



**T.C
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN AKUT
PERİTONİTTE HYPERİCUM PERFORATUM'UN ANTI-
İNFLAMATUVAR ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mert GÜNGÖR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman:
Prof. Dr. Ali AKTEKİN**

GİRESUN-2022

**T.C
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN AKUT
PERİTONİTTE HYPERİCUM PERFORATUM'UN ANTI-
İNFLAMATUVAR ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mert GÜNGÖR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman:
Prof. Dr. Ali AKTEKİN**

GİRESUN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başından beri tüm bilgi, birikim ve deneyimini fazlasıyla paylaşan, kurucu ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İlker ŞENGÜL'e, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri bulunan ana bilim dalı başkanımız ve tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Ali AKTEKİN'e, hekimliği ve aynı zamanda cerrahi sanatını bana öğreten ve sevdiren, öğretilerinden ve hayat görüşlerinden çok fazla yararlandığım çok değerli hocalarım Dr. Öğr. Ü. Tuğrul KESİCİOĞLU, Dr. Öğr. Ü. Tuncer ÖZTÜRK, Dr. Öğr. Ü. İsmail AYDIN, Dr. Öğr. Ü. Selahattin VURAL'a, mesleki becerime katkılarından dolayı değerli abilerim Op. Dr. Mehmet GÜLMEZ, Op. Dr. Can SARAÇOĞLU, Op. Dr. Ali AVANAZ, Op. Dr. İbrahim Nadir DÜZGÜN, Op. Dr. Bekir POYRAZ ve Op. Dr. Ali İSKENDEROĞLU'na teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında yardım ve emeği geçen Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU, Uzm. Dr. Mediha UĞUR, Dr. Öğr. Ü. Esmâ ÇINAR, Uzm. Dr. İskender AKSOY ve Uzm. Vet. Hek. Arif KESKİN'e teşekkür ederim.

Aynı klinikte birlikte çalışmaktan çok mutluluk duyduğum asistan kardeşlerim Dr. Kübra ŞAHİN ve Dr. Elmas YILMAZ'a, asistanlık sürem boyunca bana dostluk yapan Op. Dr. Mehmet KARADAYI, Op. Dr. Mefail AKSU ve Dr. Osman Çağatay ÇİFTÇİ'ye, değerli genel cerrahi servis ve ameliyathane hemşirelerimize, sekreterlerimiz ve personellerimize teşekkür ederim.

Bir ömür hayatımı paylaşmakta olduğum yol arkadaşım, her zaman ilgisini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen çok sevgili eşim Büşra GÜNGÖR'e, hayatımın her anında aile olma bilincini ve gücünü bana gösteren ve her anımda yanımda durduklarını bildiğim annem Ayşe Münevver GÜNGÖR, babam Hasan Timur GÜNGÖR ve kardeşim Bahri GÜNGÖR olmak üzere tüm aileme en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mert GÜNGÖR Haziran 2022

ÖZGEÇMİŞ

İlköğretim'ini Kütahya Azot İlköğretim ve Diyarbakır Şehit Namık Tümer İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Lise hayatını Ordu Fen Lisesi'nde 2008 yılında bitirdi. 2009 yılında başladığı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2016 yılında mezun oldu. Ekim 2016'da Ordu Ulubey İlçe Devlet Hastanesinde göreve başladı. Eylül 2016 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak yerleşti. 13 Haziran 2017'de ihtisasına başlamıştır.

Dr. Mert GÜNGÖR

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

ÖZET

Amaç: H. Perforatum'un sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan akut bakterial peritonit sonucunda intraperitoneal uygulamanın ardından inflamatuvar yanıt ve batın içi adhezyonların üzerindeki etkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deneysel çalışmada, 21 adet erişkin, ortalama ağırlığı 250–300 g Wistar albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Toplam 3 grup oluşturuldu. Grup 1 çekum ligasyon perforasyon yapıldıktan sonra herhangi bir işlem yapılmadan kapatıldı. Grup 2'de H. Perforatum intraabdominal olarak 2 ml verildi. Grup 3'de çekum ligasyon perforasyon yapıldıktan sonra 2ml H. Perforatum yağı intraperitoneal uygulandı. Sıçanlar 48 saat sonra sakrifiye edildi. Batın içi adezyonlar Zühlke'nin makroskopik tiplendirilmesi ile değerlendirildi. Mikrobiyolojik inceleme için batın içi sürüntü örnekleri alınarak histopatolojik inceleme için çekumdan ve pertiondan örnekler alındı. İstatistiksel analizler IBM SPSS v23 ile yapıldı. Nicel verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılması Pearson Ki-kare ile yapıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma, ortalama (minimum – maksimum) ve n (%) şeklinde sunuldu. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Gruplar ile patolojideki akut inflamasyon gradeleri karşılaştırıldığında ÇLP de grade 3 (%85,7) daha sık saptanırken H. Perforatum grubunda ve ÇLP+H.Perforatum grubunda ise düşük grade akut inflamasyon tespit edildi ($p < 0.001$). Kronik inflamasyon gradeleri karşılaştırıldığında ($p = 0,014$) olarak tespit edildi. Anti-adheziv etkinliğe bakıldığında ÇLP grubunda ağırlık grade 2 ve 3 de iken ÇLP+H.Perforatum grubunda grade 1 ve 2 de tespit edilmiş olup $p = 0.015$ olarak saptanmıştır. GR(-) basil üzerine antibakteriyal etki açısından değerlendirildiğinde ÇLP grubu ve H. Perforatum grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p = 0,020$). Koloni sayısı da dikkate alındığında yine aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,003$).

Sonuç: H. Perforatum uzun yıllardır kullanımını bilinmekle beraber antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Bu çalışma çekum

ligasyon perforasyon modeli ile oluşturulan peritonit modeli ile H. Perforatum yağının antiinflamatuvar, antibakterial ve anti-adheziv etkinliğini araştırılmıştır. Çalışmamızda akut ve kronik inflamasyonu istatistiksel olarak azalttığı, batin içi adhezyonları istatistiksel olarak anlamlı azaltmasa da kısmi oranda azaltabileceğini, GR(+) bakteriler üzerinde etkili olmadığı, GR(-) bakteriler üzerinde ise olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. H. Perforatum uygulanan gruplarda toplam koloni sayının miktar olarak azaldığı bulundu. Yapılacak olan yeni ve geniş kapsamlı çalışmalar ile H. Perforatum'un etkinliğinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.



ABSTRACT

Purpose: It was aimed to investigate the effect of *H. Perforatum* on the inflammatory response and intra-abdominal adhesions after intraperitoneal administration as a result of experimentally induced acute bacterial peritonitis in rats.

Materials and Methods: In the experimental study, 21 adult female Wistar albino rats with an average weight of 250-300 g were used. A total of 3 groups were created. Group 1 was closed without any procedure after cecum ligation perforation was done. In group 2, 2ml of *H. Perforatum* was given intraabdominally. In group 3, 2 ml of *H. Perforatum* oil was applied intraperitoneally after cecum ligation perforation. The rats were sacrificed 48 hours later. The intra-abdominal adhesions were evaluated by macroscopic the typing of Zühlken. The abdominal swab samples were taken for microbiological examination, and samples were taken from the cecum and periton for the histopathological examination. The statistical analyzes were performed with IBM SPSS v23. Normality analysis of quantitative data was done with Shapiro-Wilk test. Comparison of the data that did not fit the normal distribution was done with the Mann Whitney U test. The comparison of qualitative data was made with the Pearson Chi-square. All the data were presented as mean±standard deviation, mean (minimum-maximum), and n (%) and statistical significance was accepted as $p<0.05$ value.

Results: The grades of acute inflammation in histopathology were compared with groups; CLP group, was found more frequently with grade 3 (85.7%) while low grade acute inflammation was detected in groups *H. Perforatum* and CLP+*H. Perforatum*, and this was statistically significant ($p<0.001$). In comparison of all groups grades of the chronic inflammation, it was statistically significant ($p=0.014$). According to the anti-adhesive activity, in CLP group was mostly at grade 2 and 3 and also CLP+ *H. Perforatum* group was almost at grade 1 and 2 ($p=0,015$).

All groups were evaluated in terms of antibacterial effect with GR(-) basillus, a significant difference was observed between the CLP and *H. Perforatum* groups

($p=0.020$). Considering the colonies unit form, it was also found to be statistically significant ($p=0.003$).

Conclusion: Although the use of H. Perforatum has been known for many years, studies on its anti-inflammatory activity are very limited. This study investigated the anti-inflammatory, antibacterial and anti-adhesive efficacy of H. Perforatum oil with the peritonitis model created by the cecum ligation perforation model. As a result of our study, it was concluded that it statistically reduced acute and chronic inflammation, it could partially reduce intra-abdominal adhesions, although not statistically significant, it was not effective on GR(+) bacteria, but had a positive effect on GR(-) bacteria. It was found that the total number of colonies decreased in H. Perforatum applied groups. I think that the effectiveness of H. Perforatum will be better understood new and comprehensive studies.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZGEÇMİŞ.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.1.1. Hypericum Perforatum (HP)-Sarı Kantoron	1
1.1.2 .Hypericum Perforatumun kimyasal yapısı	2
1.1.3. Hypericum Perforatumun etkisi.....	4
1.2. Periton.....	6
1.3. Peritoni.....	6
1.4. Adhezyon.....	8
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
2.1. Cerrahi yöntem.....	10
2.2. Mikrobiyolojik inceleme.....	12
2.3. Makroskopik inceleme.....	12
2.4. Histopatolojik inceleme.....	13
2.5. İstatistiksel analiz.....	14
3.BULGULAR.....	15
4.TARTIŞMA.....	30
5.SONUÇ.....	34
6.KAYNAKLAR.....	35
7. EKLER.....	43

SİMGE VE KISALTMALAR

HP: Hypericum Perforatum

ÇLP: Çekum ligasyon perforasyon

%: Yüzde

cm: santimetre

Ng: Nanogram

Mm: milimetre

ppm: milyonda parça sayısı

µM: micrometre

g: gram

GR: gram boyama

(+) : pozitif

(-) : negatif

m²: metrekare

mg: miligram

H&E: Hemotoksilen-Eozin

m³: metre küp

ml: mililitre

s.c.: Subkutan

° C: santigrad derece

MİK: Minimal inhibisyon konsantrasyonu

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

LPS: Lipopolisakkarit

PMN: polimorfonükleer

S: Strontium sanelate

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Hiperforin bileşiğinin kimyasal yapısı	3
Şekil.2 Sıçanlarda çekum ligasyon perforasyon yönteminin 18 G iğne ile çekum anterior yüzünden perforasyon yapılarak gösterilmesi.....	10
Şekil 3. Laparotomi yapılan sıçanlarda çekum anterior yüzüne intraperitoneal H. Perforatum yağının uygulaması.....	11
Şekil 4. Deneysel olarak oluşturulan ÇLP modeli ile cerrahi işlem sonrası 48. saatte relaparotomi yapılan sıçanlarda intraabdominal adhezyonların Zühlke ve ark. tiplendirmesine göre değerlendirilmesi	16
Şekil 5. ÇLP yapılan grupta subserozal alanda abse odağı ve nekroz'un gösterilmesi (H&E, x400).....	20
Şekil 6. ÇLP yapılan grupta ödem ve konjesyon alanlarının histopatolojik olarak gösterilmesi (H&E, x200).....	21
Şekil 7. ÇLP yapılan grupta histopatolojik inceleme ile abse formasyonunun gösterilmesi (H&E, x200).....	21
Şekil 8. ÇLP yapılan grupta PNL den zengin mikst inflamasyonun gösterilmesi (H&E, x400).....	22
Şekil 9. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta inflamasyon sonrası fibroblastik aktivitenin gösterilmesi (H&E, x400).....	22
Şekil 10. ÇLP yapılan grupta kas içine abse formasyonu ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi (H&E, x40).....	23
Şekil 11. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta histiyosit aktivasyonunun gösterilmesi (H&E, x400)	24
Şekil 12. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta vasküler proliferasyonun histopatolojik olarak gösterilmesi (H&E, x200).....	26
Şekil 13. H. Perforatum uygulanan grupta yapılan histopatolojik inceleme ile fibrozis'in gösterilmesi (Trikrom boyama, x40).....	28
Şekil 14. ÇLP yapılan grupta histokimyasal inceleme ile fibrozisin gösterilmesi (Trikrom boyama, x100).....	29
Şekil 15. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta yağ dokuda ve muscularis propria da histopatolojik inceleme ile fibrozisin gösterilmesi (Trikrom boyama, x100).....	29

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Yapışıklığın makroskopik değerlendirilmesi için Zühlke ve ark yaptığı tiplendirme	12
Tablo2. Deneysel olarak oluşturulan ÇLP modeli sonrası sıçanlarda inflamasyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesi.....	13
Tablo 3. Deneysel olarak oluşturulan ÇLP modeli sonrası sıçanlarda histopatolojik değerlendirilme ile skor oluşturularak peritonitin şiddetinin değerlendirilmesi.....	14
Tablo 4. Makroskopik olarak adhezyon varlığının değerlendirilmesi.....	15
Tablo 5. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(-) basil varlığının değerlendirilmesi	17
Tablo 6. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(-) basillerin cinsi sayısının değerlendirilmesi	17
Tablo 7. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(+) kok varlığının değerlendirilmesi	18
Tablo 8. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(+) kokların cinsi sayısının değerlendirilmesi	18
Tablo 9. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen toplam koloni sayısının değerlendirilmesi.....	18
Tablo 10. Histopatolojik olarak incelenen akut inflamasyonun istatistiksel olarak karşılaştırılması	19
Tablo 11. Histopatolojik olarak incelenen kronik inflamasyonun istatistiksel olarak karşılaştırılması	20
Tablo 12. Histopatolojik olarak incelenen histiyosit aktivitesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	23
Tablo 13. Histopatolojik olarak incelenen yabancı cisim tipi dev hücre miktarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	24
Tablo 14. Histopatolojik olarak incelenen vasküler proliferasyon artışının istatistiksel olarak karşılaştırılması	25
Tablo 15. Histopatolojik olarak incelenen granülasyon dokusu oluşumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	26
Tablo 16. Histopatolojik olarak incelenen kollojen doku oluşumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	27
Tablo 17. Histopatolojik olarak incelenen fibrozis oluşumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	28
Tablo 18. Sıçanlarda histopatolojik inceleme sonucu bakılan tüm parametrelere göre oluşturulan toplam skorun değerlendirmesi.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hypericum Perforatum (H. Perforatum), ülkemizde ‘‘sarı kantaron’’ ismiyle de bilinen ve yetiştirilen uzun ömürlü bir bitkidir. 2000 yılı aşkın süredir değerli bir bitkisel ilaç olarak kabul edilmekte ve çeşitli hastalıklar için kullanılmaktadır. Bitkinin antidepresan, antioksidan, anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuar etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat oluşturulan deneysel modellerde peritonit varlığında ne gibi etkileri olduğu araştırılmamıştır ve herhangi bir bakteriyel peritonitin olduğu durumlarda bu maddenin etkinliği bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; H. Perforatum’un deneysel olarak oluşturulan akut bakterial peritonit sonucunda intraperitoneal uygulamanın ardından inflamatuvar yanıt, antibakteriyel aktivite ve batin içi adhezyonların üzerindeki etkisinin araştırılması planlanmıştır.

