

■ Araştırma Makalesi

İntraperitoneal medikal ozon tedavisinin ratlarda laparotomi sonrası gelişen intraperitoneal adezyonu önleyici etkisi: Deneysel çalışma

The effect of ozone treatment to prevent postoperative intraperitoneal adhesions

İD Adem Şafak*¹, İD Lara Kavasoğlu², İD Emre Karakaya¹, İD Huriye Eda Özturan Özer³,
İD Gonca Özgün⁴, İD Coşkun Araz⁵, İD Meriç Yavuz Çolak⁶

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, Ankara, Türkiye,

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi ABD, Ankara, Türkiye,

³Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, Ankara, Türkiye,

⁴Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, Ankara, Türkiye,

⁵Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Ankara, Türkiye,

⁶Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ABD, Ankara, Türkiye.

Öz

Amaç: İntraabdominal laparoskopi ya da laparotomi sonrası meydana gelen yapışıklıklar ileusa neden olabilir. Ayrıca tekrar ameliyat gerektiren durumlarda karın içinin eksplorasyonunu zorlaştırır ve karın içi organların yaralanma riskini artırır. Karın içi girişimler oksidatif stres, proinflamatuvar ajanlar ve serbest oksijen radikalleri oluşturur. Bu da peritoneal fibrinolitik sistem regülasyonunu bozarak adezyon oluşumunu tetikler. Medikal ozon tedavisi tedavi yöntemi olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Bu deneysel çalışmada ciddi sorunlara yol açabilen postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri olan ozonun adezyonlar üzerindeki önleyici etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Toplam 21 rat kontrol, adezyon ve ozon grubu olarak üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda sadece laparotomi yapıldı. Adezyon grubunda kolon anastomozu yapıldı. Ozon grubunda kolon anastomozu yapılarak peritona postoperatif ozon tedavisi uygulandı. Karın içi yapışıklıklar, anastomoz patlama basıncı, inflamatuvar parametreler, dokuda glutasyon ve malondialdehit düzeyleri ve histopatolojik bulgular incelendi.

Bulgular: Ozon grubunun Leach skalasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği buna karşın sonuçlara bakıldığında adezyon oluşumunu azalttığı görülmüştür. Gruplar arasında fibrozis ve vasküler proliferasyon açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arasında inflamasyon açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın gruplar arasındaki veri dağılımı incelendiğinde sadece anastomoz yapılan gruptaki adezyonlarda inflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon oranları daha yoğunken, ozon verilen grupta bu oranlar daha hafif seyretmektedir.

Sonuç: Bu sonuçlar eşliğinde istatistiksel olarak ozonun anastomoz iyileşmesi ve karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkisi anlamlı olarak bulunmamıştır. Anlamlı olmasa da adezyonu, inflamasyonu ve fibrozisi azaltıcı etkisi görülmektedir. Ozonun karın içi yapışıklıklar üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için daha uzun takip süresi ve tekrarlayan ozon uygulamaları ile ozonun intraperitoneal yapışıklıkları önleme incelenebilir.

Anahtar Kelimeler: ozon tedavisi, karın içi yapışıklık, hayvan deneyi

Sorumlu Yazar*: Adem Şafak, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, Ankara, Türkiye.

E-posta: sademsafak@gmail.com

Orcid: 0000-0003-2817-1920

Doi: 10.18663/tjcl.1493556

Geliş Tarihi: 01.06.2024 Kabul Tarihi: 29.06.2024

Abstract

Aim: Adhesions occurring after intra-abdominal laparoscopy and laparotomy may cause ileus. Additionally, in cases requiring reoperation, they complicate abdominal exploration and increase the risk of injury to intra-abdominal organs. Abdominal interventions generate oxidative stress, pro-inflammatory agents, and free oxygen radicals. This disrupts the regulation of the peritoneal fibrinolytic system, triggering the formation of adhesions. Medical ozone therapy is used as a treatment method in many areas. In this experimental study, we aimed to examine the preventive effect of ozone, which has anti-inflammatory and antioxidant effects, on adhesions that can cause serious problems in preventing postoperative intra-abdominal adhesions.

