



T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDE İNTRAPERİTONEAL SİNOVYAL SIVI,
BAL, PROPOLİS, VİTAMİN E ve ZEYTİNYAĞININ
ETKİNLİĞİ**

Dr. Erman YEKENKURUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2020



T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**POSTOPERATİF PERİTONEAL ADEZYONLARIN
ÖNLENMESİNDE İNTRAPERİTONEAL SİNOVYAL SIVI,
BAL, PROPOLİS, VİTAMİN E ve ZEYTİNYAĞININ
ETKİNLİĞİ**

Dr. Erman YEKENKURUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Sami DOĞAN

DÜZCE-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini geniş bir hoşgörüsüyle aktaran, her konuda desteğini esirgemeyen, değerli hocam, Prof.Dr. Mevlüt PEHLİVAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleriyle beni aydınlatan, mesleki tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman bana destek olan, değerli hocalarım, Prof. Dr. Emin Sami GÜRLEYİK'e, Prof. Dr. Ertuğrul ERTAŞ'a, Prof. Dr. Mehmet YAŞAR'a, Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN'a, Doç. Dr. Kemal PEKER'e, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fuat ÇETİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki becerimin gelişmesinde etkili olan, değerli hocam, tez danışmanım, Dr. Öğr. Üyesi Sami DOĞAN'a,

Tez çalışmalarım sırasında verilerimin istatistiksel değerlendirmesine katkıda bulunan, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a, patolojik değerlendirmelerde katkı sağlayan Doç. Dr. Mehmet GAMSIZKAN'a, biyokimyasal incelemelerde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Merve ALPAY'a; ayrıca yaptığım rotasyonlar süresince eğitimime katkıda bulunan diğer anabilim dallarındaki tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezin yazılma aşamasında her türlü desteğini ve yardımını esirgemeyen, her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Dilek YEKENKURUL'a,

Her zaman benim yanımda olan, her konuda bana destek olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan değerli annem Pervin YEKENKURUL ve babam Mehmet YEKENKURUL'a ve kızlarıma

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Erman YEKENKURUL

Haziran 2020

ÖZET

Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde İntraperitoneal Sinovyal Sıvı, Bal, Propolis, Vitamin E ve Zeytinyağının Etkinliği

Cerrahi tekniklerin geliştiği modern hayatta dahi birçok komplikasyona ve maliyete sebep olması açısından, postoperatif adezyonlar önemini koruyan bir sorundur. Bu çalışma; ratlar üzerinde postoperatif peritoneal adezyonları engellemek için sinovyal sıvı, bal, propolis, vitamin E ve zeytinyağının intraperitoneal olarak uygulanmış olduğu deneysel bir çalışmadır.

Çalışmamızda her grupta yedi ratın olduğu yedi grup oluşturulmuştur. **Grup 1:** kontrol grubu; **grup 2:** sinovyal sıvı, **grup 3:** bal, **grup 4:** propolis, **grup 5:** vitamin E, **grup 6:** zeytinyağı ve **grup 7:** vitamin E+zeytinyağı uygulanan gruplardır. Ratlara bu tedaviler uygulandıktan 14 gün sonra relaparotomi yapılmış ve makroskopik skorlama, histopatolojik inceleme ve biyokimyasal olarak IL-6, GSH, HSP-70 seviye kontrolleri yapılmıştır.

Makroskopik değerlendirmede; vitamin E+zeytinyağın kontrol ve propolis grubuna göre, zeytinyağın yine kontrol ve propolis grubuna göre, vitamin E'nin propolis grubuna göre adezyonları daha belirgin azalttığı görülmüştür (**p<0,001**).

Mikroskopik değerlendirmede; vitamin E'nin propolis grubuna göre (**p=0,04**) daha fazla fibrozisi azalttığı görülürken, inflamasyon (**p=0,067**) ve vasküler proliferasyon (**p=0,159**) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Biyokimyasal değerlendirmede; IL-6 seviyesini bal ve eklem sıvısının propolis grubuna göre (**p=0,001**), HSP-70 seviyesini balın kontrol grubuna göre (**p=0,011**) daha belirgin azalttığı; GSH seviyesini eklem sıvısının propolis grubuna göre (**p=0,031**) daha belirgin arttırdığı görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda bu bazlı propolisin makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak etkin olmadığı; zeytinyağı ve vitamin E'nin makroskopik adezyonda, vitamin E'nin mikroskopik adezyonda engelleyici bir ajan olarak denenebileceği; bal ve eklem sıvısının ise antiinflamatuvar etkinliğinden faydalanarak uygulanabileceği ön görülmüştür. Ancak daha yüksek dozlarla, daha geç relaparotomi yapılarak geniş çaplı deneyler yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Peritoneal adezyon, eklem sıvısı, HSP-70, IL-6, GSH.

ABSTRACT

The Effectiveness of Intraperitoneal Synovial Fluid, Honey, Propolis, Vitamin E and Olive Oil in the Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions

Postoperative adhesions, in the modern life where surgical techniques developed, are important in terms of cost and complications which is main problem that exists. This is experimental study in which peritoneal adhesion prevention by intraperitoneal administration of synovial fluid, honey, propolis, vitamin E and olive oil were used.

In our study there are seven groups and each group contains seven rats. **Group 1:** kontrol group, **group 2:** synovial fluid, **group 3:** honey, **group 4:** propolis, **group 5:** vitamin E, **group 6:** olive oil, **group 7:** vitamin E and olive oil. After these treatments applied to rats, postoperative 14. day relaparotomy done and macroscopic scoring, histopathological examination and biochemically IL-6, GSH and HSP-70 levels were checked.

In macroscopic evaluation; it has been seen that vitamin E+olive oil according to the control and propolis group, olive oil according to the control and propolis group, vitamin E according to propolis group decreases adhesions more significantly ($p < 0,001$).

In microscopic evaluation; vitamin E according to the propolis group ($p = 0,04$) reduced fibrosis were seen, in terms of inflammation ($p = 0.067$) and vascular proliferation ($p = 0.159$) there were no significant differences.

In biochemical evaluation; level of IL-6 at honey and synovial fluid compared to the propolis group ($p = 0,001$), level of HSP-70 at honey compared to control group ($p = 0,011$) were decreased more significantly; level of GSH at synovial fluid compared to propolis group were increased more significantly ($p = 0,031$).

As a result in our study; water extracted propolis group in terms of macroscopic, microscopic and biochemically were not effective; olive oil and vitamin E macroscopically, vitamin E microscopically effective so that they can be tried as antiadhesive; honey and synovial fluid can be used as antiadhesive by their anti-inflammatory activity. But more experimental studies should be done by extending time of relaparotomy and higher dosage use.

KEYWORDS: Peritoneal adhesion, synovial fluid, HSP-70 IL-6, GSH.

İÇİNDEKİLER	Sayfalar
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periton	3
2.1.1. Peritonun anatomi ve fizyolojisi	3
2.1.2. Peritonun iyileşmesi	4
2.2. Adezyon	5
2.2.1. Adezyonların oluşumunda rol oynayan faktörler ve patofizyolojisi	5
2.2.2. Adezyon oluşumunu agreve eden faktörler	8
2.2.3. Adezyonların derecelendirilmesi	9
2.2.4. Adezyonların klinik önemi	10
2.3. Adezyonların Önlenmesinde Genel Prensipler	11
2.3.1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi	11
2.3.2. Farmakolojik ajanlar	12
2.3.3. Mekanik bariyerler	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. Araştırma Tipi	19
3.2. Deney Hayvanları	19
3.3 Anestezi	19
3.4. Cerrahi Prosedür	20
3.5. Deney Grupları, Maddeler ve Veriliş Yolları	24
3.6. Makroskopi	26
3.7. Histopatoloji	29
3.8. Biyokimya	31
3.9. İstatistiksel İncelemeler	32
4. BULGULAR	33

4.1. Makroskopik Değerlendirme.....	33
4.2. Mikroskopik Değerlendirme.....	35
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	41
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR.....	57
8. ÖZGEÇMİŞ.....	68
9. EKLER.....	69
9.1. Şekiller ve Tablolar.....	69
9.2. Etik Kurul Başvuru Onay Formu.....	70



KISALTMALAR

- COX: Ciklooksigenaze
ÇAG: Çeyrekler arası genişlik
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
FGF: Fibroblast growth factor
GSH: Glutasyon
HDL: High-density lipoprotein
HSP: Heat shock protein
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule -1
IL-1: Interlökin-1
IL-2: Interlökin-2
IL-6: Interlökin-6
IL-8: Interlökin-8
LDL: Low-density lipoprotein
LTB4: Lökotrien B4
NO: Nitrik oksit
NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PAA: Plazminojen aktivatör aktivitesi
PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörleri
PDGF: Platelet derived growth factor
PGE2: Prostaglandin E2
ROS: Reactive oxygen species
SF: Serum fizyolojik
TGF-β: Transforming growth factor-β
TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa
tPA: Doku plazminojen aktivatörü
VEGF: Vascular endothelial growth factor
VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı
uPA: Ürokinaz plazminojen aktivatör



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif peritoneal yapışıklıklar, cerrahlar ve hastalar açısından birçok zorluklara neden olmaktadır. Laparotomi sonrası oluşan adezyonlar, vücudun periton yüzeyinin yaralanması sebebiyle gelişir; bu sebeple beklenen bir durumdur. Ancak yetersiz kanlanma, enfeksiyon, sütür materyalleri gibi yabancı cisimlere bağlı reaksiyonlar, operasyon sırasında organların gereğinden fazla batının dışında tutulması ve asepti-antisepsi kurallarına uyulmaması adezyonların oluşumunu hızlandırabilir. Ayrıca adezyonlar sağlıkla ilişkili maliyetleri, mortalite ve morbiditeyi arttırması, yaşam kalitesini etkilemesi açısından halen önemini korumaktadır. Yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir ki; batın içi yapışıklık oluşması, bağırsak tıkanıklılığı ile doğrudan ilgilidir. Ama bu komplikasyonlar sadece bağırsakla sınırlı değildir; kadınlarda infertilite sebebi bile olabilir. Kronik karın ağrısı ile kendini gösterebilir. Hatta hastaların tekrar ameliyat olmasına ve organ yaralanma riskinin artmasına ya da ameliyat süresinin uzamasına sebep olabilir (1-6).

Intraperitoneal yapışıklıklar abdominal duvar, mezenter ve intraabdominal organlar arasında olmaktadır. En sık yapışıklık omentum majus ve anterior abdominal duvar arasında gerçekleşir (7). Adezyonların patofizyolojisinde; peritoneal travma sonrası gelişen inflamatuvar yanıt, fibrinolitik sistemin yetersiz kalması, metalloproteinaz, sitokin ve medyatörlerin aktivasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (8). Postoperatif yapışıklıkları engellemek adına birçok çalışma yapılmıştır. Bunların bazılarında; non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII), glukokortikoidler, progesteronlar, antikoagülanlar, fibrinolitikler, antibiyotikler, E vitamini, metilen mavisi, pentoksifilin, karboksimetilselüloz, dekstran 70, prometazin, antihistaminik ve prostaglandin inhibitörleri gibi ilaçlar veya maddeler denenmiştir (9).

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz propolis ve bal, arılar tarafından üretilen doğal ürünlerdir. Yapılan çalışmalarda her iki ürünün de antiviral, antifungal, antibakteriyel, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu kanıtlanmıştır (10-13). Kullandığımız diğer ürünler olan vitamin E ve zeytinyağının da antifibroblastik, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliği olduğu kanıtlanmıştır (14-19). Birçok çalışmada postoperatif batın içi yapışıklıkları engellediği görülmüş olan karboksimetilselüloz (Seprafilm®); organlar arası bir bariyer görevi gören, absorbe edilebilen, hyaluronik asit içeren, membran yapısında bir ajandır. Hyaluronik asit ise sinoviyal sıvı, bağ dokusu ve umblikal kordda bulunan, glikozaminoglikan yapısında

olan, yara iyileşmesini hızlandıran ve antiadeziv özellik gösteren bir maddedir (20). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda kullanılan sinovyal sıvıda bulunan hyaluronik asitin bir bariyer oluşturarak; bal, propolis ve zeytinyağının antiinflamatuvar, antioksidan ve bariyer özelliği göstererek; vitamin E'nin ise antiinflamatuvar ve antioksidan özelliği göstererek adezyonlar üzerindeki engelleyici etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periton

Batın içindeki organları ince bir tabaka halinde saran (visseral periton), batın ve pelvis duvarının iç yüzünü koruyucu bir örtü gibi örten (parietal periton) zarsı yapıya periton; bu iki tabaka arasındaki boşluğa periton boşluğu ve herhangi bir sebeple inflame olmuş peritona peritonit adı verilir (21).

2.1.1. Peritonun anatomi ve fizyolojisi

Periton inferiorda en uç nokta olan pelvise, superiorda diyaframa kadar uzanan seröz bir membrandır. Posteriora retroperitoneal damar ve organları (vena kava, aort, üreterler ve böbrekler), anteriorda ise ön abdominal kasların iç yüzeyini örter. Periton, iç organları ve karın ön duvarını kaplarken iki bölüme ayrılmaktadır; batın duvarının posterior alanını örten bölüme parietal periton, batın içi organları örten bölüme ise visseral periton denir. Parietal peritonun visseral peritondan daha kalın olduğu bilinmektedir. Bu iki zarsı yapının arasında kalan alanda (periton boşluğu) lenfatik sisteme drene olan yaklaşık 50 cc sıvı bulunmaktadır. Peritoneal sıvı, içerdiği mezotelyal hücreler ve makrofajlar aracılığı ile peritoneal iyileşmede rol oynamaktadır. Periton kaygan bir dokudur; bu özelliği sayesinde batın içi organların birbirleri üzerinde rahat bir şekilde kaymalarını sağlar. Ayrıca vasküler yapıdan zengindir; mast hücreleri, fibroblast, makrofaj, kollajen ve lenfosit içeren gevşek bir bağ doku tarafından desteklenen, mezotelyal tek hücre tabakasından oluşmuştur. Bu zarsı yapının geçirgenlik özelliği ve lenfatik drenajı sayesinde batına verilen sıvı kolaylıkla absorbe olur ve kana geçer (21).

Peritonun sekresyon yapabilme özelliği ise hücrelerinde bulunan gelişmiş golgi cisimciği ve granüler endoplazmik retikulum sayesinde olmaktadır. Sekrete edilen bu sıvının kayganlık oluşturma yeteneği içerdiği; albumin, kolesterol, lipoprotein, hyaluronik asit, globulin ve özellikle fosfolipit yapıda olan fosfatidilkolin, sfingomiyelin, fosfatidiletanolamin vasıtasıyla olmaktadır. Aynı zamanda bu sıvının fibrinojensiz pıhtı oluşturma ve kompleman aracılığıyla antibakteriyel olma özelliği vardır. Ancak ameliyat sırasında serozal yüzeylerin kuruması ve kullanılan aydınlatmanın fosfolipitleri yıktığı bilinmektedir (22).

Yassı veya kübik hücrelerden oluşan bu tek katlı mezotelyal yapıda, hücre yüzeyini arttıran mikrovilluslar mevcuttur ve sitoplazmalarında oldukça geniş nükleusları vardır. Mikrovilluslar hyaluronik asitten zengin glikoproteinler ile kaplıdır.

Hücre ödemine veya metabolizmasında yaşanan değişikliklere bağlı olarak, hücre zarında meydana gelen difüzyon etkilenebilir. Hatta peritonitte hücreler arasındaki mesafede artış görülebilir veya bir travma sonrası mezotelyal hücreler ile bazal membran arasında ayrılma gerçekleşebilir. Bu ayrılma sonrası transforming growth faktör β (TGF- β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), interlökin-1 (IL -1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) salgılanır. Fibrin akümülyasyonunu engellemek için mezotelyal hücreler fibrinolitik sisteme doku plazminojen aktivatörü (tPA) salgılar ve adezyon oluşumuna engel olması için katkıda bulunurlar. Ayrıca mezotelyal hücreler, prostoglandin ve hyaluronik asit sentezi yapabilir; hatta fibroblastta dönüşebilme özellikleri dahi mevcuttur. Bundan dolayı cerrahi sonrası gelişen inflamasyon ve adezyonlarda önemli rol oynamaktadırlar. Gevşek kollajen, mezotelyal hücrelerin altında bulunur ve burada difüzyonu sağlayan bazal membranı oluştururlar. Bağ dokusu içerisinde yağ hücreleri, fibroblastlar, elastik fibriller, makrofajlar, mast hücreleri, endotelial hücreler, eozinofiller, lenfositler, kollajen ve diğer bağ dokusu proteinleri bulunur. Aynı zamanda geniş bir lenfatik dolaşımı mevcuttur (23).

Peritoneal alan normal şartlarda sterildir ve drenajını diyaframın alt yüzeyinde bulunan lenfatikler yoluyla sağlar. Fakat bu alanın enfekte olması durumunda ya da iskemi gelişmesi sonrası drenaj bozulur; bu reaksiyona sekonder olarak peritonda sekresyon ortaya çıkar (24). Periton yarı geçirgen bir zardır; bu sebeple su, elektrolitler ve makro moleküllere karşı pasif geçirgenlik sağlar. Ayrıca moleküller hem aktif hem de pasif transport sistemi ile geçiş yapabilirler. Ama şok, portal hipertansiyon, intraabdominal basınç artışı, ısı artışı, dehidratasyon, gravitasyon (postür) gibi faktörlerden dolayı peritoneal emilim hızı etkilenebilir (25,26).

Periton boşluğundaki sıvının emilimini sağlayan iki mekanizma vardır. Bunlar aktif ve pasif difüzyonlardır. Tedavi ya da çalışma amaçlı intraperitoneal olarak verilen antiseptikler, antibiyotikler ve serum fizyolojik gibi sıvılar pasif difüzyonla absorbe edilir. Peritonda bulunan toksinler lenfatik dolaşımıyla atılır. Lenfatik drenajın çoğunluğu parietal peritonla, kalan kısmı ise diyafram lenfatikleri yoluyla olur. Drenajın sağlanamaması ya da difüzyonun herhangi nedenle engellenmesi durumunda periton boşluğunda sıvı birikir (27).

2.1.2. Peritonun iyileşmesi

Peritonun iyileşme periyodu şu şekilde özetlenebilir:

I- Peritoneal travma sonrası vasküler permeabilitede artış görülür. Bunun en büyük nedeni olarak; mast hücreleri tarafından salgılanan histamin, prostaglandin E2 (PGE2) ve diğer vazoaaktif aminler gösterilmektedir. Vasküler permeabilitenin artışıyla birlikte periton boşluğuna tromboplastin, fibrinojen ve plazminojen aktive edici faktör salınır. Salınan fibrinojen fibrine dönüşür (28,29).

II- Vasküler permeabilitenin artışına bağlı olarak peritoneal kavitede sıvı birikimi olur. Bu sıvı proteinden zengin bir eksüdadır. Sıvı 2-3 saat içinde pıhtılaşır ve fibrin jel matriks oluşur. Yaralanmadan yaklaşık 12 saat sonra fibrin jelin içine inflamatuvar hücreler infiltrate olur ve birikirler (30,31).

III- Yapışıklıkların oluşmasında en büyük etken ise fibrinolitik sistemdir. Bu sistemin aktive olmasıyla beraber plazminojen plazmine, fibrin ise fibrin yıkım ürünlerine dönüşür. Fibrinöz yapı eritilir ve oluşan yıkım ürünleri absorbe edilir. Mezotelyal hücrelerde yaşanan yaralanma sonrasında, bu hücrelerde plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olması gerekir. PAA inaktif plazminojeni plazmine çevirir. Sonuç olarak plazmin fibrini, absorbe edilebilen fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden üç gün sonra başlar ve sekizinci günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur. Fakat bunun yeterli olmadığı durumlarda, dokudaki fibroblastların artmasıyla adezyonlar oluşur (30,31).

IV- Travma alanında üçüncü gün itibariyle mezenkimal hücrelerde artış gözlenir. Dördüncü günde bu hücreler birbirleriyle temas ederler. Altı veya sekizinci güne gelindiğinde ise hücreler yüzey iyileşmesini ince bir tabaka oluşturarak tamamlarlar (30,31).