1.1.Genel bilgiler

1.1.1. Hypericum Perforatum(HP) - Sarı Kantaron

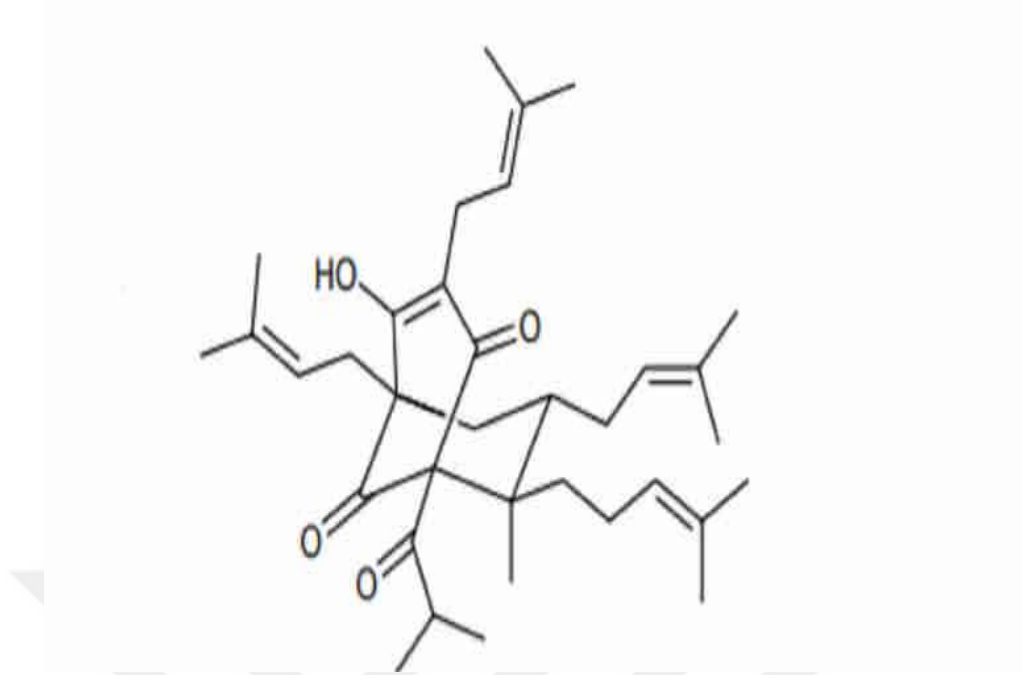
H. Perforatum’un şifalı etkisi yüzyıllar öncesinden beri bilinmektedir. Antik Yunan medeniyetinde kötü ruhları uzaklaştırdığı düşünülerek dekoratif amaçlı kullanıldığı bilinmektedir. Dünyada ‘‘St. John’s Wort’’ olarak da bilinmesinin yanı sıra ülkemizde sarı kantaron, kılıç otu, binbirdelik otu ve kan otu gibi isimleri de bulunmaktadır. Perforatum isminin kaynağı, bitkinin yapraklarının ışığa tutulmasıyla yapraklarında belirgin küçük saydam gözeneklerinin görünmesinden gelmektedir (1). H. Perforatum, yaz aylarında parlak sarı renkli çiçekler açan ve yaklaşık 30 ile 80 cm yüksekliğinde bulunan bir bitkidir. Yaprakları 5 ile 35 cm boyutunda eliptik, oblong veya linear şekildedir. Çiçekleri yapraklıdır ve petaller seyrek siyah noktalı ve bazen çizgili olabilir. Kapsula 5-9 mm’dir. Çiçekler ezildiğinde kan kırmızısı renkte sıvı üretir. Yol kenarlarında, bağlar ve kurak yerlerde bulunur (2). Asya, Avrupa, Sibirya, Kuzey Afrika ve Kıbrıs gibi dünyanın birçok yerinde yetişmektedir. Yıllar içinde bu bitkiye talep artmış ve de başta Amerika, Avrupa, Çin ve Avustralya’da olmak üzere bitkinin tarımı yapılmaya başlamıştır (3-5). Hiperforin başta olmak üzere bitkinin içindeki maddelerin bozulmasının önüne geçmek için bitki kurutma odalarında, ılık hava ile zaman kaybetmeden kurutulmalıdır (6,7).

Dünyada ağırlık olarak sıcak ve ılıman iklim bölgelerinde yetişen *H. Perforatum*'un 400'den fazla türü mevcut olup Türkiye'de 89, Avrupa'da 10 türü bulunur. Türkiyede bulunanların 43'ünün endemik olduğu bilinmektedir. Türkiye'de *Hypericum* L. ailesinden en yaygın bilinen türleri, *H. Perforatum* L., *H. Triggetrifolium*, *H. calycinum* (Büyük çiçekli binbirdelik otu), *H. empetrifolium* Willd. (püren, sarı püren), *H. scabrum* L (mayasıl otu, kepirotu), *H. tedrapetum* Fries'dir (3,4,6).

H. Perforatum'un içindeki ayrı etken maddelerin nem, ışık ve ısı gibi durumlara karşı dayanıksız olduğu için preparatların aktivitesini etkileyebileceğinden hazırlanmasına dikkat edilmelidir. Bitkinin içindeki birçok etken maddenin ayrı ayrı etkileri olduğu bilinmekle beraber yapılan araştırmalarda anti-depresan etkisini oluşturan ana maddelerin bitkinin bileşenlerinden hiperforin ve flavonoid olduğunu göstermektedir. Bu bileşenlerin tek başına oluşturdukları etkilerinden daha güçlü oldukları etkinin daha güçlü olduğu bulunmuştur (8).

1.1.2. *Hypericum Perforatum*un kimyasal yapısı

Birbirinden farklı ve kompleks yapıda önemli farmakolojik etki gösteren birçok kimyasal bileşik *H. Perforatum* içinde bulunmaktadır. Bu nedenden ötürü de bitki medikal açıdan değerli hale gelmiştir. Kimyasal yapısında biyolojik aktiviteden sorumlu bazı bileşik gruplarını tanımlayabiliriz. Naftodiantron, en fazla araştırma yapılan sınıf olmakla beraber bilinen en yaygın bileşikler arasında hiperisin, psödohiperisin, izohiperisin, protohiperisin bulunur. Kimyasal yapısı nedeniyle Hiperisin yüksek derecede foto reaktif bir bileşiktir. Bir diğer bileşik olan Flavonoidler içinde flavonoller (kemferol), rutin, kesretin, kersitrin, izokersitrin bileşikleri bulunur. Bitkide ayrıca floroglusinol türevleri ve yağlar dahil olmak üzere terapötik değere sahip çeşitli lipofilik bileşikler bulunmaktadır. Bunların içinden hiperforin, floroglusinol türevi olan önemli bir bileşiktir ve ışık ile oksijen varlığında kararsız yapıdadır. Bu bileşiklere ek olarak da tanenler, fenolik asitler, steroller bitkinin yapısında bulunmaktadır (9).



Şekil 1. Hiperforin bileşiğinin kimyasal yapısı (10).

Taşıdığı bileşikler olarak bitki içinde % 0.05-1 oranında uçucu yağlar (α -pinen, karofilen limonen, mirsen ve sineol), % 0.05-0.15 naftodiantron türevleri (bunların %80 ile 90'ını hiperisin ve psödohiperisin, protopsödohypericin, protohiperisin oluşturmaktadır), % 4'e kadar oranda hiperforin ve adhiperforin, % 2-5 flavonoller (hiperosid, kuersitrin, izokuersitrin, kuersitin ve rutin), biflavanlar (amentoflavon, biapigenin), floroglusinler fenolik asidler (klorojenik asid, kafeik asid ve ferulik asid), steroller (β -sitosterol), vitaminler (A ve C vitaminleri), antrakinonlar, karotenoidler, karbolik asidler, ksantonlar, proantosiyanidinler, kumarin, bazı aminoasidler, tanen ve reçine bulunmaktadır (6,11).

H. Perforatum yağı içinde flavonoid bileşiklerinden bi-apigenin (0-35 ppm); floroglusinollerden hiperforin (45-370 ppm), adhiperforin (12-176 ppm) ve furohiperforin (0-13 ppm) bulunmaktadır. Kararsız yapıda olan psödoprototohiperisin ve protohiperisin daha kararlı olan, psödohiperisine ve hiperisine dönüşürler (12).

Bitkinin yağ asitleri bileşimine bakıldığında, kullanılan zeytinyağının sızma zeytinyağı olması gereklidir. Zeytinyağının kimyasal bileşiğine baktığımızda da C16:0 Palmitik asit %7.5-20 C16:1 Palmitoleik asit %0.3-3.5 C18:0 Stearik asit

%0.5-5 C18:1 Oleik asit %55-83 C18:2 Linoleik asit %3.5-21 C18:3 Linolenik asit<%1.0 olarak verilmiştir.

1.1.3. Hypericum Perforatumun etkileri

Yunan dilinde Hypericum, doğaüstü anlamına gelen *Hupe* ve *eikon* sözcüklerinin birleşmesi ile meydana gelmiştir. Antik dönemden beri bitkinin ağrı kesici yara üzerinde iyileştirici etkilerinden yararlanılmıştır. Bitki ile hazırlanan çeşitli ilaçlarla da siyatiğe ve böcek ısırıklarına karşı toplum içinde kullanılmıştır (13). Özellikle eski yıllardan beri hastaların yara tedavisinde yararlı olduğu bilinmektedir (14,15). Yine aynı şekilde bitkinin ülkemizde de halk arasında ülsere, mide-barsak rahatsızlıklarına, soğuk algınlığına, şeker hastalığına, sarılığa, karaciğer rahatsızlıklarına karşı kullanıldığı bildirilmiştir (16).

Bitkinin antiinflamatuvar faydası iyi bilinmektedir. Hiperforin'in antibakteriyel etkiden sorumlu ana bileşik olduğu bulunmuştur. Hiperforinin T-tipi kalsiyum kanal aktivitesini inhibe ettiği ve etkiyi bu şekilde gösterdiği düşünülmektedir. Bitkinin özellikle gram pozitif bakteriler olmak üzere mikroorganizmaların büyümesini engellediği ve yapılan son araştırmalar ile virüslere karşı da etkili olduğunu görülmektedir. Türler içinde influenza virüsüne karşı kateşin ve flavonoid içerenlerin, zarflı virüslere karşı ise hiperisin içerenlerin etkili olduğu gösterilmiştir (9).

Topikal etkilerine bakacak olursak anti bakteriyel etkisi olduğu düşünülen hiperforin'in, tüm gram(GR) (+) bakterilerde büyümeyi engellediği, hiperisinin de anti bakteriyel aktiviteye etki ettiği tespit edilmiştir. 40 µM ve altı hiperisin konsantrasyonlarında S. aureus büyümesini in vitro ortamda inhibe ettiği bulunmuştur (17). H. Perforatumun zeytinyağlı maserasyonunu içeren bir merhem, yanıklarda iyileşmeyi hızlandırdığı ve yanında antiseptik aktivite gösterdiği görülmüştür (18).

Literatürde antiülserojenik aktiviteye ilişkin veriler azdır. Yapılan eski çalışmalarda H. coforatum'un su ve metanol ile oluşturulan ekstralarının Helicobakter pylori aktivitelerini azalttığı bildirilmiştir (17). İndometazin ile sıçanlarda oluşturulan mide ülseri çalışmasında Oleum hyperici'nin antiinflamatuvar

ve gastroprotektif özellikler içerdiği görülmüştür. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte alınan sarı kantaron yağının koruyucu etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir.

H. Perforatum bitkisinin kullanımı ile beraber ciddi yan etkiler görülmemektedir. H. Perforatumun içindeki hiperisin nedeni ile bilinen tek ciddi yan etkisi bazı hassas cilde yapısına sahip insanlarda ve albino hayvan türlerinde bildirilmiş olan fotosensitizasyondur (17-19).

Kanser, kemoterapi, radyasyon ve çeşitli ameliyatlara ile tedavi edilmektedir. Bu tedavilere ek olarak fitoterapinin de etkili olduğu gösterilmiştir (9,20). Hiperforin'in kaspaz enzimlerinin aktivasyonu ve sonunda apoptozun indüklenmesi ile tümör hücre büyümesini inhibe ettiği düşünülmektedir. Ayrıca izole edilmiş mitokondrilerden sitokrom c salınmasına neden olur. Hiperforin aracılı apoptozda mitokondriyal aktivasyon erken bir olaydır ve in vivo ortamda tümör büyümesini inhibe eder (9,20).

H. Perforatum bitkisi oksidatif stresi azaltarak nörotoksosite, inflamasyonu önler. Hidrojen peroksit aktivitesi ile DNA parçalanması ve hücrelerin küçülmesini önleyebildiği düşünülmektedir ve bu nedenle oksidatif stresle ilişkili nörodejeneratif bozukluklar olan Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde yardımcı olabilir. Alzheimer hastalığında beyinde plak oluşturan amiloid P peptidlerinin nedeni olduğu hücre ölümünün bitki etkisi ile koruma sağlandığı tespit edilmiştir (9).

İlaç etkileşimleri değerlendirildiğinde biri siklosporin ile olan etkileşimidir. Böbrek nakli sonrası depresif ruh halini engellemek için bu bitki önerilmiş fakat plazma siklosporin seviyelerinde ciddi bir azalma görülmüştür (20).

Terapötik indeksi dar bir antikoagülan ilaç olan varfarin'in gerçekleştirilen bir çalışmada, varfarinin klirensini önemli ölçüde indüklediğini ve farmakolojik etkinliğinde azalmaya yol açtığı görülmüştür. Antikanser ajan olan imatinib de klirensi artan bir başka ilaç olarak tespit edilmiştir. Bitki ile beraber kullanımda dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir (21).

Antihyperlipidemik ilaçlar içinde bulunan statinler, CYP34 tarafından metabolize edilirler ve P-glikoprotein için substrat olduğundan dolayı ilaç etkileşimine neden olabilirler. Bitki ile beraber kullanımında ilacın plazmadaki seviyesinin azaldığı görülmüştür. Aynı durum kalp yetmezliği ve aritmi tedavisinde kullanılan digoksin için de geçerlidir (21).

1.2. Periton

Periton; abdomen ve pelvisi kaplayan (pariyetal) ve bunların içindeki organları saran (visseral) zar olarak tanımlanır. Başlıca mezotel (tek katlı skuamöz) ve bağ dokusu olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Bağ dokusu da başlıca vasküler yapıdan zengin, kollojen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücrelerini içerir.

