

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ
DOKTORA PROGRAMI

SARI KANTARON (*hypericum perforatum*) YAĞI VE
ÇÖREK OTU (*nigella sativa*) YAĞININ RATLARDA
İNTRAPERİTONEAL YAPIŞMALAR ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

SELİM TEKİN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuh KILIÇ

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi Doktora Programı çerçevesinde Selim TEKİN tarafından hazırlanan “Sarı kantaron (hypericum perforatum) yağı ve çörek otu (nigella sativa) yağının ratlarda intraperitoneal yapışmalar üzerine etkinliğinin araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/07/2025

Üye	: Prof. Dr. Nuh KILIÇ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
(T.D.)			
Üye	: Prof. Dr. Murat SARIERLER	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye	: Prof. Dr. Nihat TOPLU	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye	: Prof. Dr. Cihan GÜNAY	Fırat Üniversitesi	
Üye	: Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ	Fırat Üniversitesi	

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her zaman destek olan bir hocadan daha ileri bir abi bir baba gibi kol kanat geren her koşulda yanımda olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Nuh KILIÇ hocama teşekkür ederim. Bu zorlu yolculukta her zaman yanımda olan her türlü stresimi sıkıntımı benle paylaşan eşim Rabia Tekin'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında deneysel aşamada numunelerin alınması ve değerlendirilmesinde tam destek veren Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nihat TOPLU hocama ve Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Nur AKKOÇ'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman beni destekleyen ve her koşulda yanımda olan ablam Sultan UÇAN'a, kız kardeşim Ceylan ÖZDEMİR'e, beni dünyaya getirip her türlü sıkıntımı nazımı zorluğumu çeken annem Ayten TEKİN'e ve doktora başladığımda hayatta olan bugünlere gelmemde büyük payı ve emeği olan rahmetli dedem Ramazan TEKİN'e teşekkür ederim. Bu çalışmamı kızlarım İdil ve İpek'e ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
RESİMLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Periton.....	5
2.1.1. Peritonun Anatomisi ve Fizyoloji.....	5
2.1.2. Periton Embriyolojisi ve Peritoneal Yapışmanın Oluşumu.....	6
2.1.3. Periton Embriyolojisi.....	6
2.2. İntraperitoneal Yayılma.....	8
2.2.1. Peritona Doğrudan Tümör Yayılımı.....	9
2.2.2. Peritona Hematojen Yayılım	10
2.2.3. Peritona Lenfatik Yayılım	10
2.3. Peritoneal Karsinomatozis.....	10
2.4. Ratlarda Karının Anatomisi.....	11
2.5. Deneysel Peritonit	12
2.6. Adezyon.....	13
2.6.1. Adezyonların Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler	13
2.6.2. Adezyon oluşumunu agreve eden faktörler	15
2.6.3. Adezyonların Önlenmesinde Genel Prensipler.....	16
2.6.3.1. Cerrahi Tekniklerin Geliştirilmesi.....	16
2.6.3.2. Farmakolojik Ajanlar ve Bariyer Yaklaşımları	17
2.6.3.2.1. Sinovyal sıvı	18
2.6.3.2.2. Zeytinyağı.....	18
2.6.3.2.3. Bal.....	18

2.6.3.2.4. Propolis.....	19
2.7. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) Yağı.....	20
2.8. Çörek Otu (<i>Nigella sativa</i>) Yağı.....	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	28
3.1. Materyal.....	28
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Deney Grupları	28
3.2.2. Adhezyonların Makroskopik Değerlendirilmesi	29
3.2.3. Histopatolojik İnceleme.....	31
3.2.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	32
3.3. İstatistik	32
4. BULGULAR	33
4.1. Makroskopik Bulgular.....	33
4.2. Histopatolojik Bulgular	43
4.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler	45
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKÇA	56
ÖZ GEÇMİŞ.....	68

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sekumun açığa çıkarılması.	29
Resim 2. U-şeklinde yapılan ensizyon.	29
Resim 3. Adhezyonların derecesi skala	30
Resim 4. Grupların toplam Adhezyon skorları dağılımı	34
Resim 5. İleum serozasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokal fibrozis gelişimi (+1 şiddetinde lezyon). H&E. 10X.	44
Resim 6. Resim 5'in daha büyük büyütmesi. H&E.40X.	44
Resim 7. İleum serozasında çok çekirdekli dev hücre içeren ganulomlar ve fibrozis oluşumu (+1 şiddetinde lezyon). H&E. 10X.	44
Resim 8. Resim 7'ün daha büyük büyütmesi. H&E.40X.	44
Resim 9. Bağırsakların seroza katmanları arasında fibröz doku proliferasyonu ile diffuz adhezyon (+5 şiddetinde lezyon). H&E. 10X.	45
Resim 10. Bağırsak serozasında yangısal infiltrasyonlar arasında az sayıda makrofaj sitoplazmalarında ve düşük salınımlı (+1 şiddetinde) iNOS immunpozitifliği. ABC metot, AEC kromojen. 40X.	46
Resim 11. Bağırsak serozasında yangısal infiltrasyonlar arasında çok sayıda makrofaj sitoplazmalarında ve yüksek salınımlı (+3 şiddetinde) TGF- β 1 immunpozitifliği. ABC metot, AEC kromojen. 40X.	46
Resim 12. Bağırsak fibrozis oluşum alanlarında, fibrosit sitoplazmalarında (+3 şiddetinde) TGF- β 1 immunpozitifliği. ABC metot, AEC kromojen. 40X.....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Yapışıklık durumu dağılımı	35
Tablo 2. Çalışmada yapışıklık olmama ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu.....	35
Tablo 3. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında Tek Band olma durumu dağılımı	36
Tablo 4. Visera ve Periton Arasında Tek Band olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu.....	37
Tablo 5. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında iki Band olma durumu dağılımı	38
Tablo 6. Visera ve Periton Arasında iki Band olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu.....	38
Tablo 7. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında ikiden çok Band olma durumu dağılımı.....	39
Tablo 8. Visera ve Periton Arasında ikiden çok Band olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu.....	40
Tablo 9. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında Diffüz Bir Adhezyon olma durumu dağılımı.....	41
Tablo 10. Visera ve Periton Arasında ikiden Diffüz Bir Adhezyon olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu	42
Tablo 11. Korelasyon analizi.....	43

ÖZET

SARI KANTARON (*hypericum perforatum*) YAĞI VE ÇÖREK OTU (*nigella sativa*) YAĞININ RATLARDA İNTRAPERİTONEAL YAPIŞMALAR ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Tekin S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sarı kantaron yağı (*Hypericum perforatum*) ve çörek otu yağının (*Nigella sativa*) anti-inflamatuar, antioksidan, antibakteriyel ve immunomodülatör etkilerinden yola çıkarak, deneysel olarak oluşturulan intraperitoneal yapışıklık modelinde bu ajanların yapışıklık önleyici potansiyelini makroskopik, histopatolojik ve immünohistokimyasal düzeylerde değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmada, 50 adet erkek Sprague-Dawley sıçan beş gruba ayrılarak intraperitoneal yapışıklık modeli oluşturulmuştur. Kontrol, serum fizyolojik, zeytinyağı, sarı kantaron yağı ve çörek otu yağı gruplarına ait uygulamalar sonrası, postoperatif 14. günde relaparotomi yapılmıştır. Yapışıklık skorları Nair'in skalasına göre makroskopik olarak değerlendirilmiş; histopatolojik olarak fibrozis ve inflamasyon düzeyleri semikantitatif olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, TGF-β1 ve iNOS sitokin ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde Kruskal-Wallis testi ve ki-kare testi kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Makroskopik incelemelerde, çörek otu yağı ve serum fizyolojik gruplarında diffüz adhezyon gelişiminin en az düzeyde olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p = 0,006$). Zeytinyağı grubunda ise diffüz adhezyon oranı en yüksek düzeydedir. Histopatolojik değerlendirmelerde, fibröz doku proliferasyonu ve yangısal infiltrasyonun sarı kantaron yağı ve çörek otu yağı gruplarında daha sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. İmmünohistokimyasal bulgular, TGF-β1 salınımının özellikle fibröz bantların bulunduğu alanlarda yoğunlaştığını, iNOS ekspresyonunun ise tüm gruplarda düşük düzeyde gerçekleştiğini göstermiştir.

Sonuç: Çörek otu yağı ve serum fizyolojik uygulamalarının intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde etkili olduğı saptanmıştır. Zeytinyağı ise bu süreçte etkisiz kalmıştır. Sarı kantaron yağı ise orta düzeyde bir koruyucu etki göstermiştir. TGF-β1 salınımının artışı, fibrozis şiddetiyle doğrudan ilişkili bulunmuş; bu da TGF-β1'in adezyon patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Elde edilen veriler, yapışıklık gelişiminin sadece inflamatuvar süreçlere değil, aynı zamanda fibroblast aktivitesine bağılı olduğunu ve gelecekte immünomodölatör temelli tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Adhezyon, fibrozis, sarı kantaron yağı, çörekotu yağı, rat

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF HYPERICUM PERFORATUM AND NIGELLA SATIVA OIL ON INTRAPERITONEAL ADHESIONS IN RATS

Tekin S. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Surgery Program, PhD Thesis, Aydın, 2025.

Objective: This study aimed to evaluate the potential anti-adhesive effects of St. John's Wort oil (*Hypericum perforatum*) and black seed oil (*Nigella sativa*) in a rat model of experimentally induced intraperitoneal adhesions. The investigation was based on the known anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, and immunomodulatory properties of these agents, and included assessments at macroscopic, histopathological, and immunohistochemical levels.

Methods: Fifty male Sprague-Dawley rats were randomly assigned into five groups to establish an intraperitoneal adhesion model. The groups received either no treatment (control), physiological saline, olive oil, St. John's Wort oil, or black seed oil. On postoperative day 14, relaparotomy was performed. Adhesion severity was scored macroscopically using the Nair scoring system. Histopathological analyses were conducted to assess the degree of fibrosis and inflammation semi-quantitatively. Additionally, immunohistochemical evaluation was performed to determine the expression levels of TGF- β 1 and iNOS cytokines. Statistical analyses were performed using the Kruskal-Wallis and chi-square tests, with a significance level set at $p < 0.05$.

Results: Macroscopic analysis revealed that diffuse adhesion formation was significantly lower in the black seed oil and saline-treated groups ($p = 0.006$), whereas the olive oil group showed the highest degree of diffuse adhesions. Histopathological findings indicated that fibrosis and inflammatory infiltration were less pronounced in the St. John's Wort and black seed oil groups. Immunohistochemical results demonstrated intense TGF- β 1 expression, particularly in areas of fibrous band formation, while iNOS expression remained low across all groups.

Conclusion: Black seed oil and physiological saline were found to be effective in preventing the development of intraperitoneal adhesions. Olive oil was ineffective in this regard, while St.

John's Wort oil exhibited moderate protective effects. Increased TGF- β 1 expression was directly correlated with fibrosis severity, suggesting a pivotal role in adhesion pathophysiology. These findings indicate that adhesion formation is influenced not only by inflammation but also by fibroblast activity, and emphasize the need for future immunomodulatory therapeutic strategies targeting cytokines such as TGF- β 1.

1. GİRİŞ

Yara, dokunun hücresel, anatomik ve işlevsel bütünlüğünün fiziksel, kimyasal, elektriksel veya mikrobiyal tehditler nedeniyle bozulmasıdır (Schilling, 1985). Yara iyileşmesi, hasar görmüş dokunun rejenerasyonu veya yeniden yapılanması yoluyla gerçekleşen karmaşık bir süreç olarak tanımlanır (Flanagan, 1996). Yara iyileşmesine normal tepki, bir yaralanma ile başlayan koordine bir olay dizisi olarak ortaya çıkar. Trombositler maruz kalan kollajenle temas ettiğinde, iyileşme kaskadı başlar ve trombositlerin birikmesine neden olur, aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerinin salınmasına yol açar, bu da sırayla yaralanma bölgesinde fibrin pıhtısı oluşumuna neden olur. Fibrin pıhtısı, iyileşmeyi takip eden aktiviteler için ton ayarlayan geçici bir matris görevi görür (Clark, 2001, Lawrence, 1994).

Karın cerrahisi, sıkça intraabdominal yapışıklıklara yol açar. Bu yapışıklıklar, infertilite (kısırlık) ve kronik ağrı gibi etkilere neden olabilir. Ayrıca, yapışıklıkların yol açabileceği zorlu reoperasyonlar, kanama problemleri, organ yaralanmaları gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra, yapışıklıklara bağlı hastane yatışları ve tekrarlayan ameliyatlara ekonomik açıdan oldukça yüksek maliyetler getirebilir (Dubuisson ve diğerleri, 2010; Tabibian ve diğerleri, 2017). İntraabdominal yapışmalar, insanlarda ve hayvanlarda abdominal operasyon geçiren bireylerin %51 ila %93'ünde görülen patolojik oluşumlar olarak kabul edilmektedir (O'Leary ve Cuakley, 1997; Dijkstra ve diğerleri, 2000; Baxter ve diğerleri, 1989).

Periton veya seroza hasarı meydana geldiğinde, peritoneal ve parietal yüzeyleri kaplayan mezotel hücre tabakası zarar görür ve fibrinojen bakımından zengin serosanguinöz sıvı sızması sonucunda fibrinöz adezyonlar oluşur (Vural ve diğerleri, 1999). Bu fibrinöz adezyonlar geçicidir ve 48-72 saat içinde fibrinolitik enzimler tarafından parçalanarak peritoneal yüzeylerin iyileşmesi gerçekleşir (Risberg, 1997). Normalde, mezotel hücrelerde ve altta yatan damarlarda bulunan plasminojen aktivatörleri, fibrinolizi aktif tutarak adezyon oluşumunu engellerler (Falk ve diğerleri, 2001, Thompson ve diğerleri, 1989). Ancak, lokal bölgelerde mezotel hücre kaybı olduğunda, dokudaki plasminojen aktivatörleri baskılanır ve yetersiz fibrinolizis sonucu adezyonlar oluşur. Plasminojen aktivatörleri, eksudattaki plasminojeni (profibrinolizin) plazmine (fibrinolizin; spesifik fibrinolitik enzim) dönüştürerek

işlev görür. Plazmin, fibrini parçalayarak adezyon oluşumunu önler (Falk ve diğerleri,2001, İvarsson ve diğerleri,1998).

Peritoneal fibrinolitik aktivitenin düzenlenmesi araştırmalara konu olmakla birlikte, serozal hipofibrinolitik aktivitenin önemi göz ardı edilemez (Vipond, 1990; Holmdahl ve diğerleri,1998). Peritoneal yaralanma, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-6 ve transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gibi sitokinlerin salınımıyla tetiklenir (Badia ve diğerleri,1996; Chegini ve diğerleri,1994; Rong ve diğerleri,1997; Tsukada ve diğerleri,1993; Tietze ve diğerleri,1998). Bu sitokinlerin tek başına ya da birlikte plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) üretimini uyardığı ve doku plazminojen aktivatör sentezini azalttığı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle, bu sitokin düzeylerindeki artışın peritoneal fibrinolitik kapasitede düşüşe ve adezyon oluşumunda artışa yol açabileceği düşünülmektedir (Tietze ve diğerleri,1998; van Hinsbergh ve diğerleri,1990; Whawell ve diğerleri,1995).

TGF- β ailesi üyeleri, patolojik doku fibrozisinin oluşumunda önemli rol oynayan kimyasal mediatör sitokinler arasında yer alır. Bu aile TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç farklı sitokin içerir. TGF- β 1 ve TGF- β 2, birçok organ sisteminde fibrotik bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır. TGF- β 3'ün doku onarımındaki rolü ise hala net olarak anlaşılmamıştır (Cox ve diğerleri,1994; Shah ve diğerleri,1995; Wu ve diğerleri,1997; Dylan ve diğerleri,2005). TGF- β 'nin makrofajlar aracılığıyla nitrik oksit üretimini baskıladığı belirtilmiştir. Bu süreç, nitrik oksit sentetaz enziminin mRNA dönüşümünü ve stabilitesini azaltarak ya da parçalayarak gerçekleşir (Gilbert ve diğerleri,1993).

Son dönemde yapılan araştırmalara göre, nitrik oksit sentezi enzimi tarafından arginin amino asitinden üretilen nitrik oksitin, yara iyileşmesi süreçlerinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (Knowles ve diğerleri,1994; Shi ve diğerleri,2001; Lin ve diğerleri,2001; Schaffer ve diğerleri,1996; 1999; 2002). Nitrik oksit sentetazın etkinliğinin engellenmesi, yara iyileşme aşamalarında granülasyon dokusunun oluşumunun azaldığı yönünde gözlemlenmiştir (Schaffer ve diğerleri,1996). Ayrıca, nitrik oksit sentetazın çok yönlü etkileri arasında yer alan bir diğer önemli nokta, potansiyel antifibrotik (fibrozis engelleyici) özelliklere sahip olabileceğinin öne sürülmesidir (Peters ve diğerleri,1996; Ferini ve diğerleri,2002; Peters ve diğerleri,2003).

Karın bölgesindeki yapışma oluşumunun başlıca nedenleri periton travması, iskemi ve yabancı cisimlerdir (Bruggmann ve diğerleri, 2010). Cerrahi müdahale sırasında travmanın

azaltılması amacıyla laparoskopik ve minimal invaziv teknikler benimsenmiştir. Laparoskopik cerrahi, klasik açık cerrahiye göre daha az intraabdominal yapışma oluşumu ile ilişkilidir; ancak laparoskopik yönteme maruz kalan hastalarda da postoperatif yapışmalar hala gözlemlenmektedir (Uslu ve diğerleri, 2020). Bu nedenle, sadece cerrahi tekniği değiştirmek, postoperatif yapışmaları ve ilişkili komplikasyonları azaltmak için yeterli görünmemektedir. Yapışmaları önlemek için, periton hasarını en aza indirebilecek cerrahi teknikleri seçmenin yanı sıra, enflamatuvar yanıtı azaltmak, koagülasyonu inhibe etmek, fibrinolizi uyarlamak ve yapışmalara neden olabilecek yüzeyleri korumak gerekmektedir (Maciver ve diğerleri, 2011). Yapılan çalışmalar, yapışmaların önlenmesine yönelik olarak yapışma oluşumunun patofizyolojik mekanizmasına odaklanmaktadır. Bu bağlamda, iltihabı ve/veya oksidasyonu baskılayan çeşitli ajanlar, anti-fibrinolitik ve/veya antikoagülan bileşikler araştırılmıştır. Ancak, yapışma gelişimini önlemek için kullanılabilecek bir bileşiği gösteren herhangi bir çalışma bulunmamıştır (Maciver ve diğerleri, 2011; Arung ve diğerleri, 2011; Urkan ve diğerleri, 2017; Oh ve diğerleri, 2017).

Tıbbi bitki materyalleri ve bunlardan elde edilen bitkisel tıbbi ürünler, günümüzde küresel sağlık pazarının önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Bitkisel ilaçlar, insanlık tarihi boyunca çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yaygın biçimde kullanılmış; özellikle geleneksel tıp uygulamalarında köklü bir yer edinmiştir. Bu ürünlerin terapötik potansiyellerine ilişkin kapsamlı bir literatür bulunmasına karşın, fitokimyasal içeriklerinin, farmakolojik etkilerinin ve terapötik aktivitelerinin standardize edilmesine yönelik evrensel kalite kontrol prosedürleri henüz tam olarak oluşturulamamıştır. Oysa bitkisel ilaçların standardizasyonu, ürünlerin kimlik, kalite ve biyolojik etkinlik açısından tutarlılığını sağlamak açısından hayati öneme sahiptir. Bitkisel kaynaklı ürünlerin terapötik etkinliğinin güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmesi, içeriklerinin doğru biçimde tanımlanması, farmakolojik etkilerinin belirlenmesi ve otentisitelerinin doğrulanması ile mümkündür (Mukherjee & Rajesh, 2003).

Bitkisel tedavi ürünleri; ülserler, yara iyileşmesi, deri enfeksiyonları, inflamatuvar durumlar, uyuz, cüzam ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar da dâhil olmak üzere pek çok klinik durumda terapötik potansiyele sahiptir (Kirtikar & Basu, 2001). Yara tedavisinde kullanılan bitkisel ajanlar; dezenfeksiyon, nekrotik dokuların uzaklaştırılması (debridman) ve yara iyileşmesini destekleyen nemli bir ortamın oluşturulması gibi temel işlevleri yerine getirir. Geleneksel ve halk hekimliği uygulamaları, tarih boyunca kesik, yara ve yanıkların tedavisinde çok çeşitli bitkileri kullanagelmıştır (Budovsky et al., 2015; Yuan et al., 2016). Bu doğrultuda,

Hypericum perforatum (sarı kantaron) ve *Nigella sativa* (  rek otu) gibi türler, yara iyileşmesini destekleyici etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. *Hypericum perforatum*, hyperforin, flavonoidler ve hypericin gibi biyoaktif bileşenleri sayesinde antiseptik, anti-enflamatuar ve yara iyileştirici özellikler göstermektedir (Fu et al., 2006; Sharma et al., 2021; Suntar et al., 2010). *Nigella sativa* ise Güney Asya ve Orta Doğu kökenli olup, antioksidan, anti-inflamatuar ve antikanser gibi çok yönlü farmakolojik etkilere sahiptir (Ghedira, 2006; Khader & Eckl, 2014). Bu bitkinin yara iyileşmesini destekleyen temel mekanizması ise anjiyogenezin aktivasyonu, fibroblast proliferasyonunun uyarılması ve kollajen sentezinin artırılması olarak tanımlanmaktadır (Shahani et al., 2013).

Çalışmanın amacı, sarı kantaron ya ının anti-inflamatuar, antibakteriyal ve antioksidan etkisinden, çörek otu ya ının ise immunomodulator, antibakteriyal, antiviral ve antioksidan etkilerinden yola çıkararak intraperitoneal yapı maları önlemede olası etkilerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periton

2.1.1. Peritonun Anatomisi ve Fizyoloji

Periton, memelilerde, abdominal organları çevreleyen ve destekleyen geniş bir seröz zardır. Bu zar, paryetal ve viseral olmak üzere iki tabakadan oluşur. İnce bir yapıya sahip olan periton, abdominal duvarı ve iç organları kaplayarak aralarında seröz sıvı içeren potansiyel bir boşluk oluşturur (Pannu vd., 2015).

