

**TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL KARIN İÇİ YAPIŞIKLIK MODELİNDE
AKTİVE TİMOKİNON'UN KARIN İÇİ YAPIŞIKLIK
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Hüseyin ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2014

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL KARIN İÇİ YAPIŞIKLIK MODELİNDE
AKTİVE TİMOKİNON'UN KARIN İÇİ YAPIŞIKLIK
ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
(BAP) tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2013/51

Dr. Hüseyin ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Oral SAYGUN

KIRIKKALE

2014

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
AKADEMİK KURULU

Kurul no : 211

Kurul tarihi : 03.01.2013

Kurul kararı :

- 1- Genel Cerrahi A.D. Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Hüseyin Özden'in tez konusunun 'deneysel karın içi yapışıklık modelinde aktive timokinon'un karın içi yapışıklık üzerine etkileri'' olmasına oy birliği ile karar verildi**
- 2- Dr. Hüseyin Özden'in tez danışmanlığı görevinin Prof. Dr. Oral Saygun tarafından yürütülmesine oy birliği ile karar verildi**
- 3- Etik Kurul onayı ve Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi için başvuru yapılmasına oy birliği ile karar verildi**

Prof. Dr. Çağatay E. Daphan

Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi

Jüri başkanı

Prof. Dr. Oral Saygun

Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi

Üye

Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz

Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi

Üye

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Genel Cerrahi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan, ‘deneysel karın içi yapışıklık modelinde aktive timokinon’un karın içi yapışıklık üzerine etkileri’’ isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Hüseyin Özden’in uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir ve başarılı bulunmuştur.

Tez savunma tarihi : 10.06.2014

Prof. Dr. Çağatay E. Daphan
Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi
Jüri başkanı

Prof. Dr. Oral Saygun
Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi
Üye

Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz
Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi
Üye

TEŞEKKÜR

Öncelikle beni karşılıksız seven, büyüten, bugünlere getiren anneme ve babama teşekkür ederim. Hayırlı, sağlıklı ve mutlu bir yaşam dilerim. Ellerinden öperim.

Bana yalnız olmadığımı her zaman hissettiren, başım sıkışınca yanına gidip yardım alabileceğim. Kardeşlik duygusunu doyasıya yaşadığım. Saygıdeğer büyüğüm abim Hasan Ali Özden'e,

Keşke asistanlığımın ilk günlerinden itibaren tanışaydım dediğim. Kendime hayat boyu çizeceğim yolda hatırlayacağım, kendisi gibi olmak istediğim hocam. Hem kişiliği ile hem de cerrahisi ile örnek olan saygıdeğer Dekanımız Prof. Dr. Osman Güler'e

Genel Cerrahi ile tanıştığım günden beri örnek aldığım bizlerden bilgisini tecrübesini hiç esirgemeyen, aynı zamanda bir o kadar da mütevazî olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Çağatay E. Daphan'a

Bizlere cerrahi yaşamın güzelliklerini gösteren, şiir gibi ameliyat yapan, tezimde danışmanlığı üstlenerek bana olan sevgisini bir kez daha gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Oral Saygun'a

Hayattaki yerimizi anlamamızı sağlayan, zorluklar karşısında nasıl durmak gerektiğini öğreten, bizlerden sevgisini eksik etmeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz'a

Bizlere gece gündüz işlerimizde eşlik eden, birlikte uykusuz kaldığımız, her türlü özelimizi paylaştığımız, karmaşık denklemleri olan, abimiz kabul ettiğimiz saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Sedat Döm'e

Kısa zamanda sevgimi de saygımı da kazanan, son zamanlarımı hep yanında geçirdiğim bir çok çalışmayı da ameliyatı da yaptığım inşallah ilerde de bir arada olmayı planladığım. Abim kabul ettiğim saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Gökhan Karaca'ya

Temiz kalbi ve iyimserliği ile herkesin gönlünü alan, cerrahisi on numara abim. Cerrahiyle tanıştıran sonra yeniden aynı ortamda çalışma imkanı bulduğum Abim kabul ettiğim saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Faruk Pehlivanlı'ya

Kendisinden çok şey öğrendiğim, güzel vakitlere tanık olduğum, çalışmada da bana eşlik eden, kıdemlim, abim Uzm. Dr. Oktay Aydın'a

Geceleri ameliyattan ameliyata koştuğum, kıdemlim, abim Uzm. Dr. Mahmut Akarsu'ya

Bende ödenmesi gereken hatırı çok olan, nazımı çeken, uzun zamandır birlikte çalıştığım, artık sözlerini söylemeden anlayabildiğim, kardeşim Dr. Vural Sözen'e

Adamın hası, cerrahinin yeni gözdesi olan benim asiliğimin hepsini taşıyan inşallah ilerde benim gibi sakinleşeceğini umduğum kardeş kabul ettiğim Dr. İsmail Özler'e

Kısa zaman önce aramıza katılan, iyi ki katıldı dediğim kardeş kabul ettiğim Dr. Selçuk Mısırlıgil'e

KÜTF Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları bölümüne özellikle Dr. Muhammet Gülhan'a ve Patoloji bölümüne özellikle Dr. Fatma Benli Tanrıkulu ve Prof. Dr. Pınar Atasoy'a çalışmamda yapmış oldukları yardımdan ötürü'

Gecesiyle gündüzüyle KÜTF hastanesinin zorlu koridorlarında çalışıp, güler yüzünü kaybetmeyen ☺ KÜTF hastanesi çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
SİMGE ve KISALTMALAR	IV
TABLolar, ŞEKİLLER VE RESİMLER	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.1. Periton embriyolojisi ve anatomisi	3
2.1.2. Periton fizyolojisi	4
2.1.3. Periton hasarlanması, yapışıklık oluşumu, mezotelyal onarım	5
2.1.4. Cerrahi sonrası peritoneal onarım	9
2.1.5. Mezotelyal rejenerasyon	9
2.1.6. Visseral ve paryetal periton	10
2.2.1. Karın içi yapışıklıklar	12
2.2.2. Karın içi yapışıklıkta tanı	14
2.2.3. Karın içi yapışıklık komplikasyonları	14
2.2.4. Karın içi yapışıklık patogenezi	15
2.2.5. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesi	16
2.2.6. Postoperatif yapışıkların önlenmesinde diğer yöntemler ..	17
2.3. Timokinon	19
2.3.1. Santral sinir sistemi etkileri	20

2.3.2. Ülser önleyici etki	20
2.3.3. Antibakteryel etki	21
2.3.4. Tümör önleyici etki	22
2.3.5. Antidiyabetik etki	22
2.3.6. İmmünomodülatör etki	23
2.3.7. Antiinflamatuvar etki	23
2.3.8. Analjezik etki	24
2.3.9. Antiviral etki	24
2.3.10. Antihiperlipidemik	24
2.3.11. Hepatoprotektif etki	25
2.3.12. Antioksidan etki	25
2.3.13. Antihistaminik etki	26
2.3.14. Antihelmintik etki	26
2.3.15. Antihipertansif etki	26
2.3.16. Antifungal etki	27
2.3.17. Toksisitesi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Denekler	28
3.2. Sterilite testleri	28
3.3. Cerrahi işlem	28
3.3.1. Adezyon modeli	30
3.3.2. SF grubu	31

3.3.3. Kontrol grubu	32
3.3.4. Timokinon grubu	32
3.3.5. Sakrifikasyon ve değerlendirme	33
4. BULGULAR	35
4.1. Makroskopik değerlendirme	35
4.2. Histopatolojik değerlendirme	37
4.3. Üreme	40
4.4. İstatistiksel çalışma	40
4.4.1. Sonuçlar	40
5. TARTIşMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46

SİMGE VE KISALTMALAR

NS	Nigella sativa
TQ	Timokinon
COX	Siklooksijenaz
PDGF	Platelet derived growth factor
TGF- β	Transforming growth factor beta
PAF	Platelet activating factor
IL-1	İnterlökin-1
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
PGE2	Prostaglandin E2
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
TNF- α	Tümör Nekrotizan faktör alfa
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
INF- α	İnterferon alfa
MMP	Matriks metalloproteinazları
USG	Ultrasonografi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
LTB4	Lökotrien B4

TABLULAR, ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekiller /

Şekil 1 : Karın içi yapışıklık oluşum mekanizması, DPA : doku plazminojen aktivatör aktivitesi	7
Şekil 2 : Matür ratlarda periton yaralanmasının reepitelizasyonunda, hücresel elemanların ve fibrin depozisyonunun değişimi. PMNL : polimorfonükleer lökosit	12
Şekil 3 : Timokinonun kimyasal yapısı	20

Tablolar /

Tablo 1 : Cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunu etkileyen faktörler	13
Tablo 2 : Laparoskopi ve laparotominin yapışıklık üzerine etkisi	14
Tablo 3 : Peritoneal yara iyileşmesi	16
Tablo 4 : Modifiye Diamond Skalası	30
Tablo 5 : Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu.....	35
Tablo 6 : Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirmesi	37
Tablo 7 : Gruplara göre mikroskopik adezyon derecelendirmesi	38
Tablo 8 : Grupların mikroskopik gradelerine göre dağılımları	41
Tablo 9 : Grupların makroskopik gradelerine göre dağılımları	41
Tablo 10 : Mikroskopik gradelerin ortalaması	42
Tablo 11 : Makroskopik gradelerin ortalaması	42

Resimler /

Resim 1 : Ratların tespiti, örtünmesi ve insizyonu	29
Resim 2 : Ratlardan kültür alınması	29

Resim 3 : Çekumun ortaya konulması ve ovuşturulması	30
Resim 4 : Adezyon modeli	31
Resim 5 : Serum fizyolojik uygulanması	32
Resim 6 : Timokinon uygulanması	32
Resim 7.1 : Sakrifikasyon sonrası U insizyon ile batın açılması	33
Resim 7.2 : Sakrifikasyon sonrası U insizyon ile batın açılması	33
Resim 7.3 : Sakrifikasyon sonrası U insizyon ile batın açılması.....	34
Resim 8 : Modifiye diamond skalası grade 1	35
Resim 9 : Modifiye diamond skalası grade 2	36
Resim 10 : Modifiye diamond skalası grade 3	36
Resim 11 : Modifiye diamond skalası grade 4	36
Resim 12 : Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 1.....	39
Resim 13 : Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 2	39
Resim 14 : Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 3	39
Resim 15 : Zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 4	40

ÖZET

Özden H, deneysel karın içi yapışıklık modelinde aktive timokinon'un karın içi yapışıklık üzerine etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2014

Bu çalışmanın amacı deneysel karın içi yapışıklık modelinde timokinon'un karın içi yapışıklık gelişimi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Karın içinde postoperatif gelişen yapışıklıkların giderilmesinde etkili medikasyonun araştırılması planlandı. Karın içinde oluşan adezyonun morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisinin azaltılması, relaparotomilerin önüne geçilmesi ve bunun intraoperatif uygulanabilecek bir medikasyon ile sağlanabilmesi ön görüldü.

Ratlar üzerinde yapılan bu deney modelimizde karın içi yapışıklığın gündelik hayatta da tüketmekte olduğumuz 'Nigella Sativa' bitkisinin içerisinde bulunan; antioksidan, antienflamatuar, antiviral, antihelmintik, antibakterial, gastroprotektif, hepatoprotektif, antimalarial, anti tümör, antifungal, antidiabetik; etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiş olan 'Timokinon' maddesi kullanılmıştır.

Timokinon'un Tromboksan B2 ve Lökotrien B4 üzerine potent inhibitör etkisi, araşidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolu ile her iki yoldan inhibe etmesi, mevcut antienflamatuar, antioksidan, antibakteriyal özelliği (3, 4, 8, 63, 67, 69) ile karın içi oluşabilecek yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olabileceği düşünüldü.

Çalışmada ağırlıkları 260-280 gram arasında değişen 45 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Kontrol, SF ve timokinon grupları oluşturuldu. Her gruptan ilk cerrahide ve sakrifikasyon sonrası batın içi kültürleri alındı ve üremesi olanlar çalışmadan çıkarıldı. Anestezi sonrası kontrol grubuna batın insizyonu yapıldı, çekum serozası fırçalandı, ek işlem yapılmadan batın kapatıldı. SF grubunda cerrahi işlem sonrası SF verildi batın kapatıldı. Timokinon grubunda da SF yerine timokinon çözeltisi hazırlanarak periton içine tatbik edildi ve batın kapatıldı. Postoperatif 21 gün ratlara doğal beslenme ve barınma koşullarına uygun olarak bakıldı. 21. gün sakrifiye edilen ratlardan elde olunan doku örnekleri hem makroskopik hemde mikroskopik olarak incelendi.

Makroskopik incelemede Modifiye Diamond Skalası kullanıldı. Mikroskopik sınıflamada Zühlke skalası kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA)

istatistiksel analiz yazılımını kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası mikroskopik ve makroskopik grade ortalamaları karşılaştırmasında *Kruskall-Wallis testi* kullanıldı. İkili gruplar arası mikroskopik ve makroskopik grade ortalamaları karşılaştırmasında *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Sonuç olarak; timokinon grubu ile diğer gruplar arasında mikroskopik ve makroskopik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Kruskal-Wallis testi).

Timokinon grubunda ortalama mikroskopik grade 1.71 ± 0.82 , Kontrol grubunda ortalama mikroskopik grade 2.85 ± 0.98 ve SF grubunda ortalama mikroskopik grade 2.33 ± 0.97 olarak bulunmuştur. Üç grup arasında mikroskopik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.017$, Kruskal-Wallis testi). Timokinon grubunda ortalama makroskopik grade 1.71 ± 0.72 , kontrol grubunda ortalama makroskopik grade 2.69 ± 0.94 ve SF grubunda ortalama makroskopik grade 2.47 ± 0.91 olarak bulunmuştur. Üç grup arasında makroskopik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.018$, Kruskal-Wallis testi).

Çalışmanın istatistik verileri neticesinde timokinon maddesinin antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyal özellikleri ile karın içi yapışıklığı önlemesi muhtemeldir. Ancak klinik kullanıma geçmeden önce Timokinon maddesine bundan sonraki çalışmalarda da yer verilmesi ve daha fazla veri toplanması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler : timokinon, siklooksijenaz inhibisyonu, lipooksijenaz inhibisyonu, antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyal, postoperatif mekanik obstrüksiyon, adezyon, nigella sativa

Destekleyen Kurumlar: Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) Proje No: 2013/51

SUMMARY

Ozden H, Effects of activated thymoquinone on intra-abdominal adhesions in an experimental adhesion model. Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, General Surgery Residency Thesis, Kırıkkale, 2014

The aim of this study is to determine the potential effects of thymoquinone on intra-abdominal adhesions in an experimental model.

