

## بررسی اثربخشی هیالورونات سدیم، روغن کنجد، عسل و نانوذرات نقره در جلوگیری از تشکیل چسبندگی پس از عمل جراحی

دکتر حمید رضا خورشیدی\*، دکتر غلام رسول کمال پور\*\*، دکتر محمد حسینی پناه\*\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** چسبندگی جراحی بعد از عمل یک نتیجه شایع ناشی از جراحی داخل صفاقی است که ممکن است منجر به عوارض متعددی مانند انسداد روده کوچک، درد شکمی مزمن و ناباروری در زنان شود که تأثیر قابل توجهی در هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی دارد. تلاش‌های زیادی برای کاهش میزان چسبندگی پس از جراحی با استفاده از عوامل ضد التهابی، فیبرینولیتیک، ضد انعقاد، موانع مکانیکی و آنتی بیوتیک‌ها انجام شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی هیالورونات سدیم، روغن کنجد، عسل و نانوذرات نقره در جلوگیری از تشکیل چسبندگی جراحی پس از عمل انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** تعداد 40 موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند به این ترتیب که هشت موش صحرایی در هر گروه شامل گروه کنترل، هیالورونات، کنجد، عسل و نقره قرار گرفتند. آنها در دمای 21 درجه سانتیگراد و رطوبت  $5 \pm 60\%$  قرار گرفتند و تحت شرایط فوق به مدت دو هفته نگهداری شدند و پس از گذشت دو هفته، حیوانات تحت لاباراتومی قرار گرفتند. برای تعیین شدت چسبندگی به وسیله دو جراح مختلف براساس دو سیستم نمره‌دهی رتبه‌بندی مختلف شامل طبقه‌بندی Nair و مقیاس نمره چسبندگی تجمعی مورد ارزیابی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS برای ویندوز، نسخه 20/0، Armonk IBM Corp، نیویورک، ایالات متحده آمریکا انجام شد. داده‌های کمی و کیفی به ترتیب با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis و Mann-Whitney U انجام شد. مقدار احتمال کمتر از 0/05 معنی‌دار از نظر آماری در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نمرات شدت چسبندگی در گروه‌های هیالورونات و کنجد به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل براساس طبقه بندی Nair بود (مقادیر احتمال به ترتیب = 0/021 و 0/025)، با این حال براساس مقیاس نمره چسبندگی تجمعی فقط نمره شدت چسبندگی در گروه هیالورونات به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (مقدار احتمال = 0/024). در گروه هیالورونات شدت چسبندگی به میزان 48 درصد بر اساس مقیاس نمره چسبندگی تجمعی کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که روغن هیالورونات سدیم و روغن کنجد ممکن است در پیشگیری از چسبندگی جراحی بعد از عمل جراحی داشته باشد.

### واژه‌های کلیدی: هیالورونات، روغن کنجد، چسبندگی جراحی، نانوذرات

نویسنده پاسخگو: دکتر محمد حسینی پناه

تلفن: 08132640020

E-mail: mohammadhosseinipناه@yahoo.com

\* استادیار گروه جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، بیمارستان بعثت

\*\* جراح عمومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، بیمارستان بعثت

\*\*\* استاد گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، بیمارستان بعثت

تاریخ وصول: 1397/01/23

تاریخ پذیرش: 1397/03/24

## زمینه و هدف

همه موش‌ها با استفاده از کتامین 80 میلی‌گرم بر کیلوگرم و گزیلازین هیدرو کلراید 10 میلی‌گرم بر کیلوگرم بدون استفاده از آنتی بیوتیک بیهوش شدند. دیواره قدامی شکم تراشیده شده و ضد عفونی شد. برش سه سانتی‌متر ایجاد شد و پس از آزادسازی سکوم و قرار دادن آن در یک گاز مرطوب، سکوم با استفاده از یک مسواک نایلونی استریل در محدوده‌ای ابعاد  $1 \times 1$  سانتی‌متر تا زمان رویت پتشی خراش داده شد. سپس یک میلی لیتر سالین در گروه کنترل، یک میلی لیتر از محلول 10 درصد هیالورونات سدیم در گروه هیالورونات، یک میلی لیتر روغن کنجد در گروه کنجد، یک میلی لیتر عسل کاملاً طبیعی که در استان همدان تهیه شده بود. در گروه عسل و 100 پی پی ام نقره با اندازه‌های 60 تا 100 نانومتر در گروه نانوذرات نقره بر روی سکوم ریخته شد.