Rodent modellerinde peritoneal kavite, sınırlı hacimde (yaklaşık 1-3 ml) seröz sıvı içerir. Bu sıvı, organların sürtünmesiz hareketini sağlar ve genellikle görüntüleme ile tespit edilemez (Pannu vd., 2015). Mezotelyal hücrelerden oluşan periton, submezotelyal bağ dokusu, kapiller damarlar ve lenfatik yapılarla zengindir (Michailova, 2016). İnterperitoneal uygulamalarda bu yapılar, ilacın emilim, dağılım ve metabolizmasını belirler. Paryetal periton, somatik sinirler (T10–L1) ile innerve olup ağrının lokalize edilmesini sağlar. Viseral periton ise otonom sinir sistemiyle innerve edilir; bu durum, visceral ağrıların lokalizasyonunu güçleştirir (Meyers, 2010).

Peritoneal vaskülarizasyon, paryetal tabakada iliak ve interkostal arterlerden; viseral tabakada ise mezenterik arterlerden sağlanır. Venöz drenajda farklılık görülür: paryetal periton sistemik dolaşıma, viseral periton ise portal venöz sisteme drene olur (Meyers, 2010). Bu fark, intraperitoneal yolla verilen ajanların karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalmasına neden olur. Deneysel hayvan çalışmalarında, omentum ve mezenter gibi peritoneal yapılar bağışıklık yanıtları, adezyon oluşumu ve inflamatuvar süreçlerde aktif rol oynar. Özellikle omentum majus, antijenlerin filtrelenmesinde ve yara iyileşmesinde işlevsel bir bağ dokusu platformu sunar (Wasnik vd., 2015). Rodent modellerde intraperitoneal enfeksiyonların ve yapışmaların yayılımında sıvı akışı, yerçekimi ve solunum hareketleri önemli rol oynar (Kalra vd., 2021). Sonuç olarak, peritonun anatomik ve fizyolojik özellikleri, rat gibi küçük laboratuvar hayvanlarında intraperitoneal uygulamaların farmakokinetik, immünolojik ve patolojik süreçler üzerindeki etkilerini anlamada kritik öneme sahiptir.

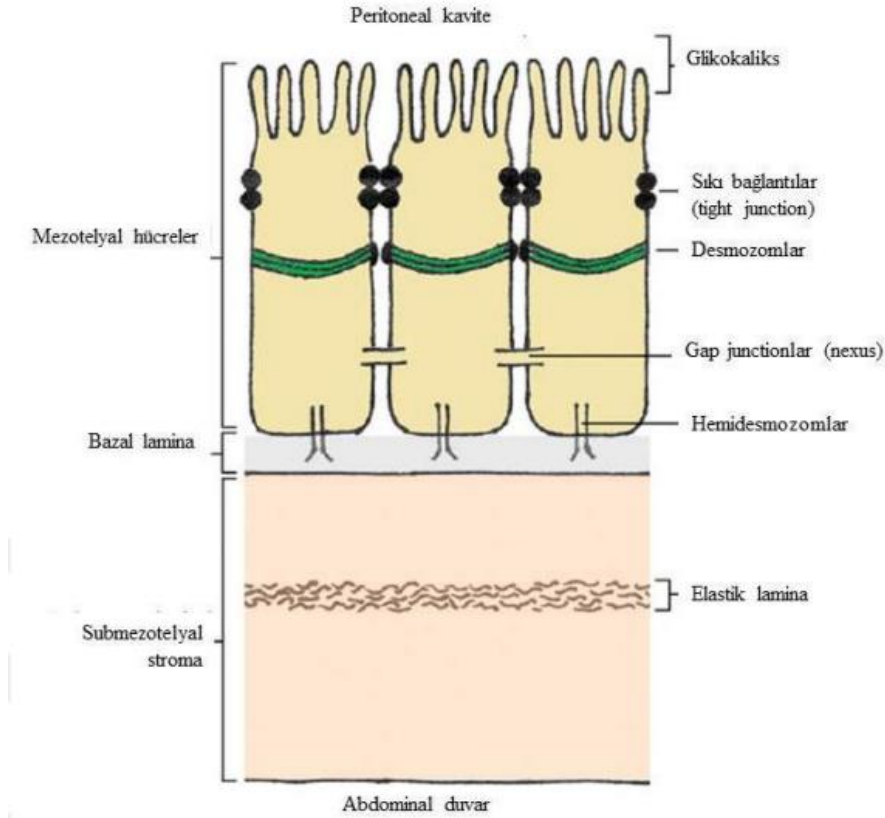
2.1.2. Periton Embriyolojisi ve Peritoneal Yapışmanın Oluşumu

Peritonun embriyolojik gelişimi, gastrulasyon evresinde üç katmanlı embriyonik diskin oluşumuyla başlar. Mezodermal tabaka, bu süreçte çöломik boşluğu meydana getiren yapıları geliştirir. Gelişimin yaklaşık 25. gününde, mezodermal hücrelerin kübik forma dönüşmesiyle aralarında geniş boşluklar oluşur; bu boşluklar ilerleyen evrelerde periton boşluğuna, çevreleyen hücreler ise peritoneal zara dönüşür (Elmohr vd., 2020).

Embriyonun iki boyutlu diskten üç boyutlu yapıya geçmesiyle birlikte, perikardiyoperitoneal kanallar gelişerek gelecekteki periton kavitesinin temelleri atılır. Bu kanalların genişlemesiyle abdominal boşluk oluşur ve bu yapı, karın organlarının yerleşimine zemin hazırlar (Schoenwolf vd., 2014). Vücut duvarını çevreleyen mezodermden paryetal periton, organları saran mezodermden ise viseral periton gelişir. Bu iki tabaka arasındaki geçiş bölgelerinde mezodermal dokuların erimesiyle çöломik boşluk genişler. Bu süreç, karaciğerin ön bağırsaktan ve diyaframdan ayrılarak abdominal boşluğa yerleşmesini mümkün hâle getirir. Ön, orta ve arka bağırsaktan gelişen yapıların rotasyonu ve fiksasyonu, intraperitoneal ve retroperitoneal organların konumunu belirler. Örneğin ön bağırsak rotasyonu sonucunda ventral mezenter karaciğer ve omentum minus yapılarına dönüşürken; dorsal mezenter, gastrosplenik ligament şeklinde karın arka duvarına tutunur. Orta bağırsak ise gebeliğin ilerleyen haftalarında herniye olur ve saat yönünün tersine yaklaşık 270 derecelik bir dönüş yaparak nihai pozisyonuna ulaşır (Schoenwolf vd., 2014).

2.1.3. Periton Embriyolojisi

Periton, mezoderm kökenli visseral ve paryetal yapraklardan oluşan, seröz özellik taşıyan bir zar sistemidir. Her iki periton yaprağı mezotelyum, bazal lamina ve submezotelyal stromadan oluşan üç katmanlı benzer bir histolojik yapıya sahiptir. Mezotelyum ve bazal lamina morfolojik olarak tüm periton boyunca benzerlik gösterirken, submezotelyal stromanın kalınlığı lokalizasyona göre değişkenlik gösterebilir (van Baal, 2010).



Şekil 1. Peritonun Histolojik Yapısının Şematik Gösterimi

a. Mezotelyum:

Periton yüzeyini örten mezotelyum, yaklaşık 25 µm kalınlığında tek katlı mezoderm kökenli hücrelerden oluşur. Bu hücreler hem epitelyal hem de mezenkimal özellikler taşımakta; bazı durumlarda fenotipik geçiş göstererek mezenkimal benzeri özellikler kazanabilmektedir (Sandoval vd., 2013). Mezotelyal hücrelerde iyi gelişmiş bir vezikül sistemi ve çok sayıda mikrovillus ile silya bulunur. Ayrıca lameller cisimcikler aracılığıyla sürfaktan benzeri maddeler salgılanarak peritoneal yüzeyin kayganlığı sağlanır. Bu yapılar, glikokaliks tabakasıyla birlikte sürtünmeye bağlı serozal hasarları önler ve hücreler arası iletişimde rol oynar (Mutsaers vd., 2004).

b. Bazal Lamina:

Mezotelyumun altında yer alan bu ince tabaka, başlıca tip IV kollajen ve lamininden oluşur. Hücre dışı matriks özelliği taşıyan bu yapı, mezotelyal hücrelerin yapısal desteğini sağlar; ancak bu bağlantı zayıf olup minimal travmalarda bile hücre ayrılmaları gözlenebilir (Yurchenco vd., 2009).

c. Submezotelyal Stroma:

Bazal laminanın altında yer alan bu bağ dokusu katmanı, tip I kollajen, fibronektin, proteoglikanlar, miyofibroblastlar, yağ hücreleri, lenfatik yapılar ve immün hücreleri içerir. Peritoneal bölgede elastik liflerin dağılımı organ hareketliliğine göre değişir; peristaltik aktivitesi olan organlarda elastik lamina daha belirgindir. Stromadaki lenfatik yapıların yoğunluğu, sıvı drenajı ve immün yanıt açısından önem taşır. Mezotelyal hücreler arasındaki stomalar aracılığıyla peritoneal sıvı lenfatik sisteme geçer; bu bölgelerde "milky spot" adı verilen, lenfosit ve makrofaj içeren hücre kümeleri yer alır (Mutsaers vd., 2004).

2.2. İntraperitoneal Yayılma

Mezotelyal hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan mikrovilluslar ve glikokaliks tabakası, peritoneal yüzeyde bir koruyucu bariyer oluşturarak yabancı partikül, hücre ya da mikrobiyal ajanların yüzeye tutunmasını sınırlayabilir. Ancak bu bariyerin bütünlüğü cerrahi travma, inflamasyon veya iskemi gibi durumlarda bozulduğunda, peritoneal yüzeye yapışma kolaylaşmakta ve intraabdominal yayılım süreci hızlanmaktadır (Mutsaers vd., 2004).

Peritoneal yayılımda ikinci önemli unsur, stomal açıklıklar ve lenfatik giriş yollarıdır. Özellikle diyaframın inferior yüzeyindeki stomalar, lenfatik geçişin en aktif olduğu bölgelerdir. Bu yapıların etrafında yer alan milky spotlar, makrofaj ve lenfosit içeren immün hücre kümeleriyle çevrilidir ve antijenik uyarana karşı lokal immün yanıtın şekillenmesinde rol oynar. Ancak bu alanlar aynı zamanda hücre içeren partiküllerin ya da tümör hücrelerinin lenfatik sisteme giriş kapısı da olabilir (Low, 2007).

Deneyisel rat modellerinde, intraperitoneal olarak verilen hücresel ya da ilaca bağlı bileşenlerin en sık tutulduğu alanlar arasında omentum, diyafram, pelvis ve mezenter yer almaktadır. Bu bölgelerde peritoneal yüzeyin mimarisi, sıvı akışı, lenfatik açıklıklar ve mezotelyal yapıların yoğunluğu gibi faktörler dağılım örüntüsünü belirlemektedir (Kalra vd., 2021). Buna ek olarak, intraperitoneal yayılma sürecinde peritoneal sıvının bileşimi de belirleyici olmaktadır. Fibrin, sitokinler ve hücresel artıklardan zengin bir sıvı ortamı, adezyon ve kolonizasyon sürecini kolaylaştırabilir. Bu durum, cerrahi sonrası yapışıklıkların veya peritoneal karsinomatozis gibi patolojilerin temel fizyopatolojik mekanizmalarından biridir (Low, 2007).

2.2.1. Peritona Doğrudan Tümör Yayılımı

Peritoneal boşluk, yalnızca karın içi organların yerleşimini düzenleyen bir yapı değil, aynı zamanda malign hücrelerin invazyon ve metastaz süreçlerinde işlevsel bir aktarım alanı olarak da değerlendirilmektedir. Peritonun oluşturduğu katlantılar, ligamentöz yapılar ve mezenterler, özellikle intraabdominal organlardan köken alan tümörlerin doğrudan yayılım göstermesinde anatomik köprüler işlevi görmektedir (Esquivel & Sugarbaker, 2000).

Gastrointestinal sistem kaynaklı neoplastik oluşumlar, sıklıkla komşu ligamentöz ve peritoneal yapılara invazyon yoluyla çevre organlara ulaşma eğilimindedir. Örneğin mide kanserleri, gastrohepatik ve hepatoduodenal ligament aracılığıyla karaciğerin periportal alanına uzanabilir; bu invazyon hattı, tümör hücrelerinin falsiform ligament boyunca karın ön duvarına ilerlemesine de olanak tanıyabilir. Büyük kurvatur bölgesinde yer alan tümörler ise gastrokolik ligament üzerinden transvers kolon ve transvers mezokolona yayılım göstererek omentum majusu tutabilir. Nitekim bu süreç, sıklıkla “omental cake” olarak adlandırılan kitle görünümünün patogenezi oluşturur (Woodward et al., 2004; Low, 2007).

Ters yönde işleyen metastatik yollar da mümkündür. Örneğin transvers kolon tümörleri, aynı ligamentöz yapılar üzerinden mide büyük kurvaturuna invazyon gösterebilir. Bu çift yönlü yayılım olasılığı, peritoneal yapıların yalnızca pasif sınır çizgileri değil, aynı zamanda aktif tümör iletim yolları olduğunu göstermektedir (Cannon & Merchant, 2011). Bunun yanı sıra pankreas neoplazileri, hepatoduodenal ligament üzerinden karaciğere ve transvers mezokolonun retroperitoneal eklentileri aracılığıyla ince bağırsaklara ya da kolona yayılım gösterebilir. Özellikle kuyruk lokalizasyonlu tümörler; splenorenal, gastrosplenik ve frenikolik ligamentler vasıtasıyla dalak ve sol üst kadranda yapılarına invazyon gerçekleştirebilir (Low, 2007; Sugarbaker, 2012).

Peritoneal ligamentlerin sunduğu bağlantı yolları yalnızca üst abdominal organlarla sınırlı değildir. Pelvik bölgede, uterus, overler, mesane ve gastrointestinal segmentleri birbirine bağlayan ligamentöz uzantılar ve mezenterler, özellikle jinekolojik ve alt gastrointestinal tümörlerin çevresel yayılımında belirleyici olmaktadır. Örneğin over kaynaklı maligniteler, Broad ligamenti yoluyla uterusu, ardından da pelvik yan duvara ulaşabilir. Sigmoid kolon neoplazileri de benzer şekilde kendi mezokolonu aracılığıyla peritonun pelvik bölümlerine yayılabilir. Ayrıca rektal ve prostatik maligniteler, çevre dokulara komşu peritoneal uzantılar aracılığıyla invazyon gösterebilir (Muto et al., 2018; Karar & Kloth, 2020).

2.2.2. Peritona Hematojen Yayılım

Peritoneal yüzeylere ulaşan metastatik hücrelerin önemli bir kısmı hematojen yol ile taşınmaktadır. Bu yayılım şekli özellikle meme kanseri, akciğer kanseri ve malign melanom gibi sistemik yayılım eğiliminde olan tümörlerde sık görülmektedir (Nadler et al., 2016). Tümör hücreleri vasküler sistem aracılığıyla periton, omentum, mezenter ve bağırsak yüzeylerine ulaşabilir. Bu hastalarda klinik tabloya sıklıkla asit, abdominal distansiyon, gastrointestinal kanama, kusma ya da intestinal obstrüksiyon eşlik eder. Bazı vakalarda bu semptomlar, altta yatan malignitenin tanısından önce belirgin hale gelebilir ve tanıya giden süreci hızlandırabilir (Koseła-Paterczyk et al., 2019).

2.2.3. Peritona Lenfatik Yayılım

Lenfatik sistem, peritoneal ligamentler ve mezenter boyunca geniş bir ağ halinde uzanır. Bu sistem, tümör hücrelerinin peritoneal yüzeylere yayılımında alternatif bir yol sunar. Ancak bu yol, solid organ tümörlerinde ikincil öneme sahiptir. Lenfomalar gibi hematolojik maligniteler, periton yüzeyine lenfatik invazyon yoluyla daha sık yayılır (Van der Veen et al., 2017). Solid neoplazilerde lenfatik yayılımın daha çok lokoregional lenf nodlarına sınırlı kaldığı, periton tutulumu açısından primer belirleyici olmadığı bildirilmiştir (Tanaka et al., 2020).

2.3. Peritoneal Karsinomatozis

Peritoneal karsinomatozis, malign hücrelerin peritoneal yüzeylerde yayılım göstermesiyle karakterize bir durumdur. Bu tablo, hem gastrointestinal sistem kaynaklı (ör. mide, kolon, pankreas, safra kesesi, apendiks) hem de ektragastrintestinal (ör. over, meme, uterus, akciğer) malignitelerde gözlenebilir (Diop et al., 2020). Jinekolojik olmayan kaynaklı peritoneal karsinomatozislerin %55'inde yayılım tanı anında mevcuttur; geri kalan olgularda ise klinik takip sürecinde ortaya çıkmaktadır (Coccolini et al., 2013).

Hastalığın erken döneminde semptomlar silik olabilir; ancak ilerleyen periton tutulumu ile birlikte karın ağrısı, bulantı, kusma, asit ve obstrüksiyon gibi belirtiler gelişir. Özellikle kolorektal kaynaklı peritoneal yayılımlarda intestinal obstrüksiyon sık karşılaşılan bir komplikasyondur (Raptopoulos, 2001). Görüntüleme bulgularında açıklanamayan diffüz peritoneal kalınlaşma ve nonmalign asite benzeyen serbest sıvı birikimi, altta yatan tanı

konulmamış malignitelerden kaynaklı karsinomatozis ihtimalini düşündürmelidir (Levine et al., 2009).

Kolorektal kanser nüksü olan hastaların %15–35’inde, mide kanseri nüksü olan hastaların ise yaklaşık %50’sinde peritoneal kaviteye sınırlı rekürrens gözlenmektedir (Segelman et al., 2012). Bu hastalarda tümör uzak metastaz yapmadan, peritoneal yayılım sonucu gelişen lokal komplikasyonlar mortal seyredabilmektedir. Benzer şekilde epitelyal over karsinomlarında da yaygın peritoneal tutulum görülür. Ancak bu vakalarda, sitoredüktif cerrahi ve kemoterapi ile daha uzun sağkalım elde edilebileceğini bildiren çalışmalar da vardır (Chi et al., 2009). Diğer yandan bazı kaynaklar, bu tür vakalarda sağkalım süresinin esasen tümör biyolojisine bağlı olduğunu öne sürmektedir (Vergote et al., 2010).

Mide kanserinde ise peritoneal karsinomatozisin gelişiminde iki temel belirleyici faktör öne çıkar: serozal invazyon ve lenfatik yayılım. Seroza tutulumu olan olguların önemli bir kısmında peritoneal yayılım kaçınılmaz hale gelir (Yonemura et al., 2010).

2.4. Ratlarda Karının Anatomisi

Ratlarda abdominal anatomi genel hatlarıyla insan anatomisine benzerlik gösterse de, organların konumları ve bazı morfolojik özelliklerinde belirgin farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar, deneysel modellerde cerrahi ve fizyolojik müdahalelerin planlanmasında önem taşır. Mide, sol üst kadranda yer alır ve tek kompartmanlı yapıdadır. Ruminant türlerin aksine çok bölmeli değildir. Mideyi takiben gelen ince bağırsaklar, sırasıyla duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölüme ayrılır. Bu segmentler, sağ karın bölgesinde intraperitoneal olarak yerleşmiştir. İnce bağırsakların toplam uzunluğu, ratın vücut uzunluğunun yaklaşık altı katı kadardır (Greene, 2001). İnce bağırsakları takiben gelen kalın bağırsak yapıları sekum, kolon, rektum ve anüs şeklinde devam eder. Sekum, ratlarda oldukça büyük ve sol abdominal bölgede konumlanmıştır; bu yönüyle insan anatomisinden ayrılır (Kirk, 2004). Sekumun geniş yapısı, ratların yüksek lifli diyetleri sindirmeye yönelik adaptasyonunun bir parçası olarak değerlendirilir.

Karaciğer, birçok lobdan oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Lobus sinister, lateral ve medial olmak üzere ikiye ayrılırken; lobus dexter, görece daha küçük bir yapıdadır. Karaciğer lobları arasında derin insisuralar (yarıklar) bulunur ve bu anatomik ayrımlar, makroskopik diseksiyon sırasında kolaylık sağlar (Turner, 2011). Tıpkı insanlarda olduğu gibi, ratlarda da intraabdominal organlar visseral periton tarafından sarılırken, batın duvarı paryetal periton ile örtülüdür. Periton, hem koruyucu bir zar yapısı hem de organlar arası sürtünmeyi azaltan seröz

bir yüzey sağlar. Ayrıca periton boşluğu, ratlarda ortalama 2–3 ml kadar seröz sıvı içerir ve bu sıvı homeostatik denge ile aktif olarak lenfatik sistem üzerinden geri emilir (Suckow, 2012).

2.5. Deneysel Peritonit

Deneysel peritonit modelleri tüm koşullar uygun olmasına rağmen %100 insanlardaki peritonit koşullarını karşılamaz. Peritonitin etkisini ve tedavisini araştırmak için deneysel peritonit modelleri gereklidir. Deneysel peritonit modelleri için literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir. İntraperitoneal lipopolisakkarit verilmesi, intraperitoneal olarak bakterilerin kontamine edilmesi, sekumun bağlanması ve perforasyon edilmesi, deney hayvanının gaitasıyla intraperitoneal kontamine edilmesi, insan dışkısını intraperitoneal enjekte edilmesi, antiseptik el dezenfektanı kullanılan yöntemlerdir.

Peritonitte bilinen tedavi yöntemi drenaj sağlanıp uygun antibiyoterapinin uygulanmasıdır. Literatürde kanıtlanmış tedavi yöntemi dışında deneysel peritonit modellerinde birçok ajan denenmiştir.

Yapılan bir çalışmada deneysel peritonit yapıldıktan sonra doku plazminojen aktivatörleri ve probiyotiklerin etkisi araştırılmıştır. Antibiyotik, doku plazminojen aktivatörleri ve probiyotiklerin birlikte kullanımı bir seviyeye kadar apse oluşumunu önlemiş, doku plazminojen aktivatörleri ve probiyotikler inflamatuvar yanıtı çok etkilemediği ama apse oluşumunu bir miktar azalttığı gösterilmiştir.

