

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA SİSTEMİK RAPAMİSİN
UYGULAMASININ POSTOPERATİF
PERİTONEAL ADEZYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Ali Cem Gümüşgerdanlı

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA SİSTEMİK RAPAMİSİN
UYGULAMASININ POSTOPERATİF
PERİTONEAL ADEZYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ali Cem GÜMÜŞGERDANLI

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Seymen BORA

ÖNSÖZ

Hekimlik sanatını öğrenirken birikim ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım başta Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Prof.Dr.İbrahim Astarıcıoğlu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr.Ömer Harmancıoğlu, Prof.Dr.Mehmet Füzün, Prof.Dr.Hüseyin Gülay, Prof.Dr. Seymen Bora, Prof.Dr.Serdar Saydam, Prof.Dr.Cem Terzi, Prof.Dr.Sedat Karademir, Prof.Dr.Mehmet Ali Koçdor, Prof.Dr.Hüseyin Astarıcıoğlu, Yrd.Doç.Dr. Tarkan Ünek, Doç.Dr.Koray Atila, Yrd.Doç.Dr.Ali Sevinç, Yrd.Doç. Dr.A.Emre Canda, Yrd.Doç.Dr.Mücahit Özbilgin ,Uzm Dr Baki Aydođan ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr.Ali Cem Gümüşgerdanlı

Haziran 2011

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR VE ŞEKİLLER.....	II
GRAFİKLER.....	II
RESİMLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
ÖZET.....	IV
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
İntraabdominal adezyon oluşumu.....	4
Peritoneal adezyonların engellenmesi.....	14
Rapamisin.....	16
Klinik önem ve medikolegal sonuçlar.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
Deneysel Çalışma Modeli.....	22
İstatistik yöntemler.....	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	30
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR.....	34

TABLÖLAR

Tablo 1	23
Tablo 2	24
Tablo 3	25

ŒEKİLLER

Œekil 1	6
Œekil 2	7
Œekil 3	8
Œekil 4	11
Œekil 5	17

GRAFİKLER

Grafik 1	26
Grafik 2	26
Grafik 3	27
Grafik 4	28
Grafik 5	28

RESİMLER

Resim 1	26
Resim 2	27
Resim 3	28
Resim 4	28

KISALTMALAR

°C	Derece Celcius
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ECM	extracellular matrix(ekstrasellüler matriks)
FDP	fibrin degrading products(fibrin yıkım ürünleri)
FGF	fibroblast growth factor(fibroblast büyüme faktörü)
g	gram
IFN γ	İnterferon γ
IL	Interleukin(İnterlökin)
MCP-1	Monocyte Chemotatic Protein-1 (Monosit kemotaktik protein-1)
mg	miligram
MMP	matriks metalloproteniazları
mRNA	messenger ribonucleic acid
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PMN	Polimorfonükleer nötrofil
PTFE	Polytetrafluoroethylene(Politetrafluoroetilen)
RAPA	Rapamycin(Rapamisin)
TGF	Transforming Growth Factor(Transforme edici büyüme faktörü)
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinase(metalloproteinaz doku inhibitörü)
TOR	Target of Rapamycin(Rapamisin hedefi)
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
tPA	tissue Plasminogen Activator (Doku Plazminojen Aktivatörü)
®	registered trademark(tescilli marka)
VEGF	Vascular endotelial growth factor

ÖZET:

Ratlarda Sistemik Rapamisin Uygulamasının Postoperatif Peritoneal Adezyonlar Üzerine Etkisi

Cem Gümüşgerdanlı *M.D.*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İnciraltı, İzmir – Türkiye

Tel: 0232 4122901

GSM: 0505 8879105

e-mail: alicemgumus@gmail.com

Amaç: Batın cerrahisi sonrası oluşan intraabdominal adezyonlar abdominal cerrahinin sık görülen problemidir ve ciddi komplikasyonlara yol açar. Bu ciddi komplikasyonlar da morbidite artışına ve ciddi ekonomik kayba neden olur. Peitoneal adezyonlar infertilite, kronik pelvik ağrı veya bağırsak obstrüksiyonu şeklinde karşımıza çıkar. Postoperatif adezyonlar batına tekrar giriş zamanını uzatarak re-operatif cerrahi prosedürlerin uygulanmasında ciddi problemlere ve tedavinin aksamasına yol açar. Operasyon sırasında abdominal kavitenin eksposurunu bozar ve istenmeyen enterotomilere neden olur. İntraabdominal adezyonlar aynı zamanda sağlık harcamalarını arttırır. Biz bu çalışmada rapamisin'in postoperatif peritoneal adezyonlar üzerine sistemik etkisinin tanımlanmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ortalama 250-300g ağırlığında, dişi, Wistar-albino ratlar kullanıldı. Her biri yedi rat içeren sistemik rapamisin ve kontrol grupları oluşturuldu. Sistemik rapamisin grubuna adezyon modeli uygulamadan 3 gün önceden itibaren günlük 1 mg/kg oral gavaj ile rapamisin verildi. Tüm ratlarda peritoneal adezyon modeli oluşturuldu. Postoperatif 7.günde re-eksplere edilen ratlar çalışma yapısından habersiz bir cerrah tarafından makroskopik adezyon skorlaması ile değerlendirildi. Oral rapamisin verilen ratlardan kan düzeyini görmek için venöz örnekleme yapıldı. Adezyon gelişen ratlarda bantla birlikte etkilenen organlarda çıkarılırken, gelişmeyenlerde ise çekum anterior duvarı ile parietal periton cilt hariç tüm katları içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksize edildi ve ratlar sakrifiye edildi. İstatistiksel analizde Mann whitney u testi kullanıldı.

Bulgular:Yapılan değerlendirmeler sonunda makroskopik değerlendirme skorları için iki grup arasında(sistemik rapamisin, kontrol) makroskopik adezyon skorları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.035$). Histopatolojik skor açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.790$). Sistemik rapamisin verilen deneklerde kan düzeyi ile makroskopik ve histopatolojik adezyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ($p=0.449,p=0.618$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda rat modelinde sistemik rapamisin uygulanmasının postoperatif intraabdominal adezyonları önlemede etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Postoperatif intraabdominal adezyon,sistemik rapamisin

SHORT HEAD AND SUMMARY

Effects of Systemic Rapamycin Administration on Postoperative Peritoneal adhesions in Rats

Cem Gümüşgerdanlı M.D.

Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Surgery,

İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

Phone: 0232 4122901

Mobile: 0505 8779105

e-mail: alicemgumus@gmail.com

Purpose: The formation of postoperative adhesions is a common problem in abdominal surgery that may lead to serious complications that resulting in considerable morbidity and economic loss. The consequences of intra abdominal adhesions after laparotomy include small bowel obstruction, infertility, and chronic pelvic pain. Postoperative adhesions also create significant problems in re-operative surgical procedures because lengthen the time to re-enter to the abdomen. It limit the exposure of portions of the abdominal cavity and increase the risk for inadvertent enterotomies. Adhesions increase medical costs when these patients require medical or surgical treatments. In this study we investigated the effect of rapamycin on abdominal adhesions.

Material and Method: In our study we used male albino-Wistar rats weighing between 300-350g. Two groups, each containing seven rats for systemic rapamycin, and control groups have been constituted. 3 days before of wounding rats were treated with 1 mg/kg/day sirolimus . A peritoneal adhesion model created on each rat. On postoperative 7. day all rats were surgically explored and evaluated with a macroscopic adhesion scoring system by a surgeon who is blinded to the study. We take the blood samples for counting the blood sirolimus level. In rats which developed adhesions, peritoneal bands excised with affected organs, and in rats with no adhesion, ceecal anterior wall and parietal periton with whole abdominal wall including all layers of except from skin excised for pathologic evaluation. Stastical analysis was performed using Mann Whitney u test.

Results: After macroscopic evaluation scores assessed, there were statistically significant difference between two groups (systemic rapamycin and control) ($p=0.035$). After histopatologic exam there were no statistically significant difference between systemic rapamycin groups and control ($p=0.790$). Also in systemic rapamicin group there where no statistically significant differences in macroscopic and histopathologic adhesion scores with the blood sirolimus levels. ($p=0.449, p=0,618$)

Conclusion: This study showed that systemic rapamycin administration may prevent the formation of postoperative intraabdominal adhesions.

Key Words: Postoperative intraabdominal adhesion, systemic rapamycin

GİRİŞ VE AMAC

Intrabdominal yapışıklıklar abdominal operasyonlardan sonra visseral ve parietel peritonun hasarlanması sonucu yara iyileşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar.(1) Doku travması, kanama ve enfeksiyon batin içi yapışıklık oluşumunda etkili rol oynayan faktörlerdir.(1) Batın içi adezyonlar ince bağırsak obstrüksiyonu, infertilite gibi bir çok klinik probleme, morbiditeye neden olurlar.(1) Batıniçi yapışıklıkları önlemek için birçok çalışma yapılmış ve uygulamalarının zor oluşu ve etkilerinin sınırlı olması nedeniyle etkili bir tedavi bulunamamıştır.(1) Abdominal yapışıklığı önlemek için sentetik materyaller, antiinflamatuvar , antimitotik, fibrinolitik ve antikoagulan ajanlar denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmış fakat kliniğe yansıyan rutin kullanıma giren bir ürün bulunamamıştır(1)

Parietal ve visseral periton vücuttaki en büyük seröz membrandır.(1) Yüzey alanı yaklaşık olarak derinin yüzey alanı ile eşittir(1). Periton bağ doku ve mezotelyumdan oluşur. Bağ dokusu veya sub-mezotelyal tabaka glikoproteinler, glikozaminoglikanlar, kollejen fibrillerinden, fibroblast, makrofaj ve mast hücrelerinden ve yağ dokusundan oluşur. Sub-serozal aralıkta vasküler yapılar, lenfatikler ve sinir lifleri bulunur. Parietal peritonda bulunan sinirlerde thermo, kemo ve mekano reseptörler vardır.(1) Visseral peritondaki, reseptörler gerilimine karşı daha duyarlıdır.(1) Peritonun fonksiyonel yüzeyi mezotelyal hücrelerden köken alan mikroviluslar sayesinde artar. Aynı zamanda visseral ve parietal periton yüzeyinde bulunan surfaktan yapışıklık oluşumunu engelleyici bir rol oynar.(1) Mesotelyal ve sub-mezotelyal katmanlardaki hücreler inflamatuvar prosese bağlı olarak değişkenlik gösterirler ve mesotel hücreleri adezyon moleküllerini, kemotaktik sitokinleri, interlökinleri(TNF α , TGF β) salgırlar.(1,2) Mesotelyal hücreler, plasminojen aktivator(PA) ve plasminojen aktivator inhibitör(PAI) sentezlerler ve fibrinolitik prosede önemli rol oynarlar.(1,2,3) Mezotelyal ve sub-mezotelyal hücreler aynı zamanda proteaz ve proteaz inhibitörlerini (metalloproteaz) de üretirler. Bu inhibitör maddeler plasmin/plasmin inhibitör balansında, fibrinolizisde ve ekstraselüler matriksin remodellinginde önemli rol oynayan enzimlerdir.(1) Prostoglandinler ve vaskuler endotelyal growth faktör (VEGF) hipoksiye sekonder ortaya çıkan ve lokal anjiogenezisde rol oynayan ajanlardır ve intraabdominal adezyon oluşumunda etkin rol oynarlar. (3)

Peritoneal kavite içerisinde yaklaşık olarak 10 cc kadar seröz eksuda vasıflı sıvı bulunur. Bu sıvıda plasma proteinleri (kan plasma konsantrasyonunun %50 si kadar), sitokinler, kemokin benzeri interlökinler, interferon gama, TNF alfa, TGF beta, VEGF bulunur. Hücreler olarak makrofajlar, mesotelyal hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler bulunur. Bu hücreler cerrahi sonrası yapışıklıklarda anahtar rol oynarlar.(1,3)

Cerrahi bir işlemden veya inflamatuvar hadiseden sonraki 7 gün içerisinde mezotelyal hücrelerden rejenerasyon başlar.(1) Visseral peritondaki rejenerasyon parietel peritondan 1 gün önce başlar.(1) Peritondaki yaralanmadan sonra bölgeye ilk olarak polimorfonükleer nötrofil hücreler göç eder , ardından 2 gün sonra monositlerden makrofaja dönüşmüş hücreler görülmeye başlar. 4 ve 7. günler arasında da mesotelyal hücreler yaralanma yerinde görülmeye başlar. (1,3) Peritoneal yüzeydeki yaralanma sonra oluşan inflamatuvar süreç ,doku kan akışını azaltır ve anjiogenezis oluşumunu artırır. Bu aşamada inaktif olan fibrinojen aktif fibrin matriks jele dönüşür.(1) Fibrin jel matriks lökosit , eritrosit, trombosit, endotel, epitelyum, mast hücreleri ve debris içerir. Rat modellerinde postoperatif en belirgin hücre artışı mast hücrelerinde izlenmiştir .(4) Bu fibrin matriks jel yaralanmış paritoneal serozaları birbirine bağlar. Bu oluşan fibrini, serin proteaz inhibitörü olan plasmin parçalar.(1,2) Plasmin aktif PA tarafından plasminojenden sentezlenir ve fibrinolizisin düzenleyici basamağıdır.(1) Cerrahi travma sonrası oluşan yapışıklıkların plasminojen-fibrin etkileşmesi soncu ortaya çıktığı düşünülmektedir.(1)

PAI aktivitesinin azalması fibrin matriks oluşumunu artırır ve adezyon oluşumunu hızlandırır. (1,2) Bu iki enzim fibrinolizisin kontrol basamağıdır.(1,2,3) Cerrahi yapışıklıklarının nedeni tam olarak ortaya koyulamamıştır fakat inflamatuvar sürecin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. (1) Genetik olarak PAI enzim fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hücre adezyonunun arttığı görülmüştür.(1) Geçirilmiş major, minör batın cerrahisi, zamana ve doza bağlı olarak RT uygulanması, CO2 laser koter, elektrokoter, batında yabancı cisim bulunması, (kan,safra) gibi nedenler intraabdominal yapışıklıklığa zemin hazırlamaktadır.(1)

Postoperatif peritoneal adezyonlar için tanımlanmış bir tedavi yoktur. Bugüne dek streptokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörleri (alteplase), antioksidantlar (vitamin E), nörokinin-1 reseptör antagonisti aprepitant (Emend,Merck), mekanik bariyerler (sodyum hyaluronat + fosfat tamponlu salin (Sepracoat, Genzyme, USA), oksidize rejener seluloz (Interceed, Johnson &Johnson, Canada), Sodyum hyaluronat + karboksimetilseluloz bazlı bioemilebilir membran (Seprafilm, Genzyme, USA), Poli(lactide-co-glycolide) bazlı membranlar, Kollagen folyo + polypropylene mesh (TissuFoil E,Baxter, Germany), Intergel (Ethicon, Inc.),nörokinin 1 reseptör blokörü, Icodextrin solusyonu (M.L. Laboratories, Plc, Leicester, UK) gibi önlemler önerilmiştir(1,3).

