



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA POSTOPERATİF CERRAHİ YAPIŞIKLIKLARDA SARI
KANTARON YAĞININ (HYPERİCUM PERFORATUM)
FİBRİNOLİTİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TUĞBA ÖZDURSUN KARACA

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen

TOKAT - 2020

RATLARDA POSTOPERATİF CERRAHİ YAPIŞIKLIKLARDA SARI
KANTARON YAĞININ (HYPERİCUM PERFORATUM)
FİBRİNOLİTİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 28.07.2020

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Hüseyin Aydın

.....

Üye : Doç. Dr. Köksal DEVECİ

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN

.....

Müdür

Prof. Dr. Mehmet Güneş

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

Tuğba Özdursun Karaca

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca deneyimleri, bilgi birikimi ve destekleriyle ile bana yol gösteren, her durumda emeğini esirgemeyen ve beni destekleyen tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN'e, tezle ilgili düzenlemelerde desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Köksal DEVECİ'ye bölümümüz Öğr. Görevlisi Dr. Leyla Aydoğan'a ve tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına ve asistan arkadaşlara,

Lisansüstü eğitimime başladığım günden beri, yoğun ve stresli çalışma sürecinde her konuda bana destek olan eşime, anneme, babama ve kardeşlerime,

Yaptığımız çalışmada, emeklerini ve desteklerini esirgemeyen Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Öğr. Görevlisi Emin Daldal ve Öğr. Görevlisi Mehmet Fatih Daşiran'a

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

RATLARDA POSTOPERATİF CERRAHİ YAPIŞIKLIKLARDA SARI KANTARON YAĞININ (HYPERICUM PERFORATUM) FİBRİNOLİTİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuğba Özdursun Karaca

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen

Postoperatif adezyonlar, intestinal obstruksiyon, infertilite, abdominal ve pelvik ağrılar gibi ciddi komplikasyonları olan klinik bir problemdir. Yapılan araştırmalara rağmen henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Postoperatif adezyonların önlenmesi için sağlıklı bir fibrinolitik sistem bulunması gerekir. Fibrinolitik sistem, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörünün (uPA) yükselmesiyle aktive olur ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2'nin (PAI-1 ve 2) inhibisyonu ile son bulur. Bu çalışmada, yanık ve yara iyileşmesinde etkili olduğu belirtilen sarı kantaron yağının, fibrinolitik aktivite ve postoperatif adezyon oluşumu üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ratlar, 7'şer adet olacak şekilde gruplara ayrıldı ve grup 1 sadece adezyon modeli oluşturulan kontrol grubu, grup 2 adezyon modeli oluşturulup zeytinyağı uygulanan grup, grup 3 ise adezyon modeli oluşturulup sarı kantaron yağı sürülen grup olarak belirlendi. Uygun şartlarda bakılan ve takip edilen ratlar 14 gün sonunda sakrifiye edilerek adezyon güç ve alan sınıflandırılması skorlarına göre değerlendirilme yapıldı. ELISA ölçümü ve histopatolojik değerlendirme için ratlardan periton sıvısı, kardiyak kan ve doku örneği alındı. Adezyon alan ve güç değerlendirmesi yapılan ratlarda gruplar arasında istatistik olarak farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Elisa yöntemi ile TPA ve PAI-1 düzeyleri ölçüldü ve fibrinolitik sistem üzerindeki etkinliği değerlendirildi. Gruplar arası tPA değerleri kıyaslandığında, tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre serum, periton sıvısı, doku düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Gruplar arası PAI 1 değerleri kıyaslandığında ise periton sıvısında kantaron uygulanan rat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Histopatolojik incelemeler sonucunda da inflamasyon ve fibrinoliz değerlendirmelerinde anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0,05$). Çalışmamızın sonuçları, sarı kantaron yağı uygulamasının periton sıvısında PAI-1'in yüksek olması nedeniyle fibrinolizisin gerçekleşmesinde ve dolayısıyla adezyon oluşumunu önlenmede etkili olamayacağını düşündürdü.

Ağustos/2020, xi+57

Anahtar Kelimeler : Hypericum Perforatum, tPA, PAI-1, postoperatif adezyon

ABSTRACT

Master Thesis

THE EVALUATION OF THE EFFECT OF HYPERICUM PERFORATUM OIL ON FIBRINOLITIC ACTIVITY IN POSTOPERATIVE SURGICAL ADHESIONS IN RATS

Tuğba Özdursun Karaca

Tokat Gaziosmanpasa University Institute of Health Sciences

Department of Medical Biochemistry

Thesis Advisor: Dr. Lecturer Zeliha Cansel Özmen

Postoperative adhesions are a clinical problem with serious complications such as intestinal obstruction, infertility, and abdominal and pelvic pain. A definitive treatment method has not been found yet, despite the research. A healthy fibrinolytic system is required to prevent postoperative adhesions. The fibrinolytic system is activated by the rise of tissue plasminogen activator (tPA) and ends with the inhibition of plasminogen activator inhibitor 1 and 2 (PAI-1 and 2). In our study, we aimed to evaluate the effect of Hypericum Perforatum oil that is stated to be effective in burns and wound healing on fibrinolytic activity and postoperative adhesion formation. The rats were divided into three groups as the control group, olive oil group and Hypericum Perforatum group. Each group consisted of seven rats. Group 1 was comprised of the control group with the adhesion model only. In group 2, an adhesion model was formed and olive oil was applied. Group 3 involved an adhesion model and the application of Hypericum Perforatum oil. Rats cared for and handled under appropriate conditions were sacrificed after 14 days and evaluated according to adhesion strength and area classification scores. Peritoneal fluid and cardiac blood and tissue samples were taken from the rats for the ELISA measurement and histopathological evaluation. There was no statistical difference between the rat groups in the analysis of the adhesion area and strength ($P > 0.05$). tPA and PAI-1 levels were measured by the ELISA method and their effectiveness on the fibrinolytic system was evaluated. The comparison of the tPA values between the groups revealed no significant difference in terms of serum, peritoneal fluid and tissue levels in all experimental groups compared to the control group ($P > 0.05$). When PAI-1 values were compared between groups, there was a significant difference in the rat group that received Hypericum Perforatum oil in the peritoneal fluid compared to the control group ($P < 0.05$). Histopathological examinations revealed no significant results in inflammation and fibrinolysis evaluations ($P > 0.05$). The results of our study suggested that the application of Hypericum Perforatum oil could not be effective in preventing fibrinolysis due to high PAI-1 in the peritoneal fluid and thus adhesion formation.

August/2020, xi+57

Key Words : Hypericum Perforatum, tPA, PAI-1, postoperative adhesion.

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜRLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
RESİMLER.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PERİTON VE PERİTON BOŞLUĞUNUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.2. TERMİNOLOJİ.....	5
2.3. PERİTONEAL ADEZYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ.....	5
2.4. POSTOPERATİF CERRAHİ SONRASI ADEZYON OLUŞUMU....	6
2.4.1. Periton Hasarına ve İskemiye Bağlı Adezyon Oluşumu.....	7
2.4.2. Yabancı Cisimlerden Kaynaklı ve Enfeksiyona Bağlı Adezyon Oluşumu.....	8
2.4.3. Kanamaya Bağlı ve Lenfatik Dolaşımdan Kaynaklı Adezyon Oluşumu.....	8
2.5. ADEZYON OLUŞUMUNDA VE ÖNLENMESİNDE FİBRİNOLİTİK AKTİVİTENİN ROLÜ.....	8
2.6. POSTOPERATİF CERRAHİ SONRASI ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ.....	12

2.6.1. Gelişmiş Cerrahi Teknik.....	12
2.6.2. Adezyon Önleyici İlaçların Kullanılması.....	13
2.6.3. Fiziksel Bariyer Kullanılması.....	13
2.7. HYPERİCUM PERFORATUM (SARI KANTARON) BİTKİSİ....	14
2.7.1. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) Bitkisinin Tarihçesi.....	14
2.7.2. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) Bitkisinin Yapısı.....	16
2.7.3. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) Bitkisinin Biyolojik ve Kimyasal Yapısı.....	17
2.7.4 Hypericum perforatumun (Sarı Kantaron)kullanım şekilleri...	21
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. KULLANILAN MALZEMELER.....	22
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	22
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	22
3.2. HAYVAN GRUPLARI VE DENEYİN YAPILIŞI.....	23
3.2.1. Hayvanların Seçilmesi, İlaç Hazırlanması ve Uygulanması.....	22
3.2.2. Ratlarda Oluşturulan Adezyonların Değerlendirilmesi.....	27
3.2.3. Ratlardan Makroskopik ve Histopatolojik Değerlendirme için Materyal Alımı.....	28
3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEME.....	30
3.3.1. TPA Ölçümü.....	30
3.3.2. PAI-1 Ölçümü.....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50

7. KAYNAKLAR.....	51
8.ÖZGEÇMİŞ.....	57



TABLÖLAR

Tablo 3.1. Adezyon Alan ve Güç Değerlendirme.....	28
Tablo 3.2. Fibrozis Değerlendirme Skorlaması.....	29
Tablo 3.3. İnflamasyon Değerlendirme Skorlaması.....	29
Tablo 4.1. Gruplar Arası tPA ve PAI-1 Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.2. Adezyon Alan Skorlarının Gruplar Arası Sıklıklarının Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.3. Adezyon Güç Skorlarının Gruplar Arası Sıklıklarının Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.4. Histopatolojik İnceleme Fibrozis Görülme Sıklığı.....	38
Tablo 4.5. Histopatolojik İnceleme İnflamasyon Görülme Sıklığı.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Peritonun Şematik Yapısı.....	4
Şekil 2.2. Peritoneal İyileşme Mekanizması.....	11
Şekil 2.3. Hiperisinin Kimyasal Yapısı.....	18
Şekil.2.4. Psödohiperisin Kimyasal Yapısı.....	18
Şekil 2.5. Hiperforin ve Adhiperforinin Kimyasal Yapısı.....	19
Şekil 2.6. Kersetin ve Heterozitlerin Kimyasal Yapısı.....	20
Şekil 3.1. Standart Hazırlanması.....	31
Şekil 3.2. Standart Hazırlanması.....	33

RESİMLER

Resim 2.1. Hypericum Perforatum bitkisinin ve yağının görünümü.....	16
Resim 2.2. Hypericum Perforatum yaprak yüzeyindeki saydam gözenekler.....	17
Resim 2.3. Hypericum Perforatum çiçekler üzerindeki siyah bezeler.....	17
Resim 2.4. Hypericum Perforatum çiçekler içerisindeki kırmızı sıvı.....	17
Resim 3.1. Ratlarda antisepsi şartları.....	24
Resim 3.2. Ratlarda uygulanan cerrahi şekli.....	24
Resim 3.3; 3.4; 3.5. Ratlarda adezyon modeli oluşturulması.....	25
Resim 3.6; 3.7. Ratlarda cerrahi işlem sonlandırılması.....	26
Resim 3.8. Zeytinyağı grubu ratlarda uygulanan işlem.....	26
Resim 3.9. Kantaron grubu ratlarda uygulanan işlem.....	26
Resim 3.10; 3.11. Ratlarda kanama kontrolü.....	27
Resim 3.12; 3.13. Ratlardan insizyon bölgesinden periton sıvısı alınması.....	29
Resim 3.14. Homojenizatör.....	30
Resim 4.1; 4.2. Kontrol grubu ratlarda alan ve güç sınıflandırması.....	36
Resim 4.3; 4.4. Zeytinyağı grubu ratlarda alan ve güç sınıflandırması.....	37
Resim 4.5; 4.6 Kantaron grubu ratlarda alan ve güç sınıflandırması.....	37
Resim 4.7. Kontrol grubu histopatolojik inceleme.....	40
Resim 4.8. Zeytinyağı grubu histopatolojik inceleme.....	40
Resim 4.9. Kantaron grubu histopatolojik inceleme.....	41

KISALTMALAR

ELISA : Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz

HMC : Mezotel Hücreler

HP : Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron)

MAO : Monoamin Oksidaz

PA : Plazminojen Aktivatörü

PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1

PAI-2 : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 2

PCR : Polimeraz Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PPA :Postoperatif Adezyon

TGFb : Transforming Büyüme Faktörü

TNFa : Tümör Nekroz Faktörü

TPA : Doku Plazminojen Aktivatörü

UPA : Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü

KDA: Kilodalton

1.GİRİŞ

Postoperatif cerrahiler sonrası meydana gelen yapışıklıklar, yapılan araştırmalarda hastaların % 95’inde oluşma olasılığı olan cerrahi problemler arasında görülmektedir (Aarons vd., 2001). Postoperatif cerrahiler sonrası oluşan yapışıklıklar, en çok gastrointestinal cerrahilerde olmak üzere kolorektal ve jinekolojik cerrahiler için hala ciddi bir klinik problemdir. Ayrıca bu yapışıklıklar sonrası intestinal obstruksiyon, infertilite, abdominal ve pelvik ağrılar gibi ciddi komplikasyonlar gelişmektedir (Günal & Arıkan, 2000). Postoperatif cerrahi yapışıklıkları önlemek için yapılmış pek çok çalışmada günümüzde kullanılan sıvı, membran şeklinde kullanılmakta olan birçok bariyer bulunmuştur. Bu bariyerlerden hyalüronik asit ve karboksimetisellülozdan oluşan membran, politetrafloroetilenden geliştirilen membran, polyethylenegluco/ polylactic acid films, human amniotic membran, TNP-470 en sık kullanılanlarıdır. Bu kadar cerrahi teknik ve medikal tedavi denenmesine rağmen postoperatif intraadominal yapışıklıklar henüz çözülememiş bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. (Güenal & Arıkan, 2000 ; Kocaay, Çelik, Eker, Çetinkaya & Genç, 2015).

Mezotel hücrelerinin yaralanması sonucu bir inflamatuvar süreç başlar ve adezyon formasyonu oluşur. İyileşme sürecinde fibrinolizisin baskın olması durumunda yapışıklık olmaksızın iyileşme olabileceği görülmüştür (Kocaay vd., 2015). Normal bir iyileşme de fibrinoliz olayının gerçekleşmesi için doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1) etkin rol oynamaktadır. Fibrinolizis; plazminojenin tPA tarafından plazmine çevrilmesi ile başlar ve PAI-1 ile inhibe edilir. Peritonda oluşan bu hasarın onarılması çeşitli hücre tiplerinin, sitokinlerin, proteazların ve fibrinolitik sisteminin de yer aldığı bir mekanizma ile oluşmaktadır (Güenal & Arıkan, 2000). Litaratürde fibrinolitik sistemde etkin rol alan iki plazminojen olan tPA ve PAI-1 ‘in cerrahi yapışıklıklar üzerinde etkinliğini gösteren çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada ratlardan alınan periton sıvılarında, kardiyak kanda tPA ve PAI-1 düzeylerine bakılarak, fibrinolitik sistemin cerrahi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği ve sarı kantaron yağının bu süreçte ne kadar etkili olabileceğine bakılması planlanmaktadır (Kocaay vd., 2015).

Sarı kantaron yağı ise çok eski medeniyetlerden günümüze kadar birçok hastalıkta, özellikle açık yara, yanık tedavisinde kullanılmış ve belirgin düzeyde iyileşmeler görülmüştür. Sarı kantaron bitkisi antitümör, antiviral, antidepresan, antibakteriyel, analjezik ve hepatoprotektif etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu durum birçok deneysel araştırmalarla da desteklenmiştir (Altan, Damlar, Aras & Alpaslan, 2015; Aksu & Altınterim, 2015). Sarı kantaron bitkisi kurutulup zeytinyağı içerisinde hazırlanıp yara ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, yanık ve yara iyileşmesinde etkili olduğu belirtilen sarı kantaron yağının, fibrinolitik aktivite ve postoperatif adezyon oluşumu üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık Bu amaçla diğer yöntemlere göre daha kolay uygulanabilir ve daha ekonomik bir cerrahi yapışıklık bariyeri arayışına katkıda bulunulabilir.



2. GENEL BİLGİLER

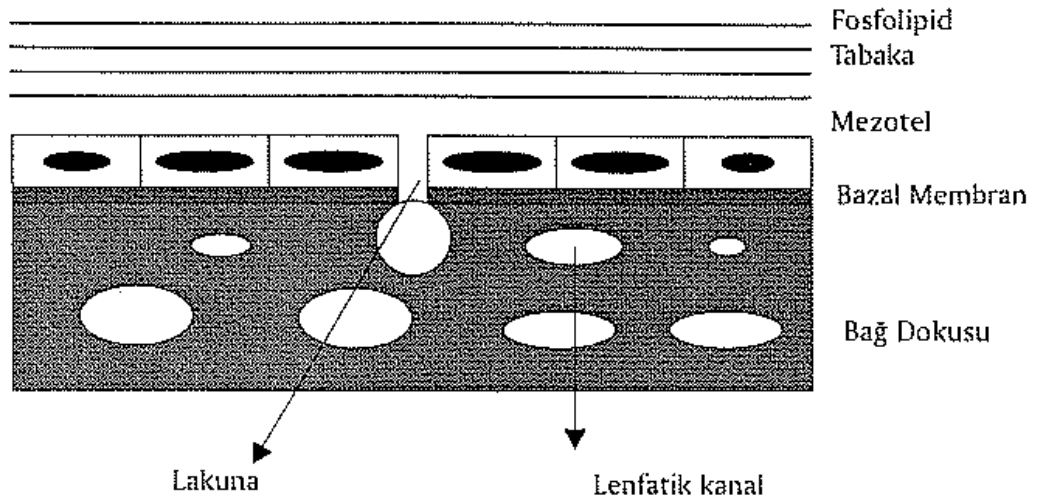
2.1. PERİTON VE PERİTON BOŞLUĞUNUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Coeloma transvers (vücut boşluğu) anne karnında 4. ayda bölmeler oluşturan bir septumla ayrılmaya başlar. Bu septum zamanla diyafragmanın oluşmasını ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunun ayrılmasını sağlayacaktır. Göğüs boşluğu da karın boşluğu da birer zarla örtülüdür. Göğüs boşluğunu örten zara plevra, karın boşluğunu örten zara periton denir. Periton karın içerisinde bazı organları kısmi bazı organları da tamamen kaplar. Organların batın duvarına ve batın içerisindeki diğer yapılara tutunarak sabit kalmasını da sağlamaktadır. İç organları saran zara visseral periton, karın duvarını örten pelvis boşluğunu saran zara ise parietal periton denir. Visseral ve parietal periton arasında kalan yere periton boşluğu (peritoneal cavity) denir. Periton boşluğunda yaklaşık 10-50 ml civarında serbest sıvı yer almaktadır. Bu sıvı batın içi organların hareketliliğini sağlar. Periton boşluğundaki sıvıda plazma proteinleri, interlökinler, interferon gama, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bulunur. Postoperatif cerrahi yapışıklıklarda etkin rol alan makrofaj, mezotel, lenfosit ve polimorfonükleer hücreler de yer alır (Yeğen, 2001; Cheong vd., 2007).

