

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Genel Cerrahi Kliniği
Klinik Şefi: Doç. Dr. Osman YÜCEL

**RAPAMİSİN'İN RATLARDA DENEYSEL OLARAK
OLUŞTURULAN İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları

Op.Dr.Metin ŞAHİN

Doç.Dr.Osman YÜCEL

Dr. PELİN AKBABA

İstanbul-2006

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Genel Cerrahi Kliniği
Klinik Şefi: Doç. Dr. Osman YÜCEL

**RAPAMİSİN'İN RATLARDA DENEYSEL OLARAK
OLUŞTURULAN İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları

Op.Dr.Metin ŞAHİN

Doç.Dr.Osman YÜCEL

Dr. PELİN AKBABA

İstanbul-2006

Çalışmanın gerçekleşmesi sırasında desteklerini esirgmeden katkıda bulunan, tez danışmanlarım Op.Dr. Metin Şahin ve Doç.Dr. Osman Yücel'e ve ayrıca çalışmanın her aşamasında bana destek olan Op.Dr.Serdar Basım ve Dr.Hayati Malçık ile histopatolojik çalışmaları gerçekleştiren Uz.Dr. Ayşenur Akyıldız İğdem ve Dr.Alpay Çetin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her alandaki katkılarından dolayı klinik şefimiz Doç.Dr. Osman Yücel, şef muavinlerimiz Op.Dr.Muzaffer Er, Doç.Dr.Ferda Nihat Köksoy ve Op.Dr.İ.Diler Özaçmak ile uzmanlarımız Op.Dr.Okan Demiray, Op.Dr.Doğan Gönüllü, Op.Dr.Metin Şahin, Op.Dr. Serap Mumcuoğlu, Op.Dr. İrfan Koç, Op.Dr. Feza Ekiz ve değerli asistan arkadaşlarım ile tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu zor ve bir o kadar da eğitici asistanlık sürecinde öğrendim ki hekimlik basit bir cerrahi pratik ve bilgi yükünden çok daha öteymiş, benden sonra yetişen tüm asistan arkadaşlarımın da bu süreci en güzel şekilde değerlendirebilmeleri dileğiyle...

Dr. Pelin Akbaba

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Periton.....	6
2.2.Adezyon etyolojisi.....	8
2.3.Adezyon fizyopatolojisi.....	10
2.4.Adezyon oluşumunun önlenmesi.....	14
2.5.Rapamisin.....	17
3.MATERYAL VE METOD.....	20
3.1.Materyal.....	20
3.2.Metod.....	21
3.2.1.Adezyon modeli.....	21
3.2.2.Sham grubu.....	22
3.2.3.Kontrol grubu.....	22
3.2.4.Oral rapamisin grubu.....	22
3.2.5.Peritoneal rapamisin grubu.....	23
3.2.6.Sakrifikasyon ve değerlendirme.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1.Makroskopik değerlendirme	24
4.2.Histopatolojik değerlendirme	27

4.3.İstatistiksel Çalışmalar.....	29
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖZET.....	34
7. KAYNAKLAR.....	36

1. GİRİŞ

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 bride veya iki organ yüzeyi arasında direkt bağlantıya kadar olan bir aralıkta olabilirler. Tipik olarak adezyonlar, yaralanan periton yüzeyinde olduğu gibi normal mezotel ile kaplanamayacak olan alanlarla kontakt halinde olan normal dokular arasında meydana gelir (1,2).

İntestinal obstrüksiyonların etyolojisine yönelik ilk yayınlarda; Vick (1932), intestinal obstrüksiyonların %7'sinin adezyon nedeniyle geliştiğini belirtirken; Mc Iver (1932), etyolojide %30 oranında adezyonları, %44 oranında ise strangüle hernileri sorumlu tutmuştur (3). Günümüzde gelişmiş ülkelerde akut ince barsak obstrüksiyonlarının etyolojisinde adezyonların oranı gitgide artmaktadır. Bunlar; çoğu kez geçirilmiş bir ameliyat sonrası gelişmektedir. Günümüze geldikçe kasık fıtıklarının erken dönemde onarılması, fıtığa bağlı yaşanan obstrüksiyonların oranını azaltırken, abdominal cerrahinin sıklığının artması adezif etyolojiyi ön plana çıkararak yüzyılın başındaki tabloyu tamamen değiştirmiştir (4,5).

Postoperatif intraabdominal adezyonların insidansı ve bununla ilişkili komplikasyonlar yaşam süresinin uzamasına, artan cerrahi prosedür sayısına ve cerrahi prosedürün büyüklüğüne paralel olarak artar (6,7).

Postoperatif intraabdominal adezyonlar, cerrahi sonrası dönemde sık karşılaşılan bir problem olarak günümüzde önemini halen sürdürmektedir. İntraabdominal adezyonlar postoperatif morbiditenin de belirgin bir nedenidir. Birçok hastada intraabdominal adezyonlar asemptomatik olsa da, ince barsak obstrüksiyonu, fistül gelişimi, kronik abdominopelvik ağrı, kadınlarda infertilite, üreteral obstrüksiyon ve operasyon süresinin uzaması, postoperatif kanama ve artmış barsak perforasyonu riski nedeniyle reoperatif cerrahide ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Mâalesef adezyonlar abdominopelvik cerrahinin kaçınılmaz sonuçlarıdır (7,8,9,10,11,12,13,14).

Menzies, intraabdominal cerrahi prosedürün uygulandığı %79 ila %93 hastada intraabdominal adezyon geliştiğini bildirmiştir (15). Literatürde bu oran, 2/3 veya %70 şeklinde verilirken, aynı hastada birbirini takip eden ameliyatlardan sonra %93'e kadar ulaşmaktadır (12,15,16,17,18). Açık jinekolojik girişimler için bildirilen adezyon gelişim oranı da benzer şekilde %90'dır (2,19). Bir çalışmada, 10 yıllık bir periyotta çeşitli nedenlerle yapılan tüm hastane başvurularının %5.5'inin adezyona bağlı olduğu bildirilmiştir (1). Gerçekleştirilen laparatomilerin %3'ü ise adezyonların yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle yapılmaktadır (6). İntraabdominal adezyonların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyonlardır. Bu durum genel cerrahi kliniklerine başvuran hastaların %1-3'ünde görülür (7,20). Birçok araştırmada da intestinal obstrüksiyonların %54-74'ünün adezyonlara bağlı geliştiği bildirilmektedir (9,13,17). Adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon en sık pediatrik yaş grubunda görülür. Laparotomi yapılan yenidoğanların %8'i gelecekte bu nedenle relaparotomi geçirir (6). Adezif obstrüksiyon hastaların 1/3'ünde ilk ameliyattan sonraki bir yıl içerisinde, geriye kalanlarda ise 20 yıl gibi uzun bir periyod içerisinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (5,6). Adezif intestinal obstrüksiyon gelişen hastaların %5-21'inde daha sonra adezif obstrüksiyon tekrar gelişir (4,5). Adezyon nedeniyle obstrüksiyon gelişen hastalar için mortalite oranını Nemir ve Perry %6 , Raf ise %8 olarak bildirmiştir (6). Bu oran literatürde ise %15 gibi yüksek bir rakam olarak göze çarpmaktadır (7).

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 direkt hasta bakımı için yıllık 1.3 milyar \$ harcanmaktadır. İngiltere'de ise adezif ince barsak obstrüksiyonlarının neden olduğu yıllık medikal harcamalar 12 milyon £'u bulmaktadır (6,7,9,12,16,19,21,22)

Günümüzde tek başına iyi bir cerrahi tekniğin, tıbbi ve mali külfeti oldukça yüksek olan intraabdominal adezyon gelişimini önlemek için yetersiz olduğu bilinmektedir (6).

Adezyon formasyonunda, hem mekanik hem de kimyasal uyarılar, visseral serozayı yaralayarak, vasküler permeabilite artışı, inflamatuvar eksüda oluşumu ve inflamasyon alanına inflamatuvar hücrelerin invazyonunu içeren inflamatuvar cevabı başlatırlar. Bunun sonucunda gelişen eksüdadaki fibrin birikimi, adezyon oluşumunda bir çekirdek gibi

davranır. Bu aşamada prostaglandinlerin önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. İnflamasyon safhasında oluşan fibrinöz eksüdanın inflamasyon öncesi ve ameliyat öncesi durumu yaratabilmek için çözülmesi gerekmektedir (3,9,23).

Bu amaçla; peritoneal yaralanma sonrasında rat ve maymunlarda perioperatif oksifenbutazon kullanımının intraabdominal adezyon gelişimini azalttığı gözlenmiştir (24). Yine aynı amaca yönelik olarak meklofenamatın, %32 dekstran 70 solüsyonu ile birlikte kullanımının ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada ise ibuprofenin yüksek doz kullanımının intraabdominal adezyon gelişimini azalttığı bildirilmiştir (24,25).

Sistemik aspirinin kullanıldığı bir rat modelinde abdominal cerrahi sonrasında intraabdominal adezyon formasyonunun azaldığı, ancak aspirinin ameliyat esnasında ve sonrasında trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzattığı ve kanamaya sebep olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden aspirin kullanımı önerilmemektedir (11).

Bugüne kadar adezyon gelişiminin bu ilk basamağına yönelik pek çok çalışma yapılmış ve müspet sonuç alınmışsa da, çoğunun istenmeyen etkilerinin de mevcut olduğu görülmüştür. Bu erken inflamasyon fazının ardından gelen geç dönemde ise fibroblastlar ortamdaki dominant hücre tipini oluşturduğundan, bu hücrelerin göçünü ya da aktivitesini engelleyecek ajanların kullanımı, intraabdominal adezyonların önlenmesindeki yeni ufuk olmuştur (14,22,25,26).

İnflamasyon aşamasında, fibrinojen oluşumunu takiben, ortama göç eden fibroblastlar kollajen sentezine yön vererek kalıcı adezyon formasyonunu sağlamaktadır. Bu evrede fibroblastlar, bir yandan henüz oluşmuş taze adezyonların fibrinolizis mekanizmasıyla ortadan kaldırılmasını engellerken bir diğer yandan da kollajen sentezini sağlayarak adezyonların fibröz bandlar haline gelişini gerçekleştirmektedir. Böylesine bir ortamda fibroblastların ortama göçünün ve aktivitesinin engellenmesi ile kalıcı adezyon oluşumu da engellenecektir. Biz bu amaçla Rapamisin'in intraabdominal adezyonları önlemedeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİTON

Periton , vaskülarize konnektif dokunun desteklediği, tek sıra mezotel hücrelerinin bazal membran üzerinde sıralanmasıyla oluşan seröz bir zardır.

Abdomenin iç yüzünü ve içindeki organları saran periton viseral ve parietal olmak üzere iki yapraktan oluşmaktadır. İntrauterin hayatta periton , lateral mezodermin somatik ve splanknik tabakalara ayrılmasıyla primitif coelomdan gelişir. Gastrointestinal traktın gelişimiyle ayrılan iki kavite vardır. Somatik mezoderm coelomun gövde duvarını kaplarken, splanknik mezoderm barsakları örter. Embriyonik gövde duvarı ventrale doğru kapandığında iki coelomik kavite orta hatta birleşir. Arada gelişen barsak her iki kenarda splanknik mezodermle örtülür. Barsağı asan mezodermin çift kat tabakası mezenter olarak adlandırılır. Barsağın ventral mezenteri gerilediğinde iki coelomik kavite birleşerek tek bir kavite halini alır (27,28,29).

Periton abdomenin iç yüzeyini, diyafragmatik, retroperitoneal ve pelvik yüzeyleri kaplar ve böylece peritoneal kavite oluşur. Periton ek olarak intraabdominal visserayı da kaplar (28) .

Erişkin bir erkekte kapladığı yüzey 1.8 m^2 'ye ulaşabilen periton, kapalı bir boşluk oluştururken; kadınlarda ise fallop tüplerinin müköz membranlarıyla devamlılığı vardır (28).

Normal şartlar altında peritoneal kavitede 50 ml'den az steril sıvı mevcuttur. Sıvı lenf sıvısına benzer özelliktedir. Özgül ağırlığı ve protein içeriği düşüktür ve mm^3 'te 3000'den az hücre içerir. Periton ve mezotelyal hücrelerin salgıladığı sıvı ile abdominal vissera sürtünmeden serbestçe hareket edebilir (27,28).

