T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KOLON ANASTOMOZU YAPILAN SIÇANLARDA ROSMARİNUS OFFİCİNALİS EKSTRESİNİN, YARA İYİLEŞMESİ, KOLON ANASTOMOZU VE POSTOPERATİF ADHEZYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Yahya Kaan Karatepe

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KOLON ANASTOMOZU YAPILAN SIÇANLARDA ROSMARİNUS OFFİCİNALİS EKSTRESİNİN, YARA İYİLEŞMESİ, KOLON ANASTOMOZU VE POSTOPERATİF ADHEZYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Yahya Kaan Karatepe

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Uğur Kesici

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, hekimlik sanatında ve yaşamla ilgili her konuda tecrübe, bilgi ve becerisini aktarmaya çalışan bana kattığı birikim için minnet duyduğum hocam Sayın Prof. Dr. Bülent Güleç'e;

Bu süreçte tanışma fırsatı bulduğum bana el veren hem cerrahi hayatımda, hem akademik hayatta, hem de insani ilişkilerde çok şey öğrendiğim hem tez hocam hem de abim Doç. Dr. Uğur Kesici'ye;

Cerrahi asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız ve çok fazla şey öğrendiğim başta Prof. Dr. Yavuz Kurt, Prof. Dr. İlker Sücüllü, Op. Dr. S. Emine Bölük, Op. Dr. M. Özgün Yüksek, Op. Dr. Hakan Çakıt, Op. Dr. L. Damla Ercan, Op. Dr. Süleyman Atalay, Op. Dr. Mustafa Demir ve Op. Dr. Taygun Gülşen olmak üzere emeği geçen tüm beraber çalıştığım hocalarım ve uzmanlarıma;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Dr. Ahmet Furkan Mazlum, Dr. Mahmut Salih Genç ve Dr. Merve Karadağ başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Genel Cerrahi Kliniği ameliyathane, servis, poliklinik ve endoskopi ünitesinde çalışan tüm hemşire ve personellerine;

Tezimin hazırlanması sırasında desteğini esirgemeyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı sorumlusu Uzm. Vet. Hek. Cumaali Demirtaş ve tüm laboratuvar çalişanlarına, patoloji kliniğinden Uzm. Dr. Ayşe Gökçen Sade'ye; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülaçtı Topçu ve Dr. Öğr. Üyesi Ebru Erol'a, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Eray Metin Güler ve Kübra Bozali'ye, İstanbul Teknik Üniversitesi Malzeme Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Baydoğan'a;

Asistanlık sürecimin başından beri yanımda olan, yoğun ve zorlu süreçlerde bana manevi desteklerini esirgemeyen, uzmanlık sürecimde de yanımda olacağını bildiğim Dt. Beyza Gülseren'e;

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, küçüklüğümden beri bana en konforlu çalışma şartlarını oluşturan, büyük fedakarlıkları olan annem Bahar Karatepe'ye ve beni eğitime yönlendiren, bana çalışma disiplinini, çalışkanlığı öğreten, yaptığım işlerde elimi taşın altına koymaktan çekinmememi gösteren babam Ali Karatepe'ye sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER iiii

KISALTMALAR v

TABLO LİSTESİ vi

ŞEKİL LİSTESİ vii

ÖZET viii

ABSTRACT ix

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

1. PERİTONEAL YARA İYİLEŞMESİ VE POSTOPERATİF ADHEZYON OLUŞUMU 3

2. GASTROİNTESTİNAL ANASTOMOZLORDA YARA İYİLEŞMESİ 5

3. KOLON FİZYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ ... 8

3.1. Kolon Embriyolojisi 8

3.2. Kolon Anatomisi 9

3.2.1. Kolonun arteryel Sistemi 10

3.2.2. Kolonun venleri 11

3.2.3. Kolonun lenfatik sistemi 11

3.2.4. Kolonun sinirleri 11

3.3. Kolonun Fizyolojisi 11

3.3.1. Emilim 11

3.3.2. Motilite 13

3.3.3. Kolon Florası 13

4. ROSMARİNUS OFFİCİNALİS 14

MATERYAL METHOD 16
BULGULAR 24
TARTIŞMA.....29
SONUÇLAR.....33
KAYNAKLAR.....34
ÖZGEÇMİŞ.....46
EKLER..... .47
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU 47
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU 48

KISALTMALAR

RO: Rosmarinus Officinalis

W: Ağırlık

MAS: Makroskopik adezyon skoru

WTS: Yara gerilim kuvveti

ABP: Anostomoz patlama basıncı

WHS: Yara histopatoloji skoru

CHS: Kolon histopatoloji skoru

PHS: Periton histopatoloji skoru

WOHP: Yara hidroksiprolin düzeyi

COHP: Kolon hidroksiprolin düzeyi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gruplardaki sıçanların ortalama ağırlık ve MAS'ları 24
Tablo 2: Gruplardaki sıçanların ortalama WTS ve ABP değerleri.....25
Tablo 3: Gruplardaki sıçanların yara,kolon ve periton ortalama histopatolojik skorları 25
Tablo 4: Gruplardaki sıçanların yara ve kolon ortalama hidroksiprolin düzeyleri....26
Tablo 5: Grup içi WTS ile WOHP arasındaki korelasyon analizi.....27
Tablo 6: Grup içi ABP ile COHP arasındaki korelasyon analizi.....28
Tablo 7: Grup içi MAS ile PHS arasındaki korelasyon analizi.....28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: U insizyon ile laparotomi.....17
Şekil 2: Makroskopik Adhezyon Skoru ölçümü.....18
Şekil 3: Anastomoz Patlama Basıncı ölçümü.....19
Şekil 4: Anastomoz Patlama Basıncı ölçüm düzeneği.....19
Şekil 5: Doku Örneklerinin Homojenizasyonu.....21
Şekil 6: Yara Gerilim Kuvveti Ölçümü.....22
Şekil 7: Rosmarinus Officinalis Toz Ekstresi.....23

ÖZET

Amaç: Postoperatif peritoneal adhezyonlar abdominal cerrahi sonrası görülen majör komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Abdominal cerrahi sonrası sık karşılaşılan batın içi adhezyonlar önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Batın içi yapışıklıklar cerrahi komplikasyon riskini ve süresini uzatmaktadır. Bu amaçla pekçok antiadhesiv ajan kullanılmış ancak henüz kesin bir çözüm bulunamamıştır. Ayrıca, cerrahi kliniklerinde sık uygulanan kolon operasyonlarında, anostomoz kaçağı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle anostomoz kaçağının önlenmesi ve azaltılmasına yönelik çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada RO ekstresinin klinik kullanımına öncülük edebilmesi amacıyla cerrahi bir model olarak kolon anostomozu üzerine etkileri ile antiadheziv etkinliği ve eş zamanlı laparatomi bölgesindeki yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ortaya konulması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, toplam 14 adet Spraque cinsi erkek sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanlar her grupta 7 adet sıçan olacak şekilde 2 eşit gruba ayrıldı. Grup'lar; Grup C (Control): Laparotomi+kolon anastomozu +2 mL izotonik. Grup R (Rosmarinus officinalis): Laparotomi+kolon anastomozu+2 mL %2 rosmarinus officinalis. Postoperatif 8. gün günde tüm sıçanlar anestezi altında laparotomi yapıldı. Makroskopik adhezyon skorlaması yapılarak kaydedildi. İnsizyon hattından alınan doku örneklerinden yara gerilim kuvveti ölçüldü. İnsizyon hattından histopatolojik inceleme ve doku hidroksiprolin düzeyleri için doku örnekleri alındı. Mikroskopik adhezyon skorlaması için peritoneal yapışıklık bölgesinden doku örnekleri alındı. Kolon anastomozu yapılan kolon segmentinden anastomoz patlama basıncı ölçüldü. Anastomoz hattından histopatolojik inceleme ve doku hidroksiprolin düzeylerinin ölçümü için doku örnekleri alındı. Tüm sıçanların doku örnekleri alındıktan sonra intrakardiak ponksiyon ile sakrifiye edildi.

Bulgular: Grup C ve Grup R arasında MAS açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=1.000). Grup R ortalama WTS değeri Grup C'ye göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (**p=0.003**). Grup C ve Grup R arasında ortalama ABP değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi

(p=0.078). Grup C ve Grup R arasında ortalama CHS, PHS, WOHP ve COHP açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (respectively; p=0.644, p=0.794, p=0.848, p=0.406).

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda literatürdeki çalışmaların aksine RO ekstresinin antiadheziv etkinliğinin olmadığı tespit edildi. Kolon anostomozu üzerine istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama ABP ve CHS'larında artışa yol açtığı tespit edildi. Ayrıca literatürdeki çalışmaların aksine insizyon bölgesindeki yara iyileşmesini istatiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz etkilediği tespit edildi. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre RO ekstresinin peritoneal uygulaması durumunda erken dönemde batın insizyon bölgesinde evisserasyon açısından riskli olabileceği düşünülmektedir. Kolon anostomozu üzerine istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte olumlu etkilerinin olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kolon, anastomoz, Rosmarinus, postoperatif, adezyon, yara iyileşmesi

THE EFFECTS OF ROSMARINUS OFFICINALIS EXTRACT ON WOUND HEALING, COLON ANASTOMOSIS AND POSTOPERATIVE ADHESION IN COLON ANASTOMOSED RATS

ABSTRACT

Objective: After abdominal surgery, peritoneal adhesions are regarded as major complications. During abdominal surgery, intra-abdominal adhesions are common and constitute a major health risk. Intraabdominal adhesions increase the incidence and length of surgical complications. Many anti-adhesive agents have been used for this purpose, but no definitive solution has yet been found. Moreover, anastomotic leakage increases morbidity and mortality in colon surgeries, which are frequently performed in surgical clinics. Studies on the prevention and reduction of anastomotic

leakage, therefore, remain up to date. This study aimed to determine the effects of RO extract on colon anastomosis as a surgical model, its antiadhesive activity, and its impact on wound healing in the laparotomy site simultaneously to facilitate the clinical application of RO extract.

Materials and Methods: This study was carried out on 14 male Spraque rats. The rats were divided into two groups of seven rats each. Group C (Control): Laparotomy with colon anastomosis + 2 mL isotonic solution. Group R (Rosmarinus officinalis): Laparotomy + colon anastomosis, + 2 mL of 2% rosmarinus officinalis. On the eighth postoperative day, laparotomy under anesthesia was performed on all rats. Macroscopic adhesion scoring was performed and recorded. The tensile strength of the wound was assessed using tissue samples obtained from the incision line. From the incision line, tissue samples were obtained for histopathological investigation and tissue hydroxyproline levels. Tissue samples were taken from the peritoneal adhesion site for microscopic adhesion scoring. Anastomotic burst pressure was measured from the segment of colon anastomosis. From the anastomosis line, tissue samples were obtained for histological examination and determination of tissue hydroxyproline levels. All animals were sacrificed via intracardiac puncture after receiving tissue samples.

Results: In terms of MAS, there was no statistically significant difference between Group C and Group R ($p=1.000$). The mean WTS value of Group R was significantly lower than that of Group C ($p=0.003$). In terms of mean ABP, there was no statistically significant difference between Group C and Group R ($p=0.078$). In terms of mean CHS, PHS, WOHP, and COHP, there was no statistically significant difference between Group C and Group R ($p=0.644$, $p=0.794$, $p=0.848$, $p=0.406$, respectively).

Conclusion: In accordance with the results of our study, it was discovered that RO extract did not have an antiadhesive effect, contrary to previous studies. It was determined that although it was not statistically significant, on colon anastomosis caused an increase in mean ABP and CHS. In addition, contrary to the studies in the literature, it was found that it had a statistically significant negative effect on wound healing at the incision site. According to the findings of our investigation, peritoneal

administration of RO extract in the early postoperative period may increase the risk of evisceration in the abdominal incision site. It is hypothesized that it may have beneficial benefits on colon anastomosis; however, this is not statistically significant.

Keywords: Colon, anastomosis, Rosmarinus, postoperative, adhesion, wound healing.

GİRİŞ VE AMAÇ

Batın operasyonlarından sonra intraabdominal serozal organlarda viseral ve parietal peritonda yaralanmalar oluşur. Bu periton katlarında yara iyileşmesine sekonder olarak intraoperatif adezyonlar ortaya çıkar (1). Karın boşluğunda travma ve hasar oluşmasından sonra birkaç dakika içinde iskemik alanlar oluşur ve bağışıklık sistemi ile pıhtılaşma mekanizmaları aktive olur. Ardından makrofajlar gibi doku onarım hücrelerinin ve nötrofiller gibi enflamatuar hücrelerin hasar bölgesine göçü gerçekleşir ve pıhtılaşmış kan yoluyla bir fibrin ağı oluşturulur (2). Mezotel tabakası 24 saat sonra büyümeye başlar. Fibroblastların proliferasyonu ve angiogenez sırasıyla 3. ve 5. günde gerçekleşir. Doku onarımı iyi durumdaysa fibrin ağ küçük yapışıklıklarla birlikte ortadan kalkar; aksi durumda adezyon oluşumları görülür (3).

Normal yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olmak üzere 4 fazdan oluşmaktadır (4) Yara iyileşmesi tüm dokularda benzer özellikler göstermekle birlikte gastrointestinal sistemde bazı temel farklılıklar göstermektedir (5, 6). Bu farklılıklar kollajen, kollajenaz aktivitesi, yara gücü ve yara ortamı ile ilgilidir. Bu farklılıklardan biri kollajen sentezinin cilt yaralarında fibroblastlar tarafından yapılırken barsak anastomozlarında ek olarak düz kas hücreleri tarafından da sentezlenmektedir. Ayrıca kollajen sentez mekanizmalarında farklılıklar mevcuttur. Gastrointestinal sistemdeki kollajen alt tipleri (I, III, V), deride fibroblastlar tarafından üretilen tiplere (I ve III) kıyasla bir miktar farklılık göstermektedir. Düz kaslar gastrointestinal sistemdeki kollajen üretiminde rol almaktadır. Kollajenaz aktivitesi, anastomozların iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Kollajenazın yüksek aktivitesi, anastomoz oluşumundan hemen sonra düşük anastomoz gücü ile sonuçlanan kollajen yıkımına sebep olur (5-7).

