



## ERCIYES ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University

Araştırma Makalesi / Research  
18(2), 75-83, 2021  
DOI: 10.32707/ercivet.952876

### Fluniksın Meqlumin ve Amniyon Sıvısının İntraabdominal Adezyonların Önlenmesi Üzerine Etkileri\*

Aydın SAĞLIYAN<sup>1,a</sup>, Hasan Basri AYDIN<sup>1,b</sup>, Cihan GÜNAY<sup>1,c</sup>, Ali Said DURMUŞ<sup>1,d</sup>, Songül ÇERİBAŞI<sup>2,e</sup>, Eren POLAT<sup>1,f</sup>

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

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

ORCID No: <sup>a</sup>0000-0002-8226-0740; <sup>b</sup>0000-0002-7723-5196; <sup>c</sup>0000-0002-0476-6164; <sup>d</sup>0000-0003-4873-5690; <sup>e</sup>0000-0003-2331-6203; <sup>f</sup>0000-0002-3999-1310

**Sorumlu yazar:** Eren POLAT; E-posta: erenpolat@firat.edu.tr

**Atf yapmak için:** Sağlıyan A, Aydın HB, Günay C, Durmuş AS, Çeribaşı S, Polat E. Fluniksın meqlumin ve amniyon sıvısının intraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine etkileri. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2021; 18(2): 75-83

**Öz:** Abdominopelvik cerrahi sonrası oluşan karın içi yapışıklıkların, postoperatif devrede mortalite ve morbidite artışına neden oldukları bilinen bir gerçektir. Yapılan bu çalışmada fluniksın meqlumin ve amniyon sıvısının intraabdominal adezyonların önlenmesindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada 21 rat kullanıldı. Ratlar her grupta 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Karın duvarı ve sekumda serozal kanama oluşuncaya kadar yapılan kazıma işlemi ile adezyon modeli oluşturuldu. Kontrol, fluniksın ve amniyon gruplarındaki ratlara 5 gün süreyle intraperitoneal olarak sırasıyla 0.5 ml serum fizyolojik, 2.5 mg/kg fluniksın meqlumin ve 0.5 ml amniyon sıvısı enjekte edildi. On dört gün sonra tüm ratlar sakrifiye edildi. Makroskopik değerlendirmede tedavi gruplarında adezyon oluşumu kontrol grubuna göre daha az olarak gözlemlendi (P<0.05). Yapılan histopatolojik kontrollerde gruplar arasında, yangı şiddeti ve fibrozis bakımından istatistiksel olarak fark görülmedi (P<0.05). İmmunohistokimyasal sonuçlar tablo halinde sunuldu. Sonuç olarak intraabdominal adezyonların önlenmesinde fluniksın meqlumin ve amniyon sıvısının kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Amniyon sıvısı, fluniksın meqlumin, intraabdominal adezyon, rat

#### The Effects of Flunixin Meqlumine and Amnion Fluid on the Prevention of Intraabdominal Adhesions

**Abstract:** Abdominal adhesions following abdominopelvic surgical interventions are well-known causes of increased morbidity and mortality during the postoperative period. In this study, it was aimed to investigate the effects of flunixin meqlumine and amnion fluid on the prevention of intraabdominal adhesions. Twenty-one rats were used in this study. The rats were divided into 3 groups as 7 rats in each group. An adhesion model was formed by performing a scraping process on the visceral surface of the abdominal wall and caecum until serosal hemorrhage occurred. One split two ml saline, 2.5 mg/kg flunixin meqlumine and 0.5 ml amnion fluid were injected intraperitoneally to the rats in the control, flunixin and amnion groups for 5 days respectively. After 14 days, rats received general anesthesia and occurred adhesions were graded. At the end of the 14th day, rats in all groups were euthanized. In macroscopic evaluation, adhesion formation in treatment groups was less than in the control group (P<0.05). Immunohistochemical results are presented in tables. As a result, it was concluded that flunixin meqlumine and amnion fluid could be used in the prevention of intraabdominal adhesions.

**Keywords:** Amnion fluid, flunixin meqlumine, intraabdominal adhesions, rat

#### Giriş

Periton abdominal boşluğun iç yüzünü, diyaframı, pelvik yüzeyleri ve içindeki organları saran seröz zarıdır. Periton abdominal ve pelvik boşluğu örten parietal periton ve iç organları saran visseral peritondan oluşmaktadır. Peritonun parietal ve visseral yaprakları arasındaki boşluğa periton boşluğu adı verilir. Periton boşluğu içerisinde normal şartlarda lenf sıvısına benzeyen az miktarda sıvı bulunmaktadır. Periton boşluğundaki bu sıvı parietal ve visseral yaprakların

birbiri üzerinde kaymasını sağlamasının yanında iç organların birbirlerine sürtünmeden serbest şekilde hareket etmesini sağlar (Crowe ve Bjorling, 1993; Hiyama ve Bennion 1997; Rohr ve McDonald, 1987).

Periton boşluğundaki sıvıyı salgılayan mezotelyal hücreler fibrinolitik etkisi olan plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Böylece abdominal boşlukta biriken kanın pıhtılaşması engellenir. Travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında mezotelyal hücrelerin fibrinolitik aktivitesi azalırken hücrelerden açığa çıkan tromplastinler pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Böylece intraabdominal fibrin gelişimi ve fibrinöz adezyonların oluşması için ortam oluşur (Hiyama ve Bennion, 1997; Sayek, 1997).

Geliş Tarihi/Submission Date : 29.01.2021

Kabul Tarihi/Accepted Date : 26.03.2021

\*Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Projeleri Başkanlığı tarafından VF.17.10 proje numarası ile desteklenmiştir.