We planned the experiment to determine an effective treatment model for preventing postoperative intra-abdominal adhesions. In this experiment we predict to decrease the potential morbidity and mortality effects of intra-abdominal adhesions and to prevent the relaparatomies for adhesions with a medication which can be used intraoperatively.

In this rat study model we used “thymoquinone” which is found in *Nigella sativa* (black cumin) plant and has previously shown antioxidative, antiinflammatory, antiviral, antihelminthic, antibacterial, gastroprotective, hepatoprotective, antimalarial, antitumoral, antifungal, antidiabetic effects.

Thymoquinone have potent inhibitory effects on thromboxan B₂ and leukotrien B₄, this material also inhibits arachidonic acid metabolism either by the cyclooxygenase pathway or lipooxygenase pathway. Thymoquinone was thought to decrease the potential intra-abdominal adhesions with its anti-inflammatory, anti-oxidant, and antibacterial effects.

In this study, we used 45 female albino Wistar type rats weighing between 260 to 280 grams. There were three rat groups as control, saline and thymoquinone. We collect intra-abdominal bacterial cultures from all rats at first surgical procedure and after sacrifice. The animals which has positive culture results were excluded from the study. In control group, following anesthesia, a caecal brushing was applied after laparotomy incision. The abdomen was closed without any additional procedure. In saline group, the same procedure was applied and the abdomen was closed after the application of saline intra-abdominally. In thymoquinone group, a previously prepared thymoquinone solution was applied instead of saline. All the animals were sacrificed on postoperative 21st day. Tissue samples were examined with macroscopic and microscopic methods.

Modified Diamond Scala was used for macroscopic determination and Zühlke's Scala was used for microscopic determination. Statistical analysis was performed with Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15

software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). *Kruskal-Wallis test* was used for comparison of macroscopic and microscopic grade averages between groups. *Mann-Whitney U test* was used for comparison of macroscopic and microscopic grade averages between two groups. The results of analysis were expressed as percent and frequency for qualitative variables and averages \pm standard deviation ($av\pm SD$) for continuous variables. $p<0.05$ was accepted as statistically significant for all analysis groups. As a result, statistically significant results were obtained between thymoquinone group and the other groups either microscopic or macroscopic grades with *Kruskal-Wallis test*.

Average microscopic grades were found as 1.71 ± 0.82 , 2.85 ± 0.98 and 2.33 ± 0.97 for thymoquinone, control and saline groups consecutively. The difference between the groups for microscopic grade was statistically significant ($p=0.017$, *Kruskal-Wallis test*). Average macroscopic grades were found as 1.71 ± 0.72 , 2.69 ± 0.94 and 2.47 ± 0.91 for thymoquinone, control and saline groups consecutively. The difference between the groups for macroscopic grade was statistically significant ($p=0.018$, *Kruskal-Wallis test*).

As a result of this statistical analysis, it can be thought that thymoquinone has some positive effects about preventing the intra-abdominal adhesions. These effects can be attributed to the anti-inflammatory, antioxidative and anti-bacterial effects of the thymoquinone. On the other hand, thymoquinone must be used in other following studies for collecting more supportive data before clinical trials.

Key words: Thymoquinone, inhibition of cyclo-oxygenase, inhibition of lipo-oxygenase, anti-inflammatory, anti-oxidative, anti-bacterial, postoperative mechanical obstruction, adhesion, nigella sativa

Supportive fund: Kırıkkale University Scientific Research Projects Unit (SRP) Project No: 2013/51

1.GİRİŞ

Abdominal cerrahi sonrası gelişen karın içi yapışıklıkları azaltmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Yapışıklık, abdominal kavitede peritoneal yüzeyler arasında anormal, anatomik olmayan fibröz bant gelişimi olarak tarif edilmektedir [1]. Peritoneal hasarlanma sonrası vasküler permeabilite artışı ile birlikte intraperitoneal alanda fibrin matriks gelişir. Peritoneal yüzeyler arasındaki fibrin matriks fibrin banta dönüşür. Oluşan fibrin bantlar fibrinolizis ile lizise uğrar. İskemik şartlar altında fibrinolitik sistem baskılandığında fibrin bantlar sebat eder ve fibroblast infiltrasyonu ile organize olan bant yapısı yapışıklığa dönüşür [2]. Postoperatif yapışıklık mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber, intraselüler yanıt kaskadını tetikleyici major etken hipoksi olarak gözükmemektedir [1].

Buna ek olarak peritoneal mezoteliyal hücre yüzeyinin hasarı, alttaki bağ dokuyu peritoneal sıvı ile temas eder hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda Lökotrien B4 ve prostaglandin E2 seviyesinin artması ve plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu fibrinolizisi önler ve yapışıklık oluşumunu kolaylaştırır [2].

Nigella sativa (NS), Ranunculaceae familyasından bir bitkidir. NS bitkisinin tohumları gıda ve baharat olarak tüketilmektedir. NS tohumu içerisindeki yağ ve bileşikleri, özellikle timokinon (TQ) potansiyel tıbbi özellik göstermektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antihelmintik, antibakterial, gastroprotektif, hepatoprotektif, antimalarial, anti tümör, antifungal, antidiabetik özelliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [3-10].

Timokinon'un allerjik ensafalomyelit, artrit, kolit gibi inflamatuvar komponentli hastalıklarda antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir [3]. Yapılan çalışmalarda TQ'dan tromboksan B2 ve lökotrien B4 ün potent inhibitörü olarak bahsedilmektedir [3, 4, 8]. TQ peritoneal lökositlerde araşidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz yolu ile inhibe etmektedir [3, 8].

Timokinon'un Tromboksan B2 ve Lökotrien B4 üzerine potent inhibitör etkisi, araşidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolu ile her iki yoldan inhibe etmesi, mevcut antienflamatuar, antioksidan, antibakteriyal özelliği ile karın içi yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

Sıklıkla abdominal cerrahi sonrası görülen fibrin bant oluşumu ile karakterize olan adezyonlar atipik karın ağrıları, intestinal disfonksiyon, infertilite gibi birçok klinik probleme sebep olur. [11, 12] İnce barsak obstrüksiyonlarında en sık neden postoperatif adezyonlardır [13, 14] Karın ameliyatlarından sonra %50-80 oranında adezyon oluşur ancak bunların sadece % 20-30' u klinik bulgu verir [15]

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısını ve iyileşmesini bilmek gerekir. İntauterin hayatın 4. haftasında, coelom transvers bir septum ile ayrılmaya baslar. Bu septum daha sonra diafragmaı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zar periton adı verilir. Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar [16, 17]

Karın boşluğu veya peritoneal kavite insan vücudundaki en büyük boşluktur. Bu boşluk yukarıda diyaframla, arkada sırt kasları ve kaburgalarla, yanlarda lateral karın kaslarıyla, önde ise yine ön karın kaslarıyla sınırlanmıştır.

2.1.1. Periton Embriyoloji ve Anatomisi

Pirimitif barsak borusundan gelişen ve karın boşluğunda bulunan sindirim organları, embriyonel hayatın 4. ayının sonuna kadar periton içindedir. Yani her taraftan periton ile sarılı olup “meso” denilen bir bağ ile karın arka duvarına asılırlar. Meso’yu sırt sırta gelen iki periton yaprağı oluşturur.

Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batın içi organların çoğunun yüzeylelerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir.

Her taraftan periton ile sarılı organlara intraperitoneal organlar denilir (colon transversum, colon sigmoideum, jejunum, ileum, mide, dalak gibi).

Yine sindirim kanalına ait ve bu kanaldan gelişen bazı organlarda intrauterin hayatta intraperitoneal olmalarına karşın, daha sonra ilk geliştikleri yerden farklı yerlere giderek, karın arka duvarına yapışırlar. Arada kalan periton özelliğini kaybederek bağ dokusu haline dönüşür. Periton bu gibi organların sadece ön ve yan yüzlerini örter. Bu tip organlara da sekonder retroperitoneal organlar denilir (colon ascendens, colon descendens, bulbus bölümü hariç duodenum, rectum, pancreas gibi).

Organların yer değiştirme ve karın arka duvarına yapışmaları sırasında, peritondaki birtakım değişiklikler sonucu organlararası bağlar ve çıkmazlar oluşur (bursa omentalis, ilioçekal ve duodenal çıkmazlar gibi).

Retroperitoneal aralık, yukarıda hiatus aorticus ve hiatus oesophagus aracılığı ile mediastinum posterius’a açılır. Bu şekilde kafa tabanından başlayarak spatium retropharyngeum, mediastinum posterius ve spatium retroperitoneale’den geçerek bacaklara kadar uzanan ve içindeki bağ dokusu ile birbirine bağlı aralıklar sistemi oluşur. Enfeksiyonların geçişi bakımından önemlidir.

Peritoneal boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) yaklaşık 50cc serbest sıvı bulunmaktadır. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar [18].

Periton sarmalamak, sarmak anlamındadır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir.

2.1.2. Periton Fizyolojisi

Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır [19]. Periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonunun temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyoluronik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. Ameliyat lambalarının lipit peroksidasyonu yoluyla fosfolipidleri yıktığı bilinmektedir. Bu yıkım cerrahi işlem sırasında serozal yüzeylerin kurumasiyla daha da hızlanır [20]. Peritoneal kavite normalde sterildir. Peritoneal sıvının dolaşımı diyafragmanın alt düzeyinde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanır. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma alt yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar [21].

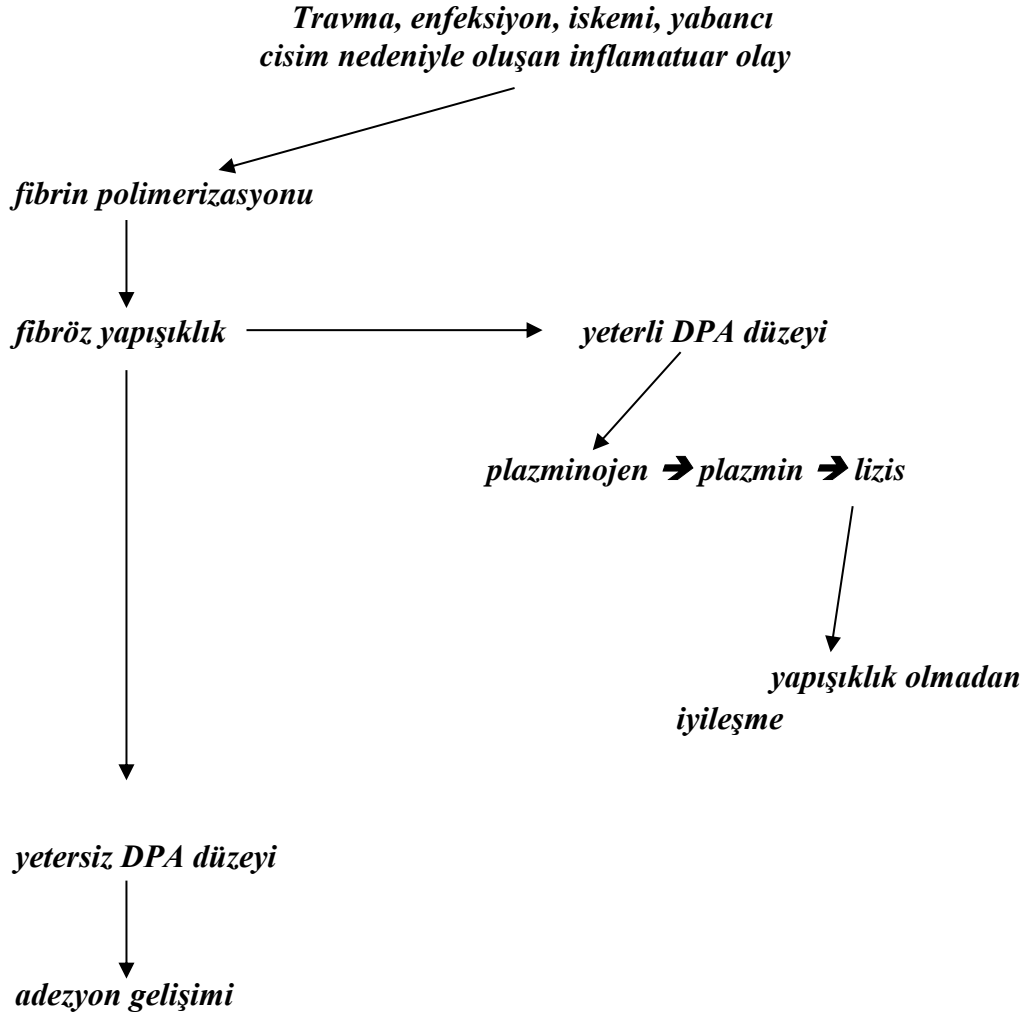
2.1.3. Periton Hasarlanması, Yapışıklık Oluşumu, Mezotelyal Onarım

Periton çok ince bir yapıya sahiptir ve uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğrayabilir. Bu özellikleri yapışıklık oluşmasında ve engellenmesinde önemlidir. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. Uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur yeniden yapılanmada etkindir [22]. Cerrahiye bağlı serozal travma, inflamasyon, ödem ve neovaskülarizasyona neden olur. Yaralanmadan 12 saat sonra polimorfonükleer lökosit ve diğer inflamasyon hücreleri fibroblastlar tarafından oluşturulan fibrin ağ arasında birikmeye başlar. Birinci gün zedelenmiş periton yüzeyinde iyi şekillenmiş fibrin bir yatak, tek sıra makrofaj, mezotelyal ve öncü mezenkimal hücreler görülür. Üçüncü gün yara yüzeyinde öncü mezenkimal hücreler artarken; dördüncü günde primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle temas konumuna gelir. Beş ile sekizinci günler arasında mezotelyal hücrelerin bir katman oluşturmasıyla yüzey iyileşmesi tamamlanır [23, 24]. Yapılan çalışmalara göre doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak “fibrin gel matriks” ile yapışıklık sürecinin başlatıldığı anlaşılmıştır ve kanama olgusundan bağımsız olarak oluştuğu dikkat çekmiştir [25]. Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa Faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek insolubl hale geçerek fibrin-jel matriksi oluşturur [26]. Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bandlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu band ve köprüler de yapışıklığın aslını oluşturur [24]. Milligan ve Raftery ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini

tanımlamışlardır [24]. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile başlamıştır [27]. Yapışıklıklar 1-3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde, yapışıklıkların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü gün civarında fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast ve bununla birlikte kollajen mevcuttur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağdaki lökositler içinde predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu 5-10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar yapışıklıklar içinde sıraya dizilmişlerdir ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında iğ şekilli halinde organize olmuştur. Sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısında olgunlaşmıştır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür [27].

