



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.  
2017; 31 (3): 205 - 212  
http://www.fusabil.org

Erdi KIYAKLI<sup>1</sup>  
Mustafa KÖM<sup>1</sup>  
Yesari ERÖKSÜZ<sup>2</sup>  
Ersoy BAYDAR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Balıkesir Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Balıkesir, TÜRKİYE

### Ratlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Karboksimetilselüloz, Meloksikam ve Vitamin E Kombinasyonlarının Etkisi \*

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

Çalışmada 4 aylık 56 adet erkek Sprag-Dawley ırkı rat kullanıldı. Ratlar 8 gruba eşit olarak ayrıldı. Genel anesteziye alındıktan sonra rutin cerrahi kurallara uygun olarak yapılacak operasyonla ilio-sekal bölgede 1 cm<sup>2</sup>'lik bir alan fırçalanarak travmatize edildi. Birinci grup kontrol grubu olarak kullanıldı ve herhangi bir uygulama yapılmadı. İkinci gruba karboksimetilselüloz, 3. gruba meloksikam, 4. gruba vitamin E, 5. gruba karboksimetilselüloz+meloksikam, 6. gruba karboksimetilselüloz+vitamin E, 7. gruba meloksikam+vitamin E ve 8. gruptakilere ise karboksimetilselüloz+meloksikam+vitamin E kombinasyonları intraperitoneal olarak uygulandı. Sonuçlar makroskopik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin adezyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşürdüğü gözlemlendi (P<0.005). Karboksimetilselüloz, 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, karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının adezyon önlemede daha etkili olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** İntraabdominal adezyon, karboksimetilselüloz, meloksikam, vitamin E, ilaç kombinasyonları

#### Effect of Combinations of Carboxymethylcellulose, Meloxicam and Vitamin E on Preventing Intraabdominal Adhesions in Rats

Despite the development of new surgical techniques in modern times, intraabdominal adhesions are an important problem for causing intestinal obstruction, infertility and pelvic pain. This study was performed for comparing the efficacies of carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E on preventing adhesions.

In this study, 56 male Sprague-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 cm<sup>2</sup> 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, vitamin E, carboxymethylcellulose + meloxicam, carboxymethylcellulose + vitamin 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 differences were not 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 that 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, drug combinations

#### Giriş

Adezyonların en önemli nedenleri cerrahi operasyon, doku iskemisi, enfeksiyon ve yabancı cisimler olarak değerlendirilmektedir. İntraabdominal adezyonlar; infertilite, ağrı, abdominal apse, relaparotomi güçlüğüne neden olması bakımından önemlidir. Adezyonların önlenmesi; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon oluşumunu önleyici

Geliş Tarihi : 03.10.2017  
Kabul Tarihi : 15.10.2017

#### Yazışma Adresi Correspondence

Mustafa KÖM  
Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi Anabilim Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

mkom@firat.edu.tr

\* Bu çalışma Erdi KIYAKLI'nın yüksek lisans tezinden özetlenmiş olup, Fırat Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince (FÜBAP) desteklenmiştir (Proje No: VF.12.05).

kimyasalların kullanımı ve dokuların mekanik olarak ayrılması şeklinde üç ana başlıkta toplanmaktadır. Adezyonların önlenmesinin de çeşitli ilaçların kullanılmamaktadır. Adezyonların önlenmesinde steroidler, non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), antihistaminikler, heparin, metilen mavisi, aprotinin, ürokinaz, melatonin, vitamin E, karboksimetilselüloz, hyalüronik asit, kristalloiler, dimetil sülfoksit, amnion sıvısı, bal ve fibrin glue gibi pek çok ajan kullanılmaktadır (1-11).