Material and Methods: A total of 21 rats were divided into three groups: control, adhesion, and ozone groups. In the control group, only laparotomy was performed. In the adhesion group, a colon anastomosis was performed. In the ozone group, postoperative ozone therapy was applied to the peritoneum after performing a colon anastomosis. Intra-abdominal adhesions, anastomosis burst pressure, inflammatory parameters, glutathione and malondialdehyde levels in the tissue, and histopathological findings were examined.

Results: According to the Leach scale, the ozone group did not show a statistically significant difference, but when looking at the results, it was observed that it reduced the formation of adhesions. There was no significant difference between the groups in terms of fibrosis and vascular proliferation. There was no significant difference between the groups in terms of inflammation. However, when the data distribution between the groups was examined, while the rates of inflammation, fibrosis, and vascular proliferation were more intense in the adhesions in the group where only anastomosis was performed, these rates were milder in the group that received ozone.

Conclusion: In light of these results, the effect of ozone on anastomosis healing and prevention of intra-abdominal adhesions was not found to be statistically significant. Although not significant, it was observed to have a reducing effect on adhesion, inflammation, and fibrosis. To evaluate the effect of ozone on intra-abdominal adhesions, the prevention of intraperitoneal adhesions with ozone can be examined with a longer follow-up period and repeated ozone applications.

Keywords: ozone therapy, intra-abdominal adhesion, animal experiment

Giriş

Abdominopelvik cerrahiler çağdaş cerrahinin temel taşı olup, cerrahiye bağlı postoperatif pek çok komplikasyonla karşımıza çıkmaktadır. Karın içi ameliyatlardan sonra %10-30 arasında brid ileus meydana gelmektedir. Karın içi yapışıklıklar neden olduğu medikal ve cerrahi tedavi ihtiyacı, gerek getirdiği maddi yük, gerekse de hastaya yarattığı psikososyal stres nedeniyle yıllardır üzerinde durulan önemli bir hadisedir[1]. Yapışıklıklar daha sonraki cerrahilerde laparoskopik yaklaşımları da olanaksız kılabilir[2].

Yapışıklık oluşumunu azaltmak veya oluşan yapışıklığı açmak için pek çok yöntem denenmiştir.

Ozon doğada siklik bir yapıya sahip üç oksijen atomundan oluşan bir gaz olarak bulunur. Tıbbi jeneratör vasıtasıyla yüksek voltaj gradyanından (5-13 mV) geçerken saf oksijenden üretilir. Ozon depolanamayan kararsız bir gazdır ve 20 santigrat derecede 40 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahip olduğu için bir kerede kullanılmalıdır. Radikal bir molekül olmamasına rağmen en güçlü üçüncü oksidandır. Ozon elektron vericisi olarak hareket eden çoklu doymamış

yağ asitleri, askorbik ve ürik asitler gibi antioksidanlar, sistein gibi -SH gruplu tiyol bileşikler, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve albümin ile reaksiyona girererek onları okside eder. Reaktif oksijen ürünleri (ROS), peritoneal iskeminin ilk 5 dakikalık periyodu sırasında üretilir ve hücrel antioksidan olan hücre içi glutatyonun tükenmesine neden olur. Ozon indirgeyici bir ajan olarak GSH üzerindeki sülfür iyonunu kullanarak, hidrojen peroksit (H₂O₂), lipid hidroperoksitleri (LOS) ve oksitlenmiş glutatyon (GSSG) oluşumuyla doğrudan suya indirger. Sonuç olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve lipit oksidasyon türleri (LOP) oluşarak farklı iki mekanizmayla antioksidan etki ederler. ROS lokal olarak hemen etki edip kaybolurken (erken ve kısa etkili haberciler), LOP'ler dolaşım yoluyla dokulara dağılarak hücre reseptörlerine bağlanır, bu nedenle daha uzun etkilidir. LOP'lerin yıkım ürünü olarak ortaya çıkan Malondialdehid (MDA), DNA molekülleri ile etkileşerek yapısını bozar[3], [4]. Biz bu çalışmamızda ozonu intraperitoneal uygulayarak peritondan emilip sistemik anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkilerini değerlendirmek ve postoperatif yapışıklık oluşumunu engellemeye olan katkısını görmeyi amaçlamaktayız.