Peritonun alanı kişinin vücut ölçülerine eş olup en büyük seröz zardır. Periton histolojik olarak tek tabakalı mezotel ve altını kaplayan gevşek ve vasküler bağ dokusundan oluşur. Bağ dokusu veya alt mezotel tabakası, glikoproteinlerden, glikosaminoglikanlardan, proteoglikanlardan, farklı kollajen fibrin demetlerinden, dağılmış fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden ve yağ tabakasından meydana gelir (Cheong vd., 2007). Alt serozal boşlukta ise vasküler yapılar, lenfatikler ve sinir yapıları yer alır. Parietal peritonda termo, kemo, mekanik gibi özel reseptörler bulunurken visseral periton bu tür özel reseptörlere sahip değildir, aksine gerginlik uyarılarına cevap veren ağrıları oluştururlar (Duron, 2007). Peritoneal serosa, plevral ve perikardiyal boşluklarınkine benziyen embriyolojik kökenli olan, bir mezotel hücre tabakası ile kaplanır. Mezotel tabakası, bir bazal membranla ayrılmış gevşek bir mezenkimal bağ dokusuna dayanır. Mezotel hücrelerinin çekirdekleri büyük ve belirgindir, sitoplazmanın çoğunu kaplar, bu da anatomik bölgeye göre protein markırlarını farklı bir dağılımını gösterir. Mezotel ve alt mezotel tabakaları, farklı hücresel bileşenleri vasıtasıyla inflamasyon sürecine göre değişen miktarlarda birçok madde içerir ve üretir. Mezotel tabaka hücreleri, kemotaktik sitokinler ve interlökinler, tümör nekroz faktörü (TNF α), transforming büyüme faktörü (TGF β) gibi molekülleri üretebilir. Mezotelyal hücreler, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatörü inhibitörlerini (PAI) içerir. Bu faktörler inflamasyon sürecine göre mezotel

ve alt mezotel tabakası arasında farklı dağılımlarıyla fibrinolitik sürece katılırlar. Aynı zamanda, mezotel ve alt mezotel hücreler fibrinoliz ve hücre dışı matrisin yeniden yapılanmasına müdahale eden proteazlar ve proteaz inhibitörlerinin de üretirler (Duron, 2007; Yeğen, 2001).

Periton yarı geçirgen veya sızıntılı bir zar olarak tanımlanmaktadır. Su ve çözünen maddelerin periton boyunca geçişi pasif difüzyonla açıklanmaktadır. Yarı geçirgenlik, difüzyonun sadece kimyasal potansiyel farkları ile meydana geldiği, genellikle su olduğu düşünülen bir ortamla dolu gözeneklere sıkı bir şekilde bağlıdır. Peritona üre, elektrolit içeren sıvı karıştığında kana çabuk geçer. Bu durum peritonun sekresyon ve absorbe edebilme özelliğindendir. Steril olan periton boşluğunda, sıvı dolaşımı diyafragma altındaki lenfatikler aracılığıyla yapılır. Enfeksiyon ve iskemik durumlarda bu dolaşım bozulur. Sonrasında peritoneal sekresyon oluşur (Buckman, Woods, Sargent & Gervin, 1981).



Şekil 2.1. Peritonun Şematik Resmi (Günel & Arıkan, 2000)

2.2. TERMİNOLOJİ

Periton	Batın boşluğunu çepeçevre saran, buradaki organların üzerini saran seröz zar; peritoneum
Parietal periton	Batın duvarını saran periton
Visseral periton	Batın içerisinde organları saran periton
Adezyon	Normal şartlarda birbirinden ayrı olması gereken organ yada zarın inflamasyon, iskemi vb. gibi durumlarda yapışması
Fibrinolitik Aktivite	Damar içinde oluşan pıhtıların ayrışması; tromboliz
Fibrinolizis	Kan pıhtılarının çözünmesi
Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA)	Fibrinolizisi aktive eden moleküler yapı
Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü (uPA)	Fibrinolizisde plazminojen aktivatörü
Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü 1 (PAI1)	Fibrinolizisde tPA'yı inhibe eden moleküler yapı
Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü 2 (PAI2)	Fibrinolizisde tPA'yı inhibe eden moleküler yapı
Hypericum Perforatum	Sarı kantaron bitkisi

2.3. PERİTONEAL ADEZYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ

Günümüz gelişmiş cerrahi tekniklerine ve ilaç tedavilerine rağmen postoperatif cerrahiler sonrası intraabdominal adezyonlara kesin bir çözüm bulunamamıştır, hala olası problemlerle karşılaşmaktadır. Özellikle intraabdominal adezyonlar, karın ve pelvik ağrısı, intestinal obstrüksiyon, kadınlarda infertilite, adezyondan kaynaklı uzamış

cerrahi süreleri, laparotomiye dönüşmüş laparoskopiler, intraoperatif kanamalar gibi ciddi sıkıntılara neden olmaktadır (Van Goor, 2007).

Yapılan laparatomilerin %90'ından fazlasında cerrahi sonrası periton yapışıklıkları görülmektedir. İntestinal obstrüksiyonların ise % 30'una batın içi yapışıklıkların neden olduğu bilinmektedir. İnce bağırsak operasyonlarına bakıldığında bu oran %74'e kadar yükselmektedir (Menzies & Ellis, 1989). Kadınlardaki infertilitenin en çok karşılaşılan nedenlerinden biri olarak %15-%20 gibi oranla intraabdominal yapışıklıklar görülmektedir. En fazla intraabdominal adezyonlar kolorektal, gastrointestinal ve jinekolojik operasyonlardan sonra görülmektedir. İntraabdominal yapışıklıklar sadece hastalarda komplikasyonlar oluşturmakla kalmamakta, total parenteral nutrisyon ihtiyacını artırmakta, hastanelerde kalış süresini uzatmakta, postoperatif mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Dolayısıyla yüksek maliyet artışlarına da neden olmaktadır. İntraabdominal adezyonlardan kaynaklı yapılan reoperasyonların çoğunlukla daha zor olduğu ve komplikasyon gelişme olasılıklarının da daha yüksek seyrettiği belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde adezyonlardan kaynaklı komplikasyonların tedavisi için yıllık 2 milyar doların üzerinde maliyet tahmin edilmektedir (Sikirica vd., 2011; Kocaay vd., 2015 ; Ünal & Arıkan, 2000).

Sağlıklı periton da kimyasal, mekanik, termal, yabancı madde teması, infeksiyon oluşumu gibi hasar bırakan durumlar sonucunda peritoneal adezyon süreci oluşmaktadır. Yapılan cerrahi işlem sırasında oluşacak travmayı en aza indirmek için minimum invaziv cerrahi planlanmasına rağmen postoperatif yapışıklıkların ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesinde yeterli olmamaktadır (Kocaay vd., 2015; Garrard, Clements, Nanney, Davidson, Richards, 1999).

Laparoskopik yöntemlerin artmasıyla batın içi operasyonlarda travmanın daha az olacağı ve buna bağlı daha az adezyon oluşturacağı düşünülmüştür. Laparoskopik cerrahi laparatomik cerrahilere göre daha minimal insizyon bölgesi, daha az kanama odağı ve doku hasarı oluşturmamasından dolayı öne çıkmaktadır. Laparoskopik işlem kesileri adezyon oluşumunu azaltmış olsada batın için travmalara neden olmaktadır. Yapılan bazı araştırmalarda da aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. İntraabdominal adezyonlar açısından iki cerrahi türü arasındaki klinik tartışmalar devam etmektedir (Kamel, 2010; Kocaay vd., 2015; Garrard vd.,1999).

2.4. POSTOPERATİF CERRAHİ SONRASI ADEZYON OLUŞUMU

Periton zar gibi ince bir yapıdır, uniform şekilde ve hızla epitelize olur (yaralanmalardan sonra epitel hücrelerinin çoğalmasıyla oluşan yara iyileşmesinin son evresi). Adezyonların meydana gelmesinde veya engellenmesinde hızlı epitelizasyonun

ve uniform şeklinin büyük önemi vardır. Periton, ince ve hassas yapısından dolayı travmalar karşısında dayanıksızdır. Deri yaralanmalarında, yara kenarlarından epitelize olarak iyileşme başlarken, periton yaralanmalarında, tüm alan aynı anda epitelize olur ve tüm alanda başlar (Şafak, Karaca & Özalp, 2017).

Postoperatif cerrahiler sonrası adezyon oluşumuna; travma, termal yaralanma, enfeksiyon, iske mi, koterizasyon, s uture atımı ve yabancı cisimlerden kaynaklı skar doku oluşumu sebep olmaktadır. Eldivenlerden talk ve toz gibi yabancı cisimlere maruz kalma, tek kullanımlık ürünlerdeki parçalardan lifler, reaktif s utureler, bağırsak içerikleri, aşırı ısınma, lambalar veya sulama sıvısı gibi faktörler postoperatif adezyon oluşumuna katkıda bulunabilir. Yapılan araştırmalarda adezyonların mikroskopik incelemesinde hem s uture hem de nişasta gran üllomlarında büyük oranda gör ¼lmüştür. S uture gran üllomları sıklıkla yakın zamanda ameliyat edilen hastalarda bulunur (Liakakosa, Thomakosc, Finec, Dervenish & Young, 2001)

2.4.1. Periton Hasarına ve İske miye Bağı Adezyon Oluşumu

Periton içi yapışıklıkların çoğunun altında cerrahi girişimlere bağı peritoneal travma bulunmaktadır. Yapışma oluşumunu anlamak için, travmatize peritoneal yüzeylerin normal mezotel onarımı incelenmelidir (Bradley, Monk, Michael, Berman & Montz, 1994). Bazı araştırmalardan elde edilen verilerde, iskemik yapılan peritonun fibrinolyze etme yeteneğini kaybettiğı tespit edilmiştir. Yaralanma tipine göre, bu fibrinolitik yetenek kaybı en fazla 24 saat kadar sürebilir. Ayrıca, iskemik doku, bitişik normal dokuların fibrinolizini de inhibe eder (Holtz, 1984).

Peritonda oluşan hasarın yanı sıra mezotelin alt kısmındaki mikrovasküler dokuda da yaralanma oluşur. Bu süreci serum ve hücre sel elementlerin ekstrasvazasyonu izler (Bradley vd., 1994). Bu durumda hasarlı alan, fibrin yönünden zengin inflamatuvar bir eksuda ile doldurulur. Fibrin eksüda, kanamanın durması için gerekli önemli bir süreçtir, fibroblastları ve yeni kan damarlarını doldurup bir matriks sağlayarak doku onarımını kolaylaştırır. Bir yandan, bu fibrin birikmesi normal doku onarımının vazgeçilmez bir bileşenidir, diğ er yandan da bu inflamasyon öncesi preoperatif koşulları eski haline getirmek için bu fibrin birikiminin çöz ¼lmesi gerekir. Bu eksuda aşağı yukarı 3 saatte pıhtılaşır. Böyle oluşan adezyonlar bir kaç günde düzelirler. Adezyon 3 günden daha fazla sürerse, eksuda da fibroblastik hücre çoğalması oluşur ve fibröz adezyonlar meydana gelir (Bradley vd., 1994).

Serbest peritoneal greft ile olduğı gibi koag ¼lasyon, ligasyon veya devaskularizasyon ile iske mi ind ¼ksiyonu, peritoneal adezyonların ind ¼ksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ellis, bu şekilde oluşan yapışkanlıkların, iskemik alana vasküler

greftler olduğunu ve sonunda revaskularizasyon ile fibrotik hale geldiğini öne sürdü (Holtz, 1984; Ellis, 1971).

2.4.2. Yabancı Cisimlerden Kaynaklı ve İnfeksiyona Bağlı Adezyon Oluşumu

Postoperatif adezyonlar, dokularda oluşan iskei, kötü yapılmış hemostaz ve yabancı cisimlerin etkisine bağlı oluşabilir (Dinsmore, Calton, Harvey & Blaney, 2000). Peritonda inflamasyona neden olan durumlar arasında, peritona hasar veren maddeler büyük rol oynar. Bu yabancı maddelerde de ilk akla gelen talk pudrasıdır. Talk pudrası magnezyum silikattan oluşan eldivenlerin işlem sırasında yapışmasını önleyen bir maddedir (Ellis, 1971). 1940 yıllarında talk pudrası yerine nişasta pudrası kullanılmıştır. Nişasta partiküllerinde oluşan bu pudra magnezyum oksit içermektedir (Jagelman & Ellis, 1973). Klinik ve deneysel araştırmalarda nişasta pudrası talk pudrasına benzemesine rağmen daha az granülatöze neden olduğu görülmüştür. Yapılan bir araştırmada rat peritonuna izotonik sodyum klorür içerisinde talk pudrası verilmiş ve bir saat sonrasında silikat kalıntılarının mezotel mikrovilluslar üzerinde olduğu görülmüştür. Takip eden 7 saat sonrasında mezotel hücrelerin normal fonksiyonunu yerine getiremediği gözlemlenmiştir. On gün sonunda bu alanda fibrin birikimi olduğu görülmüş, bir ayda da adezyon oluşmuştur (Ellis, 1971; Jagelman & Ellis, 1973).

Adezyona sebep olan yabancı cisimlerden biriside gazlı bezdir. Periton içerisinde işlem sırasında gazlı bezle silinmesi granülatoma neden olduğu saptanmıştır. Bu yabancı cisimleri sırasıyla belirticek olursak talk pudrası, gazlı bezin bıraktığı lif parçaları, sindirim sistemi kalıntıları, nişasta ve dikiş atmak için kullanılan materyaller olarak sayabiliriz (Ellis, 1971).

2.4.3. Kanamaya Bağlı ve Lenfatik Dolaşımdan kaynaklı Adezyon Oluşumu

Peritoneal boşlukta yer alan moleküller peritoneal kan kapillerleri ve lenfatikler olmak üzere iki şekilde emilir. Elektrolitler, küçük moleküllü maddeler, sıvılar kan kapillerleri ile emilirken, büyük moleküllü parçaların taşınmasını lenfatikler sağlar (Aysan, Kurt & Aren, 2004).

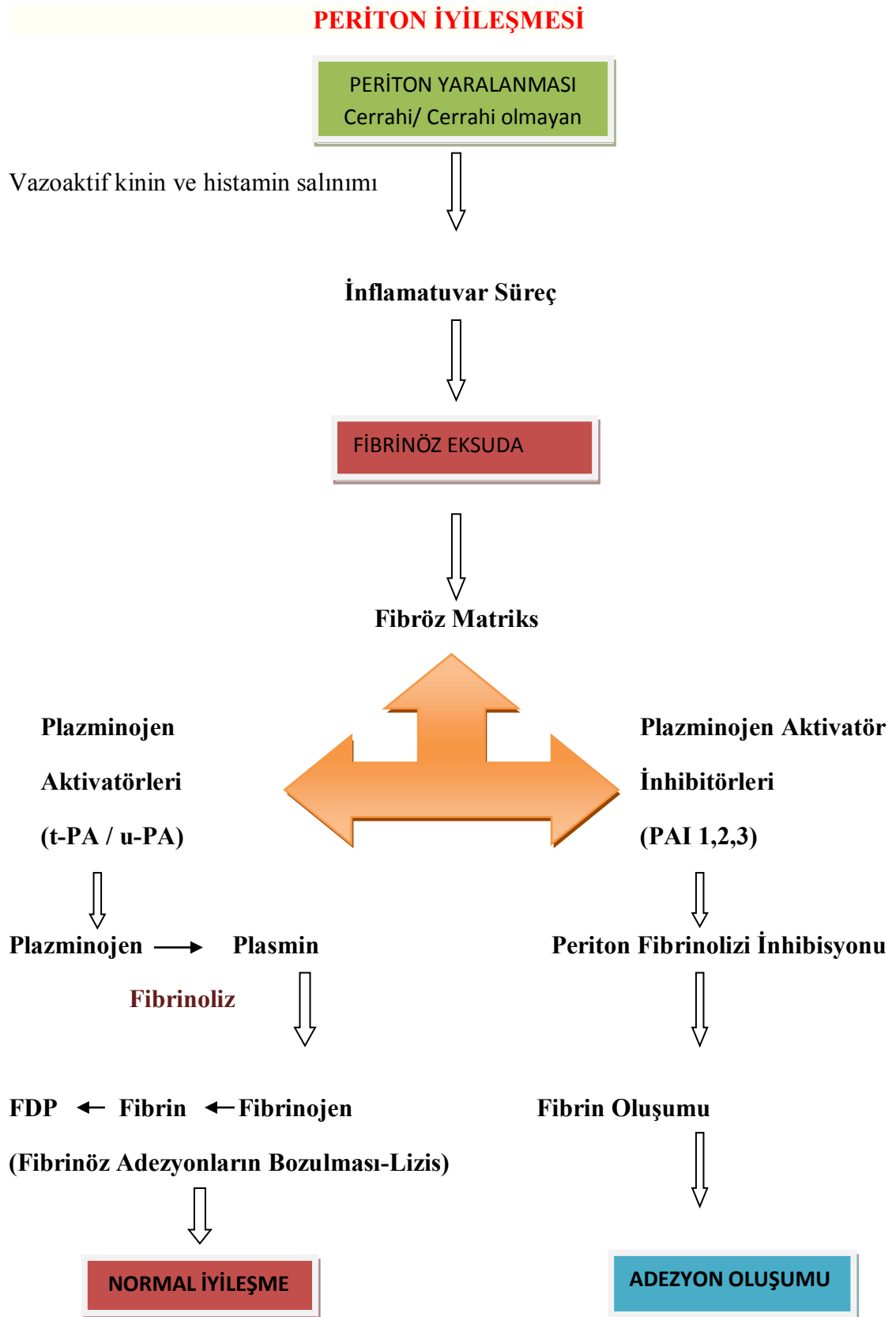
2.5. ADEZYON OLUŞUMUNDA VE ÖNLENMESİNDE FİBRİNOLİTİK AKTİVİTENİN ROLÜ

Peritoneal, perikardiyal ve plevral boşlukları saran seröz zarlar benzer embriyolojik özelliklere sahiptir ve mezotel hücrelerden oluşan bir tabaka ile kaplıdır. Bu mezotel hücreler bazal membran üzerine kenetlenmiştir. Submezotelyal tabaka, farklı kollajen türleri, glikoproteinler (örneğin laminin ve bronectin vb.), glikozaminoglikanlar, proteoglikanlardan oluşan bir hücre dışı matriks vardır. Vasküler

