



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2019; 33 (2): 63 - 69
http://www.fusabil.org

Ömer Faruk GÜNDÜZ^{1, a}
Ali Said DURMUŞ^{2, b}
Songül ÇERİBAŞI^{3, c}
Aydın SAĞLIYAN^{2, d}
Mehmet Cengiz HAN^{2, e}

¹ Karakocan İlçe Gıda,
Tarım ve Hayvancılık
Müdürlüğü,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-4413-5551

^b ORCID: 0000-0003-4873-5690

^c ORCID: 0000-0003-2331-6203

^d ORCID: 0000-0002-8226-0740

^e ORCID: 0000-0001-9178-6261

Geliş Tarihi : 29.04.2019
Kabul Tarihi : 21.06.2019

Yazışma Adresi Correspondence

Ali Said DURMUŞ
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ – TÜRKİYE

asdurmus@firat.edu.tr

Metilprednizolon ve Meloksikamın İntraabdominal Adezyonların Önlenmesi Üzerine Etkileri *

Bu çalışmanın amacı, non steroid anti inflamatuvar (NSAİİ) bir ilaç olan meloksikam ile steroid bir ajan olan metilprednizolonun ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmada 21 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar her grupta 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. İki cm'lik laparotomi sonrasında karın duvarı ve sekumun visseral yüzeyinde serosal kanama oluşana kadar kazıma işlemi yapılarak bir yapışma modeli oluşturuldu. Operasyon yaraları rutin cerrahi kurallara göre kapatıldı. Birinci, ikinci ve üçüncü gruptaki ratlara 5 gün süreyle intraperitoneal olarak sırasıyla 7 mL/kg serum fizyolojik (kontrol), 5 mg/kg meloksikam ve 10 mg/kg metilprednizolon verildi. Ratlar ondört gün sonra ötenazi edildikten sonra oluşan adezyonlar değerlendirildi. Makroskopik değerlendirmede tedavi gruplarında adezyon oluşumu kontrol grubuna göre daha az olarak gözlemlendi (P=0.016). Yapılan histopatolojik kontrollerde, yangı şiddeti kontrol grubunda daha belirgindi. Fibrozis en belirgin olarak kontrol grubunda gözlemlendi (P=0.016). İmmunohistokimyasal değerlendirmelerde IL-1 pozitif hücre sayısının kontrol grubunda tedavi gruplarına göre daha fazla olduğu belirlendi (P=0.016). Sonuç olarak intraabdominal adezyonların önlenmesinde meloksikam ve metilprednizolonun kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metilprednizolon, meloksikam, intraabdominal adezyon, rat

Effects of Methylprednisolone and Meloxicam on the Prevention of Intraabdominal Adhesions

The aim of this study was to compare the effects of meloxicam, a non steroidal anti inflammatory (NSAID) drug, and methylprednisolone, a steroid agent, on the prevention of intraabdominal adhesions in rats. Twenty-one 2-3 months old female Wistar albino rats were used in the study. The rats were divided into 3 groups as 7 rats in each group. After 2 cm laparotomy, an adhesion model was formed by performing scraping process on the visceral surface of the abdominal wall and caecum until serosal hemorrhage occurred. Operation wounds were closed according to routine surgical rules. Seven mL/kg saline (control), 5 mg/kg meloxicam and 10 mg/kg methylprednisolone were given intraperitoneally to the rats in the first, second and third groups for 5 days respectively. After 14 days, rats received general anesthesia and occurred adhesions were graded. Fourteen days later, the rats euthanized and were evaluated for the presence of adhesions. In the macroscopic evaluation, adhesion formation in treatment groups was less than in the control group (P=0.016). In the histopathological examination, the severity of the inflammation was more marked in the control group. Fibrosis was most significantly observed in the control group (P=0.016). Immunohistochemical evaluation revealed that IL-1 positive cell number was higher in the control group than in the treatment groups (P=0.016). As a result, it was concluded that meloxicam and methylprednisolone could be used in the prevention of intraabdominal adhesions.