Etanercept'in peritonit üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada deneysel peritonit modeli olan hayvanlarda sadece antibiyotik verilmesine göre antibiyotik + intraperitoneal etanercept uygulanmasının daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bunun doğrultusunda Etanercept'in inflamasyonu baskılayıp sepsise gidişi azaltacağı düşünülmektedir.

Ratlarda Klebsiella Pneumonia ile oluşturulan peritonit modeline intraperitoneal kolistin ve fosfomisin etkisi araştırılmıştır. Kolistin tedavisi etkili bulunurken, fosfomisin tedavisinin kolistin kadar etkili olmadığı görülmüştür.

Deneysel peritonit oluşturulan ratlara intraperitoneal olarak lökosit zengin platelet zengin plazma (LR-PRP) uygulaması araştırılmış, deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırılmasında bakteriyel translokasyonu karaciğer doku kültüründe, kan kültüründe ve mezenterik lenf nodu doku kültüründe anlamlı ölçüde baskıladığı gösterilmiştir.

İntraperiotoneal hipokloröz asit (HOCl) etkisi araştırılmış, deneysel peritonit modelinde HOCl'nin inflamasyonu baskılamadan bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Deneysel peritonit modellerinde intraperitoneal hiperbarik oksijenin (HPO) etkisi araştırılmış, sadece HPO tedavisi uygulanan gruplarda mortaliteyi değiştirmedığı ama antibiyotikle birlikte HPO tedavisi uygulanan grubun sadece antibiyotik uygulanan gruba oranla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

2.6. Adezyon

Peritoneal adezyonların oluşmasında yabancı cisim, enfeksiyon, iskemi, peritonun zedelenmesi (mekanik, kimyasal veya termal zedelenme) gibi birçok faktör rol oynamaktadır (Gomel, 1996).

2.6.1. Adezyonların Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

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 (Holmdahl, 1996).

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 (Solomkin, 1999)

Adezyona neden olan diğ er bir durum ise LTB₄ ve PGE₂'nin adezyojenezisi stimüle etmesidir; böylece PAA'nin inhibisyonuyla adezyon oluşumu hızlanır. Fakat peritonun yaralanması sonrasında endotelial hücreler, monositler, makrofajlar mezotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından salgılanan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), plazminin aktive olmasını, tPA'n  inhibe ederek sağlar. PAA inhibisyonuna neden olan en potent faktör plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)' dir. Diğ er faktörler ise plazminojen aktivatör inhibitör 2 ve 3,  1-antitripsin,  2- antiplasmin,  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  n  açılmış olur. Bu yüzden adezyon olmadan iyileşme veya adezyon oluşarak iyileşme seçeneklerinden hangisinin gelişeceği, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki denge sonucunda belli olur (Solomkin, 1999)

Cerrahi girişim sonrası peritoneal mezotelial hücre yüzeyinde vask larizasyonda artış,  dem ve inflamasyon gözlenir. Travmanın dördüncü saatinde g   etmeye başlayan lökosit ve trombositler dışında; travmadan yaklaşık 12 saat sonra makrofajlar, dev hücreler ve diğ er 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 pıhtılaşıp diğ er organlar arasında yapışıklık olmasına neden olur. Bu alanda mezotelial hücreler izlenmez. Fibrin jel matriks beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Bu sıvıda lökosit, endotel, epitel, trombosit, eritrosit ve mast hücreleri bulunmaktadır. Makrofaj, fibrin yatağı, mezotelial ve mezenkimal hücreler matriksin birinci gününde görülmeye başlar. Makrofajlar, mezotelial hücreler ve lökositler sürecin şekillenmesinde rol oynayan proinflamatuvar, kemotaktik ve antiinflamatuvar maddeler salgırlar. Bunlardan bazıları; kollajenaz, elastaz, siklooksijenaz, plazminojen aktivatör inhibitörü, IL-1, IL-6, LTB₄, IL-8, IL-10, TNF, prostaglandin-E₂, prostoglandin PgF_{2 } gibi çeşitli medyat rlerdir. Ayrıca mezotelial 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-   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 tamamlanmış olur (Solomkin, 1999)

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 antiinflamatuvar özelliği olduğunu göstermektedir (Solomkin, 1999)

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 (Solomkin, 1999)

2.6.2. Adezyon oluşumunu agreve eden faktörler

2.6.2.1. 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 (Solomkin, 1999)

2.6.2.2. 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 oluşturmaları daha düşük orandadır (Petrof, vd., 2004).

2.6.2.3. 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

2.6.2.4. 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.

2.6.2.5. 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 sentezlerler. 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.

2.6.3. Adezyonların Önlenmesinde Genel Prensipler

Postoperatif intraperitoneal adezyonlar, cerrahi pratiğin en yaygın komplikasyonlarından biri olup hem morbiditeyi artırmakta hem de tekrar eden operasyonlara bağlı sağlık maliyetlerini yükseltmektedir. Bu doğrultuda, adezyonların önlenmesi cerrahi literatürde uzun süredir ele alınan temel konular arasında yer almaktadır. Güncel yaklaşımlar, önleyici stratejileri cerrahi tekniklerin optimize edilmesi ve farmakolojik ya da bariyer temelli uygulamaların geliştirilmesi olmak üzere iki temel başlık altında değerlendirmektedir (Ten Broek et al., 2013; Liakakos et al., 2001).

2.6.3.1. Cerrahi Tekniklerin Geliştirilmesi

Cerrahi sırasında meydana gelen mezotelyal hasar, adezyon oluşumunun temel belirleyicilerindendir. Bu nedenle, cerrahların dokularla temasında atraumatik teknikler benimsemesi, diseksiyon sırasında dokuya minimal hasar vermesi ve elektrokoter gibi termal ajanların dikkatli kullanılması gerekmektedir. Laparoskopik cerrahilerin, açık cerrahiye kıyasla daha az doku travması oluşturduğu ve bu nedenle daha düşük adezyon oranlarına yol açtığı çok sayıda çalışmayla desteklenmiştir (Liakakos et al., 2001; Holmdahl et al., 1997). Ayrıca, cerrahi sahaya eldiven pudrası, gazlı bez lifleri ve sütür artıkları gibi yabancı cisimlerin girişinin önlenmesi de kritik öneme sahiptir.

2.6.3.2. Farmakolojik Ajanlar ve Bariyer Yaklaşımları

Farmakolojik önlemler, genellikle inflamatuvar süreci modüle etmeye veya fibrinolitik aktiviteyi artırmaya yöneliktir. Bu kapsamda en sık incelenen ajanlar arasında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), kortikosteroidler, antikoagülanlar, lokal anestezikler ve çeşitli hormonlar yer almaktadır. COX-2 inhibitörleri gibi selektif NSAİİ'lerin, inflamatuvar mediatörleri baskılayarak adezyon oluşumunu azalttığına dair deneysel bulgular mevcuttur. Selekoksib, nimesulid ve parekoksib gibi ajanların hem intraperitoneal hem de sistemik uygulamalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir; ancak insan çalışmaları hâlen sınırlıdır (Saxena et al., 2004).

Glukokortikoidler; damar geçirgenliğini azaltarak, sitokin üretimini baskılayarak ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek etkili olabilmektedir. Ancak bu ajanlar yara iyileşmesini geciktirebildiğinden ve immün sistemi baskılayabildiğinden, klinik kullanımları dikkatle değerlendirilmelidir (Menzies et al., 1992). Hormon temelli tedavilerde ise özellikle progesteronun antiinflamatuvar etkileri nedeniyle adezyonları azaltabileceği düşünülmüş; ancak hayvan deneyleri tutarsız sonuçlar vermiştir. Confino ve arkadaşlarının tavşan modeliyle yaptığı deneysel çalışmalarda, progesteronun anlamlı bir koruyucu etkisi gözlenmemiştir (Confino et al., 1994).

Antibiyotikler, enfeksiyon riskini azaltmaları nedeniyle dolaylı yoldan adezyon oluşumunu engelleyebilir. Bununla birlikte bazı antibiyotiklerin özellikle intraperitoneal uygulamalarında adezyonları artırabileceği gözlemlenmiştir. Örneğin, linezolidin bu bağlamda farklı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Brown et al., 1998). Heparin gibi antikoagülanlar ise fibrin oluşumunu inhibe ederek teorik olarak fayda sağlayabilir. Ancak kanama riski ve yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkiler, bu ajanların klinik kullanımını sınırlamaktadır (Metwally & Ray, 2002).

Lokal anestezikler (örneğin, lidokain, prilokain), fibrinolitik sistem aktivasyonunu artırarak adezyonları engelleyici rol oynayabilmektedir. Bu ilaçların antiinflamatuvar etkileri hayvan modellerinde desteklenmiştir (Tan et al., 1997).

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.

2.6.3.2.1. Sinovyal sıvı

Hyaluronik asit bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde bulunan bir polisakkarittir. Antiadeziv özelliklere sahiptir ve yara iyileşmesini hızlandırır. 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 fetus arasında ilişki sağlar. Kansere metastazı ve inflamasyonu engellemede aktif rol oynar. Aynı zamanda hücre proliferasyonu, motilitesi ve gelişiminde etkilidir. 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 (Neudetker, 2000)

2.6.3.2.2. 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. 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. 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 (Yurdadoğan, 2015).

2.6.3.2.3. Bal

Bal, coğrafi konuma, mevsime, çevresel koşullara ve kaynağına göre değişiklik gösteren zengin bir bileşim sunar. Temelde karbonhidratlar, su, mineraller, vitaminler, organik asitler, fenolik bileşikler ve serbest amino asitler içerir. Bu çeşitlilik, balın sindirimi kolaylaştırıcı, besleyici ve terapötik özellikler kazandırır. Balın glukoz ve fruktoz gibi monosakkaritlerle; sakkaroz, maltoz, izomaltoz, laktoz ve galaktoz gibi disakkaritler bakımından zengin olduğu bilinmektedir. Ayrıca, A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C ve E vitaminleri ile potasyum, fosfor, demir, magnezyum, sodyum, mangan, klor, kükürt ve iyot gibi çeşitli mineralleri

barındırır. Asidik bir pH değeri (3.2-5.5) olan bal, içerdiği glukronik asit sayesinde bakteri üremesi için elverişsiz bir ortam oluşturur. Araştırmalar, balın bakteri, virüs, mantar ve parazitlere karşı inhibe edici özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle bir çalışmada, *Echinococcus granulosus* parazitiye karşı %10'luk bal konsantrasyonunun öldürücü etkisi belgelenmiştir. Bu asidik ortam ayrıca proteaz aktivitelerini engelleyerek yara iyileşmesi için gerekli olan protein fiberlerinin yıkımını önler ve makrofajların bakteri fagositoz yeteneğini artırır (Yurdadoğın, 2015).

Balın antioksidan kapasitesi, içeriğindeki glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler; flavonoidler, fenolik asitler (benzoik, ferulik, kumarik ve kafeik asit), karotenoidler, tokoferoller, tiamin, riboflavin ve askorbik asit gibi bileşenlerle desteklenir. Fenolik asit miktarının artmasıyla balın antioksidan özelliğinin güçlendiğı, serbest radikallerin oluşumunu ve oksidatif stresi engellediğı, böylece kanser hücrelerini inhibe ettiğı gözlemlenmiştir. Sindirim sistemi üzerinde de olumlu etkileri olduğı, bir fare deneyinde bal ile beslenen deneklerde mide lezyonlarının azaldığı bulunmuştur (Zanini, 2014).

2.6.3.2.4. Propolis

Arılar, kovanın iç duvarlarını düzeltmek, çatlakları kapatmak, zararlı bakteri ve böcekleri uzak tutmak, içeri giren böcekleri etkisiz hale getirmek amacıyla propolis üretirler. Propolis, yapışkan ve reçine benzeri bir yapıda olup, kovadaki larvaları mantar ve bakterilere karşı koruyucu antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Rengi genellikle koyu kahverengi, sarı veya yeşil gibi farklılık gösterir. Kovandan çıkarıldıktan sonra işlenerek kullanılması gereken propolis, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal, lokal anestezik, antiinflamatuvar ve immün sistemini uyarıcı gibi çeşitli farmakolojik ve biyolojik etkilere sahiptir (Zanini, 2014).

Propolis, 300'den fazla bileşen içerir, fakat bu bileşenlerin dağılımı mevsime ve kaynağına bağlı olarak değişebilir. Ana bileşenleri arasında polifenoller, alifatik asitler, esterler, aromatik asitler, yağlı asitler, aminoasitler, karbonhidratlar, ketonlar, kalkonlar, dihidrokalkonlar, terpenoidler, vitaminler ve aldehitler bulunur. İçeriğindeki vitaminler A, C, E, B1, B2, B6, niasin ve pantotenik asit şeklindedir. Ayrıca propolis, proteinler, amidler, aminler ve amino asitler gibi azot içerikli materyaller de barındırır ve yaklaşık %0,7 oranında azot içerir. Azotu oluşturan amino asitler arasında aspartik asit, glutamik asit, triptofan, fenilalanin, lösin, sistin, metiyonin, valin, serin, histidin, arginin, prolin, tirozin, treonin, alanin ve lizin sayılabilir (Zanini, 2014).

Araştırmalar, propolisin özellikle Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğunu, fakat Gram negatif bakterilere karşı daha az etkin olduğunu belirtmektedir. Propolisin antimikrobiyal aktivitesinin aromatik asitler, flavonoidler ve esterler tarafından sağlandığı düşünülmektedir. Özellikle flavonoidlerden krisin ve kaempferol n herpes virüsü, adenovirüs ve rotavir s n replikasyonunu engellediği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde, propoliste bulunan flavonoidlerin, kemoterapi ajanları veya radyasyonun toksik etkilerine karşı koruyucu bir rol oynadığı ve insanlarda kanser oluşturan mutasyonlara karşı koruyucu etkiler sunduğu bulunmuştur. Ayrıca, propolisin antioksidan aktivitesinin polifenol konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu gözlemlenmiştir (Zanini, 2014).

2.7. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) Yağı

Dünyada 500’den fazla çeşidi bulunan *Hypericum* familyasının, ülkemizde 106 çeşidi bulunmaktadır. Kullanılan en yaygın türü ise sarı kantaron olarak bildiğimiz *hypericum perforatum* türüdür (Başköse ve Savran 2018;  z 2011).

Hypericum terimi Yunanca hyper ( st) ve eikon (resim) kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. *Perforatum* terimi ise yapraklardaki küçük, yarı şeffaf deliklere benzeyen salgı bezlerinden kaynaklı verilmiştir ( z 2011; St. John’s Wort 2020; Yüksekdağ 2017).

Ülkemizde halk arasında adı yöresel farklılık göstermekle birlikte sarı kantaron, binbirdelik otu, kan otu, yara otu, kılıç otu, kuzu kıran, kanat otu, mayasıl otu olarak adlandırılmakta, 30-50 cm boylarında, otsu,  alımsı sarı  i ekli bir bitkidir (Aksu ve Altınterim 2015;  z 2011; T TCK 2019; Yüksekdağ 2017). Bitki 24 Haziran Aziz John’s günü  i ek a ması nedeniyle Saint John’s Wort (Aziz John Bitkisi) olarak adlandırmakta ve dünyada bu şekilde bilinmektedir (Altıparmak 2012; Yüksekdağ 2017). Sıcak ve ılıman, tropikal bölgelerde, kışın nemli yazın kurak bölgelerde yol kenarlarında, nehir kenarlarında, dağlık alanlarda yabani olarak kendiliğinden çıkan bir bitkidir (Aksu ve Altınterim 2015; Altıparmak 2012; Cabbaroğlu 2013; Klemow ve ark. 2011;  z 2011; Yüksekdağ 2017).

En eski geleneksel şıfalı bitkilerden biri olan “*Hypericum perforatum*” ülkemizin birçok yerinde yetişen, sarı  i ek açan ve sarı kantaron olarak bilinen bitkidir (Cabbaroğlu 2013;  oban ve ark. 2016; Polat ve Satıl 2012; Yücel ve ark. 2017). Geleneksel olarak açık yara, diyabetik ya da basınç yaralanması, yanık, kontüzyon, miyalji, astım, hemoroit, romatizma, mide sorunları ve depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (Klemow ve ark. 2011; Sari ve ark. 2010; Yücel ve ark. 2017).

Hypericum perforatum'un yaprak, çiçek ve dalları, toprak üstü kısımları kullanılmaktadır (Sari ve ark. 2010; TİTCK 2019). Çiçeklenme sırasında toplanan kısımlarından bir infüzyon veya bir yağ ekstraktı hazırlanmaktadır (Jaric ve ark. 2018). En sık kullanılan formu *hypericum* yağı, yara ve yanıkların iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmakta olup taze otun güneş ışığında, genellikle güneşte veya zeytinyağında 40 günlük bir süre için bekletilmesiyle elde edilmektedir (Jaric ve ark. 2018; Saddiqe ve ark. 2010).

Bilim ve teknolojinin gelişmesi ile halk ilacı olarak kullanılan birçok bitkinin özütünde bulunan bileşikler, yapıları ve biyolojik aktiviteleri açıklığa kavuşturulmuştur. Yoğun olarak araştırılan bu bitkinin özütünde flavonoidler (hiperozit, rutin, kersetin vb), naftodiantron türevleri (hiperisin, psödohiperisin vb), floroglusinol türevleri (hiperforin, adhiperforin vb), prosiyanidinler, tanninler, esansiyel yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar (ferulik asit, kafeik asit vb), ksantonlar ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler, peptidler ve polisakkaritler) bulunmaktadır (Deveci 2014; Ersoy ve ark. 2019; Öz 2011)

İçeriğinde bulunun amentoflavon, hiperforin ve hiperisin gibi maddeler bitkiye antidepresan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antitümör ve mide koruyucu özellikler kazandırmaktadır. Antitümör ve antiviral etkinliği, hiperisinin ışıkla aktive olma özelliğiyle ilişkilendirilmiştir. Hiperisinin düşük dozlarda antiproliferatif etkiye sahip olduğu, yüksek dozlarda ise tümör hücrelerinin kaybolmasına neden olduğu belirtilmektedir (Deveci 2014; Zdunic ve ark. 2009). Hiperforin, adhiperforin maddeleri antioksidan, mide koruyucu, malign hücrelerin büyümesini inhibe etme, antiinflamatuvar ve vasoaktif özellikleri ile bilinmektedir. Flavonoid açısından zengin bir ekstraktın fraksiyonlanması, ışıktaki etkileşime giren dört bileşiği (amentoflavon, klorojenik asit, psödohiperisin ve kersetin) antiinflamatuvar etkinin ışıktan bağımsız olduğu bulunmuştur (Birt ve ark. 2009). İçeriğindeki tannin bitkiye antiülserojenik özellik sağlar (Akdoğan 2019; Deveci 2014; Ersoy ve ark. 2019; Öz 2011). *Hypericum perforatum*'un ekstraktlarında bulunan bileşenler, psödohiperisin ve hiperforinin flavonoidlerle birlikte birincil antiinflamatuvar bileşenler olduğu belirtilirken, flavonoid ve kateşin içeren bileşenin ise antiviral etkinliğe sahip etki gösterdiği bulunmuştur (Akdoğan 2019; Hammer ve ark. 2007).

Hypericum perforatum'un yara iyileştirici aktivitesinin fibroblastik aktivite ve kollajen sentezindeki artıştan kaynaklandığını rapor eden çalışmalar mevcuttur (Altan ve ark. 2015; Budantsev ve ark. 2021). Her bitkide farklı yoğunlukta bulunan bileşikler; genetik varyasyon,

bitkinin toplanma dönemi, yağın hazırlanış şekli ve hazırlanma koşulları, ışığa maruz kalma ve muhafaza edilme şartlarından etkilenmektedir (Öz 2011)

Bitkinin çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılması Antik Yunanlılar ve Roma zamanına kadar uzanmaktadır (Klemow ve ark. 2011). O dönemde bitkiyi dini resim veya simgelerin üzerine asarak kendilerine şeytanın zarar vermesini engellediği ve kötü güçlerden koruduğuna inanırlardı. Yunanlı hekim olan Galen, Dioscorides, Pliny ve Hipokrat sarı kantaron bitkisinin yara iyileştirici ve diüretik özelliklerini kullanmışlardır (Altan ve ark. 2015; Jaric ve ark. 2018; Öz 2011; St. John's Wort 2020; Yüksekdağ 2017). Ortaçağ döneminde Hristiyanlık dini için kutsal görülen bitki Saint John's Wort adıyla bilinmektedir (Cabbaroğlu 2013; Ersoy ve ark. 2019).

Psikiyatrik bozukluklarda kullanılmasının yarar sağlayacağını ilk Paracelsus (1493-1541) vurgulamış ve hypericum perforatum bitkisini "arni-ca the nerves" olarak tanımlamıştır (Ersoy ve ark 2019; Yüksekdağ 2017). Nicholas Culpeper (1618) ise bitkinin tedavi edici özelliğini vurgulayarak Londra Farmakopesi'nde yer almasını sağlamıştır (Ersoy ve ark. 2019; Ersoy ve Özkan 2020)

Hypericum perforatum bitkisinin ekstraktı antidepresan özelliğiyle Almanya Sağlık Bakanlığı (1984) tarafından Komisyon E monograflarında yer verilirken, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2002) tıbbi bitkinin özelliklerini niteleyerek monograflarında yer vermiştir (Ersoy ve ark. 2019; Lawvere ve Mahoney 2005). Avrupa İlaç Ajansı (2009) Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi (HMPC) monografı, "cildin küçük iltihaplarının (güneş yanığı gibi) semptomatik tedavisi için ve bir yardımcı olarak topikal sarı kantaron preparatlarının kullanımını kabul etmiştir (Wölflle ve ark. 2014). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından hypericum perforatum bitkisinin özelliklerinin bulunduğu monograf tıbbi bitkiler listesinde bulunmaktadır (TİTCK 2019). 2000 yıldan uzun süredir, bilinen birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan hypericum perforatum'un içeriğindeki özütleri, bileşikleri ve moleküler mekanizmalarının etkileri aydınlatılmakta ve sağlık alanındaki yararları resmi monograflarda belirtilmektedir (Aksu ve Altınterim 2015; Altıparmak 2012; Budantsev ve ark. 2021; Linde 2009; Süntar ve ark. 2010;). İçeriğinde belirlenen maddeler kimyasal ilaç üretiminde kullanılmaktadır (Aksu ve Altınterim 2015).

