

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

RATLARDA İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDE KARBOKSİMETİLSELÜLOZ,
MELOKSİKAM VE VİTAMİN E'NİN ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Erdi KIYAKLI

2012

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI



Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. İbrahim CANPOLAT



Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÖM

Danışman



Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Prof. Dr. Yesari ERÖKSÜZ

Doç.Dr.Cihan GÜNAY

Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÖM



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde emeği geçen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÖM'e, Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof.Dr. İbrahim CANPOLAT, Prof.Dr. Emine ÜNSALDI, Prof.Dr. Sait BULUT, Prof.Dr. Servet KILIÇ, Prof.Dr. Ali Said DURMUŞ, Doç.Dr. Cihan GÜNAY, Doç.Dr. Enis KARABULUT, Doç.Dr. Aydın SAĞLIYAN, ve Yrd.Doç.Dr. Sami ÜNSALDI'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans tezimdeki histopatolojik değerlendirmelerde yardımcı olan Tıp Fakültesi Patoloji AD. Prof.Dr. İbrahim H. ÖZERCAN ve Veteriner Fakültesi Patoloji AD. Prof.Dr. Yesari ERÖKSÜZ'e, fibrinojen düzeylerinin belirlenmesinde yardımcı olan Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD. Dr. Ersoy BAYDAR'a, istatistik değerlendirmelerinde katkılarından dolayı Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları AD. Arş.Gör. Dr.Cemal ORHAN'a ve bu çalışmaya desteklerinden dolayı FÜBAP'a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen, aileme de sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT	3
3.GİRİŞ	5
3.1. Peritoneal Yara İyileşmesi	5
3.2. Adezyon	7
3.3. Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler	8
3.3.1. İşemi.....	8
3.3.2. Fibrinolitik Sistem.....	8
3.3.3. Büyüme Faktörleri	9
3.3.4. Cerrahi Girişimler	9
3.3.5. Peritoneal Dikiş.....	10
3.3.6. Yabancı Materyaller.....	10
3.4 İntraabdominal Adezyonların Patofizyolojisi	11
3.5. Adezyonların Önlenmesi.....	13
3.5.1. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi.....	13
3.5.2. Adezyon Oluşumunu Önleyici İlaç ve Maddelerin Kullanımı	14
3.5.3. Dokuların Mekanik Olarak Ayrılması	16

3.8. Karboksimetilselüloz.....	19
3.9. Meloksikam.....	19
3.10. Vitamin E.....	20
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4.1. Deneklerin Hazırlanması.....	21
4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması.....	21
4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem.....	22
4.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	25
4.5. Biyokimyasal Değerlendirme.....	26
4.6. İstatiksel Değerlendirme.....	26
5. BULGULAR.....	28
5.1. Postoperatif Bulgular.....	28
5.2. Relaparotomi Bulguları.....	28
5.2.1. Makrooskopik İnceleme.....	28
5.2.2. Histopatolojik İnceleme.....	31
5.2.2.1. Fibrozis Değerlendirmesi.....	31
5.2.2.2. İnflamasyon Değerlendirmesi.....	34
5.2.3. Biyokimyasal İnceleme.....	38
5.2.3.1. Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	38
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	53

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Nair' in Adezyon Skorlama Sistemi	25
Tablo 2. Hooker ve ark.larının Fibrozis ve İnflamasyon Derecelendirme Sistemi	26
Tablo 3. Gruplara Göre Adezyon Derece ve Sayılarının Dağılımları	30
Tablo 4. Gruplara Göre Fibrozis Derece ve Sayılarının Dağılımları	34
Tablo 5. Gruplara Göre İnflamasyon Derece ve Sayılarının Dağılımları	37
Tablo 6. Gruplara Göre Fibrinojen Düzeyleri ve Sayılarının Dağılımları	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İliosekal alanda oluşturulan defektin görünümü	22
Şekil 2. İliosekal alana ilaç uygulaması	23
Şekil 3. Operasyonun tamamlanmış görünümü	24
Şekil 4. Kontrol grubundaki 4. derece adezyon görünümü.	29
Şekil 5. Bağırsak serozasında aşırı derecede bağdoku artışı (Oklar, Skor-3, MV) MTK.....	31
Şekil 6. Bağırsak serozasında orta derecede-ciddi bağdoku artış (Oklar, Skor-2, MV), MTK	32
Şekil 7. Bağırsak minimal bağdoku artışı (Oklar, Skor-1, CM), MTK	32
Şekil 8. Bağırsak mukozasında mikroapseler (Oklar, Skor-3, CV), H-E	35
Şekil 9. Bağırsak mukozasında dev hücre ve mononükleer hücresel infiltrasyon (Oklar, Skor-2, CV), H-E	35
Şekil 10. Bağırsak mukozasında minimal mononükleer hücresel infiltrasyon (Oklar, Skor-1, CM), H-E	36

KISALTMALAR LİSTESİ

C	: Karboksimetilselüloz
CM	: Karboksimetilselüloz+Meloksikam
CMV	: Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E
CV	: Karboksimetilselüloz+Vitamin E
Fb	: Fibrinojen
K	: Kontrol
M	: Meloksikam
MV	: Meloksikam+Vitamin E
V	: Vitamin E

1.ÖZET

RATLARDA İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE KARBOKSİMETİLSELÜLOZ, MELOKSİKAM VE VİTAMİN E'NİN ETKİSİ

Günümüzde yeni cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen postoperatif intraabdominal adezyonlar; intestinal tıkanıklıklar, infertilite, pelvik ağrıya neden olması bakımından önemli bir sorundur. Bu çalışma; karboksimetilselülöz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının adezyon önlemedeki etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Çalışmada yaşı 4 aylık 56 adet erkek Sprak Dawley ırkı rat kullanıldı. Ratlar 8 gruba ayrıldı. Genel anesteziye alındıktan sonra rutin cerrahi kurallara uygun olarak yapılacak operasyonla ilio-sekal bölgede 1 cm²'lik bir alan fırçalanarak travmatize edildi. Birinci grup kontrol grubu olarak kullanıldı ve herhangi bir uygulama yapılmadı. İkinci gruba Karboksimetilselülöz, 3. gruba Meloksikam, 5. gruba Karboksimetilselülöz+Meloksikam, 6. gruba Karboksimetilselülöz+Vit E, 7. gruba Meloksikam+Vit E ve 8. gruptakilere ise Karboksimetilselülöz+Meloksikam+Vit E kombinasyonları intraperitoneal olarak uygulandı. Sonuçlar makroskopik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Karboksimetilselülöz, meloksikam ve vitamin E'nin adezyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşürdüğü gözlemlendi ($p<0.005$). Karboksimetilselülöz, meloksikam ve vitamin E'nin kendi aralarındaki karşılaştırmalarında anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.005$). Bu ilaçların ikili

kombinasyonlarının tekli kullanımları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.005$). Fibrinojen seviyeleri bakımından tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.005$).

Sonuç olarak, Karboksimetilselülöz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının adezyon önlemede etkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: İntraabdominal adezyon, Karboksimetilselülöz, Meloksikam, Vitamin E

2.ABSTRACT

EFFECT OF VITAMIN E, MELOXICAM AND CARBOXYMETHYCELLULOSE ON THE INTRAABDOMINAL ADHESION IN RATS

Despite the development of new surgical techniques currently, postoperative intraabdominal adhesions are an important problem for causing intestinal obstruction, infertility and pelvic pain. This study was performed in an aim for comparing the efficacies of carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E on preventing adhesions. In this study, 56 male Sprak Dawley breed rats of 4 months old were used. They were divided into 8 groups. Following general anesthesia and preparing the surgical site for aseptic surgery, in all groups 1 cm² area in ileocecal region and equal size in peritoneum was traumatized by brushing. While group 1 was served as control with no application, the remaining 7 groups were intraperitoneally applied Carboxymethylcellulose, meloxicam, vitamine E, carboxymethylcellulose + meloxicam, carboxymethylcellulose +vitamine E, meloxicam+vitamin E, carboxymethylcellulose+meloxicam+vitamin E groups, respectively. The results were evaluated macroscopically, biochemically and histopathologically.

Carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E were observed to have significantly decreased the adhesion as compared to the control ($p < 0.005$). The difference was found as non-significant when carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E were compared with each other ($p > 0.005$). It was

determined a significant difference to exist during comparing the combinations of these drugs to their single usages ($p < 0.005$). It was found no a marked difference between all groups concerning fibrinogen levels ($p > 0.005$).

In conclusion, it was determined that various combinations of Carboxymethylcellulose, meloxicam, and vitamin E were more effective.

Key Words: Intraabdominal adhesion, Carboxymethylcellulose, Meloxicam, Vitamin E

3.GİRİŞ

3.1. Peritoneal Yara İyileşmesi

Deri yaralanması sonucu şekillenen iyileşme, pıhtı ile yaralanan bölgenin dolması ve epitel hücrelerinde epitelizasyon çevreden merkeze doğru şekillenmektedir. Geçici fibrin tabakası oluşturan skar dokusu, konnektif doku ile belli ölçüde yer değiştirmektedir. Bu nedenle ayrılmış olan derinin reepitelizasyon zamanının azaltılması ile skar doku miktarı da azaltmış olmaktadır (1,2).

Periton yara iyileşmesi ise deri yara iyileşmesinden farklıdır. Periton iyileşmesinde epitelizasyonun şekli ve fibrin depozitlerinin görevleri büyük rol oynamaktadır. Periton yara iyileşmesinde, tüm yara yüzeyinde aynı anda gerçekleşen bir iyileşme ve merkezden çevreye doğru şekillenen bir iyileşme söz konusudur. Periton dokusunun yaralanması sonucu kapiller geçirgenliği artıran vazoaaktif maddeler salınmaya başlar ve peritonun yaralı bölgesinde serösanguinöz, proteinöz ve fibrinden oluşan bir eksudat oluşmasına neden olmaktadır. Bunun yanında mezotel hücre kaybı ve doku tromboplastin salınımının koagülasyon yollarını aktive etmesi sonucunda periton yaralanmasını takip eden 3. saatte oluşan eksudat pıhtılaşmaktadır. Yaralanmayı takip eden 12. saatte polimorf nükleer lökosit, eksudasyonda bulunan fibrin iplikleri arasına karışırken, 24. saatte eritrosit ve polimorf nükleer lökosit içeren fibrinöz eksudat peritonun yaralı bölgesini kaplamaktadır. 24-36. saatte ise yara yüzeyinde bulunan makrofaj hücrelerinin sayıları artmaya başlamaktadır (1,3). Makrofajlar, mezotel hücrelerin az oluşunda ya da hiç olmamasında geçici olarak peritoneal yara yüzeyini kaplarlar ve burada koruyucu bariyer olarak görev yaparlar. Ayrıca

fibrinolizisin gelişmesine yardımcı olan plazminojen aktivatörleri oluşturan ve salgılayan makofajlar, hücre artıklarının ve fibrinin fagositozunu sağlayarak kalıcı fibröz adezyonların oluşmasını önlemektedir. Periton yaralanmasını takip eden 48. saatte fibrin ile desteklenmiş tek tabaka makrofaj, yara yüzeyini kaplamış bulunmaktadır (1-4).

Peritoneal doku iyileşmesinde fibrinolizis ve koagulasyon mekanizması, fazla miktarda fibrin üretiminin önlenmesi ve ortadan kaldırılmasında görev almaktadır. Peritondaki fibrinolitik aktivite peritoneal makrofajlar, mezotelyal ve endotelyal hücrelerden salgılanan proteazlar sayesinde sağlanmaktadır. Bunlar arasında bulunan doku plazminojen aktvatörü, plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayarak fibrinolitik aktivitenin uyarılması ile fibrinolizisi aktif halde tutmaktadır. Fibrin oluşumunu önleyenler antikoagulanlar içinde antitrombin III ve Protein C'ler, fibrinolizisi inhibe eden inhibitörler ise plazminojen aktivatör inhibitörü ve alfa-2-antiplazmindir (5).