Rosmarinus officinalis (RO) halk arasında biberiye olarak da bilinen bitkinin bilimsel literatürdeki ismidir. Eski çağlarda şifalı olduğuna inanılarak tıpta kullanılmaya başlanmıştır. RO günümüzde çeşitli alanlarda yaygın olarak yetiştirilen ve kullanılan bir bitkidir. Geleneksel ve yerel tıpta inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (8). Literatürde RO ekstresinin antioksidan, antiinflamatuar etkileri gibi birçok etkisi olduğu bildirilmektedir (9, 10). RO'in anti-

inflamatuar aktivitesinin, temel olarak NF-κB transkripsiyonunun ve araşidonik asit kaskadının inhibisyonu yoluyla meydana geldiği gösterilmektedir (11, 12). Antioksidan aktivitesi, reaktif inflamasyondan kaynaklanan yaralanmayı önlemede de etkilidir (13). Bu özelliğiyle batın operasyonları sonrasında postoperatif anti-adhesiv etkinliği olabileceği de düşünülmektedir (14). Literatürdeki bilgiler RO ekstresinin anti-inflamatuar ve antioksidan etkisi sebebiyle batın operasyonlarından sonra anti-adeziv olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir (14, 15).

Postoperatif peritoneal adezyonlar abdominal cerrahi sonrası görülen majör komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Adezyon oluşmasının temel sebeplerinin inflamasyon, hipoksi, koagülasyon ve fibrinoliz olduğu belirtilmektedir (14, 16). Abdominal cerrahi sonrası sık karşılaşılan batın içi adezyonlar önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif yapışıklıklar sindirim sistemi sorunlarının yanısıra cerrahi gerektirecek intestinal obstrüksiyonlara yol açabilmektedir. Bu durumda bazen ciddi komplikasyon ve morbiditeye yol açabilecek cerrahi girişimler gerekebilmektedir. Ayrıca başka bir cerrahi sorun nedeniyle laparotomi yapılması gereken hastalarda batın içi yapışıklara bağlı zorluklar ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Batın içi yapışıklıklar cerrahi komplikasyon riskini ve süresini uzatmaktadır. Bu amaçla pekçok antiadeziv ajan kullanılmış ancak henüz kesin bir çözüm bulunamamıştır (14). Postoperatif antiadeziv amaçlı fibrinolitik ajanlar, anti-inflamatuvar ajanlar, antibiyotikler, kristaloidler, hidrojenden zengin salin, ikodekstrin, likid parafin, mitomisin-C, fospolipidler, bal, termosensitif hidrojel (ksiloglukan), borik asit ve Bletilla striata gibi moleküller özellikle deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak klinik kullanımları son derece sınırlıdır (17). Son zamanlarda bu amaçla kullanılan moleküllerden birisi de RO ekstresidir (14, 15).

Bu çalışmada RO ekstresinin klinik kullanımına öncülük edebilmesi amacıyla cerrahi bir model olarak kolon anastomozu üzerine etkileri ile antiadeziv etkinliği ve eş zamanlı laparotomi bölgesindeki yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ortaya konulması planlandı.

GENEL BİLGİLER

1. PERİTONEAL YARA İYİLEŞMESİ VE POSTOPERATİF ADHEZYON OLUŞUMU

Batın operasyonlarından sonra intraadominal serozal organlarda viseral ve parietal peritonda yaralanmalar oluşur. Bu periton katlarında yara iyileşmesine sekonder olarak intraoperatif adezyonlar ortaya çıkar (1). Karın boşluğunda travma ve hasar oluşmasından sonra birkaç dakika içinde iskemik alanlar oluşur ve bağışıklık sistemi ile pıhtılaşma mekanizmaları aktive olur. Ardından makrofajlar gibi doku onarım hücrelerinin ve nötrofiller gibi enflamatuar hücrelerin hasar bölgesine göçü gerçekleşir ve pıhtılaşmış kan yoluyla bir fibrin ağı oluşturulur (2). Mezotel tabakası 24 saat sonra büyümeye başlar. Fibroblastların proliferasyonu ve angiogenez sırasıyla 3. ve 5. günde gerçekleşir. Doku onarımı iyi durumdaysa fibrin ağ küçük yapışıklıklarla birlikte ortadan kalkar; aksi durumda adezyon oluşumları görülür (3). Sitokinler fibrin bantlarına etki göstererek granülasyon dokusu oluşturur ardından bu yapılar kalıcı kollajen dokulara dönüşür (18). Ameliyattan iki hafta sonra, fibroblast içeriği de artar ardından vasküler yapılar oluşur ve bağ dokuları güçlenir (19). Kalıcı fibröz adezyonlar 4-8. haftada gelişir (20). Adezyonlardan elde edilen fibroblastların hücre fonksiyonlarında görev alan proteinlerinin normal peritondan oldukça farklı olduğu bildirilmektedir (örn. hücre proliferasyonu, göçü, yapışması ve taşınması) (21). Bu nedenle inflamasyon, fibrin oluşumu ve fibroblast aktiviteleri, adezyon oluşumunda çok önemli rol oynamaktadır **(**22). Cerrahi travma, mezotel hücrelerinin bazal membrandan ayrılmasına neden olur. Bu ayrılmanın sonucu mezotel tabakasında hasarlar, çıplak alanların oluşumu, mezotel altı tabaka ve kan damarlarında hasar ortaya çıkar. Ayrıca inflamatuar reaksiyona yol açması gibi çeşitli patolojilere de neden olmaktadır (23). Ek olarak, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, histamin ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi enflamatuar mediatörlerin artışına yol açar. Bu ajanlar, vasküler geçirgenliği artırırarak immün hücre akışına ve fibrinöz eksüda oluşumuna neden olur (24). Bu eksüdanın içeriğinde fibronektin, hyaluronik asit, proteoglikanlar (PG'ler) ve farklı glikozaminoglikanlar (GAG'ler) bulunmaktadır (18). Mezotel hücrelerinin rejenerasyonu ile ilişkili peritoneal fibrinolitik fonksiyonlar, fibrin bantların parçalanmasında ve adezyon oluşumunun

inhibisyonunda önemli bir etkiye sahiptir (25). Fibrinolitik yolların proteazları, normal şartlarda birkaç gün içinde büyük miktarda fibrini parçalamaktadır (26). Bakteriyel peritonitte fibrinolitik aktivitenin azalması gibi fibrinoliz aktivitesindeki dengesizlik yapan sebepler fibröz üretimi ve organizasyonuna yol açarak adezyon oluşumuna neden olur (27). Ayrıca; CD31, CD34 ve VEGF gibi anjiyogenez ile ilgili faktörler, adheziv dokuların oluşumunda önemli role sahiptir (28). Kutanöz yara iyileşmesinde, güçlü bir anjiyogenik faktör olarak VEGF, skar dokusu oluşumunu destekler. Doğrudan fibroblastı aktive eder ve erken inflamatuar süreçlerde rol almaktadır (29). Hasardan 24 saat sonra, ağırlıklı olarak nötrofiller ve makrofajlardan oluşan inflamatuar hücreler, hasarlı dokuya yönlendirilir. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve kemokin (C-X-C motifi) ligand-1 (CXCL1) gibi kemokinler, nötrofilleri ve monositleri hasarlı dokuya yönlendirmek için hasarlı mezotelyal hücrelerden salınmaktadır. Ayrıca nötrofiller adezyon bölgelerine göç ederek adezyon patogenezinde ve hücre ölümünü takiben nötrofil hücre dışı tuzaklarının oluşumunda önemli rol oynar (30). Uyarılmış peritoneal makrofajlar hasar bölgelerinde plazminojen aktivatörleri (PA), PA inhibitörleri (PAI), TNF, IL-1, IL-6, PGE2, lökotrien B4, siklooksijenaz (COX) metabolitleri, lipoksijenaz, kollajenaz ve elastaz gibi bazı faktörlerin salınımına neden olur (31). Bu peritoneal makrofajlar çeşitli patolojik durumlarda kemokin (C-C motifi), ligand 1 (CCL1) ve bunun kemokin (C-C motifi) reseptörü 8'i (CCR8) salgılar (32). Bağışıklık hücrelerinin varlığı ve proinflamatuar mediatörlerin, özellikle TGF-β'nın aşırı üretimi peritoneal örneklerde görülür. Bu da enflamasyonun postoperatif peritoneal adezyon patofizyolojisindeki kritik rolünü doğrulamaktadır (33). Yaralanma bölgesindeki TGF-β, immun, inflamatuar ve mezenkimal hücrelere sızarak salınır ve pıhtılaşma ile fibrin oluşumunu düzenlemektedir (34). Hastalarda serum ve peritoneal sıvıda postoperatif artmış IL-1 ve TNF-α seviyeleri, bu interlökinlerin adezyon oluşumundaki olası rolünü göstermektedir (35, 36). IL-1 fibrinolizi inhibe eder, fibrin birikimini arttırır ve hasar bölgesindeki yapının mezotelizasyonunu uyarır (37). Benzer şekilde TNF-α, mezotelyal hücreler yoluyla çeşitli IL'lerin ekspresyonunu indükleyebilir. Ameliyat sonrası serum ve peritoneal sıvıdaki TNF-α seviyeleri adezyon oluşumunun şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (38). IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi diğer IL'lerin rolü net değildir. Esas olarak mezotel hücreleri tarafından

periton boşluğuna salgılanan IL-6, pro ve anti-inflamatuar bir aracı olarak görev yapmaktadır (39). Ayrıca IL-6 başta olmak üzere bahsedilen sitokinler T hücrelerinin infiltrasyonunu uyararak peritonda kronik inflamasyonun devam etmesinde önemli rol oynamaktadır (40). Adezyon oluşumunun, IL-17 gibi proinflamatuar sitokinleri sentezleyebilen T hücrelerinin (esas olarak CD4+ T hücreleri) varlığını gerektirdiği doğrulanmıştır (41). IL-17'nin intraperitoneal enjeksiyonunun, IL-6, kemokinler (CCL2 ve CCL5) ve adezyon molekülleri (hücreler arası adezyon molekülü1) gibi çeşitli aracıların üretimini indüklediği belirtilmektedir. Bunu takiben, peritonda infiltre immün hücrelerin sayısında artış bildirilmiştir (42). Benzer şekilde VEGF salgılayan mast hücrelerinin adezyon oluşumunun erken evrelerinde katkısı kanıtlanmıştır (43). Ek olarak hipoksi, postoperatif peritoneal adezyonda önemli bir rol oynar. Hipoksi; artan nitratif stres, oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu (artan malondialdehit [MDA] seviyeleri) yoluyla hasarla sonuçlanan olayları indükler. Bu durum enflamasyonu daha da artırır ve adezyon oluşumunu direkt olarak arttırmaktadır (44). Matriks metalloproteinazlar (MMP), COX'lar ve metalloproteazların (TIMP) doku inhibitörleri dahil olmak üzere birçok protein, adezyon oluşumunun mekanizması ile ilişkilidir (45). COX-1 ve COX-2, prostaglandin sentez yoluna katılan araşidonik asit transformasyonu enzimleridir (46). Anjiyogenik sinyaller ile endotel hücrelerinde COX-2'nin varlığı kanıtlanmıştır (47). TIMP-2'nin serum ve peritoneal sıvıdaki düşük konsantrasyonunun koruyucu olduğu bildirilmektedir (48). Bu nedenle, postoperatif peritoneal adezyon oluşumunu önlemek ve tedavi etmek için fibrinolitik aktivitenin artırılması, anjiyogenezin inhibisyonu, inflamatuar reaksiyonların azaltılması gerekmektedir. Bunun için de geleneksel ve modern tıbba dayalı farklı stratejiler önerilmektedir (49).

2. GASTROİNTESTİNAL ANASTOMOZLARDA YARA İYİLEŞMESİ

Kolon barsak duvarı mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört katmandan oluşmaktadır (50). Kolorektal rezeksiyon yapıldığında, tüm bu tabakalar kesilir ve aynı katlar dikilerek anastomoz yapılabilir. Geçmişte serozayı (Lembert 1826), serozayı mukozal yüzeyle birlikte tam kat olarak (Czerny 1881) veya submukozayı (Halstead 1887) birleştiren teknikler uygulanmıştır. Fakat stapler

cihazları gibi modern cihazların anastomoz teknikleri katman ayrımı yapmaksızın birleştirmektedir (51). Kolorektal cerrahide yapılan anastomozlarda hangi seviye ve segmentte olursa olsun stapler ile yapılan anastomozun elle yapılan anastomoz tekniklerine üstünlüğünü gösteren yeterli veri bulunmamaktadır (52). Kolon submukozasının esas olarak kollajen ve elastin liflerinden oluşan dört tabaka arasında en yüksek gerilme direncine sahip olan sert fibröz bir tabaka olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple submukozanın anastomoz iyileşmesinde büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir (53). Bu nedenle hem tam kalınlıktaki hem de sero-submukozal sütürlerin, kolonun yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir (54). Submukoza tabakası, gastrointestinal cerrahi sonrası aktif hale gelen ve kollajen depolamaya başlayan fibroblastların kaynağıdır (55). Deneysel bir modelde dışa dönük anastomozların iyileşmesinin, fibroblastlar için serozal tarafta matriks oluşturan fibrotik başlığın oluşumuyla gerçekleştiği gösterilmiştir (56). Bu süreç, klasik yara onarımının ilk aşaması olan inflamasyon ile uyumludur. Burada, infiltre hücrelerin kümeleştiği hemostaz aşamasının bir parçası olarak fibrin matriks oluşmaktadır (57). Submukoza barsak duvarının iyileşme açısından en önemli tabakası olarak kabul edilmekle birlikte, mukozanın rolü tamamen göz ardı edilmemelidir (58).

Literatürdeki bazı çalışmalar iyileşme süreci bozulduğunda ortaya çıkan anastomoz kaçağının patogenezinde bakterilerin de rolü olduğunu bildirmektedir (59, 60). Bakteriler kolon mukusunda kolonize olduğundan, mukozanın önemli olduğu bilinmektedir (61). Ayrıca, gastrointestinal mukozada çok fazla sayıda makrofaj bulunmaktadır. Makrofaj sayısının azalması veya işlev bozukluğu anastomoz iyileşmesini olumsuz etkiler (62). Makrofajlar, inflamatuar yanıttaki ana faktörlerden biridir. Farklı etki gösteren 2 alt tipi vardır. Bunlar yara iyileşmesini bozan proinflamatuar (M1) ve yara iyileşmesini destekleyen antiinflamatuar (M2)'dir Bu nedenle M2/M1 indeksindeki bozulma, anastomoz iyileşmesini etkileyebilir (63).

