

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TİMOKİNON YÜKLÜ POLİPROPİLEN YAMA İLE ONARILAN
KARIN DUVARI DEFEKTLERİNDE
BATIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Oktay AYDIN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2012

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TİMOKİNON YÜKLÜ POLİPROPİLEN YAMA İLE ONARILAN
KARIN DUVARI DEFEKTLERİNDE
BATIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2012 / 72

Dr. Oktay AYDIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kuzey AYDINURAZ

KIRIKKALE

2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:12.09.2012

Prof.Dr. Çağatay E. Daphan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD.

Üye

Doç. Dr. Oral SAYGUN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Kendisiyle keyifli ve verimli çalışma fırsatı bulduğum kısa süre önce aramızdan ayrılan, uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve becerilerini paylaşan, eğitimimde kıymetli emeklerini unutmayacağım, enerjisi hiç tükenmeyen, azim ve kararlılığı ile saygı duyduğum hocam Prof. Dr. H. Fatih Ağalar'a,

Genel cerrahinin zorlu, bir o kadar da keyifli olan uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda destekteğini esirgemeyen, eğitimim esnasında bilgi ve becerilerini paylaşan, hoşgörü, tevazu ve soğukkanlılığı ile saygı duyduğum anabilimdalı başkanım, hocam Prof. Dr. Çağatay E. Daphan'a

Eğitimim esnasında bilgi ve becerilerini paylaşan, hiçbir konuda destekteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, gülyüzü, hoş sohbeti ile saygı duyduğum tez hocam Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini paylaşan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Oral Saygun'a,

Hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, zor zamanlarımda hep yanımda olan, sohbetiyle keyif veren, sabrına hayran kaldığım, abim, hocam Op. Dr. Sedat Döm'e

Eğitimim esnasında kendileriyle kısa ama keyifli çalışma fırsatı bulduğum Op. Dr. Şener Balas'a ve Op. Dr. Aybala Ağaç Ay'a

Ayrıca uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde katkılarından dolayı Prof. Dr. Canan Ağalar'a, Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak'a, Prof. Dr. Erdal Yılmaz'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez hazırlama sürecinde değerli katkıları bulunan Prof. Dr. Emirbaki Denkbaş'a, Prof. Dr. Pınar Atasoy'a, Dr. Cem Bayram'a, Dr. Emine Ecemiş'e, Dr. Sami Turan'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimin boyunca birlikte acısıyla tatlısıyla pek çok anlar yaşadığım, bana her konuda destek olan, başta Op.Dr. İ. Tayfun Şahiner olmak üzere, Op.Dr. Burçin Solgun'a, Op.Dr. Faruk Pehlivanlı'ya, Op.Dr. Mustafa Emirdoğan'a, Op.Dr. Çetin Altunal'a, Op.Dr. Metehan Apaydın'a, Op.Dr. Mikail Polat'a, Dr. Mahmut Akarsu'ya, Dr. Hüseyin Özden'e, Dr. Banu Dildiruz'a, Dr. Vural Sözen'e ve tüm doktor arkadaşlarıma, kardeşlerim Dr.Ömer Tolga Yıldız'a, Op.Dr. Hüseyin Yardım'a yoğun bakım, servis, ameliyathane hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

En zor anlarımda hep yanımda olan desteklerini her zaman hissettiğim duaları ile bana güç veren babam Bayram Aydın'a, biricik annem Nazen Aydın'a, kardeşim Olcay Aydın'a,

Destekleri ve dualarıyla hep yanımda olan Şükrü Erdoğan'a ve Şükran Erdoğan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili ve hayat dolu, her zaman varlığıyla bana güç veren, vuslatım, eşim Gülçin Aydın'a ve hayat pınarım, biricik oğlum İbrahim Aydın'a bana yaşattıkları ve yaşatacakları tüm güzellikler için teşekkür ederim.

Dr.Oktay Aydın

ÖZET

Aydın O, Timokinon yüklü polipropilen yama ile onarılan karın duvarı defektlerinde batın içi yapışıklıkların karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012

Çalışmanın amacı, karın duvarı defektlerinde kullanılan polipropilen yama'yı timokinon ile kaplamak ve karın içi yapışıklık gelişimi üzerine etkilerini araştırmaktır. İnsizyonel herni, karın cerrahisi sonrası gelişen en yaygın komplikasyonlardandır. Önemli bir morbidite kaynağı olan insizyonel hernilerin prostetik yama ile onarımı artık pek çok ülkede standart hale gelmiştir. İnsizyonel herni onarımında sıklıkla kullanılan polipropilen yamalar nüks oluşumunu azaltmakla beraber, özellikle intraperitoneal yapışıklık gelişmesi için güçlü uyarıcı etkilere sahiptir. Gelişen yapışıklıklar sadece morbiditeye değil mortaliteye de sebep olabilmektedir. Nigella sativa bitki tohumu içerisindeki timokinon potansiyel tıbbi özellik göstermektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antihelmintik, antibakterial, gastroprotektif, hepatoprotektif, antimalarial, anti tümör, antifungal, antidiabetik özellikleri mevcuttur. Bu özellikleri ile timokinonun polipropilen yamalarda yapışıklığı azaltma üzere kullanılabileceği düşüncesi ile bu çalışma planlanmıştır. Polipropilen yamalar timokinon ile kaplandıktan sonra endirekt sitotoksosite testleri, durağan damla temas açısı ile ıslanabilirlik çalışması, enerji ayrıştırıcı X ışınları spektroskopisi (EDX) ile yüzeydeki kimyasal bileşimin incelenmesi, ultraviyole spektroskopisi ile timokinon miktarı tayini, greftlerin elektron mikroskopik olarak incelenmesi, sterilite testleri yapıldı. Çalışmada 36 adet wistar rat üç eşit gruba bölündü. Her üç gruba insizyonel herni modeli uygulandı. Kontrol grubu çıplak yama ile, PLA grubu polilaktik asit çözeltisi ile kaplı yama ile, PLA-TQ grubu ise timokinon içeren polilaktik asit çözeltisi ile kaplı yama ile onarıldı. Postopeartif 21. günde sakrifikasyon sonrası adezyon skorları ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Çalışmamızda histopatolojik parametreler olan granülom oluşumu, lenfosit infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, histiyosit oluşumu, dev hücre oluşumu, kapiller infiltrasyon, kollajen yoğunluğu, fibroblast oluşumu açısından tüm parametrelerde timokinon grubu lehine gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($P<0,05$). Yapışıklık açısından deney grupları arasında PLA-TQ lehine bir azalma saptandı. Timokinon kaplı yamanın adezyon oluşumunu azalttığı histopatolojik olarak gösterilmiş olup ümit vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: adezyon, insizyonel herni, nigella sativa, polipropilen greft modifikasyonu, timokinon.

Destekleyen Kurumlar: Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
Proje No: 2012/72

ABSTRACT

Aydın O, Thymoquinone coated polypropylene mesh: Comparison of intraabdominal adhesions, Kırıkkale University, School Of Medicine, Department of General Surgery, Speciality Thesis, Kırıkkale, 2012

Incisional hernia formation is a common complication after abdominal surgery. Polypropylene mesh is frequently used in repair of such abdominal wall defects and has nearly become the standard surgical treatment modality. Though they are very effective in reducing recurrence, mesh materials are known to exhibit a strong stimulating effect for intraabdominal adhesion formation resulting in increased morbidity and even mortality. Thymoquinone extracted from *Nigella sativa* seeds has potential medical properties. Thymoquinone has antiinflammatory, antioxidant, antiviral, antihelminthic, antibacterial, gastroprotective, hepatoprotective, antimalarial, antitumoral, antidiabetic properties. The aim of this study is to coat polypropylene mesh with Thymoquinone and to investigate the effect of this mesh modification on intraabdominal adhesions. Thymoquinone coated polypropylene mesh material was tested for cytotoxicity, contact angle, surface spectroscopy, thymoquinone content, sterility, electron microscopic surface properties. Experimental incisional hernia model was created in study groups each consisting of 12 wistar rats. The defect was closed with naive mesh in control group, with polylactic acid (carrier for thymoquinone) coated mesh and polylactic acid-thymoquinone coated mesh in study groups. Adhesion scores and histopathologic properties were evaluated after sacrifice on postoperative 21th day. Granuloma formation, lymphocyte infiltration, polymorphonuclear leukocyte infiltration, histiocyte and giant cell formation, capillary infiltration, collagen content, fibroblast formation were significantly reduced in polylactic acid thymoquinone coated mesh group ($p < 0,05$). Though not statistically significant probably due to the limited number of study animals, adhesion formation was also reduced in polylactic acid thymoquinone coated mesh group ($p:0.067$). Thymoquinone coated mesh is shown to reduce adhesion formation and thymoquinone is a promising coating material for mesh surface modification.

Keywords: adhesion, incisional hernia, *nigella sativa*, polypropylene mesh, thymoquinone.

Acknowledgement: This work was funded by Kırıkkale University, Scientific Research Unit (Project Number:2012/72).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE ve KISALTMALAR	ix
TABLolar ve RESİMLER	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	1
2. İnsizyonel Herni	2
2.1. İnsizyonel Herni Risk Faktörleri	3
2.2. İnsizyonel Fıtığın Tedavisi	6
2.3. İnsizyonel Herni Tedavisinde Protetik Materyaller	7
2.4. İnsizyonel Fıtık Ve Yara İyileşmesi	17
2.5. Karın İçi Yapışıklıklar	24
2.6. Timokinon	32
GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Denekler	40
3.2. Yamaların Hazırlanması	40
3.3. Endirekt Sitotoksisite Testleri	41
3.4. İslanabilirlik Çalışmaları	42

3.5.Enerji Ayrıştırıcı X Işınları Spektroskopisi (EDX) ile Yüzeydeki Kimyasal Bileşimin İncelenmesi	42
3.6.Ultraviyole Spektroskopisi İle Timokinon Miktarı Tayini	42
3.7.Yamaların Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi (SEM)	43
3.8.Sterilite Testleri	43
3.9.Cerrahi İşlem	43
3.10.İstatistiksel Analiz	46
BULGULAR	47
4.1.Endirekt Sitotoksite Test Sonuçları	47
4.2.Durağan Damla Temas Açısı Ölçümü Sonuçları	48
4.3.Enerji Ayrıştırıcı X Işınları Spektroskopisi (EDX) İle Yüzeydeki Kimyasal Bileşim Analizi Sonuçları	50
4.4.Ultraviyole Spektroskopisi İle Timokinon Miktarı Tayini Sonuçları	51
4.5.Elektron Mikroskopik Olarak İncelenme (SEM) Sonuçları	51
4.6.Sterilite Testi Sonuçları	53
4.7.Karın İçi Yapışıklık Skorlar	54
4.8.Histopatolojik Sonuçları	56
4.9. İstatistiksel Analiz	60
TARTIŞMA	
SONUÇ VE ÖNERİLER	11
KAYNAKLAR	11

SİMGE ve KISALTMALAR

NS	Nigella sativa
TQ	Timokinon
COX	Siklooksijenaz
BMI	Vücut kitle indeksinin
ePTFE	Genişletilmiş Poli Tetra Flor Etilen
N	Newton
Cm	Santimetre
mmHg	Milimetre civa basıncı
g	Gram
m ²	Metre kare
mm	Milimetre
µm	Mikrometre
µ	Mikron
PDGF	Platelet derived growth factor
TGF-β	Transforming growth factor beta
PAF	Platelet activating factor
IL-1	İnterlökin-1
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
PGE2	Prostaglandin E2
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
TNF-α	Tümör Nekrotizan faktör alfa
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

INF- α	İnterferon alfa
MMP	Matriks metalloproteinazları
USG	Ultrasonografi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
CMC	Karboksimetil selüloz
PEO	Polietilen oksit
AFS skoru	American Fertility Society score
PTZ	Pentilenetetrazol
u-PA	Ürokinaz tipi plasminojen aktivatör
LTB4	Lökotrien B4
MCMV	Murin cytomegalivirus
DOX	Doksarubisin
μ l	Mikrolitre
kg	Kilogram
LPS	Lipopolisakkarid
LD ₅₀	Letal doz 50
PLA	Poli laktik asit
MTT	(3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür)
EDX	Enerji Ayrıştırıcı X Işınları Spektroskopisi
SEM	Taramalı elektron mikroskopi

TABLolar, ŐEKİLLER ve RESİMLER

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1.1. İnsizyonel herni gelişiminde predispozan faktörle	4
Tablo 2.3.3.1. Prostetik Materyallerin Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	11
Tablo 2.3.3.2. Kompozit Yamaların Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	12
Tablo 2.3.3.3. Prostetik Materyallerin Yoğunluklarına Göre Sınıflandırılması	13
Tablo 2.3.3.4. Prostetik Materyallerin Por Çaplarına Göre Yamaların Sınıflandırılması	13
Tablo 2.4.1. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler	17
Tablo 2.4.2.1. Matür ratlarda periton yaralanmasının reepitelizasyonunda, hücresel elemanların ve fibrin depozisyonunun değişimi.	24
Tablo 2.5.1.1. Cerrahi Sonrası Adezyon Oluşumunu Etkileyen Faktörler	26
Tablo 2.5.4.1. Peritoneal Yara İyileşmesi	28
Tablo 2.5.5.1. Adezyonu azaltmak için genel stratejiler ve pratik ipuçları	29
Tablo.3.9.1. Modifiye Diamond Skalası	46
Tablo 4.7.1. Yapışıkların Makroskopik Olarak Modifiye Diamond Skalası Kullanılarak Değerlendirilme Sonuçları	54
Tablo 4.8.1. Kontrol Grubu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	57
Tablo 4.8.2. PLA Grubu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	58
Tablo 4.8.3. PLA-TQ Grubu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	59
Tablo 4.9.1. Grupların Ortanca, Standart Sapma, Ortalama, Minimum, Maksimum ve P değerlerinin karşılaştırılması	60

Şekil	Sayfa
--------------	--------------

Şekil 2.6.1. TQ'un kimyasal yapısı	33
Şekil 4.1.1. L929 hücre hattı ile gerçekleştirilen indirekt sitotoksosite test sonuçları	47
Şekil 4.3.1. PP meshlerin (1. grup) EDX spektrumu	50
Şekil 4.3.2. PLA kaplı PP meshlerin (2. grup) EDX spektrumu	50
Şekil 4.3.3. PLA ve TQ kaplı PP meshlerin (3. grup) EDX spektrumu	51

Resim	Sayfa
Resim.3.9.1. Median insizyon yapılması	44
Resim.3.9.2-3. Fasya Defektinin Oluşturulması	44
Resim.3.9.5-6. Polipropilen Yama İle Onarım Yapılması	45
Resim 4.2.1. PP meshlerin (1. grup) temas açısı fotoğrafı ($\theta=105.8^\circ$)	49
Resim 4.2.2. PLA kaplı PP meshlerin (2. grup) temas açısı fotoğrafı ($\theta=89.8^\circ$)	49
Resim 4.2.3. PLA ve TQ kaplı PP meshlerin (3. grup) temas açısı fotoğrafı ($\theta=94.7^\circ$)	49
Resim 4.5.1-2. PP meshlerin (1. grup) farklı büyütmeleme sahip SEM fotoğrafları	52
Resim 4.5.3-4. PLA kaplı PP meshlerin (2. grup) farklı büyütmeleme sahip SEM fotoğrafları	52
Resim 4.5.5-6. PLA ve TQ kaplı PP meshlerin (3. grup) farklı büyütmeleme sahip SEM fotoğrafları	53
Resim 4.7.1 Kontrol grubu batın içi yapışıklık	55
Resim 4.7.2. PLA grubu batın içi yapışıklık	55
Resim 4.7.3. PLA-TQ grubu batın içi yapışıklık	55
Resim 4.8.1. Kontrol grubu histopatolojik değerlendirme	57
Resim 4.8.2. PLA grubu histopatolojik değerlendirme	58
Resim 4.8.3. PLA-TQ grubu histopatolojik değerlendirme	59

1.GİRİŞ

İnsizyonel herni, karın duvarı kesilerinin iyileşmesinde izlenen yetersizlik sonucu gelişmektedir. Yetersiz yara iyileşmesi ve insizyonel herni oluşumunu, kapatılan yarada aşırı gerginlik, yara yeri enfeksiyonu, malnutrisyon, obezite, yüksek karın içi basınç gibi faktörler etkilemektedir [1]. İnsizyonel herni, karın cerrahisi sonrası gelişen en yaygın ve kalıcı komplikasyonlardan olup sıklığı %11 olarak rapor edilmiştir. Postoperatif dönemde yarada enfeksiyon varlığında bu oran % 23'e kadar çıkabilmektedir [2]. Önemli bir morbidite kaynağı olan insizyonel hernilerin tedavisinde küçük defektler (<4cm) primer kapatılabileceği gibi, 4 cm den büyük defektlerin tamirinde daha başarılı cerrahi sonuçlar elde edebilmek için prostetik materyallerin kullanımı önerilmektedir [1].

Polipropilen yamalar herni cerrahisinde prostetik materyal olarak uzun zamandır en sık kullanılan materyallerdir [3]. İnsizyonel herni onarımında kullanılan prostetik materyaller nüks oluşumunu azaltmakla beraber özellikle intraperitoneal yerleştirilmeleri durumunda yapışıklık gelişmesi için güçlü uyarıcı etkilere sahip olmaktadır. Kalıcı yapışıklıklar, barsak obstrüksiyonları ve enterokutanöz fistüller de prostetik materyaller kullanılarak gerçekleştirilen insizyonel herni onarımlarının korkulan diğer ciddi komplikasyonlarıdır [3]. Gelişen komplikasyonlar sonucunda yapışıklıklara bağlı tekrar operasyon gereksinimleri doğabilmekte; pelvik ağrı, kadınlarda sekonder infertilite, adezyolizis esnasında enterotomi gibi ciddi komplikasyonlar oluşmakta, sadece morbidite değil mortaliteye sebep olabilmektedir [4].

Yapışıklık, abdominal kavitede peritoneal yüzeyler arasında anormal, anatomik olmayan fibröz bant gelişimi olarak tarif edilmektedir [5]. Peritoneal hasarlanma sonrası vasküler permeabilite artışı ile birlikte intraperitoneal alanda fibrin matriks gelişir. Peritoneal yüzeyler arasındaki fibrin matriks fibrin banta dönüşür. Oluşan fibrin bantlar fibrinolizis ile lizise uğrar. İskemik şartlar altında fibrinolitik sistem baskılandığında fibrin bantlar sebat eder ve fibroblast infiltrasyonu ile organize olan bant yapısı yapışıklığa dönüşür [6]. Postoperatif yapışıklık

mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber, intraselüler yanıt kaskadını tetikleyici etken hipoksi olarak gözükmetedir [5].

Buna ek olarak peritoneal mezotelial hücre yüzeyinin hasarı, alttaki bağ dokuyu peritoneal sıvı ile temas eder hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda Lökotrien B4 ve prostaglandin E2 seviyesinin artması ve plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu fibrinolizisi önler ve yapışıklık oluşumunu kolaylaştırır [6].

Nigella sativa(NS), Ranunculaceae familyasından bir bitkidir. NS bitkisinin tohumları gıda ve baharat olarak tüketilmektedir. NS tohumu içerisindeki yağ ve bileşikleri, özellikle timokinon (TQ) potansiyel tıbbi özellik göstermektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antihelmintik, antibakterial, gastroprotektif, hepatoprotektif, antimalarial, anti tümör, antifungal, antidiabetik özelliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [7-14].

Timokinon'un allerjik ensafalomyelit, artrit, kolit gibi inflamatuvar komponentli hastalıklarda antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir [7]. Yapılan çalışmalarda TQ'dan tromboksan B2 ve lökotrien B4 ün potent inhibitörü olarak bahsedilmektedir[7, 8, 12]. TQ peritoneal lökositlerde araşidonik asit metabolizmasını siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz yolu ile inhibe etmektedir [7, 12].

Timokinon ile kaplı yama ile onarılan karın duvarı defektlerinde Timokinon'un varolan antiinflamatuvar, antioksidan özelliği ile yamalara karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonunu azaltacağını ve karın içi oluşabilecek yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı, karın duvarı defektlerinde kullanılan polipropilen yamaları timokinon ile kaplamak ve bunun karın içi yapışıklık gelişimi üzerine etkilerini araştırmaktır.

2.İNSİZYONEL HERNİ

Herni, organların asıl bulunduğu alandan aponevrotik tabakada oluşan bir defekt yoluyla dışarı doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Herninin gelişmesi için intraabdominal basıncın karın duvarı basıncını bir noktada aşması gereklidir.

Normal fizyolojik koşullarda, abdominal kavitedeki basınç artışı kavitenin tüm duvarlarına eşit olarak yansır. Karın duvarının intraabdominal basınç artışına yanıtı karşı basınç oluşturmaktır. Ancak karın içi kuvvet, karın duvarının kuvvetini aşar ise karın duvarındaki zayıf alandan herni gelişir. Pascal'ın "Hidrostatik Kuvvetler Prensibi" olarak bilinen bu mekanizma, herni oluşumunu anlamada ilk yaklaşımdır [15].

Protrüzyon yapsın ya da yapmasın postoperatif skar alanında fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile ortaya konan karın duvarı defektlerine insizyonel herni denir [16].

İnsizyonel herni, karın cerrahisi sonrası önemli morbiditelere yol açan ve sık rastlanan bir komplikasyondur. Karın cerrahisinden sonra görülme sıklığı %3-12 dir [2,15]. Postoperatif yara yeri enfeksiyonu olanlarda bu oran %23'lere kadar yükselmektedir. Hastalarda önemli oranda inkarserasyon ve strangulasyon görülmesi nedeni ile acil cerrahi gereksinim ortaya çıkmaktadır. Bu duruma ek olarak %49'a varan rekürrens oranı ile sonuçlar her zaman yüz güldürücü değildir [2].