Key Words: Methylprednisolone, meloxicam, intraabdominal adhesion, rat

Giriş

Laparotomilerden sonra gelişen adezyonların önlenmesi için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (1, 2). Bu amaçla non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (3-5), dimetil sülfoksit (6), kortikosteroidler (6, 7), antikoagülanlar (8), aprotinin (9), fosfotidilkolin, metilen mavisi (9, 10), antibiyotikler (11), antihistaminikler, E vitamini (10, 12) gibi ilaçlar kullanılmıştır.

NSAİİ'ler prostoglandin sentezini baskılayarak postoperatif adezyon oluşumunu engellerken (13, 14) kanama, yara iyileşmesinin gecikmesi ve enfeksiyonların lokalize edilmemesine de yol açabilmektedir (3, 4).

Steroidler doku hasarına karşı oluşan ilk inflamatuvar yanıtı, vasküler permeabiliteyi ve fibroblast proliferasyonunu engelleyerek azaltırlar (6, 7, 15). Fibrin ve kollajen birikimini engelleyerek te adezyon oluşumunu engelledikleri rapor edilmiştir (6, 15, 13).

İntraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla NSAİİ ve steroidlerin kullanıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte her iki grupta yer alan ajanların adezyon önleyici etkilerinin araştırıldığı ve karşılaştırmalarının gerçekleştirildiği çalışmalarla

* Bu makale aynı isimli yüksek lisans tezinden özetlenmiş olup Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: VF.17.09).

rastlanılmamıştır. Bu çalışmada ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla kullanılacak meloksikam ve metilprednizolon'un etkinliğinin araştırılması ve karşılaştırmalarının yapılması hedeflenmiştir. Elde edilen sonuçlar evcil hayvanların postoperatif intraabdominal adezyon oluşumlarının önlenmesi için referans oluşturabilecektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (09.08.2016 tarih, Protokol No: 2016/87, Karar No: 151).

Çalışmada 21 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar 14 günlük postoperatif takipleri yapılmak üzere her grupta 7 adet rat olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı. Anestezi için 6 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer 23.32 mg/mL) kas içi enjekte edildikten 10 dakika sonra 85 mg/kg kas içi Ketamin hydrochlorur (Ketalar, Parke-Davis, 50 mg/mL) uygulandı. Ratların karın bölgesi tıraş edilip %1'lik povidon iodin ile silinerek operasyona hazırlandıktan sonra göbek bölgesi üzerinde yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda laparotomi gerçekleştirildi. Ratlarda sekum bulunarak yara hattından dışarıya çekildi ve sekumun antimezenterik yüzeyi üzerinde serozal hemoraji oluşuncaya kadar steril bir diş fırçası ile travma oluşturuldu. Daha sonra sekumda travma oluşturulan bölgeye yakın bir yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerinde aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek adezyon modeli oluşturuldu. Birinci, ikinci ve üçüncü gruptaki ratlara 5 gün süreyle intraperitoneal olarak sırasıyla 7 mL/kg serum fizyolojik (kontrol), 5 mg/kg meloksikam (Bavet Meloxicam, 5 mg/mL) ve 10 mg/kg metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat, 40 mg/mL) verildi. Operasyon yaraları rutin cerrahi kurallara göre kapatıldı. Operasyon sonrası ratların klinik muayeneleri deneme süresi boyunca günlük olarak gerçekleştirildi.

Ratlar 14 gün sonra ötenazi edildikten sonra karın boşluğu açılarak oluşan adezyonlar Nair (16)'in adezyon derecelendirmesine göre kayıt altına alındı.

Ötenaziyi takiben adezyon şekillenmiş dokulardan alınan doku örnekleri, 48 saat %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilerek, klasik doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan alınan kesitler hematoxylin eosin (HE) ve masson's trichrome (MT) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Mikroskopik değerlendirme Tablo 1'de belirtildiği gibi yapıldı (17).