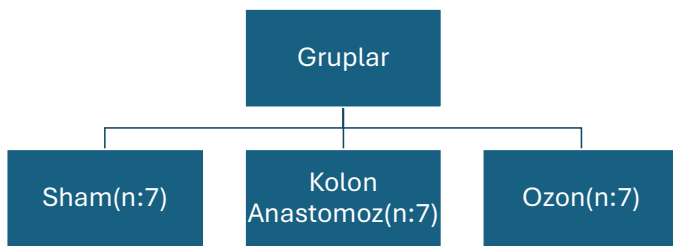
Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" kriterlerine uygun olarak planlanmıştır. Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları laboratuvarında yürütülmüştür ve öncesinde DA 21/16 proje numaralı ve 04/10/2021 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 311-395 gr. (ortalama 358,33 gr.) arasında değişen 21 adet 6-9 ay yaş aralığında genç erkek Sprague-Dawley ırkı ratlar kullanıldı. Ratlar deney süresince 21-23 derecede oda ısısında tutularak standart yem ve su ile beslendiler ve 21 gün süre ile izlendiler. Cerrahi işlemden önce hayvanlarda stres faktörü oluşturmaması için açlık uygulanmadı. Tüm cerrahi prosedürler temiz ortamda gerçekleştirildi. Hipotermi oluşmasını engellemek için sıçanlar ışık kaynağı altında ameliyat edildi ve uyanma esnasında da bu uygulamaya devam edildi. Çalışma süresi toplam 7 gün ve toplam 27 sıçanla çalışıldığından, hayvanların barındırıldığı kafeslerin üzerine hangi grup olduğu yazılmasına rağmen, grupların birbirine karışmaması için her gruptaki deneklerin kuyruklarına farklı renklerde numaralar verilerek işaretlenmiştir.

Çalışma Grubu ve Cerrahi İşlem

Çalışma için seçilen toplam 21 rat 3 gruba ayrıldı [Şekil 1].



Şekil 1. Çalışma Şeması

Grup 1: Sham grubu (n=7)

Grup 2: Kolon Anastomoz Grubu (n=7)

Grup 3: Ozon Grubu (n=7)

Grup 1 (Sham grubu, n=7): Laparotomi ile karına girildikten sonra hiçbir ek işlem yapılmadan karın kapatıldı. Grup 2 (Kolon anastomoz grubu, n=7): Laparotomi ile karına girildikten sonra inen kolon tam kat kesilerek 7/0 prolen ile tek sıra devamlı dikişle anastomoz edildi. Sonrasında karın kapatıldı. Grup 3 (Ozon grubu, n=7): Laparotomi ile karına girildikten sonra inen kolon tam kat kesilerek 7/0 prolen ile tek sıra devamlı dikişle anastomoz edildi. Karın kapatıldıktan sonra takip eden 3 gün boyunca ozon ve oksijen gazlarından meydana gelen karışım 0.7 mg/kg/gün tek doz olacak şekilde enjektör yardımı ile intraperitoneal olarak uygulandı. Daha sonra tüm gruplar 7. gün

sakrifiye edilerek yapılan laparotomi esnasında öncelikle karın içi yapışıklıkların skorlaması yapıldı. Kolon patlama basıncı ölçüldü. Toraks açılıp intrakardiyak olarak yaklaşık 10 ml kan örneği sarı ve mavi kapaklı tüpe alınarak santrifüj edildi. Üstte kalan serum ve plazma kısmı ayrıştırılarak inflamasyonun şiddetini değerlendirmek amacı ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü. Daha sonra yapışıklık tespit edilen alanlardan alınan dokuların bir kısmı -86°C'de muhafaza edilip dokuda oksidatif stres şiddetini ölçmek amacı ile total glutatyon ve MDA düzeyleri ölçüldü. Diğer kısmı ise hematoksil-eozin ve trikrom ile boyandıktan sonra inflamasyon, fibrozis ve vaskülarite düzeyleri açısından histopatolojik olarak değerlendirildi.

