



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA OLUŞTURULAN POSTOPERATİF YAPIŞIKLIK
MODELİNDE RED GİNSENG'İN YAPIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin Rasim ARSLAN

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof Dr. Muhyittin TEMİZ

Hatay-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA OLUŞTURULAN POSTOPERATİF YAPIŞIKLIK
MODELİNDE RED GİNSENG'İN YAPIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin Rasim ARSLAN
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof Dr. Muhyittin TEMİZ

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA OLUŞTURULAN POSTOPERATİF YAPIŞIKLIK
MODELİNDE RED GİNSENG'İN YAPIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ersin Rasim ARSLAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)
Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)
Prof.Dr. Muhyittin TEMİZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)
Prof.Dr. Muhyittin TEMİZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.
2.
3.

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	III
IV. TABLOLAR LİSTESİ	V
V. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
VI. RESİMLER LİSTESİ	VII
VII. KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
VIII. TEŞEKKÜR.....	IX
IX. ÖZET.....	X
X. ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periton Anatomisi ve fizyolojisi.....	3
2.2. Periton iyileşmesi.....	4
2.3. Karın İçi Yapışıklık.....	7
2.4. Karın İçi Yapışıklık Önlenmesi.....	8
2.4.1. Karın İçi Yapışıklığı Önlemek İçin Kullanılan Maddeler	8
2.5. Red Ginseng(Rg)	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Red Ginseng Elde Edilmesi	13
3.2. Oluşturulan Laserasyon Modeli ve Cerrahi İşlem Ayrıntıları	13
3.3. Sakrifikasyon	16
3.4. Histopatolojik Analiz	17
3.5. İstatiksel Analiz	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Makroskopik Değerlendirme	19
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	22
5.TARTIŞMA	25

6. SONUÇ.....	29
7. KAYNAKLAR	30
8. EKLER.....	36
9. ÖZGEÇMİŞ.....	37



IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye Diamond Sınıflaması Kopma Direnci.....	16
Tablo 2.Grupların makroskopik skorlanması.....	21
Tablo 3.Grupların mikroskopik skorlanması	22
Tablo 4.Grupların histopatolojik skorlanması	23
Tablo 5.Gruplar arasında histopatolojik karşılaştırma	24



V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Karın içi yapışıklık oluşum mekanizması, tPA: doku plazminojen aktivatörü7



VI. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.Ratlarda orta hattın laparotomi.....	14
Resim 2.Çekumun dışarı alınması	15
Resim 3.Gazlı bez ile zedelenmiş çekum.....	15
Resim 4.İşlem sonrası kapatılan karın ön duvarı	16
Resim 5.Kopma direnci 1. Derece	19
Resim 6.Kopma direnci 2. derece	20
Resim 7.Kopma direnci 3. Derece	20
Resim 8.Kopma direnci 4. Derece	21
Resim 9.Mikroskopik görüntülemelerde skorlanma örnekleri (H+E, x100)	23

VII. KISALTMALAR LİSTESİ

PAI : Plazminojen aktivatör inhibitör

Rg :Red Ginseng

tPA : Doku plazminojen aktivatörü



VIII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince destek, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muhyittin TEMİZ'e, tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Mustafa UĞUR'a, Dr Öğr Üyesi Mehmet Burak DAL'a, Dr Öğr Üyesi Mehmet Esat DUYMUŞ'a, histopatolojik değerlendirme konusunda destekleyen Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Genel cerrahinin tüm zorluğunu beraber göğüslediğimiz, iyi kötü günde hep desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım hemşirelerimize ve personellerimize şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi ve hayatımın her sürecinde yegane destekçim olan aileme en içten sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ersin Rasim ARSLAN

IX. ÖZET

RATLARDA OLUŞTURULAN POSTOPERATİF YAPIŞIKLIK MODELİNDE RED GINSENG'İN YAPIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç:Postoperatif dönemde karın içinde meydana gelen yapışıklıklar cerrahların sıkça karşılaştıkları bir durumdur. Bu durum mortalitede artışa sebep olacak kadar ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Yıllardır yapışıklığı önlemek adına çeşitli deneysel tedaviler uygulanmıştır. Yapılan deneysel çalışmaların sıklığına rağmen klinikte yaygın uygulanan bir sonuç elde edilememiştir. Red ginseng (Rg) özellikle Çin reçetesinde yer edinmiş antitümoral etkinliği olan, kardiyak fonksiyonlarında iyileşme sağlayan, erektil disfonksiyon tedavisinde etkili,antiinflamatuvar etkinliği olan bir bitkidir. Çalışmanın amacı Rg'nin postoperatif gelişen karın içi yapışıklığa olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:Çalışmada 30 rat, 10'arlı üç gruba ayrıldı. Ratlara çekal abrazyon modeli uygulandı. Abrazyon sağlanan çekum Kontrol, Serum fizyolojik ve Rg gruplarına ayrıldı. 1. grupta direkt, 2. grupta Serum fizyolojik uygulanarak, 3. grupta Rg uygulanarak batın içine alındı. İşlem sonrası 21. günde tekrar laparotomi yapıldı. Makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

Bulgular:Çalışma esnasında 1 adet rat eksitus olmuştur. Makroskopik olarak değerlendirmeler sonucunda anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,06$) . Mikroskopik olarak yapılan değerlendirmede Rg'nin inflamasyon açısından Serum fizyolojik grubuna göre etkili olduğu, vasküler proliferasyon açısından ise kontrol grubuna göre etkili olduğu , fibrozis açısından etkili olmadığı tespit edildi.

Sonuç: İstatiksel veriler neticesinde Rg'nin yapışıklığı önleyici net bir etkisi tespit edilmemiştir. Daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Red ginseng, postoperatif yapışıklık, karın içi yapışıklık

X. ABSTRACT

THE EFFECT OF RED GINSENG ON ADHESION IN THE POSTOPERATIVE ADHESION MODEL CREATED IN RATS

Purpose: Adhesions that occur in the abdomen in the postoperative period are a situation that surgeons frequently encounter. This situation has serious consequences that cause an increase in mortality. Various experimental treatments have been applied to prevent adhesions for years. Despite the frequency of experimental studies, a widely applied result could not be obtained in the clinic. Red Ginseng (Rg) is a plant with antitumoral activity, which is especially in Chinese prescription, provides improvement in cardiac functions, is effective in the treatment of erectile dysfunction, and has anti-inflammatory activity. The aim of the study is to evaluate the effect of Rg on postoperative intra-abdominal adhesions.

Materials and Method: In the study, 30 rats were divided into three groups of 10. Cecal abrasion model was applied to the rats. Abraded cecum was divided into Control, Serum Physiological and Rg groups. It was taken into the abdomen by direct application in the 1st group, by applying the Serum Physiological in the 2nd group, by applying Rg in the 3rd group. Laparotomy was performed again on the 21st day after the procedure. It was evaluated macroscopically and microscopically.

Results: One rat died during the study. No significant difference was found as a result of macroscopic evaluations ($p=0.06$). In the microscopic evaluation, it was determined that Rg was effective in terms of inflammation compared to the Serum physiological group, was effective in terms of vascular proliferation compared to the control group, but was not effective in terms of fibrosis.

Conclusion: As a result of statistical data, a clear anti-adhesion effect of Rg was not detected. More comprehensive studies are needed.

Keywords: Red Ginseng, postoperative adhesion, intra-abdominal adhesion

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi operasyonlardan sonraki süreçte gelişen karın içi yapışıklıklara bağlı çeşitli olumsuz sonuçlar ve komplikasyonlar bildirilmiştir. Gelişen bu komplikasyonlar sadece morbidite artışı ile kalmayıp mortalitede artışa da sebep olmaktadır. Bunlar arasında bağırsak obstrüksiyonu, kronik pelvik ve abdominal ağrı, infertilite gibi durumlar sayılabilir. Cerrahi işlem gerektiren yapışıklıklara bağlı ortaya çıkan bağırsak obstrüksiyonlarında ise uzamış ameliyat süresi, iyatrojenik bağırsak yaralanmaları, laparoskopiden laparotomiye geçiş, operasyon anında kanama, bağırsaklarda fistül oluşumu, cerrahi alan enfeksiyonu, hastanede kalma süresinin uzaması ortaya çıkabilir (1).

Tıbbi ve cerrahi tekniklerin zaman içindeki gelişimi sonucunda, batin operasyonlarının daha sık yapılması, karın içi yapışıklıkların daha sık görülmesine sebep olmuştur. Artan cerrahi uygulamalar sayesinde minimal invaziv uygulamalar artmasa da karın içi yapışıklık günümüzde ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Bu durum doğrudan morbiditeyi ve tedavi masraflarını etkilemektedir (2,3).