Periton yaralanmasını takip eden 48-72. saatlerde mezotel defektleri onarılmaya başlanmaktadır. 48. saatte periton yara yüzeyinde, yaralanma sonucu oluşan mezotelyal hücreler ve küçük mezotel hücre salkımları görülür. Periton yaralanmasını takip eden 72. saatte ise yara bölgesinde sadece makrofaj hücreleri bulunmaktadır. Aynı zamanda fibrinolizis yanında mezotel rejenerasyonu gerçekleşmektedir (4). Periton yaralanmasını takip eden 96. saatte ise, yara periton defektinin tabanında yeni mezotel hücreler şekillenmektedir. Periton yaralanmasının 96. saatinde periton defektinin büyüklüğüne bakılmaksızın yara yüzeyinde mezotelyal hücreler birbirleri ile ilişkili haldedir (1,6). Periton yaralanmasını takip eden 5. günde yara defektinin bazı kısımlarında mezotelyal

hücreler tek tabaka halinde bulunur ve yüzey parlak, şeffaf gri ve homojen görünümündedir. Yaralı periton yüzeyi, sağlam periton yüzeyinden ayırt edilemez hale gelinceye kadar opaklaşmaya başlamaktadır. Bu opaklaşma ile 5. ve 6. günlerde periton yara yüzeyinde makrofaj sayısı önemli ölçüde azalır, 7. günde hemen hemen şekillenmiş bir bazal membran oluşmaktadır. Yaralanmayı takip eden 8. günde ise, peritoneal yara yüzeyi mezotelyal hücre tabakası ile kaplanmaktadır. Tüm bu gelişmeler sonucunda periton iyileşmesi, periton yarasının genişliğine bağlı olmaksızın 5-8 gün içinde tamamlanmaktadır (1,4,6).

3.2. Adezyon

Seroza ile çevrili, normalde birbiri ile yapışmayan fakat yüzey bütünlüklerinin bozulması sonucu iki ya da daha fazla serozal yüzeyler arasında meydana gelen anormal birleşmelere *adezyon* denir (5-7). Fibröz bantlar ile şekillenmekte olan adezyon, ince bir film şeklinde olabileceği gibi içerisinde damar bulunduran kalın fibröz bantlar halinde de şekillenmektedir (2,3,6).

Postoperatif şekillenen adezyonlar, karın içine ulaşım süresinin artması, abdominal boşlukta eksplorasyonun zorlaşması ve organlarda meydana gelen yaralanmaların nedeni olduğu için hem beşeri hem de veteriner hekimlikte sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyon olarak göze çarpmaktadır. Abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan adezyonlar; intestinal tıkanıklıklar, infertilite, pelvik ağrı ve daha sonra yapılacak cerrahi müdahalelerin güçleştirilmesi ile ilgili sorunlara neden olmaktadır (5-8).

3.3. Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

Patolojik oluşumlar olarak değerlendirilen peritoneal adezyonların en önemli nedenleri arasında doku işemisi, serozal yüzeylerdeki yaralanmalar ve yabancı cisimler bulunmaktadır (5-9).

3.3.1. İşemi

Abdominal adezyon oluşumundaki en büyük etken doku işemisi'dir. Peritoneal yaralanma ile yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonunun fibrinolizi önlemesi sonucu fibrinolitik aktivite azalmaktadır. Burada oluşan fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesi sağlanarak fibrovasküler adezyon oluşumuna zemin hazırlamaktadır (2,7,10). Periton yüzeyinde şekillenen işemi sonucunda, adezyon oluşumu inflamasyon ve serum ile hücrel elemanların hücre dışına sızması sonucunda başlamaktadır. Peritoneal yara yüzeyi inflamatuvar hücre içeren fibrin sayesinde 1-2 gün içinde kapanmaktadır. Peritoneal yara yüzeyinde oluşan eksüda, doku plazmiinojen aktivatör aracılığı ile 3-5 gün içinde fibrinolizis ile ortadan kalkması sonucu adezyon şekillenmiş olmaktadır (4,5,7).

3.3.2. Fibrinolitik Sistem

Peritondaki fibrinolitik aktivite, plazminojen aktivatörlerinin kontrolü altında plazminojenden plazmin oluşması ve fibrinli eksudatın lizisi ile oluşmaktadır. Periton yapısının herhangi bir nedenle hasara uğraması ve doku plazminojen inhibitörleri 1 ve 2' nin fazla miktarda salınması fibrinolitik aktivitenin yetersizliğine neden olarak, adezyon oluşumunu başlatmaktadır. Peritonitte oluşan fibrin depozitleri, akut dönemde bakterileri kaplayarak fibrin

içinde birikmesini saplamaktadır. Buna bağlı olarak oluşan intraperitoneal apselerin meydana gelmesi, adezyon oluşumunda mortaliteyi artıran önemli faktörler arasındadır (1,6,9,10).

3.3.3. Büyüme Faktörleri

Peritoneal yaralanmalarda mezotel hücre katının iyileşmesi sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu kontrol eden büyüme faktörlerini sentezlerler (9).

Bunlar; ‘‘Trombosit Kökenli Büyüme Faktörleri (PDGF)’’, ‘‘Transforme Edici Büyüme Faktörü β (TGF- β)’’, ‘‘Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)’’, ‘‘İnterlökin-1 (IL-1)’’ ve ‘‘Tümör Nekrozu Faktörü (TNF)’’ dir. Mezotel onarımında Prostaglandin E2’ nin, fibrozisin uyarılmasında TGF- β ’ nın etkili olduğu bildirilmektedir. IL-1’ in postoperatif adezyon oluşumunda önemli bir mediatör olarak görev yapmasının yanında, mezotel hücrelerden Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1 (PAI 1)’ in salınımını artırmaktadır (8-10).

3.3.4. Cerrahi Girişimler

Periton termal, laser, elektriksel, mekanik ve hipoksik hasara karşı oldukça duyarlıdır. Bu uygulamalar peritonun yüzeysel mezotelyal tabaka kaybına neden olmaktadır. Mezotelyal tabaka altındaki bağ dokunun parçalanması ve bu doku ile bağlantılı olan mikrovasküler yapılarda başlayan yangısal olaylar, fibrinolitik aktiviteyi azaltarak adezyon oluşumunu başlatmaktadır (5). Bundan dolayı hem laparoskopi işlemi esnasında hem de laparotomi esnasında atravmatik, nazik ve iyi hemostaz sağlayan cerrahi teknikler kullanılmalıdır (3). Cerrahi travma ile

fibrinolitik aktivite önemli oranda azalmaktadır. Bu azalma ya operasyon travmasına bağlı olarak gelişen yangısal reaksiyonun plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 ve 2'yi artırması sonucu, ya da operasyon travmasının doku oksijenizasyonunu önemli derecede azaltılması sonucu şekillenmektedir (5,7,8).

3.3.5. Peritoneal Dikiş

Peritoneal yara kenarlarını yaklaştırmak için uygulanan dikişler gerginliğe, mikrosirkülasyonda bozulmaya, lokal işemiye neden olarak nekrozlu kısım miktarını artırmakta, buna bağlı olarak ta azalan fibrinolitik aktivite ile adezyon oluşumu meydana gelmektedir (6,9). Peritona uygulanan dikiş materyalleri çeşitli derecelerde yangısal reaksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca, peritona dikiş uygulanmadan da periton dokusu iyileşmektedir. Uygulanan polifilaman dikiş iplikleri bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskobik porlar içermesinden dolayı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bundan dolayı, adezyon oluşumunu azaltmak için, peritona uygulanacak dikişler ile peritoneal dokunun karşı karşıya getirilmemesi gerekmektedir. Çünkü, peritoneal yaklaştırma işemiye ve buna bağlı olarak adezyon oluşumunu meydana getirmektedir (2,10).

3.3.6. Yabancı Materyaller

Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, dikiş materyalleri, tampon lifleri, gazlı bez parçası, pamuk, likit parafin, jelatin sponge, nekrotik doku, bakteriyel kontaminasyon ve sindirim sisteminden çıkan parçacıklar peritoneal inflamasyona neden olmaktadır. Bu yabancı materyallerin oluşturmuş olduğu inflamatuvar yanıt ile adezyon oluşumu meydana gelmektedir (1,4,6,8).

3.4 İnteraabdominal Adezyonların Patofizyolojisi

İnteraabdominal adezyonların oluşmasında veya önlenmesinde rol oynayan peritonun iki önemli özelliği bulunmaktadır. Birincisi peritonu çok ince ve hassas bir yapıya sahip olması, ikincisi yaralanma durumunda uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır (5,6,10).

Periton yaralanmalarında yaranın adezyon ile iyileşme nedeni, normal mezotel fibröz doku içeren mezotele dönüşmüş olmasıdır. Yetersiz fibrinolizis veya aşırı miktardaki fibrin birikimi ile fibrinöz dokunun dağıtılamadığı durumlarda, yaralı bölgeye hücum eden fibroblastlar ve kan damarları adezyon oluşumunu hızlandırmaktadır (4,5,9,10).

Peritonda şekillenen bir travma ile adezyon oluşumu başlamaktadır. Bu travmalar peritoneal kaviteyi saran mezotelyal hücre tabakasına direkt toksik etki oluşturan, ayrıca kesme, sıyırma, iskemi veya diseksiyona neden olan abdominal cerrahi ve enfeksiyonlardır. Bütün bu olaylar peritoneal alanda trombositin toplanmasına, aktive olmasına, sıvı eksudasyonuna ve hiperemi oluşmasına neden olan inflamatuvar yanıtı oluşturmaktadır (1,4,8). Sıvı eksudasyonu fibrinojenden oldukça zengindir. Fibrinojen, trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olmaktadır. Bu fibrin polimerleri bölgeden uzaklaştırılmadığı takdirde, Faktör VIII gibi koagülasyon faktörleri ile birleşmesi sonucu insoluble (çözülmez) hale gelerek, fibrin jel matriksini oluşturmaktadır (3,5,8). Daha sonra fibrin polimerleri lökositler, eritrositler, trombosit, mast hücreleri ve diğer atık hücreler ile birleşmesi sonucunda iki serozal yüzey arasında fibrin jel matriksi ile bantlar şekillenmektedir. Bu bantlar peritoneal adezyonun temelini oluşturur ve *fibrinöz adezyonlar* olarak adlandırılmaktadır (3,6,7).

Peritoneal yaralanmayı takip eden 2-3 günde periton boşluğundaki fibrinolitik sistem ile yeni şekillenmiş adezyonlar (fibrinöz adezyonlar) lize edilebilmektedir. Mezotel hücre içinde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), inaktif plazminojenden aktif plazmin enziminin üretilmesini sağlayarak, fibrin pıhtısını fibrin jel matriksi sayesinde fibrin ürünlerine parçalamaktadır (1,3,6,7,10). Ancak vasküler yetersizlik veya peritonitis gibi durumlarda bu mekanizmanın bozulur ve fibrinöz eksudat bölgeden uzaklaştırılmaz ise fibrin, fibroblast göçü ve proliferasyon için uygun ortamı sağlamış olmaktadır (5,6,7,9).