Yapılan biyoistatistik ön analizde rat sayısı her grupta 7 rat olacak şekilde toplamda 21 rat olarak hesaplanmış ve deney süresi toplamda 7 gün olarak belirlenmiştir. Denek sayısı Başkent Üniversitesi Biyoistatistik A.D. tarafından yapılan power analiz sonucunda %95 güvenilirlik sağlanacak şekilde belirlendi.

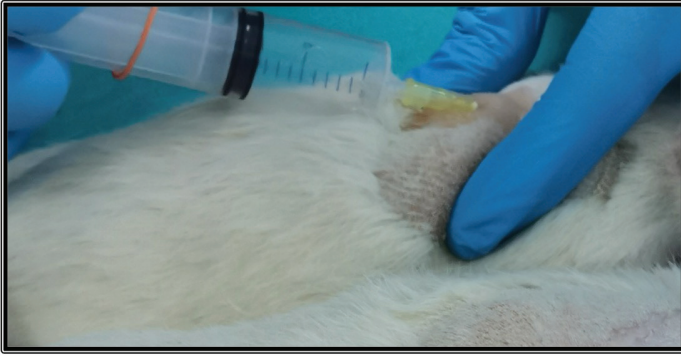
Ozonun Uygulanması

Ozon, ozon jeneratörü (Ozonosan Photonic 1014; Hansler GmbH, Iffezheim, Almanya) tarafından üretildi ve yerleşik bir UV spektrometresi ile gerçek zamanlı gaz akış hızının ve ozon konsantrasyonu kontrol edildi. Ozon akış hızı, 60 mg/ml'lik bir konsantrasyonu ve %97 oksijen + %3 ozon gaz karışımını temsil eden 3 L/dk'da sabit tutuldu. Yapılan deneysel çalışmalarda 0,5 mg/kg ila 4mg/kg dozundan ozon tedavileri uygulanmış[5],[6]. Bu çalışmaları baz alınarak her rat için günlük 0,7 mg/kg dozunda enjektörlere çekilerek intraperitoneal olarak uygulandı. Ozonun tutulmasını ve konsantrasyonların tutarlılığını sağlamak için reaksiyon boyunca Tygon polimer tüpler ve tek kullanımlık silikonla işlenmiş polipropilen şırıngalar (ozon dirençli) kullanıldı.

Cerrahi İşlem

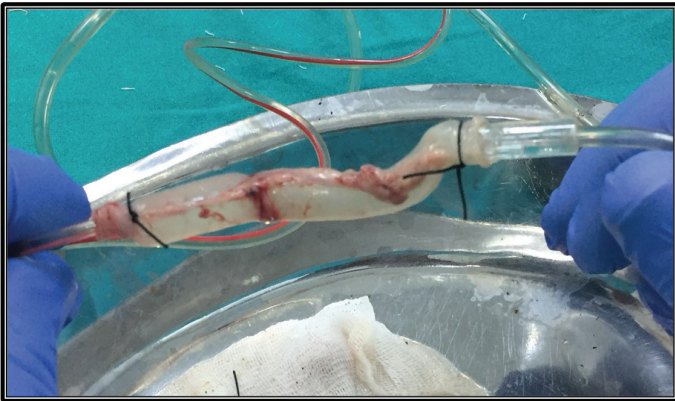
Sıçanlara, periton içine 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer inc), 5

mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer inc) uygulanarak anestezi verildi. Anestezi sonrası karın derisi tıraş edildi ve %10 povidon-iyot solüsyonu ile saha temizliği yapıldı ksifoidin 1 cm altı ile pubisin 1 cm üzeri olacak şekilde insizyonla cilt-cilt altı ve fasya geçilip laparotomi yapıldı. Kolon anastomoz grubu ve Ozon grubunda inen kolon dışarı alındı ve tam kat transekte edildi. Daha sonra 1 adet 7/0 prolen devamlı dikişle uç uca tek sıra kolon anastomozu yapıldı. Barsaklar karın içerisine tekrar yerleştirildikten sonra orta hat 5/0 monokril ile devamlı dikişlerle kapatıldı. Ozon grubunda anastomoz yapıldıktan sonra fasya ve cilt kapatıldıktan sonra takip eden 3 gün boyunca intraperitoneal ozon gazı enjektör yardımıyla uygulandı [Resim 1].