Rapamicin (mTOR inhibitörü) ; Streptomyces hygroscopicus bakterisinden üretilen karbosiklik bir lakton-laktam makrolid grubu bir antibiyotiktir. Antifungal, antitümoral,

kardiyovasküler sistem koruyucu ve immünsüpresandır. (5) mTOR ; 289 kd büyüklüğünde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) bağımlı bir kinazdır ve bütün ökaryotik hücrelerde bulunur. mTOR un hücre içi görevi ; intraselüler protein sentezi , hücre büyümesi, ve metabolizmanın düzenlenmesidir. (5) Sirolimus antijen ve sitokin uyarılmasına cevap olarak oluşan T-lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını önler.(5) Sirolimus ayrıca antikör oluşumunu da engeller. Sirolimus immüno-supresif kompleks oluşturmak üzere hücrelerde immunofilin, FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanır. (5) Sirolimus:FKBP-12 kompleksinin kalsinörin aktivitesi üzerine hiç bir etkisi yoktur. Bu kompleks memelilerde düzenleyici bir kinaz olan “Target of Rapamisin” (TOR)’a bağlanarak aktif hale gelmesini önler. TOR’un aktif hale gelmesinin önlenmesi ile hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçmesi önlenerek sitokine bağlı T-hücre çoğalması baskılanır. (5) Dosa bağlı olarak rapamisin ; vasküler düz kaslarda migrasyon ve proliferasyonu önlediği ve restenozu engellediği için 2003 ten beri vasküler stent olarak rutin olarak kullanılmaktadır.(5,6)

Oral solüsyon uygulamasını takiben sirolimus süratle absorbe edilir ve tek doz uygulanmış sağlıklı gönüllülerde 1 saat, tekrarlanan dozlar almış sabit renal allografta sahip hastalarda 2 saat içinde doruk konsantrasyon düzeylerine ulaşır. Siklosporin ile birlikte verilen sirolimusun sistemik yararlanımı yaklaşık % 14’dür. Tekrarlanan uygulamalardan sonra sirolimusun ortalama kan konsantrasyonu yaklaşık 3 kat artar. Tekrarlanan dozlardan sonra terminal yarı ömrü 62 ± 16 saattir. Buna karşılık, etkinlik yarı ömrü daha kısa olup, ortalama sabit konsantrasyonları 5 -7 gün sonra oluşur. (5,6)

Rapamicin obezite,diabetes mellitus ,kanser(renal cell ca), kardiyovasküler hastalıklarda, organ transplantasyonundan sonra immünsüpresan olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır (5). Periferik vasküler stentin rapamicin ile kaplanması neointimal hiperplazi oluşumunu engeller. Venöz greftlerde topikal uygulandığında intimal hiperplaziyi önler ve büyüme faktörlerinin aracılık ettiği hücre proliferasyonunu engeller. Ratlarda politetrafluoroetilen (PTFE) greft yerleştirilmesinden sonra perigraft adezyonları azalttığı gösterilmiştir (7). Rapamicinin immünsüpresan,antiproliferatif ve vasküler düz kaslardaki proliferasyonu engellediğinden intrabdominal adezyonların önlenmesi yönünde olumlu katkısı olacağını düşünüyoruz.

GENEL BİLGİLER

İntraabdominal adezyon oluşumu

Abdominal ve pelvik adezyonlar peritoneal yüzey defektlerinin skar formasyonu ile iyileşmesi sırasında peritoneal ve pelvik kavite yüzeyleri arasında oluşan patolojik yapıdaki bağlardır. Bu bağlar, ince bir konnektif doku bandından, yoğun kanlanan kalın ve fibröz bir brit veya iki organ yüzeyi arasında direkt bağlantıya kadar olan çeşitlilikte olabilirler. Tipik olarak adezyonlar, yaralanan periton yüzeyinde olduğu gibi normal mezotel ile kaplanamayacak olan alanlarla kontakt halinde olan normal dokular arasında meydana gelir. (8)

Postoperatif intraabdominal adezyonların insidansı ve bununla ilişkili komplikasyonların oluşumu yaşam süresinin uzamasına, artan cerrahi prosedür sayısına ve cerrahi prosedürün büyüklüğüne paralel olarak artar (1,3). İntraabdominal adezyonlar artan postoperatif morbiditenin de en önemli nedenlerinden birisidir. Birçok hastada intraabdominal adezyonlar asemptomatik olsa da, ince barsak obstrüksiyonu, fistül gelişimi, kronik abdominopelvik ağrı, kadınlarda infertilite, üreteral obstrüksiyon ve herhangi bir nedenle yapılan batın içi operasyon süresinin uzaması, postoperatif kanama ve artmış barsak perforasyonu riski nedeniyle reoperatif cerrahide ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Her cerrahi operasyon sonrası operasyon bölgesinde kaçınılmaz olarak adezyon ortaya çıkar (1).

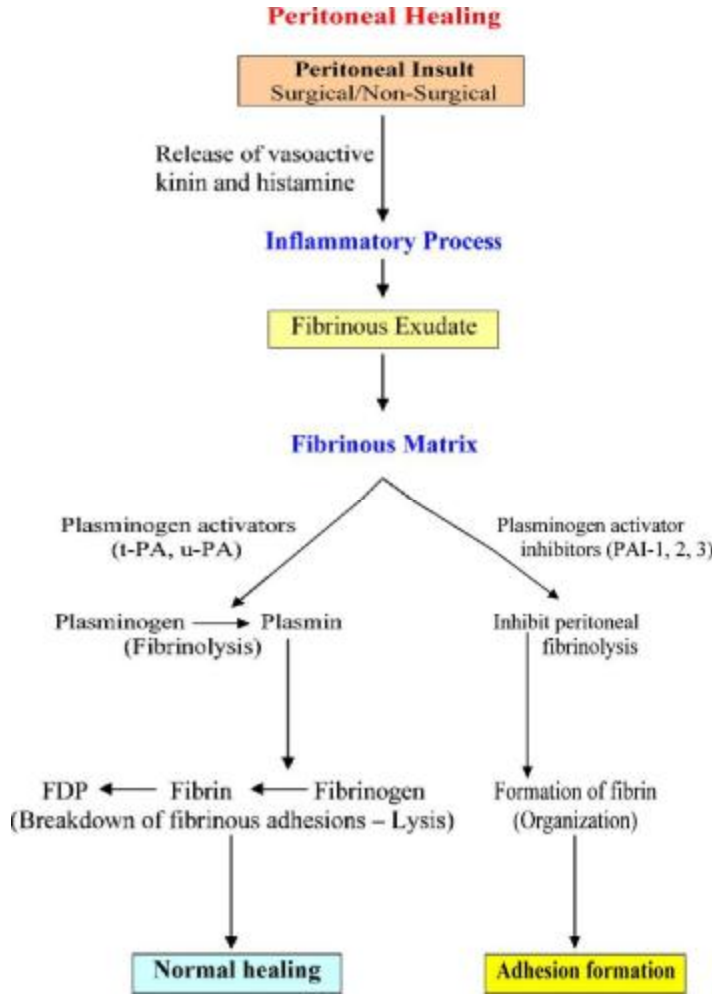
Coeloma transvers intrauterin hayatın 4. ayında bir septum ile ayrılmaya başlar. Buseptum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. Her iki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğundakine plevra, karın boşluğundakine periton denir. Periton karın duvarının iç kısmı ile batın içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar. İç organları örten bölüme visseral periton, karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton denir. Bu iki parça arasında kalan kısma periton boşluğu denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) yaklaşık 50cc serbest sıvı bulunmaktadır. (8) Bu sıvıda plasma proteinleri (kan plazma konsantrasyonununun %50 si kadar), sitokinler, kemokin benzeri interlökinler, interferon gama, TNF α , TGF β , VEGF bulunur. Hücresel olarak makrofajlar, mesotelial hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler bulunur. Bu hücreler cerrahi sonrası yapışıklıklarda etkin rol oynarlar. (1,4,8)

Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar. (3) Peritoneum insan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık

2m²'lik yüzey alanıyla cildin yüzey alanına yakındır. Tekbir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitisyum, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen bir membran özelliğindedir. Peritona üre, elektrolitli sıvı gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Aynı zamanda peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır.(1,8)

Periton hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olmaları peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Periton sekresyonunun temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyolunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Bu lipidlerin ortak özellikleri kayganlık oluşturmalarıdır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekte beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturuvcu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler. (1,9,10)

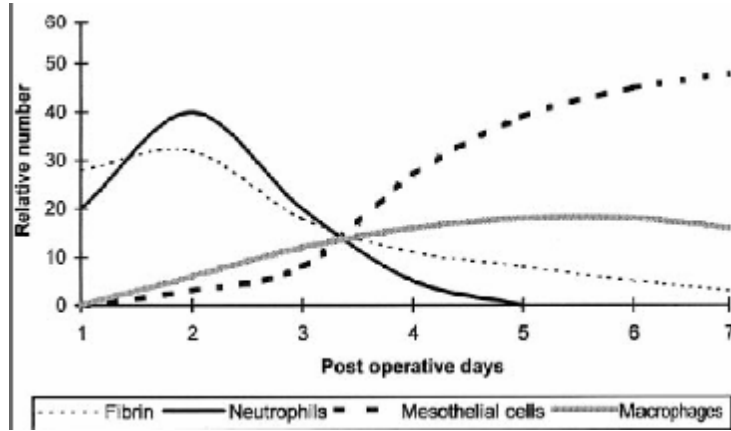
Mesotelyal ve sub-mesotelyal katmanlardaki hücreler inflamatuvar prosese bağlı olarak değişkenlik gösterir.(1) Böylece mesotelyum adhezyon moleküllerini, kemotaktik sitokinleri, interlökinleri (TNF α , TGF β) salgılar.(2) Mesotelyal hücreler plasminojen aktivator (PA) ve plasminojen aktivator inhibitör (PAI) sentezlerler. Bu maddeler inflamatuvar süreçte rol oynayan fibrinolitik prosesinde önemli rol oynarlar.(3,8,9) Mesotelyal ve sub-mesotelyal hücreler aynı zamanda proteaz ve proteaz inhibitörlerini (metalloproteaz) de üretirler. Bu inhibitör maddeler plasmin/plasmin inhibitör balansında, fibrinolizisde ve ekstraselüler matriksin remodellinginde rol oynarlar.(1) Prostoglandinler ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) hipoksiye sekonder ortaya çıkarlar ve lokal anjiogenezisde rol oynarlar. (1,9,10)



Şekil 1. Adezyon oluşumu periton hasarı ile birlikte başlar. Oluşan inflamatuvar yanıt ile fibrinden zengin eksuda birikir. Normal peritoneal rejenerasyonla yeni oluşan fibrinoz adezyonlar fibrinolize uğrar. Ancak doku iskemisi, travma veya infeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır. Bölgeye çekilen fibroblastlar çoğalır ve ekstrasellüler matriks (ECM) salgılayarak fibroz adezyonlar oluştururlar. (R.M. Kamel / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 150 (2010) 111–118)

Peritoneal iyileşmede iki farklı yol vardır. Birincisi normal fizyolojik iyileşme, ikincisi de adezyon formasyonunun oluşmasıdır. Normal fizyolojik iyileşmede ;peritoneal mezotelyal hücreler , hasarlanmanın boyutundan bağımsız olarak alt tabakadan başlayarak yaralanmış bölgeyi re-epitelize ederler. (10) Büyük periton hasarları küçük periton hasarlarıyla aynı sürede remezotelize olurlar ve tam rejenerasyon 8 gün sürer. (1,10) Parietal periton 5-6 gün , viseral periton 5-8 gün içinde remezotelize olur. (1,3,4) İkinci peritoneal iyileşme mekanizması da adezyon formasyonu oluşumudur. Cerrahi yaralanma veya inflamasyon koagülasyonu tetikler hasarlı sahaya çok sayıda kimyasal mediatör ve