2.2. Adezyon

Peritoneal adezyonların oluşmasında yabancı cisim, enfeksiyon, iskemi, peritonun zedelenmesi (mekanik, kimyasal veya termal zedelenme) gibi birçok faktör rol oynamaktadır (30).

2.2.1. Adezyonların oluşumunda rol oynayan faktörler ve patofizyolojisi

Adezyonun oluşumu, yaralanmış dokudan salgılanan doku tromboplastin faktör 3'ün fibrinojeni aktive etmesiyle oluşan, fibrin ve fibrin jel matriks formasyonu ile başlamaktadır. Dokularda ve kanda bulunan fibrinojen başlangıçta çözünebilir

yapıdadır. Fakat trombin ile reaksiyona girmesiyle birlikte polimerize olur ve fibrin monomerleri oluşur. Başlangıçta çözünebilir olan fibrin polimerleri, cerrahi yaralanma sonrası koagülasyon faktörleri ile bir araya gelirse çözünmez hale gelir (32,33).

Peritonun yaralanmasından hemen sonra, yaklaşık dört saat içinde nötrofiller o bölgeye göç ederler. Böylece yaralanma sonrası inflamatuvar yanıt başlamış olur. Lökositler ve trombositlerin periton boşluğuna dolmasıyla beraber lökotrien B4 (LTB4) ve prostoglandin E2 seviyelerinde artış izlenir; böylece plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) inhibisyonuna neden olur. Mezotelyal hücrelerde bulunan ve yaralanma sonrası salgılanan doku plazminojen aktivatörü (tPA), adezyon formasyonunu engelleyen en büyük faktördür. Adezyonu engellemede etkin rol oynamakta olan fibrinolitik aktivitenin aktive olabilmesi için, tPA ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör (uPA), plazmin ve ürokinaz enzimlerini aktif hale getirir. Makrofajlar ve mezotelyal hücreler tarafından eksprese edilen bu faktörlerin her ikisi de plazminojen aktivatörüdür. Bunun sonucunda fibrinolize, yani fibrin jel matriksin erimesine neden olur. Aynı zamanda tPA kanın pıhtılaşmasını engellemekte rol oynar. Fibrinoliz yeterli olursa, yapışıklıklar geriler; fakat fibrin yıkımının yeterli olmadığı durumlarda fibrin matriksi oluşur ve adezyona neden olur (34-36).

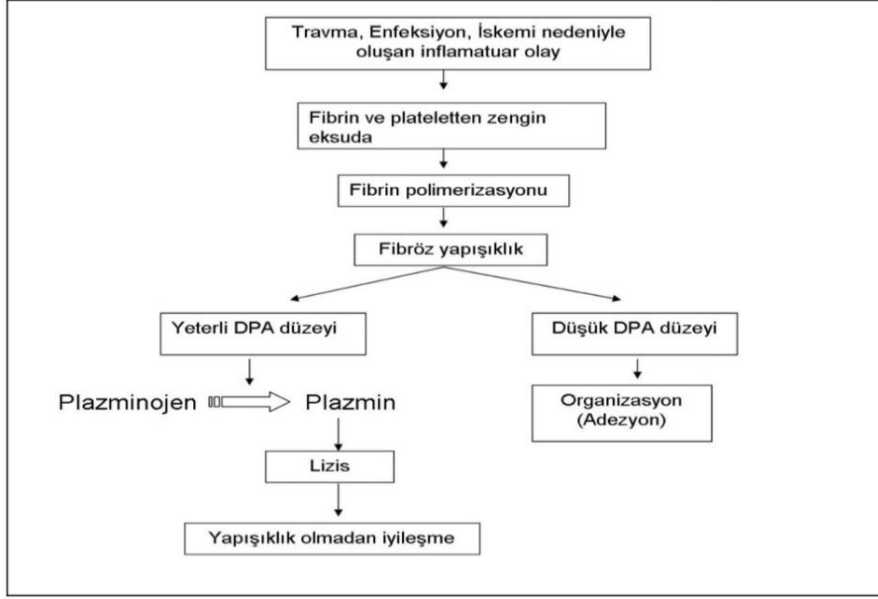
Adezyona neden olan diğer bir durum ise LTB4 ve PGE2'nin adezyojenezisi stimüle etmesidir; böylece PAA'nin inhibisyonuyla adezyon oluşumu hızlanır. Fakat peritonun yaralanması sonrasında endotelyal hücreler, monositler, makrofajlar mezotelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından salgılanan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), plazminin aktive olmasını, tPA'nü inhibe ederek sağlar. PAA inhibisyonuna neden olan en potent faktör plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'dir. Diğer faktörler ise plazminojen aktivatör inhibitör 2 ve 3, α 1-antitripsin, α 2-antiplasmin, α 2-makroglobulin ve proteaz neksin-1'dir. Böylece fibrin jel matriksi absorbe olmaz ve adezyon oluşumuna neden olur. Aynı zamanda dokuya yeterli kanlanma ve oksijenasyonun sağlanamaması durumunda da, fibrin lizisi engellenmiş ve adezyonun oluşmasının önü açılmış olur. Bu yüzden adezyon olmadan iyileşme veya adezyon oluşarak iyileşme seçeneklerinden hangisinin gelişeceği, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki denge sonucunda belli olur (34-36).

Cerrahi girişim sonrası peritoneal mezotelyal hücre yüzeyinde vaskülarizasyonda artış, ödem ve inflamasyon gözlenir. Travmanın dördüncü saatinde göç etmeye başlayan lökosit ve trombositler dışında; travmadan yaklaşık 12 saat sonra makrofajlar, dev hücreler ve diğer inflamasyon hücreleri, fibroblastlar tarafından

oluşturulan fibrin matriksi arasında birikirler. Bu sıvı seröz eksüda olarak bilinir ve matriks yaranın reformasyonu için gerekmektedir. İlk üç saat içinde pıhtılaşp diğer organlar arasında yapışıklık olmasına neden olur. Bu alanda mezotelyal hücreler izlenmez. Fibrin jel matriks beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Bu sıvıda lökosit, endotel, epitel, trombosit, eritrosit ve mast hücreleri bulunmaktadır. Makrofaj, fibrin yatağı, mezotelyal ve mezenkimal hücreler matriksin birinci gününde görülmeye başlar. Makrofajlar, mezotelyal hücreler ve lökositler sürecin şekillenmesinde rol oynayan proinflatuvar, kemotaktik ve antiinflatuvar maddeler salgırlar. Bunlardan bazıları; kollajenaz, elastaz, siklooksijenaz, plazminojen aktivatör inhibitörü, IL-1, IL-6, LB4, IL-8, IL-10, TNF, prostaglandin-E2, prostoglandin PgF2 α gibi çeşitli medyatörlerdir. Ayrıca mezotelyal hücrelerden doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü, integrinler, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), nitrik oksit (NO), hyaluronik asit ve prostaglandinler de salgılanır. Yapılan hayvan çalışmalarında IL-1 ve IL-6'nın adezyon oluşumunda aktif rol oynadığı gösterilmiştir. İnteroperatif dönemde IL-1 ve TNF- α seviyesi yüksek görülen hastalarda, adezyon oluşumunun daha çok izlendiği de gösterilmiştir. Makrofaj ve lenfositler tarafından sentezlenen büyüme faktörleri, fibroblastın çoğalması ve kollajenin oluşumunu arttırlar. Yaklaşık bir ay sonra tamamen organize olmuş kollajen fibriller ve fibröz bant izlenir. Böylelikle adezyon mekanizması (şekil 1) tamamlanmış olur (23).

Tüm bu olaylar sonrasında reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller meydana gelir; bunların potansiyel yıkıcı etkilerine karşı korunmak için antioksidan savunma sistemleri aktifleşir. Glutasyon (GSH), transferazlar ve peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır; en önemli görevi ise serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önlemek ya da azaltmaktır (37). Ayrıca GSH, kemokin ve sitokinlerin üretimini ve aktivasyonunu inhibe eder. Bu durum antiinflatuvar özelliği olduğunu göstermektedir (38).

Heat shock protein (HSP) ise hücrelerin yüksek ısıya maruz kalmasıyla açığa çıkardığı bir proteindir. Fakat ısı dışında enfeksiyon, inflamasyon, etanol, hipoksi ve dehidratasyon diğer HSP artmasına neden olan faktörlerdir. Bu nedenle HSP "stres proteini" olarak bilinmektedir (39).



Şekil 1. Adezyon oluşum mekanizması

2.2.2. Adezyon oluşumunu agreve eden faktörler

a) Enfeksiyon

Peritonda kolon perforasyonu, mide içeriğinin veya safra içeriğinin peritonu enfekte etmesi gibi nedenlerle peritonit gelişir ve inflamatuvar eksüda oluşur. Salgılanan bu inflamatuvar, kemotaktik ve antiinflamatuvar maddeler kan akımında azalmaya neden olur. Bu aşamada fibrinöz adezyonlar oluşmaya başlar; fakat bunlar geri emilirler. Üç günden fazla kalan adezyonlar ise kalıcı olabilirler (40).

b) Yabancı cisimler

Gazlı bezin peritona temasıyla batına dökülen gazlı bez parçalarının granüloma yol açtığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, batın içi adezyonu olan 309 vakaya laparotomi uygulanmış ve %61'inde yabancı cisim granülomu saptanmıştır. Cerrahi girişimlerde peritonun, eldiven pudrası veya sütür materyali gibi yabancı cisimler ile teması sonrası sırasıyla inflamasyon, granülasyon ve adezyon oluşur. Cerrahi eldivenlerin yapışmasını engellemek adına kullanılan maddeler, talk pudrası (magnezyum silikat) ve nişasta pudrasıdır (magnezyum oksit). Kısacası pudra, gazlı beze ait lifler, sindirim sistemi içeriği, nişasta, dikiş materyalleri gibi yabancı cisimler adezyonlara neden olabilmektedir. Fakat periton yaralanması yok ise yabancı cisimlerin tek başlarına adezyon oluşturması daha düşük orandadır (40,41).

c) Doku hasarı

Peritonun ince zar yapısı, travmalara karşı savunmasız durumda olmasına sebep olur. Ameliyat sırasında kullanılan termal, mekanik ya da lazer yöntemler peritonda

hasara neden olmaktadır. Dokuda oluşan hasar inflamasyona, sonrasında adezyona sebep olur. Adezyonu engellemek ya da minimize etmek için cerrahi girişim sırasında hassas davranmak ve etkin cerrahi teknik kullanmak gerekmektedir (42).

d) İskemi

Peritoneal yaralanma sonrası gelişen kanlanmada yetersizlik ile doku oksijenizasyonu bozulur; böylece fibrinolitik aktivitede azalma ve inflamasyon, sonrasında adezyon gelişir. Peritonun kanlanmayan bölgesine doğru omentum mobilize olur ve adezyonu hızlandırır (43).

e) Büyüme faktörleri

Cerrahi girişim sonrası yaralanan dokuya migrasyon yapan makrofaj ve lenfositler, mezotel hücrelerin onarımı sırasında, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumuna yardımcı olan büyüme faktörlerini sentezler. Bunlar; transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), IL-1 ve TNF'dir. Bu faktörler adezyon oluşumuna neden olurlar (44).

f) Fibrinolitik sistem yetersizliği

Yaralanma sonrası inflame peritonda plazminojen aktivatör inhibitörü artar ve az sayıda plazminojen aktivatörü görülür. Bu sebeple fibrinolitik aktivite yetersiz kalır ve yapışıklıklar meydana gelir. (29).

2.2.3. Adezyonların Derecelendirilmesi

Abdominal adezyonların makroskopik derecelendirilmesinde kullanılan bazı yöntemler vardır (tablo 1-7).

Tablo 1. Nair ve arkadaşlarının makroskopik adezyon derecelendirmesi (45)

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

Tablo 2. Jenkins ve arkadaşlarının makroskopik adezyon derecelendirmesi (46)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Hafif künt diseksiyonla ayrılabilen adezyon bant
2	Agresif künt diseksiyonla ayrılabilen adezyon bant
3	Keskin diseksiyonla ayrılabilen adezyon bant

Tablo 3. Kagoma'nın adezyon derecelendirmesi (47)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Tek adezyon
2	İki ayrı adezyon
3	İkiden fazla adezyon
4	Yoğun adezyonlar

Tablo 4. Mazuji'nin adezyon derecelendirmesi (48)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Çok ince ve parçalı adezyon
2	Kolay ayrılabilen orta yoğunlukta ve parçalı adezyon
3	Kolay ayrılabilen, yoğun adezyon var
4	Kolay ayrılmayan çok yoğun, bütün ve geniş adezyon

Tablo 5. Knightly ve arkadaşlarının adezyon derecelendirmesi (49)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	Tek, ince, kolay ayrılabilen adezyon
2	Az sayıda, zayıf ve gergin olmayan adezyonlar
3	Çok sayıda, organlar arasına uzanan ve parietal uzantılar içeren adezyonlar
4	Çok sayıda bağırsak, mezenter ve omentum içeren, karın duvarına uzanan Adezyonlar

Tablo 6. Blauer'in adezyon derecelendirmesi (50)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	İnce, kolay ayrılabilen adezyon
2	Bir bölgeyle sınırlı adezyonlar
3	Kalın ve yaygın adezyonlar
4	Kalın ve yaygın adezyonlar; ek olarak visseral organlarla karın duvarı arasında Adezyonlar

Tablo 7. Oelsner adezyon derecelendirmesi (51)

Derece	Bulgular
0	Adezyon yok
1	İnce, kolayca ayrılabilen adezyon
2	Kalın, ayrılması zor olan adezyon
3	Yoğun adezyonlar

2.2.4. Adezyonların klinik önemi

Cerrahi sonrası gelişen adezyonlar; kronik pelvik ağrılara, bağırsak obstrüksiyonuna, kadınlarda infertiliteye ve tekrar laparotomi yapılan vakalarda,

kanama, organ yaralanmaları ve fistül oluşumu gibi komplikasyonların artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle geçirilmiş ameliyat sonrası yapılan relaparotomi hastalar açısından risk taşımaktadır. Aynı zamanda bu vakalarda ameliyat süresi ve anestezi süresi uzamaktadır (52).

Ameliyat sonrası oluşan adezyonlar hastaların %5'inde bağırsak obstrüksiyonuna neden olmaktadır; ayrıca bu hastaların %30'unda bağırsaklarda strangülasyon görülmektedir. En sık obstrüksiyone olan bölge ince bağırsaktır. Bu vakalarda mortalite oranı %6-8 arası değişmektedir (53-55). Adezyon oranları laparotomi sayısı, yaş ve yapılan ilk ameliyatın kompleks olması durumu ile orantılı olarak artış gösterir (54). Örneğin; kolorektal cerrahi, jinekolojik cerrahi ve acil yapılan apendektomiler adezyona neden olan cerrahilerdir. Elektif apendektomi, küçük insizyonlar ve sezaryen ameliyatında yapılan Pfannenstiel insizyonu, adezyona sebep olma açısından daha az risk taşımaktadır (55).

2.3. Adezyonların Önlenmesinde Genel Prensipler

Adezyonları engellemek için yapılan öneriler:

1. Cerrahi girişim sırasında peritoneal yaralanmanın önlenmesi.
2. Yaralanma olursa, hızla travma alanının onarılması.
3. Yaralanma ile oluşan lezyonun çevre dokulara temasının en aza indirgenmesi; hatta mümkünse temas etmeden iyileşmesinin sağlanması (56).

Literatürde postoperatif adezyonların önüne geçebilmek için yapılmış birçok çalışma vardır. Bunları iki ana başlık altında özetleyebiliriz;

a) Peritoneal ve organ yaralanmalarını engellemek adına cerrahi tekniğin geliştirilmesi (57).

b) Adezyon oluşumunu engellemek için farmakolojik ajan ve mekanik bariyer kullanılması (57).

2.3.1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi

Ameliyat sırasında periton, kullanılan tıbbi aletlerle yaralanmaktadır. Yaralanma sonrası sırasıyla hipoksi, inflamasyon, fibrinolitik döngünün azalması ve sonuç olarak adezyon görülmektedir. Cerrahlar dokulara daha nazik yaklaşmalı ve travmayı minimize etmelidirler; hatta travma yapmadan cerrahiye tamamlamaları gerekmektedir (58). Ameliyatlarda cerrahi teknikler de oldukça önemlidir; örneğin çalışmalarda laparoskopik yapılan minimal invaziv cerrahilerin, açık cerrahiye göre daha az adezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (59). Ayrıca cerrahlar eldiven pudrası

veya gazlı bez parçası gibi yabancı cisimlerin batına girmesine de engel olmalıdırlar (40,41).

2.3.2. Farmakolojik ajanlar

Farmakolojik ajanlar adezyonu, antiinflamatuvar etki göstererek ve fibroblastik profilasyonu inhibe ederek engellemektedir. Bunlardan bazıları; kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, antibiyotikler, fibrinolitikler, vitaminler, kolşisin, antihistaminikler, nonsteroid antiinflamatuvarlar ve hormonlardır (57).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) araşidonik asit metabolizmasını etkilemektedir. Bunu siklooksijenaz 1 ve 2'yi (COX 1-2) inhibe ederek, prostoglandin ve tromboksan sentezini engelleyerek yapmaktadır. Bu ajanlar platelet agregasyonunu, vasküler permeabilityi, plazmin inhibitörlerini ve koagülasyonu azaltırlar. Aynı zamanda makrofajın fonksiyonlarını arttıırırlar. Yapılan hayvansal deneylerin birçoğunda NSAII'nin adezyonları azalttığı görülmüştür. COX-2 selektif inhibitörlerinin intraperitoneal verildiği araştırmalarda, adezyonu engellediği tespit edilmiştir. İntraperitoneal veya intramüsküler verilen selekoksib, nimesulid, parekoksib gibi selektif COX-2 inhibitörlerinin de adezyon oluşumunu azalttığı izlenmiştir. Fakat bu ajanların hayvan deneylerinde başarılı olduğu bilinse de, halen daha insanlarda adezyonu engellediği ispatlanamamıştır (60-62).

Glukokortikoidler vasküler permeabilityi azaltırlar; sitokinlerin ve kemotaktik ajanların bölgede inflamasyon oluşturmasını ve fibroblastların proliferasyonunu engellerler. Hayvan deneylerinde adezyonu engellediği görülmüştür. Bazı çalışmalarda da intravenöz ve intraperitoneal uygulanan bu ajanların adezyonu engellemediği belirtilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda bu ajanların immünsüpresyon yaparak, yara iyileşmesini geciktirdiği izlenmiştir. Örneğin Kirdak ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan deneyinde farklı dozlarda metilprednisolon kullanılmış; fakat bunların hiçbirinde adezyonlar engellenmemiştir (63,64). Bu ilaçlar fibrin yıkımını arttırmaktadır. Böylece adezyon oluşumunu engellemektedir. Ancak ameliyat sonrası kanamayı arttırdığı ve yara iyileşimini olumsuz yönde etkilediği için kullanımı artık tavsiye edilmemektedir (9,63).

Adezyonları engellemek için progesteron ve östrojen gibi hormonlar da hayvan deneylerinde kullanılmıştır. Progesteronun antiinflamatuvar ve immünsüpresör etkisi olduğu için adezyonları engellediği düşünülmektedir. Fakat diğer bazı çalışmalarda bu hormonunların adezyonları engelleyemediği; hatta insanlarda kullanılan

medroksiprogesteron asetatın adezyonu arttırdığı izlenmiştir. Confino ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yapmış oldukları deneylerinde, progesteronun adezyonu engellemede etkili olmadığını göstermişlerdir (50,65,66).

Preoperatif profilaksi amacıyla verilen antibiyotiklerin inflamasyonu ve enfeksiyonu azalttığı; böylelikle adezyonu azalttığı görülmüştür. Hatta linezolidin hayvan deneylerinde adezyon üzerine azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Ancak intraperitoneal olarak verildiğinde adezyonları ağırlaştırdıkları gözlemlenmiştir. Dolayısıyla tek başına antibiyotiklerin adezyonu engellemede yeterli olmadığı kanısına varılmıştır (67).

Diğer bir ilaç grubu olan antikoagülanların adezyon üzerine etkisi birçok çalışmada denenmiştir. Bunlar içerisinde en sık heparin kullanılmıştır. Heparin anti trombin-III'e bağlanarak, koagülasyon faktörleri 9,10,11 ve 12'yi inhibe eder ve fibrin oluşumunu engeller. Böylece adezyon formasyonunu engeller. Fakat yapılan çalışmalarda kanama riskini ve yara iyileşmesini uzattığı görülmüştür. Ayrıca insanlar üzerinde heparinin adezyonu engellediği kanıtlanamamıştır (68,69).

