

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANABİLİM DALININ ADI
ANABİLİM DALI

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

Dr. Abdullah İnal

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANABİLİM DALININ ADI
ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah İNAL

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Serdar SAYDAM

ÖNSÖZ

Hekimlik sanatını bu topraklarda Aesculapius'a öğreten Kheiron'dan bu yana ustalardan edinilen bu ilmi öğrenirken birikim ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım başta Ana Bilim Başkanı'mız Prof.Dr.İbrahim Astarçiođlu 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.Selman Sökmen, Prof.Dr.Cem Terzi, Prof.Dr.Sedat Karademir, Prof.Dr.Mehmet Ali Koçdor, Prof.Dr.Hüseyin Astarçiođlu, 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 ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

Dr.Abdullah İnal

Nisan 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
Postoperatif peritoneal adezyonları engellemek için uygulanan tedaviler	12
Mekanik bariyerler	12
Farmakolojik ajanlar	14
Rapamisin	15
Klinik önem ve medikolegal sonuçlar.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
Deneysel Çalışma Modeli	20
İstatistik yöntemler.....	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	29
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
KAYNAKLAR.....	33

TABLolar

Tablo 1	21
Tablo 2	22

ŒEKİLLER

Œekil 1	4
Œekil 2	6
Œekil 3	7
Œekil 4	11
Œekil 5	16

GRAFİKLER

Grafik 1	24
Grafik 2	24
Grafik 3	24
Grafik 4	25
Grafik 5	27
Grafik 6	28
Grafik 7	28

RESİMLER

Resim 1	23
Resim 2	23
Resim 3	26
Resim 4	26
Resim 5	27

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	İnterleukin(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)
UK	United Kingdom(Birleşik Krallık)
USA	United States of America(Amerika Birleşik Devletleri)

ÖZET:

Ratlarda İntraperitoneal Ve Sistemik Rapamisin Uygulamasının Postoperatif Peritoneal Adezyonlar Üzerine Etkisi

Abdullah İnal *M.D.*

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

Tel: 0232 4122901

GSM: 0505 8737563

e-mail: abdullahinal@gmail.com

Amaç: Cerrahi sonrası oluşan intraabdominal adezyonlara bağlı komplikasyonlar ve olumsuz sonuçlar sıklıkla. Bağırsak obstrüksiyonu, daha sonra yapılacak cerrahi bir işlemde yanlış enterotomi gibi korkutucu komplikasyonlar sadece morbidite değil, mortaliteye de yol açabilir. Rapamisin (RAPA) immunosupresif, antitumoral, antifungal özellikleri bulunan karbosiklik bir lakton-laktam makrolid antibiyotiktir. Bugün rapamisin transplantasyon sonrası immunosupresyonda ve koroner ve periferik arter stentlerinde rutin kullanımdadır. Ratlarda politetrafluoroetilen (PTFE) greft yerleştirilmesinden sonra perigreft adezyonları azalttığı gösterilmiştir. İmmunosupresyonun postoperatif adezyonlar önlenmesi üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada selektif bir immunosupresif olan rapamisin'in postoperatif peritoneal adezyonlar üzerine yüzeysel ve sistemik etkisinin tanımlanması ve karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ortalama 300-350g ağırlığında, erkek, Wistar-albino ratlar kullanıldı. Her biri yedi rat içeren intraperitoneal rapamisin, oral sistemik rapamisin ve kontrol grupları oluşturuldu. Tüm ratlarda peritoneal adezyon modeli oluşturuldu. Postoperatif 7. günde eksplere edilen ratlar çalışma yapısından habersiz bir cerrah tarafından makroskopik adezyon skorlaması ile değerlendirildi. 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.

Bulgular: Yapılan değerlendirmeler sonunda makroskopik değerlendirme skorları için u grup arasında(intraperitoneal rapamisin, oral-sistemik rapamisin, kontrol) istatistik olarak anlamlı fark bulundu($p=0.002$).İntraperitoneal rapamisin ve oral-sistemik rapamisin grupları için istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0.062$). İntraperitoneal rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulundu($p=0.001$). Oral sistemik rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu($p=0.021$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda rat modelinde intraperitoneal rapamisin uygulanmasının postoperatif adezyonları önlemede anlamlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Postoperatif adezyon, intraperitoneal rapamisin, sistemik rapamisin

SHORT HEAD AND SUMMARY

Effects of Intraperitoneal and Systemic Rapamycin Administration on Postoperative Peritoneal adhesions in Rats

Abdullah İnal *M.D.*

Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Surgery,
İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

Phone: 0232 4122901

Mobile: 0505 8737563

e-mail: abdullahinal@gmail.com

Purpose: Consequences and complications of postsurgical adhesions are substantially high. Fearsome complications such as inadvertent enterotomy during reopening of abdomen or bowel obstruction may cause not only morbidity but also mortality. Rapamycin (RAPA) is a carbocyclic, lactone-lactam macrolide antibiotic with immunosuppressive, antitumoral, and antifungal properties. Currently rapamycin has clinical usage in posttransplantation immunosuppression and in coronary and peripheral artery vascular stents on routine basis. Rapamycin has reduced perigraft adhesions in rats after polytetrafluoroethylene (PTFE) graft placement. Immunosuppression has positive effect on postoperative adhesion prevention. We aimed to define and compare systemic and intraperitoneal effect of rapamycin on postoperative peritoneal adhesions.

Material and Method: In our study we used male albino-Wistar rats weighing between 300-350g. Three groups, each containing seven rats for intraperitoneal rapamycin, systemic rapamycin, and control groups have been constituted. 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. 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.

Results: After macroscopic evaluation scores assessed, there were statistically significant difference between three groups (intraperitoneal rapamycin, oral-systemic rapamycin, control)($p=0.002$). There were no statistically significant difference between intraperitoneal rapamycin and oral-systemic rapamycin groups($p=0.062$). There were statistically significant difference between intraperitoneal rapamycin and control groups($p=0.001$). There were no statistically significant difference between oral-systemic rapamycin and control groups($p=0.021$).

Conclusion: This study showed that in an rat model intraperitoneal rapamycin administration has significant effect on postoperative adhesion prevention

Key Words: Postoperative adhesion, intraperitoneal rapamycin, systemic rapamycin

GİRİŞ VE AMAC

Cerrahi sonrası oluşan intraabdominal adezyonlara bağlı olumsuz sonuçlar ve komplikasyonlar sıklıdır. Bağırsak obstrüksiyonu, daha sonra yapılacak cerrahi bir işlemde yanlış enterotomi gibi korkutucu komplikasyonlar sadece morbidite değil, mortaliteye de yol açabilir. Cerrahi sonrası oluşan intraabdominal adezyonların neden olduğu komplikasyonlar bağırsak obstrüksiyonu, kronik abdominal ve pelvik ağrı, infertilite, adezyona ilişkin uzamış cerrahi süreleri ve yanlış enterotomiler, intraoperatif kanama, enterik fistül oluşumu, laparoskopiden laparotomiye geçiş, cerrahi saha infeksiyonu, uzamış hastane yatış süresini içerir (1).

Postoperatif intraabdominal adezyon oluşumu oldukça sıklıdır ve intraperitoneal herhangi bir işlem sonrası oluşabilir. Peritoneal iyileşme, deri iyileşmesinden farklı biçimde izler. Deri reepitelizasyonu epitelial hücrelerin periferden merkeze proliferasyonu ile oluşur. Aksine, periton, hasarın ebatından bağımsız olarak, mesotelial hücre adalarından hücre yaprakları geliştirecek biçimde aynı anda mesotelize olur. Büyük peritoneal yaralar küçükleri gibi; parietal periton için beş-altı gün, viseral periton için beş-sekiz gün içinde remesotelizasyonunu tamamlar (2).

Adezyon oluşumunda asıl alan peritonun yüzey sahasıdır. Peritoneal yüzeyin hassaslığı ve hasara duyarlılığı ile birlikte beş-sekiz gün içinde hızlı remesotelizasyon adezyon oluşumunda önemli faktörlerdir. Peritonun hasar veya inflamasyonu cerrahi sonrası peritoneal onarımın başında çok sayıda mesajcı molekül ile birlikte koagulatif durumu tetikler. Peritoneal sıvı büyük sayıda lökosit ve bir miktar makrofaj, eosinofil ve bazofil içerir (3). Lökositler, mesotelial hücreler ve fibrin bu olaylar zincirinde büyük rol oynar. Aynı zamanda cerrahi öncesinde peritoneal boşluk içindeki sıvıda büyük miktarda fibrinojen içeren plasma proteinleri ve makrofajlar bulunur (2).

Cerrahi sonrasında makrofajların sayı ve fonksiyonları değişir. Bu makrofajlar aktive olmamış makrofajlardan tamamıyla farklıdır ve siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolitleri, plasminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü(PAI), kollejenaz, elastaz, interlökin (IL)-1 ve -6, tümör nekrozis faktörü (TNF), lökotrien B4, prostaglandin E2 gibi maddeler salgılar (2).

Cerrahi sonrası intraperitoneal makrofajlar hasar yüzeyine yeni mezotelial hücreler çağırırlar. Bu mezotelial hücreler sitokinlere ve makrofajların salgıladıkları mediatörlere yanıt olarak mesotelial hücre adaları ve daha sonra hücre tabakaları oluştururlar.

Fibrin matriks organizasyonu adezyon oluşumunda büyük öneme sahiptir. Matriks birkaç adımda, fibrinojenden fibrin monomerini, daha sonra çözünür fibrin polimerini ve en son cerrahi esnasındaki yıkama sıvıları ile birlikte çözünmez fibrin polimerini oluşturur. Bu son ürün fibronektin gibi proteinlerle etkileşerek fibrin jel matriksi oluşturur. Fibrin jel matriks lökosit, eritrosit, trombosit, endotel, epitelyum, mast hücreleri ve debris içerir. Rat modellerinde postoperatif en belirgin sayı artışı mast hücrelerinde izlenmiştir(3). Karşı karşıya gelen hasar görmüş iki peritoneal yüzey üç-beş gün içerisinde adezyon oluşturabilir (2,3).

Peritoneal fibrinolitik aktivite, adezyogenez patofizyolojisinde önemli rol oynar. Mesotelial hücrelerde ve makrofajlarda bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA) peritoneal kavite içinde plazminojen aktivasyonunun %95'inden sorumludur ve cerrahi sonrası adezyon oluşumunda koruyucu göreve sahiptir (2,4). İnaktif tPA'dan üretilen aktif enzim plazmin ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü fibrin jel matriksi adezyon oluşumunda etkisi bulunmayan fibrin parçalanma ürünlerine indirger. Eğer lokal fibrinoliz yeterli ise fibrinöz adezyonlar parçalanır. Cerrahi travmanın abdominal kavite içinde koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengeyi bozduğu düşünülür (4).

Normal olarak trombositler, makrofajlar ve yara sıvısında latent olarak bulunan transforming growth factor (TGF)- β , plazmin tarafından aktive edilir ve matriks metalloproteinazlarını inhibe ederek fibrinolizi olumsuz etkiler (5).

Cerrahi hasarla birlikte doğan yetersiz kan akımı ve azalmış doku oksijenizasyonu fibrinolitik aktivitenin azalması, fibroproliferatif yapının idamesi ve fibrovasküler adezyon oluşumu ile sonuçlanır (2,5).

İskemi, retraktörlerin ezici, yırtıcı mekanik etkileri, inflamasyonun indüklediği peritonit, intraperitoneal kan, serozal kuruma, yabancı materyallerin (talk, nişasta) varlığı adezyon oluşumuna katkıda bulunabilir (1).

Nihai olarak, adezyonlar kollajen, elastin lifleri ve kan damarları içeren fibröz bantlara ilerler ve mezotelial hücrelerce sarılabilir.

Postoperatif peritoneal adezyonlar için tanımlanmış bir tedavi yoktur. Bugüne dek streptokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörleri (Alteplase), antioksidantlar (vitamin E), mekanik bariyerler (sodyum hyaluronat + fosfat tamponlu salin (Sepracoat®, Genzyme, USA), oksidize rejenere selluloz (Interceed®, Johnson & Johnson, Canada), Sodyum hyaluronat + karboksimetilselluloz bazlı bioemilebilir membran (Seprafilm®, Genzyme,

USA), Poli(lactide-co-glycolide)-bazlı membranlar, Kollagen folyo + polypropylene mesh (TissuFoil E®,Baxter, Germany), Intergel® (Ethicon, Inc.), Icodextrin solusyonu (Adept®, Baxter Healthcare S.A) gibi önlemler önerilmiştir (5,6).