Cerrahi operasyonlardan sonraki süreçte gelişen karın içi yapışıklıkların gelişimini azaltmak için kortikosteroidler, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminikler, kalsiyum kanal blokerleri, antibiyotikler, fibrinolitik ajanlar (streptokinaz ve ürokinaz) , kolşisin, vitaminler, antioksidanlar ve proinflamatuvar sitokinlere (TGF-b) karşı antikorlar dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar denenmiştir. Yapılan bu deneysel uygulamaların çoğu etkinlikleri konusunda yetersiz kanıt nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır. Birçok ilacın temel özelliği, sınırlı sayıda klinik vakada karın içi yapışıklık gelişme olasılığını azaltmış olmalarıdır (4,5,6).

Bu çalışmada ratlarda deneysel çekal abrazyon modeli sonrası oluşturulan karın içi yapışıklıklara, antikanserojenik etkisi, kardiyovasküler etkisi, immunomodülasyon

ve antiinflamatuvar etkisi, afrodisyak etkisi bilinen Red Ginseng'in etkisini deęerlendirmeyi amaçlandı (7).



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periton Anatomisi ve fizyolojisi

İnsan vücudunun en büyük seröz zarı olan periton, tek tabaka mezotel hücrelerinden oluşmaktadır.Visseral organların üstünü ve tüm karın içini kaplar. Yaklaşık 2m² yüzey alanı olduğu bilinmektedir. Visseral ve parietal diye iki yapraktan oluşmaktadır.Karın duvarının iç kısmını örten bölümü parietalyaprak,iç organların yüzeyini örten bölümü visseral yapraktır. Bu iki yaprağın arasındaperiton boşluğu bulunur. Periton boşluğunda transuda karakterinde, yaklaşık 50 cc kadar sterilserbest sıvı bulunmaktadır (8). Organ yüzeyleri peritondan salgılanan sıvı sayesinde sürtünmeden serbestçe hareket edebilmektedir.

Tek tabaka mezotelden oluşan periton sarmak, sarmalamak anlamındadır. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunmaktadır. Absorbsiyon ve sekresyon özellikleri de olan periton yarı geçirgen bir membrandır (9). Sekresyon özelliği çok gelişmiş golgi aparatı ve bol miktarda granüllü endoplazmik retikuluma sahip olması ile ilişkilidir. Fosfolipidler sekresyonun temel yapı maddesidir.Fosfolipid yanında kolesterol, asit fosfataz, lipoproteinler,globulin, albumin, n-asetil ve hyoluronik asit, beta-glukuronidaz da sekresyonda etkilidir.Mast hücresi, makrofaj, polimorf nüveli lökosit ve lefosit periton sıvısı içinde bol miktarda bulunmaktadır. Yapısında bulunan fosfotidil etanolamin ve sfingomyelin gibi fosfoliplerin ortak özelliği kayganlığı oluşturmaktır. Lökotrien ve prostoglandin sentezi için substrast olan fosfolipidler fosfolipaz ve benzer mekanizmalar ile; infeksiyon ve cerrahi travma gibi stresin arttığı durumlarda kolayca yıkılabilmektedir (10).

Diyafragmanın altında bulunan porlar ve lenfatikler aracılığı ile peritoneal sıvı dolaşımı sağlanmaktadır. İskemi ve infeksiyon benzeri durumlarda diyafragma altındaki drenaj bozulmakta ve bu reaksiyonel sekresyon artışına sebep olmaktadır (11).

2.2. Periton iyileşmesi

Uniform şekilde ve hızla epitelizeasyona uğrayabilen peritonun çok ince yapısı vardır. Peritonun bu yapısı yapışıklıkta önem arz etmektedir. İnce ve narin yapısından dolayı travmalara karşı duyarlıdır. Travmanın büyüklüğü peritonun yeniden yapılanmasını etkilemektedir (12). Cerrahiye bağlı serozal travma sonucunda inflamasyon,ödem ve neovaskülarizasyona gelişmektedir. Polimorfonükleer lökosit ve diğer inflamasyon hücreleri yaralanmadan 12 saat sonra fibrin ağ arasında birikir. Fibrin ağ fibroblastlar tarafından oluşturulur. Zedelenmiş periton yüzeyinde birinci gün iyi şekillenmiş fibrin bir yatak, tek sıra makrofaj,mezotelyal ve öncü mezenkimal hücreler görülmesini takiben üçüncü günde yara yüzeyinde öncü mezenkimal hücreler artar; dördüncü günde primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle temas etmeye başlar. Mezotelyal hücrelerin oluşturduğu katman sonucu yüzey iyileşmesi beş ile sekizinci günler arasında tamamlanır (13,14). Yapışıklık süreci aslında fibrinojen kaynaklı fibrin pıhtısı veya fibrin jel matriks ile başlamaktadır. Bu sürecin başlaması kanamadan bağımsızdır (15). Fibrinojen dokular ve kan ürünleri arasında bulunan çözülebilir bir proteindir. Trombin ile reaksiyona giren fibrinojen fibrin monomerlerine dönüşür ve polimerize olur. Başlangıçta çözelebilir olan polimerler yara yüzeylerinden çıkarlar ve temizlenmesi gerektirmektedir. Uzun süre temizlenmeyen polimerler koagülasyon faktörleri ile temas ederek çözünmez olur ve fibrin-jel matriksi oluşturur (16).

Yapışkan bir madde olan fibrin jel matriks lökositler, trombosit, eritrositler, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşir. Fibrin jel matriksperitonun iki tarafını sarınca bandlar ve köprüler oluşur.Bu durum yapışıklığın temelidir (14).

Fibrin matriks oluşumu ile yapışıklık süreci başlamıştır. İlk üç günde yapışıklıklar fibrin matriks ile sarılı çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Yaklaşık dört günde fibroblast ve kollajen; fibrinin yerini almaktadır. Dördüncü gün makrofajlar major hücre konumundadır. Beşinci gün fibrin organizasyonu ön plandadır. Beş ile onuncu günler arasında kollajen depolanması ve organizasyonu ön plandadır. İkinci haftada major hücre fibroblastlardır. 1-2 ay sonra kollajen fibriller iğ şekilli organize olur. Sonuç olarak fibröz band yapısında yapışıklık olgunlaşmıştır (17).

Hasarlı yüzey üzerinde oluşan fibrin pıhtı absorbe olmazsa fibroblast proliferasyonu ile organize olur. Bu durum kollojenaz yapışıklıklara sebep olur (18).

Peritonu örten yüzeysel tabaka yapışıklık oluşumunda önemlidir. Bu tabakanın travmaya duyarlılığı ve iyileşme sürecinin hızlı olması yapışıklıkta önem arz etmektedir. Periton onarımının başında yara bölgesinde mezotelyal hücreler, lökositler ve fibrin öncülüğünde bir dizi olay gelişir (17,19).

Cerrahi operasyon sonrasında sayısı artan makrofajlar yara yüzeyinde yeni mezotel hücre oluşumunu sağlarlar. Oluşan bu yeni hücreler küçük kümeler haline gelerek yara bölgesinde remezotelizasyona yol açar. Bu durum sonucu mezotelyal hücre katmanları oluşur (18,20).

Doku plazminojen aktivatörü (tPA) yapışıklığa karşı doğal bir savunmadır. Doku plazminojen aktivatör ve ürokinaz doku plazminojen aktivatör plazmini aktifleştirir. Aktifleşen plazmin etkisi ile fibrin jel matriks fibrin yıkım ürünlerine dönüşür. Fibrin yıkım ürünlerinin yapışıklık üzerine etkisi yoktur. Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) etkisi ile plazmin oluşumu engellenir. Bu durum fibrin jel matriksin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümünü engeller (15,20).

Cerrahi yaralanma sonucu dokuların yetersiz kanlanması fibrinolitik aktivite azalmaktadır. Azalmış fibrinolitik aktivite yapışıklıklara neden olmaktadır (20). Beslenme alışkanlıkları, diyabet, fibroblast ve lökosit aktivitesinde değişiklik yaratan durumlar yapışıklık üzerine etkilidir (21).