Lokal anestezi ilaçların nötrofilleri inhibe ederek fibrinolitik sistemi aktive ettiği; faktör 8, plazminojen ve $\alpha 2$ antiplazmin konsantrasyonunu azalttığı; dolayısıyla antiinflamatuvar özelliği olduğu gösterilmiştir. Prilokain ve lidokainin intraperitoneal uygulandığında adezyonların oluşumunu engellediği kanıtlanmıştır (70-73).

Vitamin E

Vitamin E yağda çözünen bir vitamindir. Doğada vitamin E aktivitesi gösteren alfa, beta, gama, delta tokoferol ve tokotrienol gibi birçok madde bulunmaktadır. Alfa tokoferol insan gereksinimlerini karşılayan tek formdur. İnsan derisinde ve dokularda bulunmaktadır (74,75). Yapılan çalışmalarda vitamin E'nin antioksidan, antiinflamatuvar, antikoagülan, antifibroblastik aktivitesinin olduğu ve kollajen yapımını azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmalar vitamin E'nin adezyonları engellemede etkin rol oynadığını belirtmişlerdir (76). Alfa tokoferol protein kinaz C'yi inhibe eder; bunun sonucunda endotel hücrelerde nitrik oksit üretimi, trombositlerde agregasyon, nötrofil ve makrofajlarda ise süperoksit üretimi inhibe olur. Böylece antiinflamatuvar ve antioksidan özellik göstermektedir. E vitamininin lipit peroksidasyonu, hücrel ve humoral immünite üzerinde koruyucu ve düzenleyici etkisi vardır (77,78).

Çalışmalarda vitamin E'nin yara iyileşmesi üzerine etkinliği gösterilmiştir; örneğin diyabetik fare modellerinde vitamin E topikal olarak uygulanmış ve yara

iyileşmesi üzerine etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca keloid ve hipertrofik skar tedavisinde topikal olarak uygulanan vitamin E solüsyonunun etkinliği de gösterilmiştir (79,80). Anti-tümöral etkinliğinden de bahsedilmektedir; melanom gelişimini tümör hücre apoptozisi ve VEGF-aracılı anjiyogenezisi inhibe ederek yavaşlattığı gösterilmiştir (81,82).

2.3.3. Mekanik bariyerler

Peritoneal yaralanma sonrası re-epitelizasyon yaklaşık 5-7 gün sürmektedir. Bu süre boyunca yaralanan yüzeylerin birbirinden ayrı kalmaları için kullanılan membran ve sıvı bariyerler mevcuttur. Mekanik bariyerler teması önleyerek, postoperatif dönemde yaşanan adezyonları azaltmak için kullanılmaktadır.

Mekanik bariyerlerin taşınması gereken özellikler;

- Fibrozis oluşumunu engellemeli
- Non-immünojenik olmalı
- Yara iyileşmesine olumsuz etkileri olmamalı
- Postoperatif dönemin ilk günlerinde stabil kalmalı ve bariyer görevi uygulayabilmeli

- Non-inflamatuvar olmalı
- Kanama varlığında da etkili olabilmeli
- Batın içi rezorbe olabilmeli
- Sütür olmadan yerleştirilebilmeli
- Adezyon ya da enfeksiyona neden olmamalı
- Pahalı olmamalı
- Kolay ve hızlı uygulanabilmeli
- Güvenilir olmalı (57,83,84).

Postoperatif adezyonları engellemek için kullanılan bazı mekanik bariyerler;

1. Ringer laktat gibi kristalloidler
2. Dekstran
3. Hyaluronik asit
4. Okside edilmiş rejenere selüloz
5. Karboksimetilselüloz
6. Polietilenglikol/ polilaktik asit film
7. İnsan amniyotik membran
8. İkodekstrin

9. Fibrin yapıştırıcılar

10. Kollajen filmler (85).

Jinekolojik ve pelvik cerrahi sonrası kullanılan mekanik bariyerler, birçok vakada postoperatif yapışıklıkları azaltmış olsa da; anastomoz yapılan vakalarda anastomoza zarar verdiği için kullanımı uygun bulunmamıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda kullanılan sıvı bariyerlerin etkinliğinin az olduğu gösterilmiştir (86-88).

Sinovyal sıvı

Hyaluronik asit bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde bulunan bir polisakkarittir. Antiadeziv özelliklere sahiptir ve yara iyileşmesini hızlandırır (89). Hyaluronik asit hyalin kıkırdakta, gözün vitröz sıvısında, eklem sıvısında ve dermisde bulunmaktadır. Eklem sıvısında kayganlığı sağlar; gözde hacmi artırır; kıkırdak yapısıyla omurganın stabil olmasını sağlar; göbek kordonunda anne ve fetüs arasında ilişki sağlar. Kanser metastazı ve inflamasyonu engellemede aktif rol oynar. Aynı zamanda hücre proliferasyonu, motilitesi ve gelişiminde etkilidir (90,91). Hyaluronik asit postoperatif dönemde olan serozal yaralanma sonrası uygulandığında, yüzeyleri kaplayarak serozal sıyrılma ve benzeri hasarlardan dokuyu korur. Yapılan çalışmalarda ve klinik deneyimlerde, hyaluronik asit uygulanan vakalarda postoperatif yapışıklığın azaldığı gözlemlenmiştir (54,92).

Zeytinyağı

Zeytinyağının %98'lik kısmında serbest yağ asitleri ve gliseritler mevcutken; %2'lik kısmında fenolik bileşikler, steroller, sekualen, triterpenler, pigmentler (karotenoid, klorofil) gibi minör bileşenler mevcuttur (tablo 8).

Tablo 8. Zeytinyağı bileşenleri (93,94)

Majör bileşenler	Minör bileşenler
1) Yağ asitleri	• α -Tokoferol
Oleik asit	• Steroller
Linoleik asit	- β -Sitosterol
Palmitik asit	- Campesterol
Stearik asit	• Hidrokarbonlar
Linolenik asit	- Sekualen
2) Gliseritler	- β -Karoten
	• Triterpenoik alkoller
	• Alifatik alkoller
	• Fosfolipitler
	• Renk vericiler
	- Klorofiller
	- Feofitinler
	• Aroma bileşenleri
	• Fenolik maddeler

Oleik asit bakımından zengin olan zeytinyağı, damarlarda plak oluşumuna neden olan düşük yoğunluklu kolesterol (LDL kolesterol) miktarını ve total kolesterolü azaltırken, yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL kolesterol) seviyesini arttırmaktadır (95). Fenolik bileşikler antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterir, kan glukoz seviyesini düşürür, LDL kolesterol oksidasyonunu önler, DNA'ya karşı koruma sağlar ve sinir sistemini korurlar. Sekualen ise deride kemoprotektif bir etki sağlar. Klorofil, karotenoidler, α -tokoferol ve triterpenler antioksidan ve antiinflamatuvar etkilidir; kanser ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlar (96,97).

Bal

Balın bileşenleri coğrafi konuma, mevsime, çevresel faktörlere ve kaynağına göre farklılık gösterse de temel olarak bileşenler; karbonhidrat, su, mineral, vitamin, organik asit, fenolik bileşikler ve serbest amino asitlerdir. Bu bileşenler sayesinde bal; sindirimi kolay, besleyici ve hastalıklara karşı tedavi edici etki gösterir. Balın içeriğinde bulunan monosakkaritler fruktoz ve glukoz; disakkaritler ise sakkaroz, maltoz, izomaltoz, laktoz ve galaktozdur. Bunların dışında A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C ve E vitaminleri, potasyum, fosfor, demir, magnezyum, sodyum, mangan, klor, kükürt ve iyot gibi birçok vitamin ve mineral içerir (98). Bal asidik (pH 3.2-5.5)

bir ortam oluşturmaktadır; bunu içeriğinde bulunan glukronik asit ile sağlar. Böylece bakterilerin üremesi için uygun olmayan bir ortam oluşturur. Çalışmalarda sadece bakteri değil virüs, mantar ve parazitlere karşı da inhibe edici özelliklerinin olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada; *Ecinococcus granulosis* parazitine uygulanan %10'luk bal konsantrasyonunun öldürücü etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu asidik ortam proteaz aktivitelerini engeller, büyüme faktörlerinin ortamdaki uzaklaşmasını ve yara iyileşmesi için gerekli olan protein fiberlerinin yıkımını engeller. Aynı zamanda bal makrofajların, bakteri fagositoz etme özelliğini artırır (99,100).

Balın yapısında bulunan glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler; flavonoidler, fenolik asitler (benzoik, ferulik, kumarik ve kafeik asit), karotenoidler, tokoferoller, tiamin, riboflavin ve askorbik asit gibi bileşenler sayesinde antioksidan özelliğe sahiptir. Yapılan bir çalışmada fenolik asit miktarının artmasıyla, balın antioksidan özelliğinin arttığı gösterilmiştir (101). Fenolik asit ve flavonoid gibi maddelerin kansere neden olan serbest radikal oluşumunu ve oksidatif stresi engellediği; bu sayede kanser hücrelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (102). Ayrıca sindirim sistemi üzerine de olumlu etkileri vardır; yapılan bir fare deneyinde bal ile beslenen deneklerin mide lezyonlarının azaldığı tespit edilmiştir (103).

Propolis

Arılar propolisi, kovanın iç duvarını düzleştirmek; çatlakları kapatmak; dışardan gelecek olan zararlı bakteri ve böcekleri uzak tutmak; içeriye giren böcekleri etkisiz hale getirmek için yaparlar. Propolis yapışkan, reçineye benzeyen bir maddedir. Propolis kovadaki larvalara, mantar ve bakterilere karşı antimikrobiyal etki gösterir. Rengi farklılık gösterir; koyu kahverengi, sarı, yeşil v.b. olabilir. Kovandan ham olarak alınır ve işlem gördükten sonra kullanılması gerekir. Propolis antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal, lokal anestetik, antiinflamatuvar ve immün sistemi uyarıcı etki gibi çok farklı farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahiptir (104,105).

Propolisin içinde 300'den fazla madde vardır. Fakat içeriği balda olduğu gibi, toplandığı mevsim ve kaynağa göre farklılık gösterir. Genel olarak propolisin bileşenleri; polifenoller, alifatik asitler, esterler, aromatik asitler, yağlı asitler, aminoasitler, karbonhidratlar, ketonlar, kalkon, dihidrokalkon, terpenoidler, vitaminler, aldehitler ve inorganik maddelerdir (10). Propolisde bulunan vitaminler; A, C, E, B1, B2, B6, niasin, pantotenik asittir. Propoliste bulunan azot materyalleri; proteinler, amidler, aminler ve amino asitlerdir; yaklaşık içinde %0,7 oranında azot

bulunmaktadır. Azotu oluşturan amino asitler; aspartik, glutamik, triptofan, fenilalanin, lösin, sistin, metiyonin, valin, serin, histidin, arginin, prolin, tirozin, treonin, alanin ve lizindir. Ancak propolisin içeriğindeki pek çok madde halen bilinmemektedir (106). İçeriğindeki fenoller antiinflamatuvar ve anti oksidan etki gösterirler; böylelikle hücre ölümünü engellerler (107).

Yapılan çalışmalarda propolisin Gram pozitif bakterilere karşı etkili; fakat Gram negatif bakterilere karşı daha az etkin olduğu izlenmiştir (107). Propolisin antimikrobiyal aktivitesine sahip olma sebebinin aromatik asitler, flavonoidler ve esterlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (108,109). Yapılan bir çalışmada, propoliste bulunan flavonoidlerden krisin ve kaempfenolün herpes virüsü, adeno virüs ve rota virüsünün replikasyonunu önlediği gösterilmiştir (110). Hayvanlar üzerinde yapılan bir deneyde ise propolisteki flavonoidlerin, kemoterapik ajanların veya radyasyonun toksik etkisine karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da propolisin insanlarda kansere neden olan mutasyona karşı koruyucu etki sağladığı gözlemlenmiştir. Antifungal özelliğe sahip olan propolis aynı zamanda antioksidan, antiinflamatuvar ve karaciğer koruyucu etkiye de sahiptir. Çalışmalarda propolisin antioksidan aktivitesinin polifenol konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu izlenmiştir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Tipi

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde deneysel olarak yürütülmüştür. Deneyde kullanılan ratlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne bağlı Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışma öncesi 05.11.2019 tarihli 2019/10/2 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada 250 ± 30 gr ağırlığında 56 adet Wistar türü erkek rat kullanıldı. Her grupta yedi adet rat olacak şekilde sekiz grup oluşturuldu (7 adet rat x 8 grup = 56 rat). Hayvanlar, kontrollü sıcaklık ($23-25^{\circ}C$) ve 12:12 saatlik açık / kapalı döngüsü olan bir odada, kafeslere yerleştirildi. Ratlar standart yem ve su ile beslendi; ancak cerrahi işlemden yaklaşık 10-12 saat önce kafeslerin yem haznesindeki bütün yemler alınarak ratların preoperatif dönemde aç olmaları sağlandı. Tüm cerrahi prosedürler temiz ortamda gerçekleştirildi. Ratlar cerrahi sonrası 14 gün boyunca izlendi. 14.gün sonunda relaparotomi yapıldı.

3.3. Anestezi

Çalışmada kullanılan hayvanlara cerrahi işlem öncesi intraperitoneal ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) uygulaması yapıldı (şekil 2).



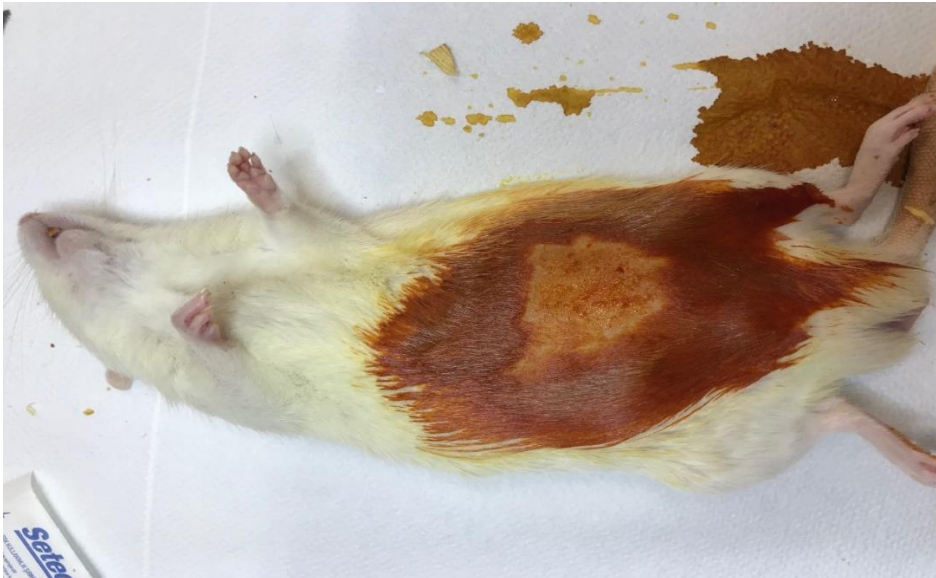
Şekil 2. Anestezi uygulanması

3. 4. Cerrahi Prosedür

Ratlar Düzce Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde cerrahi girişim odasına alındı (şekil 3). İntraperitoneal olarak ketamin (90 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) ile anestezi yapıldı. Anestezi işleminden sonra karın bölgesi traşları yapılarak deneklerin operasyon alanı %10 povidone iodine ile temizlendi (şekil 4).



Şekil 3. Cerrahi girişim uygulanan alan



Şekil 4. İnsizyon alanı traş edildi ve povidone iodine ile temizlendi.

Batın ön duvara orta median hat boyunca dört cm uzunluğunda deri insizyonu uygulandı (şekil 5) ve karın boşluğuna (şekil 6) ulaşıldıktan sonra çekum (şekil 7) dışarı alınıp steril spanç yardımıyla travmatize (şekil 8) edildi.



Şekil 5. Dört cm uzunluğunda deri insizyonu



Şekil 6. Peritonun travmatize edilmeden önceki görünümü.



Şekil 7. Çekumun travmatize edilmeden önceki görünümü



Şekil 8. Çekum serozası gazlı bezle hemoraji oluşuncaya kadar ovuşturuldu

Aynı zamanda batın ön duvarı da travmatize edildi (şekil 9). Ardından karın boşluğuna sinovyal sıvı, bal, propolis, vitamin E, zeytinyağı ve alkol uygulandı. Kontrol grubunda ise çekum ve batın ön duvarı sadece travmatize edildi ve batın kapatıldı. Kesi bölgesinde çalışmanın ileri aşamalarında oluşabilecek olumsuzlukları önlemek için deri altı dokusu çift kat olarak dikildi. Batına 3/0 vikril ile, cilde 3/0 polipropilen ile kontinü sütür atıldı (şekil 10). Postoperatif fentanil sitrat 0,02 mg/kg dozunda 2x1 subkutan analjezi amacıyla uygulandı.



Şekil 9. Batın ön duvarının travmatize edildikten sonraki görüntüsü



Şekil 10. Deri ve deri altı kontinü suture edildi

Batın kapamasından sonra kafeslerine alınan ratlar 14 gün süreyle beslendi. 14.gün sonunda ratlara relaparotomi prosedürü uygulandı. İntraperitoneal olarak ketamin (90 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) ile anestezi yapıldı. Ardından ters U insizyonu uygulandı. Batın makroskopik olarak incelendi; dokular histopatolojik inceleme için eksize edildi ve her hayvandan 2 ml kan alınıp biyokimyasal olarak incelendi. Çalışma sonunda ratlar servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi.

3.5. Deney Grupları, Maddeler ve Veriliş Yolları

Yapılan çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulabilmesi için gereken minimum rat sayısının yedi olduğu tespit edildi; bu nedenle her deney grubu yedi adet rattan oluşturuldu. Çalışma için seçilen toplam 56 rat sekiz gruba ayrıldı (şekil 11 ve 12).



Şekil 11. Gruplara ayrılan hayvanların saklanma alanı 1



Şekil 12. Gruplara ayrılan hayvanların saklanma alanı 2

İlk grup kontrol grubu olduğundan karın boşluğuna herhangi bir madde uygulanmadı; fakat diğer gruplara sinovyal sıvı, bal, propolis, vitamin E, zeytinyağı ve alkol kullanıldı.

Grup 1: Kontrol grubu: Bu grupta çekum ve batın ön duvarı travmatize edildi ardından batın kapatıldı.

Grup 2: Sinovyal sıvı grubu: Bu grupta çekum ve batın ön duvarı travmatize edildikten sonra karın boşluğuna, yeni kesim yapılmış büyük baş bir hayvanın diz ekleminden steril şartlarda alınmış olan 1 ml sinovyal sıvı (%22, 0,22 mikrometrede Welchrom Syringe Filter Hydrophilic PTFE 25mm 0,22um Lot no: 170417 filtre edilerek) uygulandı.

Grup 3: Bal grubu: 1 ml bal ile 9 ml distile su karıştırılarak %10 bal solüsyonu hazırlandı ve filtre edildi (%22, 0,22 mikrometrede Welchrom Syringe Filter Hydrophilic PTFE 25mm 0,22um Lot no: 170417). Çekum ve batın ön duvarı travmatize edildikten sonra karın boşluğuna 1 ml %10 bal solüsyonu uygulandı.

Grup 4: Propolis grubu: Çalışma öncesinde 1000 mg/kg 1,25 ml alkol bazlı propolis uygulanması planlanmıştır. Ancak alkol grubundaki ratların ölmesi sebebiyle alkol grubu olmayacağı için su bazlı propolis kullanılmaya karar verilmiştir. Edinilen su bazlı propoliste 1 ml'de 72 mg propolis olduğu belirtilmişti; biz ratların karın boşluğuna, çekum ve batın ön duvarı travmatizasyonundan sonra 1,25 ml su bazlı propolis (%22, 0,22 mikrometrede Welchrom Syringe Filter Hydrophilic PTFE 25mm 0,22um Lot no: 170417 filtre ederek) uyguladık. Bu sebeple her rata 90 mg su bazlı propolis uygulanmıştır.