Hasarlı yüzey üzerinde fibrin pıhtı oluşur. Fibrin pıhtı ve fibrinöz eksuda absorbe olmazsa fibroblast proliferasyonu ile organize olur ve kollojenaz yapışıklıkları oluşturur [28].

Yapışıklık oluşumunda önemli olan peritonu örten yüzeyel tabakadır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri yapışıklık oluşumunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizma ile birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda mediatör salınır; lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar [27, 29].



Şekil 1 Karın içi yapışıklık oluşum mekanizması, DPA: doku plazminojen aktivatörü

Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ), kollajenaz, elastaz, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-E2 (PgE2), prostoglandin PgF2 α gibi çeşitli mediatörleri salar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler, sitokinler ve diğer

makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal remezotelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar [28, 30].

Yapışıklık oluşumunda fibrin matriks organizasyonu önemlidir. Bu matriks birkaç adımda oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Bir araya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matriksi ile kaplanırken yapışıklık oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir [29]. Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), cerrahi sonrası yapışıklık oluşmasına karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörü aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürokinaz doku plazminojen aktivatör, fibrin jel matriksini yapışıklık oluşumu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse konnektif doku formasyonuna ve yapışıklık gelişimine yol açabilirler. Plazminojen aktivatör inhibitörün (PAI) yükselmiş seviyeleri, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engeller. Sonuçta doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matriksini ortadan kaldırma özelliği engellenmiş olur [25, 30]. Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapımın sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır [30]. Bireysel faktörler; beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar adezyon oluşumunu etkilerler [31].

2.1.4. Cerrahi Sonrası Peritoneal Onarım

Paryetal peritonda bir defekt olduğunda epitelizasyon; yavaş yavaş sınırlandırılan cilt yaralarının epidermolizasyonundan farklı, eş zamanlı olarak tüm yüzey epitelizasyonu ile olur. Yara kenarındaki mezotelyal hücrelerin çoğalması ve göçü rejeneratif süreçte küçük bir rol oynar. Yeni mezotelyal hücreler, yaranın merkezinde gelişinceye kadar rejeneratif dönemde majör rol oynamazlar [32].

Araştırmacılar arasında, mezotelyal tabakanın rejenerasyonu hakkında fikir birliğine varılması zaman almıştır [33]. Ellis ve ark. ile Hubbard ve ark. Paryetal periton olgularında iyileşmenin 5-6 günde olduğunu rapor etmişlerdir [34, 35]. 2x2 cm ve 0,5x0,5 cm'lik peritoneal defektlerin her ikisinde de, yaralanmadan 3 gün sonra peritoneal defekt tamamen mezotelyum tabakası ile kaplanmıştır [34]. Eskeland, paryetal peritonun mezotelyal tabakasının rejenerasyonunu 8. güne kadar tamamlamadığını gösterirken; Glucksman, visseral mezotelyumun terminal ileumu kaplayarak 5 gün içinde iyileştirdiğini rapor etmiştir [36, 37]. Raftery ratlardaki paryetal peritonun 8 gün içinde iyileştiğini doğrulamıştır [38].

2.1.5. Mezotelyal Rejenerasyon

Yaralanmadan 12 saat sonra, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), fibrin ağlarına bağlandığı görülmektedir. Yaralanmadan 24-36 saat sonra, yaranın yüzeysel bölümündeki hücre sayısı önemli ölçüde artmaktadır. Bu artan hücrelerin çoğunluğu makrofajların infiltrasyonu sayesinde. Makrofajlar yara yüzeyindeki fibrin çıkıntılarının filamentleri ile içi içidir. Yara tabanı nispeten aselüler kalmıştır [32, 38, 39].

İkinci günde, yara yüzeyinin çoğunluğunu fibrin iskeleti tarafından desteklenen tek kat makrofaj katmanı ile kaplanmaktadır. Yara yüzeyinde iki ek hücre tipi de görülür: birisi yara tabanında az sayıda hücreler olarak da görünen primitif mezenşimal hücrelere benzeyen hücreler, diğeri tight junction

ve desmozomlarla birbirine bağlanan mezotelyal hücre adacıklarıdır [32, 38, 39].

Yaralanmadan 3 gün sonra yara yüzeyinde primitif mezenşimal hücre sayısının artmasına rağmen makrofajlar hala en yaygın hücre tipidir. Yara tabanı dağınık mezenşimal hücre ve proliferatif fibroblast içerir. Üç gün sonra yara yüzeyindeki ve daha derin katlardaki hücreler primitif mezenşimal hücrelere benzemektedir [32, 38, 39].

Dördüncü günde, primitif mezenşimal hücrelere veya proliferatif fibroblastlara benzeyen yara yüzeyindeki hücreler birbiri ile temas halindedir. Bazı bölgelerde iyileşme, yara yüzeyinde tight junction ve desmozomlarla birbirine bağlı tek katlı mezotelyal tabaka oluşması ile 5 günde tamamlanır. Bu aşamada, karaciğer kapsülünün bazal membranı olmasına rağmen, çekum veya visseral peritonun mezotelyal hücrelerinin bazal membranı yoktur. Böylece, paryetal peritonun iyileşmesi bazal membranla ilişkili olmasına karşın, visseral peritonda bazal membran olmadığından bu ilişki yoktur [32, 38, 39].

Beş ve altıncı günlerde, yara yüzeyini mezotelyal hücreler kaplarken, makrofajların sayısı oldukça azalır. Cerrahiden 7 gün sonraki görünüm, çekum ve paryetal peritonu kaplayan mezotelyal hücrelerin altında sürekli olmayan bazal membranın olması dışında, 6. gündekine benzemektedir. Sekizinci günde, mezotelyal hücreler, tüm yara yüzeyi boyunca devamlı bir tabaka oluşturur. Devamlı bazal membran üzerinde duran tek katlı mezotelyal hücreler 10. günde görülmeye başlar. Yara tabanındaki hücreler arasında kollajen demetleri oluşmaya başlar [32, 38, 39].

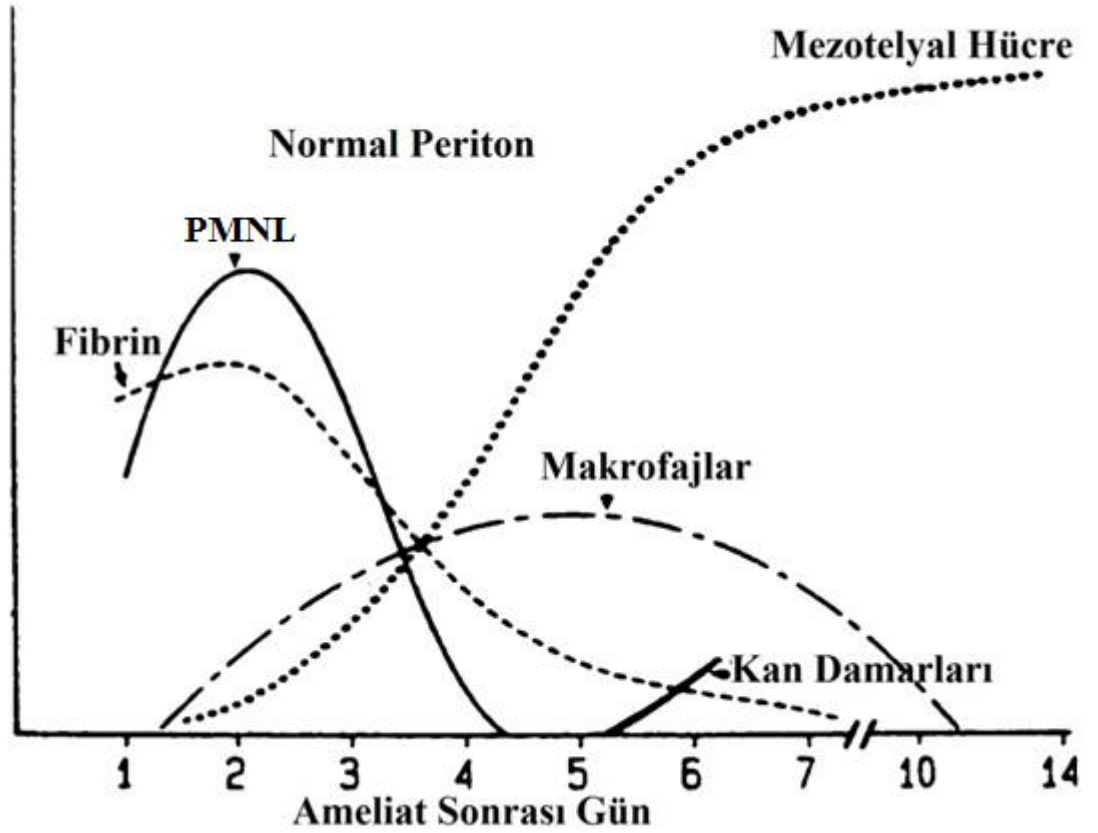
2.1.6. Visseral ve Paryetal Periton

Visseral peritonun iyileşmesi paryetal peritonun iyileşmesinden farklılık gösterir [33, 39]. Işık mikroskopisi göstermiştir ki; karaciğer, çekum ya da paryetal peritona göre 1 gün erken yeni mezotelyal hücrelerle kaplanır [32, 38]. Karaciğeri kaplayan mezotelyal hücrelerin altındaki sürekli olmayan bazal

membran 5. günde oluşur. Buna karşın, paryetal periton veya çekumdaki mezotelyal hücreler altında bazal membran cerrahiden 7 gün sonrasına kadar dahi oluşmaz. Yaralanmanın beşinci gününde paryetal ve visseral periton onarımı arasındaki farklılık belirginleşir. Paryetal peritondaki yara yüzeyinde, tight junctionlarla birbirine bağlı, proliferatif fibroblastlara benzeyen, çok sayıda mikrovillusler içeren hücreler görülür. Visseral periton yaralarının üzerinde, tight junctionlarla veya desmozomlarla bağlı devamlı mezotelyal hücre tabakası bulunur. Bu aşamada karaciğeri kaplayan mezotelyal hücreler altında bazal membran olmasına rağmen, bunlarda çatlaklar oluşur. Bazal membran, yeni visseral peritonun mezotelyal hücreleri altında bulunabilirken, paryetal peritonda bulunmaz [32, 33, 38, 39].

Yaralanmadan 7 gün sonra, devamlı mezotelyal tabaka, visseral ve paryetal peritonun her ikisinin yüzeyini kaplar. Bazal membran çoğu bölgede mezotelyal hücrelerin altında bulunur fakat hala boşluklar görülebilir. Fibroblastlar tarafından forme olan bazal membranda, yoğun kollajen demetler görülür. Sekizinci günde, peritonun her iki tipindeki mezotelyal hücreler altındaki bazal membran devamlılık gösterir [32].

Peritonun iyileşmesi öncelikle hasarlı tarafın reepitelizasyonu ile başlar. Yaralanan periton yüzeyi, cerrahi yaralanmadan 5-7 gün sonra reepitelize olur. Yara yüzeyinin altında, kollajen ve diğer bağ dokuların remodellingi 1 ay devam eder [32].



Şekil 2 : Matür ratlarda periton yaralanmasının reepitelizasyonunda, hücresel elemanların ve fibrin deposiyonunun değişimi. PMNL: Polimorfonükleer Lökosit [32].

2.2.1. Karın İçi Yapışıklıklar

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklık cerrahide halen çözülememiş temel bir problemdir. Dembrowski'nin 1889'da ilk yapışıklık çalışmasından günümüze kadar bu alanda pek çok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte literatürde bu yapışıklıklarla ilgili ne formal bir tanım ne de şiddetini değerlendirebilecek objektif bir sınıflama yapılabilmıştır. Çalışma bulguları genellikle tanı, tedavi ve yapışıklıkların önlenmesine yönelik kılavuzların oluşturulması konusunda yetersizdir [40, 41].

Karın içi yapışıklık konjenital ya da kazanılmış olabilir. Konjenital yapışıklıklar karın boşluğunda fizyolojik organogenezis sırasında (sigmoid

kolonun sol pelvik duvara yapışıklığı gibi) ya da anormal embriyonel gelişim sonucu oluşurlar. Genellikle asemptomatik olup tesadüfen tanı konur.

Cerrahi girişim yapılmamış hastalarda endometriozis, peritonit, radyoterapi, uzun süreli peritoneal diyalize bağlı sonradan kazanılmış yapışıklıklar görülebilmektedir [40].

Abdominopelvik cerrahi girişim sonrası yapışıklık gelişme olasılığı %50-%100 oranındadır. Yapışıklık gelişimi yara iyileşmesini etkileyen pek çok faktörle ilişkilidir [40].

Cerrahi sonrası karın içi yapışıklıkların %80'inde omental yapışıklık, %50'sinde ince barsak yapışıklığı görülmektedir. Jinekolojik adneksiyal cerrahi sonrası %90 ovaryan yapışıklık görülmektedir. Bu durum over epitelinin oldukça hassas oluşu ve diğer peritoneal yüzeylere komşuluğu ile açıklanmıştır [40].