پس از گذشت دو هفته، حیوانات با دی اتیل اتر معدوم (یوتانازی) شدند، تحت لاپاراتومی قرار گرفتند و جهت تعیین شدت چسبندگی توسط یک جراح براساس دو سیستم نمره‌دهی رتبه‌بندی مختلف شامل مقیاس Nair و مقیاس نمره چسبندگی تجمعی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. سیستم نمره‌دهی Nair اینگونه تعریف می‌شود: نمره صفر برای عدم وجود چسبندگی، نمره 1 برای وجود یک باند چسبندگی بین احشاء یا بین احشاء و دیواره شکم، نمره دو برای وجود دو باند چسبندگی بین احشاء یا بین احشاء و دیواره شکم، نمره سه برای بیشتر از دو باند چسبندگی بین احشاء یا بین احشاء و دیواره شکم یا اینکه تمامی روده‌ها به شکل یک توده در بیابند که به دیواره شکم چسبندگی نداشته باشد و نمره چهار برای چسبندگی مستقیم احشاء به دیواره شکم صرف نظر از تعداد و میزان باندهای چسبندگی اختصاص داده می‌شوند.<sup>16</sup>

مقیاس نمره چسبندگی تجمعی نیز به صورت نمره صفر برای عدم وجود چسبندگی و یک نمره اضافه برای هر یک از موارد زیر تعریف می‌شود: یک باند چسبندگی از امتنوم به ارگان هدف، یک باند چسبندگی از امتنوم به اسکار شکم، یک باند چسبندگی از امتنوم به یک مکان دیگر، یک باند چسبندگی از چربی آدنکسال یا اپیدیدیمال به ارگان هدف، یک باند چسبندگی از چربی آدنکسال یا

چسبندگی جراحی بعد از عمل یک نتیجه شایع ناشی از جراحی داخل صفاقی است که ممکن است منجر به عوارض متعددی مانند انسداد روده کوچک، درد شکمی مزمن و ناباروری در زنان شود که تأثیر قابل توجهی در هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی دارد.<sup>3-1</sup>

تلاش‌های زیادی برای کاهش میزان چسبندگی پس از جراحی با استفاده از عوامل ضد التهابی، فیبرینولیتیک، ضد انعقاد، موانع مکانیکی و آنتی بیوتیک‌ها انجام شده است.<sup>4-9</sup> اخیراً نیز اثر ضد التهابی مولکول‌های روغن کنجد مورد بررسی شده است،<sup>4 و 10</sup> هرچند تأثیر آن بر شکل‌گیری چسبندگی جراحی پس از عمل هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است. اسید هیالورونیک که به طور طبیعی سطوح سروزی را پوشش می‌دهد و باعث جلوگیری از تخریب بافت سروزی می‌شود نیز ممکن است به عنوان یک مانع مکانیکی بتواد در جلوگیری از تشکیل چسبندگی بعد از عمل مؤثر باشد.<sup>11</sup> همچنین گزارش شده است که نانوذرات نقره نیز با خواص ضدباکتریایی در جلوگیری از شکل‌گیری چسبندگی جراحی پس از عمل مؤثر هستند.<sup>12 و 13</sup> به تازگی هم پیشنهاد شده است عسل که سابقه‌ای طولانی در علم پزشکی دارد - دارای خواص ضد التهابی و ضد باکتریایی می‌باشد و در بهبود زخم مؤثر است.<sup>14 و 15</sup>

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات هیالورونات سدیم، روغن کنجد، عسل و نانوذرات نقره در پیشگیری از تشکیل چسبندگی جراحی پس از عمل انجام شد.

## مواد و روش‌ها

ما این تحقیق تجربی را پس از اخذ تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی همدان در طول سال‌های 1395 و 1396 انجام دادیم. 40 موش صحرایی آلبینو ویستار نر با محدوده وزن 200 تا 220 گرم مورد مطالعه قرار گرفتند. آنها در دمای 21 درجه سانتیگراد و رطوبت  $5 \pm 60\%$  قرار گرفتند و تحت شرایط فوق به مدت دو هفته نگهداری شدند. غذا و آب به میزان دلخواه در دسترس موش‌ها بود. حیوانات به طور تصادفی به 5 گروه تقسیم شدند به این صورت که 8 موش در هر گروه از جمله گروه کنترل، هیالورونات، کنجد، عسل و نقره قرار گرفتند.

