperatif takipleri yapılmak üzere rastgele ve her grupta yedi adet rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Çalışmada birinci grupta (kontrol) serum fizyolojik, ikinci grupta meloksikam (Bavet Meloxicam, 5 mg/mL) (Şekil 1) ve üçüncü grupta metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat, 40 mg/mL) kullanıldı (Şekil 2).



Şekil 1. İkinci grupta kullanılan meloksikam.



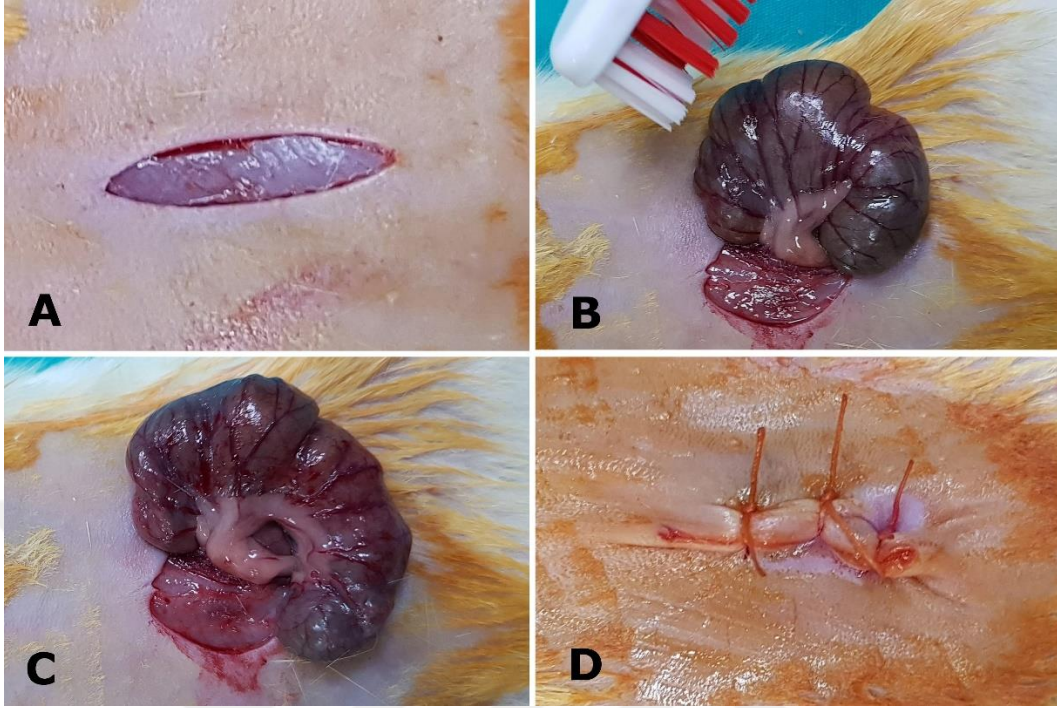
Şekil 2. Üçüncü grupta kullanılan metilprednizolon.

Anestezi için 6 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer 23,32 mg/mL) kas içi enjekte edildikten 10 dakika sonra 85 mg/kg kas içi Ketamin hydrochlorur (Ketasol, İnterhas, Richter Pharma, 100 mg/mL) uygulandı.

Ratların karın bölgesi tıraş edilip %1'lik povidon iodin ile silinerek operasyona hazırlandıktan sonra göbek bölgesi üzerinde yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda laparotomi gerçekleştirildi (Şekil 3A).

Ratlarda sekum bulunarak yara hattından dışarıya çekildi ve sekumun antimezenterik yüzeyi üzerinde makroskopik serozal hemoraji oluşuncaya kadar steril bir diş fırçası ile travma oluşturuldu (Şekil 3B, Şekil 3C). Daha sonra sekumda travma oluşturulan bölgeye yakın bir yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerinde aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek adezyon modeli oluşturuldu.

Birinci, ikinci ve üçüncü gruptaki ratlara 5 gün süreyle intraperitoneal olarak sırasıyla 7 mL/kg serum fizyolojik (kontrol), 5 mg/kg meloksikam (Bavet Meloxicam, 5 mg/mL) ve 10 mg/kg metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat, 40 mg/mL) verildi. Operasyon yaraları rutin cerrahi kurallara göre kapatıldı (Şekil 3D).



Şekil 3. Operasyon aşamaları. **A.** Deri ensizyonu. **B.** Sekumda adezyon modeli oluşturulması. **C.** Serozal hasar oluşturulmuş sekum. **D.** Ensizyon hattının kapatılmış hali.

4.2 Klinik Muayeneler

Operasyon sonrası ratların klinik muayeneleri deneme süresi boyunca günlük olarak gerçekleştirildi. Bu muayeneler sırasında yaraların durumu ve enfeksiyon olup olmadığı gibi durumlar kontrol edildi.

4.3 Makroskopik Muayeneler

Bütün hayvanlar on dört gün sonra ötenazi edildikten sonra oluşan intraabdominal adezyonları rahat bir şekilde görebilmek için geniş bir ensizyonla karın boşluğu açıldı. Oluşan adezyonlar derecelendirilerek kayıt altına alındı.

Adezyon oluşumlarının derecelendirilmesinde Nair'in adezyon derecelendirmesi kullanıldı (Tablo 5) (35).

4.4 Histopatolojik Yöntem

Postoperatif 14. günde gerçekleştirilen ötenaziyi takiben adezyon şekillenmiş dokulardan alınan doku örnekleri, 48 saat %10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Örnekler bilinen klasik doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan 5 µm kalınlığında alınan seri kesitler Hematoxylin Eosin (HE) ve Masson's Trichrome (MT) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Mikroskopik değerlendirme, adezyon bölgesindeki yangısal değişimler ve fibrozis şiddeti temelinde Tablo 8'de belirtildiği gibi yapıldı (70).

Tablo 8. Adezyonların histopatolojik skorlanması (70).

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 formasyonları	Şiddetli

4.5 İmmünohistokimyasal Yöntem

Bu çalışmada streptavidin-peroksidaz metodu ile Labvision, UltraVision Quanto Detection System HRP DAB, (Cat No: TL-060-QHD) kiti kullanılarak üretici firma prosedürüne göre; peritoneal adezyon oluşturulan ratlarda adezyon şekillenen bölgedeki yangısal değişimleri değerlendirmek amacıyla Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF-β1), İnterlökin 1 (IL-1), Vasküler Endotelial

Büyüme Faktörü (VEGF) ve Matriks Metalloproteinaz 2 (MMP-2) salınımları immünohistokimyasal olarak karşılaştırıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar için parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler polylysinli (Interlab) lamalar üzerine alındı. Kesitler, deparafinizasyon ve dehidrasyondan sonra antijenik yapının açığa çıkarılması amacı ile sitrat buffer (Cat No: AP-9003-500, LabVision) 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 TGF-β1, IL1, VEGF ve MMP-2 primer antikorumları ile oda ısısında 60 dakika süre ile inkübe edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Primer antikorumlar elde edildiği firmalar ve sulandırma oranları.

Primer Antikor	Firma	Sulandırma oranı
TGF-β1	rabbit anti-TGF-β; cat. no: SAB4502954, Sigma Aldrich	1/400
IL-1	rabbit anti-IL-1; cat. no: SAB4501548, Sigma Aldrich	1/400
VEGF	rabbit anti-VEGF; cat. no: ABS82; EMD Millipore	1/800
MMP-2	rabbit anti-MMP-2; cat. no: NB200-193, Novus Biologicals, Littleton, CO, USA	1/800

PBS ile yıkamanın 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 5 dakika uygulandı. Arka plan boyaması Mayer's hematoksilen ile yapıldı. Daha sonra kesitler dehidre edilerek, yapıştırıcı ile kaplanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Negatif kontrollerde primer antikor yerine keçi serumu uygulandı.