Yaralanmayı takip eden 4. günde esasını fibrin jel matriksin oluşturduğu fibrinöz adezyonlar, kademeli olarak makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreleri içeren genç vasküler granülasyon dokusu ile yer değiştirmektedir. Mezotel hücre kaybı olan yaralı bölgedeki plazminojen aktivatörlerinin baskılanması sonucu plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması ile fibrinolitik aktivitenin uyarılamaması, bu değişimin temel nedenini oluşturmaktadır. Böylece adezyon irreversibl hale dönüşür ve *fibröz adezyon* olarak adlandırılmaktadır (5,7). Fibröz adezyonlar 4. günde fibrinlerin çoğunun kaybolduğu ve fibroblastlar ile kollajen miktarının arttığı, 5. günde adezyon gelişen dokuların yüzeyleri arasında kapillerlerin içeri doğru gelişimi ve granüloma oluşumu ortaya çıkmaktadır. Bölgede şekillenen kapillerlerin gelişiminden sonra fibroblastlar kollajen oluşturmaya başlamaktadır. Kollajen içeriği artan adezyonlar daha sağlam hale gelmekte ve 5-7. günler arasında kalıcı adezyon şekillenmektedir. Kollajen miktarının belli bir düzeyde bulunmasından dolayı, kalıcı adezyon kendiliğinden kopmayacak sağlamlıkta bulunmaktadır (1,4,5,8). Beşinci günden 10. güne kadar adezyon şekillenmesi artmakta ve 14. günün sonunda adezyon içerisinde çok az

miktarda hücre bulunmaktadır. Kalıcı fibröz adezyon oluşumu 7-14 gün içinde tamamlanmasına rağmen, kollajen olgunlaşması devam etmektedir. Periton yaralanmasını takip eden 1-2 ay sonrasında kollajen iplikler, fibroblast ve makrofajlarla desteklenen bağımsız bantlar halinde yapılanmaktadır (1,4,8,10,).

3.5. Adezyonların Önlenmesi

Peritoneal adezyonların önlenmesi; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon oluşmasını önleyici ilaç ve maddelerin kullanımı ve dokuların mekanik olarak ayrılması şeklinde üç ana başlık halinde toplanmaktadır (1,4,6,7-11).

3.5.1. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Cerrahi tekniğin geliştirilmesinde; dokulara nazik davranma, titiz hemostaz, iyi irrigasyon, enfeksiyon profilaksisi, yabancı cisim reaksiyonlarının azaltılması ve termal travmanın önlenmesi adezyon oluşumunu önlemedeki önemli cerrahi noktalardandır. Bundan dolayı cerrahların uyması gereken temel ilkeler; cerrahi travmanın önemli ölçüde azaltılması, gereksiz ve aşırı manipülasyondan kaçınma, yabancı cisim ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda işemi ve dehidrasyona bağlı kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimler olarak sıralanabilir (5,6,8).

Cerrahide kullanılan mikrocerrahi ve laparoskopik yöntemlerinin, adezyon oluşumunu azalttığını ancak tamamen önleyememektedir (3). Mikrocerrahi de; büyütme, atravmatik davranma, iyi hemostaz, gereksiz işemilerden kaçınma, anormal dokuların tam eksizyonu, klivaj planlarının iyi belirlenmesi ve dokuların irrigate edilmesine dikkat edilmelidir. Laparoskopik

cerrahi laparotomiye oranla; abdominal ensizyonundan daha az doku harabiyeti, abdominal eksplorasyon sırasında daha az kör diseksiyon yapılması, retraktör-kompres gibi maddelerin daha az kullanılması, peritonun yıkanıp kurutulmasının daha az yapılması, daha az oranda yabancı materyal teması, daha az doku travması ve daha az operatif bölge travması yönünden oldukça avantajlı bir yöntemdir (3,4,7,8).

Peritoneal iyileşmenin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşumu göz önüne alındığında, cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesi ile elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı, ancak tamamen önleyemediği bildirilmektedir (1,2,9,10).

3.5.2. Adezyon Oluşumunu Önleyici İlaç ve Maddelerin Kullanımı

Adezyon oluşmasını önleyici ilaç ve maddeler, inflamatuvar olayın veya adezyon gelişiminin çeşitli etkilerine ve basamaklarına karşı uygulanmaktadır. Adezyonların önlenmesinde kullanılan ilaçlar; yangının önlenmesi ve oluşacak eksudat salınımının azaltılması, oluşacak eksudatın pıhtılaşmasının önlenmesi, fibrin birikiminin uzaklaştırılması, fibrin kaplı yüzeylerin mekanik olarak ayrılması ve fibroblast proliferasyonunun önlenmesi, mekanizmaları ile etkilerini göstermektedir (2,5,6,8,10).

Kortikosteroidler, antihistaminikler ve sitotoksik ajanlar, travma geçirmiş peritoneal bölgede vasküler geçirgenliğini ve sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engelleyerek inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır. Buna bağlı olarak fibrin ve kollajen birikimini engellemesi sonucunda da adezyon oluşumunu azaltmaktadır (4,7,11).

Antikoagülanlar içerisinde bulunan heparin, fibrinoliz etkisi sayesinde karın boşluğu içindeki fibrin jel matriks oluşumu sonucunda şekillenen adezyonları önlemektedir. Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal adezyonları engellerken, heparinin bu şekilde kullanılması hemorajiye ve yara iyileşmesinde gecikmelere neden olmaktadır (2,4,8,9).

Antibiyotikler, adezyon oluşumuna neden olan enfeksiyonları önleyerek göstermektedir. İntraabdominal operasyonlardan sonra karın içinde görülen bakteriler, salgıladıkları enzimler ile plazminojen aktivatörlerin miktarını azaltırken plazminojen aktivatör inhibitör seviyesini artırması sonucu, adezyon oluşumunu azaltmaktadır (4,8,9).

Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar, siklooksijenaz enzimi katalizörlüğünde şekillenen prostaglandinlerin biyosentzini engelleyerek sekrotorik aktiviteyi, lökosit göçünü ve fagositozu inhibe etmesi ve lizozim salınımını baskılaması ile adezyon oluşumun başlangıç safhasını oluşturan yangısal olayları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaçlar adezyon oluşumunu engellerken, kanama, yara iyileşmesinin gecikmesi ve enfeksiyonların lokalize edilmemesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (6,11,12).

Doku plazminojen aktivatörü, adezyon oluşumunu engellemektedir. Karın içi adezyon oluşumunun ilk basamağı olan fibrinin oluşumundan sonra fibrinolitik sistem aktif hale gelerek plazminojen plazmine dönüşmektedir. Bu işlemde katalizör madde, plazminojen aktivatörüdür. Doku plazminojen aktivatörünün lokal intraperitoneal uygulanması ile karın içi adezyon oluşumunu engellemede aktif olduğu bildirilmektedir (1,2,4,8,10).

Dimetil Sülfoksit (DMSO); antitrombojenik özelliğinden dolayı peritoneal adezyonları önlemede kullanılmaktadır. Bu maddenin; yangı giderici, serbest radikalleri tutucu ve temizleyici, membran penetrasyonu ve transportu artırıcı, fibroblast proliferasyon inhibitörü, antikoagülant, diüretik, analjezik, bakteriyostatik, immun modülatör ve sinir impulslarının iletimini artırıcı özelliği bulunmaktadır (1,11).

Aprotonin; antitromboplastik özelliği bulunmaktadır. Bu özelliği sayesinde hasar oluşan hücrelerden antitromboplastin salgılanmasını inhibe ederek lokal olarak koagülasyon prosesini aktive etmesi sonucunda fibröz adezyonların oluşmasını engellemektedir (13).

Fosfotidikolin; adezyon oluşumunda peritoneal yüzey fosfolipid tabaka kaybında görev almaktadır. Bu tabaka, peritoneal yüzeylerde kayganlaştırıcı olarak görev yaparak postoperatif adezyon oluşumunu azaltmaktadır (4,5,7).

Kolşisin; mast hücrelerinden histamin salınımı, mikrotik aktiviteyi, kollajen sentezini ve kollajen salınımını azaltması sayesinde adezyon oluşumunu engellemektedir (10).

Metilen mavisi; süperoksit gibi oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek adezyon oluşumunu engellemektedir (14).

3.5.3. Dokuların Mekanik Olarak Ayrılması

Travmatize olan peritonun omentum, bağırsak, karaciğer vb. iç organlarla karşı karşıya gelmesi durumunda adezyon oluşumu şekillenmektedir. Bundan dolayı periton iyileşmesi ve adezyon oluşumu için önemli olan ilk 5-7 gün süresi boyunca defektli bölgenin dokular ile temasını koruyacak adezyon önleyici

bariyerlerin kullanılması gerekmektedir (1,3,5,7,9). İdeal bir bariyer; güvenli ve etkili olmalı, yangıya yol açmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik 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 (2,7,8,10).

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 (1,2,4,7,9,10).

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 (1,3,7,9). 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 (3,7,8).

Polyethylene Glycol, intraocular lenslerin insersionu sırasında koruyucu ve kayganlaştırıcı madde olarak kullanıldığında adezyonun derecesini azaltmaktadır. Adezyon derecesinin artışının önlenmesinde düşük konsantrasyonlu polyethylene glycolün kullanımının yüksek konsantrasyonlu polyethylene glycole oranla daha etkili olmaktadır (1,4,8).

Hyaluronik Asit, bir glizoaminoglikandır. Bariyer özelliği sayesinde serozal yüzeyleri kaplaması ve çeşitli derecelerde yıkımlanmalara neden

olmasından dolayı, serozal yüzeyleri hasarlardan ve travmalardan korumaktadır (1,5,8,11).

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 (1,3,5,6).

Politetrafluoroetilen; küçük porlar ile hücrel transmigasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir (2,5,8).

Oksidize–Rejenere Selüloz, nonreaktif olması, reepitelizasyonun kritik 2 haftalık dönemi boyunca vücutta kalıp aktif olması ve sonra absorbe olması özelliklerini taşıyan bir bariyerdir. Yeni yaralanmış bir peritoneal yüzeye uygulanan ORC 8 saat içinde jel haline gelerek yaralı peritoneal yüzeyi kaplamaktadır (4,6,9,10).

Seprafilm, nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun sodyum hyaluronat ve karboksimehilsellülöz bir materyaldir. Seprafilm, peritonea uygulanmadan sonraki yaklaşık 24-48 saatlik süre içinde tamamen jel haline gelmekte ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün emilmeden kalmaktadır. Bu materyal çok frajil olduğundan kullanılması çok zordur (1,5,6,15).

3.8. Karboksimetilselüloz

Karboksimetilselüloz bir polisakkarid olup sodyum monoklor asetatın selülozla reaksiyonundan hazırlanır. Isıya dayanıklıdır. Solusyonları şeffaf, yarı jelatinöz bir sıvı olup 350000 molekül ağırlığına sahiptir. Çoğunlukla besin, kozmetik ve ilaç sanayinde kullanılır. Karboksimetilselülöz'un yüksek molekül ağırlığının yanı sıra karın içinde uzun süre aktif olarak yapışıklığı önlemede diğer moleküllere göre daha etkili olmasını sağlar. Bu ürünün sıvı formları nemlendirici özellikleri ve vizkozitesi sinoviyal sıvınıninkine benzer. Polimer, karşılıklı gelen peritoneal yüzeylerin birbirine yapışmasını engelleyen bir görev görür (1,2,8).

Karboksimetilselüloz, yağlayıcı özellikleri ile travmaya uğramış yüzeyler arasında yayılarak yüzeylerin birbiri ile temasını mekanik olarak engeller ve adezyon oluşumunu engellemektedir (2,7,9,10).

