

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Periton, vaskularize konnektif dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zarıdır. Abdomenin iç yüzünü ve içindeki organları saran periton visseral ve parietal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. İntrauterin hayatta periton, lateral mezodermin somatik ve splanik tabakalara ayrılmasıyla primitif coelomdan gelişir. Gastrointestinal traktın gelişimiyle ayrılan iki kavite vardır. Somatik mezoderm coelomun gövde duvarını kaplarken, splanik mezoderm barsakları örter. Embriyonik gövde duvarı ventrale doğru kapandığında iki coelomik kavite orta hatta birleşir. Arada gelişen barsak her iki kenarda splanik mezodermlle örtülür. Barsağı asan mezodermin çift kat tabakası mezenter olarak adlandırılır. Barsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki coelomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır (Rohr ve McDonald 1986, Sezgin 1996, Hiyama ve Bennion 1997). Periton abdomenin iç yüzeyini, diyafragmatik, retroperitoneal ve pelvik yüzeyleri kaplar ve böylece peritoneal kavite oluşur. Periton ek olarak intraabdominal visserayı da kaplar (Hiyama ve Bennion1997).

Normal şartlar altında peritoneal kavitede az miktarda steril sıvı mevcuttur. Sıvı lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür ve mm³'te 3000'den az hücre içerir. Periton ve mezotelyal hücrelerin salgıladığı sıvı ile abdominal vissera sürtünmeden serbestçe hareket edebilir (Rohr ve McDonald 1986, Hiyama ve Bennion 1997). Periton boşluğundaki sıvıda kompleman, lizozim ve çeşitli hücreler vardır ve bunlar peritonitte önemlidir. Dolaşımdaki monositlerden gelişen çok sayıda peritoneal makrofaj, eozinofil, bazofil ve mast hücreleri bulunur. Bazofil ve mast hücrelerindeki granüllerde ise bol miktarda histamin vardır (Sayek 1997).

Peritonun mezotelyal hücreleri de fibrinolitik etkileri dolayısıyla, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Bu nedenle, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Öte yandan, travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında, mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi çok azalır. Üstelik olumsuz etkilenmiş hücrelerden

çıkan tromboplastinler de pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Sonuçta fibrin yapımı ve fibrinöz yapışıklık oluşumu artar. Dolayısıyla enfeksiyon sınırlanır, fakat fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak abse formasyonuna yol açar. Bu da periton boşluğunun savunma mekanizmalarından birini oluşturur (Hiyama ve Bennion 1997, Sayek 1997). Bakteriyel peritonitin erken dönemlerinde, periton boşluğunu bakterilerden temizleyebilecek üç mekanizma vardır; bu mekanizmalar diyafragmatik lenfatiklerle bakterilerin direkt absorpsiyonu, periton boşluğuna kemotaksis yoluyla göç eden makrofajlar ve polimorfonükleer granülositler tarafından bakterilerin fagositozla yıkımı ve enfeksiyonun apse olarak sınırlandırılması şeklindedir (Alican 1998).

Normalde total peritoneal lenfatik drenajın %30'u diyafragma lenfatikleri ile, %70'i ise parietal periton yoluyla olur. Diyafragmadaki lenfatiklerle drenaj, tendinöz diyafragmadaki lenfatiklerle olur ve bu bakterilerin peritoneal boşluktan uzaklaştırılmasında primer lokal savunma mekanizmasıdır. İkinci uzaklaştırma mekanizması ise; peritoneal makrofajlar tarafından fagositozdur. Dunn ve arkadaşları, hayvanlarda intraperitoneal bakterilerin yarısının, fiziksel olarak diyafragmatik yolla, diğer 1/3'ünün ise makrofajlarca gerçekleştirilen fagositozla uzaklaştırıldığını göstermişlerdir. Bu iki mekanizma muhtemelen bakteriyel kontaminasyondan sonra bakterilerin uzaklaştırılmasında ilk çizgiyi oluşturmaktadır. Bu iki mekanizma gerçekleşmezse daha ileri bakteriyel temizlik için, nötrofil birikimini uyaran inflamatuvar cevap başlar ve enfeksiyonu lokalize eder ya da içine alır (Hiyama ve Bennion 1997, Sayek 1997).

1919 yılında peritoneal iyileşmenin cildin iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir. Peritonda bir defekt oluştuğunda, tüm yüzey eşzamanlı olarak epitelize olmaya başlar. Ciltte ise epidermalizasyon yalnızca yara kenarlarındadır. Yara kenarlarındaki mezotelyal hücrelerin multiplikasyon ve migrasyonu yeniden yapılanma sürecine katkıda bulursa da majör rol oynamaz. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve proliferer olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de küçükleri kadar hızlı proliferer olur. İyileşme sürecindeki bu hız yalnızca dört bir yandan gelişen yeni mezotel sayesinde değil, alttaki konnektif dokunun hızlı differansiyasyonu sayesinde de gerçekleşmektedir (Ellis 1962, Sezgin 1996).

Araştırmacılar arasında mezotelyumun rejenerasyon süresi hakkında bir fikir birliğine varılmıştır. Parietal peritonun iyileşmesi 5-6 günde tamamlanmaktadır. Hem terminal ileumu kaplayan visseral mezotelyumun, hem de parietal peritonun mezotelyal yaprağının reepitelizasyonu 5-8 gün sürmektedir (Ellis 1962, DeCherney ve diZerega 1997).

1.2. İntraperitoneal Adezyonlar ve Önemi

Postoperatif intraabdominal adezyonlar hem beşeri hem de veteriner hekimlikte, hekimlerin çekindikleri bir komplikasyondur. Postoperatif adezyonlar, cerrahlar için reoperasyon durumlarında; batın içine ulaşım süresinin artması, abdominal kavitede eksplorasyonun zorlaşması ve organlarda oluşturulan yaralanmalar nedeni ile önemli bir sorundur. Adezyon oluşumu ve komplikasyonlarının tedavisinin ABD’de 1998 yılındaki maliyeti 1.6 milyar dolardır. Adezyonlara bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik yalnız A.B.D’de yılda 400.000 adezyolizis operasyonu uygulanmaktadır (Dinsmore ve ark 2000, Johns ve ark 2003, Öncel ve ark 2004).

Özellikle abdominal operasyonlardan sonra şekillenen adezyonların kronik abdominal ve pelvik ağrıya, ince barsaklarda obstruksiyonlara, reoperasyonlara, üreme sisteminde infertiliteye neden olması operatörlerin dikkatini çekmiş, sorunun giderilmesi için pek çok medikal ve operatif yöntemler geliştirilmiştir (Ryan ve Sax 1995, Kotan ve Gül 1998, Reissman ve Spira 2003, Wang ve ark 2003, Belge ve ark 2005, Kılıç 2005).

Pelvik ve abdominal operasyonların % 90’ından fazlasında abdominal adezyonlar oluşur. Tüm ince barsak obstruksiyonlarının % 26-74’nü ve dişilerde infertilite nedenlerinin % 15-20’sini intraabdominal adezyonlar oluşurmaktadır. Yine bütün abdominal operasyonların % 2-4’ünde adezyona bağlı ileus şekillenmektedir. İkinci kez abdominal operasyon geçiren hastalarda adezyon oluşum riski ise % 93 oranında artmaktadır (Özçelik ve Yurdakul 2006).

Patolojik oluşumlar olarak değerlendirilen intraabdominal adezyonlar hem insanlarda hem de hayvanlarda abdominal operasyon geçirenlerin % 51 ile % 93'ünde bildirilmiştir (Baxter ve ark. 1989, Dijkstra ve ark. 2000). Bu adezyonlar, bazı durumlarda mekanik ya da fonksiyonel intestinal obstrüksiyona, volvuluslara ve infertiliteye neden olabilirler. Atlarda postoperatif morbidite ve mortalitenin en yaygın nedeni olarak bilinen intestinal obstrüksiyon ve inkarserasyonlar intraabdominal adezyonların bir sonucudur (Mueller ve ark. 2000, Kılıç 2005).

Postoperatif intraabdominal adezyonlar, cerrahi sonrası dönemde sık karşılaşılan bir problem olarak günümüzde önemini halen sürdürmektedir. İntraabdominal adezyonlar postoperatif morbiditenin de belirgin bir nedenidir. Birçok hastada intraabdominal adezyonlar asemptomatik olsa da, ince barsak obstrüksiyonu, fistül gelişimi, kronik abdominopelvik ağrı, kadınlarda infertilite, üreteral obstrüksiyon ve operasyon süresinin uzaması, postoperatif kanama ve artmış barsak perforasyonu riski nedeniyle reoperatif cerrahide ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Adezyonlar abdominopelvik cerrahinin kaçınılmaz sonuçlarıdır (Liebman ve ark 1993, Costain ve ark 1997, Canbaz ve ark 1999, Saed ve ark 2003, Vrijland ve ark 2002, Belge ve ark 2005).

Menzies(1992), intraabdominal cerrahi prosedürün uygulandığı %79 ile %93 hastada intraabdominal adezyon geliştiğini bildirmiştir. Literatürde bu oran, 2/3 veya %70 şeklinde verilirken, aynı hastada birbirini takip eden ameliyatlardan sonra %93'e kadar ulaşmaktadır (Ersoy ve ark 1992, Burns ve ark 1996, Vrijland ve ark 2002). Açık jinekolojik girişimler için bildirilen adezyon gelişim oranı da benzer şekilde %90'dır (Bowes ve ark 1999, Hellebrekers ve ark 2000). Bir çalışmada, 10 yıllık bir periyotta çeşitli nedenlerle yapılan tüm hastane başvurularının %5.5'inin adezyona bağlı olduğu bildirilmiştir (Herrick ve ark 2000). Gerçekleştirilen laparatomilerin %3'ü ise adezyonların yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle yapılmaktadır (DeCherney ve diZerega 1997). İntraabdominal adezyonların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyonlardır. Bu durum genel cerrahi kliniklerine başvuran hastaların %1-3'ünde görülür (Erkol ve ark 1993). Birçok araştırmada da intestinal obstrüksiyonların %54-74'ünün adezyonlara bağlı geliştiği bildirilmektedir (Erdener ve ark 1989, Ersoy ve ark 1992). Adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon en sık pediatrik yaş grubunda görülür. Laparotomi yapılan yeni doğanların %8'i gelecekte bu nedenle relaparotomi geçirir (DeCherney ve diZerega 1997).

Adezif obstrüksiyon hastaların 1/3'ünde ilk ameliyattan sonraki bir yıl içerisinde, geriye kalanlarda ise 20 yıl gibi uzun bir periyod içerisinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (DeCherney ve diZerega 1997, Alican 1998). Adezif intestinal obstrüksiyon gelişen hastaların %5-21'inde daha sonra adezif obstrüksiyon tekrar gelişir (Alican 1998, Parlak 2002). Adezyon nedeniyle obstrüksiyon gelişen hastalar için mortalite oranını Nemir ve Perry %6 , Raf ise %8 olarak bildirmiştirBu oran literatürde ise %15 gibi yüksek bir rakam olarak göze çarpmaktadır (DeCherney ve diZerega 1997).

Menzies (1992), adezyonların yaklaşık % 80-90 oranında cerrahi işlemler sonrası, % 5-20 oranında inflamatuvar reaksiyonlar sonrası ve % 2-5 oranında ise kongenital olarak oluştuğunu bildirmektedir. Baxter ve arkadaşları (1989), atlarda yaptığı çalışmada basit laparotomiden sonra % 67, multipli laparotomiden sonra % 93 oranında adezyonların şekillendiğini; atlarda abdominal operasyonlardan sonra şekillenen adezyonların ince barsak obstrüksiyonlarına neden oldukları ve yinelenen kolik devrelerinde mutlaka cerrahi girişimi ya da ötenaziyi zorunlu kıldığını bildirmektedir.

1.3. İntraperitoneal Adezyonların Nedenleri

Menzies (1992), adezyonların yaklaşık % 80-90 oranında cerrahi işlemler sonrası, % 5-20 oranında inflamatuvar reaksiyonlar sonrası ve % 2-5 oranında ise kongenital olarak oluştuğunu bildirmektedir. İntraabdominal adezyonların nedenleri kongenital ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır.

1.3.1 Kongenital Nedenler

Kongenital olarak oluşan adezyonlar barsak lümenini tıkayarak obstrüksiyonlara, lümenli organların etrafını saran kordonvari yapışmalarla stenozlara ve dışilerde

infertiliteye neden olurlar. Ayrıca oluşan kongenital adezyonlar iki veya daha fazla organın birbirine yapışmasını sağlayarak organların işlevlerinde çeşitli bozukluklara neden olurlar (Lindenberg ve ark 1985, Avşar ve ark 2001, Karabulut ve Durgun 2001, Reissman ve Spira 2003).