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

4.6 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (22.0 versiyonu) kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama farklılıkları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilip Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Daha ileri analizler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler \pm SEM değeri olarak sunuldu. $P < 0.05$ değeri önemli olarak kabul edildi.

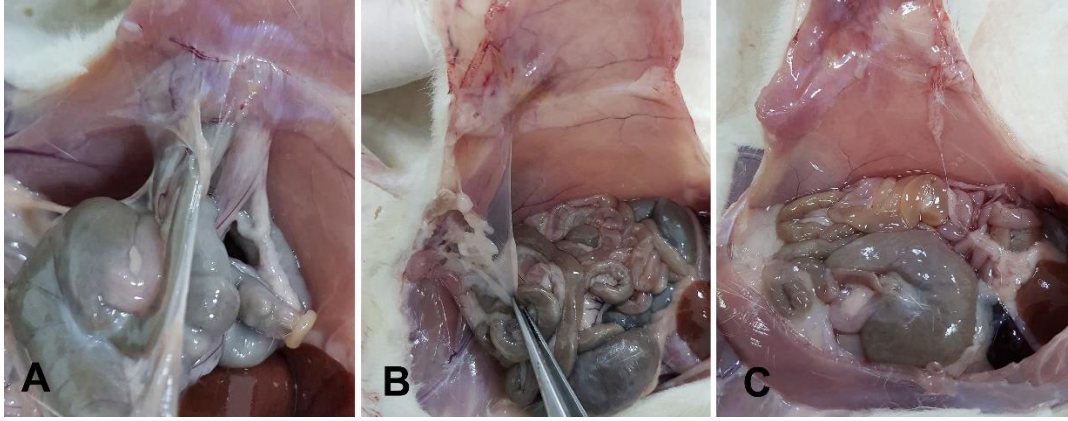
5. BULGULAR

5.1 Klinik Bulgular

Tüm hayvanlar anesteziden komplikasyonsuz bir şekilde uyandılar. Yapılan bu çalışmada deney süreci içerisinde herhangi bir enfeksiyon, ensizyon hattının açılması ve mortalite gözlenmedi.

5.2 Makroskopik Bulgular

Operasyon sonrası on dördüncü günde ratlar ötenazi edilerek intraabdominal adezyonları rahat bir şekilde görebilmek için ters U şeklinde geniş bir ensizyonla karın boşluğu açıldı (Şekil 4). Oluşan adezyonlar ile ilgili bilgiler Tablo 10'da verilmiştir. Elde edilen veriler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermiştir ($P<0.05$).



Şekil 4. Adezyon oluşumlarının postoperatif makroskopik görünümleri. **A.** Kontrol grubu ratlarında gözlenen 4. derece adezyon oluşumu. **B.** Meloksikam grubu ratlarında gözlenen 2. derece adezyon oluşumu. **C.** Metilprednizolon grubu ratlarında gözlenen 1. derece adezyon oluşumu.

Tablo 10. Adezyonların makroskopik derecelendirme bulguları.

	Kontrol	Meloksikam	Metilprednizolon
Adezyon derecesi	2.42 ± 0.36 ^a	0.71 ± 0.28 ^b	0.57 ± 0.29 ^b

^{a, b}: Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır (P<0.05).

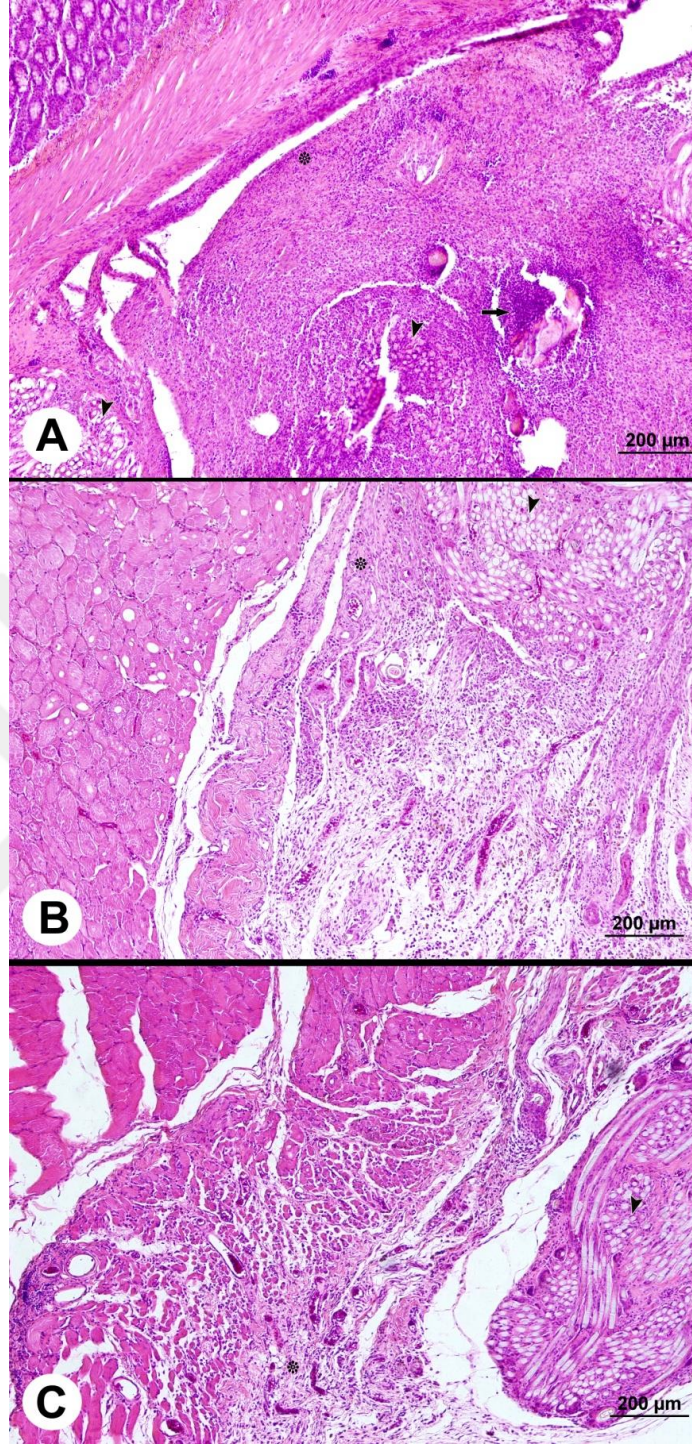
5.3 Histopatolojik Bulgular

Kontrol ve tedavi 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). Bununla birlikte tedavi gruplarına göre kontrol grubunda yangı şiddeti daha belirgindi. Tedavi gruplarında ise metilprednizolon grubuna göre sayısal açıdan yangının meloksikam grubunda daha hafif şiddette olduğu saptandı (Şekil 5). Fibrozis en belirgin olarak kontrol grubunda dikkati çekti (P<0.05). Tedavi gruplarında ise adezyon bölgelerinde fibrozisin benzer şiddette olduğu saptandı (Şekil 6).