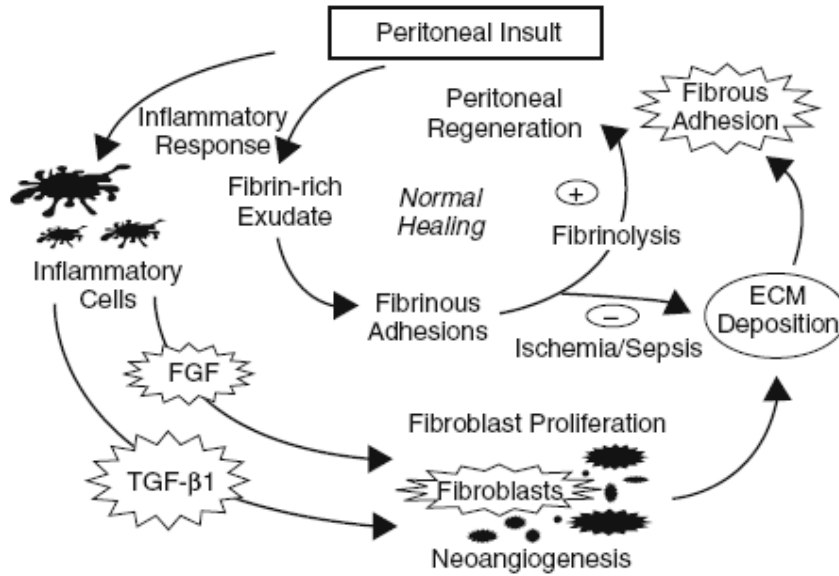
Rapamisin (RAPA) immunosupresif, antitumoral, antifungal özellikleri bulunan karbosiklik bir lakton-laktam makrolid antibiyotiktir. Farelerde subkutan veya oral yolla alımından bir saat sonra zirve konsantrasyona ulaşır ve ilk üç saat idame eder. İlacın biyoyararlanımı %50'den azdır. Yarılanma ömrü, görece uzun, 62.5±12.2 saattir. Klinik çalışmalarda böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları ve trigliserid düzeyleri üzerine etkisi saptanmamış; beyaz küre ve trombosit sayımlarında anlamlı oranda düşüş, plazma kolesterol düzeylerinde anlamlı oranda artış saptanmıştır (7).

Bugün rapamisin transplantasyon sonrası immunosupresyonda ve koroner ve periferik arter stentlerinde rutin kullanımdadır. Stentin rapamisin kaplanması neointimal hiperplazi oluşumunu engeller. Rapamisin hücre döngüsünü G₁ ve S fazlarında bloke ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder. Venöz greftlerde topikal uygulandığında intimal hiperplaziyi önler ve büyüme faktörlerinin aracılık ettiği hücre proliferasyonun etkin inhibitörüdür. Ratlarda politetrafluoroetilen (PTFE) greft yerleştirilmesinden sonra perigreft adezyonları azalttığı gösterilmiştir (8). İmmunosupresyonun postoperatif adezyonlar önlenmesi üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir (9). Bu faktörlerin bileşen etkisinin intraabdominal adezyonların önlenmesi yönünde olumlu katkı sağlayacağını düşündürmektedir. Bu çalışmada selektif bir immunosupresif olan rapamisin'in postoperatif peritoneal adezyonlar üzerine yüzeyel ve sistemik etkisinin tanımlanması ve karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

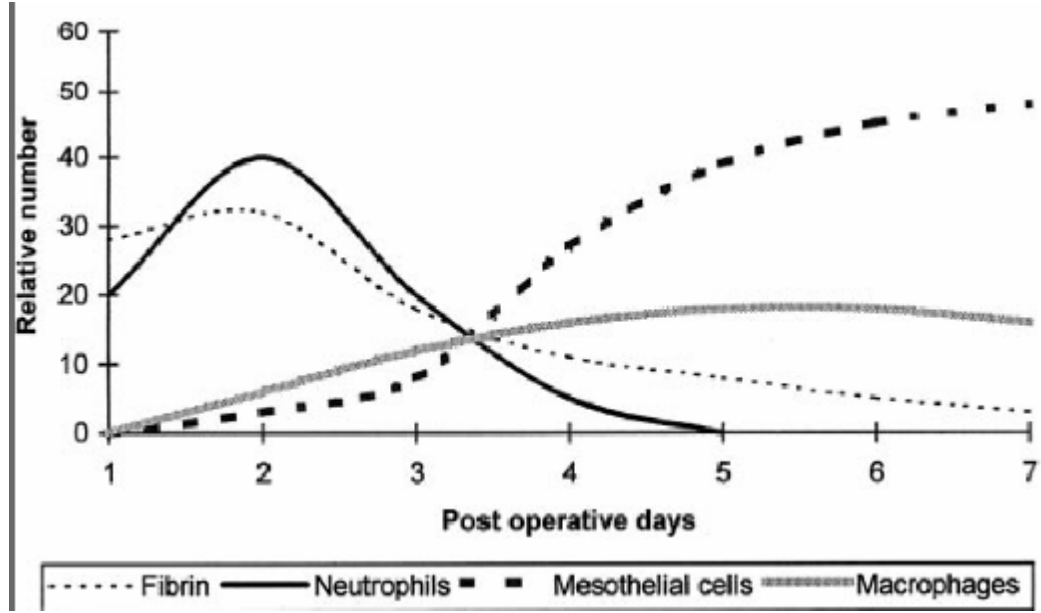
İntraabdominal adezyon oluşumu

Cerrahi sonrası gelişen intraabdominal adezyonların patofizyoloji ve etienezini anlamak için geçen iki onyılıda hatırı sayılır gelişme sağlanmıştır (10). Herhangi bir tür periton hasarı -ki cerrahi bir işlemin kaçınılmaz sonucudur- intraabdominal adezyonları başlatan süreci tetikler. Abrazyon, kesi, iskemi, kuruma ve koagulasyon inflamasyonla sonuçlanır. İnflamasyon sürecinde eksudasyon, inflamatuvar hücre infiltratı, proinflamatuvar sitokinlerin salınması, kompleman ve koagulasyon kaskatlarının aktivasyonu belirgindir.



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. İnflamatuvar hücreler inatçı fibrinoz adezyonlara yerleşir ve transforming growth factor beta-1(TGF-β1) ve fibroblast growth factor(FGF) gibi etkin büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Bölgeye çekilen fibroblastlar çoğalır ve ekstrasellüler matriks(ECM) salgılayarak fibroz adezyonlar oluştururlar. (Fruin AB et al.(2006) *The Sages Manual Perioperative Care in Minimally Invasive Surgery*, Whelan RL(ed) 46.Adhesion Formation, p 438-445)

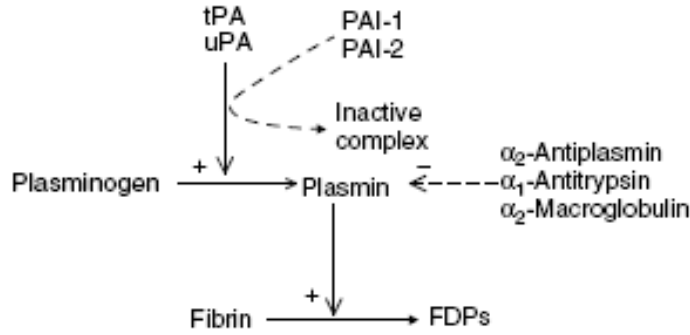
Peritoneal, plevral ve perikardiyal boşlukların seroz membranları embriyolojik olarak benzerdir ve mezotelial hücrelerle çevrilidir. Mezotelial hücreler bir bazal membrana tutunmuştur. Bazal membranın altında ekstrasellüler matriks bulunur. Ekstrasellüler matriks glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, glikoproteinler ve farklı tip kollagenler içerir. Vasküler yapılar ve lenfatikler subserozal alanda bulunur. Mezotelium ve submezotelial alandan sıvı difüzyonu rahatça olur (5). Mezotelial hücreler bazal membrana zayıf biçimde tutunurlar ve hafif travma ile yerlerinden kolayca ayrılırlar (11). Peritoneal iyileşme derinin iyileşmesinden farklılık gösterir. Deri epitelizasyonu epitelial hücrelerin yara periferinden merkeze doğru proliferasyonu ile olur. Periton, hasarlanmanın boyutundan bağımsız olarak daha sonra hücre tabakalarına ilerleyecek mezotel hücre adacıkları oluşturarak mezotelize olur. Büyük deri yaralanmalarının iyileşmesi küçük bir yaralanmaya göre daha uzun zaman alırken büyük periton hasarları küçük periton hasarlarıyla aynı sürede mezotelize olurlar (2). Parietal periton beş-altı gün ve viseral periton beş-sekiz gün içinde terminal ileum ve parietal peritonun mezotelial tabakasını örtecek biçimde mezotelize olur (12,13). Periton hasarı inflamasyon ile birlikte koagulatif bir durumu tetikler ve hasarlı sahaya çok sayıda kimyasal mediatör ve çeşitli maddeler salgılayacak hücreleri çeker. Makrofajlar, lökositler ve mezotelial hücreler peritoneal iyileşme ve inflamasyonda önemli hücrelerdir. Peritoneal iyileşme hasarlı alanda mezotelial hücrelerin proliferasyonu ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile belirgindir. Mezotelial hücrelerin IL-1, -6 ve -8 (14,15,16); TNF- α (17) ve TGF- β (18) salgıladığı gösterilmiştir. Oluşan hasarı takiben, peritonun mezotelial hücreler ve makrofajlar gibi yerleşik hücreleri çeşitli ve sitokinler ve mediatörler salgılayarak inflamatuvar yanıtı açacak diğer hücreleri de yönlendirir ve module ederler. Hasarlanmış peritonda ilk görünen hücreler polimorfonükleer nötrofillerdir (PMN) ve yaralı sahada 1-2 gün sebat ederler. Ardından makrofajlara dönüşecek monositler gelir ve dokuya eklenirler. Periton hasarının üçüncü gününde makrofajlar hasarlı sahada en belirgin hücrelerdir ve mezotelial hücrelerin yüzeyi örtmeye başlamasıyla dokuda daha derin yerleşirler. Beş ve altıncı günlere makrofajların sayısı tedricen düşerken dört ila yedinci günlerde peritoneal yüzeylerde mezotelial hücreler belirgin hale gelmiştir (19,20). Peritoneal sıvıda hücre sayısı artışı cerrahinin ilk 24 saatinde en yüksek düzeydedir. Eosinofiller 24. saatte, nötrofiller 72. saatte ve mast hücreleri 168. saatte en yüksek yüzdeye ulaşır. Lenfosit sayısı düşer (3). Cerrahinin beşinci gününde peritoneal sıvıda en belirgin hücre makrofajlardır.



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

Peritoneal hasarın mezotelial iskemiyle sonuçlandığı düşünülür. İskemi yetersiz vaskularizasyon ya da yetersiz kan akımına bağlı gelişebilir (11). Periton hasarını takiben gelişen inflamasyonun doğal bir sonucu vaskuler permeabilitenin artışı ile birlikte eksudasyon ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonudur. Peritona sızan- ve bir miktar cerrahi travma öncesinde de peritoneal alanda bulunan- fibrinojen fibrin monomerine daha sonra da çözünabilir fibrin polimerine ve irrigasyon solusyonlarıyla dokuların yıkanmasıyla çözünemez fibrin polimerine dönüşür. Fibrin polimeri fibronektin gibi proteinlerle etkileşerek fibrin jel matrisi oluşturur (2). Bu fibrin jel matrikse fibroblastlar, makrofajlar ve dev hücreler yerleşir. Hasarlı iki yüzeyi birleştiren jel matrisi adeziv fibrin bandlara ilerler. Peritonun temas eden her iki yüzeyinde hasar oluştuğunda adeziv band oluşmasının daha kolay olduğu gösterilmiştir (21). Oluşan bu fibrin bandlar fibrinolizle daha küçük parçalara (fibrin yıkım ürünleri-FDP) ayrılabilir. Peritoneal iyileşme sırasında oluşabilecek iskemi,

inflamasyon veya iyileşmeyi bozacak süreçler fibrinolitik aktiviteyi de sekteye uğratar ve fibrin bandların organize olması ile sonuçlanır. Adezyon dokusu; organize olmuş fibroblastlar, doku debris, yabancı cisimler, eritrositler, makrofajlar, eosinofiller ve mast hücrelerinin karışımı gibidir. Adeziv dokunun olgunlaşması ile birlikte hücre içeriği değişiklik gösterir. 1-3.günlerde baskın hücre tipi polimorfonükleer(PMN) hücrelerken, 5-7.günlerde temel olarak fibroblastlardır (22). Adezyon dokusu küçük vasküler kanallar oluşturan endotelial hücreler (22) ve sinir hücreleri de içerir (23). Fibrinolizin adezyon oluşumu ve yeniden şekillendirilmesindeki rolü kritiktir. Zimogen prekürsör olan plasminojen, plasminojen aktivatörleri(PA) tarafından plasmine dönüştürülür. Bunlar doku plasminojen aktivatörü(tPA) ve ürokinaz tipi plasminojen aktivatörüdür (uPA). Peritoneal alanda fibrinojen aktivasyonununun %95'inden tPA sorumludur (24).