1.3.2 Edinsel nedenler

Edinsel nedenler yangısal ve postoperatif nedenler olmak üzere ikiye ayrılır.

1.3.2.1. Yangısal nedenler

Sığırılarda intraabdominal adezyonların başlıca nedeni retikulitis travmatikadır (Durgun ve ark 1997). Yine trokar uygulamaları, çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan lokal veya diffüz peritonitis, hatalı ve steril olmayan şartlarda yapılan periton içi enjeksiyonlar, göbek kordonu enfeksiyonu, karın duvarı kontüzyonları, fıtıklar ve çeşitli generalize enfeksiyonlar sonucu adezyonlar oluşmaktadır (Lindenberg ve ark 1985, Karabulut ve Durgun 2001, Özçelik ve ark 2003, Reissman ve Spira 2003 Nagle ve ark 2004).

1.3.2.2. Postoperatif nedenler

Operasyon esnasında abdominal ve pelvik organlara mekanik travmanın fazla olması, peritoneal ve serozal defektlerin dikilmesi, organların operasyon sırasında kuruması, serozal yüzeylerin kuru gazlı bezle silinmesi, periton boşluğundaki kan ve yangısal sıvının boşaltılmaması, damarlardaki lezyonlar, doku ezilmesi, periton ve serozal yüzeylerde oluşan defektler, dikişlerin sıkı uygulanmasına bağlı olarak veya diğer nedenlerden dolayı dokuda iskemi oluşması, postoperatif enfeksiyon, yabancı cisimler (iplik parçası, operasyon eldivenindeki pudra, mide-barsak içeriği) adezyon oluşumuna neden olurlar (Pagidas

ve Tulandi 1992, Alabaz ve ark 1994, Avşar ve ark 2001, Nagle ve ark 2004, Belge ve ark 2005) .

Baxter (1989), atlarda yaptığı çalışmada basit laparotomiden sonra % 67, multipli laparotomiden sonra % 93 oranında adezyonların şekillendiğini; atlarda abdominal operasyonlardan sonra şekillenen adezyonların ince barsak obstruksiyonlarına neden oldukları ve yinelenen kolik devrelerinde mutlaka cerrahi girişimi ya da ötenaziyi zorunlu kıldığını bildirmektedir.

1.4. Adezyon Oluşumu ve Fiziopatolojisi

Adezyonlar; seroza ile çevrili normalde birbiri ile birleşmeyen meydana gelen yangısal yanıtı takiben iki yada daha fazla yüzeyler arasında meydana gelen anormal birleşmelerdir (Menzies 1992, Alkan ve ark 1994, Kotan ve Gül 1998, Karabulut 2001). Postoperatif intraabdominal adezyonların en önemli nedenlerini doku işlemisi, serozal yaralanmalar, enfeksiyon ve yabancı cisimler oluşturur (West ve ark 1996, Hellebrekers ve ark 2000, Karabulut ve Durgun 2001, Sousa ve ark 2001).

Abdominal boşluğun iç duvarı emilim kabiliyeti yüksek geçirgen bir zar olan periton ile kaplıdır. Abdomendeki organların serozal yüzeyleri ise yine peritonun visceral yaprağı ile sarılıdır. Bu durum normalde abdomendeki organlarla, abdominal duvar arasında temas halinde yapışmayı engelleyici bir bariyer oluşturur. Bu bariyerde özellikle iç organların serozal yüzeyinde bir hasar şekillenmesi durumunda fibrinözden fibröz kadar değişen özelliklerde, iç organlarla periton arasında yapışmalar şekillenebilmektedir. Bu yapışmalar fibrinöz yani reversibl karakterde ise fibrinolitik aktivite ile birkaç gün içinde yıkımlanır ve yok edilir. Fibrinöz adezyonlar 3 günden fazla yıkımlanmadan kalırsa fibröz adezyonlara dönüşür. Klinik olarak esas problem teşkil eden fibröz adezyonlardır. Ancak fibrinöz adezyonların da fibröz adezyonlara dönüşme ihtimali nedeniyle üzerinde durulmalıdır (Holtz 1984, Rosin 1985, Baxter ve ark 1989).

Peritoneal kavitedeki herhangi bir inflamatuvar olay bölgesel mezotelyal hücrelerin kaybı ve lokal peritoneal hasarla sonuçlanır. Mezotelyal sıralanmadaki defekt, yandaş mezotelyal hücrelerin göçü ile onarılır. Peritoneal defektler her alanda eş zamanlı olarak iyileşir. Geniş bir peritoneal defekt küçük bir defektle benzer zamanda, genellikle 3-5 günde iyileşir. Peritoneal reformasyonun başlama zamanı 48.-72. saatler arasındadır; ancak bu olay farklı yaralanma tiplerinde farklı sürelerde gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada elektrokoter kullanılan tavşanlarda bu olay üç haftalık çalışma boyunca gözlenmemiştir. Periton kenarlarını yaklaştırmamanın peritoneal reformasyonu hızlandırmadığı, aksine kenarları yaklaştırmak için sütür kullanılmayan temiz peritoneal yaralanmaların, yoğun inflamasyon gerçekleşmeden hızlı reperitonealize olduğu gerçeği saptanmıştır. Peritoneal yapılanma genellikle adezyon formasyonu olmadan hızlı bir şekilde gerçekleşir. Göç eden mezotelyal hücrelerin kökeni şüphelidir; submezotelyal kök hücrelerden gelişebilir (Elkins ve Ark 1987, DeCherney ve diZerega 1997, Zhang ve ark 2002).

Ellis (1965), ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, parietal peritondaki defektin fibrin matriks içerisinde monosit, histiosit ve polimorf hücreli lökositten zengin bir inflamatuvar eksudatla dolduğu ve 72 saat içerisinde bu hücrelerin yok olarak aşırı bir fibroblastik aktiviteyle beraber yeni bir mezotel geliştiğini bildirmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada ise peritoneal iyileşme sürecinin iki fazlı olduğu belirtilmiştir. Birinci faz polimorf nükleer lökositler, yüzey fibrini, eksüdasyon ve submezotelyal nekrozdan oluşan erken inflamatuvar hücre göçüyle karakterize iken, ikinci faz ise fibroblast, kollajen, plazma hücreleri, makrofaj ve yabancı cisim granülomlarından oluşan gecikmiş inflamatuvar reaksiyona benzer (Elkins ve Ark 1987).

Ryan ve arkadaşları (1995), elektron mikroskop kullanarak ratlar üzerinde parietal ve visseral peritonun rejenerasyonunu incelemiştir. Buna göre; yaralanmadan 12 saat sonra ortamda fibrin ağları içerisine gömülü polimorf nüveli lökositler, 24.-36. saatler arasında ise makrofajların hakim olduğu hücrel bir infiltrat göze çarpar. 2. günde yara yüzeyinin büyük bir kısmında, sağlam bir fibrin ağıyla desteklenen tek sıralı makrofajlar ve ek olarak yara tabanında da az sayıda mevcut olan primitif mezenkimal hücreler ve küçük mezotelyal hücre kümeleri bulunur. Yaralanmanın 3. gününde primitif mezenkimal hücre sayısı artmasına rağmen, hala makrofajlar en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. 4.günden

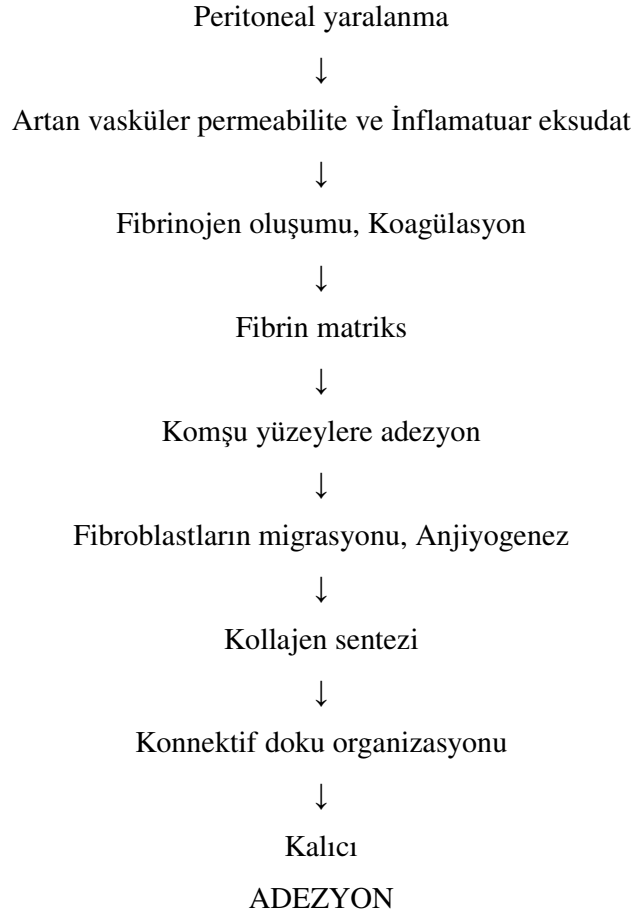
itibaren primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle kontakt kurarlar. Bazı bölgelerde yüzey iyileşmesi tek sıralı mezotelyal hücrelerle tamamlanır. 5.-6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır ve 7. günde mezotelyal hücrelerin altında parietal peritonu döşeyen bazal membran gözlenir. 8. günde ise devamlı bir mezotelyal katman yara yüzeyini kaplar (DeCherney ve diZerega 1997).

Baillie, Cruveilhier, Rokitansky, Paget ve Treves, akut peritonit sırasında koagüle lenften gelişen geçici fibrinöz yapışıklıkların bir süre sonra kalıcı fibröz adezyonlara dönüşebileceğini göstermişlerdir. Yine operasyon esnasında ve postmortem incelemelerde, cerrahlar sık operasyon, inflamasyon veya travmayı takip eden ilk birkaç saat içerisinde intestinal serozayı birbirine ve diğer abdominal visseraya yapıştıran erken fibrinöz adezyonlarla karşılaşmaktadırlar (Ellis 1971).

Postoperatif adezyon formasyonu travmatize olan bölgedeki küçük venüllerden hücrel elemanlar ve fibrin eksüdasyonu ile karakterize bir inflamatuvar eksüdatif reaksiyonla başlar (Golan ve ark 1990, Reed ve ark 2002, Saed ve ark 2003). Başlangıç aşamaları herhangi bir inflamatuvar cevaptaki gibidir; lokal ödem, hiperemi, etkilenen alana histamin, kinin ve diğer vazoaaktif maddelerin salınımını içerir (Tito ve Sarr 1996, Zhang ve ark 2002). Araşidonik asit, sitokinler, nitrik oksit ve oksijen kökenli serbest radikaller gibi inflamatuvar mediatörler de postoperatif adezyon formasyonuna katılabilirler (Galili ve ark 1998). İnflamasyon aşamasında oluşan fibrinöz eksudat, homeostatik sürecin bir parçası olarak doku onarımında rol oynadığı gibi, diğer yandan inflamasyon ve ameliyat öncesi durumu yaratabilmek için bu eksüdanın çözülmesi gerekmektedir. Çünkü fibrinöz eksudat ile serozal yüzeyler arasında, daha sonra organize olarak fibröz bantları oluşturacak gevşek fibrinöz köprüler oluşmaktadır. Normalde iyi oksijenize olan mezotelyal hücreler, akut hasar sonrası gelişen fibrin pıhtılarını eriten plazminojen aktivatörünü üretirler. Bu aşama fibrinolitik sistemin bir parçasıdır (Ellis 1962, Dunn ve ark 1991, Kenedy ve ark 1996, Alican1998). İnflamatuvar cevap sonrası gelişen fibrinöz adezyonların fibröz adezyonlara dönüşümünün bir belirleyicisi fibrinolizin lokal hızıdır. Eğer bu fibrinöz eksudat hızla resorbe edilirse adezyon formasyonu olmaz. Şayet lokal çevre fibrinolizi sağlayamaz ise fibroblastların ortama girmesi ile matür fibröz adezyonları oluşturacak kollajen liflerin iskeleti hazırlanır (Erkol ve ark 1993, Tito ve Sarr 1996, Gilroy ve ark 1998, Alican1998). Deneysel yaralanmalarda 3. günde fibrinolitik aktivite minimal bulunurken, 8. günde ise

normalin üstünde bir seviyede saptanır. Hipoksi gibi faktörlerin etkisi altında fibrinöz adezyonlar fibroblastlarla kuşatılır ve anjiyogenez ile kollajen sentezi uyarılır. Olgunlaşan fibröz adezyonlar 10. günde görülürken, peritoneal hasarı takip eden 2.-3. haftalarda maksimum düzeye erişir (Çizelge 1), (Elkins 1962, Solomkin ve ark 1999).