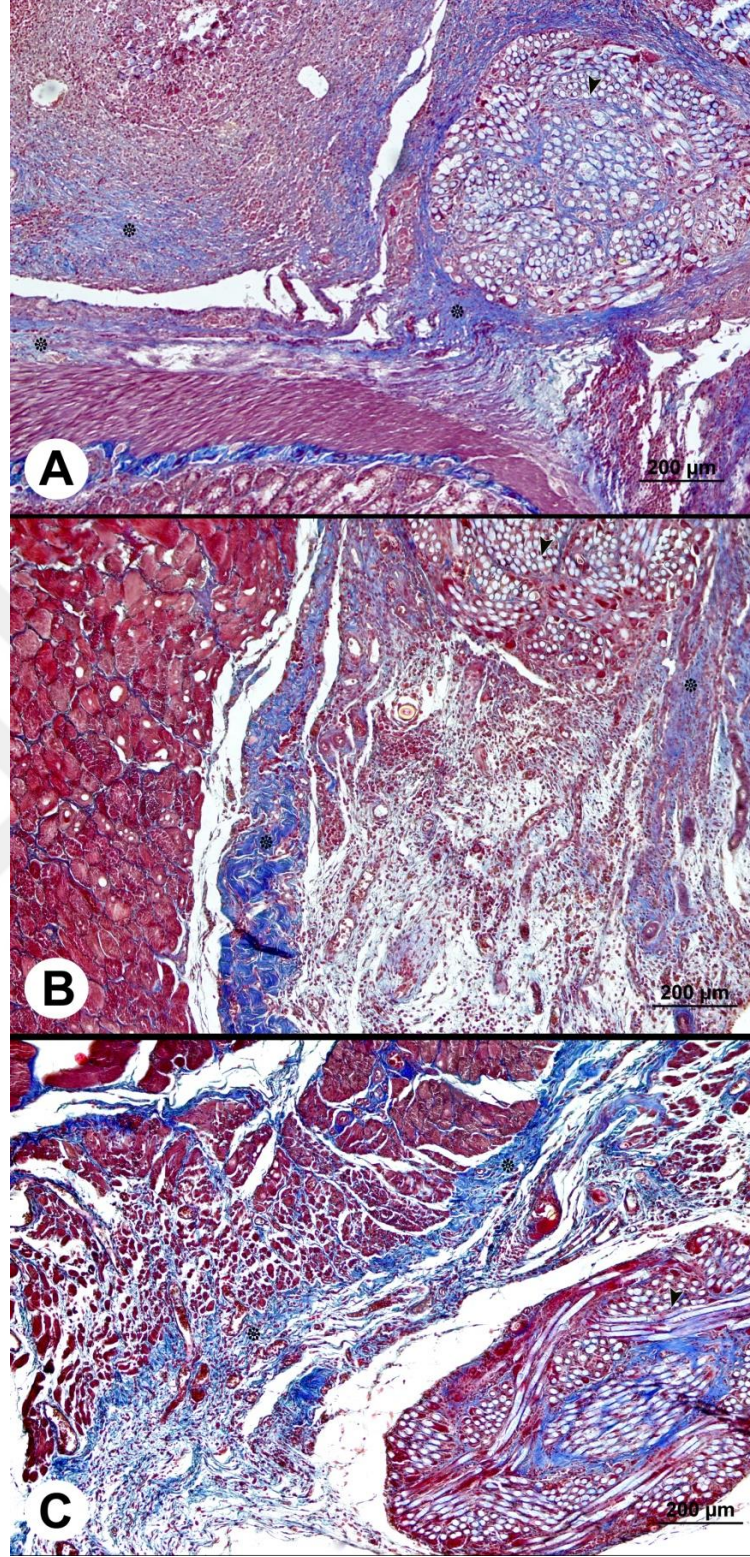
Tablo 11. Kontrol ve tedavi gruplarında histopatolojik bulgular.

Histopatolojik bulgular	Kontrol	Meloksikam	Metilprednizolon
Yangı şiddeti	2.71 ± 0.18	1.85 ± 0.34	2.14 ± 0.26
Fibrozis	2.85 ± 0.14 ^a	1.83 ± 0.26 ^b	1.69 ± 0.28 ^b

^{a, b}: Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır (P<0.05).



Şekil 5. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü. **A.** Kontrol grubunda adezyon bölgesinin mikroskopik görünümü, süturlerin görünümü (ok başları), mikroapse odakları (ok), şiddetli fibrozis şekillenmiş alan (asteriks). **B.** Meloksikam grubu, sütür (ok başı), sütür etrafında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize fibrotik alanın görünümü (asteriks). **C.** Metilprednizolon grubu, sütür (ok başı), sütür ile abdominal kaslar arasında yoğun kapillar damar oluşumları ile karakterize fibrotik alanın görünümü (asteriks). HE x 50.



Şekil 6. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü. **A.** Kontrol grubunda adezyon bölgesinde suture (ok başı), fibrotik alanlar (asteriksler) **B.** Meloksikam grubu, suture (ok başı), fibrotik alanlar (asteriksler). **C.** Metilprednizolon grubu, suture (ok başı), fibrotik alanların görünümü (asteriksler). MT x 50.