İntraabdominal birçok organın dış yüzünün tamamını ya da bir bölümünü saran periton buna ek olarak organların karın duvarına ve karın içindeki diğer yapılara bağlanmasını ve mevcut yerlerini korumalarına yardım eder.

Peritonun iki yaprağı olan pariyetal ve visseral periton arasındaki boşluğa peritoneal boşluk adı verilir. Peritonu örten zar tarafından salgılanan seröz vasıftaki periton sıvısı iki periton yaprağının birbiri üzerinde kaymasını ve yapıların hareket etmesini sağlar.

Erişkin bir insanda ortalama periton yüzeyi 1,8 m² dir. Periton yaklaşık 1m² lik kısmında su, elektrolitler ve makromoleküllere karşı pasif, yarı geçirgen bir zar gibi davranmaktadır. Normal şartlar altında karın içinde protein içeriği ve yoğunluğu düşük olan, mm³ de 3000'nin altında hücre içeren, 50 ml'den az sıvı bulunmaktadır (22,23). Bu izoosmolar sıvılar 30-40 ml/ saat hızla absorbe edilirler ve bu hız insanın postürü, sıvının tonisitesi gibi faktörler ile etkilenmektedir (24).

1.3. Peritonit

Peritonit, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer peritonitte gastrointestinal ve ürogenital sistemde makroskopik bir defekt olmaksızın bakteriyel translokasyon, hematogen yayılım sonucu meydana gelmektedir. Sekonder

peritonit ise gastrointestinal ve ürogenital kanallardan veya bununla ilişkili solid organlardan kaynaklı olabilecek peritonun doğrudan maruziyeti ile oluşan peritonit türüdür. Bir diğer olarak tersiyer peritonit, cerrahi kaynak kontrolü girişimi sonrası 48 saatten fazla devam eden sekonder peritoniti ifade eder (25-27).

İntrabdominal enfeksiyonlar özellikle postoperatif hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (28). Enfeksiyonlar sonrası mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıt meydana gelir ve bunun sonucunda peritonit ve karın içi abse gelişir. Enfeksiyon lokalize ise peritonit lokal olarak sınırlıdır ancak immunsuprese hastalarda ölüm oranları sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve septik şok gelişmesi halinde jeneralize peritonit ile %70-90'a ulaşır (29).

Sekonder peritonit, çok çeşitli hastaları etkileyen yaygın klinik bir problemdir. 1997 ve 2000 yılları arasında Washington eyaletindeki 81 hastaneye acil olarak başvuran hastaların retrospektif gözlemsel bir çalışmasında 1000 başvuru başına toplam oran 9.3 olarak tespit edilmiş. 11200 hastaya sekonder peritonit teşhisi konulmuş. Bu kohorttaki hastaların yaklaşık %'11 inde şiddetli sepsis gelişmiş ve hastaların %'74 ünde tek organ yetmezliği görülürken %20 sinde çoklu organ yetmezliği gelişmiş. Peritonitli hastalarda genel mortalite %6 iken şiddetli sepsisli hastalarda mortalitenin % 34'e yükseldiği görülmüş (30).

Bakteriyel peritonit, genellikle bağırsak florasının neden olduğu polimikrobiyolojik enfeksiyondur. Peritonitte erken dönemdeki yüksek ölüm oranı, yüksek düzeyde dolaşımdaki lipopolisakkarit (LPS) üreten GR(-) aeroblar, ve özellikle apse oluşumunda etkili özellikle B. Fragilis ile ilgili anaerob enfeksiyonlardır (31). Anaerobik bakterilerin ana virülans faktörleri şunlardır: ekzoenzimler ve kapsüler polisakkaritler.

Sadeleştirme ve sinerjizm, sekonder peritonit için kilit süreçlerdir. Örneğin, bağırsakta yaşayan birkaç yüz bakteri türünden nispeten azı, periton boşluğu içinde patojenler olarak önemli bir rol oynar ve B. fragilis, bir karın içi fibrin pıhtısına implante edildiklerinde E. coli'nin öldürücülüğünü artırır (32,33). Anaeroblar, PMN fonksiyonunu inhibe etmek ve diğer organizmaların, özellikle E. coli'nin çoğalmasına izin vermek için apseler içinde yeterli süksinik asit salgılar (34).

Enterococcus, deneysel peritonit çalışmalarında önemli bir sinerjik rol oynar (35): Kapsüllenmemiş B. Fragilis apse oluşturabilmesi için aerobların varlığına ihtiyaç duyar. Bununla birlikte kapsüllenmiş B. fragilis serbestçe apseler oluşturursa da öyle görünüyor ki kapsülün periton duvarına yapışmayı teşvik ederek veya PMN fagositozunu inhibe ederek önemli olabileceği görülmektedir (33).

Bakteriler fagositlere bağlanabilir. Bu bağlanma, lektin-karbonhidrat etkileşimleri yoluyla gerçekleşir ve fagositlerin aktivasyonu ve degranülasyonu (lektino fagositoz) ile sonuçlanabilir. Lektinofagositoz konakçının tip 1 fimbriya enterobakteriye karşı savunmasına katkıda bulunur. Staphylococcus aureus ile intraperitoneal olarak enfekte edilmiş ve in vitro spesifik antifibronektin bağlayıcı protein IgG ile opsonize edilmiş fareler, bakterileri periton boşluğundan ve karaciğerden kontrollere göre daha hızlı ortadan kaldıramıştır (36).

Bazı mikroplar kompleman sisteminin bileşenlerini taklit eden proteinleri üretir ve bu onların ya klirens mekanizmalarından kaçınmalarını ya da hücrelere giriş kazanmalarını sağlar (37).

Çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) modelinin en sık sıçanlarda deneysel sepsis için ortak model ve altın standart olduğu düşünülmektedir (38). Bu sebepten ötürü deneyi yaparken model olarak ÇLP modeli ile peritonit modeli oluşturulmuştur.

1.4. Adhezyon

Postoperatif adhezyonlar neredeyse tüm laparotomiler sonrası gelişen intestinal obstrüksiyonlara, infertiliteye ve kronik pelvik ağrılar gibi klinik semptomlar oluşturabilen ciddi bir sorundur (39-42).

İkiyüzdoksansekiz olgu ile yapılmış postmortem çalışmada, intraabdominal cerrahi geçiren hastaların %67'sinde ve birden daha fazla cerrahi işlem geçirmiş olguların %93'ünde adhezyon olduğu bildirilmiştir (43).

İntraabdominal adhezyonlar sonrası gelişebilen ağrı, intestinal obstrüksiyon ve infertilite gibi durumlar reoperasyon gerektirebilmeleri ve hastanede yatış

sürelerinin uzayabilmeleri gibi nedenlerden ötürü morbidite-mortalite ve yüksek maliyet artışına yol açabilirler (44).

İntraoperatif olarak karın içi dokularda oluşan hasar ve yaralanmalar, damar yaralanmaları, iskemik dokular, kullanılan pudra gib yabancı cisimlerin adhezyon riskinde artmaya neden olduğu bilinmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, intraperitoneal adezyonların insidansını azaltmak için peritoneal lavaj ile fibrinöz eksüdaların uzaklaştırılması, proteolitik enzimlerin kullanımı, antikoagülanlar, steroidler, antihistaminikler, sitotoksik ajanlar zeytinyağı veya sıvı parafin gibi maddeler kullanılarak çalışmalar yapılmıştır (41,45,46). Ancak, bu tür yöntemlerin yararları intraperitoneal yapışıklıklar ile ilgili olarak belirsizliğini korumaktadır. Üstelik, postoperatif adezyonları azaltmak için güçlü çabalar gösterilmesine rağmen, hastaların %50'si hala önemli adhezyonların geliştiği raporlanmıştır (47-51). Adhezyonlar nedeni ile reoperasyon gerektiren durumlarda teknik zorluklar, kanama sorunları, organ yaralanmaları ve yapışma nedeniyle başka etkiler de gelişebilir. Ayrıca, hastaneye yatış sürelerinde uzama ve adhezyonlar sonrası tekrar ameliyat gerekliliği ekonomik yükü de arttırmaktadır (51-53).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Sıçanlar yedi gün yeni geldikleri ortama alışmaları için 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde laboratuvar ortamına uyum sağlaması beklendi. Standart sıçan yemi ve suya diledikleri zaman ulaşabildiler.

Deneyisel çalışmada 21 adet erişkin, ortalama ağırlığı 250–300 g Wistar albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Çalışmada sıçanlar kendi aralarında randomize seçilerek üç grup oluşturuldu.

Grup 1: Sıçanlarda çekum ligasyon perforasyonu yapılan.

Grup 2: Sıçanlarda 2ml H. Perforatum yağı sağ alt kadrana çekumun anterior yüzüne gelecek şekilde intraperitoneal uygulanan.

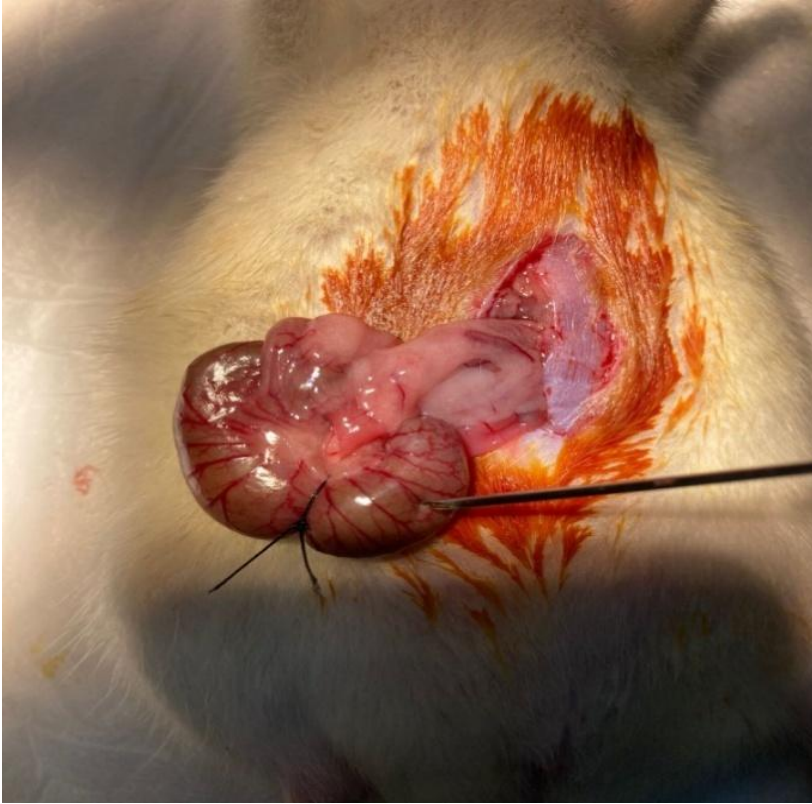
Grup 3: Sıçanlarda Çekum ligasyon perforasyon yapıldıktan sonra 2ml H.

Perforatum yağı alt kadrana çekumun anterior yüzüne gelecek şekilde intraperitoneal uygulanan.

2.1. Cerrahi Yöntem

Operasyon odasına alınan sıçanlara intraperitoneal yolla 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine uygulandıktan sonra anestezi sağlandı ve gerektiğinde sıçanların hareketsizliğini sürdürmek için anestezi ajanları yarı dozlarda tekrarlandı. İşlem sırasında ve sonrasında, analjezi sağlanması amacıyla gerekçe 0.02 mg/kg Fentanyl subkutan olarak uygulandı. Anestezi uygulanıp stabilizasyon sağlandıktan sonra betadin solüsyonu ile aseptik-antisepsi sağlanmasının ardından ksifoidden itibaren 3 cm insizyon yapılarak karın ön duvarı açıldı.

Grup1’de 3/0 ipek ile ileoçekal valvin distalinden dolaşım bozulmayacak şekilde çekum ligasyonu yapıldı ve 18 G iğne ile çekum anterior yüzünden 2 kere perforasyon edilerek fekal peritonit oluşturuldu.



Şekil 2. Sıçanlarda çekum ligasyon perforasyon yönteminin 18 G iğne ile çekum anterior yüzünden perforasyon yapılarak gösterilmesi.

Grup 2 de batın açıldıktan sonra intraperitoneal 2 ml H. Perforatum yağı sağ alt kadrana çekumun anterior yüzüne gelecek şekilde uygulandı.



Şekil 3. Laparotomi yapılan sıçanlarda çekum anterior yüzüne intraperitoneal H. Perforatum yağının uygulanması.

Grup 3’de 3/0 ipek ile ileoçekal valvin distalinden dolaşım bozulmayacak şekilde çekum ligasyonu yapıldı ve 18 G iğne ile çekum anterior yüzünden 2 kere perfore edilmesinin ardından fekal peritonit oluşturuldu. İki ml H. Perforatum yağı çekumun anterior yüzüne perfore edilen çekum alanına gelecek şekilde intraperitoneal uygulandı. Ardından, tüm sıçanlarda karın tüm katları 3/0 ipek ile kontüne olarak kapatıldı.

Sıçanlar 12 saat gündüz 12 saat gece bekletildi. Bu dönem içinde tek tek ayrı kafeslerde bekletildi, standart sıçan yemine ve suya diledikleri zaman ulaşabildiler. Sıçanlar 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylasine İle anestezi altında yüksek doz anestezi yöntemi ile 48 saat sonunda sakrifiye edildi. Laparotomi yapılarak sıçanların batın içi değerlendirildi.

Batın içi adhezyonlar için makroskopik değerlendirilme yapıldı ve batın içi sürüntü örneği alınarak kültür için mikrobiyolojiye gönderildi. Çekum ve karın ön duvarından alınan periton örneği histopatolojik değerlendirme için patolojiye gönderildi.

2.2. Mikrobiyolojik İnceleme

Batın içinde steril koşullarda eküvyon içi alınan sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Eosin Metilen Blue agara ekildi. 37 C'de 24 saat Vitek 2 otomatize sistem (biomerieux) ile değerlendirildi ve sonuçlar üreme yok, monobakterial ve polibakterial üreme olarak ayrıldı. Koloni forming unit sayılarak makroskopik olarak mikroorganizma sayısı belirlendi.

2.3. Makroskopik İnceleme

Tablo 1. Yapışıklığın makroskopik değerlendirilmesi için Zühlke ve ark yaptığı tiplendirme (54).

Tip	Makroskopik bulgular
1	Yüzeyel yapışıklık, künt ayırmada kolayca ayrılıyor
2	Künt ayırmada ayrılan sert yapışıklık, fakat parsiyel keskin diseksiyon gerektiriyor ve vaskülarizasyon başlamış
3	Sadece keskin diseksiyon ile ayrıştırılabilen güçlü yapışıklık ve vaskülarizasyon gelişmiş
4	Sadece keskin diseksiyon ile ayrılabilen kuvvetli yapışıklık ve organlar yaralanmadan ayrıştırılamayacak kadar yapışmış

2.4 Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme patoloji uzmanı tarafından kör olarak değerlendirildi. Çıkarılan çekum ve periton örnekleri bir bütün olarak alınarak %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonda 48 saat fikse edildi. Kasetlere konularak doku takibinden sonra parafine gömüldü. beş mikronluk kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozin (H&E) ve trikrom boyama ile boyandı ve ışık mikroskobunda değerlendirildi.