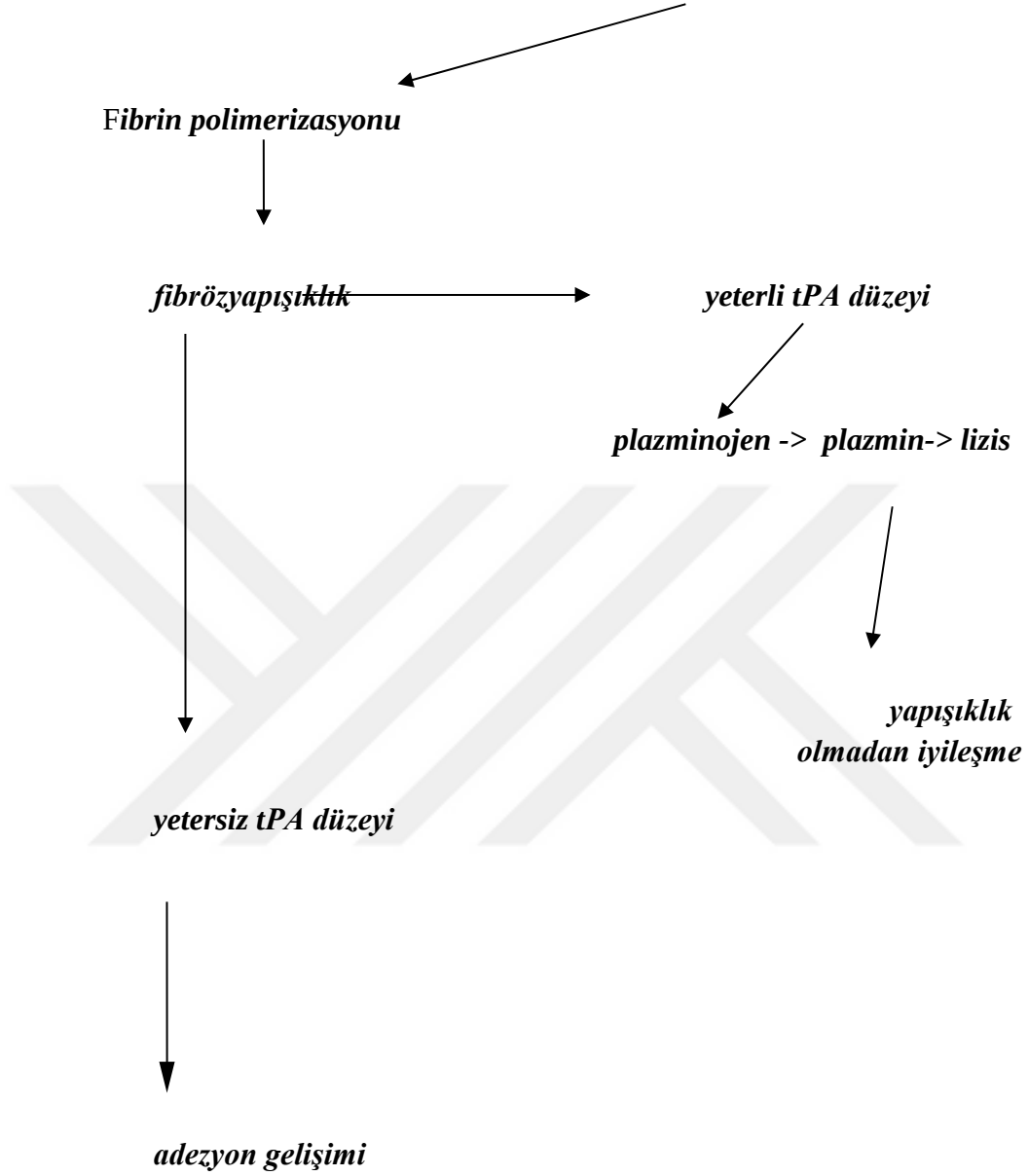
Parietal peritonda bir defekt olduğunda epitelizasyon; cilt yaralarındaki gibi yavaş yavaş sınırlandırılmaktan farklı tüm yüzeylerde eş zamanlı olarak epitelizasyon şeklinde olur. Yara kenarındaki mezotelyal hücrelerin yeni mezotelyal hücreler yara merkezinde gelişinceye kadar rejeneratif süreçte major bir rolü yoktur (22). Parietal peritonun iyileşme sürecini araştırmacılar farklı günler olarak raporlamışlardır.

Visseral periton ve parietal peritonun iyileşmeleri birbirinden farklıdır (23). Parietal peritona göre visseral periton daha erken yeni mezotelyal hücreler ile kaplanır. Farklılık beşinci günde belirginleşmektedir. Parietal peritonda bol mikrovilluslu, tight junctionla bağlı hücreler görülmektedir. Visseral peritonda ise tight junctionlarla veya

desmozomlarla bağlı devamlı mezotelyal hücre tabakası bulunur (22-24). Visseral peritonda beşinci günde bazal membran bulunurken parietal peritonda yedinci günde bile bazal membran bulunmaz. Yedi gün sonra, devamlı mezotelyal tabaka her iki peritonun da yüzeyini kaplar. Mezotelyal tabakanın altında bazal membran çoğu yerde vardır. Bu membran yoğun kollajen demetler halinde görülür. Sekizinci günde her iki peritonda bazal membran devamlılık göstermektedir. İyileşme süreci hasarlı yerin reepitelizasyonu ile başlamaktadır. Reepitelizasyon beş ile yedi gün arasında tamamlanır. Yara yüzeyinin altında, kollajen ve diğer bağ dokuların yeniden yapılanması 1 ay devam eder (22).



Travma, enfeksiyon, iskemi,Yabancı cisim nedeniyle oluşan İnflamatuvar olay



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

2.3. Karın İçi Yapışıklık

Karın içi yapışıklık, iyileşme sürecinin bir sonucu olarak gelişmektedir. Peritonun bazı nedenlerden (ısı,kimyasal ,mekanik, yabancı cisim reaksiyonu veya enfeksiyon gibi) hasarlanması ile yapışıklık ile sonuçlanan süreç başlar. Cerrahi müdahalenin büyüklüğünden bağımsız olarak minimal invaziv yöntemlerde bile

yapışıklık gelişimi gözlenmektedir. Açık veya laparoskopik girişimler esnasında alınan önlemler işlem sonrasında yapışıklıkları ve buna bağlı komplikasyonları engelleme konusunda yetersizdir.

Cerrahi sonrası süreçte omental yapışıklık her beş operasyonun dördünde,ince barsak yapışıklığı ise yarısında gözlenmiştir. Jinekolojik müdahale yapılan her on kadının dokuzunda ovaryan yapışıklık gözlenmiştir (25).

Periton hasarlanmasından sonra artan vasküler geçirgenlik sonucu fibrinojen fibrin ve fibronektine dönüşür. İlk üç gün içinde fibrinolitik aktivite sayesinde fibrin yıkılmaktadır (25).

Fibrinolizis ön planda olursa iyileşme süreci normal şekilde gelişir, karın içi yapışıklık oluşmaz. Fakat fibrinolizis geri planda kalır, fibrin jel matriks formasyonu ön plana geçerse olay fibrozis yönünde gelişir,bu yönde gelişirse fibröz bantlar meydana gelir ve karın içi yapışıklık oluşur (4,26).

2.4. Karın İçi Yapışıklık Önlenmesi

Karın iç yapışıklığı önleyici maddeler uzun yıllardır araştırılmaktadır ama bu konuda net bir sonuç elde edilememiştir. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki karın içi yapışıklığı önlemek için kullanılacak maddeler; yan etkileri az, kolayca bulunabilen,karında eriyebilen,inflamasyona yol açmayan türde olmalıdır (27,28).

2.4.1. Karın İçi Yapışıklığı Önlemek İçin Kullanılan Maddeler

Ürokinaz ve streptokinaz

Yapılan bir çalışmada fibrinolitik aktivitesi yarıdan fazla azalmış hayvanlarda ürokinaz solüsyonu kullanılarak yapışıklık %80 azaltılmıştır (29).

Heparin ve fibrinolizin

Yapılan deneylerde heparinin yapışıklığı azalttığı kanıtlanmış ama net bir doz ayarlanması yapılamamıştır. Fibrinolizinin ise heparin ile kullanımı yapışıklığı azaltma yönünde etkisi olmuştur (30).

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü

Fibrinolitik ajanların en önemlisi konumundaki bu ajanın yapılan bir çalışmada doza bağımlı olarak yapışıklığı azalttığı gözlenmiştir. Bu dozlardayara iyileşmesinde düşme gözlenmiştir (31).

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Domuzlarda yapılan bir çalışmada operasyon öncesi ve operasyon sonrası ketorolak uygulanmış ve uygulama yapılan domuzlarda yapışıklık %87 oranda azalmıştır (32).

Steroidler

Fibroblast göçü ve proliferasyonu engellediği, hasar sonrası enflamasyona yanıtı azalttığı gösterilmiştir (33).

İloprost

Fibrinolitik, vazodilatör ve trombosit baskılayıcı etkilere sahip iloprost yapılan çalışmada ratlara preop yarım saat önce verilmiş ve sekiz saatte bir olmak üzere dokuz kere tekrar uygulanmış ve sonuçta yapışıklığı anlamlı derecede önlediği gözlenmiştir (34).

Kolşisin

Bitkisel kökenli bir madde olan kolşisinin yapılan araştırmalar sonucuyapışıklık önlemede etkili olduğu gözlemlenmiştir (35).

Octreotide

İntraperitoneal uygulamada fibroblast proliferasyonunu azaltarak yapışıklıkları azalttığı gözlenmiştir (36).

Aprotinin

Protez inhibitörü olan aprotinin fibrin yıkımını azaltmanın yanında pıhtılaşmayı da kolaylaştırmaktadır ve bu fibrin oluşumunun artmasına sebep olur. Antiinflamatuvar etkisi sayesinde yapışıklığı azaltmaktadır (37).