Grup 5: Vitamin E grubu: Bu grupta çekum ve batın ön duvarı travmatize edildikten sonra karın boşluğuna vitamin E 300 mg/kg 0,5 ml uygulandı. Edinilen vitamin E ampülünde, her 2 ml'de 300 mg E vitamini içermekteydi. Çalışmamızda bir rata 0,5 ml, yani 75 mg E vitamini uygulanmıştır.

Grup 6: Zeytinyağı grubu: Bu grupta çekum ve batın ön duvarı travmatize edildikten sonra karın boşluğuna saf zeytinyağı 5 ml (%22, 0,22 mikrometrede Welchrom Syringe Filter Hydrophilic PTFE 25mm 0,22um Lot no: 170417 filtre edilerek) uygulanmıştır.

Grup 7: Vitamin E ve zeytinyağı grubu: Bu grupta çekum ve batın ön duvarı travmatize edildikten sonra karın boşluğuna 300 mg /kg 0,5 ml vitamin E (75 mg) ve 4,5 ml zeytinyağı homojen olarak karıştırıldıktan sonra (%22, 0,22 mikrometrede

Welchrom Syringe Filter Hydrophilic PTFE 25mm 0,22um Lot no: 170417 filtre edilerek) uygulanmıştır (0,5 ml vitamin E+4,5 ml zeytinyağı=5 ml).

Grup 8: Alkol grubu: Kullanmak istediğimiz propolisin alkolde çözünmesi sebebiyle, görülen etkinin alkole mi yoksa propolise mi bağlı olduğunu anlamak için alkol grubu oluşturuldu. Çalışma öncesi hazırlanan propolis %70 alkolde çözünen bir propolisti ve 1000 mg/kg hesabıyla 1,25 ml yani her fareye 250 mg propolis kullanılması planlanmıştı. Bu yüzden alkol grubuna %70 alkol içeriği yine aynı miktarda olması açısından 1,25 ml verilmesi düşünüldü. Çekum ve batın ön duvarı travmatize edildikten sonra karın boşluğuna 1,25 ml %70 alkol uygulandı. Fakat bu gruptaki (alkol grubu) hayvanların tümü postoperatif dönemin (ilk operasyon) birinci gününde öldü. Bu nedenle alkol grubu iptal edildi ve propolisin alkol ile çözüneni değil su ile çözüneni kullanıldı.

İşlem sonrası 14. günde ratlara anestezi uygulandı. Makroskopik evreleme ve mikroskopik evreleme yapıldı. Sonra enjektör ile intrakardiyak olarak yaklaşık 2 ml kan alındı ve biyokimyasal evreleme yapıldı. Ardından ratlar servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi.

3.6. Makroskopi

İlk operasyondan 14 gün sonra relaparotomi yapıldı. Batın ters U insizyon ile açıldı (şekil 13) ve batın içi yapışıklıklar makroskopik olarak Nair adezyon skoru (tablo 9) kullanılarak derecelendirildi (şekil 14-17).

Tablo 9. Nair'in Adezyon Skoru (45)

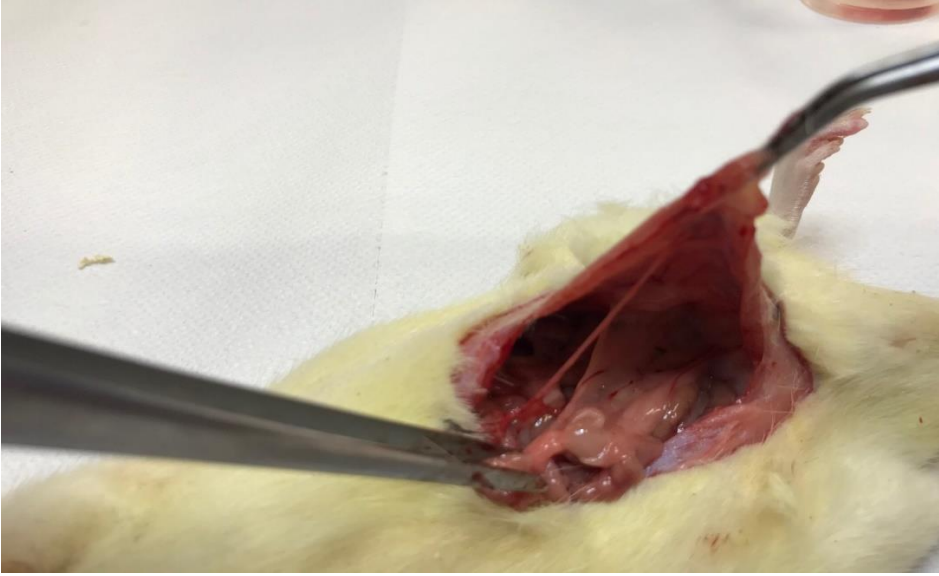
Evre 0: Adezyon yok
Evre 1: Organlar arasında veya bir organla periton arasında tek bant
Evre 2: Organlar arasında veya bir organla periton arasında iki bant
Evre 3: Organlar arasında birden fazla bant veya peritona yapışık olmayan bağırsakların oluşturduğu kitle
Evre 4: Organlar peritona yapışık veya yaygın adezyon



Şekil 13. Ters U insizyonu



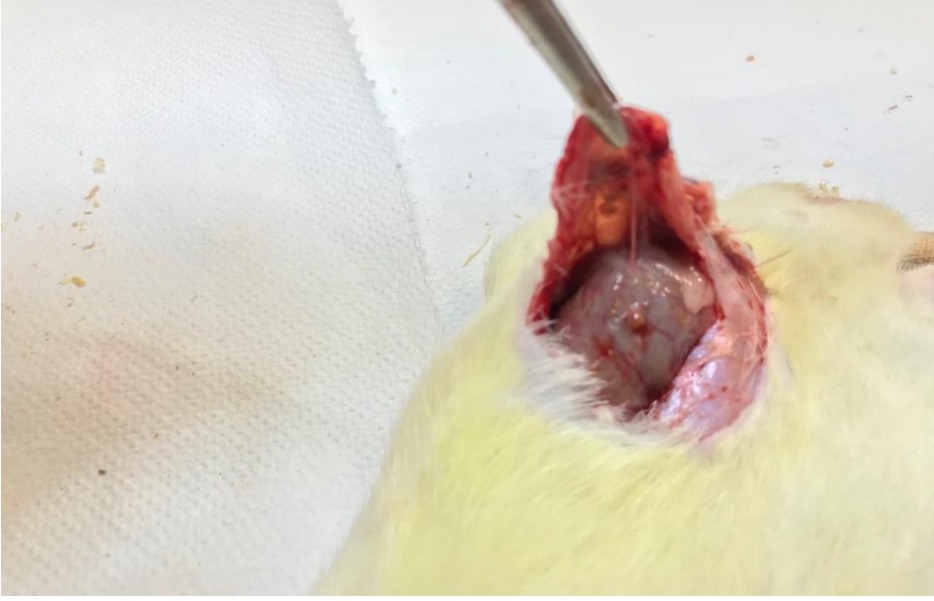
Şekil 14. Nair'in adezyon skoru evre 1



Şekil 15. Nair'in adezyon skoru evre 2



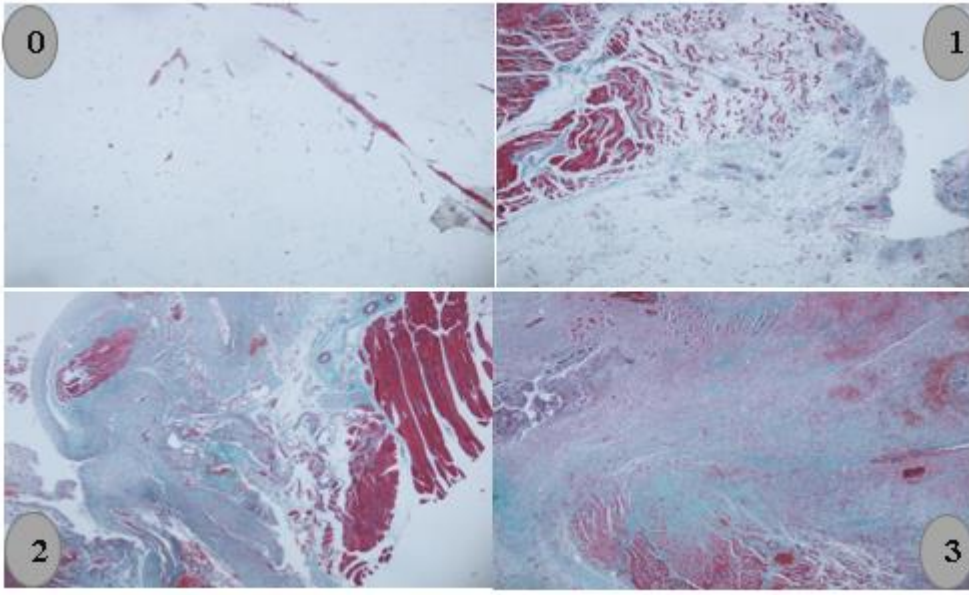
Şekil 16. Nair'in adezyon skoru evre 3



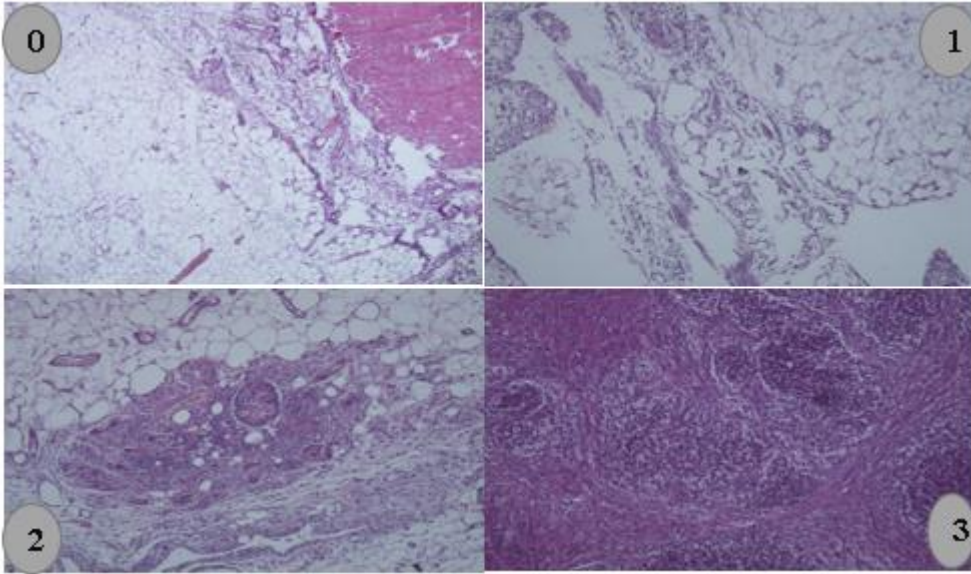
Şekil 17. Nair'in adezyon skoru evre 4

3.7. Histopatoloji

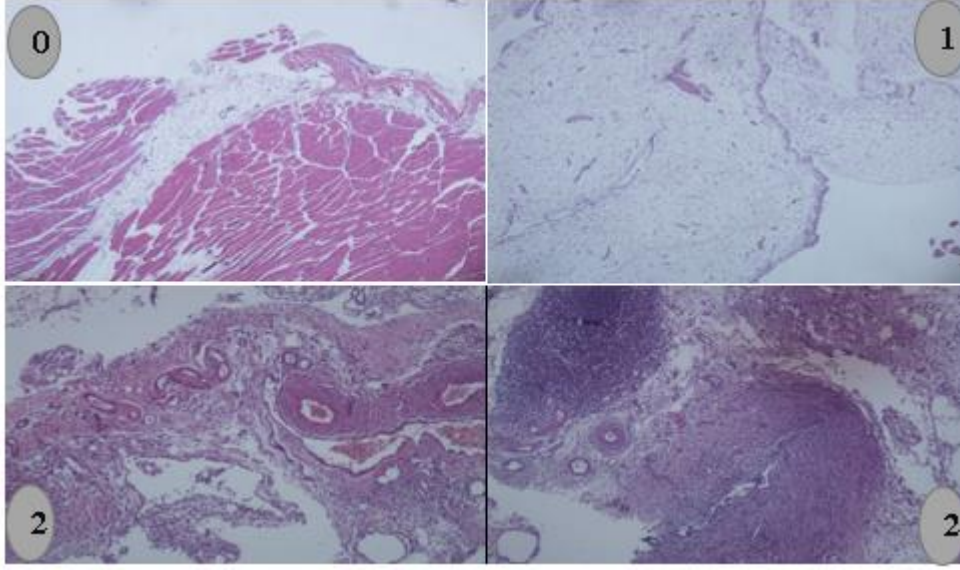
İlk laparotomide uygulanan tedavi sonrası 14. günde, tekrar ratlara ketamin ve ksilazin intraperitoneal yol ile uygulandı. Periton yapışıklıklarının olduğu alanlar disseke edilip doku incelemesi yapılmak üzere çıkarıldı. Çıkarılan doku 72 saat %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi. Sonrasında kesit alabilmek için parafin bloklara gömülüp yaklaşık 5 µm büyüklüğünde kesitler alındı. Boyama için hemotoksilen eozin ve massons trichrome kullanıldı; inflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyondaki değişiklikler incelendi ve evreleme yapıldı (şekil 18-20). Sonuçlarda skorlama sistemi kullanılarak biyoistatistiksel çalışmalar yapıldı.



Şekil 18. Histopatoloji, fibrozis evreleri sırasıyla evre 0, evre 1, evre 2, evre 3



Şekil 19. Histopatoloji, inflamasyon evreleri sırasıyla evre 0, evre 1, evre 2, evre 3



Şekil 20. Histopatoloji, vasküler proliferasyon evreleri sırasıyla evre 0, evre 1, evre 2, evre 2 (ratlarda evre 3 vasküler proliferasyon izlenmedi)

Hooker ve arkadaşlarının fibrozis değerlendirme skorlaması (112)

Grade 0 – Fibrozis yok

Grade 1 – Gevşek minimal fibrozis

Grade 2 – Orta yoğunlukta fibrozis

Grade 3 – Florid yoğun fibrozis

Hooker ve arkadaşlarının inflamasyon değerlendirme skorlaması (112)

Grade 0 – İnflamasyon yok

Grade 1 – Dev hücre, yer yer lenfosit ve plazma hücresi varlığı

Grade 2 – Dev hücre, plazma hücresi, eozinofil ve nötrofil varlığı

Grade 3 – Çok sayıda inflamatuvar hücre ve mikroapse varlığı

Hooker ve arkadaşlarının vasküler proliferasyon değerlendirme skorlaması (112)

Grade 0 – Vasküler proliferasyon yok

Grade 1 – Hafif vasküler proliferasyon

Grade 2 – Orta vasküler proliferasyon

Grade 3 – Yoğun vasküler proliferasyon

3.8. Biyokimya

Çalışmamızın ana hipotezini oluşturan glutatyon, interlökin 6 ve heat shock protein düzeyinin peritoneal yapışıklıklar sonrası etkileşimi ve ayrıştırılması hedeflendi. Bu doğrultuda, periton yapışıklıkları sonrası değişen serum düzeylerinin enzimatik olan yoldan ölçülmesi (Wuhan, Çin Halk Cumhuriyeti, rat interlökin 6

ELISA kit lot no: R00442E108, rat heat shock protein ELISA kit lot no:20191011 ve rat glutathione ELISA kit catalogue no: ER0042 düzeyleri) ve aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, tüm serum düzeyleri ELISA (Enzyme Linked-ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle belirlenmiştir.

Biyokimyasal ölçümler, en az 12-14 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde enzimatik kalorimetrik yöntem ile IDS analyzer B0728 otoanalizörü cihazı kullanılarak Düzce Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Alınan kan örnekleri Düzce Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında 4°C’de ve 3000 rpm devir ile 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri -80°C’de çalışma zamanına kadar saklandı, tüm örnekler toplandığında hep birlikte analiz edildi. Kolorimetrik yöntemle kit ile çalışılacak parametrelerin analizi için, toplanan numuneler, üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA kit protokolüne göre çalışıldı. Değerler pg/ml olarak ifade edildi.

Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Eğitim Araştırma Merkezi tarafından çalışılan in vivo deneylerden elde edilen biyokimyasal parametreler, rat serum numuneleri ile Kolorimetrik yöntem kullanılarak microelisa okuyucu yoluyla tespit edildi. Biyokimya protein düzeyleri Grifols Tritonus Microelisa cihazında bakıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında antioksidan etki düzeyleri karşılaştırılmalı analiz edildi. Spektrofotometrik çalışma protokolü, biyokimya merkez laboratuvar sistematğine göre yapıldı.

Tüm biyokimyasal ölçümler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

3.9. İstatistiksel İncelemeler

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle incelenmiş ve grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn test ile grupların ortalama sıra puanları karşılaştırılmıştır. Veriler ortanca, çeyrekler arası genişlik ve minimum-maksimum değerler ile özetlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda her grupta yedi rat olacak şekilde sekiz grup yapılmıştır. Ancak alkol grubundaki ratların ölmesi sebebiyle yedi grup üzerinden çalışmaya devam edilmiştir. Araştırma bulguları makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal parametreler olarak üç bölümde değerlendirilmiştir.

4.1. Makroskopik Değerlendirme

Adezyonların, makroskopik skorlama yöntemlerinden Nair adezyon skoru kullanılarak yapılan derecelendirme sonuçları tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. Makroskopik adezyon değerlendirme skoru, rat sayısı ve yüzdeleri

Makroskopi Skoru	Kontrol n(%)	Ekleme n(%)	Propolis n(%)	Bal n(%)	Zeytinyağı n(%)	Vitamin E n(%)	VitE+ZY n(%)
0	0 (%0,0)	1 (%14,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	1 (%14,3)	3 (%42,9)
1	0 (%0,0)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	3 (%42,9)	5 (%71,4)	4 (%57,1)	4 (%57,1)
2	2 (%28,6)	3 (%42,9)	1 (%14,3)	4 (%57,1)	1 (%14,3)	2 (%28,6)	0 (%0,0)
3	4 (%57,1)	0 (%0,0)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
4	1 (%14,3)	0 (%0,0)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)

VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı grubu

Kontrol grubunda; 1 (%14,3) denekte 4.derece, 4 (%57,1) denekte 3.derece, 2 (%28,6) denekte 2.derece makroskopik adezyon görülmüştür. Kontrol grubunda 0 ve 1 skoru saptanmamıştır.

Ekleme sıvısı grubunda; 3 (%42,9) denekte 2.derece, 3 (%42,9) denekte 1.derece makroskopik adezyon görülmüştür; 1 (%14,3) denekte makroskopik adezyon görülmemiştir (0.derece). Ekleme sıvısı grubunda 3 ve 4 skoru saptanmamıştır.

Propolis grubunda; 3 (%42,9) denekte 4.derece, 3 (%42,9) denekte 3.derece, 1 (%14,3) denekte 2.derece makroskopik adezyon görülmüştür. Propolis grubunda 0 ve 1 skoru saptanmamıştır.

Bal grubunda; 4 (%57,1) denekte 2.derece, 3 (%42,9) denekte 1.derece makroskopik adezyon görülmüştür. Bal grubunda 0,3 ve 4 skoru saptanmamıştır.

Zeytinyağı grubunda; 1 (%14,3) denekte 2.derece, 5 (%71,4) denekte 1.derece makroskopik adezyon görülmüştür; 1 (%14,3) denekte makroskopik adezyon görülmemiştir (0.derece). Zeytinyağı grubunda 3 ve 4 skoru saptanmamıştır.

Vitamin E grubunda; 2 (%28,6) denekte 2.derece, 4 (%57,1) denekte 1.derece makroskopik adezyon görülmüştür; 1 (%14,3) denekte makroskopik adezyon görülmemiştir (0.derece). Vitamin E grubunda 3 ve 4 skoru saptanmamıştır.

Zeytinyağı ve vitamin E grubunda; 4 (%57,1) denekte 1.derece makroskopik adezyon görülmüştür; 3 (%42,9) denekte makroskopik adezyon görülmemiştir (0.derece). Zeytinyağı ve vitamin E grubunda 2,3 ve 4 skoru saptanmamıştır (tablo 10).