Resim 1: İntraperitoneal ozon uygulanması

Her 3 ana gruptaki ratlar ameliyat sonrası 7. günde periton içine 150 mg/kg ketamin hidroklorür enjekte edilerek sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası laparotomi yapılarak anastomoz edilmiş inen kolon bulundu. Karın içi yapışıklıklar değerlendirildi. Karın içi yapışıklıkların değerlendirilmesinde Leach ve ark. belirlediği adezyon değerlendirme skalası kullanıldı [7] [Tab 1]. Anastomozun 3 cm proksimali ile 3 cm distali rezeke edilerek patlama basıncı ölçüldü [Resim 2]. Yapışıklık olan dokulardan alınan örnekler biyokimyasal değerlendirme ve patolojik değerlendirme için uygun koşullarda muhafaza edildi. İntrakardiyak olarak alınan serum örneklerinden de biyokimyasal parametreler çalışıldı.



Resim 2: Kolon patlama basıncı ölçümü

Tablo 1. Leach ve ark.larının adhezyon değerlendirme skalası. 0-10 arası puanlanır

	Uzanım	Yoğunluk	Ayrılma
0	Adezyon yok	Adezyon yok	Adezyon yok
1	1%-25%	Avasküler ve şeffaf	Hafif traksiyonla ayrılan
2	26%-50%	Vasküler ve opak	Orta traksiyonla ayrılan
3	51%-75%	Karın ön duvarına yapışık	Keskin disseksiyon
4	76%-100%		

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik paketi kullanılarak yapıldı. Dağılımlar tek örneklili Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Daha sonra normal dağılmayanlar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için dağılıma göre Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullandık. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Genel karşılaştırmalar için $p < 0.05$ 'lik bir olasılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Makroskobik ve biyokimyasal değerlendirmelerin sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Makroskobik ve biyokimyasal bulgular

	Sham	Kolon Anastomoz	Ozon	P değeri
Leach Skoru	0	6,17	4,57	0,07
Kolon Patlama Basıncı	163	168	164	0,989
Kilo Kaybı(g)	17,7	12	32	0,186
IL-6(ng/L)	7,97	7,32	9,03	0,193
TNFa(ng/L)	215,7	186,52	197,05	0,329
MDA(nmol/g)	18,8	19,67	42,22	<0,05
Redükte Glutasyon(nmol/g)	3,26	2,45	2,64	0,173

Sham grubunun adhezyon skor ortalaması 0 puan, kolon anastomoz grubunun ortalaması 6,17 puan ve Ozon grubunun ortalaması 4,57 puan olarak hesaplandı. Kolon anastomoz grubu ile ozon grubu sadece sham grubu ile anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Kolon anastomoz grubu ve ozon grubu arasında yapılan istatistikte anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,228$).

Gruplar arasındaki ortalama kilo kaybı Sham grubunda 17,7 gram, kolon anastomoz grubunda 12 gram, ozon grubunda 32 gram olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,186$).

Kolon patlama basıncı kontrol grubunda 163,42 mmHg, kolon anastomoz grubunda 168,71 mmHg ve ozon grubunda 164,57 mmHg olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,989$).

Mikroskobik olarak vasküler proliferasyon (hafif, orta, şiddetli), inflamasyon (hafif, orta, şiddetli), fibrozis (hafif, orta, şiddetli) olarak değerlendirildi.

Fibrozis, inflamasyon, vasküler proliferasyon açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p = 0,076$, $p = 0,026$, $p = 0,076$).

