

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI



**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN İNTRAABDOMİNAL
ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE KOENZİM Q10' NİN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Muazzez CANGÜL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Şükrü TAŞ

Çanakkale 2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. M. Muazzez CANGÜL' ün **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:17/11/2017

TEZ KONU BAŞLIĞI
Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların
önlenmesinde Koenzim Q 10' nin etkisinin incelenmesi.

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Şükrü Taş

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof. Dr. Muammer KARAAYVAZ

Yrd. Doç. Dr. Şükrü TAŞ

Doç. Dr. Kemal ATAHAN
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğt. Ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi AD

İmzası



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 23/11/2017 tarih ve 156/15 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan V.

.....
Dekan

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN İNTRAABDOMİNAL
ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE KOENZİM Q10' NİN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Muazzez CANGÜL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Şükrü TAŞ

Çanakkale 2017

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince (Proje ID: 804, Proje Kodu: TTU-2016-804) desteklenmiştir.



ÖZET

Amaç: Abdominal cerrahi sonrası oluşan intraabdominal adezyonlar, erken ve geç postoperatif dönemde intestinal obstrüksiyon gibi ciddi mortalite ve morbidite artışına neden olabilmektedir. Adezyonların periton veya barsak serozasında meydana gelen cerrahi travma ve iskemi sonucunda salınan mediatörlerin sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde uygun cerrahi girişim veya minimal invaziv yöntemlerin her ne kadar etkin olduğu düşünülse de klinik ve deneysel olarak birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde Koenzim Q 10 nin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Bu çalışmada yaşları 2-3 ay arasında değişen, 160-300 gr ağırlığında 28 adet erkek Wistar Albino rat kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar 3 gruba yaş ve kilo açısından homojen olarak ayrılmışlardır; Grup A (n=7) yapışıklık oluşum modeli sonrası herhangi bir ajan kullanılmadan kapatılan grup, Grup B yapışıklık oluşum modeli sonrası intraperitoneal serum fizyolojik (SF) verilen grup (n=9); Grup C (n=12) yapışıklık oluşum modeli sonrası intraperitoneal Koenzim Q10 verilen gruptur. Batın içi adezyonu değerlendirebilmek için postoperatif 7. gün tekrar operasyona alınan ratlarda median kesi ile periton boşluğuna girildi. Makroskopik adezyon, histopatolojik inceleme serum ve adezyon dokusunda hidroksprolin düzeyi ve serum CRP, Nötrofil/Lenfosit oranı değerlendirildi.

Sonuç: CRP ve doku hidroksprolini açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanırken diğer parametrelerdeki sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın sonucu istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber Ko enzim Q 10'in intraabdominal adezyonların erken döneminde koruyucu etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Postoperatif adezyon, Koenzim Q10

ABSTRACT

Intraabdominal adhesions after abdominal surgery may cause serious mortality and morbidity such as intestinal obstruction in early and late postoperative period. In the physiopathology of adhesions, surgical trauma in the peritoneal or intestinal serosal is thought to be the result of mediators released as ischemia. Many pharmacological agents have been used clinically and experimentally, although appropriate surgical intervention or minimally invasive methods have been considered effective in preventing postoperative adhesion formation. We aimed to investigate the effect of Coenzyme Q 10 in the prevention of intraabdominal adhesions that were formed experimentally in our study.

Methods: In this study, 28 male Wistar Albino rats weighing 160-300 gr, aged 2-3 months, were used. The rats used in the study were divided into 3 groups in terms of age and weight; Group A, that is closed without using any agent after the adhesion formation model. Group B, Intraperitoneal saline (SF) group after adherence formation model. Group C, that is Intraperitoneal Coenzyme Q10 after the adhesion formation model. In order to be able to see the intraabdominal adhesion, the median incision was made in the peritoneal cavity in the rats that were reoperated on the 7th postoperative day. Macroscopic adhesion, histopathological thinning serum and adhesion hydroxyproline level and serum CRP, Neutrophil / Lymphocyte ratio were evaluated.

Results: While there was a statistically significant difference between CRP and Hydroxyproline, no statistically significant difference was found between the other parameters. Discussion We think that Coenzyme Q 10 has a protective effect to early postoperative period on intraabdominal adhesions with not statistically significant.

Keywords: Postoperative adhesion, Coenzyme Q 10

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	iv
İngilizce Özet	v
İçindekiler Dizini	vi
Kısaltmalar ve Simgeler... ..	vii
Tablolar dizini	viii
Teşekkür	ix
1. Giriş ve Amaç	10
2. Genel Bilgiler	
Periton anatomisi ve fizyolojisi... ..	11
Peritoneal adezyon oluşumu ve önlenmesi.....	13
Adezyonların oluşmasını engellemek için kullanılan yöntemler.....	16
Ko enzim Q 10.....	25
3. Gereç ve Yöntem.....	27
4. Bulgular	32
5. Tartışma	40
6. Kaynaklar.....	43

KISALTMALAR VE SİMGELER

SF	Serum Fizyolojik
CRP	C Reaktif Protein
DMAB	Dimetilaminobenzaldehid
LTB4	Lökotrien B4
PGE2	Prostaglandin E2
PAA	Plazminojen Aktivatör Aktivitesi
KoQ10	Ko enzim Q 10
H&E	Hemotoksilen ve Eozin
HA-KMS	Hyaluronik asit karboksimetil selüloz membran
TGF-β	Transforming Growth Faktör
IL-1	Interlökin-1
IL-6	Interlökin-6
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
rt-PA	Doku plazminojen aktivatörü
PRAP-1	PAI-1'e karşı poliklonal tavşan antikoru

RESİM ve TABLOLAR

Tablo 1 Makroskopik adezyon için Evans Skorlama Sistemi

Tablo 2 Histopatolojik değerlendirme derecelendirmesi.

Resim 1 Ratlardan intrakardiyak kan alımı.

Resim 2 a Çekumun abrazyon öncesi batın dışına alınması.

Resim 2 b Çekuma spanç ile abrazyonun oluşturulması.

Resim 3 a Sınırlı damarlanma künt ve keskin diseksiyon gereken adezyon örneği.

Resim 3 b İyi damarlanmış, keskin diseksiyon gereken adezyon örneği.

Resim 3 c İnce vasküler, künt diseksiyon ile açılan adezyon örneği.

Resim 4 a Fokal yağ nekrozu alanlarının eşlik ettiği orta derecede mikst inflamatuvar reaksiyon.

Resim 4 b Masson trikrom ile adipöz dokuda orta derecede interstisiyel fibrozis alanları.

Resim 4 c Adipöz dokuda yoğun kronikleşen akut inflamatuvar reaksiyon.

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Muammer KARAAYVAZ, Prof. Dr. M. Yılmaz AKGÜN ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Şükrü TAŞ'a,

Beş yıl boyunca birlikte çalıştığım servis ve ameliyathane hemşireleri ve personeline, uzmanlık eğitim sürecini birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum bölümümüzden mezun olmuş ve halen çalışmakta olduğum değerli asistan arkadaşlarıma, benden sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve tüm eğitimim süresince daima yanımda olan anneme, babama, kardeşime ve eşime ayrı ayrı teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. M. Muazzez CANGÜL
Çanakkale, 2017

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yüzyılda intraabdominal patolojilerin etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması, modern teknolojinin katkısı ve multidisipliner tedavi yaklaşımlarının güncel bir hale gelmesi ile cerrahlardaki deneyimin artmasıyla abdominal cerrahi girişimlerin hem nitelik hem de nicelik olarak artmasının önünü açmıştır(1). Cerrahi uygulamalardaki bu artışın sonucunda günümüzde her ne kadar minimal invaziv yaklaşımın olumlu etkileri öne çıksa da; intraadominal adezyonlar halen bir sorun olmaya devam etmekte ve ciddi morbiditeye ve tedavi masraflarında artışla sonuçlanabilmektedir(2). Son dekadda bu istenmeyen durumun etyopatogenezinin aydınlanmasına yönelik birçok teori geliştirilmiş olmasına rağmen günümüzde en kabul gören; visseral ve parietal peritonda gelişen travma sonrası salınan medyatörlerin neden olduğu bir kaskatla gelişmesi yönündedir(1, 2).

Abdominal cerrahi sonrası (açık veya laparoskopik girişimler) yöntemden bağımsız olarak adezyona neden olabilmektedir. Bu adezyonlar erken dönem intestinal obstrüksiyona, postoperatif geç dönem ileusa neden olabilmekte ve bir kısım ek patolojilerin gelişmesine neden olabilmektedir(3). Bu geç dönem komplikasyonlar enteroenterik – enterokutanöz fistüllere, kadın cinsiyette ise infertiliteyle sonuçlanabilmektedir. Obstrüksiyon geliştiğinde ise etkin tedaviye rağmen nadir de olsa mortalite de gözükülebilmektedir(4). Postoperatif yapışıklığa engellenmesinde uygun cerrahi girişim veya laparoskopik yöntemin olumlu katkıları bildirilse de; bu durumu engellemeye yönelik klinik ve deneysel olarak birçok farmakolojik ajan literatürde gösterilmiş ve bir kısmı da (SprayShield™ Adhesion Barrier, Covidien) güncel kullanıma girmiştir(3, 4).