Yapışıklık oluşumunu etkileyen faktörler [40]

- 1. Operasyonun karmaşıklığı**
- 2. Peritoneal travmanın büyüklüğü**
- 3. Yandaş hastalık (diyabet gibi)**
- 4. Kötü beslenme**
- 5. Karın içine yabancı cisim yerleştirilmesi (yama gibi)**
- 6. Doku nekrozu ile aşırı pıhtılaşma**
- 7. Bakteriyal enfeksiyon varlığı**
- 8. Laparoskopi**
- 9. Laparotomi**
- 10. Kuru batın örtüsü kullanımına bağlı mezotelyal dehidratasyon ve abrazyon**

Tablo 1. Yapışıklık oluşumunu etkileyen faktörler [40]

laparoskopi	laparotomi
Yüksek basınçlı insuflasyon ile kapiller dolaşımında azalmaya bağlı dehidratasyon	Yabancı maddeye maruz kalma (eldiven pudrası gibi)
Kuru gaza bağlı dehidratasyon	
CO ₂ kullanımına bağlı mezotelyal hipoksi	
Isı ve ışığa bağlı dehidratasyon	

Tablo 2. Laparoskopinin ve laparotominin yapışıklık üzerine etkisi [40]

2.2.2. Karın İçi Yapışıklıkta Tanı

Karın içi yapışıklıklar genellikle ameliyat esnasında tanı alır. Dikkatli öykü alınması başka hiçbir görüntüleme yöntemi ya da tetkike gerek duymadan tanı koymada yeterli olabilir. Bunun yanında yapışıklığı göstermede yüksek çözünürlüklü USG ve Cine MRI kullanılabilir ancak klinik pratikte rutinde yeri yoktur [42].

2.2.3. Karın İçi Yapışıklık Komplikasyonları

Karın içi yapışıklıklar sonrası komplikasyonlar operasyondan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Hastalarda gaz sancısı, barsak hareketlerinde düzensizlik, kronik karın ağrısı, sindirim bozukluğu, bağırsak tıkanıklığı ile gibi semptomlar vardır. Operasyon sonrası yapışıklıklar tüm barsak tıkanıklıklarının %40'ından sorumludur: konjenital ya da inflamatuvar yapışıklıklar genellikle asemptomatiktir. Kalın barsak stenozu genellikle malignite kaynaklı olup nadiren yapışıklığa bağlıdır fakat ince barsak tıkanıklıklarının %65-%75'i yapışıklık kaynaklıdır. Özellikle geniş peritoneal inzisyonu içeren kolektomi cerrahi sonrası ilk yılda %11 kümülatif yapışıklık riski taşır; bu oran takip eden 10 yıl içerisinde %30'a çıkmaktadır [40, 43].

Yapışıklık sekonder kadın infertilitesi sebeplerinin %15-%20'sinden sorumludur. Paraovaryan peritübal yapışıklık foliküler sıkışmaya ve fallop tüplerinde mekanik blokaja sebep olur. Bu durum oosit trasportunu sınırlar ve ektopik gebelik riskini artırır [44].

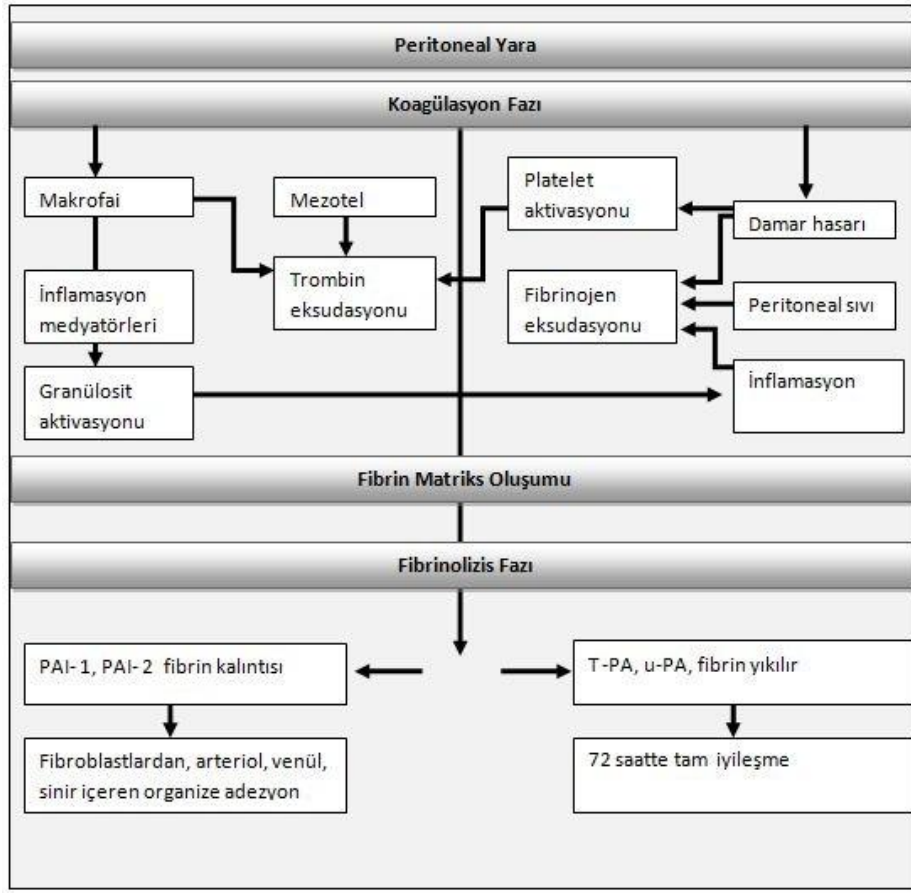
Kronik alt abdomen ağrısı yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkiler. Laparoskopilerin %30-50'sine ve histerektomilerin %5'ine endikasyon oluşturur. Bir çalışmada ameliyat geçiren kadın hastaların %40'ında kronik alt kadran ağrısının yapışıklığa bağlı olduğu görülmüştür [40].

Yapışıklığa bağlı tekrar operasyon gereksinimi uzun anestezi süresi, kan kaybı, omentum yaralanması, mesane, damar, üreter ve barsak yaralanması gibi pek çok riski beraberinde getirir [40].

2.2.4. Karın İçi Yapışıklık Patogenezi

Mezotelyal dokuda hasara yol açan herhangi bir cerrahi travma ya da bakterial inflamasyon sonrası gelişen anormal peritoneal iyileşme formasyonu ile karın içi yapışıklık oluşabilmektedir [45]. Periton hasarlanması sonucunda kapiller kanama ve vasküler geçirgenlikte artma ile fibrinojen eksudasyonu oluşmakta fibrin ve fibronektine dönüşmektedir. Bunu takip eden 72 saat içerisinde mezotel hücreler yenilenip endojen fibrinolitik aktivite ile fibrin depositler yıkılmaktadır [40].

Peritoneal fibrinolitik kapasitedeki patolojik azalma yapışıklık oluşumunda kilit rol oynamaktadır [46]. Travma, lokal kan akımında azalma, hipoksi, bakteriyel enfeksiyon gibi sebeplerle fibrinolitik sistem antagonistlerinin sentezinde artma görülmektedir. Fibrinolitik sistemde yetersizlik sonrası kalıcı fibrin matriks sonraki süreçte sinir, arteriol, venül içeren kalıcı bağ dokuya dönüşmektedir [40].



Tablo 3. Peritoneal Yara İyileşmesi [40]

2.2.5. Postoperatif Yapışıklıkların Önlenmesi

Seroza hasarı ve intraabdominal yabancı cisim varlığı yapışıklık oluşumunu tetikleyen temel faktörlerdendir. Bu yüzden cerrahi sırasında yabancı materyal kullanımı en aza indirilmeli, serozal hasardan kaçınılmalıdır. Mezotelyal hasarla birlikte cerrahi alanda kan ve pıhtı varlığı fibrinolitik sistemde yetersizlik ve yapışıklık oluşumu açısından risk oluşturur. Cerrahi işlem sonrası karın kapatılmadan önce nekroz oluşturmadan hemostaz uygulanmalı, karın salin yada ringer solüsyonu ile yıkanmalıdır.

Laparoskopi laparotomiye oranla yapışıklık açısından daha az risklidir. Laparoskopide daha az periton hasarının olması, daha az karın içi kontaminasyonun olması ile ilişkilendirilmektedir [40]. Ayrıca postoperatif enfeksiyon sıklığında azlık ve pnömoperitonyumun hemorajide hemostatik

etkileri diğerk avantajlarındanr. Daha uzun ameliyat süresi, yüksek basınçlı insuflasyonun mezotelyal hasarlanma riski laparoskopinin dezavantajlarıdır. Bu risk ısıtılmış ve nemli gaz kullanımı ile azaltılabilir [40, 47]. Yapışıklık gelişimi açısından doğal açıklıklar yoluyla minimal invazif yaklaşım (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery; NOTES) laparoskopi ve laparotominin her ikisinden de üstün görölmektedir [42, 48].

Mezotelyal defektin yeri ve boyutundan bağımsız yüksek riskli hastalarda yapışıklık azaltıcı yardımcı madde ve yöntemler kullanılabilir. Laparoskopi için nemlendirilmiş ve ısıtılmış gazlar, medikal ajanlar, kolloid ve kristaloid solüsyonlar, yüzey ayırıcılar (peritoneal mekanik bariyer oluşturan sıvılar) yaygın olarak kullanılan yardımcı elemanlardır [40].

2.2.6. Postoperatif Yapışıklıkların Önlenmesinde Diğerk Yöntemler

İlaç tedavisinde sistemik ya da lokal, antiinflamatuvar, antibiotik, fibrinolitik solüsyonlar denenmiştir. Ayrıca peritoneal yüzey bariyeri olarak kolloidler ve kristaloid solüsyonlar tek başına ya da kortikosteroid veya heparin ile kombine kullanılmıştır. Ancak, mevcut çalışmaların sınırlı sayıda olması, kullanılan materyallerden beklenen net etkin sonuç alınamaması nedeniyle, bu kanıtların dikkatli bir şekilde yorumlanmasına ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [40, 49].

Yüzde 4'lük glukoz polimer izodextrin intraoperatif abdominal kavitede, peritoneal yüzeylerde yapışıklık önlemek için kullanılmaktadır. Osmotik aktivitesi ile böbrekler yoluyla elimine edilinceye kadar yaklaşık 3-4 gün periton yüzeylerin birbirine temasını önlemektedir. Randomize çift kör klinik çalışma ile izodextrin'in cerrahi sonrası yapışıklığı azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Izodextrin ve ringer laktatın yapışıklık insidansı, yapışıklık boyutu, yapışıklık şiddeti açısından karşılaştırılmasında izodextrin daha avantajlı bulunmuştur. Hasta takibinde klinik iyileşme oranı izodextrin kullanılanlarda %49, ringer laktat kullanılanlarda %38 olarak tespit edilmiştir. Avrupa verileri izodextrin'i kullanımı kolay ve hasta açısından güvenli olarak

değerlendirmektedir. Septik ve inflamatuvar durumlar, anastomoz yetmezliği, komplikasyonları tariflenmiştir [40, 50, 51].

Hyalüronik asitin çapraz bağlı esterleri visköz jel oluşturmaktadır. Abdominopelvik cerrahi sonrası travmatize peritoneal yüzeylere uygulanarak iyileşme sürecinde onları ayrı tutmaya yardımcı olmaktadır. Hyalüronik asitin etkinliği üzerine az sayıda çalışma vardır. Randomize çok merkezli bir çalışmada, 52 hastalık bir grupta hyalüronik asit jel uygulanması ile laparoskopik myom enüklasyonu sonrası yapışıklık oluşumunun azaldığı görülmüştür. Tedavi sonrası bu hastaların %62'sinde, jel uygulanmayanların %41'inde yapışıklık görülmemiştir. İlk ve sonraki operasyonlar arasında jel uygulanan hastalarda karın içi yapışıklık şiddeti anlamlı olarak düşük bulunmuştur (0.3 ± 0.9 vs. 0.8 ± 1.0 , $p < 0.05$). Ayrıca Pellicano ve arkadaşları öncesinde infertil olan kadınlarda laparoskopik myom enükleasyonu sonra 12 ay takipte jel kullanılanlarda gebelik oranında %38.8'den %78.8'e artış tespit etmişlerdir [40, 52, 53].

Karboksümetil selüloz (CMC) ve polietilen oksit (PEO) jel benzeri, emilebilir, yapışıklıkları azaltmak için kullanılan, peritoneal yüzey bariyeri materyalleridir. Bir randomize çalışmada 37 yüksek riskli hastaya endometriosis sebebi ile yapılan laparoskopik ablasyon işlemi esnasında CMC/PEO bariyer kullanılmıştır. Laparoskopiyi takiben yapışıklık azaltıcı etki belirlemek için American Fertility Society score (AFS skoru) kullanılmış; bu skorlamaya göre CMC/PEO kullanılanlarda skorda 8.4 ± 3 'ten 6.2 ± 2 ye bir azalma olurken, kontrol grubunda 10 ± 2.5 ' ten 14 ± 3 'e artış olduğu görülmüştür [40, 49, 54].

Hyalüronik asitten ve CMC oluşan bir membran (Oxiplex/AP Gel - FzioMed) yaklaşık 7 gün süreyle peritoneal yüzeyleri ayırabilir. Frajil membran yapıda olması sebebi ile laparotomide kullanılmaktadır [40]. Bu gibi membranların intraabdominal yapışıklıklar üzerine etkisi myom enüklasyonu ve kolektomi yapılan hasta grubunda randomize bir dizi çalışmada incelenmiştir. Ahmad ve arkadaşları, Diamond ve arkadaşları pozitif veriler tespit etmişler ancak istatistiki açıdan eksikler olduğunu belirtmektedirler.

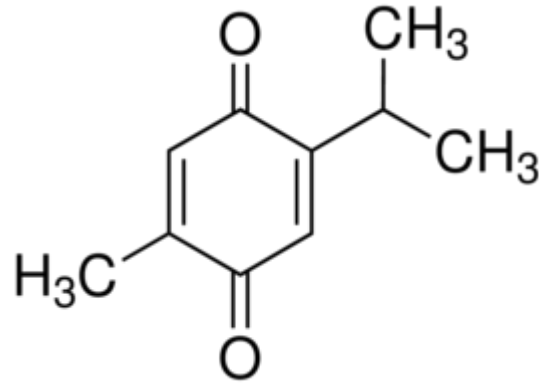
Membran bariyer kullanılan kolektomi ve ileal poş yapılan hastaların laparoskopiden 8-12 hafta sonra %51'inde yapışıklığa rastlanmamıştır. Bu oran kontrol grubunda %6 idi. Fazio ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada membran uygulaması yapışıklığa bağlı ince barsak tıkanıklığını %1,6 mutlak, %47 relatif olarak azaltmakta olduğunu raporlamıştır. Membranın anastomoz üzerine uygulanması halinde anastomoz yetmezliği riskini arttırdığı belirtilmektedir [40, 49, 55, 56].