Şekil 3. Fibrinolitik sistem. tPA, doku plasminojen aktivatörü; uPA, ürokinaz tipi plasminojen aktivatörü; PAI, plasminojen aktivatör inhibitörü; FDP fibrin yıkım ürünleri (Reijnen MMPJ, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. British Journal of Surgery 2003; 90: 533–541)

PA sistein proteinazlar, aspartil proteinazlar ve metalloproteinazlar gibi endoproteinazlar ailesine mensuptur. PA peritonu döşeyen mezotelial hücreler ve makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından üretilebilir (25). Plasminojen dokuda yüksek konsantrasyonda mevcutken çok düşük PA miktarları büyük miktarda plasmin üretimi için kafidir(26). 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 edebilir. Plasminojen aktivasyonu plasminojen aktivasyon inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2) uPA ve tPA'yı inhibe etmesi yoluyla engellenir. Aktivatörler ve inhibitörler arasındaki etkileşimle süreç yürür. PAI-1, plasminojen aktivatörlerinin de üretimine katılan mezotelial hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerce üretilir. PAI-1 plasminojen aktivatörleri ile kompleksler kurarak etkisiz hale getirir. Endotelial hücreler, mezotelial hücreler, monositler ve fibroblastlarca üretilen PAI-2 plasminojen aktivatörleriyle etkileşimde daha zayıftır (4). PAI-2'nin peritoneal doku onarımında rol oynaması olasıdır (27). 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 yoğunlaşmıştır. 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 postule edilmiştir (28). İnflame peritoneal dokuda, kısmen PAI konsantrasyonundaki artışa da 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 ekspresyonunun artmış, tPA aktivitesinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir (29). Peritoneal sıvıda artmış PAI-1 seviyeleri nedeniyle fibrinolitik aktivite düşmüştür (30-34). Post operatif adezyonlar fibrin oluşumu, koagülasyon ve fibrinolizin arasındaki dengeye göre oluşur. Cerrahi, travma ya da enfeksiyon bu dengeyi koagülasyon lehine bozar. Travmatize mezotelial dokuda artmış PAI-1 ekspresyonu ve azalmış tPA konsantrasyonları sonucu bozulmuş fibrinolitik aktivite bildirilmiştir (28,35-40). PAI-1 cerrahi sonrası adezyon oluşumunda kritik öneme sahip görünmektedir. Yaygın yapışıklık gelişen hastaların peritoneal dokularında yüksek yoğunlukta PAI-1 saptanması bu kanıyı doğrulamaktadır (41). Enfeksiyonla birlikte peritoneal alanda fibrinolitik aktivite daha da düşer. Enfeksiyon için laparotomi yapılan hastalarda tPA aktivitesi temiz cerrahiye kıyasla düşüktür (38). İntraabdominal sepsiste peritoneal fibrinolitik aktivitenin düştüğü farklı çalışmalarla tanımlanmıştır (28,32,36,37,41). 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

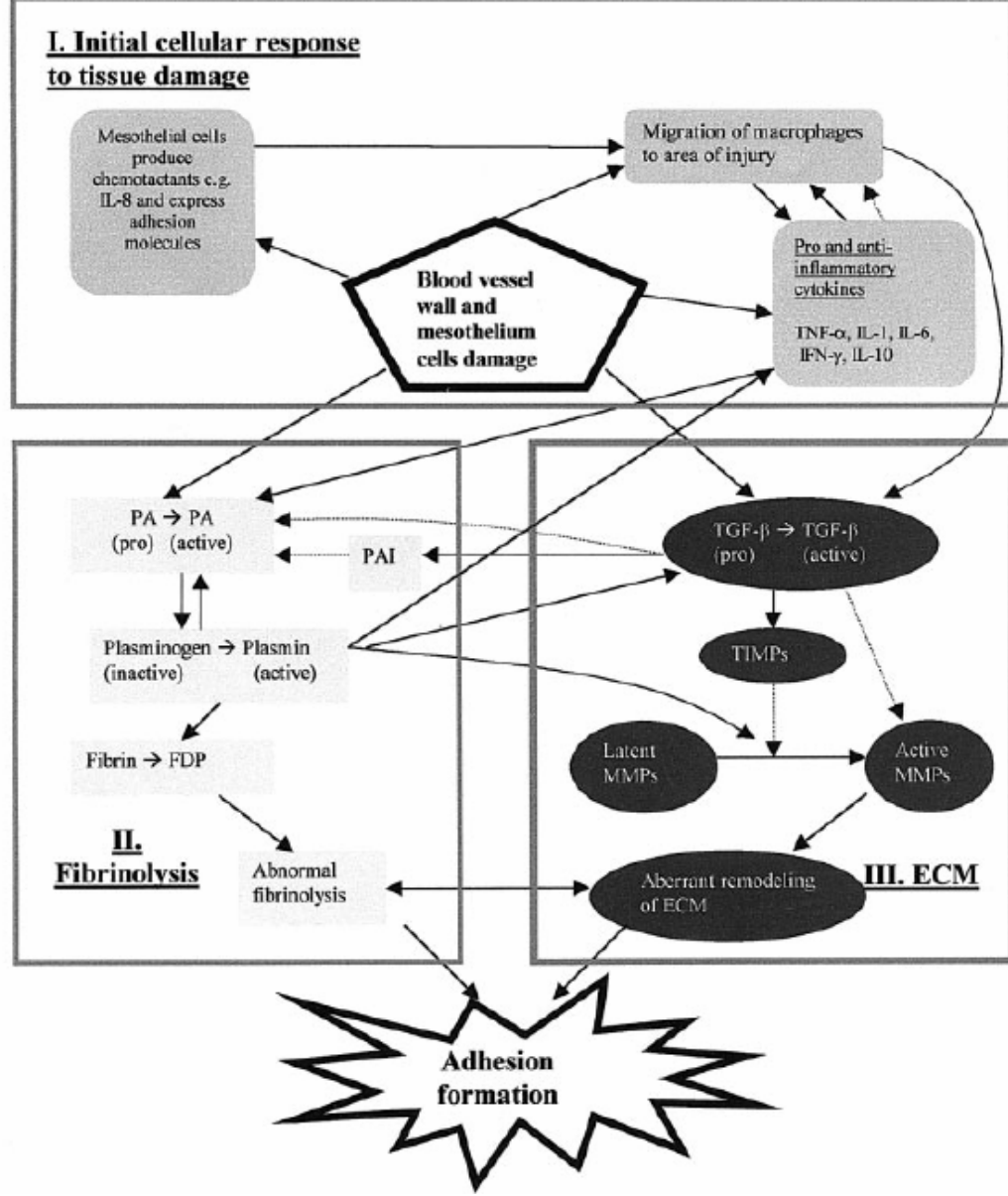
bileşenlerini indirgeyen bir enzim ailesidir. Katalitik etkinlik için çinkoya ihtiyaç duyarlar. Tanımlanan 17'den fazla farklı MMP vardır ve yara iyileşmesinde beş grup halinde farklı rollerde önem taşırlar: kollejenazlar (MMP-1,-8,-13), jelatinazlar (MMP-2,-9), stromelizinler (MMP-3,-7,-10,-11), membran tipi metalloproteinazlar (MMP-14,-17) ve diğer matris metalloproteinazlar (MMP-12). MMP'ler ekstrasellüler matrisin tüm bileşenlerini ayrı ayrı yıkabilir. Dört çeşit TIMP tanımlanmıştır: TIMP-1-4. Plasmin, latent MMP'leri aktive edebilir. İnsan parietal peritonunun ve bazı intraperitoneal serozal organların MMP ve TIMP ekprese ettiği gösterilmiştir(43). Cerrahi müdahalenin peritoneal sıvıda hem PA/PAI hem de MMP/TIMP dengesini bozarak adezyon oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (44). Cerrahi öncesi agonist GnRH tedavisi peritoneal sıvıda artmış PAI ve TIMP aktivitesi ve azalmış PA ve MMP aktivitesi ile birlikte cerrahi sonrası adezyon oluşumunu engellemiştir (45). Bu PA/PAI ve MMP/TIMP dengesindeki değişime bağlı olarak postoperatif yapışıklık gelişimindeki değişim, MMP ve TIMP'nin yapışıklık oluşumundaki rolünü ortaya koymaktadır.

TGF- β normal yara iyileşmesinde önemli bir faktördür ve peritoneal yara iyileşmesinde fibrozisin etkin uyarıcısıdır. Makrofajlar, yara mayii ve trombositlerde normal olarak bulunur (46). İnflamatuar yanıtın akut fazında peritoneal makrofajlar ve/veya mezotelial hücreler TGF- β salgırlar (18). Latent TGF- β plasmin tarafından aktive edilir. Aktive formunda TGF- β hem fibrinolitik sistem üzerinde hem de adezyon oluşumu sürecinde karmaşık etkiye sahiptir. 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 (47-49). Beş günlük intraperitoneal TGF- β verilen ratlarda kontrol grubuna göre daha fazla adezyon gelişmiştir (47). TGF- β 'nın transkripsiyon düzeyinde MMP ve TIMP, PA ve PAI'yı düzenleyebileceği gösterilmiştir (5).

Peritoneal sıvı sitokin kompozisyonunun cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunda rol sahibi olduğu düşünülmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 fibrinolitik sistemle ilişkiye sahiptir. Plasmin'in TNF- α , IL-1 ve IL-6 salınımına yol açtığı gösterilmiştir (41). IL-1 β ve TNF- α , tPA'nın ekspresyonunu hem protein hem de mRNA düzeyinde azaltma yönünde regule edebilir (50,51). Deneysel rat modellerinde intraperitoneal IL-1 uygulanması yapışıklık oluşumunu arttırırken (52), yoğun adezyonları bulunan hastalarda peritoneal sıvıda IL-1 düzeyinde artış gösterilememiştir (49). IL-6'nın adezyon oluşumunu arttırdığını öneren

çalışmalar ise tutarlıdır. Ratlarda IL-6'nın intraperitoneal uygulanması yapışıklık oluşumunu arttırırken (53), endometriozise bağlı olmayan pelvik adezyonları bulunan hastalarda IL-6 düzeyleri artmış izlenmiştir (54). Antiinflamatuvar özellikleri bilinen IL-10 ve IFN γ intraperitoneal yapışıklığı veya endometriozisi bulunan hastalarda düşük düzeylerde saptanmıştır (49). Ratlarda cerrahi sonrası peritoneal sıvıda IL-10 düşük miktarlarda bulunur. Deneysel rat modelinde intraperitoneal IL-10 verilmesi postoperatif yapışıklıkların azalması ile sonuçlanır (55).

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. Yara kollagen içeriğinde ve yara iyileşmesine ilişkin herhangi bir olumsuz etki izlenmemiştir(56). Abdominal boşluğuna TGF- β_1 antikoruna injekte edilen ratlarda kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha az adezyon izlenmiştir(57). Kemotaksisi inhibe etmek üzere anti MCP-1 antikorları verilen ratlarda peritoneal adezyonlar etkin biçimde önlenmiştir (58). Farelerde IL-10 uygulanmasının anlamlı sistemik etki yaratmaksızın postoperatif intraabdominal yapışıklıkları etkin biçimde azalttığı gösterilmiştir(59). Daha sonraki bir çalışmada ketorolac (nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç) ile birlikte veya tek başına IL-10'un cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunu azalttığı ve daha ince ve filimsi adezyonlar yarattığı gösterilmiştir(60). Ratlarda intestinal transplantasyon modelinde tacrolimus ile yapılan çalışmada immunosupresyonun hem TGF- β düzeyinde hem de postoperatif peritoneal adezyonlarda anlamlı düzeyde azalma sağladığı gösterilmiştir (9).