3.9. Meloksikam

Özellikle romatoid artrit ve osteoartritte kullanılan meloksikam, endolik asit sınıfı uzun etkili nonsteroidal antiinflamatuar (NSAİİ) bir ilaçtır. Meloksikam düşük dozlarda siklooksijenaz 2'ye (COX-2) seçicilik gösterirken, yüksek dozlarda siklooksijenaz 1'i (COX-1) inhibe etmektedir. Meloksikam' ın etki mekanizması; siklooksijenaz enziminin iki izoenzimi mevcuttur. Bunlardan biri siklooksijenaz 1 (COX-1), diğeri de siklooksijenaz 2 (COX-2)' dir. Fonksiyonları da farklı olan bu enzimlerden COX-1 hormonal regülasyon, hemostaz ve trombositin görev alırken, COX-2 inflamasyonda görev almaktadır (1,2,6,11,12). Meloksikam, siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellemektedir. Meloksikam' ın terapötik dozlarına eşlik

eden perforasyonlar, ülser ve ülser kanamaları gibi gastrointestinal yan etkileri diğer antiinflamatuvar ilaçlara göre çok daha düşüktür (6,11,12).

3.10. Vitamin E

Vitamin E' nin yapısını tokoferoller oluşturmaktadır. Vitamin E yağda eriyen çok güçlü bir antioksidandır, hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E; antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlayarak hücre hasarını engellemektedir (1,4,5,7,10,16).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 30/06/2011 tarih ve 100 sayılı hayvan etik kurulu onayı ile Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Bu çalışmada 56 adet 3 aylık ortalama ağırlıkları 250-270 gr ağırlığında erkek Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar üçerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu. Ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç bırakıldı.

4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

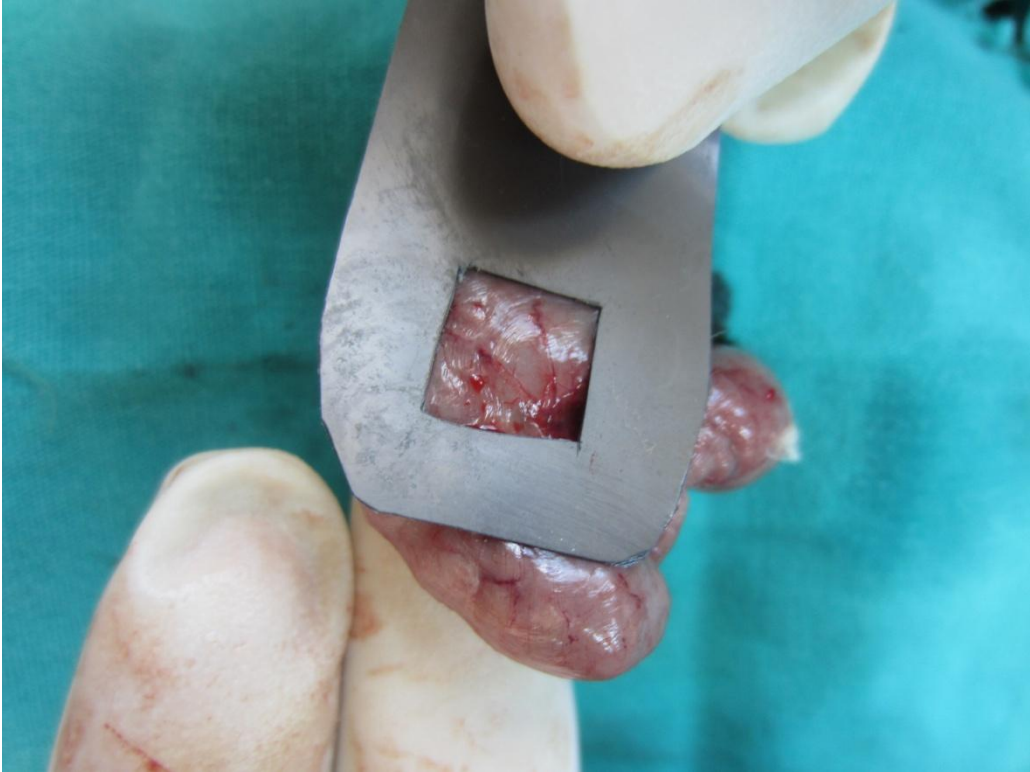
Denekler her grupta 7 rat olacak şekilde 8 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol (K)
2. Grup: Karboksimetilselüloz (C) (7 mg/kg)
3. Grup: Meloksikam (M) (15 mg/kg)
4. Grup: Vitamin E (V) (100 mg/kg)
5. Grup: Karboksimetilselüloz+Meloksikam (CM) (7 mg/kg + 15 mg/kg)
6. Grup: Karboksimetilselüloz+Vitamin E (CV) (7 mg/kg + 100 mg/kg)
7. Grup: Meloksikam+Vitamin E (MV) (15 mg/kg + 100 mg/kg)
8. Grup: Karboksimetilselüloz + Meloksikam + Vitamin E (CMV) (7 mg/kg + 15 mg/kg + 100 mg/kg)

4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0.25ml/100 gr vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml oranında Ketamin HCL (100 mg/ml, Ketasol, Richter Pharma) ve 10 mg/kg konsantrasyonunda Xylazine HCL (20 mg/ml, Alfazyne %2, Ege Vet) intramusküler olarak uygulandı.

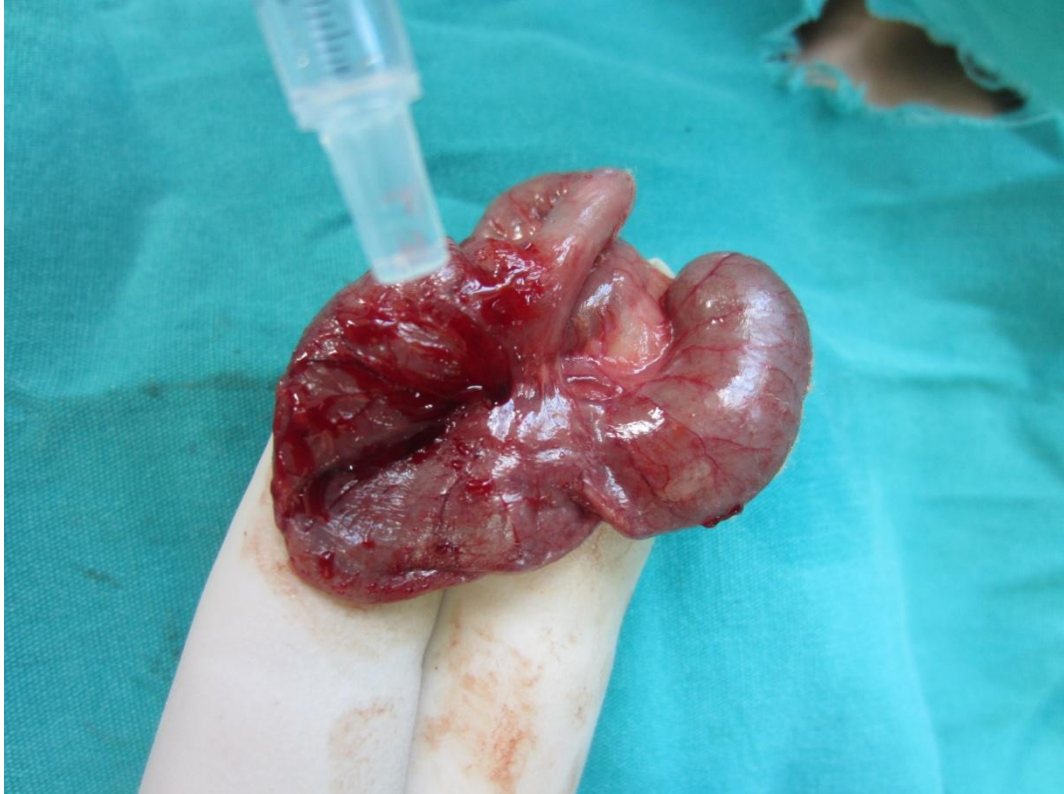
Anesteziden sonra karın bölgesi traşları yapılarak deneklerin operasyon alanı %10 Povidon Iodeine ile temizlendi. Operasyon alanı steril serviyetlerle sınırlandırıldı. Orta median hat boyunca 4 cm uzunluğunda deri ensizyonundan sonra derialtı dokular ayrılarak karın boşluğuna ulaşıldı sekum dışarı çıkarıldı. İliosekal bölgede 1x1 cm'lik bir alan diş fırçası ile yüzeyinde noktasal kanama gözlenene kadar abrazyon edildi (Şekil 1).



Şekil 1. İliosekal alanda oluşturulan defektin görünümü

Sekum normal anatomik pozisyonuna uygun olarak karın boşluğuna yerleştirildi. Kontrol grubuna herhangi bir medikal tedavi uygulanmadı. C grubuna Karboksimetilselüloz (No.C-5013, Sigma), M grubuna Meloksikam (5 mg/ml, maxicam, Sanovel), V grubuna α -Tokoferol asetat (300 mg/2ml, Evigen, Mefar), CM grubuna Karboksimetilselüloz+Meloksikam, CV grubuna Karboksimetilselüloz+Vitamin E, MV grubuna Meloksikam+Vitamin E ve CMV grubuna Karboksimetilselüloz + Meloksikam+Vitamin E ilaçları uygulandı (Şekil 2).

Batın orta hatta açılan kaslar 3/0 Vicrly ile sürekli dikiş yöntemi kullanılarak, deri ise 2/0 Vicrly ile basit ayrı dikiş yöntemi kullanılarak kapatıldı (Şekil 3).



Şekil 2. İliosekal alana ilaç uygulaması



Şekil 3. Operasyonun tamamlanmış görünümü

Denekler 10. günün sonunda servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Denekler, her iki kosta yayının altından olacak şekilde ters U insizyonu ile karın boşluğu açıldı. Karın içindeki yapışıklıklar Nair'in adezyon skorlama sistemi (17) kullanılarak skorlandı (Tablo 1). Elde edilen doku örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

Tablo 1. Nair' in Adezyon Skorlama Sistemi

Skor	Adezyon Düzeyi
0	Hiç yapışıklık yok
1	Organlar arasında veya organ ile karın duvarı arasında yalnız bir yapışıklık bandının olması
2	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında iki adet bant olması
3	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında ikiden fazla bant olması veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın tüm barsakların kitle oluşturması
4	Yapışıklık bantlarının sayısı ve yaygınlığına bakılmaksızın bir organın karın duvarına yapışık olması

4.4. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirmeler için alınan doku örnekleri %10'luk formalinde tespit edildikten sonra bilinen klasik işlemlerden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklar 3-5 mikron ayarlı mikrotomda kesildikten sonra hazırlanan kesitler hematoksilin-eozin ve masson's trichrome yöntemleri ile boyanarak, Hooker ve ark.larının (18) fibrozis ve yangı değerlendirme kriterleri dikkate alınarak incelendi (Tablo 2).

Tablo 2. Hooker ve ark.larının Fibrozis ve İnflamasyon Derecelendirme Sistemi

Skor	Fibrozis Düzeyi	İnflamasyon Düzeyi
0	Yok	Yok
1	Minimal, gevşek	Dev hücre, plazma hücresi, lenfosit
2	Ciddi	Dev hücre, plazma hücresi, eozinofil, nötrofil
3	Ağır, sıkı	Çok sayıda inflamatuvar hücre, mikroapseler

4.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Fibrinojen düzeyinin belirlenmesi için iki adet mikrohematokrit kılcal tüp kanla doldurulmuş ve santrifüj edilerek plazmaları hücrelerden ayrılmıştır. Tüplerden birinin plazmasındaki total protein refraktometre ile ölçülmüştür. Diğer tüp ise Fb'nin çöktürülmesi için 57⁰C'de 3 dakika su banyosunda tutulduktan sonra tekrar santrifüj edilmiş ve kalan plazmanın total protein değeri yine refraktometre ile ölçülmüştür. Yapılan iki ölçüm arasındaki farkla Fb'nin konsantrasyonu (mg/dl) belirlenmiştir (19).