Karboksimetilselüloz, sodyum monoklor asetatın selülozla reaksiyonundan elde edilir. Karboksimetilselüloz, yağlayıcı özelliğiyle travmaya uğramış yüzeyler arasında yayılarak yüzeylerin birbiri ile temasını mekanik olarak engeller ve adezyon oluşumunu önlemektedir (2, 4, 6). Meloksikam, özellikle romatoid artrit ve osteoartritte kullanılan meloksikam, endolik asit sınıfı uzun etkili NSAİİ'dir. Meloksikam, siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellemektedir (1, 3, 4, 9-12). Vitamin E'nin yapısını tokoferoller oluşturmaktadır. Vitamin E; antioksidan, antiagregan ve antiinflatuar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlayarak hücre hasarını engellemektedir (1, 3, 11-15).

Bu çalışmada; karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin tek başına ve kombinasyonlar halinde intraperitoneal olarak kullanımlarının adezyon önlemedeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

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 (FÜDAM)'nde gerçekleştirildi. Çalışmada 56 adet 4 aylık ortalama ağırlıkları 250-270 g ağırlığında erkek Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar üçerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu. Ratların bakımında standart pelet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç bırakıldı.

**Grupların Oluşturulması:** Denekler her grupta 7 rat olacak şekilde 8 gruba ayrıldı.

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

**Anestezi ve Cerrahi İşlem:** Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0.25 mL/100 g vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/kg oranında Ketamin HCL (100 mg/mL, Ketamol, Richter Pharma) ve 10 mg/kg Xylazine HCL (20 mg/mL, Alfazyne %2, Ege Vet) kas içi olarak uygulandı.

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

Sekum normal anatomik pozisyonuna uygun olarak karın boşluğuna yerleştirildi. K grubuna herhangi bir medikal tedavi uygulanmadı. C grubuna %1'lik Karboksimetilselüloz solusyonu (No.C-5013, Sigma), M grubuna Meloksikam (5 mg/mL, maxicam, Sanovel), V grubuna  $\alpha$ -tokoferol asetat (300 mg / 2mL, Evigen, Mefar), CM grubuna Karboksimetilselüloz+Meloksikam, CV grubuna Karboksimetilselüloz+Vitamin E, MV grubuna Meloksikam+Vitamin E ve CMV grubuna da Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E uygulandı.

Laparotomi bölgesinde açılan kaslar 3/0 Vicryl ile sürekli dikiş yöntemi kullanılarak, deri ise 2/0 Vicryl ile basit ayrı dikiş yöntemi kullanılarak kapatıldı. Denekler 10. günün sonunda servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Deneklerin, her iki kosta yayının altından olacak şekilde ters U insizyonu ile karın boşluğu açıldı. Karın içindeki yapışıklıklar Nair (17)'in adezyon skorlama sistemi kullanılarak skorlandı (Tablo 1).

**Histopatolojik Değerlendirme:** Histopatolojik değerlendirmeler için alınan doku örnekleri %10'luk formalinde tespit edildikten sonra bilinen klasik işlemlerden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlandı.

**Tablo 1.** Adezyon skorlaması ile fibrozis ve inflamasyon derecelendirme sistemi

Skor	Adezyon	Fibrozis	İnflamasyon
0	Hiç yapışıklık yok	Yok	Yok
1	Organlar arasında veya organ ile karın duvarı arasında yalnız bir yapışıklık bandının olması	Minimal, gevşek	Dev hücre, plazma hücre, lenfosit
2	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında iki adet bant olması	Ciddi	Dev hücre, plazma hücre, eozinofil, nötrofil
3	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında ikiden fazla bant olması veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın tüm barsakların kitle oluşturması	Ağır, sıkı	Çok sayıda inflamatuvar hücre, mikroapseler
4	Yapışıklık bantlarının sayısı ve yayınlığına bakılmaksızın bir organın karın duvarına yapışık olması	-	-

Parafin bloklar 3-5 mikron ayarlı mikrotomda kesildikten sonra hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson's Trichrome yöntemleri ile boyanarak, Hooker ve ark. (18)'nin fibrozis ve inflamasyon değerlendirme kriterleri dikkate alınarak incelendi (Tablo 1).

**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 fibrinojenin çöktürülmesi için 57 °C'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 fibrinojenin konsantrasyonu (mg/dL) belirlenmiştir (19).