Tablo 11. Makroskopik skorların ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklem	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	P
Makroskopik Skorlar ort (ÇAG) [min-max]	3 (1) [2-4]	1 (1) [0-2]	3 (1) [2-4]	2 (1) [1-2]	1 (0) [0-2]	1 (1) [0-2]	1 (1) [0-1]	<0,001

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minimum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Makroskopik olarak istatistiksel farklılık Kruskal Wallis testine göre değerlendirildi. Bazı karşılaştırmalarda anlamlı farklılık tespit edildi. Bunlardan ilki Vitamin E + zeytinyağı ile kontrol grubuydu; bu iki grup karşılaştırıldığında (tablo 11), vitE+ZY'nin kontrol grubuna göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı görüldü (**p<0,001**).

VitE+ZY ile propolis grubu karşılaştırıldığında (tablo 11), VitE+ZY'nin propolise göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı görüldü (**p<0,001**).

Zeytinyağı ile propolis grubu ve zeytinyağı ile kontrol grubu karşılaştırıldığında (tablo 11), zeytinyağının propolis ve kontrol grubuna göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı görüldü (**p<0,001**).

Vitamin E ile propolis grubu karşılaştırıldığında (tablo 11), vitamin E'nin propolise göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı görüldü (**p<0,001**).

Diğer gruplarda ikili karşılaştırmalarda makroskopik adezyon açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Makroskopik olarak çoklu karşılaştırmalar için ise post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. En fazla adezyonun propolis grubunda, en az adezyonun vitE+zeytinyağı grubunda olduğu görüldü (şekil 21).



Şekil 21. Makroskopik yapışıklık ortalama sıra (mean rank) değerleri. ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

4.2. Mikroskopik Değerlendirme

a) Fibrozis bulguları

Tablo 12. Grupların fibrozis skorları, rat sayısı ve yüzdeleri

Y:	Fibrozis	Kontrol n(%)	Eklem sıvısı n(%)	Propolis n(%)	Bal n(%)	ZY n(%)	VitE n(%)	VitE+ZY n(%)
Zeytin	0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	0 (%0,0)
yağı,	1	4 (%51,7)	5 (%71,4)	0 (%0,0)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	4 (%57,1)	4 (%57,1)
VitE:	2	2 (%28,6)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	3 (%42,9)
Vitam	3	1 (%14,3)	0 (%0,0)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
in E,								
VitE+								
ZY:								

Vitamin E + zeytinyağı

Kontrol grubunda; 1 (%14,3) denekte 3 skoru, 2 (%28,6) denekte 2 skoru, 4 (%51,7) denekte 1 skoru görülmüştür. Kontrol grubunda 0 skoru saptanmamıştır.

Eklem sıvısı grubunda; 2 (%28,6) denekte 2 skoru, 5 (%71,4) denekte 1 skoru görülmüştür. Eklem sıvısı grubunda 0 ve 3 skoru saptanmamıştır.

Propolis grubunda; 3 (%42,9) denekte 3 skoru, 4 (%57,1) denekte 2 skoru görülmüştür. Propolis grubunda 0 ve 1 skoru saptanmamıştır.

Bal grubunda; 4 (%57,1) denekte 2 skoru, 2 (%28,6) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte fibrozis görülmemiştir (0 skoru). Bal grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Zeytinyağı grubunda; 3 (%42,9) denekte 2 skoru, 4 (%57,1) denekte 1 skoru görülmüştür. Zeytinyağı grubunda 0 ve 3 skoru saptanmamıştır.

Vitamin E grubunda; 2 (%28,6) denekte 2 skoru, 4 (%57,1) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte fibrozis görülmemiştir (0 skoru). Vitamin E grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Zeytinyağı ve vitamin E grubunda; 3 (%42,9) denekte 2 skoru, 4 (%57,1) denekte 1 skoru görülmüştür. Zeytinyağı ve vitamin E grubunda 0 ve 3 skoru saptanmamıştır (tablo 12).

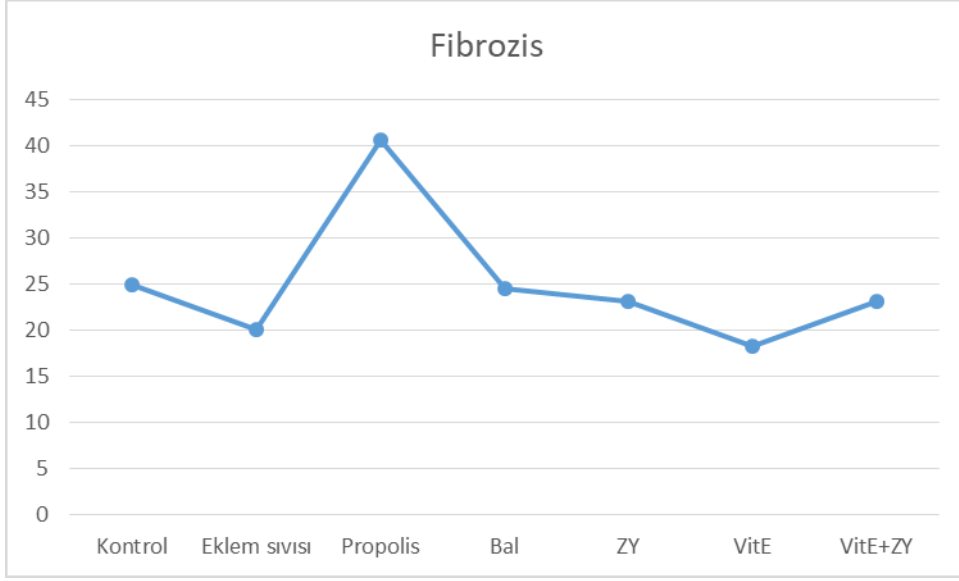
Tablo 13. Fibrozis skorlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklem sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	P
Fibrozis ort (ÇAG) [min-max]	1 (1) [1-3]	1 (1) [1-2]	2 (1) [2-3]	2 (1) [0-2]	1 (1) [1-2]	1 (1) [0-2]	1 (1) [1-2]	0,040

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minimum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Fibrozis skorlarında, istatistiksel farklılık Kruskal Wallis testine göre değerlendirildi. Gruplar arası fibrozis açısından sadece Vitamin E ve propolis grupları arasında anlamlı farklılık tespit edildi (tablo 13). Vitamin E propolise kıyasla daha düşük fibrozis skoru ile daha etkili olarak değerlendirildi (**p=0,04**). Diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Fibrozis açısından çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. En fazla fibrozisin propolis grubunda, en az fibrozisin ise vitamene E grubunda olduğu görüldü (şekil 22).



Şekil 22. Fibrozis ortalama sıra (mean rank) değerleri. ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

b) İnflamasyon bulguları

Tablo 14. Grupların inflamasyon skorları, rat sayısı ve yüzdeleri

İnflamasyon	Kontrol n(%)	Eklem sıvısı n(%)	Propolis n(%)	Bal n(%)	ZY n(%)	VitE n(%)	VitE+ZY n(%)
0	1 (%14,3)	1 (%14,3)	0 (%0,0)	2 (%28,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%14,3)
1	5 (%71,4)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	1 (%14,3)
2	0 (%0,0)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	4 (%57,1)
3	1 (%14,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	1 (%14,3)

ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Kontrol grubunda; 1 (%14,3) denekte 3 skoru, 5 (%71,4) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte inflamasyon görülmemiştir (0 skoru). Kontrol grubunda 2 skoru saptanmamıştır.

Eklem sıvısı grubunda; 1 (%14,3) denekte 2 skoru, 5 (%71,4) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte inflamasyon görülmemiştir (0 skoru). Eklem sıvısı grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Propolis grubunda; 5 (%71,4) denekte 2 skoru, 2 (%28,6) denekte 1 skoru görülmüştür. Propolis grubunda 0 ve 3 skoru saptanmamıştır.

Bal grubunda; 3 (%42,9) denekte 2 skoru, 2 (%28,6) denekte 1 skoru görülmüştür; 2 (%28,6) denekte inflamasyon görülmemiştir (0 skoru). Bal grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Zeytinyağı grubunda; 2 (%28,6) denekte 2 skoru, 5 (%71,4) denekte 1 skoru görülmüştür. Zeytinyağı grubunda 0 ve 3 skorları saptanmamıştır.

Vitamin E grubunda; 1 (%14,3) denekte 3 skoru, 5 (%71,4) denekte 2 skoru, 1 (%14,3) denekte 1 skoru görülmüştür. Vitamin E grubunda 0 skoru saptanmamıştır.

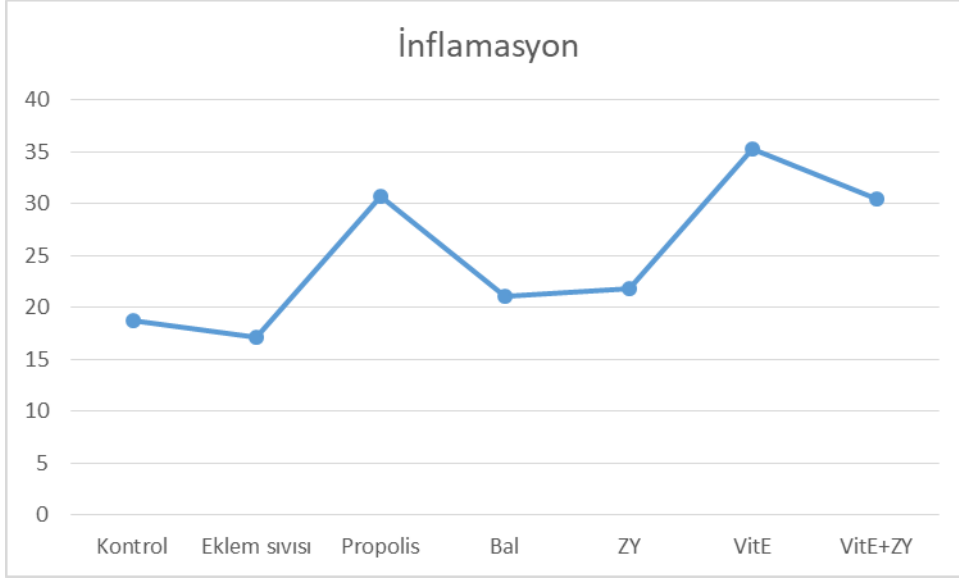
Zeytinyağı ve vitamin E grubunda; 1 (%14,3) denekte 3 skoru, 4 (%57,1) denekte 2 skoru, 1 (%14,3) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte inflamasyon görülmemiştir (0 skoru). (tablo 14)

Tablo 15. İnflamasyon skorlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklem sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	p
İnflamasyon ort (ÇAG) [min-max]	1 (0) [0-3]	1 (0) [0-2]	2 (1) [1-2]	1 (2) [0-2]	1 (1) [1-2]	2 (0) [1-3]	2 (1) [0-3]	0,067

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minumum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

İnflamasyon olarak çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. En fazla inflamasyonun vitamin E grubunda, en az inflamasyonun ise eklem sıvısı grubunda olduğu görüldü (şekil 23). Ancak inflamasyon skorları Kruskal Wallis testine göre değerlendirildiğinde (tablo 15); gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,067).



Şekil 23. İnflamasyon sıra ortalama değerleri, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

c) Vasküler proliferasyon bulguları

Tablo 16. Grupların vasküler proliferasyon skorları, rat sayısı ve yüzdeleri

Proliferasyon	Kontrol n(%)	Eklem sıvısı n(%)	Propolis n(%)	Bal n(%)	ZY n(%)	VitE n(%)	VitE+ZY n(%)
0	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	1 (%14,3)
1	1 (%14,3)	2 (%28,6)	2 (%28,6)	3 (%42,9)	6 (%85,7)	3 (%42,9)	3 (%42,9)
2	2 (%28,6)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	3 (%42,9)
3	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)

ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Kontrol grubunda; 2 (%28,6) denekte 2 skoru, 1 (%14,3) denekte 1 skoru görülmüştür; 4 (%57,1) denekte vasküler proliferasyon görülmemiştir (0 skoru). Kontrol grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Eklem sıvısı grubunda; 2 (%28,6) denekte 2 skoru, 2 (%28,6) denekte 1 skoru görülmüştür; 3 (%42,9) denekte vasküler proliferasyon görülmemiştir (0 skoru). Eklem sıvısı grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Propolis grubunda; 5 (%71,4) denekte 2 skoru, 2 (%28,6) denekte 1 skoru görülmüştür. Propolis grubunda 0 ve 3 skoru saptanmamıştır.

Bal grubunda; 1 (%57,1) denekte 2 skoru, 3 (%42,9) denekte 1 skoru görülmüştür; 3 (%42,9) denekte vasküler proliferasyon görülmemiştir (0 skoru). Bal grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

Zeytinyağı grubunda; 1 (%14,3) denekte 2 skoru, 6 (%85,7) denekte 1 skoru görülmüştür. Zeytinyağı grubunda 0 ve 3 skoru saptanmamıştır.

Vitamin E grubunda; 3 (%42,9) denekte 2 skoru, 3 (%42,9) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte vasküler proliferasyon görülmemiştir (0 skoru). Vitamin E grubunda 3 skoru saptanmamıştır.

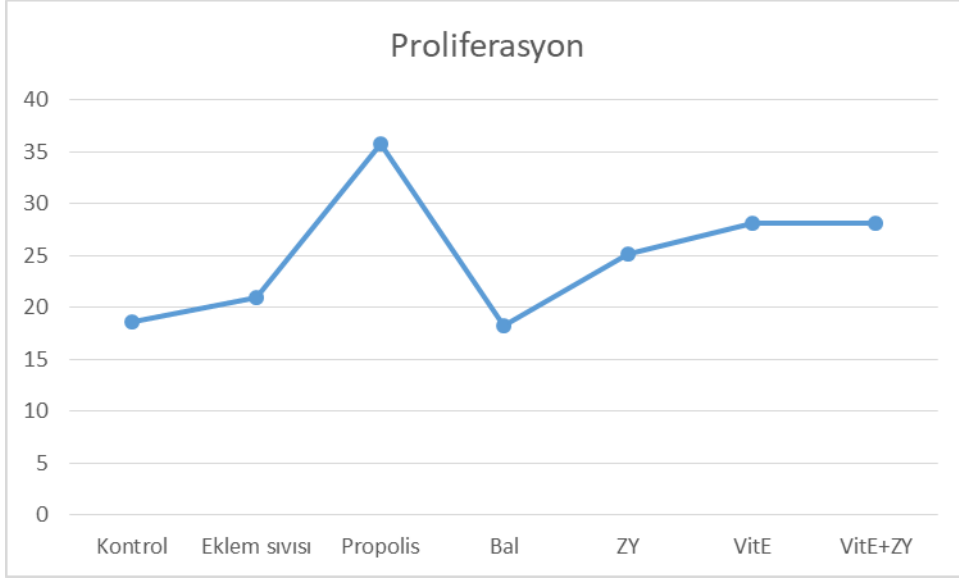
Zeytinyağı ve vitamin E grubunda; 3 (%42,9) denekte 2 skoru, 3 (%42,9) denekte 1 skoru görülmüştür; 1 (%14,3) denekte vasküler proliferasyon görülmemiştir (0 skoru). Zeytinyağı grubunda 3 skoru saptanmamıştır (tablo 16).

Tablo 17. Vasküler proliferasyon skorlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklem sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	P
Proliferasyon ort (ÇAG) [min-max]	0 (2) [0-2]	1 (2) [0-2]	2 (1) [1-2]	1 (1) [0-2]	1 (0) [1-2]	1 (1) [0-2]	1 (1) [0-2]	0,159

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minimum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Vasküler proliferasyon olarak çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. En fazla vasküler proliferasyonun propolis grubunda, en az vasküler proliferasyonun ise bal grubunda olduğu görüldü (şekil 24). Ancak vasküler proliferasyon skorları Kruskal Wallis testine göre değerlendirildiğinde (tablo 17); gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,159).



Şekil 24. Vasküler proliferasyon sıra ortalama değerleri, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmanın 14. gününde ratlara relaparotomi yapıldı ve biyokimyasal ölçümler için 2 ml kan alındı. Postoperatif dönemde serumda glutasyon, interlökin 6, heat shock protein 70 düzeylerinin peritoneal yapışıklıklar sonrası etkileşimi araştırıldı.

a)İnterlökin-6

IL-6 değerlerinin kontrol grubunda 100 pg/ml ile 438 pg/ml, eklem sıvısı grubunda 25 pg/ml ile 182 pg/ml, propolis grubunda 140 pg/ml ile 471 pg/ml, bal grubunda 22 pg/ml ile 277 pg/ml, zeytinyağı grubunda 32 pg/ml ile 170 pg/ml, 26 pg/ml ile 147 pg/ml, vitamin E grubunda 26 pg/ml ile 147 pg/ml, vitamin E ve zeytinyağı grubunda 22 pg/ml ile 133 pg/ml aralığında değişmekte olduğu izlendi (tablo 18).

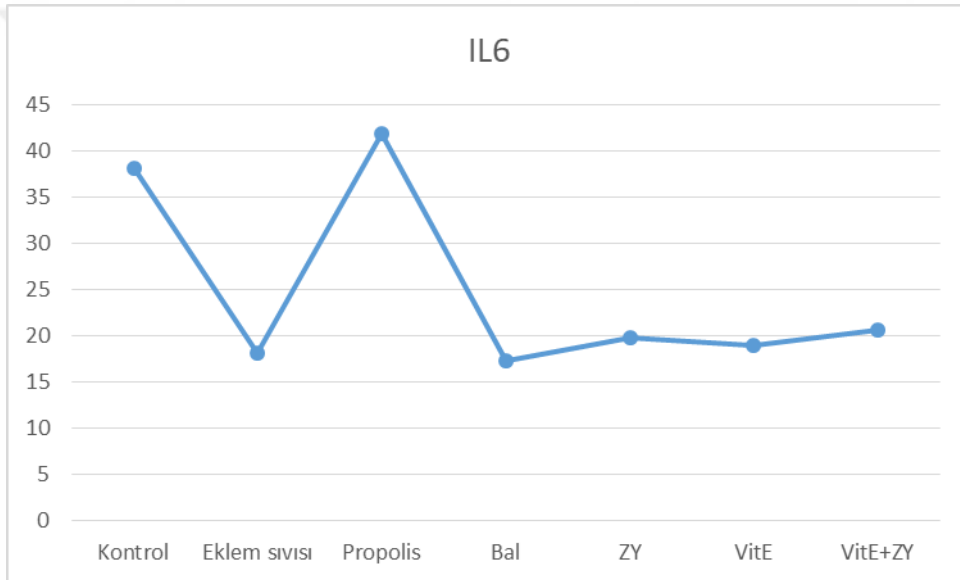
Tablo 18. IL-6 sonuçlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklem Sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	P
IL-6 ort (ÇAG) [min-max]	199 (216) [100-438]	77 (45) [25-182]	257 (307) [140-471]	83 (102) [22-277]	85 (124) [32-170]	80 (86) [26-147]	93 (67) [22-133]	0,001

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minimum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı, IL-6: İnterlökin-6

İnterlökin 6 açısından istatistiksel farklılık Kruskal Wallis testine göre değerlendirildi. Gruplar kendi arasında incelendiğinde bal ile propolis arasında anlamlı farklılık tespit edildi (**p=0,001**). Bal grubunun IL-6 seviyesi, propolis grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca eklem sıvısı ve propolis arasında da farklılık görüldü (**p=0,001**). Eklem sıvısı grubunun IL-6 seviyesi propolis grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (tablo 18). Fakat diğer gruplar karşılaştırıldığında, birbirine benzer olduğu görüldü.

İnterlökin 6 açısından, çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. En yüksek sıra ortalama değerleri propolis grubunda, en düşük sonuçlar bal grubunda izlendi (şekil 25).



Şekil 25. İnterlökin sıra ortalama değerleri, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

b) Glutasyon

Glutasyon değerleri kontrol grubunda 147 pg/ml ile 599 pg/ml, eklem sıvısı grubunda 215 pg/ml ile 941 pg/ml, propolis grubunda 115 pg/ml ile 266 pg/ml, bal grubunda 151 pg/ml ile 879 pg/ml, zeytinyağı grubunda 136 pg/ml ve 980 pg/ml, vitamin E grubunda 124 pg/ml ve 890 pg/ml, vitamin E ve zeytinyağı grubunda 140 pg/ml ve 653 pg/ml aralığında değişmekte olduğu izlendi (tablo 19).