Tablo 1. Adezyonların histopatolojik skorlanması (17)

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

Bu çalışmada streptavidin-peroksidaz metodu ile Labvision, UltraVision Quanto Detection System HRP DAB, (Cat No: TL-060-QHD) kiti kullanılarak üretici firma prosedürüne göre; peritoneal adezyon oluşturulan ratlarda adezyon şekillenen bölgedeki yangısal değişimleri değerlendirmek amacıyla Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta-1 (TGF- β 1), İnterlökin-1 (IL-1), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2) salınımları immünohistokimyasal olarak karşılaştırıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar sonucunda her rata ait kesitte TGF- β 1, IL-1, VEGF ve MMP-2 ile pozitifliği gösteren hücreler 5 farklı mikroskopik alanda 40'luk büyütmede sayılarak istatistiksel açıdan gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

İstatistiksel Analizler: Çalışmada örneklem sayısı, önceki çalışmalardan hesaplanan etki büyüklüğü 0.97 ile alfa hata 0.05 ve %95 güçte GPower paket programı (Versiyon 3.1.9.2) yardımı ile toplamda 21 rat (n=7; 3 grup) olacak şekilde belirlendi (18, 19). Verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik paket programı (IBM SPSS Versiyon 22.0) kullanılmıştır (20). Çalışmada, veriler için parametrik testlerin ön şartlarından normallik varsayımına uygunluk "Shapiro-Wilk" testi ile kontrol edilerek nonparametrik testler kullanılmıştır. Varyans analizi için "Kruskal Wallis" testi ile değerlendirilip Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Grupların ikili karşılaştırmaları ise "Mann Whitney U" testi ile değerlendirildi. Veriler gruplar için ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için P<0.05 değeri önemli olarak kabul edildi (18, 19).

Bulgular

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

Postoperatif 14. günde gözlenen intraabdominal adezyonlarla (Şekil 1) ilgili elde edilen veriler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları gösterdi (P=0.016) (Tablo 2).

Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesindeki yangısal değişimler ve fibrozis şiddeti Tablo 2'de özetlendi. Adezyon bölgesindeki yangısal değişimlerin şiddeti bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi (P=0.097). Bununla birlikte yangı şiddeti en belirgin kontrol grubunda belirlendi. Tedavi gruplarında ise metilprednizolon grubuna göre

Tablo 2. Makroskopik ve histopatolojik derecelendirme bulguları

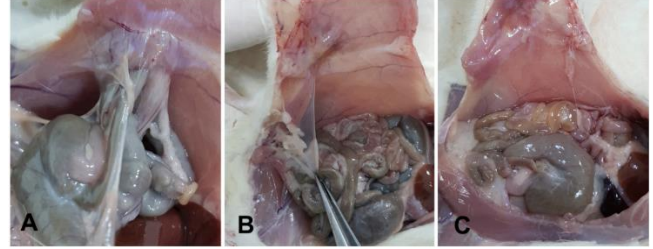
| Parametreler | Kontrol | Meloksikam | Metilprednizolon | P-değeri |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Makroskopik bulgular | | | | |
| Adezyon derecesi | 2.42±0.36 ^a | 0.71±0.28 ^b | 0.57±0.29 ^b | 0.016 |
| Histopatolojik bulgular | | | | |
| Yangı şiddeti | !.71±0.18 | 1.85±0.34 | 2.14±0.26 | 0.097 |
| Fibrozis | !.85±0.14 ^a | 1.83±0.26 ^b | 1.69±0.28 ^b | 0.016 |