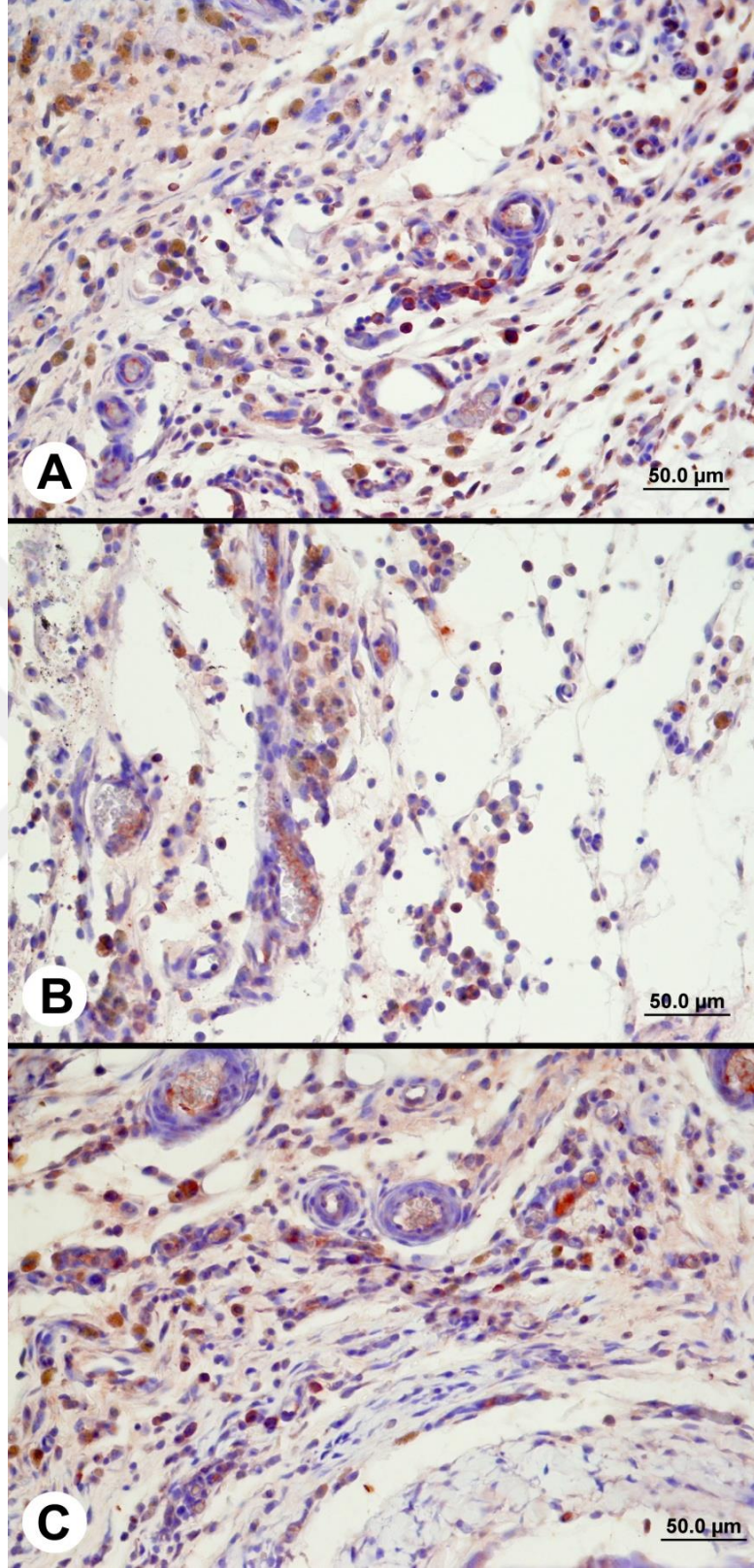
5.4 İmmünohistokimyasal Bulgular

Adezyon bölgesinde her gruba ait TGF- β 1, IL-1, VEGF ve MMP-2 ile pozitiflik gösteren hücre verileri Tablo 12'de sunuldu. TGF- β 1 salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte sayısal değerlere bakıldığında TGF- β 1 pozitif hücrelerin kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla olduğu belirlendi (Şekil 7). İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık sadece IL1 pozitif hücre sayıları bakımından dikkati çekti ($P<0.05$). Yangısal değişimlerin şiddeti ile paralel şekilde tedavi gruplarına göre IL-1 pozitifliği kontrol grubunda daha fazla idi (Şekil 8). VEGF salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte yine sayısal açıdan kontrol grubunda tedavi gruplarına göre daha fazla VEGF pozitif hücre ile karşılaşıldı (Şekil 9). MMP-2 salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Ancak TGF- β 1 ve VEGF salınımlarının aksine sayısal açıdan kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla MMP-2 pozitif hücre bulunduğu saptandı (Şekil 10).

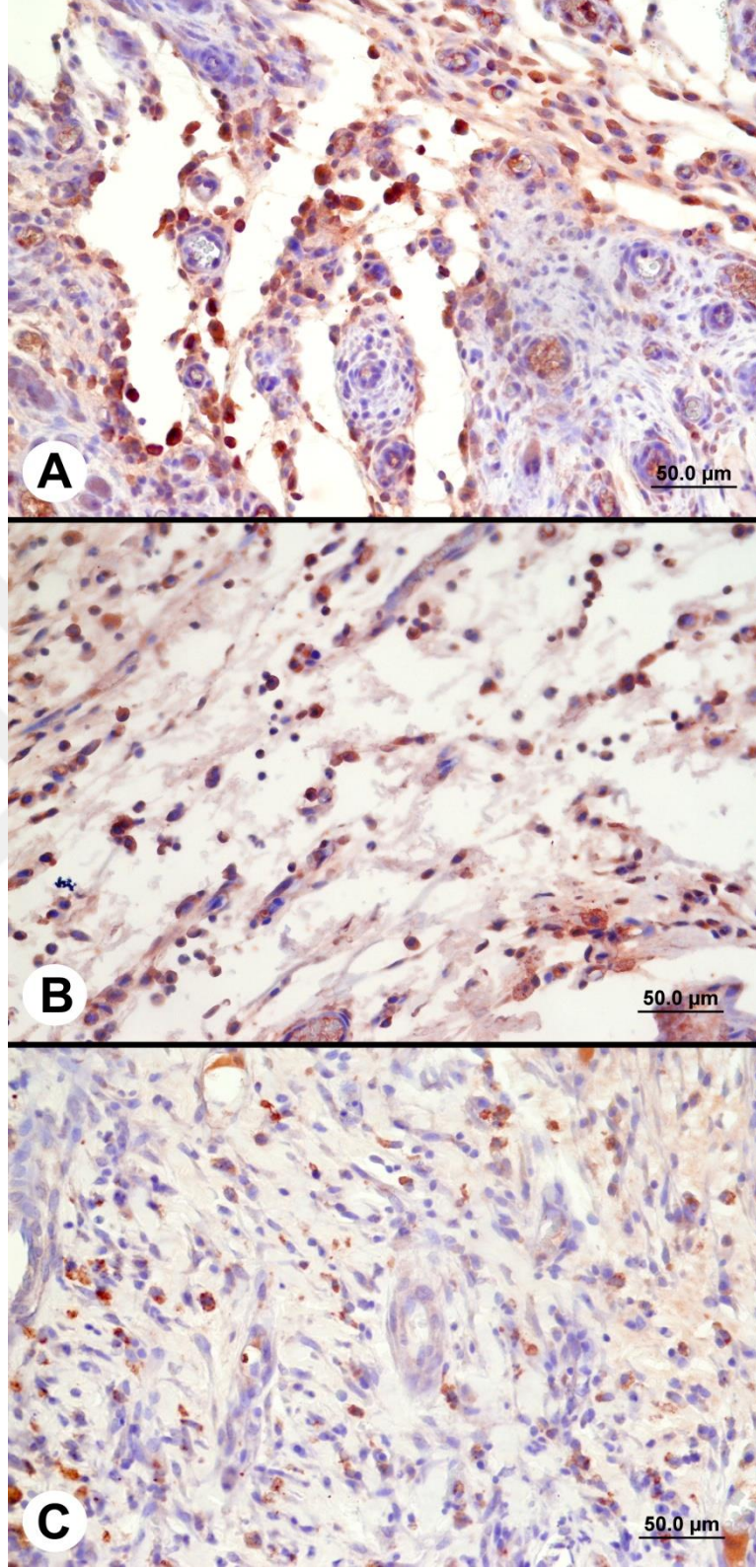
Tablo 12. Kontrol ve tedavi gruplarında immünohistokimyasal bulgular.

	Kontrol	Meloksikam	Prednisolone
TGF-β1	11.60 \pm 0.98	13.91 \pm 0.92	13.34 \pm 0.96
IL1	18.94 \pm 0.96 ^a	15.47 \pm 1.14 ^b	15.32 \pm 0.90 ^b
VEGF	17.17 \pm 0.85	16.10 \pm 0.93	16.28 \pm 1.01
MMP-2	14.88 \pm 0.84	17.82 \pm 1.25	17.50 \pm 1.11