Şekil 4. Adezyon oluşumu için üç önemli yolak. (I) doku hasarı için başlangıç hüresel yanıt, (II) fibrinoliz, (III) ekstrasellüler matriksin bileşenleri. Koyu çizgiler stimulator etkiler, kesikli çizgiler inhibitör etkiler. ECM=extracellular matrix(ekstrasellüler matriks); MMP=matriks metalloproteinazları; TIMP=tissue inhibitor of metalloproteinase(metalloproteinaz doku inhibitörü); PA=plazminojen aktivatörü; PAI=plazminojen aktivatör inhibitörü; FDP=fibrin degrading products(fibrin yıkım ürünleri); TNF α =tümör nekroz faktörü; IFN γ =interferon γ ; IL=interlökin. (Cheong YC, Laird SM, Li TC: Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. Human Reproduction Update, Vol.7, No.6 pp. 556-566, 2001)

Postoperatif peritoneal adezyonları engellemek için uygulanan tedaviler

Postoperatif peritoneal adezyonlar hemen her intraabdominal cerrahi sonrasında kuvvetle olasıdır. Günümüzde abdominal cerrahi girişimler oldukça sıktır ve giderek sıklık kazanmaktadır. Nekropsi serilerinde abdominal cerrahi insidansı %32'dir ve 60 yaşın üzerindekielerde %44'e tırmanmaktadır (61). İntraabdominal adezyonlar hasta, cerrah ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için ağır hayati ve maddi maliyet yüklemektedir. Abdominal adezyonlara bağlı komplikasyonlar, bu komplikasyonların tanı ve tedavilerindeki gecikmeler ve ikincil cerrahi işlemlere ait sorunlar nedeniyle giderek daha çok hekim yasal sorumluluk altına girmektedir. Oldukça geniş bir popülasyonu ilgilendiren önemli bir problem olması nedeniyle bu durumu gidermek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bu girişimler mekanik bariyerler ve farmakolojik tedaviler olarak incelenebilir.

Mekanik bariyerler

Postoperatif adezyonları engellemek üzere çeşitli mekanik bariyerler önerilmiştir. İdeal bir bariyer güvenli ve etkin olmalı, biyoparçalanabilir olmalı fakat yerleştirildiği yerde remezotelizasyon boyunca kalmalı ve sutur veya stapler kullanma gereksinimi olmadan yerleştirildiği yerini korumalıdır. Bu vasıflara sahip bazı ürünler kullanıma girmiştir.

Hyaluranik asit ekstrasellüler matriksin bileşeni olan bir glikozaminoglikandır, serozal yüzeylerde bulunur ve bu yüzeylere koruma sağlar. Sodyum hyaluronat ve fosfat tamponlu salin kombinasyonu olan Sepracoat® (Genzyme, USA) ticari olarak kullanıma girmiştir. Klinik çalışmalarda postoperatif adezyonları anlamlı olarak azalttığı gösterilse de (62), pulmoner ödem, perineal ödem gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (63).

Sodyum hyaluronat/karboksimetilsellüloz bazlı biyoemilebilir membran olan Seprafilm®, (Genzyme, USA) postoperatif abdominal adezyonları önlemek için kullanılmıştır. Serozal yüzeylere yerleştirildikten sonra 24 saat içinde hidrofilik bir jel oluşturur ve remezotelizasyon sürecinde 7 güne kadar bariyer görevini sürdürür. 28 günde yıkılarak tamamen atılır (64). Hayvan modellerinde etkinliği gösterilmiştir. Parçalanma durumunda, hemoraji, iskemi, fazla peritoneal sıvı varlığında işlev görmeye devam eder (65). 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 azalmıştır (66).

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 (67). Seprafilm'in postoperatif intestinal obstrüksiyon insidansı için yapılan çok merkezli randomize prospektif çalışmada post operatif adezyonların Seprafilm kullanımı ile anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (68). Seprafilm kullanımının yan etkileri olarak anastomotik hat çevresine sarıldığında artmış fistül insidansı, artmış anastomotik kaçak riski, bozulmuş yara iyileşmesi ve infektif komplikasyon insidansında artma bildirilmektedir (67,69).

Icodextrin solusyonu, mısır nişastası hidrolizi ile elde edilen bir glukoz polimeridir. İntraperitoneal olarak uygulandığında 3-5 gün periton içinde kalır ve volüm yükü oluşturmaksızın emilip amilaz tarafından hidrolize edilir (70). %4 Icodextrin solusyonu (Adept®, Baxter Healthcare S.A) postoperatif yapışıkları engellemek için kullanılmıştır. Yapılan çok merkezli klinik çalışmada Icodextrin'in yapışıkları etkin biçimde önlediği ve anastomotik ve infektif komplikasyonların kabul edilebilir sınırlarda kaldığı gösterilmiştir (71).

Oksidize rejenere selluloz (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 (72). Interceed postoperatif pelvik adezyonların yaygınlık, şiddet ve insidansını düşürür, ancak bütünüyle yok etmez (73). Ancak bu düşüş insan çalışmalarında tedavi edilmemiş bireylerle istatistik fark göstermemiştir (2). Optimal etkiye ulaşabilmek için peritonda serbest sıvı kalmamalıdır. Kesin bir hemostaz ve fazla peritoneal sıvının uzaklaştırılması gerekliliği uygulamanın teknik zorluklarını oluşturur (72,73).

Deneysel hayvan modellerinde abdominal defektleri kapatmak için polypropylene mesh ile birlikte kollagen folyo (TissuFoil E®, Baxter, Germany) kullanılması tek başına polypropylene mesh kullanılmasına göre anlamlı olarak adezyonları azaltmıştır. Histopatolojik olarak da inflamatuvar reaksiyonların şiddeti düşmüştür (74). Ancak bu membranların insanlarda kullanımını öneren klinik bir çalışma mevcut değildir.

32% dextran 70 (Hyskon®, Pharmacia, Uppsala, Sweden) adezyonları önlemek için kullanılan bir solusyondur. İntraabdominal serozal membranlar arasında yavaş emilen bir

bariyer oluşturur. İntraperitoneal alanda fibrin konsantrasyonunu dilue eder, polimorfonükleer nötrofillerin adezyon moleküllerini ekspresyonuyla ilişkilidir ve pıhtı oluşumunu azaltır. Ancak; asit, plevral effuzyon, labial ödem ender de olsa anaflaksi ve dissemine intravaskuler koagulasyon gibi ciddi yan etkileriyle birlikte intraperitoneal adezyonları önlemede etkinliği gösterilememiştir (75).

Abdominal adezyonları önlemek için gündemdeki yeni çalışmalardan birisi de yeni nanoyapılı bariyerlerdir. Biyoemilebilir nanofibroz poly(lactide-co-glycolide)-bazlı membranlar (PLGA) electrospinning teknolojisi ile örülmemiş nanofiberlerden oluşturulur. Bir rat modelinde PLGA kullanımı çekal adezyonları %78'den (kontrol) %50'ye (PLGA) düşürmüştür. PLGA ile birlikte hidrofilik ko-polimer poly(ethylene glycol/poly(D,L-lactide) (PLGA/PEG-PLA) kullanımıyla birlikte adezyon oranları %22'ye gerilemiştir. Hidrofilik ko-polimerin PLGA'ya eklenmesiyle PLGA'nın hidrofobik doğası nedeniyle membranın büzülmeğe karşı daha stabil hale geldiği önerilmiştir. PLGA grubuna electrospun antibiyotik eklenmesiyle(çalışmada sefoksitin sodyum) adezyon oranı %50'den (PLGA) %25'e gerilemiştir. Antibiyotikle birlikte PLGA/PEG-PLA uygulaması ile sıfır adezyon oranı sağlanmıştır (76). Antibiyotik kullanımı ile bakteriyel yük düşürülüp inflamasyon azaltılıyor olabilir. Ancak antraabdominal antibiyotik kullanımı artmış postoperatif adezyonla ilişkili de olabilir (76).

Adezyonların önlenmesi için adezyon önleyici bariyerlerin kullanılması etkin olabilmekle birlikte yüksek maliyet taşımaktadır. Postoperatif abdominal adezyonların da yarattığı mortalite ve morbidite ile birlikte mali yük de fazladır. Amerika Birleşik Devletleri için postoperatif adezyonlara bağlı yıllık maliyet 1.18 milyar dolar olarak hesaplanmaktadır. Postoperatif adezyonu önlemeye dönük tedavilerin maliyet-etkinlikleri değerlendirilmemiştir (6).

Farmakolojik ajanlar

Streptokinaz plasminojeni plasmine dönüştürür ve peritoneal adezyon oluşumu mekanizmasında anahtar rol oynayan fibrinolizi arttırması ve bu şekilde fibrin artıklarını yıkması nedeniyle peritoneal adezyonların engellenmesinde etkin olacağı düşünülmüştür. Hayvan modellerindeki sonuçlar düşürücüdür (77,78). Adezyonların önlenmesi için yapılan tedavileri kısıtlayan bazı faktörler vardır. Adezyona ait dokular iskemiktir ve sistemik ilaç dağılımından faydalanamaz. Bir diğer faktör olarak periton kimyasal ajanları etkin biçimde

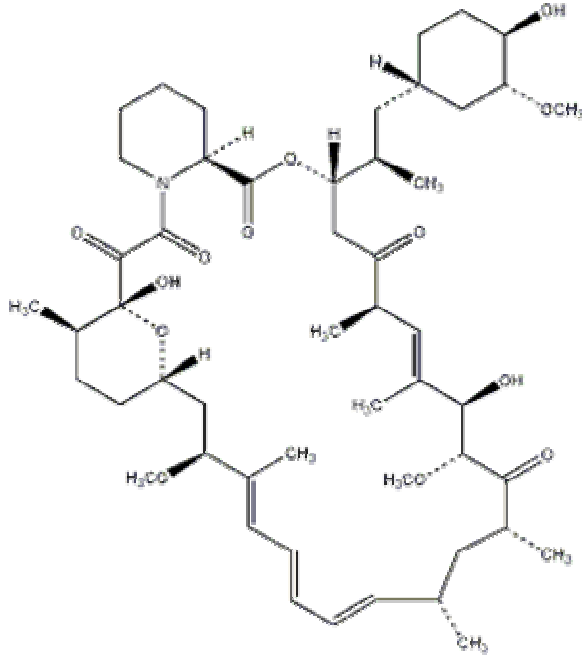
absorbe eder. Ayrıca adezyon önleyici tedaviler yara iyileşmesini bozabilir (2). Yapışıklıkların engellenebilmesi için intraperitoneal kavitede en az 2 gün fibrinolitik aktivitenin idame edilmesi gereklidir (79). Streptokinazın plazma klirensi 23 dakikadır ve 6 saat içinde intraperitoneal etkinliği son bulur. Streptokinazın intraperitoneal uygulanması yapışıklıkların önlenmesi için olumlu yanıt vermezken intraperitoneal infuzyonel tedaviler rat modellerinde %90 olguda postoperatif peritoneal adezyonları önlemiştir (80). Polihidroksibutirat-ko-hidroksivalerat(PHBV) membran gibi biyoyıkalanabilir ürünlerle yavaş salınan streptokinaz adezyonların önlenmesinde etkili olabilir (80).

Alteplase ya da rekombinant insan doku plasminojen aktivatörü (tPA) plasminojeni aktif plasminojene dönüştürür ve fibrinoliz üzerinden adezyonu önleme potansiyeline sahiptir. İntraperitoneal kullanımının postoperatif yapışıklıkları önlediği gösterilmiştir. Adezyon önleyici etkinliği doza bağlıdır ve doz arttıkça adezyonda azalma izlenir. Etkinliği streptokinaza benzer olmakla birlikte yan etki ve komplikasyon riski daha düşüktür (77,81). Ancak yapılmış çalışmaların tümü hayvan modellerinde oluşturulmuştur ve etkinliğini değerlendirecek klinik çalışma bulunmamaktadır.

