



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ
EğİTİM SORUMLUSU: Doç. Dr. Acar AREN

**ALOE VERA YAğI, SOYA YAğI,
CONTRACTUBEX® JEL, ÇÖREK OTU YAğI,
BETA-AMİNOPROPİONİTRİL
MONOFUMARATIN SUBTOTAL TİROİDEKTOMİ
SONRASI POSTOPERATİF ADEZYONLARIN
ÖNLEMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİ**

Dr. Mazlum YAVAş

Genel Cerrahi

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serkan SARI

**İSTANBUL
2017**



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ
EğİTİM SORUMLUSU: Doç. Dr. Acar AREN

**ALOE VERA YAğI, SOYA YAğI,
CONTRACTUBEX® JEL, ÇÖREK OTU YAğI,
BETA-AMİNOPROPİONİTRİL
MONOFUMARATIN SUBTOTAL TİROİDEKTOMİ
SONRASI POSTOPERATİF ADEZYONLARIN
ÖNLEMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİ**

Dr. Mazlum YAVAş

Genel Cerrahi

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serkan SARI

**İSTANBUL
2017**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, cerrahi sanatı öğrenmemde yardımcı olan değerli hocalarım;

Doç. Dr. Acar AREN, Doç. Dr. Serkan SARI, Doç. Dr. Hasan BEKTAŞ, Doç. Dr. Soykan ARIKAN, Doç. Dr. Feyzullah ERSÖZ'e

Tez çalışmamın danışmanlığını yürüten idari sorumlumuz Doç. Dr. Serkan SARI'ya

Tez çalışmama katkılarından dolayı Dr. Erkan GÜLER, Dr. Feray GÜNVER, Dr. Gülçin ERCAN, Dr. Taha Cumhan ŞAVLI' ya

Klinik deneyimlerini, bilgilerini, yardımlarını ve dostluklarını benden esirgemeyen tüm başasistanlara, uzman doktorlara, asistan doktor arkadaşlara, servis ve ameliyathane hemşirelerine, personellerine, sekreterlerine,

Bugünlere gelmemde ve yetişmemde katkısı olan başta değerli annem olmak üzere, babam, kardeşlerim ve öğretmenlerime,

Her zaman desteğini ve ilgisini gördüğüm değerli eşim'e,

Minik oğlum Furkan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mazlum YAVAŞ

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD CERRAHİSİNİN TARİHÇESİ	3
2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	4
2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ	4
2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	5
2.5. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	6
2.6. TİROİD CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI	8
2.7. YARA İYİLEŞMESİ	9
2.7.1. Yara iyileşmesinin aşamaları	9
2.7.1.1. Hemostaz ve inflamasyon	9
2.7.1.2. Proliferasyon	10
2.7.1.3. Maturasyon ve yeniden yapılanma	11
2.7.2. Kollajen yapısı ve sentezi	11
2.7.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	14
2.8. POSTOPERATİF ADEZYONLAR	14
2.9. ÇALIŞMADA KULLANILAN MADDELER	16
2.9.1. Beta-Aminopropionitrile monofumarat	16
2.9.2. Contractubex® jel	17

2.9.3. Çörek otu yağı.....	19
2.9.4. Aloe vera yağı.....	20
2.9.5. Soya yağı.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI.....	22
3.2. DENEY HAYVANLARININ ÖZELLİKLERİ VE BAKIMI	22
3.3. DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI	23
3.4. ANESTEZİ TEKNİĞİ	24
3.5. CERRAHİ TEKNİK	24
3.6. SKORLAMA VE MATERYAL TOPLANMASI.....	27
3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	43
KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

AVY	: Aloe vera yağı
BAPN	: Beta-aminopropionitril monofumarat
CT	: Contractubex jel
ÇOY	: Çörek otu yağı
FDA	: Amerikan besin ve ilaç kurumu
HA-CMC	: Hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İTA	: İnferior tiroidal arter
PDGF:	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PTH	: Paratiroid hormonu
RLS	: Rekürren larengeal sinir
SLS	: Süperior larengeal sinir
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik paketi
STA	: Superior tiroidal arter
SY	: Soya yağı
T4	: Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
TGF- β	: Doku büyüme faktörü beta
TGF-α	: Doku büyüme faktörü alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TRH	: Tirotropin serbestleyici hormon
TSH	: Tiroid uyaran hormonu

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Tiroid cerrahisi komplikasyonları.....	9
Tablo 2: Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	14
Tablo 3: Evans'ın makroskopik adezyon sınıflaması	23
Tablo 4: Mikroskopik histopatolojik sınıflama	23
Tablo 5: Gruplardaki sıçanların makroskopik adezyon skoru ve medyan değerleri	28
Tablo 6: Grupların kendi aralarında makroskopik adezyon skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	29
Tablo 7: Gruplardaki sıçanların PMNL inceleme skoru ve medyan değerleri	29
Tablo 8: Grupların kendi aralarında PMNL inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	29
Tablo 9: Gruplardaki sıçanların lenfosit inceleme skoru ve medyan değerleri	30
Tablo 10: Grupların kendi aralarında lenfosit inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	30
Tablo 11: Gruplardaki sıçanların histiosit inceleme skoru ve medyan değerleri	30
Tablo 12: Grupların kendi aralarında histiosit inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	31
Tablo 13: Gruplardaki sıçanların fibroblast inceleme skoru ve medyan değerleri.....	31
Tablo 14: Grupların kendi aralarında fibroblast inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	31
Tablo 15: Gruplardaki sıçanların kollajen inceleme skoru ve medyan değerleri	32
Tablo 16: Grupların kendi aralarında kollajen inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	32
Tablo 17: Gruplardaki sıçanların vasküler proliferasyon inceleme skoru ve medyan değerleri	32
Tablo 18: Grupların kendi aralarında vasküler proliferasyon inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	33
Tablo 19: Gruplardaki sıçanların yabancı cisim reaksiyonu inceleme skoru ve medyan değerleri.....	33
Tablo 20: Grupların kendi aralarında yabancı cisim reaksiyonu inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri	33
Tablo 21: CT grubu ile kontrol grubunun makroskopik ve histopatolojik skorlarının projeksiyon sonrası karşılaştırılmış değerleri	34

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1:** Kollajen sentezinin aşamaları 12
- Şekil 2:** Beta-Aminopropionitril monofumaratın moleküler yapısı 17



RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Resim 1: Cilt insizyonu.....	25
Resim 2: Strep kasların aralanması.....	25
Resim 3: Trakea ve sağ tiroid lobu (hemostat ucu)	25
Resim 4: Bipolar koter ile sağ subtotal tiroidektomi yapılması.....	25
Resim 5: Sağ subtotal tiroidektominin bitmiş hali.....	25
Resim 6: 0.1 ml madde loja lokal uygulanması.....	25
Resim 7: Cilt ipekle kapatılmış.....	26
Resim 8: Post op 14. gün	26
Resim 9: Skorlama için cilt eksizyonu (14. gün).....	26
Resim 10: Submandibuler bezler ve strep kaslar izlenmekte (14. gün).....	26
Resim 11: Piyesin kaslarla birlikte çıkarılması (14. gün).....	26
Resim 12: Çıkarılmış patoloji piyesi (trakea, tiroid, kaslar).....	26
Resim 13: Rezeksiyon alanında orta derecede inflamasyon, vasküler proliferasyon, fibrozis ve kollajen lifleri izlenmektedir (ÇOY grubundan, Hematoksilen - Eozin x100)	35
Resim 14: Rezeksiyon alanında hafif inflamasyon, orta derecede vasküler proliferasyon, yabancı cisim, yabancı cisim reaksiyonu, hafif derecede fibrozis izlenmektedir (SY grubundan, Hematoksilen - Eozin x100)	35
Resim 15: Orta derecede inflamasyon ve vasküler proliferasyon , hafif derecede fibrozis, yabancı cisim ve çevresinde yabancı cisim tipi histiositik dev hücreler içeren yaygın derecede yabancı cisim reaksiyonu izlenmektedir (AVY grubundan, Hematoksilen - Eozin x 100)	36
Resim 16: Damar çevresinde hafif derecede fibrozis ve kollajen lifleri (koyu mavi boya) izlenmektedir (BAPN grubundan, Masson - Trikrom x 100).....	36
Resim 17: Damar çevresinde orta derecede fibrozis, kollajen lifleri (mavi boyanan) ve vasküler proliferasyon izlenmektedir (CT grubundan, Masson - Trikrom x 100).....	37
Resim 18: Rezeksiyon alanında yaygın derecede fibrozis ve kollajen lifleri (mavi boya) izlenmektedir (Kontrol grubundan, Masson - Ttrikrom x 100)	37

ÖZET

İkincil tiroid ameliyatlarında adezyon nedenli komplikasyonlar ilk cerrahiye göre daha yüksek orandadır. Adezyon önleyici bariyer kullanımı ile bu komplikasyon oranları azaltılabilir. Bu çalışmamızda sıçanlarda deneysel tiroidektomi modeli sonrasında gelişen adezyonları engellemede veya azaltmada tiroid cerrahisinde daha önce denenmemiş olan beta-aminopropionitril (BAPN), Contractubex® jel (CT), çörek otu yağı (ÇOY), aloe vera yağı (AVY) ve soya yağı (SY)'nin etkinliklerini araştırdık.

Otuz altı adet Wistar-Albino ırkı dişi sıçan altışarlı altı gruba ayrıldı. Tüm deneklere sağ subtotal tiroidektomi yapıldı. Grup 1 (n=6)'e ameliyat lojuna 0,1 ml BAPN, grup 2 (n=6)'ye loja 0,1 ml CT, grup 3 (n=6)'e loja 0,1 ml ÇOY, grup 4 (n=6)'e loja 0,1 ml AVY, grup 5 (n=6)'e loja 0,1 ml SY lokal olarak uygulandı. Kontrol grubuna (n=6) ise bir şey uygulanmadı. Tüm sıçanlar 14. gün sakrifiye edilerek adezyonlar, gruplardan habersiz bir cerrah tarafından makroskopik (0: adezyon yok, 1: spontan ayrılan, 2: traksiyonla ayrılan, 3: diseksiyonla ayrılan) ve gruplardan habersiz bir patolog tarafından histopatolojik (lenfosit, histiosit, fibroblast, vasküler proliferasyon, kollajen, yabancı reaksiyonu – 0: yok, 1: hafif artış, 2: orta artış, 3: yaygın artış) olarak skorlandı.

BAPN grubunda makroskopik adezyon skoru kontrol grubundan anlamlı (p=0.015) olarak daha düşüktü. CT, ÇOY, AVY ve SY grupları ile kontrol grubu arasında makroskopik skor açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05). Tüm gruplar ile kontrol grubu arasında histopatolojik inceleme skoru açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Makroskopik adezyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltan BAPN, özellikle ikincil tiroid cerrahi adayı olabilecek riskli hastalarda cerrahi sonrası adezyonları azaltarak komplikasyon oranını düşürebilir. Bu sonuçları destekleyecek ve klinik uygulamalara yön verecek daha geniş kapsamlı deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: aloe vera, beta-aminopropionitril, contractubex, çörek otu, soya yağı

ABSTRACT

Complementary thyroid surgery has higher rates of complications than primary surgery because of postoperative tissue adhesions. These rates of complications can be lowered using anti-adhesive barriers. In this study, we investigated the effectiveness of beta aminopropionitrile (BAPN), Contractubex gel (CT), nigella sativa oil (NSO), aloe vera oil (AVO) and soybean oil (SO) in preventing and reducing adhesions after an experimental thyroidectomy model.

Thirty six female Wistar-Albino rats were divided into six groups of equal size. Right subtotal thyroidectomy was performed on all the rats. For Group 1, 0.1 ml of BAPN; for Group 2, 0.1 ml of CT; for Group 3, 0.1 ml of NSO; for Group 4, 0.1 ml of AVO and for Group 5, 0.1 ml of SO was applied locally on the operation site. No substance was applied to the control group. All the rats were sacrificed on the postoperative 14th day. The adhesions in the surgical site were scored macroscopically (0: no adhesions, 1: spontaneous dehiscence, 2: dehiscence by traction, 3: dehiscence by dissection) by a surgeon and histopathologically (lymphocyte, histiocyte, fibroblast, vascular proliferation, collagen and foreign body reaction – 0: none, 1: mild increase, 2: medium increase, 3: severe increase) by a pathologist, both of whom were blinded to the groups.

In the BAPN group, macroscopic adhesion score was significantly lower than the control group ($p=0.015$). No statistically significant difference was observed between the macroscopic scores of the control group and the CT, NSO, AVO or SO groups ($p>0.05$). No statistically significant difference in the histopathological examination scores was present between the control group and any of the intervention groups ($p>0.05$).

Having significantly reduced postoperative adhesions, BAPN could potentially prevent complications especially in high risk patients for complementary thyroid surgery. Larger experimental studies are needed to verify these results and guide clinical practice.

Key words: aloe vera, beta-aminopropionitrile, contractubex, nigella sativa, soybean

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif adezyonları önleme amaçlı yapılan çalışmalar, gerek klinik pratikte daha sık karşılaşılan bir sorun olması, gerekse ciddi morbidite, mortalite ve maliyet artışına yol açmasından dolayı genellikle batın içi adezyonlara yoğunlaşmıştır (1,2).

Adezyonun önlenmesi veya azaltılması için iki önemli stratejiden birincisi, minimal cerrahi travma uygulanması, dokulara dikkatli bir şekilde temas edilmesi, dokunun nemli tutulması, iskeminin engellenmesi, koter, lazer, ekartörlerin dikkatli kullanılması ve laparoskopik cerrahi yapılmasıdır. İkinci strateji ise bariyer membranların ve jellerin kullanılmasıdır. Adezyonları azalttığı kanıtlanmış, FDA (Amerikan Besin ve İlaç Kurumu) onaylı üç ürün bulunmaktadır.