Hoer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada herni sebebi ile laparotomi yapılan 2983 hasta retrospektif olarak insizyonel herni açısından incelenmiştir. On yıllık takipte, laparotomi sonrası insizyonel herni gelişme oranı %18,7 olarak bulunmuştur. Tüm insizyonel hernilerin %31,5'i ilk altı aylık sürede görülürken, %54,4'ü operasyon sonrası 12 ay içerisinde, %74,8'i operasyon sonrası 2 yıl içerisinde, %88,9'u operasyon sonrası 5 yıl içerisinde görülmektedir [17].1980'lerden günümüze, yüksek rekürrens oranlarını önlemeye yönelik geliştirilen çok sayıda cerrahi teknik, suture tekniğı, suture materyali ve prostetik materyale rağmen cerrahi tedavi tekniğı konusunda halen bir fikir birliğı sağlanamamıştır [2].

2.1.İnsizyonel Herni Risk Faktörleri

İnsizyonel herni gelişiminde pek çok predispozan faktör mevcuttur [15].

Tablo 2.1.1. İnsizyonel herni gelişiminde predispozan faktörler

İnsizyonel herni gelişiminde predispozan faktörleri [15, 17-19]
İleri yaş
Anemi
Antikoagülan kullanımı
Bening prostat hipertrofisi
Kan transfüzyonu
Kemoterapi
Abdominal aort anevrizması
Sigara kullanımı
Kronik pulmoner hastalık
Diyabet
Erken tekrar operasyon
Acil cerrahi girişim
Cerrahın deneyimi
Enfeksiyon
Sarılık
Böbrek hastalığı
Erkek cinsiyet
Malignite
Malnutrisyon
Obezite
Radyoterapi
Steroid kullanımı
Fasya kapama tekniği
İnsizyon yeri
Postoperatif seroma/ hematoma varlığı
Fasyadaki defektin boyutu

Demografik faktörlerden erkek cinsiyet ve 45 yaş üzeri olma, operasyon öncesinde anemi (hemoglobin < 10g/dl), vücut kitle indeksinin (BMI) 25'in üzerinde olması herni nüksünü artırmaktadır [17].

Obez hastalar yara enfeksiyonu açısından yüksek riske sahiplerdir. Enfeksiyon varlığında insizyonel herni oluşumunda yaklaşık 5 kat artış görülmektedir. Diyabet, steroid kullanımı gibi ek hastalıklar ve özel durumlar

intraabdominal basınç artışına sebep olan kabızlık gibi rahatsızlıklar insizyonel herni rekürrens riskini artırmaktadır [15].

Anevrizmal hastalığı olanlarda kollajen sentez ve depolamada eksiklik var olup insizyonel herni gelişimi 4 kat fazla görülmektedir [15].

Herni defektin boyutu rekürrens açısından önemlidir; defekt boyutu arttıkça nüks oranı artmaktadır. Dört cm nin üzerindeki bir defektte risk 3 kat artmaktadır [15].

Postoperatif katekolamin kullanımı, bozulmuş yara iyileşmesi insizyonel herni oluşumunu ve görülme sıklığını etkileyen diğer önemli faktörlerdir [17].

İnsizyonel herni gelişiminde çeşitli sistemik faktörlerin (yetersiz beslenme, ileri yaş, erkek cinsiyet, ve steroidler ile kronik tedavi vb.) yara iyileşme bozukluğu riski ile ilişkili olmasına rağmen, bu durumlarda klinik sonuçlar korkulandan daha iyi seyreder. Yara enfeksiyonları, abdominal distansiyon ve pulmoner komplikasyonlar gibi önlenemez lokal mekanik faktörlerin daha önemli olduğu ve oluştukları taktirde agresif şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir [18].

Cerrahi teknik, nüks oranlarını belirgin şekilde etkiler [15]. Operasyonda insizyon seçimi, eski insizyonun kullanımı, rekürrensi etkileyen faktörlerdir [17]. Vertikal ya da transvers insizyon açısından rekürrenste anlamlı bir fark yoktur [15]. Paramedian kesiler orta hat kesilere oranla daha az güvenlidir. Orta hat kesiler düzgün kapatıldığında transver kesiler kadar güvenlidir. Periton kapatılması gerekli değildir ancak fasya güvenli bir şekilde kapatılmalıdır [18]. Sürekli ya da tek tek sütür arasında nüks açısından anlamlı fark görülmemiştir [15]. Fasya ayrışması tekniğe uygun kapatma ile azaltılabilir [18].

Açık, sütür ile onarım sonrası rekürrens oranı %31-49 iken bu oran polipropilen yama ile yapılan onarımlarda %0-10 arasında görülmektedir [2]. Yama kullanımı herni nüksünü belirgin şekilde azaltır [15]. Her iki teknik arasında komplikasyon oranları benzer bulunmuştur. Laparoskopik cerrahi ile açık yama kullanılan cerrahi arasında sonuçlar benzer olup güvenli ve konforlu bir yöntem olarak görülmektedir [2].

2.2.İnsizyonel Fıtığın Tedavisi

Geniş karın duvarı defektleri ve insizyonel hernilerin tedavi yönetimi cerrahlar için hala temel sorun olmaya devam etmektedir [20]. Geçmişte bu tür herniler ihmal edilmiş olup, eksik ve yetersiz girişimler sonucunda yüksek oranda başarısız sonuçlar alınmıştır. Cerrahların etkili modern teknikler ile karın duvarı defektlerini kapama konusunda duyarsız olmaları sonucu beklenen başarı oranları tam anlamıyla yakalanamamıştır [19]. Prostetik materyallerin kulanıma girmesi inguinal hernide devrim etkisi yaparken günümüzde insizyonel hernide başarı oranı beklenenin altındadır. Halen 3 cm altındaki hernilerde primer sutureasyonla doku yaklaştırılması ilk tercihtir ancak daha büyük herniler için prostetik materyaller kullanılmalıdır [19].

2.3. İnsizyonel Herni Tedavisinde Prostetik Materyaller

Yaklaşık 50 yıl önce herni onarımında ilk kez gündeme gelen prostetik yama ile onarım artık pek çok ülkede standart hale gelmiş ve primer suture ile onarıma üstünlüğü geniş çevrelerce kabul edilmiştir. Bunun sonucunda kullanılabilir yama çeşitliliğinde hızlı bir artış olmuş ancak beraberinde de doğru yama seçimi ile ilgili zorluklar gündeme gelmiştir [21].

1958 yılına kadar karın duvarı hernileri primer suture ile kapatıldı. Usher 1958 yılında polipropilen yama ile kapama tekniğini yayımladı ve herni onarımında yama kullanımının popülarleşmesi yaklaşık 30 yıl sonra Lichtenstein onarımının yolunu açtı. Şu an dünyada yılda yaklaşık bir milyon yama kullanılmaktadır [22]. Yama kullanımının yararları yıllardır kabul edilmekte ise de son dönemlerde yama kullanımının avantajları kanıta dayalı tıp uygulamaları ile de gösterildi. 2002 yılında Avrupa Birliği ülkeleri araştırmacılarının işbirliği ile 58 randomize kontrollü çalışma incelendi ve yama kullanımının diğer tekniklere üstün olduğu gösterildi. Yama kullanımının özellikle düşük nüks ve düşük postoperatif ağrı konusunda üstün olduğu görüldü [23]. Tüm dünyada yama kullanımı suture ile onarımın yerini aldı [21,24].

2.3.1. Sentetik Olmayan Prostetik Materyaller

Sentetik yama kullanımının sonuçları çok daha iyi olmasına karşın yama materyallerinin istenmeyen ve hasta için morbidite oluşturan özellikleri de vardır. Sentetik materyallerle yaşanan problemler biyolojik materyallerin geliştirilmesi yolunu açmıştır ve yama gelişimindeki son nokta en fizyolojik implantın bulunması olacaktır. Günümüzde kullanılan sentetik olmayan biyolojik materyaller asellüler kolajen matriks, insan dermisi (Alloderm-Lifecell) veya domuz ince bağırsaklarından türetilen submukoza (Surgisis-Cook) gibi materyalleri içerirler. Operasyon süresinde uzama, doku direnci zayıflığı, enfekte ortamda riskli oluşu bu tip biyolojik yamaların kullanımını kısıtlamıştır [21, 25].

2.3.2. Sentetik Protezler(Yamalar)

Yama kullanımındaki asıl mantık çok basittir. Yama skar dokusu oluşumu ile karın duvarını güçlendirir. Bu anlamda en iyi yamanın en güçlü olan ve en fazla fibrosiz yapan yama olması beklenirken bu fibrotik reaksiyon beraberinde ağrı ve hareket kısıtlılığı da getirdi ve bunları en aza indirecek yollara ihtiyaç duyuldu. Bunu yapmak için yama yüzey alanını ve mukavemetini azaltmak gerekli idi. Karın içi basınç ölçümleri yamanın fonksiyonunu bozmadan bunu yapılabileceğini gösterdi. Aslında pek çok yamanın sahip olduğu gerilme gücünün onda birinin maksimum karın basıncına karşı koyma için yeterli olduğu görüldü ve bu da düşük ağırlıklı yama kavramını gündeme getirdi.

İlk kez 1998 yılında kullanılan hafif yamalar (Vypro-Ethicon) ile birlikte hafif yamaların ağır yamalara üstünlüğü yaygın olarak kabul edilmektedir [21]. Yamalar düşük inflamatuvar yanıt oluştururlar bu sebeple de yüksek elastikiyet ve fleksibiliteye sahiptirler. Aynı zamanda büzüşme oranları daha az olduğundan Lichtenstein inguinal herni onarımı sonrası gelişen ağrıda azalma olduğu da gösterilmiştir. Ne yazık ki tüm bu gelişmelere rağmen enfeksiyon, nüks, yapışıklık gibi komplikasyonlar devam etmekte olup daha iyi bir yama arayışı sürmektedir [21, 26].

Tek bir materyalden ideal yama oluşturmanın güç olduğunun kabul edilmesiyle kompozit yamalar geliştirilmiştir. Bunlar en yeni yama dizayn teknikleri

ile birden çok materyel birleştirilerek oluşturulmuştur. Kompozit yamaların asıl avantajları düşük yapışıklık oranları ile karın içi boşlukta kullanılabilir olmalarıdır. Zengin alternatifler olmasına rağmen halen üç temel malzeme olan polipropilen, polyester ve genişletilmiş politetrafloretillen (ePTFE) kullanılmaktadır. Kompozit yamalar temel malzemelerin kombinasyonu ve bunun yanında titanyum, omega 3, poliglecaprone 25, polyvinylidenfluoride ve hyaluronat gibi ek malzemelerin yerleştirilmesi ile oluşturulurlar. Tüm bunlara rağmen henüz dezavantajı olmayan sentetik materyal yoktur [21, 27].

2.3.3. Sentetik Protezlerin Özellikleri

Gerilme kuvveti (Tensile Strength): Karın duvarı gerilimi Laplace kuralı ile hesaplanabilir. Karın duvarı gerilimi karın boşluğu çapı, intraabdominal basınç ve karın duvar kalınlığı ile ilişkilidir (Gerilim = (Çap × Basınç) / (4 × Duvar kalınlığı)).

Sağlıklı yetişkinlerde karın içi basıncı en yüksek değere öksürük ve atlama esnasında ulaşmakta olup bu değer 170mmHg dir. Geniş hernilerin tamirinde kullanılan yama materyalin en az 180mmHg (32N/cm) ye dayanıklı olması istenir. En hafif yamalarda dahi yırtılma dayanıklılığı sınırlarının bu değer iki katı olduğu görülmektedir (Örneğin Vypro yamanın yırtılma basıncı 360 mmHg'dır). Normal yamalarda gereksiz abartılı gerilme kuvveti değerleri (100 N/cm) mevcuttur [21, 28, 29].

Por Genişliği (Pore Size): Gözeneklilik doku reaksiyonunun ana belirleyicisidir. Makrofaj, fibroblast, kan damarları ve kollajen infiltrasyonu için por genişliğinin 75 µm'nin üzerinde olması gerekir. Geniş porlu yamalarda, granülom köprülerinin daha az olduğu ve bu sebeple yumuşak dokunun daha esnek olduğu görülür. Granülomlar yama lifleri etrafında yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluşur. Porların 800 µm'den küçük olması durumunda yama fibrilleri arasında granülom köprüleri oluşacağından esnekliği olmayan sert bir skar dokusu meydana gelir [21, 30, 31].

Ağırlık (Weight): Ağırlık kullanılan polimere ve por genişliğine bağlıdır. Ağır yamalar, kalın polimerler ve düşük por çapı sebebi ile yüksek gerilme kuvvetine sahiptir. Ağırlığı 100 g/m² olan bu materyaller ile daha fazla doku reaksiyonu ve dens

skar dokusu gelişimi görülür. Hafif yamalar, ince polimerler ve 1 mm'lik geniş por çapına sahiptir. Ağırlığı 33 g/m^2 olan bu materyaller daha az yabancı cisim reaksiyonu oluştururlar ve daha esnektirler. Düşük gerilme kuvvetine sahip olmalarına rağmen maksimum karın içi basıncına (170 mmHg) dayanıklıdırlar (Hafif yamaların minimum dayanıklılığı 16 N/cm dir).

Yeni nesil titantum/polipropilen içeren kompozit yamalar daha hafif materyallerdir. Hızlı rejenerasyon etkileri olmasına karşın maksimum dayanıklılığı 12 N/cm olan bu yamaların bazı durumlarda gerilim kuvvetleri yetersiz olabilirler (maksimum dayanıklılık 12 N/cm) [21, 31].

Biyouyumluluk (Biocompatibility): Modern biyomateryaller fiziksel ve kimyasal olarak inerttir. Bunlar immunojen ve toksik olmayan stabil materyallerdir. Buna rağmen biyolojik değillerdir. Yamanın kendi varlığı yabancı cisim reaksiyonunu tetikler. Yabancı cisim reaksiyonu inflamasyon fibrozis, kalsifikasyon, tromboz ve granülom oluşumunu içerir.

Yabancı maddenin türü ne olursa olsun yabancı cisim reaksiyonu tek tiptir; reaksiyonun şiddetini materyalin miktarı etkiler. Por boyutu materyalin miktarını ve yabancı madde reaksiyonu şiddetini etkilediğinden biyouyumluluğu açısından belirleyici faktör olmaktadır. Yukarıda açıklandığı gibi küçük porlu yamalarla sert skar oluşumundan kaçınmak için geniş porlular tercih edilmelidir.

Yamaların aynı zamanda kolajen bileşimini değiştirdiği de görülmektedir. Normal yara iyileşmesinde ilk olarak oluşan immatur Tip III kolajen daha güçlü olan Tip I kolajen ile yer değiştirir. Yama gibi yabancı cisim varlığında bu süreç gecikir. Sonuç olarak Tip I/Tip III oranı daha da düşer ve bununla birlikte mekanik dayanıklılıkta azalma olur. Bu etki yamanın türünden bağımsızdır, ancak mikroporlu yamalarda belirtilen kollajen miktarı daha fazladır [21, 22, 29, 31].

Elastisite(Elasticity): Karın duvarının normal elastisitesi 32 N/cm'de yaklaşık %38 dir. Düşük ağırlıklı yamaların elastisitesi 16 N/cm'de %20-35 dir. Yüksek ağırlıklı yamalarda elastisite 16 N/cm'de %4-16 dır [21, 29].

Örgü: Yama lifleri monoflaman, multiflaman ya da karışık olabilir. Multiflaman lifli yamalar daha yüksek enfeksiyon riskine sahiptir [21].

Kısalma (Shrinkage): Yama lifleri etrafında skar dokusu oluşumu sonrası yamada çekme olur. Skar dokusu oluşumu ile yaklaşık %60 küçülür. Küçük porlu yüksek ağırlıklı yamalarda kısalma daha belirgindir. Bu kısalma Prolen için %75-94, PTFE için %40-50, Vyrpo II için %29, Ultrapro için %5'tir.

Tablo 2.3.3.1 Prostetik Materyallerin Özelliklerine Göre Sınıflandırılması [21]

Yama tipleri	Materyal	Por genişliği	Emilebilirlik	Ağırlık
Multifilament				
Vicryl (Ethicon)	Poliglaktin	Küçük 0.4 mm	Evet, tamamiyle (60–90 gün)	Orta ağırlıkta 56 g/m ²
Dexon (Syneture) Safil (B-Baun)	Poliglikolik asit	Orta 0.75mm	Evet tamamiyle (60–90 gün)	
Multifilament ve monofilament				
Marlex (BARD) 3D Max (BARD) Polysoft (BARD) Prolene (Ethicon) Surgipro (Autosuture) Prolite (Atrium) Trelex (Meadox) Atrium (Atrium) Premilene (B-Braun) Serapren (smooth) Parietene (Covidien)	Polipropilen	Küçük ve orta 0.8 mm	Hayır	Yüksek ağırlıkta 80–100 g/m ²
Parietene Light (Covidien) Optilene (B-Baun)		Geniş 1.0–3.6 mm		Hafif/orta ağırlıkta 36–48g/m ²
Multiflament				
Mersilene (Ethicon)	Poliester	Geniş 1–2 mm	Hayır	Orta ağırlıkta ~40 g/m ²
Kaplamalı				
Goretex (Gore)	ePTFE	Çok küçük 3 µm	Hayır	Yüksek ağırlıkta

Tablo 2.3.3.2. Kompozit Yamaların Özelliklerine Göre Sınıflandırılması (Karın İçi Kullanım İçin)[21]

Yama tipi	Materyal	Por genişliği	Emilebilirlik	Ağırlık
Multiflaman				
Vypro Vypro II (Ethicon)	Polipropilen PG910	Geniş > 3 mm	Kısmen (42 gün)	Düşük ağırlıklı 25 & 30 g/m ²
Gortex Dual Yama & Dual Yama Plus (Gore)	ePTFE	Çok küçük 22 µm	Hayır	Yüksek ağırlıkta
Parietex (Covidien)	Poliester/ kolajen	Geniş > 3 mm	Kısmen (20 gün)	Orta ağırlıkta 75 g/m ²
Monoflaman				
Composix EX Dulex (BARD)	Polipropilen ePTFE	Orta 0.8 mm	Hayır	Düşük ağırlıkta
Proceed (Ethicon)	Polipropilen selüloz (ORC)	Geniş	Kısmen (< 30 gün)	Düşük ağırlıklı 45 g/m ²
Dynayama IPOM (FEG Textiltechnik)	Polipropilen PVDF	Geniş 1–2 mm	Kısmen	Orta ağırlıkta 60 g/m ²
Sepayama (Genzyme)	Polipropilen	Geniş 1–2 mm	Kısmen (< 30 gün)	Yüksek ağırlıkta 102 g/m ²
Ultrapro (Ethicon)	Polipropilen	Geniş > 3 mm	Kısmen (< 140 gün)	Düşük ağırlıkta 28 g/m ²
Ti-yama (GfE)	Polipropilen titanium	Geniş > 1 mm	Hayır	Düşük & ekstra düşük ağırlıkta 16-35 g/m ²
C-Qur (Atrium)	Polipropilen Omega 3Medium	Geniş > 1 mm	Kısmen (~120 gün)	Orta ağırlıkta 50 g/m ²

Tablo 2.3.3.3. Prostetik Materyallerin Yoğunluklarına Göre Sınıflandırılması [32]

Sınıflama	Yoğunluk
Yüksek ağırlıklı (Heavy weight)	>80 g / m ²
Orta ağırlıklı (Medium weight)	50–80 g/ m ²
Düşük ağırlıklı (Light weight)	35–50 g/ m ²
Çok düşük ağırlıklı (Ultralight)	<35 g/ m ²

Adım 1997’de yamaları ilk kez por çaplarına göre dört tip olarak sınıflandırmıştır[33].

Tablo 2.3.3.4 Prostetik Materyallerin Por Çaplarına Göre Yamaların Sınıflandırılması[33]

Sınıflama	Yama Özelliği	Materyal	Yorum
Tip I	Por çapı 75 µ’den daha geniş tamamen makroporöz protezlerdir	Prolen, Marlex ve Atrium gibi	Geniş porlar nedeniyle makrofaj, fibroblast, kan damarları ve kollajen liflerinin porlara doğru girmesine izin verirler
Tip II	Por çapı 10 µ’den daha küçük tamamen mikroporöz protezlerdir.	Gorotex ve Dualyama gibi	
Tip III	Multifilaman ve mikropor komponentleri olan makroporöz protezlerdir.	Teflon, Mersilene, Surgipro, Mycro Yama gibi	
Tip IV	Submikrotik boyutta porları olan protezlerdir.	Silastik, Cellgard	Tip I materyalleri ile kombine edilerek intraabdominal olarak uygulandıklarında yapışıklık gelişimini önleyebilirler

2.3.4. Yama Materyallerde Aranılan Özellikler

Gelişen komplikasyonların sıklığı ve nüks olguların görülmesi araştırmacıları yeni materyaller geliştirmeye yönlendirmektedir. İdeal yama materyalinin hangisi olduğu konusunda henüz fikir birliği yoktur.

İdeal bir yamada bulunması gereken özellikleri şu şekilde sıralanabilir [34, 35].

1. Doku sıvıları ile fiziksel olarak etkileşmemeli
2. Kimyasal olarak inert olmalı
3. İnflamasyon veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalı
4. Karsinojenik olmamalı
5. Alerji veya hipersensitiviteye yol açmamalı
6. Mekanik gerilmeye dayanıklı olmalı
7. İstenilen formlarda üretilebilmeli
8. Steril edilebilmeli
9. Enfeksiyonlara dirençli olmalı
10. Visseral yüzeye yapışıklığı önleyen bir bariyer olmalı

11. Kolaylıkla tespit edilebilen, güçlü, kalıcı onarım sağlayan, daha az skar oluşumu ile birlikte daha fazla otolog doku oluşumunu sağlar özellikte olmalı [34, 35].

2.3.5. Yamaya Bağlı Komplikeasyonlar

Yama materyallerinin kullanımı ile ilgili olarak bugüne kadar literatürde çok sayıda komplikasyon bildirilmiştir. Bunların en önemlileri [36];

- Yara enfeksiyonu
- İntraabdominal organ erezyonu

- Kronik sinüsler
- Enterokütan fistül
- Barsak obstrüksiyonu ve malnütrisyon
- Yamanın katlanıp buruşması
- Yamanın atılması
- Herni nüksü olarak sıralanabilir.

Komplikasyonların çoğu yama temel özelliklerinin biyolojik yansımasıdır. Cerrah hangi yamayı hangi durum için tercih edeceğine iyi karar vermelidir. Örneğin ePTFE yapışıklık riski ön planda olan hastada iyi bir tercihtir ancak enfeksiyon riski açısından dezavantajlıdır. Bunun aksine polipropilen yamalar dayanıklı, düşük enfeksiyon riskine sahiptir ancak yüksek yapışıklık riski mevcut olup esnek değildir [21].