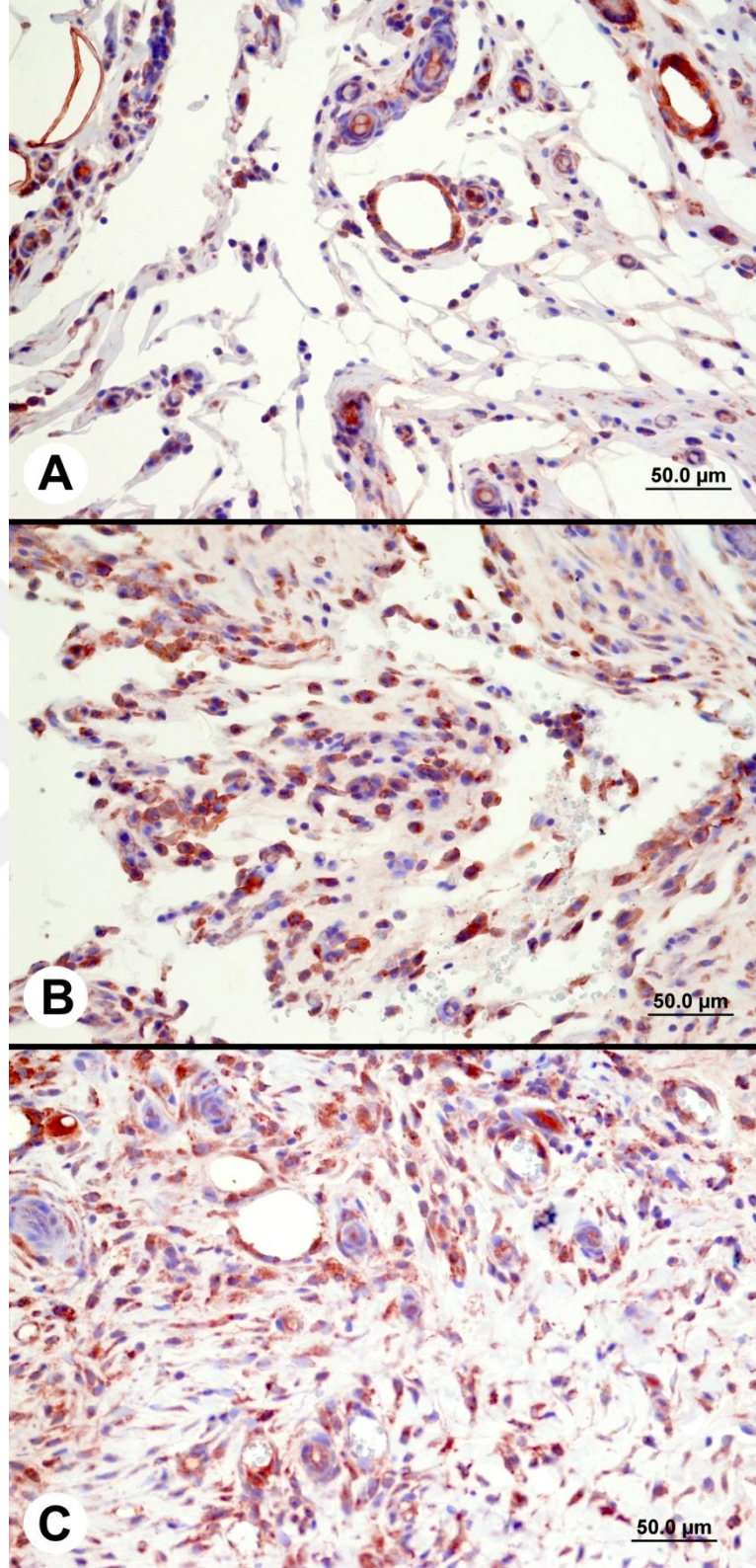
^{a, b}: Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır ($P<0.05$).



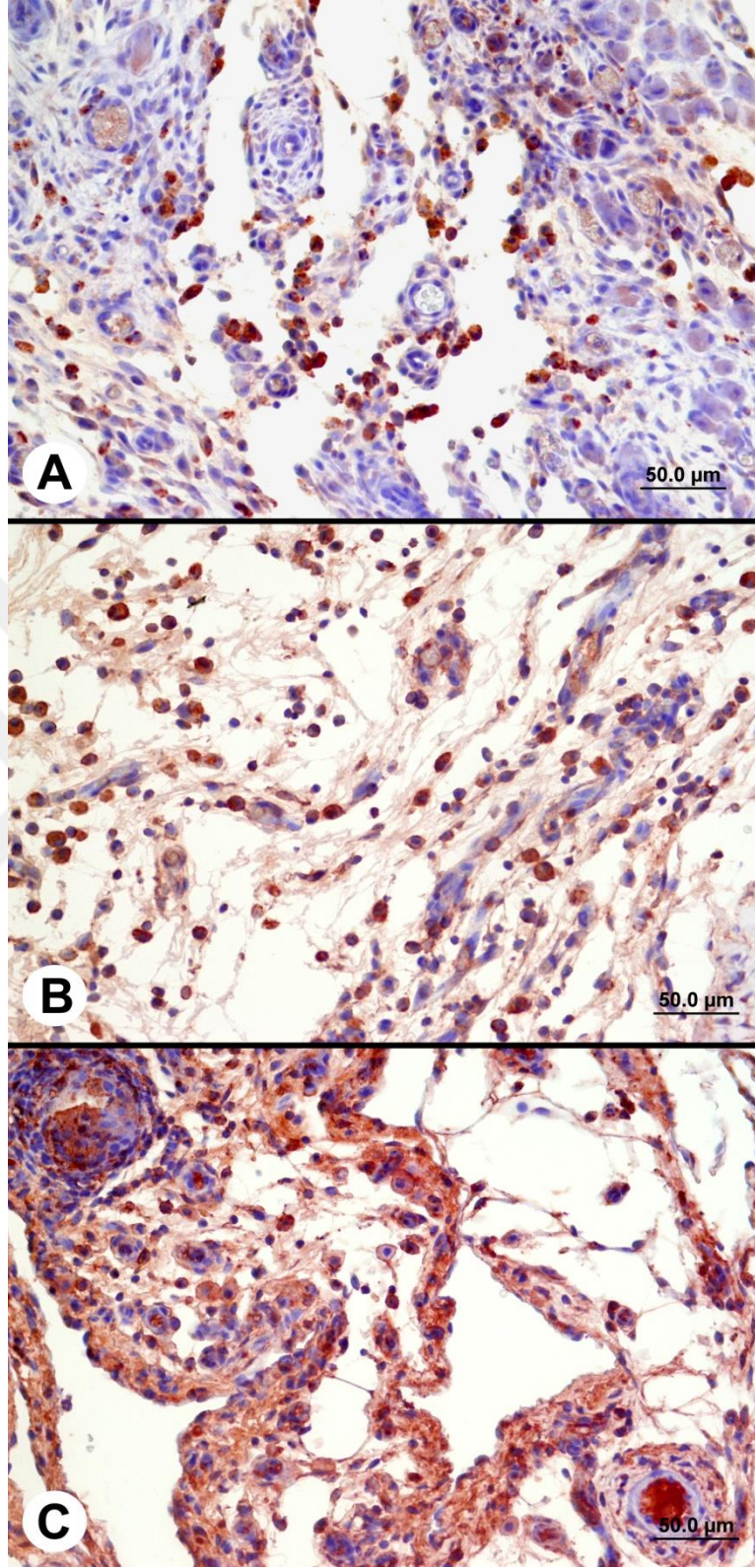
Şekil 7. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde TGF-β1 pozitifliği. **A.** Kontrol **B.** Meloksikam grubu, **C.** Metilprednizolon grubu, TGF-β1 pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.



Şekil 8. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde IL-1 pozitifliği. **A.** Kontrol **B.** Meloksikam grubu, **C.** Metilprednizolon grubu, IL-1 pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.



Şekil 9. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde VEGF pozitifliği. **A.** Kontrol **B.** Meloksikam grubu, **C.** Metilprednizolon grubu, VEGF pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.



Şekil 10. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde MMP-2 pozitifliği. **A.** Kontrol **B.** Meloksikam grubu, **C.** Metilprednizolon grubu, MMP-2 pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.

6. TARTIŞMA

İntraabdominal adezyonlar karın içi organlarla ilgili operasyonlar sonrasında sıklıkla ortaya çıkmakta, morbidite ve mortalite nedeni olarak gözlenmektedirler (9, 15, 17, 20, 26, 42, 68). İntraabdominal adezyonların oluşum mekanizmasını anlamak ve oluşumunu engellemek için çok sayıda çalışma (37, 49, 51, 55, 56, 59, 70-78) yapılmasına rağmen günümüzde adezyon oluşumunu memnuniyet verecek düzeyde önleyebilen tek başına kullanılacak bir ilaç ya da bir yöntem bulunamamıştır.