Biyokimyasal olarak yapılan analizde IL-6 düzeyi ortalama değerlerine baktığımızda sham grubunda 7,97 ng/L, kolon anastomoz grubunda 7,32 ng/L, ozon grubunda ise 9,03 ng/L olarak hesaplanmış anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,193$). TNF a sham grubunda 215,71 ng/L, kolon anastomoz grubunda 186,52 ng/L, ozon grubunda ise 197,05 ng/L olarak hesaplanmış anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,329$)

Dokudan alınan örnekten çalışılan MDA seviyeleri incelendiğinde sham grubunda 18,8 nmol/g, kolon anastomoz grubunda 19,67 nmol/g, ozon grubunda ise 42,22 nmol/g olarak ölçülmüştür. Ozon grubunda MDA seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Dokudan alınan örnekten çalışılan GSH seviyeleri incelendiğinde kontrol grubunda 3,62 nmol/g, kolon anastomoz grubunda 2,45 nmol/g, ozon grubunda 2,64 nmol/g olarak ölçülmüştür. Yapılan analizde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,173$).

Tartışma

Bu çalışma, postoperatif cerrahi yapışıklığın önlenmesi için intraperitoneal ozon tedavisi ile ilgili yayınlanmış makalelerin sınırlı olması nedeniyle önem arz etmektedir.

W.S. Halsted (1852-1922), yapışıklığa karşı alınacak önlemlerin önemini farkederek ilk cerrah olarak Halsted ilkelerini yayınlamıştır. Dokuların dikkatli tutulması, titiz hemostaz, fazla kurutmadan kaçınılarak sürekli irrigasyon, yabancı cisimlerin minimal kullanımı ve dokunun dikilmesi veya klempenmesinden kaçınarak periton hasarından kaçınılmasının karın içi yapışıklıkları önleyeceğini öne sürmüştür. İnce ve biyoyumlu sütür malzemelerinin, travmatik aletlerin ve pudra içermeyen eldivenlerin kullanılmasının da adezyon riskinin azalttığını vurgulamıştır. Yapışıklıkların önlenmesi için fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar, anti-inflamatuar ajanlar, antibiyotikler, surfaktan gibi maddelerin kullanımı üzerinde durulmuş ve çok sayıda çalışma yapılmıştır[8], [9]. Bu amaçla denenen yüzey aktif fosfolipid bariyerler yapışıklık oluşumunu azaltmış; ama yüksek dozda anastomoz iyileşmesini bozduğu ortaya konmuştur [10]. Hiyaluronik asit ve karboksimetil sellülozdan (HA/CMC) oluşan visköz jel formatındaki membran denenmiştir ve yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir; ama fragil yapısı nedeniyle laparoskopik olarak kullanıma uygun değildir[8], [11]. Bir hayvan modelinde hidrofilik non-iyonik yüzey aktif madde polimeri olan Poloxamer 407' kullanıldıktan sonra adezyon oluşumu

azalmakla beraber adezyolizis sonrası adezyonların yeniden oluşma sıklığını azaltmıştır[12]. Denenen bir diğer yöntem ise %4 lük polimer ikodekstrin olup inflamasyonun baskın olduğu ilk 4 gün boyunca iki kompartman arasında bariyer oluşturup sonrasındaki süreçte böbrek tarafından elimine edilmektedir; ama anastomoz kaçakları, labial ödem ve sepsise neden olması gibi komplikasyonlar nedeniyle tercih edilmemektedir[6]. Koagülasyon kaskatını baskılamak amaçlı düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri denenmiştir; ama etkili bulunmamıştır[13].

Ozon tedavisinin bir çok alanda inflamasyonu düzenleyici etkisi nedeniyle faydalı olduğu bilinmektedir[14], [15]. Ayrıca ozon antimikrobiyal, antioksidan ve immün modülatör özelliği yapılan geniş çalışmalarda gösterilmiştir[16]. Özmen ve Ark'larının yaptığı bir deneysel çalışmada bakteriyel peritonit oluşturulmuş ve ozon ile yıkanmış serum fizyolojik ile peritoneal irrigasyon yapılmış. Ozonlu suyun anti-inflamatuar ve antibakteriyel etkisi gösterilmiştir[17].