Diğer bir bariyer sistemi sprey olarak kullanılabilen polietilenglikol'dür. Serozal hasarlı bölgeye sprey şeklinde uygulanır ve 7-14 gün süre ile bariyer oluşturur. Erken pilot klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş ancak henüz kapsamlı çalışmalarla bu veriler doğrulanmamıştır [40].

Okside rejenere selüloz dikkatli bir hemostaz sonrası serozal hasarlı bölgeye bir emilebilir membran bariyer olarak uygulanabilir. Rezorbe olana kadar yaklaşık 4 hafta yüzeyler arası bariyer etki sağlar. Ahmad ve arkadaşları bir Cochrane analiz sonrası jinekolojik okside rejenere selülozun laparotomi ve laparoskopi sonrası pelvik yapışıklıkta azalmaya yol açtığı sonucuna varmıştır [40, 57].

2.3. Timokinon

Nigella sativa tohumları ve bu tohumlardan elde edilen yağ bin yıllardır baharat ve gıda alanında tüketilmektedir. NS tohumu yağı ve tohum bileşenleri geleneksel tıpta potansiyel medikal özelliği ile dikkat çekmektedir. Timokinon NS tohumlarının uçucu yağından elde edilen ve etkinliği en yüksek olduğu düşünülen bileşendir [3]. Nigella sativa ve TQ pek çok çalışmaya dahil edilmiş ve etki çeşitliliği ile araştırmacıların dikkatini çekmiştir.



Şekil 3. TQ'un kimyasal yapısı [58]

2.3.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Farelerdeki pentilenetrazol (PTZ) modelinde NS uçucu yağının antikonvülsan etkisi araştırılmıştır. Majör bir antiepileptik olan valproat da kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Her iki madde de, PTZ grubuna kıyasla, farenin beyin dokusundaki oksidatif etkiden kaynaklanan zedelenmeyi azaltmıştır. Ayrıca NS uçucu yağının valproata kıyasla PTZ'nin yol açtığı nöbetleri önlemede daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Nigella sativa yağı antiepileptogenik özellikler de göstermiştir [59].

Yapılan başka bir çalışmada NS tohumlarının majör bileşiği olan TQ'un nöbet başlangıcını geciktirdiği ve miyoklonik nöbetleri azalttığı görülmüştür. Timokinonun petit mal epilepside antikonvülsan etkinliği gösterilmiştir [60].

2.3.2. Ülser Önleyici Etki

Sıçanlar üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada etanol ile oluşturulan gastrik mukozal hasar üzerine Nigella sativa ve timokinonun etkileri araştırılmıştır. Etanol uygulanmadan bir saat önce NS 500 mg/kg ve TQ 10 mg/kg gavaj yolu ile verilmiştir. Nigella sativa ve TQ'un her ikisinin de alkolün zararlı etkilerine karşı gastrik mukozayı koruduğu ve ülser iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, NS ve TQ'un

akut alkol baęlı hasarlı gastrik mukozayı koruyucu etkisi olabileceęini dūşündürmektedir. Bu mide koruyucu etki antiperoksidatif, antioksidan ve antihistaminik etkileri nedeniyle olabilir [61].

Bir başka çalışmada farelerde iskemi/reperfüzyon ile indüklenerek gastrik lezyon oluşturularak; NS uçucu yağı 2.5 ve 5 ml/kg. veya timokinon 5, 20, 50 ve 100 mg/kg dozlarda gavaj yoluyla verilmiştir. Sonuçlar hem NS uçucu yağı hem de TQ mide mukozasındaki redoks durumunun korunması ile bağlantılı olarak mide koruyucu etkiye sahip olduğunu işaret etmektedir[62].

2.3.3. Antibakteriyel Etki

Nigella sativa'nın dietileter ekstresi, Gram pozitif bakteri olan Staphylococcus aureus ve Gram negatif bakteriler olan Pseudomonas aeruginosa ve Escherichia coli karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon gōstermiřtir. Buna ek olarak, NS'nin eter ekstresinin birçok antibiyotik ile sinerjik ve additif antibakteriyel etkisi vardır. Nigella sativa'nın eter ekstresi, V. cholera, E. coli ile Shigella dysentriae' nin tüm tūrleri dahil ilaca dirençli bakteriler için daha etkili bulunmuştur [3].

Başka bir çalışmada NS tohumlarının dietileter ile hazırlanmış ekstresi 25-400 μg dozda disklere emdirilerek, çeşitli bakterilerin olduğu kōltür ortamında denenmiştir gram pozitif bakteri olarak Staphylococcus aureus, gram negatif bakteri olarak ise Pseudomonas aureginosa, Escherichia coli, patojen maya olarak da Candida albicans alınmıştır. Ekstrenin streptomisin ve gentamisin ile sinerjik etki gōsterdięi, spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisisiklin, kloramfenikol, nalidiksik asit, ampisilin, linkomisin ve sōlfometaksozol-trimetoprim ile ise additif etki gōsterdięi gōrōlmüřtür. Bu ekstrenin farelerde enfeksiyonlu bōlgeye enjekte edildiğinde veya stafilokokal enfeksiyonlarda subkutan olarak uygulandığında, bakteri etkilerini ortadan kaldırmada tamamen olmasa da kısmen etkili olduğu saptanmıştır [63].

2.3.4. Tümör Önleyici Etki

İn-vitro ve in-vivo araştırmalar, NS tohumlarının etkili bileşenlerinin tümör önleyici etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Nigella sativa'nın uçucu yağının farklı tipteki insan kanserli hücrelerinde etkisi araştırılmıştır. MCF-7 meme kanseri hücrelerinin sulu veya alkollü nigella sativa ekstrelerine maruz bırakılması sonucu hücre büyümesi tamamen inaktive olmuştur [3].

Bir araştırmada, NS tohum yağının fibro sarkoma hücrelerinin fibrinolitik potansiyelinin modülasyonu ile bu yağın tümör önleyici etkinliği incelenmiştir. Nigella sativa yağı doku tipi plasminojen aktivatör (t-PA), ürokinaz tipi plasminojen aktivatör (u-PA) ve plasminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-I)'i konsantrasyona bağlı olarak inhibe etmiştir. Bu çalışma ile ayrıca NS yağının laboratuvardaki insan fibrosarkoma hücrelerinde (HT1080) fibrinolitik potansiyeli in-vitro azalttığı; tümör invazyonu ve metastazını bu mekanizma ile inhibe edebileceği saptanmıştır [64].

Benzoapiren (BP)'in dört hafta boyunca, haftada iki kez 1 mg dozda oral yolla uygulanmasıyla, farelerde TQ'un, BP'nin neden olduğu mide tümörleri üzerinde etki tarzı araştırılmıştır. Benzoapiren uygulanmasından bir hafta öncesine kadar, uygulama esnasında ve uygulamadan itibaren deneyin sonuna kadar TQ'un içme suyu ile verildiği hayvan grubunda, BP'nin tek başına verildiği gruba kıyasla tümör gelişiminin belirgin olarak baskılandığı gözlenmiştir. Timokinon, BP'nin neden olduğu tümör insidansını yaklaşık % 70 oranında inhibe etmiştir. Eldeki veriler TQ'nun, farelerde BP ile oluşturulmuş mide tümörlerine karşı güçlü bir kemoprotektif ajan olabileceğini göstermektedir [65].

2.3.5. Antidiyabetik Etki

Streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmada Nigella sativa tohumlarıyla tedavinin (0.20 ml/ kg, 30 gün; i.p.) yüksek serum glukozunu düşürdüğu, düşük serum insülin konsantrasyonunu

arttırdığı ve pankreatik β hücrelerinin parsiyel rejenerasyonunu ve proliferasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir [66].

Streptozotosin ve nikotinamid verilmiş farelerde NS yağının olası insulintropik özellikleri araştırılmıştır. Nigella sativa yağı ile ağızdan tedaviye, diyabet oluşumundan 4 hafta sonra başlamıştır. Serumdaki insülin ölçülmüştür insülin önleyici monoklonal antikor kullanılarak insülin işaretlenmiştir. Dört hafta süre ile NS yağı ile tedavi yapıldıktan sonra serum insülin seviyesinde belirgin artışla birlikte kan glikoz seviyesinde belirgin düşüş gözlemlenmiştir [10].

2.3.6. İmmunomodülatör Etki

Nigella sativa tohumlarının immünomodülatör etkisi incelenmiş, hem NS yağının hem de TQ'un T hücrelerine ve immün cevaba aracılık eden killer hücrelerinin artışını sağlayarak önemli oranda immünomodülatör etki yaptığı saptanmıştır [3].

2.3.7. Antiinflamatuvar Etki

NS tohumlarından elde edilen yağın ve TQ'un ince tabaka kromatografisi ile gaz kromatografisi çalışılmıştır. Bu bileşikler membran lipid peroksidasyonu ve eikasonoidlerin (prostaglandin, lökotrien, tromboksan A2) oluşumunda inhibitör etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu yağ ile saf TQ'un ikisi birden ratlarda araşidonik asitten hareketle siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz yollarını inhibe ederken peritoneal lökositleri stimule etmektedirler. Doza bağlı olarak da TxB2 (Tromboxan) ve LTB4 (Lökotrien B4)'ün oluşumunu da inhibe etmektedirler. Timokinon lipid peroksidasyonunda ve eikasonoid oluşumu inhibisyonunda çok etkilidir, ancak NS tohumu yağı TQ'a göre çok daha fazla inhibe edici özelliktedir. Bu yağ, farmakolojik özellik bakımından romatizmada ve inflamasyonun azaltılması gereken durumlarda etkili olabilir [3, 67].

2.3.8. Analjezik Etki

Nigella sativa yağı ve onun majör bileşeni olan timokinonun antihiperalezik etkileri farelerde incelenmiştir. Farelere oral yoldan 50 mg/kg, 400mg/kg nigella sativa yağı verilmiş ve hot-plate testi, tail-flick testi, asetik asit kaynaklı acı testi, erken faz formolin testleri uygulanmıştır. Farelerde doz bağımlı olarak hiperalezik yanıtın azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada farelere timokinon 2.5-10 mg/kg, oral ve 1-6 mg/kg intraperitoneal yolla verilmiştir. Formolin testine göre timokinonun ağrıyı yalnızca erken fazda değil geç fazda da baskıladığı görülmüştür. Aynı sonuçlar hot-plate testi, tail-flick testinde de alınmıştır [68]. Sonuçlar NS yağı ve TQ antihiperalezik etkinliğinin supraspinal mu(1) ve kapa opioid reseptör subgruplarının indirekt aktivasyonu yolu ile olduğunu göstermektedir [68].

2.3.9. Antiviral Etki

Murin cytomegalivirus (MCMV) model olarak kullanılarak NS tohum yağının antiviral etkisi araştırılmıştır. Viral yüklem ve NK hücrelerinin doğal immunitesi ile bağışıklık incelenmiştir. Murin cytomegalivirus enfeksiyonunun farelerin peritonu içine verilen NS yağının enfeksiyonun 3.gününde dalak ve karaciğerdeki virüs kümelerini inhibe ettiği gözlenmiştir [69].

2.3.10. Antihiperlipidemik Etki

Timokinonun doksarubisin (DOX) tarafından indüklenen hiperlipidemik nefropatideki etkisi farelerde araştırılmıştır. DOX'un 6 mg/kg dozda i.v. olarak enjekte edilmesi hipoalbuminemi, hipoproteinemi, serumda üre artışı, hiperlipidemi, idrarda yüksek protein atılımı, albuminüri ve N-asetil-β-Dglikozaminidaz ile bağlantılı nefrotik sendromlar meydana getirmiştir. Ayrıca trigliserid, total kolesterol ve lipid peroksitlerde de önemli artış olmuştur. Farelerin DOX verilmeden önce 5 gün süre ile ve DOX verildikten sonraki içme suyu ile birlikte verilen TQ ile tedavisi (günde 10 mg/kg) sonucu

serumdaki üre, total trigliserit, ve total kolesterolün belirgin olarak düştüğü saptanmıştır [70].

2.3.11. Hepatoprotektif Etki

Nigella sativa uçucu ve sabit yağının hepatoprotektif etkisi CCl_4 ile indüklenen modelde incelenmiştir. Karaciğerin histopatolojik incelenmesi sonucu belirgin bir hepatoprotektif etki saptanmıştır [71].

Deneysel başka bir çalışmada ise farelere (20 μ l/kg) CCl_4 enjekte edilmiştir. 24 saat sonra serum alanin transferaz aktivitesinde artışı ile karakterize karaciğer hasarı oluşmasına sebep olmuştur. TQ'un tek doz (100 mg/ g) oral yolla uygulanması sonucu, CCl_4 'ün hepatotoksik etkilerine karşı belirgin bir iyileştirici ve koruyucu etkisi olduğu görülmüştür [72].

2.3.12. Antioksidan Etki

Oksidan bileşikler ve aşırı oksitleyici stresin sebep olduğu serbest radikal üretiminin artması veya vücuttaki süpürme kabiliyetinin azalması nedeniyle, oksidatif hasar oluşur. Serbest radikaller olan O_2 , OH^- ve NO^- elektriksel olarak yüklü olup, hücre membranı içinden geçerek hücrelere saldırarak vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girer ve yıkım oluşturur. İn-vitro araştırmalar, NS tohum ekstresinin yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik etkisini önlemektedir. Eritrositleri lipid peroksidasyonuna, protein denaturasyonuna, H_2O_2 'nin sebep olduğu artan ozmotik kırılabilirliğe karşı korumaktadır. *Nigella sativa* tohum ekstresi laringeal karsinoma hücrelerinde lipopolisakkarid (LPS) veya kortisol tarafından indüklenen apoptosisi engellemektedir [69].

2.3.13. Antihistaminik Etki

Nigellon, TQ'un karbonil polimeridir. Bu polimerin çok daha az toksik ve aynı zamanda TQ'un farmakolojik özelliklerinin çoğuna sahip olduğu iddia edilmektedir. Rat peritoneal hücreleri üzerinde yürütülen in-vitro çalışmalarda, Nigellon' un histamin salınımının inhibe edilmesinde çok etkili olduğu gösterilmiştir. Etkisinin intraselüler kalsiyum seviyesinin düşüşü sayesinde olduğu gözlenmiştir [73].