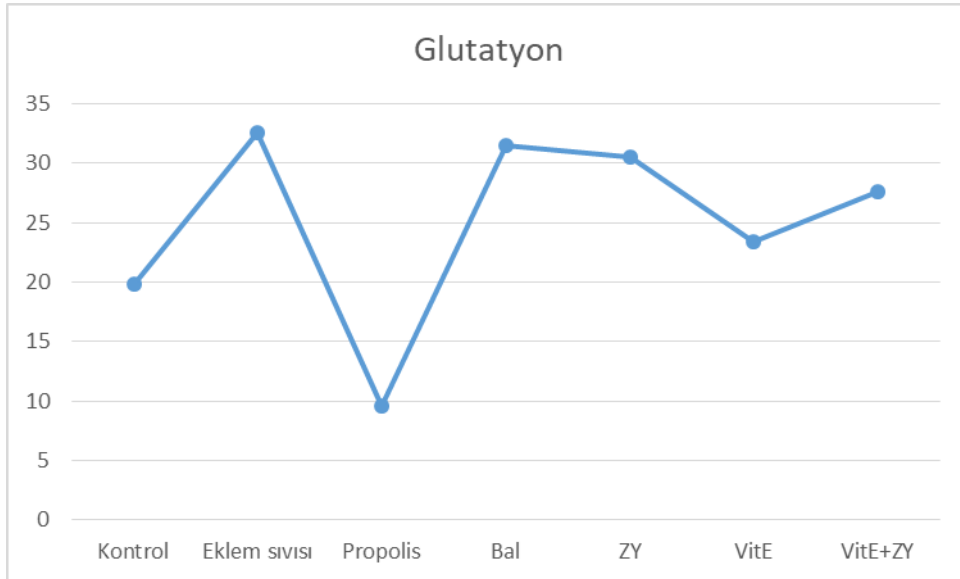
Tablo 19. Glutasyon sonuçlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklemler Sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	p
Glutasyon ort (ÇAG) [min-max]	197 (418) [147-599]	514 (549) [215-941]	155 (39) [115-266]	530 (654) [151-879]	496 (367) [136-980]	340 (366) [124-890]	477 (440) [140-653]	0,031

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minumum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Glutasyon açısından istatistiksel farklılık Kruskal Wallis testine göre değerlendirildi. Gruplar kendi arasında incelendiğinde eklem sıvısı ve propolis grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**p=0,031**). Eklem sıvısı grubunun glutasyon seviyesi propolis grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (**p=0,031**). Fakat diğer gruplar karşılaştırıldığında birbirine benzer olduğu saptanmıştır.

Glutasyon açısından çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. Glutasyon sıra ortalama değerleri en yüksek eklem sıvısı grubunda, en düşük propolis grubunda izlendi (şekil 26).



Şekil 26. Glutasyon sıra ortalama değerleri, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

c) Heat shock protein-70

Heat shock protein (HSP) 70 değerleri kontrol grubunda 102 pg/ml ve 310 pg/ml, eklem sıvısı grubunda 84 pg/ml ve 479 pg/ml, propolis grubunda 101 pg/ml ve

297 pg/ml, bal grubunda 75 pg/ml ve 94 pg/ml, zeytinyağı grubunda 82 pg/ml ve 89 pg/ml, vitamin E grubunda 68 pg/ml ve 94 pg/ml, zeytinyağı ve vitamin E grubunda 86 pg/ml ve 163 pg/ml aralığında değişmekte olduğu izlendi (tablo 20).

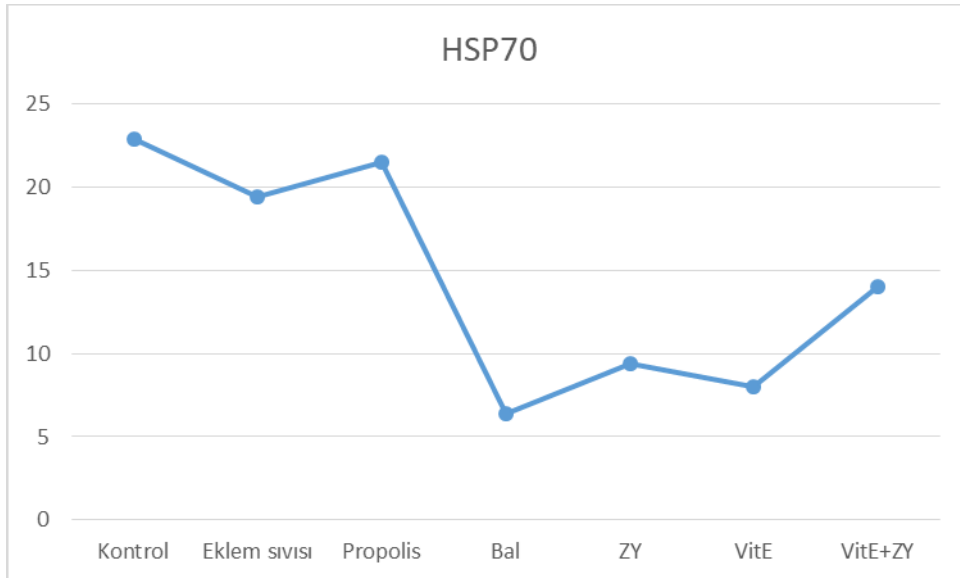
Tablo 20. HSP-70 sonuçlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

	Kontrol	Eklem Sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	P
HSP-70 ort (ÇAG) [min-max]	183 (193) [102-310]	167 (328) [84-479]	150 (168) [101-297]	79 (16) [75-94]	86 (5) [82-89]	84 (21) [68-94]	90 (60) [86-163]	0,011

Ort:Ortanca değer, ÇAG:Çeyrekler arası genişlik, Min:Minumum skor, Max:Maksimum skor, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı, HSP-70: Heat shock protein-70

HSP-70 açısından istatistiksel farklılık Kruskal Wallis testine göre değerlendirildi. Gruplar kendi arasında incelendiğinde; bal ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**p=0,011**). Bal grubunun HSP-70 seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (**p=0,011**). Fakat diğer gruplar karşılaştırıldığında birbirine benzer olduğu saptanmıştır.

. HSP 70 açısından çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldı. HSP-70 sıra ortalama değerleri en yüksek kontrol grubunda, en düşük bal grubunda izlendi (şekil 27).



Şekil 27. HSP-70 sıra ortalama değerleri, ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı

Tablo 21. Genel tablo-Veriler ortanca (ÇAG, çeyrekler arası genişlik) ve [minimum-maksimum] değerler şeklindedir

	Kontrol	Eklem sıvısı	Propolis	Bal	ZY	VitE	VitE+ZY	P
Fibrozis ort (ÇAG) [min-max]	1 (1) [1-3]	1 (1) [1-2]	2 (1) [2-3]	2 (1) [0-2]	1 (1) [1-2]	1 (1) [0-2]	1 (1) [1-2]	0,040
İnflamasyon ort (ÇAG) [min-max]	1 (0) [0-3]	1 (0) [0-2]	2 (1) [1-2]	1 (2) [0-2]	1 (1) [1-2]	2 (0) [1-3]	2 (1) [0-3]	0,067
Proliferasyon ort (ÇAG) [min-max]	0 (2) [0-2]	1 (2) [0-2]	2 (1) [1-2]	1 (1) [0-2]	1 (0) [1-2]	1 (1) [0-2]	1 (1) [0-2]	0,159
Makroskopik ort (ÇAG) [min-max]	3 (1) [2-4]	1 (1) [0-2]	3 (1) [2-4]	2 (1) [1-2]	1 (0) [0-2]	1 (1) [0-2]	1 (1) [0-1]	<0,001
IL6 ort (ÇAG) [min-max]	199 (216) [100-438]	77 (45) [25-182]	257 (307) [140-471]	83 (102) [22-277]	85 (124) [32-170]	80 (86) [26-147]	93 (67) [22-133]	0,001
Glutasyon ort (ÇAG) [min-max]	197 (418) [147-599]	514 (549) [215-941]	155 (39) [115-266]	530 (654) [151-879]	496 (367) [136-980]	340 (366) [124-890]	477 (440) [140-653]	0,031
HSP70 ort (ÇAG) [min-max]	183 (193) [102-310]	167 (328) [84-479]	150 (168) [101-297]	79 (16) [75-94]	86 (5) [82-89]	84 (21) [68-94]	90 (60) [86-163]	0,011

ZY: Zeytinyağı, VitE: Vitamin E, VitE+ZY: Vitamin E + zeytinyağı, IL-6: İnterlökin-6, HSP-70: Heat shock protein-70, Ort: Ortanca değer, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, Min: Minimum skor, Max: Maksimum skor

5. TARTIŞMA

Cerrahi girişim sonrası gelişen adezyonlar, önemli postoperatif komplikasyonlara ve yüksek maliyetlere sebep olmaktadır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde adezyonların sebep olduğu komplikasyonlar sebebiyle oluşan maliyet bir milyar doları aşmaktadır. Günümüzde cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen adezyonları engellemek adına etkin bir yöntem bulunamamıştır (67,113).

Cerrahi işlem sırasında ve sonrasında yaşanan; mekanik ve termal doku yaralanması, iskemi, enfeksiyon, abrasyon ve yabancı cisim reaksiyonu gibi faktörler nedeniyle adezyon gelişebilmektedir. Doku hasarı sonrası mast hücreleri tarafından salgılanan histamin ve kininler, vasküler permeabilite artışına neden olmaktadır. Böylelikle içinde lökositler ve makrofajlar bulunan fibrin depositleri oluşur. Doku iyileşmesi mezotelyal rejenerasyon ve fibrozisin kombinasyonu ile oluşmaktadır. Fibröz eksudalar normal şartlarda 72 saat içinde fibrinoliz sonrası absorbe olurlar. Fakat fibrinolizin yetersiz kaldığı, fibrozisin arttığı durumlarda adezyonlar meydana gelmektedir (114,115).

Doku hasarı sonrası gelişen inflamasyon postoperatif dönemde gelişen adezyonların oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Makrofajlar ve interlökin-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler adezyonu ağırlaştıran en büyük ajanlardır (116-117). Oksidatif stres sonrası glutatyon sekresyonu artmaktadır. Bunun nedeni glutatyonun antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğinin olmasıdır. Hücreleri serbest oksijen radikallerinin yan etkilerinden korumaktadır. Antiinflamatuvar özelliğini inflamatuvar sitokinlerin oluşmasını engelleyerek gerçekleştirmektedir (38,118,119).

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar yanıtı azaltarak, koagülasyonu engelleyerek, kollajen sentezini inhibe ederek ve dokular arası bariyer uygulayarak adezyonun azaltılması denenmiştir (120).

Literatürde post operatif adezyonları konu alan birçok çalışma mevcuttur. Bizim bu konuyu tercih etme sebebimiz literatürde az sayıda yapılan eklem sıvısının yapışıklık üzerindeki etkisi ve diğer çalışma grupları ile kıyaslanması; aynı zaman da HSP ve IL-6'nın adezyonlardaki seviyelerinin tespiti ile bir inflamatuvar adezyon belirteci bulma düşüncesidir. Ayrıca GSH'nin antioksidan, antiinflamatuvar özelliğinin adezyonu azaltma üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Diğer yandan postoperatif adezyonları inceleyen çalışmalarda makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal

değerlendirmenin birlikte yapıldığı çok az çalışma mevcuttur. HSP-70 ile adezyonların değerlendirildiği çalışmaya ise rastlanmamıştır; bu nedenle çalışmamız örnek olabilir.

Yüksek ısıya maruz kalan hücrelerde, 1962 yılında Ritossa tarafından keşfedilen HSP'nin, daha sonra yapılan birçok çalışmada ısının yanı sıra oksidatif stres, fiziksel stres, kimyasal hasar veya diğer protein hasarına neden olan olaylarda açığa çıktığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle stres proteini olarak da bilinmektedir. Strese bağlı olarak hücrede gelişen protein hasarları HSP'nin artmasına neden olur. HSP hücreleri, strese bağlı yıkım etkilerinden ve proteotoksisitelerden korurlar. Aynı zamanda hücrelerin strese karşı direncini arttıran proteinlerdir (121,122).

HSP ile yapılmış olan çalışmalarda stres durumuyla tetiklenen bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Örneğin; Pular ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada şiddetli preeklampitik hastaların serum HSP 70 konsantrasyonlarının, hafif preeklampitik hastalardan ve normotansif gebelerden daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (123). Erenler ve arkadaşlarının çalışmasında ise akut myokard infarktüsü geçiren hastaların birinci ve otuzuncu günlerde HSP 70 düzeylerine bakılmış ve otuzuncu günde HSP seviyesinin düştüğü; fakat bazı hastalarda halen yüksek seyrettiği izlenmiştir (124). Tüm bu bilgiler bize HSP 70'in, yarılanma ömrü uzun olan bir inflamatuvar belirteç olduğunu düşündürmektedir. Nitekim bizim deneyimizde de batın içi adezyon değerlerinin makroskopik skorlama ve fibrozis skorları yüksek olan gruplarda HSP-70 yüksek, düşük olan gruplarda daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda bir kez HSP bakılmıştır; kontrol HSP bakılmadığı için yarılanma ömrü ile ilgili yorum yapmak mümkün değildir; ancak bizim çalışmamızda da HSP'nin akut inflamatuvar bir belirteç olduğu görülmektedir. HSP ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu konuyla ilgili geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Adezyonlarla ilgili yapılmış olan bir tez çalışmasında, deneklere intraperitoneal 0,4 ml 900 mg/kg propolis uygulanmış ve postoperatif 21. günde relaparotomi yapılmıştır. Makroskopik adezyon, fibrozis ve vasküler proliferasyonun propolis grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; GSH değerlerinin ise kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir (3).

Bizim çalışmamızda da propolis grubunun makroskopik adezyon, fibrozis, vasküler proliferasyon skorları yüksek, GSH sonuçları düşük bulunmuştur; ancak propolis ile kontrol grubunun sonuçları benzerdir. Bu tez çalışmasında kontrol grubu olan ratlara %96'lık etanol verildiği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ilk planda

çalışmamızın alkol grubuna (kullanacak olduğumuz propolisin %70 alkolde çözülmüş olması sebebiyle) %70'lik alkol 1,25 ml kullanıldı. Fakat alkol grubundaki deneklerin tamamının bir gün sonra öldüğü görüldü. Bu nedenle propolis alkol bazlı yerine su bazlı kullanılmaya karar verildi. İntraperitoneal alana 1,25 ml su bazlı propolis (90 mg her bir rata) uygulandı. Sonuç olarak makroskopik skorun, fibrozis ve vasküler proliferasyonun en fazla propolis grubunda olduğu görüldü, kontrol grubuna yakın sonuçlar mevcuttu. İstatistiksel analiz ikili gruplar arasında yapıldı. Propolis, makroskopik adezyon açısından, zeytinyağı ve zeytinyağı+vitamin E olan gruplara göre anlamlı derecede daha az adezyona engel olmuştu (**p<0,001**). Fibrozis açısından ikili değerlendirmelerde yine propolis ile vitamin E arasında anlamlı farklılık mevcuttu; propolis vitamin E'ye göre daha az fibrozise engel olmuştu (**p=0,04**). Her ne kadar çoklu karşılaştırmalar için kullanılan post hoc Dunn testi ile grupların ortalama sıra (mean rank) puanları karşılaştırıldığında makroskopik adezyon skoru, fibrozis ve vasküler proliferasyonda en yüksek sonuçlar propolis grubunda görülse de istatistiksel analizde sadece makroskopi ve fibrozisde farklılık tespit edildi. Vasküler proliferasyon (**p=0,159**) ve inflamasyonda (**p=0,067**) istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Biyokimyasal sonuçlara bakıldığında IL-6 seviyesinin sıra ortalama değerlerinin en yüksek propolis grubunda olduğu, HSP'nin sıra ortalama değerlerinin ise en yüksek kontrol grubu, sonra propolis grubunda olduğu; GSH seviyesinin ise en az propolis grubunda olduğu görülmüştür. İstatistiksel analizde ikili kıyaslamalarda bal grubuna göre propolis grubunda, yine eklem sıvısı grubuna göre propolis grubunda IL-6'nın daha yüksek olduğu görülmüştür (**p=0,001**). HSP açısından yapılan istatistiksel analizde kontrol grubunun sonuçlarının bal grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (**p=0,011**). Sıra ortalama değerleri açısından kontrol grubuna en yakın değer olan propolis grubunun sonuçlarının da oldukça yüksek olduğu görülse de propolis ile diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. GSH sonuçları incelendiğinde GSH antiinflamatuvar durumun belirteci olduğu için, en düşük sıra ortalama seviyesinin propolis grubunda olduğu görülmüştür. İstatistiksel analizde propolis grubunun GSH seviyesi, eklem sıvısı grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0,031**).

Propolisi çalışmamızda kullanma nedenimiz; propolisin hem antiinflamatuvar, anti oksidan etki göstererek farmakolojik bir ajan olması, hem de dokular arası mekanik bariyer görevi görmesiydi. Ancak bizim sonuçlarımız; kullanmış olduğumuz suda çözülmüş olan propolisin yeteri kadar antiinflamatuvar, antioksidan etki

göstermemiş olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun, propolisin alkolde daha iyi çözünüyor olması veya çalışmamızda düşük doz propolis kullanmamıza bağlı olabileceği düşünülmüştür. Fakat deneklerde propolis grubunun postoperatif dönemde makroskopik ve mikroskopik sonuçlarının kontrol grubundan daha kötü olması şaşırtıcı bir sonuçtur.

Bazı çalışmalarda propolis etkin bulunmuştur; örneğin İran'da yapılan bir araştırmada deneklere laparotomi sonrası günlük oral gavaj yoluyla sırasıyla 50mg/kg, 100mg/kg ve 200mg/kg propolis uygulanmıştır. Postoperatif 14.günde relaparotomi sonrası makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal değerlendirme yapılmıştır; propolis dozunun artmasıyla makroskopik adezyon, fibrozis ve vasküler proliferasyonun azaldığı; GSH seviyesinin arttığı, IL-6 seviyesinin azaldığı görülmüştür (125).

Ülkemizde yapılan diğer bir tez çalışmasında; deneklere 1,5 gram bal intraperitoneal olarak uygulanmış ve postoperatif yedinci günde relaparotomi yapılarak makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında balın adezyonu anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Fakat fibrozis ve inflamasyonda fark tespit edilmemiştir (20).

Mısır'da yapılan bir çalışmada ise deneklere intraperitoneal 3 ml bal uygulanmış; postoperatif adezyon ve histopatolojik skorlama yapılmıştır. Sonuç olarak; hem makroskopik hem de mikroskopik skorlamalar açısından bal grubunun sonuçlarının kontrol grubuna göre daha iyi olduğu izlenmiştir (126).

Bizim çalışmamızda makroskopik açıdan benzer sonuçlar elde edildi; fakat mikroskopik olarak farklı sonuçlar mevcuttu. Makroskopik adezyon sıra ortalama değerleri ile incelendiğinde balın, kontrol ve propolis grubundan daha iyi olduğu görüldü. Fakat bal ile kontrol grubu ve diğer gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi. Ancak çalışmamızda diğer çalışmalara göre düşük doz bal kullanıldı. 1 ml bal, 9 ml distile su ile dilüe edildi; bu %10'luk bal solüsyonundan her bir rata 1 ml uygulandı (bir rata 0,1 ml saf bal uygulanmış oldu). Bu yüzden bizim çalışmamızda balın mekanik etkisinden faydalanılmadı, antiinflamatuvar etkisi araştırıldı. Her ne kadar vasküler proliferasyon skoru sıra ortalama değerleri kontrol grubuna göre hatta tüm gruplara göre daha iyi olsa da; bal grubunun fibrozis, inflamasyon ($p=0,067$) ve vasküler proliferasyon ($p=0,159$) değerlerinde kontrol grubu ve diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bal ile yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi genellikle iki hafta sonra relaparotomi yapılmış; hem makroskopik hem de mikroskopik değerlendirmelerde etkin olduğu görülmüştür. Ancak bir hafta sonra relaparotomi uygulanan çalışmalarda (20) makroskopik olarak etkin olsa da mikroskopik olarak etkin olmadığı görülmüştür. Bu sebeple mikroskopik etkinlik açısından deneklerin daha uzun süre sonra relaparotomi yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise bal, düşük doz kullanıldığı için mikroskopik etkinlik görülmemiştir; ancak deneklere üçüncü haftada cerrahi uygulanmış olsaydı, farklı sonuçların çıkabileceği düşünülmektedir.