yapılar ve lenfatikler ise subserozal alanda yer alır. Difüzyon ve rezorpsiyon mezotel ve submezotelyal stroma yoluyla serbestçe ortaya çıkar (Cheong vd., 2007). Fibrinolitik sistem, vasküler sistemin devamlılığının sağlanmasında ve pıhtılaşma mekanizmasında önemlidir. Fibrinolitik sistem kontrollü aktivasyon ve inhibisyon ile düzenlenir. İnaktif bir proenzim içeren kan fibrinolitik sistemi, aktive edildiğinde fibrin veya hücre dışı matriks proteinlerini parçalayan, plazmine dönüştürülebilen plazminojen içerir. Plazminojen, insan plazmasında, α 2-antiplazmin konsantrasyonunun yaklaşık iki katı olan yaklaşık 2 μ M'lik bir konsantrasyonda bulunur. NH₂-terminal glutamik asitinden sonra Glu-plazminojen olarak adlandırılan doğal molekül, 791 amino asitten oluşan 92 kilodalton (kDa) tek zincirli bir glikoproteindir. Plazminojen yedi yapısal alanda organize edilmiştir. NH₂-terminal ucunda, bir "ön aktivasyon peptidi" (amino asit kalıntıları 1-77), beş ardışık homolog kringle alanı (her biri yaklaşık 90 kalıntı) ve katalitik bölgenin oluşturduğu proteinaz alanı (kalıntılar 562-791) vardır. Plazminojen aktivasyonu sırasında plazmin, NH₂-terminal lizin, valin veya metiyonin ile çözünmüş plazminojen oluşturan Glu-plazminojenden ön aktivasyon peptidinin salımını katalize edebilir (Collen & Lijnen, 1995). İki fizyolojik plazminojen aktivatörü (PA) tanımlanmıştır: Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) (Collen & Lijnen 2009) . Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), doğal formunda tek bir polipeptit zincirinden oluşan 70 kDa'lık bir serin proteinazdır (Collen & Lijnen, 1995). Plazminojenin tPA ile aktivasyonu, fibrin varlığında veya endotel hücre yüzeyinde arttırılır. Fibrinolitik sistemin inhibisyonu, plazminojen aktivatörü düzeyinde veya plazmin düzeyinde gerçekleşebilir (Collen & Lijnen 2009). En önemli iki plazminojen aktivatör inhibitörü PAI-1 ve PAI-2'dir. PAI-1, 379 amino asitten oluşan 52 kDa'lık tek zincirli bir glikoproteindir. PAI-1, aynı zamanda S-proteini olarak da adlandırılan hücre yapışkan proteini vitronektine sıkı bir bağlanma ile stabilize edilir (Collen & Lijnen, 1995). PAI-1, PAI-2 plazminojen aktivatörü düzeyinde, α 2-antiplazmin ile de plazmin düzeyinde fibrinolitik sistemin inhibisyonu sağlar. Fibrinolizis, tPA ve PAI-1'in damar çeperinden artmış veya azalmış sentezi ve salgılanmasının bir sonucu olarak da düzenlenir. Doku plazminojen aktivatörüne bağlı plazminojen aktivasyonu dolaşımda bulunan fibrinin çözünmesinde rol alır. Ürokinaz plazminojen aktivatörüne ait hücre reseptörlerine bağlanır. uPA'nın asıl işlevi doku onarımında ve şekillenmesinde, ovulasyonda, makrofaj işlevinde, embriyo implantasyonunda ve tümör yayılmalarında hücre etrafındaki proteolizi oluşturmaktır (Collen & Lijnen 2009). Fibrinolitik sistem, kontrollü aktivasyon ve inhibisyon ile düzenlenir. Plazminojenin t-PA ile aktivasyonu, fibrin varlığında veya endotel hücre yüzeyinde artar. Fibrinolizin inhibisyonu, plazminojen aktivasyonu düzeyinde veya plazmin düzeyinde meydana gelebilir. Fibrinoliz, t-PA ve PAI-1'in damar duvarından artan veya azalan sentezi ve / veya salgılanmasının bir sonucu olarak da düzenlenir (Collen & Lijnen, 1995).

Fibrinolitik ajanların adezyonların önlenmesindeki etkisini anlamak için, adezyon oluşumunun patogenezi anlamak ve özellikle peritoneal fibrinolizinin bu süreçteki rolünü tartışmak gerekir (Bart vd., 2000). Adezyon patogenezi doku ile komşu organlar arasında oluşan fibröz bantlar önemlidir. Normal şartlarda oksijenlenmesi düzgün olan mezotel hücreleri plazminojen aktivatörlerini meydana getirir ve akut travma sonrası oluşan fibrin pıhtılarını yok eder. Hipoksi oluşan dokuda ise fibroblastlar tarafından fibröz adezyonlar oluşur, bu durum anjiyogenez ve kollajen sentezi için uyarı iletir. Oluşan fibröz adezyonlar peritoneal hasardan 10 gün sonra görülür ve iki ile üç hafta arasında maksimum düzeye ulaşır (Solomkin, Wittman, West & Barie, 1999).

Fibrin çözünmesine, fibrinolitik sistem aracılık eder. Bu sistemde, proenzim olan plazminojen, t-PA veya u-PA ile aktif plazmine dönüştürülür. Bu plazmin, fibrin yapışmalarının matris yapısı olan fibrini parçalamaktadır. Fibrinolitik kapasite yetersiz olduğunda, biriken fibrin kalıcı olabilir ve fibrinöz adezyonlar gelişebilir. Fibrin adezyonlar, kollajen birikimi ve eşlik eden vasküler iç içe büyümeyle karakterize edilir. Sonuç olarak, yapışıklıklar lifli, kalıcı yapışmalara dönüşür. Yara iyileşmesinde aktif rol alan fibrin yıkımı yapımıyla birlikte ilerler. Normal bir iyileşme sürecinde, enzim aktivasyonu ile süreç başlarken yıkım süreci, bölgesel aktive olan fibrinolitik faktörlerin etkisiyle oluşur. Travmayı takip eden günlerde iyileşme süreci ortaya çıkar böylece adezyon oluşumu önlenir. Kimyasal, fiziksel yada iskemik travma fibrinolitik aktivitenin azalmasına sebep olduğundan yapışıklık görülme olasılığı artmaktadır. Bu travmalar sonrası doku plazminojen aktivatörü (tPA) salınım seviyesi azalırken, tPA'nın etkisini ortadan kaldıran PAI1 ve 2 'nin seviyeleri artmaktadır. Bu durumda fibrozis oluşur ve dokuda fibroblast hücre yoğunluğu artar (Reijnen, Bleichrodt & Van Goor, 2003). Olaydan on iki saat sonra, bir makrofaj sızıntısı ile değiştirilen fibrin şeritlerinde dolaşmış çok sayıda polimorfonükleer hücre görülür. Operasyondan 48 saat sonra travmaya uğrayan alan, fibrin iskelesinde desteklenen bir makrofaj tabakası ile kaplanır. İskemi yoksa, fibrinoliz ilerler ve başlangıçta yara tabanında mevcut olan mezotel hücreleri, yenilenen mezotelyum adaları oluşturur. Sonraki 7-9 gün içinde yaralanan peritonun tekrar epitelizeasyonu başlaması beklenir, yeni mezotelyum hücreleri oluşumu normal olarak tanımlanır (Dunn, Lyman, Edelman & Campbell, 2001).



Şekil 2.2. Peritoneal iyileşme mekanizması (Kamel, 2010)

Gervin ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, köpeklerde gazlı bezle abrazyon uygulaması yapmış, travma alanı oluşturulan peritonda fibrinolitik aktivitenin azaldığını tespit etmişlerdir. Fibrinolitik aktivitenin düştüğü bu bölgelerde adezyonlar oluştuğu görülmüştür. Fibrinolitik aktivitenin % 50 ve üzerinde düştüğü durumlarda masif adezyonlar oluştuğu görülmüştür (Gervin, Puckett & Silver, 1973).

2.6. POSTOPERATİF CERRAHİ SONRASI ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ

Postoperatif peritoneal adezyonlar, yapılan abdominal operasyonlar sonrasında sık görülen bir patolojidir. İntraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine birçok araştırma yapılmıştır.

Boys 'un 1942 yılında adezyon oluşumu ve azalması konusunda beş maddelik önerisi olmuştur. Bu öneriler günümüzde önemini hala korumaktadır.

1. Peritonun korunması ve peritoneal hasarın azaltılması
2. Seröz eksudanın pıhtılaşmasına engel olunması
3. Biriken fibrin parçalarının kaybolması
4. Mezotelyal yenilenme sürecinde doku yüzeylerinin ayrı tutulması
5. İnflamatuvar reaksiyonların önlenmesi (Boys, 1942).

Yapılan araştırmalarda, adezyonların engellenmesi veya azaltılması için önerilen temel yaklaşımlar;

1. Uygulanan cerrahi işlemlerin geliştirilmesi,
2. Adezyon oluşumunu engelleyen ilaçların kullanılması ve
3. İyileşme döneminde dokuların birbirinden ayrılması olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır.

2.6.1 Gelişmiş Cerrahi Teknik

Postoperatif adezyonların oluşmasında önemli bir etkende uygulanan cerrahi tekniktir. Tüm cerrahların adezyon oluşumunu engellemek için izlemesi gereken temel cerrahi ilkeler vardır. Bunlar;

1. Cerrahi işlem sırasında travmanın en az seviyede tutulması,
2. Boş yere ve fazla manipülasyonlardan uzak durulması,
3. Dokuyu mümkün oldukça ölü dokulardan ve yabancı cisimlerden arındırmak,
4. Dokularda kuruma yönünden yeterli kanlanma ve su kaybına dikkat edilmesi,
5. Hijyen şartlarına dikkat ederek bakteri girişine engel olmak, şeklinde sıralanabilir.

Peritonda insizyonlarda kullanılan sütür ipliklerinin adezyon oluşumunda ciddi öneme sahiptir, dolayısıyla bazı cerrahlar peritonu dikmeden insizyon bölgesini kapatmaktadırlar. Peritonu dikmeden bıraktıklarında insizyon bölgesinin açılma olasılığının, dikilmiş kesiden daha fazla olmadığını ileri sürmektedirler. Pudralı eldiveninde adezyon olasılığını artırdığı düşünülmektedir, bu nedenle pudrasız eldiven operasyonlar tercih edilmektedir (şafak vd., 2017). Ancak batın içi iyileşme sürecinde organizmayı korumak için adezyon oluşturması dikkate alındığında; cerrahi tekniklerde yapılan iyileştirici yöntemler ve teknolojik gelişmelerin adezyonların oluşumunu engellemeyip sadece azalttığı, medikal ajanlarında tek başına adezyonları önlemeye gücü yetmediğı görülmüştür (J. Lee, Go, Oh, K. Lee & Yuk, 2005; Dizerega, 1994; Pijlman, D rr, Brommer & Vemer, 1994).

2.6.2 Adezyon  nleyici ilaçların kullanılması

Fibrinolitik ajanlar, anti-inflamatuar ajanlar, antikoagülanlar, sürfaktan türü maddeler ile postoperatif adezyonların önlenmesi için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu tür ve olarak verilen ürokinaz, streptokinaz, trombokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, pesinin ve papain'nin, fibröz yıkımı artırması nedeniyle postoperatif adezyon oluşumunu engellemek için kullanıldığı belirtilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tromboksan sentetaz inhibitörü olan imidazol ve ridogrelinin ve tromboksan-A2 reseptör blokerlerinin adezyonu azalttığını göstermişlerdir (Kamel, 2010).

Adezyonları önlemek için kullanılan ilaçlar enfeksiyon (endotoksin, eksuda vb.) gibi adezyon oluşumuna neden olan etkileri ortadan kaldırmaya yönelik tedavilerdir.   z m direk adezyon odaklı olmadığı için ilaç kullanımı ile ilgili hala sorunlar devam etmektedir. Öncelikli problemlerden biri, yaralı ve iskemik dokuda yeterli kanlanma olmamasından dolayı ilaçların adezyon alanına ulaşması kolay ve başarılı olmayabilir. Diğ r bir nedende, periton zarının hızlı bir absorpsiyon mekanizmasının olmasıdır, bu durum ilaçların etkinliğı ve yarılanma süresini azaltır.

Kullanılan ilaçların adezyona özgü olması ve normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir. Steroid ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar adezyonları engellemek için kullanılan ilaçların başında gelir. Bu ilaçların klinik ve insanlar üzerinde etkinliğı kesin olmamasından, bağışıklık sistemi ve yara iyileşmesini geciktirme gibi olumsuz etkileri vardır (şafak vd., 2017).

2.6.3 Fiziksel Bariyer Kullanılması

Adezyonları önlemek için kullanılan fiziksel bariyerler, yaralı periton içi bölgede, alanların birbirinden ayrı tutulmasını sağlayarak serbestçe iyileşmelerine

olanak sağlar ve böylece adezyon oluşumu engellenmeye çalışılır. Günümüzde, abdominal/pelvik cerrahi işlemlerde adezyonları önlemek için kullanılan fiziksel bariyerler;

- Sıvı bariyerler
- Membran bariyerler olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Kullanılan sıvı adezyon bariyerleri; serum fizyolojik, ringer laktat, hyaluronik asit, dekstran, vazelin, hint yağı, zeytinyağıdır. Klinik uygulamalarda kullanılan membran bariyerleri ise okside edilmiş rejenere selüloz, politetrafluroetilenden geliştirilmiş membran, hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan membran, human amniotic membran, N,O- carboxymethyl chitosandır (Şafak vd., 2017; Öncel, Remzi, Seganora, Connor & Fazio, 2004; Chiang, Cheng, Moulton, Kasznica & Moulton, 2000).

Adezyon bariyerlerde olması gereken özellikler;

- Normal yara iyileşmesini aktive etmemeli,
- Reaktif olmamalı,
- Vücut sıvıları ve kan varlığında etkili olabilmeli,
- Kolay kullanılabilir olmalı,
- Doğal yollarla kendiliğinden bozunur olmalı,
- Fibrozis oluşumunu uyarmalı,
- Bakteriyel çoğalmayı önlemeli
- Adezyon oluşumunun başlangıç fazında sabit olmalı, sonraki fazda aktif olmalı
- Ekonomik olmalıdır (Şafak vd.,2017; Juan, Elson & Lee, 2004).

2.7. HYPERİCUM PERFORATUM (SARI KANTARON) BİTKİSİ

2.7.1. Hypericum Perforatum (Sarı kantaron) Bitkisinin Tarihçesi

Bitkiler, eski çağlardan günümüze kadar insan sağlığının iyileştirilmesi için büyük bir öneme sahip olmuştur. Bitkiler toplumda doğal kaynaklı ve güvenilir görülmesinden terapötik ve koruyucu amaçlarla yara, yanık gibi birçok durumda tedavi edici olarak kullanılır. Birçok toplumda kullanılan, geleneksel ve tıbbi önemi olan bitkilerden biri de Hypericum Perforatum (sarı kantaron otu)'dur. Sarı kantaron bitkisinin toplumlar arasında tedavi edici olarak kullanımı günümüzden 2400 yıl öncesine, bitkinin yara iyileştirici etkisinin bilinmesi ise milattan önce 5. yüzyıllara kadar uzanmaktadır. Milattan sonra 1. Yüzyılda Yunan hekimler Galen ve Dioscorides Sarı kantaronun yara iyileştirici ve idrar söktürücü ve menstural rahatsızlıklarda da

kullanılabilecek bir bitki olarak tanımlamışlardır (Çırak & Kurt, 2014). Halk arasında isimleri; yara otu, püren otu, bin bir delik otu, kılıç otu, kuzu kıran, kanat otu ve mayasıl otu olan *Hypericum perforatum*, dünyada St. John bitkisi olarak bilinmektedir. *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) bitkisi ismini Müslümanların Hz. Yahya Hristiyanların ise Saint John Baptist olarak bildiği peygamberden aldığı rivayet edilmektedir. Yine inanışlarına göre sarı kantaron bitkisi ilk olarak Saint John Baptist'in doğum gününde çiçek açmıştır. Mevsimsel olarakta çiçeklenmenin en çok olduğu bu gün 24 Haziran da St. John günü olarak her sene hristiyanlarca kutlanmaktadır (Aksu & Altınkerim, 2015; Çırak & Kurt, 2014).

Ünlü İngiliz bitki bilimci Gerard 1597 yılında, sarı kantaronu kullanarak bir merhem hazırlamış ve bu bitkinin yaralar üzerinde etkili ve iyileştirici özelliğinin olduğundan bahsetmiştir. Kantaronun çiçekleri ve tohumları kaynatılıp suyu içildiğinde idrar söktürür ve böbrek taşları düşürür, yapraklarından hazırlanan ezilmiş lapa, birçok yanık türüne, her türlü yaraya ve eziğe sürüldüğünde tedavi edicidir, yapraklar kaynatılıp içildiğinde ülser ağrılarını giderir diyerek tespitlerde bulunmuştur (Çırak & Kurt, 2014).