Postoperatif adezyon oluşumunun engellenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmaların büyük bir kısmında deneysel olarak periton ve serozal yüzeylerde oluşturulan travma yöntemleri kullanılmıştır. Kornu uterilerde flap ve longitudinal ensizyon, kornu uterinin tüm kalınlığı içine alan bir parçanın rezeksiyonu ve anastomoz modeli (79), kornu uteri üzerinde kazıma işlemi (51, 55, 59) gibi yöntemlerle adezyon modelleri oluşturulmuştur. Atlarda jejenumda krome katgüt ile seromuskuler dikiş uygulaması ile jejenual rezeksiyon ve uç-uca anastomoz modelleri de kullanılan adezyon modelleri arasındadır (75, 80). Jejenum'da gazlı bezle sıkılarak oluşturulan serozal travma ile seromuskuler dikiş uygulanarak oluşturulan model (81) ve koyunların karın duvarı ve uterusu oluşturulan travma modeli (82) çalışmalarda kullanılan adezyon modelleri arasında yer almaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda (6, 40, 49, 83) ise sekum üzerinde ve karın duvarının visceral bölümünde de yapılan kazıma işlemi ile adezyon modeli oluşturulmuştur. Literatürde yer alan araştırmacıların seçtikleri bu modellerin hemen hepsinde adezyon oluşumu rapor edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada hayvan modeli olarak rat seçilmiştir. Ratlarda sekum üzerinde serozal hemoraji oluşuncaya kadar kazıma işlemi gerçekleştirilmiş, daha sonra sekumda kazıma işleminin yapıldığı bölgeye yakın bir yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerinde aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek kolaylıkla adezyon modeli oluşturulmuştur. Postoperatif muayenelerde elde edilen bulgular seçilen modelin adezyon oluşumu için uygun bir model olduğunu göstermektedir.

İntraabdominal adezyonların önlenmesi için NSAİİ (6, 37, 43-48) ve steroid (49, 50) ilaçların etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalar literatürde yer almaktadır. Bununla birlikte hem steroid hem de NSAİİ'lerin adezyon önleyici etkilerinin araştırıldığı ve karşılaştırmalarının gerçekleştirildiği çalışmalara literatürlerde rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmada NSAİİ bir ilaç olan meloksikam ile steroid bir ajan olan metilprednizolon'un ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine olan etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırmalarının yapılması amaçlanmıştır.

Deneyisel çalışmalarda bir dizi lokal ve sistemik olarak uygulanan NSAİİ'lar kullanılmıştır (15, 61, 63).

Deneyisel olarak peritonit oluşturulan sıçanlarda yapılan bir çalışmada (84), nonsteroid antiinflamatuar bir ilaç olan piroksikam uygulanmasının kontrol grubuna oranla intraabdominal adezyon oluşumunu engellediği görülmüştür.

Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde için yapılan bir çalışmada (13), flunixin meglumin ve mepiramin melet'in peritoneal adezyonları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir.

NSAİİ'lardan ibuprofenin adezyon yaygınlığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (64, 65).

Histerektomi yapılan domuzlara preoperatif ve postoperative intramusküler ketorolak uygulamasının adezyonlarda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (64, 65).

Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda hidrokortizon (85) ve metilprednizolonun (86) adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmektedir. Binda ve ark. (45) dekzametazonun adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığını bildirmişlerdir.

Avşar ve ark. (85) difenhidramin ve metilprednizolonun beraber ve ayrı ayrı kullanımlarının intraabdominal adezyonları önlemede başarılı olduğunu ve en iyi sonuçların da her iki ilacın birlikte kullanıldığı grupta gözlemişlerdir.

Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesi için yapılan bir çalışmada (49) methylprednisolone ve DMSO gibi antienflamatuvar ilaçlar kullanılmış ve bu tür ilaçların postoperatif intrabdominal adezyonların önlenmesinde etkili olduğu rapor edilmiştir.

Steroid antienflamatuvar ilaçların reepitelizasyonu engelleyeceği ve bu nedenden dolayı kullanımları kontrendike olarak yorumlanmakla birlikte travmatize peritonun artan sekresyona rağmen absorpsiyon özelliğinin bozulması, abdominal boşlukta artan fibrinöz eksudasyonun, enflamatuvar yanıtın, fibroblastik proliferasyonun ve yangı mediatörlerinin yangıyı şiddetlendirmesi ve adezyon oluşumuna ortam oluşturdukları dikkate alınarak steroid antienflamatuvar ilaçların kullanılmasının daha öncelikli olduğu bildirilmiştir. Postoperatif dönemde antienflamatuvar ilaç uygulamaları yanında, cerrahi yöntemlerin daha dikkatli gerçekleştirilmesi ve oluşabilecek travmanın en aza indirilmesi ile birlikte tek bir adezyon önleyici ilaç yerine birden çok antiadeziv ilacın birlikte kullanılmasının adezyon gelişimini önlemede daha yararlı olacağı rapor edilmiştir (49).

Camcı ve ark. (87) Hylan GF-20 ve metilprednizolon tek başlarına karın içi yapışıklık gelişmesini önlemede etkili olduğunu, birlikte kullanımlarının yapışıklıkları önlemedeki etkinliklerini arttırmadığını rapor etmişlerdir.

Sodyum karboksimetilselüloz ile kombinasyon halinde bir steroidal antiinflamatuvar olan deksametazonun, bir sıçan adezyon modelinde adezyonların oluşumunu önleyebildiği, enflamatuvar hücrelerin göçünü önlediği ve daha sonra fibroblastların proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (88).

Kırdak ve ark. (89), ratlarda deneysel peritoneal adezyonların önlenmesinde farklı dozlarda metilprednizolonun etkinliğini araştırmıştır. Peritoneal adezyon oluşumunu önlemede topikal olarak uygulanan farklı metilprednizolon dozlarının etkinliğinde bir fark olmadığını ve ayrıca steroidlerin peritoneal adezyon oluşumunun azaltılması üzerine etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmadan elde edilen bulguların araştırmacıların (45, 49, 85-88) bildirdikleri ile uyumlu, ancak Kırdak ve ark. (89)'nın bildirdiğinin aksine tedavi gruplarında gözlenen adezyon oluşumunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğunu göstermiştir ($P<0.05$) (Tablo 10). Meloksikam ve metilprednizolon grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemekle birlikte metilprednizolon grubunda gözlenen adezyon oluşumunun meloksikam grubuna göre az olarak şekillendiği belirlenmiştir. Ayrıca fibrozis en belirgin olarak kontrol grubunda gözlenmekteydi ($P<0.05$). Bulgular meloksikam ve metilprednizolon'un adezyon önleyici etkilerini açık bir şekilde göstermektedir.

TGF- β 1'in fibroblast proliferasyonunu uyardığı bildirilmiştir (90, 91). TGF- β 1 proteini, adezyon oluşumu sürecinde önemli bir rol oynar. Bu protein, kollajen sentezini ve interstisyel hücrelerin proliferasyonunu artırır. TGF- β 1 postoperatif

adezyonların primer patojenik faktörü olarak görülmüştür (92). Yapılan çalışmalarda (93, 94) TGF- β 1'in peritoneal adezyon dokularında aşırı ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bu çalışmada TGF- β 1 salınımı bakımından kontrol ve tedavi grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte TGF- β 1 pozitif hücrelerin kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla olduğu saptandı.