1. İnterceed® (Johnson & Johnson Medical, Okside edilmiş rejenere selüloz – pelvik cerrahide)

2. Seprafilm® (Genzyme Biosurgery, Hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz [HA-CMC], genellikle insizyon hattının altına konur)

3. Adept® (Baxter, %4 İcodekstrin - sıklıkla pelvik cerrahide) (3).

Tüm cerrahi işlemlerde olduğu gibi tiroid cerrahisinde de ameliyat sonrasında operasyon lojunda adezyonlar gelişebilmektedir. İlk operasyona bağlı gelişen adezyonlar ikincil ameliyatı güçleştirmekte ve komplikasyon oranlarını artırmaktadır. İkincil tiroid cerrahisinde bu komplikasyonlardan en önemli olanları ise RLN (rekürren laringeal sinir) hasarı ve hipoparatiroidizm gelişimidir (4).

İlk çıkarılan tiroid dokusunda tümör tespiti, nüks tümör gelişimi, benign hastalık nedeniyle yapılan operasyon sonrası geriye kalan tiroid dokusunda tümör riski olması, semptomatik rekürren nodüler veya multinodüler guatr ve tirotoksikoz nüksü gibi nedenlerden dolayı ikincil tiroid cerrahisi gerekebilmektedir (5).

Antiadeziv madde kullanımı ile ikincil tiroidektomi sonrası gelişebilecek olası komplikasyonlar azaltılabilir. Literatürde tiroidektomi sonrası adezyonu engellemek için antiadeziv bariyer ile ilgili yapılmış ve etkinlikleri yönünde değişik sonuçlar alınmış az sayıda çalışma mevcuttur (6-9). Çalışmamızda sıçanlarda deneysel tiroidektomi modeli sonrasında gelişen adezyonları engellemede veya azaltmada tiroid cerrahisinde daha önce denenmemiş olan beta-aminopropionitril, Contractubex® jel çörek otu yağı, aloe vera yağı ve soya yağının etkinliklerini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TIROID CERRAHİSİNİN TARİHÇESİ

Tiroitte büyüme olarak tanımlanan guatr (Latince: gutter, boğaz) M.Ö 2700'de fark edilmişti. Hieronymus Fabricius ab Aquapendente guatrların tiroid bezinden geliştiğini 1619 yılında gösterdi. "Tiroid bezi" terimi (Yunanca: thyreoeides, kalkan şeklinde) ise 1656 yılında yayınlamış olan Thomas Wharton'ın Adenographia adlı eserine atfen verilmiştir (10).

İnsanda ilk başarılı tiroidektomi ameliyatı Bağdat'lı cerrah Ebu'l Kasım Halefi bin Abbas El-Zehravi (963-1013) tarafından yapıldığı belgelenmiştir. Avrupa kaynaklarında adı sürekli değiştirildiği için en sık Albucasis ve El-Zehravi olarak geçer (11).

Roger Frugardi 1170 yılında tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda, guatr dokusu içinden dik açıyla 2 adet seton geçirmiş, guatr ayrılana kadar günde 2 defa sıkıştırmıştır. Sonrasında açık yaraya yakıcı tozlar dökmüş ve sekonder yara iyileşmesine bırakmıştır (12).

Fransa'dan Pierre Joseph Desault 1791 yılında ilk başarılı parsiyel tiroidektomiye bildirmiştir. Tiroid cerrahisi 19. yüzyıl ortalarına kadar %40'dan fazla mortalite oranları ile tehlikeli olmaya devam etmiştir. Ancak genel anestezi, antisepsi, asepsi ve hemostazdaki ilerlemeler cerrahlara daha düşük mortalite ile tiroid cerrahisi yapabilme olanağı vermiştir (10).

Tiroid cerrahisine öncülük ederek yön veren Christian Albert Theodore Billroth (1824-1894) ve öğrencisi Emil Theodore Kocher (1841-1917) olmuştur. Theodor Kocher tiroid bezi fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisine olan katkılarından dolayı 1909 yılında Nobel Ödülüne layık görülmüştür. Kocher total tiroidektomi yaptığı hastalarında miksödem oluşması üzerine subtotal tiroidektomi prosedürünü savunmuştur (12).

Thomas Peel Dunhill 1911 yılında “Dunhill Prosedürü” olarak bilinen, bilateral tiroid hastalıklarında bir tarafa total lobektomi, diğer tarafa ise lobun üçte ikisinin rezeksiyonu tekniğini tanımlamıştır (13).

Yirminci yüzyılın başlarından itibaren bilateral selim tiroid hastalıklarında subtotal tiroidektomi dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiş olup 1980’li yıllara kadar uygulanmıştır. Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, selim tiroid hastalıklarında da total tiroidektomiler gündeme gelmiştir (14).

2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun 3. haftasında, endodermden gelişen tiroid bezi ön barsaktan bir divertikül şeklinde belirir. Aşağı inerek medyan tiroid tomurcuğunu oluşturur. Bu aşağı iniş sırasında doğumdan 6 hafta sonra kapanacak olan tiroglossal kanal oluşur.

Farinksteki ilk tutunma noktası foramen çekumdan başlayan bu kanalın en distal ucu gerilemeyerek piramidal lobu oluşturabilir. Tomurcuğu oluşturan epitel hücreleri tiroid foliküler hücrelerine dönüşür. Dördüncü bronşial cepten gelişen nöroektodermal orjinli bir çift lateral tomurcuk 5. haftada medyan tomurcukla birleşerek kalsitonin üreten parafoliküler hücreleri oluşturur (12,15).

2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Erişkin tiroid bezi yaklaşık 3 milyon folikülden oluşur. Folikül hücresine “tirosit” adı da verilir. Her bir folikül, içi kolloidle dolu lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (12,16).

Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre bulunur; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal folikül hücresi, oksifilik (Askanazy hücresi, onkosit, hürthle hücresi) hücreler ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir. Oksifilik hücreler çok miktarda serotonin toplamakta olup TSH reseptörü içermesi ile tiroglobulin sentezi yaparlar. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur (12,16).

2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroidin folliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), salgılanmaktadır. T4 ve T3 sentezi için iyot ve tirozin amino asidi gereklidir. Foliküllerde, vücudun 2-3 aylık tiroid hormonu ihtiyacına yetecek kadar tiroid hormonu depolanır.

T4 ve T3 salınımı ön hipofizden salgılanan TSH ve hipotalamustan salgılanan TRH (tirotrop serbestleştirici hormon) kontrolü altındadır. TSH, T4 ve T3 hormon salınımını artırırken, serum T4 ve T3 artışı, TSH salınımını baskılar (negatif feedback). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nın kontrolü altındadır.

Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu etkinleştirerek farklı hücreler mekanizmaları ile hemen hemen bütün vücut dokularında metabolik aktiviteyi artırmasıdır.

Tiroid hormonları; beyin gelişimini, vücudun büyüme ve gelişimini, kemik mineralizasyon hızını, osteoblastik aktiviteyi, endokrin bezlerin çoğunun aktivitesini, kalp debisi ve hızını, kalp atım gücünü, doku kan akımını, solunumun derinliği ve hızını, sindirim sıvılarının salgılanma hızını, barsak peristaltizmini, vitamin kullanımı ve ihtiyacını, iştah ve kilo kaybını artırır.

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salgılanan peptid yapıda, kan kalsiyum düzeyini düşüren bir hormondur. Parafoliküler hücreler, insanda tiroid bezinin ancak %0,1 kadarını oluşturur (12,17).

Paratiroid hormonunun (PTH) etkilerine zıt yönde etki ederek plazmadaki kalsiyum düzeyini azaltır. Kalsitoninin serum kalsiyum düzenlemesindeki rolü daha az olup PTH kadar etkiye sahip değildir (12,17).

2.5. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid sağ lob, sol lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşan yaklaşık 20 gr ağırlığında, kahverengi ve sert kıvamlı bir bezdir. İnsanların %50'sinde tiroglossal kanalın distal ucu, tiroide bağlanan kısmı açık kalarak isthmusun üzerinde primidal lobu oluşturur (12,15,17).

Tiroid bezi, gevşek bağ dokusu yapısındaki derin servikal fasyanın anterior ve posterior yaprakları ile sarılıdır. Tiroid kapsülü posteriorda Berry ligamanı (posterior süspansör ligaman) adını alarak tiroid bezini krikoid kıkırdağa ve trakeaya tespit eder. Tiroid bezinin posterolateral kısmı “Zuckermandl tüberkülü” olarak isimlendirilir. Bu tiroid bezi kalınlaşması olup, rekürren larengeal sinir (RLS) ile önemli bir komşuluğu vardır (12,15).

Topografik olarak tiroid, ön yüzünde deri, yüzeysel fasya, derin boyun fasyasının yüzeysel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid ve strap kaslar (omohyoid, sternohyoid, sternotiroid kasları) bulunur. Yan tarafta ortak karotis arter, internal juguler ven ve vagus siniri, alt tarafta timus bezi, arka tarafta ise trakea ve özofagus bulunur (12,15).

Tiroid bezinin kanlanması, eksternal karotisin ilk dalı olan süperior tiroid arter (STA) çifti ve tiroservikal trunkusun bir dalı olan inferior tiroid arter (İTA) çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadir olarak da %1-%4 oranında direkt aortadan veya innominant arterden çıkan ve tiroide giren beşinci bir arter olan tiroidea ima arteri vardır (12,15).

Kapsüler venöz ağ üç ayrı ana vene drene olur. Bu venler çoğu zaman arterlerle birlikte seyreder. Tiroid bezinin venöz kanlanması, internal juguler vene drene olan superior tiroid venler ve medial tiroid venlerce, ayrıca çoğunlukla brakiosefalik vene drene olan inferior tiroid venlerce sağlanır (12,15).

Tiroid bezinde çok zengin bir lenfatik ağı bulunur ve lenfatikler arteriyel damarları takip ederler. Üst pol hariç tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba drene olur. Tiroid lenfatığı ikincil olarak lateral boyun lenf zincirine drene olur. Santral bölgenin lenfatik drenajında tıkanma olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sistemine atlayabilir. Üst pol, isthmus ve mediyal tiroid lobları prelaringeal, pretrakeal ve üst mediastinal lenf nodlarına, lateral tiroid bezi internal juguler lenf nodlarına, lobun alt kısımları ise pretrakeal ve paratrakeal nodlarına drene olurlar (12,15).

Sempatik innervasyonu süperior ve orta servikal sempatik gangliyonlar, parasempatik innervasyonu ise vagustan gelen laringeal sinir dalları sağlar (12,15).

RLS nervus vagustan köken alır. Sağ RLS, nervus vagustan sağ subklavian arteri çaprazladığı yerden ayrılır, arterin arkasından geçer ve boyunda yukarı doğru seyreder. Sol RLS ise vagusun aortik arkusu geçtiği noktada nervus vagustan ayrılır, ligamentum arteriosumun etrafından kıvrılır ve medialde trakeoözofageal oluk içinde yukarı doğru seyreder. Rekküren laringeal sinirler krikotiroid kasın posteriorunda larenkse girerek son bulur (12).

RLS krikotiroid kas haricindeki tüm intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar. Tek taraflı hasarında aynı taraftaki vokal kord paralizisine, bu da seste kabalaşmaya ve yetersiz öksürüğe sebep olabilir. Bilateral hasarında ise trakeostomi açılmasını gerektiren hava yolu obstrüksiyonuna, ses kaybına ve aspirasyona yol açabilir (12,15).

RLS, sağ tarafta %0,5-%1 oranında nonrekürren olabilir ve sıklıkla vasküler bir anomaliyle birliktelik gösterir. Sol tarafta nadiren nonrekürren olur, bu da genellikle sağ taraflı arkus aorta veya situs inversus anomalisi ile birliktelik gösterir (12,15).

Süperior larengeal sinir (SLS), nervus vagustan köken alarak hiyoid kemik düzeyinde iki dala ayrılır. İntrinsik dalı supraglottik larenkse duyu verir. Eksternal dalı ise inferior faringeal konstrüktör kasın üzerinde seyreder ve krikotiroid kası innerve etmeden önce süperior tiroid damarlar boyunca aşağıya doğru iner. SLS'nin eksternal dal hasarı gelişmesi halinde yüksek perdede tiz seslerin çıkarılması ve yüksek notların vuruşu zorlaşır. Uzun süreli konuşmalarda ses yorgunluğu görülür (12).

İnsanda normal olarak 4 adet paratiroid bezi bulunmakla birlikte 4 ten fazla veya az sayıda da olabilir. Dört bez de yaklaşık % 85 oranında İTA ile RLS kesişiminin 1 cm çevresinde bulunur. Üst bezler genellikle RLS dorsalinde, alt bezler ise RLS ventralinde yer alır. Her bir bez oval yapıda olup yaklaşık 40-50 mg ağırlığında, 6x3x2 mm boyutlarındadır. Makroskopik olarak koyu kahverengi yağa benzer. Bu benzerlikten dolayı tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezlerini ayırt etmek güç olup çoğu kez tiroid bezinin bir lobülü gibi algılanıp çıkarılabilir (12,17). Paratiroid bezlerinin dörtte ikisinin çıkarılması önemli fizyolojik değişiklik yapmazken dört bezden üçünün çıkarılması, genellikle geçici bir hipoparatiroidizme yol açar. Fakat paratiroid bezlerinden geride kalan küçük bir doku parçası hipertrofiye uğrayıp tüm bezlerin işlevini üstlenebilir (17).

Paratiroidin beslenmesi genellikle İTA'nın terminal dallarından sağlanmakla birlikte %20 oranında STA da üst bezlere kan taşır. Ayrıca tiroidea imadan ve çevre organ damarlarından da beslenebilir. Paratiroidlerin venöz drenajı tiroidin ana venlerince sağlanır (12).

2.6. TİROİD CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI

Tiroid cerrahisi sonrası komplikasyon gelişme ihtimali cerrahın tecrübesine ve operasyonun büyüklüğüne göre değişmekle birlikte doğru ve titiz bir cerrahi teknik ile komplikasyon oranı en aza düşürülebilir (12,15).