Çizelge 1: Adezyon histogenezi



Milligan ve Raftery, ratlardaki adezyon formasyonunun histolojik ve morfolojik özelliklerini tanımlamışlardır. Adezyon formasyonu tıpkı koagülasyon mekanizmasında olduğu gibi fibrin matriksle başlamaktadır. Bu matriks adezyonlar için bir çekirdek vazifesi görmektedir. 1.-3. günlerde adezyon, fibrin matriks içerisine gömülü değişik hücrelerden oluşurken; zamanla yerini makrofaj, fibroblast ve dev hücreler içeren vasküler bir granülasyon dokusuna bırakır. 4. günde fibrinin büyük kısmı yok olurken ortamda fibroblast ve kollajen hakimiyeti olur. Sonrasında az sayıda fibroblast ile esas olarak

makrofajlar fibrin matriksin içerisinde yoğun olarak bulunur. 5. günde fibrin ağı genellikle organize olmuştur. Kollajen demetleri fibroblast ve mast hücrelerini içerir. Ek olarak endotelial hücre içeren küçük vasküler kanallar görülür. 5. ve 10. günler arasında kollajen depolanması ve organizasyonu ilerledikçe adezyon içerisinde kollajenin sıralanması görülür. 2. hafta sonunda fibroblastlar adezyon içerisinde az sayıdadır. Yaralanma sonrasındaki 1.-2. aylarda kollajen fibrilleri, fibroblast ve makrofajlarla ayrılan demetler halinde organize olur. İlerleyen dönemde adezyonlar fibröz bantlar halini alırlar. Adezyonların morfolojisinin peritoneal kavite içerisindeki pozisyonla ve hastanın altta yatan patolojisiyle ilgisi yoktur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve deneysel cerrahinin gündeme gelmesiyle adezyon oluşumunda rol oynayan hücrelerin çeşitliliğinde artış görülmüştür (DeCherney ve diZerega 1997, Herrick ve Ark 2000).

Periton, seroza yada her ikisinin birden yaralanmalarında, serosanguinöz özellikte sıvı eksudasyonunun olduğu yangısal bir cevap meydana gelir. Bu sıvı fibrinojen bakımından zengindir. Fibrinojen trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Oluşan eksudat birkaç saat içinde pıhtılaşır. Fibrinöz adezyon adını alan bu yapışmalar normal şartlarda 48-72 saat içinde fibrinolitik aktivite ile yıkımlanır ve absorbe edilir (reversibl adezyon). Fibrinöz adezyonlar, üç gün yada daha fazla bir süre yıkımlanmadan kalırsa, fibroblastik proliferasyon ve kapillar damarların gelişmesi ile fibröz adezyon (irreversibl adezyon)'a dönüşür (Holtz 1984, Rosin 1985, Baxter ve ark. 1989). Mesotelial hücrelerde ve submesotelial kan damarlarında bulunan plasminojen aktivatörleri, fibrinolisisi aktif halde tutarak adezyon oluşumunu engellerler (Thompson ve ark. 1989, Falk ve ark. 2001). Mesotelial hücrelerin kaybının olduğu lokal bölgelerde, doku plasminojen aktivatörleri deprese olduğu için yetersiz fibrinolisise bağlı olarak adezyon şekillenir. Plasminojen aktivatörleri eksudatta bulunan plasminojen (profibrinolisin)'i plasmin (fibrinolisin; spesifik fibrinolitik enzim)'e çevirirler. Plasmin de fibrini parçalayarak adezyon oluşumunu engeller (İvarsson ve ark. 1998, Falk ve ark. 2001). Dolayısı ile peritonun yangı ve yaralanmaları ile abdominal manipülasyonlarda baskılanmış plasminojen aktivatörleri adezyon oluşumuna predispozedir (Falk ve ark 1998).

1.5. İnteraabdominal Adezyonların Derecelendirilmesi

İnteraabdominal adezyonların derecelendirilmesinde farklı bir çok skala kullanılmaktadır. Nair ve arkadaşları (1974) tarafından tanımlanan klasifikasyonla adezyonlar kantitatif olarak aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir (Çizelge 2).

Çizelge 2. Makroskopik adezyon derecelendirmesi, (Nair ve Ark 1974)

	Derece 0	Adezyon yok.
Belirgin Olmayan Adezyon	Derece 1	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında tek bir adeziv bant.
Belirgin Adezyon	Derece 2	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında iki adeziv bant.
	Derece 3	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında ikiden fazla adeziv bant veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal serozaların yapışıklığı.
	Derece 4	Visseranın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması.

1.6. İnteraabdominal Adezyonların Önlenmesi İçin Yapılan Uygulamalar

İnteraabdominal adezyonların sayısı ve ciddiyetinin azaltılması ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranının düşürülmesi için ilk olarak yapılması gereken dikkatli ve özenli bir cerrahidir (Likakos ve ark 2001). Bu amaca yönelik olarak;

- Cerrahi prosedür sırasında doku iskemisine yol açılmamalıdır. Periton boşluğu içerisinde devitalize ve iskemik dokular bırakılmamalıdır. Çünkü iskemik doku varlığı adezyon formasyonunu uyarmaktadır.
- Tüm personelin eldivenindeki nişasta pudrası ortamdan uzaklaştırılmalı ve bununla birlikte gazlı bez parçası, pamuk lifi, doku artıklarının ve gastrointestinal içeriğin batın boşluğu içerisinde kalması önlenmelidir. Bu şekilde yabancı cisimlere bağlı olarak gelişebilecek granümatöz inflamasyon insidansı da azaltılmış olur.

- İyi hemostaz sağlanmalıdır. En az serozal travmaya neden olacak şekilde nazik manipulasyonla hareket edilmeli, kaba enstrümanlarla ve gazlı bezlerle zedelenmeye yol açmamalıdır.
- Gereğinden fazla dikiş materyali kullanılmamalı ve mümkünse az reaksiyon verenler tercih edilmeli ve bu şekilde travmaya bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyon artırılmamalıdır.
- Dokuların kuruması engellenmelidir. Bunun için sık irrigasyon ve ıslak sponge kullanılır. Bunlar aynı zamanda pudra ve buna benzer yabancı cisimlerin yol açacağı yabancı cisim reaksiyonunu önler (Ellis 1962, Grame ve ark 1971, Tito ve Sarr 1996, Soybir ve ark 1998, Alican 1998, Garrard ve ark 1999, Gimbel ve ark 2001, Parlak 2002).

Ayrıca geleneksel yöntemlere alternatif olarak yapılmakta olan laparoskopik cerrahinin daha az oranda adezyona neden olduğu belirtilmektedir (Garrard ve ark 1999) .

Her ne kadar önlemler alınsa da kuruma, iskemi, termal hasar, enfeksiyon ve yabancı madde varlığı gibi etkenler sonucu oluşan peritoneal travma, adezyon formasyonu için uyarıcı sayılmaktadır. Bu uyarıcıların çoğu cerrahinin engellenemeyen sonuçlarıdır (Kenedy ve ark 1996).

Buna bağlı olarak cerrahi manipulasyon travmasını yok etmenin zorluğu nedeniyle vücudun bu uyarıcılara cevabının durdurularak adezyon formasyonunun sıklığını azaltmak için birçok yöntem denenmiştir (Baxter ve ark 1989, Djikstra ve ark 2000).

Abdominal adezyonların sıklığını azaltmaya veya önlemeye yönelik yöntemler tarihsel olarak Ellis tarafından dört, Boys tarafından ise beş ana grupta toplanırken zamanla bu grupların sayısı da arttırılmıştır (Ellis 1971, Hellebrekers ve ark 2000,). Bunlar;

- Proteolitik enzim kullanarak veya kullanmadan periton lavajı ile fibrinöz eksüdanın uzaklaştırılması; bu amaçla tripsin, pepsin, papain, hiyalüronidaz, streptokinaz, streptodornaz kullanılmıştır (Ellis 1971, Tito ve Sarr 1996, Galili ve ark 1998, Hellebrekers ve ark 2000). Fibrin birikintileri yapışıklık oluşumunun bir parçasıdır. Bu nedenle fibrinolitik ajanların kullanılması iyi bir fikir gibi görünmektedir. Ancak fibrinolitik kullanımı yara iyileşmesini bozarken, kanamaya da yol açabilir. Köksal ve arkadaşları (2000), ratlarda tek doz 50.000 IU intraperitoneal streptokinaz kullanarak yaptıkları çalışmada; intraperitoneal tek doz 50.000 IU streptokinaz kullanımının kanama, yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlara neden olmadan yapışıklık gelişimini engellemede etkili olduğunu bulmuşlardır.
- Fibrin depolanmasının antikoagülan veya antiinflamatuvarlar kullanılarak önlenmesi; bu amaca yönelik sodyum sitrat, heparin, dikumarol, dekstran solüsyonlarının yanısıra, inflamatuvar cevapta rol alan hücrelerin bazı aşamalarda inhibisyonu ve yine eikosanoidler veya serbest oksijen radikallerinin blokajı ile inflamatuvar cevabın engellenerek fibrinöz eksüdasyonun önlenmesi için meklofenamat, tolmetin, ibuprofen, nimesulid, oksifenbutazon, kortikosteroid, aspirin, disodyum kromoglikat, metilen mavisi, Mn-desferoksamin, allopürinol, verapamil, nifedipin, mannitol, pentoksifilin, katalaz, E vitamini kullanılmıştır (Hellebrekers ve ark 2000, Ellis 1971, Steinleithner ve ark 1988, Erdener ve Ark 1989, Rogers ve ark 1992, Liebman ve ark 1993, Çağlıküleççi ve ark 1993, Hemadeh ve ark 1993, Cofer ve ark 1994, Golan ve ark 1995, Soybir ve ark 1998, Buckenmaier ve ark 1999, Güvenal ve ark 2001,).
- Yüzeylerin çeşitli metodlarla ayrılması ve komşu barsak serozaları arasındaki uzamış temasın önlenmesi için çeşitli ajanlarla barsak peristaltizminin stimülasyonu; yüzeylerin birbirinden ayrılması için sodyum karboksimetilsellüloz, NO, karboksimetilsitozan, gore-tex, hyskon, povidon, oksidize rejenere sellüloz, amniyotik zar, yağlı ipek, gümüş folyo, dekstran 40, serbest omentum greftleri, peristaltizmin arttırılması için ise prostigmin ve pantotenik asit kullanılmıştır (Ellis 1971, Kapur ve ark 1972, Liebman ve ark 1993, Erkol ve ark 1993, Kenedy ve ark 1996, Costain ve ark 1997, Galili ve ark 1998, Hellebrekers ve ark 2000, Sonmez ve ark 2000)

- Peritoneal onarımın erken fazında doku karşılaşmasını sınırlandırarak adezyon formasyonunun önlenmesi; zeytinyağı, sıvı parafin, oksijen enflasyonu, salin, lanolin, konsantre dekstroz solüsyonları, amniyon mayii, makromoleküler solüsyonlar, silikon, polivinil pirolidin, ekzojen fosfolipidler gibi ajanlar da bu amaç için uygulanmıştır (Ellis 1971, Tito ve Sarr 1996, Falk ve ark 1998, Canbaz ve ark 1999, Hellebrekers ve ark 2000, Zhang ve ark 2002)
- Fibroblastik proliferasyonun çeşitli ajanlarla inhibisyonu; antihistaminikler, antienflamatuarlar, steroidler, sitotoksik ajanlar da bu amaç için kullanılmıştır. Lokal peritoneal yaralanmayla azalan peritoneal fibrinolitik aktivitenin rekombinan doku plazminojen aktivatörleriyle artırılması. Kollajen depolanması ve anjiyogenezi önleyen ajanların kullanımı gibi yöntemler denenmiştir (Ellis 1971, Hemadeh ve ark 1993, Tito ve Sarr 1996, Hellebrekers ve ark 2000, Zhang ve ark 2002)

Adezyon formasyonunun önlenmesindeki tüm bu pratik denemelerde yetersiz veya sınırlı sayıda başarı elde edilmiş ve bu durum tarihi gelişim esnasında cerrahların adezyonların anatomik formasyonunu kontrol etmeye çalışmalarını sağlamış ve cerrahları bu sayede gelecekteki mekanik intestinal obstrüksiyon gelişimini önlemeye götürmüştür. Bu amaçla kullanılan en basit teknik omentumun barsaklar ve kapatılan batın duvarı arasında yerleştirilmesi olmuştur. Fakat omentumun barsak serozası arasında oluşabilecek adezyonları engelleyememesi, bu yöntemin yetersiz bulunmasına neden olmuştur. Yine ilk olarak Wichmann'ın geliştirdiği ve Noble tarafından modifiye edilerek kullanılan ve daha sonra da Child ve Philips tarafından barsak yerine transmezenterik dikişler konularak yapılan barsak plikasyon teknikleri de, avantajlarının yanı sıra oluşan fistüller, uzamış postoperatif ileus, karın ağrısı ve yapılacak reoperasyonda operatif zorluklar ortaya çıkarmıştır. Ek olarak gastrostomi, enterostomi veya çekostomi ile veya transanal yolla barsaklara yerleştirilecek uzun tüpler kullanılarak dikiş içermeyen internal plikasyonlar da uygulanmıştır. Fakat hangi yöntemin hangi hastalara uygulanacağı gibi bir soru da bu yöntemlerle beraber karşımıza çıkmaktadır (Tito ve Sarr 1996, Alican 1998, Gazioğlu 2001, Parlak 2002)

Oluşumundan birkaç ay geçmiş adezyonların ilaçlarla sağaltımı mümkün değildir. Ancak elle ayırma veya kesip ayırma yararlı olabilir. Adezyonlar 10-15 günlük bir dönemde oluşmuş ve kollajen demetleri şekillenmemiş ise ilaçlarla sağaltım bir dereceye kadar etkili olabilir (Karabulut ve Durgun 2001, Koç ve ark 2003, Wang ve ark 2003).