Normal yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olmak üzere 4 fazdan oluşmaktadır (4) Yara iyileşmesi tüm dokularda benzer özellikler göstermekle birlikte gastrointestinal sistemde bazı temel farklılıklar göstermektedir (5, 6). Bu farklılıklar kollajen, kollajenaz aktivitesi, yara gücü ve yara ortamı ile ilgilidir. Bu farklılıklardan biri kollajen sentezinin cilt yaralarında

fibroblastlar tarafından yapılırken barsak anastomozlarında ek olarak düz kas hücreleri tarafından da sentezlenmesinden kaynaklanan kollajen sentez mekanizmalarındaki farklılıklardır. Gastrointestinal sistemdeki kollajen alt tipleri (I, III, V), deride fibroblastlar tarafından üretilen tiplere (I ve III) kıyasla bir miktar farklılık göstermektedir. Düz kaslar gastrointestinal sistemdeki kollajen üretiminde rol almaktadır. Kollajenaz aktivitesi, anastomozların iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Kollajenazın yüksek aktivitesi, anastomoz oluşumundan hemen sonra düşük anastomoz gücü ile sonuçlanan kollajen yıkımına sebep olur (5-7).

Anastomoz gerginliği, anastomoz iyileşmesini olumsuz etkileyebilen bakteriler ve kolonun vasküler perfüzyonundaki değişiklikler gibi potansiyel önemli risklere rağmen, gastrointestinal kanalda yara iyileşmesi cilde göre çok daha hızlıdır. (64). Serozal iyileşmenin kutanöz iyileşmede tam olarak karşılığı bulunmamaktadır (65). Mukozal iyileşme için ise son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda transizyonel zondaki anal kanal hücrelerinin onarım ve farklılaşma açısından büyük potansiyelleri olduğu belirtilmektedir (66). Anastomoz kaçağı patogenezinde bakterilerin rolü olduğu da düşünülmektedir. Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar, antibiyotiklerin kolonik anastomozun gücü üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir (67). Belirli bakteriler inhibe edildiğinde, anastomoz iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir. Literatürde bakterilerin anastomoz kaçağı patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (68).

Deneysel modellerde anastomoz iyileşmesinin en sık kullanılan belirteci anastomoz patlama basıncıdır (ABP). ABP'nı test etmek için birçok yöntem olmasına rağmen, hepsi kolon segmentinin anastomoz bölgesini şişirmek, doldurmak ve anastomoz bölgesinde hava veya sıvı sızıntısının gözlendiği intraluminal basıncın ölçülmesi ile yapılmaktadır (69). Gerilim kuvveti ölçümü gibi diğer mekanik testler de anastomoz dayanıklılığının ölçümünde alternatif olarak kullanılabilmektedir. Genel düşünce geçmişte gerilim kuvveti ölçümü ve anastomoz patlama basıncının sonuçlarının korele olduğu yönünde iken son zamanlarda yapılan çalışmalarda bahsedilen iki parametre arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Kolon ABP'nın inflamatuar fazdaki ölçümlerde, gerilim kuvveti ölçümünün ise proliferatif faz ve matürasyon fazındaki ölçümlerde etkili olabileceği belirtilmektedir (70, 71). Histolojik iyileşme parametreleri de gastrointestinal anastomozlarla ilgili deneysel

çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. En fazla kulanılanları, inflamatuar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivitesi, kollajen birikimi, vaskülarite ve neoanjiyogenez gibi kutanöz yara iyileşmesine dayalı parametrelerdir (72). Yara iyileşmesinde fibroblastlar, inflamasyon sırasında kollajenden zengin granülasyon dokusu ile oluşturulan geçici matriksin yerini alır ve kollajeni anastomoz iyileşmesinde önemli bir gösterge haline getirmektedir (64). Bu nedenle kollajen sentezini, içeriğindeki molekülleri ve yıkımını ölçen parametreler de yara iyileşmesini göstermede kullanılmaktadır. Hidroksiprolin, kollajen dışında sadece birkaç proteinde bulunduğundan, kollajenin miktarının belirlenmesi genellikle hidroksiprolin içeriği ölçülerek gerçekleştirilmektedir (69). Hidroksiprolin içeriği, kollajen miktarı hakkında bilgi vermekle birlikte kollajen alt tipleri, kollajenin olgunluğu ve dolayısıyla dokunun dayanıklılığı hakkında her zaman yeterli bilgi vermemektedir (73). Kollajen tip I ve III yüzdesini analiz etmek için dijital görüntüleme ile Sirius Kırmızısı boyama kullanılabilir. Genç ve olgun kollajen arasındaki oranı gösterebilir, fakat kantitatif bir yöntem değildir. Bu yüzden kullanımı tartışmalıdır (74).

3. KOLON FİZYOLOJİ HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ VE ANATOMİSİ

3.1. Kolon Embriyolojisi

Primitif barsak dördüncü gestasyonal haftada gelişerek; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), son bağırsak (hindgut) olmak üzere üç bölümü oluşturur. Midgutdan, süperior mezenterik arterin kanlanmasını sağladığı alanlara karşılık gelen ince barsaklar ve transvers kolonun 2/3'lük proksimal kesimi gelişir. Hindgutdan transvers kolonun distal 1/3'lük kısmından başlayarak anüsün proksimaline kadar olan kolon, rektum ansları ile alt ürogenital sistem gelişir (75). Midgut altıncı gestasyonel haftada gelişir. Abdominal kavite dışına çıkarken süperior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270º dönüş yaparak abdominal kavitedeki son halini alır. Hindgut ise 4-6. haftalar arasında anatomik septumla bölünerek ventralde ürogenital sinüsü, dorsalde ise rektumu oluşturan kloaka ile sonlanır (76).

3.2. Kolon Anatomisi

Kolon, gastrointestinal sistemde ileoçekal bileşkeden başlayıp anüse kadar uzanır. 130-150 cm uzunluğunda 2,5-8,5 cm çaptadır. Çekum ile terminal ileum arasında ileoçekal valv bulunur. Bu valvin işlevi sayesinde kolonik içeriğin ileuma geçişi engellenir (77). Longitudinal kas lifleri bir araya gelerek tenya omentalis, tenya libera, tenya mezokolika adı verilen üç ayrı yapıyı oluşturur. Sirküler kas lifleri ise haustra adı verilen konveks yapıları oluşturur. Plika semilunaris olarak adlandırılan yarımay biçimli yapılarla haustralar birbirinden ayrılırlar. Apendiks epiploika ise tenyalara tutunan periton kaplı yağlı çıkıntılardır (78).

Kolon duvarı içten dışa doğru sırasıyla; mukoza, submukoza, sirküler kaslar, longitudinal kaslar ve serozadan oluşur (79). Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektumdan oluşan bölümlere ayrılır. Omentum majus transvers kolonun üst kenarına yapışır. Çıkan kolon ve inen kolon arka duvarları retroperitoneal yerleşimlidir. Çekum, transvers kolon, sigmoid kolon ve rektumun üst 1/3'ü ise intraperitoneal yerleşimlidir (80). Çekum; kolonun başlangıç bölümü olup sağ iliak fossada yerleşimlidir. Yaklaşık 6,25 cm uzunluğunda ve 7,5 cm çapındadır. Arka yüzünde psoas majör ve muskulus iliakus ile komşudur. Tenyalar çekumun postero-medialinde apendiks vermiformisin kökünden başlar. İleoçekal valvin ileum tarafında villuslar bulunur (81). Çıkan kolon; çekum ile hepatik fleksura arasındaki 15-20 cm'lik segmenttir. Karaciğer inferior komşuluğuna uzanır ve sola anteriora devam ederek transvers kolonu oluşturur. Posterior duvarı retroperitoneal yerleşimli olup, muskulus iliakus, muskulus quadratus lumborum ve sağ böbrek ile komşuluk yapmaktadır (82). Transvers kolon; hepatik fleksuradan başlayarak splenik fleksuraya doğru transvers şekilde uzanır. Yaklaşık 50 cm'lik kolon segmentini oluşturmaktadır. Hepatik fleksura retroperitonda duodenum 2. kıtası ve pankreas başı ile komşuluk yapmaktadır. Gastrokolik ligaman ile mideye asılı halde bulunmaktadır. Omentum majusa segment boyunca tenya omentalisten yapışık durumda bulunmaktadır. Dalağın inferiorunda splenik fleksurayı oluşturur. Splenik fleksurada splenokolik ligament ile dalak ile kolon arasında, frenikokolik ligament ile ise diyaframla kolon arasında asıcı bağlar bulunmaktadır (83). İnen kolon; splenik fleksuradan itibaren yaklaşık 25 cm'lik segmenti oluşturur. Sol iliak

fossada yerleşimlidir. Posterior duvarı retroperitoneal yerleşimli olup; sol böbrek, muskulus psoas majör, muskulus kuadratus lumborum kası ile komşuluk yapmaktadır (84). Sigmoid kolon, rektum ile inen kolon arasındaki uzunluğu değişken olmakla birlikte yaklaşık 40 cm'lik segmenttir. Kolonun en dar segmentidir. Uzun ve mobil yapısı sebebiyle en sık volvulus riskinin görüldüğü kısımdır. Promontoryumun anteriorunda rektosigmoid bileşke bulunur. Rektosigmoid bileşke seviyesinde tenyalar ve appendiks epiploikalar silinmeye başlayarak rektumda tamamen kaybolurlar (85). Rektum, promontoryumun anteriorunda rektosigmoid bileşkeden başlayarak sakrum ve koksiksin anatomik şekline uygun olarak inferiora ve posteriora doğru uzanım gösterir. Sakral bölgenin inferiorunda pelvik diafragmada anüs ile birleşir. Yaklaşık 10-14 cm uzunluğundadır. Haustra, appendiks epiploika ve tenya içermeyen tubuler bir organdır. Üst 2/3'lük kısmı periton ile örtülüdür. Anal kanal; rektumdan anal orifise kadar uzanan yaklaşık 4 cm'lik gastrointestinal traktın son bölümüdür (86).

3.2.1. Kolonun arteryel sistemi: Süperior mezenterik arter (SMA), aorta abdominalisin dallarından olan çölyak trunkusun 1 cm inferiorundan çıkan dalıdır. Embriyolojik olarak midguttan gelişen segmentlerin vaskülarizasyonunu sağlar. Kolonda ise bu segmentler; çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3'lük proksimal kısmıdır. SMA aorta abdominalisten ayrıldıktan sonra çekuma doğru uzanarak ileokolik arter olarak sonlanır. Bu seyri sırasında inferior pankreatikoduodenal arteri, birkaç jejunal ve ileal arteri, sağ kolik arteri ve middle kolik arteri oluşturur. İnferior mezenterik arter (İMA), SMA'nın yaklaşık 6-7 cm inferiorunda aorta abdominalisten ayrılır. Transvers kolonun 1/3'lük distal kısmını, inen kolonu, sigmoid kolonu ve üst rektumu sırası ile sol kolik, sigmoidal ve süperior rektal arter dalları ile vaskülarize eder. İMA süperior rektal arter olarak seyrine devam ederek internal iliak arterin medial rektal arter dalı ve internal pudental arterin inferior rektal arter dalı ile anastomoz yapar. Böylelikle üst rektuma ek olarak orta ve alt rektumun vaskülarizasyonunda da görev alır (87, 88). Transvers kolon distali seviyesinde SMA ve İMA arasında kollateraller bulunur. İleokolik, sağ kolik, orta kolik, sol kolik arterler aralarında anastomoz oluşturarak Drummond'un marjinal arterini meydana getirirler. Kolonun mezenterik sınırı boyunca yer alarak kolona vasa rektaları verirler. Böylece mezenterik kenar boyunca kesintisiz vaskülarizasyon

sağlanır. İMA' nın sol kolik dalı ile SMA'nın middle kolik dalının sol dalı arasındaki sabit olmayan anastomozlar ise Riolan arkı olarak adlandırılır. Ayrıca hastalardaki varyasyonlara bağlı olarak Moskowitz arteri de anastomozu sağlayabilir (89).

3.2.2. Kolonun venleri: İnferior mezenterik venin istisnai seyri dışında kolonu drene eden venler arterlerle aynı yolu takip eder. İnferior mezenterik ven transvers kolon distalini, inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene eder. Trietz ligamentinin sol lateralinde retroperitoneal olarak ilerler, pankreas gövdesinin posteriorundan seyrine devam ederek splenik vene katılır. Süperior mezenterik ven çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolon proksimalini drene ederek splenik venle birleşip portal veni oluşturur (90).

3.2.3. Kolonun lenfatik sistemi: Kolon submukoza ve musküler tabakada lokalize lenfatik kanallarla çevrilidir. Mukozada lenfatik drenaj yoktur. Lenfatik damarlar kolonun arteriyel dolaşımının seyrini takip ederler. Lenf nodları kolon duvarında (epikolik), kolonun mezo ile birleştiği alanlarda (parakolik), mezenterik arterler boyunca (intermediate) ve SMA, İMA köklerinde (ana lenf nodları) yer alır (91).

3.2.4. Kolonun sinirleri: Sempatik sinirler T11-L3'e uzanan spinal sinirlerden köken alan sempatik ganglionlardan sağlanır. Sempatik sinirler peristaltizmi ve sekresyonları inhibe eder. İleoçekal valv ve anal sfinkter tonusunu arttırarak defekasyonu geciktirir. Parasempatik sinirler ise sağ kolon ve transvers kolonun proksimali için nervus vagustan, splenik fleksura ve inen kolon için ise S1-S3 arası spinal sinirlerden köken alır. Parasempatik sinirler peristaltizmi ve sekresyonları arttırır. Sakral parasempatiklerin dağılımı ise hipogastrik pleksusdan geçerek splenik fleksuraya kadar ulaşır (92).

3.3. KOLONUN FİZYOLOJİSİ

Kolon, vücuttaki emilim süreci sonrasında oluşan sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalıdır. Kolonda belirlenen fizyolojik olaylar, emilim, motlite ve kolon florasıdır.