Tiroid ameliyatlarında sinirler, paratiroidler ve çevre organların tümü yaralanma riski altındadır (12). Komplikasyonlar aşağıda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Tiroid cerrahisi komplikasyonları (12,15,18)

Genel cerrahi komplikasyonlar	Spesifik cerrahi komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Kanama- Hematom- Seroma- Yara yeri enfeksiyonu- Boğaz ağrısı	<ul style="list-style-type: none">- Geçici veya kalıcı hipoparatiroidizm- Rekürren laringeal sinir hasarı- Süperior laringeal sinir hasarı- Geçici veya kalıcı hipokalsemi- Geçici veya kalıcı hipotiroidi- Torasik duktus yaralanması- Özofagus, trakea yaralanması- Brakial pleksus yaralanması- N.vagus, N.aksesorius hasarı- Horner sendromu- Pnömotoraks- Tiroid krizi

2.7. YARA İYİLEŞMESİ

2.7.1. Yara iyileşmesinin aşamaları

Yara kısaca doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Normal yara iyileşmesi, birinin bitip diğerinin başladığı, birbirinden ayrı süreçler olmayıp, tersine tümü birbiri ile iç içe geçmiş üç aşamadan oluşur (3).

2.7.1.1. Hemostaz ve inflamasyon

Hemostaz travmaya dokunun verdiği ilk cevaptır. Hemostaz ile asıl olarak fibrin pıhtısı, koagülasyon ve yaradan kemotaktik faktörlerin salınımı başlatılarak inflamasyon dönemi aktive edilir (3).

İnflamasyon 2-4 gün sürer. Bu dönemde lökositlerin yara içine migrasyonu ile karakterize şiddetli vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışı ile inflamasyonun 4 temel klinik bulgusu olan kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı ortaya çıkar. Trombositler birçok önemli sitokin salgılayarak (PDGF, TGF- α , TGF- β , IGF-1) yara iyileşmesinde önemli görevler üstlenir. Bu sitokinler trombosit, lökosit ve fibroblastları yaraya çeker.

Travma gören dokudan 10-15 dk içinde histamin, bradikinin, kallikrein, serotonin ve prostaglandinler salınarak; vazodilatasyon ve permeabilite artışı sağlanmış olur.

PMNL hücreleri olay yerine ilk göç eden hücreler olup 24-48 saatte en yüksek düzeye ulaşır. Nötrofiller direkt olarak, monositler ise doku makrofajlarına dönüşerek doku artıklarını ve bakterileri fagosite eder.

Makrofajlar, yaralanmadan sonraki 48-96. saatleri arasında önemli miktarlara ulaşır. Makrofajlar yara iyileşmesi için esas fonksiyonları icra ederek yara iyileşmesi tamamlanana kadar yara yerinde kalır. Makrofajlar ayrıca matriks sentezi, yeniden damarlanma ve yaranın olgunlaşma döneminde de görev üstlenirler. T lenfositler ise yedi gün içinde en yüksek düzeye çıkarak proliferasyona köprü görevi üstlenir.

Epitelizasyon, yaralanmanın ilk 24 saati içinde başlar, eğer yara düzgün kesilmiş ise 48 saatten kısa bir zamanda da tamamlanır. Ancak daha geniş yaralarda veya belirgin epidermis kaybı olan durumlarda bu süreç daha uzun sürebilir (3,19).

2.7.1.2. Proliferasyon

Proliferasyon (Fibroplazi) yaralanmadan sonraki 4-12. günleri boyunca devam eder. Bu evrede epitelizasyon, anjiogenezis, granülasyon doku oluşumu ve kollajen üretimi olur. Yara iyileşmesine en son fibroblast ve endotel hücreleri olaya müdahil olur. Makrofajlar ve trombositlerden salınan çeşitli anjiyogenik sitokin ve kemotaktik faktörler ile anjiyogenezis başlatılır. Yine makrofaj ürünlerinin uyarısı ile 3-5 gün içinde uyku halindeki mezankimal hücreler, fibroblastlara farklılaşır (3).

Fibroblastların asıl görevi kalıcı ekstraselüler matriks elemanları olan kollajen, glikozaminoglikan, proteoglikan ve büyüme faktörlerini sentezlemektir (3,19).

2.7.1.3. Maturasyon ve yeniden yapılanma

Yara iyileşmesinin en son ve en uzun süren aşaması olup, proliferasyon aşamasında sentezlenmiş olan kollajen, çeşitli enzimler, sitokinler, büyüme faktörleri yardımı ile yapım ve yıkım arasında bir denge sağlanır. Bu dönem kollajen maturasyonunun başladığı dönemdir. İnflamatuar hücreler ve anjiogenez azalır. Fibroplazi aşaması sonlanır. Fibronektin ve tip 3 kollajen erken matriks iskelesini (glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar gibi) inşa eder. Tip 1 kollajen ise son matriks elemanıdır.

Hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesi rölatif olarak kollajenden zengin bir skarla neticelenir. Skarın yeniden şekillenmesi giderek olgun, avasküler ve aselüler skar oluşturarak, yaralanmayı takiben 6-12 ay daha devam eder. Skarın gerilme kuvveti asla yaralanmamış ilk dokunun gerilme kuvvetine ulaşamaz. Örneğin deri en fazla %70-%80 gerim kuvvetine ulaşabilmektedir.

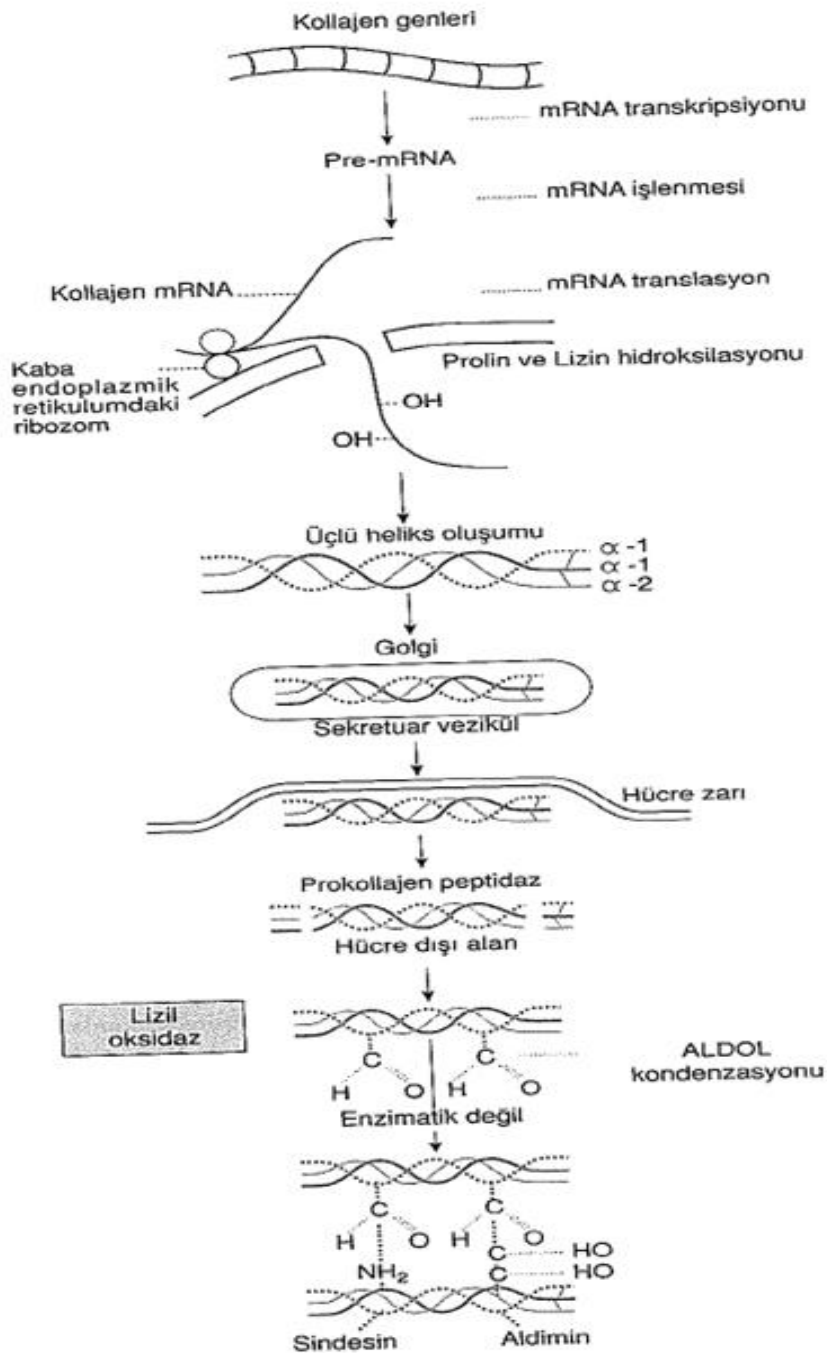
Aşırı iyileşmenin çeşitli dokulara klinik yansıması değişken olup; ciltte keloid, hipertrofik skar ve yanık kontraksiyonu, gastrointestinal sistemde striktür, adezyon, tıkanıklık, akciğerde fibrozis, karaciğerde siroz ve biliyer striktür ayrıca başka organlarda da çeşitli patolojiler olarak karşımıza çıkabilir (3,19).

2.7.2. Kollajen yapısı ve sentezi

İnsanın kuru ağırlığının yaklaşık %25'i kollajen olup en az 18 tipi tanımlanmıştır. Yara onarımında tip 1 ve tip 3 asıl role sahiptir. Tip 1 kollajen derinin ve kemiğin asıl kollajeni olup tip 3 kollajen yara onarımında belirgin ve önemli görev üstlenir. Tip 4 kollajen olgun bazal laminanın esas parçasıdır. Kollajen temel olarak glisin, prolin ve lizin isimli üç aminoasitten oluşturulur (3,19).

Biyokimyasal olarak kollajenin bir zincirinde her üç pozisyonun birinde glisin rezidüsü yer alır. Üçlemenin ikinci pozisyonu, translasyon süreci sırasında prolinden

veya lizinden yapılır. mRNA'dan translasyonla elde edilen ve yaklaşık 1000 aminoasit rezidüsü içeren polipeptit zinciri protokollajen olarak adlandırılır. Protokollajenin endoplazmik retikulumda prolin ve lizin spesifik hidroksilazlarca hidroksiproline ve hidroksilizine hidroksillenir (3,19).



Şekil 1: Kollajen sentezinin aşamaları (Schwartz's principles of surgery 2015)

Prolizil hidroksilaz, kofaktör olarak oksijen ve demire, kosubstrat olarak α -ketoglutarata ve elektron vericisi olarak da askorbik asite gereksinim duyar. Ayrıca endoplazmik retikulumda protokollajen zinciri spesifik hidroksilizin rezidülerine galaktoz ve glukozun bağlanması ile glikozile edilir. Hidroksilasyon ve glikolizasyon basamakları, hidrojen bağlayıcı güçleri değiştirir böylece protokollajen zincirinin α -helikal yapısı almasını sağlamış olur. Üç α -helikal zincir birbirleri üzerine sarılarak protokollajen adı verilen sağ yönlü süper-helikal yapıyı oluşturur. Bu yapı her iki ucunda tescil peptitleri adı verilen non-helikal peptit alanları içerir. Prokollajen molekülü başta zayıf iyonik bağlarla bağlıdır. Lizil oksidaz lizin ve hidroksilizini oksidatif olarak deaminde eder. Oluşan reaktif aldehytler (allizin ve hidroksiallizin) komşu kollajen moleküllerindeki lizin ve hidroksilizin kalıntıları ile kovalent çapraz bağlar yapar. Sonuçta lizin ve hidroksiallizin rezidülerinin çapraz kovalent bağlarla bağlanmasıyla kollajen çok daha güçlü bir hale gelir. Lizil oksidaz beta-aminopropionitril gibi nitrillerle inhibe edilmesi sonucu kollajenin dayanıklılığı etkilenir. Lizil oksidaz enziminin kofaktörü bakırdır. Bu işlem aynı zamanda piridoksal fosfat gerektirir.

Hücre dışında, nonhelikal tescil peptitleri prokollajen peptidaz ile bölünür ve prokollajen iplikleri daha fazla polimerizasyon ve çapraz bağlamaya uğrar. Sonuçta oluşan kollajen monomeri molekül içi ve arası kovalent bağların oluşmasıyla çapraz bağlı hale gelir.

Kollajen sentezi ve translasyonu sonrası modifikasyonlar, yeterli oksijen desteğinin, yeterli gıdanın (aminoasitler ve karbonhidratlar) ve kofaktörlerin (vitaminler ve eser metaller) varlığı gibi sistemik faktörlere ve lokal yara ortamına (vasküler destek ve enfeksiyonsuz ortam) çok bağımlıdır. Bu faktörlerin temini ve beslenme eksikliklerinin düzeltilmesi kollajen sentez ve depolanmasının en uygun hale gelmesini sağlar (3,19).

2.7.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörleri, sistemik ve lokal etkiler olarak ikiye ayırabiliriz (3) (Tablo 2).

Tablo 2: Yara iyileşmesini etkileyen faktörler (12,19)

Lokal faktörler	Sistemik faktörler
<ul style="list-style-type: none">- Mekanik etkiler- Enfeksiyon- Ödem- İskemi, nekrotik doku- Topikal maddeler- İyonize radyasyon- Düşük oksijen basıncı- Yabancı cisimler	<ul style="list-style-type: none">- Yaş- Beslenme durumu- Travma- Metabolik hastalıklar- İmmünsüpresyon- Bağ doku hastalıkları- Sigara kullanımı- İlaçlar (doksorubisin gibi)- Vitamin eksiklikleri Vit A, Vit C-Mineral eksiklikleri Çinko, Demir

2.8. POSTOPERATİF ADEZYONLAR

Peritoneal adezyonlar batın içi organlar ile periton yüzeyleri arasında, fibröz bantlardan gelişen dokulardır (3).