Enfeksiyon: Operasyondan uzun yıllar sonrada ortaya çıkabilmesi ve yama yerinden almadan tedavisinin zor olması sebebi ile yama enfeksiyonu korkulan bir komplikasyondur. Yama enfeksiyonu riski %0,1-3 arasındadır, bu oran parastomal herni gibi enfekte alanlarda daha da yüksektir [21].

Yaygın olarak kullanılmasına karşın antibiyotik profilaksisinin enfeksiyon gelişimini önlemede etkinliği hala tartışmalıdır. Buna rağmen antiseptik emdirilen yamalarla enfeksiyon riskini azaltabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur. Enfeksiyon riski esas olarak yamanın yapısı ile ilişkilidir. Örneğin mikroporlu yamalar (ePTFE) enfeksiyon açısından en riskli olanlardır çünkü makrofaj ve nötrofiller 10 µm'den küçük porlardan geçemez, bu durum 1µm den küçük olan bakterilerin hayatta kalması için avantaj sağlar. Benzer problem multifilaman yamalar içinde geçerlidir. Enfeksiyon açısından en düşük riskli yamalar monofilaman ve 75µm üzerinde por genişliği olanlardır [21, 37, 38].

Yapışıklık: Laparoskopik intraperitoneal yama yerleştirilmesinin popüler olması yamaya bağlı karın içi yapışıklık konusunda artan endişelere yol açmıştır. Yapışıklık herhangi bir travma sonrası oluşan fibrin eksudadan gelişir. Fibrinolitik

sistem fibrini ortadan kaldırına kadar geçici yapışıklık oluşur [21, 39, 40]. İskemi, yabancı cisim reaksiyonu gibi olumsuz etkenlerin dahil olması ile fibrin ortadan kaldırma işlemi başarısız olursa kalıcı yapışıklık oluşur. Bağırsağa temas eden bütün yamalar yapışıklık oluşturur ancak yapışıklığın miktarı por genişliği, yama örgü yapısı, temas yüzeyi ile ilişkilidir. Ağır yamalar karın duvarını güçlendirmede etkindir, ancak beraberinde dens yapışıklıklara yola açar [21]. Mikroporlu ePTFE yamalarda ise yapışıklık riski çok düşük olup karın duvarını güçlendirmede etkinlikleri daha zayıftır. Kompozit yamalar bu iki özelliği bir arada sunma imkanı sağlamaktadır [21, 39, 40].

Rekürrens: Yama kullanımı herni nüksünü dramatik olarak %16-67'den %1-32'ye kadar azaltmıştır. Yamalarda nüks hemen her zaman yamanın kenar sınırından olur. Bu da yetersiz fiksasyon ya da yamada kullanım sonrası oluşan büzüşmeyi küçümsemekle olur. Yamanın türünün nüksü bir miktar etkilediği yönünde kanıtlar mevcuttur. Düşük ağırlıklı yamalar esnek olmalarına karşın nüks açısından daha risklidir. Operasyon sonrası seroma, enfeksiyon, hematoma nüks için risk faktörüdür.

Nükslerin üçte ikisi ilk 3 yıl içerisinde olmaktadır. Bu da tek başına teknik yetersizliğin açıklayıcı olmadığını beraberinde defektif kollajen sentezinin de etkili olabileceğini göstermektedir. Yamaların yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaları Tip I ve Tip III kollajen oranlarını, fibroblast yerleşimini etkiler. Bu orandaki değişim dayanma kuvvetini, mekanik stabiliteyi etkileyerek nükste artma riskine sebep olabilir [21, 29, 41].

Ağrı: Yama kullanımında gerilimsiz onarım sonucu suture onarımına oranla kronik ağrı riski daha azdır. Ancak yama kullanımı sonrası ağrı oluşumu ciddi bir komplikasyondur. Akut postoperatif ağrı ile kullanılan yama türü arasında ilişki oldukça zayıftır. Erken postoperatif ağrılar operasyon esnasında oluşan sinir hasarı sonucudur. Yabancı cisim reaksiyonu sonrası oluşan ağrı yaklaşık bir yıl sonra başlar. Kronik ağrı sinir lifinin yama granülomu içerisinde kalması sonucu oluşur. Küçük porlu olanlarda yabancı cisim reaksiyonu daha fazla ve kronik ağrı oluşum riski daha yüksektir [21, 42, 43].

Yamanın bozulması: Yamanın bozulması nadir olmakla birlikte genellikle polyester yamalarda görülür. Hidrolize bağlı kırılma sonucu mekanik güç kaybı oluşur. Küçük porlu yamalarda kalsifikasyona bağlı da bozulma görülebilir [21, 44].

Seroma: Seroma yama türlerinin tamamında görülebilir ancak geniş porlularda daha azdır [21].

2.4. İnsizyonel Herni ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi vücudun bozulan bütünlüğünün kollajenden yapılmış nedbe dokusu ile yeniden sağlanma sürecidir. Yara iyileşmesi ile yaralı dokunun yapı ve fonksiyonu tekrar yerine konmaya çalışılır. İyileşme yaranın oluşum anıyla başlayıp yıllarca devam edebilen bir süreçtir [45]. Yara iyileşme mekanizmaları hakkındaki detaylı bilgiler ile iyileşmeyi etkilemek, enfeksiyon, yetersiz iyileşme ve aşırı onarım gibi sorunlar ile mücadele etmek mümkün hale gelir.

Tablo 2.4.1.Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler [46]

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyon• Ödem• Mekanik hasar• İskemi/nekrotik doku• Topikal ajanlar• İyonize radyasyon• Düşük oksijen basıncı• Yabancı cisimler	<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Beslenme• Travma• Metabolik hastalıklar• İmmün süpresyon• Bağ doku hastalığı• Sigara

2.4.1. Yara İyileşmesinin Aşamaları

Yara iyileşmesi hücresel olay ve biyokimyasal aktiviteleri içeren iç içe geçmiş ve devam eden üç ayrı süreçte incelenir;

- Hemostaz ve inflamasyon
- Proliferasyon
- Matürasyon ve remodelling

Tüm yaralar doku bütünlüğünü tekrar sağlayabilmek için hücresel ve biyokimyasal olayları içeren bu süreçten geçer [45, 46].

2.4.1.1.Hemostaz ve proliferasyon

Yaralanmadan hemen sonraki süreç hemostazla başlar. İlk olarak katekolaminlerin salınımı ile vazokonstriksiyon meydana gelip aktif kanama durdurulmaya çalışılır. Bu süreç yaklaşık 5-10 dakika sürer [47, 48]. Yaralanma sonrası subendotelyal kollajenin trombositlerle teması sonrası trombositler kümeleşir, degranüle olurlar ve koagülasyon süreci başlar [46]. Trombositlerin kollajenle teması ve önceden ortamda bulunan trombin, fibronektin, trombositlerin alfa granüllerinden platelet kaynaklı büyüme faktörü (platelet derived growth factor: PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta: TGF- β), trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor: PAF), fibronektin ve serotonin salgılanmasına neden olur [45, 46]. Trombositler ayrıca interlekin-1(IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılar [45]. Trombositler, pıhtılaşma faktörleri salgılayarak tromboplastinden trombini oluşturur. Trombin de fibrinojenden fibrini oluşturarak inflamatuvar hücreler ve fibroblastların ileri göçü için bir ağ ortaya koyar [48-50]. Bu esnada mast hücrelerinden bradikinin, serotonin ve histamin salınımı olur [49]. Pıhtı oluşumu ile kanama durduktan sonra endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin, endotelyal büyüme faktörü ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir [45].

Trombosit kaynaklı TNF- α , TGF- β , IL-1, ve bakterilerin lizisi ile ortaya çıkan lipopolisakkaritlerin aktive ettiği kompleman sistemi (özellikle C5a), inflamatuvar

hücrelerin yara bölgesine migrasyonunu başlatır [47, 48]. Yaralanma sonrası hücrel inflamasyon belirli bir sırayı izler. Yara bölgesine ilk polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler gelir. Travmayı takiben 6. saatte görülürler, 24-48 saatte en üst düzeye ulaşır [45, 46]. Primer görevi bakteri ve doku debrisini fagositozu olmakla beraber, bu hücreler inflamasyonun erken safhasında sitokin sentezinden, özellikle anjiogenez ve kollajen sentezinde etkili olan TNF- α üretiminden sorumludurlar [46, 50].

Yaraya ikinci olarak gelen hücre grubu makrofajlardır. Başarılı bir iyileşme için temel hücrelerdir [46]. Yaralanmanın 2-3. gününde bölgede görülmeye başlar, iyileşmenin sonuna kadar bölgede kalırlar [51]. Asıl işlevleri fagositoz olan makrofajların, yara debridmanı, matriks sentezi, hücre proliferasyonu, anjiogenez gibi önemli fonksiyonları vardır [46, 48].

Makrofajların en önemli fonksiyonu diğer hücrelerin sitokinler, büyüme faktörleri gibi medyatörler aracılığı ile, veya direkt olarak hücre içi etkileşimler ve hücrelerarası yapışıklık molekülleri (ICAM) ile aktivasyonu ve toplanmasıdır. Aktive makrofajlar lenfositleri aktifleştirir [48, 49].

Lenfositler, yaralanmanın 5-7. günlerinde görülmeye başlarlar. Yara iyileşmesinde gerekli oldukları bilinmekle birlikte etkileri tam olarak anlaşılammıştır [46]. Monositlerle beraber yara bölgesine gelirler ve yine monositler tarafından aktive edilirler. Aktif lenfositler proliferasyon olarak TNF- α , INF- α , GM-CSF, IL (1-8) gibi lenfokinleri üretirken, fibroblastların kollajen sentezi üzerine azaltıcı etki yaparlar [46, 48, 52].

2.4.1.2. Proliferasyon

Doku devamlılığının inşa edildiği bu dönem kabaca 4-12 günler arasında yer alır [46]. Bu fazda fibroblast, epitelyum ve endotel hücreleri etkindir [45]. Bu evrede, yara gerilim gücünde belirgin bir artış olur [47]. Trombositler ve aktive makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonundan sorumludur [49-51].

Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelirken, endotelyal hücreler yara kenarındaki sağlam venüllerden ve anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden

ortaya çıkar [50, 52]. Fibrin matriks yenilenecek granülasyon dokusuna dönüşür. Hemostaz sonucu matriksin ilk bileşeni fibrin iken, inflamasyonun neden olduğu damar permeabilite artışı sonunda plazma bileşenlerinin transüdayonu ile glikozamin ve proteoglikanlar fibrinin yerini alırlar [48, 52].

Proliferasyon evresinde ödem ve inflamasyon geriler [47]. Fibroblastlar, bağ dokusunu oluşturmak üzere kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikanları sentezler [48]. Elastin, doku genişlemesi ve kontraksiyonu için gerekli bir proteindir. Bu protein, gastrointestinal sistemde submukoza tabakasının Tip I kollajenle beraber önemli bir bileşenidir [47]. Fibronektin, hücre ile matriks yapışıklığını kontrol eder. Laminin, hücrelerin Tip IV kollajen ve heparan sülfatla bağlanmasına yardım eder [48, 52]. Fibroblastların esas ürünü olan kollajen, ek olarak düz kas ve epitelyal hücreler tarafından da sentezlenir [49]. Yara iyileşmesinin ana proteindir [53].

Kollajenin %14'ü, elastinin ise %2'sini hidrokspolin oluşturur [48, 52]. Kollajen lifleri yaşlandıkça çapraz kovalent bağlarla kararlı hale gelir. Kollajen fibriller arasındaki bağlar yaranın gerilim kuvvetini belirler [49]. İyileşen yaralarda Tip III kollajen sentezlenir ve kollajenin başlangıç formu olarak depolanır [48, 51, 52].

2.4.1.3. Maturasyon ve Remodelling

Yara matürasyonu ve romedeling'i fibroblastik aşamada başlar ve daha önce sentez edilmiş olan kollajenin tekrar düzenlemesiyle karakterizedir [46]. Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesi ile yeniden yapılanma evresi başlar [49]. Proliferasyon fazından yeniden yapılanma fazına geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Yara iyileşmesinin bu en uzun evresi bir yıla kadar sürebilir [46]. İnflamatuvar hücreler kademeli olarak azalırken, kollajen yapım ve yıkımı arasında denge oluşur. Kollajen birikimi yaranmadan 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır, remodeling fazında kollajen sentezi ve yıkımı devam eder ancak miktarı değişmez [45, 48, 52]. Fibroblastlar ve makrofajlar kaybolur [45].

Yaralarda güç kazanımı yara insizyonunun dikilmesi ile başlar dördüncü günden itibaren kollajen liflerinin yarada görülmesiyle belirgin olarak artar [51]. Gerilme kuvveti 1 hafta sonra yaranmamış cildin %3'üne, 3 hafta sonra %20'sine,

3 ay sonra %80'ine ulaşır ancak daha fazla artmaz. Fibroblastlar, myofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonu sağlar. Birkaç ay içinde Tip III kollajenin yerini Tip I kollajen olarak, kollajen remodellingi gerçekleşir [47, 50-52]. Kollajen yapımı yanında yıkımının da normal iyileşme sürecinde gerçekleşmesi gerekir [51]. Bunun için, matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynar [50, 52]. Matürasyon ve yeniden şekillenme sırasında gerilme kontraksiyondan fazla olursa iyileşen yaralar aşırı gerilebilir. Bu olay şişman hastalardaki karın yaralarında herni gelişme eğilimini açıklar. Eğer yaralar pasif olarak gerildiğinde travmaya uğrarsa kontraksiyon veya güçsüzlük uzun süreli olup sorunlara yol açabilir. Yeniden şekillenme (remodelling) ile birlikte de olsa iyileşmenin net sonucu nedbe gelişimidir. Kırk ikinci günden sonra yaranın ölçülebilir kollajen miktarında hiçbir artış olmamasına rağmen nedbe dokusu en azından iki yıl daha güç kazanmaya devam eder [47, 49, 51, 52].

2.4.2. Cerrahi Sonrası Peritoneal Onarım

Paryetal peritonda bir defekt olduğunda epitelizasyon; yavaş yavaş sınırlandırılan cilt yaralarının epidermolizasyonundan farklı, eş zamanlı olarak tüm yüzey epitelizasyonu ile olur. Yara kenarındaki mezotelyal hücrelerin çoğalması ve göçü rejeneratif süreçte küçük bir rol oynar. Yeni mezotelyal hücreler, yaranın merkezinde gelişinceye kadar rejeneratif dönemde majör rol oynamazlar [54].

Araştırmacılar arasında, mezotelyal tabakanın rejenerasyonu hakkında fikirbirliğine varılması zaman almıştır [55]. Ellis ve ark. ile Hubbard ve ark. Paryetal periton olgularında iyileşmenin 5-6 günde olduğunu rapor etmişlerdir [56, 57]. 2x2 cm ve 0,5x0,5 cm'lik peritoneal defektlerin her ikisinde de, yaralanmadan 3 gün sonra peritoneal defekt tamamen mezotelyum tabakası ile kaplanmıştır [56]. Eskeland, paryetal peritonun mezotelyal tabakasının rejenerasyonunu 8. güne kadar tamamlamadığını gösterirken; Glucksman, visceral mezotelyumun terminal ileumu kaplayarak 5 gün içinde iyileştirdiğini rapor etmiştir [58, 59]. Raftery ratlardaki paryetal peritonun 8 gün içinde iyileştiğini doğrulamıştır [60].

2.4.2.1. Mezotelyal Rejenerasyon

Yaralanmadan 12 saat sonra, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), fibrin ağlarına bağlandığı görülmektedir. Yaralanmadan 24-36 saat sonra, yaranın yüzeysel

bölümündeki hücre sayısı önemli ölçüde artmaktadır. Bu artan hücrelerin çoğunluğu makrofajların infiltrasyonu sayesinde. Makrofajlar yara yüzeyindeki fibrin çıkıntılarının filamentleri ile içi içedir. Yara tabanı nispeten aselüler kalmıştır [54, 60, 61].

İkinci günde, yara yüzeyinin çoğunluğunu fibrin iskelesi tarafından desteklenen tek kat makrofaj katmanı ile kaplanmaktadır. Yara yüzeyinde iki ek hücre tipi de görülür: birisi yara tabanında az sayıda hücreler olarak da görünen primitif mezenşimal hücrelere benzeyen hücreler, diğeri tight junction ve desmozomlarla birbirine bağlanan mezotelyal hücre adacıklarıdır [54, 60, 61].

Yaralanmadan 3 gün sonra yara yüzeyinde primitif mezenşimal hücre sayısının artmasına rağmen makrofajlar hala en yaygın hücre tipidir. Yara tabanı dağınık mezenşimal hücre ve proliferatif fibroblast içerir. Üç gün sonra yara yüzeyindeki ve daha derin katlardaki hücreler primitif mezenşimal hücrelere benzemektedir [54, 60, 61].

Dördüncü günde, primitif mezenşimal hücrelere veya proliferatif fibroblastlara benzeyen yara yüzeyindeki hücreler birbiri ile temas halindedir. Bazı bölgelerde iyileşme, yara yüzeyinde tight junction ve desmozomlarla birbirine bağlı tek katlı mezotelyal tabaka oluşması ile 5 günde tamamlanır. Bu aşamada, karaciğer kapsülünün bazal membranı olmasına rağmen, çekum veya visseral peritonun mezotelyal hücrelerinin bazal membranı yoktur. Böylece, paryetal peritonun iyileşmesi bazal membranla ilişkili olmasına karşın, visseral peritonda bazal membran olmadığından bu ilişki yoktur [54, 60, 61].

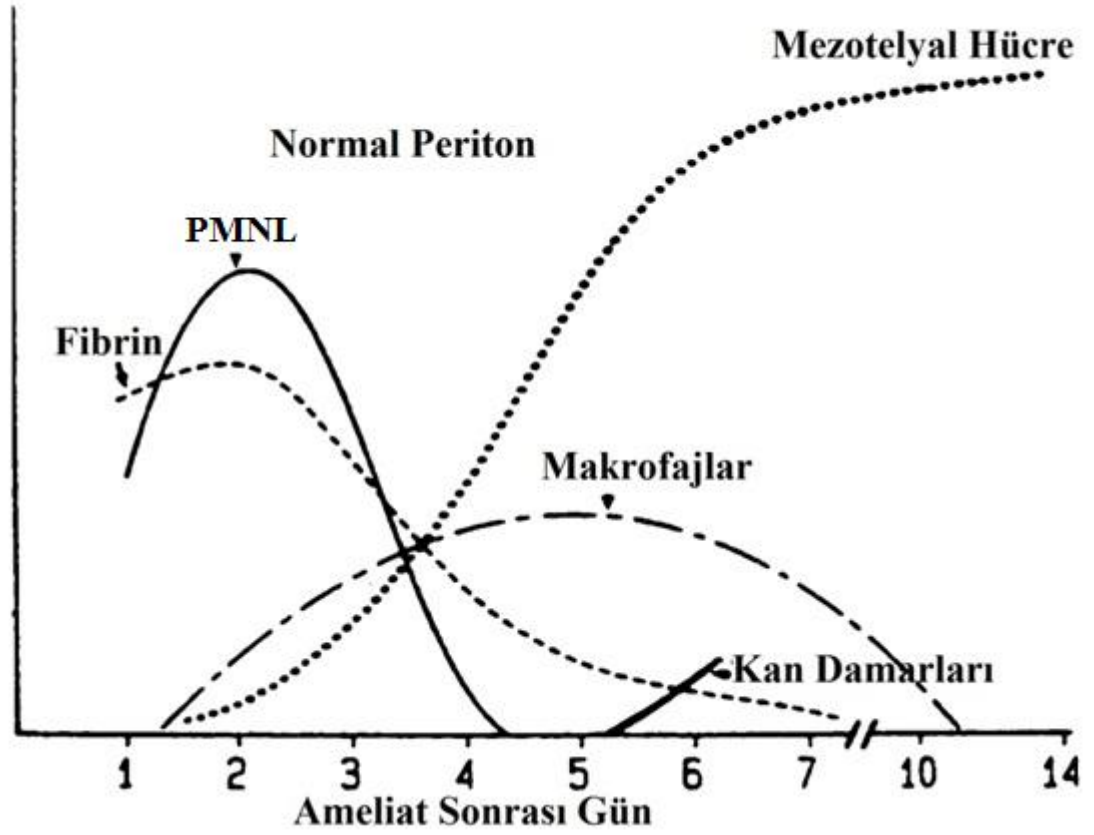
Beş ve altıncı günlerde, yara yüzeyini mezotelyal hücreler kaplarken, makrofajların sayısı oldukça azalır. Cerrahiden 7 gün sonraki görünüm, çekum ve paryetal peritonu kaplayan mezotelyal hücrelerin altında sürekli olmayan bazal membranın olması dışında, 6. günde benzemektedir. Sekizinci günde, mezotelyal hücreler, tüm yara yüzeyi boyunca devamlı bir tabaka oluşturur. Devamlı bazal membran üzerinde duran tek katlı mezotelyal hücreler 10. günde görülmeye başlar. Yara tabanındaki hücreler arasında kollajen demetleri oluşmaya başlar [54, 60, 61].

2.4.2.2. Visseral ve Paryetal Periton

Visseral peritonun iyileşmesi paryetal peritonun iyileşmesinden farklılık gösterir [55, 61]. Işık mikroskopisi göstermiştir ki; karaciğer, çekum ya da paryetal peritona göre 1 gün erken yeni mezotelyal hücrelerle kaplanır [54, 60]. Karaciğeri kaplayan mezotelyal hücrelerin altındaki sürekli olmayan bazal membran 5. günde oluşur. Buna karşın, paryetal periton veya çekumdaki mezotelyal hücreler altında bazal membran cerrahiden 7 gün sonrasına kadar dahi oluşmaz. Raftery, karaciğerin, mezotelyal hücrelerin gelişimi için, paryetal ya da çekuma göre yüksek gerilim yapan sıkı bir substrat sağladığını kabul eder. Yaralanmanın beşinci gününde paryetal ve visseral periton onarımı arasındaki farklılık belirginleşir. Paryetal peritondaki yara yüzeyinde, tight junctionlarla birbirine bağlı, proliferatif fibroblastlara benzeyen, çok sayıda mikrovillusler içeren hücreler görülür. Visseral periton yaralarının üzerinde, tight junctionlarla veya desmozomlarla bağlı devamlı mezotelyal hücre tabakası bulunur. Bu aşamada karaciğeri kaplayan mezotelyal hücreler altında bazal membran olmasına rağmen, bunlarda çatlaklar oluşur. Bazal membran, yeni visseral peritonun mezotelyal hücreleri altında bulunabilirken, paryetal peritonda bulunmaz [54, 55, 60, 61].