16. yüzyıldan günümüze kadar sarı kantaronun toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ, Avrupada yaralar üzerinde kullanılmıştır. O zamanlarda bu yağın etkinliği görülmüş ve cerrahide sadece yaralar üzerinde kullanılmakla kalmayıp ‘Oleum Hyperici’ adı altında Avrupa’ nın ilk resmi Farmakopyasına eklenmiştir (Çırak & Kurt, 2014).

1633 yılında Gerard yazdığı tıbbi bitkiler ile ilgili yazısında sarı kantaronun balsamını yaralarda, yanıklarda ülser ve yılan, böcek gibi sokmalarda kullanılmasının etkinliğinden söz etmiştir. Aynı şekilde İngiliz Hekim Culpeper 1652 yılında bu bitkiden elde edilen merhem yılan ve zehirli böcek sokmalarında iyileştirici etkisi olduğundan bahsetmiştir. Geçmişten günümüze kadar sarı kantaron bitkisi; kanser, şeker hastalığı, depresyon, kronik romatizma, mide ülseri, mide-barsak hastalıkları, diüretik yatıştırıcı, karaciğer-safra hastalıkları, sarılık, bronşit, diyare, dizanteri, boğaz enfeksiyonları, soğuk algınlıkları, gibi hastalıkların tedavisinde ve antiseptik olarak ta kullanılmaktadır. Yapılan bir çok çalışma sarı kantaron bitkisinin toplumda yanık ve yaraları iyileştirmek ve tedavi sürecini hızlandırmak amacıyla yaygın olarak kullanıldığını göstermiştir (Altan vd., 2015; Aksu & Altınkerim, 2015; Çırak & Kurt, 2014).

2.7.2. *Hypericum Perforatum* (Sarı kantaron) Bitkisinin Yapısı

Hypericum cinsi 400 civarında türü bulunan Clusiaceae familyası ve Hypericaceae alt familyasına ait olan bir bitkidir. Ülkemizde ise 84 kadar türü vardır. Sarı kantaron olarakta bilinen *Hypericum perforatum* bu türlerden biridir (Altan vd.,2015). *Hypericum perforatum* temel kromozom sayısı $x=8$ dir. Diploid ve heksaploid çeşitleride olmasına rağmen genellikle tetraploid ($2n=4x=32$) yapıya sahiptir. Bu bitki çok yıllık, sarı çiçeklere sahiptir. Taban kısmı odunsu, tüyleri olmayan ve saçak kök bir yapıya sahip bir bitkidir. Yaprakları oval, sapsız, saydam glandüler noktalar içerir. Bitki hazirandan eylül ayına kadar çiçek açabilir. Ana ve yan dalların uç kısımlarında 5-10 'lu kümeler halinde çiçek açar. Bitki ve çiçeklerin kenarlarında bulunan siyah nokta şeklindeki bezeler ezildiği zaman kırmızı bir renkli bir sıvı açığa çıkar, yöresel isimlerden biri olan kan otu ismide burdan gelmektedir (Çırak & Kurt, 2014; Altan vd., 2015).



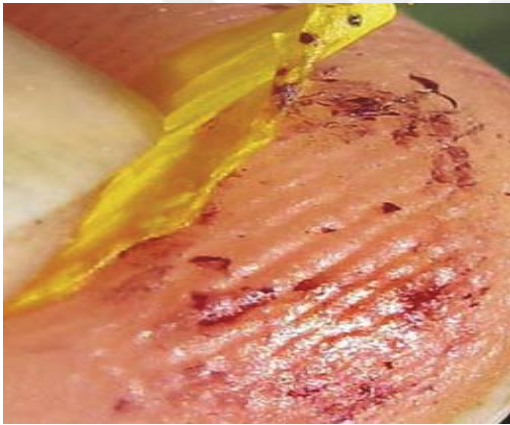
Resim 2.1. *Hypericum perforatum* bitkisinin ve yağının görünümü



Resim 2.2.



Resim 2.3.



Resim 2.4.

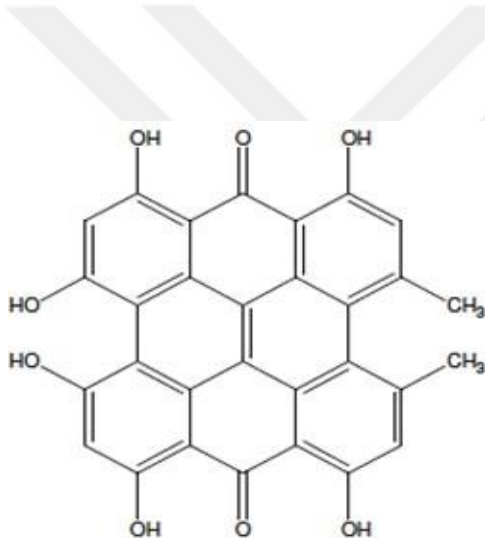
Resim 2,3,4: Yaprak yüzeyindeki saydam gözenekler ve çiçekler üzerindeki siyah bezeler ve kırmızı sıvı

2.7.3. *Hypericum Perforatum* (Sarı kantaron) Bitkisinin Biyolojik ve Kimyasal Yapısı

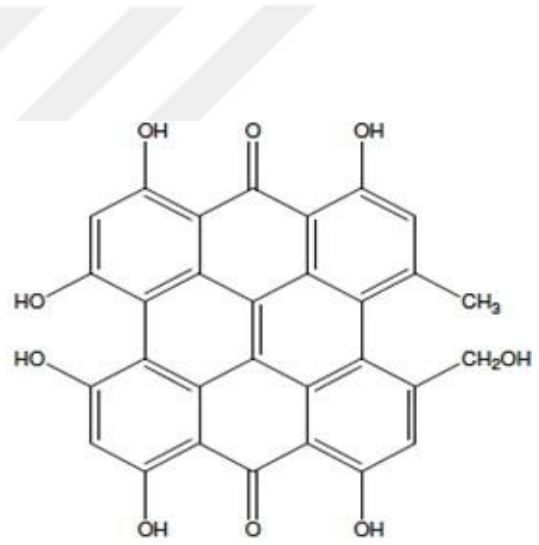
Hypericum perforatum bitkisinin toprak üzerinde ki bölümlerinde hidroalkolik ekstraktları; % 60 etanol veya % 80 metanol içerir ve altı alt grubu vardır. Bu gruplar; naftodiantron, floroglusinoller, flavonoidler, biflavonlar, fenilpropanlar ve proantosiyandinlerdir. Bunlarla birlikte içeriğinde daha az oranda, taninler, ksanton, uçucu yağlar ve amino asitlerde bulunur. Bütün bu bileşikler, kuru ham *hypericum perforatum* bitkisinin ana bileşenini oluşturur (Nahrsstedt & Butterweck, 1997).

2.7.3.1. Naftodiatron

Hypericum cinsinin tipik bileşikleridir. Bitkiye kırmızı rengini veren ve fototoksik özelliğinden sorumlu alt grubudur. Bu kırmızı renk çiçeklerin ve yaprakların yanında bulunan siyah nokta halindeki bölümler elle ezildiğinde gözle görünür. Bu kırmızı rengi hiperisin denen bir madde verir ve bu gruptaki en önemli bileşenlerdir. Hiperisin maddesi sadece bu siyah bezelerin olduğu bitki türlerinde bulunur (Çırak & Kurt,2014). Bitkiden izole edilen diğer naftodiantron türevleri psödohiperisin, protohiperisin ve psödoprotohiperisindir (Şekil 4). Kimyasal olarak kararsız yapıya sahip olan protohiperisin ve psödoprotohiperisin kararlı bir yapıya sahip olan, hiperisin ve psödohiperisine dönüşürler (Altan vd.,2015).



Şekil 2.3. Hiperisin



Şekil 2.4. Psödohiperisin

Hiperisinlerin, birçok farmakolojik etkide rolü vardır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde hiperisinden yapılan ekstratlar birçok hekim tarafından özellikle depresyon tedavisi gören hastalara uygulanmaktadır. Sarı kantaronun bitkisinin önemli grubu olan hiperisinin, antidepresan tedavisinde etkin olmasının labaratuvar ortamında yapılan çalışmalarda monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yoluyla gösterdiği rapor edilmiştir (Topal & Çelebi, 2011).

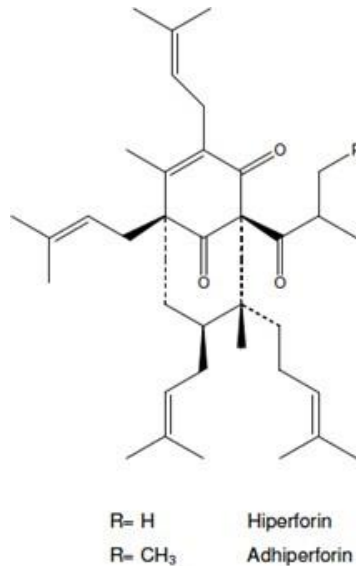
Hypericum türleri geleneksel tıp uygulamalarında kabakulak, hepatit, lenfatit gibi viral hastalıkları tedavi etmek için etkin bir şekilde kullanılmıştır. Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü hypericum türleri üzerinde geniş araştırmalar yapmıştır ve bunun sonucunda bazı türlerinin oldukça güçlü antiviral etkileri olduğunu göstermiştir.

Özellikle hiperisin ve psödohiperisin DNA ve RNA virüslerine karşı oldukça etkili olduğu görülmüştür. Hiperisin ve psödohiperisin protein kinaz C'yi inhibe eder ve memeli hücrelerine karşı antiproliferatif etki gösterir. Bu durum hiperisin ve psödohiperisinin antiretroviral etkinliğini açıklar, bu etkinlik viral enfeksiyonlar sırasında protein kinaz C ile fosforilasyonunun inhibisyonundan kaynaklanır (Altan vd., 2015; Çırak & Kurt,2014) .

2.7.3.2. Floroglusinoller

Hypericum cinsinde içerik olarak floroglusinoller yaygın olarak görülür. Hypericum perforatum'da floroglusinlere ait iki bileşim vardır. Ana floroglusin içeriğinin % 2.0-4.5'ini oluşturan hiperforin ve metil grup içeren %0.2-1.9 oranındaki adhiperforin bu bileşimlerdir. Rus bilim adamları yaptıkları araştırmada hiperforinin antibakteriyal özelliğini tespit etmişlerdir (Brondz, Greibrokk, Groth & Aasen, 1983).

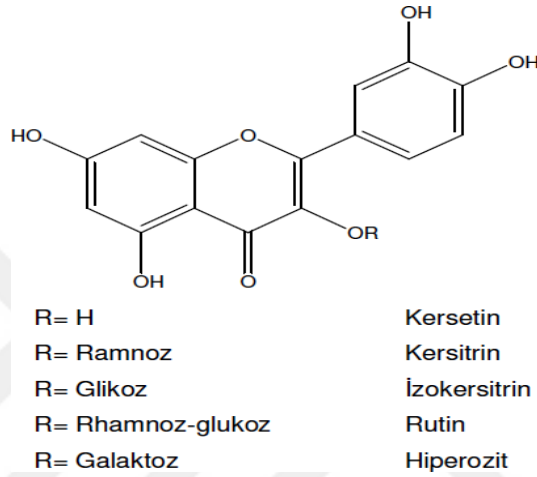
In vitro şartlarda hiperforinin çeşitli nörotransmitter sistemleri inhibe ya da aktive ettiği gösterilmiştir. Hiperforinin antidepresan etkisi olduğunu, yapılan araştırmalarda serotonin, dopamin ve nöradrenalinin kuvvetli bir alımın inhibitörü olması desteklemektedir (Chatterjee, Biber & Weibezahn, 2001).



Şekil 2.5. Hiperforin ve Adhiperforinin Kimyasal Yapısı

2.7.3.3. Flavonoidler

Flavonoidler *Hypericum perforatum*'un içeriğinde %2-4 arasında değişen oranla, bulunan bir bileşik grubudur. Bitkide belirlenen ana flavonitler; flavonol türevi olan kersetin ve heterozitleri (kersitrin, izokersitrin, rutin ve hiperozit) olarak rapor edilmiştir (Altan vd., 2015).



Şekil 2.6. Kersetin ve Heterozitlerin Kimyasal Yapısı

2.7.3.4. Biflavonlar

Biflavonlar bazı sebzelerde de bulunan nadir bir dimerik flavon grubudur. *Hypericum perforatum* da tespit edilen biflavonlar biapigenin, amentoflavon ve diquersetin bunların terapötik önemi henüz bilinmemektedir. Yapılan bir araştırma amentoflavonun anti-inflamatuar ve analjezik etkiye sahip olduğu göstermiştir (Cellarova, Daxnerova, Kimakova & Haluskova, 1994; Altan vd., 2015).

2.7.3.5. Fenilpropanlar

Fenilpropanlar, genellikle hidroksisinamik asit esterleri olarak karşımıza çıkar veonunda alt grubu p-kumarik asit ve kafeik asittir. *Hypericum perforatum* özütlerinde, klorojenik asit %1'den daha az oranlarda bulunur. *Hypericum perforatum*'un içerisinde fenilpropanların farmakolojik etkileri tam olarak bilinmemektedir (Altan vd., 2015).

2.7.3.6. Proantosiyanidinler

Proantosiyanidinler, denilince ilk akla gelen taninlerdir. Bunların toplam konsantrasyonu çiçeklenme öncesinde maksimum % 2 ile %4 arasında değişmektedir. Yapılan araştırmalarda, proantosiyanidinlerin antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal etkiye sahip oldukları görülmüştür (Altan vd., 2015).

2.7.3.7. Volatil (Uçucu) Yağlar

Hypericum perforatum'un uçucu yağları terpenoidler ve alifatik bileşikler olarak bilinmektedir (2-methyl oktan, n-nonan, n-dekan, n-undekan, n-tetradekanol, 2-methyl-dekan, 2-methyl-dodekan)(Altan vd., 2015)

2.7.4 *Hypericum perforatum*un (Sarı Kantaron)kullanım şekilleri

- **Çay olarak kullanımı;** gölgede kurutulan çiçekler kaynamış suda demlenerek kullanılır
- **Yağ olarak kullanımı;** en fazla kullanım şekli olarak görülmektedir. Sarı kantaron yağı iki farklı oranlarda hazırlanmaktadır. 100 gr sarı kantaron çiçeği 250 gr zeytinyağı içerisinde 15 gün boyunca ara ara çalkalanarak güneşte bekletilir ve sonra karışım pamuktan geçirilerek yağı ayrılır. Diğer bir hazırlanış şekli ise 100 gr sarı kantaron çiçeği 1000 gr zeytinyağına konularak yapılmaktadır. Hazırlanan karışım ara ara çalkalanarak 2 saat su banyosuna maruz bırakılır ve sonra yağı ayrılır. Bunlar çiçeklerden elden edilen karışımlardır. Tohumları kullanılarakta yağ elde edilir. Tohumlar 1/10 oranında zeytinyağına konularak bir hafta güneş altında tutulur ve sonrasında süzülür. Bu karışım daha çok güneş yanıklarında tercih edilir (Çırak & Kurt,2014)
- **Kantaron tentürü olarak kullanımı;** güneş altında kurutulmuş 2 avuç kadar sarı kantaron çiçeği 1 litre konyağa konularak 14 gün güneş altında ara ara çalkalanarak bırakılır. Süzildükten sonra ışık geçirmeyen şişelerde muhafaza edilir.

3.MATERYAL VE METOD

3.1.KULLANILAN MALZEMELER

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Fosfat Tamponu (PH 6,5; 50 mM fosfat)

Formaldehit

Kantaron Yağı (Cemre A.Ş.)

Zeytinyağı

Serum fizyolojik (%0.9 NaCl)

Bazilasin %2 /25 ml (Bavet)

Ketalar 500mg/10ml (Pfizer)

Batikon (%10 bavidon iyot)

3.1.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

Kan alma tüpleri (Biyokimya)

Kurutma kağıdı (40*40cm)

Cam kalemi

Ependorf tüp (isolab 1.5 ml)

Steril enjektör (1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml)

Hayvan kafesi

Homojenizatör (Heidolph)

Operasyon takımı (klemp, penset, makas, bistüri)

Otomatik pipet (10 µL, 20 µL, 100 µL, 1000 µL)

Pastör pipeti (isolab)

Pipet uçları

Soğutmalı santrifüj

Buzdolabı

Distile su

Organon Teknika Microwell System (ELISA)

Rat tPA ELISA kiti

Rat PAI1 ELISA kiti

Ameliyat eldiveni

Sütür (3.0 vicryl, 2.0 vicryl)

Tıraş makinesi

3.2. HAYVAN GRUPLARI

3.2.1. Hayvanların seçilmesi, ilaç hazırlanması ve uygulanması

Araştırmaya başlamadan önce 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan (2018 HADYEK-07) onam alındı. Hayvan deneyleri bu laboratuvarda yetiştirilen ratlar üzerinde yapıldı. Çalışmada esas alınan tPA ve PAI1 değişkeni için % 80 güç, % 5 yanılma payı 0,682 lik etki büyüklüğü ile her grupta 8 rat olmak üzere 3 gruptan oluşan 24 ratla çalışıldı. Ortalama ağırlığı 220-260 gr ve ortalama yaş aralığı 7 ay olan Wistar Albino cinsi dişi ratlar üzerinde araştırma yapıldı.

1.Grup : Ratların batını uygun şekilde traşlandı, % 10 povidon iyotla temizlendi, U şeklinde açılarak adezyon modeli karın ön ve yan 2 duvarına 2.0 vicryl sütürle 3 noktadan peritoneal doku dikilerek iskemik doku oluşturuldu. Sadece adezyon modeli oluşturulup 3.0 vicryl sütürle batın kapatıldı.

2.Grup : Ratların batını uygun şekilde traşlandı, % 10 povidon iyotla temizlendi, U şeklinde açılarak adezyon modeli karın ön ve yan 2 duvarına 2.0 vicryl sütürle 3 noktadan peritoneal doku dikilerek iskemik doku oluşturuldu. Batın içerisine 1 ml saf zeytinyağı haricen sürülerek 3.0 vicryl sütürle batın kapatıldı..