Adezyonlar periton yüzeyinin iskemi, ısı değişimi, cerrahi işlem, inflamasyon, yabancı cisim gibi nedenlere bağlı hasar görmesi sonrası hiperemi, sıvı eksüdasyonu oluşumu, lökositler, trombositlerin salınmasıyla koagülasyon ve kompleman sistemi aktive edilir. Hasarlanmış serozal yüzeyler arasında fibrin depolanır böylece geçici adezyonlar oluşur (3).

Fibrinolitik proteazlarca bu adezyonlar bir yandan yıkılır bir yandan da zedelenmiş seroza onarılır. Aşırı fibrin oluşumuna karşılık fibrinolitik aktivite yetersizliği varsa hasardan sonra yedi gün içinde kollajen depolanmasından dolayı kalıcı fibröz adezyonlar gelişir (3).

Peritoneal fibrinolitik aktivitenin incelendiği bir sıçan adezyon modelinde postoperatif birinci günde total fibrinolitik aktivite ve tPA aktivitesi hafifçe artmış, üç, sekizinci günlerde ve birinci ayda anlamlı artışlar bulunmuştur. Fibrinolitik kapasitedeki bu güçlü artış, adezyonların devamlılığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki postoperatif birinci günden birinci yıla kadar değişmemektedir. Bu bulgular ışığında adezyonun temel mekanizması fibrinolitik aktivitedeki azalma değil fibrin oluşumundaki aşırı artış karşısında fibrinolitik aktivitenin yetersiz kalması olduğu sonucuna varılmıştır (20).

Batın içi adezyonların çoğu geçirilmiş cerrahi işlemlere veya enfeksiyonlara bağlıdır. Postmortem batın içi etyolojiye yönelik çalışmalarda % 67 oranında geçirilmiş cerrahi, % 28 oranında ise geçirilmiş intraabdominal enfeksiyonlar tespit edilmiştir. Batın içi yapışıklıkların çoğu asemptomatik olsa da ince barsak tipi ileusların %65-%75'i adezyonlara bağlıdır. Adezyonlar laparotomilerin %3'ünden, tüm cerrahi hastane başvurularının ise %2'sinden sorumludur. Adezyonlar ileus dışında, fistül, kronik abdominopelvik ağrı, kadınlarda infertilite, üreteral obstrüksiyon, operasyon süresinin uzaması, postoperatif kanama ve artmış barsak perforasyonu riski nedeniyle ciddi problemlere yol açabilir (3).

Adezyonlar, büyük abdominal cerrahi ameliyatları takiben hastaların % 90'ından fazlasında ve pelvik cerrahi yapılan kadınların % 55-100'ünde görülür. İnce barsak tipi ileus, kronik abdominopelvik ağrı, kadınlarda infertilite, zor ve komplikasyonlu ikincil cerrahilere neden olabilir (2).

ABD'de 1994 yılı boyunca abdominal adezyon komplikasyonları için 300.000'den fazla işlem yapılmış ve 1.3 milyar dolar harcama yapılmıştır (1).

Tiroidektomi sonrası adezyonları azaltmak için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir deneysel tiroidektomi modelinde, antiadeziv bariyerlerden Seprafilm® ve İnterceed®, in etkinliğini değerlendirilmiş ve her ikisinin de postoperatif adezyon insidansını ve yaygınlığını histopatolojik olarak azalttığı gösterilmiştir (6). Diaconescu ve ark. yaptıkları bir çalışmada 74 hastaya tiroidektomi sonrası operasyon lojuna 5 ml HA-CMC solusyonu konulması sonrası postoperatif iki hafta, iki ay ve altı ay sonra hastalar değerlendirilmiştir. Objektif ve subjektif değerlendirmeler sonucunda adezyonları engellemede HA-CMC solusyonunun etkinliği gösterilememiştir (21).

İdeal antiadeziv materyalde olması istenen özellikleri şöyle sıralayabiliriz;

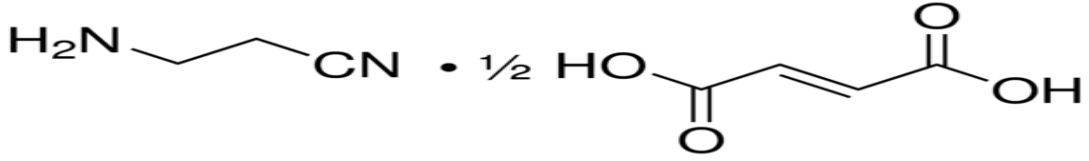
- Yara iyileşmesine engel olmamalı
- Enfeksiyona zemin hazırlamamalı
- Fibrozise sebep olmamalı
- Kan varlığında aktif kalabilmeli
- Uygun viskositede olmalı
- Normal iyileşme süresi boyunca dokuda varlığını koruyabilmeli
- Yabancı madde reaksiyonuna yol açmamalı
- İyileşme sonrası vücuttan kolayca absorbe edilebilinmeli
- Ucuz ve kolay elde edilebilir olmalı
- Minimal invaziv teknikler içinde kullanışlı olmalı
- Allerjik, toksik ve kanserojen etkili olmamalıdır (22-25).

2.9. ÇALIŞMADA KULLANILAN MADDELER

2.9.1. Beta-Aminopropionitrile monofumarat

Beta-Aminopropionitril (BAPN), kollajenin posttranslasyonel modifikasyonunda rol alan lizil oksidaz enzimini spesifik olarak inhibe ederek çapraz bağ oluşumunu engeller. Böylece dayanıklı bir kollajen üretimi engellenmiş olur. BAPN latirizme (spastik parapleji, solunum güçlüğü, tremor, hiperestezi ve parestezi ile giden bağ dokusu hastalığı) yol açtığı bilinen bir bileşiktir (26,52).

Çalışmamızda Beta-Aminopropionitril monofumarat olarak (Sigma-Aldrich, Merck, USA) moleküler formülü: $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN} \cdot \frac{1}{2} (\text{HO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{H})$ ve moleküler ağırlığı: 128,3 gr/mol olan bileşik kullanılmıştır (27) (Şekil 2) .



Şekil 2: Beta-Aminopropionitril monofumaratın moleküler yapısı

(<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/>)

2.9.2. Contractubex® jel

Tedavide haricen kullanılıyor.

Etkin madde:

100 gr jelde;10 gr extractum cepae, 40 mg (5000 IU) heparin sodyum ve 1 gr allantoin bulunur.

Yardımcı maddeler:

Sorbik asit, p-metilhidroksibenzoat, ksantan sakızı, polietilen glikol 200, parfüm, saf su.

1. Extractum cepae

Extractum cepae, Allium cepae'dan (soğan zarı) elde edilir. Extractum cepae inflamasyon mediatörlerinin salınımını inhibe ederek antiflojistik ve antialerjik etkinlik gösterir. Extractum cepae değişik orijinli fibroblastların, özellikle keloidal fibroblastların büyümesini inhibe eder. Extractum cepae, bakterisid etkiye sahiptir. Bu özellikler primer yara iyileşmesini stimüle ederken, fizyolojik olmayan skar formasyonunu önler (28).

Dermatolojik etkileri olan bu maddede bulunan ve glutatyona karşılık gelen sülfür içeren peptidler hücre metabolizmasında özel rol alır. Karbonhidratlarla (glukoz, fruktoz) beraber bu peptidler, hücresel rejenerasyonu da sağlarlar. İçerdikleri değişik yapılarla (örneğin flavanoidler) antiinflamatuvar ve antiproliferatif özellikler gösterirler. Bu ekstrakt, aynı zamanda vitamin A, B, B2, C, pantoteik asit ve mineraller (örneğin kobalt ve demir) ile eser elementleri de içerir. Vitamin A'nın epitel koruyucu etkileri bilinmektedir (28).

2. Heparin

Heparin, lokal olarak uygulandığında, fibroblast proliferasyonu üzerine baskılayıcı etkisiyle doku hidrasyonunu artırırken, doku endurasyonunu ve enflamasyonun neden olduğu irritasyonu azaltır. Skarların tedavisinde, heparinin anti-enflamatuvar etkisi ve konnektif doku matriksindeki yapılar üzerine olan etkisi, antitrombotik etkisinden daha önemlidir (28).

3. Allantoin

Allantoin, hayvan ve bitki dokularında pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hücresel poliferasyonu uyarırken, sağlıklı hücrelerin gelişimine de yardımcı olur. Epitelizasyonu uyarıcı, elastik yüzeyin oluşumunu sağlayıcı ve fizyolojik skar oluşumuna destek özellikleri allantoin skarların tedavisinde uygun bir madde yapar.

Allantoin, yara iyileşmesini hızlandırır, epitelize edicidir ve dokunun su bağlama kapasitesini artırıcı özellikleri vardır. İlave olarak, keratolitik ve penetrasyonu kolaylaştırıcı etkisi CT içindeki diğer aktif maddelerin deri üzerindeki etkilerini gösterebilmesi için de gereklidir. Allantoin, genellikle skarlara eşlik eden kaşıntıyı da giderici etkiye sahiptir.

Bu aktif maddelerin sinerjistik kombinasyonu, fibroblast poliferasyonu ve özellikle patolojik olarak artmış kollajen sentezinin inhibasyonunu sağlamada ilave destek sağlar (28).

CT prospektusunda hipertrofik ve keloidal skarlar, operasyon, amputasyon, yanık ve kaza sonrası hareket kısıtlayıcı ve görüntü olarak rahatsızlık verici skarlar üzerinde endike olup içeriklerden herhangi birine karşı veya alkil-4 hidroksibenzoatlara (parabenler) karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (28).

CT klinik uygulamada daha çok hipertrofik skarların ve keloidlerin tedavisinde kullanılmaktadır (29).

Ho ve ark. 52 hastanın 61 dövmesine lazer uygulamış, lazer tedavisi sonrası CT tatbik edilen hastaların skar gelişimi uygulanmayan gruba göre daha az oranda bulunmuştur (30).

Karagöz ve ark. silikon jel (Scarfade®), silikon jel tabaka (Epi-Derm) ve CT etkilerini hipertrofik skarlı olgularda 6 ay uygulamış ve tedaviden 6 ay sonra skar dokuları tekrar değerlendirilmiş. CT etkisi diğer ürünlere göre daha az bulunmuştur (31).

2.9.3. Çörek otu yağı

Ranunculaceae ailesine ait yıllık otsu bir bitkidir. Akdeniz'e komşu ülkelerde, Pakistan, Hindistan ve Türkiye'de yetişir. Yüz yıllardır çörek otu yağı (ÇOY) ve siyah renkli tohumu çeşitli hastalıkların tedavisinde doğal bir yöntem olarak kullanılmaktadır (32).

Bu bitkinin terapötik özelliklerinin çoğunun uçucu yağın önemli bir aktif kimyasal bileşeni olan timokinon içeriğinden kaynaklanmaktadır (33).

İbn-i Sina "El Kanun Fi't-tıb" isimli eserinde, çörek otunun metabolizmayı uyardığını, uyuşukluğu ve halsizliği giderdiğini, vücut enerjisini düzenleyerek hastalıkla kaybedilen canlılığı geri getirdiğini belirtmiştir (34).

Yapılan bir çalışmada çörek otu tohumunda protein %22, yağ %38 - %40, karbohidrat %32 oranında olduğu ayrıca demir, bakır, çinko, fosfor, kalsiyum, tiamin, niasin, pridoksin ve folik asit tespit edilmiştir (35).

Çörek otunda vitamin A, E ve K, tokoferol, karoten, kampesterol, stigmasterol, lanosterol, sitosterol, Δ 5-avenasterol, Δ 7-avenasterol. Ayrıca çörek otu içerisinde ozlardan; glikoz, ramnoz, ksiloz ve arabinoz bulunur (35).

İnvivo ortamlarda yapılan aktivite çalışmalarda analjezik ve antienflamatuvar (36), antidiyabetik (37), antineoplastik (38), antimikrobiyal ve antioksidan (39) gibi etkiler bu bitkinin özelliklerinden sadece bir kısmıdır.

2.9.4. Aloe vera yağı

Aloe vera (*Aloe barbedensis* miller, Türkçe: Sarı sabır) kaktüs benzeri, sarı çiçekleri, üç köşeli yaprakları olan 360 türü barındıran Liliaceal ailesine aittir. Anavatanı Afrika olup ticari amaçla birçok ülkede yetiştirilmektedir (40-42).

Bitkinin yapraklarının gövdesi, bol miktarda jelatinöz, yüksek viskoziteli bir sıvı içerir. Buna aloe vera jeli denir (40).

Aloe vera özünün içindeki potansiyel 75 den fazla aktif madde (vitaminler, enzimler, mineraller, şekerler, lignin, saponinler, salisilik asitler ve amino asitler gibi.) içermesiyle insanların dikkatini çekmiş, klinikte birçok hastalıkta denenmiş ve başarılı olduğu birçok patolojik (astım, artrit, candida, kronik yorgunluk sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, atonik kabızlık, lupus eritematozus, spor yaralanmaları, ülser, akne, psöriazis, egzema, yanık vs) durum tespit edilmiştir (41,42).

2.9.5. Soya yağı

Soya fasulyesi (*Glycine max*), anavatanı Çin ve Japonya gibi Doğu Asya ülkeleri olan soya bitkisi, 5 bin yıl öncesine kadar uzanan tarihi geçmişiyle o bölgede yaşayan insanların en önemli besin ve geçim kaynağı olmuştur. İlk defa ABD'ye 19. yüzyıl başında getirilip yetiştirilmekle birlikte ikinci dünya savaşı ile birlikte önem kazanmıştır (43).

İnsan sağlığına bilimsel olarak kanıtlanmış yararları ve 400'den fazla endüstriyel ürün yapımında kullanılması soyayı tarımsal ürünler arasında önemli kılmaktadır (43).

Dünya’da istatiksels olarak soya yağı (SY) en fazla üretilen ve tüketilen yağdır. Soya küspesi ise yem sanayisinde en fazla kullanılan hammaddedir (43).