Yaralanmadan 7 gün sonra, devamlı mezotelyal tabaka, visseral ve paryetal peritonun her ikisinin yüzeyini kaplar. Bazal membran çoğu bölgede mezotelyal hücrelerin altında bulunur fakat hala boşluklar görülebilir. Fibroblastlar tarafından forme olan bazal membranda, yoğun kollajen demetler görülür. Sekizinci günde, peritonun her iki tipindeki mezotelyal hücreler altındaki bazal membran devamlılık gösterir [54].

Peritonun iyileşmesi öncelikle hasarlı tarafın re-epitelizasyonu ile başlar. Yaralanan periton yüzeyi, cerrahi yaralanmadan 5-7 gün sonra re-epitelize olur. Yara yüzeyinin altında, kollajen ve diğer bağ dokuların remodellingi 1 ay devam eder [54].



Tablo 2.4.2.1. Matür ratlarda periton yaralanmasının reepitelizasyonunda, hücresel elemanların ve fibrin depozisyonunun değişimi. PMNL: Polimorfonükleer Lökosit [54].

2.5. Karın İçi Yapışıklıklar

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklık halen cerrahide halen çözilememiş temel bir problemdir. Dembrowski'nin 1889'da ilk yapışıklık çalışmasından günümüze kadar bu alanda pek çok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte literatürde bu yapışıklıklarla ilgili ne formal bir tanım ne de şiddetini değerlendirebilecek objektif bir sınıflama yapılabilmıştır. Çalışma bulguları genellikle tanı, tedavi ve yapışıklıkların önlenmesine yönelik kılavuzların oluşturulması konusunda yetersizdir [62, 63].

2.5.1. Karın İçi Yapışıklık Tipi

Karın içi yapışıklık konjenital ya da kazanılmış olabilir. Konjenital yapışıklıklar karın boşluğunda fizyolojik organogenezis sırasında (sigmoid kolonun sol pelvik duvara yapışıklığı gibi) ya da anormal embriyonel gelişim sonucu oluşurlar. Genellikle asemptomatik olup tesadüfen tanı konur.

Cerrahi girişim yapılmamış hastalarda endometriozis, peritonit, radyoterapi, uzun süreli peritoneal diyalize bağılı sonradan kazanılmış yapışıklıklar görülebilmektedir [62].

Abdominopelvik cerrahi girişim sonrası yapışıklık gelişme olasılığı %50-%100 oranındadır. Yapışıklık gelişimi yara iyileşmesini etkileyen pek çok faktörle ilişkilidir [62].

Cerrahi sonrası karın içi yapışıklıkların %80'inde omental yapışıklık, %50'sinde ince barsak yapışıklığı görülmektedir. Jinekolojik adneksiyal cerrahi sonrası %90 ovaryan yapışıklık görülmektedir. Bu durum over epitelinin oldukça hassas oluşu ve diğere peritoneal yüzeylere komşuluğu ile açıklanmıştır [62].

Tablo 2.5.1.1. Cerrahi Sonrası Yapışıklık Oluşumunu Etkileyen Faktörler [62]

Yapışıklık oluşumunu etkileyen faktörler [62]
Operasyonun karmaşıklığı
Peritoneal travmanın büyüklüğü
Yandaş hastalık (diabet gibi)
Kötü beslenme
Karın içine yabancı cisim yerleştirilmesi (yama gibi)
Doku nekrozu ile aşırı pıhtılaşma
Bakteriyal enfeksiyon varlığı
Laparaskopi :
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek basınçlı insuflasyon ile kapiller dolaşımda azalmaya bağlı dehidratasyon• Kuru gaza bağlı dehidratasyon• CO₂ kullanımına bağlı mezotelyal hipoksi• Isı ve ışığa bağlı dehidratasyon
Laparotomi:
<ul style="list-style-type: none">• Yabancı maddeye maruz kalma (eldiven pudrası gibi)• Kuru batın örtüsü kullanımına bağlı mezotelyal dehidratasyon ve abrazyon

2.5.2. Karın İçi Yapışıklıkta Tanı

Karın içi yapışıklıklar genellikle ameliyat esnasında tanı alır. Dikkatli öykü alınması başka hiçbir görüntüleme yöntemi ya da tetkike gerek duymadan tanı

koymada yeterli olabilir. Bunun yanında yapışıklığı göstermede yüksek çözünürlüklü USG ve Cine MRI kullanılabilir ancak klinik pratikte rutinde yeri yoktur [64].

2.5.3. Karın İçi Yapışıklık Komplikasyonları

Karın içi yapışıklıklar sonrası komplikasyonlar operasyondan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Hastalarda gaz sancısı, barsak hareketlerinde düzensizlik, kronik karın ağrısı, sindirim bozukluğu, bağırsak tıkanıklığı ile gibi semptomlar vardır. Operasyon sonrası yapışıklıklar tüm barsak tıkanıklıklarının %40'ından sorumludur: konjenital ya da inflamatuvar yapışıklıklar genellikle asemptomatiktir. Kalın barsak stenozu genellikle malignite kaynaklı olup nadiren yapışıklığa bağlıdır fakat ince barsak tıkanıklıklarının %65-%75'i yapışıklık kaynaklıdır. Özellikle geniş peritoneal inzisyonu içeren kolektomi cerrahi sonrası ilk yılda %11 kümülatif yapışıklık riski taşır; bu oran takip eden 10 yıl içerisinde %30'a çıkmaktadır [62, 65].

Yapışıklık sekonder kadın infertilitesi sebeplerinin %15-%20'sinden sorumludur. Paraovaryan peritübal yapışıklık foliküler sıkışmaya ve fallop tüplerinde mekanik blokaja sebep olur. Bu durum oosit transportunu sınırlar ve ektopik gebelik riskini artırır [66].

Kronik alt abdomen ağrısı yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkiler. Laparoskopilerin %30-50'sine ve histerektomilerin %5'ine endikasyon oluşturur. Bir çalışmada ameliyat geçiren kadın hastaların %40'ında kronik alt kadran ağrısının yapışıklığa bağlı olduğu görülmüştür [62].

Yapışıklığa bağlı tekrar operasyon gereksinimi uzun anestezi süresi, kan kaybı, omentum yaralanması, mesane, damar, üreter ve barsak yaralanması gibi pek çok riski beraberinde getirir [62].

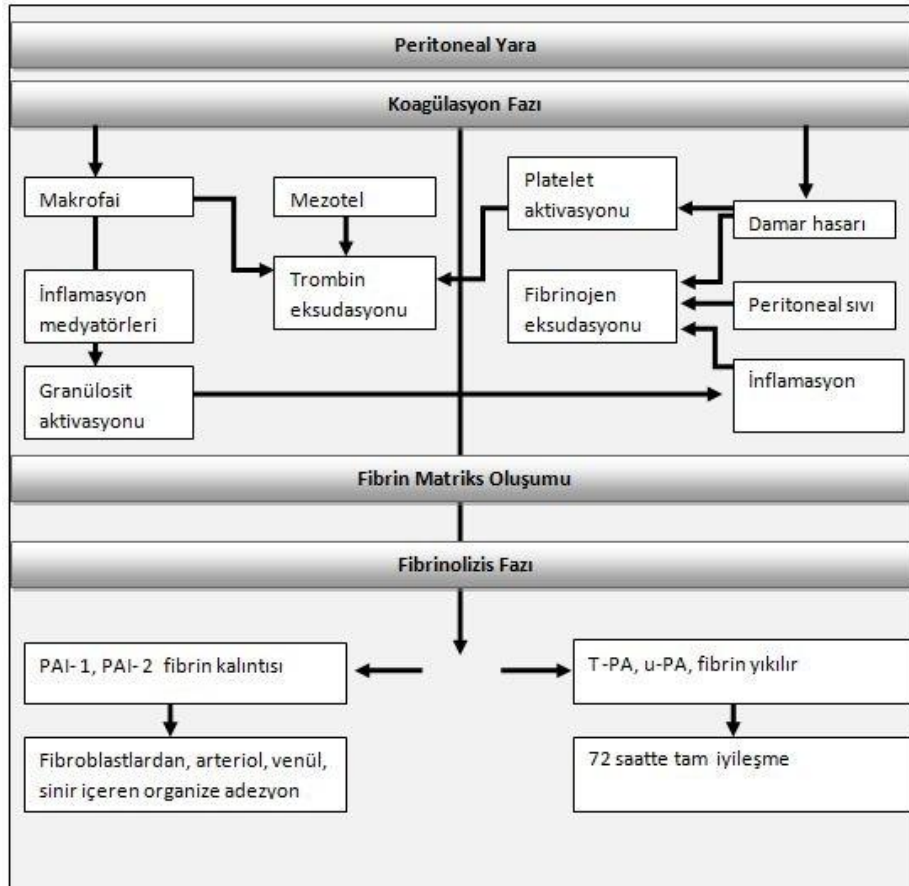
2.5.4. Karın İçi Yapışıklık Patogenezi

Mezotelyal dokuda hasara yol açan herhangi bir cerrahi travma ya da bakterial inflamasyon sonrası gelişen anormal peritoneal iyileşme formasyonu ile karın içi yapışıklık oluşabilmektedir [67]. Periton hasarlanması sonucunda kapiller kanama ve vasküler geçirgenlikte artma ile fibrinojen eksudasyonu oluşmakta fibrin

ve fibronektine dönüşmektedir. Bunu takip eden 72 saat içerisinde mezotel hücreler yenilenip endojen fibrinolitik aktivite ile fibrin depositler yıkılmaktadır [62].

Peritoneal fibrinolitik kapasitedeki patolojik azalma yapışıklık oluşumunda kilit rol oynamaktadır [68]. Travma, lokal kan akımında azalma, hipoksi, bakteriyal enfeksiyon gibi sebeplerle fibrinolitik sistem antagonistlerinin sentezinde artma görülmektedir. Fibrinolitik sistemde yetersizlik sonrası kalıcı fibrin matris sonraki süreçte sinir, arteriol, venül içeren kalıcı bağ dokuya dönüşmektedir [62].

Tablo 2.5.4.1. Peritoneal Yara İyileşmesi [62]



2.5.5. Postoperatif Yapışıklıkların Önlenmesi

Tablo 2.5.5.1. Yapışıklığı azaltmak için genel stratejiler ve pratik ipuçları

Yapışıklığı azaltmak için genel stratejiler ve pratik ipuçları [62]
<ul style="list-style-type: none">• Mikroinvazif ve doku koruyucu cerrahi teknikler tercih edilmeli.• Operasyon süresi, ısı ve ışık en aza indirilmeli.• Gereksiz temas ve koagülasyon sebebi ile oluşacak peritoneal travmadan kaçınılmalı.• Yama, dikiş malzemesi gibi yabancı materyaller sınırlı kullanılmalı.• Mezotelyal yüzeylerde dehidratasyonu en aza indirmek için nemlendirilmiş karın örtüsü ve zaman zaman salin solüsyonu kullanılmalı.• Karın boşluğu oluşan kan ürünlerinin uzaklaştırılması için yıkanmalı.• İnfeksiyon riskini azaltmak için steril çalışma koşulları sağlanmalı, uygun antibiyotik kullanılmalı.• Laparotomi: pudrasız ve lateks eldiven tercih edilmeli.• Laparoskopi: uygun gaz basıncında nemlendirilmiş ve ısıtılmış gaz kullanılmalı.• Yüksek riskli hastalarda: bariyer tekniği ya da peritoneal yıkama uygun bir açıklama sonrası kullanılmalı

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

önce nekroz oluşturmadan hemostaz uygulanmalı, karın salin yada ringer solüsyonu ile yıkanmalıdır.

Laparoskopi laparotomiye oranla yapışıklık açısından daha az risklidir. Laparoskopide daha az periton hasarının olması, daha az karın içi kontaminasyonun olması ile ilişkilendirilmektedir [62]. Ayrıca postoperatif enfeksiyon sıklığında azlık ve pnömoperitonyumun hemorajide hemostatik etkileri diğer avantajlarından. Daha uzun ameliyat süresi, yüksek basınçlı insuflasyonun mezotelyal hasarlanma riski laparoskopinin dezavantajlarıdır. Bu risk ısıtılmış ve nemli gaz kullanımı ile azaltılabilir [62, 69]. Yapışıklık gelişimi açısından doğal açıklıklar yoluyla minimal invazif yaklaşım (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery; NOTES) laparoskopi ve laparotominin her ikisinden de üstün görülmektedir [62, 70].

Mezotelyal defektin yeri ve boyutundan bağımsız yüksek riskli hastalarda yapışıklık azaltıcı yardımcı madde ve yöntemler kullanılabilir. Laparoskopi için nemlendirilmiş ve ısıtılmış gazlar, medikal ajanlar, kolloid ve kristaloid solüsyonlar, yüzey ayırıcılar (peritoneal mekanik bariyer oluşturan sıvılar) yaygın olarak kullanılan yardımcı elemanlardır [62].

2.5.6. Postoperatif Yapışıklıkların Önlenmesinde Diğer Yöntemler

İlaç tedavisinde sistemik ya da lokal, antiinflamatuvar, antibiyotik, fibrinolitik solüsyonlar denenmiştir. Ayrıca peritoneal yüzey bariyeri olarak kolloidler ve kristaloid solüsyonlar tek başına ya da kortikosteroid veya heparin ile kombine kullanılmıştır. Ancak, mevcut çalışmaların sınırlı sayıda olması, kullanılan materyallerden beklenen net etkin sonuç alınamaması nedeniyle, bu kanıtların dikkatli bir şekilde yorumlanmasına ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [62, 71].

Yüzde 4'lük glukoz polimer icodextrin intraoperatif abdominal kavitede, peritoneal yüzeylerde yapışıklık önlemek için kullanılmaktadır. Osmotik aktivitesi ile böbrekler yoluyla elimine edilinceye kadar yaklaşık 3-4 gün periton yüzeylerin birbirine temasını önlemektedir. Randomize çift kör klinik çalışma ile icodextrin'in cerrahi sonrası yapışıklığı azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Icodextrin ve ringer laktatın yapışıklık insidansı, yapışıklık boyutu, yapışıklık şiddeti açısından karşılaştırılmasında icodextrin daha avantajlı bulunmuştur. Hasta takibinde klinik

iyileşme oranı icodextrin kullanılanlarda %49, ringer laktat kullanılanlarda %38 olarak tespit edilmiştir. Avrupa verileri icodextrin'i kullanımı kolay ve hasta açısından güvenli olarak değerlendirmektedir. Septik ve inflamatuvar durumlar, anastomoz yetmezliği, komplikasyonları tariflenmiştir [62, 72, 73].

Hyalüronik asitin çapraz bağlı esterleri visköz jel oluşturmaktadır. Abdominopelvik cerrahi sonrası travmatize peritoneal yüzeylere uygulanarak iyileşme sürecinde onları ayrı tutmaya yardımcı olmaktadır. Hyalüronik asitin etkinliği üzerine az sayıda çalışma vardır. Randomize çok merkezli bir çalışmada, 52 hastalık bir grupta hyalüronik asit jel uygulanması ile laparoskopik myom enüklasyonu sonrası yapışıklık oluşumunun azaldığı görülmüştür. Tedavi sonrası bu hastaların %62'sinde, jel uygulanmayanların %41'inde yapışıklık görülmemiştir. İlk ve sonraki operasyonlar arasında jel uygulanan hastalarda karın içi yapışıklık şiddeti anlamlı olarak düşük bulunmuştur (0.3 ± 0.9 vs. 0.8 ± 1.0 , $p < 0.05$). Ayrıca Pellicano ve arkadaşları öncesinde infertil olan kadınlarda laparoskopik myom enükleasyonu sonra 12 ay takipte jel kullanılanlarda gebelik oranında %38.8'den %78.8'e artış tespit etmişlerdir [62, 74, 75].

Karboksümetil selüloz (CMC) ve polietilen oksit (PEO) jel benzeri, emilebilir, yapışıklıkları azaltmak için kullanılan, peritoneal yüzey bariyeri materyalleridir. Bir randomize çalışmada 37 yüksek riskli hastaya endometriosis sebebi ile yapılan laparoskopik ablasyon işlemi esnasında CMC/PEO bariyer kullanılmıştır. Laparoskopiyi takiben yapışıklık azaltıcı etki belirlemek için American Fertility Society score (AFS skoru) kullanılmış; bu skorlamaya göre CMC/PEO kullanılanlarda skorda 8.4 ± 3 'ten 6.2 ± 2 ye bir azalma olurken, kontrol grubunda 10 ± 2.5 ' ten 14 ± 3 'e artış olduğu görülmüştür [62, 71, 76].

Hyalüronik asitten ve CMC oluşan bir membran (Oxiplex/AP Gel -FzioMed) yaklaşık 7 gün süreyle peritoneal yüzeyleri ayırabilir. Frajil membran yapıda olması sebebi ile laparotomide kullanılmaktadır [62]. Bu gibi membranların intraabdominal yapışıklıklar üzerine etkisi myom enüklasyonu ve kolektomi yapılan hasta grubunda randomize bir dizi çalışmada incelenmiştir. Ahmad ve arkadaşları, Diamond ve arkadaşları pozitif veriler tespit etmişler ancak istatistiki açıdan eksikler olduğunu belirtmektedirler. Membran bariyer kullanılan kolektomi ve ileal poş yapılan

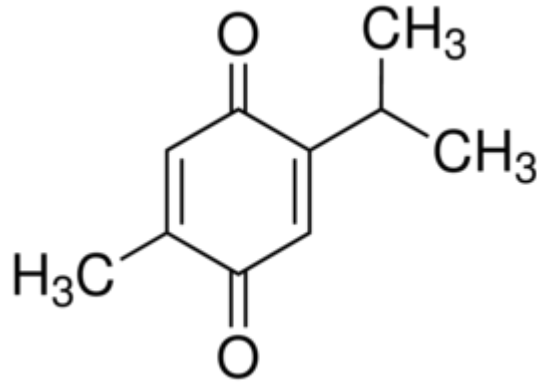
hastaların laparoskopiden 8-12 hafta sonra %51'inde yapışıklığa rastlanmadı. Bu oran kontrol grubunda %6 idi. Fazio ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada membran uygulaması yapışıklığa bağlı ince barsak tıkanıklığının %1,6 mutlak, %47 relatif olarak azaltmakta olduğunu raporlamıştır. Membranın anastomoz üzerine uygulanması halinde anastomoz yetmezliği riskini arttırdığı belirtilmektedir [62, 71, 77, 78].

Diğer bir bariyer sistemi sprej olarak kullanılabilen polietilenglikol'dür. Serozal hasarlı bölgeye sprej şeklinde uygulanır ve 7-14 gün süre ile bariyer oluşturur. Erken pilot klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş ancak henüz kapsamlı çalışmalarla bu veriler doğrulanmamıştır [62].

Okside rejenere selüloz dikkatli bir hemostaz sonrası serozal hasarlı bölgeye bir emilebilir membran bariyer olarak uygulanabilir. Rezorbe olana kadar yaklaşık 4 hafta yüzeyler arası bariyer etki sağlar. Ahmad ve arkadaşları bir Cochraine analiz sonrası jinekolojik okside rejenere selülozun laparotomi ve laparoskopi sonrası pelvik yapışıklıkta azalmaya yol açtığı sonucuna varmıştır [62, 79].

2.6 Timokinon

Nigella sativa tohumları ve bu tohumlardan elde edilen yağ bin yıllardır baharat ve gıda alanında tüketilmektedir. NS tohumu yağı ve tohum bileşenleri geleneksel tıpta potansiyel medikal özelliği ile dikkat çekmektedir. Timokinon NS tohumlarının uçucu yağından elde edilen ve etkinliği en yüksek olduğu düşünülen bileşenidir [7]. Nigella sativa ve TQ pek çok çalışmaya dahil edilmiş ve etki çeşitliliği ile araştırmacıların dikkatini çekmiştir.



Şekil 2.6.1. TQ'un kimyasal yapısı [80]

2.6.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Farelerdeki pentilenetrazol (PTZ) modelinde NS uçucu yağının antikonvülsan etkisi araştırılmıştır. Majör bir antiepileptik olan valproat da kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Her iki madde de, PTZ grubuna kıyasla, farenin beyin dokusundaki oksidatif etkiden kaynaklanan zedelenmeyi azaltmıştır. Ayrıca NS uçucu yağının valproata kıyasla PTZ'nin yol açtığı nöbetleri önlemede daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Nigella sativa yağı antiepileptogenik özellikler de göstermiştir [81].

Yapılan başka bir çalışmada NS tohumlarının majör bileşiği olan TQ'un nöbet başlangıcını geciktirdiği ve miyoklonik nöbetleri azalttığı görülmüştür. Timokinonun petit mal epilepside antikonvülsan etkinliği gösterilmiştir [82].

2.6.2. Ülser Önleyici Etki

Sıçanlar üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada etanol ile oluşturulan gastrik mukozal hasar üzerine Nigella sativa ve timokinonun etkileri araştırılmıştır. Etanol uygulanmadan bir saat önce NS 500 mg/kg ve TQ 10 mg/kg gavaj yolu ile verilmiştir. Nigella sativa ve TQ'un her ikisinin de alkolün zararlı etkilerine karşı gastrik mukozayı koruduğu ve ülser iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, NS ve TQ'un akut alkol bağlı hasarlı gastrik mukozayı koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu mide koruyucu etki antiperoksidatif, antioksidan ve antihistaminik etkileri nedeniyle olabilir [83].