Periton boşluğundaki sıvıda kompleman, lizozim ve çeşitli hücreler vardır ve bunlar peritonitte önemlidir. Dolaşımdaki monositlerden gelişen çok sayıda peritoneal makrofaj, eozinofil, bazofil ve mast hücreleri bulunur. Bazofil ve mast hücrelerindeki granüllerde ise bol miktarda histamin vardır (30).

Peritonun mezotelyal hücreleri de fibrinolitik etkileri dolayısıyla, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Bu nedenle, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Öte yandan, travma, iske mi ve enfeksiyon durumlarında, mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi çok azalır. Üstelik olumsuz etkilenmiş hücrelerden çıkan tromboplastinler de pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Sonuçta fibrin yapımı ve fibrinöz yapışıklık oluşumu artar. Dolayısıyla enfeksiyon sınırlanır, fakat fagositoz ve antibiyotik penetrasyonu azalarak abse formasyonuna yol açar. Bu da periton boşluğunun savunma mekanizmalarından birini oluşturur (28,30).

Bakteriyel peritonitin erken dönemlerinde, periton boşluğunu bakterilerden temizleyebilecek üç mekanizma vardır; diyafragmatik lenfatiklerle bakterilerin direkt absorpsiyonu, periton boşluğuna kemotaksis yoluyla göç eden makrofajlar ve polimorfonükleer granülositler tarafından bakterilerin fagositozla yıkımı ve enfeksiyonun abse olarak sınırlandırılması (31).

Normalde total peritoneal lenfatik drenajın %30'u diyafragma lenfatikleri ile, %70'i ise parietal periton yoluyla olur. Diyafragmadaki lenfatiklerle drenaj tendinöz diyafragmadaki lenfatiklerle olur ve bu bakterilerin peritoneal boşluktan uzaklaştırılmasında primer lokal savunma mekanizmasıdır. İkinci uzaklaştırma mekanizması ise; peritoneal makrofajlar tarafından fagositozdu r. Dunn ve arkadaşları, hayvanlarda intraperitoneal bakterilerin yarısının, fiziksel olarak diyafragmatik yolla, diğer 1/3'ünün ise makrofajlarca gerçekleştirilen fagositozla uzaklaştırıldığını göstermişlerdir. Bu iki mekanizma muhtemelen bakteriyel kontaminasyondan sonra bakterilerin uzaklaştırılmasında ilk çizgiyi oluşturmaktadır. Bu iki mekanizma gerçekleşmezse daha ileri bakteriyel temizlik için, nötrofil birikimini uyaran inflamatuvar cevap başlar ve enfeksiyonu lokalize eder ya da içine alır (28,30).

1919 yılında peritoneal iyileşmenin cildin iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir. Peritonda bir defekt olduğunda, tüm yüzey eşzamanlı olarak epitelize olmaya başlar. Ciltte ise epidermalizasyon yalnızca yara kenarlarındadır. Yara kenarlarındaki mezotelyal hücrelerin multiplikasyon ve migrasyonu yeniden yapılanma sürecine katkıda bulunsa da majör rol oynamaz. Yeni mezotel, yara yüzeyi boyunca yapışan epitelyal hücre adacıklarından gelişir ve proliferer olur. Bu nedenle geniş peritoneal defektler de

küçükleri kadar hızlı proliferer olur. İyileşme sürecindeki bu hız yalnızca dört bir yandan gelişen yeni mezotel sayesinde değil, alttaki konnektif dokunun hızlı differansiasyonu sayesinde de gerçekleşmektedir. Araştırmacılar arasında mezotelyumun rejenerasyon süresi hakkında bir fikir birliğine varılmıştır. Parietal peritonun iyileşmesi 5-6 günde tamamlanmaktadır. Hem terminal ileumu kaplayan visseral mezotelyumun, hem de parietal peritonun mezotelyal yaprağının reepitelizasyonu 5-8 gün sürmektedir (6,32).

2.2. ADEZYON ETİOLOJİSİ

Periton yüzey örtüsü cerrahi, inflamasyon, doku iskemisi ve yabancı cisimlerden kolaylıkla hasar gören tek katlı mezotelyal hücrelerden oluşmaktadır (1). Adezyonlar, parietal ve visseral peritonun yaralanarak mezotelyal katmanın bazal membranının etraf yapılarla kontakt kurması sonrası oluşur (2). Postoperatif intraabdominal adezyon gelişimindeki faktörler; iskemi, serozal hasarlanma, denüdasyon, yabancı cisim granülomları, dokuların kuruması, histamin salınımı, permeabilite faktörleri, venöz staz, fibrin eksüdasyonu, hemoraji, termal hasar ve enfeksiyonlardır (2,7,10,17,22,26,33,34,35) Deneysel olarak adezyon sürecini gerçekleştirebilmek için; barsak duvarını ezmek, fırçalamak veya kazımak yoluyla mekanik hasar meydana getirmek, barsak anslarının majör damarlarını bağlayarak iskemi oluşturmak, batin içerisine talk, koloidal silika, gazlı bez parçası, toksik kimyasal maddeler, bakteriler ve gaita gibi yabancı cisim uygulanmasına benzer metodları kullanmak gerekmektedir (36).

Abdominal adezyonların oluşumundaki en büyük etken doku iskemisidir (4). Dembowski, eksizyon veya diş fırçasıyla gerçekleştirilen abrazyon yöntemiyle adezyona yol açarken parietal peritonda herhangi bir yaralanma olmadığını göstermiştir. Babcock, intestinal obstruksiyona mahal vermeden peritonu açık bırakarak pelvik kavitenin kapatılabileceğini bildirmiştir. Bu araştırmacılar, köpeklerin parietal peritonunda geniş defektler oluşturulduğunda iyileşme sürecinin hızlı ve neredeyse hiç adezyon gelişmeden meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Aksine deney hayvanlarında peritoneal defektler onarılmaya veya yamanmaya çalışıldığında yoğun ve aşırı adezyon oluşumuyla karşılaşmışlardır (3). Yine Singleton ve arkadaşları, basit sütür plikasyon veya serbest peritoneal greftlerle onarılan defektlerin, onarılmamış olanlara kıyasla daha fazla

adezyon gelişimine neden olduklarını göstermişlerdir (3). Ayrıca omentumun serbest greftlerinin adezyonları önlemekten ziyade adezyonlara neden olması söz konusudur. Conolly ve Stephens'in yaptıkları çalışmalar da bunu destekler niteliktedir (3). Ellis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, adezyon formasyonundaki uyarının peritoneal defektin kendisinden çok defekt kenarlarının onarılma esnasında gerilmesi ve iskemik doku yaratılmasına bağlı olduğu belirlenmiştir (3). Bu bölgenin iskemisinin keskin diseksiyonla eksizyondan çok forsepsle ezilmeye veya avasküler serbest bir greftle onarılmaya, ince ve sıkı ipek sütürlerle yaklaştırmaya bağlı olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır (32,37,38,39,40).

Renzi ve Boeri, Rubin ve Strassman'ın da aralarında bulunduğu birçok araştırmacının yaptığı klinik ve deneysel çalışmada abdominal kavite içerisinde herhangi bir nedenle oluşan iskemik dokunun bu bölgede adezyona öncülük ettiği gösterilmiştir (3). Ellis'in yaptığı çalışma, adezyonların yaralanan dokuyla sağlıklı organlar arasında damarsal greft vazifesi görerek kanlanmayı sağladığını ve matür adezyon formasyonunun iskemik doku varlığı ile kontrol edildiğini göstermiştir (1,40).

İlk olarak Hartwell (1955) ve sonrasında Von Benzer ve Gervin, normal peritonun kendisine ait fibrinolitik aktivitesi olduğunu ve bunun adezyonu önlediğini öne sürmüşlerdir (2). Bununla birlikte fiziksel, kimyasal ve iskemik travmaya bağlı peritoneal yaralanmaların fibrinolitik aktivitede azalmayla beraber adezyonla sonuçlandığı gösterilmiştir. Buckman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, fibrinolitik aktivitenin iskemik olmayan alanlarda arttığı, buna karşın iskemiye maruz kalan alanlarda ise azaldığı gösterilmiştir (5,9,16,35,40).

İntraabdominal adezyonlar batına uygulanan radyoterapi sonrasında da görülmektedir. Bu fenomen, radyasyona maruz kalan barsak duvarındaki kan damarlarında progresif endarterit gelişimiyle açıklanmaktadır (4,32).

İntraabdominal adezyon etyolojisinden sorumlu tutulan etkenlerden birisi de yabancı cisimlerdir. Bunlar arasında talk, nişasta, baryum, silika, gazlı bez parçası, pamuk, keten tiftiği, gastrointestinal içerik, likit parafin, sulfonamidler, jelatin sponge, sütür materyalleri, prostetik mesh, nekrotik doku ve bakteriyel kontaminasyon gibi ajanlar

bulunmaktadır (3,4,5,14,17,18,36,40). Myllarniemi ve Saxen'in daha önce laparotomi geçirmiş 309 vakalık çalışmasında, adezyon gelişen vakaların %61'inin yabancı cisim granülomlarına bağlı olduğu ve bu yabancı cisimlerin de sırasıyla; talk pudrası, küçük bir gazlı bez parçası, gıda artıkları, nişasta ve sütür materyalleri olduğu görülmüştür (3). Yabancı cisim granülomu oluşumundan sorumlu tutulan ilk ajanlar talk ve Mg-silikat'dır. Adezyon riskinden dolayı zaman içerisinde talk terk edilirken, nişasta pudrasına geçilmiş fakat onun da granülom oluşturma riskinin varlığı nedeniyle topaklanmayı önleyici Mg-oksit'in %2 oranında beraber kullanılması öngörülmüştür. Araştırmacılar talk, nişasta ve gaz parçalarının peritonun travmatize olmuş alanlarında toplandıklarını ve fibrinöz adezyonların rezorbsiyonunu sağlayıcı faktörleri etkisizleştirdiklerini göstermişlerdir. Bununla beraber cerrahi pratikte kullanılan kateterlerin adezyon formasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir deneysel çalışmada, polivinil klorid (PVC) kateterlerin adezyon oluşumunu poliüretane kateterlere oranla daha fazla arttırdıkları tespit edilmiştir (3,4,5,40,41).

Çeşitli deneysel çalışmalarda, peritoneal boşluğun sefazolin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerle irrigasyonunun ve intraperitoneal uygulanan kemoterapötik ajanların da adezyon oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (4,5,19,42).

Yine adezyon etyolojisinde travma, iskemi ve enfeksiyonlar gibi ameliyathane ışıklarının da lipid peroksidasyonuna yol açarak mezotelyal hücreler üzerindeki fosfolipidlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarak yer aldığı bildirilmiştir (21).

2.3. ADEZYON FİZYOLOGİSİ

Peritoneal kavitedeki herhangi bir inflamatuvar olay bölgesel mezotelyal hücrelerin kaybı ve lokal peritoneal hasarla sonuçlanır. Mezotelyal sıralanmadaki defekt, yandaş mezotelyal hücrelerin göçü ile onarılır. Peritoneal defektler her alanda eş zamanlı olarak iyileşir. Geniş bir peritoneal defekt küçük bir defektle benzer zamanda, genellikle 3-5 günde iyileşir. Peritoneal reformasyonun başlama zamanı 48.-72. saatler arasındadır; ancak bu olay farklı yaralanma tiplerinde farklı sürelerde gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada elektrokoter kullanılan tavşanlarda bu olay üç haftalık çalışma boyunca gözlenmemiştir. Ek olarak, periton kenarlarını yaklaştırmanın peritoneal reformasyonu

hızlandırmadığı, aksine kenarları yaklaştırmak için sütür kullanılmayan temiz peritoneal yaralanmaların, yoğun inflamasyon gerçekleşmeden hızlı reperitonealize olduğu gerçeği saptanmıştır. Peritoneal yapılanma genellikle adezyon formasyonu olmadan hızlı bir şekilde gerçekleşir. Göç eden mezotelyal hücrelerin kökeni şüphelidir; submezotelyal kök hücrelerden gelişebilir (6,43,44).