Soya fasulyesinde bulunan besin değeri ile özel mineral ve vitaminler kısaca; protein, doymuş yağ asitleri, mono-poli doymamış yağ asitleri, karbonhidrat, lif, izoflavonlar, kalsiyum, demir, magnezyum, fosfor, potasyum, sodyum, çinko, bakır, manganez, selenyum, vitamin A, E, C, B1, B2, B3, B5, B6 ve folik asit olarak sıralayabiliriz (44).

Soya fasulyesinin en belirgin özelliği, yüksek izoflavon içeriğidir. Soya ürünlerinin sağlık üzerindeki etkileri 25 yıldan fazla araştırılmış olup her yıl 2000’den fazla soya ile ilişkin makale hakemli dergilerde yayımlanmaktadır (45).

Soya ve içerikleri birçok hastalık için; kalp ve damar hastalıkları, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, osteoporoz, postmenapozal semptomlar, kognitif fonksiyonlar ve tiroid fonksiyonları, meme kanseri, endometrium kanseri, prostat kanseri ve cilt hastalıkları üzerinde çalışılmış olup, yukarıda ismi geçen hastalıklar sadece bunların bir kısmı olup, bu hastalıklar üzerinde etkinlikleri ile ilgili olarak değişik sonuçlar alınmıştır (45).

FDA günde 25 gr soya proteini alınması halinde, bu protein yapısında bulunan liflerin kandaki kolesterol seviyesini düşürdüğünü, buna bağlı olarak kalp hastalıkları riskini azaltıldığını onaylamıştır (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan (Sayı:50442, Tarih: 16/03/2017) onay alındıktan sonra deneysel çalışma Haziran 2017 tarihinde İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde gerçekleştirildi. Araştırma süresince İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelere uyuldu.

3.2. DENEY HAYVANLARININ ÖZELLİKLERİ VE BAKIMI

Projede yaşları 10-12 haftalık, ortalama ağırlıkları 250 ± 25 gr olan 36 adet Wistar-Albino ırkı dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma boyunca, tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgü ile kapalı olan, fare veya sıçanlar için özel üretilmiş standart kafeslerde yaşatıldı. Sıçanlar kafeslere üçerli gruplar şeklinde konuldu. Kafeslerin tabanı daima kuru ağaç talaşı ile kaplı olacak şekilde tutuldu ve bu talaş iki günde bir kez değiştirildi. Sıçanlar, küçük deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yemi ve çeşme suyu ile beslendiler. Tüm sıçanlar 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda, 22°C oda ısısında tutuldular. Ameliyattan bir önceki gece aç olmaları sağlandı.

3.3. DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI

Tüm sıçanlar (n=36) her grupta 6 sıçan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=6): Sağ subtotal tiroidektomi+ BAPN

Grup 2 (n=6): Sağ subtotal tiroidektomi+ CT

Grup 3 (n=6): Sağ subtotal tiroidektomi+ ÇOY

Grup 4 (n=6): Sağ subtotal tiroidektomi+ AVY

Grup 5 (n=6): Sağ subtotal tiroidektomi+ SY

Grup 6 (n=6): Sağ subtotal tiroidektomi

Tablo 3: Evans'ın makroskopik adezyon sınıflaması (47)

Makroskopik adezyon sınıflaması
Grade 0: Adezyon yok
Grade 1: Spontan ayrılan adezyonlar
Grade 2: Traksiyonla ayrılan adezyonlar
Grade 3: Diseksiyonla ayrılan adezyonlar

Tablo 4: Mikroskopik histopatolojik sınıflama

Mikroskopik histopatolojik sınıflama
Grade 0: Yok
Grade 1: Hafif artış
Grade 2: Orta artış
Grade 3: Yaygın artış

3.4. ANESTEZİ TEKNİĞİ

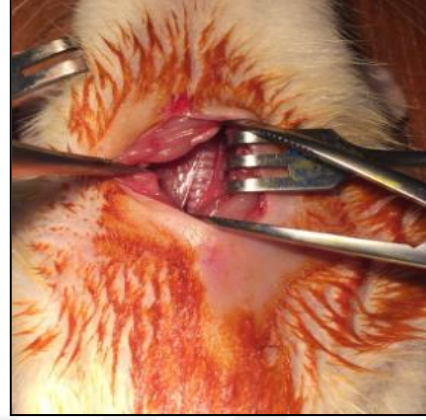
Tüm sıçanların anestezisi intraperitoneal 10 mg/kg dozda Ksilazine HCl (Rompun®, Bayer, Germany) ve 80 mg/kg dozda Ketamin HCl (Ketalar®, Pfizer, USA) injeksiyonu ile sağlandı.

3.5. CERRAHİ TEKNİK

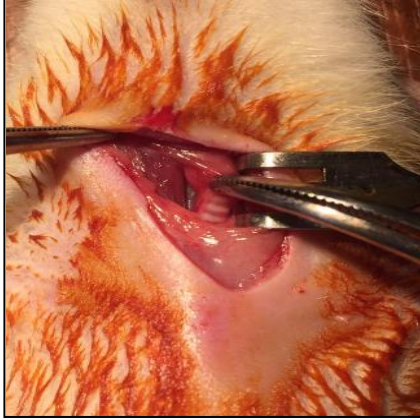
İnsizyonun uygulanacağı boyun bölgesi traş makinesi ile traş edildi, kesilen tüyler alandan tamamen uzaklaştırıldıktan sonra povidon iyod solusyonu ile antisepsi sağlandı. Ön boyun bölgesinde 2 cm longitudinal kesi yapıldıktan sonra submandibuler bezler hafif traksiyon ile aralandı ve strep kaslar iki yana ayrılarak trakea ve tirod lojuna ulaşıldı. Bipolar koter yardımı ile sağ subtotal tiroidektomi yapıldıktan sonra tiroidektomi lojuna antiadeziv olarak Grup 1 (n=6)'e ameliyat lojuna distile su yardımı hazırlanan 0.1 ml'de 300 mg/kg dozunda beta aminopropionitril monofumarat (Sigma Aldrich, USA), Grup 2 (n=6)'ye 0.1 ml Contractubex jel (Contractubex ®, Merz Co. Almanya), Grup 3 (n=6)'e 0.1 ml Nigella sativa türü saf çörek otu yağı, Grup 4 (n=6)'e 0.1 ml saf aloe vera yağı, Grup 5 (n=6)'e 0.1 ml saf soya yağı lokal olarak uygulandı. Kullanılan maddelerin ameliyat lojundaki tüm dokular ile temas etmesi sağlandı. Grup 6 (n=6)'ya ise sadece sağ subtotal tiroidektomi yapılarak loja herhangi bir madde uygulanmadı. Kaslar 4.0 vicryl yardımı ile 1 adet primer sütür ile yaklaştırıldı. Cilt 3.0 ipek sütür ile devamlı dikiş tekniği kullanılarak kapatıldı (Resim 1-12).



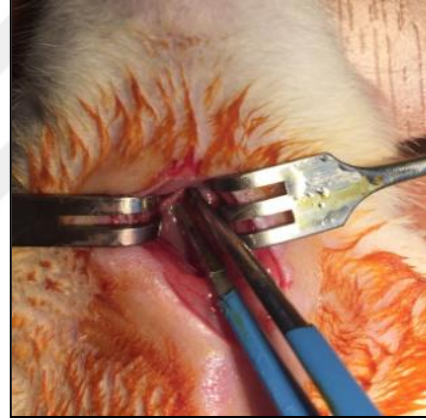
Resim 1: Cilt insizyonu



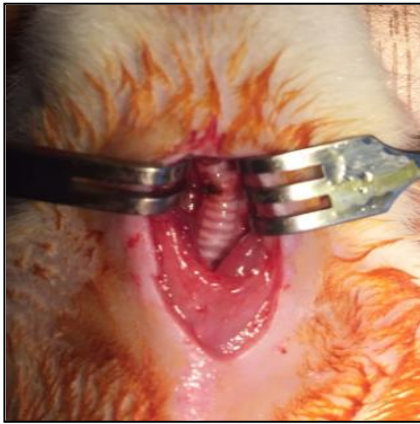
Resim 2: Strep kasların aralanması



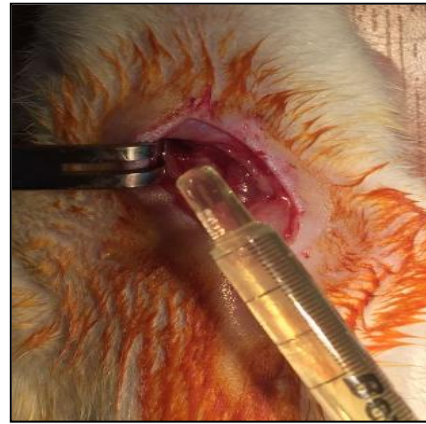
Resim 3: Trakea ve sağ tiroid lobu (hemostat ucu)



Resim 4: Bipolar koter ile sağ subtotal tiroidektomi yapılması



Resim 5: Sağ subtotal tiroidektominin bitmiş son hali



Resim 6: 0.1 ml madde loja lokal uygulanması



Resim 7: Cilt ipekle kapatılmış



Resim 8: Post op 14. gün



Resim 9: Skorlama için cilt eksizyonu (14. gün)



Resim 10: Submandibuler bezler ve strep kaslar izlenmekte (14. gün)



Resim 11: Piyenin kaslarla birlikte çıkarılması (14. gün)



Resim 12: Çıkarılmış patoloji piyesi (trakea, tiroid, kaslar)

3.6. SKORLAMA VE MATERYAL TOPLANMASI

Postoperatif 14. gün sıçanlar 200 mg/kg dozunda sodyum pentotal enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Operasyon loju tekrar açılarak operasyon bölgesindeki adezyonlar Evans'ın makroskopik adezyon sınıflamasına (47), Tablo 3'e uygun olarak grupları bilmeyen bir başka gözlemci cerrah tarafından makroskopik skorlaması yapıldı. Daha sonra ağız tabanından toraks girimine kadar ki farinx, özofagus, trakea ve tiroid çevre kaslar ile birlikte tek bir parça olarak rezeke edildi (Resim 12). Histopatolojik inceleme için formol içeren numarandırılmış plastik biyopsi kaplarına konuldu.

3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Materyaller %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisinde 24 saat tespit edildi. Elde edilen dokuların tamamı 2 mm kalınlığında enine kesilerek örneklendi. Rutin doku takibi işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Her olgudan 3-5 mikron kalınlığında 4 kesit hazırlandı. Kesitlerin iki tanesi Hematoksilen-Eozin, diğer iki tanesi Masson-Trikrom ile boyandı.

Preparatlar gruplardan habersiz bir patolog tarafından ışık mikroskobu ile incelendi. İnflamasyon (PMNL, lenfosit, histiosit), vasküler proliferasyon ve fibrozis (fibroblast, kollajen) ve yabancı cisim reaksiyonu varlığı (dev hücre) semikantitatif olarak, Tablo 4'e göre skorlandı (6). İnflamasyonun miktarı ve içeriği, vasküler proliferasyon miktarı Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde (Resim 13-15) fibrozis ve kollajen Masson-Trikrom boyalı kesitlerde değerlendirildi (Resim 16-18).

3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Tüm analizler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Cerrahi işlem sonrası 14 günlük takip ve bakım dönemi boyunca hiçbir denekte cerrahi alan enfeksiyonu, morbidite ve mortalite gözlenmedi.

BAPN grubunda makroskopik adezyon skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.015$). CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında makroskopik adezyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5: Gruplardaki sıçanların makroskopik adezyon skoru ve medyan değerleri

Grup	Makroskopi								Ort.±s.s.	Medya n	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	0	0,0%	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	1,00 ± 0,00	1	0,056 ^k
CT	0	0,0%	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	1,17 ± 0,41	1	
ÇOY	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	1,67 ± 0,52	2	
AVY	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	1,67 ± 0,52	2	
SY	0	0,0%	3	50,0%	3	50,0%	0	0,0%	1,50 ± 0,55	1,5	
Kontrol	0	0,0%	1	16,7%	5	83,3%	0	0,0%	1,83 ± 0,41	2	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Tablo 6: Grupların kendi aralarında makroskopik adzyon skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Makroskopi	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,317	0,065	0,065	0,180	0,015
CT		0,180	0,180	0,394	0,065
ÇOY			1,000	0,699	0,699
AVY				0,699	0,699
SY					0,394

CT grubunda PMNL inceleme skoru kontrol ve ÇOY grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,015$). BAPN, ÇOY, AVY ve SY gruplar arasında PMNL inceleme skoru anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7: Gruplardaki sıçanların PMNL inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	PMNL								Ort.±s.s.	Medya	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	0,17 ± 0,41	0	0,003 ^k
CT	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,00 ± 0,00	0	
ÇOY	1	16,7%	5	83,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,83 ± 0,41	1	
AVY	3	50,0%	3	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,50 ± 0,55	0,5	
SY	4	66,7%	1	16,7%	1	16,7%	0	0,0%	0,50 ± 0,84	0	
Kontrol	1	16,7%	5	83,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,83 ± 0,41	1	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Tablo 8: Grupların kendi aralarında PMNL inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

PMNL	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,317	0,065	0,394	0,589	0,065
CT		0,015	0,180	0,394	0,015
ÇOY			0,394	0,310	1,000
AVY				0,818	0,394
SY					0,310

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında lenfosit inceleme skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9: Gruplardaki sıçanların lenfosit inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	Lenfosit								Ort.±s.s.	Medya n	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	1	16,7%	5	83,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,83 ± 0,41	1	0,154 ^k
CT	0	0,0%	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	1,00 ± 0,00	1	
ÇOY	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	1,33 ± 0,52	1	
AVY	0	0,0%	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	1,17 ± 0,41	1	
SY	0	0,0%	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	1,00 ± 0,00	1	
Kontrol	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	1,33 ± 0,52	1	

^k Kruskal-wallis**Tablo 10:** Grupların kendi aralarında lenfosit inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Lenfosit	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,317	0,240	0,394	0,699	0,240
CT		0,394	0,699	1,000	0,394
ÇOY			0,699	0,394	1,000
AVY				0,699	0,699
SY					0,394

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında histiosit inceleme skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11: Gruplardaki sıçanların histiosit inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	Histiosit								Ort.±s.s.	Medya n	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	1	16,7%	2	33,3%	3	50,0%	0	0,0%	1,33 ± 0,82	1,5	0,426 ^k
CT	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%	0	0,0%	1,00 ± 0,89	1	
ÇOY	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	0	0,0%	0,67 ± 0,82	0,5	
AVY	1	16,7%	1	16,7%	3	50,0%	1	16,7%	1,67 ± 1,03	2	
SY	1	16,7%	4	66,7%	1	16,7%	0	0,0%	1,00 ± 0,63	1	
Kontrol	1	16,7%	2	33,3%	3	50,0%	0	0,0%	1,33 ± 0,82	1,5	

^k Kruskal-wallis

Tablo 12: Grupların kendi aralarında histiosit inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Histiosit	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,495	0,240	0,589	0,485	1,000
CT		0,589	0,310	1,000	0,589
ÇOY			0,132	0,485	0,240
AVY				0,240	0,589
SY					0,485

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında fibroblast inceleme skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 13 ve 14).