Bir başka çalışmada farelerde iskemi/reperfüzyon ile indüklenerek gastrik lezyon oluşturularak; NS uçucu yağı 2.5 ve 5 ml/kg. veya timokinon 5, 20, 50 ve 100 mg/kg dozlarda gavaj yoluyla verilmiştir. Sonuçlar hem NS uçucu yağı hem de TQ mide mukozasındaki redoks durumunun korunması ile bağlantılı olarak mide koruyucu etkiye sahip olduğunu işaret etmektedir[84].

2.6.3. Antibakteriyel Etki

Nigella sativa'nın dietileter ekstresi, Gram pozitif bakteri olan *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif bakteriler olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon göstermiştir. Buna ek olarak, NS'nin eter ekstresinin birçok antibiyotik ile sinerjik ve additif antibakteriyel etkisi vardır. Nigella sativa'nın eter ekstresi, *V. cholera*, *E. coli* ile *Shigella dysenteriae*' nin tüm türleri dahil ilaca dirençli bakteriler için daha etkili bulunmuştur [7].

Başka bir çalışmada NS tohumlarının dietileter ile hazırlanmış ekstresi 25-400 µg dozda disklerle emdirilerek, çeşitli bakterilerin olduğu kültür ortamında denenmiştir gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus aureus*, gram negatif bakteri olarak ise *Pseudomonas aureginosa*, *Escherichia coli*, patojen maya olarak da *Candida albicans* alınmıştır. Ekstrenin streptomisin ve gentamisin ile sinerjik etki gösterdiği, spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisiklin, kloramfenikol, nalidiksik asit, ampisilin, linkomisin ve sülfometaksozol-trimetoprim ile ise additif etki gösterdiği görülmüştür. Bu ekstrenin farelerde enfeksiyonlu bölgeye enjekte edildiğinde veya stafilokokal enfeksiyonlarda subkutan olarak uygulandığında, bakteri etkilerini ortadan kaldırmada tamamen olmasa da kısmen etkili olduğu saptanmıştır [85].

2.6.4. Tümör Önleyici Etki

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

Bir araştırmada, NS tohum yağının fibro sarkoma hücresinin fibrinolitik potansiyelinin modulasyonu ile bu yağın tümör önleyici etkinliği incelenmiştir. Nigella sativa yağı doku tipi plasminojen aktivatör (t-PA), ürokinaz tipi plasminojen aktivatör (u-PA) ve plasminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-I)'i konsantrasyona bağlı olarak inhibe etmiştir. Bu çalışma ile ayrıca NS yağının laboratuvardaki insan fibrosarkoma hücrelerinde (HT1080) fibrinolitik potansiyeli in-vitro azalttığı; tümör invazyonu ve metastazını bu mekanizma ile inhibe edebileceği saptanmıştır [86].

Benzoapiren (BP)'in dört hafta boyunca, haftada iki kez 1 mg dozda oral yolla uygulanmasıyla, farelerde TQ'un, BP'nin neden olduğu mide tümörleri üzerinde etki tarzı araştırılmıştır. Benzoapiren uygulanmasından bir hafta öncesine kadar, uygulama esnasında ve uygulamadan itibaren deneyin sonuna kadar TQ'un içme suyu ile verildiği hayvan grubunda, BP'nin tek başına verildiği gruba kıyasla tümör gelişiminin belirgin olarak baskılandığı gözlenmiştir. Timokinon, BP'nin neden olduğu tümör insidansını yaklaşık % 70 oranında inhibe etmiştir. Eldeki veriler TQ'nun, farelerde BP ile oluşturulmuş mide tümörlerine karşı güçlü bir kemoprotektif ajan olabileceğini göstermektedir [87].

2.6.5. Antidiyabetik Etki

Streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmada Nigella sativa tohumlarıyla tedavinin (0.20 ml/ kg, 30 gün; i.p.) yüksek serum glukozunu düşürdüğü, düşük serum insülin konsantrasyonunu arttırdığı ve pankreatik β hücrelerinin parsiyel rejenerasyonunu ve proliferasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir [88].

Streptozotosin ve nikotinamid verilmiş farelerde NS yağının olası insulintropik özellikleri araştırılmıştır. Nigella sativa yağı ile ağızdan tedaviye, diyabet oluşumundan 4 hafta sonra başlamıştır. Serumdaki insülin ölçülmüştür insülin önleyici monoklonal antikor kullanılarak insülin işaretlenmiştir. Dört hafta süre ile NS yağı ile tedavi yapıldıktan sonra serum insülin seviyesinde belirgin artışla birlikte kan glikoz seviyesinde belirgin düşüş gözlemlenmiştir [14].

2.6.6. İmmunomodülatör Etki

Nigella sativa tohumlarının immünomodülatör etkisi incelenmiş, hem NS yağının hem de TQ'un T hücrelerine ve immün cevaba aracılık eden killer hücrelerinin artışı sağlayarak önemli oranda immünomodülatör etki yaptığı saptanmıştır [7].

2.6.7. Antiinflatuar Etki

NS tohumlarından elde edilen yağın ve TQ' un ince tabaka kromatografisi ile gaz kromatografisi çalışılmıştır. Bu bileşikler membran lipid peroksidasyonu ve eikasonoidlerin (prostaglandin, lökotrien, tromboksan A2) oluşumunda inhibitör etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu yağ ile saf TQ'un ikisi birden ratlarda araşidonik asitten hareketle siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz yollarını inhibe ederken peritoneal lökositleri stimule etmektedirler. Doza bağlı olarak da TxB2 (Tromboxan) ve LTB4 (Lökotrien B4)'ün oluşumunu da inhibe etmektedirler. Timokinon lipid peroksidasyonunda ve eikasonoid oluşumu inhibisyonunda çok etkilidir, ancak NS tohumu yağı TQ'a göre çok daha fazla inhibe edici özelliktedir. Bu yağ, farmakolojik özellik bakımından romatizmada ve inflamasyonun azaltılması gereken durumlarda etkili olabilir [7, 89].

2.6.8. Analjezik Etki

Nigella sativa yağı ve onun majör bileşeni olan timokinonun antihiperalezik etkileri farelerde incelenmiştir. Farelere oral yoldan 50 mg/kg, 400mg/kg nigella sativa yağı verilmiş ve hot-plate testi, tail-flick testi, asetik asit kaynaklı acı testi, erken faz formolin testleri uygulanmıştır. Farelerde doz bağımlı olarak hiperalezik yanıtın azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada farelere timokinon 2.5-10 mg/kg, oral ve 1-6 mg/kg intraperitoneal yolla verilmiştir. Formolin testine göre timokinonun ağrıyı yalnızca erken fazda değil geç fazda baskıladığı görülmüştür. Aynı sonuçlar hot-plate testi, tail-flick testinde de alınmıştır [90]. Sonuçlar NS yağı ve TQ antihiperalezik etkinliğinin supraspinal mu(1) ve kapa opioid reseptör subgruplarının indirekt aktivasyonu yolu ile olduğunu göstermektedir [90].

2.6.9. Antiviral Etki

Murin cytomegalivirus (MCMV) model olarak kullanılarak NS tohum yağının antiviral etkisi araştırılmıştır. Viral yüklenme ve NK hücrelerinin doğal immunitesi ile bağışıklık incelenmiştir. Murin cytomegalivirus enfeksiyonunlu farelerin peritonu içine verilen NS yağının enfeksiyonun 3.gününde dalak ve karaciğerdeki virüs kümelerini inhibe ettiği gözlenmiştir [91].

2.6.10. Antihiperlipidemik Etki

Timokinonun doksarubisin (DOX) tarafından indüklenen hiperlipidemik nefropatideki etkisi farelerde araştırılmıştır. DOX'un 6 mg/kg dozda i.v. olarak enjekte edilmesi hipoalbuminemi, hipoproteinemi, serumda üre artışı, hiperlipidemi, idrarda yüksek protein atılımı, albuminüri ve N-asetil-β-Dglikozaminidaz ile bağlantılı nefrotik sendromlar meydana getirmiştir. Ayrıca trigliserid, total kolesterol ve lipid peroksitlerde de önemli artış olmuştur. Farelerin DOX verilmeden önce 5 gün süre ile ve DOX verildikten sonraki içme suyu ile birlikte verilen TQ ile tedavisi (günde 10 mg/kg) sonucu serumdaki üre, total trigliserit, ve total kolesterolün belirgin olarak düştüğü saptanmıştır [92].

2.6.11. Hepatoprotektif Etki

Nigella sativa uçucu ve sabit yağının hepatoprotektif etkisi CCl₄ ile indüklenen modelde incelenmiştir. Karaciğerin histopatolojik incelenmesi sonucu belirgin bir hepatoprotektif etki saptanmıştır [93].

Deneysel başka bir çalışmada ise farelere (20 µl/kg) CCl₄ enjekte edilmiştir. 24 saat sonra serum alanin transferaz aktivitesinde artışı ile karakterize karaciğer hasarı oluşmasına sebep olmuştur. TQ'un tek doz (100 mg/ g) oral yolla uygulanması sonucu, CCl₄'ün hepatotoksik etkilerine karşı belirgin bir iyileştirici ve koruyucu etkisi olduğu görülmüştür [94].

2.6.12. Antioksidan Etki

Oksidan bileşikler ve aşırı oksitleyici stresin sebep olduğu serbest radikal üretiminin artması veya vücuttaki süpürme kabiliyetinin azalması nedeniyle,

oksidatif hasar oluşur. Serbest radikaller olan O_2 , OH^- ve NO^- elektriksel olarak yüklü olup, hücre membranı içinden geçerek hücrelere saldırarak vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girer ve yıkım oluşturur. İn-vitro araştırmalar, NS tohum ekstresinin yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik etkisini önlemektedir. Eritrositleri lipit peroksidasyonuna, protein denaturasyonuna, H_2O_2 'nin sebep olduğu artan ozmotik kırılabilirliğe karşı korumaktadır. Nigella sativa tohum ekstresi laringeal karsinoma hücrelerinde lipopolisakkarid (LPS) veya kortisol tarafından indüklenen apoptosisi engellemektedir [91].

2.6.13. Antihistaminik Etki

Nigellon, TQ'un karbonil polimeridir. Bu polimerin çok daha az toksik ve aynı zamanda TQ'un farmakolojik özelliklerinin çoğuna sahip olduğu iddia edilmektedir. Rat peritoneal hücreleri üzerinde yürütülen in-vitro çalışmalarda, Nigellon' un histamin salınımının inhibe edilmesinde çok etkili olduğu gösterilmiştir. Etkisinin intraselüler kalsiyum seviyesinin düşüşü sayesinde olduğu gözlenmiştir [95].

2.6.14. Antihelmintik Etki

Schistosomiasis mansoni enfeksiyonlu farelerin Nigella sativa yağı ile tedavisi karaciğerdeki Schistosomiasis mansoni kurtçuklarının sayısında azalma sağlamış ve bu duruma hem karaciğerdeki ve hem de bağırsaklardaki yumurta miktarında azalma eşlik etmiştir. Ayrıca Nigella sativa yağı, schistosomiasis'in tedavisinde tercih edilen ilaç olan praziquantal ile additif etkiler göstermiştir [96, 97].

2.6.15. Antihipertansif Etki

Nigella sativa tohumlarının dikolorometan ekstresinin spontan hipertansiyonlu farelerde hipotansif etkisi araştırılmıştır. Farelere 0.6 ml/kg/gün dozda 15 gün süre ile oral olarak NS ekstresi verilmiştir. İdrar sıklığını %16 artırırken, Cl^- , Na^+ , K^+ ve ürenin idrarla atılması da arttığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak arter kan basıncında %22 oranında düşüş saptanmıştır. Sonuç olarak NS tohumları ekstresi verilen spontan hipertansif ratlarda gözlemlenen hipotansif etkinin kısmen diüretik özelliğinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir [98].

Nigella sativa tohumlarından elde edilen uçucu yağın ve bunun en önemli bileşeni olan timokinonun üretilen anestezili ratlarda arter kan basıncı ve kalp üzerinde etkileri araştırılmış ve sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Uçucu yağın 4-32 µl/kg dozda ve TQ'un 0.2-1.6 mg/kg doz aralığında verilmesi sonucu, arter kan basıncı ve kalp hızı doza bağımlı bir şekilde düşmüştür. Timokinonuda içeriğinde bulunduran uçucu yağ kuvvetli antihipertansif ajan olarak değerlendirilmiştir [99].

2.6.16. Antifungal Etki

Nigella sativa tohumunun ve etkili bileşiği TQ'un antifungal etkisi *Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *Epidormophyton floccosum* ve *Microsporum canis*'e karşı test edilmiştir. Bu sonuçlar antifungal bir ilaç kaynağı olarak NS'nin kullanılabilmesini göstermiştir [13].

2.4.17. Toksisitesi

Nigella sativa tohum sabit yağının toksisitesi fareler üzerinde araştırılarak, muhtemel biyokimyasal, hematolojik ve hispatolojik değişimler incelenmiştir. Farelere ağızdan ve periton içine tek doz halinde verilerek saptanan letal doz 50 (LD₅₀) değerleri sırasıyla ile 28.8 ml/kg ve 2.06 ml/kg olarak bulunmuştur. 12 hafta süre ile 2 ml/kg vücut ağırlığı günlük doz ile işlem yapılan farelerde aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve gama glutamiltransferaz'ı kapsayan temel hepatik enzim seviyelerindeki değişimler ile histopatolojik değişimler kronik toksisite açısından incelenmiştir. Serum kolesterol, trigliserit ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve platelet sayısı kontrol değerlerine kıyasla belirgin olarak azalırken, hematokrit ve hemoglobin seviyeleri belirgin olarak artmıştır. Kontrol hayvanlarına kıyasla vücut ağırlığının artışında yavaşlama da gözlemlenmiştir. Yüksek LD₅₀ değerleri, temel hepatik enzimlerin istikrarı ve organ bütünlüğü ile kanıtlanan NS sabit yağının düşük toksisitesi, NS sabit yağının tedavi amaçları yönünden emniyeti konusunda geniş bir sınırı işaret etmektedir. Hemoglobin metabolizmasındaki değişimler ile lökosit ve platelet sayısındaki düşüşler de göz ardı edilmemelidir [100].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen (Proje No:2012/72) bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu'nun 24.02.2011 tarih ve 11/195 sayılı onayı ile Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.Denekler

Çalışmada ağırlıkları 260-280 gram arasında değişen 36 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm ratlara, deneysel hayvanlar laboratuvarında % 30-70 nem, oda sıcaklığı ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortam sağlanarak deneysel öncesi 1 hafta boyunca bakıldı. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile "ad libitum" beslendi. Ratlar randomize olarak kontrol grubu, polilaktik asit (PLA) grubu ve Timokinon grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

3.2.Yamaların Hazırlanması

Çalışmada yama materyali olarak polipropilen yama (Proyama[®], Surgial IOC, Rue Marengo, Saint Etienne, France) kullanıldı. Polipropilen yamalar 25mm x 25mm boyutlarda hazırlandı. Polilaktik asit (PLA) ve timokinon (Santa Cruz Biotechnology, California, U.S.A.) ile kaplamaları Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı tarafında yapıldı. Çözücü olarak metilen klorürün kullanıldığı 240 mg/ml konsantrasyonda polilaktik asit içeren çözelti (PLA çözeltisi) ve bu içeriğe ek olarak 100 mg/ml konsantrasyonda TQ içeren ikinci çözelti (PLA+TQ çözeltisi) hazırlandı. 25 mm x 25 mm ölçülerinde hazırlanmış olan polipropilen yamalar çözeltilere daldırıldı ve optimizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen 1 dakikalık temas süresi kadar bekletildi. Temas süresinin ardından tozdan arındırılmış kapalı kaplarda hava ile kurutulan yama yapılarının yüzeylerinde çözücü buharlaşması sonucu ince bir biyouyumlu ve biyobozunabilir polimerik film kaplaması içeren PLA kaplı yama (PLA çözeltisine daldırılmış polipropilen yama) ve bu filmin içerisinde homojen dağılımda TQ içeren TQ kaplı yamalar (TQ ihtiva eden PLA çözeltisine daldırılmış polipropilen yama) elde edildi. Hazırlanan TQ kaplı yamalar ve PLA kaplı yamalar, naif yamalar ile birlikte etilen oksit ile sterilizasyona tabi tutuldu.

Örnek gruplarından 1. grup “kontrol grubu” (sadece polipropilen yama); 2. grup “PLA grubu” (PLA çözeltisine daldırılmış polipropilen yama); 3. grup “PLA-TQ grubu” (TQ içeren PLA çözeltisine daldırılmış polipropilen yama) olarak adlandırıldı.

Çözücünün tamamen buharlaşması sonucu yüzey değişiklikleri taramalı elektron mikroskopisi ve durağan damla temas açısı ölçümleri ile karakterize edildi. Yüzeydeki kimyasal bileşim ise Enerji Ayrıştırıcı X Işınları Spektroskopisi (EDX) ve ultraviyole spektroskopi ile analiz edildi. Yapıların biyoyumluluğu da ISO 10993-5 standardına uygun olarak indirekt sitotoksisite testi ile incelendi.

3.3. Endirekt Sitotoksisite Testleri

3.3.1.Hücrelerin Hazırlanması

Sitotoksisite testleri Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi. Tek tabakalı fare fibroblast L929 hücre hattı (Türkiye Şap Enstitüsü), %10 FBS (BIOCHROM, Almanya) ile desteklenmiş DMEM (Sigma-Aldrich, USA) besi yeri ile kültür edildi. Kültür ortamına %1’lik L-glutamin (Invitrogen, ABD) ve 100 birim/ml penisilin-streptomisin (Invitrogen, ABD) de eklendi. 37°C’de ve %5’lik CO₂ ile beslenen hücre ortamı her 3 günde bir yenilendi. Hücre popülasyonu %80’e geldiğinde 1 mM EDTA çözeltisi içeren %0,25’lik tripsin (Invitrogen, ABD) ile toplanan hücreler hemositometre ile sayıldıktan sonra indirekt sitotoksisite testlerinde kullanılmak amacıyla saklandı.

3.3.2. Endirekt Sitotoksisite

Çalışmada kullanılan yama malzemesi, modifiye edilmemiş (PP yama) , polilaktikasit ile kaplanmış (PLA yama) ve polilaktikasit çözeltisi içerisine timokinon emdirilmiş (PLA-TQ yama) örnek grupları şeklinde hücre sitotoksisiteleri ISO 10993-5 indirekt sitotoksisite standardına uygun olarak gerçekleştirildi ve MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi uygulandı. MTT yöntemiyle bir hücre topluluğundaki canlı hücrelerin oranı kolorimetrik yöntemle kantitatif olarak saptanabilmektedir. Bu yöntem sağlam hücrelerde mitokondrinin MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu

reaksiyon fragil bir mitokondrial enzim olan süksinat dehidrogenaz enziminin aktivitesine bağımlıdır. Tetrazolium halkasının parçalanması sonucu soluk sarı renkli MTT boyası koyu mavi-mor formazan ürününe dönüşmektedir. Sonuç olarak canlı ve mitokondri fonksiyonu bozulmamış hücreler mor renkte boyanmakta, ölü ya da mitokondri fonksiyonu bozulmuş hücreler boyanmamaktadır. Bu yöntem hücrelerin MTT boyasıyla inkübasyonu, prensipite reaksiyon ürününün çözünür hale getirilmesi ve reaksiyon ürününün kolorimetrik olarak ölçümü basamaklarından oluşmaktadır.

Örnek grupları 72 saat boyunca hücre besiyerinde etüvde inkübe edilmiş ve sonrasında bu besi yeri 1 gece öncesinden 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 2×10^5 hücre/ml konsantrasyonda ekimi yapılmış hücreler ile etkileştirilmiş ve 25 µl MTT boyası eklenmiştir. Dört saat daha karanlık ortamda inkübe edilen hücreler sonrasında isoproneal. HCl kullanılarak parçalanmış ve elde canlı hücrelerin mitokondrielerindeki mavi formazan kristalleri çözülerek kolorimetrik analiz ultraviyole spektroskopisinde analiz edilmiştir [101].

3.4. Islanabilirlik Çalışmaları

Çalışmada kullanılan örneklerin yüzey karakterizasyonunda diğer bir parametre olarak yüzey ıslanabilirliği incelendi. Durağan damla temas açısı yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada, her örnek grubunda plakaların yüzeylerinden rastgele sekiz damla ile Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nde analiz yapıldı (Krüss, DSA 100, Contact Angle Analyzer).

3.5. Enerji Ayrıştırıcı X Işınları Spektroskopisi (EDX) ile Yüzeydeki Kimyasal Bileşimin İncelenmesi

Çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan yamaların kimyasal bileşim tayini amacı ile Enerji Ayrıştırıcı X Işınları Spektroskopisi (EDX) (Quanta 200 FEG, FEI Instruments, ABD) kullanıldı. Bu inceleme Bilkent Ulusal Nanoteknoloji Merkezi'nde yapıldı.

3.6. Ultraviyole Spektroskopisi İle Timokinon Miktarı Tayini

Hacettepe Üniversitesi Nanoeknoloji Anabilim Dalı'nda yüklenen TQ miktarı tayini ultraviyole spektroskopisi (UV Mini 1240, Shimadzu, Japonya) ile yapıldı.

İlaç yüklenmiş yamalar pH 7.4 olan fosfat tamponlarında 37°C'de 3 gün bekletildikten bu sıvılardan örnekler alınıp ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi cihazında absorbanları ölçüldü ve bilinen konsantrasyonlara karşılık çizilen kalibrasyon eğrisine karşın elde edilen grafiğin denklemine yerleştirildi.

3.7. Yamaların Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi (SEM)

Polipropilen yama örnekleri Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Laboratuvarları (KUBTAL) elektron mikroskopik inceleme ünitesinde incelendi. Polimerik materyallerin yüzey karakterizasyonu taramalı elektron mikroskopisi (SEM) yöntemi ile gerçekleştirildi (JEOL JSM-5600 Scanning Electron Microscope Model No: SIRIUS 10/7.5). Morfolojisi incelenecek polimerik malzeme iletken olmadığı için görüntüleme öncesinde bir aşındırma/kaplama cihazı tarafından yüzey yapısını etkilemeyecek kadar incelikte (yaklaşık 55-60 Å) saf altın kaplandı. Kaplama işlemi sonrasında malzemeler 20 kV hızlandırma gerilimi altında görüntüleme işlemine tabi tutuldu. Elli x ile 5000 x arasında büyütmelemlerde malzeme yüzeyi incelendi.