İntraabdominal adezyonlar doku iskemileri, serozal yaralanmalar, enfeksiyonlar ve yabancı cisimlerden kaynaklı olarak şekillenebilmektedir. Ayrıca abdominal ve pelvik operasyonlardan sonra intraabdominal adezyonlar postoperatif komplikasyon olarak da ortaya çıkmaktadır. İntraabdominal adezyonlar infertiliteye, abdominal apselere, ince bağırsak obstrüksiyonlarına, kronik abdominal ve pelvik ağrılara sebep olabilmektedir (Belge ve ark., 2005; Kılıç, 2005; Kıyaklı ve ark., 2017; Kotan ve Gül, 1998; Köm, 2015; Ryan ve Sax, 1995; Wang ve ark., 2004).

İntraabdominal adezyonların oluşumunun önlenmesinde uygulanan cerrahi tekniklerin geliştirilmesinin, adezyon oluşumunu engelleyici kimyasalların kullanımının ve fibröz dokuların mekanik olarak ayrılmasının önemli olduğu bilinmektedir. Adezyonların önlenmesinde çeşitli nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, metilen mavisi, hyaluronik asit, vitamin E, vitamin C, N-asetilsistein, gliserin, dimetil sülfoksit ve karboksimetilselüloz gibi pek çok ajan kullanılmaktadır (Günay ve ark., 2005; Kıyaklı ve ark., 2017; Köm, 2015).

Bu çalışmada, intraabdominal adezyonların önlenmesinde amniyon sıvısı ve flunüksin megluminin intraperitoneal olarak kullanımının etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

## Materyal ve Metot

### Hayvan materyali

Bu deneysel çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen, 2-3 aylık, 21 adet, Winstar Albino ırkı rat kullanıldı. Çalışmadan önce Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.10.2016 tarihli toplantısında 2016/123 sayılı onayı alındı. Çalışma süresince ratlar özel laboratuvar koşullarında (24±3°C, %40-60 nem, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık) ve özel kafesler içerisinde tutuldular. Standart pelet yem ve su ile *ad-libitum* olarak beslendi.

### Amniyon sıvısının hazırlanışı

Sağlıklı gebe ineklerde yapılan sezaryen operasyonları sırasında steril şartlarda alınan amniyon sıvısı kullanıldı. Bakteriyolojik muayeneleri yapılarak steril oldukları belirlenen amniyon sıvıları 2000 devirde 15 dakika süreyle santrüfüje edildi. Daha sonra üstte kalan ve supernatant diye ifade edilen kısım alınarak steril tüplere konulup -20°C'de muhafaza edildi. Kullanıma başlamadan 1 gün önce +4 C'de bekletilen amniyon sıvısı uygulamada kullanıldı (Gönenci ve ark., 2009; Günay ve ark., 2020).

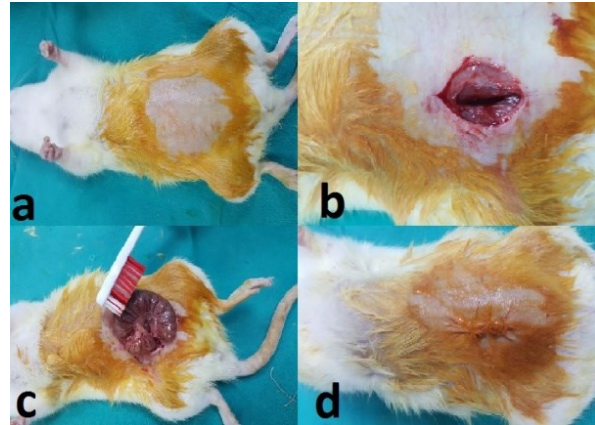
### Anestezi protokolü

Anestezi için 10 mg/kg dozunda ksilazin hidroklorür (Rompun 23.32 mg/ml, Bayer) kas içi enjekte edildikten 10 dakika sonra 80 mg/kg dozunda ketamin hid-

roklorür (Ketalar 50 mg/ml, Parke-Davis) kas içi olarak uygulandı.

### Adezyon modelinin oluşturulması

Sırt üstü pozisyonda operasyon masasına tespit edilen ratların karın bölgesi tıraş edilip %10'luk povidon iyot solüsyonu (Batideks %10, Cimedix İlaç) ile antiseptisi işlemi uygulandı. Bölge steril örtülerle sınırlandırılarak operasyona hazırlandı (Şekil 1a). Tüm ratlarda median hat üzerinde yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda deri ensizyonu yapıldı. Linea albaya yapılan ensizyonla laparotomi gerçekleştirildi (Şekil 1b). Ratlarda sekum bulunarak yara hattından dışarıya çekildi ve tüm ratlarda sekum üzerinde aynı bölgede serozal hemoraji oluşuncaya kadar steril diş fırçası yardımıyla kazıma işlemi gerçekleştirildi (Şekil 1c). Daha sonra sekumda kazıma işleminin yapıldığı bölgeye yakın bir yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerinde de aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek standart bir adezyon modeli oluşturuldu. Aynı operasyon prosedürü gruplardaki tüm ratlara uygulanarak ensizyon hattı basit ayrı dikişlerle kapatıldı (Şekil 1d).



Şekil 1. Operasyon bölgesinin hazırlanması (a), Ensizyon hattının oluşturulması (b), Sekumda adezyon modelinin oluşturulması (c), Deri ensizyonunun kapatılması (d).

### Deneme gruplarının oluşturulması

Adezyon modeli oluşturulduktan sonra ratlar rastgele üç eşit gruba (n=7) ayrıldı. Birinci gruptaki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi ve ratlara postoperatif 5 gün boyunca intraperitoneal olarak 0.5 ml serum fizyolojik uygulandı. İkinci gruptaki ratlar amniyon grubu olarak belirlendi ve ratlara postoperatif 5 gün boyunca intraperitoneal olarak 0.5 ml amniyon sıvısı uygulandı. Üçüncü gruptaki ratlar flunüksin meglumin grubu olarak belirlendi ve ratlara postoperatif 5 gün boyunca intraperitoneal olarak 2.5 mg/kg dozunda flunüksin meglumin (*Flumeglin, Teknovet, İstanbul*) uygulandı.