Dekstran

Plazma genişletici olarak kullanılan glukoz polimeri olan dekstranın peritoneal yara iyileşmesine olumsuz etki göstermeden yapışıklığı azalttığı gözlenlenmiştir (38).

Povidone

Hidrofilik polimerleri sayesinde yüzeyleri kaplar nemli kalmayı sağlar ve yapışıklık oluşumunu azaltır (39).

Hyaluronik Asit

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada intraperitoneal uygulandığında yapışıklığı azalttığı gözlenmiştir (40).

Halofuginone

Kollojen tip 1 sentezi inhibitörü olan halofuginone ratlara uygulandığında yapışıklığı azalttığı gözlenmiştir (41).

Nitrik Oksit

Nötrofil infiltrasyonunu önlemesi ve trombosit agregasyonu inhibe etmesi etkileri sayesinde yapışıklığı azalttığı gözlenmiştir (42).

Okside Rejenere Selüloz

Makrofajlar tarafından yıkılan ve dikiş gerektirmeden peritona yapışan bu madde peritonda lokalize hasar oluşturarak yapışıklığı azalttığı gözlenmiştir (43).

Karboksimetil Selüloz

Ratlara uygulanan %1'lik karboksimetil selüloz solüsyonunun yapışıklıkları azalttığı gözlenmiştir (44).

Borik Asit

Antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri olan borik asit sıçanlarda yapılan çalışma sonucunda ameliyat sonrası yapışıklıkları engellemede etkili olmuştur (45).

2.5. Red Ginseng(Rg)

Panax cinsi bitkilerin en çok kullanılanı panax ginsengdir. Araliaceae familyasından olan bu bitki Çin reçetesinin önemli bir unsuru olarak binlerce yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır (46). Rg'nin ana bileşenleri, her birinin kendi farmakolojik etkisi olan ginsenosidler, Rg1, Rb1, Rb2 ve Rb3'tür. Altı yıl veya daha uzun süre geçtikten sonra bu bitki toplanır. Kuru havada bekletilirse beyaz ginseng, buharda pişirilirse kırmızı ginseng adını alır. Beyaz ginseng oksijenle temas ettiğinde kolayca bozulduğu için pişirilir ve kırmızı ginsenge dönüştürülür. Bu işlem üç aşamada gerçekleşir. Birinci aşama yıkama, yıkama ardından buharda pişirme, pişirme ardından ise kurutma işlemi gerçekleştirilir. En az altı yıllık olan bitki boyut ve şekline bakılarak seçilir. Yıkama işlemi ile üstündeki yabancı maddeler temizlenir. Yaklaşık üç saat 90-98 °C aralığında pişirilir. İçindeki nem oranı kurutma ile % 15-18'e düşer. Bu işlemler sonucu ortaya çıkan kırmızı ginseng on yıl kadar saklanabilir (47).

Vücut direncini düşüren faktörlere karşı destek amacıyla kullanılmaktadır. Yaşlanma, stres, fiziksel performans düşüklüğü gibi durumlarda vücut fonksiyonlarını desteklediği düşünülmektedir (48).

Temel aktif komponenti glikosidal saponinlerdir. Glikosidal saponinler ginsenosidler olarak bilinmektedir. Her dokuda farklı bir mekanizma ile etkilidir. Ginseng içindeki ginsenosidler yaş, saklanma metodu, toplanma zamanı gibi faktörlere bağlı değişiklik göstermektedir (49,50).

Antitümoral etkide artış, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, immunostimulasyon, antioksidan etki gibi etkileri gözlenmiştir (46).

Uzun süre panax ginseng kullanımının antikanserojenik etkisi gözlenmiştir (akciğer, kolorektal, karaciğer). Kansere hücrelerinde proliferasyonu baskıladığı düşünülmektedir (51-53).

Ginseng uygulamasının ratlarda nitrik oksit salınımı sayesinde kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir.

Ginseng iktidarsızlık tedavisinde de önemli bir role sahiptir. Eretil disfonksiyonu olan hastalarda olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (54). Bu etkinin korpus kavernozum endotelyal hücrelerinde nitrik oksit salınımının artırması ve serum testosteron seviyelerinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31/12/2021 tarih ve 2021/07-09 numaralı etik kurul onayı alınarak 03/01/2022 – 23/01/2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1. Red Ginseng Elde Edilmesi

6 yaşındaki Kore bitkisinden üretilen Kore Rg özütünün kökleri, Dae Han Red Ginseng Promotion Co. Ltd. şirketinin ürününden temin edilmiştir. Ürünün Kore'nin üretim tesislerinde üretildiği onaylanmıştır (lot no: 200416-02) .Her 1 g Rg özütü, 4 mg ginsenosid Rg1 + Rb1 + Rg3 içeriyordu.

3.2. Oluşturulan Laserasyon Modeli ve Cerrahi İşlem Ayrıntıları

Çalışma için 30 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Üstü tel, yanları plastik ile kaplı kafeslerde tutulan ratlar özel yem ile beslendi. 12 saat gece 12 saat gündüz siklusunda altışarlı kafeslerde tutuldu. Her biri 10 ratlık gruplara ayrıldı. Her gruba yapışıklık modeli uygulandı. Ratların hepsine 6 saat açlık sonrası ratlara Ketaminhidroklorür (100 mg/kg, İM) , Xylazine (10 mg/kg İM.) uygulanarak anestezi sağlandı. Aynı zamanda 0.05 mg/kg intraperitoneal Morfin Sülfat verildi. Anestezi sağlanımı sonrası orta hattan yaklaşık 3 cm'lik kesi yapıldı. Kesi sonrası karın içi organlarda yapışıklık olup olmadığına bakıldı, çekum bulundu. Çekum karın dışına alınarak ön duvarına gazlı bez ile ovuşturma işlemi uygulandı. Bu işleme serozal punktata hemoraji olana kadar devam edildi. İşlem sonrası çekum tekrar karın içine alındı. Her grup için belirlenen maddeler karın içine eklendi, karın ön duvarı 4/0 vicryl ve cilt ise 4/0 prolene ile kapatıldı. Yapılan cerrahi girişimler resim 1, 2, 3, 4' te gösterilmiştir.

1. Grup: (Kontrol Grubu, n=10) : Laparotomi ve yapışıklık modeli uygulanması sonrası karın duvarı devamlı sütür yöntemi ile kapatıldı.

2. Grup: (Serum Fizyolojik Grubu, n=10) : Laparotomi ve yapışıklık modeli uygulanması sonrası batın 5 cc serum fizyolojik ile yıkandı ve karın duvarı devamlı sütür yöntemi ile kapatıldı.
3. Grup: (Red Ginseng Grubu, n:10) : Laparotomi ve yapışıklık modeli uygulanması sonrası batın içerisine jel formunda Rg uygulandı ve karın duvarı devamlı sütür yöntemi ile kapatıldı.



Resim 1.Ratlarda orta hattın laparotomi



Resim 2.Çekumun dışarı alınması



Resim 3.Gazlı bez ile zedelenmiş çekum



Resim 4.İşlem sonrası kapatılan karın ön duvarı

3.3. Sakrifikasyon

Ratların hepsi 21 gün sonra yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyonun ardından karın ön duvarına laparotomi uygulandı. U insizyon ile laparotomi yapıldı. Bu insizyon sayesinde görüş alanı arttırıldı. Açılan ratlarda kopma direncine göre Modifiye Diamond Skalası (Tablo 1) ile yapışıklıklar niceliksel olarak değerlendirildi. Ardından tüm ratlardan çekum rezeke edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi.

Tablo 1. Modifiye Diamond Sınıflaması Kopma Direnci

Skor	Kopma Direnci
0	Yok
1	Kolay ayrılma
2	Traksiyon ile ayrılma
3	Künt diseksiyon ile ayrılma
4	Keskin diseksiyon ile ayrılma

3.4. Histopatolojik Analiz

Histopatolojik inceleme çalışma protokolüne kör bir patolog tarafından gerçekleştirildi. Yapışıklık ilişkili çekal dokular blok halinde çıkarıldı ve %10 tamponlu formaldehit solüsyonunda sabitlendi. Renk ve kıvam değişim alanlarından örnekler alındı. Numuneler, hematoksilen ve eozin ile boyandıktan sonra histolojik inceleme Oktayve arkadaşlarının metodundan modifiye edilerek gerçekleştirildi (55). İncelenen parametreler fibrozis, inflamasyon ve vasküler proliferasyon olup, ışık mikroskopunda Olympus BX53 mikroskopunda değerlendirildi.

Fibrozis

- 0: Fibroz yok
- 1: Minimal,gevşek fibroz
- 2: Orta derecede fibroz
- 3: Florid, yoğun fibroz

İnflamasyon

- 0: İnflamasyon yok
- 1: Dev hücrelerin, ara sıra lenfositlerin ve plazma hücrelerinin varlığı;
- 2: Dev hücrelerin, plazma hücrelerinin, eozinofillerin ve nötrofillerin varlığı
- 3: Birçok inflamatuvar hücre ve mikroapse varlığı

Vasküler Proliferasyon

- 0: Vasküler proliferasyon yok
- 1: Hafif vasküler proliferasyon
- 2: Orta derecede vasküler proliferasyon
- 3: Yoğun vasküler proliferasyon

3.5. İstatiksel Analiz

Veri analizleri için IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımının normalliğini analiz etmek için Shapiro-wilk testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi ve Kruskal-Wallis testi ve ardından Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. İki uçlu p değeri $<0,05/3=0,016$ anlamlı olarak kabul edildi.