Tablo 13: Gruplardaki sıçanların fibroblast inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	Fibroblast								Ort.±s.s.	Medya	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	1	16,7%	3	50,0%	2	33,3%	0	0,0%	1,17 ± 0,75	1	0,230 ^k
CT	0	0,0%	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	1,17 ± 0,41	1	
ÇOY	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	1,33 ± 0,52	1	
AVY	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	1,67 ± 0,52	2	
SY	0	0,0%	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	1,00 ± 0,00	1	
Kontrol	0	0,0%	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	1,67 ± 0,82	1,5	

^k Kruskal-wallis

Tablo 14: Grupların kendi aralarında fibroblast inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Fibroblast	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,923	0,818	0,310	0,699	0,394
CT		0,699	0,180	0,699	0,310
ÇOY			0,394	0,394	0,589
AVY				0,065	0,937
SY					0,180

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında kollajen inceleme skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 15 ve 16).

Tablo 15: Gruplardaki sıçanların kollajen inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	Kollajen								Ort.±s.s.	Medya n	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	0	0,0%	0,67 ± 0,52	1	0,116 ^k
CT	0	0,0%	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	1,00 ± 0,00	1	
ÇOY	1	16,7%	4	66,7%	1	16,7%	0	0,0%	1,00 ± 0,63	1	
AVY	0	0,0%	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	1,17 ± 0,41	1	
SY	1	16,7%	5	83,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,83 ± 0,41	1	
Kontrol	0	0,0%	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	1,67 ± 0,82	1,5	

^k Kruskal-wallis**Tablo 16:** Grupların kendi aralarında kollajen inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Kollajen	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,138	0,485	0,240	0,699	0,065
CT		1,000	0,699	0,699	0,180
ÇOY			0,699	0,699	0,240
AVY				0,394	0,310
SY					0,093

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında vasküler proliferasyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17: Gruplardaki sıçanların vasküler proliferasyon inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	Vasküler proliferasyon								Ort.±s.s.	Medya n	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	1,33 ± 0,52	1	0,245 ^k
CT	0	0,0%	6	100%	0	0,0%	0	0,0%	1,00 ± 0,00	1	
ÇOY	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	1,67 ± 0,52	2	
AVY	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	1,67 ± 0,52	2	
SY	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	1,33 ± 0,52	1	
Kontrol	0	0,0%	3	50,0%	1	16,7%	2	33,3%	1,83 ± 0,98	1,5	

^k Kruskal-wallis

Tablo 18: Grupların kendi aralarında vasküler proliferasyon inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Vasküler proliferasyon	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	0,138	0,394	0,394	1,000	0,485
CT		0,065	0,065	0,394	0,180
ÇOY			1,000	0,394	0,937
AVY				0,394	0,937
SY					0,485

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY grubu ile kontrol grubu arasında yabancı cisim reaksiyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 19 ve 20).

Tablo 19: Gruplardaki sıçanların yabancı cisim reaksiyonu inceleme skoru ve medyan değerleri

Grup	Yabancı cisim reaksiyonu								Ort.±s.s.	Medya n	p
	Yok		Hafif		Orta		Yaygın				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
BAPN	1	16,7%	4	66,7%	1	16,7%	0	0,0%	1,00 ± 0,63	1	0,165 ^k
CT	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%	0	0,0%	1,00 ± 0,89	1	
ÇOY	3	50,0%	1	16,7%	2	33,3%	0	0,0%	0,83 ± 0,98	0,5	
AVY	1	16,7%	1	16,7%	3	50,0%	1	16,7%	1,67 ± 1,03	2	
SY	2	33,3%	3	50,0%	1	16,7%	0	0,0%	0,83 ± 0,75	1	
Kontrol	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	0	0,0%	0,67 ± 0,82	0,5	

^k Kruskal-wallis

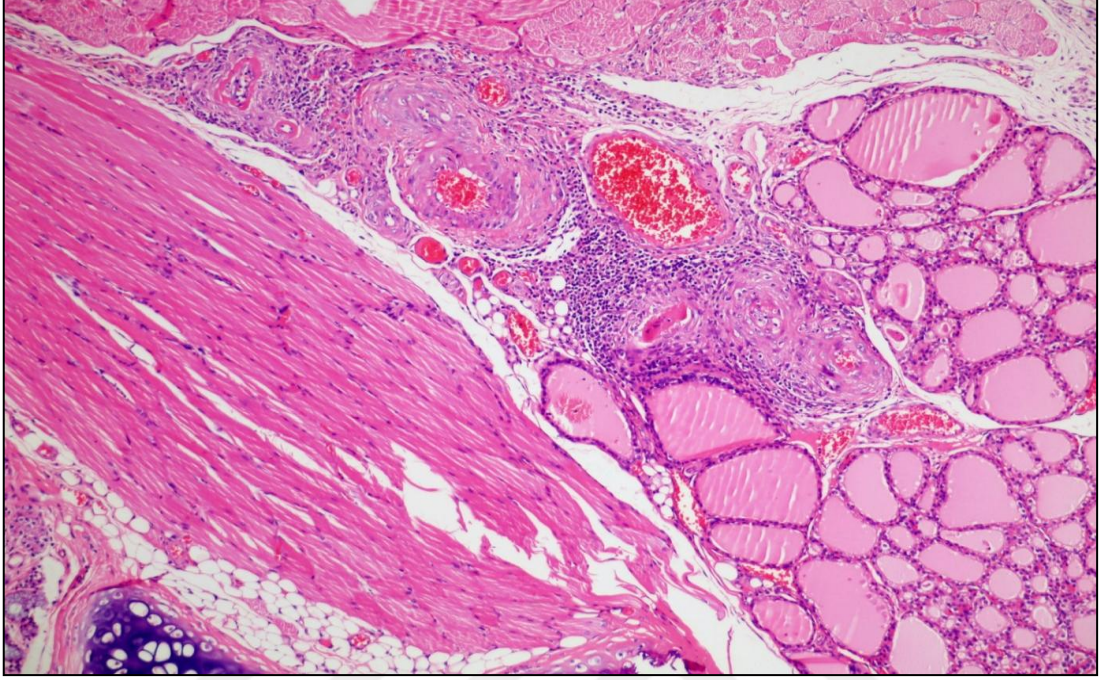
Tablo 20: Grupların kendi aralarında yabancı cisim reaksiyonu inceleme skoruna göre karşılaştırılmış p değerleri

Yabancı cisim reaksiyonu	CT	ÇOY	AVY	SY	Kontrol
BAPN	1,000	0,699	0,240	0,699	0,485
CT		0,818	0,310	0,818	0,589
ÇOY			0,240	0,937	0,818
AVY				0,180	0,132
SY					0,699

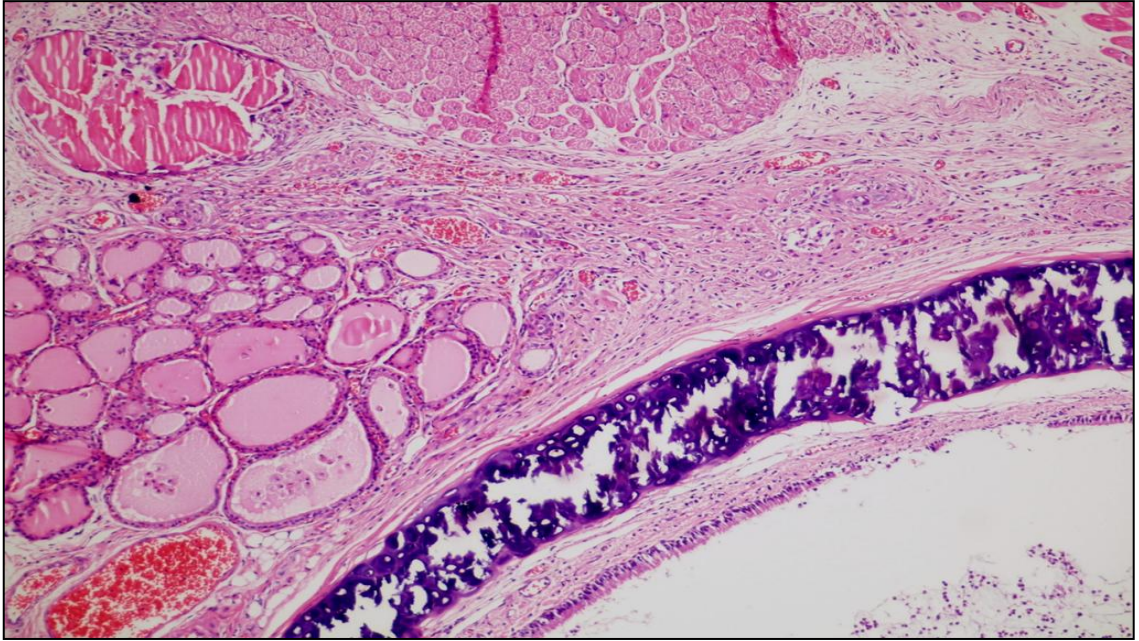
CT grubu ile kontrol grubunun makroskopik ve histopatolojik skorları projeksiyon yapılarak denek sayısı 2 katına (n=12) çıkarıldığında; makroskopik skoru, PMNL, kollajen ve vasküler proliferasyon inceleme skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21: CT grubu ile kontrol grubunun makroskopik ve histopatolojik skorlarının projeksiyon sonrası karşılaştırılmış değerleri

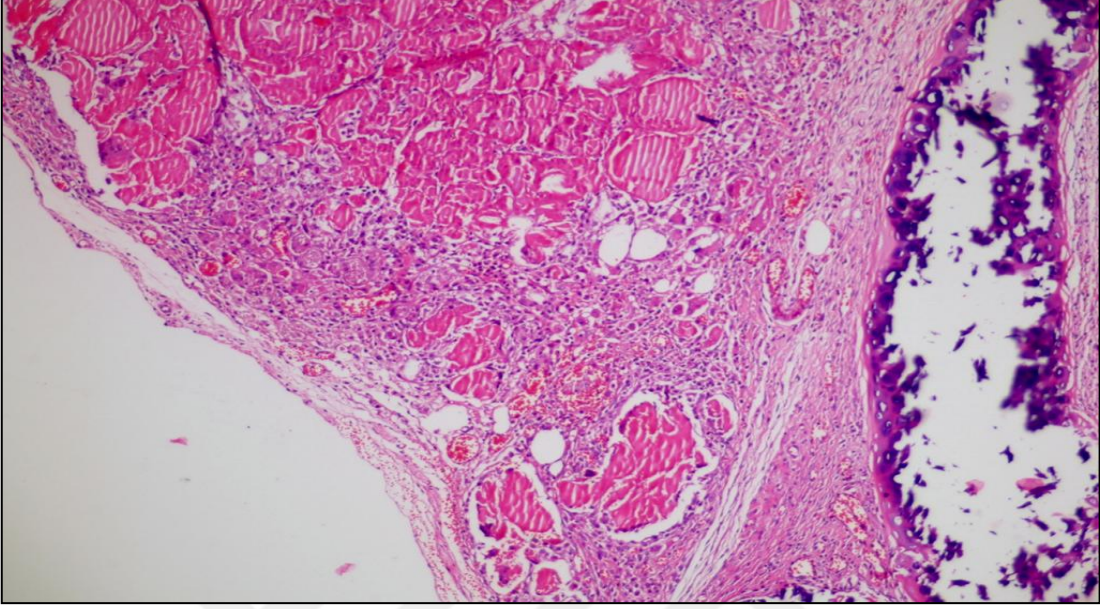
	PMNL	Lenfosit	Histiosit	Fibroblast	Kollajen	Vasküler proliferasyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Makroskopi
p	0,000	0,178	0,324	0,143	0,039	0,039	0,378	0,005