Yukarda bahsettiğimiz gibi ciddi morbiditeye neden olabilen postoperatif intraabdominal yapışıklıkların azaltılmasına yönelik olarak yaptığımız çalışmada; ratlarda deneysel çekal abrazyon modeli sonrası oluşturulan adezyonlarda Koenzim Q 10'nin etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PERİTON ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Periton, tek tabaka mezotel hücrelerinden oluşan insan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Tüm batının iç yüzeyini ve visseral organların üzerini kaplar. Yüzey alanının yaklaşık 2m² olduğu bilinmektedir. Mezotel tabakasının altında bazal membran, intersitium, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Vücudun en büyük seröz zarı olan periton visseral ve parietal periton olarak ikiye ayrılmaktadır. İç organların yüzeyini örten bölüme visseral periton, karın duvarının iç kısmını örten bölüme ise parietal periton denir. Visseral ve parietal periton arasında kalan kısım periton boşluğudur. Bu boşlukta transuda karakterinde, steril, yaklaşık 50 cc kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Sıvı, lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür, mm³'te 3000'den az hücre içerir(5). Periton ve mezotelyal hücrelerin salgıladığı sıvı sayesinde organ yüzeyleri sürtünmeden serbestçe hareket edebilmektedir.

Periton sekresyon ve absorpsiyon özellikleri de olan yarı geçirgen bir membrandır(6). Periton tarafından sekrete edilen temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı aynı zamanda bol miktarda mast hücresi, bazofil, lenfosit, makrofaj ve nötrofil içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Fosfolipidler, prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler(7).

Peritoneal sıvının dolaşımı diyafragmanın alt düzeyinde bulunan porlar ve lenfatik damarlar aracılığıyla sağlanır. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj sistemi bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar(8).

Peritoneal adezyonların oluşmasında önemli bir faktör de peritoneal iyileşmenin farklılığıdır. Peritonda herhangi bir yaralanma meydana geldiği zaman, tüm peritoneal yüzeyde aynı anda epitelizasyon başlar. Ciltte ise epitelizasyon sadece yara kenarlarında olmaktadır. Yara kenarlarındaki mezotelyal hücrelerin migrasyonu reepitelizasyon sürecine katkıda bulunsa da major rol oynamaz. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve proliferer olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de küçükleri kadar hızlı proliferer olur. İyileşme sürecindeki bu hız yalnızca gelişen yeni mezotel sayesinde değil, alttaki bağ dokusunun hızlı farklılaşması sayesinde de gerçekleşmektedir. Parietal peritonun iyileşmesi 5-6 günde tamamlanmaktadır. Hem terminal ileumu kaplayan visseral mezotelyumun, hem de parietal peritonun reepitelizasyonu 5-8 gün sürmektedir(9,10).

PERİTONEAL ADEZYON OLUŞUMU VE ÖNLENMESİ

Peritoneal adezyonların meydana gelmesi, peritoneal iyileşme sürecinin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sağlam peritoneal dokunun çeşitli faktörler (örneğin mekanik, kimyasal, ısı, yabancı cisim reaksiyonu veya enfeksiyon gibi travmatik faktörler) tarafından zarar görmesi sonucu peritoneal adezyonun meydana gelmesi ile sonuçlanan bir takım olaylar başlar. Hastaya uygulanacak her türlü cerrahi müdahale peritonda travmaya neden olmakta, laparaskopi gibi minimal invaziv girişimlerin bile peritoneal adezyonlara neden olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda ister laparoskopik ister açık cerrahide kullanılan cerrahi prosedürlerin postoperatif dönemde meydana gelebilecek adezyonların ve adezyonlara bağlı olarak oluşabilecek komplikasyonların azaltılması için yeterli olmadığı da ortaya konulmuştur.

Peritonun iç yüzeyinde yer alan mezotel hücrelerinin hasar görmesiyle birlikte kavitede inflamatuvar yanıt oluşur ve bu yanıtta doku faktörleri, pıhtılaşma faktörleri ve hücre sel elemanlar rol oynar. Oluşan İnflamatuvar yanıt ile üç saat içinde bölgede fibrin birikimi ve fibrinöz eksudasyon oluşur. Sonrasında ilk 24 saatte olay yerine fagositlerin infiltrasyonu gerçekleşir; 3. günde ise fibroblastlar tarafından kollajen lifleri oluşturulur. Hasardan yaklaşık 5-7 gün sonra ortamda fagositoz ve sekretuar görevleri olan makrofajlar en çok bulunan hücrelerdir. Makrofajların bir diğer görevi hasardan sonraki ilk bir haftalık sürede alana yeni mezotel hücrelerinin gelmesini ve proliferasyon olarak reepitelize olmalarına neden olurlar(11,12). Yapılan bir çalışmaya göre 7. günden sonra yeniden bir adezyon oluşmamaktadır. Bu yüzden, postoperatif oluşan adezyonların önlenmesi, peritonun iyileşmesi sırasındaki en kritik zaman olan ilk 7 gün içerisinde travmatize dokulardaki yapışıklığa giden süreçlerin engellenmesine bağlıdır ve uygulamalar özellikle iyileşmenin bu günlerini kapsamalıdır(13,14).

Hücre düzeyinde yukarıda bahsettiğimiz olaylar olurken moleküler düzeyde hasar alanındaki hücrelerden salgılanan sitokin, büyüme faktörleri, hücre adezyon

molekülleri ve nöropeptidler birbirleriyle etkileşerek adezyon oluşum basamaklarında rol oynarlar(15). Moleküler düzeyde yara iyileşmesi ve skar oluşumunda en önemli etkenin TGF- β olduğu bilinmektedir. IL-1, IL-6 ile TNF- α , FGF ve VEGF de adezyon oluşumunda rol oynayan diğer faktörlerdir(15).

Fibrin moleküllerinin şekillenme ve parçalanması ile fibronektin oluşur, fibronektin bazı amino asitler ile etkileşime girer ve bunun sonucu fibrin jel matrisi oluşur. Oluşan fibrin-matriks jel peritoneal adezyonun öncüllerini oluşturur. Peritonun uğradığı herhangi bir travmatik faktör sonrasında öncelikle eksudadaki fibrin polimerlerinin fibronektin ile etkileşmeleri sonucunda yaralanmış yüzeyler arasında oluşan fibrin bantlarının temeli olan 'fibrin jel matriks' formasyonu oluşur sonrasında ise fibrinolizis kaskadı başlar. Bu olaylar eş zamanlı olarak meydana gelmektedir.

Eğer bu olaylardan fibrinolizis ön planda olursa normal iyileşme süreci başlar, adezyon oluşmaz. Fakat fibrin jel matriks formasyonu ön planda olur, fibrinolizis geri planda kalırsa olay fibrozis ile sonuçlanır, fibröz bantlar oluşur ve adezyon gelişir(16,17).

Peritonun maruz kaldığı çeşitli travmatik girişimler, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin seviyelerini arttırıp doku oksijenizasyonunu azaltarak önemli ölçüde fibrinolitik aktiviteyi azaltırlar. Fibrinolitik aktivitenin azalması da bahsettiğimiz gibi fibrinoproliferasyon ile fibröz bantların ve adezyonun meydana gelmesine neden olmaktadır(18).

Oluşan adezyonların bir çoğu genellikle klinik pratikte herhangi bir semptomaya yol açmazken bazen ileus gelişimi, kronik abdominopelvik ağrı, infertilite, üreteral obstrüksiyon, enterokutan fistül oluşumu gibi sıkıntılara neden olabilmektedir(19). Aynı zamanda oluşan adezyonlar sonucunda mükerrer operasyonlar yapılmakta ve re operasyonlar da hastalarda ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır(19).

Geçirilmiş batin operasyonları batin içi adezyonlarının en sık nedenidir. Bu operasyonlardan en önemlileri kolorektal, gastrointestinal ve jinekolojik operasyonlardır(20). Gelişmiş ülkelerde ince barsak tıkanıklıklarının %65-75 nedeni daha önce geçirilmiş operasyonlara bağlı intraabdominal adezyonlardır(5). Postoperatif olarak oluşan adezyonlar tekrar operasyonlara neden olmakta, tekrarlayan operasyonlar sonucu gelişen komplikasyonlara bağlı olarak iş yükü artmakta aynı zamanda önemli ekonomik kayıplara da neden olmaktadır(20). Tekrarlayan operasyonlar mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadır.

Oluşabilecek postoperatif adezyonların oluşumunun tamamen önüne geçmek mümkün değildir, fakat oluşmasını azaltmak için çeşitli önlemler tavsiye edilmektedir. Operasyon sırasında özellikle pudrasız eldiven kullanılması, dokularda yeterli hemostazın sağlanması, kullanılan suture materyallerinin reaktif ve ince olması aynı zamanda mümkün olduğu kadar kısa kesilmesi ve aşırı suture materyali kullanılmaması, dokuların aşırı harabiyetinden kaçınılması ve en önemlisi aslına özenli bir cerrahi teknik uygulanması gibi önlemler alınması adezyon oluşumunu azaltmaktadır(11,12,15,17,19,21).