4.6. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatiksel değerlendirilmeleri SPSS (15.0 versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardan elde edilen adezyon, fibrozis ve inflamasyon skorları ve fibrinojen düzeyleri arasındaki dağılım ve sapma oranları dikkate alınarak, gruplar arasındaki aritmetik ortalamalar arasındaki farkın önemlilik analizi Kruskal Wallis varyans analizi testi ile incelendi. İstatiksel anlamlı farklılık için sınır değer 0.05 olarak kabul edildi. İstatiksel anlamlı

farklılık bulunan değişkenlerdeki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için Mann Whitney U Testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Postoperatif Bulgular

Kontrol grubunda 1 rat postoperatif 2. günde, Karboksimetilselüloz grubunda 1 rat postoperatif 3. günde, Karboksimetilselüloz + Meloksikam grubunda 1 rat postoperatif 2. günde, 1 rat postoperatif 3. günde, Meloksikam + Vitamin E grubunda ise 1 rat postoperatif 4. günde öldü. Gruplardaki ölen ratların otopsilerinde apse, serözite artışına rastlandı. Daha sonra eksik olan gruplar tamamlandı.

5.2. Relaparotomi Bulguları

5.2.1. Makroskopik İnceleme

Kontrol grubunda yapılan relaparotomik incelemede 1 ratta 1. derece, 1 ratta 2. derece ve 2 ratta 3. derece ve 3 ratta ise 4. derece adezyon gözlendi (Şekil 4). Karboksimetilselüloz grubunda yapılan relaparotomik incelemede 2 ratta herhangi bir adezyon şekillenmedi. Üç ratta 1. derece ve 1 ratta 2. derece ve 1 ratta ise 3. derece adezyondu. Meloksikam grubunda yapılan relaparotomik incelemede 1 ratta herhangi bir adezyon gözlenmedi. Bir ratta 1.derece ve 3 ratta 2. derece ve 2 ratta ise 3 derece adezyonlar gözlemlenmiştir. Vitamin E grubunda yapılan relaparotomik incelemede 3 ratta 1. derece, 2 ratta 2. derece, 2 ratta ise 3. derecedir. Karboksimetilselüloz+Meloksikam grubunda 3 ratta herhangi bir adezyon gözlenmedi. Üç ratta 1. derece, 1 ratta 2. derece adezyon saptandı. Karboksimetilselüloz+Vitamin E grubunda yapılan relaparotomik incelemede 3

ratta herhangi bir adezyon saptanmazken 2 ratta 1. derece, 2 ratta 2. derece belirlendi. Meloksikam+Vitamin E grubunda yapılan relaparotomik incelemede 2 ratta 1. derece, 4 ratta 2. derece ve 1 ratta 3. derece adezyonlar görülmüştür. Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E grubunda yapılan relaparotomik incelemede 3 ratta 1. derece, 1 ratta 2. derece adezyonlara rastlanmıştır. Bu gruptaki 3 ratta herhangi bir adezyon şekillenmemiştir (Tablo 3).



Şekil 4. Kontrol grubundaki 4. derece adezyon görünümü.

Gruplar arası adezyon dereceleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,05$). Karboksimetilselüloz, Meloksikam ve Vitamin E gruplarının kendi aralarındaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$). Karboksimetilselüloz+Meloksikam ve Karboksimetilselüloz+Vitamin E'nin

Karboksümetilşelölöz, Meloksikam ve Vitamin E grupları ile karşılaştırıldığında istatiksels olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Karboksümetilşelölöz+Meloksikam, Karboksümetilşelölöz+Vitamin E ve Meloksikam +Vitamin E grupları da kendi aralarında istatiksels olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Karboksümetilşelölöz+Meloksikam+Vitamin E grubunun Karboksümetilşelölöz+Meloksikam, Karboksümetilşelölöz+Vitamin E, Karboksümetilşelölöz+Meloksikam+Vitamin E grupları ile karşılaştırmalarında istatiksels olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 7).

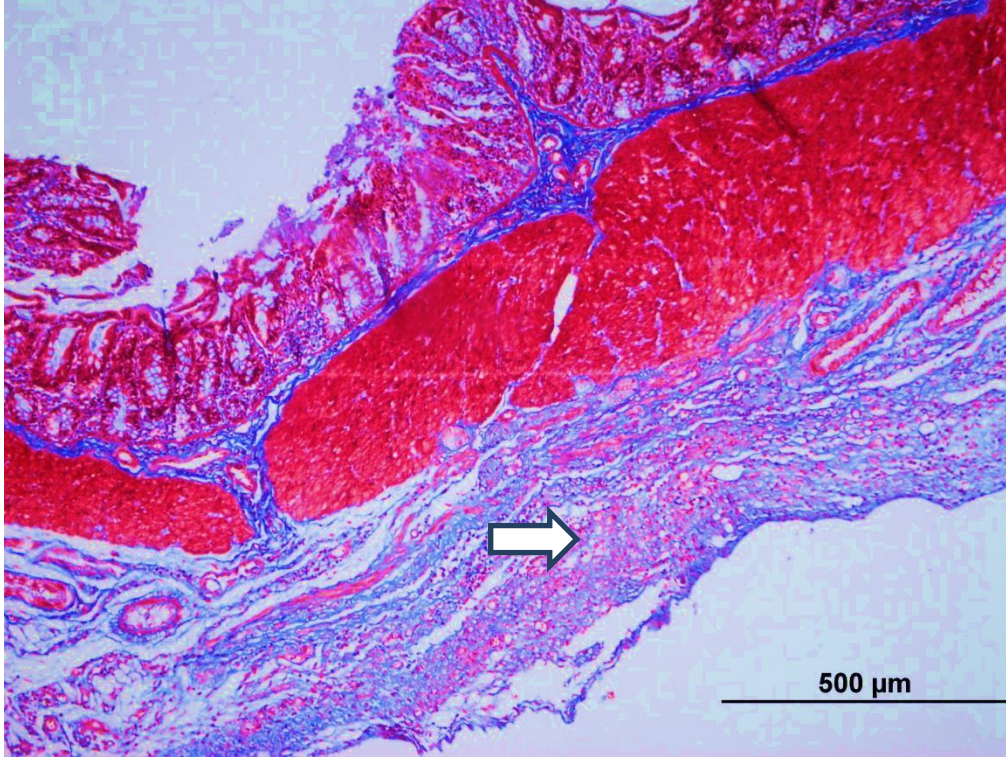
Tablo 3. Gruplara Göre Adezyon Derece ve Sayılarının Dağılımları

GRUPLAR	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
K	-	1	1	2	3
C	2	3	1	1	-
M	1	1	3	2	-
V		3	2	2	-
CM	3	3	1	-	-
CV	3	2	2	-	-
MV	-	2	3	2	-
CMV	3	3	1	-	-

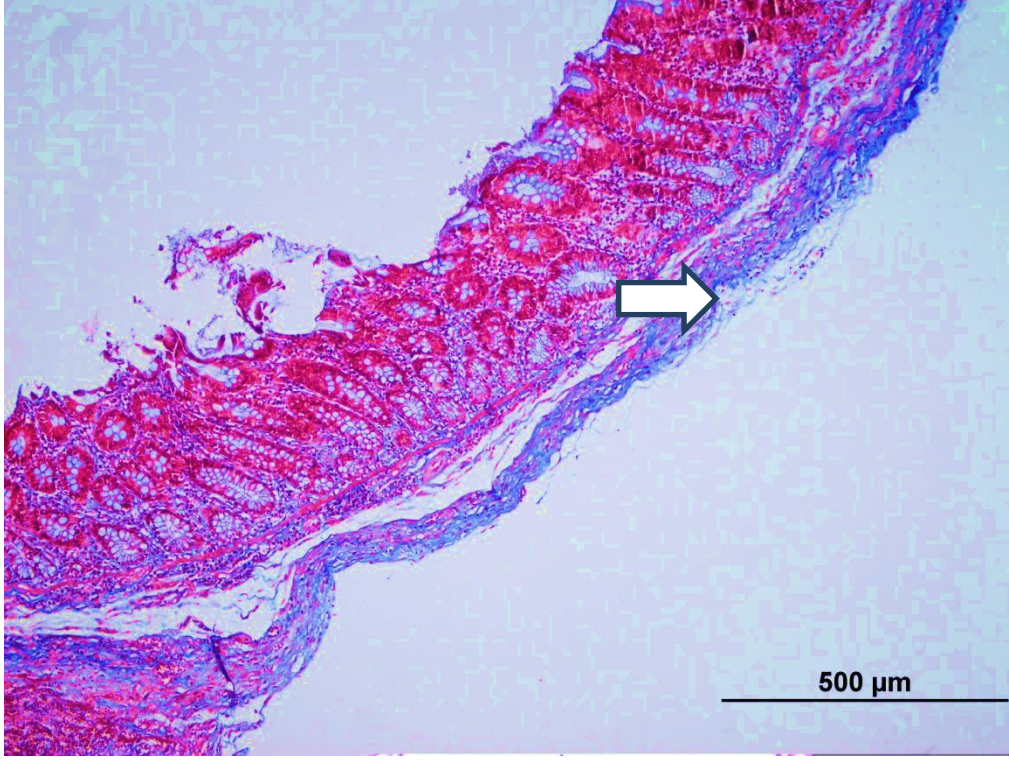
5.2.2. Histopatolojik İnceleme

5.2.2.1. Fibrozis Değerlendirmesi

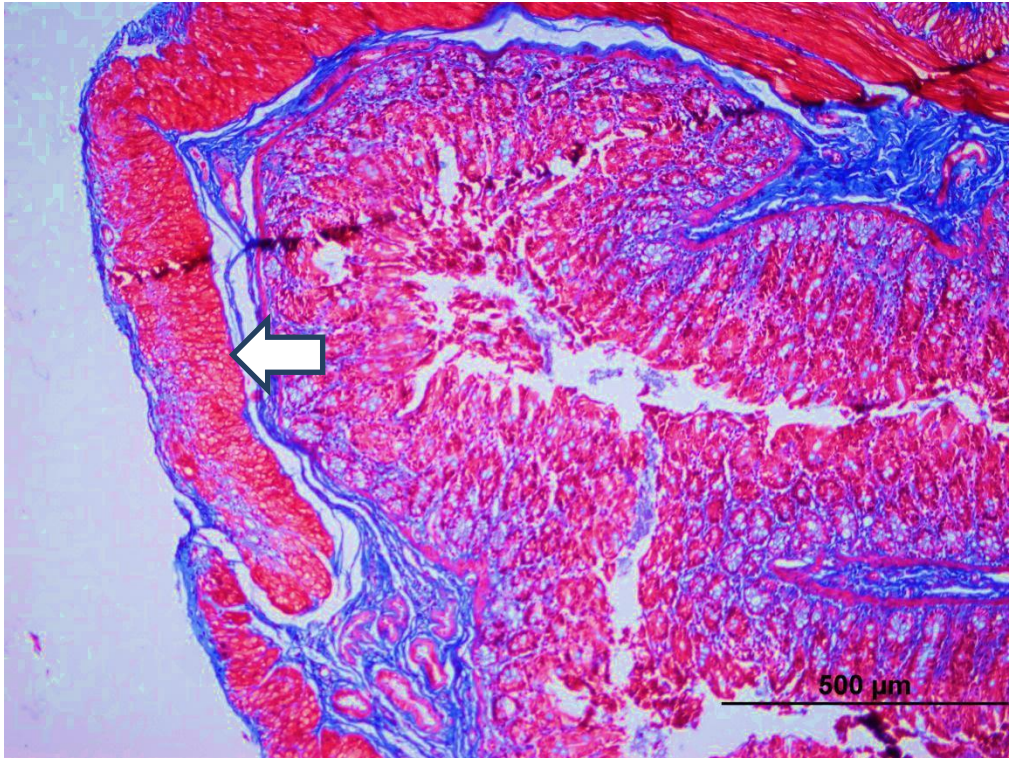
Fibrozis yönünden yapılan incelemelerde artan fibröz bağdoku hücreden zengin ve genç granülasyon dokusu niteliğindedir. Gruplar arasında “Skor 3” olarak değerlendirilen fibrozis yoğunluğu bağırsağın serozasında kalın bir bağdoku oluşturan lezyonlar için tanımlandı (Şekil 5). Orta ve hafif dereceli fibrozisler ise sırasıyla “Skor 1” ve “Skor 2” olarak değerlendirildi (Şekil 6-7). Tüm fibrozis değerlendirmeleri masson’s trichrome ile boyanan kesitlerde yapıldı.