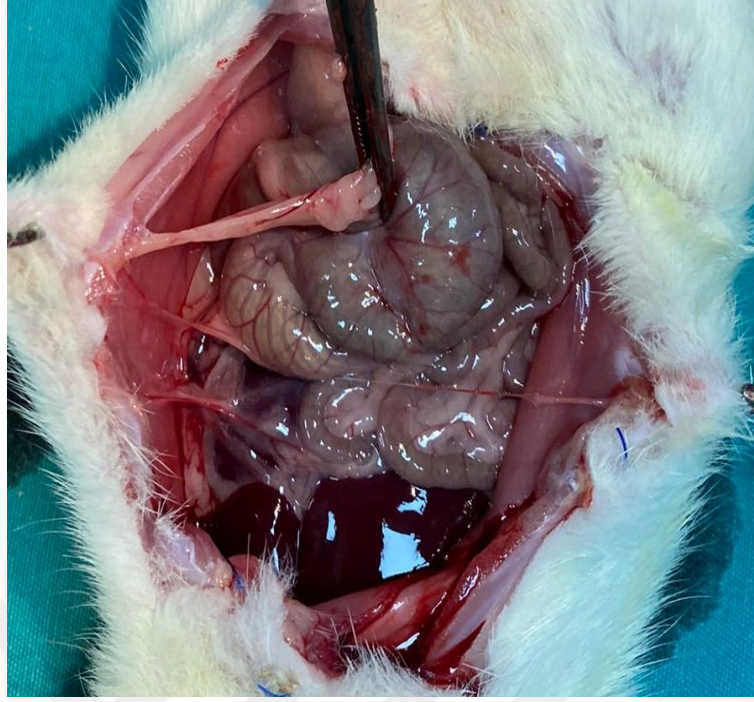
4. BULGULAR

4.1. Makroskopik değerlendirme

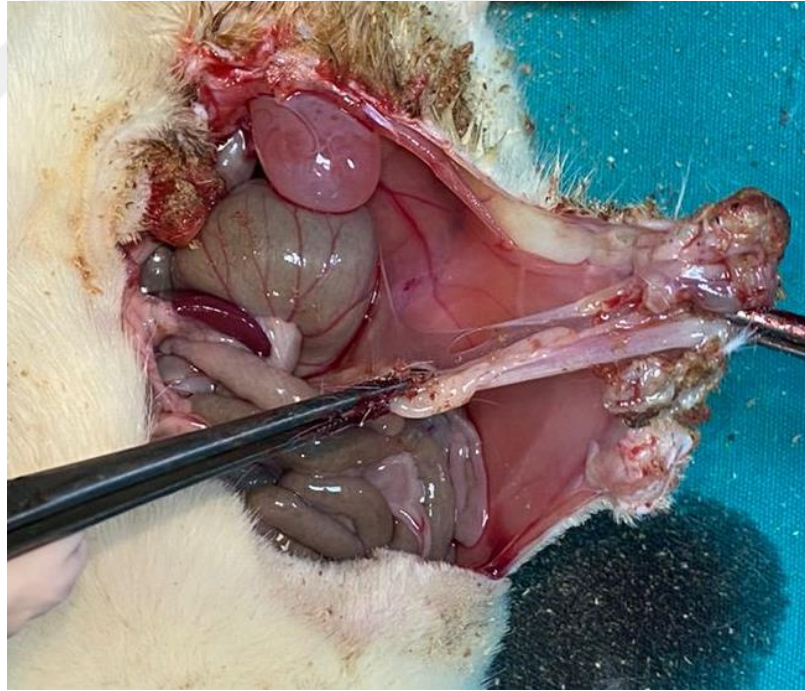
Karın içi yapışıklıklar sonucu oluşan kopma direnci farklı derecelere göre resimlenmiştir. (Resim 5, 6, 7, 8)



Resim 5.Kopma direnci 1. Derece



Resim 6.Kopma direnci 2. derece



Resim 7.Kopma direnci 3. Derece



Resim 8.Kopma direnci 4. Derece

Tablo 2.Grupların makroskopik skorlanması

	Kontrol	Serum Fizyolojik	Red Ginseng
1	0	2	1
2	1	3	0
3	0	4	2
4	1	3	1
5	2	2	0
6	2	1	1
7	4	1	2
8	3	1	1
9	4	2	1
10	*	3	1

(*) Eksitus olan ratlar

Kontrol grubundan bir rat çalışma sürecinde eksitus olmuştur. Bu rat çalışma dışı bırakılmıştır.

Makroskopik olarak gruplar değerlendirildiğinde Kontrol Grubundan ortalama skor 2 (0-4) , Serum fizyolojik Grubunda ortalama skor 2 (1-4) , Rg Grubunda ise ortalama skor 1 (0-2) olarak bulunmuştur. (Tablo 2) Makroskopik değerlendirmelere göre yapılan istatistiksel çalışmada tüm gruplar değerlendirildiğinde karın içi yapışıklık açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,06$). (Tablo 4)

Makroskopik olarak gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde ise kontrol grubu ile serum fizyolojik grubu arasında karın içi yapışıklık açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,944$). Kontrol grubu ile Rg grubu arasında karın içi yapışıklık açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,359$). Serum fizyolojik grubu ile Rg grubu karşılaştırıldığında Rg uygulananlarda yapışıklığın anlamlı daha az olduğu izlenmiştir ($p=0,015$). (Tablo 5)

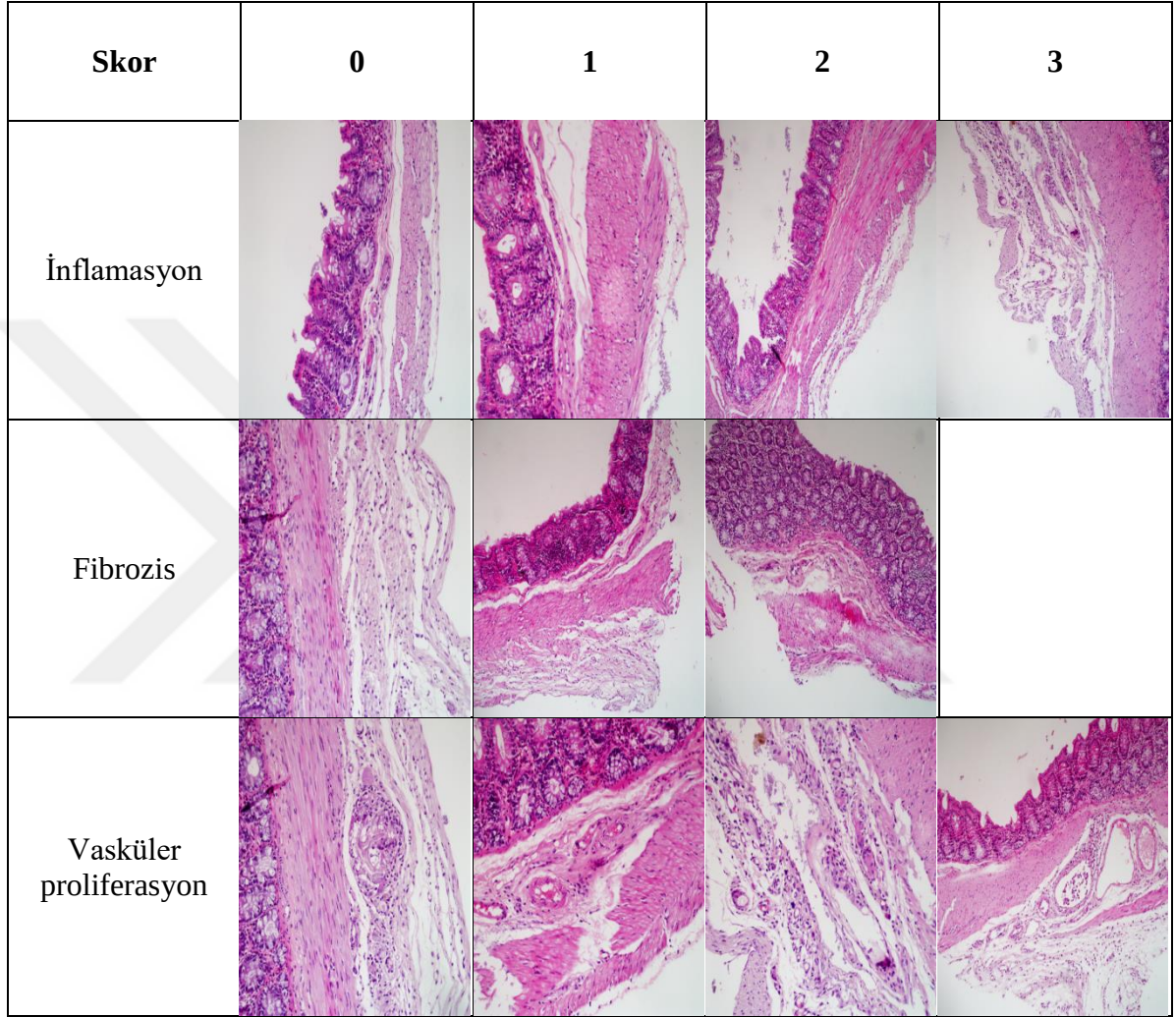
4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Tablo 3.Grupların mikroskopik skorlanması