Ellis'in (1965) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, parietal peritondaki defektin fibrin matriks içerisinde monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositten zengin bir inflamatuvar eksüdayla dolduğu ve 72 saat içerisinde bu hücrelerin yok olarak aşırı bir fibroblastik aktiviteyle beraber yeni bir mezotel geliştiği bildirilmiştir (3). Yapılan başka bir çalışmada ise peritoneal iyileşme sürecinin iki fazlı olduğu belirtilmiştir. Birinci faz polimorf nüveli lökositler, yüzey fibrini, eksüdasyon ve submezotelyal nekrozdan oluşan erken inflamatuvar hücre göçüyle karakterize iken, ikinci faz ise fibroblast, kollajen, plazma hücreleri, makrofaj ve yabancı cisim granülomlarından oluşan gecikmiş inflamatuvar reaksiyona benzer (43).

Ryan ve Raftery, elektron mikroskop kullanarak ratlar üzerinde parietal ve visseral peritonun rejenerasyonunu incelemişlerdir. Buna göre; yaralanmadan 12 saat sonra ortamda fibrin ağları içerisine gömülü polimorf nüveli lökositler, 24.-36. saatler arasında ise makrofajların hakim olduğu hücrel bir infiltrat göze çarpar. 2. günde yara yüzeyinin büyük bir kısmında, sağlam bir fibrin ağıyla desteklenen tek sıralı makrofajlar ve ek olarak yara tabanında da az sayıda mevcut olan primitif mezenkimal hücreler ve küçük mezotelyal hücre kümeleri bulunur. Yaralanmanın 3. gününde primitif mezenkimal hücre sayısı artmasına rağmen, hala makrofajlar en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. 4. günden itibaren primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle kontakt kurarlar. Bazı bölgelerde yüzey iyileşmesi tek sıralı mezotelyal hücrelerle tamamlanır. 5.-6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır ve 7. günde mezotelyal hücrelerin altında parietal peritonu döşeyen bazal membran gözlenir. 8. günde ise devamlı bir mezotelyal katman yara yüzeyini kaplar (6).

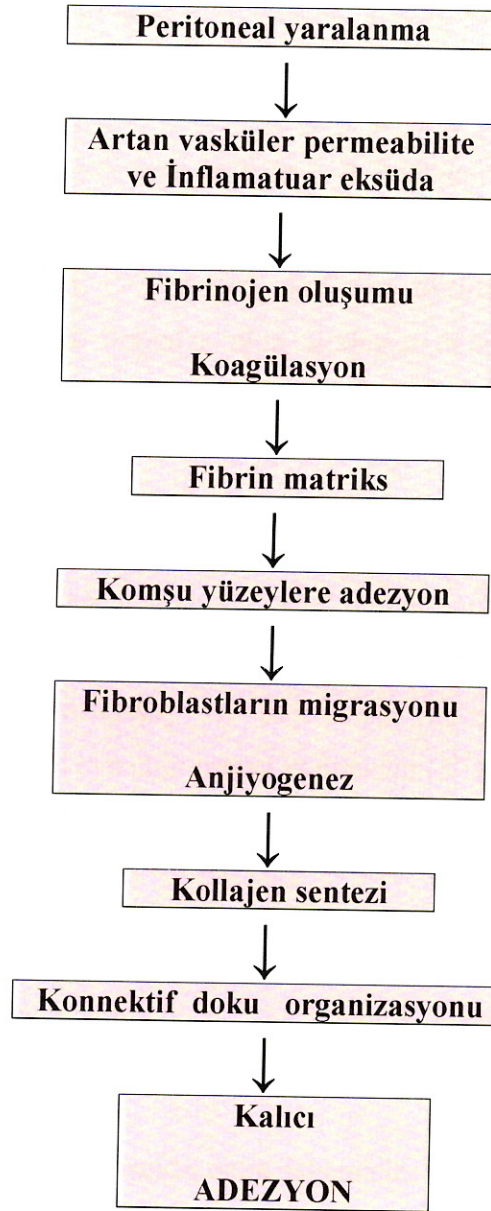
Baillie, Cruveilhier, Rokitansky, Paget ve Treves, akut peritonit sırasında koagüle lenften gelişen geçici fibrinöz yapışıklıkların bir süre sonra kalıcı fibröz adezyonlara dönüşebileceğini göstermişlerdir. Yine operasyon esnasında ve postmortem

incelemelerde, cerrahlar sık operasyon, inflamasyon veya travmayı takip eden ilk birkaç saat içerisinde intestinal ansları birbirine ve diğer abdominal visseraya yapıştıran erken fibrinöz adezyonlarla karşılaşmaktadırlar (3).

Postoperatif adezyon formasyonu travmatize olan bölgedeki küçük venüllerden hücresel elemanlar ve fibrin eksüdasyonu ile karakterize bir inflamatuvar eksüdatif reaksiyonla başlar (9,10,23,24,37). Başlangıç aşamaları herhangi bir inflamatuvar cevaptaki gibidir; lokal ödem, hiperemi, etkilenen alana histamin, kinin ve diğer vazoaaktif maddelerin salınımını içerir (40,44). Araşidonik asit, sitokinler, nitrik oksit ve oksijen kökenli serbest radikaller gibi inflamatuvar mediatörler de postoperatif adezyon formasyonuna katılabilirler (45). İnflamasyon aşamasında oluşan fibrinöz eksüda, homeostatik sürecin bir parçası olarak doku onarımında rol oynadığı gibi, diğer yandan inflamasyon ve ameliyat öncesi durumu yaratabilmek için bu eksüdanın çözülmesi gerekmektedir. Çünkü fibrinöz eksüda ile serozal yüzeyler arasında, daha sonra organize olarak fibröz bantları oluşturacak gevşek fibrinöz köprüler oluşmaktadır (Tablo-1).

Normalde iyi oksijenize olan mezotelyal hücreler, akut hasar sonrası gelişen fibrin pıhtıları eriten plazminojen aktivatörünü üretirler. Bu aşama fibrinolitik sistemin bir parçasıdır (5,32,40,46,47). İnflamatuvar cevap sonrası gelişen fibrinöz adezyonların fibröz adezyonlara dönüşümünün bir belirleyicisi fibrinolizin lokal hızıdır (65). Eğer bu fibrinöz eksüda hızla reabsorbe edilirse adezyon formasyonu olmaz. Şayet lokal çevre fibrinolizi sağlayamaz ise fibroblastların ortama girmesi ile matür fibröz adezyonları oluşturacak kollajen liflerin iskeleti hazırlanır (5,18,20,40,48). Deneysel yaralanmalarda 3. günde fibrinolitik aktivite minimal bulunurken, 8. günde ise normalin üstünde bir seviyede saptanır. Hipoksi gibi faktörlerin etkisi altında fibrinöz adezyonlar fibroblastlarla kuşatılır ve anjiyogenez ile kollajen sentezi uyarılır. Olgunlaşan fibröz adezyonlar 10. günde görülürken, peritoneal hasarı takip eden 2.-3. haftalarda maksimum düzeye erişir (2,32,49).

Tablo-1: Adezyon histogenezi.



Milligan ve Raftery, ratlardaki adezyon formasyonunun histolojik ve morfolojik özelliklerini tanımlamışlardır. Adezyon formasyonu tıpkı koagülasyon mekanizmasında olduğu gibi fibrin matriksle başlamaktadır. Bu matriks adezyonlar için bir çekirdek vazifesi görmektedir. 1.-3. günlerde adezyon, fibrin matriks içerisine gömülü değişik hücrelerden oluşurken; zamanla yerini makrofaj, fibroblast ve dev hücreler içeren vasküler bir granülasyon dokusuna bırakır. 4. günde fibrinin büyük kısmı yok olurken

ortamda fibroblast ve kollajen hakimiyeti olur. Sonrasında az sayıda fibroblast ile esas olarak makrofajlar fibrin matriksin içerisinde yoğun olarak bulunur. 5. günde fibrin ağı genellikle organize olmuştur. Kollajen demetleri fibroblast ve mast hücrelerini içerir. Ek olarak endotelyal hücre içeren küçük vasküler kanallar görülür. 5. ve 10. günler arasında kollajen depolanması ve organizasyonu ilerledikçe adezyon içerisinde kollajenin sıralanması görülür. 2. hafta sonunda fibroblastlar adezyon içerisinde az sayıdadır. Yaralanma sonrasındaki 1.-2. aylarda kollajen fibrilleri, fibroblast ve makrofajlarla ayrılan demetler halinde organize olur. İlerleyen dönemde adezyonlar fibröz bantlar halini alırlar. Adezyonların morfolojisinin peritoneal kavite içerisindeki pozisyonla ve hastanın altta yatan patolojisiyle ilgisi yoktur (1,6).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve deneysel cerrahinin gündeme gelmesiyle adezyon oluşumunda rol oynayan hücrelerin çeşitliliğinde artış görülmüştür. Daha önceleri üzerinde durulan inflamatuvar hücre-fibroblast birlikteliğinin yanı sıra CD₄+T hücrelerin ve TGF- β üreten makrofaj ve mezotelyal hücrelerin de peritoneal adezyon formasyonunda etkin rol oynadığı ortaya konmuştur (50).

2.4. ADEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİ

İntraabdominal adezyonların sayı ve ciddiyetinin azaltılması ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranının düşürülmesi için ilk olarak yapılması gereken dikkatli ve özenli bir cerrahidir (51). Bu amaca yönelik olarak;

- Cerrahi prosedür sırasında doku iskemisine yol açılmamalıdır. Periton boşluğu içerisinde devitalize ve iskemik dokular bırakılmamalıdır. Çünkü iskemik doku varlığı adezyon formasyonunu uyarmaktadır.
- Tüm personelin eldivenindeki nişasta pudrası ortamdan uzaklaştırılmalı ve bununla birlikte gazlı bez parçası, pamuk lifi, doku artıklarının ve gastrointestinal içeriğin batin boşluğu içerisinde kalması önlenmelidir. Bu şekilde yabancı cisimlere bağlı olarak gelişebilecek granülatöz inflamasyon insidansı da azaltılmış olur.
- Peritoneal defektler açık bırakılmalıdır.
- İyi hemostaz sağlanmalıdır.

- En az serozal travmaya neden olacak şekilde nazik manipulasyonla hareket edilmeli, kaba enstrumanlarla ve gazlı bezlerle zedelenmeye yol açmamalıdır.
- Gereğinden fazla sütür materyali kullanılmamalı ve mümkünse az reaksiyon verenler tercih edilmeli ve bu şekilde travmaya bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyon arttırılmamalıdır.
- Dokuların kuruması engellenmelidir. Bunun için sık irrigasyon ve ıslak sponge kullanılır. Bunlar aynı zamanda pudra ve buna benzer yabancı cisimlerin yol açacağı yabancı cisim reaksiyonunu önler (4,5,18,32,33,36,40,47,52,53).

Ayrıca geleneksel yöntemlere alternatif olarak yapılmakta olan laparoskopik cerrahinin de daha az oranda adezyona neden olduğu belirtilmektedir (54).

Her ne kadar önlemler alınsa da kuruma, iskemi, termal hasar, enfeksiyon ve yabancı madde varlığı gibi etkenler sonucu oluşan peritoneal travma, adezyon formasyonu için uyarıcı sayılmaktadır. Bu uyarıcıların çoğu cerrahinin engellenemeyen sonuçlarıdır. Buna bağlı olarak cerrahi manipulasyon travmasını yok etmenin zorluğu nedeniyle vücudun bu uyarıcılara cevabının durdurularak adezyon formasyonunun sıklığını azaltmak için birçok yöntem denenmiştir (47).