Modern cerrahinin gelişmesiyle birlikte laparoskopik yöntemlerin yapılabilirliği artmış ve bu tarz operasyonların yaygınlaşması ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve bunun sonucu olarak da daha az postoperatif adezyon oluşturacağı düşünülmüştür. Fakat abdominal cerrahi sonrası (açık veya laparoskopik girişimler) kullanılan yöntemden bağımsız olarak adezyon oluşabilmektedir. Çünkü laparoskopide kullanılan aletler de intraabdominal travmaya neden olarak postoperatif adezyon oluşumuna sebebiyet vermektedir.

Laparoskopi çalışma grubunun yaptığı çok merkezli klinik bir çalışmada laparoskopik adezyolizis sonrası operatif yapışıklıkların yeniden oluşma oranının, laparotomi sonrası rapor edilenlerden daha az olmadığı görülmüştür(22).

ADEZYONLARIN OLUŞMASINI ENGELLEMEK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

Batın içi adezyonları önleyici maddeler uzun yıllardır cerrahlar tarafından araştırılmıştır. Bu amaçla çok çeşitli maddeler kullanılmış fakat gerçekten adezyon oluşumunu önleyici bir madde bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki adezyonları önleyici maddelerin bazı önemli özellikleri olmalıdır.

Adezyonları önleyici maddeler; inflamatuvar reaksiyona neden olmamalı, mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırmamalı, sistemik veya lokal yan etkisinin az olmalı, elde edilmesi ve kullanılması kolay olması, batın içerisinde tespiti için sütür materyali kullanılmasını gerektirmemeli ve karın içinde eriyebilir olmalıdır(23,24).

Peritoneal adezyonların önlenmesi amacıyla kullanılan maddelerin peritoneal mezotelyal hücrelere zarar vermemesi, peritoneal yara iyileşmesini hızlandırması, 48-72 saat içerisinde absorbe olabilmesi, peritoneal yüzeyler arasında yeterli ayrımı sağlayabilmesi gerekmektedir(25).

PERİTONEAL ADEZYONU ÖNLEYİCİ MADDELER

FİBRİNOLİTİK AJANLAR VE ANTİKOAGULANLAR

Ürokinaz ve streptokinaz

Yapılan bir çalışmada köpek, sıçan ve tavşanlarda intraperitoneal olarak uygulanan ürokinazla aktive edilmiş plazmin, streptokinaz, streptokinazla aktive edilmiş insan plazmini ve kloroformla aktive edilmiş sığır plazmininden hiç birisinin adezyon önlemede etkili olmadığı saptanmıştır(26). Literatürde ürokinazın intraperitoneal, intragastrik ve intravenöz uygulamasının adezyon önlemede etkili olmadığını savunan başka çalışmalarda vardır(27). Gervin ve arkadaşları mekanik abrazyon modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada, peritoneal fibrinolitik aktivitesi %50 ya da daha fazla azalan hayvanlarda ürokinaz solüsyonu ile lavajın adezyonları %80 oranında azalttığını tespit etmişlerdir(28).

Heparin ve fibrinolizin

Heparin değişken moleküler ağırlıklara sahip bir antikoagülan olup, antitrombin 3 inhibisyonu ve fibrinolizisi katalize etmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda heparin kullanımının adezyonu azalttığı gösterilmiş fakat önerilen doz tam olarak söylenmemiştir(29,43). Streptokinazla aktive edilmiş plazminojen olan fibrinolizinin deneysel bir çalışmada heparin ile birlikte kullanıldığında adezyonları azalttığı saptanmıştır(29). Bu etkiyi antikoagülan mekanizma ile fibrin birikimini ve bakterilerin fibrin ile kaplanmasını önleyerek bakterilerin fagositozu arttırarak yaptığı bilinmektedir(30,43).

Rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü

Şimdiye kadar tanımlanmış en etkili fibrinolitik ajan rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) dır. Streptokinaz ve ürokinazın trombolitik tedavide kullanılmasından sonra takip eden araştırmalar sonucunda ikinci kuşak plazminojen aktivatörleri (rt-PA, alteplase) ve üçüncü kuşak plazminojen aktivatörleri (mutant rt-PA, ve reteplase) bulundu. Yeni bulunan plazminojen aktivatörleri antijenik olmamaları ve immunolojik reaksiyon oluşturmamalarıyla Streptokinaz ve ürokinaza karşı üstündür. Özellikle fibrin pıhtıları tarafından emilirler ve etkilerini lokal olarak gösterirler. Aynı zamanda yan etkileri oldukça azdır ya da yoktur(31). Evans ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada adezyonları önlemek amacıyla intraperitoneal rt-PA kullanılmıştır. Bu çalışmada rt-PA'nın adezyonları doza bağımlı olarak azalttığı saptanmıştır. Ancak adezyonun azaldığı dozlarda yara iyileşmesi ve arada hidrokspirolin seviyesinde anlamlı düşmeler saptanmıştır. Bir başka grubun yaptığı çalışmada rt-PA'nın yara iyileşmesinin etkilenmemesi bu araştırmacıların rt-PA'yı jel formunda kullanmalarına bağlanmıştır(32).

PAI-1'e Karşı Poliklonal Tavşan Antikoru

PAI-1'e karşı poliklonal tavşan antikoru (Polyclonal Rabbit Antibody Against PAI- 1, PRAP-1) PAI1'i inhibe eden poliklonal antikorun Fab (Fragment for Antigen Binding) parçasıdır. Ratlarda yapılan bir çalışmada intraperitoneal tek doz PRAP-1 uygulamasının PAI-1'i inhibe ederek fibrinolizi önemli ölçüde arttırdığı ve böylece cerrahi sonrası adezyon oluşumunu azalttığını görülmüştür(33).

ANTIİNFLAMATUAR MADDELER

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Yapılan bir çalışmada radikal histerotomi sonrası domuzlara preoperatif ve postoperatif olmak üzere sistemik ketorolak uygulanmış ve kontrol grubuna göre adezyonlarda %87 azalma tespit edilmiştir(34). Bir diğer çalışmada ise deneysel olarak oluşturulan bakteriyel peritonit modelinde tenoksikamın postoperatif adezyonları önlediği görülmüş. Aynı çalışmada tenoksikamın sistemik antibiyotikler ile kombine edildiğinde adezyon şiddetini daha da azaltacağını belirtilmiştir(35). Hemmat Maghsoudi ve Behnam Askary nin yaptığı başka bir çalışmada piroksikamın intraperitoneal inflamasyonu inhibe ettiği ve konsantrasyon düzeyine bağlı olarak adezyon oluşumun yoğunluğu ve frekansını etkilediği görülmüştür. Çalışmada 10-12.5 ml lik 0.1 ya da 0.2 mg /ml piroksikam çözeltisinin peritoneal adezyon gelişimini azalttığı görülmüştür(36).

Steroidler

Yapılan çalışmalarda steroidlerin peritoneal hasar sonrasında oluşan iltihabi cevabı azalttığı, damar permeabilitesindeki değişimleri ve lizozom membranlarını stabilize ettiği, histamin ve diğer mediatörlerin salınımını ve etkilerini düzenlediği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda hayvanlarda . fibroblast göçü ve proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir(30). Adrenokortikotropik hormonun da sistemik uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir.

İloprost

Vazodilatatör, trombosit baskılayıcı, fibrinolitik ve sitoprotektif etkileri prostosikline eşit ya da daha fazla olan İloprost bir çalışmada farelere ameliyattan 30 dakika önce başlanıp sekiz saat arayla dokuz doz uygulanmış ve iloprostun adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır(38).

Kolşisin

Antifibrotik, antiinflamatuvar, antihistaminik, membran stabilizasyonu ve lipid peroksidasyon inhibisyonu etkileri olan kolşisin, bitkisel kökenli bir maddedir. Bu nedenle yapılan bir çalışmada D- penisilamin ve kolşisin karşılaştırılmış ve ikisinin de adezyon önlemede etkileri olduğu belirlenmiştir(39,43).

Disodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum

Ratlarda oluşturulan deneysel çekal abrazyon modelinde karın içine disodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum uygulandığında adezyonların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır(40).

Octreotide

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda intraperitoneal uygulanan octreotidin adezyonları azalttığı bildirilmiştir(41). Bu etkiyi adezyon oluşumunda önemli rolü olan fibroblast proliferasyonunu azaltarak yaptığı düşünülmektedir.

Aprotinin

Aprotinin bir proteaz inhibitörüdür. Etki olarak sadece fibrin yıkımını azaltmakla kalmaz pıhtılaşmayı da kolaylaştırır ve böylece fibrin oluşumunu artırır. Aprotinin ayrıca lökosit infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunu önler. Aprotininin bu etkileri nedeni ile adezyonları arttıracığı düşünülebilir ancak aprotininin antiinflamatuvar etkileri nedeniyle adezyon oluşumunu azalttığı düşünülmektedir(42).

ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE MEKANİK SEPERASYON AMACIYLA UYGULANAN AKIŞKAN MADDELER

Dekstran

Dekstran plazma genişletici olarak kullanılan suda çözünen bir glukoz polimeridir. Postoperatif adezyonları önleme amacıyla kullanılan solüsyonlar arasında en çok kullanılan ajan yüksek molekül ağırlıklı dekstran solüsyonlarıdır. Oldukça farklı moleküler ağırlığa sahip dekstran olmasına rağmen çalışmalarda özellikle %30'luk dekstran 70 kullanılmıştır.(44). Lauder ve ark. ratlarda çekal abrazyon veya çekum enterotomi + primer onarım modelini uyguladığı çalışmada dekstran kullanmış, sonuç olarak da dekstranın peritoneal yara iyileşmesi ve enterotomi onarım alanı iyileşmesine olumsuz etki oluşturmadan adezyon oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir(45) .

Povidone

Povidone, hidrofilik polimer içeren bir maddedir ve kullanıldığında hidrofilik polimerler yüzeyleri kaplayarak nemli kalmalarını sağlayacak ve adezyon oluşumunu azaltır(46). Bir çalışmada çekum abrazyonu ve subserozal hemoraji uygulanan ratlarda povidone uygulanmış, fakat adezyonları azaltmada anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür(47).

Amnion Sıvısı

Sezeryan operasyonlarından sonra diğer laparotomilere kıyasla postoperatif dönemde adezyonların daha az olarak izlenmesi ve amnion kesesi ile fetüs arasında adezyon oluşmadığının bilinmesi, çalışmacıların amnion sıvısının adezyon oluşumu üzerine etkisini araştırmaya itmiştir. Fakat yapılan deneysel

çalışmalarda amnion sıvısının adezyonları azaltıcı ya da önleyici bir etkisi saptanmamıştır(48).

Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit omurgalılarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında bulunan, biyolojik olarak stabil, toksik olmayan ve yüksek molekül ağırlıklı bir polianyonik polisakkariddir. Yapılan bir çalışmada tavşanlarda intraperitoneal uygulanan düşük molekül ağırlıklı ve düşük vizkoziteli hyaluronik asitin adezyonları azalttığı saptanmıştır(49).

N,O-karboksimetil Sitosan

N,O-karboksimetil sitosan hyaluronik asit ile yapısal benzerlikleri olan uzun zincirli bir polisakkariddir. Ratlarda karın kapatılmadan önce uygulandığında adezyonun hem insidansını hem de yoğunluğunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır ve N,O-karboksimetil Sitosanın biyofiziksel bariyer olarak etki gösterdiği düşünölmüştür(50).

Halofuginone

Ratlarda yapılan çalışmalarda intraperitoneal ya da sistemik olarak uygulandığında adezyon sayısı ve şiddetini azalttığı bildirilen kollojen tip 1 sentezi inhibitörüdür(51).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit, L-argininden sentezlenmektedir. Ratlarda karın kapatılmadan önce ve takip eden üç gün karın içine nitrik oksit kaynağı olarak L-arginin verildiğine adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bu etkinin Nitrik oksitin trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi ve nötrofil infiltrasyonunu önleyici etkisi sayesinde olduğu düşünülmektedir(52).

MEKANİK SEPERASYON AMACIYLA UYGULANAN ABSORBE OLABİLEN KATI MADDELER

Politetrafloretillen Membran

Bu materyalin etki mekanizması yaralanan yüzeyleri birbirinden ayırarak ayrı ayrı iyileşmesini sağlamaktır. Yapılan bir çalışmada, politetrafloretillen membran myomektomi sonrası uterusun posterior kısmı ve fundusunu saracak şekilde yerleştirilerek tespit edilmiş, Hastalara postoperatif ortalama dört hafta sonra laparoskopi yapılmış ve membran çıkarılmıştır. Adezyonların anlamlı olarak az görüldüğü saptanmıştır. Bu hastalara 18 ay içinde ikinci kez laparoskopi yapılmış ve membranın çıkarıldığı alanlarda tekrar adezyon oluşmadığı saptanmıştır(53).

Okside Rejenere Selüloz

Okside rejenere selüloz peritona dikiş gereksizinden yapışan ve enzimatik olarak makrofajlar tarafından yıkılarak dokulardan uzaklaştırılan bir maddedir. Yapılan bir çalışmada okside rejenere selülozun peritonda lokalize hasar oluşturarak adezyon gelişimine yol açtığını bildirilmiştir(54).

Karboksimetil Selüloz

Karboksimetil selüloz bir polisakkarid olup sodyum monoklor asetatın selüloza reaksiyonundan hazırlanır. Ratlarda peritonuna uygulanan %1'lik karboksimetil selüloz solüsyonunun adezyonları azalttığı saptanmıştır(55). Bir diğer çalışmada ise ratlarda oluşturulan ventral herni modelinde polipropilen yama ile barsaklar arasına karboksimetil selüloz membran konulduğunda adezyonların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır(56).

Hyaluronik Asit Karboksimetil Selüloz Membran

Hyaluronik asit karboksimetil selüloz membran (HA-KMS) biyolojik olarak absorbe edilebilen, hyaluronik asit ve karboksimetil selülozun kimyasal olarak modifiye edilmiş bir şeklidir. Cerrahi kapama öncesinde potansiyel adezyon oluşabilecek dokular arasına konulur.

Medina ve ark. tam ve kısmi kolon anastomozu yapılan tavşanlarda HA-KMS bariyeri barsak anastomozu çevresine sararak kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Postoperatif 7. ve 14. günlerde anastomoz basınçları ve anastomoz çevresi adezyon oluşumu açısından her iki grup arasında fark olmadığını göstermişlerdir(57).

KO ENZİM Q 10

Koenzim Q10 (KoQ10) ilk kez 1957 yılında sığır kalp mitokondrisinden izole edilen, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan elektron taşıma zincirinin esansiyel bir kofaktörü, mikrozoom, mitokondri gibi çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranların bileşeni olan lipofilik bir antioksidandır(58).

Koenzim Q10 insan vücudunda en çok iç mitokondriyal membranda bulunur (18). Endojen koenzim Q10, insan dokularında ise özellikle enerji gereksinimi yüksek olan dokularda örneğin kalp (110 µg/g doku), karaciğer (60 µg/g doku) ve böbrekte (70 µg/g doku) en yüksek konsantrasyonda bulunur(6,20,21).

Koenzim Q10, insan metabolizmasında mitokondride solunum zincirinde elektron taşımada görevlidir. Aynı zamanda elektron transfer zincirinde yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görev yapan enzim sistemlerinin aktiviteleri için gereklidir(6, 9, 10, 14). Koenzim Q önemli bir antioksidandır ve bir diğer görevi de lipid peroksidasyonunda görev almasıdır(12). Diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında plazma konsantrasyonunun daha düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidandır(6, 9, 10, 16). Ayrıca koenzim Q10'un membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptosisin kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir(11, 13, 14).

Koenzim Q10 endojen ve eksojen olmak üzere iki kaynaktan bulunur(17). Eksojen koenzim Q10 ise diyetle dana eti, tavuk eti, alabalık, brokoli, soya fasulyesi gibi tüm hayvansal ve bitkisel gıdalardan sağlanmaktadır(6, 20, 21). Koenzim Q10'nin endojen sentezi ise insanlarda Asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin katkılarıyla kolesterol biyosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yolda sentezlenir (10).

Aynı zamanda Ko enzim Q 10 insan vücudunda endojen olarak da sentezlenmektedir. Bu yüzden Ko enzim Q 10 metabolizması ile ilgili çalışma yapmak da oldukça zordur(22).

Ko enzim Q 10 emilimi ince bağırsakta villuslarda gerçekleşir. Koenzim Q10 izoprenoid yan zincirine bağlı olarak oldukça lipofilik bir madde olması ve büyük moleküler kütlesi ile emilimi zayıf bir bileşiktir(8, 39, 40).

Koenzim Q10 vücudumuza aldığımız diğer yağlar ve yağda çözünen maddeler gibi bağırsak mukoza hücreleri ile alınır, şilomikronların parçası olarak lenf sistemi yolu ile kan dolaşımına taşınır. Karaciğer tarafından lipoprotein partiküllerine tekrar bağlanması için alınır ve özellikle çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein ile birleşir. Daha sonra dokulara geçer(41, 42).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında yapılmış olup, çalışmada kullanılan ratlar Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Biyokimyasal incelemeler 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Histopatolojik incelemeler ise 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu çalışma 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje ID: 804, Proje Kodu: TTU-2016-804).

Gruplar ve Cerrahi İşlem

Çalışmaya başlamadan önce Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları etik kurulundan onam sonrası (Proje ID: 804, Proje Kodu: TTU-2016-804) çalışma Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Örneklem büyüklüğü 0.9 power, 0.05 güven aralığında her bir grup için yeterli rat sayısı belirlendi. Denekler üç gruba ayrıldı. Çalışmamızda , 160-300 gr ağırlığında 28 adet erkek-dişi Wistar Albino rat kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar 3 gruba yaş ve kilo açısından rastlantısal olarak ayrılmışlardır; Grup A (n=7) yapışıklık oluşum modeli sonrası herhangi bir ajan kullanılmadan kapatılan grup, Grup B yapışıklık oluşum modeli sonrası intraperitoneal serum fizyolojik (SF) verilen grup (n=9); Grup C (n=12) yapışıklık oluşum modeli sonrası intraperitoneal Koenzim Q10 verilen gruptur.