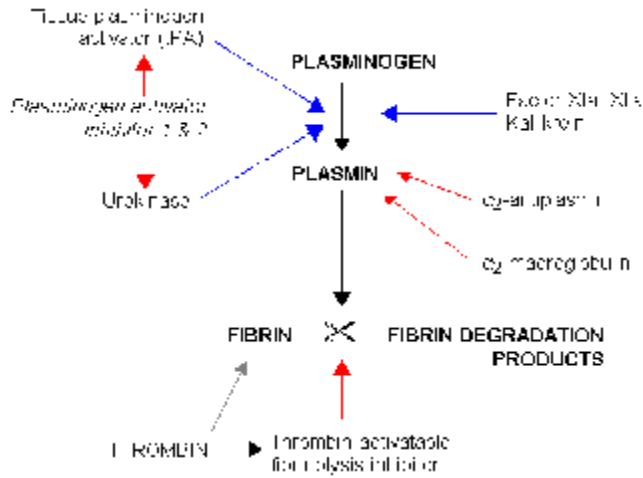
çeşitli maddeler salgılayacak hücreleri çeker. Makrofajlar, lökositler ve mezotelial hücreler peritoneal iyileşme ve inflamasyonda en önemli hücrelerdir. Peritoneal iyileşme; hasarlı alanda mezotelial hücrelerin proliferasyonu ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile gerçekleşir. Mezotelial hücrelerin IL-1, 6 ve 8 (1,3,4,9); TNF- α (8) ve TGF- β (2) salgıladığı gösterilmiştir. Oluşan hasarı takiben, peritonun mezotelial hücreler ve makrofajlar gibi yerleşik hücreleri sitokinler ve mediatörleri salgılayarak inflamatuvar yanıtı açacak diğer hücreleri bölgeye çekerler. Hasarlanmış peritonda ilk görülen hücreler polimorfonükleer nötrofillerdir. Ardından makrofajlara dönüşecek monositler gelir(1,9,10). Periton hasarının üçüncü gününde makrofajlar hasarlı sahada en belirgin hücrelerdir. Beş ve altıncı günlere makrofajların sayısı tedricen düşerken 3 ila 7. günlerde peritoneal yüzeylerde mezotelial hücreler belirgin hale gelmiştir (1,11,12). Peritoneal sıvıda hücre sayısı artışı cerrahinin ilk 24 saatinde en yüksek seviyededir. Eosinofiller 24. saatte, nötrofiller 72. saatte ve mast hücreleri 168. saatte en yüksek düzeye ulaşır. Lenfosit sayısı düşer (1,8,12,13). Cerrahinin beşinci gününde peritoneal sıvıda en belirgin hücre makrofajlardır. (1,13)



Şekil 2. Normal sıçan peritoneal onarımında fibrin ve hücreler elemanların görece sayısındaki değişim (diZerega G.S. (1999) Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation diZerega G.S. (ed.) *Peritoneal Surgery* p.15)

Cerrahi, infeksiyon veya iritasyon sonucu oluşan peritoneal hasar, inflamatuvar reaksiyonu başlatır ve vasküler permeabilitenin artışı ile birlikte eksudasyon ve inflamatuvar hücreler fibrinöz eksuda ve fibrin formasyonu oluşturur. Fibrin oluşumu koagülasyon kaskadının sonucu olarak ortaya çıkar. Koagülasyon kaskadı sonucu protrombin (Faktör2)

trombine (Faktör 2a) dönüşür. Trombin de fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür daha sonra da çözünebilir fibrin polimerine ve irrigasyon solusyonlarıyla dokuların yıkanmasıyla çözünemez fibrin polimerine dönüşür. Fibrin polimeri fibronektin gibi proteinlerle etkileşerek fibrin jel matriksi oluşturur (1,13). Bu fibrin jel matrikse PMN, fibroblastlar, makrofajlar ve mezotelyal hücreler yerleşir. Hasarlı iki yüzeyi birleştiren jel matriks adeziv fibrin bandlara dönüşür. Peritonun temas eden her iki yüzeyinde hasar olduğunda adeziv band oluşmasının daha kolay olduğu gösterilmiştir (10,13). Oluşan bu fibrin bandlar fibrinolizle daha küçük parçalara (fibrin yıkım ürünleri-FDP) ayrılır ve adezyon çözülür. Peritoneal iyileşme sırasında oluşabilecek iskemi, inflamasyon veya iyileşmeyi bozacak süreçler fibrinolitik aktiviteyi de sekteye uğratır ve fibrin bandların organize olması ile sonuçlanır. Adezyon dokusu; organize olmuş fibroblastlar, doku debris, yabancı cisimler, eritrositler, makrofajlar, eosinofiller ve mast hücrelerinin karışımıdır. Adeziv dokunun olgunlaşması ile birlikte hücre içeriği değişiklik gösterir. 1-3.günlerde baskın hücre tipi polimorfonükleer(PMN) hücreler iken, 5-7.günlerde temel olarak fibroblastlardır. (13) Adezyon dokusu küçük vasküler kanallar oluşturan endotelial hücreler (1,13) ve sinir hücreleri içerir (1,12,13). Yaralanma sonrası oluşan fibrin plasminojen sistemi tarafından yıkılır. Bu sistemde inaktif olan proenzim plasminojen, plasminojen aktivatörleri(PA) tarafından aktif plasmine dönüştürülür. Bunlar doku plasminojen aktivatörü(tPA) ve ürokinaz tip plasminojen aktivatörüdür (uPA). Peritoneal alanda fibrinojen aktivasyonunun %95'inden tPA sorumludur (1,3,4,9,14).



Şekil 3. Fibrinolitik sistem. tPA, doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; plazminojen aktivatör inhibitörü; FDP fibrin yıkım ürünleri

Plasmin sistein proteinazlar, aspartil proteinazlar ve metalloproteinazlar gibi endoproteinazlar ailesine mensuptur. Plasminin başlıca görevi fibrini parçalamaktır ve etkin biçimde fibrini fibrin yıkım ürünlerine indirger. α -2 antiplasmin, α -2makroglobulin, α -1 antitripsin gibi proteaz inhibitörleri plasmini inhibe ederler. Plasminojen aktivasyonu plasminojen aktivasyon inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2) uPA ve tPA'yı inhibe etmesi yoluyla engellenir (1,3,4,10,14). Plasminojenin en önemli aktivatörü serin protez doku-tipi PA (tPA) dir. tPA endotel hücrelerinde , mezotelyal hücrelerde ve makrofajlarda bulunur. tPA nın fibrine yüksek miktarda afinitesi vardır. Bu arada fibrinin bol olduğu ortamlarda tPA plasminojen aktivasyonu azalır. Bu kontrol mekanizması sistemik etkinin azaltılması ve lokal etkinin arttırılmasını sağlar. (15,16,17) Diğer plasminojen aktivatörü de ürokinaz proteaz doku tip PA (uPA) dir. uPA nın tPA dan farklı özellikleri vardır.tPA gibi uPA da fibrine yüksek affinite gösterir fakat uPA kendi kendini sınırlayıcı özelliği vardır.(18) PA aktivatörleri PAI-1 ve PAI2 tarafından inhibe edilirler. tPA ve uPA nın en potent inhibitörü glikoprotein olan PAI-1 dir. PAI-1, plasminojen aktivatörlerinin de üretimine katılan mezotelial hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerce üretilir.(1,3,4,10,12,14) Endotelial hücreler, mezotelial hücreler, monositler ve fibroblastlarca üretilen PAI-2 plasminojen aktivatörleriyle etkileşimde daha zayıftır (12). Diğer PAIs inhibitörleri PAI-3,,protein nexin1 ve plasmin inhibitörleri α 2-makroglobulin, α 2-antiplasmin ve α 1-antitripsinin fibrinolizisde rolleri bilinmemektedir.(12) Normal mezotelial dokuda tPA, uPA ve PAI-1 bulunurken submezotelial tabakada uPA ve PAI-1 bulunur ancak tPA bulunmaz. İnflame peritonda mezoteliumda tPA ekspresyonu azalmışken submezoteliumda PAI-1 ekspresyonu artmıştır. tPA'nın submezotelium değil mezoteliumda bulunması peritoneal boşlukta fibrinin yıkımında tPA'nın rolünü ortaya koyar. Cerrahi sırasındaki mezotelial hasarın tPA'yı ortadan kaldırdığı ve PAI-1'i ortaya çıkardığı görülmüştür (16,18,19). İnflame peritoneal dokuda, kısmen PAI konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak, peritoneal plasminojen aktivatörlerin etkinliği azalır. Laparotomi sonrası gelişen adezyon dokusu ve periton dokusundan yapılan biopsilerde daha şiddetli yapışıklık gelişen hastalarda sadece adezyon dokusunda değil, adezyona komşu peritoneal dokularda da PAI-1 ekspresyonun artmış, tPA aktivitesinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir (19). Postoperatif adezyonlar fibrin oluşumu, koagulasyon ve fibrinolizin arasındaki dengenin sonucuna göre oluşur. Cerrahi, travma ya da infeksiyon bu dengeyi koagulasyon lehine bozar ve adezyon formasyonu artar. Düşük fibrinolitik aktivite bulunan abrazyon bölgelerinde adezyonlar gözlenmiştir. Fibrinolitik aktivite %50 ya da daha fazla düştüğünde masif adezyonların oluştuğu gözlenmiştir.(19,20) Travmatize

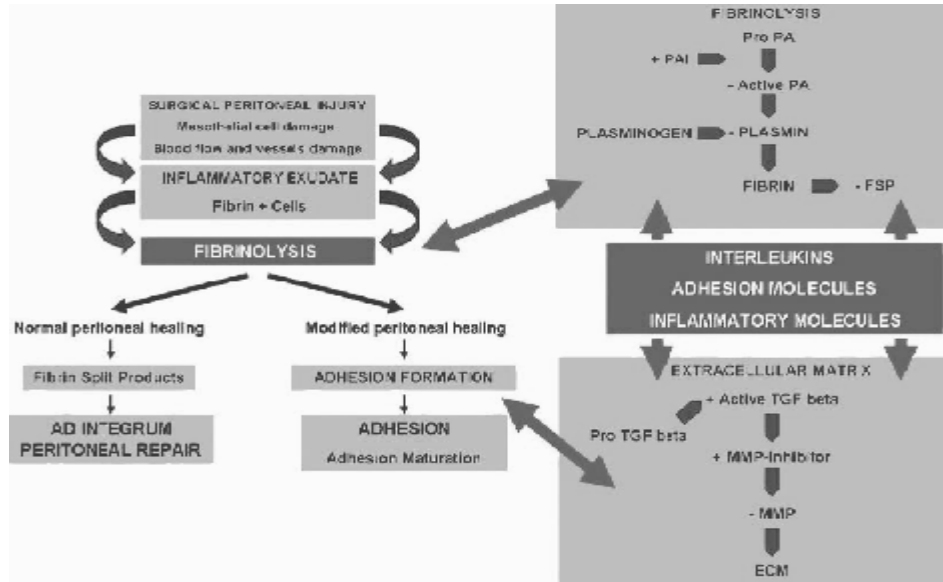
mezotelial dokuda artmış PAI-1 ekspresyonu ve azalmış tPA konsantrasyonları sonucu bozulmuş fibrinolitik aktivite bildirilmiştir (1,12,19). PAI-1 cerrahi sonrası adezyon oluşumunda kritik öneme sahip görünmektedir. Sıçanlarda oluşturulan fokal peritonit modelinde, periton sıvısındaki tPA değerlerinde hafif artış, PAI'da ise çok belirgin bir artış saptanmıştır. Böylece abdominal fibrinolizdeki azalmanın temel nedeninin PAI'daki belirgin artış olduğu sonucuna varılmıştır. tPA ve PAI aktivitelerine peritondan alınan doku örneklerinde bakılmış ve PAI'da artış ile birlikte tPA'da da önemli bir azalma saptanmıştır.(19) Yaygın yapışıklık gelişen hastaların peritoneal dokularında yüksek yoğunlukta PAI-1 saptanmıştır bu da bu düşüncüyü de doğrulamaktadır (20).

Fibrinolitik sistemle bazı proteazlar, özellikle metalloproteazlar (MMP) ve onların doku inhibitörleri (TIMP) arasında da önemli etkileşim vardır. MMP ve TIMP ekstrasellüler matriksin remodeling'inde önemli role sahiptir. MMP ekstrasellüler matriksin çeşitli bileşenlerini indirgeyen bir enzim ailesidir. 17'den fazla farklı MMP vardır ve yara iyileşmesinde önemli rolleri vardır. Bunlar kollejenazlar (MMP-1,-8,-13), jelatinazlar(MMP-2,-9), stromelizinler(MMP-3,-7,-10,-11), membran tip metalloproteinazlar (MMP-14,-17) ve diğer matriks metalloproteinazlar (MMP-12). Dokuda aktif olan metalloproteazların 4 tipi tanımlanmıştır; TIMP-1-4. Plasmin, latent MMP'leri aktive edebilir.(21). Cerrahi müdahalenin peritoneal sıvıda hem PA/PAI hem de MMP/TIMP dengesini bozarak adezyon oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (21).