Abdominal adezyonların sıklığını azaltmaya veya önlemeye yönelik yöntemler tarihsel olarak Ellis tarafından dört, Boys tarafından ise beş ana grupta toplanırken zamanla bu grupların sayısı da arttırılmıştır (2,3). Bunlar;

- Proteolitik enzim kullanarak veya kullanmadan periton lavajı ile fibrinöz eksüdanın uzaklaştırılması; bu amaçla tripsin, pepsin, papain, hiyalüronidaz, streptokinaz, streptodornaz kullanılmıştır (2,3,40,45,55).
- Fibrin depolanmasının antikoagülan veya antienflamatuvarlar kullanılarak önlenmesi; bu amaca yönelik sodyum sitrat, heparin, dikumarol, dekstran solüsyonlarının yanı sıra, inflamatuvar cevapta rol alan hücrelerin bazı aşamalarda inhibisyonu ve yine eikosanoidler veya serbest oksijen radikallerinin blokajı ile inflamatuvar cevabın engellenerek fibrinöz eksüdasyonun önlenmesi için meklofenamat, tolmetin, ibuprofen, nimesulid, oksifenbutazon, kortikosteroid, aspirin, disodyum kromoglikat, metilen mavisi, Mn-desferoksamin, allopürinol,

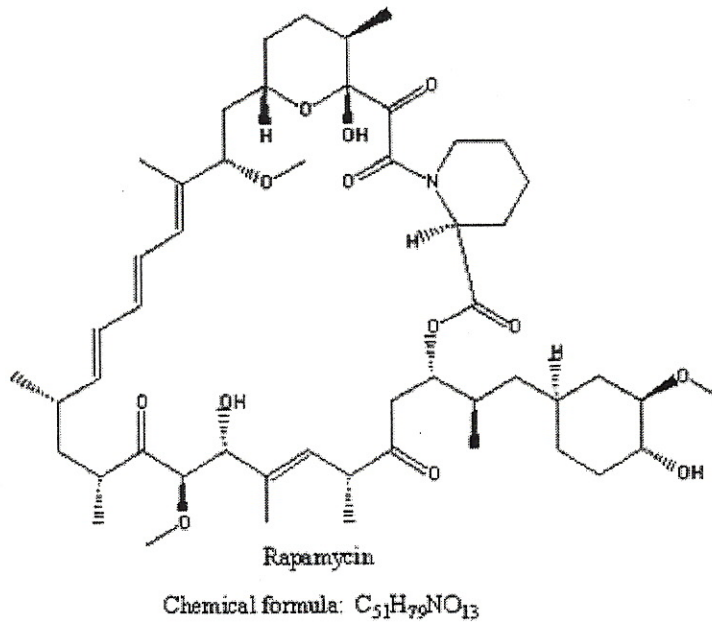
- verapamil, nifedipin, mannitol, pentoksifilin, katalaz, E vitamini kullanılmıştır (2,3,11,13,17,20,22,24,25,26,33,35,40,44,45,55,56,57).
- Yüzeylerin çeşitli metodlarla ayrılması ve komşu barsak ansları arasındaki uzamış temasın önlenmesi için çeşitli ajanlarla barsak peristaltizminin stimülasyonu; yüzeylerin birbirinden ayrılması için sodyum karboksimetilsellüloz, N,O-karboksimetilsitozan, gore-tex, hyskon, povidon, oksidize rejenere sellüloz, amniyotik zar, yağlı ipek, gümüş folyo, dekstran 40, serbest omentum greftleri, peristaltizmin artırılması için ise prostigmin ve pantotenik asit kullanılmıştır (2,3,8,11,12,15,20,35,45,47,55,58,59).
 - Peritoneal onarımın erken fazında doku karşılaşmasını sınırlayarak adezyon formasyonunun önlenmesi; zeytinyağı, sıvı parafin, oksijen ensuflasyonu, salin, lanolin, konsantre dekstroze solüsyonları, amniyon mayii, makromoleküler solüsyonlar, silikon, polivinil pirolidin, ekzojen fosfolipidler gibi ajanlar da bu amaç için uygulanmıştır (2,3,14,21,40,45,55).
 - Fibroblastik proliferasyonun çeşitli ajanlarla inhibisyonu; antihistaminikler, antienflamatuarlar, steroidler, sitotoksik ajanlar da bu amaç için kullanılmıştır (2,3,40,44,45,55).
 - Lokal peritoneal yaralanmayla azalan peritoneal fibrinolitik aktivitenin rekombinan doku plazminojen aktivatörleriyle artırılması (11,45,46).
 - Kollajen depolanması ve anjiyogenezi önleyen ajanların kullanımı (2,11,13).

Adezyon formasyonunun önlenmesindeki tüm bu pratik denemelerde yetersiz veya sınırlı sayıda başarı elde edilmiş ve bu durum tarihi gelişim esnasında cerrahların adezyonların anatomik formasyonunu kontrol etmeye çalışmalarını sağlamış ve cerrahları bu sayede gelecekteki mekanik intestinal obstrüksiyon gelişimini önlemeye götürmüştür. Bu amaçla kullanılan en basit teknik omentumun barsaklar ve kapatılan batin duvarı arasına yerleştirilmesi olmuştur. Fakat omentumun barsak ansları arasında oluşabilecek adezyonları engelleyememesi, bu yöntemin yetersiz bulunmasına neden olmuştur. Yine ilk olarak Wichmann'ın geliştirdiği ve Noble tarafından modifiye edilerek kullanılan ve daha sonra da Child ve Philips tarafından barsak yerine transmezenterik dikişler konularak yapılan barsak plikasyon teknikleri de, avantajlarının yanısıra oluşan fistüller, uzamış postoperatif ileus, karın ağrısı ve yapılacak reeksplorasyonda operatif zorluklar

ortaya çıkarmıştır. Ek olarak gastrostomi, enterostomi veya çekostomi ile veya transanal yolla barsaklara yerleştirilecek uzun tüpler kullanılarak dikiş içermeyen internal plikasyonlar da uygulanmıştır. Fakat hangi yöntemin hangi hastalara uygulanacağı gibi bir soru da bu yöntemlerle beraber karşımıza çıkmaktadır (4,5,18,40).

2.5. RAPAMİSİN

Rapamisin, diğer adıyla sirolimus, 1975 yılında Paskalya adasında bulunan toprak numunesinden elde edilen *Streptomyces hygroscopicus* adlı bakteri ailesinden izole edilmiş bir peptiddir. Kimyasal formülü $C_{51}H_{79}NO_{13}$ olup formülün şematize hali aşağıdaki gibidir.



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; kardiyak cerrahide uygulanan stentlerin açık tutulmasından, kornea yanıkları tedavisine pek çok alanda değişik denemeler yapılmış ve pek çoğunda da olumlu sonuçlar alınmıştır. Özellikle organ transplantasyonu konusunda kısıtlı donör sayısı göz önüne alındığında rejeksiyon gibi majör bir problemin ortadan kaldırılmasının önemi daha iyi anlaşılacaktır. Diğer immünsupresan ilaçlardan farklı etki mekanizması ve az sayıdaki yan etkisiyle tıp

dünyasında kısa sürede popülerlik kazanmış bu ajanla ilgili geniş çalışmalar halen devam etmektedir. Rapamisin 1999 yılında FDA onayı almış ve günümüzde kullanımı gitgide yaygınlaşmaktadır.

Bir serin-treonin kinaz inhibitörü olan rapamisin, hücre siklusunun G1 fazında duraklamaya ve apoptoza yol açar. Rapamisin, programlı hücre ölümünü ve T hücrelerde apoptozu tetikleyerek immün sistemi bloke eder. Rapamisin, T hücrelerin zarına penetre olarak, FKBP12 (FK 506 bağlayıcı protein) adlı bir hücre içi reseptöre bağlanır. Bu kompleks daha sonra FRAP (FKBP-Rapamisin bağlayıcı protein) adlı hücre siklusunun G1 fazının regülasyonunu sağlayan bir proteine bağlanarak T hücrelerinin IL-2'ye olan proliferasyon şeklindeki cevabını inhibe eder. Bu şekilde rapamisin hücre siklusunu G1 fazından tranzisyon fazına geçiş esnasında durdurur. Buna karşılık immünsupresan olarak kullanılan diğer benzer ajanlar siklosporin ve FK-506, kalsinörine bağlanıp kalsiyum metabolizması üzerine etkiyerek aktivite gösterirler. Bu nedenle, hücre siklusu bu ajanların kullanımı halinde G0 fazından G1 fazına geçiş sürecinde duraklar. Yine bu ajanlar da daha önceki çalışmalarda peritoneal adezyon modellerinde kullanılmış olup, bu alanda etkin oldukları saptanmıştır. Ancak kalsinörin aktivitesinin immün sistemin dışındaki hücrelerde de inhibisyona uğraması nedeniyle, oldukça geniş bir yelpazede görülen yan etkiler kullanımlarını sınırlandırmıştır. Rapamisin selektif olarak T hücre siklusuna müdahale ettiğinden benzer yan etkiler bu ajanın kullanımında görülmez.

Rapamisin yalnızca aktive olmuş hücreler üzerine etkidiğinden, immün sistemin geri kalan hücreleri fonksiyonlarını devam ettirirler ve enfeksiyonlarla savaşmayı sürdürürler. Bunun esas sebebi rapamisinin hücre siklusuna girmiş hücreleri sentez fazına girmeden hemen önce inhibe etmesi ve esas fonksiyonunu proliferasyon üzerine göstermesidir (60-71) . Rapamisinin p70S6 kinaz ve 4E-BP1'in fosforilasyonlarını bloke etmek yoluyla antitümöral etki gösterdiği de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (72)

Rapamisin immünofilinlere bağlanarak etki gösteren immünsupresiflerdendir. Rapamisin-FKBP12 kompleksinin spesifik hedefi mTOR adlı bir polipeptid kinaz olup, enzimin aktivitesi kompleks tarafından bloke edilir. TOR proteinleri, hücre döngüsü progresyonu, DNA onarımı ve kombinasyonunu da içeren pek çok hücresel fonksiyonda

görev alır. mTOR bu anahtar basamaklarda protein translasyonu üzerine etkiyerek regülasyonu sağlar (73-74). Son yıllarda saptanan kompleksin diğer bir hedefi de TGF- β reseptörü olup, burada da inhibisyon etkisi gösterir (75)

Rapamisinin selektivite oranı oldukça yüksek olup, yaklaşık 500 kat civarındadır. Doza bağımlı olarak immünsupresif etki gösterir. Düşük dozlarda (0.25 mg/kg/g) yalnızca immünsupresif 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. Ratlarda ve insanlarda rapamisin karaciğerde metabolize edilerek idrarla atılır. Sitokrom p450 sistemi üzerine etkisi yoktur. Yan etkileri genellikle doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür (76,77).

Rapamisin'in en sık karşılaşılan yan etkileri artmış lipid ve kolesterol seviyeleri, hipertansiyon, anemi, diare, dermatit, akne ve trombositopenidir (60-71). Rapamisinin terapötik dozda kullanımı sırasında gaita renginde koyulaşma, göğüs ağrısı, halsizlik, nefes darlığı ve kilo kaybı görülebilir ancak bunlar genellikle zararsız ve ilacın bırakılmasının ardından geri dönüşümlüdür. Hastalar genellikle anksiete ve depresif düşünceden yakınırırlar ancak bu şikayetler çoğunlukla subjektiftir (78).

Günümüzde pek çok alanda kullanılmakta olan rapamisin için asıl hedeflenen terapötik alan kanser tedavisidir. İmmünsupresiflerin kanser tedavisinde kemoterapötik ilaçlarla yan yana kullanımından yola çıkılarak, rapamisinin de endometrial ve meme kanserlerinde antiproliferatif etkilerinden faydalanma amaçlanmış, ve bu konuda yapılan çalışmalarda yüzgüldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların derinleştirilmesiyle zaman içinde rapamisinin kanser tedavisinde rutin uygulamaya girmesi muhtemel görünmektedir (72,75,79).

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 ve enfeksiyöz adezyon formasyonunda etkin rol oynadığı bilinen CD₄⁺ T lenfositlerin proliferasyon ve differansiasyonunda duraklamaya yol açarak ve yine adezyon etyolojisinde aktif rol oynayan TGF- β sentezinde azalma sağlayarak etkin sonuç vereceğini öngördük (80-81).

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 sağlayarak, bu sayede adezyon gelişimini önlerken, diğer antiproliferatif ajanların kullanımının yol açtığı yan etkilerden uzak durmaktır (80-81)

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. MATERİYAL

Bu çalışma, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Merkez'inde (TADEM) gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DTAE) Deney Hayvanı Etik Kurulu'na (DHEK) çalışma projesiyle birlikte başvurularak onay alındı.