### Postoperatif bakım

Grupların oluşturulmasını takiben ratlar özel kafeslere konuldu. İntraabdominal adezyon oluşumunu engellemek amacıyla postoperatif antibiyotik uygulaması yapılmadı. Tüm gruplardaki ratların canlılık, yara enfeksiyonu ve yara iyileşmesi takip edildi. Postoperatif 7. günde karın bölgesindeki deri dikişleri uzaklaştırıldı. Postoperatif 14. günde ratlar, CO<sub>2</sub> solutularak ötenazi edilip makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

### Makroskopik değerlendirme

Makroskopik değerlendirmenin yapılabilmesi için bölgeye "U" şeklinde bir ensizyon yapıldı. Böylece daha geniş bir görüş alanının sağlanması amaçlandı. İntra-peritoneal adezyonların makroskopik değerlendirilmesi yapılırken, Nair ve ark. (1974) yaptığı makroskopik adezyon derecelendirmesi kullanıldı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Adezyon şiddetinin makroskopik derecelendirmesi (Nair ve ark., 1974)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Organlar arasında veya organla periton arasında tek bir adezyon bant
2	Organlar arasında veya organla periton arasında iki adezyon bant
3	Organlar arasında veya organla karın duvarı arasında ikiden fazla adeziv bant veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal serozaların yapışıklığı
4	Karın içi organların direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

### Mikroskopik değerlendirme

İntraabdominal adezyonlar postoperatif 14. günde makroskopik olarak değerlendirildikten sonra adezyon şekillenen bölgelerde doku örnekleri toplandı. Doku örnekleri histopatolojik ve immünohistokimyasal yönden değerlendirildi.

### Histopatolojik yöntem

Adezyon şekillenen bölgelerdeki dokulardan alınan örnekler, 48 saat %10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Ardından bilinen klasik doku takip işlemlerinden geçirilip, parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan hazırlanan 5 µm kalınlığındaki seri kesitler Hematoxylin Eosin (HE) ve Masson's Trichrome (MT) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Mikroskopik değerlendirme, adezyon bölgesindeki yangısal değişim ve fibrozis şiddeti Tablo 2'de belirtildiği gibi değerlendirildi (Celepli ve ark., 2011).

**Tablo 2.** Adhezyonların histopatolojik skorlanması

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 varlığı	Şiddetli

### İmmünohistokimyasal yöntem

Bu çalışmada streptavidin-peroksidaz metodu ile Labvision, UltraVision Quanto Detection System HRP DAB, (Cat No: TL-060-QHD) kiti kullanıldı. Üretici firma prosedürüne göre; intraperitoneal adezyon şekillenen bölgedeki yangısal değişimleri değerlendirmek amacıyla, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF-β), İnterlökin 1 (IL-1) ve Matriks Metalloproteinaz 2 (MMP-2) salınımları immünohistokimyasal olarak karşılaştırıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar için parafin bloklardan hazırlanan 5 µm kalınlığındaki kesitler polylisinli (*Interlab*) lamalar üzerine alındı. Kesitler, deparafinizasyon ve dehidrasyondan sonra antijenik yapının açığa çıkarılması amacı ile sitrat buffer (Cat No: AP-9003-500, *Lab vision*) solüsyonunda (pH 6.0) mikrodalga (800 watt, 10 dakika) ile işleme tabi tutuldu. Dokulardaki endojen peroksit aktivitesini önlemek için, %3'lük hidrojen peroksit (TA-

060-HP) çözeltisinde 10 dakika bekletildi. Kesitler fosfatlı buffer salin solüsyonu (PBS) ile yıkanmanın ardından Ultra V blok (*Labvision, Ultravision kit*, (Cat No: TA-060-UB) solüsyonu ile 5 dakika muamele edildikten sonra VEGF, TGF-β, IL-1, MMP-2 (*rabbit anti-MMP 2; cat. no: NB200-193, Novus Biologicals, Littleton, CO, USA*) primer antikoları ile oda ısısında 60 dakika süre ile inkübe edildi.

PBS ile yıkamanın ardından Primer antikor yükseltici (TL-060-QPB) ile 10 dakika muamele edildi. Kesitler peroksidaz bağlanmış streptavidin (*Labvision, HRP Polymer Quanto* (Cat No: TL-060-QPH) ile 10 dakika inkübe edildi. Doku kesitlerine, renk ortaya çıkarıcı substrat olarak, 3.3 Diaminobenzidine (DAB) (*DAB Quanto Chromogen Cat No: TA-002-QHCX*) kromojen solüsyonu 5 dakika uygulandı. Arka plan boyaması Mayer's hematoksilen (MH) ile yapıldı. Daha sonra kesitler dehidre edilip yapııştırıcı ile kaplanarak ışık

mikroskopunda değerlendirildi. Negatif kontrollerde primer antikor yerine keçi serumu uygulandı.

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

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (22.0 versiyonu) kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama farklılıkları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler  $\pm$  SEM değeri olarak sunuldu.  $P < 0.05$  değeri önemli olarak kabul edildi.