Peritoneal adezyon oluşum esnasında yeni damarların oluşumu önem kazanmış ve hayvan deneyleriyle de kanıtlanmıştır.(22) Yapılan bütün çalışmalara rağmen hala ayrıntılarıyla bilinmemektedir.Anjiogenezis hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkan anjiogenik faktörlerin ve inhibitörlerinin etkileşimi sonucu oluşan bir süreçtir. Anjiogenezis kendini sınırlayıcı ve kontrollü bir olaydır. Vasküler basal membran ve intertisyel matriksin bozulması ,endotelial hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu ve kapiller halkaların oluşumu sonucu oluşur. MMPs ve Pas gibi proteolitik enzimler bütün aşamalarda rol oynarlar.TIMPs ve PAIs tarafından inhibe edilirler.Sitokinler ve IL1, IL8, TNF- α , TGF- β , PDGF, EGF, VEGF MMPs'ı aktive ederek PAs aktivasyonu ve inhibisyonu ve endotelial hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunda rol alan anjiogenik faktörler olarak adlandırılırlar.(22) VEGF en potent faktördür ve endotelial hücrelerden salgılanırlar ve adezyon formasyonu üzerine anahtar role sahiptir.Bu düşünce sıçan deneylerinden sonra açık cerrahi sonrası VEGF 188 vve VEGF 120 nin peritoneal iyileşme sırasında artması ve VEGF 164 ün de azalmasının tespit edilmesi sonucu anlam

kazanmıştır.(28,33) VEGF antikorlarının kullanımının sıçanlarda açık cerrahi sonrası intraabdominal adezyon oluşumunu azalttığı görülmüştür.(23)

TGF- β normal yara iyileşmesinde önemli bir faktördür ve peritoneal yara iyileşmesinde fibrozisin etkin uyarıcısıdır. Makrofajlar, yaralanmış dokuda ve trombositlerde normal olarak bulunur.(1) İnflamatuar yanıtın akut fazında peritoneal makrofajlar ve/veya mezotelial hücreler tarafından salgılanırlar (1,2,3,4,14). Parietal periton ve pelvik organların serozal yüzeylerinde ve peritoneal sıvı içinde yüksek oranda TGF- β eksprese edilmesi ile artmış postoperatif cerrahi yapışıklık insidansı arasında ilişki hem insanlarda hem de ratlarda gösterilmiştir. (1,2,3,4,14) TGF- β (1 ve 3) intraperitoneal organ yüzeylerinde bulunur ve doku fibrozisinde görev alır. TGF- β uPA'yı downregüle eder ve PAI-1'i de upregüle eder, böylece fibrotik organizasyonu artırır. TGF- β 'nın transkripsiyon düzeyinde MMP ve TIMP, PA ve PAI'yı düzenleyebileceği gösterilmiştir (1,2,4).



Şekil 4. Adezyon oluşumu periton hasarı ile birlikte başlar. Oluşan inflammatuar yanıt ile fibrinden zengin eksuda birikir. Normal peritoneal rejenerasyonla yeni oluşan fibrinoz adezyonlar fibrinolize uğrar. Ancak doku iskemisi, travma veya infeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır. İnflamatuar hücreler inatçı fibrinoz adezyonlara yerleşir ve transforming growth factor beta-1(TGF- β 1) ve fibroblast growth factor(FGF) gibi etkin büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Bölgeye çekilen fibroblastlar çoğalır ve ekstrasellüler matriks(ECM) salgılayarak fibroz adezyonlar oluştururlar. (Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. Colorectal Dis 2007;9 Suppl 2:14–24)

Peritoneal makrofajlar peritoneal adezyon formasyonu sırasında predominant peritoneal hücrelerdir.(1,12,13) Sıçanlarda abdominal adezyon formasyonu oluşturmadan önce makrofajları inhibe edilmiş olanlarda adezyon formasyonu daha az görülmüş.Bu sonuç uPA,tPA ve diğer sitokinlerin makrofajlardan salınması ve azalmalarının da adezyonu inhibe etmesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir.(1,24)

Peritoneal hasar sırasında serbest radikal ve NO oluşumu görülür. Myeloperoksidaz ve NO kollajen birkimini ve adezyon apoptozisinin azalmasına neden olmaktadır.(25)

Peritoneal sıvının da sitokin kompozisyonunun cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunda rol sahibi olduğu düşünülmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 fibrinolitik sistemde en önemli mediatörlerdir. IL1, IL6, TNF- α , TGF- β nin azalması, mezotelyal iskemi, hipoksi, radikal oluşumu gibi faktörler mezotelyal hücrelerde fibrinolizisi azaltır ve adezyon oluşumunu arttırlar. (1,3,4,24)

Adezyon oluşum mekanizmasında immun sistemin kompleks etkisi elektif immunosupresyonun kullanımını önermiştir. Ratlarda, ayrı ayrı, IL-1 ve TNF- α antikorlarının verilmesinin intraabdominal yapışıklık oluşumunu azalttığı, IL-1 ve TNF- α antikorlarının birlikte verilmesiyle yapışıklıkların daha da azaldığı gösterilmiştir.(26). Ratlarda intestinal transplantasyon modelinde tacrolimus ile yapılan çalışmada immunosupresyonun hem TGF- β düzeyinde hem de postoperatif peritoneal adezyonlarda anlamlı düzeyde azalma sağladığı gösterilmiştir (27).

Peritonda inflamatuvar cevap oluşturan ve adezyon oluşumuna neden olan birçok etken vardır. Peritonu tahrip eden maddeler peritonda granülom oluşumuna neden olarak fibröz adezyonlar oluşturur. İlk bahsedilmesi gereken madde talk pudrasıdır. Talk pudrası eldivenlerin yapışmasını engellemek için kullanılır ve magnezyum silikat içerir. Sıçan peritonuna izotonik NaCl solüsyonu içinde talk pudrası verildiğinde, bir saat sonra silikat parçalarının mezotel mikrovilluslarına yapıştığı gösterilmiştir. Sonraki yedi saat içinde mezotel hücrelerinde dejenerasyon ve deskuamasyon gelişir ve böylece bazal membran açığa çıkar. On gün sonra bu bölgeye fibrin birikimi olur ve bir ay içerisinde fibröz adezyon oluşumu gözlenir (28). Gazlı bez ile peritonu silme işleminde gelişen adezyonun sadece periton yaralanmasına bağlı olmadığı ayrıca gazlı bez parçalarının granüloma yol açmasıyla nedeniyle geliştiği saptanmıştır. Karın içi adezyonu olan 309 olguya yapılan laparotomide %61 yabancı cisim granülomu saptanmıştır. Bu yabancı cisimler sırasıyla talk pudrası, gazlı beze ait lifler, sindirim sistemi içeriği, nişasta, ve dikiş materyalidir (28). Bir çalışmada peritoneal yaralanma az olsa bile ortamda taze kan varlığı adezyon oluşumunu arttırmaktadır. Peritoneal yaralanma olmadığı durumlarda bile pıhtılaşmış

kanın adezyona yol açabileceği saptanmıştır (28). Bir çalışmada periton defektlerinin yaklaştırma amacıyla dikilmesi adezyona neden olabileceği saptanmıştır. Buna neden olan olayın dikişin yara kenarı boyunca gerilim oluşturarak iskemiye yol açması olduğu düşünülmektedir. (29).

Özellikle ileus nedeniyle yapılan laparotomilerden sonra genişlemiş ince barsakların dekompresyonu gerekir. Bunun birçok avantajları vardır; abdominal kompartman basıncının düşürülmesi, laparotomi insizyonunun daha az gergin olarak kapatılması, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi, intestinal perfüzyonun artırılması, intestinal motilite ve absorpsiyon fonksiyonlarının düzenlenmesi ve aspirasyon pnömonisi riskinin azaltılmasıdır. İntestinal sağma barsak dekompresyonu amacıyla uygulanan ve en çok taraftar bulan yöntemdir. Aysan ve arkadaşları tarafından yapılan bir deneysel çalışmada; intestinal sağma işleminin peritoneal adezyonlara, barsak çaplarında artışa, ileusa ve peritoneal kontaminasyona neden olabileceği tespit edilmiştir. (14)

Cerrahi adezyonlar doku iskemisi, kötü hemostaz ve yabancı cisim reaksiyonu gibi pek çok faktöre bağlı olarak oluşabilir. Bazı karın ameliyatlarında ameliyat sonunda karın duvarı primer olarak kapatılamayabilir. Bu tür defektlerde protez yama kullanmak gerekebilir. Bu tip materyaller içinde en sık kullanılanı polipropilen yamadır . Polipropilen yama diğer sentetik materyallere göre daha ucuzdur. Ancak polipropilen yama peritoneal yüzeylerle temas halinde ise yabancı cisim reaksiyonu oluşturur ve adezyon kaçınılmaz olur. Bu adezyonlar ise bağırsak obstrüksiyonları, sonraki laparotominin zorlaşması ve enterokütan fistül gibi komplikasyonlara yol açarlar. (14,29)

Laparoskopik cerrahi konvansiyonel cerrahiye göre daha küçük insizyon,daha az kanama ,daha az doku travması oluşturması açısından açık cerrahiye göre öne çıkmaktadır.Teknik olarak akla laparoskopik cerrahiden sonra daha az adezyon oluşması gerektiğini akla getirmektedir.Klinik çalışmalar tartışmalı sonuçlar ortaya çıkarmıştır.Bergstorm ve ark. laparoskopik ve açık cerrahiye karşılaştırmışlar ve adezyon oluşumu açısından aralarında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Laparoskopik grubta CO2 insuflasyonuna sekonder olarak PAI-1 konsantrasyonunun arttığını tespit etmişlerdir.(10,29) PAI-1 artışı diğer çalışmalarla desteklenememiştir. Laparoskopik operasyonlarda adezyon oluşum mekanizması olarak CO2 insiflasyonuna sekonder hipoksi oluşması ve VEGF nin artması olduğu düşünülmüştür.(10,29) Yapılan farklı çalışmalarda da laparoskopik ve konvansiyonel cerrahi arasında peritoneal adezyon oluşumu açısından fark bulunamamıştır.(10,29)

Peritoneal adezyonların engellenmesi

Postoperatif peritoneal adezyonlar bütün abdominal cerrahilerden sonra sık karşılaşılan bir morbiditedir. Bu nedenle intraabdominal adezyonun engellemesi üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Hayvan modellerinde adezyon oluşumu 3 farklı strateji üzerinden engellenmeye çalışılmıştır. (10)

1. Rekombinant tPA veya gonotroping releasing hormon(GnRHa) kullanarak fibrinolitik yolu engelleme (10)
2. Transforming growth faktör(TGF) β 1 antikoru ,IL-1 ve TNF- α antikoru veya IL-10 ve ketorolac(NSAID) kullanarak immünmodulasyon yaparak(10)
3. Ekstraselüler matriksin hücresel bağlarını yıkararak(10)

İnsanlarda yapılan çalışmalar ise 3 ana stratejiye göre yapılmaktadır.

1. Cerrahi yaklaşım:laparaskopi veya laparotomi karşılaştırılarak
2. Cerrahi teknik:konvansiyonel veya mikrocerrahi
3. Adjuvan maddeler kullanarak adezyon engellenmeye çalışılmaktadır.

Trombokinaz, fibrinolizin, streptokinaz, ürokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, papain ve pepsinin intraperitoneal olarak verilmesi direkt olarak fibrinöz kitlenin yıkımını arttırdığı tespit edilmiş ve adezyonun engellemesinde kullanılmışlardır.(10) Le Grand ve ark. tromboksan sentetaz inhibitörlerinin (imidazol ve ridogrel) ,tromboksan-A2 reseptör blokerlerinin tavşan modellerindeki adezyonu azalttığını göstermişlerdir.(10) Rodgers ve ark. trombin inhibitörü olan rec-Hirudin® in postoperatif adezyonu azalttığını tespit etmişlerdir.(10,30)

Paklitaxel ve campotethecin gibi antiproliferatif ilaçların sıçanlardaki adezyon oluşumunu azalttığı yapılan çalışmalar sonucu gözlemlenmiştir.(31) Lizozim, polilizin ve poliglutamat gibi polipeptidlerin de adezyon oluşumu üzerine negatif etkisi gösterilmiştir. (10) Heparinin efektif bir antikoagülan olması ve pıhtının da fibrin oluşumunu arttırması nedeniyle lokal olarak intraperitoneal uygulanan heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin (Enoksiparin-NA) adezyonu engellemesi öngörülmekteydi.(10) Tayyar ve ark. tavşanlarda yaptıkları deneyde amniyotik membranı heparinle birlikte kullanarak adezyon oluşumunu engellemişlerdir.(10) Sahin ve Sağlam da ratlarda heparini sodyum karboksimetilselülozla birlikte lokal olarak uygulamışlar ve başarılı sonuçlar almışlardır. Her iki çalışma da adezyonu sadece heparinin kullanıldığı modellere göre daha efektif bir şekilde azalttığını göstermiştir.(10)

Antiinflamatuvarlar doku yaralanması sonrası oluşan inflamatuvar yanıtı engellemek için kullanılırlar. Düşük doz aspirin tromboksan A2 yi selektif olarak inhibe etmesinden dolayı adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.(32) Antihistaminiklerle birlikte kullanılan kortikosteroidler fibroblast proliferasyonunu inhibe ederler ve adezyon oluşumunu azaltırlar.(33) Retinoik asit,kinin ve diprimidamol gibi non steroid antiinflamtuvar ilaçlar hayvanlarda prostoglandinlerin adezyon oluşumu üzerindeki pozitif etkisini inhibe ederler ve intraabdominal adezyonu oluşumunu engellerler.(10)