Laparotomi sırasında ortaya reaktif oksijen ürünleri çıkar ve bu ürünler tüm hücreler için toksiktir. Antioksidant enzimler ve moleküller bu toksik etkiyi geri çevirebilir ve intraperitoneal kullanımlarının postoperatif adezyonları önleyebileceği düşünülmüştür (82). Vitamin E antioksidant özelliklerine ek olarak antiinflamatuvar özellikleri vardır ve fibroblast ve trombosit adezyonunu inhibe edebilir. Rat modellerinde yapılan çalışmada vitamin E'nin intraperitoneal uygulamasında adezyonlar %30 ila %90 oranında azaltılmıştır (83).

Rapamisin

Rapamisin immunosupresif özellikleri olan karboksisiklik lakton laktam makrolid bir antibiyotiktir (84,85). Easter Adası (Rapa Nui) toprağından izole edilen bir streptomiset olan *Streptomyces hygroscopicus* tarafından üretilir (86,87).



Şekil 5. Rapamisin'in molekuler yapısı

Etkin bir antifungal olmakla birlikte potent antitümör (88,89) ve immunosupresif aktiviteye sahiptir. İmmunosupresif özellikleri kemirgen modellerinde adjuvantla indüklenen artrit ve deneysel alerjik ansefelomyelit modellerinde (90) ortaya konmuştur. Rapamisin'in immunosupresif etkinliği organ transplantasyonunun hayvan modellerinde (91) ve klinik çalışmalarda desteklenmiştir (92,93).

Sirolimus diğer immunosupresanlardan farklı bir mekanizma ile işlev görür. Antijen ve sitokin uyarılmasına cevap olarak oluşan T-lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını önler. Ayrıca sirolimus antikor meydana gelmesini de önlemektedir. Sirolimus hücrelerde immunofilin, FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanarak immunosupresif kompleks oluşturur. 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. 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 önlemektedir. TOR'un aktif hale gelmesinin önlenmesi ile hücre siklusunun G₁ fazından S fazına geçmesi önlenerek sitokine bağlı T-hücre çoğalması baskılanır (93).

Rapamisin karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olur. İlaç alındıktan bir saat içinde hastaların %70'inde zirve konsantrasyonuna ulaşır. Bu ilacın gastrointestinal emiliminin iyi olduğunu önermektedir. İlacın biyoyararlanımı %15'tir. Yarılanma ömrü, görece uzun, 62.5 ± 12.2 saattir ve ilaç monitorizasyonunu gerektirir. Kişiler arası ilaç klirensi farklılığı fazladır. Bu insanlar arasında bağırsak CYP3A içeriğinde 11 kata kadar olan farklılığa bağlanmaktadır. Siyah ırkta t_{max} iki kat fazla ve klirens %44 kadar fazladır. İlaç farmakokinetiği ile ilgili başka etnisite çalışması yoktur. İlaç farmakokinetiği cinsiyetler arasında değişiklik göstermez. Organ nakil hastalarının greft sağkalımı ilaç düzeyiyle ilişkili bulunmuştur. Sorunsuz izlenen böbrek nakil hastalarında rapamisin tedavisi altında serum kreatini, glomeruler filtrasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum trigliseridlerinde değişiklik saptanmamıştır. Sistolik ve diastolik kan basınçları da değişiklik göstermez. Kolesterol düzeyi dozdan bağımsız olarak etkilenir. Tüm doz gruplarında doza bağımlı trombosit ve beyaz küre sayısında düşüş görülür. Rapamisin'in kesilmesi ile birlikte iki hafta içinde trombosit sayısı normale döner. Tedavi başlangıcındaki beyaz küre sayısı tedavinin 15. günündeki trombosit ve beyaz küre sayısı için prediktif değere sahiptir. Bu, lökopeninin rapamisin tarafından derinleştirildiğini önerir.

Artalji, lenfösel, interstisyel pnömoni, diare ve infektif durumlar sıklıkla izlenebilir. Rapamisin kullanımına bağlı olarak gelişen bozulmuş yara iyileşmesi bilinen bir özelliktir(94).

İlacın bildirilmiş nörotoksisite ya da nefrotoksisitesi yoktur (95). İlacın diabetojenik özelliği tanımlanmamıştır (7).

Klinik önem ve medikolegal sonuçlar

Postoperatif intraabdominal adezyonlar heryıl milyonlarca insanın yaşamını doğrudan etkilemektedir. Postoperatif intestinal obstrüksiyon, infertilite, disparoni, pelvik-abdominal ağrı, daha sonra yapılması gerekebilecek cerrahilerde istenmeyen enterotomiler, solid organ yaralanmaları, kanama, üreter ve mesane yaralanmaları, laparaskopiden açığa geçiş gerekliliği sadece morbidite değil mortalite de nedenidir. Ancak postoperatif adezyon bu denli yaygın bir problem olmakla birlikte “güncel” bir mesele değildir. Aydınlatılmış onamların ancak %25'inde adezyolizle ilgili bilgilendirme bulunur.

İntraabdominal adezyonlar neredeyse tüm abdominal operasyonlardan sonra izlenebilir. Daha önce laparatomisi bulunan 210 olgu içeren bir seride gözden geçirilen hastaların %94'ü

adezyonlara sahipti (61). Ortahat vertikal kesi anterior abdominal duvarda %70 oranında adezyon oluştururken, suprapubik transvers insizyonda adezyon oranı %25 kadardır (96). Nekropsi serilerinde hastaların %32'sinde laparotomi izlenmiştir. 60 yaşı geçen hastalarda bu %44'e tırmanır. Populasyonun üçte birinin intraabdominal adezyonlar sahip olduğu sonucuna ulaşılabilir. Bu populasyonun büyük kısmı semptom geliştirmese de, böyle büyük bir grupta düşük morbidite oranları bile ciddi cerrahi işyükü anlamını ima eder.

Adezyonların en önemli komplikasyonu akut intestinal obstrüksiyon olmaktadır. Batı dünyasında intestinal obstrüksiyonların %60 ila %70'inden adezyonlar sorumludur. Bu komplikasyon için uzun süreli risk söz konusudur. Obstrüksiyonla başvuran hastaların önemli kısmı 10 yıl veya daha uzun süre önce cerrahi geçirmiştir.

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 (97).

Tekrar opere edilen hastaların beşte biri adezyoliz sırasında istenmeyen enterotomilere maruz kalır. Eğer operasyon obstrüktif etiyoloji ile yapılıyorsa oran üçte bire çıkmaktadır. İstenmeyen enterotomilerin %50'si pelvik disseksiyonlarda, %30'u ise batına girmeye çalışırken oluşmaktadır. Yüksek yaş ve fazla sayıda geçirilmiş cerrahi istenmeyen enterotomilerin insidansını arttırmaktadır. Acil relaparotomi gerektiren postoperatif hemoraji %17 kadar sık olabilir. Geniş bir adezyoliz için kan kaybı ortalama 900 ml kadar tespit edilmiştir (98). Laparoskopik cerrahilerde enterotomiler farkedilemeyebilir ve fark edilmemiş bir enterotominin mortalitesi hızla müdahale edilmiş bir enterotomiye göre daha yüksektir.

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 konmuştur (98).

Geçirilmiş cerrahilere bağlı adezyonlar laparoskopik işlemleri riske atar. Laparaskopiye bağlı bağırsak yaralanmalarında en sık neden Veress ya da trokar girişleridir (%42) ve bunların %62'sinde geçirilmiş cerrahi vardır (99). Gastrointestinal yaralanmadan kaçınmak için daha önce vertikal ya da suprapubik abdominal insizyonu bulunan bir hastada Veress'ten kaçınılması ve ilk trokarın sol üst kadrana yerleştirilmesi önerilmektedir. Laparoskopik cerrahide açığa geçişin temel sebebi önceki geçirilmiş cerrahilerdir. Geçirilmiş abdominal operasyon yüksek açığa geçiş oranı, artmış postoperatif yara infeksiyonu ve daha uzun

hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (100). Daha önce abdominal insizyonu bulunan hastalarda laparoskopik kolesistektomide uzamış operasyon süresi bildirilmiştir (101). Laparoskopik kolorektal olgular için; açığa dönülen olgularda daha fazla kan kaybı, bağırsak hareketlerin geç kazanılması ve daha uzun hastanede yatış ortaya konmuştur (102).

Adezyon oluşumu ile ilgili olarak gözden kaçan bir konu da peritonit tedavisidir. Adezyonlara yol açan fibrin depozitleri bakterilerin antibiyotik tedavilerinden ve immun sistemden gizlendikleri bir niş oluşturabilir. Peritonitten sonra reoperasyon ya da perkutan drenaj getiren rezidüel infeksiyon %50 kadar yüksek oranda görülebilir. İnfekte bir batında adezyoliz yapmak ve infeksiyon odağına ulaşmak çok daha zordur ve enterotomi, kanama ve fistül oluşumu gibi riskler taşır.

Postoperatif adezyonlar ve kronik ağrı arasındaki ilişkili tartışmalıdır. Stereotaktik çalışmalarda adezyonların uyarılması ağrıya neden olmaktadır. Ancak adezyoliz kronik ağrı yakınmalarında fayda sağlamaz.

Abdominal adezyonlar giderek daha fazla şikayet ve yasal başvuruya neden olmaktadır. Tanı koymada yetersizlik, gecikme, adezyolizde bağırsak hasarı, pelvik ağrı, disparoni infertilite ve aydınlatıcı bilgi verilmemesi başvuru nedenleridir.

GEREC VE YÖNTEM

Deneyisel Çalışma Modeli

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 300-350 gr. olan toplam 21 erkek Wistar-albino rat kullanıldı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alındı (Toplantı tarihi:21 Ocak 2011,Toplantı no: 08/02/2011, protokol no:07/2011) ve ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. 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 Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda aseptik koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Proflaktik 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 kesi ile laparotomi yapıldı. Tüm ratlarda, iyi tanımlanmış bir adezyon modeli olarak(103); 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. Üç grup oluşturuldu:

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

2. Grup (Intraperitoneal Rapamisin Grubu, n=7): Adezyon modeli uygulandıktan sonra batın kapatılmadan önce 0.015mg/kg rapamisin 1 ml. steril serum fizyolojik içinde çözülmüş biçimde intraperitoneal olarak verilip insizyon kapatıldı.

3. Grup (Sistemik Rapamisin Grubu, n=7): Anestezi altında, abdominal insizyondan bir saat önce 0.1 mg/kg rapamisin oral gavaj tüpüyle tek doz olarak verildi ve sonrasında adezyon modeli uygulanıp, 1 ml. serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulanıp insizyon kapatıldı.

Anestezi etkisi geçtikten sonra hayvanlar tekrar metabolik kafeslere konulup yiyecek ve su verilmeye devam edildi. Hayvanlar canlılık, yara yeri infeksiyonu ve yara iyileşmesi için izlendi. Postoperatif 7.günde tüm hayvanlarda yüksek doz eterle anestezi sağlandı ve laparotomi yapıldı. Hayvanlar değerlendirme sonrasında ekssanguinasyon ile sakrifiye edildi. Standardizasyon için deney gruplarının adezyon skorlaması, deney gruplarının yapısından habersiz cerrah tarafından yapıldı. Her üç grupta oluşan adezyonlar aşağıdaki sınıflama sistemine göre derecelendirildi.