3.3.1. Emilim: Kolonun absorbsiyon ve sekresyon görevleri bulunmaktadır. Kolon su ve elektrolitlerin %90'ından fazlasını absorbe eder, böylelikle enterik içerik

konsantre hale gelerek hacmi azalır. Günde yaklaşık 1,5 litre sıvı ince bağırsak absorbsiyonu sonrası kalan miktar olarak kolona geçer. Bu sıvıdan 1350 cc sıvı litre sıvı, 200 mEq sodyum ve klor kolon tarafından emilir. Günlük yaklaşık 100 cc kadar sıvı, feçes ile dışarı atılır. Kolon günlük absorbsiyon kapasitesini 5-6 litreye çıkarabilir. Eğer ince bağırsakların günlük absorbsiyon kapasitesi 2 litrenin altına düşerse kolonun üzerindeki yük artıp absorbsiyon gücü aşılacağından fekal su miktarı artar ve klinik olarak diare ortaya çıkar (93). Kolon yüksek konsantrasyon gradiyentine karşı sodyum absorbe edebilme yeteneğine sahiptir. Kolonun genelinde bu absorbsiyon Na^+-H^+ antiportu aracılığıyla olur. Özellikle distal kolonda ek olarak epitelyal Na^+ kanalları mevcut olup, ek sodyum absorbsiyonunu sağlamaktadır. Kolon günlük 400 mEq sodyum emebilme kapasitesine sahiptir. Dehidratasyon sırasında aldosteron stimülasyonuna kolonik cevap vücuttaki önemli kompansatuar mekanizmalardan biridir. Örneğin; ileostomili hasta bu absorbsiyon kapasitesini kaybeder, bu yüzden artmış sodyum kaybını tolere edemez. Mineralokortikoidler apikal membranın permeabilitesini sodyuma karşı arttırarak absorbsiyonunu arttırır (94).

Kolondaki potasyum geçişi lümendeki konsantrasyona bağlı olarak değişir. Sekresyon olabileceği gibi, absorbsiyon da olabilir. Potasyum sekresyonu, lümendeki konsantrasyon 15 mEq'den daha az olduğu sürece devam eder. 15 mEq'nin üzerine çıktığında ise potasyum sekresyonu durur ve absorbsiyonu başlar. Dehidratasyona cevap olarak salınan aldosteron sodyum ve potasyum sekresyonunu arttırır. Sodyum mekanizmasındaki gibi ATPaz pompalar aracılığıyla değil, pasif difüzyon veya proteinler aracılığıyla gerçekleşen kolaylaştırılmış difüzyon yöntemiyle potasyumun geçişi sağlanır (95). Ayrıca rektumda aktif sekresyon da kullanılır (96). Klor, konsantrasyon gradientine karşı kolon mukozasından aktif emilen bir elektrolittir. Klor ve bikarbonat lüminal yüzeyde değişime uğrar. Kolon lümeninde asidik pH olması durumunda klor absorbsiyonu artar. Bu da Cl^-/HCO_3^- pompasının mekanizması sebebiyle bikarbonat sekresyonunu arttırır. Üreterosigmoidostomili hastalarda üriner klor absorbsiyonu ve aşırı bikarbonat sekresyonu sebebiyle metabolik asidoz ve hiperkloremi gelişebilir. Klor konsantrasyonunu oluşturan etkenler; %25 oranında bikarbonat değişimi, %75 oranında nötral NaCl absorbsiyondur (97). Besinlerin emilimi kolonun pek bilinmeyen özelliklerindendir.

Kolon, emilmemiş karbonhidratlardan intraluminal bakteriyel fermentasyonla oluşan kısa zincirli yağ asitlerini pasif olarak emebilir. Emilmiş butirat, asetat ve propionat gibi kısa zincirli yağ asitleri kolonik epitelin enerji kaynağıdır. Oluşan enerji aktif sodyum transportunda gereklidir. (98, 99). Kolonik bakteriler protein ve üreyi parçalayarak amonyak oluştururlar. Amonyum iyonları bikarbonat ile reaksiyona girerek noniyonize amonyak olarak kolon mukozası ile karaciğere taşınır. Kolon lümeni asidik ise amonyak emilimi azalır. Mukus, kolon lümenine salgılanan başka bir üründür. Kalın bağırsağın tüm segmentleri boyunca; epitel, çok sayıda mukus salgılayan hücre içerir ve sinir liflerinin bu goblet hücrelerine yaklaştığı gösterilmiştir. Histolojik olarak doğrulandığı gibi, pelvik sinirlerin uyarılması kolon mukozasından mukus salgısını arttırır. Kalın bağırsakta böyle bir sinir aracılı mukus salgısına dair kanıtlar vardır. Kolon, amino asitleri ve yağ asitlerini yalnızca pasif mekanizmalarla emebilir. Safra asitleri de geri emilebilir (98).

3.3.2. Motilite: Kolonun motilitesi segmentlere göre farklılıklar göstermektedir. Düzensiz kontraktil dalgalarla karakterizedir. Bu yüzden kolon motilitesi hakkında çalışma yapmak zordur. Kolonda genel olarak iki tip hareket vardır. Karıştırıcı hareketler-Haustrasyonlar; longitidunal kas liflerinden oluşan tenyalar ve sirküler kaslar birlikte kasılır. Lümen daralır. Kolonun kasılmayan kısımlar ise haustrasyon adı verilen çıkıntılar oluşturur. Böylelikle toprak kazma işlemine benzer şekilde işlem yapılarak, absorbsiyon maksimuma çıkarılır. İlerletici Hareketler-Kütle Hareketleri; gıda artıkları yaklaşık 8-15 saatlik bir sürede çekum ve sağ kolonda kaldıktan sonra dışkı niteliği kazanır. Transvers kolon proksimalinden sigmoide ilerletilmesinde başlıca kütle hareketleri rol oynar. Kontraksiyonu takiben distalde relaksasyon olur böylelikle ilerletici hareket gerçekleşmiş olur. Kütle hareketleriyle gayta rektuma geldiğinde dışkılama hissi oluşur. Kolonun motilitesini etkileyen faktörler vardır. Bunlar; yemek, emosyonel durum, kolonik distansiyon, egzersiz durumu ve motilitedir (100).

3.3.3. Kolon Florası: İnsan kolonu doğumda sterildir. Ancak saatler içinde bağırsaklar ağızdan anüse doğru kolonize olur. Neonatal dönem ve hayatın ilk aylarında mide-bağırsak kanalına bakteriler yerleşmeye başlar ve zamanla gastrointestinal kanalın değişik yerlerinde içerikleri farklı olan mikroflora oluşur.

Kolon, feçes kuru ağırlığının 1/3'ünü oluşturan yoğun bakteri populasyonunu içermektedir. Feçesin her gramı 10^{11}-10^{12} bakteri içerir. E.coli fakültatif anaerobik bakteri olup, içeriğin çoğunu tam anaerobik bakteriler oluşturmaktadır. Escherichia coli ise milimetrede 10^{10} kadar bulunur. Mide-bağırsak lümeni içeriği, konağın metabolik süreçlerine ve immünolojik yanıtına da müdahalede bulunan aktif bir mikrobiyolojik ekosistemdir (101). Normalde kolon mukozası kalıtsal olarak sahip olduğu yapısal ve fonksiyonel özellikleriyle, lümendeki bakterilerin mukozaya kolonize olmalarına engel olur. Enterik immün sistem ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması, inflamatuar barsak hastalıklarına sebep olabilir (102). Endojen kolon bakterileri ince barsak segmentlerinden sindirilmeden geçen karbonhidrat ve proteinlerin yıkımında önemli rol oynarlar. Ayrıca enterohepatik dolaşım ile yeniden kazanılan birçok maddelerin (bilirubin, safra asitleri, östrojen, kolestrol) metabolizmasında görev alır. K vitamini üretiminde de önemli rolleri mevcuttur (103).

4. ROSMARİNUS OFFİCİNALİS

Rosmarinus officinalis (RO) halk arasında biberiye olarak da bilinen bitkinin bilimsel literatürdeki ismidir. Eski çağlarda şifalı olduğuna inanılarak tıpta kullanılmaya başlanmıştır. RO günümüzde çeşitli alanlarda yaygın olarak yetiştirilen ve kullanılan bir bitkidir. Geleneksel ve yerel tıpta inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (8). Literatürde RO ekstresinin antioksidan, antiinflamatuar etkileri gibi birçok etkisi olduğu bildirilmektedir (9, 10). RO'in antiinflamatuar aktivitesini daha iyi anlamak için fitokimyasını ve bundan etkilenen sinyal yollarını anlamak önemlidir. RO'te bulunan başlıca kimyasal maddeler; karnosik asit, karnosol, rosmanol, genkvanin, sirsimaritin, homoplantaginin gibi flavonoidler ve ursolik asit gibi triterpenlerdir (104, 105). RO'e molleküler olarak inceleme yapıldığında en sık izlenen yapıtaşları 1,8-sineol, a-pinen ve kafur'dur. Çalışmalar, RO'in anti-inflamatuar aktivitesinin, temel olarak NF-κB transkripsiyonunun ve araşidonik asit kaskadının inhibisyonu yoluyla meydana geldiğini göstermektedir (11, 12). Antioksidan aktivitesi, reaktif inflamasyondan kaynaklanan yaralanmayı önlemede de etkilidir (13). Bu özelliğiyle batın operasyonları sonrasında postoperatif anti-adeziv etkinliği olabileceği de düşünülmektedir (14). RO'in toksisitesi ise değerlendirildiğinde düşük toksisite

saptanmıştır (9, 106). Literatürdeki bilgiler RO ekstresinin anti-inflamatuar ve antioksidan etkisi sebebiyle batın operasyonlarından sonra anti-adeziv olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir (14, 15).

MATERYAL METOD

Bu çalışma, ortalama ağırlığı 230±20 gram, 16-20 haftalık toplam 14 adet Spraque cinsi erkek sıçan üzerinde yapıldı. Çalışma boyunca tüm sıçanlar normal oda ısısı (21 ± 2°C) ve nemine (%40–60) sahip, 12 saat aydınlık- 12 saat karanlık ortamda her kafeste "1" sıçan olmak üzere, metal kafeslerde tutulup, standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Kafes bakımı günlük kontrollerle düzenli olarak yapıldı. Çalışma sırasında tüm sıçanlar '***Guide for the Care and Use of Laboratory Animals'*** göre insani muameleye tabi tutuldu. Sıçanlar üzerinde yapılan tüm cerrahi girişimler anestezi altında uygulandı. Anestezi indüksiyonunda, Ketamin Hidroklorür (Ketalar® vial, 50 mg/ml, Eczacıbasi. Istanbul, Turkey) 80 mg/kg intraperitoneal (ip) ve Ksilazin Hidroklorür (Rompun® vial, 23,32 mg/ml, Bayer. Istanbul, Turkey) 10 mg/kg intraperitoneal (ip) kullanıldı. Sıçanlar her grupta 7 adet sıçan olacak şekilde 2 eşit gruba ayrıldı. Grup'lar;

Grup C (Kontrol): Laparotomi+kolon anastomozu +2 mL izotonik

Grup R (**Rosmarinus officinalis %2**): Laparotomi+kolon anastomozu+2 mL %2 rosmarinus officinalis

8 saat açlık sonrası anestezi altında tüm sıçanların ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Anestezi altında tüm sıçanlara kuyruk veninden 26G angiocut ile damar yolu açıldı. Laparotomiden 30 dakika önce profilaktik olarak 30mg/kg/mL sefazolin sodyum ve 7,5 mg/kg/mL metranidazol uygulandı. Tüm sıçanların karın bölgeleri traş edilip ameliyathane koşullarında povidon iyot ile cerrahi saha dezenfeksiyonu yapıldıktan sonra 3 cm uzunluğunda tam kat karın orta hat insizyonu yapıldı. Transvers kolon düzeyinde tam kat kolon transeksiyonu sonrası 5/0 yuvarlak vikril sütur ile tek kat kontinü kolon anastomozu yapıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara 2 mL izotonik, Rosmarinus officinalis (RO) grubundaki sıçanlara %2'lik 2 mL RO ekstresi intraperitoneal olarak verildi. Batın orta hat insizyonu 4/0 ipek sütur ile kapatıldı. Postoperatif dönemde 8. saat sonra başlanarak sıçanlar normal standart sıçan yemi ile beslendi. Analjezi amacıyla tüm gruplardaki sıçanların günlük içme suları içine 20mg/kg dozunda parasetamol ilave edildi. Sıçanların günlük yara bakımları yapıldı. Postoperatif 8. gün günde tüm sıçanlar anestezi altında batın orta hat insizyonlarının sağ ve solundan 2 cm'lik batın ön duvarı ile birlikte U insizyon ile laparotomi yapıldı. Makroskopik adezyon skorlaması yapılarak kaydedildi.

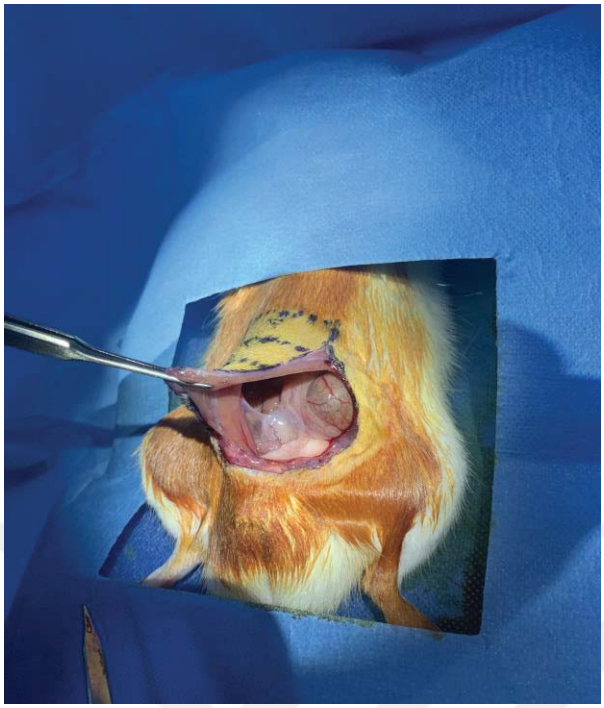
İnsizyon hattının orta 1/3 kısmı sağ ve solundan 2'şer cm'lik doku ile alınarak yara gerilim kuvveti ölçülünceye kadar -80ºC'de ependorf tüplerde saklandı. Sırasıyla insizyon hattının üst 1/3 ve alt 1/3'lik kısmlarından histopatolojik inceleme ve doku hidroksiprolin düzeyleri için doku örnekleri alındı. Histopatolojik doku örnekleri hazırlanıncaya kadar formaldehit içinde ve doku hidroksiprolin düzeyleri incelenineye kadar -80ºC'de ependorf tüplerde saklandı. Mikroskopik adezyon skorlaması için peritoneal yapışıklık bölgesinden doku örnekleri alındı. Kolon anastomozu yapılan kolon segmenti anastomozun 2-3 cm proksimal ve 2-3 cm distalini içerecek şekilde eksize edildi. Taze olarak anastomoz hattı patlama basıncı ölçüldü. Daha sonra anastomoz hattının 0,5 cm proksimal ve 0,5 cm distalini içerecek şekilde alınarak doku örneğinin yarısı histopatolojik inceleme ve diğer yarısı doku hidroksiprolin düzeylerinin ölçümü için histopatolojik doku örnekleri hazırlanıncaya kadar formaldehit içinde ve doku hidroksiprolin düzeyleri incelenineye kadar -80ºC'de ependorf tüplerde saklandı. Tüm sıçanların doku örnekleri alındıktan sonra intrakardiak ponksiyon ile sakrifiye edildi.