Çalışmada kullanılan denekler TADEM'den sağlandı. Ağırlıkları 250-350 gr arasında olan 45 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Sham grubunda 11, kontrol grubunda 12, oral gavage yoluyla ilaç verilen oral rapamisin (OR-Rap.) grubunda 10 ve peritona ilaç verilen ve ardından oral ilaç tatbik edilen peritoneal rapamisin (İP-Rap.) grubunda 12 adet rat olmak üzere dört grup oluşturuldu.

Cerrahi işlemler için standart cerrahi aletler kullanıldı. Çalışmada kullanılan rapamisin, (Rapamune®) Wyeth İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den sağlandı. Çalışmada histopatolojik değerlendirme için, 10. günde yapılan relaparatomide adezyon gelişen ratlarda adezif

bant etkilenen organlarla beraber ve gelişmeyenlerde ise parietal peritonla beraber çekum anterioru rezeke edilerek alınan örneklerin histopatolojik incelemesi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

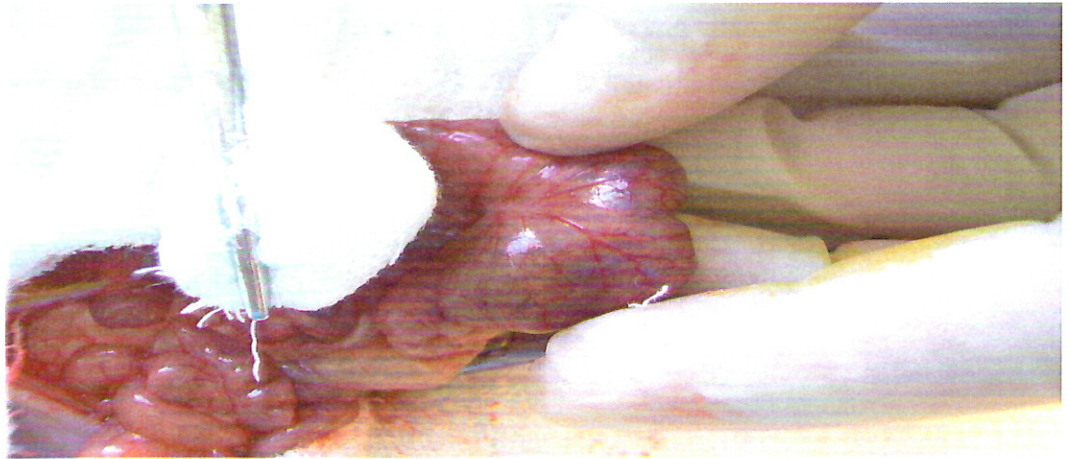
3.2. METOD

Çalışmada kullanılan tüm ratlar deney öncesi bir hafta boyunca aynı laboratuvar ortamında tutuldular. Standart sıçan yemi ve su ile beslenerek, kafesler içerisinde beşerli gruplara ayrıldılar.

Çalışma için eter indüksiyonu ile kontrollü anestezi sağlandı. Tüm ratların batin derisi tıraş edilip povidon iyodür ile silinerek aseptik şartlar oluşturulmaya çalışıldı.

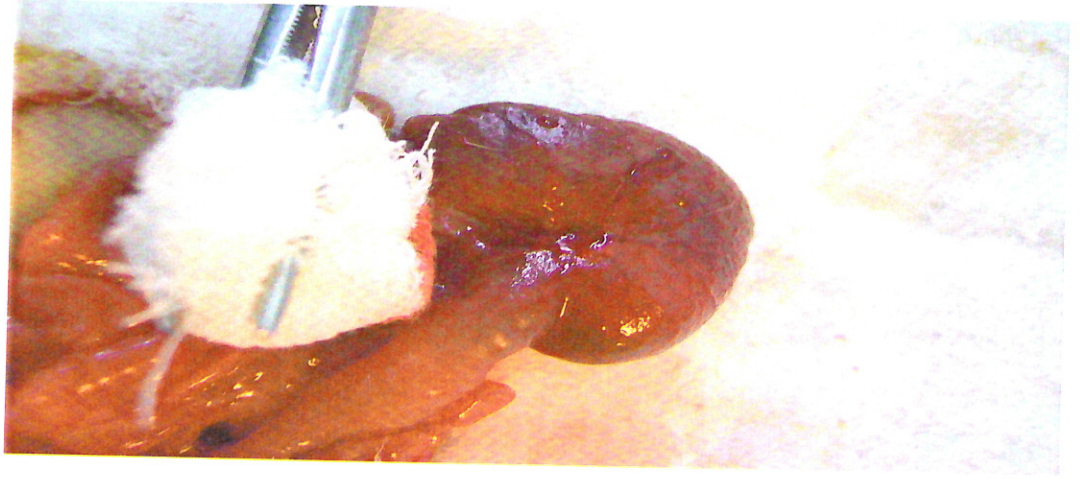
3.2.1. Adezyon modeli

Adezyon modelini uygulamak için ratlara eter anesteziyi takiben 3 cm'lik orta hat insizyonu yapıldı. Batin içerisinde adezyon olmadığı tespit edildikten sonra çekum ortaya konuldu (Resim-1).



Resim-1 : Çekumun ortaya konulması.

Batin dışına alınan çekumun anterior duvarı belirlenerek gazlı bezle serozal punktat hemoraji oluşuncaya kadar ovuşturuldu. Daha sonra bu bölgeye bir damla %95'lik etanol damlatılarak, çekum normal anatomik yerleşimine uygun olarak batına yerleştirildi (Resim-2).



Resim-2 : Adezyon modeli.

Takiben insizyonun 1 cm sağ lateralinden parietal periton ince uçlu bir klemple tutularak 3/0 vicryl ile bağlandı. Ardından batin duvarı 3/0 vicryl ile devamlı ve cilt ise 3/0 ipeklerle tek tek sütürlerle kapatıldı (55).

3.2.2. Sham grubu

Sham grubunu oluşturmak için, eter anestezisi sonrası 3 cm'lik orta hat insizyonunu takiben adezyon olmadığı tespit edilen 11 adet ratın batin duvarları devamlı olarak 3/0 vicryl ve ciltleri ise tek tek 3/0 ipek sütürlerle kapatılarak takibe alındı.

3.2.3. Kontrol grubu

Bu gruba giren 12 adet rata herhangi bir ilaç tatbik edilmeden adezyon modeli uygulandı. Ardından ratlar takibe alındı.

3.2.4. Oral rapamisin grubu

Oral rapamisin (OR-Rap.) grubuna giren 10 adet rata ise adezyon modelinin uygulanmasından bir saat önce 0.8 mg/kg rapamisin eter anestezisini takiben ağız yolundan tatbik edilen gavage tüpüyle verildi. Sonrasında adezyon modeli uygulandı. Bu ratlara laparotomi günü dahil olmak üzere on gün boyunca yirmidört saat arayla günlük

doz 0.8 mg/kg yine eter anestezisini takiben oral yoldan gavage tüpüyle verildi. Sonrasında yine bu ratlar da takibe alındı (82-86).

3.2.5. Peritoneal rapamisin grubu

Peritoneal rapamisin (IP-Rap.) grubuna giren 12 adet rata ise adezyon modeli aynı şekilde uygulandı, fakat batını kapatmadan hemen önce 0.8 mg/kg rapamisin serum fizyolojikle sulandırılarak batın boşluğu içerisine tatbik edildi. Sonrasında batın duvarı ve cilt önceki gruplara uygun şekilde kapatıldı. Oral uygulamayı takiben yine bu gruptaki ratlar da takibe alındı.

3.2.6. Sakrifikasyon ve değerlendirme

Postoperatif dönemde takip edilen dört gruba giren ratlardan, cerrahi veya anesteziye bağlı olarak kaybedilen olmadı. Helsinki sözleşmesine uygun olarak 10. günde tüm ratların yüksek doz eterle sakrifiye edilmelerini takiben batınlarına U insizyon yapılarak ve batın duvarları aşağı doğru retrakte edilerek maksimum görüş sağlandı. Ardından Nair ve arkadaşlarınca tanımlanan klasifikasyonla, adezyonlar kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirme, iki ayrı kişi tarafından, daha önce kendilerine anlatılan klasifikasyona uygun şekilde ve çift kör olarak gerçekleştirildi (Tablo-3) (45,55).

Tablo-3 : 'Nair' makroskopik adezyon klasifikasyonu (45,55).

	Grade 0	Adezyon yok.
Belirgin Olmayan Adezyon	Grade 1	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında tek bir adezif bant.
Belirgin Adezyon	Grade 2	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında iki adezif bant.
	Grade 3	Organlar arasında veya organla batın duvarı arasında ikiden fazla adezif bant veya batın duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal ansların yapışıklığı.
	Grade 4	Visseranın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması.

Makroskopik değerlendirmeyi takiben adezyon gelişen ratlarda bantla birlikte etkilenen organlar da eksize edilirken, gelişmeyenlerde ise çekum anterior duvarı ve parietal

periton cilt hariç tüm katları içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksize edildi. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fiksede edildi. Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara gömüldü. 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen- Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. İncelemeyi yapan patolog piyeslerin hangi gruptan alındığını bilmiyordu. Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler Zühlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmeye tabi tutuldular (Tablo-4)(87).

Tablo-4 : 'Zühlke' mikroskopik adezyon klasifikasyonu (87).

Grade 1	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülün fibrilleri.
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri.
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri.
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması.

4. BULGULAR

4.1.MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

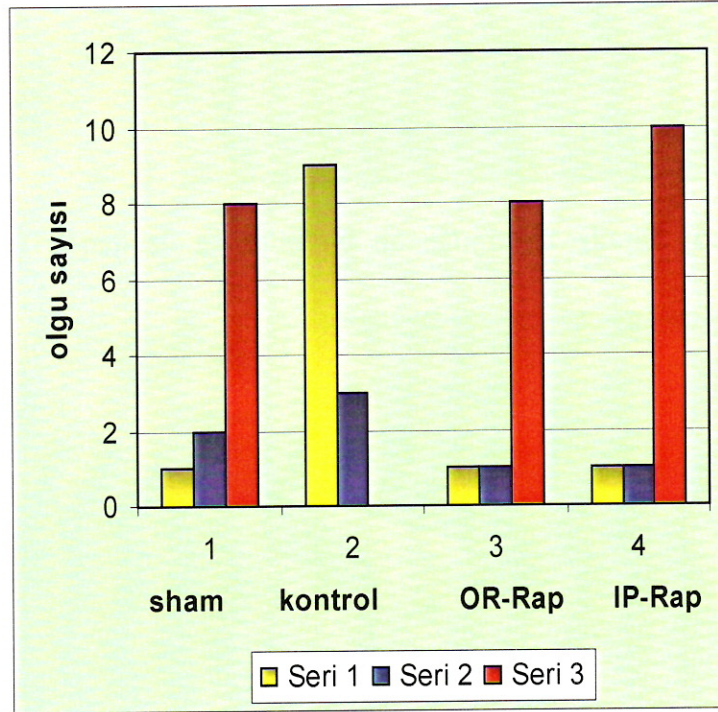
Nair sınıflamasına göre makroskopik değerlendirme sonuçları Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirilmesi.