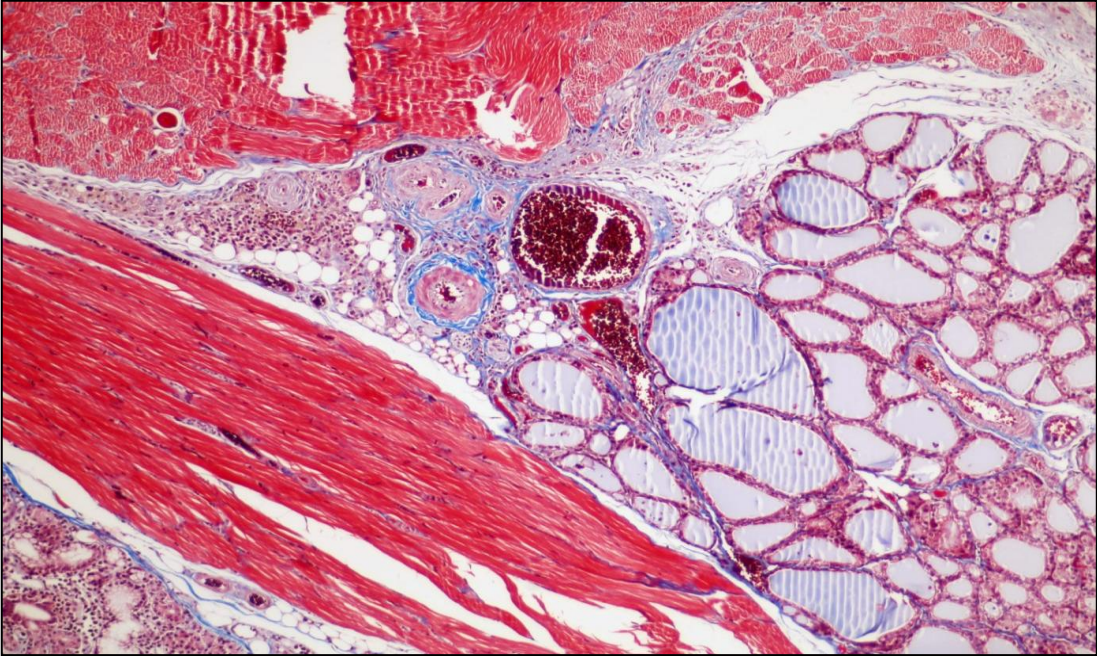
Resim 13: Rezeksiyon alanında orta derecede inflamasyon, vasküler proliferasyon, fibrozis ve kollajen lifleri izlenmektedir (ÇOY grubundan, Hematoksilen - Eozin x100)



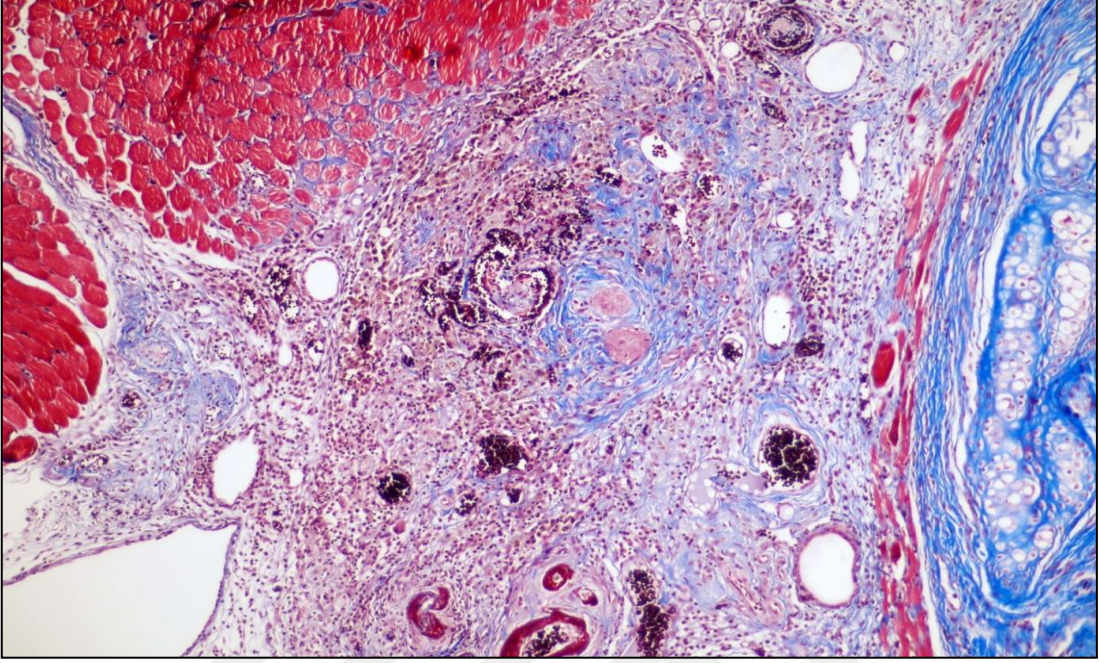
Resim 14: Rezeksiyon alanında hafif inflamasyon, orta derecede vasküler proliferasyon, yabancı cisim, yabancı cisim reaksiyonu, hafif derecede fibrozis izlenmektedir (SY grubundan, Hematoksilen - Eozin x100)



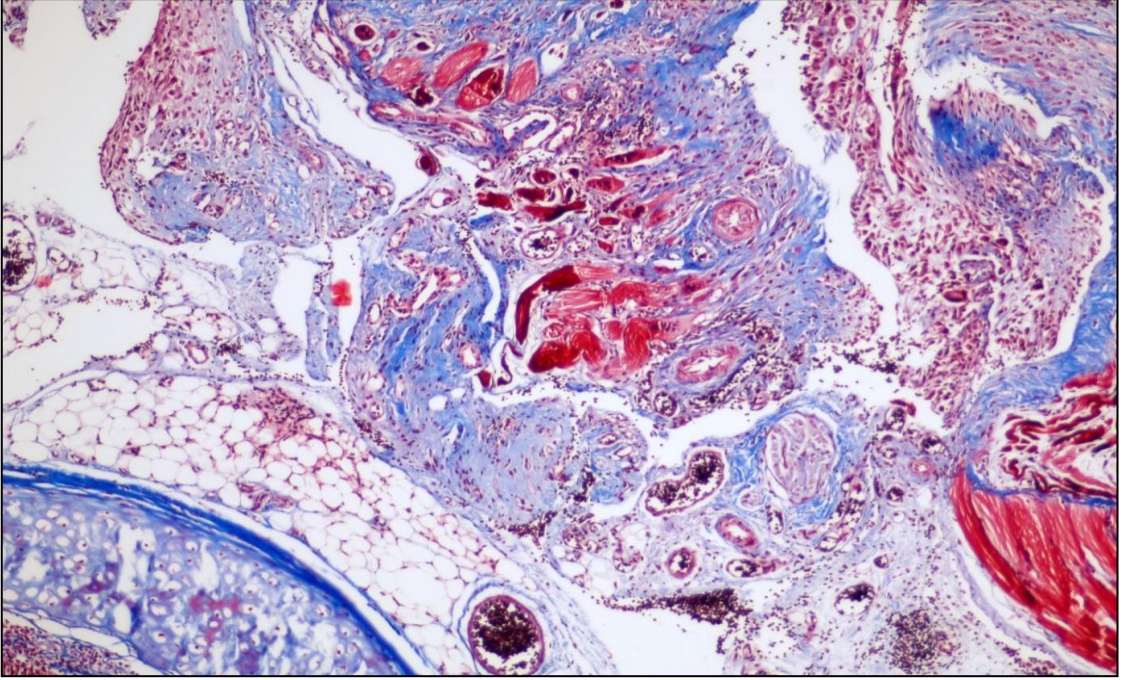
Resim 15: Orta derecede inflamasyon ve vasküler proliferasyon , hafif derecede fibrozis, yabancı cisim ve çevresinde yabancı cisim tipi histiositik dev hücreler içeren yaygın derecede yabancı cisim reaksiyonu izlenmektedir (AVY grubundan, Hematoksilen - Eozin x 100)



Resim 16: Damar çevresinde hafif derecede fibrozis ve kollajen lifleri (koyu mavi boya) izlenmektedir (BAPN grubundan, Masson - Trikrom x 100)



Resim 17: Damar çevresinde orta derecede fibrozis, kollajen lifleri (mavi boyanan) ve vasküler proliferasyon izlenmektedir (CT grubundan, Masson - Trikrom x 100)



Resim 18: Rezeksiyon alanında yaygın derecede fibrozis ve kollajen lifleri (mavi boya) izlenmektedir (Kontrol grubundan, Masson - Ttrikrom x 100)

5. TARTIŞMA

İkincil tiroid cerrahisinde, birincil ameliyattan kaynaklanan skarlaşma, ödem ve doku parçalanması sonucu oluşan anatomik yapılardaki değişiklik nedeniyle komplikasyonların görülme sıklığı artar (48).

Birincil ve ikincil tiroid cerrahisi sonucunda gelişen komplikasyonlardan en önemlileri RLN hasarı ve hipoparatiroidizmdir. İngiliz Endokrin ve Tiroid Cerrahları Birliği, 2009 yılında yayınladıkları bir çalışmada birincil tiroid cerrahisine kıyasla ikincil tiroid cerrahisinde kalıcı RLN hasarınının 3 kat, kalıcı hipoparatiroidizmin ise 2 kat arttığını bildirmişlerdir (49).

Vaiman ve ark. yaptıkları bir çalışmada tiroidektomi yapılan hastaların %12,3'üne tamamlayıcı tiroidektomi gerekmiş ve ikincil cerrahi sonrası komplikasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (4). Bundan dolayı özellikle ikincil tiroid cerrahisi adayı olabilecek hastalarda adezyonların engellenmesi önemlidir.

Antiadeziv bariyer kullanımı ile bu komplikasyon oranları azaltılabilir. Literatürde tiroidektomi sonrası adezyonları önleme ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma mevcut olup, bu konuda veriler halen yetersizdir (6-9).

Çalışmada ÇOY, AVY ve SY kullanmamızın sebepleri; bunların antioksidan, antienflamatuvar ve analjezik etkilerinin olması (36,41,45), kolay temin edilebilir olmaları, fiyatlarının ucuz olması, kullanım kolaylıkları ve günlük pratikte bunların

insanlar tarafından sık olarak tüketilmelerinin yanısıra lipofilik özelliklerinden faydalanarak dokular arasında bir bariyer fonksiyonu görerek adezyonu önleyebilme potansiyelerinin öngörülmesi idi. CT'nin ise skar dokusunu nemlendirerek, skarlar ve keloidler üzerinde iyileştirici etkilerinin gösterilmiş olması, bağ dokusu bileşenlerini (proteoglikanları, kollajen) durdurarak, inflamasyon ve fibroblast proliferasyonunu azaltması, antibakteriyel ve fibrinolitik özelliklerinin olması idi (50,51).

BAPN, lizil oksidaz enziminin aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesi sonucu zayıf bir kollajen yapısı oluşturması (26,52) ve teorik olarak cerrahi sonrası adezyonu doz bağımlı olarak azaltmamıza yardımcı olabilme potansiyeli nedeniyle kullanıldı.

BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY adezyon etkinliği ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (64,66-69).

BAPN'nin 1950 yılından beri birçok deneysel hayvan modelinde ve insan üzerinde yapılmış çalışmaları mevcuttur. BAPN deneysel hayvan çalışmalarında akciğer fibrozisi (53), özofageal striktür (54) ve koroziv yanıklar (55), subglottik stenoz (56), tendon adezyonu (57), spinal kord transeksiyonu (58), kolon anastomozu (59) ve kontraktür (60) gibi modeller üzerinde denenmiş ve etkili olduğu gösterilmiştir. İnsan denekler üzerinde 1967 yılında yapılan bir çalışmada BAPN'in skleroderma hastalarının tedavisinde etkili olmadığı ancak düşük toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (61).

BAPN'in teratojen etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda BAPN'in maternal kullanımı prematüre sıçan yavrularında cantrell-sequence-anterior torakoabdominal defekte yol açtığı gösterilmiştir (62). Hamsterlerde oral yoldan uygulanan BAPN'nin 2500 mg/kg/gün dozunda teratojen etkisi olduğu, bu etkinin flavonoid beta-hydroxyethylrutoside ile inhibe edildiği gösterilmiştir (63).

Yakın zamanda yayınlanmış bir deneysel fare çalışmasında karbon nano tübüller ile batın içi adezyon modeli oluşturulduktan sonra 1 hafta boyunca her gün yaklaşık 1 gr/kg dozunda BAPN intraperitoneal uygulanmış; ışık ve elektron mikroskopi incelemelerinde granülom kalınlığı ve kollajen boyanma miktarını kontrol grubuna göre

%90'dan fazla azalttığı, ayrıca BAPN'nin kollajenin dizilişini bozduğu ve kalınlığını azalttığı tespit edilmiştir (64).

Çalışmamızda 300 mg/kg dozunda lokal olarak tek doz uygulama ile makroskopik olarak adezyonu azalttığı görülen BAPN'nin histopatolojik inceleme sonuçlarının istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamaması, denek sayısının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

CT'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte deneysel çalışmalar fibroblastları inhibe ettiğini göstermektedir (65).

CT ile yapılmış bir deneysel çalışmada, bir grupta batın içi adezyon modeli oluşturulduktan sonra lokal tek doz CT uygulanmış. İkinci bir gruba ise batın içinde aynı şekilde adezyon oluşturulmuş ve sadece 7. günde peritoneal boşluğa CT uygulanmış. CT'in ikinci grupta hem makroskopik olarak hem de histopatolojik incelemede adezyonu istatistiksel olarak azalttığı bulunmuştur (66).

Bu çalışmada CT'nin erken dönemde oluşmuş olan postoperatif intraabdominal adezyonu azalttığı, ancak bizim çalışmamızla uyumlu olarak tek doz intraoperatif uygulamanın adezyonu önlemede etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesine ($p=0,065$) rağmen CT uygulamasının makroskopik olarak kontrol grubuna göre ikincil operasyonu kolaylaştırdığını gözlemledik. Denek sayısının düşük olmasının sonuçlarımızı etkilediğini, özellikle CT grubunda sonucu değiştirebileceğini düşünmekteyiz (Tablo 21).

Sahbaz A ve ark. ÇOY ile sıçan üzerinde yaptıkları deneysel batın içi adezyon çalışmasında, ÇOY'nin postoperatif adezyonu hem makroskopik olarak hem de histopatolojik incelemede istatistiksel olarak azalttığını bulmuştur (67).

Bizim çalışmamızda ise ÇOY grubunda hem makroskopik olarak hem de histopatolojik incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik.

Aysan ve ark. sıçan üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada, bir grupta batın içi adezyon modeli oluşturulduktan sonra lokal tek doz aloe vera jel uygulanmış. İkinci bir gruptaki sıçanların batın içi önce aloe vera jel ile kaplanmış, hemen ardından aynı şekilde adezyon modeli oluşturulmuş. Aloe vera jelin ikinci grupta hem makroskopik olarak hem de histopatolojik incelemede adezyonu istatistiksel olarak azalttığını bulmuştur (68).