İnflamatuar hücre varlığı, miktarı ve şiddeti, inflamasyonu ve yapışıklığı aynı şekilde etkilemesi beklenmektedir. İnflamasyon skoru aşağıda belirtildiği gibi yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Deneysel olarak oluşturulan ÇLP modeli sonrası sıçanlarda inflamasyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesi.

	İnflamasyon
0	İnflamasyon yok veya izole inflamatuvar hücrelerin varlığı,
1	Hafif inflamasyon: dağınık birkaç inflamatuvar hücrenin varlığı,
2	Orta derece inflamasyon: tek bir büyük büyütmede küçük gruplar halinde çok sayıda inflamatuvar hücre varlığı,
3	Şiddetli inflamasyon: yaygın bir dağılıma sahip veya büyük gruplar halinde inflamatuvar hücrelerin varlığı,

Ayrıca histopatolojik olarak fibrozis, vasküler proliferasyon, inflamasyon, granülasyon dokusu, kronik inflamasyon, histiyosit, yabancı cisim tipi dev hücre varlığı ve kollojen artışı gibi parametreler değerlendirildi. Yok (0), hafif (1), orta (2)

ve şiddetli (3) olarak sınıflanarak bir skala oluşturularak oluşmuş olan peritonitin şiddeti değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Deneysel olarak oluşturulan ÇLP modeli sonrası sıçanlarda histopatolojik değerlendirilme ile skor oluşturularak peritonitin şiddetinin değerlendirilmesi.

Histopatolojik değerlendirme	Skor değerleri			
	Yok (0)	Az (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Fibrozis				
Vasküler proliferasyon				
İnflamasyon				
Granulasyon dokusu				
Kronik inflamasyon				
Histiyosit				
Yabancı cisim tipi dev hücre varlığı				
Kollojen artışı				
Total skor değeri				

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS v23 ile yapıldı. Nicel verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı ve normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nitel verilerin karşılaştırılması Pearson Ki-kare ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, ortalama (minimum – maksimum) ve n (%) şeklinde sunuldu. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

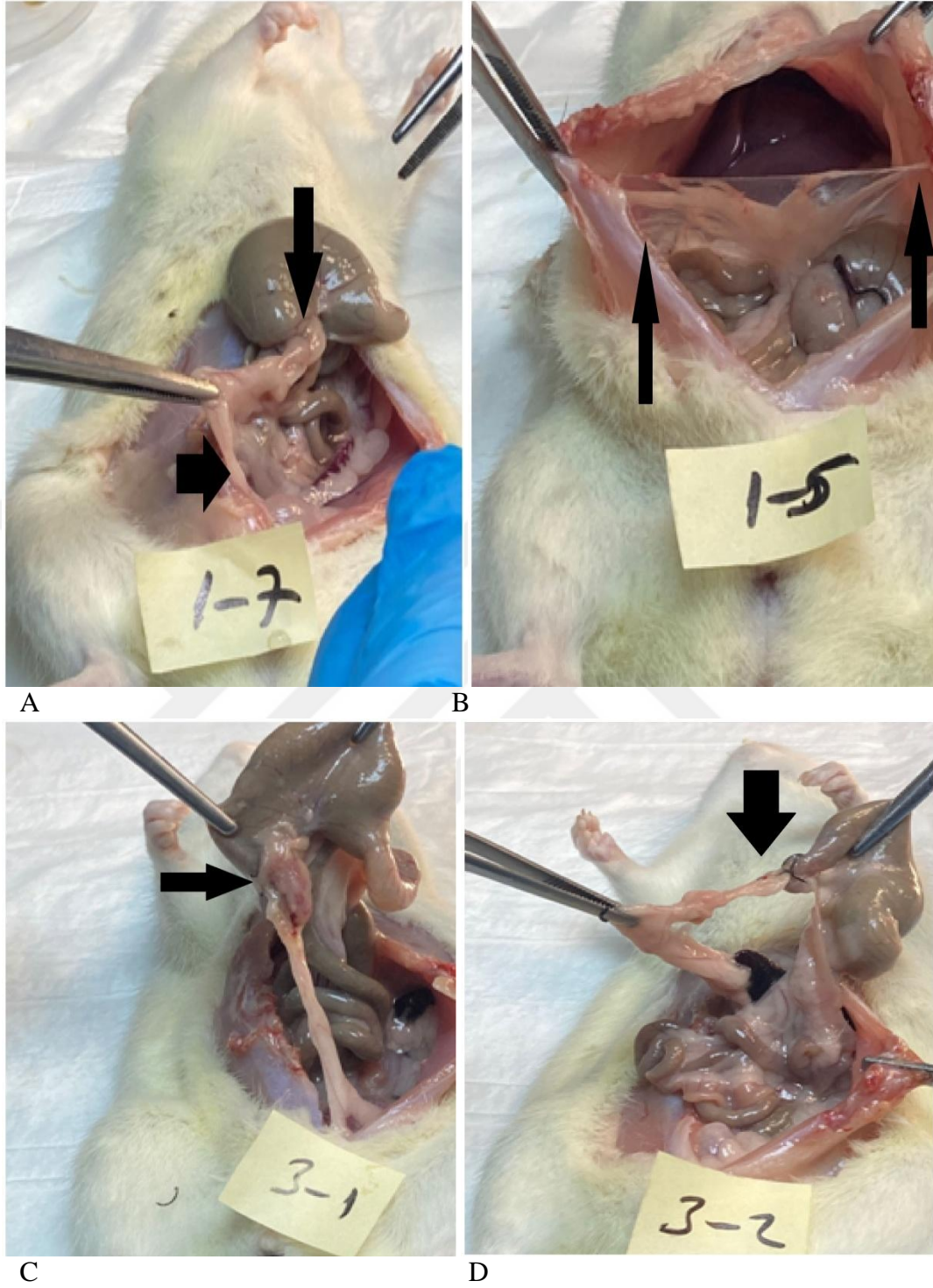
Çalışmada çekum ligasyon perforasyon yöntemi sonrası akut peritonit oluşturulduktan 48 saat sonra relaparotomi ile sıçanlar değerlendirildi.

Adhezyon açısından değerlendirildiğinde; gruplar arası yoğunluk, ÇLP grubunda grade 2 (%57.1), grade 3 (%28,6), H. Perforatum grubunda grade 0 (%71.4), grade 1 (%28.6) ve ÇLP+ H. Perforatum grubunda da grade 1 (%42.9), grade 2 (%28.6) olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Makroskopik olarak adhezyon varlığının değerlendirilmesi.

	Grade	ÇLP	H.Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Adhezyon	0	0 (0)	5 (71,4)	0 (0)	
	1	1 (14,3)	2 (28,6)	3 (42,9)	
	2	4 (57,1)	0 (0)	2 (28,6)	0,015
	3	2 (28,6)	0 (0)	1 (14,3)	
	4	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	

Adhezyon açısından değerlendirildiğinde $p=0,015$ saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Alt grup analizi yapıldığında ise ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p=0,010$ bulunup anlamlı iken ÇLP - ÇLP + H. Perforatum grupları arası $p=0.392$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grubu karşılaştırıldığında $p=0.056$ olup anlamlı değildir. Ancak ÇLP grubunda ağırlık grade 2 ve 3 de iken ÇLP + H. Perforatum grubunda grade 1 ve 2 de saptanmış olup H. Perforatum'un adhezyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmese de tabloya göre kısmi azalttığı izlenmiştir.



Şekil 4. Deneysel olarak oluşturulan ÇLP modeli ile cerrahi işlem sonrası 48. saatte relaparotomi yapılan sıçanlarda intraabdominal adhezyonların Zühlke ve ark. tiplendirmesine göre değerlendirilmesi.

Ok: Adhezyon alanları.

A: Batın ön duvarına ve çekumdaki perforasyon alanında gelişen grade 3 adhezyon

B: Batın ön duvarı insizyon hattına incebarsakların grade 1 adhezyonu

C: Çekumdaki perforasyon alanında gelişen grade 2 adhezyon

D: Çekumdaki perforasyon alanında gelişen grade 2 adhezyon

Gruplar arası mikrobiyolojik incelemede GR(-) basil üremesinin değerlendirilmesinde ÇLP grubunda üreme (%71.4) iken H. Perforatum grubunda %0.0 ve ÇLP+ H. Perforatum grubunda %57.1 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(-) basil varlığının değerlendirilmesi.

	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
GR(-) Basil	Yok 2 (28,6)	7 (100)	3 (42,9)	0,017
	Var 5 (71,4)	0 (0)	4 (57,1)	

Değerlendirmede ÇLP yapılan gruplarda GR(-) basil tespit edilirken sadece H. Perforatum uygulanan grupta üreme tespit edilmemiştir. Gruplar arası yapılan istatistiksel analizde sonuç anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Alt analize bakıldığında, ÇLP ve ÇLP + H. Perforatum grubu değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen GR (-) basil üremesini azalttığı görülmüştür.

GR(-) basil cins sayısı gruplar arası karşılaştırıldığında $p=0.020$ olarak tespit edilmiş olup fark anlamlı bulunmuştur.

Tablo 6. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(-) basillerin cinsi sayısının değerlendirilmesi.

	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
GR(-) Basil (Cins Sayısı)*	1 (0 - 2)	1 (0 - 1)	2 (0 - 3)	0,020

*ortanca (minimum-maximum)

Alt grup analizlerine bakıldığında, ÇLP ve H. Perforatum grupları arasındaki fark, anlamlı tespit edildi ($p=0.021$). Diğer gruplar arasında H. Perforatum- ÇLP+H. Perforatum grubunda $p=0,144$, ÇLP+H. Perforatum-ÇLP grubunda $p=1,000$ tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sonuç olarak, H. Perforatum'un GR (-) basil cins sayısı üzerine etkili olmadığı tespit edilmiştir.

Gruplar arası mikrobiyolojik incelemede GR(+) kok üremesinin değerlendirilmesinde ÇLP grubunda üreme (%71.4) iken H. Perforatum grubunda %57.1 ve ÇLP+ H. Perforatum grubunda %71.4 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(+) kok varlığının değerlendirilmesi.

	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
GR (+) kok	Yok 2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)	0,807
	Var 5 (71,4)	4 (57,1)	5 (71,4)	

Değerlendirmede hiçbir grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.807$). GR(+) kok cins sayısı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,997$)

Tablo 8. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen GR(+) kokların cinsi sayısının değerlendirilmesi.

	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
GR (+) Kok (Cins Sayısı)*	2 (0 - 3)	2 (0 - 3)	2 (0 - 3)	0,997

*ortanca (minimum-maximum)

Tüm gruplar arası toplam üreyen koloni form ünite değerlendirildiğinde ortalama değerler, ÇLP grubunda 5×10^4 ($10^4 - 10^5$), H. Perforatum grubunda 2×10^3 ($0 - 5 \times 10^3$), ÇLP+ H. Perforatum grubunda da 3×10^4 ($10^3 - 10^5$) olarak tespit edildi.

Tablo 9. Batın içi sürüntü örneklerinin ekimi sonrası üreyen toplam koloni sayısının değerlendirilmesi.

	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Koloni Sayısı*	5×10^4 ($10^4 - 10^5$)	2×10^3 ($0 - 5 \times 10^3$)	3×10^4 ($10^3 - 10^5$)	0,003

*ortanca(minimum-maximum)

Tüm gruplar arası toplam üreyen koloni form ünite değerlendirildiğinde $p=0,003$ bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Alt grup analizine bakıldığında ise ÇLP ve H. Perforatum grupları arası $p=0.02$ anlamlı iken H. Perforatum- ÇLP+H. Perforatum grubunda $p=0,111$, ÇLP - ÇLP +H. Perforatum grubunda $p=0,576$ tespit edilmiş olup anlamlı değildir. Ancak alt grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar olsa da koloni sayıları değerlendirildiğinde H. Perforatum uygulanan gruplarda sayının miktar olarak azaldığı görülmektedir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki fark, histopatolojik olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, akut inflamasyon için çekum ligasyon perforasyon (ÇLP) grubunda grade 3 (%85,7) daha sık saptanırken H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP+H. Perforatum grubunda grade 1 (%57.1) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 10. Histopatolojik olarak incelenen akut inflamasyonun istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	p
Akut inflamasyon	0	0 (0)	6 (85,7)	2 (28,6)	
	1	0 (0)	0 (0)	4 (57,1)	
	2	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	<0,001
	3	6 (85,7)	0 (0)	0 (0)	

Akut inflamasyon açısından değerlendirildiğinde üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Alt grup analizinde ise ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p=0,002$, ÇLP- ÇLP+H. Perforatum arasında $p=0.007$, H.Perforatum ve ÇLP+H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında da $p=0.050$ tespit edilmiş olup anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak akut inflamasyonda azalma olduğu görülmektedir.

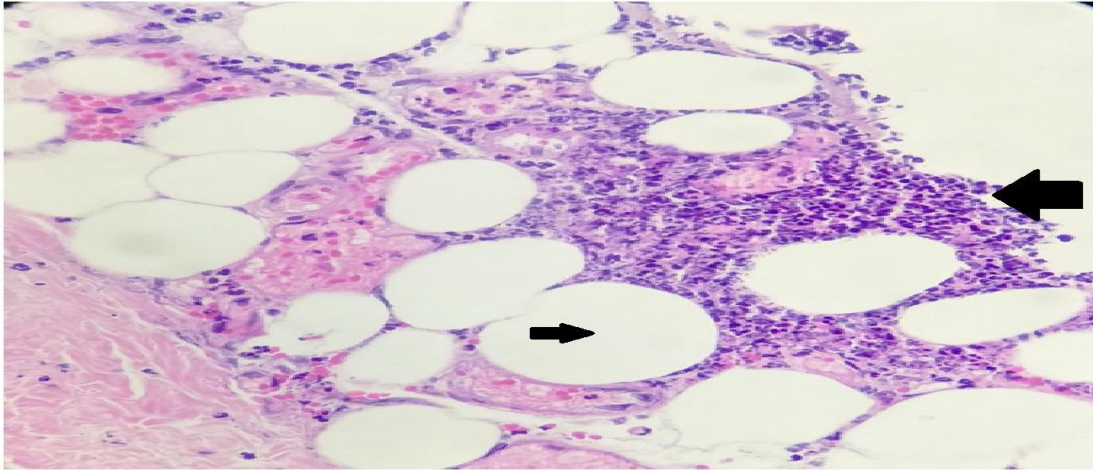
Kronik inflamasyon gradeleri karşılaştırıldığında ÇLP grubunda grade 2 (%71.4) ve grade 3 (%28.6)'de yoğunluk varken H. Perforatum grubunda grade 1

(%28.6) ve grade 2 (%57.1) de, ÇLP + H. Perforatum grubunda grade 2 (%71.4) ve grade 3 (%28.6) de yoğunluk mevcuttur.