Hypericum perforatum bitkisinin antidepresan etkiye sahip olması ön planda olmasına rağmen dispepsi, karın ağrısı, travma, romatizma, ödem, enflamasyon, anksiyete, yara iyileşmesi, yanıklar, bakteriyel enfeksiyonlar, migren, baş ağrısı ve siyatik dahil olmak üzere

çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde ayrıca metabolik bozukluklarda, sinir sistemi bozukluklarında, genitoüriner bozukluklarda ve tıbbın diğer alanlarında kullanıldığı bilinmektedir (Budantsev ve ark. 2021; Cabbaroğlu 2013; Ersoy ve ark. 2019; Hammer ve ark. 2007; Peron ve ark. 2013; Reuter ve ark. 2009; Severcan 2016; Süntar ve ark. 2010). Ayrıca bu tıbbi bitkinin kanıtlanmış cilt üzerinde tolerasyon etkisi, yara ve yanık iyileştirici etkisinin yanı sıra sedatif, antiseptik, antioksidan, antispazmodik ve mide koruyucu, antibakteriyal, antiviral, antimikrobiyal, idrar söktürücü etkisi ve antitümör, antiinflamatuvar, analjezik ve hepatoprotektif etkilerinin olduğu da literatürde yer almaktadır (Aksu ve Altınterim 2015; Canpolat ve ark. 2021; Hammer ve ark. 2007; Iabichella 2013; Peron ve ark. 2013; Severcan 2016; Tresch ve ark. 2019; Wöfle ve ark. 2014; Zdunic ve ark. 2009).

Anadolu’da yüzyıllardır tıbbi bir bitki olarak kullanılan *hypericum perforatum* bitkisinin binlerce yıldır yara iyileştirici etkisi iyi bilinmekte olup bitkiden elde edilen yağ, uzun zamandır yara ve yanıkların tedavinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Akdoğan 2019; Canpolat ve ark. 2021; Saddiçe ve ark. 2010). Belirli koşullarda, standartlar dahilinde hazırlanmış formlarının yara yönetiminde kullanılabileceği literatürde belirtilmiştir (Doria 2012).

Hypericum perforatum’un yara iyileştirici özelliği, proliferasyon fazını hızlandırması, inflamasyonu azaltması, bileşenlerinin fibroblastları uyarması ve kollajen üretimini arttırmasından kaynaklanmaktadır. Aktive olan kollajen hasarlı dokunun üzerini kapatarak yara iyileşmesini sağlamaktadır (Eğri ve Erdemir 2019; Ersoy ve ark. 2019; Klemow ve ark. 2011; Öztürk ve ark. 2007). Damavandi ve ark. (2015)’nın çalışmasında bitkinin fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve revaskülarizasyonu geliştirerek doku rejenerasyonunu sağladığı saptanmıştır. Güneş ve ark. (2019)’nın yaptıkları çalışmada *hypericum perforatum* yağı içeren çift katmanlı membran yara örtüsünün fibroblast proliferasyonunu arttırarak yara iyileşmesi sağladığını ortaya koymaktadır. Eğri ve Erdemir (2019)’in çalışması ise *hypericum perforatum* yağ yüklü yara örtüsünün *stafilokok aureus* ve *escherichia coli* üzerinde antimikrobiyal aktivitesinin olduğunu, *hypericum perforatum* yağının biyoyumlu olduğunu ve hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Hypericin’in topikal kullanımının yüzeysel yanık yarasında reepitelizasyonu artırdığı ve iyileşme süresini kısalttığı saptanmıştır (Sayar ve ark. 2014). Diğer bileşenlerinden olan hyperforinin de yara iyileşmesinde etkili olduğu fakat diğer maddelerin de yardımcı olduğu literatürde belirtilmektedir (Altıparmak 2012; Öztürk ve ark. 2007; Süntar ve ark. 2010).

2.8. Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağı

Çörek otu tohumu doymamış yağ asitleri bakımından oldukça zengin bir bitki olup, bunlardan yağın esas oranını linoleik asit, yağın daha az bir miktarını ise oleik asit oluşturmaktadır. Araşidonik ve eikosanoit ise diğer doymamış yağ asitleridir. Ayrıca palmitik, stearik ve miristik asidi gibi asitlerde doymuş yağ asitleri olarak söylenebilir (Rhouhou ve ark, 2007). Çörek otunun mineral maddeler bakımından içerik olarak zengin olduğu bilinmektedir. Tohumun yapısındaki bu mineraller fazla oranda görülürken potasyumun yanı sıra fosfor, kalsiyum, sodyum, çinko, mangan, demir ve bakırla birlikte azalan miktarlarda magnezyum da bulunmaktadır (Cheikh ve diğerleri, 2007; Zahide, 2012).

Nigella sativa yağlarının farklı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak üretilmesi sonucunda elde edilen fizikokimyasal özelliklerde önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir. Soğuk pres yöntemi ve çözücü ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen çörek otu yağlarının, yağ verimliliği ortalama % 24.76, özgül ağırlığı 0.9110 ± 0.0003 g/cm³, refraktif indeksi (20°C) 1.4732 ± 0.0001 , erime noktası ise -1.7 ± 0.6 °C olarak saptanmıştır. Ayrıca yağın renk skalasında K:08, S:42, M:14 değerlerine, serbest yağ asidi içeriği % oleik asit cinsinden 11.0 ± 0.0 , peroksit sayısı 13.5 ± 0.2 meqO₂/kg, iyot sayısı 115 ± 31 wijs ve sabunlaşma sayısı 192 ± 2.0 mg KOH/g olarak ölçülmüştür. Sabunlaşmayan madde oranı $\%1.0 \pm 0.4$ olarak bulunmuştur (Atta, 2003).

Çörek otu tohumu yağının incelenmesi, yağ asidi bileşimi, termal profil, renk, viskozite ve oksidatif stabilite gibi çeşitli parametreler üzerinden yapılmıştır. Renk bileşimleri ve UV absorpsiyon kapasitesinin yüksek olduğu, bu özelliklerin güneş koruyucu fonksiyonları destekleyebileceği belirlenmiştir. Oksidatif stabilite, rancimat cihazı ile yapılan ölçümlerde, yağın 55 saate kadar oksidasyona karşı direnç gösterdiği saptanmıştır. Çörek otu yağının içerdiği çoklu doymamış yağ asitleri ve yüksek oranda doğal antioksidanlar sayesinde diğer bitkisel yağlardan daha üstün olduğu görülmektedir (Cheikh ve diğerleri, 2007). Soğuk pres yöntemiyle yapılan incelemelerde, toplam fenolik bileşen içeriği yüksek olan numunelerin, oksidatif stabilite açısından en düşük performansı gösterdiği tespit edilmiştir (Lutterodt ve diğerleri, 2011).

Birçok hastalığa sebep olan serbest radikallerin ince yüzey kromatografisi (TLC) sayesinde *Nigella sativa*'nın içeriğinde bulunan timokinon, karvakol, t-anetol ve 4- terpineol gibi bileşiklerinin bu serbest radikalleri azaltma etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Burits and Bucar, 2000). Bazı farklı çalışmalarda çörek otu ekstraktının ve saflaştırılmış bileşenlerinin

etkisi ile antitümör özelliğini olumlu yönde etkilediği incelenmiştir. Araştırmacılar çörek otundan elde edilen metanolik özütü lenfoma ve sarkoma hücreleri üzerine uygulamış ve daha sonra normal hücrelerle mukayese edildiğinde maksimum sitotoksik etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir (Salomi ve diğerleri, 1992). Başka bir çalışmada da çörek otu tohumlarının farklı kanser tipleri üzerinde SW620, P388, Wehi, Molt4, 164, LL:2, Hep G2 ve J82, sitotoksik etkileri MTT testi kullanılarak araştırılmış ve özellikle karaciğer karsinomu olan HepG2 üzerinde önemli derecede sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır (Swamy ve Tan, 2000).

Çörek otu tohumları, genellikle "siyah tohum" veya "kutsal tohum" olarak adlandırılır ve bu tohumlar, sabit yağ (%30-40), uçucu yağ (%0,38-0,49), protein (%20-30), nigellin, tanen, melantin ve saponin gibi bileşenleri içermektedir (Ali ve Blunden, 2003). Çörek otu tohumunun kimyasal içeriği, türüne, hasat zamanına ve yetiştirildiği iklim şartlarına göre değişiklik gösterir. Özellikle Kahire civarında üretilen çörek otu tohumlarından elde edilen uçucu yağın 67 farklı madde içerdiği ve bu bileşenler arasında timokinon, psimen, α -pinen ve β -pinen gibi maddelerin öne çıktığı belirlenmiştir (Dattner, 2003). Çörek otu tohumu, çok çeşitli aktif kimyasal bileşenlere sahip olduğundan yüksek besin değerine sahiptir. Bu bileşenler arasında başlıca sabit yağlar (%31,0-35,5), uçucu yağlar (%0,4-0,45), proteinler (%16,0-19,9), karbonhidratlar (%33,0-34,0) ve vitaminler (askorbik asit, tiyamin, niasin, piridoksin, folik asit) bulunmaktadır. Ayrıca, çeşitli mineraller (kalsiyum, çinko, fosfat) ile doymamış yağ asitleri linoleik asit, linolenik asit (omega-6), araşidonik asit, oleik asit, eikozadienoik asit ve palmitoleik asit (%85) ve doymuş yağ asitleri stearik asit, palmitik asit ve miristik asit (%18) içerir. Çörek otu tohumunun uçucu yağlarında ise, ditimokinon, timokinon, timohidrokinon, timol, d-limonen, p-simen, trans-anetol, α ve β -pinen, nigellon ve karvakrol gibi farmakolojik aktif kimyasal bileşenler tespit edilmiştir (Gerige ve diğerleri, 2009; Forouzanfar ve diğerleri, Khader ve diğerleri, Shafiq ve diğerleri, 2014).

Araştırmalar, çörek otu tohumu ve yağının antienflamatuar, antioksidan, analjezik, antipiretik, antimikrobiyal ve antineoplastik aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir. Çörek otu uçucu yağında bulunan timokinonun (TQ) en yüksek oranda ve en önemli biyoaktif bileşen olduğu ve uçucu yağda yaklaşık %18.4-24 oranında bulunduğu belirtilmiştir (Bacak Güllü ve diğerleri, 2013). Çalışmalar, çörek otu içinde bulunan timokinonun, fibrosarkoma, akciğer kanseri ve prostat kanseri gibi çeşitli kanser türlerine karşı inhibe edici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Roepke ve diğerleri, 2007). Ayrıca, timokinonun hepatoselüler karsinoma hücrelerinin büyümesini yavaşlattığı ve hepatoselüler kanser tedavisinde umut verici bir bileşik

olarak değerlendirildiği belirlenmiştir (Güllü ve Gülcan, 2013; Randhawa ve Alghamdi, 2002). Timokinon, ayrıca akut akciğer yaralanmaları ve akut solunum sıkıntısı sendromları gibi tam çözüm bulunamamış sağlık sorunlarında da potansiyel bir tedavi sunmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan denemeler, timokinonun akciğer dokusunu zararlı maddelerin etkilerinden koruduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, timokinon alerjen maddelerin akciğer dokusunda eozinofilik inflamasyonu ve mukus üretimini engellediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, deneysel astım modelinde timokinonun antiinflamatuvar etkileri belirlenmiştir (Güllü ve diğerleri, 2013; El Gazzar ve diğerleri, 2006; Işık, Kati, Bayram, ve Özbek, 2005).

Çörek otu tohumlarının üretimi ve potansiyelinde dal sayısı, tohum verimi, kapsüldeki tohum miktarı, kapsül miktarı ve bin tane ağırlığı gibi özelliklerin ekim koşullarıyla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Seyrek ekim koşullarında kapsül ve dal sayısında artış görülürken, sık ekimlerde toplam verimde önemli artışlar gözlenmiştir. Bin tane ağırlığı 1.98-3.00 g aralığında değişmekle birlikte, sıra arası mesafesi arttığında bin tane ağırlığında artış gözlemlenmiştir (Ahmed ve Hague, 1986). Tokat koşullarında yapılan bir araştırma, çeşitli ekim oranlarının çörek otu verimi ve bazı bitkisel özellikler üzerindeki etkilerini incelemiş ve dal sayısının, bitki boyunun, kapsül sayısının, hasat indeksinin, kapsül tohum ağırlığının, bin tohum ağırlığının ve sabit yağ oranlarının farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (Telci, 1995). Türkiye'de ilaç ve baharat bitkileri üretiminde çörek otunun kullanımı tarih olarak yeni olmasına rağmen, Çukurova bölgesinde yapılan araştırmalar farklı ekim dönemlerinin tohum kalitesi üzerinde etkili olduğunu göstermiş, Kasım ayında yapılan ekimler en yüksek tohum verimini sağlamıştır (Özgüven ve Tansı, 1989).

Nigella sativa yağının elde edilmesi için çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bu metotlar arasında, organik çözücüler kullanan ekstraksiyon, kimyasal madde veya sıcaklık kullanılmayan soğuk pres metodu, mikrodalga ile ekstraksiyon ve süperkritik akışkan ekstraksiyonu bulunmaktadır. Mikrodalga ekstraksiyonu, nütrosötiklerin elde edilmesi için kullanılan yeni bir yöntem olup, mikrodalga enerjisi ve çözücü ekstraksiyonunun kombinasyonunu içerir. Bu yöntem, uçucu yağların elde edilmesinde tercih edilmekte olup, proses süresinin kısalığı, daha az çözücü kullanımı, yüksek yağ verimi ve optimizasyonun kolaylığı gibi avantajlar sunmaktadır. Ancak, ekstraksiyon sonrası üründe kalan katı çözücü bileşenlerin uzaklaştırılması için ekstra filtrasyon veya santrifüj işlemi gerekmektedir (Wang ve Weller, 2006; Zigoneanu, 2006). Ayrıca, Soxhlet ekstraksiyonu, modifiye Bligh-Dyer metodu ve hekzan ekstraksiyonu gibi yöntemlerin yağın fizikokimyasal özellikleri üzerindeki

etkisi incelenmiştir. Bu yöntemlerden Soxhlet ekstraksiyonu, diğer metodlara göre daha yüksek verim ve daha iyi kalite parametreleri ile ürün üretimine olanak sağladığı için daha uygun bulunmuştur (Khoddami, 2011). Hekzan ile çözücü ekstraksiyonu yöntemi, yüksek miktarda tokoferol elde edilmesine rağmen, yağda çözücü kalıntıları bulunma riski nedeniyle önerilmemektedir (Hoed ve diğerleri, 2011).

Tohumdan yağ elde etme süreçlerinden biri olan süperkritik CO₂ ekstraksiyonu, küçük ölçekli sistemlerde uygulanabilirliği olmasına rağmen, yüksek maliyeti ve makine yatırımı gereksinimleri nedeniyle ticarileştirilememiştir (Lampi ve Heinonen, 2009). Son yıllarda soğuk pres metoduna olan ilgi artmış, doğal ve güvenli gıda arayışındaki tüketiciler için cezbedici bir alternatif olarak ticari anlamda yaygınlaşmıştır.

Çörek otu yağının elde edilmesi için kullanılan farklı metotlar arasında, organik çözücülerin kullanıldığı ekstraksiyon, soğuk pres metodu, mikrodalga ile ekstraksiyon ve süperkritik akışkan ekstraksiyonu yer almaktadır. Mikrodalga ekstraksiyonu, nütrosötiklerin elde edilmesi için kullanılan yeni bir yöntem olup, mikrodalga enerjisi ve çözücü ekstraksiyonunun kombinasyonunu içerir. Bu yöntem, uçucu yağların elde edilmesinde tercih edilmekte olup, proses süresinin kısalığı, daha az çözücü kullanımı, yüksek yağ verimi ve optimizasyonun kolaylığı gibi avantajlar sunmaktadır. Ancak, ekstraksiyon sonrası üründe kalan katı çözücü bileşenlerin uzaklaştırılması için ekstra filtrasyon veya santrifüj işlemi gerekmektedir (Wang ve Weller, 2006; Zigoneanu, 2006). Ayrıca, Soxhlet ekstraksiyonu, modifiye Bligh-Dyer metodu ve hekzan ekstraksiyonu gibi yöntemlerin yağın fizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu yöntemlerden Soxhlet ekstraksiyonu, diğer metodlara göre daha yüksek verim ve daha iyi kalite parametreleri ile ürün üretimine olanak sağladığı için daha uygun bulunmuştur (Khoddami, 2011). Hekzan ile çözücü ekstraksiyonu yöntemi, yüksek miktarda tokoferol elde edilmesine rağmen, yağda çözücü kalıntıları bulunma riski nedeniyle önerilmemiştir (Hoed ve diğerleri, 2011).

Tohumdan yağ elde etme süreçlerinden biri olan süperkritik CO₂ ekstraksiyonu, küçük ölçekli sistemlerde uygulanabilirliği olmasına rağmen, yüksek maliyeti ve makine yatırımı gereksinimleri nedeniyle ticarileştirilememiştir (Lampi ve Heinonen, 2009). Son yıllarda soğuk pres metoduna olan ilgi artmış, doğal ve güvenli gıda arayışındaki tüketiciler için cezbedici bir alternatif olarak ticari anlamda yaygınlaşmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada deney materyali olarak 250-300 gram ağırlığında, 6-12 aylık, 50 adet erkek Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilmiştir. Sıçanlar bireysel kafeslerde barındırılmıştır ve günlük olarak yemleri ile altlıkları düzenli bir şekilde kontrol edilmiştir. Çalışma boyunca ortam koşulları klimatize edilerek, 15-20°C sıcaklık ve %50-60 nem düzeyi korunmuştur. Ayrıca, barındıkları alan 12 saat gündüz ve 12 saat gece döngüsüne uygun şekilde otomatik olarak aydınlatılmıştır. Yem olarak standart tavşan yemi kullanılmıştır. Hayvanların, yeni çevrelerine alışmaları için en az 14 gün süreyle gözlem altında tutulduktan sonra çalışmada kullanılmasına karar verilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Grupları

Deney hayvanları rastgele onarlı 5 gruba ayrılmıştır. Hayvanlar, ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile kas içi enjeksiyon yoluyla anestezide alınmış ve median laparotomi uygulanarak sekum açığa çıkarılmıştır (Resim 1). Gruplar sırasıyla xylazine HCL ve ketamine HCL ile anestezi protokolüne göre cerrahiye hazırlanmıştır. Her bir hayvan grubuna terminal ileum'un son 10 cm'lik kısmında ve sekum üzerinde serozal düzeyde bir gazlı bez kullanılarak travma oluşturulmuş, ardından ilgili bölgedeki arterler bir alligator pensi yardımıyla 1 dakika süreyle sıkılarak iskemi indüklenmiştir.

- **Kontrol Grubu (1. Grup):** Hayvanların karın boşlukları herhangi bir işlem yapılmaksızın kapatılmıştır.
- **Serum Fizyolojik Grubu (2. Grup):** Hayvanlara intraperitoneal olarak 2 ml fizyolojik tuzlu su uygulanmıştır.
- **Zeytinyağı Grubu (3. Grup):** Hayvanlara 2 ml zeytinyağı intraperitoneal olarak verilmiştir.
- **Sarı Kantaron Yağı Grubu (4. Grup):** Hayvanlara 2 ml/kg sarı kantaron yağı (*Hypericum perforatum*) intraperitoneal olarak uygulanmıştır.

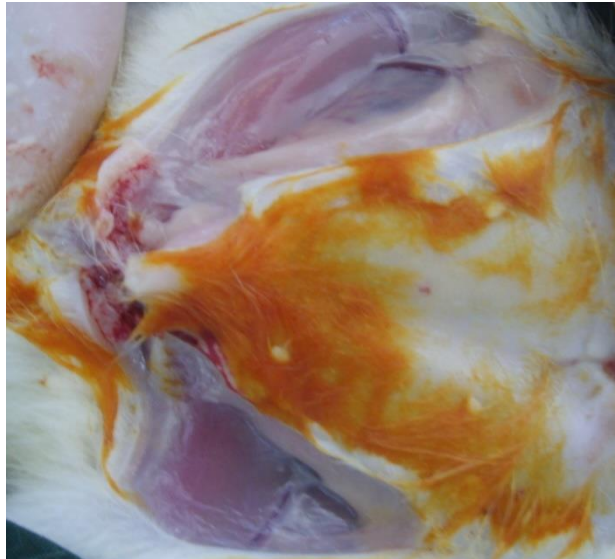
- **Çörek Otu Yağı Grubu (5. Grup):** Hayvanlara 0,2 ml/kg çörek otu yağı intraperitoneal olarak verilmiştir.



Resim 1. Sekumun açığa çıkarılması.

3.2.2. Adhezyonların Makroskopik Değerlendirilmesi

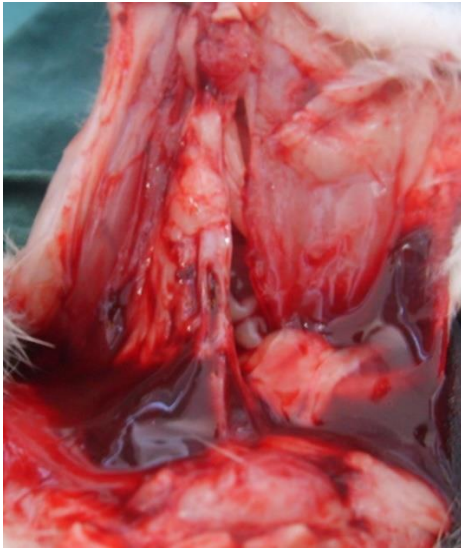
Postoperatif 14. günde, aynı anestezi protokolü uygulanarak U şeklinde paramedian relaparotomi gerçekleştirilmiştir (Resim 2). Abdominal boşluk, serozal travma uygulanan terminal ileum, sekum ve diğer abdominal organlar makroskopik olarak adhezyon oluşumları açısından detaylı bir şekilde incelenmiştir.