Şekil 5. Bağırsak serozasında aşırı derecede bağdoku artışı (Oklar, Skor-3, MV) MTK



Şekil 6.Bağırsak serozasında orta derecede-ciddi bağdoku artış (Oklar, Skor-2, MV), MTK



Şekil7. Bağırsak minimal bağdoku artışı (Oklar, Skor-1, CM), MTK

Fibroz açısından incelenmesi sonucunda kontrol grubunda 2 denek 1 skoru ve 3 denek 2 skoru ve 2 denekte ise 3 skoru göstermiştir. Karboksümetilselüloz grubunda 5 denek 1 skoru, 2 denek 2 skoru göstermiştir. Meloksikam grubunda 4 denek 1 skoru ve 2 denek 2 skoru ve 1 denekte ise 3 skoru göstermiştir. Vitamin E grubunda 3 denek 1 skoru, 3 denek 2 skoru ve 1 denek 3 skoru göstermiştir. Karboksümetilselüloz+Meloksikam grubunda 4 denek 1 skoru, 3 denek 2 skoru göstermiştir. Karboksümetilselüloz+ Vitamin E grubunda 3 denek 1 skoru, 3 denek 2 skoru ve 1 denekte 3 skoru göstermiştir. Meloksikam + Vitamin E grubunda 2 denek 1 skoru, 4 denek 2 skoru, 1 denek 1 skoru göstermiştir. Karboksümetilselüloz + Meloksikam + Vitamin E grubunda da 4 denek 2 skoru ve 2 denek 2 skoru göstermiştir. Bu gruptaki 1 denekte herhangi bir fibrozis gözlenmemiştir (Tablo 4).

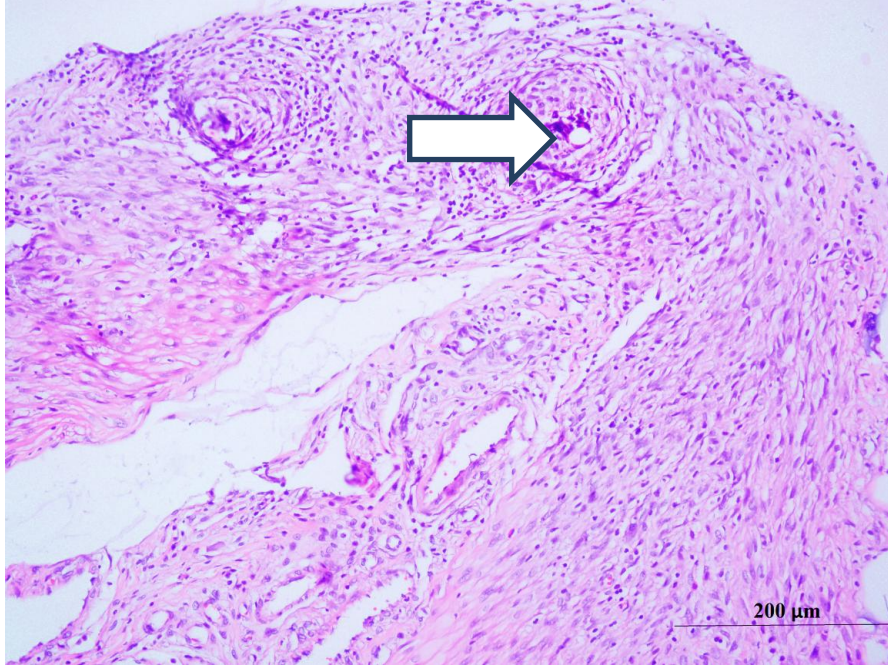
Gruplar arası fibrozis düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,05$). Karboksümetilselüloz, Meloksikam ve Vitamin E gruplarının kendi aralarındaki değerlendirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$). Karboksümetilselüloz+Meloksikam, Karboksümetilselüloz+Vitamin E ve Meloksikam +Vitamin E grupları da kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Karboksümetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E grubunun Karboksümetilselüloz+Meloksikam, Karboksümetilselüloz+Vitamin E, Karboksümetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E grupları ile karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 4. Gruplara Göre Fibrozis Derece ve Sayılarının Dağılımları

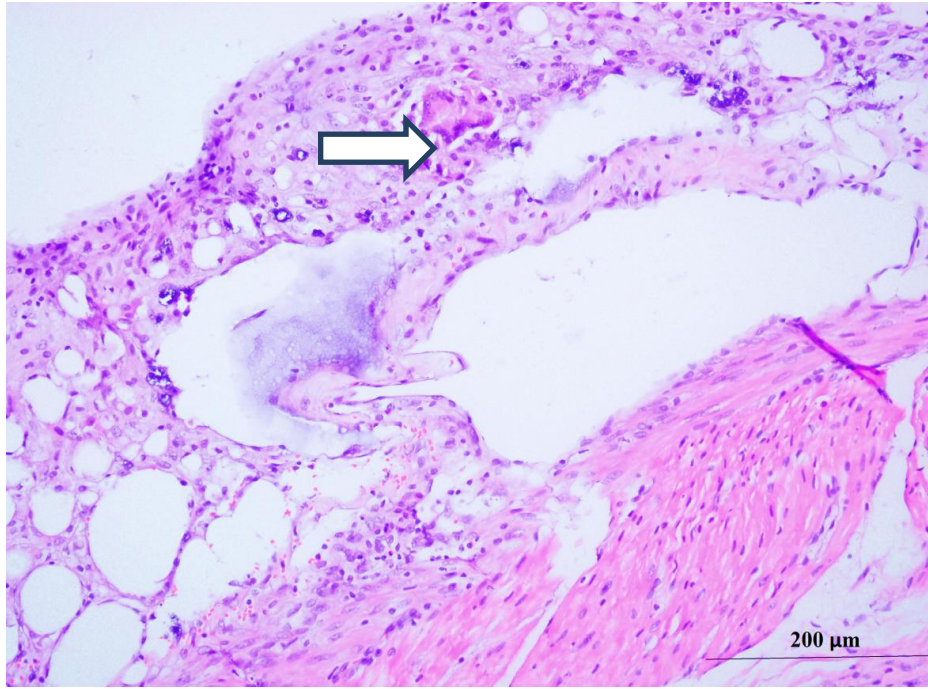
GRUPLAR	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
K	-	2	3	2
C	-	5	2	-
M	-	4	2	1
V	-	3	3	1
CM	-	4	3	-
CV	-	1	4	2
MV	-	3	3	1
CMV	1	4	2	-

5.2.2.2. İnflamasyon Değerlendirmesi

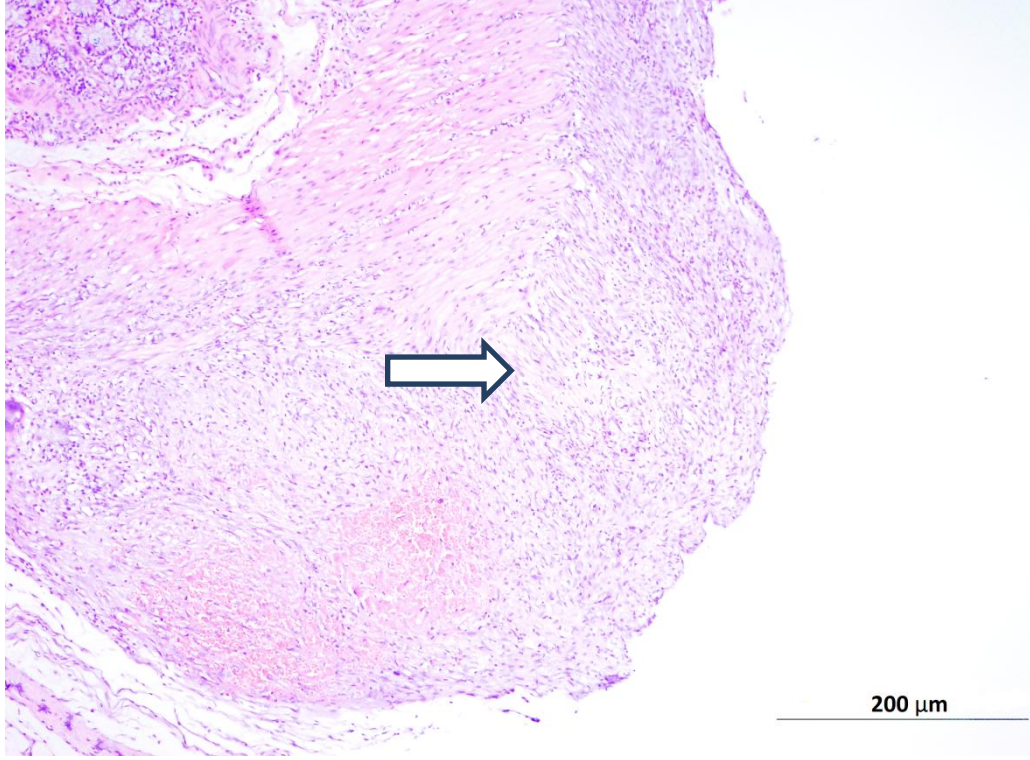
Yangı dereceleri yangı değerlendirmeleri bakımından yangısal infiltrasyon yoğunluğu ile çeşitliliği esas alınarak skorlanması yapıldı. En az şiddette yangısal hücre infiltrasyonu Skor-1, orta derecede olanı Skor-2 ve lezyonların çok şiddetli olduğu yangısal infiltrasyonlar ise Skor-3 olarak değerlendirildi (Şekil 8,9,10).



Şekil 8.Bağırsak mukozasında mikroapseler (Oklar, Skor-3, CV), H-E



Şekil 9. Bağırsak mukozasında dev hücre ve mononükleer hücresel infiltrasyon (Oklar, Skor-2, CV), H-E



Şekil 10. Bağırsak mukozasında minimal mononükleer hücreli infiltrasyon (Oklar, Skor-1, CM), H-E

İnflamasyon açısından incelenmesi sonucunda Kontrol grubunda 2 denek 1 ve 3 denek 2 skoru ve 2 denekte ise 3 skoru göstermiştir. Karboksimetilselüloz grubunda 1 denek 0 ve 5 denek 1 skoru, 1 denekte ise 2 skoru göstermiştir. Meloksikam grubunda 6 denek 1 ve 1 denek 2 skoru göstermiştir. Vitamin E grubunda 6 denek 1 ve 1 denek 2 skoru göstermiştir. Karboksimetilselüloz + Meloksikam grubunda 1 denek 0 skor, 5 denek 1 skoru ve 1 denek 2 skoru göstermiştir. Karboksimetilselüloz + Vitamin E grubunda 1 denek 0 ve 6 denek 1 skoru göstermiştir. Meloksikam + Vitamin E grubunda 3 denek 1, 2 denek 2 ve 1 denek 3 skoru göstermiştir. Karboksimetilselüloz + Meloksikam+Vitamin E grubunda 2 denekte herhangi bir skor gözlenmemiş, 4 denekte ise 1 skoru ve 1 denek 2 skoru gözlenmiştir (Tablo 5).