Tablo 1. Adezyon skorlarını belirlemek için kullanılan Linsky skalası

Skor				
	0	1	2	3
Adezyon yüzdesi ^a				
Adezyon yok	+			
%1-%25		+		
%26-%75			+	
%76-%100				+
Adezyon şiddeti				
Adezyon yok	+			
Filmsi ve avasküler		+		
Hafifçe filmsi ve vasküler			+	
Yoğun ve anlamlı olarak vasküler				+
Adezyon derecesi				
Derece 0: adezyon yok	+			
Derece 1: ayırmaya direnç yok		+		
Derece 2: ayırma için hafif güç gerekli			+	
Derece 3: ayırma için keskin disseksiyon gerekli				+

^aModel oluşturulan peritoneal yüzeydeki adezyonun tutulum yüzdesi

(Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, et al. Adhesion reduction in a rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. J Reprod Med 1987;32:17-20)

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 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 programına girilerek çözümlendi. Histopatolojik ve makroskopik skorlamalar Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile karşılaştırıldı. Ek olarak, kontrol grubu ile diğer grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi. Bonferonni düzeltmesi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.016$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

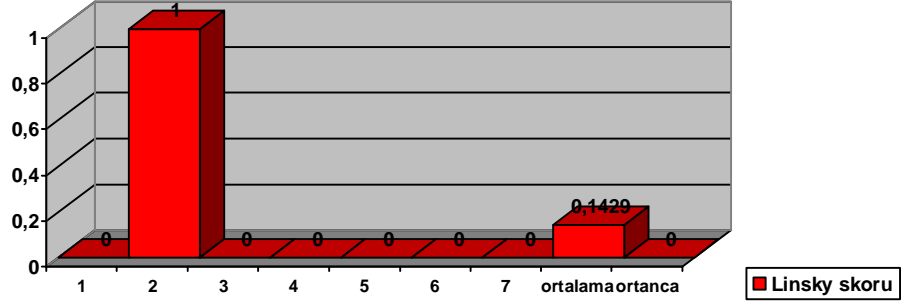
Çalışmaya dahil edilen deneklerde postoperatif izlemde yara yeri infeksiyonu, yara ayrılması, hematoma gelişimi gibi komplikasyonlar gelişmedi, eksitus olmadı. Postoperatif 7.günde ratlar makroskopik adezyon değerlendirme ölçeği ile, adezyona sahip yüzey yüzdesi, adezyon şiddeti ve adezyon derecesi için çalışmanın yapısından habersiz bir cerrah tarafından değerlendirildi. Çalışma gruplarına göre makroskopik değerlendirme skorları, ayrı ayrı, ortalama ve ortanca değerler olarak grafiklerle ifade edildi.



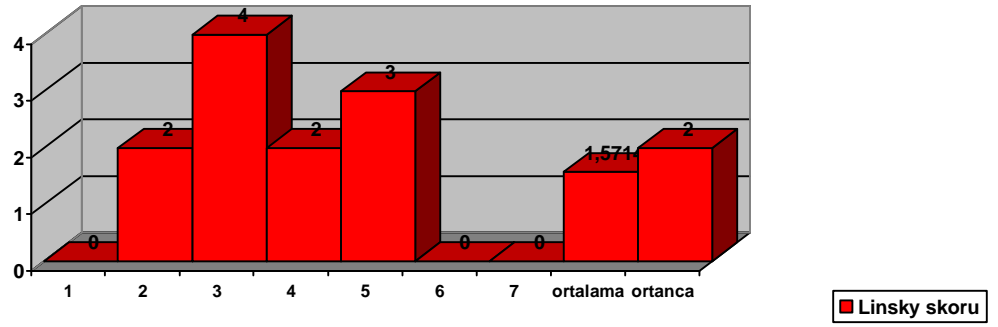
Resim 1. İntraabdominal adezyon gelişmemiş denek



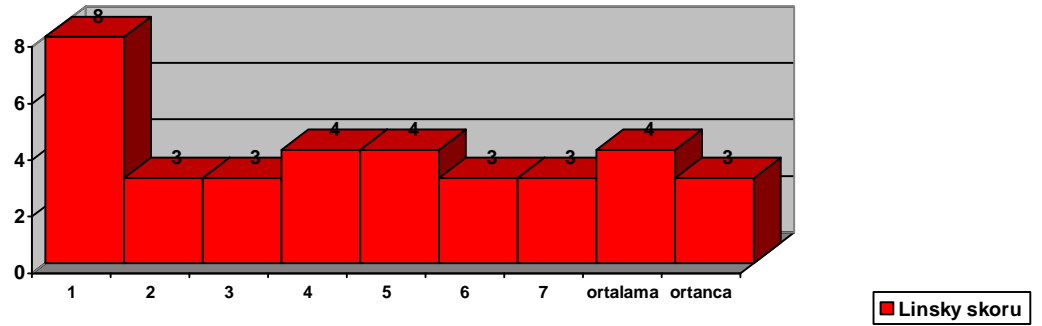
Resim 2. İntraabdominal yoğun adezyon



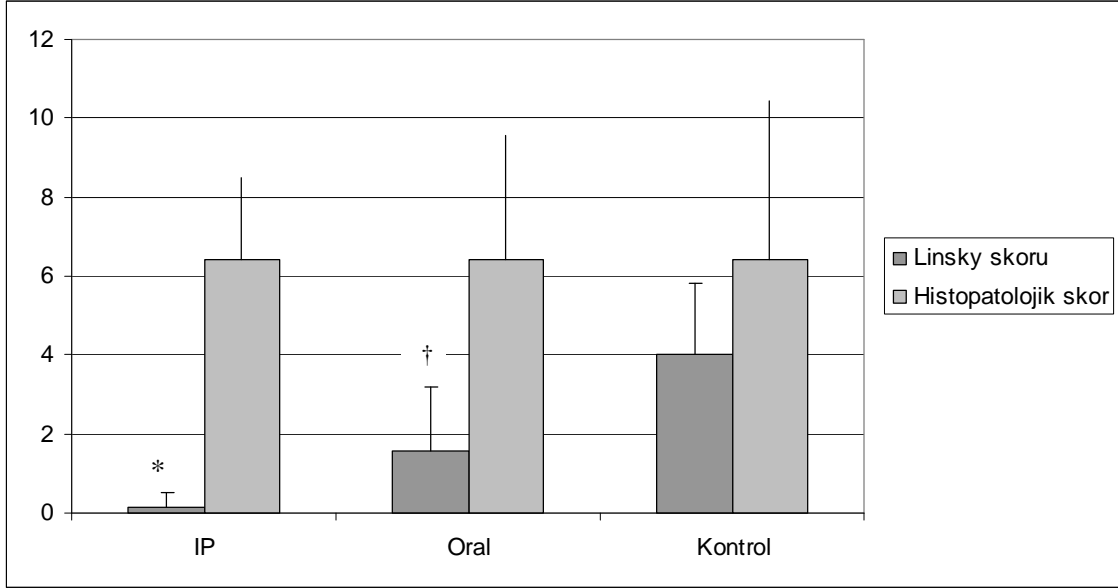
Grafik.1 İntraperitoneal rapamisin grubuna ait makroskopik skorldama sonuqları



Grafik.2 Oral-sistemik rapamisin grubuna ait makroskopik skorldama sonuqları



Grafik.3 Kontrol grubuna ait makroskopik skorldama sonuqları

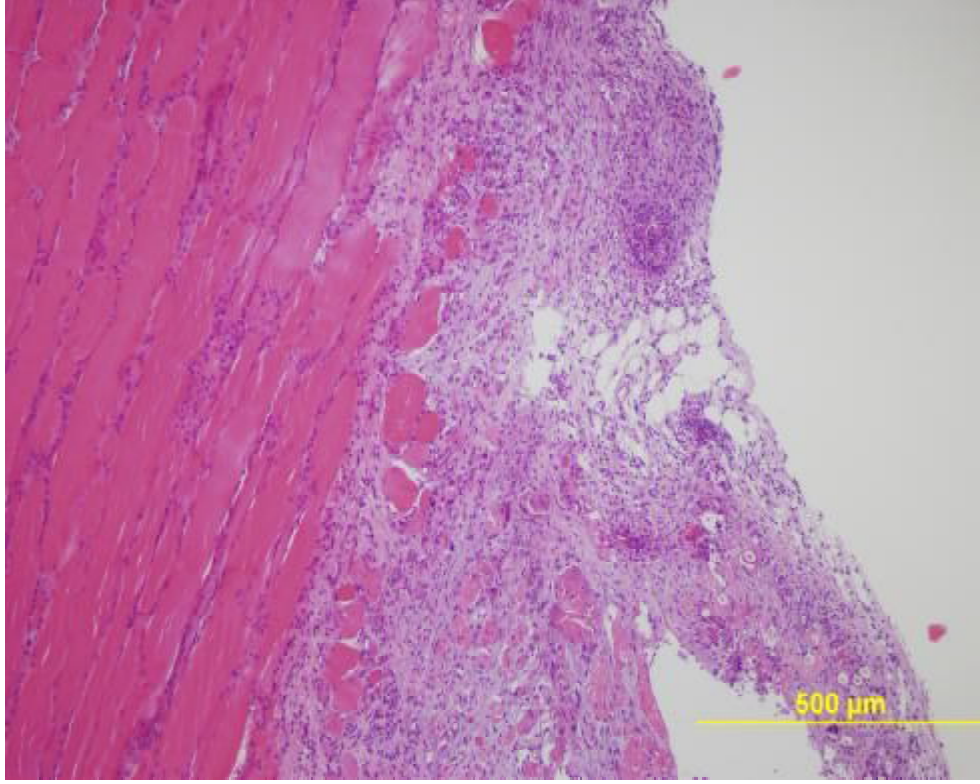


Grafik 4. İntraperitoneal(IP), oral-sistemik ve kontrol gruplarında makroskopik ve histopatolojik ortalama adezyon skorları ve standart deviasyon değerleri. Histopatolojik değerlendirmede istatistik anlamlılık izlenmedi. İntraperitoneal rapamisin grubunda adezyonlar anlamlı olarak azdı(* $p<0.016$). Oral rapamisin grubunda istatistik anlamlı ilişki izlenmedi. († $p>0.016$)

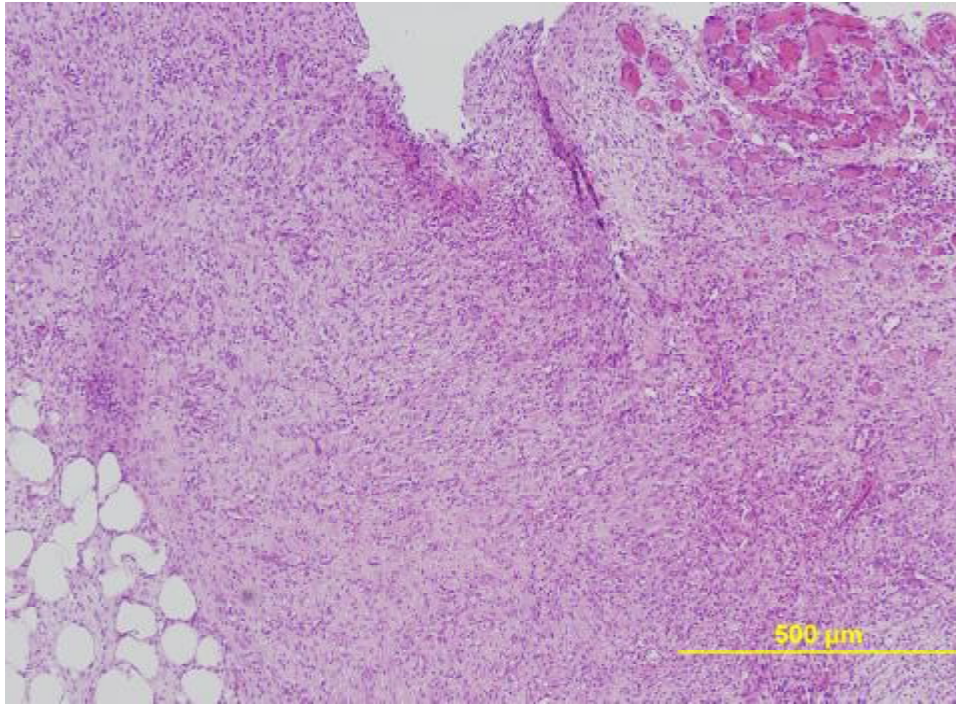
Makroskopik değerlendirme skorları için yapılan Kruskal-Wallis testinde üç grup arasında (intraperitoneal rapamisin, oral-sistemik rapamisin, kontrol) istatistik olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.002$).

Mann-Whitney U Testi ile üç grup ikili ikili birbiri ile karşılaştırıldı. İntraperitoneal rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Oral sistemik rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.021$). İntraperitoneal rapamisin ve oral-sistemik rapamisin grupları için istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.062$).