Kristalloid solüsyonlar cerrahiden sonra batın yıkamak için en sık kullanılan solüsyonlardır. Organ yüzeylerindeki fibrini mekanik etkiyle uzaklaştırır ve fibrinöz eksudayı dilue ederler. Ringer laktat ile normal serum fizyolojik intraabdominal adezyon oluşumu açısından karşılaştırılmış ve RL nin izotonik sodyum dan daha etkili olduğu bulunmuştur. Uzun dönemde kolloidlerden daha vizköz olan %32 Dekstran-70(Hyskon®) kullanılmıştır. Bu solüsyon organ yüzeylerin etrafını yoğun hacminden dolayı çevrelemiş ve fibrin oluşumunu azaltmıştır. Yan etkilerinin olması klinik kullanımını sınırlamıştır.(10)

Hyaluronic asit vücutta oluşan biyolojik bir mataryeldir. Hyaluronic asit fosfat ile tamponlanmış salinle(Septra-coat®) kombine edilmiş ve antiadeziv olarak insizyonel hernilerde meş olarak kullanılmıştır(10). Hyaluronic asit %0.5 ferrik hyaluronate jel (Lumbricoat®) ile kombine edilmiş ve operasyon bölgesindeki adezyonları azalttığı görülmüştür.(10)

Postoperatif adezyonları engellemek üzere çeşitli mekanik bariyerler önerilmiştir. İdeal bir bariyer güvenli ve etkin olmalı, immünojenik olmamalı, biyolojik olarak parçalanabilmeli yerleştirildiği yerde iyileşme süreci boyunca kalmalı ve sutur veya stapler kullanma gereksinimi olmadan yerleştirildiği yerde kalmalıdır. Bu vasıflara sahip bazı ürünler kullanıma girmiştir. Endojen bariyerlerden amniyotik membran (10) ve otolog peritoneal transplantların (10) kullanılması adezyon oluşumunu azaltmıştır. Endojen bariyerlerden birçok ürün denenmiştir. Bunlar arasında %0.5 ferrik hyaluronate jel (Intergel®) en etkili olarak bulunmuştur.(10) Kardiyak cerrahide ise adezyon oluşumunu engellemek için Adhibit® kullanılmaktadır. (10)

Sodyum hyaluronat/karboksimetilselluloz bazlı biyoemilebilir membran olan Seprafilm®, postoperatif abdominal adezyonları önlemek için kullanılmış bariyerlerden birisidir. Serozal yüzeylere yerleştirildikten sonra 24 saat içinde hidrofilik bir jel oluşturur ve remezotelizasyon sürecinde 7 güne kadar bariyer görevini sürdürür (10). Sigmoid divertikülit veya obstrükte tümör için Hartmann prosedürü uygulanan hastalarda Seprafilm

ile yapılan klinik çalışmada adezyonların insidansı değişmemiş ancak insizyon ve pelvik bölgedeki adezyonların şiddeti anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. (10)

Seprafilm®'le yapılan başka birçok merkezli prospektif randomize çift kör klinik çalışmada ülseratif kolit veya ailesel polipozis için total proktokolektomi, ileal poş, anal anastomoz yapılan hastalarda Seprafilm® kullanımı ile adezyonların şiddeti, yaygınlığı ve insidansının azaldığı gösterilmiştir (18).

Icodextrin solusyonu, mısır nişastası hidrolizi ile elde edilen bir glukoz polimeridir. İntraperitoneal olarak uygulandığında 3-5 gün periton içinde kalır ve volüm yükü oluşturmaksızın emilir (10). %4 Icodextrin solusyonu (Adept®, Baxter Healthcare S.A) postoperatif yapışıkları engellemek için kullanılmıştır. Yapılan çok merkezli klinik çalışmada Icodextrin'in yapışıkları etkin biçimde önlediği aynı zamanda anastomoz güvenliği ve enfeksiyon gibi komplikasyonlarda artış olduğu görülmemiştir. (10).

Oksidize rejenere selüloz (Interceed®, Johnson & Johnson, Canada) peritoneal yüzeyler arasında etkin bir bariyer oluşturur. Sekiz saatte jele dönüşür ve 28 gün içinde parçalanarak vücuttan atılır. Bir tavşan modelinde heparin ile birlikte kullanımı başarıyla adezyonları önlemiştir (10). Interceed® postoperatif pelvik adezyonların yaygınlık, şiddet ve insidansını düşürür, ancak bütünüyle yok etmez . Optimal etkiye ulaşabilmek için peritonda serbest sıvı kalmamalıdır. Kesin bir hemostaz ve fazla peritoneal sıvının uzaklaştırılması gerekliliği uygulamanın teknik zorluklarını oluşturur (10).

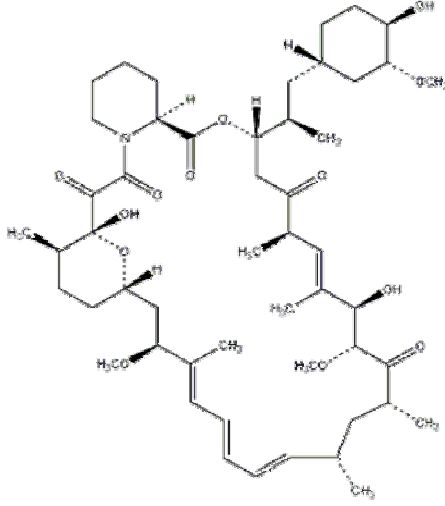
SprayGel® antiadeziv bariyerdir ve 2 adet polietilen glikol tabanlı sıvıdır ve bir araya geldiklerinde hızlıca çapraz reaksiyona girerler. İnsitu olarak emilebilir bir jel oluştururlar. Batın içi yapıların yüzeyini kaplayarak adezyon oluşumu engellerler. Güvenli ve iyi tolere edilirler.(10)

Poloxamer 407 (FlowGel®) etkili bir antiadeziftir. FlowGel® oda ısısında sıvı olan bu madde vücut sıcaklığında jel kıvamına geçer. Politetrafloroetilen (Gore-Tex®) anti trombojenik sentetik bir kumaştır ve dokuların yapışmasını engelleyerek adezyon oluşumunu azaltmıştır. (34)

Rapamisin

Rapamisin immunosupresif özellikleri olan karboksisiklik laktam makrolid bir antibiyotiktir (5). Easter Adası (Rapa Nui) toprağından 1970 yılında izole edilen bir streptomiset olan *Streptomyces hygroscopicus* tarafından üretilir (5). Rapamisin ilk olarak antibiyotik olarak araştırmış fakat daha sonra ilacın bir yan etkisi olan immünsüpresyon özelliği tespit edildikten sonra antibiyotik olarak kullanımı sınırlandırılmıştır.(5)

Kimyasal formülü C₅₁H₇₉NO₁₃ olup formülün şematize hali aşağıdaki gibidir.



Şekil 5. Rapamisin'in molekuler yapısı

Yirmi yılı aşan çalışmalar sonunda, rapamisinin yeni bir immünsupresyon mekanizmasını da kapsayan çok çeşitli ve ilginç özellikleri ortaya konmuştur. Bu nedenle bu ajanla ilgili olarak kemoterapiden, organ transplant rejeksiyonuna; kardiak cerrahide uygulanan stentlerin açık tutulmasına kadar birçok çalışma yapılmıştır. 1997 yılında FDA (Food and Drug Administration)'dan renal transplantasyonda immünsüpresif özelliğinden dolayı onay almıştır.

Rapamisin antifungal, antitümoral, kardiyovasküler sistem koruyucu ve immünsüpresandır.(5) Sirolimus hücrelerde immunofilin, FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanarak immünsupresif kompleks oluşturur. Bu kompleks de memelilerde düzenleyici bir kinaz olan "Target of Rapamisin" (TOR)'a bağlanarak aktif hale gelmesini önler. TOR'un aktif hale gelmesinin önlenmesi ile hücre siklusunun G₁ fazından S fazına geçmesi önlenerek sitokine bağlı T-hücre çoğalması baskılanır. mTOR ;289 kd büyüklüğünde fosphatidyinositol 3-kinaz(PI3K) bağımlı bir kinazdır ve bütün ökaryotik hücrelerde bulunur. mTOR un hücre içi görevi intraselüler protein sentezi , hücre büyümesi, ve metabolizmanın düzenlenmesidir. 2 tip mTOR kompleksi vardır. mTOR1 ve mTOR2. Rapamisin-FKB12 kompleksi sadece mTOR1'e afinite gösterir. Rapamisin diğer immünsupresanlardan farklı bir mekanizma ile antijen ve sitokin uyarılmasına cevap olarak oluşan T-lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını önler. (5,35)

Kompleks, çok sayıda sitokin-aracılıklı, protein kinase C tarafından tetiklenen ve özellikle IL-2 ve IL-6 tarafından tetiklenen lenfokin-aracılıklı sinyal iletim yollarını inhibe

eder. Rapamisinin selektivite oranı oldukça yüksek olup, yaklaşık 500 kat civarındadır. Doza bağımlı olarak immüsupresif etki gösterir. Düşük dozlarda (0.25 mg/kg/g) yalnızca immüsupresif etkileri mevcutken, daha yüksek dozlarda (0.5 mg/kg/g) bunun yanı sıra antifibroblastik, antiproliferatif ve neovaskülarizasyonu önleyici etkileri eklenir. Oral doz sonrası en yüksek plazma konsantrasyonuna insanlarda yaklaşık 3-3.5 saat sonra erişirken, ratlarda bu süre yaklaşık 2-2.5 saat kadardır. Oral uygulama sonrası insanlarda ve ratlarda absorpsiyon oranları yüksektir, biyoyararlanımı %90 olarak belirlenmiştir. Ratlarda %87 , insanlarda %84 oranında plazma proteinlerine bağlandığı bildirilen rapamisinin yarılanma ömrü insanlarda 20 saatken, ratlarda 16 ila 18 saattir. Sabit konsantrasyonları 5 -7 gün sonra oluşur . Ratlarda ve insanlarda rapamisin karaciğerde metabolize edilerek idrarla atılır. Rapamisin karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olur . Rapamisin hem sitokrom P450 IIIA4 (CYP3A4), hem de P-glikoprotein substratıdır. Rapamisin geniş çapta o-demetilasyon ve/veya hidroksilasyona uğrayarak metabolize edilir. Hidroksil, demetil ve hidroksidemetil dahil 7 ana metaboliti tam kanda saptanabilmektedir. Sirolimus insan tam kanındaki ana bileşik olup, immüsupresif etkide % 90'dan fazla payı vardır. Sağlıklı gönüllülere tek doz [¹⁴C] sirolimus verildiğinde, radyoaktivitenin çoğunluğu (% 91.1) feçes, az miktarı da (% 2.2) idrar yolu ile atılır. İlaç alındıktan bir saat içinde hastaların %70'inde zirve konsantrasyonuna ulaşır. (5, 35,36,37) Doza bağımlı olarak rapamisin ; vasküler düz kaslarda migrasyon ve proliferasyonu önlediği ve restenozu engellediği için 2003 ten beri rapamisin ,emdirilmiş vasküler stent yapımında kullanılmaktadır(10). Rapamisin obezite, diabetes mellitus , renal hücreli karsinom da , kardiyovasküler hastalıklarda, organ transplantasyonunda immüsupresan olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Birçok hayvan modellerinde Tip1 DM, romatid artrit, psöriazis, multiple sklerozis, alerjik ensefalomiyelit ve lupus gibi otoimmün hastalıklarda teröpatik etkisi gösterilmiştir.(38) Periferik vasküler stentin rapamisin ile kaplanması ,neointimal hiperplazi oluşumunu engeller. Bu nedenle venöz greftlerde topikal uygulandığında intimal hiperplaziyi ve büyüme faktörlerinin aracılık ettiği hücre proliferasyonunu engeller. Ratlarda venöz politetrafluoroetilen (PTFE) greft yerleştirilmesinden sonra lokal olarak uygulanan rapamisinin perigreft adezyonunu azalttığı gösterilmiştir (7).

İmmüsupresyonun postoperatif adezyonların önlenmesi üzerine etkisi çalışılmıştır.(39) Günümüzde pek çok alanda kullanılmakta olan rapamisin için asıl hedeflenen terapötik alan kanser tedavisidir. İmmüsupresiflerin kanser tedavisinde kemoterapötik ilaçlarla yan yana kullanımından yola çıkılarak, rapamisinin de tüm kanser tiplerinde antiproliferatif etkilerinden faydalanma amaçlanmış, ve bu konuda çalışmalar

devam etmektedir.(35,38,39) Rapamisin'in en sık karşılaşılan yan etkileri artmış lipid ve kolesterol seviyeleri, hipertansiyon, anemi, diare, dermatit, akne ve trombositopenidir . mTOR inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen bozulmuş yara iyileşmesi bilinen bir özelliktir. Bir çalışmada oral olarak verilen everolimusdan sonra yara, bağırsak ve batin önduvar fasyalarındaki doku direnci ve hidroksprolin miktarı ölçülmüş. mTOR inhibitörü verilen ratlarda doku direnci ve hidroksprolin miltarı düşük bulunmuş ve doku iyileşmesinin yetersiz olduğu görülmüştür. (6,40).