Şekil 1: U insizyon ile laparotomi

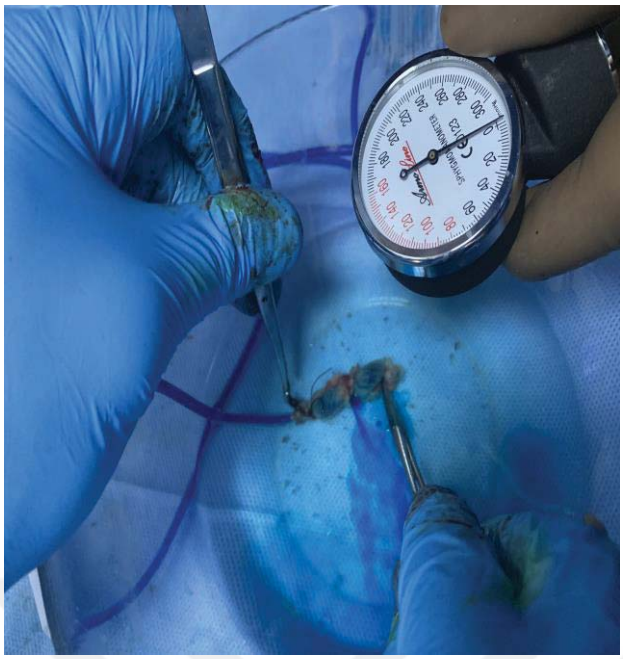
Makroskopik adhezyon skorlamasında; Yapışıklık yok: 0 puan, tek bant:1 puan, iki bant: 2 puan, multipl bant :3 puan, direkt viseral yapışma birleşme: 4 puan olarak

değerlendirildi (14).



Şekil 2: Makroskopik Adhezyon Skoru Ölçümü

Patlama basıncı ölçümü: Anastomoz hattı bulundu ve barsak anastomoz bölgesinin 2 cm proksimal ve 2 cm distalinden (toplam 5 cm barsak segmenti olacak şekilde) Li ve arkadaşlarının kullandığı metod ile kesilerek rezeke edildi (107). 18 G intraluminal kateter barsak lümenine yerleştirildikten sonra bir ucu dikildi ve diğer ucu bağlandı. Kateterin ucuna üç yollu kanül yerleştirildi. Bir ucu intraluminal tarafa, diğer ucu manometreye bağlandı. Tuzlu su ile seyreltilmiş metilen mavisi, bir infüzyon pompası ile 6 mL/dk hızında uygulandı. Mavi renkli sıvının görüldüğü veya ani bir basınç düşüşü görüldüğü an patlama basıncı olarak tanımlandı ve mm Hg olarak kaydedildi (108).



Şekil 3: Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü



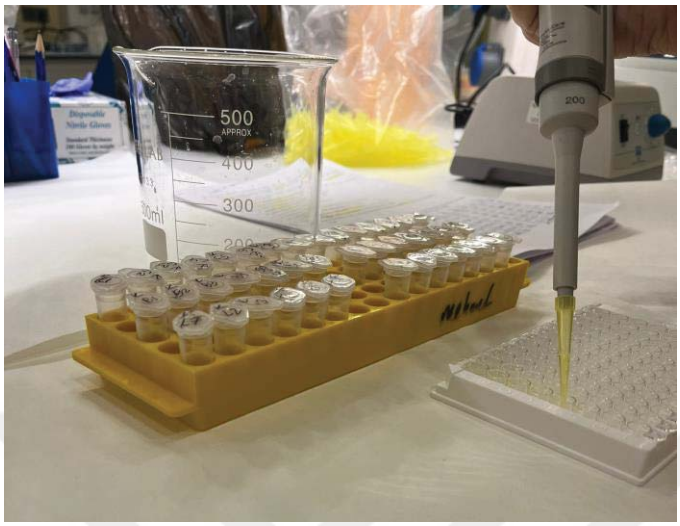
Şekil 4: Anastomoz Patlama Basıncı ölçüm düzeneği

Histopatolojik inceleme: Anastomoz bölgesi, cilt insizyon hattı ve adhezyon bölgesinden alınan doku örnekleri rutin doku takibi sonrası parafin bloklara gömüldü. 4-5 mikronluk doku kesitlerine hematoksilen ve eozin uygulandıktan sonra ışık mikroskobu ile incelendi. Mikroskobik İnceleme: I. Anastomoz bölgesindeki inflamatuar hücre tipleri (polimorf nüveli lökosit – PMNL - lenfositler ve plazma hücreleri ile birlikte) neovaskülarizasyon ve kollajen lif yoğunluğu açısından -, +, ++, +++ olarak yarı kantitatif olarak derecelendirildi. II: Anastomoz bölgesindeki

yara iyileşmesinin derecesi aşağıdaki gibi 1 ile 5 arasında puanlandı: Skor 1: Sadece fibrin-pürülan eksüda mevcut. Skor 2: %25'inden azında granülasyon dokusu gelişmesi. Skor 3: %25-75'inde granülasyon dokusu gelişmesi. Skor 4: %50'sinden fazlasında granülasyon dokusu, %25'inden azında kollajen lifleri olması. Skor 5: %25'inden fazlasında kollajen lifleri olması (109).

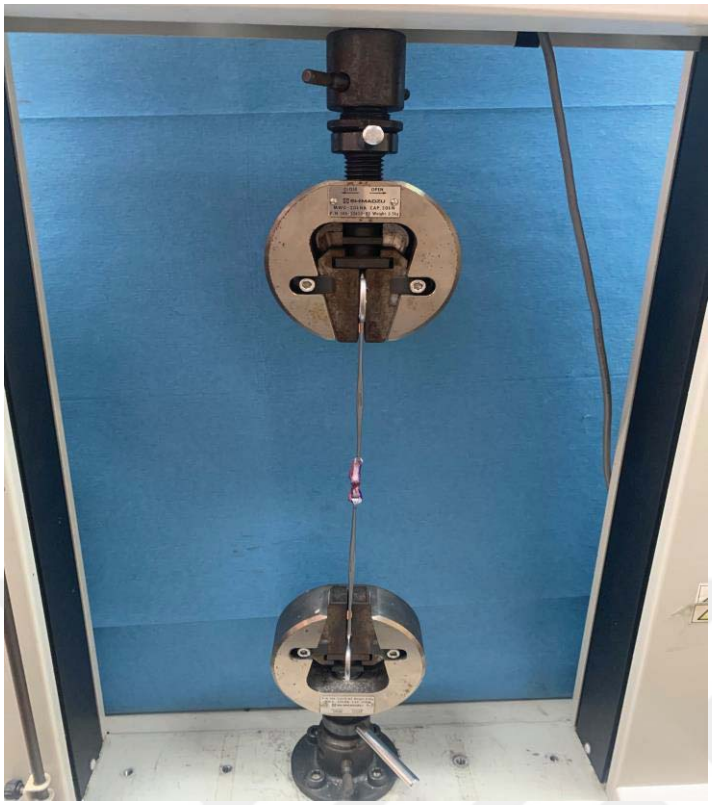
Biyokimyasal method: Sıçanlardan alınan yara ve kolon dokuları biyokimyasal değerlendirme için analiz edilinceye kadar kuru tüpte -80 °C'de saklandı. Yara ve kolon dokuları 1/9 (v/v) 1x fosfat tamponlu salin (1x PBS, 0,1 mol/L, pH 7.4) solüsyonu ile seramik bilyelerle homojenizatörde (QIAGEN TissueLyser LT, Hilden, Almanya) homojenize edildi ve süpernatantlar, +4°C'de 10 dakika boyunca 10000 × g'de santrifüj (Beckman Coulter Allegra® X-30, IN, ABD) edilerek ayrıldı. Ayrılan süpernatanlardaki protein tayini Bradford yöntemine dayalı ticari kit (Coomassie Plus, Protein Assay, Thermofisher Scientific, Massachusetts, ABD) kullanılarak 595 nm'de ölçüldü. Bradford protein testi, bir numunedeki total protein içeriğini belirlemek için kullanılmaktadır. Test, protein molekülleri asidik koşullarda Coomassie boyasına bağlandığında rengin kahverengiden maviye değiştiği prensibi ile çalışmaktadır.100 µL süpernatan örnekler 2 mL kapaklı mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı, ardından 100 µL 12 N hidroklorik asit (Sigma Aldrich, Almanya) eklendi ve 95°C 'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kısa bir süre oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Ardından hidrolize edilmiş örnekler 33 mm 0,45 µm steril PVDF şırınga (MILLEX®, MERCK, Almanya) filtresinden geçirildi. Filtreden geçirilmiş 10 µL örnek mikrosantrifüj tüplerine eklendi. Asitle hidrolize edilmiş örnekleri 60°C fırında 30 dakika kuruyana kadar buharlaştırıldı. 30 dakika inkübasyondan sonra, her tüpe 100 µL Chloramine T Karışımı eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika tekrar inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her tüpe 100 µL Ehrlich (Reaktifi 4-(Dimetilamino) benzaldehit (DMAB)) eklendi ve tekrar 60°C fırında 45 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından tüm örnekler 4°C'de ve 5 dakika bekletilip sonrasında 6000 x g'de oda sıcaklığında 15 dakika santrifüj (BECKMAN COULTER, Microfuge® 16, Amerika Birleşik Devletleri) edildi. Santrifüjden sonraki süpernatanlardan 150 µL şeffaf mikroplaka kuyulara aktarıldı. Örnekler 540 nm dalga boyunda spektrofotometri (BioTek, Synergy™ HTX Flaş Çok Modlu Okuyucu) ile ölçüldü. Örneklerdeki hidroksiprolin içeriği, önceden belirlenmiş bir

hidroksiprolin standart eğrisi ile karşılaştırılarak belirlendi (110). Sonuçlar ng/mL olarak kaydedildi.



Şekil 5: Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Yara Gerilim Kuvveti (WTS) ölçümü: Testler, aksiyel eksenli bir gerilme testi sistemi (Instron 3382 test çerçevesi) kullanılarak yapıldı. Bu sistemdeki testler sırasında numuneler, kopana kadar kontrollü bir gerilime veya sıkıştırmaya tabi tutuldu. Test cihazı, bir veri toplama cihazına (bilgisayar) bağlı elektronik sensörlerden, verileri kaydetmek ve çıktısını almak için yazılımdan oluşan bir sistemdi. Dijital zaman, kuvvet ve gerilme ölçüm sistemine sahiptir. Doku örneklerinin testleri, 10^{-3} s^{-1} gerinim hızında yapıldı. Doku numunelerinin yırtılma veya kırılma noktalarındaki kuvvet, test edilen dokuların gerilim sonucu olarak belirlendi. Her durum için, sonuçların tekrarlanabilirliğini kontrol etmek için eşlik eden numuneler üzerinde iki ila üç deney yapılmıştır. Bu sonuçlar Newton (N) olarak rapor edilmiştir (4).



Şekil 6: Yara Gerilim Kuvveti Ölçümü

Rosmarinus [Rosmarinus officinalis L. (Lamiaceae familyası bitkisi)] Ekstresinin Hazırlanması: RO ekstresi Roohbakhsh ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmadaki yöntem ile hazırlandı. RO'in toprak üstü kısımları Yalova Atatürk Bahçe Kültürleri Merkezi'nden temin edildi. R. officinalis'in (150.0 g) gölgede kurutulmuş ve toz haline getirilmiş toprak üstü kısımlarının özü, oda sıcaklığında %70 hidroetanol solüsyonu ile çıkarıldı. Çözücü-bitki oranı 1:10 olarak seçilmiştir. Çözelti süzüldü ve 38-40 °C'de indirgenmiş basınç altında bir döner buharlaştırıcı kullanılarak bir özü vermek üzere konsantre edildi. Daha sonra, ekstraktı tamamen kurutmak için bir liyofilizatör kullanıldı.