Oluşan adezyonların ortadan kaldırılmasının en radikal yolu laparotomik ve laparoskopik adezyolizistir. Laparoskopik adezyolizis, adezyonların ortadan kaldırılmasında laparotomiye göre uygulama kolaylığı ve tekrar adezyon oluşumunun minimal düzeyde olması nedeniyle tercih edilmektedir (Borzellino ve ark 2004, Koç ve ark 2003, Okamoto ve ark 2002). Ayrıca laparoskopik adezyolizisin, daha az postoperatif ağrı, intestinal fonksiyonların daha kısa sürede geri dönmesi, hospitalizasyon ve normal aktiviteye geri dönme süresinin daha kısa olması ve yara komplikasyonlarının daha az şekillenmesi gibi avantajları da vardır (Koç ve ark 2003, Okamoto ve ark 2002, Ryan ve ark 1995). Laparoskopik cerrahi yöntemler kullanılarak, makasla diseksiyon, akuadiseksiyon, elektrocerrahi ve lazerle adezyolizis gerçekleştirilmektedir (Ryan ve ark 1995, Okamoto ve ark 2002, Koç ve ark 2003, Wang ve ark 2003).

Sonuç olarak; operasyon esnasında minimal invaziv tekniklerin kullanılması, serozal yüzeylerin kurutulmaması, iskemik ve nekrotik kısımların uzaklaştırılması, eğer olası ise, laparotomik girişimler yerine laparoskopik girişimlerin tercih edilmesi, asepsi ve antisepsi kurallarına uyulması, kortikosteroidler, antihistaminikler, antikoagulant maddeler, proteolitik enzimler ve yüksek moleküler ağırlıklı solüsyonların kullanımı gibi önlemler alınarak adezyon riski en az düzeye indirilebilir.

Eğer cerrahi tekniklerle adezyonların sağaltımı yapılacak ise, ikinci bir operasyonun adezyon oluşumunu artıracığı göz önünde bulundurularak, hem laparotomik hem de laparoskopik adezyolizis işlemlerinden sonra adezyon oluşumunu engelleyici önlemlerin alınması gerekmektedir.

1.7. NSAID Grubu İlaçların İntraabdominal Adezyonları Önlemedeki Rolü

Yangı, çeşitli zararlı etkenlere karşı organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel reaksiyonların tümüne verilen isimdir. Yangı, bakteri, virus gibi canlılar, mekanik travmalar, sıcak ve soğuk gibi fiziksel etkenler, asit ve alkali gibi kimyasal maddeler ile çeşitli immünolojik reaksiyonlara karşı yanıt olarak oluşur (Köküslü 1996).

Yangı yanıtı, vazoaaktif aminler, kalikrein-kinin ve kompleman sistemini içeren plazma faktörleri, araşidonik asit siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolu metabolitleri, lökosit maddeleri ve lenfokinler gibi yangı mediyatörlerinin aracılık ettiği damarsal ve hücrel olayları içermektedir (Abacıoğlu 2000).

Yangıda rol oynayan başlıca hücreler nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerdir.

Yangı süreci sırasında birçok kimyasal madde sentezlenir ve salıverilir. Bu maddelerin başlıcaları vazoaaktif aminler, plazma faktörleri, araşidonik asitin siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolitleridir (Abacıoğlu 2000).

Vazoaaktif aminler histamin ve serotonin olup yangı sürecindeki hemodinamik ve damarsal değişikliklerden sorumludur (Abacıoğlu 2000).

Plazma faktörleri olarak kallikrein-kinin sistemi ve komplement sistemi yangının temel mediyatörleri arasında sayılmaktadır. Kallikrein plazmada inaktif bir madde olan prekallikrein'den oluşur, proteolitik bir enzimdir ve kininojenleri etkileyerek kininlerin oluşmasını sağlar. Bu maddenin kemotaktik özelliği vardır ve nötrofil granülosit kümelemesine sebep olur. Komplement normal kanda bulunan kompleks bir enzimdir. Vücuda yabancı bir madde girdiğinde antikorlar sözkonusu maddeyi komplemente sunarlar, komplement sistemi ise o maddeyi etkisiz hale getirir. Komplement sisteminin yabancı hücreyi tahrip etmekten başka histamin açığa çıkarmak, kemotaksis oluşturmak gibi önemli fonksiyonları vardır (Noyan 1998, Abacıoğlu 2000).

Araşidonik asit siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolu metabolitleri: Siklooksijenaz yolu; Araşidonik asit membran fosfolipitlerden sentezlenen 20 karbonlu doymamış yağ asitlerinden biridir. Endotel ve yangı hücreleri de dahil tüm memeli hücreleri prostaglandin sentezleme yeteneğine sahiptir. Prostaglandinler siklooksijenaz enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla araşidonik asitten sentezlenir. Aspirin, indometazin gibi non-steroid antienflamatuvar ilaçlar COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek prostaglandin sentezini durdururlar. COX-1, dokuların çoğunda bulunur ve fizyolojik hücre haberleşmesinde rol oynar. NSAID'ların birçok istenmeyen etkileri bu izoformun inhibisyonuna bağlıdır. COX-2, yangılı bölgede indüklenir ve yangısal yanıtta sorumlu prostanooidlerin yapımına neden olur. NSAID'ların ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. COX-3, insan ve rodentlerde COX aktivitesi göstermeyen ve bunun sonucu olarak prostaglandinin aracılık ettiği ağrı ve ateşte rol almayan bir enzimdir. Prostaglandinlerin pek çok fizyolojik ve fizyopatolojik olayda etkin rolleri bulunmaktadır (Abacıoğlu 2000).

Lipooksijenaz yolu; lipooksijenaz yolunda 5-12 ve 15 lipooksijenaz enzimleri aracılığı ile araşidonik asitin degradasyonu sonucu çeşitli metabolitler oluşur. 5-lipooksijenaz aracılığıyla araşidonik asit önce 5-hidroperoksieikozatetraenoik asit(5-HPETE)'e dönüşür, bu ise lökotrienlere çevrilir. Lökotrienler bronşları daraltır, arteriyollerde büzölmeye neden olur, damar geçirgenliğini artırır, nötrofil ve eozinofilleri yangı noktalarına çeker (Abacıoğlu 2000).

Güvenal ve arkadaşları (2001), yaptığı çalışmada selektif bir COX-2 inhibitörü olan nimesulid'in ratlarda postoperatif adezyonları önemli derecede azalttığını göstermişlerdir.

Golan ve arkadaşları (1991), ratlarda aspirinin intraperitoneal yapışma üzerine etkinliğini araştırmış ve intraperitoneal yolla verilen aspirinin adezyonu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır.

Desimone ve arkadaşları (1988), ratlarda adezyon modeli olarak celiotomi yapmışlar ve adezyonu engellemek için hem preoperatif hem de perioperatif indometasin uygulamışlardır. 14 günlük araştırmanın sonunda sakrifiye edilen ratlarda intraperitoneal yapışmalara

rın hem preoperatif ve hem de peroperatif verilen indometasin etkisi ile kontrol grubuna göre %49 azaldığı sonucuna varmışlardır.

De Leon ve arkadaşları (1986), intraperitoneal adezyonları engellemek için oral ve intramuskuler ibuprofen uygulamışlar ve her iki uygulama yolunun da eşit derecede intraperitoneal adezyonları engellediği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada kullandığımız NSAID'lerden Fluniksın meglumin nikotinic asit türevi nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Etki şekli ve etki yeri tam olarak bilinmemektedir. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini ve lokal yangı mediyatörlerini inhibe ederek yangı önleyici etki gösterir.

Metamizol, pirazolon türevi nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. prostaglandin sentetazın etkinliğini engellyerek ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etki oluşturur. İlacın spazm çözücü etkisi de vardır.

Diklofenak, asetik asit türevi nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Siklooksijenaz üzerinde indometasin, naproksen ve diğer birçok ilaçtan daha etkindir. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkisi güçlü bir maddedir.

Karprofen, propiyonik asit türevi nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Karprofenin etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ilacın fosfolipaz A2 ve COX-2 enzimini dönüşümlü olarak inhibe etmesinin sonucu ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada amaç daha önce intraperitoneal yapışmaların engellenmesinde etkinliği rapor edilmemiş olan ve Veteriner Hekimlikte sıklıkla kullanılan metamizol, fluniksın meglumine, diklofenak ve karprofenin olası etkilerini makroskopik ve biyokimyasal parametrelerin ışığında ortaya koymaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

60 adet 200-250 gram ağırlığında dişi Wistar albino rat 5'erli gruplar halinde 12 kafes içinde çalışmaya başlamadan 2 hafta önce bakılmaya başlandı. Yemleme ve sulama işlemi *ad libitum* uygulandı. Hayvanların beslenmesinde tavşanlar ve ratlar için kullanılan standart pelet yemler kullanıldı. Altlık olarak kaba talaş kullanıldı ve haftada 2 defa değiştirildi (Resim 1.). Yüksek metabolizma hızı nedeniyle operasyondan önce gıda ve su alımına izin verildi.



Resim 1: Ratların Preoperatif Görünümü

2.2. Tedavi grupları

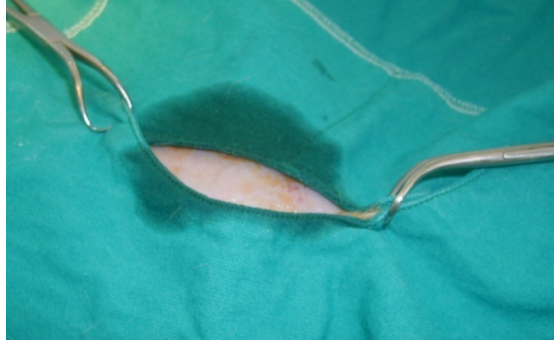
Ratlar 10'arlı kontrol, serum fizyolojik, flunixin meglumine, metamizol, diklofenak, karprofen olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

2.3. Anestezi Protokolü

Tüm ratlara 50mg/kg ksilazin hidrokloride (Alfazyne %2, EGEVET, İZMİR) i.p., ve 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Alfamine%10, EGE VET, İZMİR) i.p. uygulandı .

2.4. Operasyon Prosedürü

Ratlar sırt üstü pozisyonda operasyon masasına tespit edildi. Operasyon bölgesi tıraşlanıp kıllardan temizlenerek povidon iyot ve %70'lik alkolle dezenfekte edildi (Resim 2.).



Resim 2: Preoperatif hazırlık

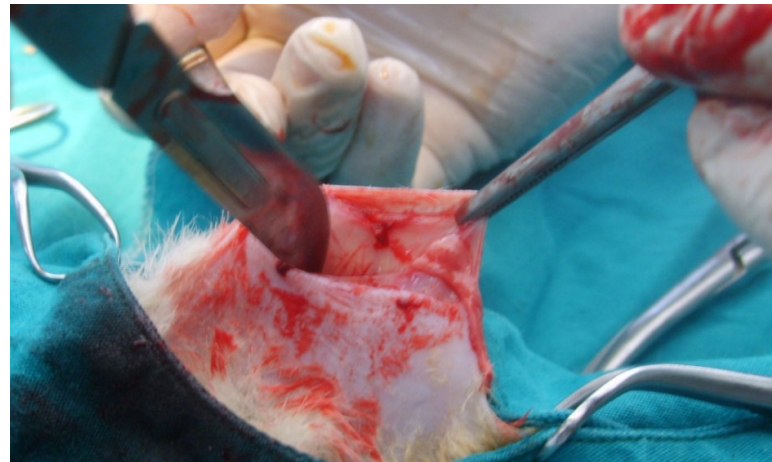
Operasyon hazırlıklarını takiben 2cm'lik ensizyon ile medial laparotomi uygulandı (Resim 3). Sekum açığa çıkartılarak yumuşak kıllı diş fırçası ile terminal sekumda travma oluşturuldu (Resim 4). Ensizyon bölgesine yakın parietal peritona birbirine paralel küçük ensizyonlar ile peritoneal hasar oluşturuldu (Resim 5). Karın duvarı kapatılarak pansuman yapıldıktan sonra ratlar kafeslerine konuldu (Resim 6). Aynı operasyon prosedürü gruplardaki tüm ratlara uygulanarak operasyon safhası tamamlandı.