Ratlar	İnflamasyon	Fibrozis	Vasküler Proliferasyon
Kontrol 1	0	0	0
Kontrol 2	0	0	0
Kontrol 3	2	1	1
Kontrol 4	1	0	1
Kontrol 5	1	0	0
Kontrol 6	1	0	1
Kontrol 7	0	0	0
Kontrol 8	1	0	1
Kontrol 9	0	0	0
Serum Fizyolojik 1	2	2	2
Serum Fizyolojik 2	1	0	1
Serum Fizyolojik 3	1	1	1
Serum Fizyolojik 4	2	1	2
Serum Fizyolojik 5	2	1	2
Serum Fizyolojik 6	2	1	2
Serum Fizyolojik 7	2	1	2
Serum Fizyolojik 8	1	0	1
Serum Fizyolojik 9	3	2	2
Serum Fizyolojik 10	3	1	3
Red Ginseng 1	0	0	1
Red Ginseng 2	1	1	2
Red Ginseng 3	0	0	1
Red Ginseng 4	0	0	1
Red Ginseng 5	1	1	1
Red Ginseng 6	0	0	1
Red Ginseng 7	2	2	2
Red Ginseng 8	0	0	1
Red Ginseng 9	2	0	1
Red Ginseng 10	1	0	1

Kontrol grubundan bir rat çalışma sürecinde eksitus olmuştur. Bu rat çalışma dışı bırakılmıştır.

Mikroskopik skorlanma farklı skorlara göre resimlenmiştir. (Resim 9)



Resim 9. Mikroskopik görüntülemelerde skorlanma örnekleri (H+E, x100)

Tablo 4. Grupların histopatolojik skorlanması

	Kontrol Grubu (Grup-1) (n=9)	Serum Fizyolojik Grubu (Grup-2) (n=10)	Red Ginseng Grubu (Grup-3) (n=10)	p
İnflamasyon	1 (0-2)	2 (1-3)	0,5 (0-2)	0,005
Fibrozis	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-2)	0,009
Vasküler proliferasyon	0 (0-1)	2 (1-3)	1 (1-2)	<0,001
Makroskopik	2 (0-4)	2 (1-4)	1 (0-2)	0,06

Tablo 5.Gruplar arasında histopatolojik karşılaştırma

	p (Grup 1-2)	p (Grup 1-3)	p (Grup 2-3)
İnflamasyon	0,005	1	0,009
Fibrozis	0,007	0,601	0,183
Vasküler proliferasyon	<0,001	0,011	0,071
Makroskopik	0,944	0,359	0,015

İnflamasyon açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,005$). Grupları inflamasyon açısından kendi aralarında değerlendirdiğimizde Kontrol grubu ile Serum fizyolojik grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,005$). Kontrol grubu ile Rg grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=1$). Serum fizyolojik grubu ile Rg grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,009$). (Tablo 5)

Fibrozis açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,009$). Grupları fibrozis açısından kendi aralarında değerlendirdiğimizde Kontrol grubu ile Serum fizyolojik grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,007$). Kontrol grubu ile Rg grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,601$). Serum fizyolojik grubu ile Rg grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,183$). (Tablo 5)

Vasküler proliferasyon açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Grupları vasküler proliferasyon açısından kendi aralarında değerlendirdiğimizde Kontrol grubu ile Serum fizyolojik grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubu ile Rg grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,011$). Serum fizyolojik grubu ile Rg grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,071$). (Tablo 5)

5.TARTIŞMA

Günümüzde hastalıklar ile mücadelede cerrahi girişimlerin yeri önem arz etmektedir. Yapılan cerrahi müdahaleler sonucunda, müdahalenin büyüklüğünden bağımsız olarak gelişen karın içi yapışıklıklar hastaların devam eden yaşamları üzerinde ciddi etkilere sebep olmaktadır. Uzun süren karın ağrıları, bağırsaklarda tıkanıklık, infertilite, tekrarlanan operasyonlarda ölüm oranında artışa kadar ciddi etkileri gözlenmiştir. Müdahaleye dahil olan organlar, cerrahi suture tipi, ameliyat tipi, kullanılan drenaj tüpü gibi birçok faktör karın içi yapışıklığı etkilemektedir. Geçirilmiş cerrahi sonrası karın içi yapışıklığı önleme konusunda araştırmacılar çok miktarda çalışma yapmışlardır. Teknolojinin ilerlemesi ile eldeki imkanların artmış olmasına rağmen bu problemi ortadan kaldıracak net bir sonuç elde edilememiştir. Karın içi yapışıklık konusunda güncel çalışmalar hala devam etmektedir (56,57).

Organları ve karın içi boşlukları örten periton pürüzsüz şeffaf bir zardır. Periton yaralanması sonucu inflamatuvar süreç başlar. Fibrinöz eksuda oluşumunu fibrinöz matriks oluşumu takip eder. Bu aşamadan sonra fibrinolizis ön plana çıkarsa normal iyileşme süreci gelişmektedir. Eğer fibrinolizis engellenirse fibrin formasyonları oluşur ve yapışıklık gelişir (57).

Son yıllarda jel kıvamındaki ürünlerin karın içi yapışıklığına etkisini araştıran çalışmalar yapılmaya başlandı. Zhang ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada topikal olarak uygulanabilen, bekleme gerektirmeyen Zwitteriyonik Jelin hem in vivo hem de in vitro karın içi yapışıklığı azalttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda bu jelin karın içinde kendini yenileyebilmesi, bekleme, dikiş atma ya da hemostaz gereksiniminin olmaması nedeniyle güvenle kullanılabileceği ve özellikle rekürren yapışıklığı önlediği vurgulanmıştır (58).

Uyama ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IL-6 sinyalinin pro-fibrotik nötrofillerin alınması ve aktivasyonu yoluyla cerrahi sonrası yapışıklık oluşumuna katkıda bulunduğunun altını çizdi. IL-6 blokajının fibrin oluşumunu azalttığı ve bunun yapışıklığı önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (59).

Mayes ve arkadaşları sıçanlarda oluşturdıkları peritoneal aşınma modelinde dikiş gerektirmeyen, ıslakken manipüle olabilen ve laparoskopik olarak verilebilme avantajları olan hyaluronik asit ve aljinattan oluşan filmler kullanarak yapışıklığı azaltma açısından anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (60).

Shi ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmada histeroskopik adezyolizis yapılan çalışmada, intrauterin balon uygulamasının postoperatif yapışıklığa etkisi incelenmiştir. Postoperatif 4. ve 8. Haftada tekrar histeroskopi ile yapışıklık değerlendirilmiş. İntrauterin balon uygulananlarda yapışıklığın daha az olduğu ve menstruel kan akımının daha fazla olduğu gösterilmiştir (61).

Purandere ve arkadaşları insanlarda retrospektif yaptıkları çalışmada, abdominal myomektomi sonrası adezyon oluşan hastaları kaydetmişlerdir. İntaperitoneal uygulanan triamsinolonun (lokal steroid) yapışıklığı kontrol grubuna göre anlamlı azalttığı (yapışıklık oranları: %32 vs %71, $p < 0.01$) yönünde sonuçlar elde etmişlerdir. Moleküler mekanizmasının anlamak için fibroblast hücre kültürü yapılmış ve Triamsinolon'un mitokondriyal fonksiyonları değiştirerek hipoksi tarafından tetiklenen reaktif oksijen türlerinin dalgalanmasını doğrudan önlediğini ve fibroblastların bir adezyon fenotipine dönüşümüne yol açan TGF- $\beta 1$ 'deki artışı önlediğini göstermiştir ve bu sayede hücresel düzeyde yapışıklığı önlediği gösterilmiştir (62).

Yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada ise Wang ve arkadaşları süksinil ester bazlı biyoyapışkanların yapışıklığı engellemede etkili olduğunu tespit etmişlerdir (63).