Şekil 7: Rosmarinus Officinalis Toz Ekstresi

İstatiksel analiz: Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan parametreler için ortalama+standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan parametreler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Bağımsız, normal dağılıma uygun olmayan sürekli iki değişken arasındaki ilişki Mann Whitney u testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare testi (veya uygun yerlerde Fisher Exact test / Yates Süreklilik düzeltmesi) ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Spearman Rho korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Grup C'deki sıçanların ortalama ağırlığı 264.9±20.6 gram, Grup R'deki sıçanların ise 270.3±19.1 gram olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama ağırlık açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.749). Grup C ve Grup R arasında MAS açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=1.000). Gruplardaki sıçanların ortalama ağırlık ve MAS'ları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Gruplardaki sıçanların ortalama ağırlık ve MAS'ları

Grup	**Grup C**	**Grup R**	**Toplam**	**p**
W				0.749[1]
Ort±SS	264.9±20.6	270.3±19.1	267.6±19.3	
Med (min-max)	263.6 (234.4-287.1)	268.6 (241.5 299.1)	266.1 (234.4-299.1)	
MAS (n/%)				1.000[2]
1	5 (71.4)	6 (85.7)	11 (78.6)	
2	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)	

[1]Mann-Whitney Test, [2]Fisher's Exact Test

***Ort**: Ortalama, **Med**: Median, **min**: ninimum, **max:** maksimum*

***W:** Ağırlık, **MAS**: Makroskopik adezyon skoru*

Grup C'de ortalama WTS değeri 3.6±0.3 N, Grup R'de ise 2.3±0.7 N olarak ölçüldü. Grup R ortalama WTS değeri Grup C'ye göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (**p=0.003**). Grup C'de ortalama ABP değeri 172.9±36.8 mmHg, Grup R'de ise 207.5±27.2 mmHg olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama ABP değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.078). Gruplardaki sıçanların ortalama WTS ve ABP değerleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Gruplardaki sıçanların ortalama WTS ve ABP değerleri

Grup	**Grup C**	**Grup R**	**Toplam**	**p**
WTS				**0.003[1]**
Ort±SS	3.6±0.3	2.3±0.7	2.9±0.8	
Med(min-max)	3.6 (3.1-4)	2.8 (1.53-2)	3.1 (1.5-4)	
ABP				0,078[1]
Ort±SS	172.9±36.8	207.5±27.2	188.9±36.2	
Med(min-max)	180 (110-220)	207.5 (180-240)	180 (110-240)	

[1]*Mann-Whitney Test*

***Ort**: Ortalama, **Med**: Median, **min**: ninimum, **max:** maksimum*

***WTS:** Yara gerilim kuvveti, **ABP:** Anostomoz patlama basıncı*

Grup C'de ortalama WHS değeri 3.4±1.4, Grup R'de ise 3.7±1.6 olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama WHS açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.600). Grup C'de ortalama CHS değeri 2.9±1.6, Grup R'de ise 3.6±1.7olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama CHS açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.644). Grup C'de ortalama PHS değeri 4.7±1.8, Grup R'de ise 5±1.5 olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama PHS açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.794). Gruplardaki sıçanların yara, kolon ve periton ortalama histopatoloji skorları Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Gruplardaki sıçanların yara, kolon ve periton ortalama histopatoloji skorları

Grup	Grup C	Grup R	Toplam	p
WHS				0.600[1]
Ort±SS	3.4±1.4	3.7±1.6	3.6±1.5	
Med (min-max)	3 (2-6)	4 (1-6)	3.5 (1-6)	
CHS				0.644[1]
Ort±SS	2.9±1.6	3.6±1.7	3.2±1.6	
Med (min-max)	3 (0-5)	3 (2-7)	3 (0-7)	
PHS				0.794[1]
Ort+SS	4.7±1.8	5±1.5	4.9±1.6	
Med (min-max)	5 (2-7)	5 (3-7)	5 (2-7)	

[1]*Mann-Whitney Test*

***Ort**: Ortalama, **Med**: Median, **min**: ninimum, **max:** maksimum*

***WHS:** Yara histopatoloji skoru, **CHS:** Kolon histopatoloji skoru, **PHS**: Periton histopatoloji skoru*

Grup C'de ortalama WOHP değeri 1±0.3, Grup R'de ise 1±0.3 olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama WOHP değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.848). Grup C'de ortalama COHP değeri 1.1±0.1, Grup R'de ise 1.3±0.4 olarak ölçüldü. Grup C ve Grup R arasında ortalama COHP değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.406). Gruplardaki sıçanların yara ve kolon ortalama hidroksiprolin düzeyleri Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Gruplardaki sıçanların yara ve kolon ortalama hidroksiprolin düzeyleri

Grup	Grup C	Grup R	Toplam	p
WOHP				0.848[1]
Ort±SS	1±0.3	1±0.3	1±0.3	
Med (min-max)	0.9 (0.8-1.6)	0.9 (0.7-1.6)	0.9 (0.7-1.6)	
COHP				0.406[1]
Ort±SS	1.1±0.1	1.3±0.4	1.2±0.3	
Med (min-max)	1.1 (0.9-1.3)	1.1 (0.8-1.9)	1.1 (0.8-1.9)	

[1]*Mann-Whitney Test*

Ort*: Ortalama,* ***Med****: Median,* ***min****: ninimum,* ***max:*** *maksimum*

WOHP: *Yara hidroksiprolin düzeyi,* ***COHP:*** *Kolon histopatoloji düzeyi*

Her iki grup içinde WTS ile WOHP düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (Grup C, p=0.638 ve Grup R, p=0.969). Grup içi WTS ile WOHP arasındaki korelasyon analizi Tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Grup içi WTS ile WOHP arasındaki korelasyon analizi

Grup	r[1]	p
Grup C	0.218	0.638
Grup R	0.018	0.969

[1]*Spearman Rho Correlation Coefficient*

Her iki grup içinde ABP ile COHP düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (Grup C, p=0.691 ve Grup R, p=0.264). Grup içi ABP ile COHP arasındaki korelasyon analizi Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Grup içi ABP ile COHP arasındaki korelasyon analizi

Grup	r[1]	p
Grup C	0.185	0.691
Grup R	0.544	0.264

[1]*Spearman Rho Correlation Coefficient*

Her iki grup içinde MAS ile PHS arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (Grup C, p=0.733 ve Grup R, p=0.823). Grup içi MAS ile PHS arasındaki korelasyon analizi Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Grup içi MAS ile PHS arasındaki korelasyon analizi

Grup	r[1]	p
Grup C	-0.160	0.733
Grup R	-0.105	0,.823

[1]*Spearman Rho Correlation Coefficient*

TARTIŞMA

Postoperatif peritoneal adhezyonlar abdominal cerrahi sonrası görülen majör komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Adezyon oluşmasının temel sebeplerinin inflamasyon, hipoksi, koagülasyon ve fibrinoliz olduğu belirtilmektedir (14, 16). Abdominal cerrahi sonrası sık karşılaşılan batın içi adezyonlar önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif yapışıklıklar sindirim sistemi sorunlarının yanısıra cerrahi gerektirecek intestinal obstrüksiyonlara yol açabilmektedir. Bu durumda bazen ciddi komplikasyon ve morbiditeye yol açabilecek cerrahi girişimler gerekebilmektedir. Ayrıca başka bir cerrahi sorun nedeniyle laparotomi yapılması gereken hastalarda batın içi yapışıklara bağlı zorluklar ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Batın içi yapışıklıklar cerrahi komplikasyon riskini ve süresini uzatmaktadır. Bu amaçla pekçok antiadeziv ajan kullanılmış ancak henüz kesin bir çözüm bulunamamıştır (14). Ayrıca, cerrahi kliniklerinde sık uygulanan kolon operasyonlarında, anastomoz kaçağı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Perioperatif bakım ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeye rağmen anastomoz kaçakları ciddi oranda azaltılamamıştır (111). Bu nedenle anastomoz kaçağının önlenmesi ve azaltılmasına yönelik çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Postoperatif antiadeziv amaçlı fibrinolitik ajanlar, anti-inflamatuvar ajanlar, antibiyotikler, kristaloidler, hidrojenden zengin salin, ikodekstrin, likid parafin, mitomisin-C, fospolipidler, bal, termosensitif hidrojel (ksiloglukan), borik asit ve Bletilla striata gibi moleküller özellikle deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak klinik kullanımları son derece sınırlıdır (17). Son zamanlarda bu amaçla kullanılan moleküllerden birisi de RO ekstresidir. Literatürde RO ektresinin antiadheziv etkinliğini gösteren ilk çalışma Roohbakhsh ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. Roohbakhsh et al. tarafından yapılan çalışmada RO ekstresinin %2 ve %4'lük konsantrasyonlarının postoperatif 7. gün doz bağımlı olarak abdominal adezyonları azalttığı rapor edilmiştir (14). Kakanezhadi ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada ise RO ekstresinin postoperatif 3. gün antiadeziv

etkinliğinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı ancak postoperatif 14. gün istatiksel olarak anlamlı düzeyde antiadeziv etkisi olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine RO ekstresinin %2'lik konsantrasyonda postoperatif 7. günde abdominal adezyonları istatiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği tespit edildi. Ayrıca çalışma sırasında Grup R'deki sıçanların batın orta hat insizyonunda RO ekstresinin yoğun bir şekilde akümüle olduğu ve WTS'lerinde Grup C'ye göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı tespit edildi. Bu durum RO ekstresinin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürdeki çalışmalarda RO ekstresinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar olmakla birlikte henüz yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (112-115). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmaların aksine RO ekstresinin postoperatif 7. günde batın insizyonunda WTS'de belirgin azalmaya yol açtığını yani yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu sonuç erken dönemde batın cerrahisi sonrası evisserasyon riskinde artışa yol açabileceğini göstermektedir.

Literatürde RO'in yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalarda genellikle kütanöz topikal uygulama şeklinde kullanıldığı görülmektedir. Topikal uygulamalarda yara iyileşmesi üzerine neovaskülarizasyon, fibroblast migrasyonu ve kollajen sentezinde artışa yol açarak yara iyileşmesini olumlu etkilediği bildirilmektedir (112, 116-118). Bu çalışmamızda ise RO ekstresinin intraperitoneal uygulaması ile batın orta hat insizyonunda yara iyileşmesini olumsuz etkilediği görüldü. Ayrıca literatürdeki çalışmaların aksine insizyon bölgesinde neovaskülarizasyon, fibrozis ve kollajen miktarında anlamlı bir artışa yol açmadığı tespit edildi. Literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamızda yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilerinin görülmesinin uygulama şeklindeki farklılığa, doza ve postoperatif değerlendirme yapılan zamana bağlı olabileceği düşünüldü. Bu nedenle RO ekstresinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için farklı doz, farklı uygulama şekilleri ve yara iyileşmesinin farklı evrelerindeki sonuçların ortaya konulabileceği geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

İngilizce literatür incelememiz doğrultusunda RO ekstresinin intestinal anastomoz üzerine etkilerini gösteren bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizim incelemelerimiz doğrultusunda bu çalışmanın RO ekstresinin kolon anastomozu üzerine etkilerini gösteren ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde RO ekstresinin kolon anastomozu üzerine etkilerini gösteren çalışmaya rastlanılmadığı için çalışma sonuçlarımızı karşılaştırma olanağı bulunamadı. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar RO ekstresinin ABP, CHS ve COHP düzeylerinde artışa yol açmakla birlikte istatiksel olarak Grup C'ye göre anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu nedenle RO ekstresinin kolon anastomozu üzerine etkilerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hayvan ve farklı dozlarda RO ekstresi ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir. Çünkü kolon cerrahisi sonrası görülen anastomoz kaçakları morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Henüz önlenmesine yönelik etkin bir tedavi de olmadığından RO ekstresinin kolon anostomozu üzerine etkileri ile ilgili çalışmaların klinik pratiğe katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda RO ekstesinin yara iyileşmesini olumsuz etkilemekle birlikte kolon yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olmaması hatta istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kolon anastomoz dayanıklılığında bir miktar artışa yol açması çelişkili bir durum olarak görülebilir. İntestinal yara iyileşmesinin diğer tüm dokulardaki yara iyileşme mekanizmalarından temel farklılıklar içerdiği bilnmektedir. Bu nedenle aynı etken maddenin cilt yara iyileşmesi üzerine etkileri ile kolon anastomozu üzerine etkileri açısından farklılık gösterebileceği düşünülmektedir (5). Bu sonuçların intestinal yara iyileşme mekanizmasındaki temel farklılıklara bağlı olabileceği düşünüldü.

Literatürdeki çalışmalarda RO'in antiniflamatuar, cilt yara iyileşmesi/cilt flep viabilitesini arttırıcı, antifungal, antiviral, antibakteriyal, antitrombotik, antioksidan, saç büyümesini arttırıcı, UV koruyucu ve melanom için protektif etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10, 117, 119-123). Ancak klinik kullanımı ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Bu nedenle, bu çalışma

sonuçları RO'nun deneysel bir cerrahi modelde kolon anastomozu, yara iyileşmesi ve abdominal adezyon üzerine etkilerinin birlikte ortaya konulması ile klinik kullanımına öncülük etmesi açısından da önemlidir.

SONUÇ

Postoperatif peritoneal adhezyonlar abdominal cerrahi sonrası görülen majör komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Abdominal cerrahi sonrası sık karşılaşılan batın içi yapışıklıklar önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif yapışıklıklar sindirim sistemi sorunlarının yanısıra cerrahi gerektirecek intestinal obstrüksiyonlara yol açabilmektedir. Batın içi yapışıklıklar cerrahi komplikasyon riskini ve süresini uzatmaktadır. Ayrıca ciddi bir finansal sağlık sorunu olarakta kendini göstermektedir. Bu nedenle antiadeziv amaçlı pekçok ajan kullanılmış ancak henüz kesin bir çözüm bulunamamıştır. RO ekstresi de son zamanlarda bu amaçla kullanılmaya başlanılan bir molekül olup deneysel çalışmalarda elde edilen sınırlı sayıda veri bulunmakta ve herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda RO ekstresinin klinik kullanımına öncülük edebilmesi amacıyla cerrahi bir model olarak kolon anastomozu üzerine etkileri ile antiadeziv etkinliği ve eş zamanlı laparotomi bölgesindeki yara iyileşmesi üzerine etkileri ortaya konulmaya çalışıldı. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda literatürdeki çalışmaların aksine RO ekstresinin antiadeziv etkinliğinin olmadığı tespit edildi. Kolon anastomozu üzerine istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama ABP ve CHS'lerinda artışa yol açtığı tespit edildi. Ayrıca literatürdeki çalışmaların aksine insizyon bölgesindeki yara iyileşmesini istatiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz etkilediği tespit edildi. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre RO ekstresinin peritoneal uygulaması durumunda erken dönemde batın insizyon bölgesinde evisserasyon açısından riskli olabileceği düşünülmektedir. Kolon anastomozu üzerine istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte olumlu etkilerinin olabileceği öngörülmektedir. Ancak kolon anastomozu üzerine etkilerinin ortaya konulabilmesi için daha geniş kapsamlı ve farklı dozlarda yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada antiadeziv etkisi olduğu bildirilmekle birlikte çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda antiadeziv etkisinin tartışmaya açık olduğu düşüncesindeyiz. Bu açıdan da daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. J-J. Duron. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. Colorectal Disease 2007; 9 Suppl. 2: 14–24.

2. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology: basic principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2013.

3. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. Br J Surg. 1974 Apr;61(4):274-80. doi: 10.1002/bjs.1800610406. PMID: 4832632.

4. Kesici, S., Kesici, U., Ulusoy, H., Erturkuner, P., Turkmen, A., & Arda, O. (2018). Efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas [Effects of local anesthetics on wound healing]. Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier), 68(4), 375–382. https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.01.016.

5. Martens MF, Huyben CM, Hendriks T. Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. Gut. 1992 Dec;33(12):1664-70. doi: 10.1136/gut.33.12.1664. PMID: 1487168; PMCID: PMC1379579.

6. Kılıçoğlu B., Kılıçoğlu S., Göçen V. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 12 (1): 67-76.

7. Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions. Surg Clin North Am. 2010 Dec;90(6):1227-36. doi: 10.1016/j.suc.2010.08.002. PMID: 21074038.