Bu çalışmada, peritoneal iyileşme sırasında oluşan yoğun fibroblastik reaksiyonu ve salgıladıkları sitokinlerle adezyonların oluşumunda rol oynayan mezotelyal hücreler ve makrofajların proliferasyonunu rapamisin kullanımıyla inhibe ederek adezyon oluşumunu engellemeyi amaçladık. Aynı zamanda cerrahi sonrası adezyon formasyonunda etkin rol oynadığı bilinen CD4+ T lenfositlerin proliferasyon ve differansiyasyonunda azalma ve fonksiyon bozukluğu yaparak adezyon etyolojisinde aktif rol oynayan TGF- β sentezini negatif etkileyerek etkin sonuç verebileceğini öngördük.

Sonuç olarak çalışmamızda antiproliferatif bir ajan olan rapamisinin kullanılmasındaki amacımız, peritoneal hasara karşı inflamasyon safhasını takibeden dönemde proliferasyon gösteren hücresel elemanların ve bunların ürettikleri çeşitli sitokinlerin inhibisyonunu sağlamak ve bu sayede adezyon gelişimini önlemektir. (7,39,40)

Klinik önem ve medikolegal sonuçlar

Postoperatif intraabdominal adezyonlar postoperatif morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Normal yara iyileşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. İncebağırsak obstrüksiyonlarının %75 nedenini intraabdominal adezyonlar oluşturmaktadır (10). Adezyonun yol açtığı medikal problemlere ek olarak maliyeti de ciddi boyuttadır. A.B.D.'de adezyolizis için yılda 300000'den fazla prosedür uygulanmakta ve bu prosedürlerle ilişkili olarak direk hasta bakımı için yıllık 1.2 milyar \$ harcanmaktadır.(18)

İncebağırsak obstrüksiyonu, infertilite, disparoni, pelvik-abdominal ağrı gibi rahatsızlıklar adezyonların yol açtığı ciddi problemlerdir. Abdominal cerrahilerden sonra ortaya çıkan adezyonların insidansı %50-%95 arasındadır. (10,41) Bütün cerrahi girişimlerin %2'si ve yapılan lapartomilerin %3'nün nedeni intraabdominal adezyonlardır.(10) Yaklaşık olarak ince bağırsak obstrüksiyonlarının %70 nin nedeni intraabdominal adezyonlardır (18). İncebağırsak obstrüksiyonu tanısıyla yapılan operasyonların da en sık nedeni intraabdominal adezyonlardır. Bir çalışmada adezyon

nedeniyle reopere edilen 270 hastanın %19 unda enterotomi yapılması gerekmiştir. Bu hastalarda anastomoz kaçakları ve yara enfeksiyonları da yüksek oranda görülmüştür.(42) Over yapışıklıkları ise jinekolojik operasyon geçiren hastaların %90 da görülür ve pelvik adezyonlarının en ciddi komplikasyonu da infertilitedir.(10,29,42)

Cerrahi operasyon geçirmemiş postmortem hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %28 inde postinflamatuar adezyon tespit edilmiştir. Bu sonuç da intraabdominal adezyonun engellenmesi ve önlenmesi için daha çok çalışma yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. (43)

Intraabdominal adezyonlar neredeyse tüm abdominal operasyonlardan sonra görülebilir ve yıllar sonra da komplikasyonlara neden olabilir. Ortahat vertikal kesi anterior abdominal duvarda %70 oranında adezyon oluştururken, suprapubik transvers insizyonda adezyon oranı %25 kadardır (44). Kolektomi büyük peritoneal insizyon gerektirdiğinden dolayı operasyondan sonra en yüksek oranda adezyon görülen operasyondur ve %5 oranında adezyon görülür. Morbidite olarak daha sonra intestinal obstrüksiyon gelişmesinin oranı %11 dir.(18,45) Adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon en sık pediatrik yaş grubunda görülür. Çeşitli nedenlerle laparotomi yapılan yenidoğanların %8'i gelecekte bu nedenle relaparotomi geçirirler.(18,43) Adezyonlar kadın infertilitesinin %15-%20 sinin nedenini oluşturmaktadır.(46) Paraovaryen peritubal adezyonlar follikül ve fallop tüplerinin hareketini engelleyerek oosit transportunu bozarlar ve infertileteye neden olurlar.(46) Kronik abdominal ağrı tüm laparoskopik oerasyonların yapılmasının %30-%50 nedenidir. Dizerega ,kronik abdominal ağrısı olan hastalarının sadece %40' nda adezyonun sorumlu olduğunu belirtmiştir. (46)

Postoperatif adezyonlar daha sonra gerekli olabilecek cerrahiler için de sorun kaynağı oluşturur. Adezyonları bulunan bir batını reeksplore etmek ve patoloji kaynağını tanımlamak için adezyoliz süresi 15 dakika ile dört saat arasında değişiklik gösterir (10,47).

Tekrar opere edilen hastaların beşte biri adezyoliz sırasında istenmeyen enterotomilere maruz kalır. İstenmeyen enterotomilerin %50'si pelvik disseksiyonlarda, %30'u ise batına girmeye çalışırken oluşmaktadır. Yüksek yaş ve fazla sayıda geçirilmiş cerrahi istenmeyen enterotomilerin insidansını arttırmaktadır. Laparoskopik cerrahilerde enterotomiler farkedilemeyebilir ve fark edilmemiş bir enterotominin mortalitesi tespit edilmiş ve müdahale edilmiş bir enterotomiye göre daha yüksektir. (47)

Reopere edilen hastalarda intraabdominal hematoma, intraabdominal abse, fistül, infeksiyon gibi komplikasyonların daha sık olması beklenir. Adezyoliz sırasında

istenmeyen enterotomi geçirmiş hastalarda yoğun bakımda kalış, total parenteral nutrisyon ihtiyacı ve hastanede yatış süresinin artmış olduğu ortaya konulmuştur (43)

Laparoskopik cerrahide geçirilmiş abdominal operasyon yüksek açığa geçiş oranını , postoperatif yara infeksiyonunu ve hastanede kalış süresini artırır. (47)

Abdominal adezyonlar giderek daha fazla şikayet ve yasal başvuruya neden olmaktadır. Cerrahi operasyona alınacak hastalar mutlaka muhtemel intraabdominal adezyoliz ve komplikasyonları açısından bilgilendirilmeli , yazılı olarak operasyon için izin alınmalıdır.

Günümüzde tek başına iyi bir cerrahi tekniğin, tıbbi ve mali külfeti oldukça yüksek olan intraabdominal adezyon gelişimini önlemek için yetersiz olduğu bilinmektedir. Cerrahinin bu ciddi morbiditesini engellemek için birçok ilaç ve bariyer yöntemleri denenmiş ve birbirlerine üstünlükleri ispatlanamamıştır. İntraabdominal adezyonları engellemek veya minimale indirmek için peritoneal hasarlanmayı en aza indirecek davranışlarda bulunmanın intraabdominal adezyonu tam olarak engellemese bile azaltabileceği bilinmelidir.(20)

GEREC VE YÖNTEM

Deneysel Çalışma Modeli

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 300-350 gr. olan toplam 14 dişi Wistar-albino rat kullanıldı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırmaları Etik Kurul'undan 04/03/2011 tarihli toplantı no:04/05/2011 ,11/2011p rotokol no lu onay alındı ve ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Her biri 7 rattan oluşan iki grup oluşturuldu. Bu gruplar sistemik rapamisin ve kontrol grubu olarak adlandırıldı. Sistemik rapamisin grubundaki ratlara adezyon modeli oluşturulmadan 3 gün önceden başlanarak 1 mg/kg rapamisin oral gavaj ile verildi. Tüm ratlar standart pellet yem ve su ile beslenip, metabolik kafeslerde standart laboratuvar koşullarında (gece/gündüz=12/12 saat, sıcaklık 21±2 °C, nem oranı %50 düzeyinde) izole ortamda izlendiler. Ameliyatlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda aseptik koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Anestezik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) uygulandı. Tüm ratlara çalışma boyunca sıçanların normotermik (37°C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu. Eldiven pudrası steril salin ile yıkanarak uzaklaştırılmaya çalışıldı. Karın cildi tıraş edilerek %10 poviiodin ile temizlendikten sonra steril örtmeyi takiben aseptik cerrahi teknik ile yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Tüm ratlarda, iyi tanımlanmış bir adezyon modeli olarak (2); çekuma karşı gelen parietal saha deserozalize edildikten sonra, kuru bir gazlı bezle çekumun antimezenterik yüzeyinde abrazyon oluşturuldu. Bu işleme serozal yüzeylerde peteşial kanama odakları görülünceye kadar devam edildi.

1. Grup (Kontrol Grubu, n=7): Adezyon modeli uygulanıp, 1 ml. serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulanıp insizyon kapatıldı.

2. Grup (Sistemik Rapamisin Grubu, n=7): Abdominal insizyondan 3 gün önceden itibaren 1 mg/kg rapamisin oral gavaj tüpüyle verildi ve adezyon modeli oluşturuldu.(2) Anestezi etkisi geçtikten sonra hayvanlar tekrar metabolik kafeslere konulup yiyecek ve su verilmeye devam edildi. Postop 7 gün boyunca oral gavaj tüpüyle 1 mg/kg rapamisine devam edildi. 7.gün tüm hayvanlar yüksek doz eterle sakrifiye edildi ve laparotomi yapıldı. Oral rapamicin verilen hayvanlardan kan düzeyi görmek amacıyla venöz kan alındı ve biyokimya laboratuvarına gönderildi. Standardizasyon için deney gruplarının makroskopik

adezyon skorlaması, deney gruplarına kör, Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik Sertifikalı bir cerrah tarafından yapıldı. Her iki grupta oluşan adezyonlar aşağıdaki sınıflama sistemine göre derecelendirildi. (Tablo 1)

Makroskopik adezyon şiddeti sınıflaması

Grade 0	Adezyon yok
Grade 1	Lezyonlu bölgeye lokalize olmuş, ince film şeklinde, kolaylıkla ayrılabilen adezyonlar.
Grade 2	Lezyonlu bölgeye lokalize olmuş, güçlükle ayrılabilen kalın adezyonlar
Grade 3	Lezyonlu bölgenin dışında da şekillenen yaygın adezyonlar

Tablo 1. (Duran HE, Kuşcu E, Zeyneloğlu HB, et al. Lipiodol™ versus methylene blue for prevention of postsurgical adhesion in a rat model. European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2002; 102: 80-82)

Makroskopik sınıflama yapıldıktan sonra adezyon gelişen ratlarda bantla birlikte etkilenen organlarda çıkarılırken, gelişmeyenlerde ise çekum anterior duvarı ile parietal periton cilt hariç tüm katları içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksize edildi, sonrasında patolojik piyesler %10 luk tamponlanmış formolde fikse edilerek parafin bloklara gömüldü. 3mm kalınlığında kesitler lam üzerine alındı ve hemotoksilen-eosin boyası ile Dokuz Eylül Hastanesi patoloji laboratuvarında boyanarak ışık mikroskopunda aşağıdaki skorlama sistemine göre skorlandı.

Tablo 2. Histolojik bölüm skorlaması

Skor	Histolojik bölümlerin skorlama kriterleri
1-3	Hücre birikiminin minimal veya hiç olmaması, granülasyon dokusunun veya epitelyal migrasyonun olmaması
4-6	İnflamatuar hücrelerin baskın olduğu fakat birkaç fibroblastın, kapillerin veya kollajen depozitlerinin olduğu zayıf immatür granülasyon dokusu. Minimal epitelyal migrasyon
7-9	İnflamatuar hücrelerin oran olarak baskın olduğu daha fazla fibroblastın ve kollajen depozitlerinin olduğu ılımlı olarak daha kalın granülasyon dokusu varlığı. Yaygın neovaskülarizasyon. Epitelizasyonun oran olarak minimalden daha ılımlı hale gelmesi.
10-12	Fibroblastların ve yaygın kollajen depozitlerinin baskın olduğu kalın, vasküler granülasyon dokusu. Epitelin yarayı tamamen kapatması

İstatistik Yöntemler

Veri SPSS version 11.0 programında karşılaştırıldı. Histopatolojik ve makroskopik skorlamalar kan düzeyi ile gruplar arasındaki ölçüm ortancaları Mann Whitney U testi ile çalışıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ratlarda postoperatif izlemde yara yeri infeksiyonu, yara ayrılması, hematom gelişimi gibi komplikasyonlar gelişmedi, eksitus olmadı. Postoperatif 7. günde ratlar makroskopik adezyon sınıflandırılması çalışmanın yapısından habersiz bir cerrah tarafından değerlendirildi. Çalışma gruplarına göre makroskopik değerlendirme skorları, ayrı ayrı, ortalama ve ortanca değerler olarak grafiklerle ifade edildi.

MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME.