### Bulgular

#### Klinik bulgular

Çalışma gruplarının hiçbirinde yara bölgesi ile ilgili komplikasyonla karşılaşılmadı. Postoperatif 14. gün-



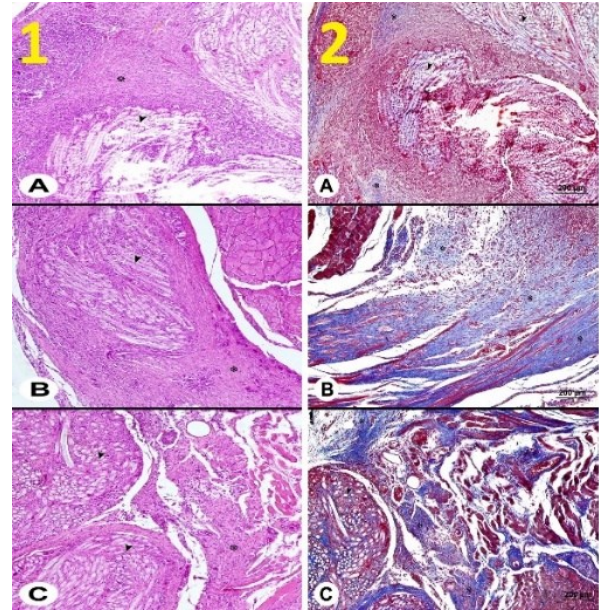
**Şekil 2.** Makroskopik adezyon şiddetinin dereceleri; 0. derece adezyon (a), 1. derece adezyon (b), 2. derece adezyon (c), 3. derece adezyon (d), 4. derece adezyon (e).

de yapılan ötenaziden sonra intraabdominal adezyonlar daha önceden belirlenen skorlamalar doğrultusunda değerlendirildi. Yapılan bu makroskopik incelemeler sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılıkları Tablo 3' de sunuldu. Bu değerlendirme-

ler sırasında, skorlamada kullanılan makroskopik kriterlere karşılık gelen örnekler görüntülendi (Şekil 2).

#### Histopatolojik bulgular

Kontrol ve deneme gruplarında adezyon bölgesindeki yangısal değişimler ve fibrozis şiddeti Tablo 4'de sunuldu. Adezyon bölgesindeki yangısal değişimlerin şiddeti bakımından kontrol ve tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ( $P > 0.05$ ). Ancak sayısal değerlere bakıldığında tedavi



**Şekil 3.** Hematoksilen eosin boyama ile yapılan histopatolojik inceleme: Kontrol grubunda adezyon bölgesinde süturlar (ok başları), mikroapse odağı (ok), fibrozis şekillenmiş alan (asteriks) (1A), Amnion grubu, sütür (ok başı), sütür etrafında fibrotik alanın görünümü (asteriks) (1B), Fuliniks grubu, sütür (ok başları), sütür ile abdominal kaslar arasında kapillar damardan zengin fibrotik alanın görünümü (asteriks) (1C); Masson's Trichrome boyama ile yapılan histopatolojik inceleme: Kontrol grubunda adezyon bölgesinde sütür (ok başları), fibrotik alanlar (asteriksler) (2A), Amnion grubu, şiddetli fibrozisin görünümü (asteriksler) (2B), Fuliniks grubu, sütür (ok başı), kapillar damardan zengin fibrotik alanların görünümü (asteriksler) (2C).

**Tablo 3.** Adezyonların makroskopik skorlaması

Gruplar	Adezyon Derecesi
Kontrol	2.22 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>
Amniyon	0.71 $\pm$ 0.28 <sup>b</sup>
Fuliniks Meglumin	0.85 $\pm$ 0.26 <sup>b</sup>
P	< 0.05

<sup>a, b</sup>: Aynı sütündeki farklı harfler anlamlıdır ( $P < 0.05$ ).

**Tablo 4.** Kontrol ve deneme gruplarında histopatolojik bulgular

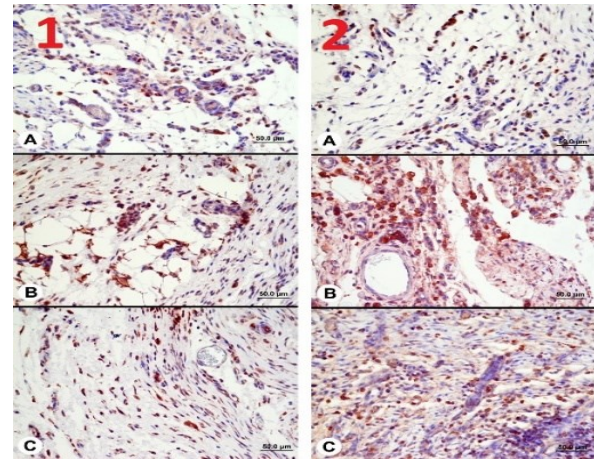
Histopatolojik bulgular	Kontrol	Amniyon	Fluniksın	P
Yangı şiddeti	2.57±0.20	2.14±0.26	2.28±0.18	>0.05
Fibrozis	2.28±0.18	2.28±0.28	2.14±0.14	>0.05

<sup>a, b</sup> : Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır (P<0.05).

gruplarına göre kontrol grubunda yangısal değişimlerin şiddeti daha belirgindi (Şekil 3). Yine fibrozisin de tüm gruplarda benzer şiddet ve dağılımda olduğu dikkati çaktı (Şekil 3).