2.3.14. Antihelmintik Etki

Schistosomiasis mansoni enfeksiyonlu farelerin Nigella sativa yağı ile tedavisi karaciğerdeki Schistosomiasis mansoni kurtçuklarının sayısında azalma sağlamış ve bu duruma hem karaciğerdeki ve hem de bağırsaklardaki yumurta miktarında azalma eşlik etmiştir. Ayrıca Nigella sativa yağı, schistosomiasis'in tedavisinde tercih edilen ilaç olan praziquantal ile additif etkiler göstermiştir [74, 75].

2.3.15. Antihipertansif Etki

Nigella sativa tohumlarının dikolorometan ekstresinin spontan hipertansiyonlu farelerde hipotansif etkisi araştırılmıştır. Farelere 0.6 ml/kg/gün dozda 15 gün süre ile oral olarak NS ekstresi verilmiştir. İdrar sıklığını %16 artırırken, Cl⁻, Na⁺, K⁺ ve ürenin idrarla atılması da arttığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak arter kan basıncında %22 oranında düşüş saptanmıştır. Sonuç olarak NS tohumları ekstresi verilen spontan hipertansif ratlarda gözlemlenen hipotansif etkinin kısmen diüretik özelliğinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir [76].

Nigella sativa tohumlarından elde edilen uçucu yağın ve bunun en önemli bileşeni olan timokinonun üretan anestezili ratlarda arter kan basıncı ve kalp üzerinde etkileri araştırılmış ve sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Uçucu yağın 4-32 µl/kg dozda ve TQ'un 0.2-1.6 mg/kg doz aralığında verilmesi sonucu, arter kan basıncı ve kalp hızı doza bağımlı bir şekilde düşmüştür. Timokinonuda içeriğinde bulunduran uçucu yağ kuvvetli antihipertansif ajan olarak değerlendirilmiştir [77].

2.3.16. Antifungal Etki

Nigella sativa tohumunun ve etkili bileşiği TQ'un antifungal etkisi *Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *Epidormophyton floccosum* ve *Microsporum canis*'e karşı test edilmiştir. Bu sonuçlar antifungal bir ilaç kaynağı olarak NS'nin kullanılabilirliğini göstermiştir [9].

2.3.17. Toksisitesi

Nigella sativa tohum sabit yağının toksisitesi fareler üzerinde araştırılarak, muhtemel biyokimyasal, hematolojik ve hispatolojik değişimler incelenmiştir. Farelere ağızdan ve periton içine tek doz halinde verilerek saptanan letal doz 50 (LD₅₀) değerleri sırasıyla ile 28.8 ml/kg ve 2.06 ml/kg olarak bulunmuştur. 12 hafta süre ile 2 ml/kg vücut ağırlığı günlük doz ile işlem yapılan farelerde aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve gama glutamiltransferaz'ı kapsayan temel hepatik enzim seviyelerindeki değişimler ile histopatolojik değişimler kronik toksisite açısından incelenmiştir. Serum kolesterol, trigliserit ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve platelet sayısı kontrol değerlerine kıyasla belirgin olarak azalırken, hematokrit ve hemoglobin seviyeleri belirgin olarak artmıştır. Kontrol hayvanlarına kıyasla vücut ağırlığının artışında yavaşlama da gözlemlenmiştir. Yüksek LD₅₀ değerleri, temel hepatik enzimlerin istikrarı ve organ bütünlüğü ile kanıtlanan NS sabit yağının düşük toksisitesi, NS sabit yağının tedavi amaçları yönünden emniyeti konusunda geniş bir sınırı işaret etmektedir. Hemoglobin metabolizmasındaki değişimler ile lökosit ve platelet sayısındaki düşüşler de göz ardı edilmemelidir [78].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler

Çalışmada ağırlıkları 260-280 gram arasında değişen 45 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm ratlara, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda % 30–70 nem, oda sıcaklığı ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortam sağlanarak deney öncesi 1 hafta boyunca bakıldı. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile “ad libitum” beslendi. SF grubunda 15, kontrol grubunda 15, peritona timokinon verilen (TQ) grubunda 15 adet rat olmak üzere üç grup oluşturuldu. Deney için gerekli izin, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A.Ş. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı.

3.2. Sterilite Testleri

Deney esnasında sterilite koşullarının devamının sağlanması ve oluşturulan modelde yapışıklıkların karın içi oluşabilecek bir enfeksiyona bağlı olup olmadığını ortaya koymak için karın içi yapışıklık oluşturulmadan hemen önce ve postoperatif 21. günde sakrifikasyon için tekrar laparotomi yapıldığında kültürler alındı. Alınan kültürler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelendi.

3.3. Cerrahi İşlem

Tüm ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar®, 500mg 10ml flakon Pfizer; 90 mg/kg) ve Ksilazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile genel anestezi uygulandı.

Ratların abdominal bölgeleri traş edilip povidon iyodin ile temizlendikten sonra, steril şartlar altında her rat için ayrı steril cerrahi alet seti kullanılarak, her bir gruptaki ratların karın orta hattından yaklaşık 3 cm'lik insizyon ile laparotomi yapıldı.



Resim 1 : ratların tespiti, örtünmesi ve insizyonu

Deney öncesi her ratdan karın içi kültür örneği alındı.



Resim 2 : ratlardan kültür alınması

Gruplara göre adezyon modelleri tatbik edildi. Deneklere postoperatif 21 gün bakıldı. Standart rat yemi ve su “ad libitum” verildi. Postoperatif 21. günde yüksek doz anestezi ile ratlar sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası batınlarına U insizyon yapılarak ve batın duvarları aşağı doğru retrakte edilerek maksimum görüş sağlandı. Ardından ratların, yapışıklıkları kopma direnci, yaygınlık ve görünümüne göre Modifiye Diamond Skalası ile adezyonlar kantitatif olarak değerlendirildi. Bu aşamada batın içi sıvıdan sterilit testleri için tekrar kültür alındı.

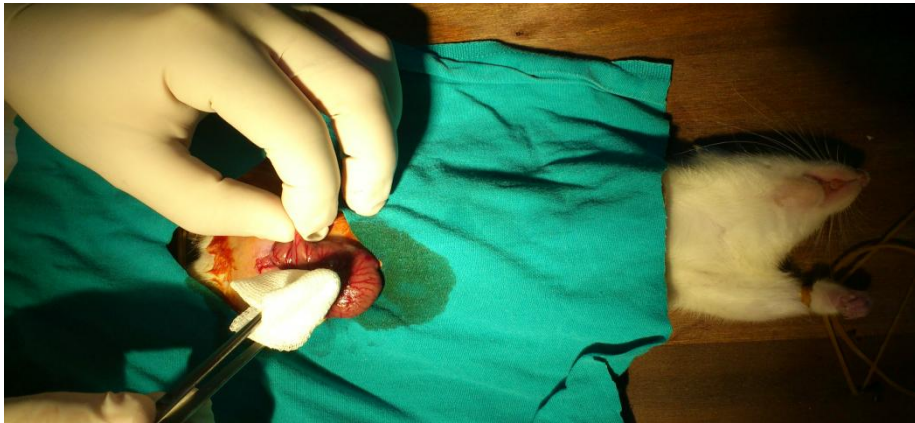
Yapışıklık skorlamasından sonra adezyon gelişen ratlarda adezif bant etkilenen organlarla beraber ve gelişmeyenlerde ise parietal peritonla beraber çekum anterioru rezeke edilerek alınan örneklerin histopatolojik incelemesi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Skor	Yaygınlık	Görünüm	Direnç
0	Yok	Yok	Yok
1	<%25	İnce tül gibi, saydam avasküler	Kolay ayrılıyor
2	%25-%50	Opak, yarısaydam, avasküler	Traksiyonla ayrılıyor
3	%50-%75	Opak, yarısaydam, kapiller	Künt diseksiyonla ayrılıyor
4	>%75	Opak, kalın damarlar mevcut	Keskin diseksiyonla ayrılıyor

Tablo 4. Modifiye Diamond Skalası

3.3.1.Adezyon modeli

Adezyon modelini uygulamak için ratlara anesteziyi takiben 3 cm'lik orta hat insizyonu yapıldı. Batın içerisinde adezyon olmadığı tespit edildikten sonra çekum ortaya konuldu



Resim 3. Çekumun ortaya konulması ve ovuşturulması

Batın dışına alınan çekumun anterior duvarı belirlenerek gazlı bezle serozal punktat hemoraji oluşuncaya kadar ovuşturuldu ve çekum normal anatomik yerleşimine uygun olarak batına yerleştirildi.



Resim 4. Adezyon modeli

Ardından batın duvarı 4/0 vicryl ile devamlı ve cilt ise 4/0 prolenle tek tek suturlerle kapatıldı.

3.3.2. SF grubu

SF grubunu oluşturmak için, anesteziyi takiben 3 cm'lik orta hat insizyon yapıldı. Adezyon olmadığı tespit edilen 15 adet ratın çekum duvarı ovuşturulmasını takiben SF ile yıkama yapıldı. Batın duvarları devamlı olarak 4/0 vicryl ve ciltleri ise tek tek 4/0 prolen suturelerle kapatılarak takibe alındı.



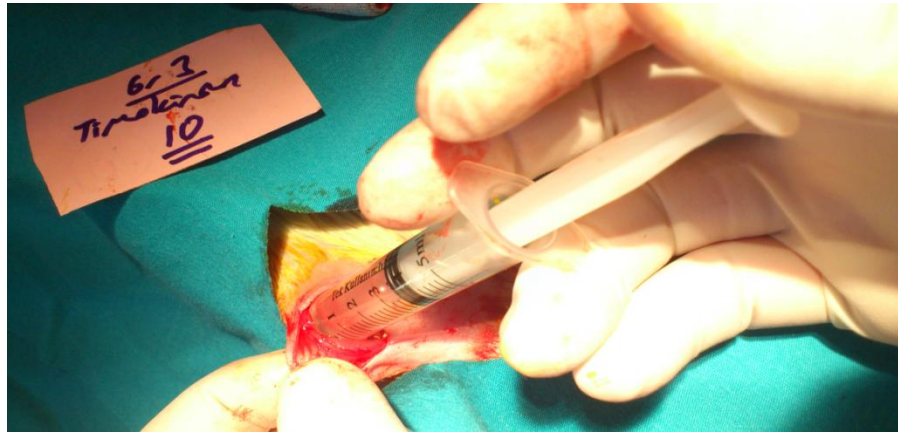
Resim 5. serum fizyolojik uygulanması

3.3.3. Kontrol grubu

Bu gruba giren 15 adet rata herhangi bir ilac tatbik edilmeden adezyon modeli uygulandı. Usulünce kapatıldı ve ardından ratlar takibe alındı.

3.3.4. Timokinon grubu

Peritoneal timokinon (İP-TQ.) grubuna giren 15 adet rata ise adezyon modeli aynı şekilde uygulandı, fakat batını kapatmadan hemen önce timokinon serum fizyolojikle sulandırılarak batın boşluğu içerisine tatbik edildi. Sonrasında batın duvarı ve cilt önceki gruplara uygun şekilde kapatıldı.



Resim 6. timokinon uygulanması

3.3.5. Sakrifikasyon ve değerlendirme

Deneklere postoperatif 21 gün bakıldı. Standart rat yemi ve su “ad libitum” verildi. Postoperatif 21. günde yüksek doz anestezi ile ratlar sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası batınlarına U insizyon yapılarak ve batın duvarları aşağı doğru retrakte edilerek maksimum görüş sağlandı.



Resim 7.1. sakrifikasyon sonrası U insizyon ile batın açılması



Resim 7.2. sakrifikasyon sonrası U insizyon ile batın açılması



Resim 7.3. sakrifikasyon sonrası U insizyon ile batın açılması

Ardından ratların, yapışıklıkları kopma direnci, yaygınlık ve görünümüne göre Modifiye Diamond Skalası ile adezyonlar kantitatif olarak değerlendirildi. Bu aşamada batın içi sıvıdan sterilit testleri için tekrar kültür alındı. Yapışıklık skorlamasından sonra adezyon gelişen ratlarda adeziv bant etkilenen organlarla beraber ve gelişmeyenlerde ise parietal peritonla beraber cekum anterioru rezeke edilerek alınan örneklerin histopatolojik incelemesi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Patolojik numunler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fikse edildi.

Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan numuneler parafin bloklara gömüldü. Beş mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen- Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. İncelemeyi yapan patolog numuneleri kör olarak değerlendirdi. Histopatolojik inceleme sonrası numuneler Zuhlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmeye göre değerlendirildi. (Tablo-5) [79]

Tablo 5. 'Zühlke' mikroskopik adezyon klasifikasyonu [79]

Grade 1	Zayıf konnektif doku, zengin hucre, eski ve yeni fibrin, ince retikulin fibrilleri.
Grade 2	Hucreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri.
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, nadir hucreler,daha fazla damarlar, nadir elastik ve duz kas lifleri.
Grade 4	Eski kalın granulasyon dokusu, hucreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Değerlendirme

Batın içi yapışıklıklar farklı gradelerde resimlenmiştir.