3.8. Sterilite Testleri

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

3.9. Cerrahi İşlem

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

Ratların abdominal bölgeleri traş edilip betadinle temizlendikten sonra, steril şartlar altında her rat için ayrı steril cerrahi alet seti kullanılarak, her bir gruptaki ratların karın orta hattından yaklaşık 4 cm'lik insizyon ile laparotomi yapıldı.

Resim.3.9.1. Median insizyon yapılması



Her iki yandan yaklaşık 3 cm'lik cilt flepleri oluşturulup batına girildi. İnsizyonel herni oluşturulmadan önce sterilite testleri için ratların karın içi sıvılarından kültür alındı.

Resim.3.9.2-3. Fasya Defektinin Oluşturulması



Yaklaşık 25x25 mm'lik fasya defekti oluşturuldu. Örnek gruplarından 1. grup; “kontrol yama” sadece polipropilen yama ile, 2. grup “PLA yama”; PLA çözültisine daldırılmış polipropilen yama ile; 3. grup “PLA-TQ yama”; TQ ihtiva

eden PLA çözültisine daldırılmış polipropilen yama ile fasya defektleri kapatıldı. Yamaların tespitinde 4/0 yuvarlak “Prolene” (Ethicon®, Johnson&Johnson, USA) kullanıldı. Ratların cildi 4/0 keskin ”Prolene” ile tek tek kapatıldı.

Resim.3.9.5-6. Polipropilen Yama İle Onarım Yapılması



Deneklere postoperatif 21 gün bakıldı. Standart rat yemi ve su “ad libitum” verildi. Postoperatif 21. günde yüksek doz anestezi ile ratlar sakrifiye edildi. Karın ön duvarı, orta hat insizyon ve yamalı onarım yapılan bölgeyi de içine alacak U şeklinde bir flep halinde kaldırıldı. Laparotomi sonrası her iki gruptaki ratların, yapışıklıkları kopma direnci, yaygınlık ve görünümüne göre Modifiye Diamond Skalası kullanılarak değerlendirildi [102, 103]. Bu aşamada batın içi sıvıdan sterilit testleri için tekrar kültür alındı. Yapışıklık skorlamasından sonra yerleştirilen yamalar yaklaşık 2 cm’lik etraf doku ile beraber histopatolojik inceleme için formol içerisinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına teslim edildi.

Tablo.3.9.1. Modifiye Diamond Skalası [102, 103]

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

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Anestezi sırası ve sonrasında kardiyak ve solunumsal arrest gelişip hipoksik kalan sıçanlar
- Bakım sırasında hastalık gelişen veya anatomik bozukluğu olan sıçanlar
- Bakım sırasında eksitus olan hayvanlar

3.10.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak gruplar arası farklılıkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi, grup içi farklılıkları karşılaştırmak için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmede minimum-maksimum, median ve standart deviasyon kullanıldı. Gruplar arası ve grup içi farklılıklarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

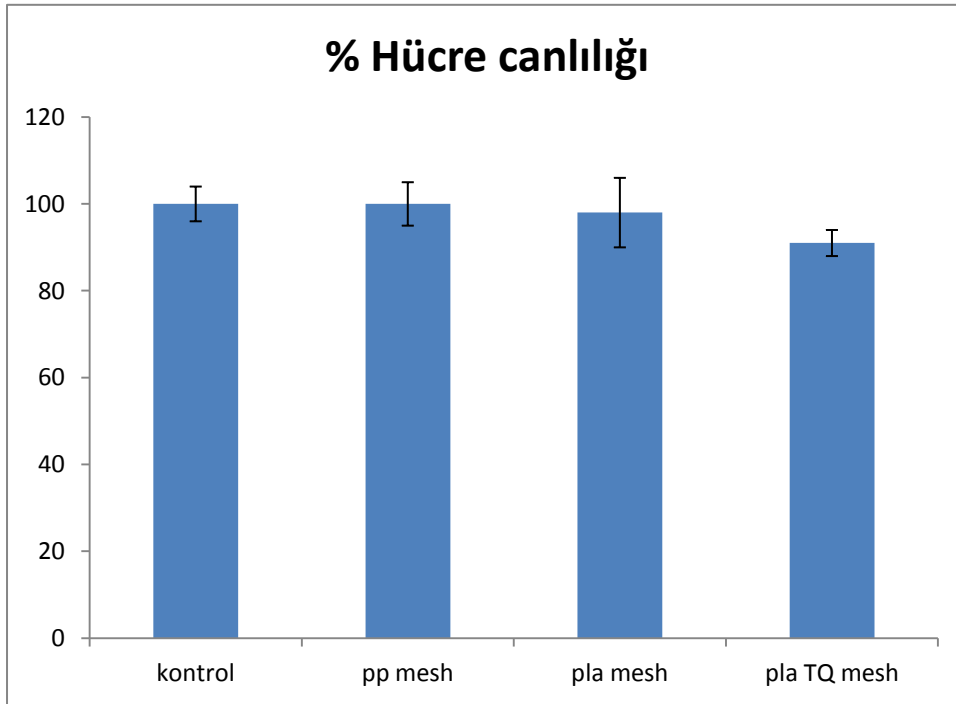
4.1. Endirekt Sitotoksosite Test Sonuçları

Deneyde kullanılan “çıplak yama”, “PLA yama” ve “PLA-TQ yama” ların sitotoksisiteleri incelendi. Hücre canlılığı (%) aşağıdaki eşitlik ile hesaplandı:

$$\text{Cell viability (\%)} = [\text{Abs570}(\text{örnek})/\text{Abs570}(\text{kontrol})] \times 100$$

Abs570 (örnek) örnekler ile etkileştirilip özütlenen kültür ortamındaki hücreler ile, Abs570 (kontrol) ise örnekler ile etkileştirilmemiş kültür ortamında kültür edilmiş hücreler ile yapılan ölçümleri göstermektedir.

Şekil 4.1.1. L929 hücre hattı ile gerçekleştirilen endirekt sitotoksosite test sonuçları



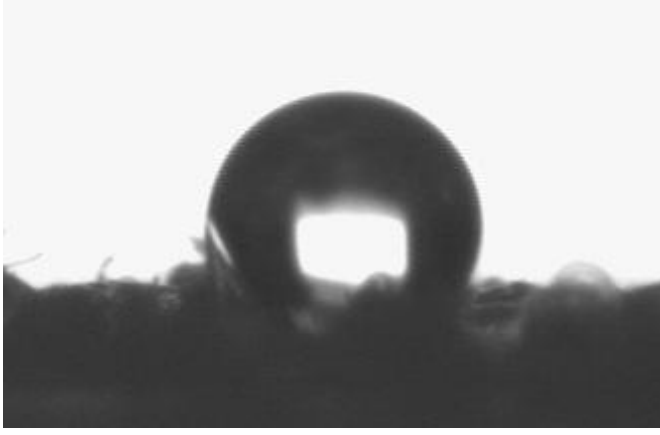
Polipropilen yama ile etkileştirilen örnek grubunda kontrol grubuna göre herhangi bir sitotoksik etki görülmezken poli laktik asit ve timokinon yama gruplarında sırasıyla % 3 ve % 9'luk bir hücre canlılığı azalması görülmüştür. ISO 10993-5 standartları ile karşılaştırıldığında aktif malzemedeki kaynaklanan bu azalma ile timokinon örnek grubunun çok hafif bir sitotoksik etkiye sahip olduğu söylenebilir.

4.2. Durağan Damla Temas Açısı Ölçümü Sonuçları

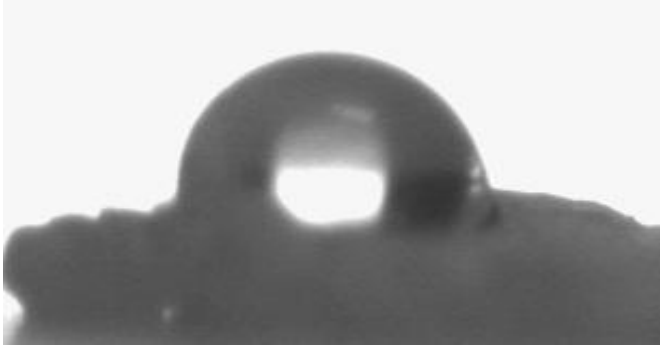
Çalışmada kullanılan örneklerin yüzey karakterizasyonunda diğer bir parametre olarak yüzey ıslanabilirliği incelendi. Durağan damla temas açısı yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada, her örnek grubunda plakaların yüzeylerinden rastgele sekiz damla ile analiz yapıldı (Krüss, DSA 100, Germany).

Durağan damla temas açısı ölçümleri sonucunda yüzeyde hidrofilik bir gruba sahip olmayan polipropilen yamaların su temas açısı ölçümü 105.8° olarak ölçülmüştür. İkinci grupta PLA kaplamasından sonra bu değer 89.8°ye kadar düşse de hidrofobik bir ilaç olan thymoquinone'un kaplamaya katılmasıyla açđ 94.7° olarak ölçüldü.

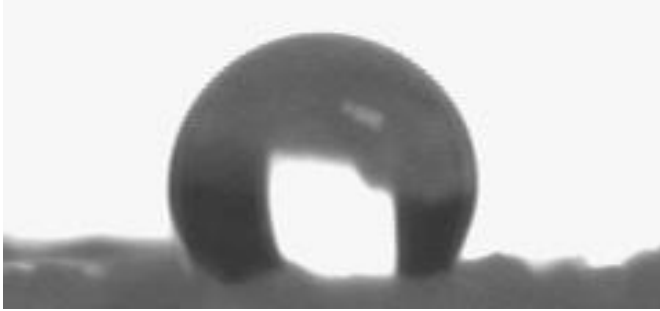
Biyouyumlu ve biyobozunur bir malzeme olan polilaktikasit içeren ilaç yüklü kaplamaların temas açısını büyük ölçüde değiştirmemesi, yama yapılarının uygulama esnasında çıplak yamalere göre doku ile farklı herhangi bir fizikokimyasal etkileşimde bulunmayacağını gösterir.



Resim 4.2.1. PP yamalerin (1. grup) temas açısı fotoğrafı ($\theta=105.8^\circ$)



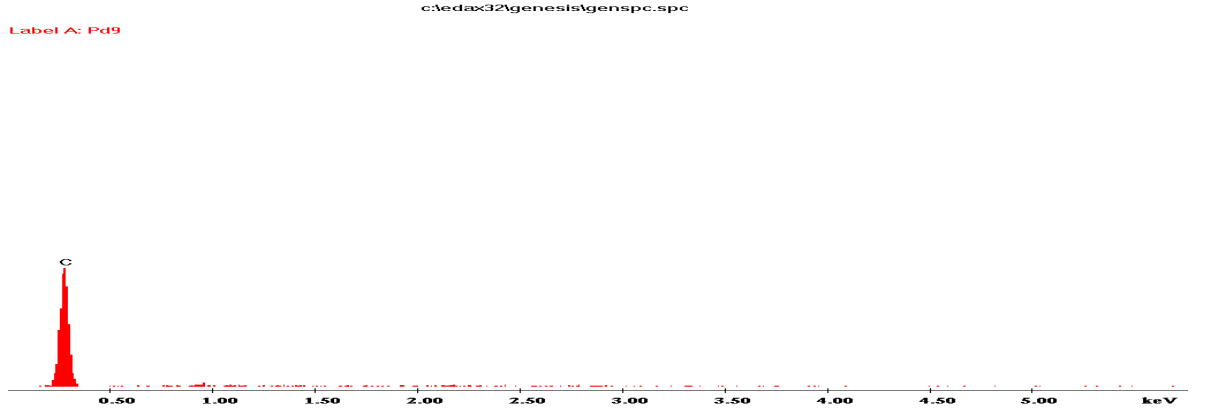
Resim 4.2.2. PLA kaplı PP yamalerin (2. grup) temas açısı fotoğrafı ($\theta=89.8^\circ$)



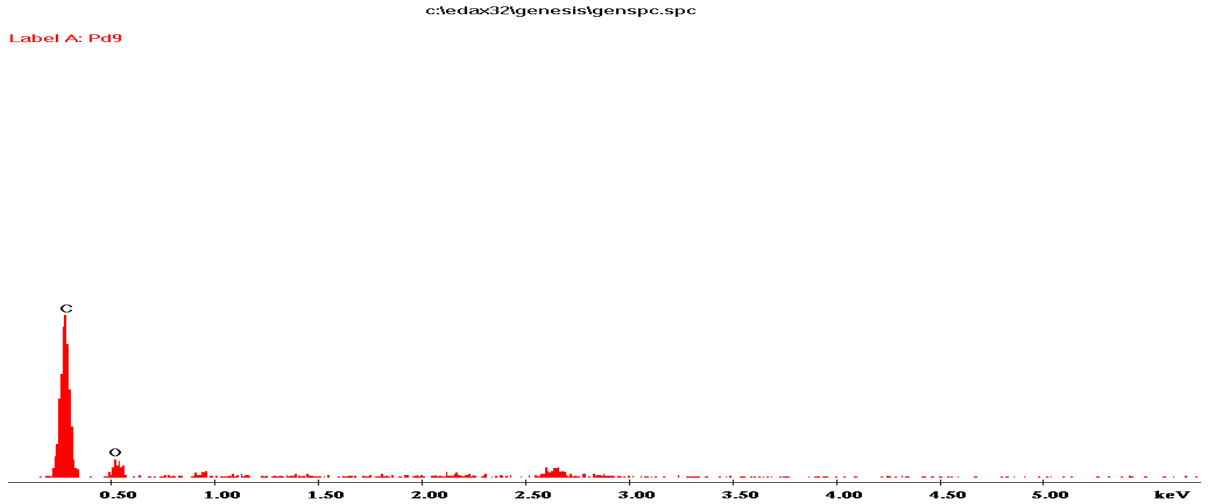
Resim 4.2.3. PLA ve TQ kaplı PP yamalerin (3. grup) temas açısı fotoğrafı ($\theta=94.7^\circ$)

4.3. Enerji Ayrıştırıcı X Işınlari Spektroskopisi (EDX) İle Yüzeydeki Kimyasal Bileşim Analizi Sonuçları

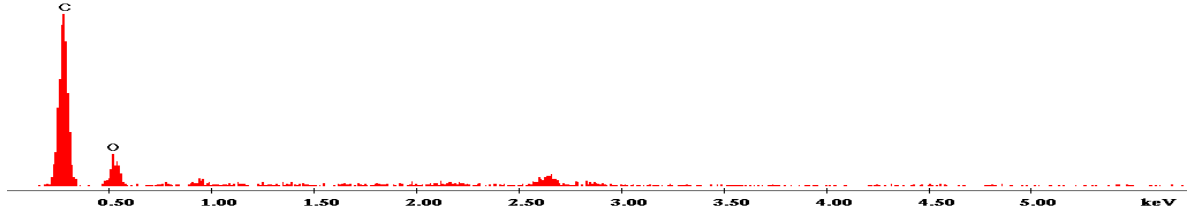
Çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan yamaların kimyasal bileşim tayini amacı ile enerji ayırıştırıcı X ışınları spektroskopisi (EDX) (Quanta 200 FEG, FEI Instruments, U.S.A.) kullanıldı



Şekil 4.3.1. PP yamaların (1. grup) EDX spektrumu



Şekil 4.3.2. PLA kaplı PP yamaların (2. grup) EDX spektrumu



Şekil 4.3.3. PLA ve TQ kaplı PP yamaların (3. grup) EDX spektrumu

Örneklerin EDX spektrumlarında da görüldüğü gibi kaplama ile yama yüzeylerindeki kimyasal yapı da değişmiş, öncesinde sadece karbon atomu içeren spektrumda (1. Grup) kaplamanın etkisiyle oksijen atomu içeren bileşiklerin de yapıya dahil olduğu gözlemlenmiştir (2. ve 3. Grup)

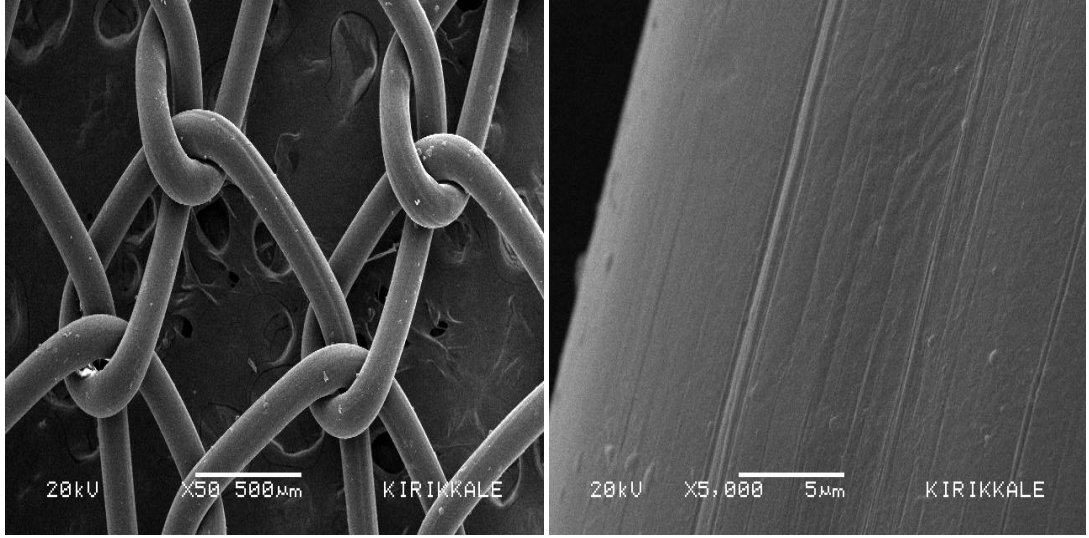
4.4. Ultraviyole Spektroskopisi İle Timokinon Miktarı Tayini Sonuçları

TQ miktarı tayini ultraviyole spektroskopisi (UV Mini 1240, Shimadzu, Japonya) ile yapıldı. İlaç yüklenmiş yamalar pH 7.4 olan fosfat tamponlarında 37°C’de 3 gün bekletildikten sonra bu sıvılardan örnekler alınıp ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi cihazında absorbansları ölçülmüştür. Bilinen konsantrasyonlara karşılık çizilen kalibrasyon eğrisine karşın elde edilen grafiğin denklemine yerleştirilmiş ve yama başına düşen aktif madde miktarı $245 \pm 10 \mu\text{g}$ olarak bulunmuştur.

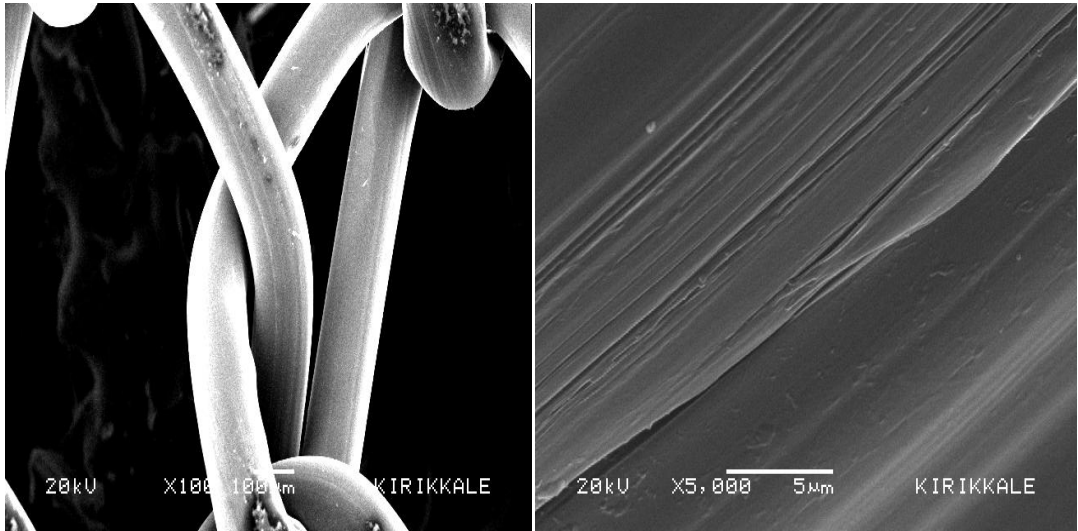
4.5. Elektron Mikroskopik Olarak İncelenme (SEM) Sonuçları

Elektron mikroskopik incelemede (JEOL JSM-5600 Scanning Electron Microscope Model No: SIRIUS 10 / 7.5) yama örnekleri 50x ile 5000x arasında görüntülemeye tabi tutuldu. Taramalı elektron mikroskopi cihazı ile elde edilen

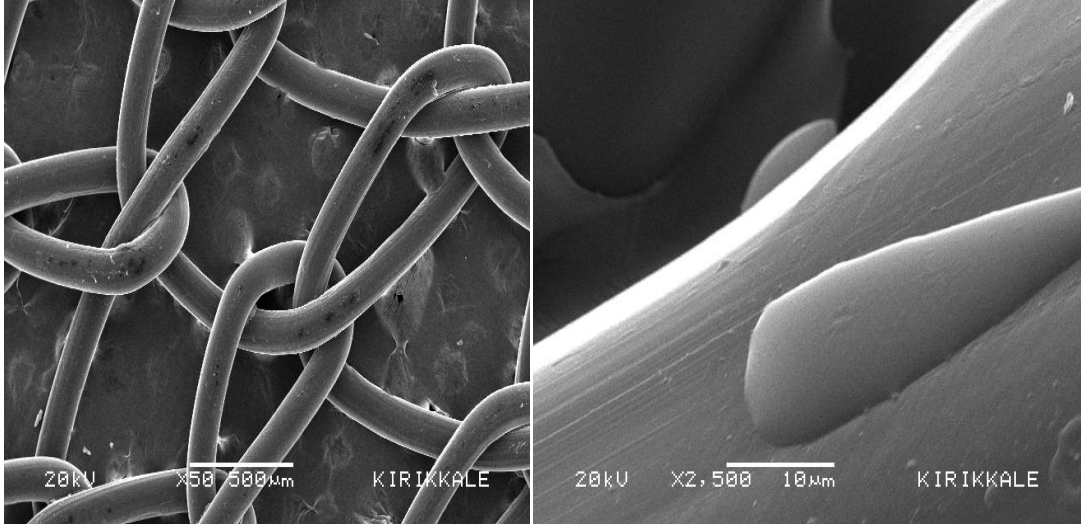
görüntülerde, her üç gruptaki yamaların yüzey alanlarının düzgün, bakteri veya herhangi başka yabancı madde içermediği, PLA ve PLA-TQ grubunda ilacın homojen şekilde yama yüzeyini kapladığı görüldü. İlaç ile kaplama neticesinde polipropilen yapıdaki prostetik materyalin yüzeyinde kırılma, kopma, aşınma gibi herhangi bir patolojik görüntü tespit edilmedi.