Ratlar çalışma boyunca, tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgü ile kapalı olan, özel üretilmiş standart kafeslerde yaşatıldı. Her kafese en fazla beş rat konuldu. Kafesin tabanı daima kuru ağaç talaşı ile kaplıydı. Bu talaş iki günde bir kez değiştirildi. Denekler, küçük deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yem ile beslendiler. Her iki operasyondan yaklaşık 10-12 saat önce kafeslerin yem haznesindeki bütün yemler alınarak deneklerin preoperatif dönemde aç olmaları sağlandı.

Tüm ratlarda deneye hazırlık işlemleri aynı şekilde gerçekleştirildi. İntramusküler yolla 75 mg/kg Ketamin HCl ve 7 mg/kg Xylazin HCl enjekte edilerek anestezi sağlanarak, deneysel adezyon modeli oluşturmak amacıyla ameliyat masası olarak kullanılan yüzeyi üzerine sırt üstü yatırıldı. Dört ekstremitesi yara flasterleri ile bu yüzeye sabitlendi. Karın orta hattı tıraş edildi, kesilen tüyler alandan tamamen uzaklaştırıldıktan sonra povidon iyot solüsyonu (Betadine®) ile antisepsi sağlandı. 2 cm'lik vertikal orta hat insizyonu ile peritoneal kaviteye girildi. Çekum bulunarak karın dışına alındı. Kuru spanç sürtülerek çekum üzerinde serozal peteşi oluşturulduğu görüldü. Grup A'da işlem sonrası herhangi bir ajan uygulanmadan batın kapatıldı. İşlem sonrası Grup B'de karın içine 2,5 cc SF verildi, Grup C'de ise 6.6 mg/kg Koenzim Q10 verildi. Karın duvarı 2/0 ipek sütür ile 2 kat olarak kapatıldı. Anestezi etkisi geçtikten sonra ratlar tekrar kafeslere konulup yiyecek ve su verilmeye devam edildi. Hayvanlar canlılık, yara yeri infeksiyonu ve yara iyileşmesi için izlendi. Batın içi adezyonu görebilmek için postoperatif 7. gün tekrar operasyona alınan ratlarda median kesi ile periton boşluğuna girildi. Standardizasyon için deney gruplarının makroskopik adezyon skorlaması, deney gruplarının habersiz cerrah tarafından yapıldı. Her üç grupta oluşan adezyonlar öncelikle makroskopik olarak Evans skorlama sistemine göre değerlendirildi(5). Sonrasında mikroskopik olarak değerlendirmek için örnekler alındı. Evans skorlama sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir. İşlemler bittikten sonra tüm denekler postoperatif 7. günde 150 mg/kg Ketamin HCl dozu ile sakrifiye edildiler.

Adezyon derecesi	Adezyonun yapısı
0	Adezyon yok.
1	İnce avasküler, künt diseksiyonla kolayca açılır.
2	Sınırlı damarlanma künt ve keskin diseksiyon gerekir.
3	İyi damarlanmış, keskin diseksiyon gerekir.

Tablo 1: Makroskopik adezyon için Evans Skorum Sistemi

Serum Biyokimyasal İnceleme

Biyokimyasal inceleme için kan örneği intrakardiyak yoldan alındı. Kan örnekleri EDTA'lı antikoagülan içermeyen tüplere konuldu ve 4000 devirde 10 dakika santrifüje edildi. Ayrılan serum ve doku örnekleri polipropilen tüplere konuldu ve biyokimyasal analiz için -20°C'ye kadar soğutuldu. Serum örneklerinden CRP (C-Reaktif Protein) ve hidroksprolin düzeyi bakıldı. Dokudaki protein içeriği Lowry ve ark. tanımladığı metod ile belirlendi. CRP düzeyleri ise Immage 800 autoanalyzer (Beckman Coulter, CA, USA) ile nefelometrik yöntem ile belirlendi. Ratlarda bakılan hemotolojik parametreler ise (hemogloblin düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı) LH-780 analyzer (Beckman Coulter, Inc. CA, USA) ile analiz edildi.



Resim 1: Ratlardan intrakardiyak kan alımı

Doku -Serum Hidroksiprolin Düzeyi Biokimyasal inceleme

Doku ve serum hidroksiprolin düzeyleri Sigma- Aldrich (Cat. No: MAK008, Sigma- Aldrich) marka ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Alınan adhezif doku örnekleri laboratuvar ortamında örnekleri homojenizatör ile (Mixer Mill MM 400, Retsch, Haan, Germany), her 10 mg doku için 100µl distile su kullanılarak homojenize edildi. Elde edilen 100µl homojenat ve serum örneklerine 100µl 12N HCl eklendi ve 120°C de 3 saat boyunca inkübe edildi. Hidrolize numunelerden 10µl alındı ve 96 kuyucuklu düz tabanlı mikropalakaya aktararak kurumaya bırakıldı. Kuruyan her bir örneğe 100µl Kloramin T içeren oksidasyon tamponu ilave edilerek oda sıcaklığında 5 dakika boyunca inkübe edildi. Sonra her bir kuyucuğa/örneğe 100µl dimetilaminobenzaldehid (DMAB) eklenerek 90 dakika 60°C'de etüvde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası örnekler soğutuldu ve otomatik bir mikropalaka okuyucusu (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, USA).kullanılarak 560nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü.

Histopatolojik inceleme

Deneklerden elde edilen örnekler %10'luk formaldehitte tespit edildikten sonra parafin blok haline getirilerek 4 µm kesitler haline getirildi, rutin hematoksilin eozin ve histokimyasal olarak masson trikrom ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. İncelemede interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu değerlendirildi. Tablo 2'de incelemenin değerlendirilmesi özetlenmiştir.

	İnterstisyel fibrozis	İnflamasyon yoğunluğu
0	Yok	Normal
1	Minimal	Hafif
2	Orta	Orta
3	Yoğun	Yoğun

Tablo 2: Histopatolojik değerlendirme derecelendirmesi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmamızda Shapiro Wilk testi baz alınarak yapılan normalite testinde örneklerin normal dağılıp, dağılmadığı değerlendirilerek, Normal dağılım gösterenlerde ANOVA ve Post Hoc testler, normal dağılım göstermeyenlerde Non parametrik testlerden Mann Whitney U testi seçilerek ikili karşılaştırma yapıldı. Elde edilen değerler mean(ortalama) \pm standart sapma (ort. \pm SD) olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ 'in altındaki farklılıklar anlamlı olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Science 20.0) paket programından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ratlarda mortalite gelişmedi Postoperatif yara yeri infeksiyonu, yara ayrılması, hematoma gelişimi gibi komplikasyonlar gelişmedi. Ratların hiçbirinde intraabdominal enfeksiyon bulgusuna ya da başka herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

Makroskopik Adezyon Değerlendirmesi

Anesteziyi takiben median insizyonu ile relaparotomi ile karın içine girilerek intraperitoneal yapışıklıkların makroskopik değerlendirilmesi Evans modeline göre yapıldı(5). Grup A'da bir adet yapışıklık gözlenmediği denek varken, diğer ratlarda kendi kendine ayrılan yapışıklık mevcuttu. Grup B'de Evans modeline uygun olarak yapışıklık olmayan 3 rat, kendi kendine ayrılan yapışıklık olan 3 rat mevcuttu, 3 adet de çekme ile ayrılan veya ayırmak için disseksiyon gereken yapışıklık olan rat ise bulunmaktaydı. Grup C'de ise Toplam 4 ratta yapışıklık mevcuttu. 3 tanesinde kendi kendine ayrılan yapışıklık mevcut iken 1 tanesinde çekme ile ayrılan yapışıklık mevcuttu. Resim 2 ve 3'de örneklere yer verilmiştir(Resim 2 a-b, Resim 3 a-b-c).

Resim 2 a: Çekumun abrazyon öncesi batın dışına alınması.

b: Çekuma spanç ile abrazyonun oluşturulması.

Resim 3 a: İnce avasküler, küt disseksiyonla kolayca açılan adezyon örneği.

b: İyi damarlanmış, keskin disseksiyon gereken adezyon örneği.

c: İnce avasküler, küt disseksiyonla kolayca açılan adezyon örneği.



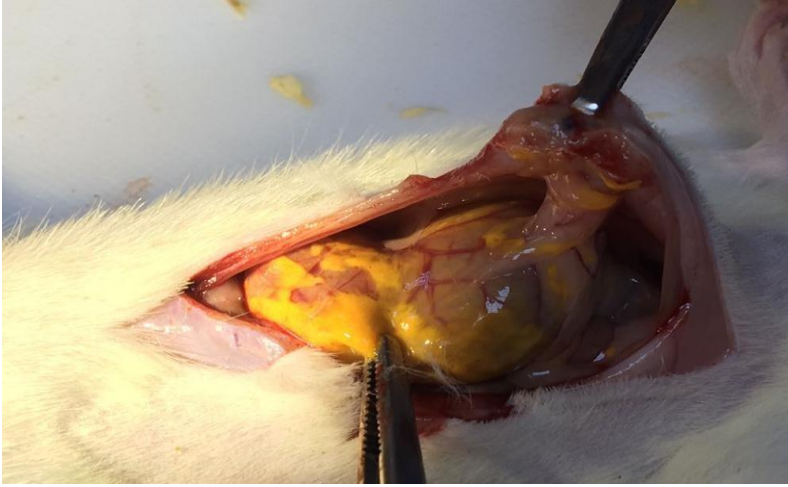
Resim 2 a: Çekumun abrazyon öncesi batın dışına alınması.