DENEK	SHAM	KONTROL	OR-Rap.	İP-Rap.
1	Grade 0	Grade 2	Grade 0	Grade 0
2	Grade 2	Grade 2	Grade 0	Grade 0
3	Grade 1	Grade 3	Grade 0	Grade 0
4	Grade 0	Grade 1	Grade 0	Grade 0
5	Grade 0	Grade 4*	Grade 1	Grade 1*
6	Grade 3*	Grade 3	Grade 3 *	Grade 0
7	Grade 0	Grade 4	Grade 0	Grade 2 *
8	Grade 1	Grade 4 *	Grade 1	Grade 0
9	Grade 0	Grade 1	Grade 0	Grade 0
10	Grade 1	Grade 4	Grade 1	Grade 0
11	Grade 0	Grade 1		Grade 0
12		Grade 4		Grade 0

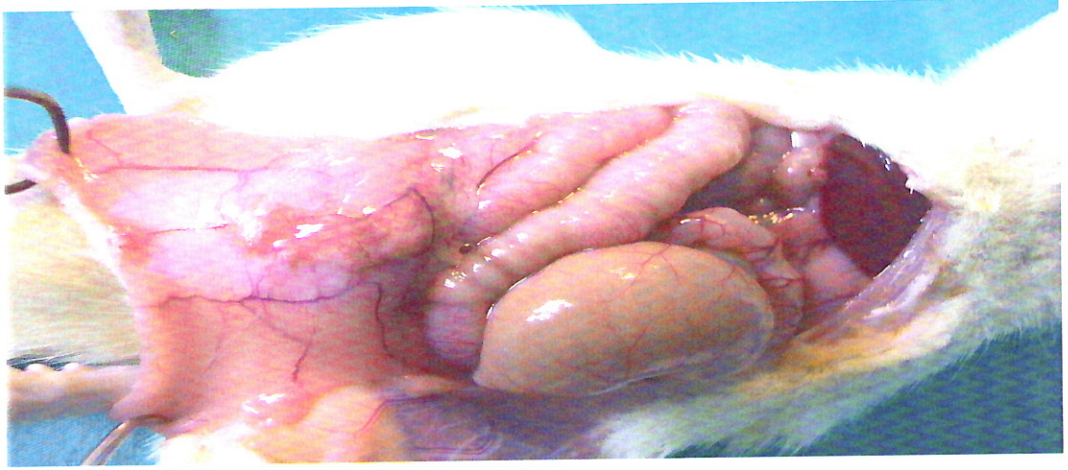
(*)Yara enfeksiyonu gelişen ratlar

Tablo-6 : Gruplar arasında adezyon değerlerinin karşılaştırılması.

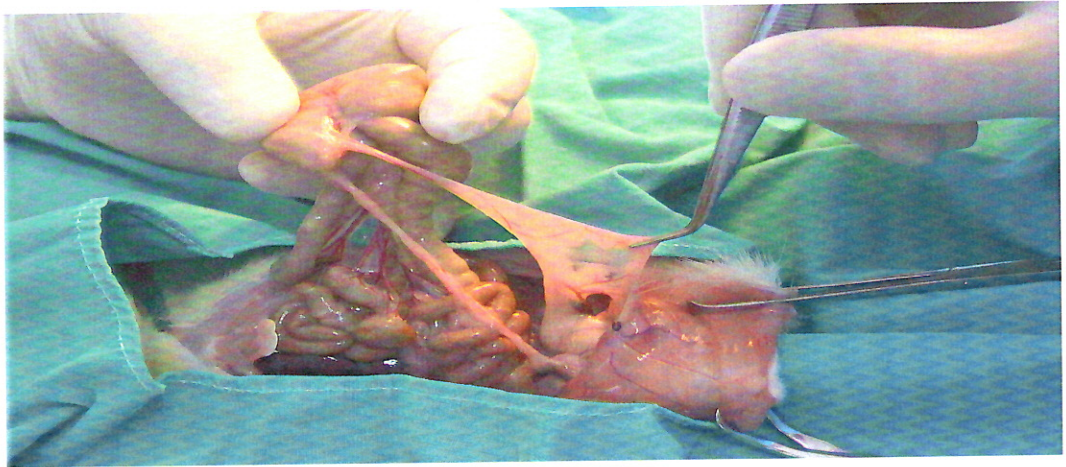


Sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirmede oral rapamisin grubundaki 4 numaralı deneğin grade 0 olan resmi (Resim-3)'de, yine kontrol grubundaki 1 ve 5 numaralı deneklerin grade 2 ve 4 olan resimleri ise sırasıyla (Resim-4) ve (Resim-5)'de görülmektedir.

Ondört günlük takip dönemi boyunca sham grubundan bir adet, kontrol grubundan iki adet, oral rapamisin grubundan bir adet ve peritoneal rapamisin grubundan ise iki adet denekte yara enfeksiyonu gözlenmiştir. Yara enfeksiyonu görülen her gruptan ratlar (Tablo-5)'de verilmiştir.



Resim-3 : Oral rapamisin grubundaki deneğin makroskopik grade 0 görünümü.



Resim-4 : Kontrol grubundaki deneğin makroskopik grade 2 görünümü.



Resim-5 : Kontrol grubundaki deneğin grade 4 görünümü.

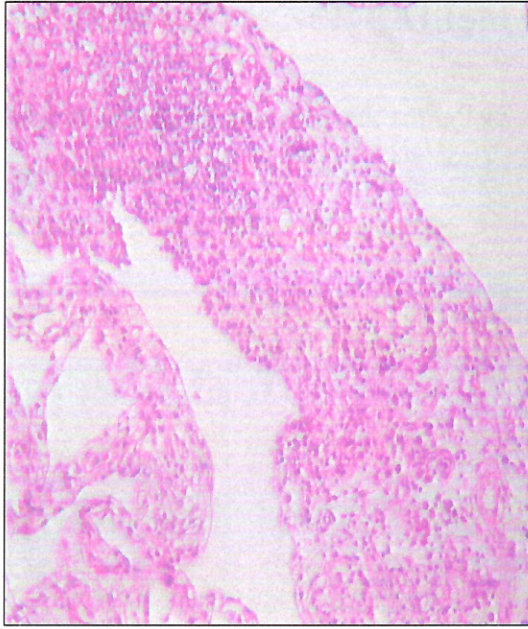
4.2. HISTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Makroskopik değerlendirmede her gruptan grade 0 olan denekler histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmadılar ve mikroskopik olarak grade 0 kabul edildiler. Daha sonra istatistiksel değerlendirme yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede Zühlke sınıflandırması kullanılarak elde edilen mikroskopik değerler Tablo-7’de gösterilmiştir.

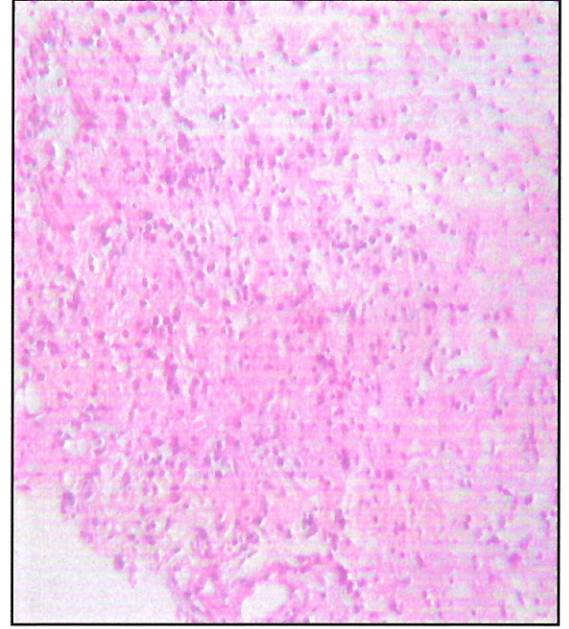
Tablo-7: Gruplara göre mikroskopik adezyon derecelendirilmesi.

DENEK	SHAM	KONTROL	OR-Rof.	İP-Rof.
1	Grade 0	Grade 1	Grade 0	Grade 0
2	Grade 0	Grade 3	Grade 0	Grade 0
3	Grade 0	Grade 2	Grade 0	Grade 0
4	Grade 0	Grade 0	Grade 0	Grade 0
5	Grade 0	Grade 4	Grade 2	Grade 0
6	Grade 3	Grade 3	Grade 4	Grade 0
7	Grade 0	Grade 4	Grade 0	Grade 4
8	Grade 2	Grade 4	Grade 0	Grade 0
9	Grade 0	Grade 1	Grade 0	Grade 0
10	Grade 0	Grade 4	Grade 0	Grade 0
11	Grade 0	Grade 2		Grade 0
12		Grade 1		Grade 0

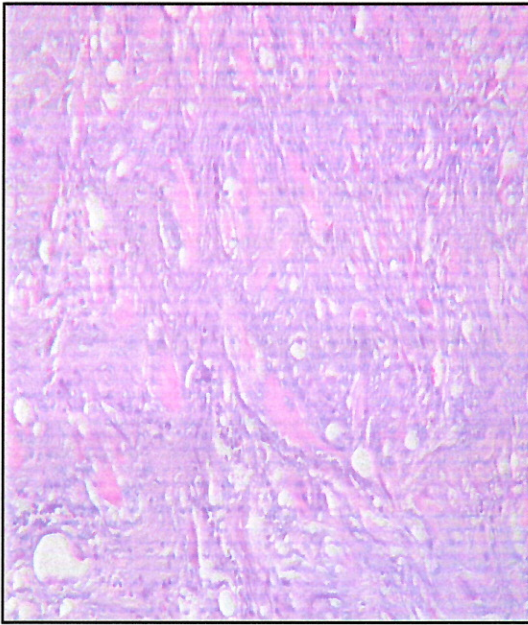
Histopatolojik değerlendirmede Zühlke sınıflandırmasına göre derecelendirilen deneklere ait materyallerdeki grade 1, grade 2, grade 3 ve grade 4’e ait görünümmler sırasıyla (Resim-6), (Resim-7), (Resim-8) ve (Resim-9)’da gösterilmiştir.



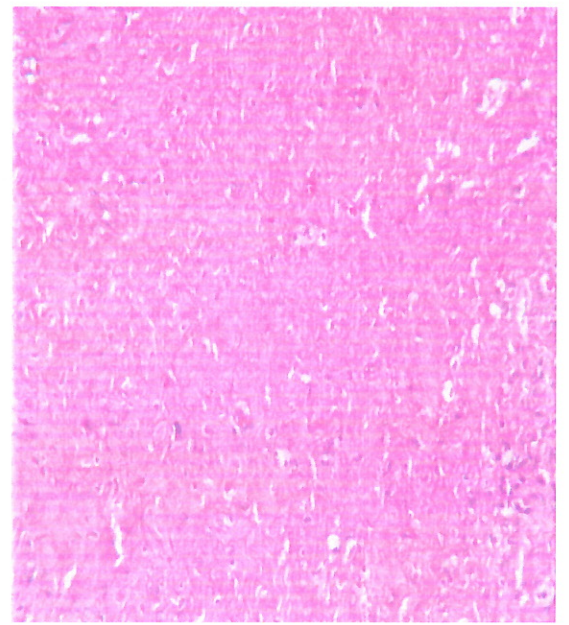
Resim-6 : Mikroskopik grade 1.



Resim-7 : Mikroskopik grade 2.



Resim-8 : Mikroskopik grade 3.



Resim-9 : Mikroskopik grade 4.

4.3. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR

Makroskopik ve mikroskopik sonuçlara ANOVA testi uygulandı. Sonuçlar Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8 : ANOVA testi sonuçları.

		N	Ortalama	Standart Sapma	%95 Güvenlik Aralığı	
MAKROSKOPİ	Sham	11	0.54	1.21	-0.26	1.36
	Kontrol	12	2.91	1.31	2.08	3.74
	OR-Rap.	10	0.74	1.54	-0.38	2.01
	İP-Rap.	12	0.36	0.78	-0.36	0.98
MIKROSKOPİ	Sham	11	0.45	1.03	-0.24	1.15
	Kontrol	12	2.41	1.44	1.49	3.33
	OR-Rap.	10	0.94	1.91	-0.38	2.43
	İP-Rap.	12	0.48	1.11	-0.27	1.32

Makroskopik değerlerin *ANOVA testi* ($F = 10.35$; $p = 0.0001$); sonrasında uygulanan Post Hoc BONFERRONİ çoklu karşılaştırma testinin sonuçları Tablo-9’da verilmiştir.

Tablo-9 : Makroskopik değerlerin Post Hoc BONFERRONİ testi sonuçları.

MAKROSKOPİ	P	%95 Güvenlik Aralığı	
Sham - Kontrol	0.0001	-3.82	-0.91
Kontrol - OR-Rap.	0.002	0.60	3.67
Kontrol - İP-Rap.	0.0001	1.23	4.30
OR-Rap. - İP-Rap.	1.00	-1.36	2.24

Mikroskopik değerlerin *ANOVA testi* ($F = 5.28$; $p = 0.003$); sonrasında uygulanan Post Hoc BONFERRONİ çoklu karşılaştırma testinin sonuçları Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10 : Mikroskopik değerlerin Post Hoc BONFERRONİ test sonuçları.