3.Grup : Ratların batını uygun şekilde traşlandı, % 10 povidon iyotla temizlendi, U şeklinde açılarak adezyon modeli karın ön ve yan 2 duvarına 2.0 vicryl sütürle 3 noktadan peritoneal doku dikilerek iskemik doku oluşturuldu. Batın içerisine 1 ml

jenerik ismi St. John's Wort oil olan sarı kantaron yağı (zeytinyağı içerisinde çözünen) haricen sürülerek 3.0 vicryl suturela batın kapatıldı.

Uygulanan Anestezi: Ratlara 50mg/kg dozda ketamin ve 10 mg/kg dozda ksilasin intramuscüler uygulandı. Ortalama 4-7 saat arasında ratlar anestezinin etkisinden çıktı.



Resim 3.1 : Anestezi altında ratlara uygun traşlama işlemi ve antisepsi uygulandı



Resim 3.2 : İlk kontrol grubundan başlanarak ratların batinlarına antisepsi koşullarında U şeklinde uygun cerrahi yapıldı.

**Resim 3.3****Resim 3.4****Resim 3.5**

Resim 3.3; 3.4; 3.5 : U şeklinde açılan insizyon bölgelerinde düğme modeli oluşturularak skar doku elde edildi.



Resim 3.6



Resim 3.7

Resim 3.6; 3.7 : Kontrol grubunda bulunan ratlara adezyon modeli oluşturulduktan sonra insizyon açılıp batınları dikilerek kapatıldı.



Resim 3.8



Resim 3.9

Resim 3.8 : Zeytinyağı grubu için adezyon modeli oluşturulduktan sonra 1 ml zeytinyağı batın içerisine enjekte edildi.

Resim 3.9 : Sarı kantaron (*Hypericum Perforatum*) grubu için adezyon modeli oluşturulup 1 ml sarı kanatron yağı batın içerisine enjekte edildi.



Resim 3.10



Resim 3.11

Resim 3.10; 3.11 : Zeytinyağı ve Sarı Kantaron grubundaki ratlarda adezyon modelleri kontrol edilip, batınları dikilerek kanama kontrolleri yapıldı ve ratlar kafeslerine bırakıldı.

Tüm ratlar yapılan cerrahi işlem sonrası 14 gün boyunca Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında tabanı ve yanları plastik, üzeri çelik telden oluşan 60/40/20 cm boyutlarında kafeslerde 8 'erli gruplar halinde yaşatıldı. Kafes tabanı sürekli ağaç talaşı ile kaplı tutuldu. Ratlar kafeslerde 12 saat gece 12 saat gündüz döngüsü içinde tutuldu. Anestezi altından çıkan ratlar 7 saat geçtikten sonra beslenmeye başlandı. Ratlar günlük mısır, soya, buğday, ay çekirdeği, kalsiyum, fosfor, çinko, sodyum ve suyun preslenmesinden elde edilen peletiyem ve su ile beslenmesi sağlandı. Ratlar her gün periton hasarı açısından kontrol edildi.

3.2.2.Ratlarda Oluşturulan Adezyonların Değerlendirilmesi

Araştırma süresince her gruptan 1 tane olmak üzere 3 rat ex oldu. Kontrol grubundaki rat postop 1. günde, sarı kantaron ve zeytinyağı grubundaki ratlar ise 3. gün kanama nedeniyle kaybedildi. 14. günde her üç grupta yedi rat ile çalışmaya devam edildi. Postoperatif 14. günde tüm rat grupları tekrar in vitro koşullarda, anestezi altında kardiyak kanları alınıp tüplere konulduktan sonra U şeklinde batınları açılarak adezyon modelleri kontrol edildi. Makroskopik olarak ‘adezyon alanı’ ve ‘adezyon gücü’ sınıflandırmaları, genel cerrahi uzmanı tarafından yapıldı.

Ratlardan alınan kan ve doku ve periton sıvısı örnekleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Tokat

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına uygun şekilde taşındı, kan numuneleri ve periton sıvıları 15 dakika 14000 rpm'de +4°C'de santrifüj edilerek, işlem yapılacak güne kadar -20°C'de muhafaza edildi.

Tablo 3.1. Adezyon Alan ve Güç Değerlendirme Skorlaması

Adezyon Alan Sınıflandırması	Adezyon Güç Sınıflandırması
Grade-0: Adezyon yok	Grade-0: Adezyon yok
Grade-1: Alanın %25' inde adezyon var	Grade-1: Spontan ayrılan adezyon
Grade-2: Alanın %50'sinde adezyon var	Grade-2: Traksiyonla ayrılan adezyon
Grade-3: Alanın tamamında adezyon var	Grade-3: Keskin diseksiyonla ayrılan adezyon

3.2.3. Ratlardan Makroskopik ve Histopatolojik Değerlendirme İçin Materyal Alımı

Makroskopik değerlendirme sonrası ratlarda açılan insizyon bölgesini 5ml izotonik sodyum klorür ile yıkanıp 3ml periton sıvısı enjektörle alınarak eppendorf tüplere konuldu. En son olarak adezyon modeli oluşturulan bölgelerden histopatolojik değerlendirilme ve doku düzeyinde ELISA değerlendirmesi için adezyon bölgelerinden parça alındı. Alınan patolojik parçalar 2 ml % 10'luk tamponize edilmiş formaldehitli patoloji kutularına konuldu. ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında uygun koşullarda saklandı.

Adezyon bölgelerinden alınan dokuların biyokimyasal değerlendirmesi için, içerisinde PH değeri 6,5 olan 1 ml fosfat tampon bulunan eppendorflara koyuldu. İçeriği 4,73 gr NaH₂PO₄H₂O ve 5,62gr Na₂HPO₄12H₂O distile suda çözündürülüp 1 litreye tamamlanan 6,5 PH 'lı 50 mM fosfat bulunan fosfat tampon içerisinde bulunan adezyon dokuları Heidolph marka homojenizatör ile 12000 rpm hızda 5-6 sn süre buz kalıbı üzerinde homojenize edildi. Homojenize edilen adezyon dokular 14000 rpm'de +4°C'de 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası eppendorflara alınan örnekler -20 derece muhafaza edildi.



Resim 3.12



Resim 3.13

Resim 3.12; 3.13 : Ratlarda açılan inziyon bölgesinin 5ml izotonik sodyum klorür ile yıkanıp 3ml periton sıvısı alma işlemi

Tablo 3.2. Fibrozis Değerlendirme Skorlaması (Hooker, Taylor & Driman, 1999)

Skor	Değerlendirme
0	Fibrozis yok
1	Minimal, gevşek
2	Orta derecede
3	Floroid, yoğun

Tablo 3.3. İnflamasyon Değerlendirme Skorlaması (Hooker, Taylor & Driman, 1999)

Skor	Değerlendirme
0	İnflamasyon yok
1	Büyük hücreler, nadir dağınık lenfosit ve plazma hücreleri
2	Büyük hücreler ile birlikte artmış sayıda lenfositler, nötrofil, eozinofil, plazma hücreleri
3	Çok sayıda miks inflamasyon hücresi, mikroabse varlığı



Resim 3.14

Resim 3.14 : Homojenizatör

3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEME

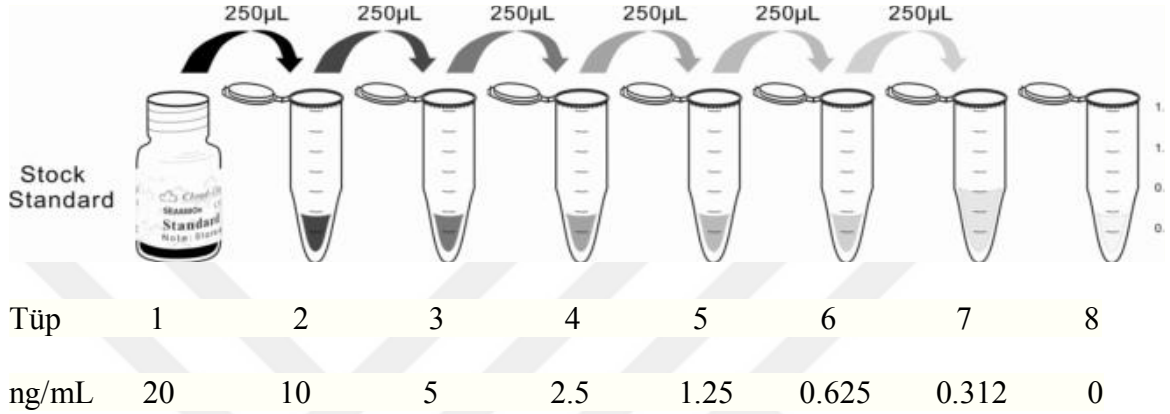
3.3.1. TPA Ölçümü

TPA ölçümü yapılacak olan serum, periton sıvısı ve homojenize edilip santrifüjü yapılmış adezyon doku örnekleri ölçümün yapılacağı gün +4°C buzdolabına çözülmesi için alındı. TPA ELISA ölçüm işlemi için tüm işlem basamakları ve bu basamaklarda kullanılması gereken süreler, sıcaklık, miktar gibi veriler, katalog numarası SEA525Ra olan Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Plasminogen Activator, Tissue (tPA) (Amerika Birleşik Devleti) kiti için önerilen prosedürlere göre yapıldı.

3.3.1.1 Reaktif Hazırlığı

Reaktif hazırlığında ilk adım olarak kullanılacak kullanılacak tüm kit bileşenleri ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Standart hazırlanırken 0.5mL Standart Seyreltici ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, hafifçe köpürtülmeyecek şekilde çalkalandı. Çözeltideki standardın konsantrasyonu 20ng / ml'dir. 0.25 ml Standart Seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve aşağıda gösterilen resme

göre çift seyreltme serisi üretildi. Bir sonraki aktarmadan önce her tüpü iyice karıştırıldı. 20 ng / mL, 10ng / mL, 5ng / mL, 2.5ng / mL, 1.25ng / mL, 0.625ng / mL, 0.312ng / mL gibi 7 nokta seyreltilmiş standart ayarlandı ve Standart Seyreltici içeren son ependorf tüp 0ng / mL olacak şekilde standartlar düzenlendi.



Şekil 3.1. Standart hazırlanması

Detection Reagent A ve Detection Reagent B kullanmadan önce kısa bir süre (5 dakika kadar) santrifüj edildi. Çalışma konsantrasyonu Assay Diluent A ve B ile sırası ile seyreltildi (1:100). Wash Solutionu, 20 ml Wash Solution ve 580 ml distile su ile seyreltilerek hazırlandı.

3.3.1.2. Test Prosedürü

1. Standart ve blank için kuyucuklar belirlendi, 100 µL her bir kuyuya standart dilüsyonlar eklendi.
2. Sealer (plaka sızdırmazlık maddesi) kit üzerine yapıştırıldı.
3. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi. Her kutucuğun sıvısı boşaltıldı, yıkama yapılmadı.
4. Her kutucuğa 100 µL Detection Reagent A eklendi.
5. Sealer kit üzerine yapıştırıldı. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.
6. 350 µL Wash solution ile kuyucuklar yıkandı, 1-2 dakika kadar bekletildi.
7. Plaka emici kağıda geçirilerek tüm kuyucuklarda kalan sıvı çıkarıldı, bu yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi.

8. Son yıkama işleminden sonra Wash Solution plakayı ters çevirerek tamamen boşaması sağlandı.
9. Her kuyucuğa 100 µL Detection reagent B eklendi.
10. Sealer yapıştırıldı, 30 dakika 37 ° C'de inkübe edildi.
11. 350 µL Wash Solution ile 5 kez yıkama ve kurulama işlemi tekrarlandı.
12. Her kuyucuğa 90 µL Substrate Solution eklendi.
13. Sealer yapıştırıldı, ışıktan korunarak 37 ° C'de 10-20 dakika arası inkübe edildi. (30 dakikayı aşmamasına dikkat edildi)
14. 50 µL Stop Solution kuyucuklara eklenildi. Renk değişimi eşit görünene kadar solüsyonun karışması sağlandı.
15. Sıvının yüzeyinde her hangi bir kabarcık olmadığı gözlemlendikten sonra mikropalak ELISA okuyucuda 450 nm de ölçüm yapıldı.

3.3.1.3 Sonuçların Hesaplanması

Yapılan ELISA çalışması sonucu 450 nm'de elde edilen okuma değerleri hesaplandı. Bu hesaplama işleminde, Microsoft Office Excel 2010 programı yardımı ile standart dilüsyonlarının absorbans değerleri, standart eğri formülü kullanılarak konsantrasyon hesaplandı.

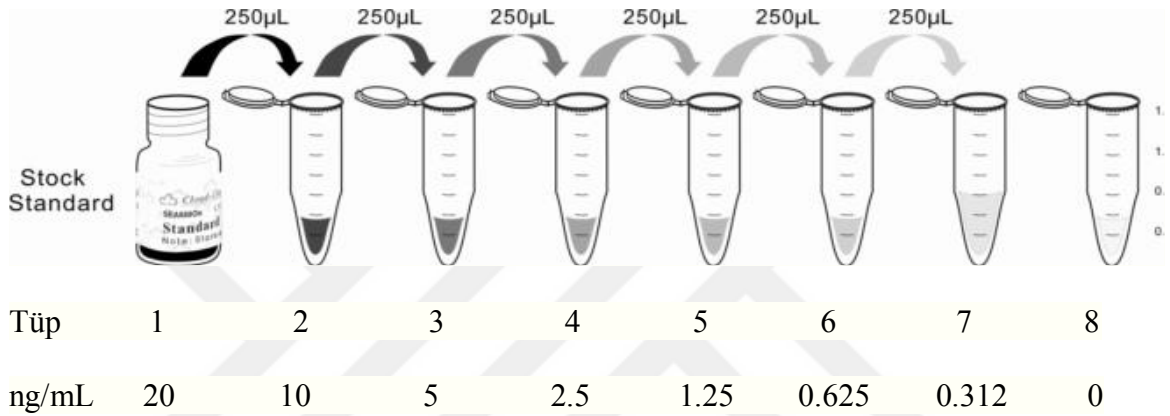
3.3.2. PAI 1 Ölçümü

PAI1 ölçümü yapılacak olan serum, periton sıvısı, ve homojenize edilip santrifüjü yapılmış adezyon doku örnekleri ölçümün yapılacağı gün +4°C buzdolabına çözülmesi için alındı. PAI1 ELISA ölçüm işlemi için tüm işlem basamakları ve bu basamaklarda kullanılması gereken süreler, sıcaklık, miktar gibi veriler, katalog numarası SEA532Ra olan Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI1) (Amerika Birleşik Devleti) kiti için önerilen prosedürlere göre yapıldı.

3.3.2. Reaktif Hazırlığı

Reaktif hazırlığında ilk adım olarak kullanılacak kullanılacak tüm kit bileşenleri ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Standart hazırlanırken 0.5mL Standart

Seyreltici ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, hafifçe köpürtülmeyecek şekilde çalkalandı. Çözeltideki standardın konsantrasyonu 20ng / ml'dir. 0.25 ml standart seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve aşağıda gösterilen resme göre çift seyreltme serisi üretildi. Bir sonraki aktarmadan önce her tüpü iyice karıştırıldı. 20 ng / mL, 10ng / mL, 5ng / mL, 2.5ng / mL, 1.25ng / mL, 0.625ng / mL, 0.312ng / mL gibi 7 nokta seyreltilmiş standart ayarlandı ve standart seyreltici içeren son ependorf tüp 0ng / mL olacak şekilde standartlar düzenlendi.



Şekil 3.2. Standart hazırlanması

Detection Reagent A ve Detection Reagent B kullanmadan önce kısa bir süre (5 dakika kadar) santrifüj edildi.

Çalışma konsantrasyonu Assay Diluent A ve B ile sırası ile seyreltildi(1:100).

Wash Solutionu, 20 ml Wash Solution ve 580 ml distile su ile seyreltilerek hazırlandı.

3.3.2.2 Test Prosedürü

1. Standart ve blank için kuyucuklar belirlendi, 100 µL her bir kuyuya standart dilüsyonlar eklendi..
2. Sealer (plaka sızdırmazlık maddesi) kit üzerine yapıştırıldı.
3. 37 ° C'de 2 saat inkübe edildi. Her kutucuğun sıvısı boşaltıldı, yıkama yapılmadı.
4. Her kutucuğa 100 µL Detection Reagent A eklendi.
5. Sealer kit üzerine yapıştırıldı. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.
6. 350 µL Wash Solution ile kuyucuklar yıkandı, 1-2 dakika kadar bekletildi.

7. Plaka emici kağıda geçirilerek tüm kuyucuklarda kalan sıvı çıkarıldı, bu yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi.
8. Her kuyucuğa 100 µL Detection reagent B eklendi.
9. Sealer yapıştırıldı, 30 dakika 37 ° C'de inkübe edildi.
10. 350 µL Wash Solution ile 5 kez yıkama ve kurulama işlemi tekrarlandı.
11. Her kuyucuğa 90 µL Substrate Solution eklendi.
12. Sealer yapıştırıldı, ışıktan korunarak 37 ° C'de 15-25 dakika arası inkübe edildi.
13. 50 µL Stop Solution kuyucuklara eklenildi. Solüsyonun iyice karışması sağlandı.
14. Sıvının yüzeyinde her hangi bir kabarcık olmadığı gözlemlendikten sonra mikropalak ELISA okuyucuda 450 nm de ölçüm yapıldı.