Resim 2 b: Çekuma spanç ile abrazyon oluşturulması.



Resim 3 a: Sınırlı damarlanma künt ve keskin diseksiyon gereken adezyon örneği.



Resim 3 b: İyi damarlanmış, keskin diseksiyon gereken adezyon örneği.



Resim 3 c: İnce avasküler, künt diseksiyonla kolayca açılan adezyon örneği.

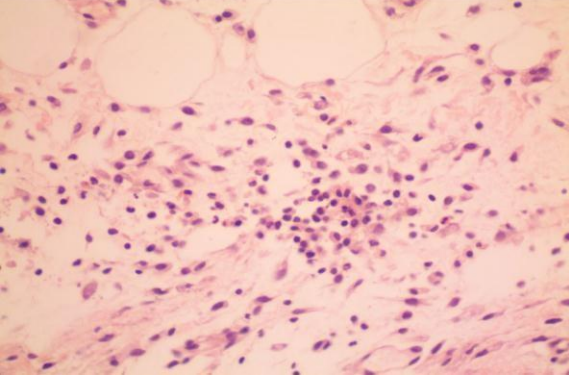
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm deneklere yapılan histopatolojik incelemede interstisyel fibrozis ve inflamatuvar hücre reaksiyonu değerlendirildi. Grup A için İnterstisyel fibrozis 2, Grup B de 2, Grup C de 2 olarak saptanmış olup yapılan istatisksel değerlendirilmede p değeri 0.336 olarak saptanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnflamasyon yoğunluğu değerlendirildiğinde ise; Grup A için 1, Grup B de 1, Grup C de 2 olarak saptanmış olup yapılan istatisksel değerlendirilmede p değeri 0.081 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır(Resim 4 a-b-c).

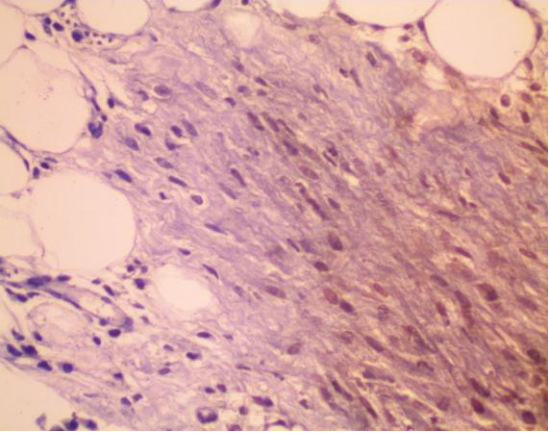
Resim 4-a: Fokal yağ nekrozu alanlarının eşlik ettiği orta derecede mikst inflamatuvar reaksiyon (H&E x 400)

-**b:** Masson trikrom ile adipöz dokuda orta derecede interstisyel fibrozis alanları (Histokimya x 400)

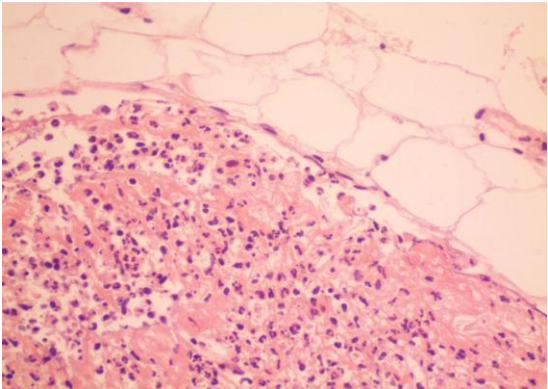
-**c:** Adipöz dokuda yoğun kronikleşen akut inflamatuvar reaksiyon (H&E x 400)



Resim 4 a: Fokal yağ nekrozu alanlarının eşlik ettiği orta derecede mikst inflamatuvar reaksiyon (H&E x 400)



Resim 4 b: Masson trikrom ile adipöz dokuda orta derecede interstisiyel fibrozis alanları (Histokimya x 400)



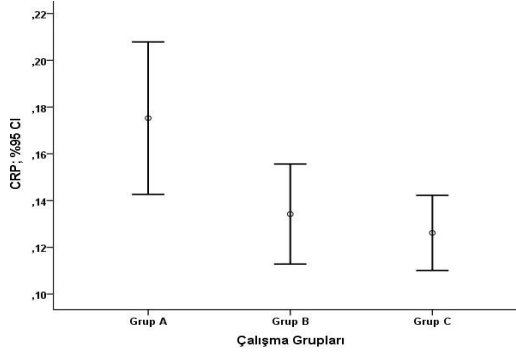
Resim 4 c: Adipöz dokuda yoğun kronikleşen akut inflamatuvar reaksiyon (H&E x 400)

CRP

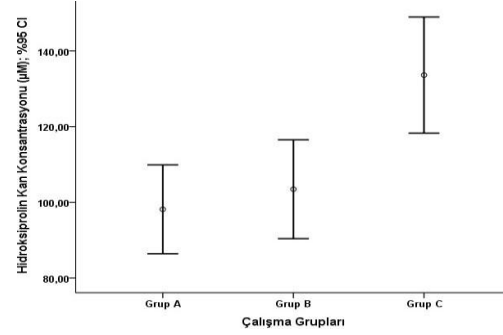
Günümüzde halen iyi tanımlanmış bir enfeksiyon göstergesi olan CRP'nin değerlendirilmesinde Grup A'nın CRP düzeyi 0.21; Grup B'nin 0.16 Grup C de 0.14 olarak saptanmış olup yapılan istatistiksel değerlendirmede p değeri 0.004 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır(Şekil 1).

SERUM HİDROKSİPROLİNİ

Serum hidroksiprolin düzeyi değerlendirildiğinde Grup A da 98.1, Grup B 103.2, Grup C de ise 133,6 olarak saptanmış olup yapılan istatistiksel değerlendirmede p değeri 0.001 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır(Şekil 2).



Şekil 1: CRP düzeyi



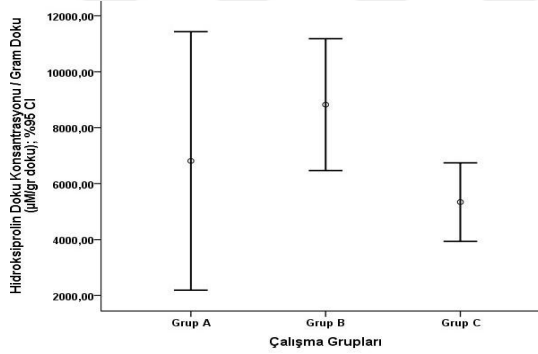
Şekil 2: Serum hidroksiprolini Düzeyi.

DOKU HİDROKSİPROLİN DÜZEYİ

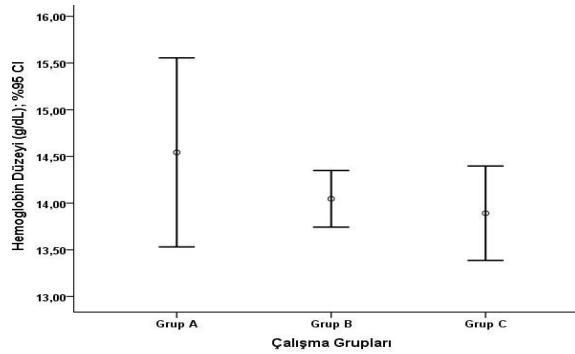
Doku hidroksiprolin düzeyi değerlendirildiğinde Grup A'da 347.9, Grup B 734.7, Grup C'de ise 430.3 olarak saptanmış olup yapılan istatistiksel değerlendirmede p değeri 0.017 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır(Şekil 3).

HEMOGLOBİN DÜZEYİ

Deneklerde hemoglobin düzeyi değerlendirildiğinde Grup A'da 14.5, Grup B 14, Grup C'de ise 13.9 olarak saptanmış olup yapılan istatistiksel değerlendirmede p değeri 0.230 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır(Şekil 4).



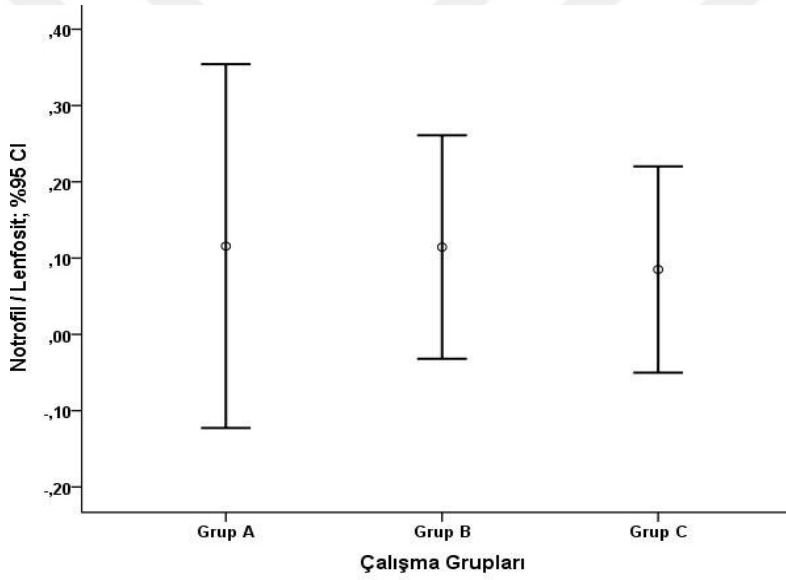
Şekil 3: Doku hidroksiprolin düzeyi



Şekil 4: Hemoglobin düzeyi

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI:

Nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildiğinde Grup'A da 0.02, Grup B 0.02, Grup C'de ise 0.02 olarak saptanmış olup yapılan istatistiksel değerlendirmede p değeri 0.438 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır(Şekil 5).