### یافته‌ها

فراوانی نمرات شدت چسبندگی در هر گروه براساس طبقه‌بندی Nair در جدول 1 نشان داده شده است. همانطور که در جدول 2 نشان داده شده است، نمرات شدت چسبندگی بر اساس طبقه‌بندی Nair در گروه‌های هیالورونات و کنجد به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود، در حالیکه براساس مقیاس نمره چسبندگی تجمعی فقط نمره شدت چسبندگی در گروه هیالورونات به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. در گروه هیالورونات شدت چسبندگی به میزان 48 درصد بر اساس مقیاس نمره چسبندگی تجمعی کاهش یافت. نمرات شدت چسبندگی در هر گروه بر اساس مقیاس نمره چسبندگی تجمعی در تصویر 1 نشان داده شده است.

اپیدیدیمال به اسکار شکمی، یک باند چسبندگی از چربی آدنکسال یا اپیدیدیمال به یک مکان دیگر، هر باند چسبندگی به غیر از موارد فوق، ارگان هدف چسبیده به دیواره شکم، ارگان هدف چسبیده به اسکار شکم، ارگان هدف چسبیده به روده، ارگان هدف چسبیده به کبد یا طحال یا هر ارگان هدف دیگر. نمره نهایی از مجموع این نمرات حاصل می‌شود.<sup>17</sup>

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS برای ویندوز، نسخه 20/0، Armonk IBM Corp. نیویورک، ایالات متحده آمریکا انجام شد. داده‌های کمی و کیفی به ترتیب با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis و Mann-Whitney U انجام شد. مقدار احتمال کمتر از 0/05 معنی‌دار از نظر آماری در نظر گرفته شد.

جدول 1- فراوانی نمرات شدت چسبندگی در هر گروه براساس طبقه‌بندی نیر

نمرات شدت چسبندگی	کنترل	هیالورونات	کنجد	عسل	نیترات نقره
0	0	1	0	0	0
1	0	3	4	1	0
2	4	3	3	1	2
3	2	1	1	3	5
4	2	0	0	3	2

جدول 2- مقایسه بر اساس Nair و مقیاس نمره چسبندگی تجمعی در هر گروه

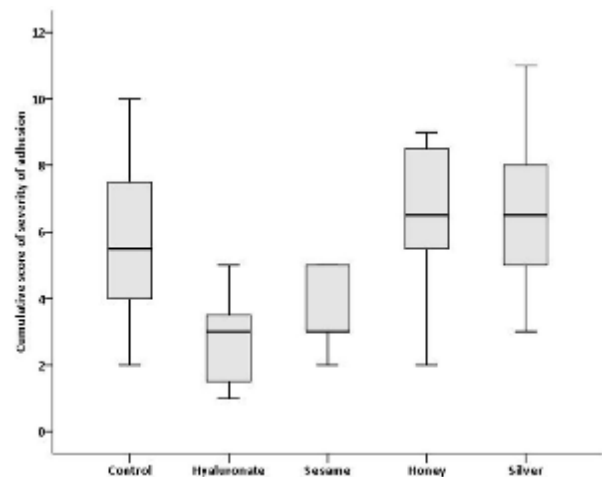
گروه	میانگین نمرات نیر	مقدار احتمال	میانگین نمرات چسبندگی تجمعی	مقدار احتمال
کنترل	$2/5 \pm 0/886$ *		$5.5 \pm 2.6$	
هیالورونات	$1/5 \pm 0/926$	0/021	$3 \pm 1/38$	0/024
کنجد	$1/5 \pm 0/744$	0/025	$3 \pm 1/18$	0/071
عسل	$3 \pm 0/069$	0/576	$6/5 \pm 2/33$	0/494
نیترات نقره	$3 \pm 0/641$	0/312	$6/5 \pm 2/56$	0/492

\* داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده‌اند.

گزارش‌ها نشان‌دهنده نقش آن به عنوان یک عامل ضد چسبندگی است، اما هیچ کدام از آنها از روش مطالعه ما در ایجاد چسبندگی، درمان دارویی و نحوه ارزیابی چسبندگی استفاده نکرده‌اند.