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

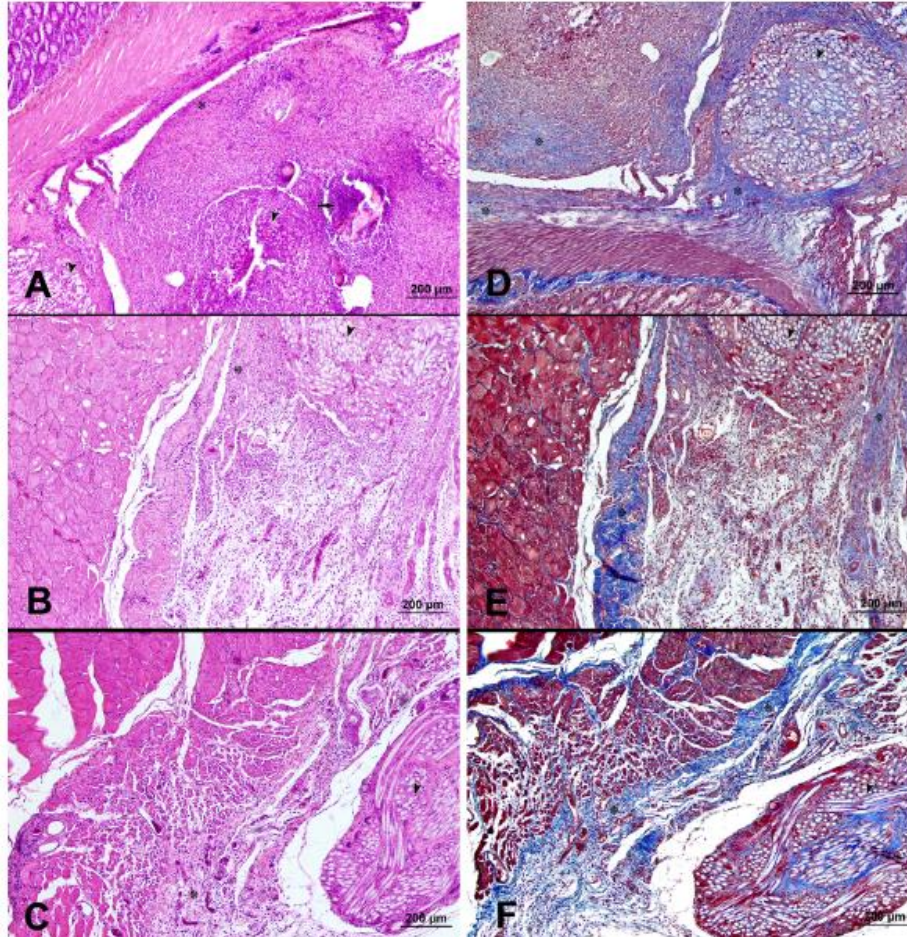
sayısal açıdan yangının meloksikam grubunda daha hafif şiddette olduğu saptandı. Fibrozis en belirgin olarak kontrol grubunda dikkati çekti ($P=0.016$). Tedavi gruplarında ise adezyon bölgelerinde fibrozisin benzer şiddette olduğu saptandı (Şekil 2).

Adezyon bölgesinde her gruba ait TGF- β 1, IL-1, VEGF ve MMP-2 ile pozitiflik gösteren hücre verileri Tablo 3 ve Şekil 3'te verildi. TGF- β 1 salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte sayısal değerlere bakıldığında TGF- β 1 pozitif hücrelerin kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla olduğu belirlendi. İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık sadece IL-1 pozitif hücre sayıları bakımından dikkati çekti ($P=0.016$). Yangısal değişimlerin şiddeti ile paralel şekilde tedavi gruplarına göre IL-1 pozitifliği kontrol grubunda daha fazla idi. VEGF salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte yine sayısal açıdan kontrol grubunda tedavi gruplarına göre daha fazla VEGF pozitif hücre ile karşılaşıldı. MMP-2