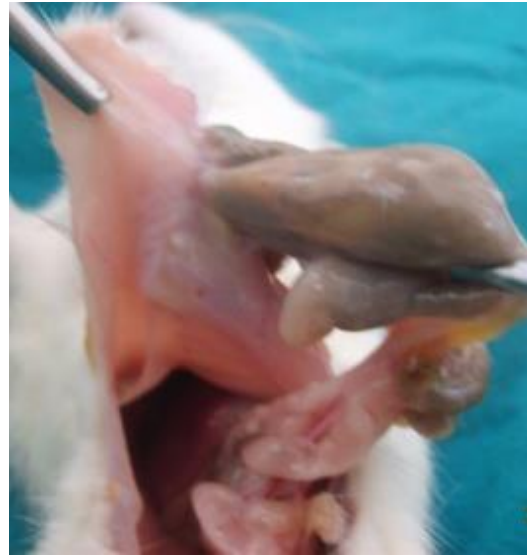
Resim 2. U-şeklinde yapılan ensizyon.

Adhezyonların derecesinin belirlenmesi için Nair'in kullandığı skala temel alınmıştır. Skala göre:

- Yapışıklık yoksa 0 puan,
- Viseralar ile periton arasında tek bir band mevcutsa 1 puan,
- İki band varsa 2 puan,
- İki den fazla band oluşmuşsa 3 puan,
- Viseralar ile periton arasında diffüz bir adhezyon varsa 4 puan verilmiştir (Resim 3 (a, b, c, d)).



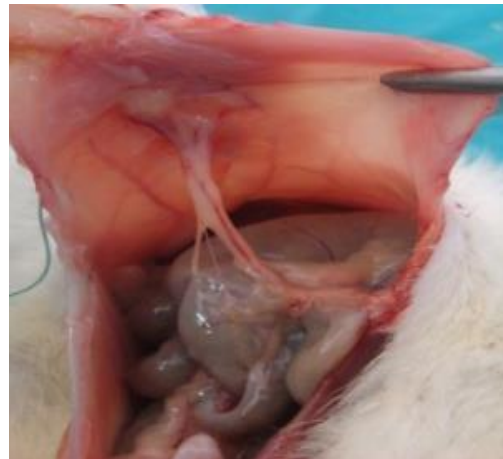
3a. 4. derecede adezyon oluşumu.



3b. 3. derecede adezyon oluşumu.



3c. 2. derecede adezyon oluşumu.



3d. 1. derecede adezyon oluşumu

Resim 3. Adhezyonların derecesi skala

Deneyin sonunda, hayvanlar intraperitoneal olarak 100 mg/kg dozunda pentobarbital uygulanarak ötenazi edilmiştir. Bu işlem, deneyin etik kurallara uygun bir şekilde tamamlanmasını sağlamıştır.

3.2.3. Histopatolojik İnceleme

Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlardan, operasyonun 14. gününde 100 mg/kg dozda intraperitoneal (i.p.) pentobarbital uygulanarak ötenazi gerçekleştirilmiştir. Ardından, hayvanların nekropsi işlemleri gerçekleştirilmiştir. Operasyon bölgesinin diseksiyonu ve makroskopik muayenesinden sonra doku örnekleri alınmış ve %10'luk formalin solüsyonunda fiks edilmiştir. Fiksasyon işleminin ardından, doku örnekleri alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ve ksilol serilerinden geçirilmiş ve parafinde bloklanmıştır. Bu bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler (Mikrotom, Leica RM 2135), hematoksilen ve eozin (HE) ile boyanmıştır. Poly-L-Lysine kaplı adheziv lamlara alınan seri kesitler ise immunohistokimyasal boyamada kullanılmıştır.

Mikroskopik değerlendirmeler, makroskopik değerlendirmelerdeki adezyon oluşumlar temelinde, operasyon bölgesindeki yangısal reaksiyonla birlikte bağ doku proliferasyonunun adezyon olmaksızın bağırsak serozasında sınırlı fibröz doku proliferasyonu ve adezyonlu fibröz doku proliferasyonu olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler, deneysel gruplar arasında histopatolojik değişimlerin karşılaştırılmasını sağlamak amacıyla yapılmıştır.

Yangısal reaksiyon ve fibrozis gelişiminin semikantitatif derecelendirilmesi aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir.

- Yangısal reaksiyon ve fibrozis oluşumu yoksa; 0 puan,
- Bağırsak serozasında lokalize kalmış yangısal reaksiyon ve fibrozis; +1
- Viseralar ile periton arasında tek bir band halinde fibrozis gelişimi; +2,
- Viseralar ile periton arasında iki band halinde fibrozis gelişimi; +3,
- Viseralar ile periton arasında üçten fazla band oluşumlu fibrozis; +4,
- Viseralar ile periton arasında diffüz bir adezyonlu fibrozis oluşumu; +5.

3.2.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Doku kesitlerinde, TGF- β 1 ve iNOS sitokin salınımlarının hücre lokalizasyonları ve salınım şiddetinin semikantitatif değerlendirilmesi amacıyla immunohistokimyasal yöntemlerden avidin-biotin peroksidaz (ABC) metodu kullanılmıştır. ABC yöntemi, ilgili firmanın protokolünde yazılı direktifler doğrultusunda doku kesitlerine uygulanmıştır.

Parafin bloklardan hazırlanan doku kesitleri, poly-L-lysin kaplı lamalar üzerine yerleştirildikten sonra ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek deparafinizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Kesitler, testin her aşamasında tris-buffer (pH 7.4) ile 3 kez, 10 dakika süreyle yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından dokular, absolut metanol içinde hazırlanmış %3'lük H₂O₂ ile 30 dakika inkübe edilerek endojen peroksidaz aktivitesi ortadan kaldırılmıştır. Primer antikor uygulamasını (fare anti-iNOS antikor ve fare anti- TGF- β 1 antikor; Santa Cruz Technology, USA) takiben dokular sırasıyla, biotinlenmiş keçi anti-tavşan IgG ile 15 dakika inkübe edilmiştir. Ardından tüm kesitler PBS ile üç defa yıkanıp streptavidin-horse peroksidaz ile 15 dakika inkübe edilmiştir. Devamında tüm kesitler PBS ile üç defa yıkanmıştır. Kesitler, 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) kromojen solüsyonu ile 15 dakika süreyle inkube edilerek kromojenik reaksiyon elde edilmiştir. Son olarak arka plan boyaması için kesitler Mayer's Hematoksilen solüsyonuna daldırılıp çıkarılmış, musluk suyunda yıkanarak su bazlı yapıştırıcı ile kapatılmıştır. Boyama işleminin ardından sonuçlar ışık mikroskopunda incelenmiş ve dokulardaki sitokinlerin dağılımı ile yoğunluğu derecelendirilmiştir. Bu yöntem, yangısal yanıtların ve iyileşme süreçlerinin mekanizmalarına ilişkin veriler elde edilmesine olanak sağlamıştır.

iNOS ve TGF- β 1 salınım şiddeti semikantitatif olarak hafif (+1), orta (+2) ve şiddetli (+3) olarak değerlendirilmiştir.

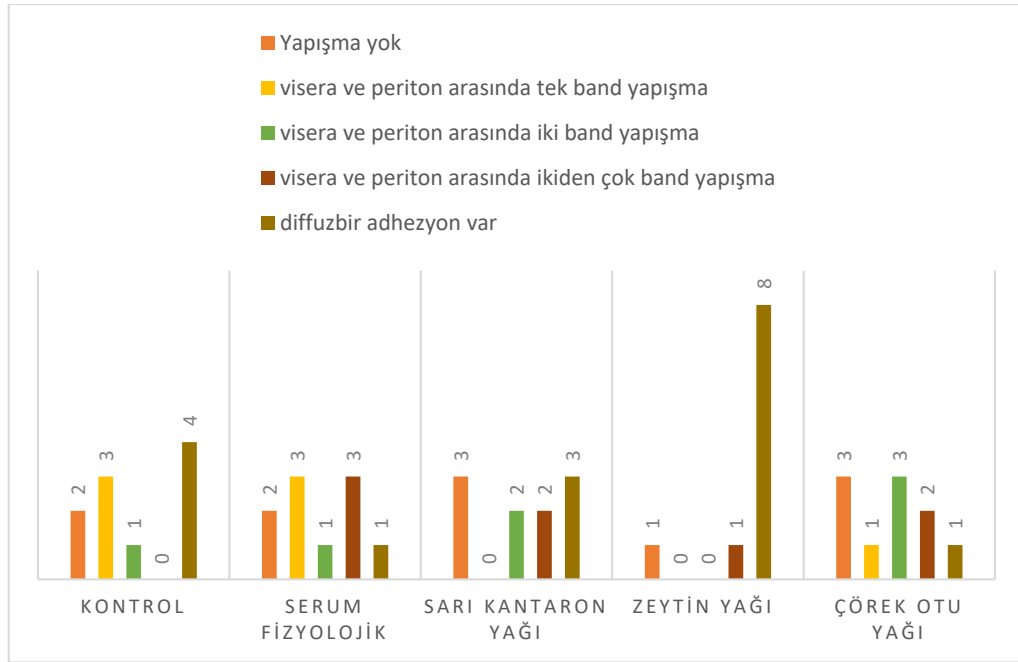
3.3. İstatistik

Çalışmada verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılmıştır. Adhezyon skorlarının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulanmış, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi durumunda, ikili karşılaştırmalar için ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular

Çalışmanın kontrol grubunda "yapışma yok" kategorisinde %20 (n=2), "visera ve periton arasında tek band yapışma" kategorisinde %30 (n=3), "iki band yapışma" kategorisinde %10 (n=1) sonuçlar gözlenmiş olup, "diffüz adhezyon" kategorisinde %40 (n=4) oranında sonuç elde edilmiştir. Serum fizyolojik grubunda "yapışma yok" kategorisinde %20 (n=2), "tek band yapışma" kategorisinde %30 (n=3), "iki band yapışma" kategorisinde %10 (n=1), "ikiden çok band yapışma" kategorisinde %10 (n=1) ve "diffüz adhezyon" kategorisinde %30 (n=3) sonuçlar rapor edilmiştir. Sarı kantaron yağı grubunda "yapışma yok" kategorisinde %30 (n=3), "tek band yapışma" kategorisinde %20 (n=2), "iki band yapışma" kategorisinde %20 (n=2) ve "ikiden çok band yapışma" kategorisinde %30 (n=3) sonuçlar elde edilmiş olup, "diffüz adhezyon" kategorisinde sonuç bulunmamıştır (%0). Zeytinyağı grubunda "tek band yapışma" kategorisinde %10 (n=1), "ikiden çok band yapışma" kategorisinde %10 (n=1) ve "diffüz adhezyon" kategorisinde %80 (n=8) sonuçlar gözlenmiş, "yapışma yok" ve "iki band yapışma" kategorilerinde sonuç elde edilmemiştir (%0). Çörek otu yağı grubunda "yapışma yok" kategorisinde %30 (n=3), "tek band yapışma" kategorisinde %10 (n=1), "iki band yapışma" kategorisinde %20 (n=2), "ikiden çok band yapışma" kategorisinde %20 (n=2) ve "diffüz adhezyon" kategorisinde %20 (n=2) sonuçlar elde edilmiştir.



Resim 4. Grupların toplam Adhezyon skorları dağılımı

Tablo 1'de gruplara ait yapışıklık durumlarının dağılımı verilmiştir. "Yapışma var" durumu incelendiğinde, en yüksek oran %23,1 ile Zeytinyağı Grubunda gözlenmiştir. Bu oran, zeytinyağının diğer gruplara kıyasla yapışıklık oluşumunu azaltmada daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer gruplar ise sırasıyla %20,5 oranla Kontrol Grubu ve Serum Fizyolojik Grubu, %17,9 oranla Sarı Kantaron Yağı Grubu ve Çörek Otu Yağı Grubu olarak sıralanmıştır. "Yapışma yok" durumu değerlendirildiğinde, en düşük oran %9,1 ile yine Zeytinyağı Grubunda tespit edilmiştir. Bu, zeytinyağının yapışıklık oluşumunu önleme açısından diğer gruplara göre daha sınırlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Diğer gruplarda "yapışma yok" oranı sırasıyla %18,2 (Kontrol ve Serum Fizyolojik Grupları) ve %27,3 (Sarı Kantaron Yağı ve Çörek Otu Yağı Grupları) olarak belirlenmiştir. Ancak, bu dağılımlar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2 = 0,803$, $p > 0,05$).

Tablo 1. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Yapışıklık durumu dağılımı

		Kontrol (n, %)	Serum Fizyolojik (n, %)	Sarı Kantaron Yağı (n, %)	Zeytinyağı (n, %)	Çörek Otu Yağı (n, %)	X²
Yapışma	Var	8 (20,5)	8 (20,5)	7 (17,9)	9 (23,1)	7 (17,9)	,803
	Yok	2 (18,2)	2 (18,2)	3 (27,3)	1 (9,1)	3 (27,3)	

Tablo 2, çalışmada gruplar arasında "yapışıklık olmama" durumu açısından ortalama $\pm$ standart sapma değerlerini ve istatistiksel anlamlılık düzeyini göstermektedir. Kontrol ve Serum Fizyolojik grupları aynı ortalama değere sahip olup ($0,20 \pm 0,42$), benzer sonuçlar göstermiştir. Sarı Kantaron Yağı ve Çörek Otu Yağı Grupları, $0,30 \pm 0,48$ ortalamaları ile nispeten daha yüksek değerlere sahipken, Zeytinyağı Grubu $0,10 \pm 0,32$ ortalama ile en düşük değeri göstermiştir. Gruplar arasında "yapışıklık olmama" durumu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p = 0,809$).

Tablo 2. Çalışmada yapışıklık olmama ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu

Grup	Ort. $\pm$ Std. Sapma	
Kontrol	$0,20 \pm 0,42$	,809
Serum Fizyolojik	$0,20 \pm 0,42$	
Sarı Kantaron Yağı	$0,30 \pm 0,48$	
Zeytinyağı Grubu	$0,10 \pm 0,32$	
Çörek Otu Yağı	$0,30 \pm 0,48$	

Tablo 3, gruplara ait "Visera ve Periton Arasında Tek Band" oluşumu durumlarının dağılımını sunmaktadır. "Yok" durumu için en yüksek oranlar %23,3 ile Sarı Kantaron Yağı ve

Zeytinyağı Gruplarında gözlenmiştir. Bu sonuçlar, bu grupların visera ve periton arasında tek band oluşumunu önlemede daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çörek Otu Yağı Grubu %20,9 oran ile bu grupları takip ederken, en düşük oranlar %16,3 ile Kontrol ve Serum Fizyolojik Gruplarında görülmüştür. "Var" durumu açısından bakıldığında, en yüksek oranlar %42,9 ile Kontrol ve Serum Fizyolojik Gruplarında tespit edilmiştir. Buna karşın, Sarı Kantaron Yağı ve Zeytinyağı Gruplarında "tek band var" durumu hiç gözlenmemiştir (%0,0). Çörek Otu Yağı Grubu ise %14,3 oran ile orta düzeyde bir sonuç göstermiştir. Ancak gruplar arasında "Visera ve Periton Arasında Tek Band" oluşumu açısından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2 = 0,106$, $p > 0,05$). Bu durum, grupların visera ve periton arasında tek band oluşumu üzerindeki etkilerinin birbirine yakın olduğunu göstermektedir.

Tablo 3. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında Tek Band olma durumu dağılımı

		Kontrol (n, %)	Serum Fizyolojik (n, %)	Sarı Kantaron Yağı (n, %)	Zeytinyağı (n, %)	Çörek Otu Yağı (n, %)	X²
Visera ve Periton Arasında Tek Band	Yok	7 (16,3)	7 (16,3)	10 (23,3)	10 (23,3)	9 (20,9)	,106
	Var	3 (42,9)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	

Tablo 4’de gruplara ait Visera ve Periton Arasında Tek Band olma durumu dağılımı verilmiştir. En düşük ortalama değerler Sarı Kantaron Yağı Grubu ve Zeytinyağı Grubunda tespit edilmiştir ($0,00 \pm 0,00$). Bu durum, bu iki grubun visera ve periton arasında tek band oluşumunu tamamen önleyebilme potansiyelini göstermektedir. Çörek Otu Yağı Grubu, $0,10 \pm 0,32$ ortalaması ile düşük bir seviyede yer alırken, Kontrol Grubu ve Serum Fizyolojik Grubu, $0,30 \pm 0,48$ ortalamaları ile daha yüksek değerlere sahiptir. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,112$).

Tablo 4. Visera ve Periton Arasında Tek Band olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu

Grup	Ort. $\pm$ Std. Sapma	
Kontrol	0,30 $\pm$ 0,48	,112
Serum Fizyolojik	0,30 $\pm$ 0,48	
Sarı Kantaron Yağı	0,00 $\pm$ 0,00	
Zeytinyağı Grubu	0,00 $\pm$ 0,00	
Çörek Otu Yağı	0,10 $\pm$ 0,32	
Toplam	0,14 $\pm$ 0,35	

Tablo 5, çalışmada belirlenen gruplara ait "Visera ve Periton Arasında İki Band" oluşumu durumlarının dağılımını göstermektedir. "Yok" durumu açısından en yüksek oran %23,3 ile Zeytinyağı Grubunda gözlemlenmiştir. Bu, zeytinyağının iki band oluşumunu önlemede diğer gruplara kıyasla daha etkili bir koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir. Kontrol ve Serum Fizyolojik Grupları %20,9 oran ile birbirine eşit sonuçlar sergilerken, Sarı Kantaron Yağı Grubu %18,6 ve Çörek Otu Yağı Grubu %16,3 oran ile nispeten daha düşük sonuçlar göstermiştir. "Var" durumu incelendiğinde, en yüksek oran %42,9 ile Çörek Otu Yağı Grubunda görülmüş, bunu %28,6 ile Sarı Kantaron Yağı Grubu takip etmiştir. Kontrol ve Serum Fizyolojik Grupları %14,3 oran ile daha düşük düzeyde "iki band var" durumu sergilemiştir. Zeytinyağı Grubunda ise iki band oluşumu hiç gözlenmemiştir (%0,0), bu da zeytinyağının iki band oluşumunu tamamen engelleyebildiğini göstermektedir. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2 = 0,365$, $p > 0,05$).

Tablo 5. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında iki Band olma durumu dağılımı

		Kontrol (n, %)	Serum Fizyolojik (n, %)	Sarı Kantaron Yağı (n, %)	Zeytinyağı (n, %)	Çörek Otu Yağı (n, %)	X²
Visera ve Periton Arasında İki Band	Yok	9 (20,9)	9 (20,9)	8 (18,6)	10 (23,3)	7 (16,3)	,365
	Var	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (42,9)	

Tablo 6, visera ve periton arasında iki band oluşumu ile gruplar arasındaki ortalama $\pm$ standart sapma değerlerini ve anlamlılık durumunu göstermektedir. Zeytinyağı Grubu, $0,00 \pm 0,00$ ortalaması ile iki band oluşumunun hiç gözlenmediği tek gruptur. Kontrol Grubu ve Serum Fizyolojik Grubu, eşit ortalama değerler ($0,10 \pm 0,32$) ile benzer sonuçlar göstermiştir. Sarı Kantaron Yağı Grubu, $0,20 \pm 0,42$ ortalaması ile bu iki gruba kıyasla daha yüksek bir değer sergilerken, Çörek Otu Yağı Grubu, $0,30 \pm 0,48$ ortalaması ile en yüksek değere sahiptir. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,375$).

Tablo 6. Visera ve Periton Arasında iki Band olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu

Grup	Ort. $\pm$ Std. Sapma	p
Kontrol	$0,10 \pm 0,32$	,375
Serum Fizyolojik	$0,10 \pm 0,32$	
Sarı Kantaron Yağı	$0,20 \pm 0,42$	
Zeytinyağı Grubu	$0,00 \pm 0,00$	
Çörek Otu Yağı	$0,30 \pm 0,48$	

Tablo 7, çalışmada belirlenen gruplara ait "Visera ve Periton Arasında İkiden Çok Band" oluşumu durumlarının dağılımını sunmaktadır. "Yok" durumu açısından en yüksek oran %23,8 ile Kontrol Grubunda gözlemlenmiştir. Bu oranı, %21,4 ile Zeytinyağı Grubu, %19,0 ile Sarı Kantaron Yağı ve Çörek Otu Yağı Grupları, %16,7 ile Serum Fizyolojik Grubu takip etmiştir. Bu sonuçlar, grupların genel olarak "ikiden çok band" oluşumunu önlemede benzer düzeyde etkili olduğunu göstermektedir. "Var" durumu incelendiğinde, en yüksek oran %37,5 ile Serum Fizyolojik Grubunda tespit edilmiştir. Sarı Kantaron Yağı ve Çörek Otu Yağı Grupları %25,0 oran ile orta düzeyde bir etki göstermiştir. Zeytinyağı Grubu %12,5 oran ile en düşük düzeyde "ikiden çok band var" durumu sergilerken, Kontrol Grubunda bu durum hiç gözlenmemiştir (%0,0). Gruplar arasında "Visera ve Periton Arasında İkiden Çok Band" oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($X^2 = 0,424$, $p > 0,05$).

Tablo 7. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında ikiden çok Band olma durumu dağılımı

		Kontrol (n, %)	Serum Fizyolojik (n, %)	Sarı Kantaron Yağı (n, %)	Zeytinyağı (n, %)	Çörek Otu Yağı (n, %)	X²
Visera ve Periton Arasında İkiden Çok Band	Yok	10 (23,8%)	7 (16,7%)	8 (19,0%)	9 (21,4)	8 (19,0%)	,424
	Var	0 (0,0%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5)	2 (25,0%)	

Tablo 8'de, visera ve periton arasında "ikiden çok band" oluşumu ile gruplar arasındaki ortalama değerler verilmiştir. Kontrol Grubu, $0,00 \pm 0,00$, Zeytinyağı Grubu, $0,10 \pm 0,32$ ortalaması ile diğer gruplara kıyasla düşük bir değer göstermiştir. Sarı Kantaron Yağı ve Çörek Otu Yağı Grupları, eşit ortalamalarla ($0,20 \pm 0,42$) orta düzeyde bir etki göstermiştir. Buna karşın, Serum Fizyolojik Grubu $0,30 \pm 0,48$ ortalaması ile en yüksek değeri sergilemiş ve "ikiden çok band" oluşumunu önlemede en sınırlı etkiyi göstermiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,435$).