Karın yaralanmalarının, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (15, 95, 96). IL-1'in erken yükselmelerinin, insanlarda postoperatif adezyonlar için güvenilir biyolojik belirteçler olduğu rapor edilmiştir (97). Doku yaralanmasından sonra, makrofajlar bölgede toplanır ve peritoneal bölgede adezyona neden olan plazminojen, IL-1, IL-6 ve TNF α gibi inflamatuvar faktörler ile potansiyel olarak artar (98). Fredriksson ve ark. (99) ratlarda yaptıkları bir çalışmada peritoneal sıvıdaki erken IL-6, IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonlarının yükselmesinin bu kemirgen modelinde yapışma oluşumuyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada yangısal değişimlerin şiddeti ile paralel şekilde tedavi gruplarına göre IL-1 pozitifliği kontrol grubunda daha fazla idi ($P < 0.05$).

VEGF, yeni damarların oluşturulması yoluyla adezyon oluşumu sürecine katılan anjiyogenik bir sitokindir (100, 101). Villarroel ve ark. (102) meloksikamın intramüsküler uygulanmasının postoperatif peritoneal adezyonların oluşumunu önemli ölçüde azalttığını ve dolayısıyla bunların önlenmesinde yararlı olabileceğini, meloksikamın etkilerinin sadece anti-enflamatuvar etkisinden dolayı

değil, aynı zamanda VEGF ekspresyonu üzerindeki etkilerinden de kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada VEGF salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte yine sayısal açıdan kontrol grubunda tedavi gruplarına göre daha fazla VEGF pozitif hücre ile karşılaşılmıştır.

Yara iyileşmesi sırasında kollajen birikiminin ve bozunmasının dinamikleri metalloproteinazlar tarafından düzenlendiği bildirilmektedir (103, 104). MMP genellikle normal dokularda düşük seviyelerde eksprese edilir, ancak doku onarımı sürecinde geniş çaplı yeniden yapılanma varlığında, MMP ekspresyonu belirgin bir şekilde artmaktadır (105). Christodoulidis ve ark. (106) serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri postoperatif adezyonları belirlemek için prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Cheong ve ark. (107) yaptıkları klinik bir çalışmada MMP aktivitesinin, pelvik adezyonlu hastalarda adezyon bulunmayan hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada MMP-2 salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık gözlenmemekle birlikte sayısal açıdan kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla MMP-2 pozitif hücre bulunduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada meloksikam ve metilprednizolonun ratlarda intraabdominal adezyon oluşumunun azaltılmasında etkili olduğu kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Fukasawa M, Yanagihara DL, Rodgers KE, DiZeraga GS. The mitogenic activity of peritoneal tissue repairs cells: control by growth factors. *J Surg Res* 1989; 47: 45-51.
2. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gyn R B* 2010; 150: 111-118.
3. Montz FJ, Shimanuki T, DiZeraga GS. Postsurgical mesothelial re-epithelization. In: DeCherney AH, Polan ML (Editors). *Reproductive Surgery*. Chicago: Year Book 1987: 31-47.
4. Hershlag A, Otternes I, Blivers M et al. The effect of interleukin-1 adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 771-774.
5. Holtz G. Prevention of postoperative adhesions. *J Reprod Med* 1980; 24: 141 -146.
6. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde flunixin meglumine ve mepiramin maleatın etkileri üzerine deneysel araştırma. *Vet Bil Derg* 2007; 23: 41-46.
7. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50: 10-16.
8. Falk K, Holmdahl L, Halvarson M, et al. Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg*. 1998; 85: 1153-1156.
9. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497-506.
10. Ivarsson ML, Bergström M, Eriksson E, Risberg B, Homdahl L. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549-1554.
11. Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections, Ed: Schwartz, *Principles of Surgery*, Mc Graw- Hill 7th Edition, 1999; 2: 1515-1550.
12. Thompson JN, Paterson S, Harbourne T, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76: 382-384.
13. Baxter GM, Broome TE, Moore JN. Abdominal adhesions after small intestinal surgery in the horse. *Vet Surg* 1989; 18: 409-414.
14. Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülözün kullanımı. *Turk J Vet Anim Sci* 2003; 27: 965-970.
15. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001; 18: 206-273.
16. Chu DI, Lim R, Heydrick S, et al. N-acetyl-L-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses: *Surgery* 2011; 149: 801-812.
17. Ellis, H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Brit J Surg* 1982; 69(5): 241-243.
18. Censur Z. Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesinde Değişik Dozlardaki Heparin ve Seprafilm'in Etkinliklerinin Karşılaştırılması (Deneysel Çalışma). Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi 3.Cerrahi Kliniği, 2005.
19. Yalın R. Karın içi ameliyatlardan sonra oluşan yapışıklıklar ve önlenmesi. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1997; 7: 12-17.
20. DiZeraga SG, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 547-555.
21. Esin E. Tavşanlarda İntestinal Doku İyileşmesi ve Postoperatif İntraabdominal Adezyonlar Üzerine Levamisol ve Siklosporin'in Etkilerinin Karşılaştırılması Olarak Araştırılması. Doktora Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
22. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-1019.

23. Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, et al. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interlökin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg* 1995; 61: 569-572.
24. Kovacs EJ, Brook B, Silber IA, et al. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2 treated peripheral leukocytes: expression of transforming growth factor-chain genes. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 29-36.
25. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor beta stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Sci USA* 1988; 85: 4894-620.
26. Arung W, Meyrisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4545-4553.
27. Ward BC, Panintch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res* 2011; 165: 91-111.
28. Alican F. İncebarsak. Alican F (ed). *Cerrahi Dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 2: 247-306.*
29. Muller SA, Treutner KH, Tietze L, et al. Influence of intraperitoneal phospholipid dosage on adhesion formation and wound healing at different intervals after surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 278-283.
30. Parlak M. İncebarsak Hastalıkları. In: Kalaycı G (Editor). *Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1299-1319.*
31. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. *Fertil Steril* 1988; 49: 144-149.
32. Evans DM, Mc Aree K, Guyton DP, et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229-232.
33. Kagoma P, Burger NS, Seifter E, Levenso MS, Demetriou AA. The effect of vitamin E an experimentally induced peritoneal adhesions on mice. *Archives Surgery* 1982; 117: 1321-1324.
34. Mazuji MK, Kalmbaheti K, Powar B. Prevention of adhesions with polyviylpyrolidone. *Arch Surg* 1964; 89: 1011-1015.
35. Nair SK, Bhat IK, Aurrora AL. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-853.
36. Oelsner G, Graebe RA, Pan S, et al. Chondroitin sulphate. A new intraperitoneal treatment for postoperative adhesion prevention in the rabbit. *J. Reprod Med* 1987; 32: 812-814.
37. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril* 1980; 34: 46-49.
38. Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstruction, In: Nyhus LM (Editor). *Shackelford's Surgery of Alimentary Tract, Saunders Company 4th Edition, 1996; 5: 375-416.*
39. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler M. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 898-906.
40. 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.
41. Durmuş AS. Effect of Seprafilm on prevention of intraabdominal adhesions in rats. *Indian Vet J* 2010; 87: 816-817.
42. Schnüriger B, Barmparas G, Branco B, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a reiew of the literature. *Am J Surg* 2011; 201: 111-121.