Resim 3: Median laparotomi sonrası sekumun açığa çıkarılması



Resim 4: Sekumun serozasında bir diş fırçası ile travma oluşturulması



Resim 5: Parietal peritonda birbirine paralel ensizyonlarla travma oluşturulması



Resim 6: Laparotomi hattı kapatıldıktan sonra ratların kafese alınması

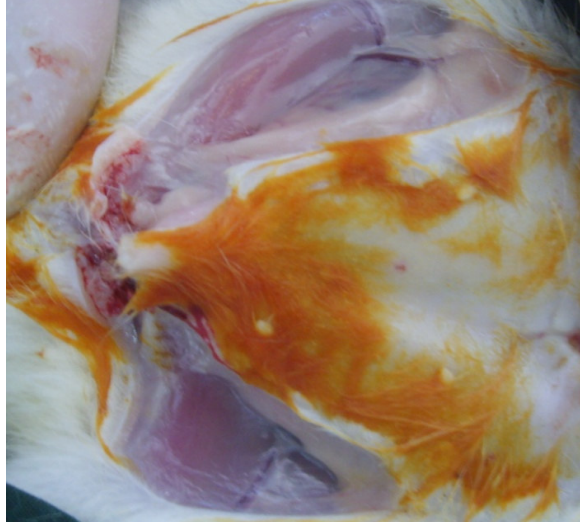
2.5. Postoperatif Bakım

Ratlara postoperatif antibiyotik uygulaması yapılmadı. Kontrol grubundaki ratlara postoperatif dönemde hiçbir uygulama yapılmadı. Serum fizyolojik grubuna postoperatif 5 gün süre ile 0.3ml %0,9 NaCl intraperitoneal olarak uygulandı. Flunixin meglumine grubuna postoperatif 5 gün süre ile 2,5 mg/kg intraperitoneal flunixin meglumin (Flumed, Alke, İstanbul) uygulandı. Metamizol grubuna postoperatif 5 gün süre ile 50 mg/kg intraperitoneal Metamizol sodyum (Devaljin, Vetaş, İstanbul) uygulandı. Diklofenak grubuna postoperatif 5 gün süre ile 2,5 mg/kg intraperitoneal Diklofenak sodyum (Reuflogin, Vetaş, İstanbul) uygulandı. Karprofen grubuna postoperatif 5 gün süre ile 2,5 mg/kg intraperitoneal Karprofen (Rimadyle, Pfizer, İstanbul) uygulandı ve ratlar relaparotomi için 5 gün daha gözlem altında tutuldu.

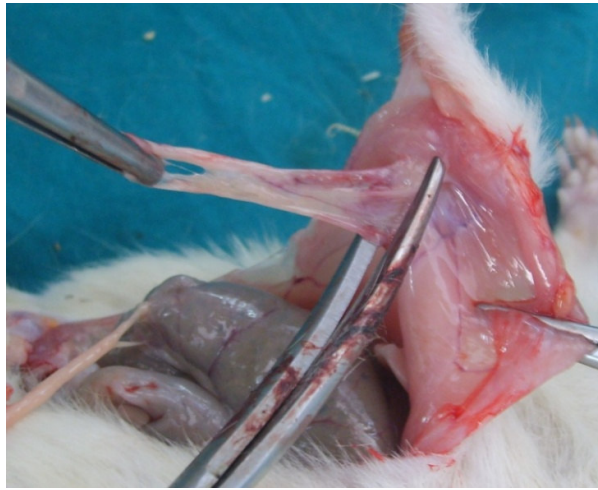
2.6. Relaparotomik Değerlendirme

Tüm gruplardaki hayvanlara postoperatif 10. günde aynı anestezi protkolu ile U ensizyon yapılarak relaparotomi uygulandı (Resim 7). Önceki median ensizyon hattı, abdominal boşluk, serozal travma uygulanan sekum ve diğer abdominal organlar adezyon

oluşumları yönünden değerlendirildi. Adezyonlar yoğunluklarına göre Nair'in klasifikasyonu kullanılarak 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. Daha sonra adezyon bantlarından hidroksiprolin düzeyini belirlemek için 0.5-1g doku örnekleri alındı (Resim 8)



Resim 7: Relaparotomi amacıyla yapılan U ensizyon.



Resim 8: Hidroksiprolin tayini için doku örneğinin alınması.

2.7. Hidroksiprolin düzeyinin saptanması

Numunelerdeki hidroksiprolin miktarı Reddy ve Enwemeka tarafından yayınlanmış metodun modifiye edilmiş şekli ile saptandı. Deri örnekleri 2N NaOH kullanılarak sonikatör yardımı ile homojenize edildi. Homojenatlar 120°C’de 20 dakika süre ile otoklavlandı. Hidrolizatlar oda ısısına getirildikten sonra üzerlerine kloramin-T reaktifi (56mM) eklenerek oda ısısında 25 dakika bekletildi. Ardından örnekler 1M’lık Erlich reaktifi eklenerek 65 °C’de 20 dakika inkübe edildi. Oluşan sarı-turuncu renk 550nm’de okundu. Hidroksiprolin miktarı standart eğrisi çizilerek hesaplandı. Örneklerdeki protein miktarı “BCA Protein Assay Kit (Cat No: 23225)” kullanılarak ölçüldü. Hesaplanan hidroksiprolin miktarları her bir örneğin protein miktarına göre standardize edildi.

2.8. İstatistiksel Değerlendirme

Adhezyon derecelendirmesinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması Pearson Chi-Square testiyle, serum biyokimyasal parametrelerinin istatistiksel değerlendirilmesi one-way ANOVA testi kullanılarak ve önemlilik dereceleri de Duncan testi kullanılarak yapılmıştır.

2.9. Bulgular

2.9.1. Postoperatif bulgular

Postoperatif dönemde tüm ratlar anesteziden uyanarak günlük aktivitelerine başladı. Postoperatif ikinci günde kontrol ve serum fizyolojik grubundan birer hayvan öldü. Postoperatif üçüncü günde kontrol, serum fizyolojik ve f.meglumine grubundan birer rat öldü. Yapılan nekropsilerinde ölüm sebepleri belirlenemedi.

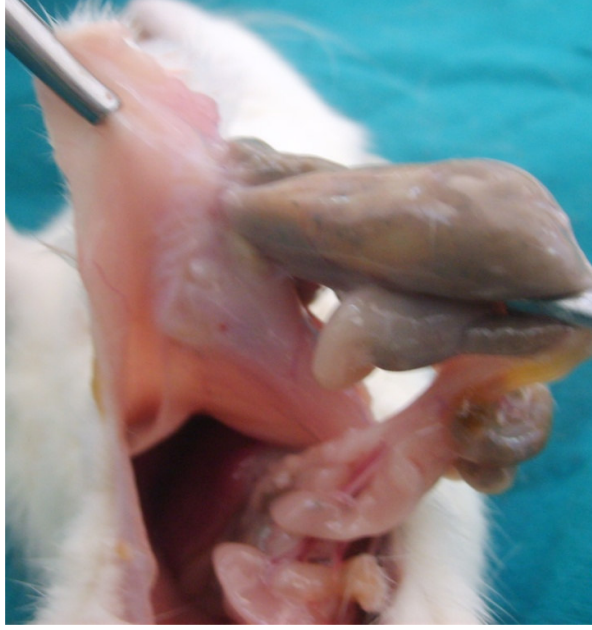
Gruplardaki diğer ratlar postoperatif 10 g¼n boyunca gayet sağlıklı ve aktif olarak g¼zlemlendi.

2.9.2. Relaparotomi bulguları

Kontrol grubunda yapılan relaparotomik incelemede Őiddetli adezyonlara rastlandı. 3 ratta d¼rd¼nc¼(Resim 9), 1 ratta ¼ç¼nc¼ (Resim 10), 2 ratta ikinci (Resim 11) ve 2 ratta birinci(Resim 12) derece adezyonlar g¼zlenmiŐtir. Serum fizyolojik grubunda da kontrol grubuna benzer adezyon oluşumları belirlenmiŐtir. 1 ratta d¼rd¼nc¼, 4 ratta ¼ç¼nc¼, 2 ratta ikinci ve 1 ratta birinci derece adezyonlar g¼zlenmiŐtir.



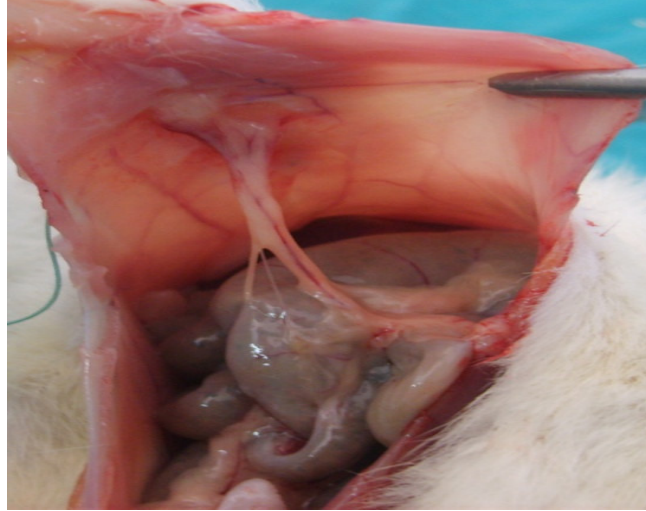
Resim 9: Kontrol grubundaki bir ratta 4. derecede adezyon oluşumu.



Resim 10: Kontrol grubundaki bir ratta 3. derecede adezyon oluşumu.



Resim 11: Kontrol grubundaki bir ratta 2. derecede adezyon oluşumu.



Resim 12: Kontrol grubundaki bir ratta 1. derecede adezyon oluşumu.

F.Meglumine grubunda 4 ratta adezyon şekillenmezken, 3 ratta birinci, 1 ratta ikinci (Resim 13) ve bir ratta da dördüncü derece adezyon gözlenmiştir. Metamizol grubunda 8 ratta adezyon gözlenmezken, 2 ratta birinci derece adezyon gözlenmiştir. Diklofenak grubunda 5 ratta adezyon gözlenmezken, 4 ratta birinci, 1 ratta ikinci derece adezyon gözlenmiştir. Karprofen grubunda ise 7 ratta adezyon gözlenmezken, iki ratta birinci, 1 ratta ikinci derecede adezyonlar gözlenmiştir (Çizelge 3). Gözlenen bu adezyon dereceleri Chi-Square testi kullanılarak yüzdesel olarak da değerlendirilmiştir (Çizelge 4).



Resim 13: Fluniksin meglumin grubundaki bir ratta 2. derecede adezyon oluşumu.

Çizelge 3. Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirilmesi (Nair ve ark 1974).

GRUPLAR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
KONTROL	4	3	1	2	2	4	4	1	-	-
SERUM FİZYOLOJİK	4	2	3	2	3	1	3	3	-	-
F.MEGLUMİNE	0	2	1	0	1	0	4	1	0	-
METAMİZOL	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
DİKLOFENAK	1	2	0	1	0	0	1	0	1	0
KARPROFEN	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0

Çizelge 4. Gruplara göre adezyon oranları (Chi-Square Test).

Gruplar		Derece					Toplam
		0	1	2	3	4	
Kontrol	Sayı	0	2	2	1	3	8
	Grup içi %	,0%	25,0%	25,0%	12,5%	37,5%	100,0%
	Derece içi %	,0%	14,3%	28,6%	20,0%	60,0%	14,5%
	Toplam %	,0%	3,6%	3,6%	1,8%	5,5%	14,5%
Serum Fizyolojik	Sayı	0	1	2	4	1	8
	Grup içi %	,0%	12,5%	25,0%	50,0%	12,5%	100,0%
	Derece içi %	,0%	7,1%	28,6%	80,0%	20,0%	14,5%
	Toplam %	,0%	1,8%	3,6%	7,3%	1,8%	14,5%
Fluniksin Meglumine	Sayı	4	3	1	0	1	9
	Grup içi %	44,4%	33,3%	11,1%	,0%	11,1%	100,0%
	Derece içi %	16,7%	21,4%	14,3%	,0%	20,0%	16,4%
	Toplam %	7,3%	5,5%	1,8%	,0%	1,8%	16,4%
Metamizol	Sayı	8	2	0	0	0	10
	Grup içi %	80,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	Derece içi %	33,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	18,2%
	Toplam %	14,5%	3,6%	,0%	,0%	,0%	18,2%
Diklofenak	Sayı	5	4	1	0	0	10
	Grup içi %	50,0%	40,0%	10,0%	,0%	,0%	100,0%
	Derece içi %	20,8%	28,6%	14,3%	,0%	,0%	18,2%
	Toplam %	9,1%	7,3%	1,8%	,0%	,0%	18,2%
Karprofen	Sayı	7	2	1	0	0	10
	Grup içi %	70,0%	20,0%	10,0%	,0%	,0%	100,0%
	Derece içi %	29,2%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	18,2%
	Toplam %	12,7%	3,6%	1,8%	,0%	,0%	18,2%
Toplam	Sayı	24	14	7	5	5	55
	Grup içi %	43,6%	25,5%	12,7%	9,1%	9,1%	100,0%
	Derece içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Toplam %	43,6%	25,5%	12,7%	9,1%	9,1%	100,0%

Pearson Chi-Square, $\chi^2=45,160$, **p<0,001

2.9.3. Hidroksiprolin düzeyi

Relaparotomi sonrası alınan doku örneklerinden elde edilen hidroksiprolin düzeyleri karprofen grubunda diğer gruplara nazaran istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığı gözlenmiştir (Çizelge 5).