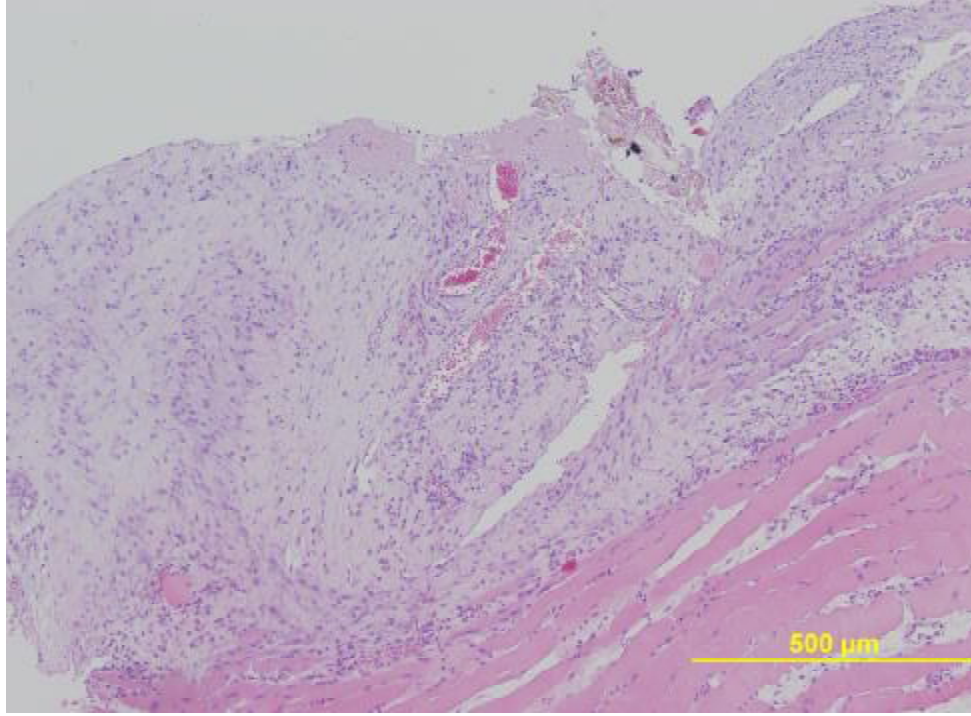
Çalışma gruplarına göre histopatolojik değerlendirme skorları, ayrı ayrı, ortalama ve ortanca değerler olarak grafiklerle ifade edildi.



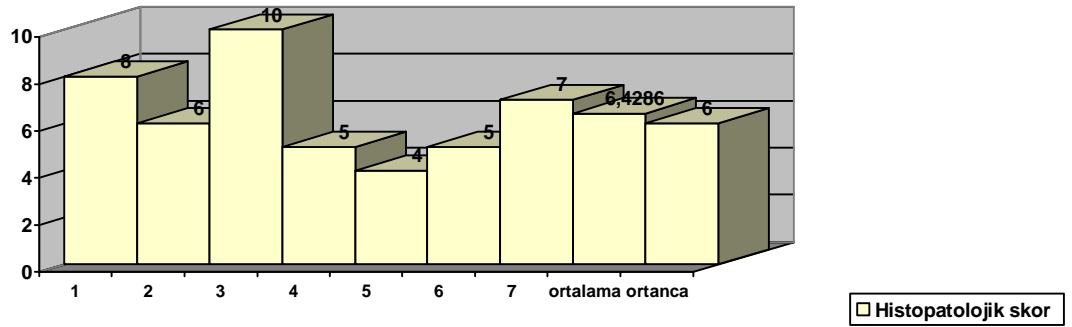
Resim 3. İntraperitoneal rapamisin uygulanan olguda histolojik görüntü (H&E)



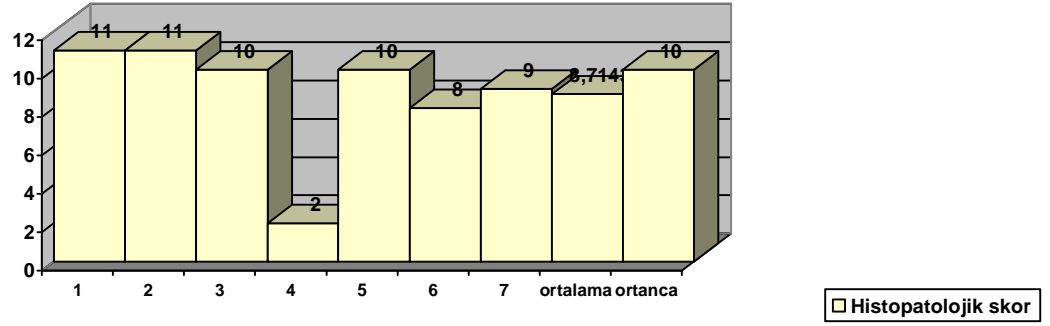
Resim 4. Oral-sistemik rapamisin uygulanan olguda histolojik görüntü (H&E)



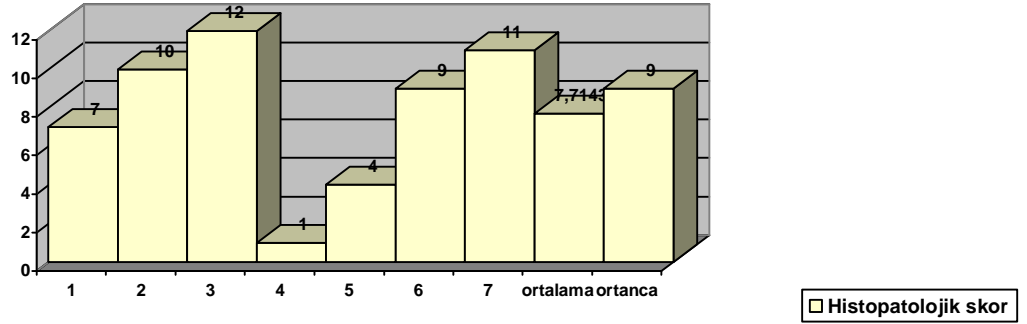
Resim 5. Kontrol grubu olguda histolojik görüntü (H&E)



Grafik 5. İntraperitoneal rapamisin grubuna ait histopatolojik skorlama sonuçları



Grafik 6. Oral-sistemik rapamisin grubuna ait histopatolojik skora sonuçları



Grafik 7. Kontrol grubuna ait histopatolojik skora sonuçları

Histopatolojik değerlendirme skorları için yapılan Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile üç grup arasında (intraperitoneal rapamisin, oral-sistemik rapamisin, kontrol) istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.246$).

Mann-Whitney U Testi ile üç grup ikili ikili birbiri ile karşılaştırıldı. İntraperitoneal rapamisin ve oral-sistemik rapamisin grupları için istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.071$). İntraperitoneal rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.369$). Oral sistemik rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.699$).

TARTIŞMA

İntraabdominal adezyonlar tüm abdominal cerrahilerin sonrasında görülebilir. Batı dünyasında gitgide daha çok insan hayatının bir döneminde abdominal cerrahi geçirmektedir. Çoğu intraabdominal adezyon semptomsuz olsa da, geniş bir hasta popülasyonu adezyonlara ait komplikasyonlar ve potansiyel tehlikelerden etkilenmektedir. Postoperatif adezyonlar kronik ağrı, dispareni, intestinal obstrüksiyon, adezyolize ikincil intraabdominal organ yaralanmaları gibi ciddi morbidite yanında mortalite nedeni de olabilir. Gitgide daha çok hekim tanı ve tedavideki gecikmeler veya hatalar ve ikincil cerrahilere ait komplikasyonlar nedeniyle yasal sorumluluk altına girmektedir.

Büyük bir popülasyonu ilgilendiren ve korkutucu sonuçlara yol açabilen bu durum için çok sayıda önlem önerilmiştir. Bunların önemli bir kısmı serozal yüzeyleri birbirinden ayıracak ve fibrin birikimine engel olacak mekanik bariyerlerdir. İdeal bir mekanik bariyer güvenli ve etkin olmalı, remezotelizasyon boyunca yerinde kalmalı, vücut tarafından tamamen yıkılabilmeli ve sabitleme gereksinimi olmadan yerini korumalıdır. Ayrıca cerrahi sonrasında batın içinde fazla sıvı kalmasını engellemek ve bazen tam bir hemostaz mümkün olmayabildiğinden sıvı ve hemorajiden de etkilenmemelidir. Yapışıklık önleyici tedavinin anastomotik yara iyileşmesini bozmaması, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi bulunmaması, infektif komplikasyonları ve fistül oluşum insidansını arttırmaması klinik kullanım açısından vitaldir. Postoperatif adezyonları önlemek üzere çok sayıda mekanik bariyer önerilmiş, bunların bir kısmı klinik kullanım kazanmıştır. Maliyet-etkinlik, uygulama güçlüğü, etkinliğin gösterilememesi, fistül oluşumu, anastomoz başarısızlığı gibi çeşitli etkenlerle rutin klinik uygulamaya girmiş bir materyal bulunmamaktadır. Farmakolojik fibrinolitik tedaviler önerilse de hemorajik komplikasyonlar kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Postoperatif adezyon patogeneğinde immun sistemin olayların merkezinde yer alması immunomodülasyonun adezyonların önlenmesi için etkin olabileceğini önermiştir. IL-1 ve TNF- α (56), TGF- β_1 (57) inhibisyonu ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 uygulaması (55,59) adezyonları anlamlı olarak önlemektedir. IL-6 uygulaması adezyonları anlamlı olarak arttırır (53,54). İmmunosupresiflerle yapılan hayvan modellerinde tacrolimus intraabdominal adezyonları etkin biçimde önlemiştir (9). Rapamisin'in batın içi PTFE greft adezyonunu başarı ile önlediği gösterilmiştir (8).

Rapamisin renal transplantasyonda uzun süredir etkin biçimde kullanılan yeni kuşak bir immunosupresiftir. Yan etki profili iyi tanımlanmıştır ve düşüktür. Renal transplant hastalarında steroid ve siklosporin dozlarını ve yan etkilerini düşürmek için kullanılmaktadır.

Rapamisin'in intraabdominal adezyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere bir rat modeli geliştirdik. İyi tanımlanmış bir adezyon modeli olarak tüm ratlara çekal abrazyon ve parietal peritonda deserozalizasyon uygulandı. Oral-sistemik rapamisin grubuna ilacın yükleme dozu olan 0.1 mg/kg rapamisin oral gavaj yolu ile verildi. İntraperitoneal ilaç grubuna ise ilacın biyoyararlanımı %15 olduğu için 0.015 mg/kg olarak salin ile eritilerek verildi. Böylece peritoneal emilim tamamlandığında sistemik olarak eş dozlar verilmiş olması planlandı. Kontrol grubuna sadece intraperitoneal salin verildi. Cerrahi, steril örtmeyle aseptik koşullarda uygulandı ve işlem öncesi eldivenler steril salin ile yıkanarak eldiven pudrası uzaklaştırılmaya çalışıldı. Hiçbir deney grubunda ölüm, yara yeri infeksiyonu ya da herhangi bir morbidite gelişmedi. Daha önce yapılan modellerde 7. günden sonra adezyonda bir artış tanımlanmadığı için (104) postoperatif 7. günde eksplorasyon yapıldı. Adezyonlar makroskopik olarak çalışma yapısından habersiz bir cerrah tarafından, daha önce Linsky tarafından tanımlanmış bir makroskopik değerlendirme skalası ile puanlandırıldı. Ayrıca histolojik değerlendirme için adezyon gelişen dokulardan, adezyon gelişmemişse model oluşturulmuş olan parietal periton ve çekum serozasından örnekler alındı. Örnekler adezyon için bir histopatolojik değerlendirme skalası ile çalışma yapısından habersiz bir patolog tarafından puanlandırıldı. Sonuçlar istatistik olarak değerlendirildi. Histopatolojik skorlar için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Histopatolojik değerlendirme örnekleri inflamasyon açısından değerlendirmektedir. Anlamlı fark izlenmemiş olması histopatolojik değerlendirmenin cerrahi sonrası 7.günü yansıtmamasına, ancak adezyonun önceki süreçte oluşmuş olmasına bağlanabilir. Histopatolojik skorun klinik görüntüde etkisi kısıtlıdır. Makroskopik değerlendirme skorları için üç grup ikili ikili birbiri ile karşılaştırıldı. İntraperitoneal rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Oral sistemik rapamisin ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.021$). İntraperitoneal rapamisin ve oral-sistemik rapamisin grupları için istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.062$).

Çalışma intraperitoneal rapamisin uygulamasının postoperatif adezyonların önlenmesi için etkin olduğunu göstermektedir. Çalışmada uygulanan rapamisin dozu transplant hastalarında kullanılan yükleme dozuyla aynıdır. Bu, daha önce yapılmış olan ve

intraperitoneal rapamisin uygulaması ile intraabdominal perigreft adezyonlarda azalma gösteren çalışmada (8) kullanılanıdan çok daha düşük bir dozdur.