Tablo 11. Histopatolojik olarak incelenen kronik inflamasyonun istatistiksel olarak karşılaştırılması.

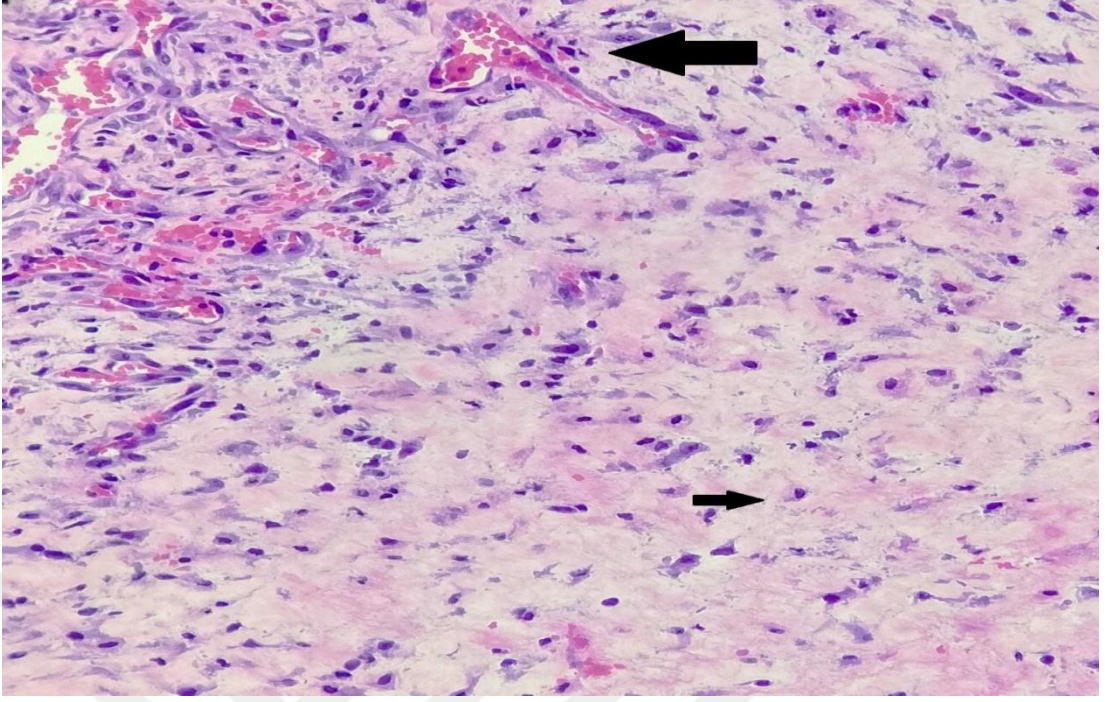
	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Kronik inflamasyon	0	0 (0)	2 (28,6)	0 (0)	
	1	0 (0)	4 (57,1)	5 (71,4)	
	2	5 (71,4)	1 (14,3)	2 (28,6)	0,014
	3	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	

Kronik inflamasyon açısından gruplar arası istatistiksel değerlendirme sonucu anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). Alt grup analizinde ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p=0,014$, ÇLP- ÇLP + H. Perforatum $p=0,102$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında $p=0.295$ tespit edilmiştir. Sonucunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da gradeler ile değerlendirildiğinde H. Perforatum uygulanan gruplarda kronik inflamasyonun azaldığı görülmektedir.



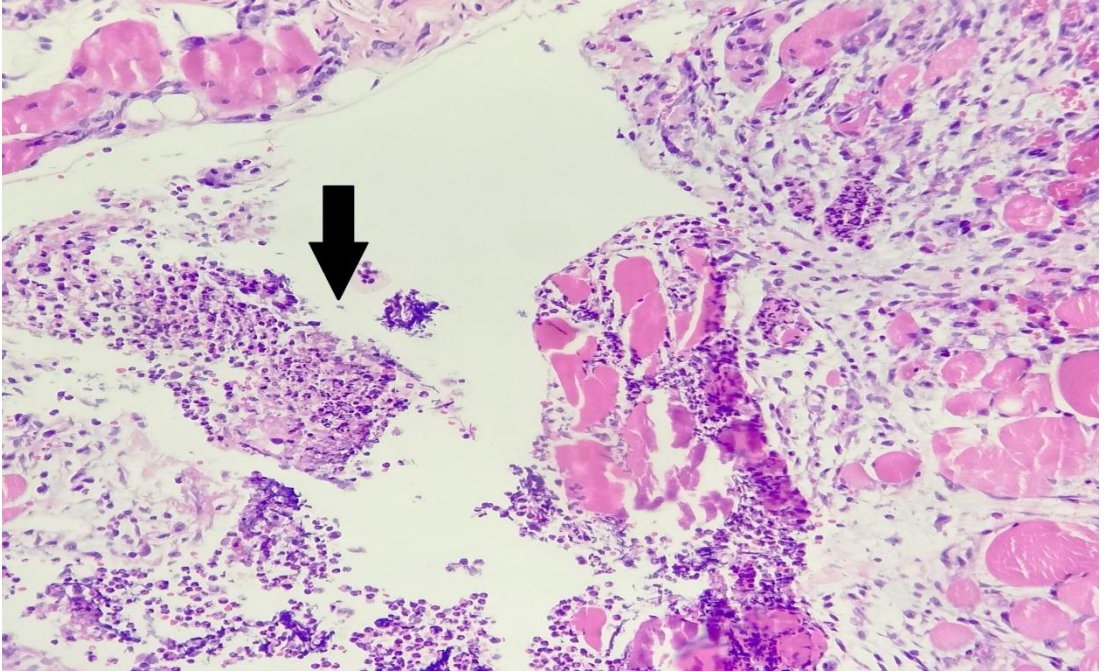
Şekil 5. ÇLP yapılan grupta subserozal alanda abse odağı ve nekroz'un gösterilmesi (H&E, x400).

Büyük ok: Subserozal alanda abse formasyonu, (grade 3). Küçük ok: Yağ lobülü.



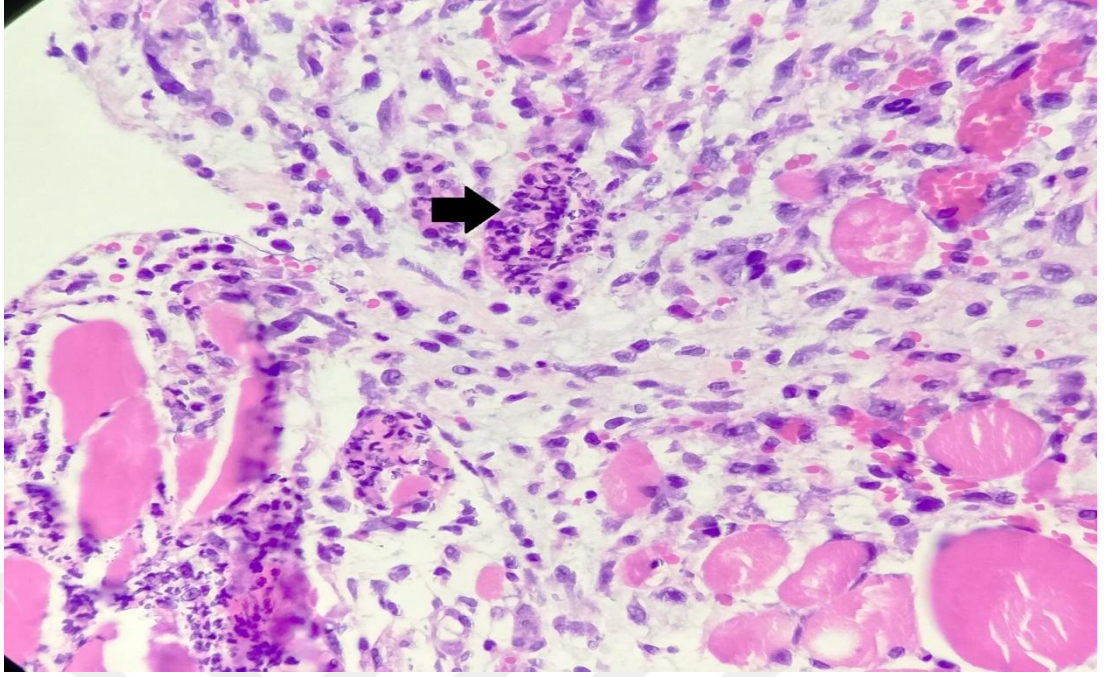
Şekil 6. ÇLP yapılan grupta ödem ve konjesyon alanlarının histopatolojik olarak gösterilmesi (H&E, x200).

Büyük ok: Konjesyon alanı (grade 2), Küçük ok: Ödem alanı (grade 3).



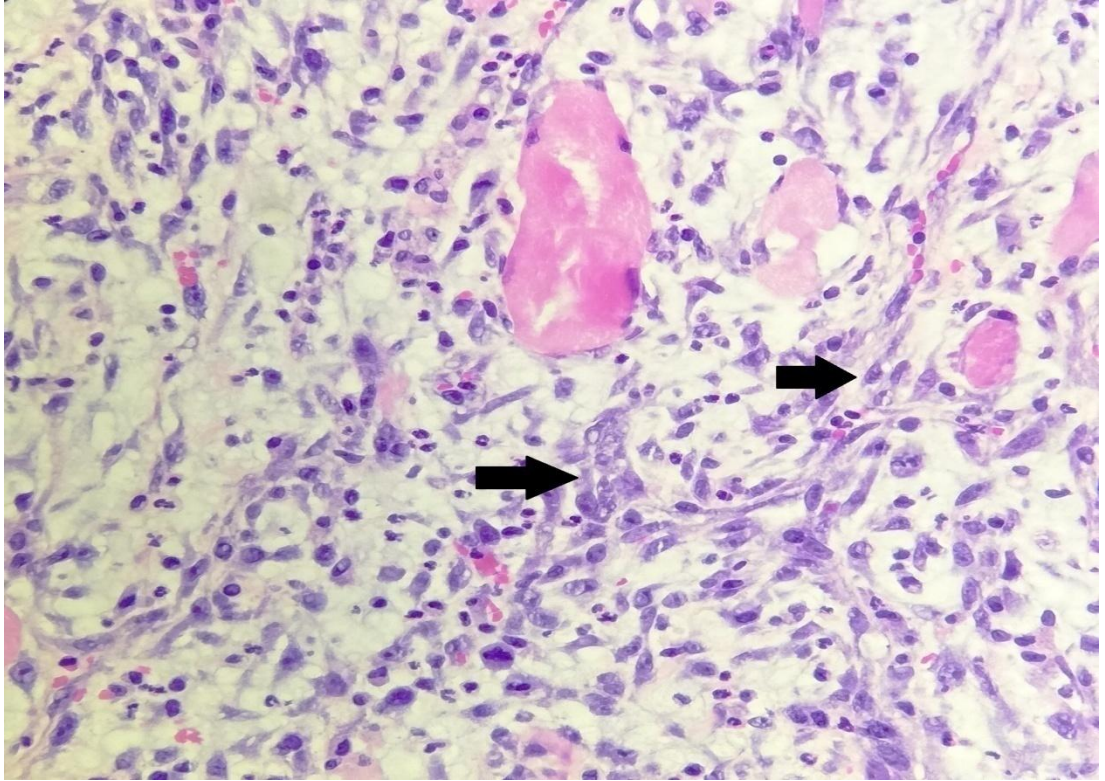
Şekil 7. ÇLP yapılan grupta histopatolojik inceleme ile abse formasyonunun gösterilmesi (H&E, x200).

Ok: Yoğun abse formasyonu (grade 3).



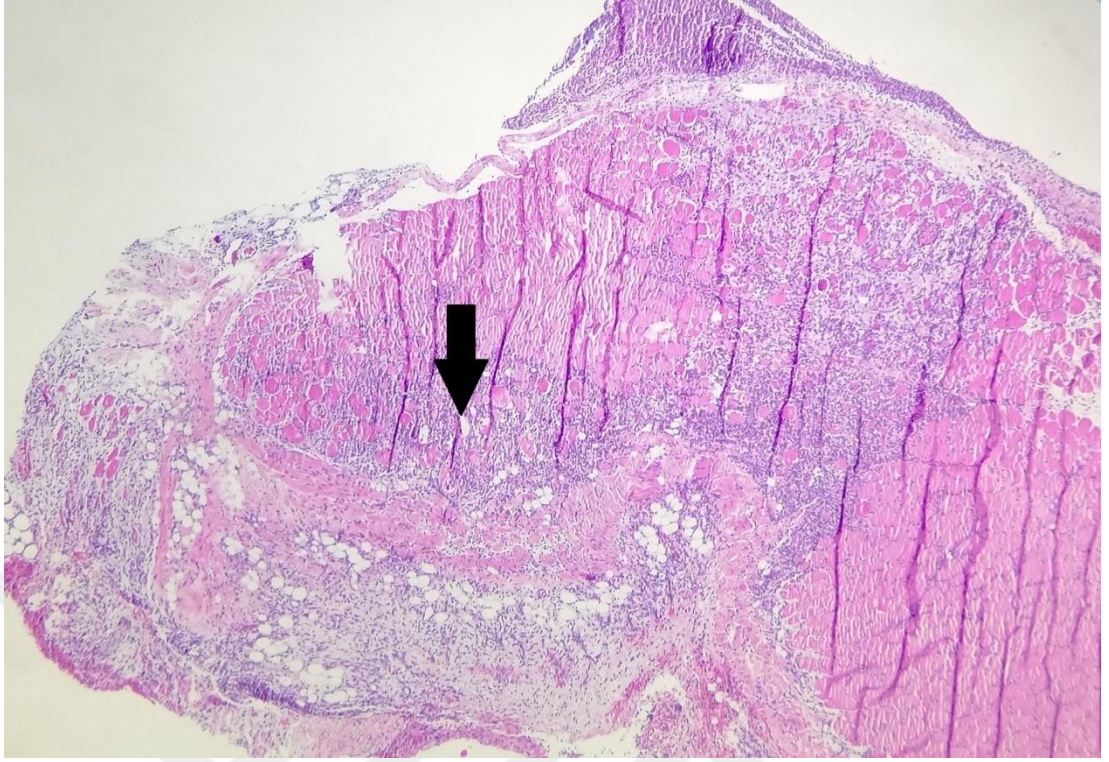
Şekil 8. ÇLP yapılan grupta PNL den zengin mikst inflamasyonun gösterilmesi (H&E, x400).

Ok: Bol miktarda PNL hücreleri (grade 3).



Şekil 9. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta inflamasyon sonrası fibroblastik aktivitenin gösterilmesi (H&E, x400).

Ok ile gösterilen alanlar: Fibroblastların yoğun olduğu alanlar (grade 3).



Şekil 10. ÇLP yapılan grupta kas içine abse formasyonu ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi (H&E,x40).