43. Köklü S. Postoperatif İnteraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Non-Steroideal Antienflamatuvar Grubu Bazı İlaçların Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
44. Abacıoğlu N, Allezi, Yangı, Pirezis ve Nonsteroidal Analjezik Antienflamatuvar İlaçlar, In: Farmakoloji, Ed. Bökesoy A, Çakıç, Melli M. Türk Farmakoloji Derneği, Ankara 2000.
45. Binda MM, Molinas CR, Bastidas A, Koninckx PR. Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *Surg Endosc.* 2007; 21: 1826-1834.
46. Kıyaklı E, Köm M, Eröksüz Y, Baydar E. Ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının etkisi. *FÜ Sağ Bil Vet Derg* 2017; 31: 205-212.
47. 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.
48. Rodgers KE, Girgis W, St Amand K, Campeau JD, diZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various anti-inflammatory agents. *J Invest Surg* 1998; 11: 327-339.
49. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın M.F. Tavşanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sulfoksit (DMSO)'in etkilerinin araştırılması. *Vet Bil Derg* 2007; 21: 73-79.
50. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1111-1115.
51. 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.
52. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *FÜ Sağ Bil Derg* 2005; 19: 51-55.
53. 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.
54. 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.
55. Yıldız H, Durmus AS, Simsek H, Yaman I. The comparison of methylene blue and vitamin E in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat uterine horn models. Biochemical and histopathologic evaluation. *Acta Cir Bras* 2011; 26: 51-57.
56. Öncel M, Kurt N, Remzi FH et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001; 101: 52-55.
57. Taçyıldız İH, Aban M, Şahin H, Çeldir A, Keleş C. Deneysel peritonit modelinde disodyum kromoglikat ve piroksikamın karın içi yapışıklılara etkisi. *Ulusal Travma Dergisi* 1998; 4: 230-234.
58. Çağlıkülekcı M, Dinççağ A, Özarmağan S, Mercan S. Cerrahi girişim sonucu gelişen peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde kalsiyum kanal blokörleri ve vitamin E'nin etkinliği. *Cerrahi Tıp Bülten* 1993; 2: 10-13.
59. Durmuş AS, Yıldız H, Yaman I, Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intra-abdominal adhesions in rats: uterine horn models. *Clinics* 2011; 66: 1247-1251.

60. 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.
61. Luciano AA, Hauser KS, Benda J. Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 88-92.
62. 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.
63. Risberg BO. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 32-39.
64. Ciğer A. İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde 5-Aminosalisilik Asid (Mesalamine) ile Tenoksikam'ın Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 2009.
65. Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983; 34: 219-226.
66. Maghsoudi H, Askary B. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 198-201.
67. Rodgers K, Girgis W, diZerega GS, Johns DB. Intraperitoneal tolmetin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits. *Int J Fertil* 1990; 35: 40-45.
68. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132: 3-12.
69. Haynes RC Jr. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthesis and action of adrenocortical hormones. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th Edition, New York: Oxford Pergomon Press 1990: 1431-1462.
70. 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.
71. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir 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(8): 1732-1735.
72. Hosseini A, Akhavan S, Menshaei M, Feizi A. Effects of streptokinase and normal saline on the incidence of intra-abdominal adhesion 1 week and 1 month after laparotomy in rats. *Adv Biomed Res* 2018; 7: 16.
73. Khorshidi HR, Kasraianfard A, Derakhshanfar A et al. Evaluation of the effectiveness of sodium hyaluronate, sesame oil, honey, and silver nanoparticles in preventing postoperative surgical adhesion formation. An experimental study. *Acta Cir. Bras.* 2017; 32(8): 626-632.
74. Moris D, Chakedis J, Rahnamai-Azar AA et al. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1713-1722.
75. Mueller POE, Hay WP, Harmon B, Amorosa LM. Effect of carboxymethylcellulose membrane on healing of intestinal anastomoses in horses. *Am J Vet Res* 2000; 61: 369-374.
76. Oh J, Kuan KG, Tiong LU, et al. Recombinant human lubricin for prevention of postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model. *Journal of Surgical Research* 2017; 208: 20-25.
77. Rapport WD. Antibiotic irrigation and the formation of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1989; 158: 435-437.
78. Uysal E, Dokur M, Kırdak T, Kurt A, Karadağ M. Evaluation of the effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on intraperitoneal adhesions. *Turk J Surg* 2018; 34(3): 184-190.
79. Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, Askalani AH, Serour GI. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1986; 155: 667-670.

80. Hay WP, Mueller POE, Harmon B, Amoroso L. One percent sodium carboxymethylcellulose prevents experimentally induced abdominal adhesions in horses. *Vet Surg* 2001; 30: 223-227.
81. Moll, HD, Wolfe DF, Schumacher J, Wright JC. Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of adhesions after uterine trauma in ewes. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1454-1456.
82. Moll HD, Schumacher J, Wright JC, Spano JS. Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am J Vet Res* 1991; 52: 88-91.
83. Durmuş AS, Han MC. Effect of bovine amniotic fluid on intraabdominal adhesions. *Indian Vet J* 2006; 83: 621-623.
84. Yılmazlar T, Kaya E, Gürpınar E, Emiroğlu H. Efficiency of tenoxicam on intra-abdominal adhesion prevention in a rat model. *J Int Med Res* 1996; 24: 352-357.
85. Avşar FM, Sahin M, Aksoy F, et al. Effects of diphenhydramine HCL and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001; 181: 512-515.
86. 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.
87. Camcı C, Kırkıl C, Erol F, et al. Hylan GF-20 ve metil-prednizolonun laparotomi yapılan ratlarda yapışıklık oluşması üzerine etkileri. *Fırat Tıp Derg* 2015; 20: 15-18.
88. Du XH, Liu JQ, Xin K, Liu GH. Dexamethasone and sodium carboxymethyl cellulose prevent postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48(4): 344-348.
89. Kırdak T, Uysal E, Korun N. Karınıçi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008; 14: 188-191.
90. Karaca T, Gözalan AU, Yoldaş O, Bilgin BÇ, Tezer A. Effects of tamoxifen citrate on postoperative intra-abdominal adhesion in a rat model. *Int J Surg* 2013; 11: 68-72.
91. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004; 18: 816-827.
92. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect.* 1999; 1: 1349-1365.
93. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, et al. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 2001; 16: 1291-1300.
94. Hobson KG, DeWing M, Ho HS, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in patients with and without previous abdominal surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1249-1252.
95. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, et al. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1039-1045.
96. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013; 39: 1003-1018.
97. Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, et al. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg* 1998; 64: 734-736.
98. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg* 2011; 54: 819-831.
99. Fredriksson F, Christofferson RH, Carlsson PO, Lilja HE. Locally increased concentrations of inflammatory cytokines in an experimental intrabdominal adhesion model. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1480-1484.
100. Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery* 2006; 140(1): 108-112.

101. Cahill RA, Redmond HP. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation. *World J Gastroenterol* 2008; 14(31): 4861-4866.
102. Villarroel LAH, Fernandez H, Cesin L. Meloxicam decreases the formation of peritoneal adhesions in an experimental surgical model in rats. *Int J Med Students* 2017; 5: 6-13.
103. Lee MH, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci* 2004; 117: 4015-4016.
104. Parsons SL, Watson SA, Brown PD, et al. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg* 1997; 84: 160-166.
105. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98: 2572-2579.
106. Christodoulidis G, Tsilioni I, Spyridakis ME, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 serum levels as potential markers of intraperitoneal adhesions. *Journal of Investigative Surgery* 2013; 26: 134-140.
107. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, et al. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions. *Fertil Steril* 2003; 79: 1168-1175.

8. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Erzincan'ın Kemah ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da Tevfik Yaramanoğlu İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi Hıdır Sever Lisesi'nde tamamlayarak 2005 yılında mezun oldum. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesine girmeye hak kazandım ve 2012 yılında mezun oldum. 2013 Yılında Karakoçan İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü'ne Veteriner Hekim olarak atandım ve halen görevime devam etmekteyim. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisans eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.