Tablo 8. Visera ve Periton Arasında ikiden çok Band olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu

Grup	Ort. $\pm$ Std. Sapma	p
Kontrol	0,00 $\pm$ 0,00	,435
Serum Fizyolojik	0,30 $\pm$ 0,48	
Sarı Kantaron Yağı	0,20 $\pm$ 0,42	
Zeytinyağı Grubu	0,10 $\pm$ 0,32	
Çörek Otu Yağı	0,20 $\pm$ 0,42	

Tablo 9, gruplara ait "Visera ve Periton Arasında Diffüz Bir Adhezyon" olma durumlarının dağılımını göstermektedir. "Yok" durumu açısından en yüksek oranlar %27,3 ile Serum Fizyolojik Grubu ve Çörek Otu Yağı Grubunda gözlemlenmiştir. Bu oranlar, bu grupların diffüz adhezyon oluşumunu önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir. Sarı Kantaron Yağı Grubu %21,2 ile orta düzeyde bir etki gösterirken, Kontrol Grubu %18,2 oranıyla daha düşük bir koruma sağlamıştır. Zeytinyağı Grubu ise %6,1 oranı ile diffüz adhezyon oluşumunu önlemede en sınırlı etkiye sahip olmuştur. "Var" durumu incelendiğinde, en yüksek oran %47,1 ile Zeytinyağı Grubunda görülmüştür. Bu sonuç, zeytinyağının diffüz adhezyon oluşumunu önlemede etkisiz olduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık, Serum Fizyolojik Grubu ve Çörek Otu Yağı Grubu %5,9 ile en düşük oranlara sahip olmuş, diffüz adhezyon oluşumunu büyük ölçüde önlemiştir. Kontrol Grubu ve Sarı Kantaron Yağı Grubu ise sırasıyla %23,5 ve %17,6 oranında diffüz adhezyon oluşumu göstermiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($X^2 = 0,005$, $p < 0,05$).

Tablo 9. Çalışmada belirlenen Gruplara ait Visera ve Periton Arasında Diffüz Bir Adhezyon olma durumu dağılımı

		Kontrol (n, %)	Serum Fizyolojik (n, %)	Sarı Kantaron Yağı (n, %)	Zeytinyağı (n, %)	Çörek Otu Yağı (n, %)	X²
Diffüz Bir Adhezyon Var	Yok	6 (18,2%)	9 (27,3%)	7 (21,2%)	2 (6,1)	9 (27,3%)	,005
	Var	4 (23,5%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	8 (47,1)	1 (5,9%)	

Tablo 10, visera ve periton arasında "Diffüz Bir Adhezyon" oluşumu ile gruplar arasındaki ortalama $\pm$ standart sapma değerlerini ve anlamlılık durumunu göstermektedir. Elde edilen veriler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koymaktadır ($p = 0,006$). Zeytinyağı Grubu, $0,80 \pm 0,42$ ortalaması ile en yüksek değere sahip olup, diffüz adhezyon oluşumunda diğer gruplara göre belirgin bir olumsuz etki göstermiştir. Bu, zeytinyağının diffüz adhezyon oluşumunu önlemede etkisiz olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, Serum Fizyolojik Grubu ve Çörek Otu Yağı Grubu, $0,10 \pm 0,32$ ortalamaları ile en düşük değerlere sahiptir. Bu durum, bu grupların diffüz adhezyon oluşumunu önlemede etkili olduğunu göstermektedir. Sarı Kantaron Yağı Grubu, $0,30 \pm 0,48$ ortalaması ile orta düzeyde bir etki göstermiştir. Kontrol Grubu, $0,40 \pm 0,52$ ortalaması ile diffüz adhezyon oluşumu açısından nispeten yüksek bir değere sahiptir, ancak bu etki zeytinyağı grubuna kıyasla daha sınırlıdır.

Zeytinyağı grubu ile Serum fizyolojik ve Çörek otu yağı arasında diffüz bir adhezyon olması yönünde anlamlı bir fark görülmüştür ($p=,006$). Gruplar arası değerlendirmede Serum fizyolojik ve Çörek otu yağı ile yapılan uygulamaların daha iyi sonuç verdiği söylenebilir.

Tablo 10. Visera ve Periton Arasında ikiden Diffüz Bir Adhezyon olma ile gruplar arasında anlamlı farklılık durumu

Grup	Ort. $\pm$ Std. Sapma	p
Kontrol	0,40 $\pm$ 0,52	,006
Serum Fizyolojik	0,10 $\pm$ 0,32	
Sarı Kantaron Yağı	0,30 $\pm$ 0,48	
Zeytinyağı Grubu	0,80 $\pm$ 0,42	
Çörek Otu Yağı	0,10 $\pm$ 0,32	

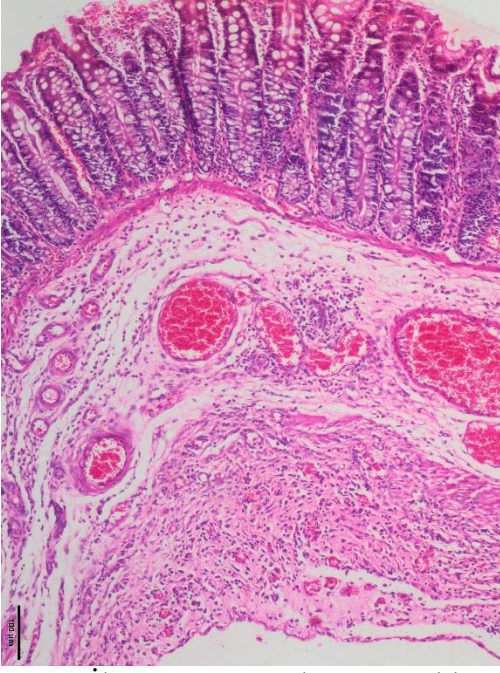
Tablo 11’de yapılan korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Gruplar ile visera ve periton arasında tek band oluşumu arasında zayıf ve negatif bir ilişki bulunmuş ($r = -0,285$, $p = 0,045$), bazı grupların tek band oluşumunu azaltmada etkili olabileceği görülmüştür. Ayrıca, yapışma olmayan durum ile diffüz bir adhezyon varlığı arasında da zayıf ve negatif bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,381$, $p = 0,006$). Bu durum, yapışma olmayan durumun diffüz adhezyon oluşumunu azaltabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, visera ve periton arasında tek band ile diffüz bir adhezyon varlığı arasında zayıf, negatif ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir ($r = -0,290$, $p = 0,041$). Bu sonuç, tek band oluşumunun diffüz adhezyonu azaltabileceğine işaret etmektedir. Benzer şekilde, visera ve periton arasında ikiden çok band ile diffüz bir adhezyon varlığı arasında da zayıf, negatif bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,313$, $p = 0,027$). İkiden çok band oluşumunun diffüz adhezyonun oluşumunu etkileyebileceği görülmektedir.

Tablo 11. Korelasyon analizi

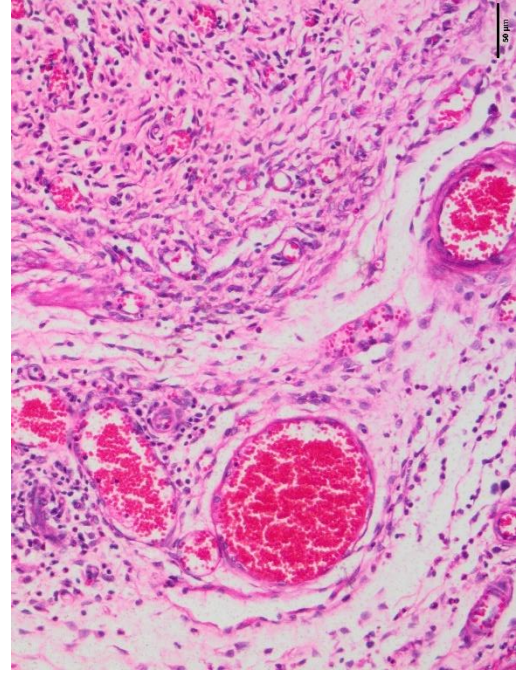
Değişkenler	Grup	Yapışma Yok	Visera ve Periton Arasında Tek Band	Visera ve Periton Arasında İki Band	Visera ve Periton Arasında İki İden Çok Band	Diffüz Bir Adhezyon Var
Grup	1,000					
Yapışma Yok	0,034	1,000				
Visera ve Periton Arasında Tek Band	- 0,285*	-0,214	1,000			
Visera ve Periton Arasında İki Band	0,122	-0,214	-0,163	1,000		
Visera ve Periton Arasında İki İden Çok Band	0,077	-0,232	-0,176	-0,176	1,000	
Diffüz Bir Adhezyon Var	0,030	- 0,381**	- 0,290*	- 0,290*	- 0,313*	1,000

4.2. Histopatolojik Bulgular

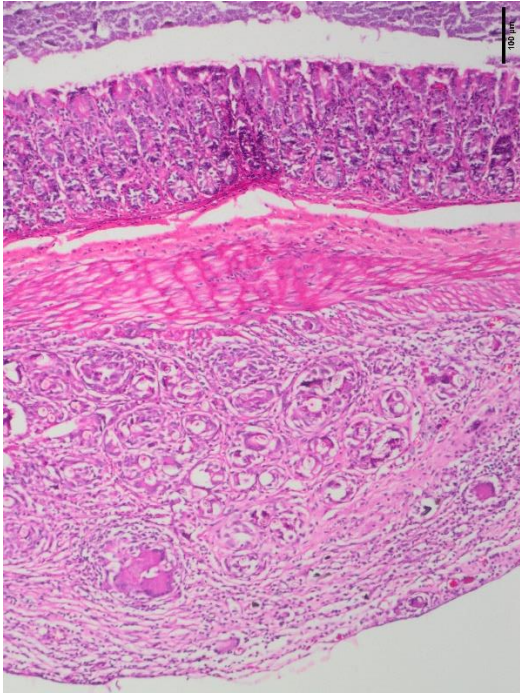
Travmatize edilen ileum ve sekumun serozalarında iki şekilde lezyon görülmüştür. Birincisi, (+1) şiddetinde lezyon olarak tanımlanan; travmatize bağırsak seroza katmanlarında herhangi bir fibröz bant oluşumu şekillenmeksizin, seroz katmanında sınırlı kalmış fibröz doku proliferasyonları ile birlikte neovaskülarizasyonlar, lenfosit ve makrofaj hücre infiltrasyonları dikkati çekmiştir (Resim 5,6,7). Bunun yanı sıra, bazı olgularda yabancı cisim dev hücrelerinin de yer aldığı granulom oluşumları da bu lezyonlara eşlik ettiği gözlenmiştir (Resim 6). İkincisi ise, makroskopik muayenede de tanımlandığı gibi, serozadan diğer bağırsak segmentlere ya da peritona uzanan fibröz bant oluşumu ile karakterize fibrosit doku proliferasyonlarından şekillenmektedir (resim 7).



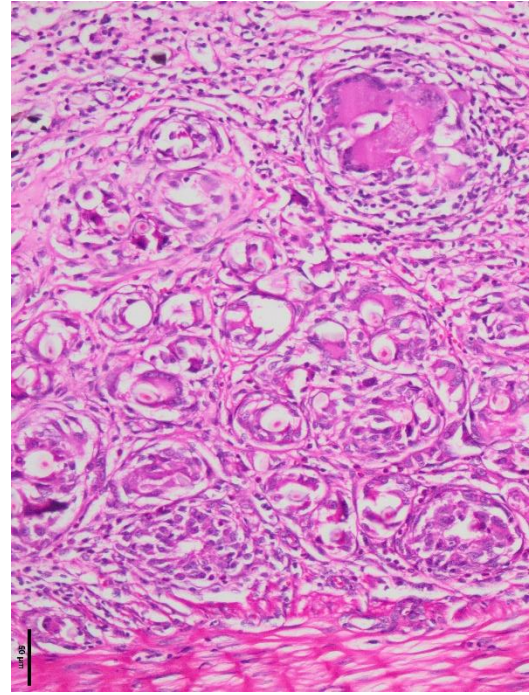
Resim 5. İleum serozasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokal fibrozis gelişimi (+1 şiddetinde lezyon). H&E. 10X.



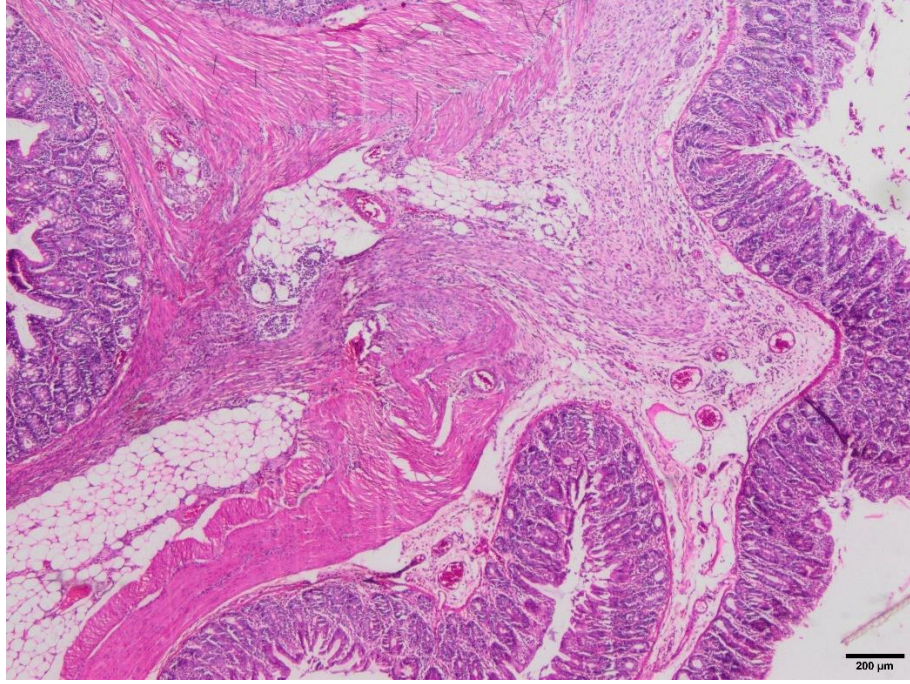
Resim 6. Resim 5'in daha büyük büyütmesi. H&E.40X.



Resim 7. İleum serozasında çok çekirdekli dev hücre içeren ganulomlar ve fibrozis oluşumu (+1 şiddetinde lezyon). H&E. 10X.



Resim 8. Resim 7'ün daha büyük büyütmesi. H&E.40X.

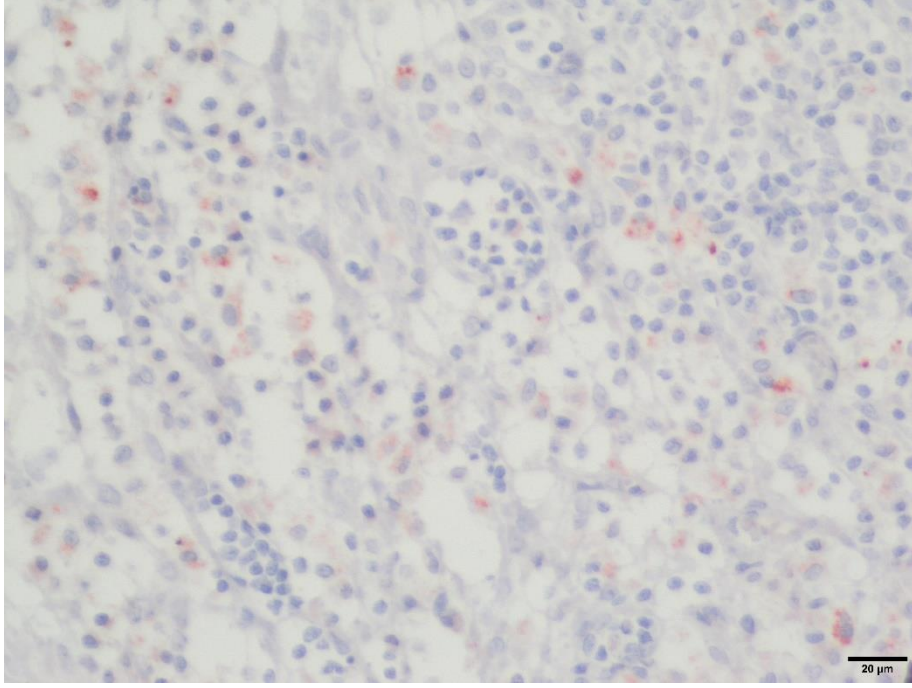


Resim 9. Bağırsakların seroza katmanları arasında fibröz doku proliferasyonu ile diffuz adhezyon (+5 şiddetinde lezyon). H&E. 10X.

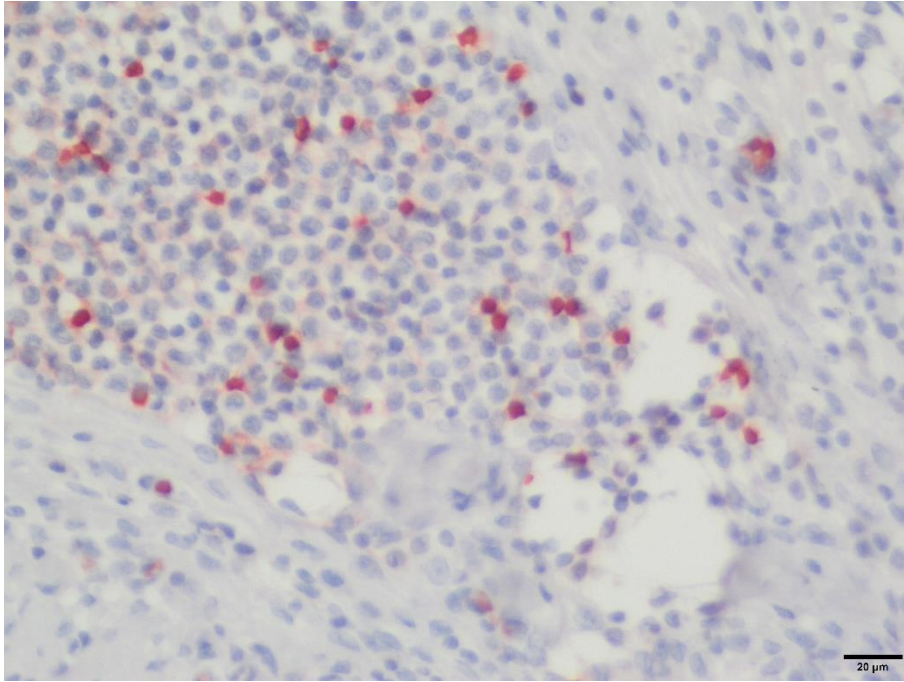
4.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler

iNOS salınımları (ekspresyonları) bütün grublardaki hayvanların travmaya maruz bırakılan bağırsak serozlarındaki yangısal sahalarda çok az sayıdaki makrofajlarda düşük düzeyde salınının gerçekleştiği görüldü (Resim 9). iNOS salınım şiddeti yangısal reaksiyonun serozayla sınırlı kalan olgularda genelde (+2) şiddetinde iken, fibröz bant oluşumlu adezyonlu olgularda ise hafif (+1) şiddetinde sınırlı kaldığı gözlenmiştir.

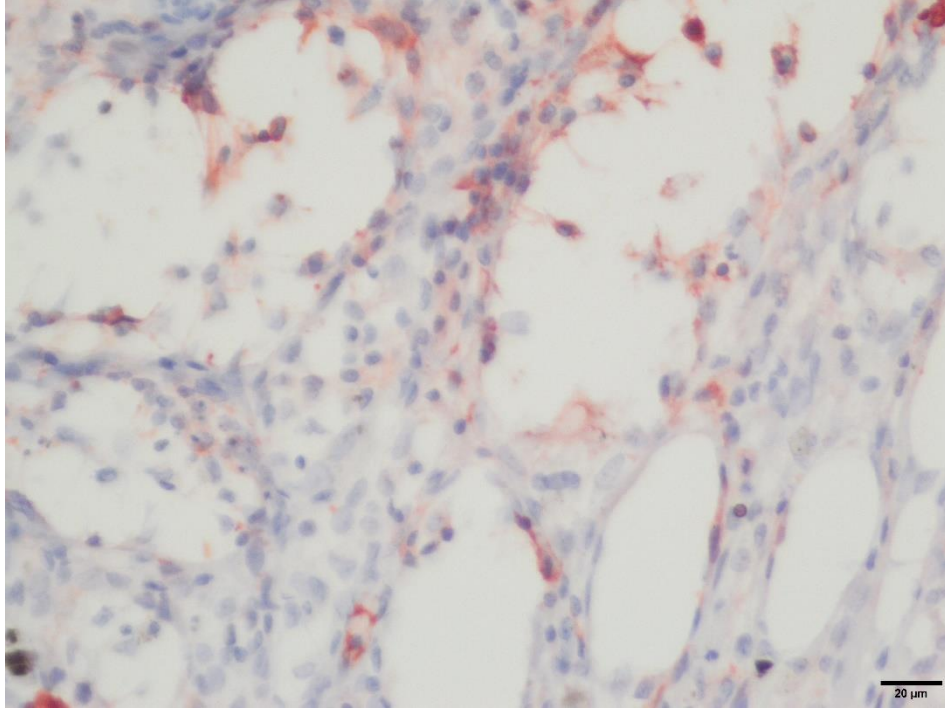
TGF- β 1 için yapılan immün boyamada, TGF- β 1 salınımı yangısal sahalarda makrofaj hücre sitoplazmalarında ve fibrositlerde yoğun şekilde gerçekleştiği görülmüştür (resim 10,11). Boyamanın şiddeti adezyonun şekillendiği olgularda; fibröz doku proliferasyonun seroza ile sınırlı olduğu olgulara göre, daha geniş alandaki makrofaj ve fibrositlerden salınının olduğu dikkati çekmiştir.



Resim 10. Bağırsak serozasında yangısal infiltrasyonlar arasında az sayıda makrofaj sitoplazmalarında ve düşük salınımlı (+1 şiddetinde) iNOS immunpozitifliği. ABC metot, AEC kromojen. 40X.