MİKROSKOPİ	P	%95 Güvenlik Aralığı	
Sham - Kontrol	0.009	-3.55	-0.37
Kontrol - OR-Rof.	0.086	-0.22	3.29
Kontrol - İP-Rof.	0.004	0.29	2.94
OR-Rof.- İP-Rof.	1.002	-1.03	2.29

Sakrifikasyon ve değerlendirmeye kadar olan 14 günlük takip dönemi boyunca sham ve oral rapamisin grubundaki ratlarda yalnızca birer adet, kontrol ve peritoneal rapamisin gruplarındaki ratlarda ise ikişer adet olmak üzere toplam altı adet ratta *yara enfeksiyonu* geliştiği gözlenerek kaydedildi. *Pearson χ^2 testi* uygulandığında ($\chi^2 = 0.48$; $p = 0.53$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü.

Sonuçlar değerlendirildiğinde;

Rapamisin *oral* uygulandığında yani oral rapamisin (OR-Rap.) grubunda, makroskopik olarak intraabdominal adezyonları anlamlı derecede önlemiş ($p = 0.002$; %95 GA = 0.60 - 3.67) fakat mikroskopik olarak adezyonları azalttığı gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p = 0.09$).

Rapamisin'in *intraperitoneal* uygulandığı peritoneal rapamisin (İP-Rap.) grubunda ise makroskopik değerlendirmede ($p = 0.0001$; %95 GA = 1.23 - 4.30) ve mikroskopik değerlendirmede ($p = 0.004$; %95 GA = 0.29 - 2.94) ; intraabdominal adezyon gelişimini anlamlı derecede azalttığı gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Cerrahi sonrası intraabdominal adezyonlar uzun dönem morbiditenin önemli bir sebebidir ve bundan dolayı bilimsel literatürde adezyonları önlemeye yönelik oldukça fazla sayıda çalışmaya rastlanmaktadır.

Travma, iskemi, enfeksiyon ve yabancı cisimlere karşı gelişen serum ve hücrel elemanların ekstrasvazasyonu ile karakterize inflamasyon, peritoneal yaralanmaya karşı oluşan ilk cevaptır (10,24,48).

Postoperatif gelişen vasküler permeabilite artışıyla birlikte fibrinojen moleküllerinin dışarı çıkışı fibrinöz eksüdayona neden olur. Takiben 1. günde inflamatuvar hücreler özellikle fagositler yaralanan alanı infiltre eder. 3. günde ise ikinci bir hücrel yoğunlaşma ile fibroblastlar kollajen liflerini oluşturmaya başlar. İnflamatuvar cevap belirgin oranda eikosanoidlerin, özellikle prostaglandinlerin lokal salınımına bağlıdır (10,26,48).

Adezyonu önlemek için gelecekteki tedavi stratejileri; adezyon formasyon sürecinin başlangıcında peritoneal sıvıdaki hücrel mediatörlerin kontrolünü amaç edinmelidir (88). Bu mediatörler arasında IL-1 α , TGF- α , EGF, TGF- β , IL-6 ve TNF- α yer almaktadır. IL-10'nun ise adezyonu önleyici olduğu düşünülmektedir (24,89-92).

Ayrıca ratlar ve insanlardaki peritonun, yaralanmaya verdiği cevapta meydana gelen sitokin üretiminin benzerliği üzerinde durulmuştur (22).

İnflamasyon, cerrahi travmadan sonraki dakikalarda başladığı için yaralanma anında ilacın etkin konsantrasyona ulaşması gerekir. Çalışmamızda bu nedenle laparatomiden önceki bir saat seçilmiştir (11,34,82,84,85).

Diğer taraftan hayvan modellerinin, insanlarda adezyon önleyici etkilerin değerlendirilmesinde uygun olmadığı bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde insanlardaki durumlardan tamamen farklı olarak organlar cerrahi öncesi tamamen normaldir, buna rağmen hayvan modeli tüm deneyler için aynı koşulları sağlayabilir. Bunun da ötesinde

deneysel metod, de novo adezyon formasyonunun veya adezyolizisten sonra adezyon reformasyonunun önlenmesine dayanır (93).

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; deneysel olarak adezyon modeli uygulanan ratlarda selektif olarak fibroblast ve T lenfositlere karşı antiproliferatif etkinliği olan bir immünmodülatör ajan olan rapamisin oral ve peritoneal yolla uygulandığında kontrol grubuna oranla mikroskopik değerlendirmede anlamlı olarak adezyon gelişimini azaltmıştır. Makroskopik değerlendirmede ise rapamisin oral uygulanım sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın adezyon gelişimini azaltmış, peritoneal uygulanım sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı bulunarak adezyonu azaltmıştır. Bu sonuçlar ışığında mikroskopik değerlendirmenin makroskopik değerlendirmeye oranla daha objektif bir veri olduğu da göz önünde tutularak rapamisinin oral ya da intraperitoneal kullanımının adezyon oluşumunu engellemede bu güne dek kullanılmış ajanların pek çoğundan üstün olduğu sonucuna varılabilir.

Bu sonuçlar; rapamisinin iki yolla, birincil olarak adezyon fizyopatolojisindeki birinci basamak olan inflamasyon fazındaki sitokin üretimini, takip eden süreçte de ikinci basamak olan fibroblastik aktiviteyi önlemesine bağlanmıştır. Peritoneal iyileşme ve adezyon formasyonu sürecinde, latent TGF- β plazmin tarafından aktif formuna dönüştürülür ve yalnızca fibrinolitik sistemde ve ekstraselüler matriks formasyonunda değil aynı zamanda adezyon formasyonunun diğer hücrel mediatörlerinin aktivasyonunda da rol alır. Sağlıklı doku iyileşmesi için anahtar rol oynar ve peritoneal yüzeylerin iyileşmesinde doku fibrozunu tetikler. Parietal periton tarafından fazla miktarda salınan ve peritoneal sıvıda akut inflamasyon fazında yüksek konsantrasyonda bulunan TGF- β 'nın adezyon formasyonunu belirgin oranda artırdığı ve yoğun yapışıklıklar nedeniyle cerrahi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir (95). Bu nedenle çalışmamızda varılan bu müspet sonuca, adezyojenik olduğu bildirilen TGF- β 'nın, T lenfositlerin aktivasyonunun engellenerek makrofaj ve mezotelyal hücrelerden üretiminin engellenmesi yoluyla azalmasının da katkısı olabileceği muhtemel olup, rapamisinle ilişkili olarak hücrel mediatörlerdeki farklılıklar ve bunların adezyon gelişimindeki etkileri, araştırılması gereken bir husustur. İnsan umbilikal ven endotelyal hücreleriyle yapılan bir diğer çalışmada rapamisinin erken dönemde periferik kanda

VEGF'de (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) supresyona yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca çalışma sonucunda rapamisinin sitotoksositeye ve apoptoza yol açmayan çok düşük dozlarında dahi endotelyal hücre migrasyonunu engellediği ve proinflamatuvar sitokinleri baskılamak yoluyla neovaskülarizasyonu durdurduğu gösterilmiştir (96). Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle ambulator periton dializi uygulanan bir grup hastada yapılan geniş serili bir çalışmada ise TGF- β 'nın insan peritoneal mezotelyal hücreleri üzerindeki reseptör sayısının çeşitli faktörlerle artırıldığı koşullarda ekstraselüler matrikste kollajen I ve III konsantrasyonlarının arttığı ve fibrinolitik sistem aktivasyonunun bozulduğu saptanmıştır. Ayrıca anti TGF- β antikor uygulanan deneklerde fibroblastik proliferasyonun baskılandığı de gözlenmiştir. Bu sayede TGF- β 'nın konsantrasyonunun peritoneal fibrozun derecesini belirlemede etkin olduğu söylenebilir (97) .

Rapamisin, günümüze kadar adezyon gelişimini önlemek amacıyla kullanılan diğer ajanlarla karşılaştırıldığında ise yan etki profilinin sınırlı olması gibi avantajları da beraberinde getirmektedir. Tüm bu veriler birleştirildiğinde ise, rapamisinin adezyon önleyici etkilerinin daha ayrıntılı olarak incelenmeyi hak ettiği söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖZET

Abdominopelvik cerrahi sonrası ortaya çıkan adezyonlar, peritonun travmaya karşı vermiş olduğu bir cevap olup, komplike hale gelen ikincil cerrahi, barsak tıkanıklığı, infertilite ve kronik karın ağrılarına sebep olabilmektedir.

İntraabdominal adezyonların önlenmesinde günümüzde özellikle dikkatli ve titiz cerrahi tekniğin halen üzerinde durulmakta fakat buna yönelik olarak kullanım alanı giderek genişleyen laparoskopik cerrahi, geleneksel laparatomilere oranla adezyon gelişimini azaltmasına rağmen tamamıyla önleyememektedir.

Dolayısıyla bilimsel araştırmalar halen postoperatif adezyonları belirgin olarak azaltan, makul fiyatta olan, yara iyileşmesi ve kanama gibi yan etkilere yol açmayan, bir defaya mahsus intraperitoneal uygulanacak olan likit maddeyi bulmak üzerine olmaktadır (94).

NSAID'ler gibi klasik ajanlarla yapılan pekçok çalışma sonrasında; adezyonların gelişiminin azaldığı gösterilmiş, fakat gastrik mukozal hasar, cerrahi sırasında ve sonrasında problem olabilecek kanama ve yara iyileşmesinin bozulması gibi sorunları da yanında getirmesinden dolayı eleştiriler alınmıştır (50).

Çalışmamızda kullandığımız rapamisinin ise klasik bilinen ilaçlardan farklı olarak hücresel proliferasyonu selektif olarak inhibe etmesinden dolayı yan etki profili oldukça sınırlıdır. (32,41,48,53-55,57,58,62). Ayrıca yara iyileşmesini etkileyip etkilemediği konusunda ise ilacın hem oral hem de oral ve peritoneal yolla uygulanımı sonrasında dört grupta da yara enfeksiyonu gözlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Rapamisinin oral uygulanımı sonrasında makroskopik değerlendirmede adezyon gelişimini azaltmasına rağmen, istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamış, fakat mikroskopik değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı sonuç ortaya çıkmıştır.

Rapamisinin oral ve peritoneal yolla uygulanımını takiben ise hem mikroskopik, hem de makroskopik değerlendirmede adezyonu önlemede istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Günümüzde özellikle graft versus host reaksiyonlarını önlemek için kullanılan rapamisin, çalışmamızdaki adezyon önlenmesi alanındaki müspet sonuçların ışığında üzerinde çalışılması gereken bir ajan olarak görünmektedir

7. KAYNAKLAR

- 1-) 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.
- 2-) Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JBMZ, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertil Steril 2000; 74: 203-212.
- 3-) Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg. Gynecol & Obstet, 1971; 133: 497-511.
- 4-) Parlak M. İncebarsak hastalıkları. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; Cilt 2: 1299-1319.
- 5-) Alican F. İncebarsak. Alican F (ed). Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 2: 247-306.
- 6-) DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 1997; 77: 671-688.
- 7-) Müller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. J Surg Res 2001; 96: 68-74.
- 8-) Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of postsurgical adhesions with N,O-carboxymethyl chitosan: Examination of the most efficacious preparation and the effect of N,O-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. Surgery 1997; 121: 314-319.
- 9-) Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, Gower AC, Nicolaou M, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. J Surg Res 2002; 108: 165-172.