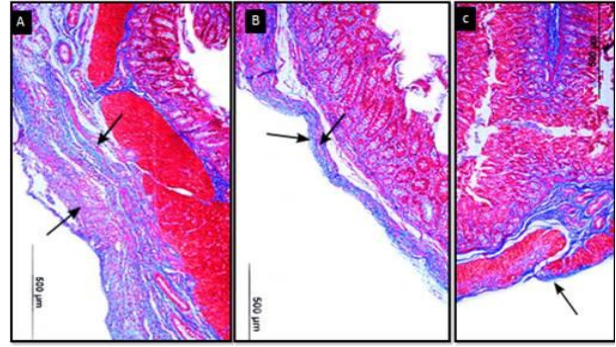
**İstatiksel Değerlendirme:** Verilerin istatistiksel değerlendirilmeleri SPSS (15.0 versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardan elde edilen adezyon, fibrozis ve inflamasyon skorları ile fibrinojen düzeyleri arasındaki dağılım ve sapma oranları dikkate alınarak, gruplar arasındaki aritmetik 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.

## Bulgular

**Postoperatif Bulgular:** K grubunda 1 rat postoperatif 2. günde, C grubunda 1 rat postoperatif 3. günde, CM grubunda 1 rat postoperatif 2. günde, 1 rat postoperatif 3. günde, MV grubunda ise 1 rat postoperatif 4. günde öldü. Gruplardaki ölen ratların otopsilerinde apse, serözite artışına rastlandı. Daha sonra eksik olan gruplar tamamlandı.

**Makroskopik İnceleme:** Çalışmada elde edilen makroskopik bulgular (adezyon skorlaması) Tablo 2'de özetlendi. Gruplar arası adezyon dereceleri karşılaştırıldığında K grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $P < 0.05$ ). C, M ve V gruplarının kendi aralarındaki değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $P > 0.05$ ). CM ve CV'nin C, M ve V grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $P < 0.05$ ). CM, CV ve MV grupları da kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $P > 0.05$ ). CMV grubunun CM, CV grupları ile karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $P > 0.05$ ) (Tablo 3).

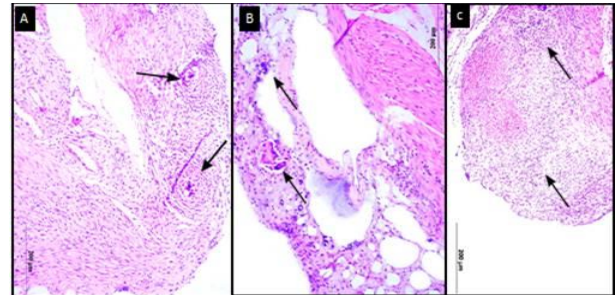
**Fibrozis Değerlendirmesi:** Fibrozis yönünden yapılan incelemelerde artan fibröz bağdoku hücreden zengin ve genç granülasyon dokusu niteliğindedir. Orta ve hafif dereceli fibrozis olguları sırasıyla "Skor 1" ve "Skor 2" olarak değerlendirildi. "Skor 3" olarak değerlendirilen fibrozis yoğunluğu ise bağırsağın serozasında kalın bir bağdoku oluşturan lezyonlar için tanımlandı (Şekil 1).



**Şekil 1. A)** Bağırsak serozasında aşırı derecede bağdoku artışı (Ok, Skor-3, MV), **B)** Bağırsak serozasında orta derecede-ciddi bağdoku artışı (Ok, Skor-2, MV), **C)** Bağırsak minimal bağdoku artışı (Ok, Skor-1, CM), MTK

Çalışma gruplarının fibrozis açısından inceleme sonuçları Tablo 2'de sunuldu. Gruplar arası fibrozis düzeyleri karşılaştırıldığında K grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $P < 0.05$ ). C, M ve V gruplarının kendi aralarındaki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $P > 0.05$ ). CM, CV ve MV grupları da kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $P > 0.05$ ). CMV grubunun CM, CV grupları ile karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $P > 0.05$ ). Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar Tablo 3'te sunuldu.