Biz çalışmamızda karın içi yapışıklığı değerlendirmek için bir sınıflama kullandık. Sonuçlar anlamlı olmasa da karın içi yapışıklık ozon grubunda daha az olduğu görülmektedir. Uysal ve Ark'larının yaptığı bir çalışmada ratlarda uterin adezyonu azaltmak için uterin adezyon tetiklenmiş ve ozon tedavisi uygulanan grupta anlamlı olarak adezyonun daha az olduğu gösterilmiş[14]. Bu çalışmada ozon tedavisinin daha yüksek dozda verilmiş olması anlamlı olabilir. Ayrıca biz çalışmamızda adezyon oluşumunu tetikleyecek manevrada bulunmadık. Kolon anastomozu sonrası olabilecek yapışıklıkları engelleyebileceğini varsaydık.

Mikroskopik incelemede vasküler proliferasyon, fibrozis ve inflamasyon açısından anlamlı fark olmaması deney süresinin kısalığı ile ilişkili olabilir. Kızıltan ve Ark'larının yaptığı 60 hayvanı içeren bir deneysel çalışmada ozon tedavisinin radyoterapi sonucu oluşan hasar üzerine olan etkisi incelenmiş. Ozon tedavisinin radyoterapinin yarattığı hasarı azaltmada etkili olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada ozon tedavisi 10 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulanmıştır[15]. Bizim çalışmamızda ise ozon tedavisi 3 gün uygulanmış olup 7. günde sakrifiye edilmiştir. Deney süresi ve ozon tedavi protokolü değiştirilerek daha anlamlı sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

IL-6 ve TNF-a inflamasyon ile ilişkili moleküllerdir[18]. Bizim çalışmamızda 7. gündeki IL-6 ve TNF-a düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmadı. Bu moleküllerin daha yakın takibi yapılarak

anlamli sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilir. Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında 10, 14, 21, 28. günlerdeki değerleri ölçülmüş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir[19], [20]. MDA lipit oksidasyonunun sonucu oluşan bir moleküldür. Ozon tedavisinin anti-oksidan etkisinden sorumludur. Ozon grubunda daha anlamlı olarak yükse bulunması ozon tedavisinin anti-oksidan etkisini göstermektedir.

Bu çalışmada ozon grubunda anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun sebebi cerrahi sonrası meydana gelebilecek yapışıklıkların erken dönemde meydana gelmiyor olması olabilir. Bir diğer sebep ise yapışıklık oluşturmak için bir peritoneal travma veya adhezyon oluşturabilecek manevralar yapılmamış olması olabilir. Yapılan kolon anastomozu standart bir anastomoz şekli olup her zaman yapışıklık ile sonuçlanmayabilir.

Sonuç

Bu çalışmada ozon tedavisinin yapışıklık üzerindeki etkisi anlamlı bir şekilde gösterilememiştir. Anlamlı olmasa da adezyonu, inflamasyonu ve fibrozisi azaltıcı etkisi görülmektedir. Ozonun karın içi yapışıklıklar üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için yapışıklığın daha fazla olduğu çalışmalar planlanarak; daha uzun takip süresi ve tekrarlayan ozon uygulamaları ile ozonun intraperitoneal yapışıklıkları önleme incelenebilir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. H. Ellis vd., "Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study", *Lancet*, c. 353, sy 9163, ss. 1476-1480, May. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)09337-4.
2. S. S. Nazir ve M. Khan, "Thrombosis of the dorsal vein of the penis (Mondor's Disease): A case report and review of the literature", *Indian J Urol*, c. 26, sy 3, ss. 431-433, Tem. 2010, doi: 10.4103/0970-1591.70588.
3. F. J. Hidalgo-Tallón, L. M. Torres-Morera, J. Baeza-Noci, M. D. Carrillo-Izquierdo, ve R. Pinto-Bonilla, "Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine", *Front Physiol*, c. 13, s. 840623, Şub. 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.840623.