در طراحی مطالعه، ما اثر اسید هیالورونیک را به عنوان یک مولکول آزاد شناور بررسی کردیم، بنابراین ما 1 میلی‌لیتر محلول 10% هیالورونات سدیم را در حفره صفاقی تزریق کردیم. بنابراین، در کنار تأثیر ممانعت مکانیکی آن، خواص دیگر به عنوان یک مولکول سیگنال نیز قابل ارزیابی می‌باشد. اسید هیالورونیک یک پلی ساکارید طبیعی است که می‌تواند در بسیاری از بافت‌ها و مایعات بدن یافت شود. برای خواص ضد چسبندگی آن چندین مکانیزم پیشنهاد شده است. علاوه بر تأثیر ممانعت مکانیکی، این ماده می‌تواند به طور مستقیم باعث افزایش تکثیر، مهاجرت و فعال‌سازی سلول‌های مزوتلیال در محل جراحی بشود.<sup>22</sup> یک گیرنده برای تعامل هیالورونیک اسید - مزوتلیال می‌تواند خوشه‌های تمایز Cluster of Differentiation باشد.<sup>23</sup> اسید هیالورونیک همچنین ممکن است بر ظرفیت فیبرینولیت مزوتلیال در پاسخ به سیستم ماکروفاژ مونوسیتی و عامل ناباروری تومور آلفا مؤثر باشد.<sup>24</sup> مشاهدات ما نشان می‌دهد که هیالورونات سدیم ممکن است، اثر بیولوژیکی مستقیم بر روی پری‌توئن داشته باشد و می‌تواند نشان‌دهنده پاتوفیزیولوژی بهبودی پروتئین پس از عمل جراحی باشد.

روغن کنجد به دست آمده از *Sesamum Indicum* غنی از اسیدهای چرب غیراشباع و غیراشباع است که حاوی مقدار زیادی از لیگنان‌ها نظیر سوزامین، سسامول، سسامولین و سزامینول 25 است.<sup>25</sup> این عوامل دارای خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدان هستند.<sup>26</sup> به طور خاص، سوزامین در متوقف ساختن تولید سیتوکینین ضد التهابی مؤثر بوده است. در مطالعه ما دریافتیم که روغن کنجد می‌تواند به طور قابل توجهی باعث کاهش ایجاد چسبندگی در مقایسه با گروه کنترل براساس طبقه‌بندی Nair شود.



تصویر 1- نمودار جعبه‌ای نمرات شدت چسبندگی در هر گروه بر اساس مقیاس نمره چسبندگی تجمعی

#### بحث

باند‌های چسبندگی به دنبال آسیب جراحی به پری‌تون تشکیل می‌شوند. جراحی وارده باعث ایجاد التهاب با آگزودای فیبری غنی از فیبرین می‌شود که آبخار انعقادی را فعال می‌کند و باعث فعال شدن ترومبین و رسوب فیبرین بیشتر می‌شود. بافت فیبروکلانژی تشکیل شده به عنوان ماتریکس برای فیبروبلاست‌ها عمل می‌کند که باعث تولید کلانژن و استحکام بیشتر باندهای چسبندگی می‌شود. سلول‌های اندوتلیالی و مزوتلیالی و ماکروفاژها باعث ایجاد فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن به ویژه پلاسمینوژن بافتی می‌شوند که پلاسمینوژن را به پلاسمین که مسئول تخریب فیبرین است تبدیل می‌کند. در فرآیند تشکیل باند چسبندگی پلاسمینوژن مهارکننده 1 فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی را غیرفعال می‌کند.<sup>18</sup> با توجه به این مکانیسم تلاش‌های زیادی برای قطع این زنجیره علیت برای جلوگیری از تشکیل چسبندگی جراحی پس از عمل انجام شده است.

مطالعه ما نشان داد که هیالورونات سدیم و روغن کنجد در جلوگیری از چسبندگی جراحی بعد از عمل مؤثر هستند. اثر هیالورونات بر چسبندگی جراحی پس از عمل در گذشته نیز مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>19-21</sup> همه این

معنی‌داری در استفاده از عسل مشاهده نشد. این می‌تواند به دلیل ترکیب یا ویژگی فیزیکی عسل مورد استفاده در مطالعه ما باشد. همچنین، علیرغم اثر ضد التهابی و ضد میکروبی نقره،<sup>12</sup> در گروه دریافت نانوذرات نقره نتیجه آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

#### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، روغن هیالورونات سدیم و روغن کنجد ممکن است در جلوگیری از تشکیل چسبندگی جراحی پس از عمل تأثیر بگذارد. با این وجود، در مورد روغن کنجد داده‌ها متناقض می‌باشد و برای تحقیق نقش آن نیاز به پژوهش‌های بیشتری وجود دارد.