Biyokimyasal parametrelerin analizinde; bal ile propolis gruplarının IL-6 seviyelerinin istatistiksel karşılaştırmasında; bal grubunun IL-6 seviyesi, propolis grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (**p=0,001**). Ancak kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu. Sıra ortalama değerlerine göre, bal grubunda IL-6 seviyesi tüm gruplar arasında en düşük olandı. GSH değerleri istatistiksel olarak analiz edildiğinde; bal ile diğer gruplar arası sonuçlar benzerdi ve anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak sıra ortalama değerlerine bakıldığında bal grubunun GSH sonuçları, kontrol grubundan daha yüksekti; hatta eklem sıvısından sonra en yüksek GSH seviyesine sahip grubun bal grubu olduğu görüldü. Gruplar arası HSP-70 sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesinde; bal grubunun HSP-70 seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (**p=0,011**). Fakat diğer gruplarla karşılaştırıldığında birbirine benzer olduğu izlendi. Sıra ortalama değerlerinde de HSP-70'in en yüksek kontrol grubunda, en düşük bal grubunda olduğu görüldü. Tüm bu sonuçlar bize, düşük doz kullanılmasına rağmen balın antiinflamatuvar ve anti oksidan etkinliği olduğunu bir kez daha hatırlatmıştır.

Ülkemizde postoperatif adezyonları engellemek için zeytinyağı ile yapılmış üç ayrı çalışma incelenmiştir. Her üç çalışmada da makroskopik ve mikroskopik değerlendirme yapılmış; fakat biyokimyasal inceleme yapılmamıştır. Bunlardan ilki Yurdadoğan'ın yapmış olduğu tez çalışmasıdır. Bu çalışmada peritona 1 ml zeytinyağı uygulanmış ve postoperatif 10. gün relaparotomi yapılmıştır. Denekler makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Zeytinyağının istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde makroskopik ve mikroskopik olarak adezyonları azalttığı izlenmiştir (97).

Bir diğerk çalışma, Ural ve arkadaşlarının peritona 5 ml zeytinyağı uygulamış oldukları çalışmadır. Postoperatif 30.günde relaparotomi yapılmış ve sonuçta önceki çalışmayla benzer sonuçlar bulunmuştur (96).

Son olarak üçüncü incelenen çalışma Doğan'ın yapmış olduğu yine bir tez çalışmasıdır. Bu çalışmada deneklere intraperitoneal 3 cc zeytinyağı uygulanmış ve 14.günde relaparotomi yapılmıştır. Sonuç olarak; zeytinyağının makroskopik olarak travma alanında ve insizyon yerinde adezyonu önlemede etkin olmadığı; ancak bağırsaklar arası adezyonu azalttığı görülmüştür. Mikroskopik incelemede ise inflamasyonu azalttığı; kolajen yapımı, fibroblastik aktivite ve vasküler proliferasyonu arttırdığı görülmüştür (127).

Bizim çalışmamızda ratlara 5 ml saf zeytinyağı uygulanmıştır. Makroskopik adezyon skorlamasının istatistiksel değerlendirmesinde; zeytinyağı ile propolis grubu ve zeytinyağı ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, zeytinyağının propolis ve kontrol grubuna göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür (**p<0,001**). Hatta sıra ortalaması değeri olarak en güzel sonuç zeytinyağı+vitamin E, ikinci olarak zeytinyağı grubunda görülmüştür. Ancak mikroskopik incelemede diğerk çalışmalardan farklı olarak; fibrozis, inflamasyon (p=0,067) ve vasküler proliferasyon (0,159) açısından zeytinyağı ile diğerk gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hatta her üç mikroskopik gösterge açısından kontrol grubundan daha yüksek sonuçları olduğu görülmüştür. Biyokimyasal ölçümlerin tümünde (IL-6, GSH ve HSP-70) zeytinyağı grubu için istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır; fakat sıra ortalaması sonuçlarına göre zeytinyağı grubunda kontrol grubuna göre daha düşük IL-6, HSP-70 ve daha yüksek GSH olması antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini ancak doku rejenerasyonunda eksiklik olduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda Doğan'ın (127) tez çalışmasında olduğu gibi zeytinyağının mekanik bir bariyer etkisi göstererek adezyonları azalttığı görülmüş; ancak her ne kadar inflamatuvar belirteçlerde etkisini gösterse de mikroskopik iyileşmede etkili görülmemiştir ve makroskopik adezyon dışında istatistiksel olarak anlamlı bir etki bulunmamıştır.

Atılğan ve arkadaşlarının çalışmasında postoperatif adezyonları engellemek için batına 2 ml vitamin E uygulanmıştır. 15 gün sonra relaparotomi yapılmış ve makroskopik adezyon, fibrozis ve anjiogenezin vitamin E uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu görülmüştür (128).

Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise 1 ml vitamin E intraperitoneal olarak uygulanmış ve 14.gün relaparotomi yapılmıştır. Her ne kadar istatistiksel anlamlı

olmasa da vitamin E grubunda kontrol grubuna göre daha az adezyon, fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon görülmüştür. Biyokimyasal ölçümde GSH oranları incelenmiş ve kontrol grubuna göre vitamin E grubunda daha yüksek bulunmuştur; ama çalışmasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir (129).

Diğer bir çalışma da Durmuş ve arkadaşlarının batına postoperatif 2 ml vitamin E uygulamış oldukları çalışmadır. Yine 14.gün relaparotomi yapılmış ve deneklerin histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmesi yapılmıştır. Vitamin E'nin histopatolojik adezyon, fibrozis ve vasküler proliferasyonu kontrol grubuna göre azalttığı görülmüş; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biyokimyasal olarak incelenen GSH seviyeleri ise vitamin E grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (130).

Çalışmamızda 300 mg E vitamini içeren 2 ml'lik ampüller kullanılmıştır. 300 mg/kg dozuyla, ratlar yaklaşık 250 gr olduğu, her bir rata 75 mg yani 0,5 ml vitamin E uygulanmıştır. Diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda uygulanan dozun düşük olmasına rağmen; kontrol grubuna göre vitamin E grubunda makroskopik adezyon skorunun belirgin düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel analizde zeytinyağı+vitamin E birlikteliğinde çok daha güzel sonuçlar olmasına rağmen, tek başına vitamin E uygulanan grupta da (kontrol grubuna göre daha yüksek adezyon skoru olan, propolis grubu ile E vitamini arasında) anlamlı farklılık görülmüştür. Vitamin E'nin propolise göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur (**p<0,001**). Mikroskopik olarak sıra ortalama değerlerinde sadece fibrozis sonuçlarında kontrol grubuna göre düşük skorları mevcuttu, ancak inflamasyon ve vasküler proliferasyon yüksek derecelerdeydi; hatta inflamasyon en çok vitamin E grubunda görüldü. İstatistiksel anlamda vitamin E propolise kıyasla daha düşük fibrozis skoru ile daha etkili olarak değerlendirildi (**p=0,04**). Diğer bulgular (inflamasyon ve vasküler proliferasyon) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Biyokimyasal ölçümlerde kontrol grubuna kıyasla daha düşük IL-6 ve HSP ile daha yüksek GSH değerlerinin olması zeytinyağı sonuçlarıyla benzerdi. Ancak ikili kıyaslamalarda vitamin E açısından diğer gruplarla arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlar bize etkin dozda uygulanmış vitamin E ile daha belirgin anti adeziv etki görülebileceği ve relaparotomi zamanımızın erken olduğunu düşündürmüştür.

İspanya'da yapılan bir araştırmada 10 mg vitamin E, 5 ml zeytinyağı ile birlikte intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bazı deneklere ise vitamin E intramüsküler olarak

uygulanmıştır. 14.gün relaparotomi sonrası makroskopik skorlama yapılmıştır. Sonuç olarak vitamin E'nin intraperitoneal uygulandığı deneklerde adezyonların %80 oranında azaldığı izlenmiştir; ama bu çalışmada mikroskopik ve biyokimyasal değerlendirme yapılmamıştır (14).

Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise yine 5 ml zeytinyağında dilüe edilmiş 10 mg vitamin E intraperitoneal uygulanmış ve postoperatif 30.gün relaparotomi yapılmıştır. Kontrol grubuna göre E vitamini olan grupta adezyonların azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat bu çalışmada da mikroskopik ve biyokimyasal değerlendirme yapılmamıştır (16).

Doğan'ın yapmış olduğu tez çalışmasında ise 3 cc zeytinyağı, 20 mg vitamin E ile birlikte intraperitoneal uygulanmış olup 14.gün relaparotomi yapılmıştır. Bu tedavi ile sadece bağırsaklar arası adezyonun engellendiği ve mikroskopik inflamasyonun azaldığı, ancak damar proliferasyonunun arttırdığı sonucuna varılmıştır (127).

Bu örnek çalışmalarda bizim çalışmamıza göre düşük doz E vitamini kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda E vitamini grubu gibi, E vitamini+zeytinyağı (vitE+ZY) olan grupta da 75 mg=0,5 ml E vitamini kullanıldı. 4,5 ml zeytinyağında dilüe edilmiş 0,5 ml (75 mg) vitamin E (toplam 5 ml sıvı) homojen bir şekilde intraperitoneal olarak uygulandı ve 14.gün relaparotomi yapıldı. Makroskopik skorlamada en başarılı anti adezif etki gösteren grup vitE+ZY grubuydu. Sıra ortalama değerlerinde en düşük adezyon skorları bu gruptaydı. İstatistiksel analiz de bu sonucu desteklemekteydi. vitE+ZY'nın kontrol ve propolis grubuna göre adezyonu anlamlı düzeyde azalttığı görüldü (**p<0,001**). Mikroskopik skorlamada istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı farklılık yoktu. Fibrozis açısından sıra ortalama değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hafif düşük olduğu görüldü fakat vasküler proliferasyon ve inflamasyon açısından değerlendirildiğinde sıra ortalama değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca tek başına vitamin E kullanılan ratlardan bile daha yüksek fibrozis sonuçlarının görülmesi beklenmeyen bir sonuçtu. Biyokimyasal değerlendirme de ise sıra ortalama değerleri incelendiğinde vitamin E ve zeytinyağı gruplarında olduğu gibi, vitE+ZY grubunun da kontrol grubundan daha düşük IL-6 ve HSP-70, daha yüksek GSH olması kombinasyon tedavisinde de antiinflamatuvar etkinlik olduğunu düşündürmüştür. Ancak vitamin E ve zeytinyağının antiinflamatuvar, anti oksidan ve antifibroblastik aktivitelerinin mikroskopik ve biyokimyasal göstergeler açısından kombinasyon tedavisinde sinerjistik etki göstermezken; makroskopik adezyon skorlamasında sinerjistik etki gösterdiği; tek tek

uygulandığı gruplara göre daha iyi sonuçlar alındığı; hatta gruplar arasında en iyisi olduğu görülmüştür (sıra ortalama değerlerine göre).

Sinovyal sıvı ile ilgili literatürde fazla çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda sinovyal sıvıyı deneme sebepimiz içeriğindeki hyaluronik asitten faydalanmak ve maliyet etkin doğal bir maddeyi denemektir. Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında tavşanlara intraperitoneal 3 ml sinovyal sıvı, 7 ml serum fizyolojik (SF) ile dilüe edilerek uygulanmış, postoperatif 10.günde relaparotomi yapılmıştır. Deneklerde makroskopik ve mikroskopik inceleme sonrasında her ne kadar adezyon ve fibrozis açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmasa da, makroskopik skorlamada diğer gruplara göre eklem sıvısı olan grupta daha iyi sonuçlar alındığı için adezyonları engellemede eklem sıvısının kullanılabilceği kanaatine varmışlardır. Bu çalışmada biyokimyasal parametreler incelenmemiştir (131).

Bizim çalışmamızda bu örnek çalışmaya göre daha düşük miktarda eklem sıvısı kullanılmış gibi görünse de onların denekleri farklı olduğu için, kullanılan deneklerin büyüklükleri (2,5-4 kg tavşan) göz önünde bulundurulduğunda, bizim uyguladığımız eklem sıvısı daha yüksek miktardadır; ancak SF ile dilüe edilmemiştir. Çalışmamızda yaklaşık 250 gr olan ratlara 1 ml saf filtre edilmiş eklem sıvısı intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Yapılan makroskopik değerlendirmede eklem sıvısı ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir; ama sıra ortalama değerlerinde kontrol grubundan daha düşük adezyon skorları olduğu izlenmiştir. Mikroskopik değerlendirmede de anlamlı farklılık tespit edilmemiş olup; yine sıra ortalama değerlerine göre kontrol grubuna yakın değerlerde olmakla birlikte fibrozis ve inflamasyonda kontrol grubuna göre hafif düşük bulunmuştur. Biyokimyasal incelemede eklem sıvısı grubunun IL-6 seviyesi propolis grubuna göre anlamlı derecede düşük (**p=0,001**), glutatyon seviyesi yüksek bulunmuştur (**p=0,031**). Kontrol grubuyla sıra ortalama değerleri kıyaslandığında, kontrol grubuna göre de IL-6'nın daha düşük, GSH'ın daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır. HSP-70 ölçüm sonuçlarında da yine kontrol grubu ve propolis grubundan düşük sıra ortalama değerlerine sahip olmasına rağmen istatistiksel olarak bu düşüklük anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlarla; eklem sıvısının içeriğinde bulunan hyaluronik asitin lubrikan özelliği sayesinde dokular arası bir mekanik bariyer görevi görerek, istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmasa da makroskopik ve mikroskopik açıdan kontrol grubuna kıyasla adezyonları azalttığı; düşük IL-6, HSP-70 ve yüksek GSH sonuçlarıyla antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır. Relaparotominin

daha geç yapıldığı veya daha yüksek dozlarda eklem sıvısının kullanıldığı çalışmalarda daha etkin sonuçlar alınabileceği düşünülmüştür. Bu konuyla ilgili geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Postoperatif adezyonların azaltılması için daha önce birçok ajan denenmiştir. Ancak eklem sıvısı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda amacımız daha önce çok fazla denenmemiş bir ajan olan eklem sıvısını denemek; makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal değerlendirmenin birlikteliği ile doğru sonuçlar elde etmektir. Ayrıca yine az sayıda çalışma yapılmış olan HSP-70'in uygulanan ajanlarla değişimini incelemektir. Literatürde bu üç parametrenin (makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal) birlikte kullanıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Hatta intraperitoneal adezyonlarda HSP 70 ölçülen çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda sekiz grup oluşturulmuş ancak alkol grubundaki ratların ölmesiyle yedi grup üzerinden devam edilmiştir, bu sebeple alkol bazlı propolis yerine su bazlı propolis kullanılmıştır. Her bir gruba farklı ajan verilmiş olup eklem sıvısı, bal, propolis, vitamin E ve zeytinyağı grupları oluşturulmuştur. Ancak bir grupta vitamin E ile zeytinyağı birlikte kullanılmıştır. Kullanılan ajanların dozları literatür araştırılarak belirlenmiştir. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlenmiş ve batına herhangi bir ajan uygulanmamıştır. İkinci gruba 1 ml eklem sıvısı, üçüncü gruba 1 ml %10 bal solüsyonu, dördüncü gruba 1,25 ml su bazlı propolis, beşinci gruba 75 mg (0,5 ml) E vitamini, altıncı gruba 5 ml saf zeytinyağı ve son olarak yedinci gruba 75 mg vitamin E+4,5 ml zeytinyağı uygulanmıştır.

Postoperatif 14.günde relaparotomi yapılmış ve öncelikli olarak Nair'in (45) adezyon skorlama sistemi kullanılarak makroskopik skorlama yapılmıştır. Sonrasında ratların periton ve batın duvarından doku örnekleri alınıp, histopatolojik inceleme yapılmıştır. Histopatolojik inceleme için fibrozis, inflamasyon ve vasküler proliferasyon parametrelerinin incelendiği Hooker ve arkadaşlarının (112) skorlama sistemi kullanılmıştır. Doku örneğinden sonra ratlardan intrakardiyak 2 ml kan alınıp

santrifüj edilmiş ve -80°C’de çalışma zamanına kadar saklanmıştır; tüm kan örnekleri tamamlandığında biyokimya laboratuvarında IL-6, GSH ve HSP-70 değerleri ölçülmüştür. Bu üç parametrenin (makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal) sonuçları ile istatistiksel çalışma yapılmıştır. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle incelenmiş ve grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn test ile grupların ortalama sıra puanları karşılaştırılmıştır. Veriler ortanca, çeyrekler arası genişlik ve minimum-maksimum değerler ile özetlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

Makroskopik değerlendirmede; vitE+ZY’nin kontrol ve propolis grubuna göre, zeytinyağının yine kontrol ve propolis grubuna göre, vitamin E’nin propolis grubuna göre adezyonları daha belirgin azalttığı görülmüştür (**p<0,001**). Mikroskopik değerlendirmede; vitamin E’nin propolis grubuna göre (**p=0,04**) daha fazla fibrozisi azalttığı görülürken, inflamasyon (p=0,067) ve vasküler proliferasyon (p=0,159) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Biyokimyasal değerlendirmede; IL-6 seviyesini bal ve eklem sıvısının propolis grubuna göre (**p=0,001**), HSP-70 seviyesini balın kontrol grubuna göre (**p=0,011**) daha belirgin azalttığı; GSH seviyesini eklem sıvısının propolis grubuna göre (**p=0,031**) daha belirgin arttırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda makroskopik adezyon sonuçlarının yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzer olduğu görüldü; fakat mikroskopik skorlamada farklılıklar mevcuttu. Bunun intraperitoneal olarak verilen dozlarla ve relaparotomi zamanıyla ilgili olduğu düşünüldü. Biyokimyasal sonuçlar diğer çalışmalarla benzer bulundu.

Sonuç olarak kullandığımız bal, eklem sıvısı, vitamin E ve zeytinyağının postoperatif adezyonları engellemede pozitif etki sağladığı; fakat su bazlı propolisin etkili olmadığı izlendi. Hatta kontrol grubuna göre propolisin yapışıklıkları daha fazla tetiklediği görüldü; bu durumun su bazlı propolis kullanılmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca zeytinyağı+vitamin E’de olduğu gibi kombine tedavilerin daha etkili olabileceği ve bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2014;383:48.
2. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update*. 2001;7:567.
3. Birben B. Postoperatif peritoneal adezyonları önlemede intraperitoneal propolis tedavisinin etkisi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.
4. Fukasawa M, Yanagihara DL, Rodgers KE, DiZeraga GS. The mitogenic activity of peritoneal tissue repairs cells: control by growth factors. *J Surg Res*. 1989;47:45-51.
5. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2010;150:111-118.
6. Montz FJ, Shimanuki T, DiZerega GS. Postsurgical mesothelial re-epithelization. Ed: DeCherney AH, Polan ML, *Reproductive Surgery*. pp. 31-47, Year Book Medical Publisher, Chicago, USA, 1987.
7. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*. 1990;72:60-63.
8. Buțureanu SA, Buțureanu TA. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(3):293-298.
9. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg*. 2008;6:253-260.
10. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995;26(2):83-99.

11. Silva-Carvalho R, Baltazar F, Almeida-Aguiar C. Propolis: a complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;1-29.
12. Molan PC, Betts JA. Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. *J Wound Care.* 2004;13:353-356.
13. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *Br j Surg.* 1991;78:497-498.
14. De la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: An experimental study. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:2157-2161.
15. Yetkin G, Uludag M, Citgez B, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *Int J Surg.* 2009;7:561-565.
16. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/ carboxymethyl cellulose: A comparative study in rats. *Acta Cir Bras.* 2008;23:36-41.
17. Speroni E, Guerra MC, Minghetti A, Crespi-Perellino N, Pasini P, Piazza F, et al. Oleuropein evaluated in vitro and in vivo as an antioxidant. *Phytother Res.* 1998;12:98-100.
18. De la Puerta R, Martinez Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V. Effect of minor components of virgin olive oil on topical antiinflammatory assays. *Z Naturforsch.* 2000;55:814-819.
19. Tranter HS, Tassou SC, Nychas GJ. The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J Appl Bacteriol.* 1993;74:253-259.
20. Emre A. Ratlarda deneysel karın içi yapışıklıkların önlenmesinde bal ve karboksimetilselüloz (Seprafilm®) kullanımının etkilerinin araştırılması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Ankara 2006.
21. Şentatar E. Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde aloe vera jelinin etkinliği. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.
22. Özden H. Deneysel karın içi yapışıklık modelinde aktive timokinonun karın içi yapışıklık üzerine etkileri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2014.