### İmmünohistokimyasal bulgular

Her gruptaki ratların adezyon bölgesinde TGF- $\beta$ , VEGF, IL-1 ve MMP-2 ile pozitiflik gösteren ortalama hücre değerlerine ait istatistiksel bulgular Tablo 5' de sunuldu. TGF- $\beta$  salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında istatistiksel farklılık saptanmadı (Şekil 4). İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık IL-1, VEGF ve MMP-2 ile pozitiflik gösteren hücre sayıları bakımından dikkati çaktı (P< 0.05). Yangısal değişimlerin şiddeti benzer olmasına rağmen tedavi gruplarına göre IL-1 pozitifliğinin kontrol grubunda daha az olduğu belirlendi (Şekil 4). VEGF salınımı bakımından kontrol ve tedavi gruplarında kısmen anlamlı istatistiksel farklılık mevcut olduğu saptandı (P<0.05). VEGF pozitif hücre sayısı kontrol grubunda

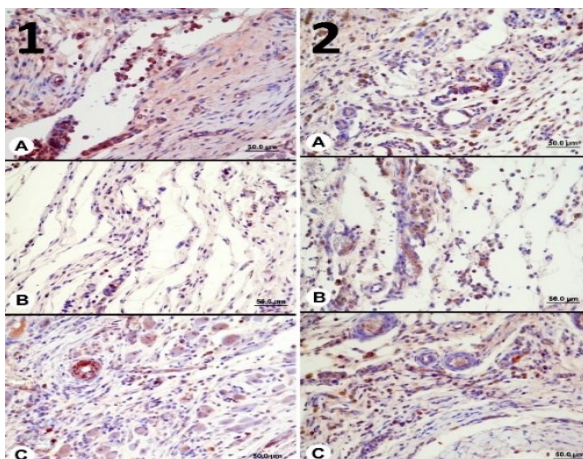


**Şekil 5.** VEGF pozitif hücrelerin görünümü (MH x 200): Kontrol grubu (1A), Amniyon grubu (1B), Fluniksın meglumin grubu (1C); MMP 2 pozitif hücrelerin görünümü (MH x 200): Kontrol grubu (2A); Amniyon grubu (2B), Fluniksın meglumin grubu (2C).

**Tablo 5.** Kontrol ve tedavi gruplarında immünohistokimyasal bulgular

	Kontrol	Amniyon	Fuliniksın	P
TGF- $\beta$	14.84 ± 1.04	11.60 ± 0.81	13.50 ± 1.05	>0.05
IL-1	12.04 ± 0.86 <sup>b</sup>	15.37 ± 1.00 <sup>a</sup>	16.40 ± 1.06 <sup>a</sup>	<0.05
VEGF	22.44 ± 1.02 <sup>a</sup>	13.44 ± 0.91 <sup>b</sup>	15.5 ± 1.19 <sup>b</sup>	<0.05
MMP-2	19.48 ± 0.72 <sup>a</sup>	13.32 ± 0.73 <sup>b</sup>	19.94 ± 1.34 <sup>a</sup>	<0.05

<sup>a, b</sup> : Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır (P<0.05)



**Şekil 4.** TGF  $\beta$  pozitif hücrelerin görünümü (MH x 200): Kontrol grubu (1A), Amniyon grubu (1B), Fluniksın meglumin grubu (1C) ; IL 1 pozitif hücreler (MH x 200): Kontrol grubu (2A), Amniyon grubu (2B), Fluniksın meglumin grubu (2C).

tedavi gruplarına göre daha fazla idi (Şekil 5). MMP-2 salınımı bakımından ise kontrol ve fluniksın meglumin gruplarının benzer olduğu ancak amniyon grubuna göre daha fazla MMP-2 pozitif hücrenin bulunduğu tespit edildi (Şekil 5).

### Tartışma ve Sonuç

Abdominal cerrahide uygulanan birçok operasyon seçenekleri ve teknikleri bulunmaktadır. Ovariohistektomi, abomazopeksi, omentopeksi, sezaryen, rumenotomi, gastrotomi ve enterotomi veteriner hekimlikte en fazla uygulanan abdominal operasyonlardır. Bu tür cerrahi operasyonlardan sonra en çok karşılaşılan komplikasyonlardan biri intraabdominal adezyonlardır. İntraabdominal adezyonların önlenmesi amacıyla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, metilen mavisi, hyaluronik asit, vitamin E, vitamin C, N-asetilsistein, gliserin, dimetil sülfoksit ve karboksimetil selüloz gibi pek çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır (Cahill ve Redmond, 2008; Köm, 2005; Sağlıyan ve ark., 2009; Weinans ve ark., 1990). Yapılan bu çalış-

mada da intraperitoneal olarak uygulanan flunüksin meglumin ile amniyon sıvısının intraabdominal adezyon oluşumu üzerine olan etkileri klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal parametreler yönünden değerlendirildi.

İntraabdominal adezyonlar çoğunlukla abdominal cerrahi operasyonları sırasında asepsi antisepsi kurallarına uyulmaması (eldiven tozları ve gazlı bezlerin iplikçiklerinin abdomenden tamamen temizlenmemesi, kontamine operasyon malzemelerinin kullanılması gibi), hemostazın sağlanamaması, doku iskemisi, serozal yaralanmalar ve organların gereğinden daha uzun süre dışarda tutulmasından dolayı oluşmaktadır (Alkan ve ark., 2007; Censur, 2005; Chegini, 2002; Ellis, 1971; Ellis, 1982; Gluckman ve Warrey, 1966; Holtz, 1984; Koç ve ark., 2002; Le Grand, 1995; Yalın, 1997). Deneysel adezyon oluşturma teknikleri arasında sekumda serozal hasar oluşturma modeli birçok araştırmacı tarafından kullanılmış olan uygulanması basit bir modeldir (Öncel ve ark., 2005). Utkan ve Cantürk (2005), deneysel intraabdominal adezyon modeli oluşturulurken, anestezi ajanlarının intraperitoneal olarak uygulanmamasına, operasyonların pudrasız eldiven kullanılarak steril koşullar altında yapılmasına, lezyonların her denekte aynı lokalizasyonda ve aynı şiddette oluşturulmasına dikkat edilmesinin gerekliliğini ifade etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada da belirtilen bu noktalara titizlikle dikkat edilerek, tüm ratlarda sekum üzerinde aynı bölgede serozal hemoraji oluşuncaya kadar steril dış fırçası yardımıyla kazıma işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra sekumda kazıma işleminin yapıldığı bölgeye yakın bir yerde karın duvarının visceral yüzeyi üzerine de aynı kazıma işlemleri gerçekleştirilerek standart bir adezyon modeli oluşturuldu. Adezyon oluşturmak için tercih edilen bu modelin uygulamasının kolay olması ve çalışma sonunda adezyon oluşmasında başarılı olunması bu tekniğin uygun bir model olduğunu göstermektedir.