**İnflamasyon Değerlendirmesi:** İnflamasyon dereceleri yangısel infiltrasyon yoğunluğu ile çeşitliliği esas alınarak skorlanması yapıldı. En az şiddette yangısel hücre infiltrasyonu Skor 1, orta derecede olanı Skor 2 ve lezyonların çok şiddetli olduğu yangısel infiltrasyonlar ise Skor 3 olarak değerlendirildi (Şekil 2).



**Şekil 2. A)** Bağırsak mukozasında mikroapseler (Oklar, Skor-3, CV), **B)** Bağırsak mukozasında dev hücre ve mononükleer hücreli infiltrasyon (Oklar, Skor-2, CV), **C)** Bağırsak mukozasında minimal mononükleer hücreli infiltrasyon (Oklar, Skor-1, CM), H-E

**Tablo 2.** Gruplara göre makroskopik bulgular, fibrozis ve inflamasyon derece ve sayılarının dağılımları

GRUPLAR	Derece 0			Derece 1			Derece 2			Derece 3			Derece 4
	Makroskopik Bulgular	Fibrozis	İnflamasyon	Makroskopik Bulgular	Fibrozis	İnflamasyon	Makroskopik Bulgular	Fibrozis	İnflamasyon	Makroskopik Bulgular	Fibrozis	İnflamasyon	Makroskopik Bulgular
K	-	-	-	1	2	2	1	3	3	2	2	2	3
C	2	-	1	3	5	5	1	2	1	1	-	-	--
M	1	-	-	1	4	6	3	2	1	2	1	-	-
V	-	-	-	3	3	6	2	3	1	2	1	-	-
CM	3	-	1	3	4	5	1	3	1	-	-	-	-
CV	3	-	1	2	1	6	2	4	-	-	2	-	-
MV	-	-	-	2	3	4	3	3	3	2	1	-	-
CMV	3	1	2	3	4	4	1	2	1	-	-	-	-

**Tablo 3.** Gruplara göre adezyon, fibrozis, inflamasyon derece ve fibrinojen düzeyleri (\* = P<0.05)

Bulgu	Grup*								P value
	K	C	M	V	CM	CV	MV	CMV	
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 <sup>a</sup>	2.00±0.21 <sup>bcd</sup>	2.00±0.21 <sup>bcd</sup>	2.14±0.14 <sup>bc</sup>	2.28±0.28 <sup>abc</sup>	1.87±0.14 <sup>cd</sup>	2.71±0.28 <sup>ab</sup>	1.57±0.20 <sup>d</sup>	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:** Karboksimetilselüloz; **M:** Meloksikam; **V:** Vitamin E; **CM:** Karboksimetilselüloz+Meloksikam;

**CV:** Karboksimetilselüloz+VitaminE; **MV:** Meloksikam+VitaminE; **CMV:** Karboksimetilselüloz+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.

Çalışma gruplarının inflamasyon açısından incelenme sonuçları Tablo 2'de verildi. Gruplar arası inflamasyon düzeyleri karşılaştırıldığında K grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). CM, CV grubundaki tedavi sonuçları K grubu ile kıyaslandığında inflamasyonu %48 oranında azaltmıştır. CM, CV ile C, CV ve M grupları arasında inflamasyon parametreleri açısından fark istatistiksel olarak önemli değilken CMV tedavisinin CM, MV, V tedavilerine göre daha etki olduğu saptanmıştır ( $P<0.007$ ) (Tablo 3).

#### Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi:

Fibrinojen düzeyleri ile ilgili veriler Tablo 4'te verilmiştir. Gruplar arası fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $P>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 4.** 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	-