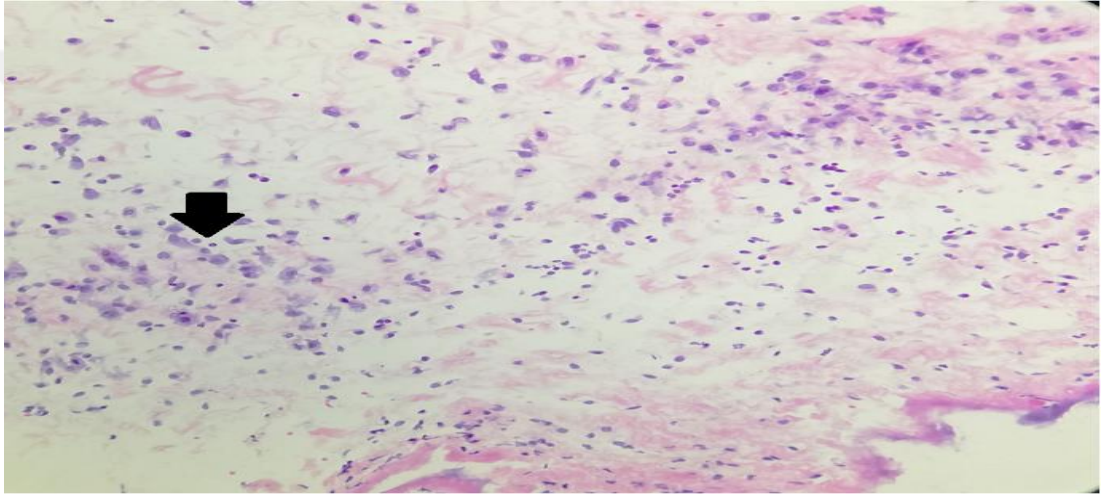
Ok: Muscularis propria içinde abse formasyonu ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonunun varlığı (grade 3).

Histiyoit aktivasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında ÇLP grubunda yoğunluk grade 2 de (%42.9) iken H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP +H. Perforatum grubunda grade 2 (% 57.1) de tespit edilmiştir.

Tablo 12. Histopatolojik olarak incelenen histiyoit aktivitesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Histiyoit Aktivitesi	0	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	
	1	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)	
	2	3 (42,9)	0 (0)	4 (57,1)	0,006
	3	2 (28,6)	0 (0)	2 (28,6)	

Histiyosit aktivitesi açısından gruplar karşılaştırıldığında 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.006$). ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p=0,010$, ÇLP - ÇLP + H. Perforatum grupları arası $p=0.788$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında da $p=0.007$ tespit edilmiştir. ÇLP ve H. Perforatum grubu karşılaştırıldığında ve H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ancak ÇLP ve ÇLP + H. Perforatum grupları açısından anlamlı fark tespit edilmemesinden ötürü H. Perforatum'un histiyosit aktivasyonunu azaltmadığı sonucuna varılmıştır.



Şekil 11. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta histiyosit aktivasyonunun gösterilmesi (H&E, x400).

Ok: Histiyoisit hücrelerinin varlığı (grade 2).

Yabancı cisim tipi dev hücre varlığı hiçbir grupta görünmemiştir. Yabancı cisim tipi dev hücre tüm gruplarda negatif çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 13. Histopatolojik olarak incelenen yabancı cisim tipi dev hücre miktarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

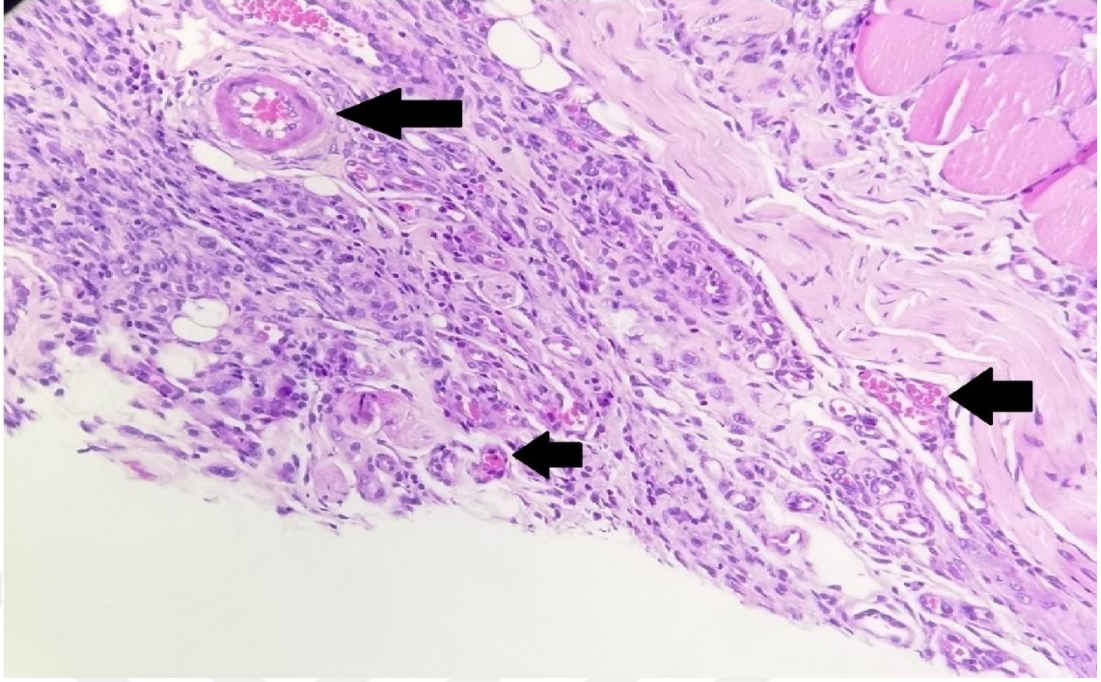
	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum
Yabancı cisim tipi dev hücre	0	7 (100)	7 (100)	7 (100)

Vasküler proliferasyon artışı açısından gruplar karşılaştırıldığında ÇLP grubunda grade 3 (% 71.4) de ağırlık mevcutken, H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP + H. Perforatum grubunda grade 3 (%57.1) de tespit edilmiştir.

Tablo 14. Histopatolojik olarak incelenen vasküler proliferasyon artışının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Vasküler proliferasyon	0	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	0,002
	1	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	
	2	2 (28,6)	0 (0)	3 (42,9)	
	3	5 (71,4)	0 (0)	4 (57,1)	

Vasküler proliferasyon artışı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p=002$ bulunmuş olup anlamlıdır. Alt grup analizinde ise ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p=0,003$, ÇLP- ÇLP + H. Perforatum gruplarında $p=0.577$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grubu karşılaştırıldığında $p=0.003$ tespit edilmiştir. ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında ve H. Perforatum- ÇLP+ H. Perforatum gruplarında farklılık tespit edilmiş olup bu fark anlamlıdır. ÇLP+ H.Perforatum grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak ÇLP grubunda grade 3 (%71.4) iken ÇLP+ H. Perforatum grubunda grade 3 (% 57.1) tespit edilmiş olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmese de kısmi azalttığı görülmüştür.



Şekil 12. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta vasküler proliferasyonun histopatolojik olarak gösterilmesi (H&E, x200).

Ok: Vasküler yapılar ve proliferasyondaki artış (grade 3).

Granulasyon dokusu açısından gruplar karşılaştırıldığında ÇLP grubunda grade 2 (% 42.9) de ağırlık mevcutken H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP + H. Perforatum grubunda grade 3 (%57.1) de tespit edilmiştir.

Tablo 15. Histopatolojik olarak incelenen granülasyon dokusu oluşumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Granulasyon dokusu	0	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	
	1	2 (28,6)	1 (14,3)	2 (28,6)	
	2	3 (42,9)	0 (0)	1 (14,3)	0,003
	3	2 (28,6)	0 (0)	4 (57,1)	

Granulasyon dokusu açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$). Alt grup analizi yapıldığında ÇLP ve H. Perforatum grupları

arasında $p=0,010$, ÇLP - ÇLP + H. Perforatum grupları arası $p=0.435$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında da $p=0.010$ tespit edilmiştir. ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında ve H. Perforatum-ÇLP+ H. Perforatum grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ÇLP ve ÇLP+ H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar ile değerlendirildiğinde granülasyon dokusu oluşumunda H. Perforatum'un etkisiz olduğu bulunmuştur.

Kollojen oluşumu açısından gruplar karşılaştırıldığında ÇLP grubunda grade 1 (%42.9) ve grade 2 (% 57.1) de ağırlık mevcutken, H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP+ H. Perforatum grubunda da grade 3 (%57.1) de tespit edilmiştir.

Tablo 16. Histopatolojik olarak incelenen kollojen doku oluşumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Kollojen	0	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	<0,001
	1	3 (42,9)	1 (14,3)	2 (28,6)	
	2	4 (57,1)	0 (0)	1 (14,3)	
	3	0 (0)	0 (0)	4 (57,1)	

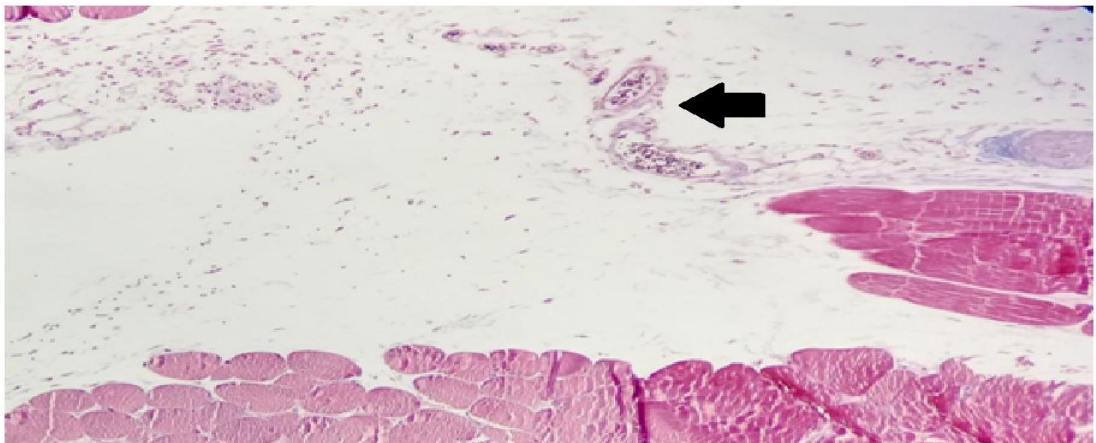
Kollojen oluşumu açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında $p <0,001$ tespit edilmiştir. Alt grup analizi yapıldığında ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p=0,004$ ÇLP - ÇLP + H. Perforatum grubunda $p=0.050$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında $p=0.010$ tespit edilmiştir. ÇLP grubunda grade 1 (%42.9), grade 2 (% 57.1) de mevcutken, H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP+ H. Perforatum grubunda grade 3 (%57.1) de tespit edilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde tüm gruplarda anlamlı kabul edilip H. Perforatum sonrası kollojen doku oluşumunun arttığı sonucuna varılmıştır.

Fibrozis gelişimi açısından değerlendirildiğinde, ÇLP grubunda grade 2 (%71.4), H. Perforatum grubunda grade 0 (%85.7) ve ÇLP+ H. Perforatum grubunda grade 3 (%71.4) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 17. Histopatolojik olarak incelenen fibrozis oluşumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.

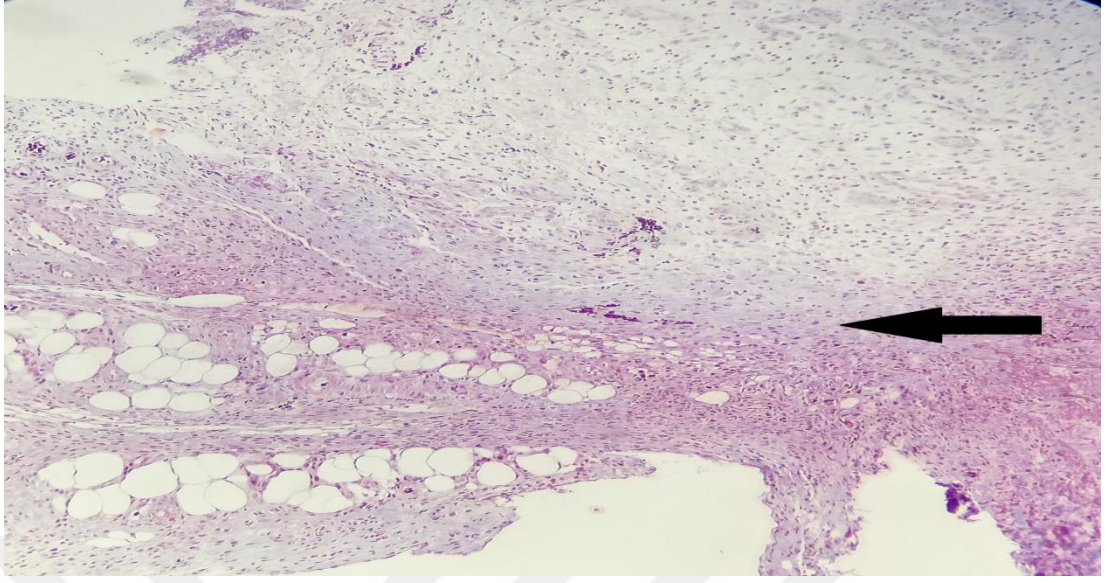
	Grade	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Fibrozis	0	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	
	1	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	
	2	5 (71,4)	1 (14,3)	2 (28,6)	<0,001
	3	0 (0)	0 (0)	5 (71,4)	

Fibrozis gelişimi açısından gruplar arası değerlendirmede $p < 0,001$ olarak tespit edilmiştir. Alt grup analizinde ise ÇLP ve H. Perforatum grupları arasında $p = 0,005$, ÇLP ve ÇLP + H. Perforatum grupları arasında $p = 0,016$, H. Perforatum ve ÇLP + H. Perforatum grupları karşılaştırıldığında $p = 0,003$ tespit edilmiş olup tüm alt gruplar anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar ile değerlendirildiğinde H. Perforatumun fibrozisi arttırdığı sonucuna varılmıştır.