Gruplar arası inflamasyon düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Karboksimetilselüloz+Meloksikam, Karboksimetilselüloz+Vitamin E grubundaki tedavi sonuçları kontrol grubu ile kıyaslandığında inflamasyonu % 48 oranında azaltmıştır. Karboksimetilselüloz+Meloksikam, Karboksimetilselüloz+Vitamin E ile Karboksimetilselüloz, Karboksimetilselüloz+Vitamin E ve Meloksikam grupları arasında inflamasyon parametreleri açısından fark istatistiksel olarak önemli değilken Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E tedavisinin Karboksimetilselüloz+Meloksikam, Meloksikam+Vitamin E, Vitamin E tedavilerine göre daha etki olduğu saptanmıştır ($p<0.007$). (Tablo 7).

Tablo 5. Gruplara Göre İnflamasyon Derece ve Sayılarının Dağılımları

GRUPLAR	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
K	-	2	3	2
C	1	5	1	-
M	-	6	1	-
V	-	6	1	-
CM	1	5	1	-
CV	1	6	-	-
MV	-	4	3	-
CMV	2	4	1	-

5.2.3. Biyokimyasal İnceleme

5.2.3.1. Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Fibrinojen düzeylerinin incelenmesi sonucunda Kontrol grubunda 2 denek 400 mg/dl, 3 denek 600 mg/dl ve 2 denek 800 mg/dl düzeyini göstermiştir. Karboksimetilselüloz grubunda 1 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl ve 3 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir. Meloksikam grubunda 1 denek 200 mg/dl, 3 denek 600 mg/dl ve 3 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir. Vitamin E grubunda 1 denek 200 mg/dl, 2 denek 400 mg/dl, 3 denek 600 mg/dl ve 1 denek 800 mg/dl düzeyini göstermiştir. Karboksimetilselüloz+Meloksikam grubunda 2 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl ve 2 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir. Karboksimetilselüloz + Vitamin E grubunda 2 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl, 1 denek 800 mg/dl ve 1 denek 800 mg/dl düzeyini göstermiştir. Meloksikam + Vitamin E grubunda 2 denek 200 mg/dl ve 4 denek 400 mg/dl düzeyini göstermiştir. Karboksimetilselüloz+Meloksikam + Vitamin E grubunda 3 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl ve 1 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir (Tablo 6).

Gruplar arası fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında tüm grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Gruplara Göre Fibrinojen Düzeyleri ve Sayılarının Dağılımları

GRUPLAR	200 mg/dl	400 mg/dl	600 mg/dl	800 mg/dl
K	-	2	3	2
C	1	3	3	-
M	1	3	3	-
V	1	2	3	1
CM	2	3	2	-
CV	2	3	2	-
MV	2	4	1	-
CMV	3	3	1	-

Tablo 7. Gruplara göre Adezyon, Fibrozis, İnflamasyon Derece ve Fibrinojen Düzeyleri (* = p<0.05)

Bulgu	Grup*								P value
	<u>K</u>	<u>C</u>	<u>M</u>	<u>V</u>	<u>CM</u>	<u>CV</u>	<u>MV</u>	<u>CMV</u>	
Adezyon**	3.57±0.36	2.28±0.28	2.34±0.26	2.62±0.36	2.07±0.36	2.25±0.28	2.71±0.28	1.96±0.42	<0,05
Fibrozis***	3.00±0.30	2.17±0.29	2.28±0.18	2.35±0.26	2.11±0.28	2.31±0.26	2.85±0.26	2.08±0.26	<0,05
İnflamasyon****	3.00±0.30 ^a	2.00±0.21 ^{bcd}	2.00±0.21 ^{bcd}	2.14±0.14 ^{bc}	2.28±0.28 ^{abc}	1.87±0.14 ^{cd}	2.71±0.28 ^{ab}	1.57±0.20 ^d	0,007
Fibrinojen	2.71±0.42	2.28±0.28	2.28±0.28	2.57±0.36	2.00±0.30	2.00±0.30	1.87±0.26	1.81±0.28	>0,05

* **K:** Kontrol; **C:** Karboksümetilselüloz; **M:** Meloksikam; **V:** Vitamin E; **CM:** Karboksümetilselüloz+Meloksikam;

CV: Karboksümetilselüloz+VitaminE; **MV:** Meloksikam+VitaminE; **CMV:** Karboksümetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E

** Nair adezyon derecelendirilmesi uygulanmıştır.

*** Hooker derecelendirilmesi uygulanmıştır.

**** Hooker derecelendirilmesi uygulanmıştır.

Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemli $P < 0.05$

Gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile grupların ikili karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile belirlenmiştir.

Veriler ortalama±standart hata olarak sunulmuştur.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Abdomino/pelvik bölgede yapılan operasyonlar sonucunda meydana gelen adezyonlar cerrahi problemlerin başında gelmektedir (1-4,7,8,10). İntraabdominal adezyonlar; pelvik ağrı, infertilite, barsak tıkanması, üreter obstrüksiyonları gibi problemlere neden olmaktadır (5,6,8,10).

Fibröz adezyonlar, peritonun yaralanmaya karşı cevabının bir sonucu olarak gelişir. Periton, cerrahi travmaya veya iskemiye maruz kaldığında inflamatuvar bir reaksiyon başlatır. Mast hücrelerinin yıkılması ve vazoaaktif aminlerin salınması kan damarlarının permeabilitesini artırır ve zengin bir eksüda salınmasını uyarır (2,4,9). Koagulum oluşumunu, fibrin ve fibrin ağı oluşumu takip eder. Bu fibrin makrofajlar, fibroblastlar ve mezenkimal hücrelerle kaplanır ve granülasyon dokusu gelişir. Peritoneal fibrinolizis aktivitesi olmadığı zaman fibrin çözülemez. Üç günden uzun süre çözülmeyen fibrinöz adezyonlarda fibroblastik dönüşüm ve peritoneal adezyon gelişimi ile sonuçlanır (1,6,7,9,15).

Bu çalışmada, daha önce etkinliği kanıtlanan (1,5,7,12,14,16,20) karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kombine kullanımının antiadeziv etkinliğini artırıp arttırmadığının ortaya konulması amaçlandı.

Postoperatif intraabdominal operasyonların bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkan adezyonların önlenmesi için pek çok deneysel çalışma yapılmıştır (12-18,22,23). Durmuş ve ark. (15), Corrales ve ark. (16), Yıldız ve ark. (14) rat kullanırken, Koç ve ark. (7), Wang ve ark. (21), adezyon modelini köpeklerde oluşturmuş, Alkan ve ark. (11), adezyon üzerine yaptıkları çalışmada tavşan tercih etmişlerdir.

Birçok araştırmacı (6,14,24-28), deneysel çalışmalarında sekum, periton, ovariumda yapılan traumatizasyonu tercih etmişlerdir. Sekum üzerinde oluşturulan travma; sekumun bir yüzünün veya iki yüzünün diş fırçasıyla traumatizasyonu, sekumun kuru gazlı bezle traumatizasyonu, sekumun kuru gazlı bezle traumatizasyonunun yanında ileuma scraping uygulanması, sekum ve ileumun bir yüzünün kuru gazlı bezle traumatizasyonu, sekumun bistüri ile traumatizasyonu, sekumun pamuklu bukla traumatizasyonu ile peteşiyel kanamaların meydana gelmesi sonucunda adezyon oluşumu sağlanmaktadır (3,6,7,13,29,30).

Bu çalışmada, ratlar postoperatif takip süresinin kısa olması ve ekonomik boyutunun uygun olması nedeniyle tercih edildi. Yapılan çalışmada adezyon oluşumunu sağlamak için ileosekal bölgenin diş fırçası ile bölgesel kanamalar meydana gelecek şekilde traumatize edildi. Bu yöntemle ratlarda peritoneal hasar oluşturulan bölgede adezyonların şekillenmesi, kullanılan yöntemin adezyon oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.

Birçok araştırmacı (1,6,16,17,21,24,31), adezyonları sınıflandırmak için değişik değerlendirme kriterleri kullanmışlardır. Bu çalışmada mazuji ve arkadaşlarının kullandıkları adezyon 0 ila 4 arası skorlayan makroskopik adezyon skora yöntemi, histopatolojik incelemede hooker ve arkadaşlarının kullandığı 0 ila 3 arası skorlanan fibrozis ve inflamasyon skora derecesini kullanıldı. Histopatolojik incelemelerde değerlendirmeye alınan kriterler; fibrozis ve inflamasyon derecelerinin belirlenmesidir. Bu kriterler, çoğu çalışmada benzerlik göstermektedir. Bu yöntemin basitliği ve uygunluğu nedeniyle tercih edildi.

İntraabdominal adezyonların önlenmesi; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adjuvan madde kullanımı ve dokuların mekanik olarak ayrılması başlıkları altında toplanmaktadır (1-5,7,8,10). Adezyonların önlenmesinde profilaksi büyük önem taşımaktadır (1,2,4,7,9). Bu amaçla; serozal yüzeylerin kurutulmaması, dokuların aşırı manipulasyonlarından kaçınmak, doku iskemisinin önlenmesi, hemostazın sağlanması, inflamatuvar yanıtı azaltmak, , fibrinolitik aktiviteyi artırmak, hasarlı yüzeyleri birbirinden ayrılması, asepsi ve antisepsi kurallarına uyulması, koagülasyonu baskılamak, peritoneal boşluktaki kan ve yangısal sıvının boşaltılması gibi önlemler alınarak adezyon riski en az düzeye indirilebilir (2-4,5,7,8).

İntraabdominal adezyonların ilaçlarla önlenmesi konusunda çok farklı ilaçlar kullanılmaktadır (1,2,5,6,8,11,16). İlaçlar değişik etki mekanizmaları sayesinde adezyon oluşumunun farklı aşamalarında etkilerini göstererek, adezyon oluşumunu önlemekte veya azaltmaktadır (2-4,5,7,8,10). Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, aprotinin, tripsin, alfakimotripsin, pepsin, papain, hyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz, GnRH-a, kortikosteroidler, chymase inhibitörleri, vitamin E, NSAİD'lar, antibiyotikler, antihistaminikler, mitomycin-C, methylene blue, melatonin, plasminojen aktivatörleri kullanılmaktadır (1-5,8-10,13,14,30). Doku yüzeylerin birbiri ile olan temaslarının azaltmak amacıyla kullanılan solusyon bariyerleri (% 32'lik Dextran 70, % 5'lik Polietilenglikol 4000, karboksimetilselüloz, dekstran, hyaluronik asit, bal, parafin, amniyotik sıvı, zeytin yağı, lanolin) ve sentetik solid bariyer (İnterceed, Collagen Film, Kondrotin sülfat politetrafluoroetilen, oksidize-rejenere selüloz, seprafilm, Gore Tex) örnek olarak gösterilebilir (1-5,8-10,33-35).

Sodyum Karboksimetilselülöz (SCMC); yüksek moleküler ağırlığa sahip bir solusyondur. Yağlayıcı özelliğinedeniyle travmaya maruz kalan yüzeyler üzerinde kalarak birbirine temasını mekanik olara engeller ve adezyon oluşumunu önler. Sodyum karboksimetilselülöz doğal selülözün monokloroasetat ile işlem görmesi ile hazırlanır Suda eriyebilen ve yüksek moleküler ağırlığa sahip bir polisakkarittir. SCMC'un toksisite ve alerjik etkisi oldukça düşüktür. Solusyonları yarı jelatinöz bir özelliğe sahiptir (1,7,29,32, 33,36). Koç ve ark.(7), yaptıkları çalışmalarında adezyonları önlemede % 1'lik SCMC 'nin 11 vakasında herhangi bir adezyona rastlamadıkları, 2 vakada ise sadece fibrinöz adezyona rastladıklarını bildirmektedirler.