#### Tartışma

Peritonun yaralanmaya karşı cevabının bir sonucu olarak gelişen intraabdominal adezyonlar; pelvik ağrı, infertilite, barsak tıkanması, üreter obstrüksiyonları gibi önemli problemlere neden olmaktadır (3, 5-8). Peritoneal fibrinolizis aktivitesi olmadığı zaman fibrin çözülemez. Üç günden uzun sürede çözülmeyen fibrinöz adezyonlarda fibroblastik dönüşüm ve peritoneal adezyon gelişimi ile sonuçlanır (1, 2, 4, 11, 12). Bu çalışmada, daha önce etkinliği kanıtlanan (1, 3, 4, 10, 11, 13-16) karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kombine kullanımının antiadeziv etkinliğini artırıp artırmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Postoperatif intraabdominal operasyonların bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkan adezyonların önlenmesi için pek çok deneysel çalışma yapılmıştır (7-10, 15, 16, 18, 20-23). Koç ve ark. (4), Wang ve ark. (12), adezyon modelini köpeklerde oluşturmuş, Alkan ve ark. (9), adezyon üzerine yaptıkları çalışmada tavşan kullanırken, Yıldız ve ark. (13), Corrales ve ark. (15), ratı tercih etmişlerdir.

Birçok araştırmacı (8, 13, 21-25), deneysel çalışmalarında sekum, periton, ovariumda yapılan travmatizasyonu tercih etmişlerdir. Sekum üzerinde oluşturulan travma; sekumun bir yüzünün veya iki yüzünün dış fırçasıyla travmatizasyonu, sekumun kuru gazlı bezle travmatizasyonu, sekumun kuru gazlı bezle travmatizasyonunun yanında ileuma scraping uygulanması, sekum ve ileumun bir yüzünün kuru gazlı bezle travmatizasyonu, sekumun bistüri ile

travmatizasyonu, sekumun pamuklu çubukla travmatizasyonu ile peteşiyel kanamaların meydana gelmesi sonucunda adezyon oluşumu sağlanmaktadır (4, 7, 27-29). Bu çalışmada, ratlar postoperatif takip süresinin kısa olması ve ekonomik boyutunun uygun olması nedeniyle tercih edildi. Yapılan çalışmada adezyon oluşumunu sağlamak için ileosekal bölgenin dış fırçası ile bölgesel kanamalar meydana gelecek şekilde travmatize edildi. Bu yöntemle ratlarda peritoneal hasar oluşturulan bölgede adezyonların şekillenmesi, kullanılan yöntemin adezyon oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.

Birçok araştırmacı (12, 15, 16, 22, 29, 30), adezyonları sınıflandırmak için değişik değerlendirme kriterleri kullanmışlardır. Bu çalışmada Nair ve ark. (17)'lerinin kullandıkları adezyon 0 ila 4 arası skorlayan makroskopik adezyon skorlama yöntemi, histopatolojik incelemede Hooker ve ark. (18)'nin kullandığı 0 ila 3 arası değişen fibrozis ve inflamasyon skorlama derecesi kullanıldı. Histopatolojik incelemelerde değerlendirmeye alınan kriterler fibrozis ve inflamasyon derecelerinin belirlenmesidir. Bu kriterler çoğu çalışmada benzerlik göstermektedir. Bu yöntemin basitliği ve uygunluğu nedeniyle tercih edilmiştir.

İntraabdominal adezyonların önlenmesi; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adjuvan madde kullanımı ve dokuların mekanik olarak ayrılması başlıkları altında toplanmaktadır (1-9, 11). Adezyonların önlenmesinde profilaksi büyük önem taşımaktadır (1-10). Bu amaçla; serozal yüzeylerin kurutulmaması, dokuların aşırı manipulasyonlarından kaçınmak, doku iskemisinin önlenmesi, hemostazın sağlanması, inflamatuvar yanıtı azaltmak, fibrinolitik aktiviteyi artırmak, hasarlı yüzeylerin 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, 9).

İntraabdominal adezyonların ilaçlarla önlenmesi konusunda çok farklı ilaçlar kullanılmaktadır (1, 2, 5, 6, 9, 16). İlaçlar değişik etki mekanizmaları sayesinde adezyon oluşumunun farklı aşamalarında etkilerini göstererek, adezyon oluşumunu önlemekte veya azaltmaktadır (1-3, 5, 6). Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, aprotinin, tripsin, alfa-kimotripsin, pepsin, papain, hyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz, GnRH-a, kortikosteroidler, chymase inhibitörleri, vitamin E, NSAİİ'lar, antibiyotikler, antihistaminikler, mitomycin-C, methylene blue, melatonin, plasminojen aktivatörleri kullanılmaktadır (1-18, 28). Doku yüzeylerin birbiri ile olan temaslarını azaltmak amacıyla kullanılan solüsyon bariyerleri ve sentetik solid bariyer örnek olarak gösterilebilir (1-5, 9-11, 31-33).