3.3.2.3. Sonuçların Hesaplanması

Yapılan ELISA çalışması sonucu 450 nm'de elde edilen okuma değerleri hesaplandı. Bu hesaplama işleminde, Microsoft Office Excel 2010 programı yardımı ile standart dilüsyonlarının absorbans değerleri, standart eğri formülü kullanılarak konsantrasyon hesaplandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 Package (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk testleri için Kolmogorov Smirnov testini kullandık. Tukey anova testi normal dağılan testler için alt gruplar arasındaki karşılaştırmalarda kullanılmıştır. Gruplar arası sıklık karşılaştırılması Ki-Kare testi ile yapıldı. P değeri 0.05'ten düşük anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arası tPA değerleri kıyaslandığında, tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre serum, periton sıvısı, doku düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Gruplar arası PAI 1 değerleri kıyaslandığında, tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre serum ve doku düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak periton sıvısında kantaron uygulanan rat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4.1. Gruplar arası tPA ve PAI sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=7	Zeytinyağı Grubu n=7	Kantaron Grubu n=7	p
Serum TPA (ng/ml)	2,18±0,27	2,05 ± 0,30	1,97± 0,17	>0,05
Periton TPA (ng/ml)	1,52±0,37	1,23±0,22	1,29±0,19	>0,05
Doku TPA (ng/ml)	0,18±0,047	0,33±0,074	0,15±0,05	>0,05
Serum PAI (ng/ml)	6,95±1,14	5,99±0,09	6,51±1,06	>0,05
Periton PAI (ng/ml)	10,60 ± 1,76	19,33± 4,99	22,01 ±2,66 ^a	<0,05
Doku PAI (ng/ml)	0,44±0,09	0,48±0,102	0,29±0,09	>0,05

^a Kontrol grubundan anlamlı farklılık $p<0,005$

TukeyAnova Testi

Gruplar arası adezyon skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo4.2 ve 4.3). Çalışmada adezyon alan ve güç değerlendirmesi yapılan kantaron grubunda, 3 ratda adezyon olmadığı, diğer 4 ratda daha az adezyon olduğu gözle görülmesine rağmen yapılan istatistiksel değerlendirmede kantaron grubunda anlamlı bir fark bulunamadı (Resim 4.6) . Kontrol, zeytinyağı ve kantaron gruplarına ait adezyon oluşumunu gösteren resimler gösterilmektedir (Resim 4.1, 4.2, 4.3., 4.4, 4.5, 4.6).

Tablo 4.2. Adezyon alan skorlarının gruplar arası sıklıklarının karşılaştırılması

Alan skoru	Kontrol Grubu	Zeytinyağı Grubu	Kantaron Grubu	P
0	0 %0	1 %14,3	2 % 28,6	>0,05
1	3 %42,9	2 %28,6	3% 42,9	>0,05
2	4 %57,1	3 %42,9	2 %28,6	>0,05
3	0 %0	1 %14,3	0 % 0	>0,05

Ki-kare Testi $p>0,05$

Tablo 4.3. Adezyon güç skorlarının gruplar arası sıklıklarının karşılaştırılması

Güç skoru	Kontrol Grubu	Zeytinyağı Grubu	Kantaron Grubu	P
0	0 %0	1 %14,3	2 %28,6	>0,05
1	0 %0	1 %14,3	1 %14,3	>0,05
2	6 % 85,7	5 %71,4	3 %42,9	>0,05
3	1 %14,3	0 %0	1% 14,3	>0,05

Ki-kare Testi $p>0,05$

**Resim 4.1****Resim 4.2**

Resim 4.1; 4.2 : Adezyon alan ve güç sınıflandırması yapılan kontrol grubu farklı iki rat



Resim 4.3



Resim 4.4

Resim 4.3; 4.4 : Adezyon Alan ve Güç Sınıflandırması yapılan zeytinyağı grubu iki farklı rat



Resim 4.5



Resim 4.6

Resim 4.5; 4.6 : Adezyon Alan ve Güç Sınıflandırması yapılan Sarı Kantaron grubu iki farklı rat

Intraabdominal adezyon modeli oluşturulan 3 gruptan alınan doku örneklerinde histopatolojik değerlendirmede fibrozis ve inflamasyon açısından mikroskopik inceleme yapıldı. Histopatolojik olarak fibrozis ve inflamasyon görülme sıklığı skorları için yapılan analizde 3 grup arasında (kontrol, zeytinyağı, kantaron) istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4, 4.5). Her bir gruba ait histopatolojiyi gösteren birer resim gösterilmektedir (Resim 4.7, 4.8, 4.9).

Tablo 4.4. Histopatolojik incelemede fibrozis görülme sıklığı

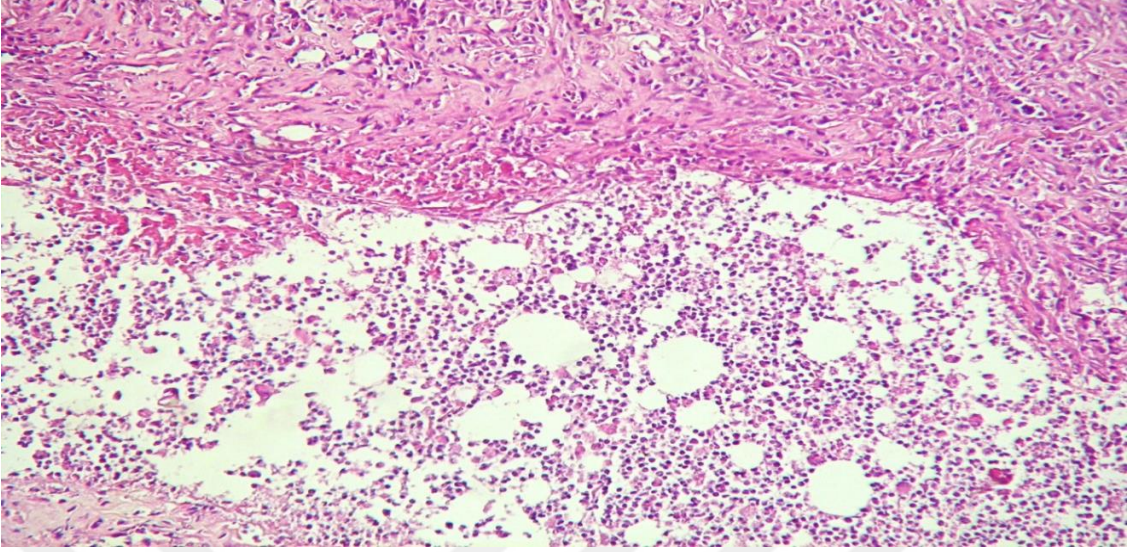
			Kontrol Grubu	Zeytinyağı Grubu	Kantaron Grubu	
Fibrozis	Var	Sayı	5	4	3	12
		Fibrozisliler içindeki %	41,7%	33,3%	25,0%	100,0%
		Grup içindeki %	71,4%	57,1%	42,9%	57,1%
	Yok	Sayı	2	3	4	9
		Fibrozisliler içindeki %	22,2%	33,3%	44,4%	100,0%
		Grup içindeki %	28,6%	42,9%	57,1%	42,9%
Total sayı		7	7	7	21	

Fibrozis görülme sıklığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.558$).

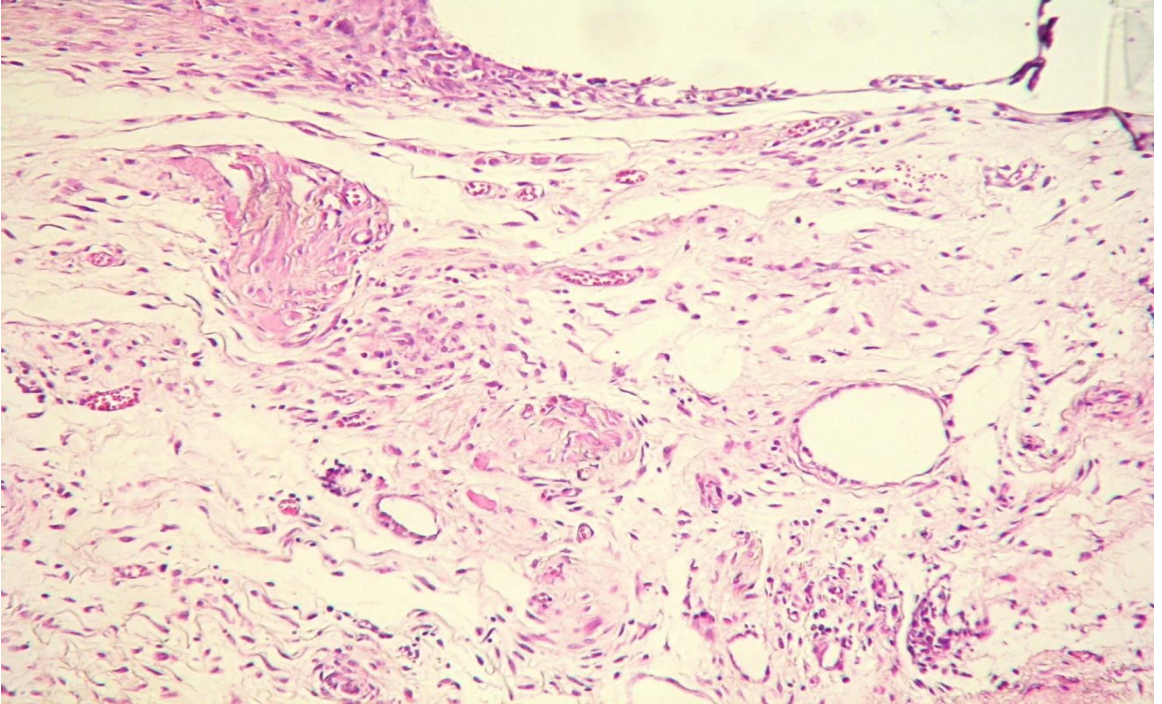
Tablo 4.5. Histopatolojik incelemede inflamasyon görülme sıklığı

			Kontrol Grubu	Zeytinyağı Grubu	Kantaron Grubu	
İnflamasyon	Grade 0	Sayı	2	1	1	4
		İnflamasyon içindeki %	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
		Grup içindeki %	28,6%	14,3%	14,3%	19,0%
	Grade 1	Sayı	1	6	4	11
		İnflamasyon içindeki %	9,1%	54,5%	36,4%	100,0%
		Grup içindeki %	14,3%	85,7%	57,1%	52,4%
	Grade2	Sayı	2	0	2	4
		İnflamasyon içindeki %	50,0%	,0%	50,0%	100,0%
		Grup içindeki %	28,6%	,0%	28,6%	19,0%
Grade3	Sayı	2	0	0	2	
	İnflamasyon içindeki %	100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	Grup içindeki %	28,6%	,0%	,0%	9,5%	
Total sayı			7	7	7	21

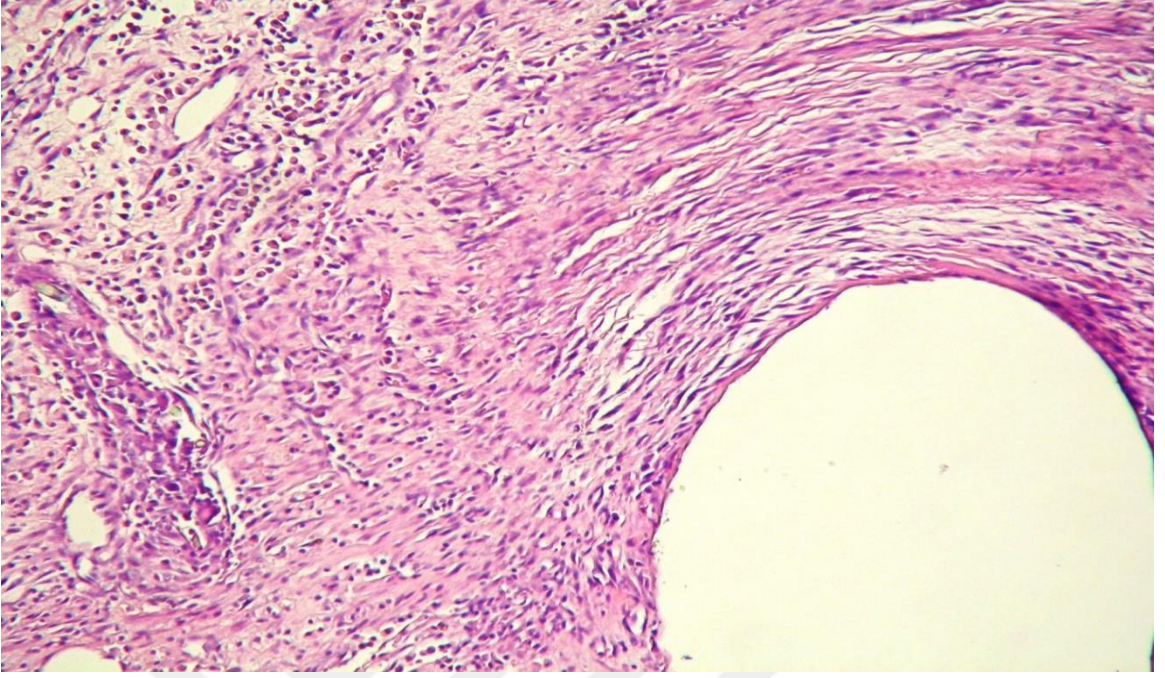
İnflamasyon görülme sıklığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.127).



Resim 4.7 : Mikroabse odağı ve yoğun miks iltihabi hücre infiltrasyonu (Kontrol grubu) (HE x 100)



Resim 4.8 : Dağınık lefosit ve plazma hücreleri (Zeytinyağı grubu) (HE x 100)



Resim 4.9 : Artmış sayıda miks iltihabi hücre infiltrasyonu (Kantaron grubu) (HE x 100)

5.TARTIŞMA

Postoperatif adezyonlar batin operasyonu geçirmiş olan hastaların %90'ında görülmekte ve bu adezyonlardan kaynaklı komplikasyonlar da eşlik etmektedir. Adezyonlar barsak obstrüksiyonları, kronik abdominal ağrılar, kadın infertilitesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenlerle hastalar ayaktan ya da yatarak tekrar tedavi altına alınmaktadırlar. Hatta bazı durumlarda tekrarlayan cerrahilere neden olmaktadır. Bu durum hastalara ek bir morbitidite getirmekte, ülke ekonomisine de ekstra mali yük anlamına gelmektedir (Menzies & Ellis, 1989; Binnebösel vd.,2008).

Abdominal boşluk mezotelyal hücrelerden meydana gelen periton zarı ile örtülüdür. Postoperatif adezyonlar bu zarın her hangi bir şekilde zarar görmesi ile meydana gelmektedir. Peritonda oluşan yaralanmanın peşinden histamin ve zardan geçebilen faktörler peritonda bulunan mast hücrelerinden salınır. Böylece artan vasküler geçirgenlik ile fibrinojen içeren protein açısından zengin olan plazma batin boşluğunu doldurur. Hücre dışından, dokular arası kompartmandan batin boşluğuna geçen proteinden zayıf sıvı ise kan hücrelerinin damar dışına çıkışını uyarır ve polimorf nüveli lökositler yaralı alana dolar. İnterstisyel sıvının transüstasyonundan sonra yaralı peritondan proteinden zengin sıvı salgılanır (Yeğen, 2001). Böylece normal bir iyileşme süreci için fibrinden zengin bir eksüda ortaya çıkar. İyileşme sürecinde fibrinolizisin baskın olması durumunda yapışıklık olmaksızın iyileşme olabileceği görülmüştür. Eğer iskemi ve başka herhangi bir peritoneal hasar varsa kapiller kanama, vasküler geçirgenlik artar (Senthilkumar & Dreyer, 2006). Peritonda oluşan bu hasarın onarılması çeşitli hücre tiplerinin, sitokinlerin, proteazların ve fibrinolitik sisteminin de yer aldığı bir mekanizma ile oluşmaktadır. Fibrin matris 72 saat içerisinde mezotelyal hücreler tarafından fibrinoliz ile yıkılır, epitelizasyon tamamlanır. Fibrinolizis; plazminojenin tPA tarafından plazmine çevrilmesi ile başlar ve PAI-1 ile inhibe edilir. Litaratür incelendiğinde fibrinolitik sistemde etkin rol alan iki plazminojen olan tPA ve PAI-1 'in cerrahi yapışıklıklar üzerinde etkinliğini gösteren yeteri kadar çalışmaya rastlanmamıştır (Senthilkumar & Dreyer, 2006; Akdeniz , Tarhan & Barut, 2007).

Bitkiler, eski çağlardan günümüze kadar insan sağlığının iyileştirilmesi için büyük bir öneme sahip olmuştur. Bitkiler toplumda doğal kaynaklı ve güvenilir görülmesinden terapötik ve koruyucu amaçlarla yara ve yanık gibi bir çok durumda tedavi edici olarak kullanılır. Bir çok toplumda kullanılan, geleneksel ve tıbbi önemi olan bitkilerden biri de Hypericum Perforatum (sarı kantaron otu)'dur (Altan vd., 2015; Aksu& Altındemir, 2015).

Biz çalışmamızda sarı kantaron yağının postoperatif adezyonlar üzerinde etkili olabileceğini düşünerek, iyileşme sürecinde aktif rol oynayan fibrinolitik aktivite (tPA ve PAI-1) üzerine sarı kantaron yağının etkisini değerlendirmeyi ve etkin bir adezyon önleyici bariyer elde etmeyi amaçladık. Ayrıca diğer yöntemlere göre cerrahi yapışıklık bariyeri için daha kolay uygulanabilir ve daha ekonomik bir uygulama olduğunu düşündük. Bu amaçla çalışmamızda ratlardan kardiyak kan, doku örnekleri, periton sıvısı alınarak değerlendirme yapıldı.