Şekil 5: Nötrofil/lenfosit oranı

TARTIŞMA

Çalışmamızın primer sonuçlarından biri Koenzim Q 10'in intraabdominal adezyon üzerine etkisinin makroskopik olarak Evans sistemine göre değerlendirilmesidir. Tüm gruptaki ratlara bakıldığında ayırmak için künt diseksiyon gerektirecek kadar ciddi yapışıklık olan bir adet rat mevcuttu. Bu sonucun çalışmanın 7 günde sonuçlanmasına ve intraabdominal ek cerrahi girişim yapılmamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Postoperatif adezyon modeli oluşturulan ve batin kapatılmadan önce batin içerisine serum fizyolojik verilen grupta yapışıklık olmayan, kendi kendine ayrılan yapışıklığı olan ve çekme ile ayrılan yapışıklığı olan deneklerin sayısı eşitti. Ko enzim Q10 verilen grupta ise sadece 2 denekte kendi kendine ayrılan adezyon saptanmış olup, bu gruptaki diğer deneklerde makroskopik olarak yapışıklık bulunmamaktaydı. Bu bulgular bize batin içerisine verilen Ko enzim Q10 derivativesinin postoperatif batin içi yapışıklığı azalttığını düşündürmüştür.

Postoperatif yapışıklıkların oluşumunda inflamasyon ana rol oynamaktadır. O yüzden biz de çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede ise tüm ratlarda inflamasyon yoğunluğu ve interstisyel fibrozis değerlendirdik. İnterstisyel fibrozis değerlendirildiğinde tüm grupta orta derecede interstisyel fibrozis saptandı. İnterisyel inflamasyon yoğunluğu değerlendirildiğinde ise postoperatif adezyon modeli oluşturulduktan sonra Ko enzim Q10 verilen grupta inflamasyon yoğunluğunun orta derecede olduğu, Serum fizyolojik verilen grupta ise inflamasyon yoğunluğunun daha hafif olduğunu gördük. Buradan çıkardığımız sonuç Ko enzim Q10 verilen grupta inflamasyon yoğunluğunun fazla olması ve bununla birlikte inflamasyon yoğunluğu ne kadar fazla ve hızlı olursa yani bu süreç ne kadar hızlı geçirilirse adezyonların öncüsü fibrin dokunun parçalanarak, kalıcı fibröz adezyon oluşumunun azalacağıdır(78,79).

Adezyon formasyonunun fizyopatolojisi temel olarak parietel ve visseral peritonun tamirine ve iyileşme dayanmaktadır. Sağlam peritonun herhangi bir etkenle karşılaşması sonucu (cerrahi, farmakolojik, ısı, yabancı cisim veya inflamatuvar süreç) gelişen hasarın, adezyon gelişimini başlattığı kabul görmektedir(80). Peritondaki özellikle mezoteliyal hücrelerin yüzeyinde gelişen hasar, bağ dokusunun peritondaki fizyolojik olarak bulunan seröz mayii ile temasına neden olarak bu sınıfta özellikle lökotrien B4 (LTB4) ve prostaglandin E2'nin(PGE2) artmasına ve plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) azalmasına neden olmaktadır(81). Lökotrien B4 ve PGE2 gibi sitokinlerdeki artış, adezyon gelişimini uyarmakta, PAA aktivitesindeki düşüş de fibrin yıkımını azaltarak adezyonların oluşmasına katkı sağlamaktadır(80,82). Peritondaki hasar tromboplastin (doku faktörü) düzeyinde artışa neden olmakta böylece koagülasyon yolacağını aktive ederek fibrin oluşmasına neden olmaktadır(82,83).

İnflamatur süreci değerlendirmede serum CRP düzeyi, sistemik inflamasyon sırasında yükselen, hassas, etkin ve çok sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerden biridir(84). İnfeksiyöz hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, artrit ve birçok kanserde arttığı bilinmektedir(84,85). Çalışmamızda CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Koenzim Q10 uygulanan grupta düşük olarak saptanmış olup, sonuç olarak Ko enzim Q 10'in mevcut inflamasyonu azaltarak, antiadezif sürece katkıda bulunduğu saptanmıştır. Literatürde Nötrofil/lenfosit oranının da CRP gibi enfeksiyon ve inflamasyon derecesini belirlemede önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir(86). Bizim sonuçlarımızda bu belirteç açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup, bu da erken postoperatif dönemde ve adezyon değerlendirmede bu oranın etkin bir gösterge olamayacağını düşündürmüştür. Bu konuda postoperatif uzun dönemde ki adezif süreç için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yara iyileşmesinin literatürde tanımlanmış etkin sonucu, yara gerilim gücü olup, bunun sağlıklı dokuyla benzer düzeye gelmesi en temel faktördür. Öncelikle

bu süreçteki etkin hücrelerden özellikle epiteli, fibroblastlar, serumdaki kaskadlar sonucu oluşan fibrin, bu gerilim gücüne en önemli katkıyı sağlar ve daha sonraki dönemde oluşan Tip 1 kollajen üretimi ve bağların oluşması bu sürecin temelini oluşturur(87,88,89). Yara geriliminin oluşmasında en önemli faktörlerden biri kollajenin yapısında bulunan hidroksiprolin aminoasitidir ve kollajenin yaklaşık %15'ini oluşturur(88,89). Dokudaki kollajen miktarı genel olarak hidroksiprolin miktarının ölçümü ile saptanır(87,88). Çalışmamızda tüm gruplardaki ratların kan ve doku hidroksiprolin düzeylerini değerlendirildi. Postoperatif adezyon oluşumu sonrası batin içi Koenzim Q10 verilen gruptaki ratların doku hidroksiprolin düzeyi postoperatif adezyon oluşumu sonrası batin içi SF verilen gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Bu da bize Koenzim Q10'in yara iyileşmesini hızlandırarak dokudaki kollajen miktarını azalttığı ve antiadeziv sürece olumlu katkısı olduğunu göstermektedir(90,91).

Sonuç olarak Koenzim Q 10'in erken dönemdeki antiadeziv etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; erken postoperatif dönemde Ko enzim Q 10'in postoperatif adezyonları etkin bir şekilde azalttığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bulbulla N, İlhan YS. Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? *J Surg Res* 2005;125:94-7
2. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *British Journal of Surgery* 2011; 98: 1503– 1516.
3. Broek RP, Stommel MW, Strik C, van Laarhoven CJ, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 48-59.
4. Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999; 13: 10-3.
5. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesionformation. *Am J Surg* 1963;106:892-7.
6. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981;29:201-2.
7. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, Ferguson JA. Surface active materialinperitoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial* 1985;5:109.
8. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976;20:15
9. DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention

barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-688.

10. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50: 10-16. obstruction. *Am. J.Surg.* 1987,154:283-7

11. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg* 2007; 50: 291- 300.

12. DiZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 10-6

13. Montz FJ, Holschneider CH, Solh S, Schuricht LC, Monk BJ. Small bowel obstruction following radical hysterectomy: risk factors, incidence, and operative findings. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 114-20.

14. González-Quintero VH, Cruz-Pachano FE. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 38-45.

15. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg* 2011; 9: 589-94.

16. Thompson JN, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Vipond MN. Peritoneal fibrinolysis and its role in adhesion formation. In: Treutner KH, Schumpelick V (eds). *Peritoneal Adhesions*. 1st ed. Berlin: Springer; 1997. p. 138-45.

17. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4545-53.

18. Diamond MP, El-Hammady E, Wang R, Kruger M, Saed G. Regulation of expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions.

Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 926-34.

19. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. J Gastrointest Surg 2012; 16: 1256-74.

20. Sikirica V, Bapat B, Candrilli SD, Davis KL, Wilson M, Johns A. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US. BMC Surg 2011; 11: 13.

21. Akyol C, Sozener U, Ozgun A, Karabork A, Kuzu I, Cakmak A, et al. Comparison between the intraoperative use of polyvinyl chloride cover and surgical compresses for preventing postoperative adhesions. Eur Surg Res 2013; 50: 44-55.

22. Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. Surg Endosc 1999; 13: 10-3.

23. Trew G. Postoperative adhesions and their prevention. Rev Gynaecol Perinat Pract 2006;6(1-2):47-56.

24. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. J Reprod Med 1987;32(1):17-20.

25. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: Experimental model. ANZ J Surg 2005; 75(5): 322-5

26. Jewett TC, Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB. Effects of fibrinolytic enzymes on experimentally induced peritoneal adhesions. Surgery 1965;57:280-4.

27. Rivkind AI, Lieberman N, Durst AL. Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. *Eur Surg Res* 1985;17:254-8.
28. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973; 125: 80-8
29. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery*. 1962;52:250-8.
30. Krahenbühl L, Schafer M, Kuzinkovas V et. al. Experimental study of adhesion formation in open and laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 1998; 85: 826- 830
31. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
32. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, et al. Dose dependency and woundhealing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1993;165:229-32.
33. Falk K, Björquist P, Strömquist M, Holmdahl L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1. *Br J Surg* 2001;88:286-9.
34. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1396-1043
35. Ezberci F, Bulbuloglu E, Ciragil P, Gul M, Belge Kurutas E, Bozkurt S, Kale T. Intraperitoneal Tenoxicam to Prevent Abdominal Adhesion Formation in a Rat Peritonitis Model. *Surgery Today* 2006; 36: 361-366
36. Hemmat Maghsoudi, Behnam Askary. The effect of piroxicam on the formation

of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. Saudi J Gastroenterol. 2008; 14(4): 198–201.

37. Diamond MP, Wexner SD, DiZereg GS, Korell M, Zmora O, Van Goor H, Kamar M. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference. Surg Innov 2010; 17: 183-188

38. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, et al. Reduction of primary posttraumatic adhesion formation with the prostacyclin analog iloprost in a rodent model. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1817-20.

39. Nikeghbalian S, Atefi S, Kazemi K, Roshan N, Tanideh N, Jalaeian H. Effect of oral D-penicillamine vs. colchicine on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. Fertility and Sterility 2007; 88:1187-1189

40. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. Am J Surg 1993;165:127-30.

41. Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, et al. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. Can J Surg 2000;43:43-7.

42. Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. Am J Surg. 1998;175:137- 41.

43. Ergin İ, Demirel MA. Kedi ve Köpeklerde Abdominal Cerrahi ve Jinekolojik Operasyonlar Sonrası İntra-Abdominal Adezyon Oluşumu ve Medikal Olarak Önlenmesi. Erciyes üniv vet fak derg 14(1), 61-72, 2017

44. Itoa T, Yea Y, Highleya CB , Bellasa E, Kohane DS. Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions. Biomaterials.

2007; 28 :3418–3426

45. Chris I. W. Lauder, M.R.C.S.(Ed), Giuseppe Garcea, M.D., Andrew Strickland, F.R.C.S., and Guy J. Maddern. Use of a Modified ChitosaneDextran Gel to Prevent Peritoneal Adhesions in a Rat Model. *Journal of Surgical Research*. 2011; 171: 877-882.

46. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 1980;115:776-80.

47. Adibelli MA, Ozcan AH, Kismet K, Erel S, Kilicoglu B, Gollu A, Akkus MA. Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intraabdominal adhesions? *Acta Chirurgica Belgica*. 2006; 106(5):578-580.

49. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau J, et al. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril* 1997;67:553-8.

50. Zhou J, Liwski RS, Elson C, Lee TDG. Reduction in postsurgical adhesion formation after cardiac surgery in a rabbit model using N,O-carboxymethyl chitosan to block cell adherence. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008; vol 135: 777-783.

51. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, et al. Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg* 1998;227:575-82.

52. Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taşkıran D, et al. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999;31:465-70.

53. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, et al. Expanded

polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. Fertil Steril 1995;63:1021-6.

54. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed [TC7]) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane). Fertil Steril 1992;57:202-8.

55. Çoşkun İ, İrfanoğlu ME. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC)'un etkisi. Ulusal Cerrahi Dergisi 1992;8:93-6.

56. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G: Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. Hum Reprod Update, 13, 379394, 2007.

57. Medina M, Paddock HN, Connolly RJ, et. al. Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. J Invest Surg 1995; 8: 179- 186.

58. Gürkan SA, DüNDAR BO. Koenzim Q10, Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm, Ankara, 2005; 34 (2) 129 – 154.

59. E. Altekin, “HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Plazma Ubikinon, ATP Düzeyi ve Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkilerinin İncelenmesi”, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İnciraltı İzmir, 1999; 76s,

60. R. Stocker, “Coenzyme Q10” Reviewed, Linus Pauling Institute Micronutrient Research for Optimum Health, <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/coq10/>, (Erişim tarihi: 5 Eylül 2009), .

61. P. Mattila, J. Kumpulainen, “Coenzyme Q9 and Q10: contents in foods and

dietary intake”, *Journal of Food Composition and Analysis*, 2001;14, 409–417.

62. V.E. Kagan, P.T. Quinn, “Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease”, CRC Press, United States of America, 2001; 390p.

63. H.N. Bhagavan, R.K. Chopra, N.E. Craft, C. Chitchumroonchokchai, M.L. Failla, “Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model”, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007; 333 : 112– 117.

64. K. Overvad, B. Diamant, L. Holm, G. Hülmer, S.A. Mortensen, S. Stender, “Review Coenzyme Q10 in health and disease”, *European Journal of Clinical Nutrition*, 1999; 53, 764-770.

65. F. L. Crane, “Biochemical functions of coenzyme Q10”, *Journal of the American College of Nutrition*, 2001; 20, 591– 598.

66. M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner, “Metabolism and function of coenzyme Q”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Biomembranes*; 2004; 1660(1-2): 171-199.

67. J. Ruiz-Jiménez, F. Priego-Capote, J.M. Mata-Granados, J.M., Quesada, M.D. Luque de Castro, “Determination of the ubiquinol-10 and ubiquinone-10 (coenzyme Q10) in human serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry to evaluate the oxidative stress”, *Journal of Chromatography A*, 2007; 1175 : 242–248.

68. G. Kavas, N. Çelikel, Ö. Kınık, “Önemli bir antioksidan: koenzim Q 10 (KoQ10)”, *Dünya Gıda*, 2006; Yıl:11 Sayı: 6.

69. D. Kayapınar, “Akut Koroner Sendromlu Olgularda Koenzim Q10 Düzeyleri”, *Biyokimya (Eczacılık) Programı Yüksek Lisans Tezi*, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir,2002; 61s.

70. J.H. Oudshoorn, A.L.Y. Lecluse, R. Berg, W.H.J. Vaes, J. Laag, R.H.J. Houwen, "Decreased Coenzyme Q10 concentration in plasma of children with cystic fibrosis", *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*, 2006; 43(5):646-50.
71. V.E. Kagan, P.T. Quinn, "Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease", CRC Press, United States of America, 2001; 390p.
72. Parkhideh, Daryoush, "Methods and compositions that enhance bioavailability of coenzyme-Q10", United States Patent, 2001; 7,438,903, Parkhideh, October 21.
73. S. Xia, S. Xu, X. Zhang, "Optimization in the preparation of coenzyme Q10 nanoliposomes", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006; 54, 6358–6366.
74. C. Schulz, U.C. Obermüller-Jevic, O. Hasselwander, J. Bernhardt, H.K. Biesalski, "Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu™ Q10)", *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2006; 57(7/8): 546-555.
75. J. Žmitek, K. Žmitek, I. Pravst, "Improving the bioavailability of coenzyme Q10 From theory to practice", *AgroFOOD industry hi-tech*, 2008; vol 19.
76. P. Mason, "Potential uses for coenzyme Q10", *The Pharmaceutical Journal*, 2005; vol 275, 24, 379-382.
77. El NS, Ercan P, Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı, *TÜBAV Bilim Derg*, 2010; Cilt:3, Sayı:2, Sayfa:192-200.
78. Buckman RF, Woods M, Sargent L. A unifying Pathogenetic Mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1996;20:1-5.

79. Buckman RJ, Buckman P, Hufnagel H. A physiologic basis for the adhesion free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1996;21:67-76.
80. Gomel V, Urman B, Gürgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41:35-41.
81. Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107-121.
82. G, Grobety J, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions: a study of mechanism. *Am J Pathol* 1971;65:117-48.
84. Coventry BJ, Ashdown ML, Quinn MA, Markovic SN, Yatomi- Clarke SL, Robinson AP. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J Transl Med.* 2009; 7: 102.
85. Lee S, Choe JW, Kim HK, Sung J. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cancer. *J Epidemiol* 2011; 21(3): 161-8
86. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(2): 202–8
87. Engin A: Yara iyileşmesi. In: Sayek İ, ed: Temel Cerrahi, 1991: 185-196.
88. Ghosh K, Clark RA. Principles of tissue engineering. Editör: Lanza R, Langer R and Vacanti J. *Wound Repair. II. Basic biology of wound repair*, Elsevier Academic Press, 2007; 3rd Edition, 1149-1161.
89. Sen CK, Roy S. Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780:1348-61.

90. Arch Pharm Res.2009 Jun;32(6):907-13. doi: 10.1007/s12272-009-1613-3.
Epub 2009 Jun 26.Effect ofcoenzyme Q10on cutaneous healing in skin-incised mice.

91. Sci Rep. 2016 Feb 2;6:20084. doi: 10.1038/srep20084. Z.Mao, JH Wu, T Dong, MX Wu. Additive enhancement of wound healing in diabetic mice by low level light and topical CoQ10.