Non-steroid antiinflammatuar ilaçlar (NSAID), siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostaglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. NSAID'lar prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek, damarsal geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar (1,2,5,6,8,9,11). Köklü (6), flunixin meglumine, metamizol, diklofena ve karprofen gini NSAİD'lerin pek çoğunda adezyon saptamamıştır. Yapılan bir çalışmada (20), preoperatif intramuskuler ve postoperatif intraperitoneal selektif Cox-2 inhibitörü (nimesulid) uygulamasının ratlarda kontrol grubuna göre postoperatif adezyonların gelişimini anlamlı şekilde önlediği, intramusküler ve intraperitoneal uygulama arasında yapışıklık oluşumunu önlemede farklılık olmadığı gösterilmiştir. Wang ve ark. (21), yaptığı çalışmada, allantoin, metronidazole ve dexamethasone ilaçlarının kombine kullanımında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş saptamıştır. Alkan ve ark. (11), tavşanlarda metilprednisolon ve dimetilsülfoksit

peritoneal adezyonların oran ve derecesini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalttığını bildirmektedir.

Vitamin E; antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarını engellemektedir. Vitaminin E, hücre membranlarını serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkisi, kollajen sentezini ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkileri vardır (1,2,5,8-10). Ayrıca Vitamin E, serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu araşidonik asit metabolizması üzerine inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir. Kuvvetli bir trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu, trombus oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engelleyerek adezyon oluşumunu engellemektedir (1,2,8,16,26-28). Yıldız ve ark (14), vitamin E ile metilen mavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, adezyon derecesi bakımından metilen mavisinin vitamin E ve kontrol grubuna oranda daha etkili olduğunu ve biyokimyasal olarak herhangi bir farkın olmadığını bildirmektedirler. Başka bir çalışmada (23), ise ratlarda vitamin E 'nin intraperitoneal olarak 1,2, ve 3. günlerdeki uygulanmasında 8. Gündeki ötenazilerinde fibrozisi önemli oranda önlediği rapor edilmiştir.

Bu çalışmada; karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalttığı tesbit edildi ($p<0.005$) (Tablo 8). Bu sonuçlar yapılan çalışmalarla uyumludur (7,11,14,16,21,25,32-35).

Adezyonların önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda bazı araştırmacılar (34,35), mekanik bariyerlerin ilaçlara oranla adezyonu önlemede

daha etkili olduğu, diğer araştırmacılar (16,24,30,32) ise bariyerleri ile ilaçlar arasında biribirine karşı herhangi bir üstünlünün olmadığını bildirmektedirler.

Bu çalışmada karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kendi aralarındaki değerlendirmelerinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığını gözledi ($p>0.005$) (Tablo 8).

Son yıllarda literatür taramaları sonucunda; sıvı veya film bariyerleri ile kimyasal ilaçların kombine kullanılması adezyon önlemedeki etkinliğinin artırılıp arttırılmayacağı konusunda yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalarda da çeşitli kombinasyonlarının adezyonları önleme konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (16,24,28-34). Yetkin ve ark.(17), insan amniotik bariyeri ile vitamin E' nin kombine kullanıldığı çalışmasında, tekli kullanılan gruplara oranla herhangi bir sinerjik etki oluşturmadığını bildirmektedir. Arıkan ve ark. (26), düşük moleköl ağırlıklı heparin (Enoxaprine Na) ile hiperbarik oksijen tedavisinde deney protokolünde kombine kullandığı gruplarda fibrozis kontrol grubuna oranla anlamlı düştüğünü bildirmektedir. şahin ve ark (33), sodyum karboksimetilselölöz (SKMS) ve düşük moleköl ağırlıklı heparin (DMAH) ile kombinasyonunun adezyon oluşmasındaki etkisi bir rat uterin horn modelinde araştırmasında, ortalama adezyon skoru SKMS grubunda (2.77 ± 1.15) ve SKMS+DMAH grubunda (1.55 ± 1.18) kontrol grubundan (3.38 ± 0.89) önemli derecede düşük bulundu ($P<0.05$, $P<0.001$). Aynı zamanda adezyon profilaksisi SKMS+DMAH grubunda SKMS grubundan önemli derecede üstün görüldü bildirmektedir. Tokmak ve ark. (36), adezyonların önlenmesinde vitamin E, %32 dekstran 70 ve aprotin'i kombine ederek olarak kullanıldığında kontrol grubunda % 80, %32 dekstran 70'de % 70, aprotinin de %

0, vitamin E'de % 40, vitamin E+% 32 dekstran 70 grubunda % 25 oranında önemli abdominal adezyon saptandı. Vitamin E+aprotinin grubunda önemli bir adezyon saptanmazken, bu etkisi kontrol, %32 dekstran 70 ve aprotinin gruplarına göre anlamlı bulunduğu bildirmektedir. Bae ve ark.(29), Polisakkarid ve karboksimetilselülöz kombine uyguladığı gruplarda tekli gruplara oranla adezyon ve peritoneal apselerin daha az olduğunu bildirmektedirler.

Karboksimetilselülöz+meloksikam, karboksimetilselülöz+vitamin E, ve karboksimetilselülöz+meloksikam+vitamin E kombinasyonları uygulanan grupların tek başına kontrol, karboksimetilselülöz, meloksikam, vitamin E meloksikam+vitamin E kombinasyonları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.005$) (Tablo 8).

Biyokimyasal incelemelerde değerlendirmeye alınan kriterler Fibrinojen düzeyleridir. Yangının veya doku hasarının başlangıç zamanı ile fibrinojen düzeyinin artışı arasında bir ilişki vardır. Fibrinojen düzeyi, doku hasarından yaklaşık 24 saat sonra artar. Kronik hastalıklarda hastalık mevcut ve aktif olduğu sürece fibrinojen düzeyi yüksek iken, akut hastalıklarda 3-4 gün içinde pik yaptıktan sonra fibrinojen düzeyi düşmeye başlamaktadır (37).

Yapılan çalışmada; kontrol, karboksimetilselülöz, meloksikam ve vitamin E'nin tekli ve kombinasyonlu grupları arasında fibrinojen düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmaktaydı ($p>0.005$). Postoperatif 10 günlük süre fibrinojenin kandaki seviyesi için uzun olarak kabul edildi.

Sonuç olarak; adezyonları önlemede travmatize yüzeyler arasında bariyerler kullanılan karboksimetilselülöz ile meloksikam ve vitamin E'nin

etkisinin olduğu belirlendi.. Karboksimetilselölöz+meloksikam, Karboksimetilselölöz+vitamin E, meloksikam+vitamin E ve karboksimetilselölöz+meloksikam+vitamin E'nin kombinasyonlarının adezyon önlemede daha fazla bir etkisi bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Esin E. Tavşanlarda intestinal doku iyileşmesi ve postoperatif intraabdominal adezyonlar üzerine levamizol ve siklosporin'in etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılması. Doktora Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
2. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. Eur J Obstet Gyn R B 2010; 150: 111-118.
3. Karabulut E. İnteraabdominal adezyonlar. F.Ü. Sağlık Bil Derg 2001, 15(2): 417-422.
4. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. J Surg Res 2006; 132: 3-12.
5. Ward BC, Panintch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. J Surg Res 2011; 165: 91-111.
6. Köklü S. Postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesinde non-steroidal antienflamatuvar grubu bazı ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
7. Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülözün kullanımı. Turk J Vet Anim Sci 2003; 27: 965-970.
8. Arung W, Meyrisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol 2011; 17(41): 4545-4553.
9. Trew G. Postoperative adhesions and their prevention. Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 6: 47-56.
10. Schnüriger B, Barmparas G, Branco B, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. Am J Surg 2011; 201: 111-121.
11. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, ve ark. Tavşanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sülfoksit (DMSO)'in etkilerinin araştırılması. Vet Bil Derg 2007; 21(2): 73-79.
12. Maghsoudi H, Askary B. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. Saudi J Gastroenterol 2008; 14(4): 198-201.

13. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *F.Ü. Sağlık Bil Derg* 2005; 19(1): 51-55.
14. Yıldız H, Durmuş AS, Şimşek H, et al. 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(1): 51-57.
15. Durmuş AS. Effect of seprafilm on prevention of intraabdominal adhesions in rats. *Indian Vet J* 2010; 87: 816-817.
16. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23(1): 36-41.
17. Yetkin G, Uludağ M, Citgez B, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *Int J Surg* 2009; 7: 561-565.
18. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh. A randomized, controlled study. *Surgery*, 125:211-216, 1999.
19. Knoll JS. Diagnostic Procedures for the Private Practice Laboratory. "Merck Veterinary Manual". SE Aiello (Editör). 6th ed, Philadelphia. 1998; 1187-1214.
20. Güvenal T, Cetin A, Ozdemir H, et al. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. Hum Reprod. 2001;16(8):1732-5.
21. Wang XC, Gui CQ, Zheng QS. Combined therapy of allantoin, metronidazole, dexamethasone on the prevention of intra-abdominal adhesion in dogs and its quantitative analysis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(3): 568-571.
22. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril*. 2000; 74(2): 203-212.
23. Makarska J, Sosada K, Stepień T, et al. Influence of vitamin E given intraperitoneally to prevent peritoneal adhesions in rats. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2010; 82(10): 547-552.

24. Lalountas MA, Ballas KD, Skouras C, et al. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Am J Surg* 2010; 200: 118-123.
25. Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: An experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2005; 47: 2157-2161.
26. Arıkan S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189: 155-160.
27. Attar R, Yıldırım G, Kumbak B, et al. Efficacy of melatonin and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane in preventing adhesion reformation following adhesiolysis in a rat uterine model. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(2): 125-131.
28. Avşar AF, Avşar FM, Şahin M, et al. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gyn R B* 2003; 106: 50-54.
29. Bae J, Jin H, Jang K. The effect of polysaccharides and carboxymethylcellulose combination to prevent intraperitoneal adhesion and abscess formation in rat peritonitis model. *J Vet Med Sci* 2004; 66(10): 1205-1211.
30. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, et al. Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gyn R B* 1998; 78: 109-112.
31. Demirbağ S, Çetinkuşun S, Taşdemir U, et al. Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 2021-2024.
32. Küçüközkan T, Ersoy B, Uygur D, et al. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1111-1115.
33. Şahin Y, Sağlam A, Turan R. Rat Uterin Horn Modelinde Sodyum Karboksümetil seluloz ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Adezyon Önleyici Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1992, 2:201-204.
34. Schneider A, Bennek J, Olsen K, et al. Experimental study evaluating the effect of a barrier method on postoperative intraabdominal adhesions. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(3): 566-570.

35. Sosua AA, Petroinau A, Trapiello V, et al. Effect of sodium carboxymethylcellulose and methlyprednisolone on the healing of jejunal anastomoses in rats. *Bras J Med Bio Res* 2001; 34: 519-523.
36. Tokmak H, Tibet HB, Balkanlı M, ve ark. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde Vitamin E'nin Sinerjik etkileri. *Ulusal Cerrahi Cergisi* 1995;11(39):162-167.
37. Baydar E. Sığırlarda akut faz inflamasyonun belirlenmesinde demir düzeyinin diyagnostik öneminin araştırılması. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.

8. ÖZGEÇMİŞ

1988’de Trabzon’da doğdum. İlköğretimi Trabzon ilindeki Namık Kemal İlköğretim Okulu’nda, ortaöğretimimi 2005 yılında Affan Kitapçiođlu Lisesi’nde tamamladım. 2005 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Veteriner Fakóltesi’nden 2010 yılında mezun oldum. Yüksek Lisansa 2010 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Cerrahi Anabilim Dalı’nda başladım. Yabancı dilim İngilizcedir.