23. Apaydın M. Deneysel karın içi yapışıklık modelinde aktive protein C'nin karın içi yapışıklık üzerine etkileri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2010.
24. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res.* 1976;20:15.
25. Renvall SY. Peritoneal methabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. *Acta Chir Scand Suppl.* 1980;503:1-48.
26. Shear L, Swartz C, Shinaberger JA, Barry KG. Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. *N Engl J Med.* 1965;272:123-127.
27. Crowe DT, Bjorling DE. Peritoneum and peritoneal cavity. Ed: Slatter D, Second education, *Textbook of Small Animal Surgery.* pp. 407-430, W. B. Saunder Company, London, 1993.
28. Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J Surg Res.* 1995;59:344-348.
29. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg.* 1989;76:382-384.
30. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996;41:35-41.
31. Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess: Maingot's *Abdominal Operations.* Ed: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, 2th ed, Appleton&Lange. pp. 633-654, Stanford, 1997.
32. Yeğenoğlu A. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde heparin, seprafilm, heparin ve seprafilmin etkinliklerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
33. Holmdahl L, Eriksson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery.* 1996;119(6):701-705.
34. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human Reproduction Update.* 2001;7(6):547-555.
35. Rodgers KE, diZerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *Journal of Investigative Surgery.* 1993;6(1):9-23.

36. Solomkin SJ, Wittman W, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections. Ed: Schwartz S.I, Principles of Surgery, 7.baskı. pp 1515-1550, McGraw-Hill Companies, New York, 1999.
37. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidan defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:194-200.
38. Villa P, Soccani A, Sico A, Ghezzi P. Glutathione protects mice from lethal sepsis by limiting inflammation and potentiating host defense. *JID.* 2002;185:1115-1120.
39. Petrof EO, Ciancio M, Chang EB. Role and regulation of intestinal epithelial heat shock proteins in health and disease. *Chin J Dig Dis.* 2004;5:45-50.
40. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1984;41:497-507.
41. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;133:497-511.
42. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery.* 1998;123(5):539-544.
43. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med.* 2008;26:313-321.
44. Lucas PA, Warejcka DJ, Young HE, Lee BY. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta1. *J Surg Res.* 1996;65:135-138.
45. Nair SK, Bhat IK, Aurrora AL. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg.* 1974;108:849-853.
46. Jenkins SD, Klamer TW, Parteka JJ, Condon RE. A Comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery.* 1983;94:392-398.
47. Kagoma P, Burger NS, Seifter E, Levenson MS, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions on mice. *Archives Surgery.* 1982;117:1321-1324.
48. Mazuji MK, Kalmbaheti K, Powar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg.* 1964;89:1011-1015.
49. Knightly J, Agostini D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery.* 1962;52:250-258.

50. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. *Fertil Steril*. 1988;49:144-149.
51. Oelsner G, Graebe RA, Pan S, et al. Chondroitin sulphate: A new intraperitoneal treatment for postoperative adhesion prevention in the rabbit. *J Reprod Med*. 1987;32:812-814.
52. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet*. 1990;335(8698):1120-1122.
53. Soybel DI. Ileus and bowel obstruction. Ed: Greenfield LJ, *Surgery: Scientific Principles and Practice*. pp. 817-831, Lippincott Raven, Philadelphia, 1997.
54. 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;77:671-688.
55. Ellis H. The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:5-9.
56. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: experimental model. *ANZ J Surg*. 2005;75:322-325.
57. Risberg BO. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:32-39.
58. Rock JA. Infertility: Surgical aspects. Ed: Yen SSC, Jaffe RB, *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. pp. 155-175, Saunders, Philadelphia, 1991.
59. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN, Parker MC, Wilson MS, Manziés D, Guire AM, Lower AM, Harthorn RJS, Brien F Butchan S, Crowe AM. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1470-1480.
60. Greene AK, Alwayn I, Nose V, et al. Prevention of intra-abdominal adhesions using the antiangiogenic COX-2 inhibitor celecoxib. *Ann Surg*. 2005;242:140-146.
61. Wei G, Chen X, Wang G, Jia P, Xu Q, Ping G, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3083-3098.

62. Yong IK. Comparative study for preventive effects of intra-abdominal adhesion using cyclo-oxygenase-2 enzyme (COX-2) inhibitor, low molecular weight heparin (LMWH), and synthetic barrier. *Yonsei Med J.* 2013;54(6):1491-1497.
63. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intraperitoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(3):290-303.
64. Kirdak T, Uysal E, Korun N. Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008;14:188-191.
65. Confino E, Friberg J, Vermesh M, Thomas W, Gleicher N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *Int J Fertil.* 1998;33:139-142.
66. Yan S, Yue YZ, Zeng L, Yue J, Li WL, Mao CQ. Effect of intra-abdominal administration of ligustrazine nanoparticles nano spray on postoperative peritoneal adhesion in rat model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(12):1942-1950.
67. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4545-4553.
68. Şahin Y, Sağlam A, Turan R. Effects of sodium carboxymethylcellulose- and low molecular weight heparin on adhesion prevention the rat uterine horn model. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obs.* 1992;2(3):201-204.
69. Chandy J. Use of heparin in prevention of peritoneal adhesions. *Arch Surg.* 1950;60(6):1151-1153.
70. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000;93:858-875.
71. Borg T, Modig J. Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29:739-742.
72. Bredbacka S, Blombäck M, Hägnevik K, Irestedt L, Raabe N. Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986;30:204-210.
73. Yuzbasioglu MF, Ezberci F, Senoglu N, Ciragil P, Tolun FI, Oksuz H, Cetinkaya A, Atli Y, Kale IT. Intraperitoneal EMLA (lidocaine/prilocaine) to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Bratisl Lek Listy.* 2008;109:537-543.

74. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.* 2006;78:2088-2098.
75. Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation. *J Invest Dermatol.* 1998;110:756-761.
76. Kıyaklı E, Köm M, Eröksüz Y, Baydar E. Ratlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının etkisi. *F.Ü. Sađ. Bil. Vet. Derg.* 2017;31(3):205-212.
77. Niu ZY, Liu FZ, Yan L, Li WC. Effects of different levels of vitamin E on growth performance and immune responses of broilers under heat stress. *Poultry Science.* 2009;88:2101-2107.
78. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine.* 2007;43:4-15.
79. Galeano M, Torre V, Deodato B, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery.* 2001;129:467-477.
80. Perez OA, Viera MH, Patel JK, et al. A comparative study evaluating the tolerability and efficacy of two topical therapies for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:514-518.
81. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and melanoma prevention. *Clin Dermatol.* 2010;28:644-649.
82. Malafa MP, Fokum FD, Smith L, et al. Inhibition of angiogenesis and promotion of melanoma dormancy by vitamin E succinate. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:1023-1032.
83. Karancı T. Deneysel spinal epidural fibrozis üzerine icodextrinin etkilerinin araştırılması. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009.
84. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. Ed: DiZerega GS, Peritoneal surgery. pp. 379-399, Springer-Verlag, New York, 2000.
85. Tingstedt B, Isaksson K, Andersson A, Andersson R. Prevention of abdominal adhesions –present state and what’s beyond the horizon? *Eur Surg Res.* 2007;39:259-268.

86. Cassidy RM, Sherburne AC, Sheydrick SJ, Stucchi AF. Combined intraoperative administration of a histone deacetylase inhibitor and a neurokin-1 receptor antagonist synergistically reduces intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *Surgery*. 2015;157(3):581-589.
87. Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, Gower AC, Nicolaou M, Stucchi AF, et al. Neurokin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intrabdominal adhesion formation. *J Surg Res*. 2002;108(1):165-172.
88. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res*. 2011;165(1):91-111.
89. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J*. 1992;6(7):2397-2404.
90. Neudetker BA, Csoka AB, Stair Naway S, Maibach HI, Stern R. Hyaluronan: biology, pathology and pharmacology. *Cosmetics & Toiletries*. 2000;115:42-58.
91. Prestwich GD, Vercruyse KP. Profiles therapeutic applications of hyaluronic acid and hyaluronan derivatives. *PSTT*. 1998;1:42-43.
92. Mais V, Bracco GL, Litta P, Gargiulo T, Melis GB. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1248-1254.
93. Servili M, Selvaggini R, Esposto S, Taticchi A, Montedoro G, Morozzi G. Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in the oil. *Journal of Chromatography A*. 2004;1054:113-127.
94. Carrasco-Pancorbo A, Cerretani L, Bendini A, Segura-Carretero A, Gallina-Toschi T, Fernandez-Gutiérrez A. Analytical determination of polyphenols in olive oils. *Journal of Separation Science*. 2005;28:837-858.
95. Çakmakçı S, Kahyaoğlu DT. Yağ asitlerinin sağlık ve beslenme üzerine etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2012;5(2):133-137.
96. Ural DA, Saruhan H, Saygın İ, Aykan DA, Ural A, İmamoğlu M. Long-term outcomes of pure olive oil to prevent postoperative peritoneal adhesions in rats. *J Surg Med*. 2019;3:218-222.
97. Yurdadoğan F. Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde saf zeytinyağının etkinliği. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Trabzon 2015.

98. Özmen N, Alkın E. Balın antimikrobiyel özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 2006;6(4):155-160.
99. Karadal F, Yıldırım Y. Balın kalite nitelikleri, beslenme ve sağlık açısından önemi. *Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*. 2012;9(3):197-209.
100. Al-Waili NS, Al-Ghamdi A, Ansari MJ, et al. Differences in composition of honey samples and their impact on the antimicrobial activities against drug multiresistant bacteria and pathogenic fungi. *Arc Med Res*. 2013;44:307-316.
101. Spilioti E, Jaakkola M, Tolonen T, Lipponen M, Virtanen V, Chinou I, Kassi E, Karabournioti S, Moutsatsou P. Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PloS One*. 2014;9(4):94860.
102. Othman NH. Honey and cancer: sustainable inverse relationship particularly for developing nations-a review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;410406:1-10.
103. Zanini S, Marzotto M, Giovinazzo F, Bassi C, Bellavite P. Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014;55(13):1870-1885.
104. Azza MM, Abd-El-Rhman. Antagonism of aeromonas hydrophila by propolis and its effect on the performance of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Fish & Shellfish Immunology*. 2009;27(3):454-459.
105. Ghisalberti EL. Propolis: a review. *Bee World*. 60, 1979;60(2):59-84.
106. Anonymous: <http://www.mmm.ba/royal-jelly/Propolis-composition.html>.
107. Silici Sibel, Kutluca Semiramis. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *In Journal of Ethnopharmacology*. 2005;99(1):69-73.
108. Kartal M, Yıldız S, Kaya S, Kurucu S, Topçu G. Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*. 2003;86:69-73.
109. Lu LC, Chen YW, Chou CC. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Food Microbiology*. 2005;102:213-220.
110. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*. 1998;36:347-363.

111. Bogdanov S. (2012): Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review. Bee Product Science, www.bee-hexagon.net
112. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in the rat model of ventral hernia repair with polypropylen mesh. *Surgery*. 1999;125:211-216.
113. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*. 1998;186:1-9.
114. Diamond MP, El-Mowafi DM. Pelvic adhesions. *Surg Technol Int*. 1998;7:273-283.
115. DiZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril*. 1994;61:219-235.
116. Bothin C, Midtvedt T. The role of the gastrointestinal microflora in postsurgical adhesion formation-a study in germ free rats. *European surgical research*. 1992;24(5):309-312.
117. Bothin C, Okada M, Midtvedt T, Perbeck L. The intestinal flora influences adhesion formation around surgical anastomoses. *The British journal of surgery*. 2001;88(1):143-145.
118. Gibson DD, Brackett DJ, Squires RA, et al. Evidence that the large loss of glutathione observed in ischemia/reperfusion of the small intestine is not due to oxidation to glutathione disulfide. *Free Radic Biol Med*. 1993;14:427-433.
119. Van der Vliet A, Bast A. Role of reactive oxygen species in intestinal diseases. *Free Radic Biol Med*. 1992;12:499-513.
120. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg*. 2011;201:111-121.
121. Aşkar TK, Ergün N, Turunç V. Isı şok proteinler ve fizyolojik rolleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Dergisi*. 2007;13(1):109-114.
122. Mosser DD, Morimoto RI. Molecular chaperones and the stress of oncogenesis. *Oncogene*. 2004;23:2907-2918.
123. Pulur A. Preeklampitik gebelerde ısı şok protein 70 (heat shock protein 70) düzeylerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Erzurum 2011.

124. Erener GA. Akut miyokard infarktüsü teşhisi ve prognozunu belirlemede apopitoz belirteçleri ve okside düşük dansiteli lipoproteinini önemi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Uzmanlık Tezi, Konya 2011.

125. Askaria VR, Rahimia VB, Zamanib P, Fereydounic N, Rahmanian-Devine P, Sahebkarb AH, Rakhshandehe H. Evaluation of the effects of Iranian propolis on the severity of postoperational-induced peritoneal adhesion in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:346-353.

126. Saber A. Effect of honey versus intergel in intraperitoneal adhesion prevention and colonic anastomotic healing: Arandomized controlled study in rats. *International journal of surgery*. 2010;8:121-127.

127. Doğan S. Abdominal cerrahi sonrası antiadeziv maddelerin etkinliklerinin karşılaştırılması (deneysel çalışma). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Düzce 2012.

128. Atilgan R, Kuloglu T, Ozkan ZS, Kavak SB, Kumbak B, Deveci D, Simsek M, Baspinar M, Sapmaz E. Evaluation of vitamin C and vitamin E for prevention of postoperative adhesion: a rat uterine horn model study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:418-423.

129. Yildiz H, Durmus AS, Simsek H, Yaman I. The comparison of methylene blue and vitamin E in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat uterine horn models: Biochemical and histopathologic evaluation. *Acta Cir Bras*. 2011;26:51-57.

130. Durmus AS, Yildiz H, Yaman I, Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intra-abdominal adhesions in rats: uterine horn models. *Clinics*. 2011;66(7):1247-1251.

131. Kılıç K, Kılıç N, Kılıç E, Yayla S, Ermutlu CS, Özaydın İ, Peker K, Dağ S. A comparison of the efficacy of dimethyl sulfoxide (DMSO) and synovial fluid in the prevention of peritoneal adhesions: experimental rabbit model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2013;19(Suppl-A):27-32.



8. ÖZGEÇMİŞ

19.11.1983 tarihinde Trablus/Libya'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lisenin bir bölümünü yurtdışında (Malta, Libya) bir bölümünü Adana'da dönüşümlü olarak tamamladım. 2009 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2010-2014 yılları arasında Ödemiş Devlet Hastanesi'nde (İzmir) pratisyen tabip olarak görev yaptım. 2015 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü'nü kazandım ve halen bu bölümde çalışmaktayım.

9. EKLER

9.1. Şekiller ve Tablolar

Şekil 1. Adezyon oluşum mekanizması

Şekil 2. Anestezi uygulanması

Şekil 3. Cerrahi girişim uygulanan alan

Şekil 4. İnsizyon alanı traş edildi ve povidone iodine ile temizlendi.

Şekil 5. Dört cm uzunluğunda deri insizyonu

Şekil 6. Peritonun travmatize edilmeden önceki görünümü.

Şekil 7. Çekumun travmatize edilmeden önceki görünümü

Şekil 8. Çekum serozası gazlı bezle hemoraji oluşuncaya kadar ovuşturuldu

Şekil 9. Batın ön duvarının travmatize edildikten sonraki görüntüsü

Şekil 10. Deri ve deri altı kontinü suture edildi

Şekil 11. Gruplara ayrılan hayvanların saklanma alanı 1

Şekil 12. Gruplara ayrılan hayvanların saklanma alanı 2

Şekil 13. Ters U insizyonu

Şekil 14. Nair'in adezyon skoru evre 1

Şekil 15. Nair'in adezyon skoru evre 2

Şekil 16. Nair'in adezyon skoru evre 3

Şekil 17. Nair'in adezyon skoru evre 4

Şekil 18. Histopatoloji, fibrozis evreleri

Şekil 19. Histopatoloji, inflamasyon evreleri

- Şekil 20.** Histopatoloji, vasküler proliferasyon evreleri
- Şekil 21.** Makroskopik yapışıklık ortalama sıra (mean rank) değerleri
- Şekil 22.** Fibrozis ortalama sıra (mean rank) değerleri
- Şekil 23.** İnflamasyon sıra ortalama değerleri
- Şekil 24.** Vasküler proliferasyon sıra ortalama değerleri
- Şekil 25.** İnterloklin sıra ortalama değerleri
- Şekil 26.** Glutasyon sıra ortalama değerleri
- Şekil 27.** HSP-70 sıra ortalama değerleri

- Tablo 1.** Nair ve arkadaşlarının makroskopik adezyon derecelendirmesi (45)
- Tablo 2.** Jenkins ve arkadaşlarının makroskopik adezyon derecelendirmesi (46)
- Tablo 3.** Kagoma'nın adezyon derecelendirmesi (47)
- Tablo 4.** Mazuji'nin adezyon derecelendirmesi (48)
- Tablo 5.** Knightly ve arkadaşlarının adezyon derecelendirmesi (49)
- Tablo 6.** Blauer'in adezyon derecelendirmesi (50)
- Tablo 7.** Oelsner adezyon derecelendirmesi (51)
- Tablo 8.** Zeytinyağı bileşenleri (93,94)
- Tablo 9.** Nair'in Adezyon Skoru (45)
- Tablo 10.** Makroskopik adezyon değerlendirme skoru, rat sayısı ve yüzdeleri
- Tablo 11.** Makroskopik skorların ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri
- Tablo 12.** Grupların fibrozis skorları, rat sayısı ve yüzdeleri
- Tablo 13.** Fibrozis skorlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri
- Tablo 14.** Grupların inflamasyon skorları, rat sayısı ve yüzdeleri
- Tablo 15.** İnflamasyon skorlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri
- Tablo 16.** Grupların vasküler proliferasyon skorları, rat sayısı ve yüzdeleri

Tablo 17. Vasküler proliferasyon skorlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

Tablo 18. IL-6 sonuçlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

Tablo 19. Glutasyon sonuçlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

Tablo 20. HSP-70 sonuçlarının ortanca, çeyrekler arası genişlik (ÇAG), minimum-maksimum değerleri ve p değeri

Tablo 21. Genel tablo-Veriler ortanca (ÇAG, çeyrekler arası genişlik) ve [minimum-maksimum] değerler şeklindedir


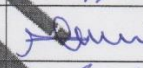

9.2. Etik Kurul Başvuru Onay Formu

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL BAŞVURU KARARI

Dr. Öğr. Üyesi Sami DOĞAN'ın tarafından kurulumuza sunulan "Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde İntraperitoneal Sinovyal Sıvı, Bal, Propolis, Vitamin E Ve Zeytinyağının Etkinliği " isimli araştırma başvuru/projesi etik yönden değerlendirilmiş olup; yönergemiz ilkelerine göre proje etiği açısından "UYGUN OLDUĞUNA" oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Toplantı Tarihi: 05.11.2019

Karar No: 2019/10/2

UNVAN, ADI, SOYADI, GÖREVİ	KARAR	İMZA
Doç. Dr. Ertuğrul KAYA Başkan		
Dr. Öğr. Üyesi Murat KABAKLIOĞLU Başkan Vekili		
Ali GÖK Sorumlu Veteriner Hekim		
Prof. Dr. Şerif DEMİR Üye		
Doç. Dr. Akif KETEN Üye		
Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU Üye		
Doç. Dr. Sengül CANGÜR Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Pınar GÖÇ RASGELE Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇALIŞKAN Üye		
Dr. Recep ERGÜL Sivil Üye		
Bera Osman KAYA STK Üyesi		

Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu
Düzce Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Konuralp Yerleşkesi, Merkez, 81620, Düzce.
0850 800 81 81 – Dahili: 4171-3060-6838 Faks: 0380 5421302