Çizelge 5. Gruplara göre Hidroksiprolin düzeyleri

	Kontrol	SF	F.meglumine	Metamizol	Diklofenak	Karprofen
Hidroksiprolin ($\mu\text{g/g}$ doku)	13,1 \pm 3,6	15,2 \pm 3,3	29,9 \pm 6,4	22,1 \pm 7,0	21,6 \pm 5,1	6,1 \pm 0,7*

* $p<0,05$; \pm SE(Standart hata)

3. TARTIŞMA

Periton, vaskülarize konnektif dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zarıdır. Abdomenin iç yüzünü ve içindeki organları saran periton visseral ve parietal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. Peritonun mezotelyal hücreleri de fibrinolitik etkileri dolayısıyla, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Bu nedenle, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında, mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi çok azalır(Hiyama ve Bennion 1997, Sayek 1997).

Cerrahi sonrası intraabdominal adezyonlar uzun dönem morbiditenin önemli bir sebebidir ve bundan dolayı bilimsel literatürde adezyonları önlemeye yönelik oldukça fazla sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Travma, iskemi, enfeksiyon ve yabancı cisimlere karşı gelişen serum ve hücrel elemanların ekstrasvazasyonu ile karakterize inflamasyon, peritoneal yaralanmaya karşı oluşan ilk cevaptır (Güvenal ve ark 2001, Gilroy ve ark 1998, Saed ve ark 2003).

Postoperatif gelişen vasküler permeabilite artışıyla birlikte fibrinojen moleküllerinin dışarı çıkışı fibrinöz eksüdayona neden olur. Takiben 1. günde inflamatuvar hücreler özellikle fagositler yaralanan alanı infiltre eder. 3. günde ise ikinci bir hücrel yoğunlaşma ile fibroblastlar kollajen liflerini oluşturmaya başlar. İnflamatuvar cevap belirgin oranda prostaglandinlerin lokal salınımına bağlıdır (Cofer ve ark 1994, Gilroy ve ark 1998, Saed ve ark 2003,).

Adezyonu önlemek için gelecekteki tedavi stratejileri; adezyon formasyon sürecinin başlangıcında peritoneal sıvıdaki hücrel mediatörlerin kontrolünü amaç edinmelidir. Bu mediatörler arasında IL-1a, TGF-a, EGF, TGF-b, IL-6 ve TNF-a yer almaktadır. IL-10'nun ise adezyonu önleyici olduğu düşünülmektedir (Saba ve ark 1996, Sawada ve ark 1999, Güvenal ve ark 2001).

Postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesine yönelik çalışmaların büyük bir kısmı eksperimental olarak periton ve serozal yüzeylerde oluşturulan travma modelleri ile gerçekleştirilmiştir. Fredericks ve arkadaşları (1986), dişi tavşanlarda kornu uterilerden birinin üzerinde flap ve longitudinal ensizyon, diğer kornu uteride ise tüm kalınlığı içine alan bir parçanın rezeksiyonu ve anastomoz modeli oluştururlarken, Hay ve arkadaşları (2001) atlarda jejunum'un seçilen iki bölgesinden birinde 2-0 krome katküt ile seromuskuler üç basit dikiş uygulaması, diğer bölgede ise jejunal rezeksiyon ve uç-uca anastomoz modeli oluşturmuşlardır. Moll ve arkadaşları (1992), ise ponilerde jejunum'un distal bölümünde seçilen 5x3 cm'lik bir alanın, steril kuru gazlı bez arasında sıkılarak oluşturulan serozal travma alanı üzerine 2-0 krome katküt ile seromuskuler basit bir dikiş uygulanarak oluşturulan modeli tercih etmişlerdir. Yine Moll ve arkadaşları (1991), ayrı bir çalışmada koyunların karın duvarı ve uterusunda oluşturdukları travma modelini seçmişlerdir. Mueller ve arkadaşları (2000), atlarda jejunal rezeksiyon ve uç-uca anastomoz modelini oluşturmuşlardır. Araştırmacıların seçtikleri modellerin hemen hepsinde adezyon oluşumunun meydana geldiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada ise ratlarda serozal yüzeylerde bir diş fırçası ile travma oluşturulup bu da peritoneal ensizyonlarla desteklenmiştir. Sonuç olarak diğer çalışmalara paralel bir şekilde bu modelde de adezyon oluşumu gözlenmiştir.

Postoperatif intraabdominal adezyonların oluşumunu önlemeye yönelik pek çok ajan kullanılmıştır. Yangı önleyici ajanların ortak etkisi yangı oluşumuna neden olan prostaglandinlerin sentezlenmesini durdurmaları dolayısıyla yangı oluşumunu engellemele-ri ve yangılı bölgeye infiltrate olarak lokal doku reaksiyonlarını başlatacak yangı hücreleri- nin ve kimyasal mediatörlerin etkilerini önlemeye yöneliktir. Endotel ve yangı hücreleri de dahil tüm memeli hücreleri prostaglandin sentezleme yeteneğine sahiptir. Prostaglandinler siklooksijenaz enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla araşidonik asitten sentezlenir. Aspi- rin, indometazin gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar COX-1 ve COX-2'yi inhibe ede- rek prostaglandin sentezini durdururlar. COX-1, dokuların çoğunda bulunur ve fizyolojik hücre haberleşmesinde rol oynar. NSAİD'ların birçok istenmeyen etkileri bu izoformun inhibisyonuna bağlıdır. COX-2, yangılı bölgede indüklenir ve yangısal yanıtta sorumlu prostanooidlerin yapımına neden olur. NSAİD'ların ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Bu inhibisyon sayesinde bölgesel olarak oluşturulan travma sonucunda bölgedeki yangısal reaksiyon travma oluşturulan bölgede yara iyileşme olayı ile sınırlı bırakılmaya çalışılarak çevre dokuların inflamasyondan etki-

lenmemesi sağlanmış olur. Böylece birbiriyle temas halindeki doku kısımları ve organların serozal yüzeyleri arasında adezyon oluşumunu indükleyecek reaksiyonlardan uzaklaşmış olur (Abacıoğlu 2000).

Çalışmada uygulamış olduğumuz NSAID grubu bazı ilaçların COX-2'ye etki güçleriyle orantılı olarak antiinflamatuvar etkinlikleri ve bu etkilerinin postoperatif intraabdominal peritoneal adezyon oluşumlarını önleme derecelerini saptamaya çalışarak bu ilaçların adezyon oluşumunu önlemeleri bakımından etkinlikleri kıyaslanarak değerlendirildi.

Çalışmada oluşturduğumuz gruplardan kontrol (K) ve serum fizyolojik (SF) gruplarında birbirine yakın adezyon oluşumları gözlemlendi. Bu gruplardaki tüm ratlarda adezyon oluşumu mutlaka gözlemlendi. Kontrol grubunda en ileri adezyon derecesi olan 4. Derece adezyon bu gruptaki ratların %37,5'inde, %12,5 inde 3.derece adezyon, %25'inde 2.derece adezyon ve %25'inde de 1.derece adezyon gözlenmiştir. SF grubunda ise 4.derece adezyon %12,5'inde, %50'sinde 3.derece adezyon, %25'inde 2.derece ve %12,5'inde 1.derece adezyon gözlenmiştir. Flunixin meglumine(FM) grubundaki ratların %44,4'ünde adezyon gözlenmezken, %33,3'ünde 1.derece, %11,1'inde 2 .derece ve %11,1'inde 4.derece, metamizol(M) grubundaki ratların %80'inde adezyon gözlenmezken %20'sinde 1.derece adezyon gözlenmiştir. Diklofenak(D) grubundaki ratların %50'sinde adezyon oluşumu gözlenmezken %40'ında 1.derece, %10'unda 2.derece, karprofen(KAR) grubundaki ratların %70'inde adezyon gözlenmezken %20'sinde 1.derece, %10'unda 2 derece adezyon oluşumları gözlenmiştir.

Relaparotomi uygulanan 55 ratın % 43,6'sında adezyon oluşumu gözlenmemiş olup bunların tamamı NSAID ilaç gruplarındadır. Bunların içinde %14,5 ile adezyon oluşumunun görülmediği en fazla rat metamizol grubunda mevcuttur. Tüm ratlar içinde belirgin olmayan adezyon (1.derece) oranı %25,5'tir ve bunun %5,4'ü K ve SF grubuna ait ratlarda gözlenmiştir. Böylece tüm ratların %63.7'sinde 0 ve 1.derece adezyon oluşumunun gözlemlendiği ve bunların tümünün NSAID grupları olduğunu, NSAID uygulamalarının postoperatif adezyonları önlemede etkin rol oynadıklarını söyleyebilmekteyiz. Uyguladığımız NSAID grubu ilaçlardan Metamizol postoperatif adezyon oluşumlarını engellemede

%14.5 ile en büyük paya sahiptir. Sonra sırasıyla Karprofen(%12,7), Diklofenak(%9,1) ve F.Meglumine(%7.3) gelmektedir.

Liebman ve arkadaşları(1993)'nın sistemik aspirini kullandıkları bir rat modelinde abdominal cerrahi sonrasında intraabdominal adezyon formasyonunun azaldığı, ancak aspirinin ameliyat esnasında ve sonrasında trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzattığı ve kanamaya sebep olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden aspirin kullanımı önerilmemektedir.

Alataş ve ark(1999) yapmış oldukları çalışma ile oluşturdukları adezyon modelinde kullandıkları antiinflamatuvar ajan olan flavonoid'in(Daflon 500mg) postoperatif intraabdominal adezyon oluşumlarını azaltmada etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymuşlardır.

Nishimura ve arkadaşları(1984), tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada ibuprofenin yüksek doz kullanımının intraabdominal adezyon gelişimini azalttığı bildirilmişlerdir.

Bir çok çalışma doku hidroksiprolin düzeyini kollojen miktarının bir göstergesi olarak kullanmıştır. Hidroksiprolin başlıca kollajende bulunur ve molekülün aminoasit içeriğinin%13'unu gösterir. Kollajen içeriğinde glisin, prolin, hidroksiprolin, hidroksilizin bulunur. Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajene özgü aminoasitlerdir. Hidroksiprolin, peptid zinciri içinde meydana gelen post-translational hidroksilasyonla prolinden meydana gelir (Garnero ve ark 1998).

Yüksek doku hidroksiprolin düzeyi kollojen sentezinin yüksek olduğunu gösterir. Kollajenin ana maddelerinden biri olan hidroksiprolinin doku seviyesi yara iyileşmesi sürecinin iyi bir göstergesidir (Jiborn ve ark 1980).

Yaptığımız çalışmada reoperasyon aşamasında adezyon bölgeleri ve peritondan aldığımız doku örneklerinin incelenmesiyle ortaya çıkan hidroksiprolin miktarları bize postoperatif doku iyileşmesi hakkında bilgiler verdi. Adezyon oluşumlarının yoğun olarak gözlemlendiği kontrol ve serum fizyolojik grubuna göre F.meglumine, metamizol ve

diklofenak gruplarındaki ratlarda ölçülen hidroksiprolin miktarları daha yüksek ve anlamlı idi. Propiyonik asit türevi bir ilaç olan karprofen yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi yüzünden karprofen grubundaki hayvanlara ait hidroksiprolin düzeylerinin kontrol ve Serum fizyolojik gruplarından daha düşük seviyelerde olduğu görüldü. Dong ve arkadaşları (1993), yaptıkları bir çalışmada propiyonik asit türevi bir ilaç olan ibuprofenin nötrofil kemotaxisini, lenfositlerde blastogenesisi, yardımcı T-lenfositlerin infiltrasyon kabiliyetini azaltarak yara iyileşmesine olumsuz yönlerini ortaya koymuşlardır.