Resim 4.5.1-2. PP yamaların (1. grup) farklı büyütme ölçeklerine sahip SEM fotoğrafları



Resim 4.5.3-4. PLA kaplı PP yamaların (2. grup) farklı büyütme ölçeklerine sahip SEM fotoğrafları



Resim 4.5.5-6. PLA ve TQ kaplı PP yamaların (3. grup) farklı büyütmelere sahip SEM fotoğrafları

4.6. Sterilite Testi Sonuçları

Deney esnasında sterilite koşullarının devamının sağlanması ve oluşturulan modelde yapışıklıkların karın içi oluşabilecek bir enfeksiyona bağlı olup olmadığını ortaya koymak için karın içi sıvıdan deneysel herni oluşturulmadan hemen önce ve postoperatif 21. günde sakrifikasyon için tekrar laparotomi yapıldığında kültürler alındı. Deney esnasında üç grupta alınan kültürlerinde üreme olmadı. Deney steril koşullar altında başlatılıp bitirildi.

4.7. Karın İçi Yapışıklık Skorlar

Yapışıklar makroskopik olarak Modifiye Diamond Skalası kullanılarak değerlendirildi.

GRUP	DENEK	Modifiye Diamond Yapışıklık Skoru				
		Skor-0	Skor-1	Skor-2	Skor-3	Skor-4
KONTROL GRUBU	K-1				X	
	K-2					X
	K-3					X
	K-4			X		
	K-5					X
	K-6					X
	K-7					X
	K-8				X	
	K-9				X	
	K-10					X
	K-11				X	
	K-12			X		
PLA GRUBU	PLA-1				X	
	PLA-2					X
	PLA-3					X
	PLA-4				X	
	PLA-5				X	
	PLA-6				X	
	PLA-7					X
	PLA-8					X
	PLA-9					X
	PLA-10					X
	PLA-11				X	
	PLA-12			X		
PLA-TQ GRUBU	PLA-TQ-1				X	
	PLA-TQ-2				X	
	PLA-TQ-3		X			
	PLA-TQ-4			X		
	PLA-TQ-5				X	
	PLA-TQ-6			X		
	PLA-TQ-7					X
	PLA-TQ-8					X
	PLA-TQ-9				X	
	PLA-TQ-10			X		
	PLA-TQ-11			X		
	PLA-TQ-12				X	

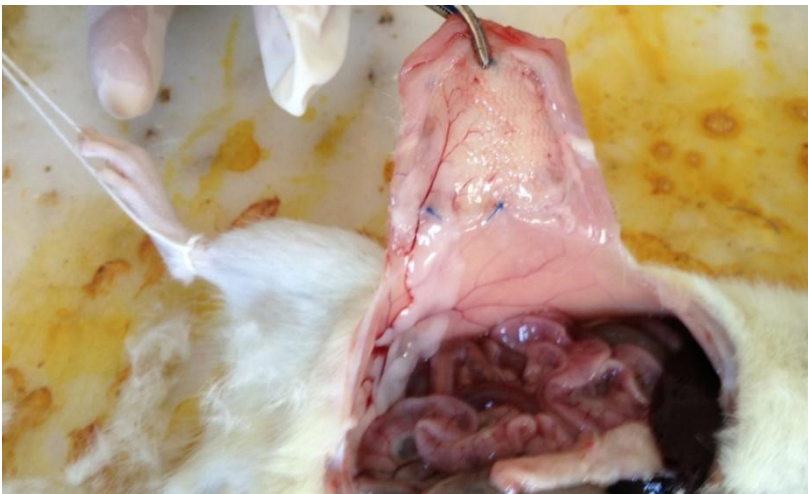
Tablo. 4.7.1. Yapışıkların Makroskopik Olarak Modifiye Diamond Skalası Kullanılarak Değerlendirilme Sonuçları



Resim 4.7.1 Kontrol grubu batın içi yapışıklık



Resim 4.7.2. PLA grubu batın içi yapışıklık



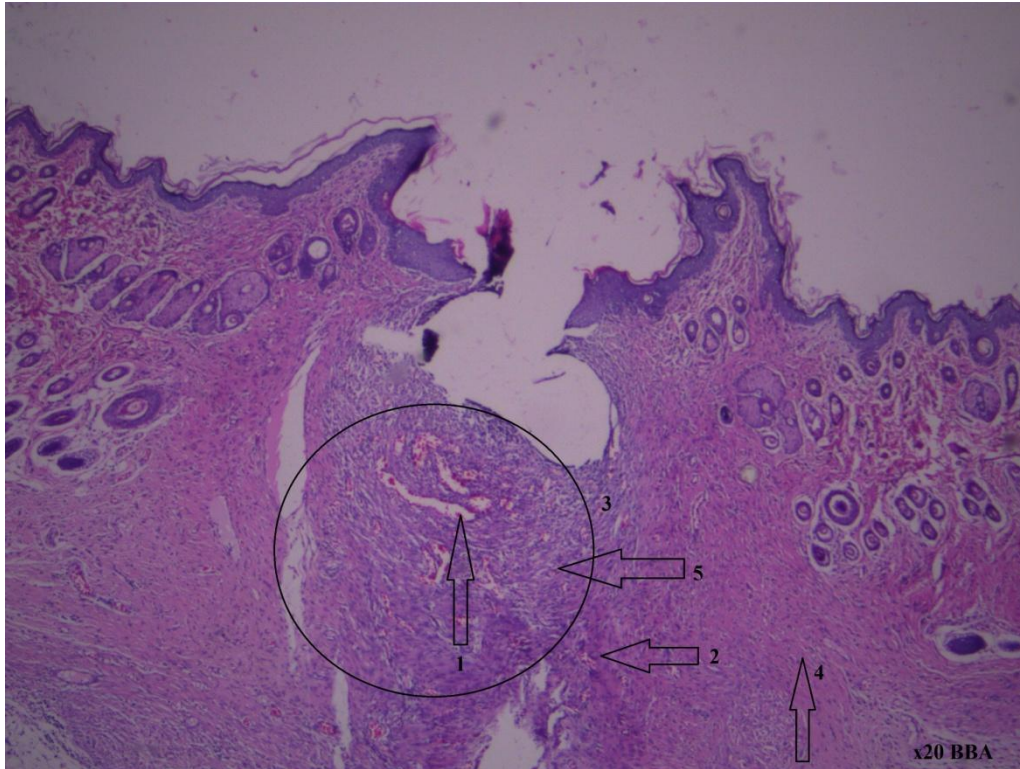
Resim 4.7.3. PLA-TQ grubu batın içi yapışıklık

4.8. Histopatolojik Sonuçları

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından çalışmaya kr olarak histopatolojik inceleme yapıldı. Histopatolojik inceleme için alınan dokular sırasıyla: tespit (%10 formolin ile), dehidratasyon, saydamlaştırma, parafinizasyon, blok hazırlama (gömme), kesit hazırlama (kesit kalınlığı 5 mikron) işlemleri sonrasında hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda x10-40 BBA (büyük büyütme alanı) da granülom formasyonu, lenfosit infiltrasyonu, PMNL, histiosit, giant cell, kapiller proliferasyon, kollajen yoğunluğu, fibroblast proliferasyonu açısından incelendi [3].

		Histopatolojik Parametreler							
		Granülom	Lenfosit infiltrasyonu	PMNL	Histiyoit	Giant cell	Kapiller proliferasyon	Kollajen yoğunluğu	Fibroblast proliferasyonu
K O N T R O L G R U B U	1	YOK	3	2	2	VAR	3	2	2
	2	YOK	2	3	3	YOK	2	3	2
	3	VAR	3	3	2	VAR	3	2	3
	4	YOK	2	2	2	VAR	2	2	2
	5	YOK	3	2	2	YOK	2	1	2
	6	VAR	2	3	2	VAR	2	3	2
	7	VAR	3	4	3	VAR	2	3	3
	8	VAR	3	3	2	VAR	2	2	2
	9	YOK	2	3	2	VAR	2	2	2
	10	YOK	2	3	2	VAR	3	2	2
	11	VAR	2	3	3	VAR	3	2	2
	12	VAR	2	3	2	VAR	2	2	3

Tablo 4.8.1. Kontrol Grubu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

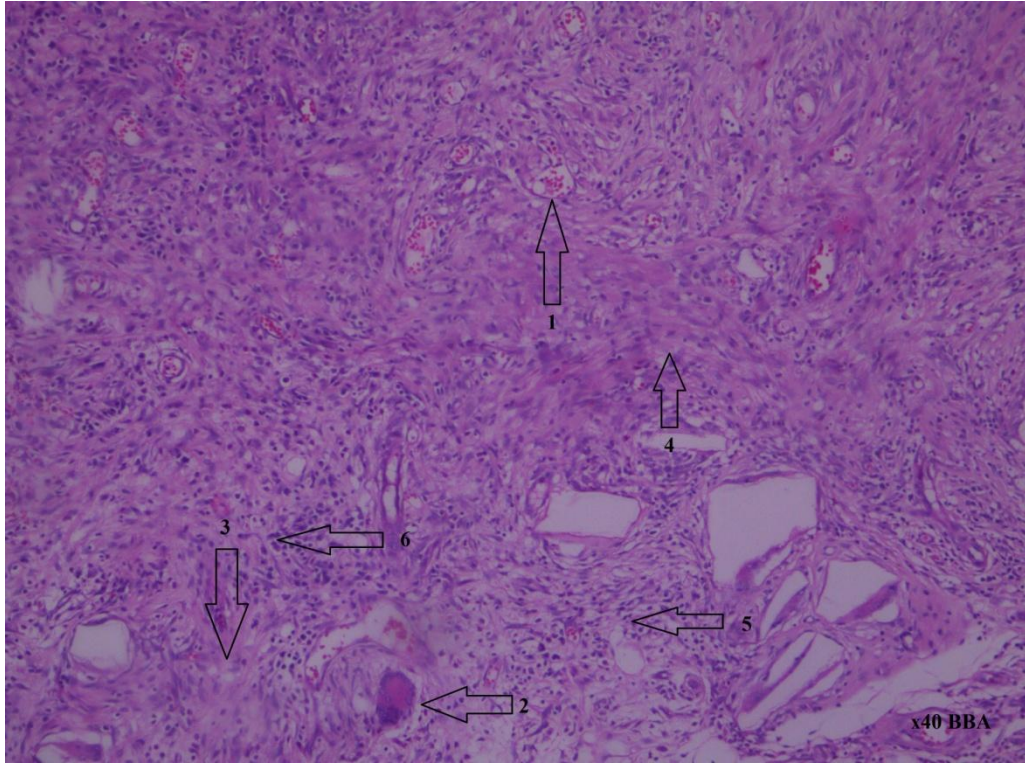


Resim 4.8.1. Kontrol grubu histopatolojik değerlendirmesi; hematoxilen-eozin ile boyaması yapılan 5 mikron kalınlığındaki preparatların ışık mikroskopunda x20 büyütmedeki görünüşleri. 1-kapiller proliferasyon, 2-dev hücre formasyonu, 3-granülom, 4-kollajen yoğunluğu, 5-nötrofil, lenfosit ve histiyoitler.

Histopatolojik Parametreler	
-----------------------------	--

		Granülom	Lenfosit infiltrasyonu	PMNL	Histiyosit	Giant cell	Kapiller proliferasyon	Kollajen yoğunluğu	Fibroblast proliferasyonu
P L A G R U B U	1	YOK	2	2	2	VAR	3	2	2
	2	VAR	2	3	4	VAR	2	2	3
	3	VAR	2	3	1	VAR	2	3	3
	4	YOK	2	2	1	VAR	1	2	2
	5	YOK	2	2	2	YOK	2	2	2
	6	VAR	2	3	2	VAR	3	2	2
	7	YOK	3	2	2	VAR	3	2	2
	8	YOK	2	2	1	VAR	2	2	1
	9	YOK	2	2	2	YOK	2	3	3
	10	YOK	2	3	1	YOK	3	3	2
	11	YOK	1	2	1	YOK	2	3	2
	12	YOK	3	2	1	VAR	2	2	2

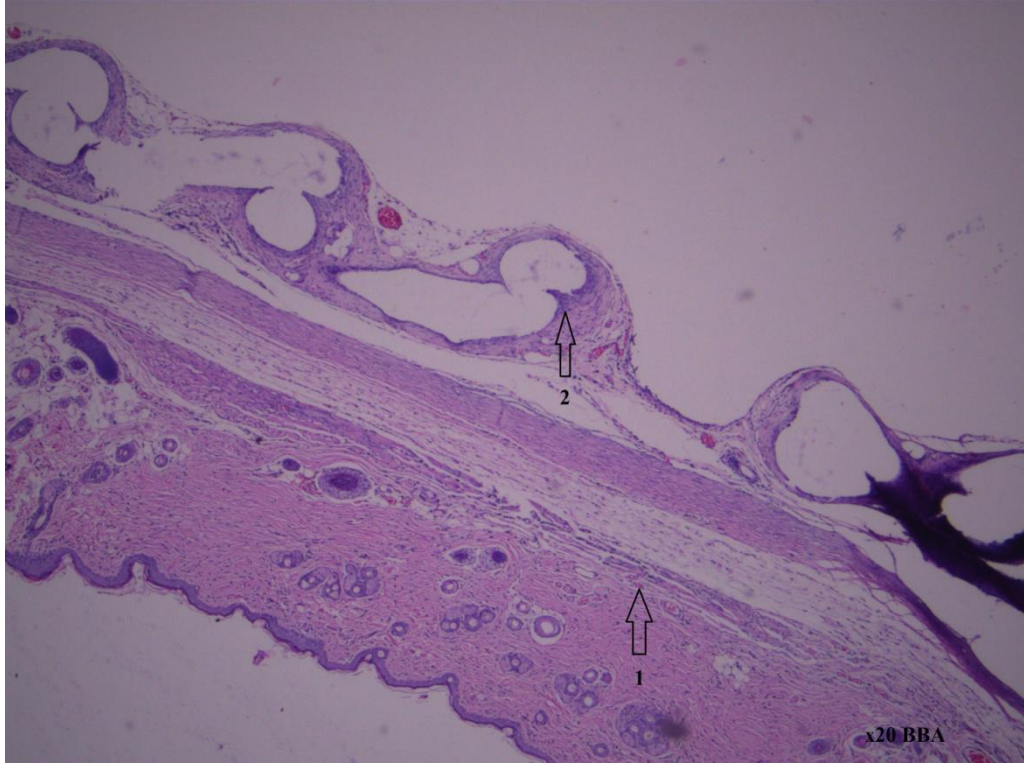
Tablo 4.8.2. PLA Grubu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları



Resim 4.8.2. PLA grubu histopatolojik değerlendirme; hematoksilen-eozin ile boyaması yapılan 5 mikron kalınlığındaki preparatların ışık mikroskopunda x40 büyütmedeki görünüşleri. 1-kapiller proliferasyon, 2- dev hücre, 3- kollajen yoğunluğu, 4-fibroblast proliferasyonu, 5- lenfosit infiltrasyonu, 6-PMNL.

		Histopatolojik Parametreler							
		Granülom	Lenfosit infiltrasyonu	PMNL	Histiyosit	Giant cell	Kapiller proliferasyon	Kollajen yoğunluğu	Fibroblast proliferasyonu
P L A - T Q G R U B U	1	YOK	1	2	1	YOK	1	2	2
	2	YOK	1	1	1	YOK	2	1	1
	3	YOK	0	0	0	YOK	1	0	1
	4	YOK	1	0	1	YOK	2	1	0
	5	YOK	1	1	1	YOK	1	1	1
	6	YOK	0	1	1	YOK	2	0	1
	7	YOK	1	2	2	YOK	2	1	2
	8	YOK	2	2	1	YOK	1	1	1
	9	YOK	2	1	2	YOK	2	1	1
	10	YOK	2	1	1	YOK	1	0	1
	11	YOK	2	2	1	YOK	1	1	0
	12	YOK	1	1	1	YOK	1	1	1

Tablo 4.8.3. PLA-TQ Grubu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları



Resim 4.8.3. PLA-TQ grubu histopatolojik değerlendirmesi; hematoksilen-eozin ile boyaması yapılan 5 mikron kalınlığındaki preparatların ışık mikroskopunda x20 büyütmedeki görüntüleri. 1-kapiller proliferasyon, 2-lenfosit infiltrasyonu.

4.9.İstatistiksel Analiz

Tablo 4.9.1. Grupların Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum ve P değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup	N	Ortalama	Std. Sap.	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
Granülom oluşumu	Kontrol	12	23,00	,522	,50	0	1	0,000
	PLA	12	18,50	,452	,00	0	1	
	PLA-TQ	12	14,00	,000	,00	0	0	
Lenfosit infiltrasyonu	Kontrol	12	25,13	,515	2,00	2	3	0,000
	PLA	12	20,63	,515	2,00	1	3	
	PLA-TQ	12	9,75	,718	1,00	0	2	
PMNL infiltrasyonu	Kontrol	12	26,67	,577	3,00	2	4	0,000
	PLA	12	20,50	,492	2,00	2	3	
	PLA-TQ	12	8,33	,718	1,00	0	2	
Histiyosit oluşumu	Kontrol	12	26,88	,452	2,00	2	3	0,000
	PLA	12	17,71	,888	1,50	1	4	
	PLA-TQ	12	10,92	,515	1,00	0	2	
Dev hücre oluşumu	Kontrol	12	24,50	,389	1,00	0	1	0,000
	PLA	12	21,50	,492	1,00	0	1	
	PLA-TQ	12	9,50	,000	,00	0	0	
Kapiller proliferasyon	Kontrol	12	23,17	,492	2,00	2	3	0,000
	PLA	12	22,00	,622	2,00	1	3	
	PLA-TQ	12	10,33	,515	1,00	1	2	
Kollajen yoğunluğu	Kontrol	12	22,92	,577	2,00	1	3	0,000
	PLA	12	25,00	,492	2,00	2	3	
	PLA-TQ	12	7,58	,577	1,00	0	2	
Fibroblast oluşumu	Kontrol	12	24,13	,452	2,00	2	3	0,000
	PLA	12	22,96	,577	2,00	1	3	
	PLA-TQ	12	8,42	,603	1,00	0	2	
Modifiye Diamond Yapışıklık Skoru	Kontrol	12	20,75	,778	3,50	2	4	0,067
	PLA	12	21,63	,669	3,50	2	4	
	PLA-TQ	12	13,13	,888	3,00	1	4	

Deney grupları karşılaştırıldığında, çalışılan histopatolojik parametreler olan granülom oluşumu, lenfosit infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, histiyosit oluşumu, dev hücre oluşumu, kapiller infiltrasyonu, kollajen yoğunluğu, fibroblast oluşumu açısından tüm parametrelerde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($P<0,05$). Makroskopik parametre olarak çalışılan intraabdominal yapışıklık açısından deney grupları arasında PLA-TQ lehine bir azalma görsel olarak saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam yoktu ($P:0,67$).

Kontrol gurubu ve PLA grubu karşılaştırıldığında, PMNL infiltrasyonu ve histiyosit oluşumu PLA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşükken, ($p<0.05$) granülom varlığı, lenfosit infiltrasyonu, dev hücre oluşumu, kapiller infiltrasyonu, kollajen yoğunluğu, fibroblast oluşumu ve yapışıklık açısından kontrol ve PLA grupları arasında farklılık saptanmadı. PLA kaplamasının naive yamaya göre PMNL ve histiyosit oluşumunu azalttığı gösterildi.

Kontrol grubu ve PLA-TQ grubu karşılaştırıldığında, granülom oluşumu, lenfosit infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, histiyosit oluşumu, dev hücre oluşumu, kapiller infiltrasyonu, kollajen yoğunluğu, fibroblast oluşumu PLA-TQ grubunda kontrol gurubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Ancak Makroskopik parametre olarak çalışılan intraabdominal yapışıklık açısından deney grupları arsında PLA-TQ lehine bir azalma görsel olarak saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P:0,067$).

PLA grubu ile PLA-TQ grubu karşılaştırıldığında granülom oluşumu ve histiyosit oluşumu açısından anlamlı bir fark saptanmazken, karın içi yapışıklık da dahil diğer tüm parametrelerde PLA-TQ grubunda PLA grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.05$). PLA kaplaması ile kısmen artan yapışıklık TQ kaplaması ile azalmıştır.

5. TARTIŞMA

İnsizyonel herni, karın cerrahisi sonrası gelişen en yaygın ve kalıcı komplikasyonlardan olup sıklığı %11 olarak rapor edilmiştir. Postoperatif dönemde yarada enfeksiyon varlığında bu oran % 23'e kadar çıkabilmektedir [2]. Önemli bir morbidite kaynağı olan insizyonel hernilerin tedavisinde yaklaşık 50 yıl önce herni onarımında ilk kez gündeme gelen prostetik yama ile onarım artık pek çok ülkede standart hale gelmiş ve primer sütür ile onarıma üstünlüğü geniş çevrelerce kabul edilmiştir. Bunun sonucunda kullanılabilir yama çeşitliliğinde hızlı bir artış olmuş ancak beraberinde de doğru yama seçimi ile ilgili zorluklar gündeme gelmiştir [21].

Polipropilen yamalar herni cerrahisinde prostetik materyal olarak uzun zamandır en sık kullanılan materyallerdir [3]. İnsizyonel herni onarımında kullanılan polipropilen yamalar nüks oluşumunu azaltmakla beraber özellikle intraperitoneal yerleştirilmeleri durumunda yapışıklık gelişmesi için güçlü uyarıcı etkilere sahip olmaktadır. Kalıcı yapışıklıklar, barsak obstrüksiyonları ve enterokutanöz fistüller de prostetik materyaller kullanılarak gerçekleştirilen insizyonel herni onarımlarımızın korkulan diğer ciddi komplikasyonlarıdır [3]. Gelişen komplikasyonlar sonucunda yapışıklıklara bağlı tekrar operasyon gereksinimleri doğabilmekte; pelvik ağrı, kadınlarda sekonder infertilite, adezyolizis esnasında enterotomi gibi ciddi komplikasyonlar oluşmakta, sadece morbidite değil mortaliteye de sebep olabilmektedir [4].