8. Centeno, Luz María Muñoz. "Plantas medicinales españolas. Rosmarinus officinalis L. (Lamiaceae)(romero)." Studia Botânica 21 (2002.

9. Pérez-Fons L, Garzón MT, Micol V. Relationship between the antioxidant capacity and effect of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) polyphenols on membrane phospholipid order. J Agric Food Chem. 2010 Jan 13;58(1):161-71. doi: 10.1021/jf9026487. PMID: 19924866.

10. Altinier G, Sosa S, Aquino RP, Mencherini T, Della Loggia R, Tubaro A. Characterization of topical antiinflammatory compounds in Rosmarinus officinalis L. J Agric Food Chem. 2007 Mar 7;55(5):1718-23. doi: 10.1021/jf062610+. Epub 2007 Feb 9. PMID: 17288440.

11. Gilmore, T., 2018. NF-kB Target Genes [WWW Document]. Bost. Univ. https://doi.org/papers3://publication/uuid/03909436-6CD1-442B-8669 DEABA7B9A0B1

12. I. Takaki, L.E. Bersani-Amado, A. Vendruscolo, S.M. Sartoretto, S.P. Diniz, C.A. Bersani-Amado, and R.K.N. Cuman.Anti-Inflammatory and Antinociceptive Effects of Rosmarinus

officinalis L. Essential Oil in Experimental Animal Models.Journal of Medicinal Food.Dec 2008.741-746.http://doi.org/10.1089/jmf.2007.0524.

13. Abu-Al-Basal MA. Healing potential of Rosmarinus officinalis L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. J Ethnopharmacol. 2010 Sep 15;131(2):443-50. doi: 10.1016/j.jep.2010.07.007. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20633625.

14. Roohbakhsh Y, Baradaran Rahimi V, Silakhori S, Rajabi H, Rahmanian-Devin P, Samzadeh-Kermani A, Rakhshandeh H, Hasanpour M, Iranshahi M, Mousavi SH, Askari VR. Evaluation of the Effects of Peritoneal Lavage with Rosmarinus officinalis Extract against the Prevention of Postsurgical-Induced Peritoneal Adhesion. Planta Med. 2020 Apr;86(6):405-414. doi: 10.1055/a-1118-3918. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32097974.

15. Kakanezhadi A, Rezaei M, Raisi A, Dezfoulian O, Davoodi F, Ahmadvand H. Rosmarinic acid prevents post-operative abdominal adhesions in a rat model. Sci Rep. 2022 Nov 3;12 (1):18593. doi: 10.1038/s41598-022-22000-x. PMID: 36329196; PMCID: PMC9633689.

16. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. Hum Reprod Update. 2015;21(4):536-551. doi:10.1093/humupd/dmv021.

17. Urkan M, Güven HE. Boric acid is as effective as hyaluronic acid-based agent in preventing intra-abdominal adhesions in a rat model. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2021 May;27(3):284-289. English. doi: 10.14744/tjtes.2020.23460. PMID: 33884596.

18. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg. 2001;18(4):260-73. doi: 10.1159/000050149. PMID: 11528133.

19. Holmadhl L, al-Jabreen M, Xia G, Risberg B. The impact of starch-powdered gloves on the formation of adhesions in rats. Eur J Surg. 1994 May;160(5):257-61. PMID: 8075192.

20. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, Wilson A, Hennessy MM, Athanasiou A, Beal EW, Argyrou C, Felekouras E, Pawlik TM. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. J Gastrointest Surg. 2017 Oct;21(10):1713-1722. doi: 10.1007/s11605-017-3488-9. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28685387.

21. Fletcher N, Juhani A, Abusamaan M, Diamond M, Saed G (2016) Human adhesion fibroblasts are characterized by a reduction in the level of pluripotency markers as compared to normal peritoneal fibroblasts. Fertil Steril 106: e13.

22. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Diamond MP. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development. Semin Reprod Med. 2008 Jul;26(4):289-97. doi: 10.1055/s-0028-1082387. PMID: 18756406.

23. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. Surg Annu. 1992;24 Pt 1:27-45. PMID: 1727325.

24. Thompson JN, Whawell SA. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. Br J Surg 1995; 82: 3–5.

25. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. Hum Reprod Update. 2001 Nov-Dec;7(6):547-55. doi: 10.1093/humupd/7.6.547. PMID: 11727863.

26. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions; J Surg Res. 1976 Jan;20(1):1-5. doi: 10.1016/0022-4804(76)90075-5. PMID: 1107672.

27. Hau T, Payne WD, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. Surg Gynecol Obstet. 1979 Mar;148(3):415-8. PMID: 419446.

28. Aritaş Y, Akcan A, Erdoğan AR, Akgün H, Saraymen R, Akyildiz H. Effects of melatonin and phospholipid on adhesion formation and correlation with vascular endothelial growth factor expression in rats. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2009 Sep;15(5):416-22. PMID: 19779980.

29. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, Bergdall VK, Dipietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. Lab Invest. 2008 Jun;88(6):579-90. doi: 10.1038/labinvest.2008.36. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18427552; PMCID: PMC2810253.

30. Tsai JM, Shoham M, Fernhoff NB, George BM, Marjon KD, McCracken MN, Kao KS, Sinha R, Volkmer AK, Miyanishi M, Seita J, Rinkevich Y, Weissman IL. Neutrophil and monocyte kinetics play critical roles in mouse peritoneal adhesion formation. Blood Adv. 2019 Sep 24;3(18):2713-2721. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024026. PMID: 31519647; PMCID: PMC6759736.

31. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. Int J Surg. 2008 Jun;6(3):253-60. doi: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010. Epub 2007 Jun 3. PMID: 17617231.

32. Oshio T, Kawashima R, Kawamura YI, Hagiwara T, Mizutani N, Okada T, Otsubo T, Inagaki-Ohara K, Matsukawa A, Haga T, Kakuta S, Iwakura Y, Hosokawa S, Dohi T. Chemokine receptor CCR8 is required for lipopolysaccharide-triggered cytokine production in mouse peritoneal macrophages. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4): e94445. doi: 10.1371/journal.pone.0094445. PMID: 24714157; PMCID: PMC3979852.

33. Holmdahl L, Kotseos K, Bergström M, Falk P, Ivarsson ML, Chegini N. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and

peritoneal fibrinolytic impairment. Surgery. 2001 May;129(5):626-32. doi: 10.1067/msy.2001.113039. PMID: 11331455.

34. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. J Clin Invest. 2007 Mar;117(3):524-9. doi: 10.1172/JCI31487. PMID: 17332879; PMCID: PMC1804380.

35. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Richmond M, Kudesia G, Li TC, Ledger WL. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. Hum Reprod. 2002 Jan;17(1):69-75. doi: 10.1093/humrep/17.1.69. PMID: 11756364.

36. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. Eur J Surg. 1993 Sep;159(9):475-9. PMID: 8274555.

37. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. Surgery. 1996 Jun;119(6):701-5. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80196-6. PMID: 8650612.

38. Parpoudi S, Mantzoros I, Gkiouliava A, Kyziridis D, Makrantonakis A, Chatzakis C, Gekas C, Konstantaras D, Ioannidis O, Bitsianis S, Miliaras D, Aggelopoulos S. Effect of N-acetyl-L-cysteine on inflammation after intraperitoneal mesh placement in a potentially contaminated environment: An experimental study in the rat. Asian J Surg. 2022 Nov;45(11):2191-2196. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.11.001. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34801356.

39. Uyama N, Tsutsui H, Wu S, Yasuda K, Hatano E, Qin XY, Kojima S, Fujimoto J. Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment ameliorates postoperative adhesion formation. Sci Rep. 2019 Nov 26;9(1):17558. doi: 10.1038/s41598-019-54175-1. PMID: 31772282; PMCID: PMC6879753.

40. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, McLeod L, Hammond VJ, Uceda J, Williams AS, Lambie M, Foster TL, Liao CT, Rice CM, Greenhill CJ, Colmont CS, Hams E, Coles B, Kift-Morgan A, Newton Z, Craig KJ, Williams JD, Williams GT, Davies SJ, Humphreys IR, O'Donnell VB, Taylor PR, Jenkins BJ, Topley N, Jones SA. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. Immunity. 2014 Jan 16;40(1):40-50. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.022. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24412616; PMCID: PMC3919204.

41. Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, Chitnis T, Grusby MJ, Sayegh MH, Tzianabos AO. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. J Immunol. 2003 Feb 15;170(4):1958-63. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.1958. Erratum in: J Immunol. 2003 Apr 15;170(8):4411. Chtinis, T [corrected to Chitnis, T]. PMID: 12574364.

42. Rodrigues-Díez R, Aroeira LS, Orejudo M, Bajo MA, Heffernan JJ, Rodrigues-Díez RR, Rayego-Mateos S, Ortiz A, Gonzalez-Mateo G, López-Cabrera M, Selgas R, Egido J, Ruiz-Ortega M. IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage. Kidney Int. 2014 Aug;86(2):303-15. doi: 10.1038/ki.2014.33. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552849.

43. Giannis D, Geropoulos G, Ziogas IA, Gitlin J, Oropallo A. The anti-adhesive effect of anti-VEGF agents in experimental models: A systematic review. Wound Repair Regen. 2021 Jan;29(1):168-182. doi: 10.1111/wrr.12879. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33316850.

44. Saed GM, Zhao M, Diamond MP, Abu-Soud HM. Regulation of inducible nitric oxide synthase in post-operative adhesions. Hum Reprod. 2006 Jun;21(6):1605-11. doi: 10.1093/humrep/dei500. Epub 2006 Feb 16. PMID: 16484312.

45. Li C, Wang W, Sun S, Xu Y, Fang Z, Cong L. Expression and Potential Role of MMP-9 in Intrauterine Adhesion. Mediators Inflamm. 2021 Jan 29; 2021:6676510. doi: 10.1155/2021/6676510. PMID: 33574731; PMCID: PMC7864746.

46. Yao, L., Liu, F., Hong, L. et al. The function and mechanism of COX-2 in angiogenesis of gastric cancer cells. J Exp Clin Cancer Res 30, 13 (2011). https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-13.

47. Kaushik K, Das A. Cycloxygenase-2 inhibition potentiates trans-differentiation of Wharton's jelly-mesenchymal stromal cells into endothelial cells: Transplantation enhances neovascularization-mediated wound repair. Cytotherapy. 2019 Feb;21(2):260-273. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.01.004. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30738643.

48. Nasser Chegini, Kristina Kotseos, Yong Zhao, Chunfeng Ma, Frederick McLean, Michael P. Diamond, Lena Holmdahl, James Burns, Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions, Fertility and Sterility, Volume 76, Issue 6, 2001, Pages 1212-1219, ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02875-8.

49. Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. Br J Surg. 2011 Nov;98(11):1503-16. doi: 10.1002/bjs.7657. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21877324.

50. Digestive Tract. In: Mescher AL. eds. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15e*. McGraw Hill; 2018. Accessed December 11, 2022. https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2430&sectionid=190283267.

51. Slieker JC. Improving Quality in Colorectal Surgery. Erasmus University Rotterdam. 2014.

52. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;(2):CD003144. doi: 10.1002/14651858.CD003144.pub2. PMID: 22336786.

53. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am. 1997 Jun;77(3):549-73. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70568-5. PMID: 9194880.

54. Leslie A, Steele RJ. The interrupted serosubmucosal anastomosis - still the gold standard. Colorectal Dis. 2003 Jul;5(4):362-6. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00460. x. PMID: 12814417.

55. De Hingh IH, de Man BM, Lomme RM, van Goor H, Hendriks T. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. Br J Surg. 2003 Aug;90(8):981-8. doi: 10.1002/bjs.4146. PMID: 12905552.

56. Daams F, Monkhorst K, van den Broek J, Slieker JC, Jeekel J, Lange JF. Local ischaemia does not influence anastomotic healing: an experimental study. Eur Surg Res. 2013;50(1):24-31. doi: 10.1159/000348411. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23548268.

57. Grose R, Werner S. Wound-healing studies in transgenic and knockout mice. Mol Biotechnol. 2004 Oct;28(2):147-66. doi: 10.1385/MB:28:2:147. PMID: 15477654.

58. Sunter JP, Higgs MJ, Cowan WK. Mucosal abnormalities at the anastomosis site in patients who have had intestinal resection for colonic cancer. J Clin Pathol. 1985 Apr;38(4):385-9. doi: 10.1136/jcp.38.4.385. PMID: 3988951; PMCID: PMC499162.

59. L. Kager, I. Ljungdahl, A. S. Malmborg, C. E. Nord, R. Pieper, P. Dahlgren, Antibiotic prophylaxis with cefoxitin in colorectal surgery: Effect on the colon microflora and septic complications— A clinical model for prediction of the benefit and risks in using a new antibiotic in prophylaxis. Ann. Surg. 193, 277–282 (1981).

60. L. Kager, A. S. Malmborg, C. E. Nord, R. Pieper. The effect of short-term cefoxitin prophylaxis on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. Infection 10, 338–340 (1982).

61. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. Nat Rev Immunol. 2016 Mar;16(3):135-48. doi: 10.1038/nri.2015.17. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26898110.

62. Pantelis D, Beissel A, Kahl P, Vilz TO, Stoffels B, Wehner S, Kalff JC. Colonic anastomotic healing in the context of altered macrophage function and endotoxemia. Int J Colorectal Dis. 2011 Jun;26(6):737-46. doi: 10.1007/s00384-011-1171-2. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21404056.

63. Wu Z, Vakalopoulos KA, Boersema GS, Kroese LF, Lam KH, van der Horst PH, Mulder IM, Bastiaansen-Jenniskens YM, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. The prevention of

colorectal anastomotic leakage with tissue adhesives in a contaminated environment is associated with the presence of anti-inflammatory macrophages. Int J Colorectal Dis. 2014 Dec;29(12):1507-16. doi: 10.1007/s00384-014-2012-x. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25255850?.

64. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. Microsurgery. 2006;26:131–6.

65. Törkvist L, Månsson P, Raud J, Larsson J, Thorlacius H. Role of CD18-dependent neutrophil recruitment in skin and intestinal wound healing. Eur Surg Res. 2001 Jul-Aug;33(4):249-54. doi: 10.1159/000049714. PMID: 11684830.

66. Liu CY, Girish N, Gomez ML, Dubé PE, Washington MK, Simons BD, Polk DB. Transitional Anal Cells Mediate Colonic Re-epithelialization in Colitis. Gastroenterology. 2022 Jun;162(7):1975-1989. doi: 10.1053/j.gastro.2022.02.031. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35227778; PMCID: PMC9402284.