4. SONUÇ

Postoperatif intraperitoneal adezyonlar hem beşeri hem de veteriner hekimlikte, hekimlerin çekindikleri bir komplikasyondur. Postoperatif adezyonlar, cerrahlar için reoperasyon durumlarında; batin içine ulaşım süresinin artması, abdominal kavitede eksplorasyonun zorlaşması ve organlarda oluşturulan yaralanmalar nedeni ile önemli bir sorundur.

Pelvik ve abdominal operasyonların % 90'ından fazlasında abdominal adezyonlar oluşur. Tüm ince barsak obstruksiyonlarının % 26-74'nü ve dişilerde infertilite nedenlerinin % 15-20'sini intraabdominal adezyonlar oluşturmaktadır. Yine bütün abdominal operasyonların % 2-4'ünde adezyona bağlı ileus şekillenmektedir.

Özellikle abdominal operasyonlardan sonra şekillenen adezyonların kronik abdominal ve pelvik ağrıya, ince barsaklarda obstruksiyonlara, reoperasyonlara, üreme sisteminde infertiliteye neden olması operatörlerin dikkatini çekmiş, sorunun giderilmesi için pek çok medikal ve operatif yöntemler geliştirilmiştir.

Postoperatif intraperitoneal adezyonları önlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir kısmı deneysel olarak anlamlı sonuçlar vermiş ve pratikte de uygulanabilecek düzeylerde olmasına rağmen bazı çalışmalarda deneysel olarak anlamlı sonuçlar çıkmasına karşın uygulama zorluğu, materyalin maliyeti ve ticari preparatını temin etmedeki güçlükler vb. sebeplerden dolayı pratik uygulamalar değildirler.

Yapmış olduğumuz çalışmada Veteriner Hekimlikte sıklıkla kullanılan NSAID grubu bazı ilaçlar (F.Meglumine, Metamizol, Diklofenak, Karprofen) değerlendirilmiştir. Rutin olarak analjezi, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden yararlanan bu ilaçlar, cerrahide postoperatif analjeziyi azaltmak amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmada postoperatif dönemde NSAID ilaç uygulamadığımız kontrol ve serum fizyolojik gruplarının tamamında adezyon oluşumu gözlenmiş ve bu adezyonlar kontrol gru-

bundaki hayvanların %75'inde belirgin, %25'inde belirgin olmayan, serum fizyolojik grubundaki hayvanların %87,5'inde belirgin, %12,5'inde belirgin olmayan adezyon formasyonu şeklindedir. NSAID ilaç uygulanan gruptaki hayvanların çoğunda adezyon oluşumu gözlenmemiştir ve bu oran gruptaki tüm hayvanların içinde %43.6'dır. NSAID ilaçlar arasında ise adezyon oluşumunu önleme etkinliği bakımından en etkili metimizol grubu olarak dikkat çekmektedir. Gruptaki tüm hayvanların içinde postoperatif dönemde metimizol uygulanan ve adezyon gözlenmeyen rat oranı %14,5, NSAID ilaç uygulanan ve adezyon gözlenmeyen ratlar arasında metimizol uygulanan rat oranı ise %33'tür. Bu sonuçlara göre postoperatif intraperitoneal adezyonları önlemede kullanılan diğer NSAID ilaçlara göre metimizolun daha etkili olduğu kanısını ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak veteriner hekimlikte postoperatif dönemde sıklıkla kullanılan NSAID grubu ilaçların aynı zamanda intraperitoneal adezyonları engellediği ve bunların içinden metimizol'un tercih edilebileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Postoperatif İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Non-Steroidale Antienflamatuar Grubu Bazı İlaçların Etkilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde NSAID grubu bazı ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Çalışmada 60 adet 6 aylık yaşta dişi 200-250 g ağırlıklarında Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar kendi aralarında 10'arlı 6 gruba ayrıldı. Gruplardaki tüm ratlara median laparotomi uygulandı. Sekum üzerinde serosal yıkımlanma ve peritoneal ensizyonlarla parietal peritonda defekt oluşturuldu. Postoperatif dönemde kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmazken, serum fizyolojik grubuna postopretif 5 gün süre ile 0.3ml intraperitoneal %0,9 NaCl, fluniksin meglumine grubuna 2,5 mg/kg intraperitoneal fluniksin meglumine, metamizol grubuna 50 mg/kg intraperitoneal metamizol, diklofenak grubuna 2,5 mg/kg intraperitoneal diklofenak sodyum ve karprofen grubuna 2,5 mg/kg intraperitoneal karprofen uygulandı ve ratlar relaparotomi için 5 gün daha gözlem altında tutuldu.

Postoperatif 10.günde gruplardaki tüm ratlara relaparotomi uygulanarak adezyon oluşumları değerlendirildi. Relaparotomi uygulanan tüm ratlarının % 43,6'sında adezyon oluşumu gözlenmemiş olup bunların tamamı NSAID ilaç gruplarındadır. Bunların içinde %14,5 ile adezyon oluşumunun görülmediği en fazla rat metamizol grubunda mevcuttur. Relaparotomi esnasında alınan doku örneklerinin biyokimyasal incelenmesiyle belirlenen doku hidroksprolin düzeyleri adezyon oluşumun gözlenmediği NSAID gruplarında yara iyileşmesinin bir göstergesi olarak beklendiği gibi yüksek çıkmıştır.

Veteriner hekimlikte postoperatif dönemde sıklıkla kullanılan NSAID grubu ilaçların intraperitoneal olarak 5 gün süreyle uygulanmasının intraperitoneal adezyonları engellediği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Adezyon, Hidroksprolin, NSAID, rat

SUMMARY

The effect of some NSAID Drugs on the prevention of experimentally induced intraabdominal adhesion in rats.

In this study, it was examined that the influence of some NSAID drugs on intraabdominal adhesions in rats. The study was conducted 60, 6-month-old out-bred female Wistar rats with a mean weight of 200-250 g. The rats were divided into six equal groups. An adhesion model was constituted in the caecum and parietal periton of all rats in each group. After above process, the control group received no further treatment. The serum physiological group received 0,3 ml NaCl%0.9, the flunixin meglumine group received 2,5mg/kg, the metamizole group 50mg/kg, the diclofenac group 2,5mg/kg, the karprofen group 2,5mg/kg intraperitoneally injection of all drugs.

Ten days later, rats were sacrificed and adhesions were graded according their degree and severity. 43,6% of all animals were not detected any intraabdominal adhesion, and all this animals was in the treatment groups. The mean adhesion score was lower in the metamizol group than the others (14,5 %). The value of the hydroxyproline was higher in the treatment group than the control and SF.

In conclusion, this study was suggests that intraperitoneal NSAID' drugs such as metamizol, diclofenac, flunixin and carprofen administration for 5 days can reduce postoperative abdominal adhesion in rats.

Key Words: Adhesion, Hydroxyproline, NSAID Drugs, Rats

KAYNAKLAR

Abacıoğlu N (2000) *Allezi, Yangı, Pirezis ve Nonsteroidal Analjezik Antienflamatuar İlaçlar*, In: Farmakoloji, Ed. Bökesoy A, Çakıç İ, Melli M. Türk Farmakoloji Derneği, Ankara.

Alabaz Ö, Doran F, Büyükdereli İ, Akınoglu A, Burgut R (1994) *The effects of Diclophenac Sodium and Alpha-tochoferol in the Prevention of Postoperative İntraperitoneal Adhesions*. Annals of Medical Sciences, 3(1): 16-25.

Alataş E, Kafkash A (1999) *Adezyon Oluşumunun Önlenmesinde İntraperitoneal Flavonoid (Daflon 500mg) Tedavisinin Rolü*, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 6(1): 1-5.

Alican F (1998) *Peritom*, Alican F (ed). Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, Cilt 1: 495-525.

Alkan Z, Kaya A, Bilgili H, Bumin A, Güvenç T (1994) *Tavsanlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Antioksidan Maddelerin (Vitamin E, Selenyum) Kullanılması Üzerine Deneysel Çalımsalar*, 4. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, Ürgüp, 32.

Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar FA, Aköz M, Hengirmen S, Bilici S (2001) *Effects Diphenhydramine HCL and Methylprednisolone in the Prevention of Abdominal Adhesions*, Am. J. Surg, 181: 512-515.

Baxter GM, Broowe TE, Moore JN (1989), *Abdominal Adhesions After Small İnstestinal Surgery in the Horse*, Vet. Surgery, 18: 409-411.

Belge A, M.Y. Gülbahar, B. Bakır (2005), *The effects of fibrin glue on the prevention of adhesion formation, leakage and wound healing in the dog gaster model*. Ind. Vet. J. 82: 36 –39.

Borzellino G, Tasselli S, Zerman G, Pedrazzani C, Manzoni G (2004) *Laparoscopic Approach Postoperative Adhesive Obstruction*. Surg. End. March. 19: 464-473.

Bowers D, Raybon RB, Wheless CR. (1999) *Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose Film and Perianastomotic Adhesions in Previously Irradiated Rats*. Am J Obstet Gynecol, 181: 1335-1338.

Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP (1996) *A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species.* Fertil Steril, 66: 814-821.

Canbaz MA, Üstün C, Koçak İ, Yanık FF (1999) *The comparison of gonadotropinreleasing hormone agonist therapy and intraperitoneal Ringer's lactate solution in prevention of postoperative adhesion formation in rat models.* Obstet Gynecol, 82: 219-222.

Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW (1994) *Inhibition of adhesion reformation in rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostaglandin and leukotriene production.* Fertil Steril, 62: 1262-1265.

Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, Lee TDG (1997) *Prevention of Postsurgical Adhesions with N,O-carboxymethyl Chitosan: Examination of the Most Efficacious Preparation and the Effect of N,O-carboxymethyl Chitosan on Postsurgical Healing.* Surgery, 121: 314-319.

De Leon FD, Odom J, Hudkins P, Vijayokumar R, Heine MW (1986) *Orally and Parenterally Administered Ibuprofen for Postoperative Adhesion Prevention,* J. Reprod. Med, 31(11): 1014-1016.

DeCherney AH, diZerega GS (1997) *Clinical Problem of Intraperitoneal Postsurgical Adhesion Formation Following General Surgery and the use of Adhesion Prevention Barriers.* Surg Clin North Am; 77: 671-688.

Desimone JM, Meguid MM, Kurzer M, Westervelt J (1988) *Indomethacin Decreases Carrageenan Induced Peritoneal Adhesions,* Surgery, 104(4): 788-95.

Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MPPJ, Van GH (2000) *Diagnosis and Treatment of Intraabdominal Adhesions,* Scand. J. Gastroenterol, 52-59.

Dinsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW (2000) *Prevention of Adhesions to Polypropylene Mesh in a Traumatized Bowel Model.* J Am Coll Surg, 191: 131-136 .

Dong YL, Fleming RY, Yan TZ, Herdon DN, Waynac JP (1993) *Effect of Ibuprofen on the Inflammatory Response to Surgical Wound,* Journal of Trauma, 35(3): 340-343.

Dunn RC, Steinleitner AJ, Lambert H (1991) *Synergistic Effect of Intraperitoneally Administered Calcium Channel Blockade and Recombinant Tissue Plasminogen Activator to Prevent Adhesion Formation in an Animal Model.* Am J Obstet Gynecol, 164: 1327-1330.

Durgun T, Karabulut E, Ünsaldı S, Han MC (1997) *Sığırlarda Rumenotomilerde Postoperatif Adezyonların Önlenmesi Amacıyla Polyethylene Glycol'ün Kullanılması*, F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi, 11(2): 311-315.

Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL (1987) *Ahistologic evaluation of peritoneal injury and repair: Implications for adhesion formation*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 70: 225-228.

Ellis H (1962) *The Aetiology of Post-operative Abdominal Adhesions*. Br. J. Surg., 50: 10-16.

Ellis H (1971) *The Cause and Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions*. Surg. Gynecol. Obstet.,; 133: 497-511.

Erdener A, Çetinkuşun S, İlhan H, Ulman İ (1989) *Postoperatif İntraperitoneal Yapışıklıkların Önlenmesinde E Vitamini'nin Yeri*. Ulusal Cerrahi Dergisi, 5: 29-31.

Erkol H, Perek S, Tunali H, Sanal İ (1993) *Ratlarda Karın İçi Yapışıklıkların Önlenmesinde İntraperitoneal Heparin ve Sodyum Karboksi Metil Sellüloz'un Etkileri*. Çağdaş Cerrahi Dergisi, 7: 47-51.

Ersoy G, Utkan Z, Gökgöz Ş, Gönüllü N, Dülger M (1992) *Karın İçi Yapışıklıkların Önlenmesinde Verapamil ve Pentoksifilin'in Etkileri*. Ulusal Cerrahi Dergisi; 8: 229-234.

Falk K, Björquist P, Strömquist M, Holmdahl L (2001) *Reduction of Experimental Adhesion Formation by İnhibition of Plasminogen Activator İnhibitor Type I*, Br. J. Surg. 88: 286-289.