Araştırmacılar (Crowe ve Bjorling, 1993; Ellis, 1971; Holtz, 1984) serozal veya peritoneal travmalardan sonraki birkaç saat içinde fibrin birikimi ile adezyonun başladığını kabul etmektedirler. Oluşan bu fibrin kısa süre içerisinde yok edilemezse 72 saat içinde kalıcı fibröz adezyonlara dönüşür (Alkan ve ark., 2007; DiZerega, 1994). Bu nedenle peritoneal adezyonların oluşmasını engellemek için serozal veya peritoneal travmanın mümkün olduğunca azaltılması, yangıya ve eksudasyonuna sebep olacak etkenlerin uzaklaştırılması oldukça önemlidir. Gün geçtikçe şiddetlenen adezyonların ayrılması da zorlaşır. Bu adezyonlar abdominal ağrı, bağırsak obstrüksiyonu, infertilite, ileus gibi hastanın yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlara sebep olabilir. Bazen de yaşam boyunca hiçbir klinik semptom göstermeden kalabilir (DiZerega, 1994; Hay ve ark., 2001; Koç ve ark., 2003). Yapılan bu çalışma süresince (14 gün) kullanılan ratların hiçbirinde adezyona bağlı olarak şekillen-

mesi muhtemel ciddi bir komplikasyonla karşılaşılma- mıştır. Fakat abdominal adezyonlara bağlı oluşabilecek uzun dönem bozuklukların daha sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için çok daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

İntraabdominal adezyonların oluşmasının önlenmesi için kullanılan farmakolojik ajanların bazıları adezyon oluşumuna sebep olan yangısal reaksiyonu önleyerek etkisini gösterirken; bazıları ise antiadeziv bariyer oluşturarak etkisini gösterir (Abacıoğlu, 2000; Alkan ve ark., 2007; Censur, 2005; Ellis, 1971; Ellis, 1982; Koç ve ark., 2007; Yalın, 1997). Muzii ve ark. (1998) selektif tromboksan A2 inhibitörü olan asetilsalisilik asitin düşük dozlarda uygulanmasının abdominal adezyonları azaltmada etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Rodger ve ark. (1998) da yaptıkları deneysel çalışma retinoik asit, kinakrin ve dipiramidol'ün adezyonu azaltmada kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Gündüz ve ark. (2019), yaptıkları deneysel çalışmada metilprednizolon ve meloksikamin intraabdominal adezyonların önlenmesinde etkili olduğunu; Esmaeili ve ark. (2010) antiadeziv etkisinden dolayı kullandıkları amniyon sıvısının adezyon oluşumunu istatistiksel olarak azalttığını; Abbasian ve ark. (2011) diyabetik ratlarda abdominal adezyonlarının önlenmesinde amniyon sıvısının olumlu etkilerinin olduğunu; Tahmasebi ve ark. (2012) ratlarda yaptıkları adezyon modelinde amniyotik sıvının kontrol grubuna göre daha düşük oranda görüldüğünü tespit etmişlerdir. Amniyon sıvısı dışında bazı çalışmalarda (Kıyaklı ve ark., 2017; Köm, 2015) karboksimetil selüloz ve hyaluronik asit gibi ajanlar antiadeziv etkinliklerinden dolayı intraabdominal adezyonlarda kullanılmış ve etkili oldukları bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada postoperatif 5 gün güreyle intraperitoneal olarak uygulanan 0.5 ml amniyon sıvısı ve 2.5 mg/kg flunüksin meglumin'in postoperatif peritoneal adezyon oluşumunu önlemedeki etkileri kıyaslanarak değerlendirildi. Makroskobik değerlendirmede kontrol grubundaki ratların tamamında farklı şiddetlerde adezyon tespit edilirken, amniyon grubundaki ratların üç tanesinde flunüksin meglumin grubundaki ratların ise iki tanesinde hiç adezyon oluşmadığı tespit edildi. Makroskopik adezyon skorunun amniyon ve flunüksin meglumin grubundaki ratlarda kontrol grubundaki ratlara oranla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ( $P<0.05$ ). Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde ise yangı şiddeti ve fibrozis varlığının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $P>0.05$ ). Tespit edilen bu sonuçlar birçok araştırma (Abbasian ve ark. 2011; Esmaeili ve ark., 2010; Galili ve ark., 1998; Kennedy ve ark., 1997; Tahmasebi ve ark., 2012) sonuçları ile paralellik göstermektedir.

TGF- $\beta$  izoformları (TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3) yara iyileşmesinde ve doku onarımında önemli rol oynayan sitokinlerdir. Yaralanma veya inflamasyonun ardından, dokulardan TGF- $\beta$  üretilir ve fibroblast proliferasyonunu uyarır. Yapılan deneysel çalışmalar, TGF- $\beta$ 'nin inhi-

bisyonu ile skarlaşmada azalma olduğunu göstermektedir (Branton ve ark., 1999). Yapılan bu çalışmada da, amniyon grubundaki ratlarda TGF- $\beta$ 1'in en düşük düzeyde olduğu ancak gruplar arasında TGF- $\beta$ 1 bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $P>0.05$ ).