Sodyum karboksimetilselülöz (SKMS) yüksek moleküler ağırlığa sahip bir solüsyondur. Yağlayıcı özelliği nedeniyle travmaya maruz kalan yüzeyler üzerinde kalarak birbirine temasını mekanik olarak engeller ve adezyon oluşumunu önler. SKMS suda eriyebilen ve yüksek moleküler ağırlığa sahip bir polisakkarittir. SKMS'un toksisite ve alerjik etkisi oldukça

düşüktür. Solusyonları yarı jelatinöz bir özelliğe sahiptir (1, 4, 27, 30-32). Koç ve ark. (4), yaptıkları çalışmalarında adezyonları önlemede %1'lik SKMS'nin 11 vakasında herhangi bir adezyona rastlamadıkları, 2 vakada ise sadece fibrinöz adezyona rastladıklarını bildirmektedirler.

NSAİ, siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostaglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. NSAİ'lar prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek, damarsal geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar (1, 2, 5, 6, 9, 10, 12). Yapılan bir çalışmada (11), preoperatif intramüsküler ve postoperatif intraperitoneal selektif COX-2 inhibitörü (nimesulid) uygulamasının ratlarda kontrol grubuna göre postoperatif adezyonların gelişimini anlamlı şekilde önlediği, intramüsküler ve intraperitoneal uygulama arasında yapışıklık oluşumunu önlemede farklılık olmadığı gösterilmiştir. Wang ve ark. (12), yaptığı çalışmada, allantoin, metronidazole ve dexamethasone ilaçlarının kombine kullanımında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş saptamıştır. Alkan ve ark. (9), 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, 13, 16). Ayrıca Vitamin E, serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu araşidonik asit metabolizması üzerine inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir. Kuvvetli bir trombosit agregatö edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu, trombus oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engelleyerek adezyon oluşumunu engellemektedir (1, 2, 9, 16, 24-26). Yıldız ve ark. (13), 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 azalttığını tespit edildi ( $P<0.005$ ) (Tablo 3). Elde edilen sonuçlar yapılan çalışmalarla uyumlu görülmektedir (4, 9, 12-15, 22, 23, 30-33).

Adezyonların önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda bazı araştırmacılar (32, 33), mekanik bariyerlerin ilaçlara oranla adezyonu önlemede daha etkili olduğu, diğer araştırmacılar (15, 22, 28, 30) ise bariyerler ile ilaçlar arasında birbirine karşı herhangi bir üstünlüğünün olmadığını bildirmektedirler.

Bu çalışmada karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kendi aralarındaki değerlendirmelerinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlendi ( $P>0.005$ ) (Tablo 3).

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 (15, 22, 26-32). Yetkin ve ark. (16), insan amniotik bariyeri ile vitamin E' nin kombine kullanıldığı çalışmasında, tekli kullanılan gruplara oranla herhangi bir sinerjik etki oluşturmadığını bildirmektedir. Arıkan ve ark. (24), düşük moleköl ağırlıklı heparin (Enoxaprine Na) ile hiperbarik oksijen tedavisinde deney protokolünde kombine kullandığı gruplarda fibrozis kontrol grubuna oranla anlamlı düşüğünü bildirmektedir. Bae ve ark. (27), polisakkarid ve karboksimetilselüloz kombine uyguladııkları gruplarda tekli gruplara oranla adezyon ve peritoneal apselerin daha az olduğunu bildirmektedirler. şahin ve ark. (31), SKMS ve düşük moleköl ağırlıklı heparin (DMAH) ile kombinasyonunun adezyon oluşmasındaki etkisi bir rat uterus modeli araştırmasında, ortalama adezyon skoru SKMS grubunda ( $2.77\pm 1.15$ ) ve SKMS+DMAH grubunda ( $1.55\pm 1.18$ ) kontrol grubundan ( $3.38\pm 0.89$ ) önemli derecede düşük bulmuşlardır ( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ ). Aynı zamanda adezyon profilaksisi SKMS+DMAH grubunda SKMS grubundan önemli derecede üstün görüldüğu bildirmektedir. Tokmak ve ark. (34), adezyonların önlenmesinde vitamin E, %32 dekstran 70 ve aprotin'i kombine ederek 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. Yapılan bu çalışmada ise CM, CV ve CMV kombinasyonları uygulanan grupların tek başına K, C, M, V, MV kombinasyonları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $P<0.005$ ) (Tablo 3).