چنین نتیجه‌ای در مقیاس نمره چسبندگی تجمعی تولید نمی‌شود که ممکن است به دلیل روش‌های ارزیابی شدت چسبندگی، طراحی مطالعه و همچنین جمعیت مورد مطالعه باشد. تعیین شدت چسبندگی بر اساس روش Nair به طور گسترده برای ارزیابی چسبندگی استفاده می‌شود، اما این روش در تشخیص تفاوت‌ها و تمایزهای کوچک در چسبندگی‌های شدید ضعیف است. مقیاس چسبندگی تجمعی که یک روش ارزیابی کمی می‌باشد که به دلیل عدم استفاده از روش رتبه‌بندی و اینکه موارد را به شکل کمی برای تجزیه و تحلیل آماری تبدیل می‌کند، کمتر متکی به مشاهدات فرد ناظر می‌باشد و حساس بیشتری دارد. علیرغم تحقیقات پیشین در خصوص ویژگی پیشگیری از چسبندگی عسل،<sup>27و7</sup> در مطالعه ما نتیجه آماری

**Abstract:**

## **Evaluation of the Effectiveness of Sodium Hyaluronate, Sesame Oil, Honey and Silver Nanoparticles in Preventing Postoperative Surgical Adhesion Formation**

*Khorshidi H. R. MD<sup>\*</sup>, Kamalpour Gh. R. MD<sup>\*\*</sup>, Hosseini Panah M. MD<sup>\*\*\*</sup>*

(Received: 15 April 2018      Accepted: 17 June 2018)

**Introduction & Objective:** Postoperative surgical adhesion is a common consequence of intraperitoneal surgery which may lead to several complications such as adhesive small bowel obstructions, chronic abdominopelvic pain, and female infertility making a significant adverse impact on health care costs. Many efforts have been made aiming to decrease the rate of postoperative surgical adhesion formation. We conducted the present experimental study aiming to evaluate the effectiveness of sodium hyaluronate, sesame oil, honey, and silver nanoparticles in preventing of postoperative surgical adhesion formation.

**Materials & Methods:** Our study was conducted in Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran during 2015 and 2016. Forty male Wistar rats were randomly assigned into five groups with eight rats in each group including control, hyaluronate, sesame, honey and silver groups. They were housed in 21°C temperature and 60% ± 5 humidity. After two weeks the animals underwent laparotomy and were evaluated by two different blinded surgeons for severity of adhesions based on the two different classification scoring systems including Nair classification and cumulative adhesion scoring scale. Statistical analyses were performed by using SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Quantitative and qualitative data were analyzed using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test, respectively. Statistical significance was defined by ( $P < 0.05$ ).

**Results:** The scores of severity of adhesions in the hyaluronate and sesame groups were significantly lower than the control group based on the Nair classification (both  $P$ -values = 0.02), however based on the cumulative adhesion scoring scale just the score of severity of adhesions in the hyaluronate group was significantly lower than the control group ( $P$ -value = 0.02). In the hyaluronate group the severity of adhesions was decreased by 48% based on the cumulative adhesion scoring scale.

**Conclusions:** Sodium hyaluronate and sesame oil may have a significant effect in preventing postoperative surgical adhesion formation.

***Key Words: Hyaluronate, Sesame Oil, Surgical Adhesion, Silver Nanoparticles***

<sup>\*</sup> *Assistant Professor of Thoracic Surgery, Hamedan University of Medical Sciences, Besat Hospital, Hamedan, Iran*

<sup>\*\*</sup> *General Surgeon, Hamedan University of Medical Sciences, Besat Hospital, Hamedan, Iran*

<sup>\*\*\*</sup> *Professor of Anatomy, Hamedan University of Medical Sciences, Besat Hospital, Hamedan, Iran*