Adezyon oluşumunda rol oynayan üç önemli pro-inflamatuar sitokin (IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6) vardır. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , yara iyileşmesinin erken döneminde önem taşıyan pro-inflamatuar sitokinler olup (Lowry, 1993) periton sıvısında aktive edilmiş makrofajlar tarafından üretilirler (Mori ve ark., 1991). IL-6 ise makrofajlar tarafından eksprese edilir ve üretimi inflamatuvar süreçte IL-1 ile birlikte artar. Hem IL-1 hem de TNF- $\alpha$ , IL-6'nın güçlü indükleyicileridir (Bauer ve Remiger, 1989). IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın intraabdominal adezyon durumlarındaki konsantrasyonları farklılık göstermektedir (Bauer ve Remiger, 1989; Chegini ve ark., 1999). Chegini ve ark. (1999) adezyon durumunda IL-1 konsantrasyonlarının yükselmediğini belirtmiştir. TNF- $\alpha$  ile ilgili yapılan bir çalışmada (Infante ve ark., 2001), araştırmacılar pelvik adezyon durumlarında periton sıvısındaki TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarında artış olduğunu bildirmişlerdir. Chegini ve ark. (1999) ise, pelvik adezyonu olan veya olmayanlarda TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında fark olmadığını ifade etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada da, IL-1'in amniyon ve fluniksin meglumin grubundaki ratlara oranla kontrol grubundaki ratlarda daha düşük olduğu tespit edildi.

VEGF, peritoneal adezyonların gelişmesinde kritik bir sitokin olarak kabul edilir. VEGF'nin erken yara iyileşmesi ve fibröz doku oluşumu üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (Artaş ve ark., 2009; Cahill ve Redmond, 2008; Howdieshell ve ark., 2001; Imudia ve ark., 2008). Yapılan bu çalışmada VEGF'nin amniyon ve fluniksin meglumin grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. Fakat tedavi grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark tespit edildi ( $P<0.05$ ).

Fibrin birikmesi ve bozulması arasındaki denge, normal periton iyileşmesi veya adezyon oluşumunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Fibrin tamamen bozulursa normal periton iyileşmesi gerçekleşir. MMP'ler fibrin bozulmasını sağlayarak peritonun normal olarak iyileşmesinde etkili olur. MMP'ler inhibe olduğunda intraabdominal adezyonlar oluşur. Hipoksinin MMP-1 ve MMP-9'u inhibe ettiği ve TIMP-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Doku hasarı ve hipoksi sırasındaki MMP/TIMP-1 oranındaki bu azalma, hücre dışı matris üretiminde artış, doku fibrozisi ve adezyon gelişiminde artışa neden olur (Molinas ve ark., 2006; Saed ve ark., 2005). Ancak yapılan bazı araştırmalarda (Chegini, 2002; Mirastshijski ve ark., 2005) MMP'nin azaltılmasının adezyon üzerine etkisinin olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada MMP-2 salınımı bakımından kontrol ve fluniksin gruplarında benzer ancak amniyon grubuna

göre daha fazla MMP 2 pozitif hücrenin bulunduğu tespit edildi.

Sonuç olarak amniyon sıvısı ve fluniksin megluminin postoperatif adezyon oluşumunu önlediği tespit edildi. Bununla birlikte, uzun vadeli etkilerini araştırmak/doğrulamak ve kullanımı için güvenli bir protokol oluşturmak amacıyla ek araştırmalara ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

#### Kaynaklar

- Abacıoğlu N, Allezi, yangı, pirezis ve nonsteroidal analjezik antienflamatuar ilaçlar. Bökesoy A. Çakıcı Mellî M. eds. In: Farmakoloji. Türk Farmakoloji Derneği, Ankara: 2000.
- Abbasian B, Kazemini H, Esmaeili A, Adibi S. Effect of bovine amniotic fluid on intra-abdominal adhesion in diabetic male rats. J Diabetes Complicat 2011; 25(1): 39-43.
- Alkan F, Koç Y, Çelik İ, Erol M, Aydın MF. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde fluniksin meglumine ve mepiramin maleatin etkileri üzerine deneysel araştırma. Vet Bil Derg 2007; 23 (1): 41-6.
- Artaş Y, Akcan A, Erdoğan AR, Akgün H, Saraymen R, Akyıldız H. Effects of melatonin and phospholipid on adhesion formation and correlation with vascular endothelial growth factor expression in rats. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2009; 15(5): 416-22.
- Bauer R, Remiger P. TLC and HPLC analysis of alkaloids in echinacea drugs. Planta Medica 1989; 55 (4): 367-71.
- Belge A, Gülbahar MY, Bakır B. The effects of fibrin glue on the prevention of adhesion formation, leakage and wound healing in the dog gaster model. Ind Vet J 2005; 82(1): 36-9.
- Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. Microbes Infect 1999; 1(15): 1349-65.
- Cahill RA, Redmond HP. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation. World J Gastroenterol 2008; 14(31): 4861-6.
- Celepli S, Kismet K, Kaptanoğlu B, Erel S, Özer S, Celepli P, Kaygusuz G, Devrim E, Gencay Ö, Sorun K, Durak İ, Akkuş MA. The effect of oral honey and pollen on postoperative intraabdominal adhesions. Turk J Gastroenterol 2011; 22(1): 65-72.
- Censur Z. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde değişik dozlardaki heparin ve seprafilim'in etkinliklerinin karşılaştırılması (Deneysel çalışma), Uzmanlık tezi, TC Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi

- Kliniği, İstanbul 2005.
- Chegini N, Rong H, Bennett B, Stone IK. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6(3): 153-7.
- Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Front Biosci* 2002; 7(16): 91-115.
- Crowe DT, Bjorling DE. Peritoneum and Peritoneal Cavity. *Textbook of Small Animal Surgery*. Second Edition. London: WB Saunder Company, 1993.
- DiZerega SG. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61(2): 219-35.
- Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obs* 1971; 133 (3): 497-511.
- Ellis H. The cause and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69(5): 241-3.
- Esmaeili A, Abbasian B, Kazemini H, Adibi S. Effect of bovine amniotic fluid on intra-abdominal adhesion in male rats. *Int J Surg* 2010; 8(8): 639-42.
- Galili Y, Ben-Abraham R, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175(1): 30-2.
- Gluckman DL, Warrev WD. The effect of topically applied corticosteroids in the prevention of peritoneal adhesions. *Surgery* 1966; 60(2): 352-6.
- Gönenci R, Altuğ ME, Koç A, Yalçın A. Effect of amniotic fluid on acute corneal alkali burns in the rat. *JAVA* 2009; 8(4): 817-23.
- Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *FÜ Sağlık Bil Derg* 2005; 19(1): 51-5.
- Günay C, Sağlıyan A, Yılmaz S, Polat E, Kaya E, Han MC, Karabulut KK. Investigation of the antioxidant effects of amniotic fluid on corneal alkali burns. *FÜ Sağlık Bil Derg* 2020; 34(3): 165-71.
- Gündüz ÖF, Durmuş AS, Çeribaşı S, Sağlıyan A, Han MC. Metilprednizolon ve meloksikamın intraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine etkileri. *FÜ Sağlık Bil Derg* 2019; 33(2): 63-9.
- Hay WP, Mueller POE, Harmon BG, Amoroso L. One percent sodium carboxymethylcellulose prevents experimentally induced abdominal adhesions in horse. *Vet Surgery* 2001; 30(3): 223-7.
- Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and Intraperitoneal Abscess. *Maingot's Abdominal Operations*. Tenth Edition. United States: Appleton&Lange, 1997; pp.633-53.
- Holtz G. Prevention of management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41(4): 497-507.
- Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. *J Surg Res* 2001; 96(2): 173-82.
- Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Diamond MP. Pathogenesis of intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Semin Reprod Med* 2008; 26(4): 289-97.
- Infante GFM, Ruiz AZ, Hurtado ML, Medina SF. Induction of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in U-937 cells. *Rev Invest Cli* 2001; 53(1): 335-9.
- Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG. 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* 1997; 121(3): 866-70.
- Kılıç N. The effect of Aloe vera gel on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. *Revue Med Vet* 2005; 156(7): 409-13.
- 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(3): 205-12.
- Koç Y, Alkan F, Erol M. An experimental study evaluating the effect of sodium carboxymethylcellulose on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Revue Med Vet* 2002; 153(12): 803-7.
- Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülozun kullanımı. *Türk J Vet Anim Sci* 2003; 27(4): 965-70.
- Kotan Ç, Gül A. Karın içi adezyonların oluşumu ve önlenmesi. *Van Tıp Derg* 1998; 5 (4): 253-7.
- Körn M. Tavşanlarda postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesinde hyaluronik asit/karboksimetil selüloz bariyerlerin etkinliği. *FÜ Sağ Bil Vet Derg* 2015; 29(2):75-9.
- Le Grand EK, Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, Di Zerega GS. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *J Invest Surg* 1995; 8(1):187-94.



- Lowry S. Cytokines mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128(11): 1235-41.
- Mirastschijski U, Johannesson K, Jeppsson B, Agren MS. Effect of a matrix metalloproteinase activity and TNF-alpha converting enzyme inhibitor on intra-abdominal adhesions. *Eur Surg Res* 2005; 37(1): 68-75.
- Molinas CR, Binda MM, Koninckx PR. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation. *Gynecol Surg* 2006; 3(1): 157-67.
- Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid IL-1 beta and TNF in patients with benign gynaecological disease. *Am J Reprod Immun* 1991; 26(2): 62-7.
- Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1486-9.
- Nair SK, Bhat IK, Aurora AR. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108(6): 849-53.
- Öncel M, Remzi FH, Connor J, Fazio VW. Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies. *Tech Coloproctol* 2005; 9(1): 29-33.
- Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1995; 169(1): 154-60.
- Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of Arg-Gly-Asp-containing peptides. *Fertil Steril* 1998; 70(6): 1131-8.
- Rohr MS, McDonald JC. Abdominal Wall, Umbilicus, Peritoneum, and Mesenteries. *Textbook of Surgery*. Thirteenth Edition, London: WB Saunders Company. 1987; 1(1):774-89.
- Saed GM, Munkarah AR, Abu-Soud HM, Diamond MP. Hypoxia upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) levels in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril* 2005; 83(1): 12-6.
- Sağliyan A, Gunay C, Han M, Sakin F, Hayat A. An experimental study on the efficacy of sodium hyaluronate in prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *J Anim Vet Adv* 2009; 8(4): 664-8.
- Sayek İ. Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları. *Klinik Deneysel Cerrahi Dergisi* 1997; 5(1): 12-9.
- Tahmasebi S, Tahamtan M, Tahamtan Y. Prevention by rat amniotic fluid of adhesions after laparotomy in a rat model. *Int J Surg* 2012; 10(1): 16-9.
- Utkan NZ, Cantürk NZ. Karın içi adezyon oluşturma teknikleri ve önleme modelleri. *Cerrahi Araştırmalar*. Birinci Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: s. 421-8.
- Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004; 7(4): 335-45.
- Weinans MJ, Kauer FM, Klompaker IJ, Wijma J. Transient liver function disturbances after the intraperitoneal use of 32% dextran 70 as adhesion prophylaxis in infertility surgery. *Fertil Steril* 1990; 53(1): 159.
- Yalın R. Karın içi ameliyatlardan sonra oluşan yapışıklıklar ve önlenmesi. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Derg* 1997; 7(1): 12-7.