Resim 11. Bağırsak serozasında yangısal infiltrasyonlar arasında çok sayıda makrofaj sitoplazmalarında ve yüksek salınımlı (+3 şiddetinde) TGF- β 1 immunpozitifliği. ABC metot, AEC kromojen. 40X.



Resim 12. Bağırsak fibrozis oluşum alanlarında, fibrosit sitoplazmalarında (+3 şiddetinde) TGF- β 1 immunpozitifliği. ABC metot, AEC kromojen. 40X

5. TARTIŞMA

Cerrahi müdahaleler sonrasında gelişen intraabdominal yapışıklıklar, hem insanlarda hem de deneysel hayvan modellerinde önemli klinik ve ekonomik sorunlara yol açan yaygın komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Literatürde, abdominal cerrahi geçiren bireylerde yapışıklık oluşma oranının %51 ila %93 arasında değiştiği bildirilmektedir (O'Leary & Cuakley, 1997; Dijkstra et al., 2000; Baxter et al., 1989). Bu yapışıklıklar yalnızca infertilite ve kronik pelvik ağrı gibi morbiditelerle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda reoperasyonlar sırasında karşılaşılan kanama, organ hasarı ve teknik zorluklar gibi cerrahi riskleri de önemli ölçüde artırmaktadır (Dubuisson et al., 2010; Tabibian et al., 2017). Ayrıca, bu komplikasyonlara bağlı olarak artan hastane yatış süreleri ve tekrar cerrahi gereksinimi, sağlık sistemleri açısından ciddi maliyet yükleri doğurmaktadır. Periton ya da seroza tabakasında meydana gelen hasar sonrasında, mezotel hücrelerin kaybı ile birlikte fibrinöz eksüda birikimi, yapışıklık oluşumunun ilk evresini tetiklemektedir (Vural et al., 1999). Normal şartlarda plazminojen aktivatörleri aracılığıyla etkin fibrinolitik yanıt sayesinde bu fibrin ağları 48–72 saat içerisinde çözülerek rezolüsyona uğrar (Risberg, 1997). Ancak çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β 1) etkisiyle plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyinin artması, fibrinolitik kapasitenin azalmasına ve kalıcı adezyon gelişimine zemin hazırlamaktadır (Chegini et al., 1994; Tietze et al., 1998; van Hinsbergh et al., 1990). Bu fizyopatolojik süreçler, peritoneal adezyonların yalnızca mekanik bir sorun olmanın ötesinde, kompleks immün-inflamatuvar etkileşimlerle şekillenen dinamik bir yanıt olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın amacı, sarı kantaron yağının anti-inflammatuar, antibakteriyel ve antioksidan etkisinden, çörek otu yağının ise immunomodulator, antibakteriyel, antiviral ve antioksidan etkilerinden yola çıkarak intraperitoneal yapışmaları önlemede olası etkilerinin belirlenmesidir. Bu çerçevede çalışmamızda elde edilen bulgular, farklı ajanların bu sürece olan etkilerinin anlaşılması açısından değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen makroskopik veriler, intraperitoneal olarak uygulanan farklı bitkisel yağların adhezyon gelişimi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı biçimde analiz etme olanağı sağlamıştır. Bulgular doğrultusunda en dikkat çekici sonuçlardan biri, zeytinyağı uygulanan grupta diffüz adhezyon insidansının %80 gibi yüksek bir oranda gerçekleşmiş

olmasıdır. Bu durum, zeytinyağının peritoneal adhezyonların önlenmesinde etkisiz kalabileceğine işaret etmektedir. Aynı grupta “yapışıklık yok” gözleminin yalnızca %9,1 oranında gerçekleşmiş olması ve ortalama diffüz adhezyon skorunun $0,80 \pm 0,42$ ile en yüksek seviyede bulunması bu varsayımı desteklemektedir. Buna karşın, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ve çörek otu (*Nigella sativa*) yağlarının uygulandığı gruplarda “yapışıklık yok” bulgusunun %27,3 gibi daha yüksek oranlarda tespit edilmesi ve ortalama diffüz adhezyon skorlarının anlamlı biçimde düşük bulunması ($0,10 \pm 0,32$), bu iki ajanın antiadhezyon potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. İlgili bulgular, gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymakta ($p = 0,006$) ve bu ajanların adezyon formasyonuna karşı koruyucu bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Özellikle sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ve çörek otu (*Nigella sativa*) yağlarının uygulandığı gruplarda “yapışma yok” bulgusunun görece olarak daha yüksek oranda tespit edilmesi ve eşzamanlı olarak diffüz yapışıklık skorlarının anlamlı biçimde düşük bulunması ($p = 0,006$), bu ajanların peritoneal yüzeylerde fiziksel bir bariyer etkisi oluşturabileceğine işaret etmektedir. Peritoneal adezyonların gelişiminde en kritik süreçlerden biri olan serozal yüzeylerin yeniden epitelizeasyon evresinde (5–7 gün) birbirinden ayrı tutulması, adhezyon formasyonunun engellenmesinde temel bir strateji olarak kabul edilmektedir (Risberg, 1997; DiZerega, 2000). Nitekim geliştirilen icodextrin, hyaluronan türevleri ve sodyum hyaluronat-karboksimetilselüloz esaslı preparatlar gibi biyobozunur bariyerlerin, peritoneal yüzeyler arasında geçici izolasyon sağlayarak adezyon sıklığını ve şiddetini anlamlı düzeyde azalttığı çok merkezli randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Becker et al., 1996; Brown et al., 2007; Lim et al., 2009). Kontrol ve serum fizyolojik gruplarında ise adhezyon oranları orta düzeyde seyretmiş, bu bulgu klinik pratikte karşılaşılan spontan yapışıklık paternleri ile örtüşmektedir. Ayrıca, yapılan korelasyon analizi sonucunda tek band yapışıklık varlığı ile diffüz adhezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki ($r = -0,290$, $p = 0,041$) tespit edilmiştir. Bu durum, sınırlı yapışıklık örüntülerinin yaygın adhezyon gelişimini baskılayıcı yönde etkide bulunabileceğine işaret etmekte ve adhezyon dinamiğinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Söz konusu bulgular, bitkisel kökenli ajanların yalnızca fiziksel viskozite ve yüzey kaplayıcı özellikleriyle değil, aynı zamanda antiinflamatuvar ve antioksidan bileşenleri aracılığıyla da etki göstermiş olabileceği olasılığını gündeme getirmektedir. Özellikle *Hypericum perforatum*’da bulunan hiperforin ve flavonoid türevlerinin, çörek otunda ise timokinon gibi fenolik bileşiklerin inflamatuvar kaskadı modüle edebildiği ve doku düzeyinde fibrotik yanıtı azaltabildiği önceki deneysel çalışmalarda

gösterilmiştir (Irkorucu et al., 2009; Carta et al., 2004). Bu doğrultuda, çalışmamızın verileri, doğal kaynaklı ajanların hem mekanik bariyer etkisi hem de biyolojik modülasyon potansiyeli ile peritoneal adezyonların önlenmesinde çift yönlü bir etki ortaya koyabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu etkinin sürekliliği, doku biyoyumluluğu ve inflamatuvar mikroyanıtlar üzerindeki uzun dönem etkileri açısından ileri faz deneysel çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen histopatolojik bulgular, intraperitoneal yapışıklıkların yalnızca makroskopik düzeyde değil, mikroskobik olarak da anlamlı doku organizasyonu bozukluklarına ve inflamatuvar yanıt farklılıklarına yol açtığını ortaya koymuştur. Yapışıklık gelişimi, dinamik bir yara iyileşme sürecinin patolojik sonuçlarından biridir ve bu süreçte özellikle immün hücrelerin — başta makrofajların — etkisi kritik düzeydedir. Bu bağlamda, gözlenen iki morfolojik lezyon paterni, yalnızca inflamasyonun şiddetini değil, aynı zamanda uygulanan tedavi ajanlarının etkinliğini, fibrozis potansiyelini ve doku mimarisinin korunma düzeyini yansıtmaktadır. İlk grup lezyonlarda izlenen sınırlı fibrozis, düşük şiddette inflamatuvar yanıt, neovaskülarizasyon ve lenfosit-makrofaj infiltrasyonu, yara iyileşmesinin akut fazında etkili olan düzenleyici hücresel profili yansıtmaktadır. Özellikle M2a ve M2b makrofaj alt tipleri bu sürecin başlıca aktörleridir. M2a alt tipi, ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin sentezinde rol oynayarak dokunun yeniden yapılanmasını desteklerken, M2b alt tipi sitokin ve büyüme faktörü sentezi yoluyla inflamatuvar süreci baskılayıcı etkide bulunur (Mantovani et al., 2004; Fleming & Mosser, 2011). Bu fonksiyonel farklılıklar, lezyonların yalnızca serozal yüzeyle sınırlı kalmasını ve fibröz bant oluşumunun gözlenmemesini açıklamaktadır. Benzer şekilde, Topal ve arkadaşları (2019), *Allium sativum* uygulanan hayvan modellerinde inflamasyon ve fibrozisin baskılandığını; ancak lenfoid aktivasyon ve yabancı cisim reaksiyonlarının sınırlı düzeyde eşlik ettiğini bildirmiştir. Bu bulgular, tedavi edici ajanların anti-inflamatuvar/antifibrotik etkinliğinin yanı sıra, kullanılan biyomalzemelerin biyoyumluluğunun da yapışıklık sürecine doğrudan etki ettiğini göstermektedir.

Granülom formasyonlarının varlığı, bu grubun inflamatuvar cevabında yabancı cisim reaksiyonunun eşlik ettiğine işaret etmektedir. Anderson ve Jiang (2016), implant materyallerinin yüzey özelliklerinin makrofaj fenotip yönelimini ve buna bağlı olarak gelişen fibrozis derecesini belirlediğini ortaya koymuşlardır. Bu durum, özellikle intraperitoneal uygulanan maddelerin biyolojik yanıt profilinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

İkinci grup lezyonlarda gözlemlenen serozadan çevre peritoneal yapılara uzanan fibröz bantlar, yoğun fibrosit proliferasyonu, yüksek vaskülarizasyon ve doku mimarisinde bozulma, yapışıklığın artık kontrolsüz, kronik fibrotik faza evrildiğini göstermektedir. Bu tablo, anti-inflamatuvar ajanların etkisiz kaldığı ya da inflamatuvar yanıtın yeterli süre baskılanmadığı klinik senaryoları taklit etmektedir. Mutsaers et al. (2000), insan peritoneal yapışıklıklarında artmış sinirsel innervasyon, vaskülarizasyon ve proinflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda bu modelle benzer biçimde, makrofajların özellikle M2c alt tipine yöneldiği ve fibroblast aktivasyonunu tetikleyen sitokin profili ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Pierce et al., 1989; Cao et al., 2000). M2c alt tip makrofajlar, TGF- β , PDGF ve IGF-1 gibi büyüme faktörlerini sentezleyerek fibrojenesis sürecini destekler; bu da uzun süreli, rezolüsyona uğramayan fibrotik yapışıklıklara yol açabilir.

Çalışmamızda gözlenen makrofaj sayısı ile fibrozis şiddeti arasındaki doğrudan korelasyon eksikliği, literatürde de sıkça vurgulandığı gibi, kantitatif değerlendirmenin tek başına yetersiz olduğunu göstermektedir (Kou & Babensee, 2011; Xia & Triffitt, 2006). Gerçek belirleyici olan, makrofajın fonksiyonel polarizasyon durumudur. M1 makrofajları, proinflamatuvar ve doku hasarına yol açan profiller sergilerken, M2 alt tipleri (a/b/c) iyileşme, matriks üretimi ve immün modülasyon işlevlerini paylaşmaktadır.

Çalışmada elde edilen immünohistokimyasal veriler, intraperitoneal yapışıklıkların gelişiminde proinflamatuvar ve profibrotik süreçlerin dokuya özgü ve zamana bağlı olarak farklı yoğunluklarda aktive olduğunu göstermektedir. Özellikle iNOS (inducible nitric oxide synthase) ve TGF- β 1 (Transforming Growth Factor-beta 1) gibi immünregülatör moleküllerin ekspresyon profilleri, inflamatuvar sürecin evreleri ile doğrudan ilişkili görünmektedir. iNOS'un sınırlı inflamasyon gözlenen olgularda orta düzeyde (+2) ekspresyon göstermesi, nitrik oksit (NO) inflamasyonun erken fazlarında aktif rol oynadığını düşündürmektedir. Bu gözlem, nitrik oksidin endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde, vasküler geçirgenliğin artırılmasında ve proinflamatuvar sitokinlerin modülasyonunda etkili olduğunu bildiren deneysel çalışmalarla paralellik göstermektedir (Jiang et al., 2001; Demir et al., 2013). Ancak ileri evre fibrotik yapışıklık formasyonlarında iNOS ekspresyonunun zayıflaması (+1), NO üretiminin fibroblast proliferasyonunu baskılamadaki etkisinin zamanla azaldığını ya da baskılandığını göstermektedir. Bu durum, NO'nun fibroblast aktivitesini ve kollajen sentezini inhibe ettiği ancak bu etkinin kronik inflamasyonla birlikte giderek zayıfladığı yönündeki literatürle örtüşmektedir (Whawell et al., 1995). Ayrıca bazı çalışmalarda TGF- β 1'in iNOS

transkripsiyonunu baskıladığı ve NO üretimini azalttığı gösterilmiştir (Gilbert et al., 1993), bu da iNOS ekspresyonundaki düşüşün yalnızca inflamasyon evresine değil, aynı zamanda TGF- β 1 düzeylerindeki artışa da bağlı olabileceğini düşündürmektedir. TGF- β ailesi, üç ana izoformdan (TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3) oluşmakta olup, özellikle TGF- β 1'in çeşitli organlarda fibrozis gelişiminde merkezi rol oynadığı bilinmektedir (Cox et al., 1994; Shah et al., 1995). Çalışmada TGF- β 1'in makrofajlar ve fibroblastlardaki yoğun immünboyanma ile ifade edilmesi, bu sitokinin hem akut inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde hem de kronik fibrotik yanıtın başlatılmasında etkili olduğunu göstermektedir. Bu salınının özellikle fibröz proliferasyonun yaygınlaştığı olgularda daha yüksek düzeyde olduğu ve serozal sınırları aşan yapışıklıklarda geniş bir alana yayıldığı görülmektedir. TGF- β 1'in plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) üretimini artırarak fibrinolitik sistem üzerinde negatif etki oluşturduğu bilinmektedir (Tietze et al., 1998; van Hinsbergh et al., 1990). Bu da fibrin birikimini ve organizasyonunu kolaylaştırmakta, neticede kalıcı fibrotik bantların oluşumuna yol açmaktadır.

TGF- β 1'in ayrıca makrofajlar aracılığıyla NO üretimini baskılayabileceği, iNOS mRNA stabilitesini azaltarak nitrik oksit sentezini inhibe edebileceği de gösterilmiştir (Gilbert et al., 1993). Dolayısıyla çalışmada ileri evre adezyonlarda iNOS ekspresyonunun azalması, yalnızca inflamatuvar sürecin evrimiyle değil, aynı zamanda TGF- β 1'in NO biyosentezi üzerindeki inhibe edici etkisiyle de açıklanabilir. Bu mekanizma, peritoneal adezyonlarda inflamatuvar ve fibrotik yanıtların birbirini ardışık ve karşılıklı olarak etkileyen moleküler döngülerle ilerlediğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, TGF- β 1'in yalnızca fibrojeniz sürecinde değil, aynı zamanda NO düzeylerini regüle etmesi aracılığıyla inflamatuvar faz üzerinde de dolaylı bir etkisi olduğu söylenebilir. Fibröz doku proliferasyonunun serozayı aşarak geniş alanlara yayılması ve TGF- β 1 ekspresyonunun bu bölgelerde yoğunlaşması, profibrotik sürecin organizmanın kontrolünden çıkarak patolojik bir nitelik kazandığını göstermektedir. Bu da, peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde yalnızca inflamasyonu değil, aynı zamanda TGF- β 1 kaynaklı fibrotik sinyal yollarını hedefleyen çift yönlü bir yaklaşımın gerekliliğini gündeme getirmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen immünohistokimyasal bulgular, peritoneal yapışıklıkların moleküler patogeneze dair önemli ipuçları sunmakta; özellikle iNOS ve TGF- β 1 düzeylerindeki değişimlerin, hastalık progresyonunun hem tanısal belirteci hem de potansiyel terapötik hedefi olabileceğini göstermektedir. Son dönemde yapılan araştırmalara göre, nitrik oksit sentezi enzimi tarafından arginin amino asitinden üretilen nitrik oksitin, yara iyileşmesi süreçlerinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (Knowles ve diğerleri,1994; Shi ve diğerleri,2001; Lin ve

diğerleri,2001; Schaffer ve diğerleri,1996; 1999; 2002). Nitrik oksit sentetazın etkinliğinin engellenmesi, yara iyileşme aşamalarında granülasyon dokusunun oluşumunun azaldığı yönünde gözlemlenmiştir (Schaffer ve diğerleri,1996). Ayrıca, nitrik oksit sentetazın çok yönlü etkileri arasında yer alan bir diğer önemli nokta, potansiyel antifibrotik (fibrozis engelleyici) özelliklere sahip olabileceğinin öne sürülmesidir (Peters ve diğerleri,1996; Ferini ve diğerleri,2002; Peters ve diğerleri,2003).

Yapılan çalışmalar, yapışmaların önlenmesine yönelik olarak yapışma oluşumunun patofizyolojik mekanizmasına odaklanmaktadır. Bu bağlamda, iltihabı ve/veya oksidasyonu baskılayan çeşitli ajanlar, anti-fibrinolitik ve/veya antikoagülan bileşikler araştırılmıştır. Ancak, yapışma gelişimini önlemek için kullanılabilecek bir bileşiği gösteren herhangi bir çalışma bulunmamıştır (Maciver ve diğerleri, 2011; Arung ve diğerleri, 2011; Urkan ve diğerleri, 2017; Oh ve diğerleri, 2017).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- İntraperitoneal yapışıklıkların gelişimi, yalnızca makroskopik düzeyde değil, aynı zamanda mikroskobik düzeyde de belirgin inflamatuvar ve fibrotik değişikliklerle karakterizedir.
- Serum fizyolojik ve çörek otu yağı uygulamaları, yapışıklıkların önlenmesinde en etkili sonuçları vermiştir. Bu gruplarda diffüz adhezyon oluşumu en düşük düzeydedir.
- Zeytinyağı uygulanan grupta, diffüz adhezyonlar belirgin düzeyde artmış, yapışmasız olguya rastlanmamıştır. Zeytinyağı, adhezyon gelişimini önlemede etkisizdir.
- Sarı kantaron yağı, tekli ve ikili bant yapışıklıkların sınırlı gözlenmesiyle orta düzeyde koruyucu bir etki göstermiştir. Bu etkinin, sarı kantaronun anti-inflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.
- Kontrol grubunda uygulama yapılmadığı için adhezyon gelişimi belirgin şekilde artmış, bu grup değerlendirmede negatif kontrol olarak işlev görmüştür.
- Histopatolojik değerlendirmelerde, serozayla sınırlı inflamasyon ve minimal fibrozis ile karakterize hafif lezyonlar ile yaygın fibrozis ve fibröz bant oluşumu içeren ileri şiddette lezyonlar net biçimde ayrılmıştır.
- iNOS ekspresyonu tüm gruplarda düşük düzeyde gözlenmiş, bu durum inflamasyonun baskılanabildiğini göstermektedir.
- TGF- β 1 ekspresyonu, özellikle fibröz bantların oluştuğu alanlarda yoğun şekilde tespit edilmiştir. Bu ifade, TGF- β 1'in fibrojeniz sürecindeki anahtar düzenleyici olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.
- Makrofaj infiltrasyonu ile inflamasyon ve fibrozis dereceleri arasında doğrudan kantitatif bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, histolojik bulgular makrofajların fonksiyonel fenotiplerinin (özellikle M2a, M2b ve M2c alt tiplerinin) bu süreci yönettiğini göstermektedir.
- Yabancı cisim dev hücrelerinin ve granülom yapılarının varlığı, bazı ajanların biyouyumluluğunun sınırlı olduğunu ve bu durumun inflamasyonu şiddetlendirdiğini göstermektedir.

- Genel olarak, yalnızca inflamasyonu baskılayan değil, aynı zamanda fibroblast aktivitesini sınırlayan ve doku yanıtını düzenleyen ajanların tercih edilmesi gerektiği kesin olarak ortaya konmuştur.
- Bu çalışmanın sonuçları, gelecekte makrofaj polarizasyonunu hedefleyen, TGF- β 1 ve benzeri profibrotik sitokinleri modüle eden immünoregülatör tedavilerin geliştirilmesinin bilimsel gereklilik olduğunu açıkça göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Altıparmak, M. (2012). *Diabetik ratlarda kantaronun deri yarası üzerine etkisi* [Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi]. Kayseri.
- Anderson, J. M., & Jiang, S. (2016). *The immune response to implanted materials and devices*. Springer.
- Arung, W., Meurisse, M., & Detry, O. (2011). Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World Journal of Gastroenterology*, 17(41), 4545–4553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.4545>
- Aysan, E., Demir, M., Kinaci, E., & Basak, F. (2005). Complications of intestinal milking: Experimental model. *ANZ Journal of Surgery*, 75, 322–325.
- Başköse, İ., & Savran, A. (2018). A new species from southern Anatolia (Dedegöl Mountain Series — Çürük Mountain) in Turkey: *Hypericum bilgehan-bilgili* (Hypericaceae). *Phytotaxa*, 374(2), 110–118.
- Beck, D. E., Cohen, Z., Fleshman, J. W., Kaufman, H. S., van Goor, H., & Wolff, B. G. (2003). A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Diseases of the Colon & Rectum*, 46(10), 1310–1319.
- Becker, J. M., Dayton, M. T., Fazio, V. W., Beck, D. E., Stryker, S. J., Wexner, S. D., Wolff, B. G., Roberts, P. L., Smith, L. E., Sweeney, S. A., & Moore, M. (1996). Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons*, 183(4), 297–306.
- Belluco, C., Meggiolaro, F., Pressato, D., Pavesio, A., Bigon, E., Donà, M., Forlin, M., Nitti, D., & Lise, M. (2001). Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel. *Journal of Surgical Research*, 100(2), 217–221.
- Bilaloğlu, M. H., Tarhan, Ö. R., Zihni, İ., & Şirin, M. C. (2024). The effect of intraperitoneal LR PRP on bacterial translocation in an experimental model of peritonitis in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 30(12), 852–860.
- Brochhausen, C., Schmitt, V. H., Mamilos, A., Tapprich, C., Krämer, B., & Wallwiener, M. (2017). Expression of CD68-positive macrophages in the use of different barrier materials to prevent peritoneal adhesions – an animal study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 28(2), 29.