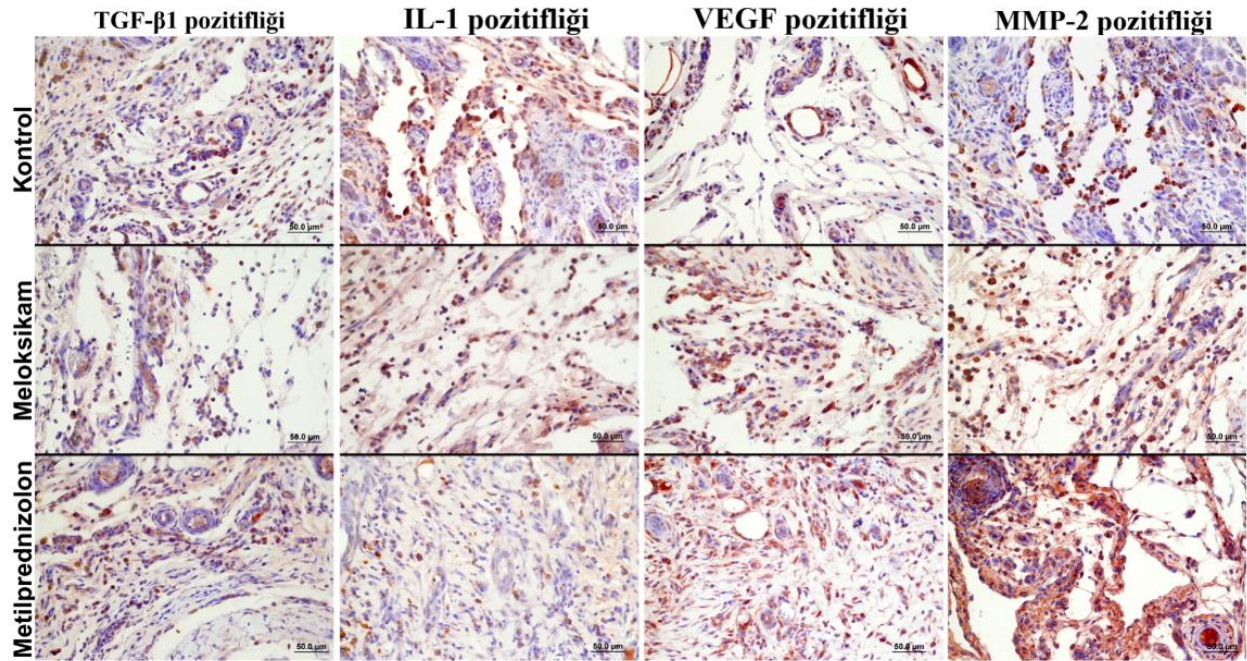
salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Ancak TGF- β 1 ve VEGF salınımlarının aksine sayısal açıdan kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla MMP-2 pozitif hücre bulunduğu saptandı.



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



Şekil 2. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgelerinin mikroskopik görünümü. **A.** Kontrol grubunda adezyon bölgesinin mikroskopik görünümü, süturlerin görünümü (ok başları), mikroapse odakları (ok), şiddetli fibrozis şekillenmiş alan (asteriks). **B.** Meloksikam grubu, suture (ok başı), suture etrafında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize fibrotik alanın görünümü (asteriks). **C.** Metilprednizolon grubu, suture (ok başı), suture ile abdominal kaslar arasında yoğun kapillar damar oluşumları ile karakterize fibrotik alanın görünümü (asteriks). HE x 50. **D.** Kontrol grubunda adezyon bölgesinde suture (ok başı), fibrotik alanlar (asteriksler). **E.** Meloksikam grubu, suture (ok başı), fibrotik alanlar (asteriksler). **F.** Metilprednizolon grubu, suture (ok başı), fibrotik alanların görünümü (asteriksler). MT x 50.



Şekil 3. Kontrol ve tedavi gruplarında adezyon bölgesinde TGF-β1, IL-1, VEGF ve MMP-2 pozitif hücrelerin görünümü. MH x 200.

Tablo 3. Kontrol ve tedavi gruplarında immünohistokimyasal bulgular

| | Kontrol | Meloksikam | Metilprednizolon | P-değeri |
|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| TGF-β1 | 11.60 ± 0.98 | 13.91 ± 0.92 | 13.34 ± 0.96 | 0.092 |
| IL1 | 18.94 ± 0.96 ^a | 15.47 ± 1.14 ^b | 15.32 ± 0.90 ^b | 0.016 |
| VEGF | 17.17 ± 0.85 | 16.10 ± 0.93 | 16.28 ± 1.01 | 0.427 |
| MMP-2 | 14.88 ± 0.84 | 17.82 ± 1.25 | 17.50 ± 1.11 | 0.255 |

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

Tartışma

İntraabdominal adezyonları engellemek için çok sayıda çalışma (6, 8, 12, 21-23) yapılmasına rağmen günümüzde adezyon oluşumunu memnuniyet verecek düzeyde önleyebilen tek başına kullanılacak bir ilaç ya da bir yöntem bulunamamıştır.

İntraabdominal adezyonların önlenmesi için NSAİİ (3-5) ve steroid (6, 7) ilaçların etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte bu tür ilaçların birbiri ile karşılaştırmaları ile ilgili yapılan çalışmalara katkı sağlamak amacıyla, bu çalışmada NSAİİ bir ilaç olan meloksikam ile steroid bir ajan olan metilprednizolon'un ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırmalarının yapılması amaçlanmıştır.