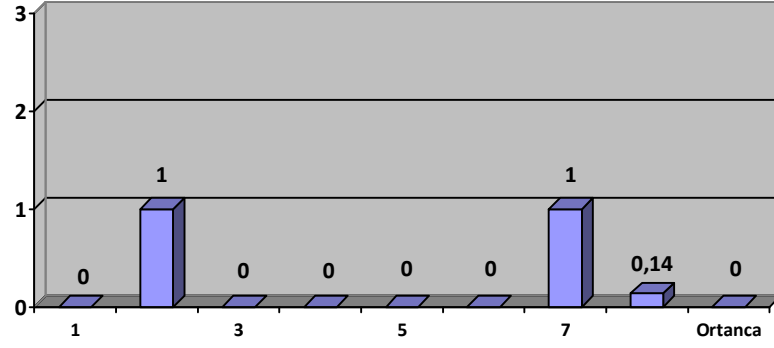
Gruplara göre deneklerin makroskopik adezyon değerlendirilmesi tablo 3 de gösterilmiştir.

DENEK	KONTROL	SİS-Rap.
1	Grade 1	Grade 0
2	Grade 2	Grade 1
3	Grade 1	Grade 0
4	Grade 1	Grade 0
5	Grade 0	Grade 0
6	Grade 0	Grade 0
7	Grade 0	Grade 1

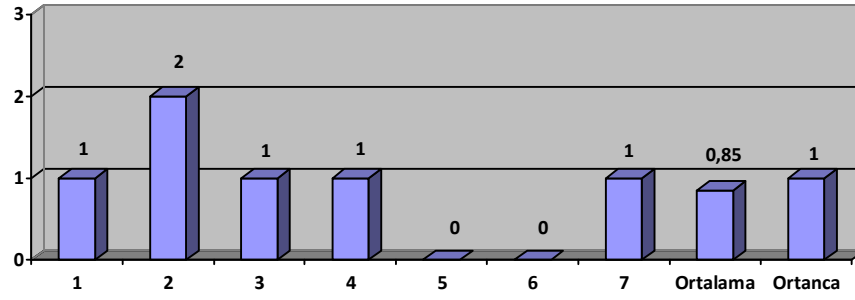
Tablo3

Makroskopik adezyon değerlendirilme tablosu tablo 1 ,sistemik rapamisin ve kontrol grubunun makroskopik adezyon skorlaması grafik 1 ve grafik 2 de gösterilmiştir.

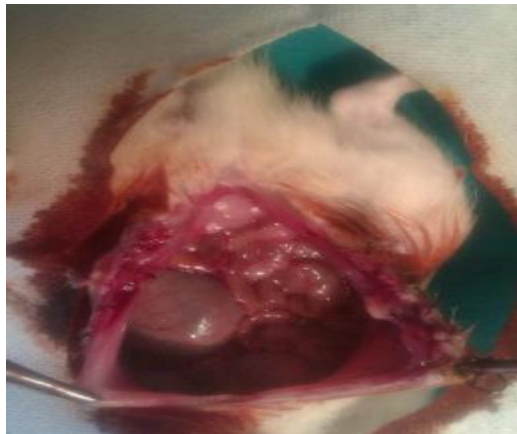
Makroskopik skorlama sonuç grafikler



Grafik.1 Sistemik rapamisin grubuna ait makroskopik skorlama sonuçları



Grafik.2 Kontrol grubuna ait makroskopik skorlama sonuçları



Resim-1 : Sistemik rapamisin grubundaki deneğin makroskopik grade 0 görünümü

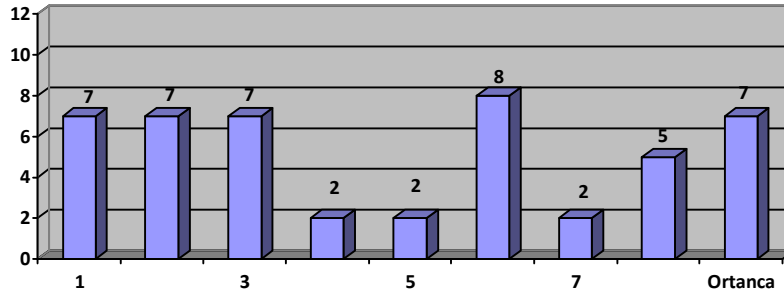


Resim2 .Kontrol grubundaki deneğin yoğun Grade 2 adezyon görünümü

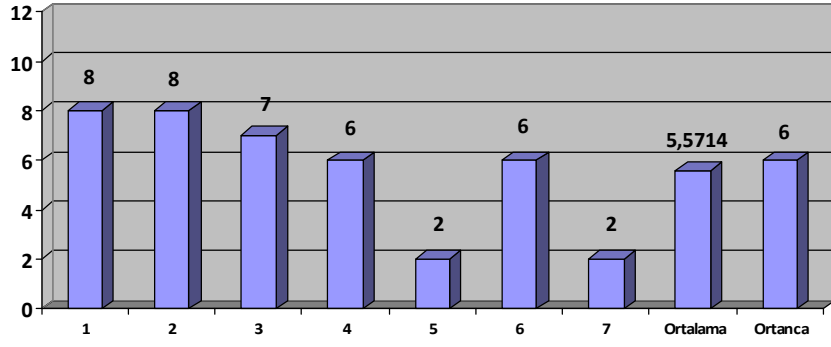
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Her iki grup da intraabdominal adezyon modeli oluşturulduktan sonra 7. günde sakrifiye edilmiş ve histopatolojik örnekleme yapılmıştır. Peritoneal yüzeylerde fibrinous eksuda, serozada kalınlaşma, ödem, nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu, yer yer kapiller proliferasyonlar ve mikroapse odakları ile submezotelyal alanda kalınlaşma, submukozada ödem görüldü.

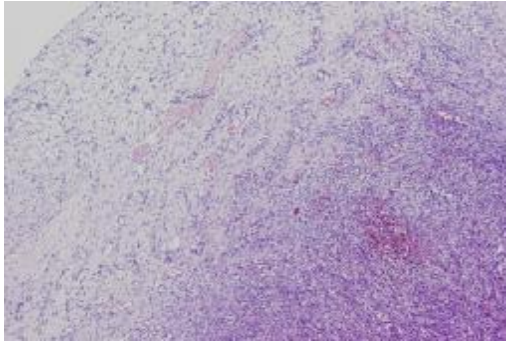
Aşağıda sistemik ve kontrol gruplarının histopatolojik değerlendirme skor grafikleri grafik 3 ve grafik 4 te gösterilmiştir. Histolojik görünümleri resim 3 ve resim 4 te ve sistemik grubun kan sirolimus düzeyleri grafik 5 te yer almaktadır.



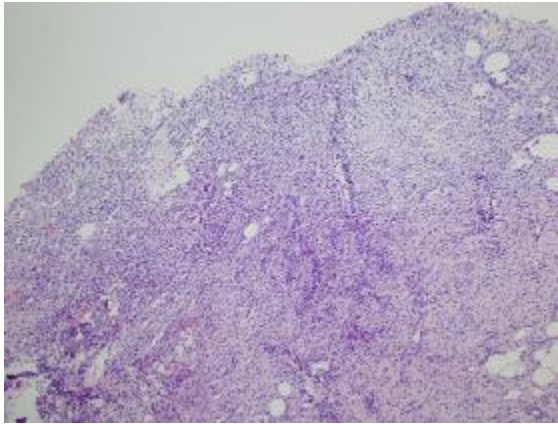
Grafik 3. Sistemik rapamisin grubuna ait histopatolojik skorlama sonuçları



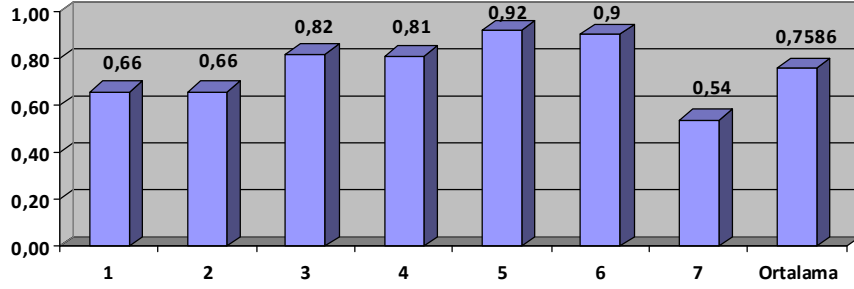
Grafik 4.Kontrol grubuna ait histopatolojik skorlama sonuçları



Resim 3. Sistemik rapamisin uygulanan olguda histolojik görüntü (H&E)(x10)



Resim 4. Kontrol grubu olguda histolojik görüntü (H&E)(x10)



Grafik5. Sistemik rapamisin grubu kan sirolimus düzeyi (ng/ml)

Rapamisin oral uygulandığında yani sistemik rapamisin grubunda, makroskopik olarak intraabdominal adezyonları istatistiksel olarak önlemiş ($p=0.035$), fakat makroskopik olarak adezyonları azalttığı gözlenmesine rağmen histopatolojik olarak istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir. ($p=0.790$)

Sistemik sirolimus verilen deneklerde kan sirolimus düzeyi ile makroskopik adezyon derecesi ve histopatolojik skor arasında bir ilişki bulunmamıştır. ($p=0.449, p=0.618$).

TARTIŞMA

Batın cerrahisi geçiren hastalarının %90 nında postoperatif adezyonlar görülmekte ve dörtte biri ilk 10 yıl içerisinde adezyon nedeniyle reopere olmaktadır.(18) Adezyonun yol açtığı medikal problemlere ek olarak maliyeti de ciddi boyuttadır. A.B.D.'de adezyolizis için yılda 300000'den fazla cerrahi prosedür uygulanmakta ve bu prosedürlerle ilişkili direkt hasta bakımı için yıllık 1.2 milyar \$ harcanmaktadır. (18)

Adezyonlar klinikte incebağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ağrı, ve kadın infertilitesi şeklinde karşımıza çıkar. İkinci kez yapılan cerrahi operasyonu tehlikeye atar ve komplikasyon gelişme riskini artırır. Bir çok cerrah aynı hastayı ikince kez opere etmekten çekinir ve hastanın tedavisinde aksamalar olur. Postoperatif adezyon oluşumunu cerrahinin yan etkisi gibi değil cerrahinin en sık görülen komplikasyonu olarak algılamalıyız. Buradaki hedef adezyon oluşumu değil , adezyonun nasıl önlenebileceğidir. İntraabdominal adezyonu engellemek için yapılması gereken ilk şey cerrah ve cerrahın adezyona bakış açısını değiştirmektir. Cerrah ,cerrahi travmayı en aza indirmeli ve indirmek için de çaba sarf etmelidir.

Adezyonu engellemek için birçok çalışma yapılmıştır. Pudrasız eldiven kullanmak, dokuların kuru kalmaması, operasyon zamanının kısaltılması gibi etkenler incelenmiş ve adezyonu azalttığı fakat tam olarak engellemediği görülmüştür.(10,14,28,29) Adezyon bariyerleri umut vermiştir fakat kliniğe yansımaları istenilen düzeyde olmamıştır. Birçok çalışmada karboksimetilselülozlu ve hyaluronik asit lokal bariyer (Seprafilm®) in adezyonu azalttığı gösterilmiştir.(10) Interceed® membrane (10), Adept® laparoskopik pelvik cerrahide (10) intraabdominal adezyonu azalttığı gösterilmiş diğer bariyerlerdir.

Diğer yöntem de adezyonu engelleyen ajanlardır. Bu amaçla fibrinolitik ilaçlar (imidazol, ridogrel, rec-Hirudin®) (119) , antikoagülanlar (enaksiparin (10,14), antiproliferatifler (paklitaksel,campotetecin (10), antiinflamatuvarlar (NSAİD) (10,14), peritoneal yıkama solüsyonları (Hyskon®,RL,%0,9NaCl) (10,14) denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Hala etkin rutin kullanıma giren bir ürün yoktur.

Laparoskopik cerrahi geliştikten sonra laparskopinin daha az doku hasarı yapması, batınla daha az temas gibi nedenlerle adezyonun azaltılabileceği düşünülmüş fakat laparoskopik cerrahinin adezyonu istenilen düzeyde azalttığı gösterilememiştir.(10)

İntraabdominal adezyon peritonun normal iyileşme süreci sonucu ortaya çıkar. Periton hasarı sonucu kapiller kanama ,artan vasküler geçirgenlik artar ve fibrinojenin ortama defektli bölgeye gelir.Fibrinojen fibrine dönüşür.72 saat içinde mezotelyal hücreler tarafından fibrinolitik aktiviteyle fibrin yıkılır ve doku rejenerasyonu tamamlanır

.Peritoneal fibrinolitik aktivitenin azalması veya yapılamaması sonucu adezyon oluşur.(18). TNF α , TGF β , IL-1 α , TGF- α , EGF, TGF- β , IL-6 ve TNF- α bu süreçte önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin azaltılması ile adezyonun azaltılacağı tespit edilmiştir.(16,18)

Potent bir immunsupresan olan sirolimus(mTOR inhibitör) ; antiproliferatif özelliğinden dolayı sitokinlerin fibrinojenik etkisi üzerinde , FGF ve VEGF oluşumu için negatif etkilidir.(4,48). Sirolimusun yara iyileşme üzerine etkisi çalışılmış ve anastomoz sütürlerinde , abdominal duvar sütür hattı gücünde azalma ve yara yerinde iyileşme problemleri görülmüştür.(6,40) Bir diğer çalışmada sirolimusun yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiş. T lenfositleri, VEGF ve NO düzeyinde, yara hidroksprolin düzeyinde verilen doza ters etkili olarak azalma görülmüştür.(40) Venöz greftlerde topikal uygulandığında intimal hiperplaziyi önler ve büyüme faktörlerinin aracılık ettiği hücre proliferasyonunu engeller. Ratlarda yapılan bir çalışmada politetrafluoroetilen(PTFE) greft yerleştirilmesinden sonra uygulanan doz halindeki sirolimusun makroskopik olarak perigreft adezyonları azalttığı gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada, peritoneal iyileşme sırasında oluşan yoğun fibroblastik reaksiyonu ve salgıladıkları sitokinlerle adezyonların oluşumunda rol oynayan mezotelyal hücreler ve makrofajların proliferasyonunu rapamisin kullanımıyla inhibe ederek adezyon oluşumunu engellemeyi amaçladık. Aynı zamanda cerrahi sonrası adezyon formasyonunda etkin rol oynadığı bilinen CD4+ T lenfositlerin proliferasyon ve differansiyasyonunda azalma ve fonksiyon bozukluğu yaparak adezyon etyolojisinde aktif rol oynayan TGF- β sentezini negatif etkileyerek etkin sonuç verebileceğini öngördük.