4. B. Clavo vd., "Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects", *Antioxidants (Basel)*, c. 8, sy 12, s. 588, Kas. 2019, doi: 10.3390/antiox8120588.
5. M. Tusat, A. Mentese, S. Demir, A. Alver, ve M. Imamoglu, "Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats", *Int Braz J Urol*, c. 43, sy 6, ss. 1160-1166, 2017, doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0546.
6. J. L. Calunga vd., "Ozone Therapy on Rats Submitted to Subtotal Nephrectomy: Role of Antioxidant System", *Mediators Inflamm*, c. 2005, sy 4, ss. 221-227, Ağu. 2005, doi: 10.1155/MI.2005.221.
7. R. E. Leach ve R. L. Henry, "Reduction of postoperative adhesions in the rat uterine horn model with poloxamer 407", *Am J Obstet Gynecol*, c. 162, sy 5, ss. 1317-1319, May. 1990, doi: 10.1016/0002-9378(90)90044-8.
8. D. Brüggmann, G. Tchartchian, M. Wallwiener, K. Münstedt, H.-R. Tinneberg, ve A. Hackethal, "Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options", *Dtsch Arztebl Int*, c. 107, sy 44, ss. 769-775, Kas. 2010, doi: 10.3238/arztebl.2010.0769.
9. W. Arung, M. Meurisse, ve O. Detry, "Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions", *World J Gastroenterol*, c. 17, sy 41, ss. 4545-4553, Kas. 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4545.
10. A. H. Maciver, M. McCall, ve A. M. James Shapiro, "Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention", *Int J Surg*, c. 9, sy 8, ss. 589-594, 2011, doi: 10.1016/j.ijssu.2011.08.008.
11. S. Demirbag, S. Cetinkursun, U. Tasdemir, H. Ozturk, M. Pekcan, ve N. Yesildaglar, "Comparison of hyaluronate/ carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model", *Hum Reprod*, c. 20, sy 7, ss. 2021-2024, Tem. 2005, doi: 10.1093/humrep/deh846.
12. A. Steinleitner, H. Lambert, C. Kazensky, ve B. Cantor, "Poloxamer 407 as an intraperitoneal barrier material for the prevention of postsurgical adhesion formation and reformation in rodent models for reproductive surgery", *Obstet Gynecol*, c. 77, sy 1, ss. 48-52, Oca. 1991.
13. J. Chandy, "Use of heparin in the prevention of peritoneal adhesions", *Arch Surg (1920)*, c. 60, sy 6, ss. 1151-1153, Haz. 1950, doi: 10.1001/archsurg.1950.01250011176011.



14. B. Uysal vd., "Medical ozone therapy decreases postoperative uterine adhesion formation in rats", *Arch Gynecol Obstet*, c. 286, sy 5, ss. 1201-1207, Kas. 2012, doi: 10.1007/s00404-012-2435-y.
15. H.Ş. Kızıltan vd., "Medical ozone and radiotherapy in a peritoneal, Erlich-ascites, tumor-cell model", *Altern Ther Health Med*, c. 21, sy 2, ss. 24-29, 2015.
16. J. Zeng ve J. Lu, "Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases", *Int Immunopharmacol*, c. 56, ss. 235-241, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.
17. V. Ozmen vd., "Irrigation of the abdominal cavity in the treatment of experimentally induced microbial peritonitis: efficacy of ozonated saline", *Am Surg*, c. 59, sy 5, ss. 297-303, May. 1993.
18. G. L. Cabrera-Rivera vd., "Increased TNF- α production in response to IL-6 in patients with systemic inflammation without infection", *Clin Exp Immunol*, c. 209, sy 2, ss. 225-235, Ağu. 2022, doi: 10.1093/cei/uxac055.
19. J. Tang, Q. Xie, D. Ma, ve W. Wang, "Effects of ET-1 and TNF- α levels on the cardiac function and prognosis in rats with chronic heart failure", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, c. 23, sy 24, ss. 11004-11010, Ara. 2019, doi: 10.26355/eurrev_201912_19806.
20. I. C. Lestari vd., "Effect of Phaleria Macrocarpa (Scheff.) Boerl Leaf Ethanol Extract on Serum IL-6 and TNF- α Levels in Diabetic Rats", *Med Arch*, c. 77, sy 4, ss. 254-257, 2023, doi: 10.5455/medarh.2023.77.254-257.