NSAİİ'lardan olan piroksikam (24) ve ibuprofenin (13, 14) intraabdominal adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarda hidrokortizon (25) ve metilprednizolonun (6, 26) adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmektedir.

Sodyum karboksimetilselüloz ile kombinasyon halinde bir steroid antiinflamatuvar olan deksametazonun adezyonların oluşumunu önleyebildiği, enflamatuvar hücrelerin göçünü önlediği ve daha sonra fibroblastların proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (27). Kırdak ve ark. (28) peritoneal adezyon oluşumunu önlemede topikal olarak uygulanan farklı metilprednizolon dozlarının etkinliğinde bir fark olmadığını ve ayrıca steroidlerin peritoneal adezyon oluşumunun azaltılması üzerine etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmadan elde edilen bulguların araştırmacıların (6, 25-27, 29) bildirdikleri ile uyumlu, ancak Kırdak ve ark. (28)'nin bildirdiğinin aksine tedavi gruplarında gözlenen adezyon oluşumunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğunu göstermiştir (Tablo 2). Meloksikam ve metilprednizolon grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemekle birlikte metilprednizolon grubunda gözlenen adezyon

oluşumunun meloksikam grubuna göre az olarak şekillendiği belirlenmiştir. Ayrıca fibrozis en belirgin olarak kontrol grubunda gözlenmekteydi. Bulgular meloksikam ve metilprednizolon'un adezyon önleyici etkileri açık bir şekilde belirlenmiştir.

TGF-β1'in fibroblast proliferasyonunu uyardığı bildirilmiştir (30, 31). TGF-β1 adezyon oluşumu sürecinde önemli bir rol oynar. Bu protein, kollajen sentezini ve interstisyel hücrelerin proliferasyonunu artırır. TGF-β1 postoperatif adezyonların primer patojenik faktörü olarak görülmüştür (32). Yapılan çalışmalarda (33, 34) TGF-β1'in peritoneal adezyon dokularında aşırı ekspresye olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada TGF-β1 salınımı bakımından kontrol ve tedavi grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte TGF-β1 pozitif hücrelerin kontrol grubuna göre tedavi gruplarında daha fazla olduğu saptandı.

Karın yaralanmalarının, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 beta (IL-1β) dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (18, 35). IL-1'in erken yükselmelerinin, insanlarda postoperatif adezyonlar için güvenilir biyolojik belirteçler olduğu rapor edilmiştir (36). Doku yaralanmasından sonra, makrofajlar bölgede toplanır ve peritoneal bölgede adezyona neden olan plazminojen, IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuvar faktörler ile potansiyel olarak artar (37). Fredriksson ve ark. (38) yaptıkları bir çalışmada peritoneal sıvıdaki erken IL-6, IL-1β ve TNF-α konsantrasyonlarının yükselmesinin rat modelinde yapışma oluşumuyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada da yangısal değişimlerin şiddeti ile paralel şekilde tedavi gruplarına göre IL-1 pozitifliği kontrol grubunda daha fazla gözlenmiştir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Durmuş AS. Effect of Seprafilm on prevention of intraabdominal adhesions in rats. *Indian Vet J* 2010; 87: 816-817.
3. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde flunixin meglumine ve mepiramin maleatın etkileri üzerine deneysel araştırma. *Vet Bil Derg* 2007; 23: 41-46.
4. Köklü S. Postoperatif İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Non-Steroideal Antienflamatuvar Grubu Bazı İlaçların Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
5. Kıyaklı E, Köm M, Eröksüz Y, Baydar E. Ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının etkisi. *FÜ Sağ Bil Vet Derg* 2017; 31: 205-212.
6. Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın M.F. Tavşanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sulfoksit (DMSO)'ün etkilerinin araştırılması. *Vet Bil Derg* 2007; 21: 73-79.
7. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1111-1115.
8. Durmuş AS, Yıldız H, Yaman M, Simsek H. The effects of heparin and pentoxifylline on prevention of intra-abdominal adhesions in rat uterine horn models: histopathological and biochemical evaluations. *Revue Med Vet* 2011; 162: 198-203.
9. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *FÜ Sağ Bil Derg* 2005; 19: 51-55.
10. Yıldız H, Durmuş AS, Simsek H, Yaman İ. 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.