Şifalı otlar ve türevlerinin kullanımı kolaylıkla temin edilebilen bir tamamlayıcı tedavi olarak ortaya çıkmış ve bitkisel ilaçların etkinliği, klinik deneylerin yanı sıra insan hücre dizilerinde ve hayvan modellerinde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (64). Rg özellikle Asyada yıllardır kullanılmakta olan ve günümüzde tüm dünyada kullanımı yaygınlaşan bitkisel bir üründür. Kuru formunun buharda pişirilip kurutulması ile elde edilen bu ürünün temel bileşeni saponinlerdir. Antikanserojenik, antioksidan, yaşlanmayı önleyici, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi riskini azaltıcı, insülin direnci ve diyabet riskini azaltıcı, kalbi güçlendirici, cinsel performansı artırıcı gibi birçok etkisi gözlenmiştir (50,51,54,65).

Rg'nin etkilerini geniş yelpazede değerlendiren kısa derlemede Yoon ve arkadaşları hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmaları ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. Sonuçta Rg'nin hipertansiyon, abdominal obezite, şeker ve lipid metabolizmasını, lipoprotein salgılanmasını düzenleyerek metabolik sendromu iyileştirdiğini göstermişlerdir (65).

Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçanlara uygulanan Rg'nin nükleer faktör kappa-B düzenlemesiyle bilişsel ve uzamsal hafıza eksikliklerini önemli ölçüde hafiflettiğini gözlemişlerdir (66).

Lee ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada probiyotikler ile Rg'nin beraber uygulandığı farelerde atopik dermatit ve benzeri lezyonların azalttığını gözlemişlerdir. Transepidermal water loss, IgE, Ifn- α gibi immunohistokimyasal parametreler kombine uygulanan grupta en yüksek olarak bulunmuştur (67).

Hong ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmada Rg'nin barsak mikrobiyotasını değiştirerek alkol ilişkisiz karaciğer yağlanması karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin düşmeye sebep olduğunu saptamışlardır (68).

Durhan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Rg'nin antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin bir sonucu olarak güçlü bir hepatoprotektif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (7).

Jung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Rg'nin ek olarak tüketilmesi durumunda IL-1 β ve kaspaz-1 yolağını inhibe ederek, NLRP3 aktivasyonunu engelleyerek COVID-19 semptomlarında ilerlemenin azaldığını gözlemişlerdir (69).

Rg'nin karın içi yapışıklık etkisini araştıran bizim bildiğimiz şu ana kadar bir çalışma mevcuttur. 2019 yılında Qiu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Rg bileşeni olan Ginsenoid Rg3'ün postoperatif adezyon üzerine etkisi elektron mikroskobu ile incelenmiş ve makroskopik olarak ratlarda değerlendirilmiştir. Hücresel düzeyde IL-1 ve IL-6'yı ve oksidatif stresi inhibe ederek inflamatuvar yanıtı azalttığı, hayvanlarda da Rg3'ün polilaktik asit ve kontrol grubuna kıyasla mükemmel bir yapışıklık önleme yeteneği sergilediği gösterilmiştir. Ve bu çalışma sonucunda karın içi yapışıklığı önlemede umut olabileceği vurgulanmıştır (70).

Biz çalışmamızda ratlarda çekal abrazyon yaratılması sonrası karın içi yapışıklığa Rg'nin etkisini araştırdık. Çalışmada ratlar 3 gruba ayrılmış olup, laparotomiden 21 gün sonrası yeniden laparotomi uygulanmıştır. Makroskopik olarak yapışıklık değerlendirilmesi Modifiye Diamond Skalası Kopma Direnci skorlamasına göre yapılmıştır. Makroskopik olarak tüm gruplarda en yüksek skor 4, en düşük skor 0 olarak gözlemlendi. Makroskopik olarak tüm gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,06$) . (Tablo 4) Histopatolojik olarak ise çıkarılan çekal dokular inflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon parametreleri açısından değerlendirildi. Tüm gruplar genelinde her 3 parametredede anlamlı farklılıklar tespit edildi. İnflamasyon açısından grupları kendi arasında karşılaştırdığımızda Kontrol Grubu ve Rg Grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p=1$) (Tablo 5) , diğer karşılaştırmalarda anlamlı farklılık mevcuttu. Fibrozis açısından sadece Kontrol Grubu ile Serum fizyolojik Grubu arasındaki fark anlamlı iken ($p=0,007$) (Tablo 5) , diğer karşılaştırmalar anlamlı değildi. Vasküler proliferasyon açısından değerlendirdiğimizde ise Serum fizyolojik Grubu ve Rg Grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p=0,071$) (Tablo 5) , diğer karşılaştırmalarda anlamlı sonuç elde edildi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak Rg'nin kontrol grubuna göre vasküler proliferasyonu azalttığı, serum fizyolojik uygulanmasına göre inflamasyonu azalttığı, makroskopik olarak da serum fizyolojik uygulanmasına göre yapışıklığı azalttığı bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında yapışıklık önlemek amaçlı Rg'nin kullanılmasının önermemekle birlikte, daha fazla immun markerların incelendiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Van Goor, H. "Consequences and complications of peritoneal adhesions." *Colorectal disease* 9 (2007) : 25-34.
2. Menzies, Donald, and Harold Ellis. "Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?." *Annals of the royal college of surgeons of England* 72.1 (1990) : 60-63.
3. Ellis, Harold, et al. "Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study." *The Lancet* 353.9163 (1999) : 1476-1480.
4. Arung, Willy, Michel Meurisse, and Olivier Detry. "Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions." *World journal of gastroenterology: WJG* 17.41 (2011) : 4545.
5. Moris, Demetrios, et al. "Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 21.10 (2017) : 1713-1722.
6. Li, Jiannan, et al. "Polymer materials for prevention of postoperative adhesion." *Acta biomaterialia* 61 (2017) : 21-40.
7. Durhan, Abdullah, et al. "Does red ginseng ameliorate liver damage caused by obstructive jaundice?: an experimental study." *Journal of Health Sciences and Medicine* 4.2 (2021) : 233-239.
8. Bryant, Lester R. "An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation." *The American Journal of Surgery* 106.6 (1963) : 892-897.
9. Gotloib, L., and D. G. Oreopoulos. "Transfer across the peritoneum: passive or active." *Nephron* 29.3-4 (1981) : 201-202.
10. Grahame, Gordon R., et al. "Surface-active material in peritoneal effluent of CAPD patients." *Peritoneal Dialysis International* 5.2 (1985) : 109-111.
11. Buckman, Robert F., et al. "A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions." *Journal of Surgical Research* 20.1 (1976) : 1-5.

12. Tanphiphat, Chanvit, Soottiporn Chittmlttrapap, and Kriangsak Prasopsunti. "Adhesive small bowel obstruction: a review of 321 cases in a Thai hospital." *The American journal of surgery* 154.3 (1987) : 283-287.
13. Duron, Jean-Jacques, N. Ellian, and O. Olivier. "Post-operative peritoneal adhesions and foreign bodies." *The European Journal of surgery. Supplement.:= Acta chirurgica. Supplement* 579 (1997) : 15-16.
14. Milligan, D. W., and A. T. Raftery. "Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study." *Journal of British Surgery* 61.4 (1974) : 274-280.
15. Holmdahl, Lena, et al. "Fibrinolysis in human peritoneum during operation." *Surgery* 119.6 (1996) : 701-705.
16. Rodgers, Kathleen E., and Gere S. Dizerega. "Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery." *Journal of investigative surgery* 6.1 (1993) : 9-23.
17. Montz, F. J., T. Shimanuki, and G. S. DiZerega. "Postsurgical mesothelial reepithelialization." *Reproductive surgery. Year Book Medical Publishers, Chicago, (1987)* . 31-47.
18. Stangel, J. J., J. D. Nisbet 2nd, and H. Settles. "Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions." *The Journal of reproductive medicine* 29.3 (1984) : 143-156.
19. DiZerega, Gere S. "Biochemical events in peritoneal tissue repair." *European Journal of Surgery-Acta Chirurgica-Supplements Only* 577 (1997) : 10-16.
20. Holmdahl, Lena, et al. "Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma." *Surgery* 123.5 (1998) : 539-544.
21. Van Der Krabben, A. A., et al. "Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy." *Journal of British Surgery* 87.4 (2000) : 467-471.
22. Dizerega, Gere S., and Joseph D. Campeau. "Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation." *Human reproduction update* 7.6 (2001) : 547-555.
23. Dizerega, Gere S. "Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation." *Peritoneal surgery*. Springer, New York, NY, (2000) : 3-37.
24. Dizerega, Gere S. " Postsurgical Peritoneal Repair," *Pelvic surgery*. Springer, New York, NY, (1996) : 3-65

25. Brüggmann, Dörthe, et al. "Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options." *Deutsches ärzteblatt international* 107.44 (2010) : 769.
26. Thompson, J. N., et al. "Peritoneal fibrinolysis and its role in adhesion formation." *Peritoneal Adhesions*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1997. 138-145.
27. Trew, Geoffrey. "Postoperative adhesions and their prevention." *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice* 6.1-2 (2006) : 47-56.
28. Linsky, Cary B., et al. "Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7." *The Journal of reproductive medicine* 32.1 (1987) : 17-20.
29. Gervin, Alfred S., Charles L. Puckett, and Donald Silver. "Serosal hypofibrinolysis: a cause of postoperative adhesions." *The American Journal of Surgery* 125.1 (1973) : 80-88.
30. Knightly, John J., Domenico Agostino, and Eugene E. Clifton. "The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions." *Surgery* 52 (1962) : 250-258.
31. Evans, Douglas M., et al. "Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions." *The American journal of surgery* 165.2 (1993) : 229-232.
32. Monk, Bradley J., Michael L. Berman, and F. J. Montz. "Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention." *American journal of obstetrics and gynecology* 170.5 (1994) : 1396-1403.
33. Krähenbühl, L., et al. "Experimental study of adhesion formation in open and laparoscopic fundoplication." *British journal of surgery* 85.6 (1998) : 826-830.
34. Steinleitner, Alex, et al. "Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model." *American journal of obstetrics and gynecology* 165.6 (1991) : 1817-1820.
35. Nikeghbalian, Saman, et al. "Effect of oral D-penicillamine vs. colchicine on experimentally induced peritoneal adhesions in rats." *Fertility and sterility* 88.4 (2007) : 1187-1189.
36. Baykal, Ataç, et al. "The effect of octreotide on postoperative adhesion formation." *Canadian Journal of Surgery* 43.1 (2000) : 43-47.