- Brown, C. B., Luciano, A. A., Martin, D., Peers, E., Scrimgeour, A., & DiZerega, G. S. (2007). Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: A double-blind, randomized, controlled study. *Fertility and Sterility*, 88(5), 1413–1426.
- Brown, C. H., Meier, R. J., & Ross, J. R. (1998). Intraperitoneal antibiotics and adhesion formation in a rat model. *Surgical Today*, 28(5), 473–476. <https://doi.org/10.1007/s005950050041>
- Budantsev, A., Prikhodko, V., Varganova, I. V., & Okovityi, S. V. (2021). Biological activity of *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): A review. *Scientific and Practical Journal Pharmacy and Pharmacology*, 9(1), 17–31.
- Budovsky, A., Yarmolinsky, L., & Ben-Shabat, S. (2015). Effect of medicinal plants on wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 23, 171–183.
- Buyne, O. R., Bleichrodt, R. P., van Goor, H., Verweij, P. E., & Hendriks, T. (2008). Plasminogen activator, but not systemic antibiotic therapy, prevents abscess formation in an experimental model of secondary peritonitis. *British Journal of Surgery*, 95(10), 1287–1293. <https://doi.org/10.1002/bjs.630>
- Cabbaroğlu, D. (2013). *Deneysel temas tipi yanıklarda acil uygulanan tedavi yöntemlerinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin Hypericum perforatum (sarı kantaron) tedavisi ile karşılaştırılması* [Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi]. İzmir.
- Cannon, J. G., & Merchant, N. B. (2011). Anatomy and physiology of the peritoneum. In P. Hohenberger & W. Schlag (Eds.), *Peritoneal carcinomatosis: Principles of management* (pp. 3–14). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6247-3_1
- Cao, B., Guo, Z., Zhu, Y., & Xu, W. (2000). The potential role of PDGF, IGF-1, TGF-beta expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chinese Medical Journal*, 113(9), 776–782.
- Carta, G., Cerrone, L., & Iovenitti, P. (2004). Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 31(1), 39–41.
- Chegini, N. (2008). Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Frontiers in Bioscience*, 13, 3791–3807. <https://doi.org/10.2741/2960>
- Chi, D. S., Eisenhauer, E. L., Zivanovic, O., Sonoda, Y., Abu-Rustum, N. R., Levine, D. A., & Barakat, R. R. (2009). Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic Oncology*, 114(1), 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.018>
- Clark, R. A. (2001). Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 355–367.

- Confino, E., Friberg, J., Gleicher, N., & Eldor, J. (1994). Effect of progesterone on postsurgical pelvic adhesions in an animal model. *Fertility and Sterility*, 61(2), 325–330. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56642-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56642-5)
- Dahiya, D., Singh, A., Duhan, A., & Kundu, R. (2021). Growth factors in peritoneal adhesion formation and prevention. *International Journal of Surgery*, 93, 106037. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.106037>
- Dejager, L., Pinheiro, I., Dejonckheere, E., & Libert, C. (2011). Cecal ligation and puncture: The gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends in Microbiology*, 19(4), 198–208.
- Deveci, A. (2014). *Hypericum perforatum L. (Sarı kantaron) bitkisinin morfolojik, kimyasal (uçucu yağ ve flavonoid) varyasyonlarının araştırılması* [Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi]. Elazığ.
- Diop, A. D., Fontarensky, M., Montoriol, P. F., & Da Ines, D. (2020). CT imaging of peritoneal carcinomatosis and its mimics. *Journal of Clinical Imaging Science*, 10, 17. https://doi.org/10.25259/JCIS_139_2019
- DiZerega, G. S. (1997). *Peritoneal surgery*. Springer.
- DiZerega, G. S. (2000). Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. In G. S. DiZerega (Ed.), *Peritoneal surgery* (pp. 379–399). Springer-Verlag.
- Duffield, J. S. (2003). The inflammatory macrophage: A story of Jekyll and Hyde. *Clinical Science*, 104(1), 27–38.
- Eğri, Ö., & Erdemir, N. (2019). Production of *Hypericum perforatum* oil-loaded membranes for wound dressing material and in vitro tests. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 1404–1415. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1596933>
- Elmohr, M. M., Blair, K. J., Menias, C. O., Nada, A., Shaaban, A. M., Sandrasegaran, K., et al. (2020). The lesser sac and foramen of Winslow: Anatomy, embryology, and CT appearance of pathologic processes. *American Journal of Roentgenology*, 215(4), 843–851.
- Eren, G., Gül, M., & Demir, M. (2020). Comparative efficacy of colistin and fosfomycin in a *Klebsiella pneumoniae* peritonitis model. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(2), 307–314.
- Ersoy, E., Ozturk, V., Yazgan, A., Ozdogan, M., & Gundogdu, H. (2009). Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(2), 282–286.
- Ersoy, E., Özkan, E. E., & Mat, A. (2019). Yeni çalışmalar ışığında *Hypericum* türlerinin farmakolojik aktiviteleri. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2), 71–79.

- Esquivel, J., & Sugarbaker, P. H. (2000). Clinical presentation of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 9(3), 543–553. [https://doi.org/10.1016/S1055-3207\(18\)30149-3](https://doi.org/10.1016/S1055-3207(18)30149-3)
- Flanagan, M. (1996). *Wound management*. New York: Churc Liv Inc.
- Fleming, B. D., & Mosser, D. M. (2011). Regulatory macrophages: Setting the threshold for therapy. *European Journal of Immunology*, 41(9), 2498–2502.
- Gomel, V., Urman, B., & Gurgan, T. (1996). Pathophysiology of adhesion formation and
- Greene, E. C. (2001). *Anatomy of the Rat*. Hafner Publishing.
- Güneş, S., Tamburacı, S., & Tihminlioğlu, F. (2019). A novel bilayer zein/MMT nanocomposite incorporated with *H. perforatum* oil for wound healing. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31(1), 7. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6332-9>
- Güneş, Ü. Y. (2007). Kronik yaraların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(3), 38–44.
- Güneş, Ü. Y., & Eşer, İ. (2006). Nemli yara iyileşmesi ve oklusif pansumanların nemli yara iyileşmesindeki önemi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(2), 57–65.
- Hammer, K. D. P., Hillwig, M. L., Solco, A. K. S., Dixon, P. M., et al. (2007). Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(18), 7323–7331.
- Healy, J., & Reznick, R. (2000). Peritoneal anatomy. *Imaging*, 12(1), 1–9.
- Holmdahl, L. (1996). The role of fibrinolysis in adhesion formation. *European Journal of Surgery Supplement*, (577), 24–31.
- Holmdahl, L., Eriksson, E., Al-Jabreen, M., & Risberg, B. (1996). Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery*, 119(6), 701–705.
- Holmdahl, L., Eriksson, E., al-Jabreen, M., & Risberg, B. (1997). Fewer intraperitoneal adhesions with nanocrystalline starch as a resorbable barrier. *British Journal of Surgery*, 84(4), 485–489. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800840408>
- Iabichella, M. L. (2013). The use of an extract of *Hypericum perforatum* and *Azadirachta indica* in advanced diabetic foot: An unexpected outcome. *BMJ Case Reports*, bcr2012007299. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007299>
- Irkorucu, O., Ferahköşe, Z., Memiş, L., Ekinci, O., & Akin, M. (2009). Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: A comparative study. *Clinics (São Paulo)*, 64(2), 143–148.

- İlhan, N., Susam, S., Gül, H. F., & İlhan, N. (2019). The therapeutic effects of thalidomide and etanercept on septic rats exposed to lipopolysaccharide. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 25(2), 99–104. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.68473>
- Kalra, M. K., Sharma, A., & Kandpal, H. (2021). Peritoneal cavity: Anatomy, imaging pathways, and disease spread. *Radiographics*, 41(5), 1341–1362. <https://doi.org/10.1148/rg.2021210010>
- Karar, M. E., & Kloth, J. K. (2020). Pelvic peritoneal ligaments: Anatomy, pathology, and imaging. *Abdominal Radiology*, 45(5), 1441–1452. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02431-w>
- Kirk, R. G. (2004). Rats as model organisms: A historical perspective. *The Journal of the History of Biology*, 37(1), 3–33. <https://doi.org/10.1023/B:HIST.0000020361.50995.0b>
- Kirtikar, K. R., & Basu, B. D. (2001). *Indian medicinal plants*. Oriental Enterprises.
- Klemow, K. M., Bartlow, A., Crawford, J., Kocher, N., Shah, J., & Ritsick, M. (2011). Medical attributes of *St. John's Wort* (*Hypericum perforatum*). In *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects* (2nd ed.). CRC Press.
- Kosęła-Paterczyk, H., et al. (2019). Patterns of abdominal metastases in melanoma patients: The diagnostic role of CT and PET/CT. *Polish Journal of Radiology*, 84, e162–e167. <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.84264>
- Kou, P. M., & Babensee, J. E. (2011). Macrophage and dendritic cell phenotypic diversity in the context of biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 96(1), 239–260.
- Kumar, S., & Saed, G. M. (2008). Pathogenesis of intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(4), 289–297.
- Lawrence, W. T., & Diegelmann, R. F. (1994). Growth factors in wound healing. *Clinics in Dermatology*, 12(1), 157–169.
- Levine, D., Brown, D. L., Andreotti, R. F., Benacerraf, B. R., Benson, C. B., Brewster, W. R., ... & Glanc, P. (2009). Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 256(3), 943–954. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100555>
- Liakakos, T., Thomakos, N., Fine, P. M., Dervenis, C., & Young, R. L. (2001). Peritoneal adhesions: Etiology, pathophysiology, and prevention. *Digestive Surgery*, 18(4), 260–273. <https://doi.org/10.1159/000050488>
- Lim, R., Morrill, J. M., Lynch, R. C., Reed, K. L., Gower, A. C., Leeman, S. E., Stucchi, A. F., & Becker, J. M. (2009). Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(1), 35–41.

- Low, R. N. (2007). Peritoneal spread of tumor: CT and MRI imaging patterns. *Cancer Imaging*, 7(1), 1–15. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.0001>
- Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., & Locati, M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in Immunology*, 25(12), 677–686.
- Marshall, J. C. (2014). Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends in Molecular Medicine*, 20(4), 195–203.
- Menzies, D., Bucknall, T., & Ellis, H. (1992). Reduction of intraperitoneal adhesion formation by corticosteroid treatment in rats. *British Journal of Surgery*, 79(4), 309–310. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800790427>
- Metwally, T., & Ray, A. (2002). Preventing peritoneal adhesions: The role of anticoagulants. *Human Reproduction*, 17(1), 22–30. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.1.22>
- Meyers, M. A. (2000). *Dynamic radiology of the abdomen: Normal and pathologic anatomy*. Springer Science & Business Media.
- Michailova, K. N., & Usunoff, K. G. (2006). Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum): Normal structure, development and experimental pathology.
- Molinas, C. R., & Koninckx, P. R. (2001). Role of hypoxia in adhesion formation after peritoneal surgery in rabbits. *Fertility and Sterility*, 76(3), 560–567. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01946-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01946-7)
- Mukherjee, K., & Kumar, M. R. (2003). Evaluation of wound healing activity of some herbal formulations. *Phytotherapy Research*, 17, 265–268. <https://doi.org/10.1002/ptr.93>
- Muto, M. G., Cramer, D. W., & Berkowitz, R. S. (2018). Gynecologic oncology: Pelvic anatomy and cancer spread. In D. G. Berek (Ed.), *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology* (6th ed., pp. 83–108). Wolters Kluwer.
- Mutsaers, S. E. (2004). The mesothelial cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(1), 9–16.
- Mutsaers, S. E., Birnie, K., Lansley, S., Herrick, S. E., Lim, C. B., & Prele, C. M. (2000). Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *The Journal of Pathology*, 192(1), 67–72.
- Mutsaers, S. E., Whitaker, D., Papadimitriou, J. M., & Laurent, G. J. (2004). Peritoneal healing. In J. diZerega (Ed.), *Peritoneal Surgery* (pp. 37–52). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07248-3_4
- Nadler, T., Calistri-Yeh, M., & Rauh-Hain, J. A. (2016). Unusual presentations of peritoneal carcinomatosis in melanoma and lung cancer. *Case Reports in Oncological Medicine*, 2016, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/5184678>

- Neudetker, B. A., Csoka, A. B., Nawy, S. S., Maibach, H. I., & Stern, R. (2000). Hyaluronan: Biology, pathology and pharmacology. *Cosmetics & Toiletries*, 115, 42–58.
- Öztürk, Ö., Oral, A., & Ergin, M. (2022). The effect of hypochlorous acid on preventing postoperative peritoneal adhesions: An experimental study. *Eurasian Journal of Medical Advances*, 2(3), 111–117.
- Pannu, H. K., & Oliphant, M. (2015). The subperitoneal space and peritoneal cavity: Basic concepts. *Abdominal Imaging*, 40(7), 2710–2722.
- Petrof, E. O., Ciancio, M., & Chang, E. B. (2004). Role and regulation of intestinal epithelial heat shock proteins in health and disease. *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 5, 45–50.
- Pierce, G. F., Mustoe, T. A., Lingelbach, J., Masakowski, V. R., Griffin, G. L., & Senior, R. M. (1989). Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *Journal of Cell Biology*, 109(1), 429–440.
- Polat, R., & Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 626–641. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.004>
- Raptopoulos, V., Gourtsoyiannis, N., & Rosen, M. (2001). Peritoneal carcinomatosis: Imaging findings and diagnostic strategies. *European Radiology*, 11(11), 2196–2206. <https://doi.org/10.1007/s003300100962>
- Risberg, B. (1997). Adhesions: Preventive strategies. *European Journal of Surgery Supplement*, (577), 32–39.
- Rittirsch, D., Huber-Lang, M. S., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2009). Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nature Protocols*, 4(1), 31–36.
- Saddiqe, Z., Naeem, I., & Maimoona, A. (2010). A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(3), 511–521.
- Sandoval, P., Jiménez-Heffernan, J. A., Rynne-Vidal, Á., Pérez-Lozano, M. L., Gilsanz, Á., Ruiz-Carpio, V., et al. (2013). Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *The Journal of Pathology*, 231(4), 517–531.
- Sari, S. P., Everink, I. H., Sari, E. A., Afriandi, I., Amir, Y., Lohrmann, C., Halfens, R. J., & Schols, J. M. (2019). The prevalence of pressure ulcers in community-dwelling older adults: A study in an Indonesian city. *International Wound Journal*, 1–8.
- Saxena, N., Sharan, R. N., Srivastava, V. P., Singh, O. P., & Jain, V. K. (2004). Evaluation of COX-2 inhibitor in prevention of adhesions in rats. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 44(3), 266–271. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00248.x>

- Schilling, J. A. (1985). Wound healing. *Physiological Reviews*, 48(2), 374–415.
- Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2014). *Larsen's human embryology*. Elsevier Health Sciences.
- Segelman, J., Granath, F., Holm, T., Machado, M., Mahteme, H., & Martling, A. (2012). Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 99(5), 699–705. <https://doi.org/10.1002/bjs.8679>
- Severcan, M. (2016). *Ratlarda derin ikinci derece yanık tedavisinde Hypericum perforatum kullanımı* [Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi]. Kayseri.
- Solomkin, S. J., Wittman, W., West, M. A., & Barie, P. S. (1999). Intraabdominal infections. In S. I. Schwartz (Ed.), *Principles of surgery* (7th ed., pp. 1515–1550). McGraw-Hill.
- Song, E., Ouyang, N., Horbelt, M., Antus, B., Wang, M., & Exton, M. S. (2000). Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cellular Immunology*, 204(1), 19–28.
- St. John's Wort. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Suckow, M. A., Weisbroth, S. H., & Franklin, C. L. (Eds.). (2012). *The Laboratory Rat* (2nd ed.). Academic Press.
- Sugarbaker, P. H. (2012). *Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Textbook and video atlas*. PMPH-USA.
- Süntar, İ. P., Akyol, E. K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., & Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468–477.
- Tan, G., Pan, H. Y., & Yu, G. L. (1997). Effects of local lidocaine on postoperative adhesions in rats. *European Journal of Surgery*, 163(4), 329–333.
- Tanaka, K., Iwasa, S., Shitara, K., & Boku, N. (2020). Peritoneal dissemination in gastrointestinal cancers: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 4(6), 526–533. <https://doi.org/10.1002/ags3.12375>
- Ten Broek, R. P. G., Issa, Y., van Santbrink, E. J. P., Bouvy, N. D., Kruitwagen, R. F. P. M., Jeekel, J., & van Goor, H. (2013). Burden of adhesions in abdominal surgery: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 347, f5588. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5588>
- Topal, U., Göret, N. E., Göret, C. C., & Özkan, Ö. F. (2019). The effect of *Allium sativum* in experimental peritoneal adhesion model in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 34(6), e201900603.
- Turner, P. V. (2011). Anatomy of the laboratory rat. In Suckow, M. A., Weisbroth, S. H., & Franklin, C. L. (Eds.), *The Laboratory Rat* (2nd ed., pp. 21–58). Elsevier.

- van Baal, J. O., van Noorden, C. J., Nieuwland, R., Van de Vijver, K. K., Sturk, A., van Driel, W. J., et al. (2018). Development of peritoneal carcinomatosis in epithelial ovarian cancer: A review. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 66(2), 67–83.
- van der Veen, B. S., de Winther, M. P., & Heeringa, P. (2017). Myeloperoxidase: Molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(11), 2899–2937. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2913>
- van der Wal, J. B., Jeekel, J., & Lange, J. F. (2011). Adhesion prevention: State of the art update. *Surgical Technology International*, 21, 44–48.
- Vergote, I., Trope, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N., ... & van der Burg, M. E. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(10), 943–953. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908806>
- Wasnik, A. P., Maturen, K. E., Kaza, R. K., Al-Hawary, M. M., & Francis, I. R. (2015). Primary and secondary disease of the peritoneum and mesentery: Review of anatomy and imaging features. *Abdominal Imaging*, 40(3), 626–642.
- Woodward, P. J., Hosseinzadeh, K., Saenz, N. C., & Chason, D. P. (2004). Radiologic staging of ovarian cancer with pathologic correlation. *Radiographics*, 24(1), 225–246. <https://doi.org/10.1148/rg.241035061>
- Wölfle, U., Seelinger, G., & Schempp, C. M. (2014). Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*, 80(2–3), 109–120. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351019>
- Xia, Z., & Triffitt, J. T. (2006). A review on macrophage responses to biomaterials. *Biomedical Materials*, 1(1), R1–R9.
- Yonemura, Y., Kawamura, T., Bandou, E., et al. (2010). The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 12(3), 845–860. [https://doi.org/10.1016/S1055-3207\(18\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1055-3207(18)30232-2)
- Yoshikawa, K., Umeyama, K., Yamashita, T., Ishikawa, T., Katoh, N., & Satake, K. (1989). Immunological studies of the pathogenesis of idiopathic portal hypertension. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 4(Suppl. 1), 55–57.
- Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., & Piao, G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*, 21(5), 559.
- Yurchenco, P. D. (2011). Basement membranes: Cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(2), a004911.
- Yurdadoğan, F. (2015). *Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde saf zeytinyağının etkinliği* [Tıpta Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi]. Trabzon.

- Yücel, A. (2017). *Hypericum perforatum* yağının dekübitis ülserinin iyileşmesi üzerindeki etkisi [Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi]. İstanbul.
- Yüksekdağ, G. (2017). *Hypericum perforatum*; Sarı kantaron mucizesi. Adana Eczacı Odası Bülteni, 5–12.
- Zanini, S., Marzotto, M., Giovinazzo, F., Bassi, C., & Bellavite, P. (2014). Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(13), 1870–1885.
- Zdunić, G., Godevac, D., Milenković, M., Vucićević, D., Savikin, K., Menković, N., & Petrović, S. (2009). Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an anti-inflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytotherapy Research*, 23(11), 1559–1564. <https://doi.org/10.1002/ptr.2809>

EKLER

Ek-1. (ADÜ-HADYEK)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 21/01/2021

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı I. Oturum
Sayı : 64583101/2021/008
Proje Başlığı : Sarı kantaron (hypericum perforatum) yağı ve çörek otu (nigella sativa) yağının ratlarda intraperiton yapışmalar üzerine etkinliğinin araştırılması.
ProjeYürütücüsü : Nuh KILIÇ
Proje Ekibi : Selim TEKİN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİLİ
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. T. N. BOST
Üye

Prof. Dr. Oğuz TÜRKÖZAN
Üye

Prof. Dr. Işıl SONMEZ
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Dr. Öğr. Üyesi Umut
DEMETOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz
KARAARSLAN
Üye

Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce
GÜLER Sor. Vet. Hek.
Üye

Vet. Hek. Dr. S. S. AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

(Toplantıya Katılmadı)
Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLİMSEL ETİK BEYANI

“SARI KANTARON (*hypericum perforatum*) YAĞI VE ÇÖREK OTU (*nigella sativa*) YAĞININ RATLARDA İNTRAPERİTONEAL YAPIŞMALAR ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

28/07/2025

Selim TEKİN

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : TEKİN Selim
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Malatya/ 26.06.1987
Telefon : 0 5433959044
E-posta : st19871907@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	2025
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	15.06.2016
Ön Lisans	Kocaeli üniversitesi Körfez Meslek Yüksek Okulu	09.07.2010

BURSLAR ve ÖDÜLLER

-

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2021-2024	Pativet Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

1. Kılıç N, Tekin S, Buzağılarda Konjenital Fleksural Deformitelerin Tanı, Prognoz ve Tedavisi Üzerine Bir Araştırma Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi.

2. Kılıç, N., & Tekin, S. (2023). Myelographic applications in newborn healthy and paraplegic calves. Iranian Journal of Veterinary Surgery, 18(2), 101–105. <https://ivsajournals.com>