11. Öncel M, Kurt N, Remzi FH et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001; 101: 52-55.
12. Durmuş AS, Yıldız H, Yaman I, Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intra-abdominal adhesions in rats: uterine horn models. *Clinics* 2011; 66: 1247-1251.
13. Cięer A. İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde 5-Aminosalisilik Asid (Mesalamine) ile Tenoksikam'ın Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
14. Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983; 34: 219-226.
15. Koç Y, Alkan F, Uyaroęlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselüloz kullanımı. *Turk J Vet Anim Sci* 2003; 27: 965-970.
16. Nair SK, Bhat IK, Aurrora AL. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-853.
17. Celepli S, Kismet K, Kaptanoęlu B. et al. The effect of oral honey and pollen on postoperative intraabdominal adhesions. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 65-72.
18. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd Edition, Hillsdale, NJ, US: Erlbaum, 1988.
19. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175-191.
20. IBM SPSS, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: USA.
21. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001; 18: 206-273.
22. Uysal E, Dokur M, Kırdak T, Kurt A, Karadaę M. Evaluation of the effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on intraperitoneal adhesions. *Turk J Surg* 2018; 34(3): 184-190.
23. Durmuş AS, Han MC. Effect of bovine amniotic fluid on intraabdominal adhesions. *Indian Vet J* 2006; 83: 621-623.
24. Yılmazlar T, Kaya E, Gürpınar E, Emiroęlu H. Efficacy of tenoxicam on intra-abdominal adhesion prevention in a rat model. *J Int Med Res* 1996; 24: 352-357.
25. Avşar FM, Sahin M, Aksoy F, et al. Effects of diphenhydramine HCL and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001; 181: 512-515.
26. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MRB. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidylcholine. *Eur J Surg* 1992; 158: 33-35.
27. Du XH, Liu JQ, Xin K, Liu GH. Dexamethasone and sodium carboxymethyl cellulose prevent postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48(4): 344-348.
28. Kırdak T, Uysal E, Korun N. Karınıçi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008; 14: 188-191.
29. Camcı C, Kırkıl C, Erol F, et al. Hylan GF-20 ve metilprednizolonun laparotomi yapılan ratlarda yapışıklık oluşması üzerine etkileri. *Fırat Tıp Derg* 2015; 20: 15-18.
30. Karaca T, Gözalan AU, Yoldaş O, Bilgin BÇ, Tezer A. Effects of tamoxifen citrate on postoperative intra-abdominal adhesion in a rat model. *Int J Surg* 2013; 11: 68-72.
31. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004; 18: 816-827.
32. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect.* 1999; 1: 1349-1365.
33. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, et al. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 2001; 16: 1291-1300.
34. Hobson KG, DeWing M, Ho HS, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in patients with and without previous abdominal surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1249-1252.
35. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, et al. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1039-1045.
36. Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, et al. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg* 1998; 64: 734-736.
37. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg* 2011; 54: 819-831.
38. Fredriksson F, Christofferson RH, Carlsson PO, Lilja HE. Locally increased concentrations of inflammatory cytokines in an experimental intrabdominal adhesion model. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1480-1484.
39. Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery* 2006; 140(1): 108-112.
40. Villarreal LAH, Fernandez H, Cesin L. Meloxicam decreases the formation of peritoneal adhesions in an experimental surgical model in rats. *Int J Med Students* 2017; 5: 6-13.
41. Lee MH, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci* 2004; 117: 4015-4016.
42. Parsons SL, Watson SA, Brown PD, et al. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg* 1997; 84: 160-166.
43. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of

- vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98: 2572-2579.
44. Christodoulidis G, Tsilioni I, Spyridakis ME, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 serum levels as potential markers of intraperitoneal adhesions. *Journal of Investigative Surgery* 2013; 26: 134-140.
45. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, et al. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions. *Fertil Steril* 2003; 79: 1168-1175.