67. Migaly, John M.D.1; Bafford, Andrea C. M.D.2; Francone, Todd D. M.D., M.P.H.3; Gaertner, Wolfgang B. M.D., M.Sc.4; Eskicioglu, Cagla M.D., M.Sc., F.R.C.S.C.5; Bordeianou, Liliana M.D., M.P.H.3; Feingold, Daniel L. M.D.6; Steele, Scott R. M.D., M.B.A.7; On behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. Diseases of the Colon & Rectum 62(1):p 3-8, January 2019. | DOI: 10.1097/DCR.0000000000001238.

68. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do we really know why colorectal anastomoses leak? J Gastrointest Surg. 2013; 17:1698–707.

69. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. Dis Colon Rectum. 1990;33:891–901.

70. Ikeuchi D, Onodera H, Aung T, Kan S, Kawamoto K, Imamura M, Maetani S. Correlation of tensile strength with bursting pressure in the evaluation of intestinal anastomosis. Dig Surg. 1999;16(6):478-85. doi: 10.1159/000018773. PMID: 10805547.

71. Durães Lde C, Durães EF, Lobato LF, Oliveira PG, Sousa JB. Correlation between bursting pressure and breaking strength in colonic anastomosis. Acta Cir Bras. 2013 Jun;28(6):447-52. doi: 10.1590/s0102-86502013000600008. PMID: 23743683.

72. Cantay H, Aydin U, Ozaydin I, Anuk T, Tasci SK, Yildiz U, Ermutlu D, Aksoy O. DIFFERENT SURGICAL METHODS IN COLON ANASTOMOSIS: EXPERIMENTAL STUDY. Arq Bras Cir Dig. 2022 Jun 24;35:e1662. doi: 10.1590/0102-672020210002e1662. PMID: 35766607; PMCID: PMC9254599.

73. Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. Dan Med J. 2012 Mar;59(3):B4420. PMID: 22381097.

74. Binnebösel, M., Grommes, J., Koenen, B. et al. Zinc deficiency impairs wound healing of colon anastomosis in rats. Int J Colorectal Dis 25, 251–257 (2010). https://doi.org/10.1007/s00384-009-0831-y.

75. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30725857.

76. Dumlu, E.G., Tokac, M., Karakoc, D. (2015). Colorectal Embryology and Anatomy. In: Engin, O. (eds) Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-17993-3_1.

77. Anatomy and Physiology of the Small Intestine. Jacob Campbell, ... Yu Liang, in Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition), 2019.

78. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, et al. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://0210i9d38-y-https-www-ncbi-nlm-nih gov.sbu.proxy.deepknowledge.io/books/NBK470577.

79. Tsuga K, Haruma K, Fujimura J, Hata J, Tani H, Tanaka S, Sumii K, Kajiyama G. Evaluation of the colorectal wall in normal subjects and patients with ulcerative colitis using an ultrasonic catheter probe. Gastrointest Endosc. 1998 Nov;48(5):477-84. doi: 10.1016/s0016-5107(98)70088-4. PMID: 9831835.

80. Dehal A, Tessier DJ. Intraperitoneal and extraperitoneal colonic perforation following diagnostic colonoscopy. JSLS. 2014 Jan-Mar;18(1):136-41. doi: 10.4293/108680813X13693422521638. PMID: 24680158; PMCID: PMC3939330.

81. Silva AC, Beaty SD, Hara AK, Fletcher JG, Fidler JL, Menias CO, Johnson CD. Spectrum of normal and abnormal CT appearances of the ileocecal valve and cecum with endoscopic and surgical correlation. Radiographics. 2007 Jul-Aug;27(4):1039-54. doi: 10.1148/rg.274065164. PMID: 17620466.

82. Luis M. Chiva, Javier Magrina, Chapter 2 - Abdominal and Pelvic Anatomy, Editor(s): Pedro T. Ramirez, Michael Frumovitz, Nadeem R. Abu-Rustum, Principles of Gynecologic Oncology Surgery, Elsevier, 2018, Pages 3-49, ISBN 9780323428781, https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42878-1.00002-X.

83. Peter J. Bazira, Anatomy of the caecum, appendix, and colon, Surgery (Oxford), 2022, , ISSN 0263-9319, https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2022.11.003.

84. Trevor M. Yeung, Luca Stocchi, Neil J. Mortensen, Chapter 139- Anatomy and Embryology of the Colon, Editor(s): Charles J. Yeo, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract (Seventh Edition), W.B. Saunders, 2013, Pages 1680-1702, ISBN 9781437722062, https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2206-2.00139-1.

85. Askin Erdogan, Yeong Yeh Lee, Chapter 8 - Colon and pelvic floor anatomy and physiology, Editor(s): Satish S.C. Rao, Yeong Yeh Lee, Uday C. Ghoshal, Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility, Academic Press, 2020, Pages 113-126, ISBN 9780128130377, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00008-X.

86. Vishy Mahadevan, Anatomy of the rectum and anal canal, Surgery (Oxford), Volume 32, Issue 4, 2014, Pages 159-164, ISSN 0263-9319, https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.01.006.

87. Luca Mazzucchelli, Christoph Maurer, Colon, Anatomy, Editor(s): Leonard R. Johnson, Encyclopedia of Gastroenterology, Elsevier, 2004, Pages 408-412, ISBN 9780123868602, https://doi.org/10.1016/B0-12-386860-2/00147-7.

88. Bergman RA, Thompson SA, Afifi AK, Saadeh FA. Compendium of Human Anatomic Variation: Text, Atlas, and World Literature, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, MD 1988.

89. Karatay, E., & Javadov, M. (2021). The importance of the Moskowitz artery as a lesser-known collateral pathway in the medial laparoscopic approach to splenic flexure mobilisation and its evaluation with preoperative computed tomography. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 16(2), 305-311. https://doi.org/10.5114/wiitm.2020.100826.

90. Gordon and Nivatvongs Surgical Anatomy of the Colon, Rectum and Anus. Principles and Practise of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. ISBN 978-1-62623-429-1 pp.35; 2019 Thieme Medical Publishers, Inc.

91. Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue. Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. Gastroenterology. 1973; 64(1):51–66.

92. Pearl RK, Monsen H, Abcarian H. Surgical anatomy of the pelvic autonomic nerves. A practical approach. Am Surg. 1986; 52(5):236–237.

93. Duthie HL, Wormsley KG. Absorption from the human colon. In: Shields R, ed. Scientific Basis of Gastroenterology. Edinburgh: Churchill Living- stone; 1979.

94. Devroede GJ, Phillips SF. Conservation of sodium, chloride, and water by the human colon. Gastroenterology. 1969; 56(1):101–109.

95. Pemberton JH, Phillips SF. Colonic absorption. Perspect Colon Rectal Surg. 1988; 1(1):89–103.

96. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. Gastroenterology. 1994; 107 (2):548–571.

97. McConnell JB, Murison J, Stewart WK. The role of the colon in the pathogenesis of hyperchloraemic acidosis in ureterosigmoid anastomosis. Clin Sci (Lond). 1979; 57(4):305–3.

98. Latella G, Caprilli R. Metabolism of large bowel mucosa in health and disease. Int J Colorectal Dis. 1991; 6(2):127–132.

99. Kerlin P, Phillips SF. Absorption of fluids and electrolytes from the colon: with reference to inflammatory bowel disease. In: Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C, eds. Inflammatory Bowel Diseases. Edin- burgh: Churchill Livingstone; 198312.

100. Guyton AC. Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji). Çeviren Çavuşoğlu H.,11. Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul 788-789; 2007.

101. Gaurner F, Mabgelada JR. Gut flora in lealth and disease Lancet 2003;361: 512-9.

102. Azer SA, Tuma F. Infectious Colitis. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31335045.

103. Shiraishi E, Iijima H, Shinzaki S, Nakajima S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Yamaguchi T, Hayashi Y, Fujii H, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. J Gastroenterol. 2016 Apr;51(4):346-56. doi: 10.1007/s00535-015-1112-x. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26314836.

104. Bai N, He K, Roller M, Lai CS, Shao X, Pan MH, Ho CT. Flavonoids and phenolic compounds from Rosmarinus officinalis. J Agric Food Chem. 2010 May 12;58(9):5363-7. doi: 10.1021/jf100332w. PMID: 20397728.

105. Abe F, Yamauchi T, Nagao T, Kinjo J, Okabe H, Higo H, Akahane H. Ursolic acid as a trypanocidal constituent in rosemary. Biol Pharm Bull. 2002 Nov;25(11):1485-7. doi: 10.1248/bpb.25.1485. PMID: 12419966.

106. El-Demerdash FM, El-Sayed RA, Abdel-Daim MM. Hepatoprotective potential of Rosmarinus officinalis essential oil against hexavalent chromium-induced hematotoxicity, biochemical, histological, and immunohistochemical changes in male rats. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Apr;28(14):17445-17456. doi: 10.1007/s11356-020-12126-8. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33394444.

107. Li Y, Bao Y, Jiang T, Tan L, Gao Y, Li J. Effect of the combination of fibrin glue and growth hormone on incomplete intestinal anastomoses in a rat model of intra-abdominal sepsis. J Surg Res. 2006 Mar;131(1):111-7. doi: 10.1016/j.jss.2005.09.013. Epub 2005 Nov 16. PMID: 16297407.

108. Dogan G, Dogan G, Kayir S, Yagan O, Hanci V. Comparison of the Effects of Neostigmine and Sugammadex on Colonic Anastomotic Strength in Rats. J Surg Res. 2020 Apr; 248:123-128. doi: 10.1016/j.jss.2019.12.006. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31896497.

109. Aksu A, Bozan MB, Kutluer N, Kanat BH, İlhan YS, Türkoğlu A, Dağlı AF, Ilhan N, Azak Bozan A, Aksoy N. The effects of sponges soaked with chlorhexidine gluconate and metronidazole on safety of colonic anastomosis in an experimental model of peritonitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2021 Mar;27(2):167-173. English. doi: 10.14744/tjtes.2020.46682. PMID: 33630293.

110. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976; 72:248-254. doi:10.1006/abio.1976.9999.

111. Camargo MG, Fagundes JJ, Leal RF, Ayrizono Mde L, Rossi DH, Oliveira Pde S, Chung WF, Lee HD, Coy CS. Influence of the peritoneal lavage with bupivacaine on the survival and resistance of colonic anastomoses performed under fecal peritonitis in rats. Acta Cir Bras. 2013 Nov;28(11):783-7. doi: 10.1590/s0102-86502013001100007. PMID: 24316746.

112. Hadizadeh-Talasaz F, Mardani F, Bahri N, Rakhshandeh H, Khajavian N, Taghieh M. Effect of Rosemary Cream on Episiotomy Wound Healing in Primiparous Women: A Randomized Clinical Trial. BMC Complement Med Ther. 2022;22(1):226. Published 2022 Aug 26. doi:10.1186/s12906-022-03675-1.

113. Vea B. Oral Study of the Efect of Rosmarinus ofcinalis (Rosemary) Mouthrinse on Healing Wounds of the Oral Mucosa. International journal of odontostomatology. 2017;11(4):411–7.

114. Khoshoei Parizi F, Sadeghi T, Heidari S. The efect of rosemary ointment on the pressure ulcer healing in patients admitted to the intensive care unit: A randomized clinical trial. Nursing Practice Today. 2022;9(1):15–23.

115. de Araujo JT, de Oliveira PF, Sá PS, Távora NP, Pinheiro AV, Trindade TB, et al. Efect of Essential Oil of Rosmarinus ofcinalis L. (Rosemary) on the Healing of Cutaneous Lesions in Mice. J Chem Pharm Res. 2017;9(5):381–6.

116. Farahpour MR, Asghari A, Farhangi Ghalejuoghi N, Nejati H. Comparison of Topical efect of Mentha piperita and Rosmarinus Ofcinalis Essential Oils on Infected Wound whit Candida Albicans in Rat. J Vet Res(garmsar branch). 2017;12(2):93–104.

117. Nejati H, Farahpour MR, Nagadehi MN. Topical Rosemary ofcinalis essen tial oil improves wound healing against disseminated Candida albicans infection in rat model. Comp Clin Pathol. 2015;24(6):1377–83.

118. Nejati H, Farahpour M, Neiriz NM. Evaluation of antifungal activity of topi cal Rosmarinus efcinalis essential oil on infected cutaneous wound with Candida albicans in rats. Aust Hist Stud. 2014;11(3).

119. de Macedo LM, Santos ÉMD, Militão L, Tundisi LL, Ataide JA, Souto EB, Mazzola PG. Rosemary (Rosmarinus officinalis L., syn Salvia rosmarinus Spenn.) and Its Topical Applications: A Review. Plants (Basel). 2020 May 21;9(5):651. doi: 10.3390/plants9050651. PMID: 32455585; PMCID: PMC7284349.

120. Cattaneo L, Cicconi R, Mignogna G, Giorgi A, Mattei M, Graziani G, Ferracane R, Grosso A, Aducci P, Schininà ME, Marra M. Anti-Proliferative Effect of Rosmarinus officinalis L. Extract on Human Melanoma A375 Cells. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7): e0132439. doi: 10.1371/journal.pone.0132439. PMID: 26176704; PMCID: PMC4503536.

121. Gauch LM, Silveira-Gomes F, Esteves RA, Pedrosa SS, Gurgel ES, Arruda AC, Marques-da-Silva SH. Effects of Rosmarinus officinalis essential oil on germ tube formation by Candida albicans isolated from denture wearers. Rev Soc Bras Med Trop. 2014 May-Jun;47(3):389-91. doi: 10.1590/0037-8682-0137-2013. PMID: 25075493.

122. Murata K, Noguchi K, Kondo M, Onishi M, Watanabe N, Okamura K, Matsuda H. Promotion of hair growth by Rosmarinus officinalis leaf extract. Phytother Res. 2013 Feb;27(2):212-7. doi: 10.1002/ptr.4712. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22517595.

123. Martin R, Pierrard C, Lejeune F, Hilaire P, Breton L, Bernerd F. Photoprotective effect of a water-soluble extract of Rosmarinus officinalis L. against UV-induced matrix metalloproteinase-1 in human dermal fibroblasts and reconstructed skin. Eur J Dermatol. 2008 Mar-Apr;18(2):128-35. doi: 10.1684/ejd.2008.0349. PMID: 18424370.