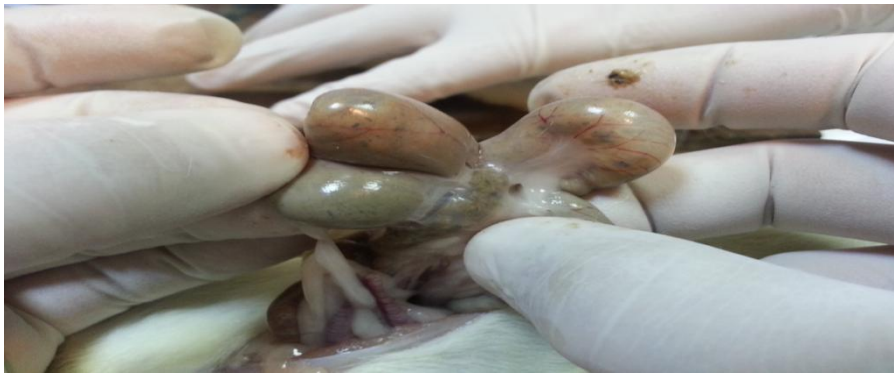
Resim 8. modifiye diamond skalası grade 1



Resim 9. modifiye diamond skalası grade 2



Resim 10. modifiye diamond skalası grade 3



Resim 11. modifiye diamond skalası grade 4

Modifiye Dimond sınıflamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirilmesi

DENEK	SF	KONTROL	TİMOKİNON
1	Grade 3	Grade 3	Grade 2
2	Grade 2	Grade 3	Grade 1
3	Grade 1	Grade *	Grade 3
4	Grade 2	Grade **	Grade 1
5	Grade 2	Grade 4	Grade 2
6	Grade 2	Grade 2	Grade 2
7	Grade 4	Grade 2	Grade 3
8	Grade 3	Grade 2	Grade 2
9	Grade 2	Grade 4	Grade 1
10	Grade 3	Grade 3	Grade 1
11	Grade 3	Grade 1	Grade 1
12	Grade 4	Grade 2	Grade 2
13	Grade 3	Grade 4	Grade 2
14	Grade 2	Grade 2	Grade 1
15	Grade 1	Grade 3	Grade **

(*) yara enfeksiyonu gelişen ratlar

(**) deney sırasında eksitus olan ratlar

Yara enfeksiyonu gelişen kontrol grubundan bir rat ve deney sırasında kanama ve anestezi nedeniyle eksitus olan kontrol grubundan bir rat ve timokinon grubundan bir rat çalışma dışı bırakıldı.

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirmede Zuhlke sınıflandırması kullanılarak elde edilen mikroskopik değerler Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara göre mikroskopik adezyon derecelendirilmesi

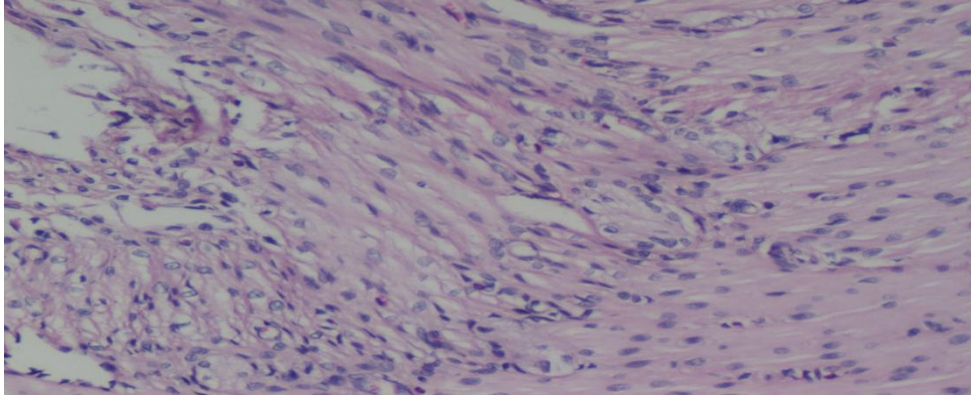
DENEK	SF	KONTROL	TİMOKİNON
1	Grade 3	Grade 2	Grade 2
2	Grade 2	Grade 4	Grade 1
3	Grade 1	Grade *	Grade 3
4	Grade 2	Grade **	Grade 1
5	Grade 2	Grade 4	Grade 3
6	Grade 3	Grade 3	Grade 3
7	Grade 4	Grade 2	Grade 2
8	Grade 2	Grade 3	Grade 1
9	Grade 1	Grade 3	Grade 1
10	Grade 2	Grade 4	Grade 1
11	Grade 3	Grade 1	Grade 1
12	Grade 3	Grade 2	Grade 2
13	Grade 4	Grade 4	Grade 2
14	Grade 2	Grade 3	Grade 1
15	Grade 1	Grade 2	Grade **

(*) yara enfeksiyonu gelişen ratlar

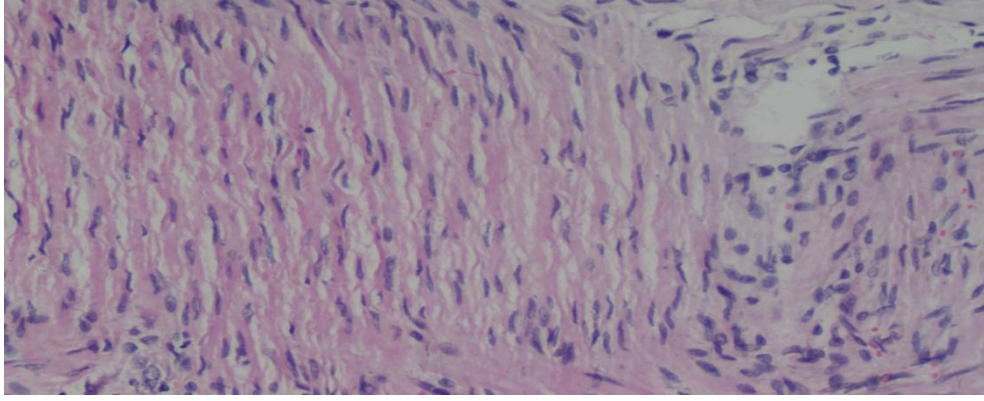
(**) deney sırasında eksitus olan ratlar

Yara enfeksiyonu gelişen kontrol grubundan bir rat ve deney sırasında kanama ve anestezi nedeniyle eksitus olan kontrol grubundan bir rat ve timokinon grubundan bir rat çalışma dışı bırakıldı.

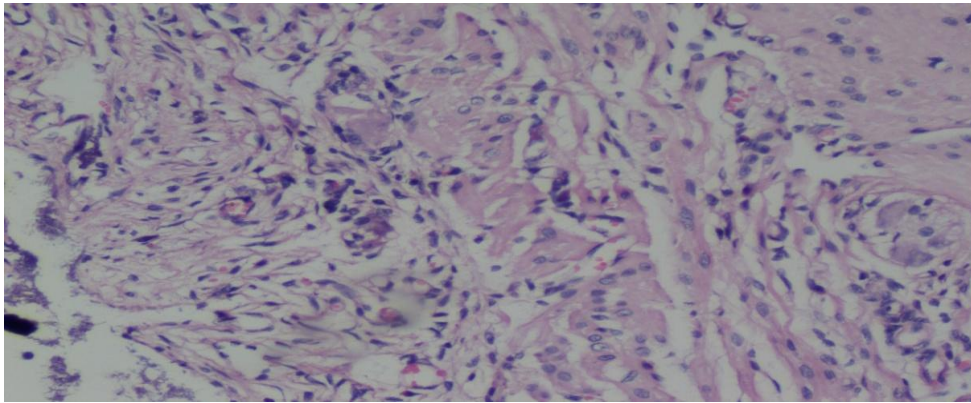
Histopatolojik değerlendirmede Zuhlke sınıflandırmasına göre derecelendirilen deneklere ait materyallerdeki grade 1, grade 2, grade 3 ve grade 4'e ait görünüm gösterilmiştir.



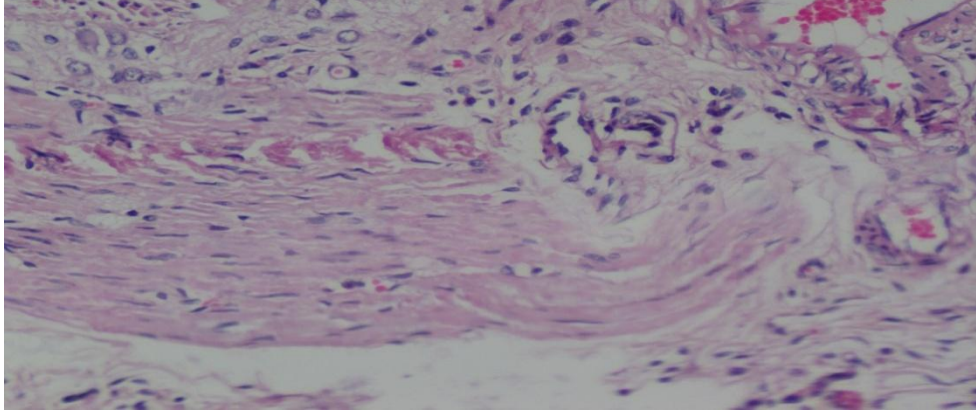
Resim 12. zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 1



Resim 13. zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 2



Resim 14. zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 3



Resim 15 : zühlke mikroskopik adezyon klasifikasyonu grade 4

4.3. Üreme

Kontrol grubu 3 numaralı ratın sakrifikasyon sonrası alınan batın içi kültürde üreme olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

4.4. İstatistiksel Çalışmalar

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası mikroskopik ve makroskopik grade ortalamaları karşılaştırmasında *Kruskall-Wallis testi* kullanıldı. İkili gruplar arası mikroskopik ve makroskopik grade ortalamaları karşılaştırmasında *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4.4.1. Sonuçlar

Çalışmaya 15 timokinon, 15 kontrol ve 15 SF grubu alınmıştır. Kontrol grubunda bir vaka exitus olmuştur ve 1 vakada enfeksiyonel üreme olmuştur. Aynı şekilde timokinon grubunda 1 vaka exitus olmuştur. Sonuç olarak timokinon grubunda 14, SF grubunda 15 ve kontrol grubunda 13 vaka analize alınmıştır.

Tablo 8. Grupların mikroskopik gradelerine göre dağılımları

Mikroskopik	Timokinon N, %	Kontrol N, %	SF N, %
Grade 1	7 (%50)	1 (%7.7)	3 (%20)
Grade 2	4 (%28.6)	4 (%30.8)	6 (%40)
Grade 3	3 (%21.4)	4 (%30.8)	4 (%26.7)
Grade 4	-	4 (%30.8)	2 (%13.3)
Toplam	14	13	15

Tablo 9. Grupların makroskopik gradelerine göre dağılımları

Makroskopik	Timokinon N, %	Kontrol N, %	SF N, %
Grade 1	6 (%42.9)	1 (%7.7)	2 (%13.3)
Grade 2	6 (%42.9)	5 (%38.5)	6 (%40)
Grade 3	2 (%14.3)	4 (%30.8)	5 (%33.3)
Grade 4	-	3 (%23.1)	2 (%13.3)
Toplam	14	13	15

Timokinon grubunda ortalama mikroskopik grade 1.71 ± 0.82 , Kontrol grubunda ortalama mikroskopik grade 2.85 ± 0.98 ve SF grubunda ortalama mikroskopik grade 2.33 ± 0.97 olarak bulunmuştur. Üç grup arasında mikroskopik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.017$, Kruskal-Wallis testi).

Gruplar kendi arasında ikili olarak değerlendirildi. Mikroskopik grade ortalaması açısından timokinon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.006$). Ancak SF grubu ile kontrol grubu ve timokinon grubu ile SF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.179$, $p=0.085$).

Timokinon grubunda ortalama makroskopik grade 1.71 ± 0.72 , kontrol grubunda ortalama makroskopik grade 2.69 ± 0.94 ve SF grubunda ortalama makroskopik grade 2.47 ± 0.91 olarak bulunmuştur. Üç grup arasında makroskopik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.018$, Kruskal-Wallis testi).

Gruplar kendi arasında ikili olarak değerlendirildi. Makroskopik grade ortalaması açısından timokinon grubu ile kontrol grubu ve timokinon grubu ile

SF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.027$). Ancak SF grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.544$).

Tablo 10. Mikroskopik gradelerin ortalaması

Mikroskopik	Timokinon Ort. \pm S.S	Kontrol Ort. \pm S.S	SF Ort. \pm S.S	p^*	p^{**}	p^{***}
Ortalama grade	1.71 \pm 0.82	2.85 \pm 0.98	2.33 \pm 0.97	0.006	0.085	0.179

*: Timokinon ve kontrol grubu arasında, Mann-Whitney U testi

** : Timokinon ve SF grubu arasında, Mann-Whitney U testi

*** : SF ve kontrol grubu arasında, Mann-Whitney U testi

Tablo 11. Makroskopik gradelerin ortalaması

Makroskopik	Timokinon Ort. \pm S.S	Kontrol Ort. \pm S.S	SF Ort. \pm S.S	p^*	p^{**}	p^{***}
Ortalama grade	1.71 \pm 0.72	2.69 \pm 0.94	2.47 \pm 0.91	0.009	0.027	0.544

*: Timokinon ve kontrol grubu arasında, Mann-Whitney U testi

** : Timokinon ve SF grubu arasında, Mann-Whitney U testi

*** : SF ve kontrol grubu arasında, Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Cerrahi sonrası intraabdominal adezyonlar ve yol açtığı reoperasyonlar uzun dönem morbiditenin ve mortalitenin önemli bir sebebidir ve ek maliyet getirmesi nedeniyle bilimsel literatürde adezyonları önlemeye yönelik oldukça fazla sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Cerrahi tekniklerdeki iyileşmeler ve teknolojik olanakların artışına karşın adezyon oluşumu önlenememiştir. Adezyon gelişimi, ameliyat sırasında mümkün olduğunca dokunun korunarak, organ manipülasyonları en az düzeyde tutularak, ortamda bulunan yabancı cisimlerin peritonla teması azaltılarak, titiz ve dikkatli bir hemostaz sağlayarak, eldiven ve sütür seçimine dikkat edilerek en aza indirilebilir. Ancak, tüm cerrahi kuralların tam uygulanması yine de bu sorunu ortadan kaldıramamıştır [84]. Dolayısı ile adezyonların önlenmesi için yeni çalışmalar da devam edecektir.

Travma, iskemi, enfeksiyon ve yabancı cisimlere karşı gelişen serum ve hücrel elemanların ekstrasvazasyonu ile karakterize inflamasyon, peritoneal yaralanmaya karşı oluşan ilk cevaptır. [80, 81, 82] Postoperatif gelişen vasküler permeabilite artışıyla birlikte fibrinojen moleküllerinin dışarı çıkışı fibrinoz eksudasyona neden olur. Takiben 1. günde inflamatuvar hücreler özellikle fagositler yaralanan alanı infiltre eder. 3. günde ise ikinci bir hücrel yoğunlaşma ile fibroblastlar kollajen liflerini oluşturmaya başlar. İnflamatuvar cevap belirgin oranda eikosanoidlerin, özellikle prostaglandinlerin lokal salınımına bağlıdır. Antiinflamatuvar süreçteki yetersizlik veya inflamatuvar sürecin aşırı olması sonucu olarak fibrin bandların oluşumu ve yapışıklıklar gözlemlenir. Eğer adezyonların önlenmesi planlanırsa inflamatuvar-antiinflamatuvar süreçteki mediatörlerin kontrolü hedeflenmelidir [83].