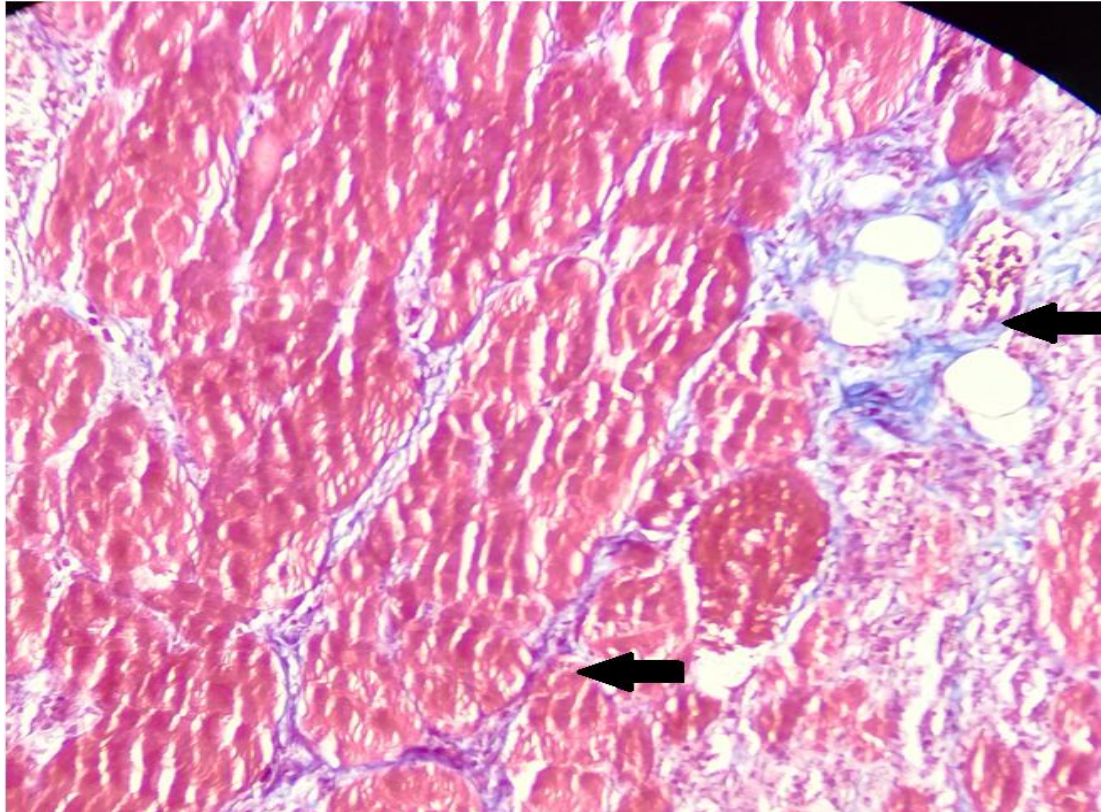
Şekil 13. H. Perforatum uygulanan grupta yapılan histopatolojik inceleme ile fibrozis'in gösterilmesi (Trikrom boyama, x40).

Ok: Fibroz alanı (grade 1).



Şekil 14. ÇLP yapılan grupta histokimyasal inceleme ile fibrozisin gösterilmesi (Trikrom boyama, x100).

Ok: Trikrom histokimyasal incelemesinde subserozal fibrozis alanı (grade 2).



Şekil 15. ÇLP sonrası H. Perforatum uygulanan grupta yağ dokuda ve muscularis propria da histopatolojik inceleme ile fibrozisin gösterilmesi (Trikrom boyama, x100).

Ok ile işaretli bölgeler: Fibrozis alanlarını gösterilmesi (grade 3).

Tüm gruplar arası histopatolojik veriler değerlendirilerek yapılan toplam skor değerlendirilmesinde ortalama değerleri ÇLP grubunda 15.1 ± 2.8 , H. Perforatum grubunda 2 ± 3.6 , ÇLP+ H. Perforatum grubunda da 14.1 ± 3.4 olarak bulunmuştur.

Tablo 18. Sıçanlarda histopatolojik inceleme sonucu bakılan tüm parametrelere göre oluşturulan toplam skorun değerlendirmesi.

	ÇLP	H. Perforatum	ÇLP + H. Perforatum	<i>p</i>
Toplam skor*	$15,1 \pm 2,8$	$2 \pm 3,6$	$14,1 \pm 3,4$	0,001

*ortanca(minimum-maximum)

Tüm gruplar arası histopatolojik veriler değerlendirilerek yapılan toplam skor değerlendirilmesinde istatistik sonucu anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Alt grup değerlendirilmesinde ise ÇLP ve H. Perforatum grupları arası $p=0,012$ ve H. Perforatum - ÇLP + H. Perforatum grupları arasında $p=0,002$ bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ÇLP ve ÇLP + H. Perforatum grupları arasında $p=1,000$ olup anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen ise sayı olarak ortalama değerlerde azalma olması nedeni ile H. Perforatum'un toplam skor değerini azalttığı sonucuna varılmıştır.

4. TARTIŞMA

H. Perforatum bitkisinin antidepraesan, antioksidan, anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuar etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat oluşturulan deneysel modellerde peritonit varlığında ne gibi etkileri olduğu ile ilgili ve herhangi bir bakteriyel peritonitin olduğu durumlarda bu maddenin etkinliği ile ilgili çalışmalar literatürde sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı; H. Perforatum'un deneysel olarak oluşturulan akut bakteriyel peritonit sonucunda intraperitoneal uygulamanın ardından inflamatuvar yanıt, antibakteriyel aktivite ve batin içi adhezyonların üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmada peritonit oluşturmak için çekum ligasyon perforasyon modeli oluşturuldu. Benzer bir çalışmada ÇLP modeli oluşturularak strontium sanelate (S) oral yoldan verilerek etkilerini gözlemlenmiş ve sonucunda inflamasyonun en düşük

kontrol grubunda olduğu ve en yüksek de ÇLP grubunda olduğu bulunmuştur. ÇLP+S grubunda ÇLP grubuna göre iyileşme, S+ÇLP+S grubunda ise ÇLP+S grubuna göre daha fazla iyileşme saptandı. Histopatolojik olarak hasar değerlendirildiğinde en düşük ince barsak hasarı kontrol grubunda, en yüksek hasarı ise ÇLP grubunda izlenmiştir. ÇLP+S grubunda ÇLP grubuna göre daha az hasar, S+ÇLP+S grubunda ise ÇLP+S grubuna göre de daha az hasar tespit etmişlerdir (55). Brocco ve ark. (56), ÇLP modeli kullanarak fekal peritonit oluşturarak ropivacaine in etkisini gözlemlemiş ve mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını tespit etmişler. Yine bir başka model olarak LPS (lipopolysaccharide endotoxin) ile oluşturulmuş peritonit tablosunda curcumin kullanımının peritonitten korumada etkili olduğunu bulunmuştur (57). Çalışmamızda da ÇLP yöntemi ile akut bakteriyel peritonit oluşturarak H. Perforatum'un etkinliği değerlendirmemizde akut ve kronik inflamasyonu azalattığı, kollojen doku oluşumunu ve fibrozisi arttırdığını, GR(-) bakteriler üzerinde ve toplam bakteri üremesi üzerinde antibakterial özelliği olduğu görülmüştür.

Intraabdominal adezyonların değerlendirilmesi için bakıldığında Hızlı ve ark. (58) yaptığı 24 dişli wistar rat ile çalışmada 2 ml verilerek yapılan H. Perforatum , ringer laktat ve zeytin yağı ile yaptıkları yapışıklık modelinde H. Perforatum'un antiinflamatuvar, antioksidanlar ve antimikrobiyal özelliklerine rağmen, H. Perforatum'un intraperitoneal adhezyon oluşumunun önlenmesi üzerine olumlu bir etkisi olmadığını ortaya koydu. Kesicioğlu ve ark. (59) yaptıkları çalışmada intraabdominal adhezyon açısından batın içine 1 ml H. Perforatum yağı ve 1 ml zeytinyağı vererek karşılaştırmış, H. Perforatum'un adhezyonu önleme açısından değerlendirdiklerinde anlamlı farklılık tespit edememişler. Zuhlkenin mikroskopik adhezyon skorlamasına göre zeytinyağının diğer gruplara göre anlamlı olarak adhezyonu önlediği belirtilmiştir. Çalışmamızda da H. Perforatum'un adhezyonu istatistiksel olarak anlamlı azaltmamasına rağmen grade olarak bir miktar azattığı tespit edilmiştir. Ancak postoperatif 48. saatte sıçanlara relaparotomi yapılması nedeni ile geç dönem adhezyon açısından değerlendirmek mümkün olmamıştır.

H. Perforatum'un antimikrobiyal özellikleri litaretür eşliğinde bakıldığında yapılan in vitro çalışmada H. Perforatum'un E. coli ve Staf. aureus üzerinde

antimikrobiyal özelliklerinin etkili olduğunu ve biyoyumlu olarak yara örtüsü olarak kullanılabileceğini tespit etmişler (60). Bölgen ve ark (61) yaptığı çalışmada yara örtüsü olarak citosan kryogel örtü materyallerinin H. Perforatum ile birlikte kullanımından sonra antimikrobiyal etkileri araştırılmış ve en düşük aktivite E. hirae ve B. cereus'a karşı, en yüksek aktivite ise E. coli ve L. pneumophila'ya karşı bulunmuş. Yapılan bu çalışma, yeni geliştirilen H. Perforatum yağ yüklü kitosan kriyojel iskelelerinin antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri ile doku mühendisliğinde kullanılmak üzere umut verici olduğunu belirtmişlerdir. Yine benzer olarak Güneş ve ark. ve Tusevski ve ark. yaptıkları çalışmalarda H. Perforatum yağının antimikrobiyal aktivitesinin dahil edildiği kitosan filmlerini araştırmış ve benzer sonuçlara ulaşmışlardır (62,63).

Molochko ve ark. H. Perforatum ekstraktlarının anti-stafilokok etkileri karşı farklı solvent kombinasyonları S. aureus, S. epidermidis ve referans suşları S. saprophyticus için değerlendirmişler. Su/alkol/gliseroil ile oluşturulmuş ekstratların en aktif olarak izlendiğini bulunmuştur (64). Başka bir çalışmada, H. Perforatum'un hidroalkolik ekstreleri, E. faecium'a Bifidobacterium animalis, L. plantarum ve E. coli.'ye karşı etkinlikleri değerlendirilmiş. Sulu çözeltilerin Gram pozitif bakteriler, özellikle Metisiline dirençli S. aureus suşlarına karşı aktif olduğu bulunmuştur (65). Meral ve Karabay metanol ile oluşturulmuş H. Perforatum ekstraktlarının hem Gram pozitif (S. aureus,S. epidermidis ve E. faecalis) hem de gram negatif (P. aeruginosa, E. cloacae ve E. coli) bakteriler üzerinde antibakteriyel aktivitesi olduğunu iletmiştir (66). H. Perforatum'un yaygın olarak reçete edilen Rus müstahzarları, novoimanin ve imanin (H. Perforatum'dan elde edilen antibakteriyel müstahzarlar), Staphylococcus'a karşı in vivo ve in vitro test edilmiştir ve sulfanamide oranla aureus enfeksiyonlarında daha etkili olduğu bulunmuştur. Novoimanin 0.1 g mL⁻¹ MİK değerine sahip olarak tespit edilmiştir (67). Gudzic ve ark. (68) disk üzerinde difüzyon yöntemi kullanılarak uçucu H. Perforatum'un mikrobiyolojik aktivitesini test etmiş ve K. pneumoniae, Salmonella enteridis, S. lutae 9341,S. aureus 6538, E. coli 95, B. subtilis "S" ve B. subtilis 841 türleri ile mikrobiyolojik aktiviteyi gösterdiğini, P. aeruginosa'ya karşı da bu aktivitenin mevcut olduğunu gözlemlemiştir.

Vajinal enfeksiyonlar için yapılan bir diğer çalışmada Peeva-Naumovska ve ark. (69) vajinal ve dermal kullanmaya uygun %30, %40 ve %50 olarak üç farklı dozda H. Perforatum yağı bulunan merhem oluşturmuşlar ve Streptococcus pyogenes (iki suşu), Streptococcus viridans, Micrococcus luteus ATCC9341, Moraxella catarrhalis ve Lactobacillus acidophilus organizmalarına karşı antibakteriyel etkilerini karşılaştırmışlar. Sonunda merhemin Lactobacillus haricinde diğer organizmalarda etkili olduğunu bildirilmişlerdir. Sonuç olarak oluşturdukları merhemin bakteri kaynaklı vajinal enfeksiyonlarda güvenli bir şekilde kullanılabileceği iletmışlerdir. Çalışmamızın sonuçları ile değerlendirildiğinde GR(+) bakteriler üzerine H. Perforatum'un etkinliği olmadığı literatürün aksine bulunmuş, GR(-) bakteriler ve toplam koloni sayısı üzerine antibakteriyel etkinliğinin olduğu görülmüştür. Ancak daha fazla sıçan sayısı ile yapılacak olan çalışmalar ile benzer sonuçların elde edilebileceği düşünülmüştür.

H. Perforatum'un antiinflamatuvar özellikleri dikkate alındığında özofagial koroziv yaralanmalarında H. Perforatum'un etkilerini inceleyen bir çalışmada yaralanma olmayan kontrol grubunda ve H. Perforatum yağı kullanılan grupta kilo alımı varken diğer gruplarda kilo kaybı izlenmiş ve stenoz indeksine bakıldığında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (70). Yapılan bir diğer çalışmada H. Perforatum yağının subkutan (s.c.) verildiğinde gastrik asit sekresyonu azalttığını, fakat indometasinin neden olduğu mide lezyonlarını şiddetlendirdiği gösterilmiş (71). Tanideh ve ark. (72) yaptığı çalışmanın sonuçları göstermiştir ki hidroalkolik ekstralarının H. Perforatum ve C. Officinalis'in karışımı ile periodontal hastalık tedavisi için inflamasyon derecesinde bir azalmaya, alveolar kemik kaybını önlemede ve dokunun oksidatif stresinin azalmasına neden olduğu tespit edilmiş.

H. Perforatum zeytinyağlı maserasyonunun ile kekik ve adaçayının esansiyel yağlarını içeren bir topikal formülasyonu oluşturan Süntar ve ark.ları (17) yaptıkları topikal formun yara iyileştirici ve antimikrobiyal etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada 5 g taze çiçeğin 10 gün boyunca 100 g zeytinyağı ile 20° C'de maserasyonu ile hazırlanan yanık merheminin kullanıldığı bir çalışmada, birinci derece yanıkların 48 saat içinde iyileştiği, ikinci ve üçüncü derece yanıklarda ise diğer yöntemlerle tedavi edilen yanıklara göre üç kat daha hızlı bir şekilde yaranın

iyileştiğinin görüldüğü ve buna ek olarak keloid oluşumu engellediği bildirilmiştir (73). Başka bir çalışmada H. Perforatum yağının ratlara uygulanan modellerde yara iyileşmesinde etkili olduğu ve hızlandırdığını göstermiştir (74). Yağlı H. Perforatum merheminin sezaryen yaralanmasında ve hipertrofik skar oluşumundaki etkisi üzerine randomize, çift kör yapılan bir klinik çalışmada 3 gruba dağıtılan 144 kadın dahil edilmiştir. Hastalara günde üç kez olacak şekilde sarı H. Perforatum otu ve diğer gruba plasebo merhem uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise postoperatif hiçbir ilaç tedavisi uygulanmamıştır. Yara iyileşimine sezeryan sonrası 10. günde bakıldığında yara iyileşmesinde anlamlı farklar görülmüştür (75). Başka bir çalışmada da Curcumin ve H. Perforatum yağının ratlarda oluşturulan yanık modelinde yanık yaralarının iyileşmesinde etkili olduğunu gözlemlemiştir (76).