Batın içi bu deneysel çalışmada aloe vera jeli kullanılmış olup biz ise çalışmamızda aloe vera yağı kullandık. Her iki çalışmanın sonuçlarının uyumlu olduğu, işlemten hemen sonra aloe vera jeli veya yağı uygulanmasının adezyonu azaltmadığı görüldü.

Aysan ve ark. sıçan üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada, bir grupta batın içi adezyon modeli oluşturulduktan sonra lokal tek doz SY uygulanmış. İkinci bir gruba ise sıçanların batın içi önce SY ile kaplanmış, akabinde aynı şekilde adezyon modeli oluşturulmuş. SY'nin ikinci grupta hem makroskopik olarak hem de histopatolojik incelemede adezyonu istatistiksel olarak azalttığını bulmuştur (69).

Bu deneysel çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu, cerrahi işlemten hemen sonra SY uygulanması ile hem makroskopik olarak hem de histopatolojik incelemede adezyonu azaltmadığı görüldü.

Literatürü incelediğimizde BAPN, CT, ÇOY, AVY ve SY ile yapılmış, bu maddelerin tirodektomi sonrası adezyonu önlemedeki etkinliklerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Fakat cerrahi işlem yapılan tiroid bezi bölgesi ile periton dokusunun fiziksel ve histolojik farklılıklarından ötürü kullandığımız ajanların adezyon etkinliklerinin farklı olabileceğini de göz önünde bulundurarak bu maddeler kullanıldı.

Bu çalışmadaki kısıtlılıklarımız; hayvan çalışması olduğundan denek sayısının kısıtlı tutulması, kısa takip süresi yani postoperatif 14 günlük süre içinde yara iyileşmesinin aşamaları olan maturasyon ve yeniden yapılanmanın son halini alamamış olması dolayısı ile ilerleyen zamanlarda değişik sonuçlar alınabilecek olması, kullanılan ajanların maksimum adezyon etkinlikleri için optimal surenin bilinmiyor olması, adezyonun histopatolojik incelemesinde hangi kriterlerin baz alınması gerektiği ile ilgili konsensus olmaması, adezyonun şiddetini belirleyecek validasyon kriterlerinin olmaması, histopatolojik ve makroskopik inceleme için kullandığımız kriterlerin skorlanmasının semikantitatif yapılmasıdır.

Adezyon daha çok cerrahın makroskopik gözlemi olduğundan makroskopik skorun anlamlı olmasının cerrahi adezyon çalışmalarında daha önemli olduğu ve bundan dolayı makroskopik olarak adezyonu azalttığı gösterilen BAPN'in antiadeziv bir madde olarak kullanılabilir olması umut vericidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda CT, ÇOY, AVY ve SY'nin makroskopik ve histopatolojik olarak adezyonu engellemede veya azaltmada etkinlikleri gösterilemedi. Makroskopik olarak adezyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltan BAPN, özellikle ikincil tiroid cerrahi adayı olabilecek riskli hastalarda cerrahi sonrası adezyonları azaltarak komplikasyon oranını düşürebilir.

Cerrahi işlem uygulanan anatomik bölgenin, gerek boyun ve paratiroid cerrahisi ile benzerliği ve gerekse bunların da ikincil cerrahi gerektirebilmesi ve komplikasyonlarının benzer olmasından dolayı bu çalışmada etkinliği ortaya konan BAPN'nin boyun ve paratiroid cerrahilerinde de kullanımı mümkün olabilir. Bu sonuçları destekleyecek ve klinik uygulamalara yön verecek daha geniş kapsamlı deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC ve ark. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. J Am Coll Surg. 1998;186(1):1-9.
2. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C ve ark. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg 2001; 18: 260-273.
3. Barbul A, Efron DT, Kavalukas SL. Wound healing. Ed: Brunicaardi FC, Schwartz Principles of Surgery. 10. baskı. McGraw-Hill Education. New York. 2015:241-266.
4. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. Surg Today. 2010; 40:114-8.
5. David B. Wilson, Edgar D. Staren, Richard A. Thyroid reoperations: Indications and risks. Am Surg 1998;64: 674–679.
6. Yigit O, Uslu Coskun B, Coskun H, Yilmaz B ve ark. Efficacy of anti-adhesive barriers in secondary thyroidectomy: an experimental study. Laryngoscope. 2004;114:1668-73.
7. Idiz O, Aysan E, Firat D, Ersoy YE ve ark. Efficacy of glycerol and flax seed oil as anti-adhesive barriers after thyroidectomy. Med Sci Monit. 2014; 20:1090-4.
8. Cipe G, Köksal HM, Yıldırım S, Celayir MF ve ark. Efficacy of hyaluronic acid - carboxymethyl cellulose membrane (Seprafilm®) and polylactic acid barrier film (Surgiwrap™) for the prevention of adhesions after thyroid surgery: an experimental model. Turk J Med Sci 2011; 41: 73-79.
9. Park WS, Chung YS, Lee KE, Kim HY ve ark. Anti-adhesive effect and safety of sodium hyaluronate and sodium carboxymethyl cellulose solution in thyroid surgery. Asian J Surg. 2010; 33:25-30.
10. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal ed: Brunicaardi FC. Schwartz Principles of Surgery. 8. baskı. McGraw-Hill Education. New York. 2005:1395-470.
11. Değerli Ü. Tiroid hastalıkları. Ed: Değerli Ü. Genel cerrahi. İstanbul. Güneş Tıp Kitapevi; 2.baskı.1996.s:5-25.

12. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. Ed: Brunnicardi FC, Schwartz Principles of Surgery. 10. baskı. McGraw-Hill Education. New York. 2015:1521-590.
13. Vellar ID. Thomas Peel Dunhill: Pioneer thyroid surgeon. Aust NZ JSurg 1999; 69: 375–387.
14. Delbridge L. The evolution of surgical technique. ANZ J Surg 2003; 73:761-768.
15. Hanks JB. Thyroid, Ed. Townsend CM, Sabiston Textbook of Surgery. 17. baskı. WB Saunders Comp, Philadelphia; 2010:947-983.
16. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroidglands In: Clark OH, Duh QY editors. Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia. 1997; 8-14.
17. John E. HALL, Ph. D. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 12. baskı Elsevier Limited, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington OX15 1GB United Kingdom, 2011.
18. Demirer S. Tiroidektomi Komplikasyonları. Türkiye Klinikleri J Surg MedSci 2005; 1: 71 – 76.
19. Leong M, Philips LG. Wound healing, Ed. Townsend CM, Sabiston Textbook of Surgery. 17. baskı. WB Saunders Comp, Philadelphia; 2010:183-207.
20. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA ve ark. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. Fertil Steril. 1996; 66:1018-22.
21. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Palade M ve ark. Reoperations of the thyroid gland. Chirurgia. 2007; 102:297-302.
22. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. New York. Springer-Verlag; 2000. pp. 379–399.
23. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol 2011; 17: 4545-4553.
24. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. Eur J Surg Suppl. 1997;(577):32–39.
25. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: experimental model. ANZ J Surg 2005; 75: 322-5.
26. Narayan RKJ, Getacheu A, Jadhav A. Genetic manipulation of biosynthesis of beta-N oxalyl-L-x-p di amino propionic acid (BOAA). In: L sativus: Problems, Progress and Prospectus, L sativus and Human Lathyrism. Abstract in Second International Colloquium.1993; 10-12, 29.
27. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/a3134?lang=en®ion=TR>. (E.T:08/12/2017).
28. <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/16/contractubex-100-gr-jel>.(E.T:08/12/2017).

29. Hosnuter M, Payasli C, Isikdemr A, Tekerekoglu B. The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars. *J WoundCare* 2007; 16:251.
30. Ho WS, Ying SY, Chan PC, Chan HH. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: A prospective, randomized controlled trial. *Dermatol Surg* 2006;32(7):891-6.
31. Karagoz H, Yuksel F, Ulkur E, Evinc R. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin fort treatment of postburn hypertrophic scars. *Burns*. 2009; 35(8):1097-103.
32. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17: 299–305.
33. Al-Ali A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, Shaikh NA. Oral and intraperitoneal LD₅₀ of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(2):25–27.
34. Nasr SH. *Avicenna, Ibn Sina Canon of Medicine, al-Qanun fi'l-Tibb*. Volume 1. USA: Great Books of the Islamic World, Kazi Publications; 2008.
35. Takruri HRH, Dameh MAE. Study of the nutritional value of black cumin seeds (*N. sativa* L.). *J Science of Food and Agriculture* 1998; 76: 404-10.
36. Houghton PJ, Zarka R, Delasheras B, Hoult JRS ve ark. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived timokinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid-peroxidation. *Planta Medica* 1995; 61: 33-36.
37. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B ve ark. Biochemical effects of *Nigella sativa* L. seeds in diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2006; 44 (9): 745-8.
38. Mabrouk GM, Moselhy SS, Zohny SF, Ali EM ve ark. Inhibition of methylnitrosourea (MNU)-induced oxidative stress and carcinogenesis by orally administered bee honey and *Nigella* grains in Sprague Dawley rats. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 21: 341-6.
39. Gendy E, Hessien M, Abdel Salamm I, Moradm MEL ve ark. Evaluation of the Possible Antioxidant Effects of Soybean and *Nigella sativa* During Experimental Hepatocarcinogenesis by Nitrosamine Precursors *Turkish J Biochem* 2007; 32 (1):5-11.
40. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999;49(447):823–8.
41. Townsend J. *Aloe vera. The UK Reference Guide to Complementary Medicine*. London: Chartwell House Publishing. 1998.
42. Atherton P. Aloe vera revisited. *Br J Phytotherapy*. 1998; 4:176–183.
43. Öner T. Soya sektör raporu, İstanbul Ticaret Odası, (2006). www.ito.org.tr/Dokuman/Sektor/1-84.pdf.
44. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28. Version Current: September 2015. <http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/ndl>.

45. Messina M, Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*. 2016; 24:8(12).
46. Food labeling: Health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. *Fed. Regist.* 1999, 64, 57700–57733.
47. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N ve ark. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229–232.
48. Calò PG, Pisano G, Medas F, Tatti A ve ark. Risk factors in reoperative thyroid surgery for recurrent goitre: our experience. *G Chir.* 2012; 33:335–338.
49. Vasica G, O'Neill CJ, Sidhu SB, Sywak MS ve ark. Reoperative surgery for bilateral multinodular goitre in the era of total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2012; 99:688–692.
50. Willital, G.H, Heine, H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14:5- 6, 193-202.
51. Jackson BA, Shelton AJ. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol Surg.* 1999; 25(4):267-9.
52. Hoffman DL, Owen JA, Chvapil M. Healing of Skin Incision Wounds Treated with Topically Applied BAPN Free Base in the Rat. *Exp Mol Pathol.* 1983; 39: 154±162.
53. Ledwozyw A. The effect of beta-aminopropionitrile on bleomycin-induced lung injury in rats. *Acta Physiol Hung.* 1995; 83:91–99.
54. Thompson JN. Corrosive esophageal injuries. II. An investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model. *Laryngoscope.* 1987; 97:1191–202.
55. Açıkşarı K, Yanar HT, Hepgul G. Ozucelik D ve ark. The Effect of Beta-Aminopropionitrile and Prednisolone on the prevention of fibrosis in alkali esophageal burns: an experimental study. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013: 574260.
56. Doolin EJ, Tsuno K, Strande LF, Santos MC. Pharmacologic inhibition of collagen in an experimental model of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107:275-279.
57. Craver JM, Madden JW, Peacock EE Jr. Biological control of physical properties of tendon adhesions: effect of betaaminopropionitrile in chickens. *Ann Surg.* 1968; 167:697–704.
58. Gilad GM, Gilad VH. Beta-aminopropionitrile treatment can accelerate recovery of mice after spinal cord injury. *Eur J Pharmacol.* 2001; 430:69–72.
59. Bulut T, Bilsel Y, Yanar H, Yamaner S ve ark. The effects of beta-aminopropionitrile on colonic anastomosis in rats. *J Invest Surg.* 2004; 17(4):211-9.
60. Joseph HL, Roisen FJ, Anderson GL, Barker JH ve ark. Inhibition of wound contraction with locally injected lathyrogenic drugs. *Am J Surg.* 1997; 174(3): 347-50.

61. Keiser HR, Sjoerdsma A. Studies on b-aminopropionitrile in patients with scleroderma. *Clin Pharmacol Ther.* 1967;8:593–602.
62. Dembinski J, Heyl W, Steidal K, Hermanss B ve ark. The Cantrell- sequence: A result of maternal exposure to aminopropionitriles. *Am J Perinatol.* 1997;14(9): 567-571.
63. Joneja MG, Wiley MJ. Inhibition of beta- aminopropionitrile- induced skeletal teratogenesis by the flavonoid beta- hydroxyethylrutosides in hamster fetuses. *Teratology.* 1989; 26(1): 59-63.
64. Harlow CR, Wu X, Van Deemter M, Gardiner F ve ark. Targeting lysyl oxidase reduces peritoneal fibrosis. *PLoS One.* 2017; 11;12(8).
65. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: Evidence-based therapies, Standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg.*2007;31(5):468-92.
66. Aysan E, Bektas H, Sari S, Ersoz F ve ark. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion. *Journal of Surgical Research. J Surg Res.* 2010;164(2):193-7.
67. Sahbaz A, Ersan F, Aydin S. Effect of *Nigella sativa* oil on postoperative peritoneal adhesion formation, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 2: 532–537.
68. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, Sari S ve ark. A new approach to postoperative peritoneal adhesions: Prevention of peritoneal trauma by aloe vera gel *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149(2):195-8.
69. Aysan E, Bektas H, Kaygusuz A, Huq GE. A new approach for decreasing postoperative peritoneal adhesions: preventing peritoneal trauma with soybean oil. *J Invest Surg.* 2009;22(4):275-80.