Çalışmamızda deneysel olarak adezyon modeli uygulanan ratlarda selektif olarak fibroblast ve T lenfositlere karşı antiproliferatif etkinliği olan bir immünmodülatör ajan olan rapamisini sistemik yolla uyguladığımızda makroskopik değerlendirmede kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak adezyon gelişimini azalttığını bulduk. (p=0.035). Histopatolojik değerlendirmede ise anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.790). Yapılan bir çalışmada, ratlarda deri grefti ekilmesinden sonra sirolimus, ekilen dokudaki fibroblastların proliferasyonlarını engellemiş fakat konağın normal doku fibroblastları etkilememiştir. (48) Çalışmaya histopatolojik düzeydeki cevapsızlık bu çalışmayla paralel değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda sistemik rapamisin verilen ratlerin kan sirolimus düzeyleri ortalaması 0.7586 ng/ml bulunmuştur. Renal transplantasyondan sonraki dönemde insanlardaki kan sirolimus düzeyi 5-10 ng/ml dir. Bu düzey immünsüpresyon için istenilen düzeydir. Ratlardaki etkili immünsüpresyon dozu en az 0.1 mg/kg sirolimus

verilmesinden sonra ortaya çıktığı rapor edilmiştir.(49) Biz çalışmamızda sirolimus dozu olarak 1 mg/kg kullandık , bu dozun hem immünsüpresif hem de fibroblast inhibisyonu için yeterli olduğunu düşündük. Ancak bizim çalışmamızda ilacın kan düzeyleri beklenenden düşük seviyelerde bulunmuş ve immünsüpresyon etkisi için gereken dozun altında olduğu saptanmıştır . Burada ki amacımız ilacın immünsüpresyon etkisi değil fibroblast inhibisyonu üzerine etkili olmasıydı. Burada ilacın biyoyararlılığının istenilen düzeyde olmaması histopatolojik olarak gruplar arası farkın oluşmamasına neden olmuş olabilir. Sistemik rapamisin deney grubunun, histopatolojik ve makroskopik adezyon skorları kan düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.618,p=0.449). Burada sirolimus farklı dozlarda ve farklı günlerde kan örnekleme yaparak çalışma planlanabilir. Yapılan bir çalışmada everolimus kan düzeyi ile yara iyileşme bozukluğu arasında doğru orantı olduğu tespit edilmiştir. 0.5 mg/kg/g,1 mg /kg/g ve 2 mg/kg/g oral everolimus verilen ratlarda anastomoz patlama basıncı, ileum, kolon ve fasyanın dayanma gücüne bakılmış ve 1 mg/kg ve 2 mg/kg verilen ratlarda belirgin olarak hidroksprolin düzeyinin 0.5 mg/kg verilen rata göre düşük miktarda olduğu görülmüştür. (6)

Bizim çalışmamızda makroskopik değerlendirme subjektif bir veridir ancak histopatolojik olarak inflamasyonun değerlendirilmesi daha objektif sayılmalıdır. Düşük kan sirolimus düzeyi yeterli antiproliferatif etki oluşturmamış ve inflamasyonu baskılamamış olabilir.

Bu çalışmada sirolimusun intestinal anastomoz üzerine olan etkisi veya yara yeri iyileşme üzerine etkisi incelenmemiştir .Uygulanan dozların adezyon gelişimi üzerine etkisi, anastomoz direnci ve yara iyileşmesi üzerine olan etkileri incelenmeli , biyokimyasal yara iyileşme parametreleri ile desteklenmeli ve dozların endikasyonları tespit edilmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Rapamisinin ratlarda 10 gün boyunca 1 mg/kg oral verilmesi sonrasında periton içinde gelişen adezyonun makroskopik değerlendirmesinde adezyon gelişimini azaltmış ancak histopatolojik değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı sonuç ortaya çıkarmamıştır. Adezyon oluşum mekanizmaları ve etkili ajanların bulunması için ileri çalışmalar yapılmalıdır. Rapamisinin immünsüpresif ve antiproliferatif etkisi normal yara iyileşmesi olan intraabdominal adezyonun gelişimini engelleyebilir ancak kesin değildir. Bu bilgiler ışığında yara gelişimini bozmayan bir dozda rapamisin'in intraabdominal adezyon oluşumu üzerinde bir etki yapabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. J-J. Duron. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Disease* 2007; 9 Suppl. 2: 14–24
2. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Bennett B, McLean FW, Diamond MP, Holmdahl L. The Peritoneal Healing and Adhesion Multi-University Study PHAMUS Group. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 2001; 16: 1291–300
3. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/ reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 556–66
4. Adam H, Wojciech D, Marzanna O. Peritoneal Cell Response during Adhesion Formation. *Journal of Investigative Surgery* 2010; 23: 267–272
5. Josep M. Cruzado. Nonimmunosuppressive effects of mammalian target of rapamycin inhibitors *Transplantation Reviews* 2008; 22: 73–81
6. Martine C. M. Willems, MD1; J. Adam van der Vliet, MD, PhD1; Ben M. de Man, BSc1; Jeroen A. W. M. van der Laak, PhD2; Roger M. L. M. Lomme, BSc1; Thijs Hendriks . Persistent effects of everolimus on strength of experimental wounds in intestine and fascia. *Wound Rep Reg* 2010 ; 18 : 98–104
7. Muhip Kanko, MD, Ersan Ozbudak, MD, Ali Ozerdem, MD, Ahmet Aksoy, MD, Metehan Kilic, MD, K. Turan Berki. Effect of Sirolimus in the Prevention of Adhesions Around Intraabdominal Prosthetic Graft *World J Surg* 2006; 30: 1648–1652
8. Herrick EH, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, Foster LY, Laurent JL. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated and vascularized. *J Pathol* 2000; 192: 67-72
9. M. Binnebösel, K. Junge, Klink, J. Serno, J. Otto, J. Conze, A. P. Öttinger, V. Schumpelick. Adhesion as a chronic inflammatory problem ? Risk for adhesions, migration and erosions? *Hernia Repair Sequelae* 2010; 305-315

10. Remah M.Kamel Prevention of postoperative peritoneal adhesions . European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology 2010; 150:111-118
11. Benjamin Wright, John Fenner, Richard Gillott, Paul Spencer, Patricia Lawford, and Karna Dev Bardhan. Kadirkamanathan et al. Patterns, movement and clinical diagnosis of abdominal adhesions. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009; pp. 415–426
12. Carlos Roger Molinas, Maria Mercedes Binda,Philippe Robert Koninckx . Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation.Gynecol Surgery 2006; 3:157-167
13. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. Am J Surg 1963;106:892-7
14. Practice Committee of The American Society For Reproductive Medicine Pathogenesis, consequences,and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Fertil Steril 2006;86(Suppl 4):S1–S5
15. Roberta Corona MD, Jasper Verguts MD,Ron Schonman MD,Maria Mercedes Binda Ph D,Karina Mailova MD and Philippe Robert Koninckx MD Ph D. Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model. Fertility and Sterility 2011; Vol 95 No:4 1224-1228
16. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 1990;335:1120-2
17. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. Surgery 1996; 119: 701–705
18. Binnebösel M, Klinge W, Rosch R, junge K, Lynen P , Schumpelick J. Morphology,quality, and composition in mature human peritoneal adhesions . Langenbecks Arch Surg 2008; 393:59-66

19. Norrman B, Wallen P, Ranby M . Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator: disclosure of a kinetic transition. *Eur J Biochem* 1985; 149:193–200
20. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414–417
21. Chegini N, Zhao Y, Kotseos K. Comparative analysis of matrix metalloproteinase (MMP-1), tissue inhibitor of MMP (TIMP-1) and MMP/TIMP-1 complex expression in intraperitoneal environment and their relation to adhesion development. *Fertil Steril* 1998; 70, (Suppl.), 26
22. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication 2002; *Front Biosci* 7:e91–e115
23. Rout UK, Oommen K, Diamond MP . Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. *Am J Reprod Immunol* 2000 43:299–304
24. Cheong YC, Laird SM, Li TC. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update* 2001; Vol.7, No.6 pp. 556-566
25. Saed G, Jiang Z, Diamond M, et al. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of postoperative adhesions. *Wound Repair Regen* 2009;17(4):531–9.
26. Kaidi A, Nazal M, Gurmchumelidze T et al. Preoperative administration of antibodies against tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg* 1995; 61, 569-572
27. Wasserberg N, Nunoo-Mensah JW, Ruiz P. The Effect of Immunosuppression on Peritoneal Adhesions Formation After Small Bowel Transplantation in Rats. *Journal of Surgical Research* 2007; 141: 294–298
28. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:497-511.

29. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.
30. Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, di Zerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of a recombinant Hirudin analog. *J Invest Surg* 1996;9(5):385-391
31. Cashman J, Burt HM, Springate C, Gleave J, Jackson JK. Camptothecin-loaded films for the prevention of postsurgical adhesions. *Inflamm Res* 2004;53:355-7
32. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod* 1998;13(6):1486-9
33. Hockel M, Ott S, Siemann U, Kissel T. Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. *Ann Chir Gynaecol* 1987;76(6):306-13
34. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive K, Jacobs VR. A randomized prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil Steril* 2004;82(2):398-404
35. Tsang CK, Qi H, Liu LF, Zheng XFS. Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug Discov Today* 2007;12:112-24
36. Banasynski LA, Liu CW, Wandless TJ. Characterization of the FKBP, rapamycin, FRB ternary complex. *J Am Chem Soc* 2005; 127(13):4715-21
37. Hawkey CJ. Rapamycine. *Lancet* 1999; 353: 307-314
38. Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. mTOR Complex 1-S6K1 signaling: At the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol Med* 2007;13:252-9

39. Cao W, Mohacsi P, Shorthouse R, Pratt R, Morris R.E; Effects of rapamycine on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. Inhibition of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor action and antagonism of rapamycin by FK506 ; Transplantation 1995 Feb. 15; 59(3) : 390-5
40. Michael Schäffer & Robert Schier & Markus Napirei & Stefan Michalski & Thilo Traska & Richard Viebahn .Sirolimus impairs wound healing. Langenbecks Arch Surg 2007; 392:297–303
41. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. Ann R Coll Surg Engl 1993;75:147–153
42. Menzies D, Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? Ann R Coll Surg Engl 1990; 72: 60–3
43. Ellis H. Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal adhesions. J. R. Soc. Med 2001; 94:331-332
44. Beck DE, Ferguson MA, Opelka FG et al. Effect of previous surgery on abdominal opening time. Dis Colon Rectum 2000; 43: 1749–53
45. Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Kuijpers JH, van Goor H: Small bowel obstruction after total or subtotal colectomy: a 10-year retrospective review. Br J Surg 1998; 85: 1242–5.
46. Stovall TG, Elder RF, Ling FW: Predictors of pelvic adhesions. J Reprod Med 1989; 34: 345–8
47. van der Voort M, Heijnsdijk EA, Gouma DJ. Bowel injury as a complication of laparoscopy. Br J Surg 2004; 91: 1253–8
48. Johnsson C, Gerdin B, Tufveson G.Effects of commonly used immunosuppressants on graft-derived fibroblasts. Clin Exp Immunol 2004;136:405–412

49. Andoh TF, Lindsley J, Franchesini N, Bennett WM. Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 1996; 62:311–316

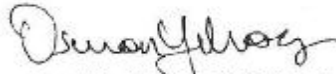


Toplantı No : 04/05/2011
Toplantı Tarihi : 04 Mart 2011

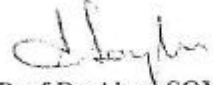
Dr.Ali Cem GÜMÜŞGERDANLI
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

11/2011 Protokol No'lu; Genel Cerrahi Anabilim Dalı doktorlarından Dr.Ali Cem GÜMÜŞGERDANLI'nın yürütücüsü olduğu "Ratlarda intraabdominal adezyon formasyonu üzerinde oral rapamycin'in etkisi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı


Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı



Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (topl.katılmadı)

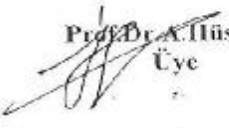
Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye

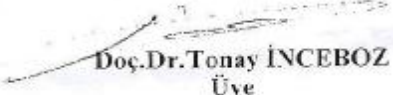
Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye



Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye

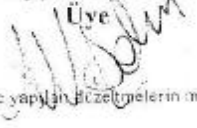
Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye


Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye


Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye


Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye


Ayşe Nur BALIN
Üye


Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye (topl.katılmadı)

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kulllanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.