Falk K, Holmdahl L, Halvarson M, Larson K, Lindmann B, Begmark S (1998), *Polymers that Reduce İntraperitoneal Adhesion Formation*, Br. J. Surg. 85: 1153-1156.

Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, Askalani AH, Serour GI (1986) *Adhesion prevention in the Rabbit With Sodium Carboxymethylcellulose Solutions*. Am. J. Obstet. Gynecol., 155: 667-670.

Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y (1998) *Reduction of Surgery Induced Peritoneal Adhesions by Methylene Blue*. Am. J. Surg., 175: 30-32.

Garnero P, Delmas PD (1998) *Biochemical Markers of Bone Turnover*. Endocrinol Metab. Clin. North Am. 27(2): 303-23.

Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA (1998) *Differential Effects of Inhibitors of Cyclooxygenase (Cyclooxygenase 1 and Cyclooxygenase 2) in Acute Inflammation*. Eur. J. Pharmacol.; 355: 211-217.

Glucksman DL (1966) *Serosal integrity and intestinal adhesions*. Surgery, 60: 1009-1011.

Golan A, Bernstein T, Wexler S, Nevman M, Bukovsky I, David MP (1991) *The Effect of Prostaglandin and Aspirin an Inhibitor of Prostaglandin Synthesis on Adhesion Formation in Rats*, Hum. Reprod., 6(2): 251-254.

Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP (1990) *Prostaglandins- Arole in Adhesion Formation*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 69: 339-341.

Güvenal T, Çetin A, Özdemir H, Yanar O, Kaya T (2001) *Prevention of Postoperative Adhesion Formation in Rat Uterine Horn Model by Nimesulide: A Selective COX-2 Inhibitor*, Hum. Reprod., 16: 1732-1735.

Hay WP, Mueller POE, Harmon B, Amoroso L (2001) *One Percent Sodium Carboxymethylcellulose Prevents Experimentally Induced Abdominal Adhesions in Horses*. Vet. Surg; 30: 223-227.

Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JBMZ, Emeis JJ, Kooistra T (2000) *Use of Fibrinolytic Agents in the Prevention of Postoperative Adhesion Formation*. Fertil Steril, 74: 203-212.

Herrick EH, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, Foster LY, Laurent JL (2000) *Human Peritoneal Adhesions are Highly Cellular, Innervated and Vascularized*. J. Pathol., 192: 67-72.

Hiyama DT, Bennion RS (1997). *Peritonitis and Intraperitoneal Abscess*. Ed: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H. Maingot's Abdominal Operations, Appleton& Lange 10.th Edition, 1: 633-653.

Holtz G (1984) *Prevention and Management of Peritoneal Adhesions*, Fertil Steril, 41: 497-506.

Ivarsson ML, Bergström M, Eriksson E, Risberg B, Homdahl L (1998) *Tissue Markers as Predictors of Postoperative Adhesions*, Br. J. Surg., 85: 1549-1554.

Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B (1980) *Healing of Experimental Colonic Anastomoses, III. Collagen Metabolism in the Colon After Left Colon Resection*. Am. J. Surg., 139: 398-405.

Johns DA, Ferland R, Dunn R (2003) *Initial Feasibility Study of a Sprayable Hydrogel Adhesion Barrier System in Patients Undergoing Laparoscopic Ovarian Surgery*. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc., 10: 334-338.

Karabulut E (2001) *İntraabdominal Adezyonlar*, F.Ü. Sag. Bil. Dergisi, 15(2): 417-422.

Karabulut E, Durgun T (2001) *Laparoskopikcerrahide Adezyolizis*. Veteriner Cerrahi Dergisi. 7 (3-4): 78-82.

Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG (1996) *Prevention of Experimental Postoperative Peritoneal Adhesions by N,O-carboxymethylchitosan*. Surgery, 120: 866-870.

Kılıç N (2005) *The effect of Aloe vera gel on experimentally induced peritoneal adhesions in rats*, Revue de Medicine Veterinaire. 156(7): 409-413.

Koç Y, Alkan F, Uyaroglu, A, Erol M (2003) *Tavsanlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Sodyum Karbaoksümetilselülozun Kullanımı*. T. J. Vet. Anim. Sci. 27: 965-970.

Kotan Ç, Gül A (1998) *Karın İçi Adezyonların Oluşumu ve Önlenmesi*. Van Tıp Dergisi. 5 (4): 253-257.

Köküslü C (1996) *Genel Patoloji*, Medisan Yayınları, Ankara.

Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM (1993) *Role of Mast Cells in Peritoneal Adhesion Formation*. Am J Surg; 165: 127-130.

Lindenberg S, Stentoft P, Stampe SS, Olesen HP (1985) *Studies on prevention of intraabdominal adhesion formation by fibrin sealant*, A.Ch. Scand, 151(6): 525-527.

Menzeis D. (1992) *Peritoneal Adhesions: incidence, Cause And Prevention*. Surg. Ann. 24: 27-45.

Moll HD, Schumacher J, Wright JC, Spano JS (1991) *Evaluation of Sodium Carboxymethylcellulose for Prevention of Experimentally Induced Abdominal Adhesions in Ponies*. Am. J. Vet. Res., 52: 88-91.

Moll, HD, Wolfe DF, Schumacher J, Wright JC (1992) *Evaluation of sodium Carboxymethylcellulose for Prevention of Adhesions After Uterine Trauma in Ewes*. Am. J. Vet. Res., 53: 1454-1456.

Mueller POE, Hay WP, Harmon B, Amorosa LM (2000), *Effect of Carboxymethylcellulose Membrane on healing of İntestinal Anastomoses in Horses*, Am. J. Vet. Res. 61: 369-374.

Nagle A, Ujiki M, Denham W, Murayama K (2004) *Laparoscopic Adhesiolysis for Small Bowel Obstruction*. Am. J. Surg. 187(4): 464-470.

Nair SK, Bhat IK, Aurora AL (1974), *Role of proteolytic Enzim in the Prevention of Postoperatif İntraperitoneal Adhesions*, Arch. Surg., 108: 849.

Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS (1984) *Ibuprofen Inhibition of Postsurgical Adhesion Formation: A Time and Dose Response Biochemical Evaluation in Rabbits*, J. Surg. Res. 36: 115-124.

Noyan A (1998), *Canlılarda Maddelerin Taşınması*, in “Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji”, Meteksan Yayınevi, Ankara.

Okamoto Y, Takai S, Yamada M, Miyazaki M. (2002) *Chymase Inhibitors may Prevent Postoperative Adhesion Formation. Fertility and Sterility*, 77(5): 1044-1048.

Öncel M, Remzi HF, Seganore JA, Connor JT, Fazio WV (2004) *Application of Adcon-P or Seprafilm in Consecutive Laparotomies Using a Murine Model*. Am. Journal Surg., 187: 304-308.

Özçelik A, Yurdakul İ (2006) *İntraabdominal Adezyonlar ve Önlenmesi*, Veteriner Cerrahi Dergisi 12(1-2-3-4): 62-67.

Özçelik B, Serin S, Basbug M, Uludağ S, Narin F, Tayyar M (2003) *Effect Melatonin in Prevention Post-Operative Adhesion Formation in a Rat Uterine Horn Adhesion*. Hum. Repr. 18 (8): 1703-1706.

Pagidas K, Tulandi T (1992) *Effects of Ringer’s Lactate, Interceed (TC7) and Gore-Text Surgical Membrane on Postsurgical Adhesion Formation*. The American Fertility Society, 57(1): 199-201.

Parlak M (2002) *İncebarsak Hastalıkları*. Ed: Kalaycı G. Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, (2): 1299-1319.

Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, Gower AC, Nicolaou M, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. (2002) J. Surg. Res.,108: 165-172.

Reissman P, Spira RM (2003) *Laparoscopy for Adhesions*. Semin. Lap. Surg. 10(4): 185-190.

Rohr MS, McDonald JC (1986) *Abdominal Wall, Umbilicus, Peritoneum, and Mesenteries*. Ed: Sabiston DC. Textbook of Surgery. W.B. Saunders Company 13.th edition, 1: 774-789.

Rosin E (1985) *Principles of Intestinal Surgery*, In Textbook of Small Animal Surgery, 720-735.

Ryan CK, Sax HC (1995) *Evaluation of a Carboxymethylcellulose Sponge for Prevention of Postoperative Adhesions*. The Am. Journ. of Surgery, 169: 154-160.

Saba AA, Kaidi AA, Godziachvilli V, Dombi GW, Dawe EJ, Libcke JH, Silva YJ (1996) *Effects of Interleukin-6 its Neutralizing Antibodies on Peritoneal Adhesion Formation and Wound Healing*. Am. Surg., 62: 569-572.

Saed GH, Munkarah AR, Diamond MP (2003) *Cyclooxygenase-2 Expressed in Human Fibroblasts Isolated from Intraperitoneal Adhesions but not from Normal Peritoneal Tissues*, Fertil Steril, 79: 1404-1408.

Sawada T, Hasegawa K, Tsukada K, Kawakami S (1999) *Adhesion Preventive Effect of Hyaluronic Acid After Intraperitoneal Surgery in Mice*. Hum. Reprod 14: 1470-1472.

Sayek İ (1997) *Periton ve peritoneal savunma mekanizmalar*, Klinik Deneysel Cerrahi Dergisi 5: 12-19.

Sezgin İ (1996) *Gastrointestinal sistem anatomisi*. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi, Güneş Kitabevi, Ankara, 1 : 895-906.

Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS (1999) *Intraabdominal infections*, Ed: Schwartz, Principles of Surgery, Mc Graw- Hill 7.th Edition, 2: 1515-1550.

Sousa AA, Petroinau A, Neto V, Rios VS, Barbosa AJA (2001) *Effect of Sodium Carboxymethylcellulose and Methylprednisolone on the Healing of Jejunal Anastomoses in Rats*. Braziliion J. Med. Bio. Res., 34: 519-523.

Thompson JN, Paterson S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HAF (1989) *Reduced Human Peritoneal Plasminogen activityy Possiblemechanisim of Adhesion Formation*, Br. J. Surg., 76: 382-384.

Tito WA, Sarr MG (1996) *Intestinal obstruction*, Ed: Nyhus LM. Shackelford's Surgery of Alimentary Tract., Saunders Company 4.th Edition, 5: 375-416.

Vrijland WW, Tseng LNL, Eijkman HJM, Hop WCJ, Jakimowicz JJ, Leguit P, Stassen LPS, Swank DJ, Haverlag R, Bonjer HJ, Jeekel H (2002) *Fewer*

Intraperitoneal Adhesions With Use of Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose Membrane. Ann. Surg., 235: 193-199.

Wang XC, Gui CQ, Zheng QS (2003) *Combined Therapy of Allantoin, Metronidazole, Dexamethasone on the Prevention of Intra-Abdominal Adhesion in Dogs.* World J. Gast. 9 (3): 568-571.

West JL, Chowdhury SM, Sawhney AS, Pathak CP, Dunn RC, Hubbell JA (1996) *Efficacy of Adhesion Barriers; Resorbable Hydrogel, Oxidized Regenerated Cellulose and Hyaluronic Acid,* J. Reproductive Medicine, 41: 149-154.

Zhang YD, Wei Y, Wu C-X, Chi QM, Zhang JY, Li M (2002) *Topical Application of Halcinonide Cream Reduces the Severity and Incidence of Intraperitoneal Adhesions in a Rat Model,* Am. J. Surg., 184: 74-77.

ÖZGEÇMİŞ

Erzurum'da 1978 yılında doğdu. İlk ve orta öğrenimini Bursa'da tamamladı. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde eğitim görmeye 1999 yılında hak kazandı ve 2004 yılında mezun oldu. 2005 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Cerrahi Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programına girdi. 2006 yılında Araştırma Görevlisi kadrosu aldı. Halen aynı anabilim dalında yüksek öğrenimine devam etmektedir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince yakın ilgi ve tavsiyelerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye, Danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nuh KILIÇ'a, Sayın Doç. Dr. Murat SARIERLER'e, çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizlerinin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Erbay BARDAKÇIOĞLU'na, çalışmanın uygulama aşamasındaki yardımlarından dolayı Cerrahi Anabilim Dalı Araş. Gör. Onur Özgün Derincegöz, Araş. Gör. Rahime YAYGINGÜL'e ve Veteriner Hekim Faruk Doğan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmada kullanılan ratların temini ve bakımları ile ilgili yardımlarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Doç. Dr. Muharrem BALKAYA'ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimyasal analizlerin yapılması ve değerlendirilmesinde emeklerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Leyla Didem KOZACI ve Dr. Tülay KAVAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

VTF-07014 nolu projeye sağladıkları destekten dolayı Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkürü borç bilirim.

Bana her zaman sabır ve anlayış gösteren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.