Montz ve ark.'nın domuzlarda yaptıkları çalışmalarda; intramuskuler uygulanan ketorolak'ın yapışıklıkları azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir [85]. Sieglar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; ibuprofen'in anlamlı derecede yapışıklık gelişimini engellediği gösterilmiştir [86]. Başka bir yapışıklık model çalışmasında nonselektif Cox-1 ve Cox-2 inhibitörü lornoksikam'ın anlamlı derecede karın içi yapışıklık oluşumunu önlediği gösterilmiştir [87].

Raşa ve ark. yapışıklık oluşumunda metilen mavisinin etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, düşük doz (1mg/kg) metilen mavisinin yapışıklığı önlediği, artan dozlarda (5mg/kg) yapışıklık önleyici etkinin ortadan kalktığını belirtmişlerdir [88]. Kluger ve ark. daha düşük metilen mavisi konsantrasyonlarının daha az etkili olduğunu ve daha yüksek konsantrasyonlarının ise istenmeyen etkilere neden olabileceğini belirtmişlerdir [89].

Marcovici ve ark. tarafından yapılan çalışmada *Neisseria Gonorrhoea* süspansiyonu enjekte edilerek pelvik inflamatuvar hastalık oluşturulan tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada antibiyotiklerin yapışıklık önlemede etkisiz olduğu, kolşisin kullanıldığında yapışıklık oluşumunun önlendiği gösterilmiştir [90]. Granat ve ark. tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada; peritoneal adezyon oluşumunun önlenmesinde deksametazon, kolşisin ve plasebo grupları karşılaştırılmıştır. Adezyon oluşumunun önlenmesinde kolşisinin deksametazona göre çok daha etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir [91].

Nigella sativa (NS), Ranunculaceae familyasından bir bitkidir. NS bitkisinin tohumları gıda ve baharat olarak tüketilmektedir. NS tohumu içerisindeki yağ ve bileşikler, özellikle timokinon (TQ) potansiyel tıbbi özellik göstermektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antihelmintik, antibakterial, gastroprotektif, hepatoprotektif, antimalarial, anti tümör, antifungal, antidiabetik özelliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [3-10].

Timokinon'un allerjik ensafalomyelit, artrit, kolit gibi inflamatuvar komponentli hastalıklarda antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir [3]. Yapılan çalışmalarda TQ'dan tromboksan B2 ve lökotrien B4 ün potent inhibitörü olarak bahsedilmektedir [3, 4, 8]. TQ peritoneal lökositlerde araşidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz yolu ile inhibe etmektedir [3, 8].

Timokinonun antiinflamatuvar özelliği dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda timokinon'dan tromboksan B2 ve lökotrien B4 ün potent inhibitörü olarak bahsedilmektedir [3, 4, 8]. Timokinon peritoneal lökositlerde araşidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz yolu ile inhibe etmektedir [3, 8]. Bu özellikleri sebebi ile TQ un karın içi yapışıklığı azaltma üzere kullanılabilceğinin düşünülmesi ile bu çalışma planlanmıştır.

Yapılan histopatolojik ve makroskopik değerlendirmede gruplar arası yapılan istatistiksel analizde timokinon'un postoperatif yapışıklıkları azaltıcı etkisi olduğu görülmüştür. Timokinon'un bu etkisinin antiinflamatuvar özelliğine bağlı olması yanısıra henüz bilinmeyen etkilerinin olması muhtemeldir. Bu açıdan Timokinon'un daha fazla deneysel ve klinik araştırmalarda kullanılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Abdominopelvik cerrahi sonrası ortaya çıkan adezyonlar, peritonun travmaya karşı vermiş olduğu bir cevap olup, komplike hale gelen ikincil cerrahi, barsak tıkanıklığı, infertilite ve kronik karın ağrılarına sebep olabilmektedir. İntraabdominal adezyonların önlenmesinde günümüzde özellikle dikkatli ve titiz cerrahi tekniğin halen üzerinde durulmakta fakat buna yönelik olarak kullanım alanı giderek genişleyen laparoskopik cerrahi, geleneksel laparatomilere oranla adezyon gelişimini azaltmasına rağmen tamamıyla önleyememektedir.

Dolayısıyla bilimsel araştırmalar halen postoperatif adezyonları belirgin olarak azaltan, makul fiyatta olan, yara iyileşmesi ve kanama gibi yan etkilere yol acmayan, bir defaya mahsus intraperitoneal uygulanacak olan likit maddeyi bulmak üzerine olmaktadır. NSAID'ler gibi klasik ajanlarla yapılan pek çok çalışma sonrasında; adezyonların gelişiminin azaldığı gösterilmiş, fakat gastrik mukozal hasar, cerrahi sırasında ve sonrasında problem olabilecek kanama ve yara iyileşmesinin bozulması gibi sorunları da yanında getirmesinden dolayı eleştiriler alınmıştır.

Yapılan bu çalışmada TQ'un karın içi yapışıklıklara olan etkisi araştırılmıştır. Timokinonun postoperatif 21. günde histopatolojik ve makroskopik parametrelerin anlamlı derecede TQ lehine azaldığı görülmüştür ($P<0,05$).

Timokinon'un karın içi yapışıklıkları azaltmadaki rolünü ortaya koyabilmek için yapılacak deneysel ve klinik daha kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Shavell VI, Saed GM, Diamond MP. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci* 2009; 16: 627-634.
2. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *The Journal of reproductive medicine* 1992 Feb;37(2):107-21; discussion 121-2.
3. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1749-1770.
4. Kanter M, Demir H, Karakaya C, Ozbek H. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6662-6666.
5. Kanter M, Coskun O, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6684-6688.
6. Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM et al. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitol Res* 2011; 108: 1507-1512.
7. Yildiz F, Coban S, Terzi A et al. *Nigella sativa* relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5204-5209.
8. Gali-Muhtasib H, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone: a promising anti-cancer drug from natural sources. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1249-1253.
9. Aljabre SH, Randhawa MA, Akhtar N et al. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol* 2005; 101: 116-119.
10. Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y et al. Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Res Vet Sci* 2004; 77: 123-129.

11. Tito WA, Sarr MG. Intestinal Obstruction. In:George Zuidema Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract,WB Saunders, 1996,Vol 5:375-416
12. Ellis H, Acute Intestinal Obstruction. In: Seymour I. Schwartz and Harold Ellis, Maingot's Abdominal Operation. D.Appleton-Century Com, 1990,Vol:905-32.
13. Tanhiphat C, Chittmitrapap S. Adhezive Small bowel obstruction. Am. J. Surg.1987, 154:283-7
14. Perry JF, Smith GA, Yonehiro EG, Intestinal Obstruction caused by adhesion. Ann. Surg. 1955, 142:810-6
15. Gervin AS, Puckett L. Serosal Hipofibrinoliysis. Am.J. Surg. 1973,125:80-88
16. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 1997; 77: 671-88
17. Coakley FV, Hricak H: Imaging of peritoneal and mesenteric disase key concepts for the clinical radioloist. 1999; 54(9): 563-74
18. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. Am J Surg 1963;106:892-7.
19. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. Nephron 1981;29:201-2.
20. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active material inperitoneal effluent of CAPD patients. Perit Dial 1985;5:109.
21. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 1976;20:1-5.
22. Chanvit Tanhiphat, Soottipom Chittmitrapap et al. Adhezive Small bowel obstruction. Am. J.Surg. 1987;154:283-7
23. Duron JJ, Ellian N, Oliver O: Poast-operative peritoneal adhesion and forein bodies. Eur J Surg, 1997;579: 15-16.

24. Milligan DW, Raftery AT: Observation on the Pathogenesis of peritoneal adhesion: A light and electron microscopical study. *Br J Surg*, 1982; 61: 274-80
25. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. 1996; 119: 701-5
26. Rodgers KE, di Zerega GS, Function of peritoneal eksudate cells after abdominal surgery *J Invest. Surg* 1993; 6: 9-23
27. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesehelial re epitelization. In: DeCherney AH, Polon ML. Editors. *Reproductive Surgery* Chicago: year Book Medical Publishers 1983; 31-47
28. Stangel JJ, Nisbet JD, Settles H: Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Reprod Med*, 1984; 29: 143-156.
29. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 10-6
30. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma *Surgery* 1998; 13: 539-44
31. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87: 467-71.
32. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human reproduction update* 2001; 7: 547-555.
33. diZerega GS. Peritoneal Surgery. In diZerega GS (ed) *Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation*, Edition diZerega, Gere S. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2000; 3-37.
34. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The Healing of Peritneum under Normal and Pathological Conditions. *The British journal of surgery* 1965; 52: 471-476.
35. Hubbard TB, Jr., Khan MZ, Carag VR, Jr. et al. The pathology of peritoneal repair: its relation to the formation of adhesions. *Annals of surgery* 1967; 165: 908-916.

36. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. II. Carbon dioxide laser and surgical microscissors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1068-1072.
37. Glucksman DL. Serosal integrity and intestinal adhesions. *Surgery* 1966; 60: 1009-1011.
38. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat* 1973; 115: 375-392.
39. DiZerega GS. Pelvic Surgery. In DiZerega GS (ed) *Postsurgical Peritoneal Repair*, Edition Gere S. DiZerega. new york: Spriger-Verlag 1996; 3-65.
40. Bruggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 769-775.
41. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *The Surgical clinics of North America* 1997; 77: 671-688.
42. Mussack T, Fischer T, Ladurner R et al. Cine magnetic resonance imaging vs high-resolution ultrasonography for detection of adhesions after laparoscopic and open incisional hernia repair: a matched pair pilot analysis. *Surgical endoscopy* 2005; 19: 1538-1543.
43. Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Kuijpers JH, van Goor H. Small bowel obstruction after total or subtotal colectomy: a 10-year retrospective review. *The British journal of surgery* 1998; 85: 1242-1245.
44. Stovall TG, Elder RF, Ling FW. Predictors of pelvic adhesions. *The Journal of reproductive medicine* 1989; 34: 345-348.
45. Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK et al. Neurokinin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intraabdominal adhesion formation. *The Journal of surgical research* 2002; 108: 165-172.
46. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701-705.
47. Peng Y, Zheng M, Ye Q et al. Heated and humidified CO2 prevents hypothermia, peritoneal injury, and intra-abdominal adhesions during

prolonged laparoscopic insufflations. *The Journal of surgical research* 2009; 151: 40-47.

48. Dubcenco E, Assumpcao L, Dray X et al. Adhesion formation after peritoneoscopy with liver biopsy in a survival porcine model: comparison of laparotomy, laparoscopy, and transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Endoscopy* 2009; 41: 971-978.

49. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; CD001298.

50. Menzies D, Pascual MH, Walz MK et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 375-382.

51. Kossi J, Gronlund S, Uotila-Nieminen M et al. The effect of 4% icodextrin solution on adhesiolysis surgery time at the Hartmann's reversal: a pilot, multicentre, randomized control trial vs lactated Ringer's solution. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2009; 11: 168-172.

52. Mais V, Bracco GL, Litta P et al. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Human reproduction* 2006; 21: 1248-1254.

53. Pellicano M, Guida M, Bramante S et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertility and sterility* 2005; 83: 498-500.

54. diZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertility and sterility* 2007; 87: 485-489.

55. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Seprafilm Adhesion Study Group. Fertility and sterility* 1996; 66: 904-910.

56. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1-11.
57. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; CD000475.
58. sigmaaldrich.
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/ALDRICH/274666>.
59. Ilhan A, Gurel A, Armutcu F et al. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology* 2005; 49: 456-464.
60. Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine* 2004; 11: 56-64.
61. Kanter M, Coskun O, Uysal H. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol* 2006; 80: 217-224.
62. El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 84: 251-258.
63. Hanafy MS, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *J Ethnopharmacol* 1991; 34: 275-278.
64. Awad EM. In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine* 2005; 12: 100-107.
65. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN et al. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 435-440.
66. Kanter M, Meral I, Yener Z et al. Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoku J Exp Med* 2003; 201: 213-219.

67. Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JR. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med* 1995; 61: 33-36.
68. Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 400: 89-97.
69. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 729-740.
70. Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* 2000; 143: 219-226.
71. Turkdogan MK, Ozbek H, Yener Z et al. The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res* 2003; 17: 942-946.
72. Nagi MN, Alam K, Badary OA et al. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochem Mol Biol Int* 1999; 47: 153-159.
73. Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigelone. *Ann Allergy* 1993; 70: 237-242.
74. Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 1-11.
75. Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutat Res* 2002; 516: 11-17.
76. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA et al. [Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat]. *Therapie* 2000; 55: 379-382.
77. el Tahir KE, Ashour MM, al-Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1123-1131.

78. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N et al. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002; 9: 69-74.
79. Luijendijk RW, De Lange DCD, Wauters CCAP, Hop WCJ, Duron JJ, Pailler JL, Camprodon BR, Holmdahl L, Van Geldrop HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-248.
80. Saed GH, Munkarah AR, Diamond MP. Cyclooxygenase-2 expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues. *Fertil Steril* 2003; 79: 1404-1408.
81. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16: 1732-1735.
82. Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase(cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 1998; 355: 211-217.
83. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations : a pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1039-1045
84. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16: 1732-1735.
85. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, Fowler JM. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ağabeylity to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in aporcine model. *Gynecol Oncol* 1993; 48(1):76-79.
86. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril*,1980;34(1):46-49.
87. Duman M, Topçu Ö, Koyuncu A, Aydın C, Gökteş S, Şen M. Lornoksikam'ın postoperatif yapışıklık oluşumu üzerine etkisi. *Ankara Cerrahi Derg.* 2005; 7(1): 1-5
88. Raşa K, Erverdi N, Karabulut Z, Renda N, Korkmaz A. Peritonda adezyon oluşumuna metilen mavisinin etkisi. *Türk J Gastroenterol*, 2002;13:108-111.

89. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Avraham R. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. *Eur J Surg* 2000; 166: 568-571.
90. Marcovici I, Brill AI, Scommegna A. Effects of colchicine on pelvic adhesions associated with intrauterine inoculation of neisseria gonorrhoea in rabbits. *Obstet Gynecol* 1993;81(1):118-21
91. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983;40(3):369-72