37. Özoğul, Yusuf, et al. "An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation." *The American journal of surgery* 175.2 (1998) : 137-141.
38. Lauder, Chris IW, et al. "Use of a modified chitosan–dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a rat model." *Journal of Surgical Research* 171.2 (2011) : 877-882.
39. Goldberg, Eugene P., John W. Sheets, and Mutaz B. Habal. "Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings." *Archives of Surgery* 115.6 (1980) : 776-780.
40. Rodgers, Kathleen E., et al. "Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits." *Fertility and sterility* 67.3 (1997) : 553-558.
41. Nagler, Amon, et al. "Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents postoperative formation of abdominal adhesions." *Annals of surgery* 227.4 (1998) : 575-582.
42. Özden, Akın, et al. "Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation." *European surgical research* 31.6 (1999) : 465-470.
43. Haney, A. F., and Elissa Doty. "Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) ." *Fertility and sterility* 57.1 (1992) : 202-208.
44. Çoşkun, İ., M. E. İrfanoğlu, and A. R. Hatipoğlu. "Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC) 'un etkisi." *Ulusal Cerrahi Dergisi* 8.2 (1992) : 93-96.
45. Urkan, Murat, and Hikmet Erhan Güven. "Boric acid is as effective as hyaluronic acid-based agent in preventing intra-abdominal adhesions in a rat model." *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery* 27.3 (2021) : 284-289.
46. HIMI, Toshiyuki, Hiroshi SAITO, and Nobuyoshi NISHIYAMA. "Effect of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures." *Chemical and pharmaceutical bulletin* 37.2 (1989) : 481-484.
47. Lee, Sang Myung, et al. "Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer) : History, preparation method, and chemical composition." *Journal of ginseng research* 39.4 (2015) : 384-391.

48. O'Hara, MaryAnn, et al. "A review of 12 commonly used medicinal herbs." *Archives of family medicine* 7.6 (1998) : 523-536.
49. Liberti, Lawrence E., and Ara Der Marderosian. "Evaluation of commercial ginseng products." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 67.10 (1978) : 1487-1489.
50. Phillipson, J. D. "Ginseng-quality safety and efficacy?." *Pharm J.* 232 (1984) : 161-165.
51. Lee, Y-N., et al. "In vitro induction of differentiation by ginsenosides in F9 teratocarcinoma cells." *European Journal of Cancer* 32.8 (1996) : 1420-1428.
52. Park, Jeong Ae, et al. "Activation of caspase-3 protease via a Bcl-2-insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh2-induced apoptosis." *Cancer letters* 121.1 (1997) : 73-81.
53. Kim, Hyun-Eui, et al. "Ginsenoside RH-2 induces apoptotic cell death in rat C6 glioma via a reactive oxygen-and caspase-dependent but Bcl-XL-independent pathway." *Life sciences* 65.3 (1999) : 33-40.
54. Nocerino, Emilia, Marianna Amato, and Angelo A. Izzo. "The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng." *Fitoterapia* 71 (2000) : 1-5.
55. Irkorucu, Oktay, et al. "Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study." *Clinics* 64 (2009) : 143-148.
56. Park, Heekyung, et al. "Biomaterials to prevent post-operative adhesion." *Materials* 13.14 (2020) : 3056.
57. Tang, Jingyi, et al. "Peritoneal adhesions: occurrence, prevention and experimental models." *Acta biomaterialia* 116 (2020) : 84-104.
58. Zhang, Ershuai, et al. "Biodegradable zwitterionic cream gel for effective prevention of postoperative adhesion." *Advanced Functional Materials* 31.10 (2021) : 2009431.
59. Uyama, Naoki, et al. "Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment ameliorates postoperative adhesion formation." *Scientific reports* 9.1 (2019) : 1-14.
60. Mayes, Sarah M., et al. "Polysaccharide-based films for the prevention of unwanted postoperative adhesions at biological interfaces." *Acta biomaterialia* 106 (2020) : 92-101.

61. Shi, X., et al. "Prevention of postoperative adhesion reformation by intermittent intrauterine balloon therapy: a randomised controlled trial." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 126.10 (2019) : 1259-1266.
62. Purandare, Neeraja, et al. "Intraperitoneal Triamcinolone Reduces Postoperative Adhesions, Possibly through Alteration of Mitochondrial Function." *Journal of clinical medicine* 11.2 (2022) : 301.
63. Wang, Pengxu, et al. "Rapidly Self-Deactivating and Injectable Succinyl Ester-Based Bioadhesives for Postoperative Antiadhesion." *ACS Applied Materials & Interfaces* 14.1 (2022) : 373-382.
64. Zhai, Feng-guo, et al. "Red ginseng polysaccharide exhibits anticancer activity through GPX4 downregulation-induced ferroptosis." *Pharmaceutical Biology* 60.1 (2022) : 909-914.
65. Yoon, Sang Jun, et al. "Effect of Korean Red Ginseng on metabolic syndrome." *Journal of Ginseng Research* 45.3 (2021) : 380-389.
66. Lee, Bombi, Bongjun Sur, and Seikwan Oh. "Neuroprotective effect of Korean red ginseng against single prolonged stress-induced memory impairments and inflammation in the rat brain associated with BDNF expression." *Journal of Ginseng Research* 46.3 (2022) : 435-443.
67. Lee, Se Hoon, Jeosuk Yu, and Sang Hyun Cho. "Effect of a combination of Korean red ginseng extract and probiotics on the prevention of atopic dermatitis in a murine model." *Journal of Ethnopharmacology* 283 (2022) : 114687.
68. Hong, Ji Taek, et al. "Effect of Korea red ginseng on nonalcoholic fatty liver disease: an association of gut microbiota with liver function." *Journal of Ginseng Research* 45.2 (2021) : 316-324.
69. Jung, Eui-Man, and Geun-Shik Lee. "Korean Red Ginseng, a regulator of NLRP3 inflammasome, in the COVID-19 pandemic." *Journal of Ginseng Research* (2022) .
70. Qiu, Renna, et al. "20 (S) -Ginsenoside Rg3-loaded electrospun membranes to prevent postoperative peritoneal adhesion." *Biomedical Microdevices* 21.4 (2019) : 1-11.

8. EKLER

Bvrak



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : [Redacted]
Konu : Prof. Dr. Muhyittin TEMİZ

07/01/2022

SAYIN PROF.DR. MUHYİTTİN TEMİZ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYESİ

İlgi : 30/12/2021 tarihli 32 [Redacted]

Kurulumuzun 31/12/2021 tarihli toplantısında alınmış olduğu 2021/07-09 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

KARAR 2021/07-09 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muhyittin TEMİZ'in (Genel Cerrahi AD) yürütücüsü olduğu Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR (Tıbbi Patoloji AD) ve Arş. Gör. Dr. Ersin Rasim ARSLAN'ın (Genel Cerrahi AD) ortak çalışmaları "*Ratlarda Oluşturulan Postoperatif Yapışıklık Modelinde Red Ginseng'in Yapışıklık Üzerine Etkileri*" adlı proje Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. İlker YAVAS
Kurul Başkanı

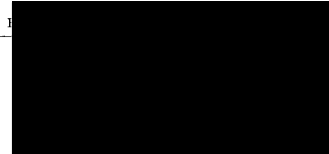
Mevcut Elektronik İmzalar



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



2



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9. ÖZGEŞMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■■■■■ a doğdum. Atatürk İlköğretim Okulu'ndan 2004 yılında, Süleyman Demirel Anadolu Lisesi'nden 2008 yılında mezun oldum. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldum. 2017 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'nde başladığım genel cerrahi uzmanlık eğitimine hala devam etmekteyim.