Çakır ve ark. (77), H. Perforatum yağının iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkilerine bakıldığında H. Perforatum'un hasarı azaltmada etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmanın sonucuna bakıldığında ise akut ve kronik inflamasyonu azalttığı tespit edilmiş olup literatür ile benzerlik göstermektedir. Fibrozis aktivitesinde ve kollojen oluşumda artma ile de yara iyileştirmede etkili olabileceği düşünölmüştür.

5. SONUÇLAR

H. Perforatumun etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar literatürde sınırlıdır. Çalışmamızda çekum ligasyon perforasyon modeli ile oluşturulan peritonit modeli ile H. Perforatum yağının antiinflamatuvar, antibakterial ve anti-adheziv etkinliğini araştırılmıştır ve sonucunda akut ve kronik inflamasyonu istatistiksel olarak azalttığı, batın içi adhezyonları istatistiksel olarak anlamlı azaltmasa da kısmi oranda azaltabileceğini, GR(+) bakteriler üzerinde etkili olmadığı, GR(-) bakteriler üzerinde ise olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. H. Perforatum uygulanan gruplarda toplam koloni sayının miktar olarak azaldığı bulunmuştur. Literatüre katkı sağlayacak geniş kapsamlı çalışmalar ile H. Perforatum'un etkinliğinin daha iyi anlaşılacağı düşünölmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Çırak C, Kurt D. nemli Tıbbi Bitkiler Olarak Hypericum Türleri ve Kullanım Alanları, 2014. 38-52.
2. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (GemiŖte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul, 1999; 166-167
3. Baytop T. Türkiye’nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1963; 27.
4. Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Ediburg University Press, Vol. 2, 1984; 400.
5. Blumenthal M. The ABC Clinical Guide to Herbs, American Botanical Council, Austin, Texas, 2003; 324-334.
6. Wichtl M. Teedrogen: Ein Handbuch für die Praxis auf Wissenschaftlicher Grundlage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1989.
7. Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. St. John’s wort and depression: Efficacy, safety and tolerability-an update. Life Sci 2002; 70: 3077–3096.
8. Choudhuri S, Valerio LG., Usefulness of studies on the molecular mechanism of action of herbal/botanicals: The case of St.John’s wort. J Biochem Mol Toxicol. 2005, 19, 1-11.
9. K. Klemow, A. Bartlow, J. Crawford et al. Medical Attributes of St. John’s Wort (Hypericum perforatum). Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition, 2011.
10. Vollmer, J.,& Rosenson, J. Chemistry of St. John’s Wort: Hypericin and Hyperforin. Journal of Chemical Education. 2004 ,1450-1456
11. Pellati F, Benvenuti S, Melegari M. Chromatographic performance of a new polar poly (ethylene glycol) bonded phase for the phytochemical analysis of Hypericum perforatum L. J Chromatogr A 2005; 1088: 205-217.
12. Altan A., Damlar İ., Aras MH. et al.Sarı Kantaronun (Hypericum Perforatum) Yara İyileŖmesi zerine Etkisi. ArŖiv Kaynak Tarama Derg., 2015. 24-4, 578-591.

13. Boon H, Smith M. The Botanical Pharmacy: The Pharmacology of 47 Common Herbs, Quarry Pres, Inc., Kingston ,Ontario, 1999; 284.
14. Fernie WT. Herbal Simples Approved for Modern Uses of Cure, Boericke and Tafel, Philadelphia, 1897; 287-296.
15. Duke JA. Handbook of Medicinal Herbs, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1985; 242-243.
16. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1984; 185- 186.
17. Süntar IP., Akkol EK., Keles, H. et al. A novel wound healing ointment: A formulation of Hypericum perforatum oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. J. Ethnopharmacol. 2011; 134: 89-96.
18. Wölfle, U., Seelinger, G., & Schempp, C. M. Topical application of St. John’s wort (Hypericum perforatum). Planta medica, 2014; 80:109-120.
19. Tukul, T. ve Hatipoğlu, R., Çayır-meralarda zehirli bitkiler ve hayvanlar üzerinde etkileri, Tarım Köy Derg. 2001.139.
20. Belwal T, Devkota H, Sharma R et al. St. John’s Wort (Hypericum perforatum). Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements, 2018; 415-432.
21. Borrelli F, Izzo A. Herb-drug Interactions with St John’s Wort (Hypericum perforatum): an Update on Clinical Observations. The AAPS Journal. 2009
22. Dixon CT, Rixford EL. Cytologic response to peritoneal irritation in man : a protective mechanism. Am J Surg 25: 504, 1934.,
23. Autio V. The spread of intraperitoneal infection. Acta Chir. 1981; 91: 98.
24. Shear L, Swarts C, Shinaberger J: Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. N Engl J Med, 1965; 272:123-127 ,.

25. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-48.
26. Ordoñez CA, Puyana JC. Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surg Clin North Am* 2006;86:1323-49.
27. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. EPIC II Group of Investigators International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
28. Pieracci F.M., Barie P.S. Intra-abdominal infections. *Curr. Opin. Crit. Care* 2007;13, 440-9.
29. Topal F, Yonem O, Tuzcu N, et al. Strontium chloride: can it be a new treatment option for ulcerative colitis? *Biomed Res Int* 2014:530687.
30. Anaya DA, Nathens AB. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:355-62.
31. Simopoulos C, Kouskoulis C, Polychronides A et al; Effect of different combinations of antibiotics on experimental septic peritonitis in rabbits. *Int J Clin Lab Res* 1994;24:167-170.
32. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996;224:10–18.
33. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Lethal microbial synergism in intra-abdominal infections: *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis*. *Arch Surg* 1985;120:146–151.
34. Hart PH, Spencer LK, Nulsen MF et al. Neutrophil activity in abscess-bearing mice: comparative studies with neutrophils isolated from peripheral blood, elicited peritoneal exudates, and abscesses. *Infect Immun* 1986;51: 936–941.

35. Montravers P, Andremont A, Massias L et al. Investigation of the potential role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. *Infect Dis.* 1994;169: 821–830.
36. Rozalska B, Wadstrom T. Protective opsonic activity of antibodies against fibronectin-binding proteins (FnBPs) of *Staphylococcus aureus*. *Scand J Immunol* 1993;37:575–580.
37. Reid KBM. The complement system. A major effector mechanism in humoral immunity. *Immunologist.* 1995;3:206–211.
38. Simon R, Wetzel W, Winsey K, et al. Supplemental dietary tyrosine in sepsis and acute hemorrhagic shock. *Arch Surg.* 1987; 122: 78–81.
39. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions how big is the problem. *Ann R Coll Surg Eng.* 1990; 72: 60-3.
40. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion-related complications. *Colorectal Dis* 2004; 6: 506-11.
41. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001; 18: 260-73.
42. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg.* 1996; 183: 297-306.
43. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973;126:345-53.
44. Risberg B. Adhesions: Preventive strategies *Eur J Surg* 1997;157:32-39.
45. Hickey MJ, Di Zeraga GS. Recent advances in adhesion prevention. *Contemp Obstet Gynecol* 1990; 35: 14-6.
46. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention panel discussion and summary. *Eur J Surg* 1997; 163:56-62.

47. Kaptanoglu L, Kucuk HF, Yegenoglu A, et al. Effects of seprafilm and heparin in combination on intra-abdominal adhesions. *Eur Surg Res* 2008; 41: 203-7.
48. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M et al. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 50-4.
49. Kesting MR, Loeffelbein DJ, Steinstraesser L, et al. Cryopreserved human amniotic membrane for soft tissue repair in rats. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 684-91.
50. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/ carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 36-41.
51. Kucuk HF, Kaptanoglu L, Kurt N, et al. The role of simvastatin on postoperative peritoneal adhesion formation in an animal model. *Eur Surg Res* 2007; 39: 98-102
52. Dubuisson J, Botchorishvili R, Perrette S, et al. Incidence of intraabdominal adhesions in a continuous series of 1000 laparoscopic procedures. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:111.1-3.
53. Tabibian N, Swehli E, Boyd A et al. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;15:9-13
54. Zühlke HV, Lorenz EM, Straub EM et al. Pathophysiology and classification of adhesions. *Langenbecks Arch Chir. Verh Dtsch Ges Chir* 1990:1009-16.
55. Soylu S, Kurt A, Inan ZDS et al. Clinical symptoms of rat acute peritonitis model and study over effects of oral strontium ranelate administration for the treatment Rat, akut peritonit modelinde klinik semptomlar ve hastalığın tedavisine oral strontium ranilat uygulamalarının etkilerinin araştırılması, *Cumhuriyet Medical Journal*. 2018;40:783-789.
56. Brocco MC, Gomez RS, Paulo DNS, et al. João Florêncio de Abreu Baptista, *Acta Cirúrgica Brasileira* Histological features of peritoneal lavage with ropivacaine in rats with fecal peritonitis | Características histológicas da lavagem peritoneal com ropivacaína em ratos com peritonite fecal. 2012;27(2):193.

57. Savitha D, Mani I, Ravikumar G, et al. Effect of Curcumin in Experimental Peritonitis, *Indian J Surg.* 2015;77(6):502-7.
58. Hızlı D, Hızlı , Köşüş A et al. Effect of Hypericum perforatum on intraperitoneal adhesion formation in rats *Arch Med Sci.* 2012;10(2):396-400.
59. Kesicioglu T, Aydin I, Vural S et al. The Role of St. John's Wort Oil (Hypericum Perforatum and Olive Oil in the Prevention of Peritoneal Adhesion in a Rat Model: An Animal Study. *Mid Blac Sea Journal of Health Science*, 2022;8(1):23-30
60. Egri O and Erdemir N. Production of Hypericum perforatum oil-loaded membranes for wound dressing material and in vitro tests. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology.* 2019;47.1,404–1415
61. Bölgen N, Demir D, Yalcın MS et al. Development of Hypericum perforatum oil incorporated antimicrobial and antioxidant chitosan cryogel as a wound dressing material. Turkey, *International Journal of Biological Macromolecules* 161 2020; 1581–1590.
62. Güneş S, Tihminlioğlu F, Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material, *Int. J. Biol. Macromol.* 2017;102: 933–943
63. Tusevski O, Krstikj M, Stanoeva J.P. et al. Phenolic profile and biological activity of Hypericum perforatum L.: can roots be considered as a new source of natural compounds? *South African J. Bot.* 117 (2018) 301–310, <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.05.030>
64. Molochko VA, Lastochkina TM, Krylov IA et al. The antistaphylococcal properties of plant extracts in relation to their prospective use as therapeutic and prophylactic formulations for the skin. *Vestn Dermatol Vener.* 1990; 8:54–56
65. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry.* 2001;34:116–118.
66. Meral G, Karabay NU. In vitro antibacterial activities of three Hypericum species from west Anatolia. *Turk. Electron J Biotechn.* 2002; 6–10.

67. Derbentseva, N.A., Robinovich, A.S., Isolation, purification and study of some physiochemical properties of novoimanin. In: Solov'eva, A.I. (Ed.), Novoimanin Ego Lech. Svoistva. Naukova Dumka, Kiev, USSR, 1968. pp. 15–18.
68. Gudzic, B, Nedeljkovic, J.M, Dordevic, S. et al. Composition and antimicrobial activity of essential oil of Hyperici Herb (*Hypericum perforatum* L.) from Vlasina region. Facta Universitatis Series: Physics, Chemistry and Technology, 1997;1, 47–51.
69. Peeva-Naumovska V., Panovski N., Grdanovska T et al. Formulations of St. John's Wort oil ointment and evaluation of its antibacterial effect. 2010. Available from: www.amapseec.org/cmapseec.1/Papers/pap_p067.htm
70. Akay MA, Akduman M, Tataroğlu AC et al. Evaluation of the efficacy of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) oil in the prevention of stricture due to esophageal corrosive burns. The Japan Esophageal Society and Springer 2019;16(4):352-361.
71. Omar M.E. Anti-Inflammatory, Antinociceptive, and Gastric Effects of *Hypericum perforatum* in Rats Abdel-Salam Department of Pharmacology, National Research Centre, Research Article TheScientificWorldJournal. 2005;5:585–596
72. Tanideh N, Ghafari V, Ebrahimi , et al. Effects of *Calendula Officinalis* and *Hypericum Perforatum* on Antioxidant, Anti-Inflammatory and Histopathology Indices of Induced Periodontitis in Male Rats, J Dent Shiraz Univ Med Sci. 2020; 21(4): 314-321.
73. Saljic, J. 1975. Ointment for the treatment of burns, Ger. Offen. 1975;2:406-452.
74. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. J Ethnopharmacol. 2000; 70: 315–321.
75. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, et al. The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. J Alternat Complement Med. 2010; 16: 113–117

76. Seyhan N. Evaluation of the Healing Effects of Hypericum perforatum and Curcumin on Burn Wounds in Rats. Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020, Article ID: 6462956,

77. Cakir M, Duzova M, Baysal I, et al. The effect of hypericum perforatum on kidney ischemia/reperfusion damage. Renal failure. 2017;39(1):385-391



7. EKLER



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Fakültesi

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Karar Tarihi: 13.07.2021
Karar No: 2021/ 05

Giresun Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu İlgili Yönergemiz gereği Başkan Dr.Öğr.Üyesi E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER'in Başkanlığında, Üyeler;

Doç. Dr. Gülay HACIOĞLU,
Doç. Dr. Çağla YİĞİTBAŞ
Doç. Dr. Züleyha ERİŞGİN,
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ALKANAT,
Dr.Öğr.Üyesi Zuhal YOLCU
Veteriner Hekim Arif KESKİN
STK Üyesi Derviş KARA'nın katılımı ile ONLINE olarak toplandı.

Toplantı neticesinde Prof. Dr. Ali AKTEKİN'in "Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan akut peritonitte *Hypericum perforatum*'un anti-inflamatuvar etkisinin değerlendirilmesi" isimli proje ;

oy birliği ile kabul edilmiştir.

<u>İSİM</u>	<u>Görevi</u>	<u>İmza</u>
Dr.Öğr.Üyesi E.Gülçeri GÜLEÇ PEKER	(Başkan)	Online uygundur
Dr.Öğr.Üyesi Zuhal YOLCU	(Üye)	Online uygundur
Doç.Dr. Gülay HACIOĞLU	(Üye)	Online uygundur
Doç.Dr. Züleyha ERİŞGİN	(Üye)	Online uygundur
Doç.Dr. Çağla YİĞİTBAŞ	(Üye)	Online uygundur
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ALKANAT	(Üye)	Online uygundur
Dr.Öğr.Üyesi Özlem AYDIN BERKTAŞ	(Üye)	İzinli
Veteriner Hekim Arif KESKİN	(Üye)	Online uygundur
Veteriner Hekim Derviş KARA	(STK Üye)	Online uygundur
Veteriner Hekim Doğançan KAMANOĞLU	(Sivil Üye)	İzinli