Rapamisin'in yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (94). Bu çalışmada hiçbir grupta yara iyileşme problemi izlenmedi. Tek doz rapamisin kullanımının yara iyileşmesi üzerine etkisi tanımlanmamıştır. Bu çalışma ile intestinal anastomoz uygulanmış modelde rapamisin'in postoperatif adezyon oluşumu ve anastomoz başarısı üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Rapamisin P450 enzimleri ile metabolize olduğu için ilaç düzeyleri bireyler arasında büyük fark gösterir. Sürekli kullanımında ilaç serum düzeyleri ile monitorize edilmelidir. Bu çalışma tek doz verilen rapamisin'in ilaç serum düzeylerine göre ayrı ayrı adezyon gelişimini değerlendirmemiştir. Bu sorulara yapılacak yeni çalışmalarla yanıt bulunabilir. Rapamisin endovasküler stentlerde intimal hiperplaziyi önlemek üzere rutin kullanım kazanmıştır. Yapay greftlerde perigreft yapışıklıklar önemli bir morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir. Yavaş rapamisin salınımlı greftler önemli yan etki yaratmaksızın, batıncı ve perigreft yapışıklıkları önlemede etkili olabilir. Daha geniş gruplarla yapılan ve sorunun farklı yönlerini araştıran çalışmalar klinik çalışmaların önünü açacaktır.

SONUC VE ÖNERİLER

Günümüzde çok sayıda insanı yaşamsal ölçüde etkileyen postoperatif intraabdominal adezyonlar önlenmesi için, intraperitoneal rapamisin uygulaması umut veriyor görünmektedir. İlaçla ilgili diğer sorulara yanıt verecek yeni çalışmalar bu can sıkıcı durumun önüne geçilmesi yönünde bir adım atabilir.

KAYNAKLAR

1. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal dis.* 2007; Oct;9 Suppl 2:25-34.
2. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM. Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance. *Dig Surg* 2001;18:260–273
3. Adam H, Wojciech D, Marzanna O. Peritoneal Cell Response during Adhesion Formation. *Journal of Investigative Surgery* 2010; 23, 267–272,
4. Reijnen MMPJ, Bleichrodt RP, van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 533–541
5. Cheong YC, Laird SM, Li TC. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update* 2001; Vol.7, No.6 pp. 556-566,
6. Cheung JPY, Tsang HLH, Cheung JCJ: Adjuvant Therapy for the Reduction of Postoperative Intra-abdominal Adhesion Formation. *Asian Journal Of Surgery* Vol 32, No 3, July 2009
7. Trepanier DJ, Gallant H, Legatt DF. Rapamycin: distribution, pharmacokinetics and therapeutic range investigations: an update. *Clinical Biochemistry*, 1998; Volume 31, Issue 5, July, Pages 345-351
8. Kanko M, Ozbudak E, Ozerdem A. Effect of Sirolimus in the Prevention of Adhesions Around Intraabdominal Prosthetic Graft. *World J Surg* 2006; 30: 1648–1652
9. 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

10. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000;232:52–59.
11. Raftery A. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electronmicroscopy study. *Br. J. Surg.* 1973; 60, 969-975
12. De Cherney AH, di Zerega 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.
13. di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:10–16.
14. Duevdani A, Raport J, Konfotry A. et al: Human mesothelial synthesize IL-1 alpha and beta *Kidney Int* 1994 46, 993-1001
15. Offner F, Obrist P, Stadlmann S et al. IL-6 synthesis by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine* 1995; 7, 542-547
16. Arici A, Tazuke S, Attar S et al. Interleukin concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996; 2, 40-45
17. Bachus K, Doty E, Haney A. Differential effects interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha, indomethacin, hydrocortisone and macrophage co-culture on the proliferation of human fibroblast and peritoneal mesothelial cells. *J Col Gynecol Invest* 1996; 2, 636-642
18. Offner F, Obrist P, Stadlmann S et al. TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 1996; 148, 1679-1688

19. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat.* 1973;115:375–392.
20. diZerega G.S. 1990 The peritoneum and its response to surgical injury. diZerega GS, Malinak L, Diamond M, and Linsky C,(eds),*Treatment of Postsurgical Adhesions.* Wiley-Liss, New York, pp.379-399
21. Haney A, Doty S, Formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 1994; 61, 767-775
22. Milligan D, Raftery A. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61, 270-280
23. Tulandi T, Chen M, al-Took S et al. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis related adhesions. *Obstet Gynecol* 1998; 92, 766-768
24. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701–705.
25. van de Poll T, Levi M, Buller H et al. Fibrinolytic response to tumour necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* 1991; 175, 729-732.
26. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev* 1993; 73: 161–195.
27. Andreasen PA, Georg B, Lund LR, Riccio A, Stacey SN. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 68: 1–19.
28. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson M et al. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue *A.P.M.I.S.* 1997; 105, 25-309

29. Ivarsson M, Holmdahl L, Falk P et al. Characterisation fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58, 195-203
30. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539–544.
31. van Goor H, Bom VJ, van der Meer J, SluiterWJ, Bleichrodt RP. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1133–1135.
32. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, SluiterWJ, van der Meer J, Bom VJ et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1046–1049.
33. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414–417.
34. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, Bakkum EA et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation. *Thromb Haemost* 2000; 84: 876–881.
35. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M et al. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701–705.
36. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335: 1120–1122.
37. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN et al. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic-activity. *Eur J Surg* 1994; 160: 471–477.

38. Ivarsson ML, Holmdahl L, Eriksson E, Soderberg R et al. Expression and kinetics of fibrinolytic components in plasma and peritoneum during abdominal surgery. *Fibrinolysis Proteolysis* 1998; 12: 61–67.
39. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018–1022.
40. Scott-Coombes DM, Whawell SA, Thompson JN. The operative peritoneal fibrinolytic response to abdominal operation. *Eur J Surg* 1995; 161: 395–399
41. Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, Risberg B et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549–1554.
42. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg* 1993; 80: 107–109
43. 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
44. Sharpe-Timms K, Zimmer R, Jolliff W et al. Gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998; 69, 916-923
45. Wright and Sharpe-Timms K. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models of for adhesion formation and endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63, 1094-1100

46. Cromack D, Spom M, Roberts A et al. TGF-beta levels in rat wound chambers. *J Surg Res* 1987; 42, 622-628
47. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta(TGF-beta) *Eur J Surg* 1997; 577, 17-23.
48. Chegini N, Gold L, Williams S et al. Localisation of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3 in surgically induced pelvic adhesions in rat. *Obstet Gynecol* 1994; 83, 449-454
49. Chegini N, Rong H, Bennett B et al. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6, 153-157
50. Tietze L, Elbrecht A, Schaure C et al Modulation of pro and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta 1, tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta. *Thromb Haemost* 1998; 79, 362-370
51. Sitter T, Godde M, Spannagl M et al. Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: in vivo and in vitro observations. *Fibrinolysis* 1996; 10, 99-104
52. Hershlag A, Otterness L, Bliven M et al: The effect of IL-1 on adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 163, 771-774
53. Saba A, Kaida A, Godziachvili V et al. Effects of IL-6 and its neutralising antibodies on peritoneal adhesions formation and wound healing. *Am Surg* 1996; 62, 569-772
54. Buyalos RP, Funari VA, Azzizz R et al. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 1992; 58, 302-306.

55. Holschneider C, Cristoforoni P, Ghost K et al. Endogenous versus exogenous IL-10 in post-operative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res* 1997; 70, 138-143
56. 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
57. Lucas P, Warecka D, Young H et al. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta1. *J Surg Res* 1996; 65, 135-138
58. Zeyneloglu H, Seli E, Senturk L et al. The effect of monocyte chemotactic protein 1 in intraperitoneal adhesion formation in mouse model. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179, 438-443
59. Montz F, Holschneider C, Bozuk M et al. Interleukin 10: ability to minimize postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *Fertil Steril* 1994; 61, 1136-1140
60. Holschneider C, Nejad F, Montz F. Immunomodulation with interleukin-10 and interleukin-4 compared with ketorolac trimethamine for prevention of postoperative adhesions in a murine model. *Fertil Steril* 1999; 71, 67-73
61. Ellis H. Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal adhesions. *J. R. Soc. Med.* 2001; 94, 331-332
62. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomised, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1998; 69:1067-74.
63. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132:3-12.

64. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomised, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996; 66:904–10.
65. Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, et al. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:40–8.
66. Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomised clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235: 193–9.
67. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomised, double blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
68. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1–11.
69. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW et al. A prospective, randomised, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1310–9.
70. Verco SJ, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE et al: Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod.* 2000 Aug;15(8):1764-72.
71. Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; Jul;88(4):375-82.

72. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al. Synergistic effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55:389–94.
73. Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynaecologic surgery: a review of 13 clinical studies. *J Reprod Med* 1996;41:27–34.
74. Schonleben F, Reck T, Tannapfel A, et al. Collagen foil (TissuFoil E) reduces the formation of adhesions when using polypropylene mesh for the repair of experimental abdominal wall defects. *Int J Colorectal Dis* 2006.
75. Wiseman D: Polymers for the prevention of surgical adhesions; in Domb AJ (ed): *Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy*. New York, Wiley, 1994, pp 370–421.
76. Zong X, Li S, Chen E, et al. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly(lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann Surg* 2004; 240: 910–5.
77. Dunn RC, Mohler M. Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res* 1993; 54:242–5.
78. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:362–6.
79. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:362–6.
80. Yagmurlu A, Barlas M, Gursel I, et al Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system. *Eur Surg Res* 2003; 35:46–9.

81. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74:203–12.
82. Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod* 2003;18:2503–7.
83. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:2157–61.
84. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), A new antifungal antibiotic II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28: 727–32.
85. Morris RE. Rapamycin: antifungal, antitumour, antiproliferative and immunosuppressive macrolide. *Transplant Rev* 1992; 6: 39.
86. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot* 1975; 28: 721–6.
87. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989) a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28:727–32.
88. Douros J, Suffness M. New antitumor substances of natural origin. *Cancer Treatment Reviews* 1981; 8: 63–87.
89. Eng CP, Sehgal SN, Vezina C. Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors. *J Antibiot* 1984; 37: 1231–7.
90. Martel RR, Klicius J, Galet S. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 1977; 55: 48–51.

91. Sehgal SN, Molnar-Kimber K, Ocain TD, Weichman BM. Rapamycin: a novel Immunosuppressive macrolide. *Medicinal Research Reviews* 1994; 14: 1–22.
92. Kahan BD, Pescovitz M, Julian B, Chan G, Vanrenterghem Y. Multi-center Phase II Trails of Sirolimus (SRL) in Renal Transplantation: six-month results. Abstracts of XVI International Congress of the Transplantation Society 1996; Abstract #86: 75.
93. Suren N. Sehgal: RapamuneT (RAPA, rapamycin, sirolimus): Mechanism of Action Immunosuppressive Effect Results From Blockade of Signal Transduction and Inhibition of Cell Cycle Progression. *Clinical Biochemistry* 1998; Vol. 31, No. 5, 335–340
94. Martine C. M. Willems, J. Adam van der Vliet, MD, Ben M. de Man, Jeroen A. W. M. van der Laak, Persistent effects of everolimus on strength of experimental wounds in intestine and fascia. *Wound Rep Reg* (2010) 18 98–104
95. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001; Sep 15;72(5):777-86.
96. Levrant SG, Bieber E, Barnes R. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 353–6.
97. Beck DE, Ferguson MA, Opelka FG et al. Effect of previous surgery on abdominal opening time. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1749–53.
98. van der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiolysis. *Br J Surg* 2000; 87: 467–71.
99. van der Voort M, Heijnsdijk EA, Gouma DJ. Bowel injury as a complication of laparoscopy. *Br J Surg* 2004; 91: 1253–8.

100. Karayiannakis AJ, Polychronidis A, Perente S, Botaitis S, et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 97–101
101. Akyurel N, Salman B, Irkorucu O et al. Laparoscopic surgery in patients with previous abdominal surgery. *JLS* 2005; 9: 178–83.
102. Gonzalez R, Smith CD, Mason E et al. Consequences of conversions in laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 197–204.
103. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E. In Search of the Best Peritoneal Adhesion Model: Comparison of Different Techniques in a Rat Model. *Journal of Surgical Research* 2009; 1–6
104. Yelian FD, Shavell VI, Diamond MP. Early demonstration of postoperative adhesions a rodent model. *Fertil Steril* 2010; Vol. 93, No. 8, May 15