## References:

1. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res.* May 2006; 132(1): 3-12.
2. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *International journal of surgery (London, England).* Jun 2008; 6 (3. 253-260).
3. Kossi J, Salminen P, Rantala A, Laato M. Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. *Br J Surg.* Nov 2003; 90(11): 1441-1444.
4. Ahmad S, ElSherbiny NM, Jamal MS, Alzahrani FA, Haque R, Khan R, et al. Anti-inflammatory role of sesamin in STZ induced mice model of diabetic retinopathy. *J Neuroimmunol.* Jun 15 2016; 295-296: 47-53.
5. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *J Gastrointest Surg.* Feb 2009; 13(2): 282-286.
6. Kirdak T, Uysal E, Korun N. [Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* Jul 2008; 14(3): 188-191.
7. Topal E, Ozturk E, Sen G, Yerci O, Yilmazlar T. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions. *Acta Chir Belg.* Jan-Feb 2010; 110(1): 71-75.
8. Turkcapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg.* Jan-Mar 1995;80(1):92-94.
9. Aytan H, Caliskan AC, Yener T, Demirturk F, Aytan P, Yenisehirli A. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(7): 781-786.
10. Narasimhulu CA, Selvarajan K, Burge KY, Litvinov D, Sengupta B, Parthasarathy S. Water-Soluble Components of Sesame Oil Reduce Inflammation and Atherosclerosis. *J Med Food.* Jul 2016; 19(7): 629-637.
11. Osada DH, Minai M, Tsunoda I, Fujii T, Tsubata K, Satoh K. The Effect of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose in Reducing Adhesion Reformation in Rabbits. *Journal of International Medical Research.* 1999; 27(6): 292-296.
12. Duran N, Nakazato G, Seabra AB. Antimicrobial activity of biogenic silver nanoparticles, and silver chloride nanoparticles: an overview and comments. *Appl Microbiol Biotechnol.* Aug 2016; 100 (1. 6555-6570).
13. Khan ST, Musarrat J, Al-Khedhairi AA. Countering drug resistance, infectious diseases, and sepsis using metal and metal oxides nanoparticles: Current status. *Colloids Surf B Biointerfaces.* Oct 01 2016; 146: 70-83.
14. Aziz Z, Abdul Rasool Hassan B. The effects of honey compared to silver sulfadiazine for the treatment of burns: A systematic review of randomized controlled trials. *Burns.* Feb 2017; 43(1): 50-57.
15. Farzadinia P, Jofreh N, Khatamsaz S, Movahed A, Akbarzadeh S, Mohammadi M, et al. Anti-inflammatory and Wound Healing Activities of Aloe vera, Honey and Milk Ointment on Second-Degree Burns in Rats. *Int J Low Extrem Wounds.* Sep 2016; 15(3): 241-247.
16. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg.* Jun 1974; 108(6): 849-853.
17. Yuzbasioglu MF, Kurutas EB, Bulbuloglu E, Goksu M, Atli Y, Bakan V, et al. Administration of honey to prevent peritoneal adhesions in a rat peritonitis model. *International journal of surgery (London, England).* Feb 2009; 7(1): 54-57.
18. Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *British Journal of Surgery.* 2011; 98(11): 1503-1516.
19. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD ,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.* Oct 1996; 183(4): 297-306.
20. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, diZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of anti-inflammatory peptide 2. *J Invest Surg.* Jan-Apr 1997; 10(1-2): 31-36.
21. Sawada T, Hasegawa K, Tsukada K, Kawakami S. Adhesion preventive effect of hyaluronic acid after intraperitoneal surgery in mice. *Human reproduction (Oxford, England).* Jun 1999; 14(6): 1470-1472.
22. Reijnen MJ, van Goor H, Falk P, Hedgren M, Holmdahl L. Sodium hyaluronate increases the fibrinolytic response of human peritoneal mesothelial cells exposed to tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Archives of Surgery.* 2001; 136(3): 291-296.
23. Culty M MK, Kincade PW, Sikorski E, Butcher EC, Underhill C. The hyaluronate receptor is a member of the CD44 (H-CAM) family of cell surface glycoproteins [published erratum appears in *J Cell*

- Biol 1991 Feb; 112(3): following 513]. The Journal of Cell Biology. 1990; 111(6): 2765-2774.
24. Sikkink CJ, Reijnen MM, Falk P, van Goor H, Holmdahl L. Influence of monocyte-like cells on the fibrinolytic activity of peritoneal mesothelial cells and the effect of sodium hyaluronate. *Fertil Steril*. Oct 2005; 84 Suppl 2: 1072-1077.
25. Moazzami AA, Haese SL, Kamal-Eldin A. Lignan contents in sesame seeds and products. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2007; 109(10): 1022-1027.
26. Yashaswini PS, Sadashivaiah B, Ramaprasad TR, Singh SA. In vivo modulation of LPS induced leukotrienes generation and oxidative stress by sesame lignans. *J Nutr Biochem*. Mar 2017; 41: 151-157.
27. Emre A, Akin M, Isikgonul I, Yuksel O, Anadol AZ, Cifter C. Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (Septrafilm) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64(4): 363-368.