Biyokimyasal incelemelerde değerlendirmeye alınan kriter akut faz proteinlerinden biri olan fibrinojen'dir. Fibrinojen düzeyi, 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 (35).

Yapılan çalışmada; K, C, M ve V'nin tekli ve kombinasyonlu grupları arasında fibrinojen düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ( $P>0.05$ ). Bu çalışmada postoperatif 10 günlük süre fibrinojenin kandaki seviyesi için uzun olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak adezyonları önlemede kullanılan C ile M ve V'nin önleyici etkisinin olduğu belirlendi. CM, CV, MV ve CMV kombinasyonlarının adezyon önlemede daha fazla bir etkisi bulunmadı.

### Kaynaklar

1. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gyn R B* 2010; 150: 111-118.
2. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132: 3-12.
3. Ward BC, Panintch A. Abdominal adhesions: Current and novel therapies. *J Surg Res* 2011; 165: 91-111.
4. Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülozun kullanımı. *Turk J Vet Anim Sci* 2003; 27: 965-970.
5. Arung W, Meyrisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4545-4553.
6. 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.
7. 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: 51-55.
8. 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.
9. 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.
10. Maghsoudi H, Askary B. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 198-201.
11. 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: 1732-1735.
12. 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: 568-571.
13. 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: 51-57.
14. Durmuş AS, Yıldız H, Yaman İ, 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.
15. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium

### Teşekkür

Bu çalışmadaki istatistiksel değerlendirmeleri için Doç.Dr. Cemal ORHAN'a teşekkürlerimizi sunarız.

- hyaluronate/carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 36-41.
16. Yetkin G, Uludağ M, Cıtegez B, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *Int J Surg* 2009; 7: 561-565.
17. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-853.
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* 1999; 125: 211-216.
19. Knol JS. Diagnostic procedures for the private practice laboratory. In: Aiello SE. (Editor). *Merck Veterinary Manual*. 8th Edition, Philadelphia: Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, 1998: 1187-1214.
20. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203-212.
21. Makarska J, Sosada K, Stepien T, et al. Influence of vitamin E given intraperitoneally to prevent peritoneal adhesions in rats. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2010; 82: 547-552.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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: 125-131.
26. 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.
27. 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: 1205-1211.
28. 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.



29. 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: 2021-2024.
30. 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.
31. Şahin Y, Sağlam A, Turan R. Rat uterin horn modelinde sodyum karboksimetilseluloz ve düşük molekül ağırlıklı heparinin adezyon önleyici etkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1992; 2: 201-204.
32. Schneider A, Bennek J, Olsen K, et al. Experimental study evaluating the effect of a barrier method on postoperative intraabdominal adhesions. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 566-570.
33. Sosua AA, Petroinau A, Trapiello V, et al. Effect of sodium carboxymethylcellulose and methylprednisolone on the healing of jejunal anastomoses in rats. *Bras J Med Bio Res* 2001; 34: 519-523.
34. Tokmak H, Tibet HB, Balkanlı M, ve ark. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde vitamin E'nin sinerjik etkileri. *Ulusal Cerrahi Derg* 1995; 11: 162-167.
35. Baydar E. Sığırlarda akut faz inflamasyonun belirlenmesinde demir düzeyinin diyagnostik öneminin araştırılması. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.