Yapılan bir araştırmada Aarons ve arkadaşları statinlerin in vivo postoperatif yapışıklık oluşumunu azalttığı belirlemiş ve in vitro fibrinolitik aktivite üzerindeki etki mekanizmasını tanımlamıştır. Sıçanlara intraperitoneal adezyon oluşturulmuş ve lovastatin veya atorvastatin uygulanmış ve PCR ve ELISA yöntemi ile tPA ve PAI-1 ölçmek için peritoneal sıvı ve doku örneği alınmıştır. Lovastatin'in tPA ve PAI-1 üretimi üzerindeki etkileri mevalonat, geranilgeranil-pirofosfat ve farnezil-pirofosfat varlığında veya yokluğunda mezotel hücrelerinde (HMC) in vitro olarak ölçülmüştür. Statinlerin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kolon anastomozlarında patlama basınçları ölçülmüştür. Rho protein inhibitörü, ekoenzim C3 transferazın tPA üretimi üzerindeki etkisi de belirlenmiştir. Sonuç olarak lovastatin ve atorvastatin, anastomoz patlama basıncını etkilemeksizin adezyon oluşumunu sırasıyla %26 ve %58 azalttığı gösterilmiştir. 24 saatte lovastatin ile tedavi edilen sıçanlardaki peritoneal dokudaki tPA mRNA seviyeleri ve tPA aktivitesi periton sıvısında sırasıyla %57 ve %379 artarken PAI-1 seviyeleri değişmemiştir. Lovastatin ve atorvastatin ile inkübe edilen mezotel hücrelerinde, tPA üretiminde artış, PAI-1 üretiminde azalma göstermiştir. Rho protein inhibitörü ise tPA üretimini artırmıştır. TPA / PAI-1 oranında 8 kat artış olmuş; bu da, HMC'nin lovastatine yanıt olarak genel fibrinolitik potansiyelinde derin bir artış olduğunu göstermiştir. Diğer bir statin olan atorvastatin, tPA üretimini yaklaşık 6 katı artırırken, PAI-1 üretimini %29 düşürerek adezyon oluşumunu azaltmıştır (Aarons vd., 2007).

Sulaiman ve arkadaşları, doku tipi plazminojen aktivatöründe (tPA) veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatöründe (uPA) - eksik fareler kullanılarak yapışma oluşumunda fibrinolizin rolünün değerlendirilmesi amaçlamışlardır. Serozal yaralanmayı takiben, peritoneal fibrinolitik aktivitesi azaltılmış farelerin adezyon oluşumuna daha duyarlı olacağı düşünülerek bu araştırma yapılmıştır. Yapışıklık oluşumu yaralanmanın 1 ile 4 hafta arasında incelenmiştir. Kanama, serozal cerrahi travma ve akut veya kronik inflamasyon sonrası tPA ve uPA - eksik farelerde yapışma oluşumu indüklenmiştir (Sulaiman vd., 2002). Chan ve arkadaşları da fareler kullanılarak, PAI-1 ekspresyonundaki değişikliklerin cilt yara iyileşme süreçleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Araştırmada PAI-1 - eksik fareler ve

kontrol grubu için vahşi fareler kullanılmıştır. Farelere dermal biyopsi aleti kullanılarak yara oluşturulmuştur. Yara alanları günlük ölçülmüş ve iyileşme sürecine giren farelerden yaralı dokulardan parça alınmış ve formalin içine sabitlenmiştir PAI-1 eksik fareler 7. günde yaraları %90 'a yakını kapanmışken kontrol grubu yaklaşık %50 seviyesinde olduğu görülmüştür. 11. ve 13. günler arasında, yara tamamen PAI-1 eksik grupta kapanmış, normal grupta ise hala tamamlanmamıştır. Fibrinolizde aktif rol alan PAI-1 ve tPA arasındaki ilişki bu çalışmada etkin bir şekilde görülmüştür. 15 gün boyunca takip edilen fareler yara iyileşme yüzdesi olarak PAI-1 eksik fareler kontrol grubuna göre iyileşme oranı anlamlı olarak arttığı görülmüştür. PAI-1 değeri düşük farelerde iyileşme sürecinin hızlı olması fibrinolizin (tPA) inhibe olmamasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür (Chan, Duszczyszyn, Castelino & Ploplis, 2001).

Yapılan bir diğer araştırmada Köksal ve arkadaşları kolon anastomozları üzerinde iyileşme ve fibrinolitik aktivite üzerine hemoperitoneumun etkisi araştırmışlardır. Çalışma grubunda kolon kesilip anastomoz yapıldıktan sonra batin içerisine sıçanlardan alınan kan (25ml/kg), kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulanmıştır. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra anastomoz patlama basınçları ölçülmüştür. Omentum PAI 1 ve tPA/PAI 1 oranları, anastomoz ve akciğer dokuları tPA, PAI 1 ve tPA/PAI 1 oranları açısından gruplar arasında anlamlı farka ulaşamamıştır. Grup 2'de anastomoz bölgesinde tPA değeri ile anastomoz patlama basıncı arasındaki ilişki yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur. Kolon anastomozlarında hemoperitoneumun etkisini araştıran bu ilk çalışmada, anastomoz iyileşmesinde ve omentum haricinde fibrinolitik aktivitede anlamlı fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak farklı kan volümleri kullanılmasına ve farklı zamanlarda değerlendirme yapılmasına, bu şartlarda yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmüşlerdir (Köksal vd.,2012). Holmdahl ve arkadaşları batin operasyonu geçirmiş peritonitli hastalarda yaptığı araştırmada plazminojen aktivatörlerin ve bunların inhibitörlerinin insan peritoneal normal ve iltihaplı dokudaki dağılımını ve hücrel ekspresyonunu araştırmak için yapmıştır. İncelenen örneklerde tPA'nın mezotelde normal koşullarda bulunduğunu inflamasyon durumunda önemli ölçüde azaldığını ve PAI-1'in immünoreaktivite normal mezotelyumda mevcut olduğu, inflamasyon durumunda önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Ameliyat sırasında mezotelyumun iltihaplanması veya aşınması, lokal tPA kaynağının tükenmesine neden olduğunu ve potansiyel olarak PAI-1 içeren submesotelyal dokuyu açığa çıkardığını, böylece fibrin kalıcılığını ve adezyon oluşumunu teşvik ettiğini düşünülmüşlerdir (Holmdahl, Falkenberg, Ivarsson & Rissberg, 1997).

Yaptığımız araştırma sonucunda kantaron yağının tPA ve PAI-1 ile ilgili ilişkisini gösteren çalışmalara rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, kantaron grubunda

tPA ve PAI-1 serum ve doku örnekleri ölçümlerinde anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Periton sıvısında ise PAI-1 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Bulduğumuz bu sonuç, PAI-1 değerinin yüksek olmasının tPA' nın inhibisyonuna neden olduğunu ve dolayısıyla fibrinolitik aktivasyonun tamamlanamadığını düşündürdü. Fibrinolitik aktivitenin erken inhibisyonu yara ve adezyon oluşumunu hızlandırmaktadır.

Postoperatif adezyonların önlenmesi için birçok araştırma yapılmış, farklı yöntemler denenmiş olmasına rağmen kesin bir çözüm bulunamamıştır. Cerrahin ilk önce hedefi adezyonlar oluşumunu önlemek olduğu için eldiveni pudrasız kullanmak, dokuların kuru kalmamasını sağlamak, operasyonu kısa tutmak gibi önlemler alsada yeterli olmadığı görülmüştür. Laparoskopik cerrahinin adezyon oluşumunu engelleyeceği düşünülmüş olmasına rağmen, bunu gösteren herhangi bir sonuca ulaşılamamıştır. Şimdiye kadar kullanılan adezyon önleyici bariyerler umut versede hiç biri kliniğe yansıyacak istenilen düzeye gelmemiştir. Postoperatif adezyonların önlenmesi için kullanılan ilaçlar arasında fibrinolitik ajanlar (imidazol, ridogrel, rec-Hirudin), anti-inflamatuar ajanlar (NSAİD), antikoagülanlar (enaksiparin), antiproliferatifler (paclitaksel, campotetecin), peritoneal yıkama solüsyonları (%0,9 NaCl), yer almaktadır ve bunlarla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan bir çok araştırma sonucunda da bu tür ve benzeri ajanların tek başına adezyon önlemede gücü sınırlı kaldığı görülmüştür (J. Lee vd., 2010; Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine,2007).

Parker ve arkadaşları 1986 yılında açık batın ameliyatı geçiren 12.584 hastadan oluşan kohort bir çalışma yapmışlardır. Sonraki 10 yıl hastalar takip edilmiş adezyona bağlı gelişebilecek hastalıkları takip etmişlerdir. Takip edilen 10 yıl içerisinde vakaların %32.6'sında komplikasyonlar ortalama 2.2 kez tekrarlamıştır. Ameliyat sonrası ilk yılda hastaların %25.4 şikayetle geri dönmüştür bunun %7.3 doğrudan postoperatif adezyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan araştırma göstermiştir ki batın ameliyatlarında postoperatif adezyon gelişmesi ve buna bağlı komplikasyonların görülmesi ciddi problem oluşturmaktadır (Parker vd., 2001). Ural ve arkadaşları postoperatif adezyonların önlenmesinde saf zeytinyağının etkisini araştırmışlardır. Araştırmada sham grubu, adezyon grubu, zeytinyağı + adezyon grubu ve adezyon + zeytinyağı grubu olmak üzere 4 grup kullanılmıştır. İşlem sonrası 4 haftanın ardında gruplara adezyon sınıflandırması ve histopatolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Laparatomizis zeytinyağı uygulanan sham grubunda adezyon oluşumu görülmemişken diğer gruplarda adezyon oluşumu gözlemlenmiştir. Fakat grup 3 ve 4 de oluşan adezyon sınıflandırması grup 2 den anlamlı ölçüde daha az olduğu görülmüş. Sonuç olarak saf zeytinyağının antiinflamasyon, doku rejenerasyonu ve hidroflotasyon etkisinin, yaralanmış peritoneal

yüzey üzerinde uzun süreli etki sağlayarak ratlarda postoperatif adezyon oluşumunu azalttığı bulmuştur. Bu nedenle, ucuz ve satın alınması kolay bir ürün olan zeytinyağı, cerrahi kliniklerinde postoperatif adezyon vakalarında kullanılabileceğini düşünmüşlerdir (Ural vd.,2019). Aysan ve arkadaşları keten yağı ile yaptıkları araştırmada postoperatif adezyon oluşmasını engellemeyi amaçlamışlardır. 4 gruptan oluşan çalışmada grup 1'e periton boşluğuna keten yağı enjekte edilmiş. Grup 2'de sadece adezyon modeli oluşturulmuş. Grup 3 'de adezyon modeli oluşturulup, periton keten yağı ile kaplanmış, grup 4 'de önce periton keten yağı ile kaplanıp, sonra adezyon modeli oluşturulmuştur. 10. Günde makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesi yapılan grupların, grup 1,2 ve 4'ün ortalama makroskopik adezyon skoru grup 3'den anlamlı olarak farklı çıkmıştır. Sonuç olarak periton yüzeylerini kaplayan keten yağı, adezyon oluşumunu azalttığı, ancak periton travmasından önce keten yağı uygulanması daha etkili olduğu bulunmuştur (Aysan, Bektaş, Kaygusuz & Huq, 2009). Şahbaz ve arkadaşları yaptıkları araştırmada sıçanlarda postoperatif adezyon oluşumu üzerine sarımsağın etkisini değerlendirmişlerdir. Grup 1'de sıçanlara intraperitoneal yolla sarımsak yağı uygulanmış, cerrahi yapılmamıştır. Grup 2'de adezyon modeli oluşturulmuş. Grup 3'de çekuma kazındıktan sonra periton boşluğuna sarımsak yağı sürülmüştür. 10 gün takip edilen sıçanlar adezyon şiddetleri ve histopatolojik olarak değerlendirmişler. Grup 3'ün ortalama makroskopik adezyon değerlendirmesi grup 2'den anlamlı olarak düşük görülmüş. Histopatolojik değerlendirme de grup 3'teki inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon skorları grup 2'den anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuç olarak sarımsağın antiinflamatuvar, antibakteriyel, fibrinolitik, antitrombotik ve yara iyileştirici etkileri, sıçanlarda peritoneal yapışıklık oluşumunu engellediği ve insanlarda da bu tür yapışıklıkları önlemek için kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (Şahbaz, Işık, Aynioğlu, Güngördük & Gün, 2014). Şahbaz ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir araştırmada Nigella Sativa (NSO) yağı yani çörek otu yağının sıçanlarda postoperatif adezyon oluşumu üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Grup 1'e NSO peritoneal enjekte edilip kapatılmış. Grup 2 'ye sadece adezyon modeli oluşturulmuş. Grup 3'e adezyon modeli oluşturulup NSO ile kaplanmış. 8 gün takip edilen sıçanlar makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Grup 2 ve 3 arasında adezyon skorları arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Kontrol ve NSO grupları arasında anjiyogenez, fibrozis ve inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Periton travması sonrası periton yüzeylerinin NSO ile kaplanması peritoneal adezyon oluşumunu azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Şahbaz, Ersan & Aydın, 2014). Bizim çalışmamızda ise zeytinyağı grubumuzda kontrole göre anlamlı fark bulunamadı. Bu sonucun zeytinyağının peritona daha sık uygulama yapılamamasından kaynaklı olabileceğini düşündük.

Tüm bu yapılan çalışmalar da fitoterapi amaçlı kullanılan birçok bitki ve özütünün postoperatif adezyonların önlenmesi ile ilgili çalışmalarda kullanıldığını görmekteyiz. Yaptığımız araştırmalarda sarı kantaron bitkisinin postoperatif adezyonlar ile ilgili ilişkisini gösteren çalışmaya ratlanmamıştır. Geçmişten günümüze kadar geleneksel tıpta sarı kantaron bitkisi; kanser, şeker hastalığı, depresyon, kronik romatizma, mide ülseri, mide-barsak hastalıkları, diüretik yatıştırıcı, karaciğer-safra hastalıkları, sarılık, bronşit, diyare, dizanteri, boğaz enfeksiyonları, soğuk algınlıkları, gibi hastalıkların tedavisinde ve antiseptik olarak ta kullanılmaktadır. Toplumlarda yanık ve yaraları tedavi etmek ve süreci hızlandırmak için sıklıkla kullanılan sarı kantaron bitkisinin bu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Altan vd., 2015; Aksu & Altınterim, 2015; Çırak & Kurt, 2014).

Yapılan bir araştırmada Kıyan ve arkadaşları deneysel haşlama tipi yanıklarda sarı kantaron tedavisinin akut etkilerinin araştırılması ve gümüş sülfadiazin tedavisiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmada, haşlama tipi ikinci derece yanık oluşturulmuştur Kıyan ve arkadaşları serum fizyolojik ile tüm gruplara üç dakika irrigasyon sağlamış. Farklı zamanlarda, sıçanların yanık bölgelerinden 1*1 cm boyutlarında insizyonel biyopsiler alınmış ve deriden alınan parçalar histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Sarı kantaron grubunun epidermis kalınlığının ve damar sayısının diğer gruplara göre anlamlı oranda daha fazla olduğu, ve zamanla bu sayıların farklılık göstermediği saptanmıştır. Tüm gruplara göre sarı kantaron grubunda dejenere kıl kökü sayısı diğer gruplara kıyasla daha az olduğu ve yirmi dört saat sonunda kıl kökü sayısında artış olduğu ve bu durumun kontrol grubu ile aynı olarak saptanmıştır. Sonuç olarak deneysel haşlama tipi ikinci derece yanık modelinde sarı kantaron bitkisinin yanık ve yara iyileşmesinde etkili olduğu ve gümüş sülfadiazin tedavisinden ciddi anlamda daha iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiştir (Kıyan vd., 2015). Durmuş ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada %50 propolis (Pr) ve %50 sarı kantaron kreminin ratlar üzerinde oluşturulan yanık yaralarında biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Tüm gruplara sırt derisine ikinci derece yanık modeli oluşturulmuş. 4. Gruba %50 Pr ve %50 sarı kantarondan oluşan krem uygulanmış. Postoperatif 7. ve 14. günde takibe alınan ratlarda biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmiş. Sonuçta 4. grupta diğer gruplara göre yüksek antioksidan özelliği gözlenmiştir. Pr ve sarı kantaron epitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen için teşvik edici özelliği ile yanıklarda iyileşme etkisini artırmıştır. %50 Pr ve %50 sarı kantarondan oluşan krem topikal olarak uygulandığında yanık yaralarının iyileşmesinde etkili olduğu bulunmuştur (Durmuş, Han, Sağlıyan, Özkaraca & Kandemir, 2018).

Samadi ve arkadaşları ise yaptığı bir araştırmada sarı kantaronun sezaryen yaralarında hipertrofik skar doku üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışma sezaryen cerrahisi uygulanmış 144 kadın denek üzerinde yapılmıştır. Plasebo merhem uygulanan grup, kontrol grubu ve topikal hypericum perforatum uygulanan 3 grup ile çalışma yapılmıştır. 10. ve 40. günde yara iyileşmesi, skar değerlendirilmesi Reeda Ölçeği ve Vancouver Skar Skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. Plasebo ve kontrol grubu ile sarı kantaron grubu arasında doğum sonrası 10. günde yara iyileşmesinde 40. günde skar oluşumunda anlamlı farklılık bulunmuştur. Sarı kantaron'un topikal uygulanması sezaryen yara iyileşmesini kolaylaştırabileceği ve skar ve kaşıntı oluşumunu en aza indireceği sonucuna varılmıştır (Samadi vd., 2010).

Damavandi ve arkadaşları ise sarı kantaronun diyabetik cilt yaraları üzerindeki iyileştirici etkilerini stereolojik yöntemler kullanarak değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada boyun bölgesinde yara oluşturulmuş 15 gün boyunca topikal olarak sarı kantaron jeli uygulanmış. Sarı kantaron uygulanan grupta daha hızlı yara iyileşmesi gözlenmiştir. Ek olarak, fibroblastların sayısal yoğunluğu, kollajen demetlerinin hacim yoğunluğu ve sarı kantaron grubundaki damarların ortalama çap ve hacim yoğunlukları, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür. Sarı kantaronun fibroblast proliferasyonunu, kollajen demet sentezini ve revaskülarizasyonu artırarak doku rejenerasyonunu geliştirme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir (Damavandi vd., 2015). Farsak ve arkadaşları da sarı kantaronun diyabetik sıçanlar üzerinde yara iyileşmesi üzerindeki olası etkilerini araştırmıştır. Grup 1 (zeytinyağında sarı kantaron özütü), grup 2 (etanolde sarı kantaron özütü), grup 3 (povidon- iyot uygulaması), grup 4 (herhangi bir işlem yapılmayan diyabetik sıçanlar) ve 5. kontrol grubu olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Her sıçana dorsal dermoepidermal insizyon yapılmış. Sonuç olarak, histopatolojik değerlendirme sarı kantaron uygulanan sıçanlarda fibroblast sayısının diğer gruplara kıyasla önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur (Farsak vd, 2017).