Henüz dezavantajı olmayan sentetik materyal yoktur [21, 27].

Bu dezavantajları yok edebilmek için yama modifikasyonları gündeme gelmiştir. Polipropilenin yama içindeki yüzdesinin azaltılarak diğer sentetik maddelerin yamae entegrasyonu yapılan modifikasyon çalışmaları arasında önemli yer tutmakta olup light weight, ultra light weight yamalar bu çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Bu modifikasyonların yapışıklığı azaltıcı etkileri görülmüştür [21, 22].

Yamain fiziksel yapısının (örgü, por genişliği, ağırlık) değiştirilmesi de yamae olan yapışıklığı değiştirir. Gevşek örgülü ve geniş porlu yama materyallerinin geliştirilmesi ile yapışıklığın azaltıldığı da pek çok çalışmada gösterilmiştir [21, 22, 30].

Birbaşka önemli yama modifikasyon yöntemi ise yüzey kaplamalarıdır. (kaynak ve örnek yamalar). Tek bir materyalden ideal yama bulmada güçlük kabul edilmesiyle temel malzemelerin kombinasyonu ve bunun yanında titanyum, omega 3, poliglecaprone 25, polyvinylidenfluoride ve hyaluronat gibi ek malzemelerin yerleştirilmesi ile farklı yamalar geliştirilmiştir. Bu modifikasyonlarla düşük yapışıklık oranları ile karın içi boşlukta kullanılabilir materyaller elde edilmiştir [21, 27]. Bu değişiklikler yamanın sadece yapışıklık özelliklerine değil tüm fizyolojik davranışına etki etmektedir.

Aydınuraz ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada, polipropilen yamaya stafilokokus aureus ve streptokokus epidermisin aderansını incelemişler ve bakteri aderansında prostetik materyalin yapısının önemli olduğunu ortaya koymuşlardır [104].

Saygun ve arkadaşları yamalı herni onarımında kullanılan polipropilen yamaların infekte olmasını engellemek için altın ile kaplamışlar ve altın ile kaplanan yamaların enfeksiyonlara daha dirençli hale geldiğini bildirmişlerdir [105].

Ağalar ve arkadaşları deneysel MRSA ile oluşturulmuş prostetik materyal enfeksiyonunda granülosit koloni stimüle edici faktörün etkisini araştırmışlar, G-CSF'nin lokal yada sistemik uygulanmasının yara enfeksiyonunu önleyen etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır [106].

Orita ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada intraperitoneal olarak TPA uygulamışlar ve postoperatif ikinci günde, TPA'nın erken yapışıklıkları azaltmada olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır [107].

Se Heang ve arkadaşları postoperatif karın içi yapışıklıklarda NSAİİ olan İbuprofen'in etkilerini araştırmışlar ve karın içi yapışıklık oluşumunu azaltıcı etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir [108].

Hellebrekers ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda fibrinolitik ajanların kullanımının postoperatif yapışıklıkları azaltmada olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir [109].

Celebioglu ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada NSAİİ grubundan olan tenoxicam'ın doku prostoglandin E2 seviyelerinde azalmaya yol açarak deneysel olarak karın içi yapışıklıkları azalttığını göstermişlerdir [110].

Nigella sativa, Ranunculaceae familyasından bir bitkidir. Nigella sativa tohumu içerisindeki yağ ve bileşikleri, özellikle TQ potansiyel tıbbi özellik göstermektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antihelmintik, antibakterial, gastroprotektif, hepatoprotektif, antimalarial, anti tümör, antifungal, antidiabetik özelliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [7-14].

Timokinonun antiinflamatuvar özelliği dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda timokinon'dan tromboksan B2 ve lökotrien B4 ün potent inhibitörü olarak bahsedilmektedir [7, 8, 12]. Timokinon peritoneal lökositlerde arasıdonik asit metabolizmasını siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz yolu ile inhibe etmektedir [7, 12]. Postoperatif karın içi yapışıklıklara olan etkilerini inceleyen bir araştırma henüz yapılmamıştır.

Bu özellikleri sebebi ile TQ un PP yamalerdeki yapışıklığı azaltma üzere kullanılabilceğinin düşünülmesi ile bu deneysel çalışma planlanmıştır.

Gerçekleştirdiğimiz bu deneysel çalışmada timokinon'un, herni onarımında kullanılan polipropilen yamaya kaplanması sonucu, karın içi yapışıklıklara olan etkileri incelenmiştir. Literatürde benzer bir çalışma henüz yapılmamış olup, çalışma yöntem ve madde olarak literatürde ilk çalışmadır.

Çalışmamızda deney grupları karşılaştırıldığında, çalışılan histopatolojik parametreler olan granülom oluşumu, lenfosit infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, histiyosit oluşumu, dev hücre oluşumu, kapiller infiltrasyonu, kollajen yoğunluğu, fibroblast oluşumu açısından tüm parametrelerde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($P<0,05$). Makroskopik parametre olarak çalışılan intraabdominal yapışıklık açısından deney grupları arasında PLA-TQ lehine bir azalma görsel olarak saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam yoktu ($P:0,67$).

Timokinonun pleiotropik etkilerinden biri de antiinflamatuvar özelliği olup bizim çalışmamızda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (PMNL) ve dev hücre oluşumunun timokinon kaplı polipropilen yama ile onarılan grupta patolog tarafından yapılan histopatolojik değerlendirmede kontrol grubu ve PLA grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda TQ'un PMNL infiltrasyonu üzerine baskılayıcı bir etkisi ile antiinflamatuvar etkisi tespit edilmiştir.

Timokinon grubunda Kollajen yoğunluğu açısından grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Makroskopik olarak TQ grubunda yapışıklıkların daha az olduğu tespit edilmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Histopatolojik inceleme sonuçları ile TQ'un yapışıklık önlemede etkili olacağını düşünmekteyiz. Makroskopik olarakta anlamlı sonuçlar

alınması için örneklem sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Biyouyumlu ve biyobozunur bir malzeme olan polilaktik asit içeren ilaç yüklü kaplamaların damla temas açısını büyük ölçüde değiştirmemesi, yama yapılarının uygulama esnasında çıplak yamalere göre doku ile farklı herhangi bir fizikokimyasal etkileşimde bulunmayacağını göstermiştir.

Bu tür modifikasyonlarda kullanılan maddenin sitotoksitesisi de ürünün kullanılabilirliğini etkilemektedir. Polipropilen yama ile etkileştirilen örnek grubunda kontrol grubuna göre herhangi bir sitotoksik etki görülmezken taşıyıcı polilaktik asit ve TQ'un canlılığı anlamlı derecede değiştirmedeği görülmüştür. Çalışmada kullanılan yamaların timokinon miktarını tayininde ultraviyole spektroskopisi ile her bir yama için sahip olunan timokinon 245 ± 10 µg olarak tespit edilmiştir. prostetik materyallere yüklenen ilaç miktarının toksik sınırın çok altında olduğu görülmektedir. Bu hali ile TQ kaplaması yamanın biyouyumluluğunu değiştirmemektedir.

Deneyde kullanılan yamalar taramalı elektron mikroskopisi (SEM) altında incelenmiştir. SEM incelemede yapılan kaplamaların prostetik materyal üzerinde herhangi bir fiziksel, yüzey alanı üzerinde farklı bir değişim meydana getirmediği görülmüştür.

Çalışma esnasında sterilite testleri uygulanmış ve alınan kültürlerde herhangi bir üreme olmadığı tespit edilmiştir. Buna göre deneye katılan tüm ratlar ve deneyde kullanılan tüm malzemeler steril koşullar altında yer almış ve deney prosedürüne etki edebilecek herhangi bir patojen saptanmamıştır. Karın içi kültürlerin hem yama yerleştirilmeden önce hem de postoperatif 21. günde temiz olması, yapışıklık skorlaması açısından her hangi bir karın içi enfeksiyonunun olası olumsuz etkilerini bertaraf etmektedir.

Çalışmanın sonucunda timokinon kullanılan prostetik materyale herhangi bir zarar vermediği, yüzey ve yapısal özelliklerini değiştirmedeği, sterilitesini bozmayıp enfeksiyon için risk faktörü oluşturmadığı ortaya çıkmıştır. Yapılan histopatolojik değerlendirmede timokinon'un postoperatif yapışıklıkları azaltıcı etkisi olduğu

görülmüştür. Timokinon'un yapışıklık engelleyici etkisinin tam olarak hangi mekanizma ile gerçekleştiğini ortaya koymak için daha kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalar yardımcı olacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada TQ kaplı polipropilen greft ile onarımın karın içi yapışıklıklara olan etkisi araştırılmıştır. Timokinon kaplı polipropilen yama ile onarılan karın duvarı defektinde, postoperatif 21. günde histopatolojik tüm parametrelerin anlamlı derecede TQ lehine azaldığı görülmüştür ($P<0,05$). Makroskopik değerlendirmede de TQ lehine yapışıklık oluşumunda azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P:0,067$).

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

7.KAYNAKLAR

1. Mostafa G CL, Greene FL. . Review of Surgery: Basic Science and Clinical Topics for ABSITE. Chapter 126. Abdominal wall hernias pg 289, Springer, 2006. ISBN: 038729080X.
2. Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. *The British journal of surgery* 2002; 89: 534-545.
3. Dilege E, Coskun H, Gunduz B et al. Prevention of adhesion to prosthetic yama in incisional ventral hernias: comparison of different barriers in an experimental model. *Eur Surg Res* 2006; 38: 358-364.
4. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2007; 9 Suppl 2: 25-34.
5. Shavell VI, Saed GM, Diamond MP. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci* 2009; 16: 627-634.
6. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *The Journal of reproductive medicine* 1992; 37: 107-121; discussion 121-102.
7. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1749-1770.
8. Kanter M, Demir H, Karakaya C, Ozbek H. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6662-6666.
9. Kanter M, Coskun O, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6684-6688.
10. Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM et al. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitol Res* 2011; 108: 1507-1512.
11. Yildiz F, Coban S, Terzi A et al. *Nigella sativa* relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5204-5209.
12. Gali-Muhtasib H, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone: a promising anti-cancer drug from natural sources. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1249-1253.
13. Aljabre SH, Randhawa MA, Akhtar N et al. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol* 2005; 101: 116-119.
14. Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y et al. Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Res Vet Sci* 2004; 77: 123-129.
15. Park AE, Roth JS, Kavic SM. Abdominal wall hernia. *Curr Probl Surg* 2006; 43: 326-375.
16. Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 2009; 13: 407-414.
17. Hoer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. [Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2002; 73: 474-480.
18. Poole GV, Jr. Mechanical factors in abdominal wound closure: the prevention of fascial dehiscence. *Surgery* 1985; 97: 631-640.
19. Kingsnorth A. The management of incisional hernia. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 252-260.

20. Bauer JJ, Salky BA, Gelernt IM, KreeI I. Repair of large abdominal wall defects with expanded polytetrafluoroethylene (PTFE). *Annals of surgery* 1987; 206: 765-769.
21. Brown CN, Finch JG. Which yama for hernia repair? *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 272-278.
22. Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V et al. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *The Journal of surgical research* 2002; 103: 208-214.
23. Repair of groin hernia with synthetic yama: meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of surgery* 2002; 235: 322-332.
24. Nixon SJ, Jawaid H. Recurrence after inguinal hernia repair at ten years by open darn, open yama and TEP--no advantage with yama. *Surgeon* 2009; 7: 71-74.
25. de Castro Bras LE, Shurey S, Sibbons PD. Evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic prostheses for abdominal hernia repair. *Hernia* 2012; 16: 77-89.
26. Klinge U. Yama for hernia repair. *The British journal of surgery* 2008; 95: 539-540.
27. O'Dwyer PJ, Kingsnorth AN, Molloy RG et al. Randomized clinical trial assessing impact of a lightweight or heavyweight yama on chronic pain after inguinal hernia repair. *The British journal of surgery* 2005; 92: 166-170.
28. Cobb WS, Burns JM, Kercher KW et al. Normal intraabdominal pressure in healthy adults. *The Journal of surgical research* 2005; 129: 231-235.
29. Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous yama concept for hernia repair. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 103-117.
30. Koch A, Bringman S, Myrelid P et al. Randomized clinical trial of groin hernia repair with titanium-coated lightweight yama compared with standard polypropylene yama. *The British journal of surgery* 2008; 95: 1226-1231.
31. Klinge U, Klosterhalfen B. Modified classification of surgical yamaes for hernia repair based on the analyses of 1,000 explanted yamaes. *Hernia* 2012; 16: 251-258.
32. Bellon JM. [Role of the new lightweight prostheses in improving hernia repair]. *Cir Esp* 2009; 85: 268-273.
33. Conze J, Rosch R, Klinge U et al. Polypropylene in the intra-abdominal position: influence of pore size and surface area. *Hernia* 2004; 8: 365-372.
34. Bendavid RA, J.; Arregui, M.E.; Flament, J.B.; Phillips, E.H. (Eds.). *Abdominal Wall Hernias: Principles and Management*. In Bord JRD (ed) *prostheses in herni asurgery*, Edition New York: Springer-Verlag 2001; 26-27.
35. Cumberland VH. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia. *Med J Aust* 1952; 1: 143-144.
36. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg* 1998; 133: 378-382.
37. Avtan L, Avci C, Bulut T, Fourtanier G. Yama infections after laparoscopic inguinal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 192-195.
38. Carbonell AM, Matthews BD, Dreau D et al. The susceptibility of prosthetic biomaterials to infection. *Surgical endoscopy* 2005; 19: 430-435.
39. Bohmer RD, Byrne PD, Maddern GJ. A peeling yama. *Hernia* 2002; 6: 86-87.
40. Schreinemacher MH, Emans PJ, Gijbels MJ et al. Degradation of yama coatings and intraperitoneal adhesion formation in an experimental model. *The British journal of surgery* 2009; 96: 305-313.
41. Anthony T, Bergen PC, Kim LT et al. Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy. *World journal of surgery* 2000; 24: 95-100;discussion 101.
42. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC et al. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19: 48-54.

43. Courtney CA, Duffy K, Serpell MG, O'Dwyer PJ. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *The British journal of surgery* 2002; 89: 1310-1314.
44. Zieren J, Neuss H, Paul M, Muller J. Introduction of polyethylene terephthalate yama (KoSa hochfest) for abdominal hernia repair: an animal experimental study. *Biomed Mater Eng* 2004; 14: 127-132.
45. Kılıçoğlu B, KSS, Eren V.Ç. gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2005; 12: 67-76.
46. F. Charles Brunnicardi DKA, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock *Schwartz's Principles of Surgery*, 9e. In Barbul A (ed) *Wound Healing*, Edition USA: McGraw-Hill 2010; 231-256.
47. Goldberg SR, Diegelmann RF. *Wound healing primer*. *The Surgical clinics of North America* 2010; 90: 1133-1146.
48. Mimi Leong LGP. *Wound Healing*. In Townsend CM BR, Evers BM, Mattox KL (ed) *Sabiston Textbook of Surgery*, Edition Pennsylvania,USA: Elsevier 2004; 183-208.
49. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology* 2007; 25: 9-18.
50. Gurtner GC. *Wound Healing: Normal and Abnormal*. In Thorne CH BR, ston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (ed) *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, Edition Philadelphia, USA: Lippincott, Williams and Wilkins 2007; 15-22.
51. Velnar T, Bailey T, Smrko V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of international medical research* 2009; 37: 1528-1542.
52. Clark RA. Basics of cutaneous wound repair. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1993; 19: 693-706.
53. Kohen I.K DRF, Yager D.R, Wornum I.L, graham M.F, Crossland M.C. In Schwartz S SG, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (ed) *Principles of Surgery*, Edition New York,USA: The McGraw-Hill Companies 1999; 96-104.
54. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human reproduction update* 2001; 7: 547-555.
55. diZerega GS. *Peritoneal Surgery*. In diZerega GS (ed) *Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation*, Edition diZerega, Gere S. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2000; 3-37.
56. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The Healing of Peritneum under Normal and Pathological Conditions. *The British journal of surgery* 1965; 52: 471-476.
57. Hubbard TB, Jr., Khan MZ, Carag VR, Jr. et al. The pathology of peritoneal repair: its relation to the formation of adhesions. *Annals of surgery* 1967; 165: 908-916.
58. Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. II. Carbon dioxide laser and surgical microscissors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1068-1072.
59. Glucksman DL. Serosal integrity and intestinal adhesions. *Surgery* 1966; 60: 1009-1011.
60. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat* 1973; 115: 375-392.
61. DiZerega GS. *Pelvic Surgery*. In DiZerega GS (ed) *Postsurgical Peritoneal Repair*, Edition Gere S. DiZerega. new york: Spriger-Verlag 1996; 3-65.
62. Bruggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 769-775.

63. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *The Surgical clinics of North America* 1997; 77: 671-688.
64. Mussack T, Fischer T, Ladurner R et al. Cine magnetic resonance imaging vs high-resolution ultrasonography for detection of adhesions after laparoscopic and open incisional hernia repair: a matched pair pilot analysis. *Surgical endoscopy* 2005; 19: 1538-1543.
65. Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Kuijpers JH, van Goor H. Small bowel obstruction after total or subtotal colectomy: a 10-year retrospective review. *The British journal of surgery* 1998; 85: 1242-1245.
66. Stovall TG, Elder RF, Ling FW. Predictors of pelvic adhesions. *The Journal of reproductive medicine* 1989; 34: 345-348.
67. Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK et al. Neurokinin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intraabdominal adhesion formation. *The Journal of surgical research* 2002; 108: 165-172.
68. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701-705.
69. Peng Y, Zheng M, Ye Q et al. Heated and humidified CO2 prevents hypothermia, peritoneal injury, and intra-abdominal adhesions during prolonged laparoscopic insufflations. *The Journal of surgical research* 2009; 151: 40-47.
70. Dubcenco E, Assumpcao L, Dray X et al. Adhesion formation after peritoneoscopy with liver biopsy in a survival porcine model: comparison of laparotomy, laparoscopy, and transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Endoscopy* 2009; 41: 971-978.
71. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; CD001298.
72. Menzies D, Pascual MH, Walz MK et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 375-382.
73. Kossi J, Gronlund S, Uotila-Nieminen M et al. The effect of 4% icodextrin solution on adhesiolysis surgery time at the Hartmann's reversal: a pilot, multicentre, randomized control trial vs lactated Ringer's solution. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2009; 11: 168-172.
74. Mais V, Bracco GL, Litta P et al. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Human reproduction* 2006; 21: 1248-1254.
75. Pellicano M, Guida M, Bramante S et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertility and sterility* 2005; 83: 498-500.
76. diZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertility and sterility* 2007; 87: 485-489.
77. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Seprafilm Adhesion Study Group. Fertility and sterility* 1996; 66: 904-910.
78. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1-11.

79. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane database of systematic reviews 2008; CD000475.
80. sigmaaldrich. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/ALDRICH/274666>.
81. Ilhan A, Gurel A, Armutcu F et al. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology* 2005; 49: 456-464.
82. Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine* 2004; 11: 56-64.
83. Kanter M, Coskun O, Uysal H. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol* 2006; 80: 217-224.
84. El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 84: 251-258.
85. Hanafy MS, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *J Ethnopharmacol* 1991; 34: 275-278.
86. Awad EM. In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine* 2005; 12: 100-107.
87. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN et al. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 435-440.
88. Kanter M, Meral I, Yener Z et al. Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoku J Exp Med* 2003; 201: 213-219.
89. Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JR. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med* 1995; 61: 33-36.
90. Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 400: 89-97.
91. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 729-740.
92. Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* 2000; 143: 219-226.
93. Turkdogan MK, Ozbek H, Yener Z et al. The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res* 2003; 17: 942-946.
94. Nagi MN, Alam K, Badary OA et al. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochem Mol Biol Int* 1999; 47: 153-159.
95. Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Ann Allergy* 1993; 70: 237-242.
96. Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 1-11.
97. Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutat Res* 2002; 516: 11-17.
98. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA et al. [Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat]. *Therapie* 2000; 55: 379-382.

99. el Tahir KE, Ashour MM, al-Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1123-1131.
100. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N et al. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002; 9: 69-74.
101. Waradda Mattanavee OS, Songchan Puthong, Tanom Bunaprasert, Voravee P. Hoven, and Pitt Supaphol. Immobilization of Biomolecules on the Surface of Electrospun Polycaprolactone Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *ACS applied materials & interfaces* 2009; 1: 1076-1085.
102. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T et al. Adhesion reformation: reduction by the use of Interceed (TC7) plus heparin. *Journal of gynecologic surgery* 1991; 7: 1-6.
103. Diamond MP, DeCherney AH, Linsky CB et al. Adhesion re-formation in the rabbit uterine horn model: I. Reduction with carboxymethylcellulose. *International journal of fertility* 1988; 33: 372-375.
104. Aydinuraz K, Agalar C, Agalar F et al. In vitro *S. epidermidis* and *S. aureus* adherence to composite and lightweight polypropylene grafts. *The Journal of surgical research* 2009; 157: e79-86.
105. Saygun O, Agalar C, Aydinuraz K et al. Gold and gold-palladium coated polypropylene grafts in a *S. epidermidis* wound infection model. *The Journal of surgical research* 2006; 131: 73-79.
106. Agalar C, Eroglu E, Sari M et al. The effect of G-CSF in an experimental MRSA graft infection in mice. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 2005; 18: 227-231.
107. Orita H, Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: intraperitoneal treatment with tissue plasminogen activator. *International journal of fertility* 1991; 36: 172-177.
108. Oh SH, Kim JK, Song KS et al. Prevention of postsurgical tissue adhesion by anti-inflammatory drug-loaded pluronic mixtures with sol-gel transition behavior. *Journal of biomedical materials research. Part A* 2005; 72: 306-316.
109. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and sterility* 2000; 74: 203-212.
110. Celebioglu B, Eslambouli NR, Olcay E, Atakan S. The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesthesia and analgesia* 1999; 88: 939-942.