Yapılan çalışmalarda, sarı kantaronun yanık, ameliyat yarası, diyabetik yaralar gibi birçok yarada etki olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışma sarı kantaron bitkisinin postoperatif adezyonlarda etkili olabileceğini düşünülerek planlandı. Çalışmamızda, postoperatif adezyonlarda sarı kantaron ve diğer gruplar arasında yapılan adezyon güç ve alan sınıflandırmasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca, adezyon güç ve alan değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiş olmasına rağmen gözle yapılan değerlendirme sırasında kantaron grubunda 3 ratta adezyon olmadığı, diğer 4 ratda daha az adezyon olduğu görüldü. Bu durum bize yapılan cerrahi işlem sırasında uygulanan kantaron yağının yetersiz kalmış olabileceğini veya uygun şekilde peritona dağıtılamadığını düşündürdü.

Adezyonların alansal değerlendirmesinden ziyade, adezyon olan ratlarda bantlarının g skorlamasının ysek olması istatistiksel olarak anlamı bozmuş olabilir. Ayrıca kullandığımız sarı kantaron yağı firma destekli temin edildiği için içeriğinin saflığı test edilememiştir. Kantaron yağının adezyon üzerinde etkili olamamasının bir nedeninde yağın içeriği ve yağın saflığı olabilir.

Histopatolojik değerlendirmemizde fibrozis ve inflamasyon açısından gruplar arasında anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır ($p>0.05$). ELISA ölçümlerinde periton sıvısı, doku rneği ve serum düzeyinde yapılan tPA ölçümünde anlamlı bir sonuca elde edilememiş, peritonda yapılan PAI-1 ($p<0.05$) lmnde artış olduğu görülmüştür. Periton hasarında adezyon oluşmaması için düzenli bir fibrinoliz gerçekleşmesi gerekir. Fibrinoliz sırasında tPA ve uPa, plazminojenden plazmine dönüşüm esnasında aktiftir. Fibrinoliz sırasında artan PAI-1 tPA aktivasyonunu inhibe eder. Fazla salgılanan PAI-1 fibrinolitik sistemi sonlandırır. Çalışmamızın sonuçları, sarı kantaron yağı uygulamasının periton sıvısında PAI-1'in ysek olması nedeniyle fibrinolizisin gerçekleşmesinde ve dolayısıyla adezyon oluşumunu önlenmede etkili olamayacağını düşündürdü.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Hypericum Perforatum (sarı kantaron) uygulanan grupta periton sıvısında PAI-1 değerini yüksek bulduk. Fibrinolitik sistemi inhibe eden PAI-1, tPA'nın etkinliğini azaltmaktadır. Fibrinolitik aktivasyonun sonlanmasıyla fibrin oluşumu ve birikimi artar ve adezyon oluşumu görülür. Çalışmamızın sonuçlarına göre, sarı kantaron yağı uygulamasının periton sıvısında PAI-1'in yüksek olması nedeniyle fibrinolizis olayının gerçekleşmesini ve dolayısıyla peritoneal adezyon oluşumunu önlenmede etkili olamayacağı düşünülmüştür. Yara ve yanık tedavisinde etkin olan sarı kantaron bitkisinin postoperatif adezyonlarda farklı cerrahi teknikler ve farklı uygulama şekilleri kullanılarak tekrarlanabileceğini öngörmekteyiz. Çalışmamızın kısıtlılığı kullanılan sarı kantaron yağının firma destekli sağlanması ve saflık ve içerisindeki zeytinyağı, kantaron oranının bilinmemesidir. Bir diğer sorun ise elisa yöntemi ile çalışmanın gerçekleştirilmesidir. Kullanılacak sarı kantaron yağının oranları bilinecek şekilde uygun laboratuvar şartlarında yapılması ve kullanılmasını öngörmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda operasyon sonrası bir kez uyguladığımız sarı kantaron yağının etkinliğinin görülebilmesi için daha sık aralıklarla peritona uygulanabileceğini tavsiye edebiliriz.

7.KAYNAKLAR

- Aarons, C. B., Cohen, P. A., Gower, A., Reed, K.L., Leeman, S.E., Stucchi, A.F., J.M(2007). Statins (HMG-CoA Reductase Inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Annals of Surgery*, 245(2),76- 184.
- Akdeniz, Y., Tarhan, O.R., Barut, I. (2007). Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*,13(2), 94-100.
- Aksu, Ö., Altınterim, B. (2015). Kantaron otu (*Hypericum Perforatum*) ve hiperisin. *Bilim ve Gençlik Dergisi*, 3(1), 58-64
- Altan, A., Damlar, İ., Aras, H.M., Alpaslan, C. (2015). Sarı kantaronun (*Hypericum Perforatum*) yara iyileşmesi üzerine etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24(4), 578-591.
- Aysan, E., Kurt, G., Aren, A. (2004). The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: anexperimental study. *Lymphology*, 37, 134-140.
- Aysan, E., Bektaş, H., Kaygusuz, A., Huq, G.E. (2009). Efficacy of flax oil in preventing postoperative peritoneal adhesions. *European Surgery*, 41, 66-71.
- Bart, W. J., Hellebrekers, M. D., Trudy, C.M. Kemper, T., J. Baptist, J., Trimboş, M.Z.Emeis, J., Kooistra, T. (2000). Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and Sterility*, 74(2), 203-212.
- Binnebösel, M., Klinge, W., Rosch, R., Junge K., Lynen, P., Schumpelick, J. (2008). Morphology, quality and composition in mature human peritoneal adhesions.*Langenbecks Arch Surg*, 393, 59-66.
- Boys, F. (1942). The prophylaxis of peritoneal adhesions : A review of literature. *Surgery*, 11, 118-168.
- Bradley, J., Monk, B.J., Michael, L., Berman, M.L., Montz, F.J. (1994). Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology and prevention.*American Joournal Obstetrics Gynecology*, 170, 1396-1403.
- Brondz, I., Greibrokk, T., Groth, P., Aasen, A. (1983). The absolute configuration of hyperforin, an antibiotic from *Hypericum Perforatum* L. based on the crystal Structure determination of its P-bromobenzoate ester. *Acta Chem Scand*, 37, 263- 265.
- Buckman, R.F., Woods, M., Sargent, L., Gervin, A.S. (1976). A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res*, 20, 1-5.
- Cellarova, E., Daxnerova, Z., Kimakova, K., Haluskova, J. (1994). The variability of the hypericin content in the regenerants of *Hypericum Perforatum*. *Acta Biotechnologica*, 14, 267-274.

- Chan, J. C.Y., Duszczyzyn, D.A., Castellino, F.J., Ploplis, V.A. (2001). Accelerated skin wound healing in plasminogen activator inhibitor-1-deficient mice. *American Journal of Pathology*, 159(5), 1681-1688.
- Chatterjee, S.S., Biber A., Weibezahn, C. (2001) Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by Hyperforin. *Pharmacopsychiatry*, 341, 11-19.
- Cheong, Y.C., Laird, S.M., Li, T.C., Shelton, J.B., Ledger, W.L., Cooke, I.D. (2001). Peritoneal healing and adhesion formation / Reformation. *Hum Reprod Update*, 7(6), 556-566
- Chiang, S.C., Cheng, C.H., Moulton, K.S., Kasznica, J.M., Moulton, S.L. (2000). TNP-470 inhibits intraabdominal adhesion formation. *Journal of Pediatric Surgery*, 35, 189-196.
- Collen, D., Lijnen, H.R. (1995). Molecular basis of fibrinolysis, as relevant of thrombolytic therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 74(1), 167-171
- Collen, D., Lijnen, H.R. (2009). The tissue- type plasminogen activator story. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 29, 1151-1155
- Çırak, C., Kurt, D. (2014). Önemli tıbbi bitkiler olarak Hypericum türleri. *Anadolu J. Of AARI*, 24(1), 42-58.
- Damavandi, S.Y., Nejad, M.C., Jangholi, E., Nekouyian, N., Hosseini, S., Seifaei, A., Rafiee, S., Karimi, H., Esfahani, S.A., Parsa, Y., Mohsenikia, M. (2015). Topical Hypericum Perforatum improves tissue regeneration in full-thickness excisional wounds in diabetic rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-4
- Dinsmore, R.C., Calton, W.C., Harvey, S.B., Blaney, M.W. (2000). Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surgery*, 191, 131-136
- Dizerega, G.S. (1994). Contemporary adhesion prevention. *Fertility and Sterility*, 61(2), 219-235.
- Dunn, R., Lyman, M.D., Edelman, P.G., Campbell, P.K. (2001). Evaluation of the spraygel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *American Society for Reproductive Medicine Fertility and Sterility*, 75, 411-16
- Durmus, A.S., Han, M.C., Sağlıyan, A., Ozkaraca, M., Kandemir, F.M. (2018). Propolis ve Hypericum Perforatum krem'in yanık yara iyileşmesi üzerine etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 32(3), 173-177.
- Duron, J.J. (2007). Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Disease*, 9, 14-24.
- Ellis, H. (1971). The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol obstet*, 133, 497-511.

- Farsak, M., Ozdağı, G., Ozmus, D., Cömelekoğlu, U., Yalın, S., Bozdogan, A.R., Gen,R., Kanık, A., Umit, T.D. (2017). Effects of Hypericum Perforatum on an experimentally induced diabetic wound in a rat model. *Europe PMC*, 29(2), 10-17
- Garrard, C.L., Clements, R.H., Nanney, L., Davidson, J.M., Richards, W.O. (1999).Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc*, 13, 10-13
- Gervin, A.S., Puckett, C.L., Silver, D. (1973). Serosal hypofibrinolysis:Acause of postoperative adhesions. *The American Journal of Surgery*, 125, 80-88.
- Gotloib, L., Oreopoulos, D.G. (1981). Transfer across the peritoneum : passive or active. *Nephron*, 29, 201-202.
- Gunal, O., Arıkan, Y. (2000). Ameliyat sonrası periton dokusu iyileşmesinde sitokinler ve koagülasyonun rolü. *Ulusal Travma Dergisi*, 6(3), 197-201.
- Hoffman, R., Benz, E.J., Shattil, S.J., Furie, B., Silberstein, L.E., McGlave, P., Heslop. H.(eds). (2009). Hematology : Basic principles and practice. 5thed. *Philadelphia:Churchill Livingstone Elsevier*, 1837-1841
- Hooker, G.D., Taylor, B. M., Driman, D.K. (1999). Prevention of adhesion formation with use of sodium Hyaluronate-Based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh – a randomized, controlled study. *Surgery*, 125, 211-216.
- Holmdahl, L., Falkenberg, M., Ivarsson, M.L., Rısberg, B. (1997). Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal Tissue. *APMIS*, 105, 25-30.
- Holtz, G. (1984). Prevention and management of peritoneal adhesions . *Fertility And Sterility*, 41, 497-507
- Jagelman, D.G., Ellis, H. (1973). Starch and intraperitoneal adhesion formation.*Br J Surg*, 60, 11-114.
- Kamel, R.M. (2010). Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 150, 111-118.
- Kıyan, S., Uyanıkgil, Y., Altuncı, Y.A., Çavuşoğlu, T., Çetin, Uyanıkgil, E.Ö., Karabey, F. (2015). Deneysel haşlama tipi yanıklarda Hypericum Perforatum (Kantaron) tedavisinin akut etkilerinin araştırılması ve Gümüş Sülfadiazin tedavisiyle karşılaştırılması. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 21(5),323-336
- Kocaay, A.F., Çelik, S.U., Eker, T., Çetinkaya, Ö.A., Genç, V. (2015). İntraperitoneal adezyonlar: patogenezi, klinik önemi ve önleme stratejileri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(4), 231-237.
- Köksal, N., Uzun, M.A., Özkan, Ö. F., Kayahan, M., İpçioğlu, O.M., Günerhan, Y., Erün E.,

- Güneş, P. (2012). Hemoperitoneumun kolon anastomozlarında yar iyileşmesine ve fibrinolitik aktivite üzerine etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 18(4), 283-288.
- Lee, J.H., Go, A.K., Oh, S.H., Lee, K.E., Yuk, S.H. (2005). Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen loaded PLLA –PEG diblock copolymer films. *Biomaterials*, 26, 671-678.
- Liakakosa, T., Thomakosc, N., Finec, P.M., Dervenish, C., Young, R.L. (2001). Peritoneal adhesions: Etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Digestive Surgery*, 18, 260-273.
- Menzies, D., Ellis, H. (1989). Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *Journal Of The Royal Society Of Medicine*, 82, 534-535.
- Nahrstedt, A, Butterweck, V. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum Perforatum L. *Pharmacopsychiatry*, 30, 129-134.
- Oncel, M., Remzi, H.F., Seganore, J.A., Connor, J.T., Fazio, W.V. (2004). Application of adcon-P or seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *The American Journal of Surgery*, 187, 304-308.
- Pala, Ş., Atılğan, R., Kuloğlu, T., Başpınar, M., Yalçın, E., Yavuzkır, Ş. (2019). Postoperatif adezyon oluşumunu önlemede oral C vitamini etkisinin araştırılması: Deneysel çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, 24(4), 170-176.
- Parker, M.C., Ellis, H., Moran, B.J., Thompson, J.N., Wilson, M.S., Menzies, D., McGuire, A., Lower, A.M., Hawthorn, R.J.S., Brien, F., Buchan, S., Crowe, A.M. (2001). Postoperatif adhesions: Ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 44, 822-829.
- Pijlman, B.M., Dörr, P.J., Brommer, E.J.P., Vemer, H.M. (1994). Prevention of dhensions. *European Journal of Obstetrics and Gynecology & Reproductive and Biology*, 53(3), 155-163.
- Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2007). Pathogenesis, consequences and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertility and Sterility*, 88(1), 21-26.
- Rejinen, M.M., Bleichrodt, R.P., Van Goor, H. (2003). Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation and the effect of hyaluronan. *BJS*, 90, 533-541.
- Remah, M.K. (2010). Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 150, 111-118.
- Şafak, Ş., Karaca, E., Özalp, R.G. (2017). Cerrahi adezyonun önlenmesi için yeni bir yaklaşım: nanolifli cerrahi adezyon bariyerleri. *Journal of Textiles and Engineer*, 106(24), 111-123

- Samadi, S., Khadivzadeh, T., Emami, A., Moosavi, S.N., Tafaghodi, M., Behnam, H.R. (2010). The effect of Hypericum Perforatum on the wound healing and scar of cesaren. *The Journal of Alternative and Complementary medicine*, 16(1), 113-11
- Şahbaz, A., Ersan, F., Aydın, S. (2014). Effect of nigella sativa oil on postoperative peritoneal adhesion formation. *The journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, 40(2), 532-537
- Şahbaz, A., Işık, H., Aynioğlu, O., Güngördük, K., Gün & Doğan B. (2014). Effect of intraabdominal administration of allium sativum (Garlic) oil on postoperative peritoneal adhesion. *Europen Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 177, 44-47.
- Senthilkumar, M.P., Dreyer, J.S. (2006). Peritoneal adhesions: Pathogenezis, assesment and effects. *Tropical Gastroenterology: Official Journal of the Digestive Diseases Foundation*, 27(1), 11-18.
- Sikirica, V., Bapat, B., Candrilli, S.D., Davis, K.L., Wilson, M., Johns, A. (2011). The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US. *BMC Surg*, 11, 13.
- Solomkin, S.J., Wittman, W., West, M.A., Barie, P.S. & Schwartz S.I. (1999). Intraabdominal infections. In: *Principles Of Surgery 7 th International edition. McGraw-Hill Companies Inc. New york*, 2, 1515-1550.
- Sulaiman, H., Dawson, L., Laurent, G.J., Bellingan, G.J., Herrickt, S.E. (2002). Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochemical Society Transactions*, 30(2), 126-131
- Topal, A., Çelebi, F. (2011). Hiperisin'in izole edilmiş sıçan midesinde mide asit sekresyonu üzerine etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 6(3), 201-208
- Ural, A.D., Sarıhan, H., Saygın, İ., Aykan, A.D., Ural, A., İmamoğlu, M. (2019). Long-term outcomes of pure olive oil to prevent postoperative peritoneal adhesions in rats. *Journal of Surgery and Medicine*, 3(3), 218-222.
- Ünal, Ö., Arıkan, Y., (2000). Ameliyat sonrası periton dokusu iyileşmesinde stokinler ve koagülasyonun rolü. *Ulusal Travma Dergisi*, 6(3), 197-201.
- Van Goor H. (2007). Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal dis*, 9(2), 25-34.
- Yeğen C. (2001). Peritonitler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 5, 103-110.
- Yıldız, M.K., Okan, I., Dursun, N., Baş, G., Alimoğlu, O., Kaya, B., Odabaşı, M., Sahin, M. (2014). Effect of orally administered simvastatin on prevention of postoperative adhesion in rats. *International journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(2), 405-410

Zhou, J., Elson, C., Timothy, D., Lee, G. (2004). Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N,O-carboxymethyl chitosan. *Surgery*, 135(3), 307-312.



8.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Tuğba Özdursun Karaca

Doğum Tarihi ve Yeri: 13.07.1985 / Tokat-Niksar

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Hemşirelik Bölümü	İ.Ü. Florance Nightingale Hem. Fak.	2007
Y. Lisans	Tıbbi Biyokimya	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	Devam etmekte

Görevler :

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Hemşire	Amerikan Hastanesi Genel Yoğun Bakım	2007Ağustos-2007 Aralık
Hemşire	İ.Ü. Çapa Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilimdalı Hematoloji Servisi	2007-2011
Hemşire	Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Servisi –Kemoterapi Ünitesi	2011-2015
Hemşire	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Palyatif Bakım Ünitesi	2015-.....

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

- Onkoloji Hemşireliği Derneği (Üye)
- İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Mezunları Derneği (Üye)
- PASHİDER (üye)