- 10-) Saed GH, Munkarah AR, Diamond MP. Cyclooxygenase-2 expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues. *Fertil Steril* 2003; 79: 1404-1408.
- 11-) Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993; 165: 127-130.
- 12-) Vrijland WW, Tseng LNL, Eijkman HJM, Hop WCJ, Jakimowicz JJ, Leguit P, Stassen LPS, Swank DJ, Haverlag R, Bonjer HJ, Jeekel H. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane. *Ann Surg* 2002; 235: 193-199.
- 13-) Erdener A, Çetinkurşun S, İlhan H, Ulman İ. Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1989; 5: 29-31.
- 14-) Canbaz MA, Üstün C, Koçak İ, Yanık FF. The comparsion of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and intraperitoneal Ringer's lactate solution in prevention of postopertive adhesion formation in rat medels. *Obstet & Gynecol* 1999; 82: 219-222.
- 15-) Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evalution in two animal species. *Fertil Steril* 1996; 66: 814-821.
- 16-) Buckenmaier CC, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparsion of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am Surg* 1999; 65: 274-282.
- 17-) Ersoy G, Utkan Z, Gökgöz Ş, Gönüllü N, Dülger M. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde verapamil ve pentoksifilin'in etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 229-234.
- 18-) Gazioğlu E. İncebarsak. Ergüney S, Çiçek Y (Çeviri ed). *Güncel Cerrahi Tedavi. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2001; Cilt 1: 123-141.*

- 19-) Bowers D, Raybon RB, Wheelless CR. Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film and perianastomotic adhesions in previously irradiated rats. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1335-1338.
- 20-) Erkol H, Perek S, Tunalı H, Sanal İ. Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde intraperitoneal heparin ve sodyum karboksi metil sellüloz'un etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1993; 7: 47-51.
- 21-) Falk K, Holmdahl L, Halvarsson M, Larsson K, Lindman B, Bengmark S. Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg* 1998; 85: 1153-1156.
- 22-) Golan A, Maymon R, Winograd I, Bukovsky I. Prevention of postsurgical adhesion formation using aspirin in a rodent model: a preliminary report. *Hum Reprod* 1995; 10: 1797-1800.
- 23-) Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP. Prostaglandins- Arole in adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 339-341.
- 24-) Güvenal T, Çetin A, Özdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16: 1732-1735.
- 25-) Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Ibuprofen inhibition of postsurgical adhesion formation: A time and dose response biochemical evaluation in rabbits. *J Surg Res* 1984; 36: 115-124.
- 26-) Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW. Inhibition of adhesion reformation in rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostaglandin and leukotriene production. *Fertil Steril* 1994; 62: 1262-1265.
- 27-) Rohr MS, McDonald JC. Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, and mesenteries. Sabiston DC (ed). *Textbook of Surgery*. W.B. Saunders Company 13.th edition. 1986; Vol 1: 774-789.

- 28-) Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (ed). Maingot's Abdominal Operations. Appleton& Lange 10.th edition. 1997; Vol 1: 633-653.
- 29-) Sezgin İ. Gastrointestinal sistem anatomisi. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996: Cilt 1 : 895-906.
- 30-) Sayek İ. Periton ve peritoneal savunma mekanizmaları. Klinik Deneysel Cerrahi Dergisi 1997; 5: 12-19.
- 31-) Alican F. Periton. Alican F (ed). Cerrahi dersleri. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1998; Cilt 1: 495-525.
- 32-) Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. Br J Surg 1962; 50: 10-16.
- 33-) Soybir G, Köksoy F, Ekiz F, Yalçın O, Özşeker A, Çokneşeli B. Effect of mangan-desferrioxamin in the prevention of peritoneal adhesions. J R Coll Surg Edinb 1998; 43: 26-28.
- 34-) Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. Fertil Steril 1980; 34: 46-49.
- 35-) Çağlıkülekcı M, Özarmağan S, Günay K, Savcı N, Necefli A. Postopertif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde povidon, hyskon, Ca++ antagonistleri ve vitamin E'nin yeri. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1993; 7:31-33.
- 36-) Graeme B Ryan, Grobéty J., Majno G. Postoperative Peritoneal Adhesions. Am J. Path 1971; 65: 117-148.
- 37-) Glucksman DL. Serosal integrity and intestinal adhesions. Surgery 1966; 60: 1009-1011.

- 38-) Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229-232.
- 39-) Boyers SP, Diamond MP, DeCherney AH. Reduction of postoperative pelvic adhesions in rabbit with Gore-Tex surgical membran. *Fertil Steril* 1988; 49: 1066-1070.
- 40-) Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstruction. Nyhus LM (ed). *Shackleford's Surgery of alimentary tract*. Saunders Company 4.th edition, 1996; Vol 5: 375-416.
- 41-) Zografos GC, Simeonidis KM, Parasi AS, Messaris EG, Menenakos EE, Dontas IA, Marti KC, Androulakis GA. Adhesion formation: intraperitoneal catheters in surgical practice. *J Invest Surg* 2002; 15: 37-43 (Abstract).
- 42-) Rappaport WD, Holcomb M, Valente J, Chvapil M. Antibiotic irrigation and the formation of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1989; 158: 435-437.
- 43-) Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. Ahistologic evalution of peritoneal injury and repair: Implications for adhesion formation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 70: 225-228.
- 44-) Zhang Y-D, Wei Y, Wu C-X, Chi Q-M, Zhang J-Y, Li M. Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg* 2002;184: 74-77.
- 45-) Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-32.
- 46-) Dunn RC, Steinleitner AJ, Lambert H. Synergistic effect of intraperitoneally administered calcium channel blockade and recombinant tissue plasminogen activator to prevent adhesion formation in an animal model. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1327-1330.

- 47-) Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TDG. Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions by N,O-carboxymethylchitosan. *Surgery* 1996;120: 866-870.
- 48-) Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase(cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 1998; 355: 211-217.
- 49-) Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal infections. Schwartz (ed). *Principles of Surgery*. Mc Graw- Hill 7.th edition, 1999; Vol 2: 1515-1550.
- 50-) Chung Dr,Chitnis T, Panzo RJ, Kasper DL, Sayegh MH, Tzinabos AO. CD4+ T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. *J. Exp. Medicine* 2002; 195(11):1471-8
- 51-) Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18: 260-273 (Abstract).
- 52-) Gimbel ML, Chelius D, Hunt TK, Spencer EM. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesions through the inhibition of insulinlike growth factor I activity. *Arch Surg* 2001; 136: 311-317.
- 53-) Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999; 13: 10-13.
- 54-) Kamffer WJ, Jooste EV, Nel JT, de Wet JI. Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation. An appeal the use of powder- free surgical gloves. *S Afr Med J* 1992; 81: 158-159 (Abstract).
- 55-) Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-910.

- 56-) Steinleitner A, Lambert H, Montoro L, Kelly E, Swanson J, Sueldo C. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 1988; 50: 818-821.
- 57-) Rogers KE, Girgis W, diZerega GS. Effect of tolmetin sodium dihydrate on adhesion formation by intraperitoneal administration of antineoplastic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29: 248-251 (Abstract).
- 58-) Sonmez A, Lurie D, Chuong CJ. Effects of pantothenic acid on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263: 164-167.
- 59-) Kapur BML, Gulati SM, Talwar JR. Prevention of reformation of peritoneal adhesions. *Arch Surg* 1972; 105: 761-764.
- 60-) Seghal et al; Biochemistry of Rapamycin. *J. Antibiotics*; 1975;727-729
- 61-) Mc Alpine J.B, Swanson S.J, Jackson M., Whittern D.N.; Rapamycin-Molecular Compound. *J. Antibiotics*; 44; 1991; 688-690
- 62-) Nicolaou K.C, Chakraborty T.K, Piscopio A.D, Minowa N, Bertinato P; Rapamycin (Cmestry) *J. Am. Chem. Soc.*; 115; 1993; 4419
- 63-) Hayward C.M, Yohannes D, Danishefsky S.J; *J. Am. Chem. Soc.*; 115; 1993; 9345
- 64-) Meyer S.D, Miwa T, Nakatsuka M , Schreiber S.L; *J.Org.Chem.*; 57; 1992; 5058-5060
- 65-) Romo D, Johnson D.D, Plamondon L, Miwa T, Schreiber S.L *J.Org.Chem.*; 57; 1992; 5060-5063
- 66-) Meyer S.D, Romo D, Johnson D.D, Schreiber S.L; *J. Am. Chem. Soc.*; 115; 1993; 7906-7907
- 67-) Schreiber S.L. et al ; *Acc. Chem. Res.*; 26; 8; 1993, 413

- 68-) Strom T.B, Turka L.A. et al; Nature Medicine ; 5; 11; 1999 ; 1298-1302
- 69-) Strom T.B, Wells A.D. et al; Nature Medicine ; 5; 11 ; 1999 ; 1303-1307
- 70-) Sedrani R. et al ; Bioorg. And Med. Chem.Lett. ; 9; 1999; 459-462
- 71-) Van Duyne G.D., Standaert R.F, Schreiber S.L., Clardy J.; J. Am. Chem. Soc.; 113; 1991; 7433-7434
- 72-) Noh W. C, Mondesire W.H, Peng J, Jian W, Zhang H, Dong J, Mills G.B, Hung M.C, Meric-Bernstam F.; Determinants of Rapamycin sensitivity in breast cancer cells; Clin. Cancer Res. 2004; 10(3):1013-23 (ISSN:1078-0432)
- 73-) Dancey J.; Am. Soc.of Clin. Oncology 36th annual meeting. Conference Coverage, May 2000
- 74-) Mita M.M, Mita A, Rowinsky E.K; Mammalian target of Rapamycin: a new molecular target for breast cancer; Clin. Breast Cancer; 2003; 4(2): 126-37 (ISSN: 1526-8209)
- 75-) Kasukabe T, Okabe-Kado J, Kato N, Sassa T, Honma Y; Effects of combined treatment with rapamycine and cotylenin A, a novel differentiation- inducing agent, on human breast carcinoma MCF-7 cells and xenografts; Breast Cancer Res. 2005; 7(6): R1097-110 (ISSN : 1465-542X)
- 76-) Banasynski LA, Liu CW, Wandless TJ. Characterization of the FKBP,rapamycin,FRB ternary complex. J Am Chem Soc. 2005; 127(13):4715-21 (ISSN: 0002-7863)
- 77-) Hawkey CJ. Rapamycine. Lancet 1999; 353: 307-314.
- 78-) Stepkowski S.M. ; Mechanisms of action of Sirolimus ; Expert reviews in Molecular Medicine ;Cambridge University Pres, 2000; (00) 00179-4 ; ISSN:1462-3994

- 79-)** Zhou C, Gehrig P.A, Whang Y.E, Boggess J.F.; Rapamycin inhibits telomerase activity by decreasing the HTERT mRNA level in endometrial cancer cells; *Mol Cancer Ther.* ; 2003; 2(8): 789-95 (ISSN: 1535-7163)
- 80-)** Pozzetto U, Citterio F, Romagnoli J, Scato M.C, Silvestri P; Nanni G, Castagneto M; Effects of immunosuppressive regimens on plasma level of Transforming Growth Factor- β 1 in renal transplant recipients; *Elenco degli Articoli JCR*; 2002; 34 (1740-1742)
- 81-)** 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
- 82-)** Wallace JL, Champman K, McKnight W. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1200-1204.
- 83-)** Anderson GD, Hauser SD, McGarity KL, Bremer ME, Isakson PC, Gregory SA. Selective inhibition of cyclooxygenase(COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest* 1996; 97: 2672-2679.
- 84-)** Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. Nsaid-induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119: 706-714.
- 85-)** Pinheiro RM, Calixto JB. Effect of the selective COX-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib in rat acute models of inflammation. *Inflamm Res* 2002; 51: 603-610.
- 86-)** Déciga- Campos M, López UG, Reval MID, López-Muñoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug(morphine) and preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 99-107.

- 87-) Luijendijk RW, De Lange DCD, Wauters CCAP, Hop WCJ, Duron JJ, Pailler JL, Camprodon BR, Holmdahl L, Van Geldrop HJ, Jeekel J. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-248.
- 88-) Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations : a pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1039-1045.
- 89-) Saba AA, Kaidi AA, Godziachvilli V, Dombi GW, Dawe EJ, Libcke JH, Silva YJ. Effects of interleukin-6 its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. *Am Surg* 1996; 62: 569-572 (Abstract).
- 90-) Hershlag A, Otterness IG, Bliven ML, Diamond MP, Polan ML. The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 771-774.
- 91-) Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res* 1997; 70: 138-143.
- 92-) Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Richmond M, Kudesia G, Li TC, Ledger WL. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid women with pelvic adhesions. *Hum Reprod* 2002; 17: 69-75.
- 93-) Sawada T, Hasegawa K, Tsukada K, Kawakami S. Adhesion preventive effect of hyaluronic acid after intraperitoneal surgery in mice. *Hum Reprod* 1999; 14: 1470-1472.
- 94-) Treutner KH, Schumpelick V. Prevention of adhesions. Wish and reality. *Chirurg* 2000; 71: 510-517.
- 95-) Yang X, Hou L. Chinese medicine compound Changtong oral liquid on post-operative intestinal adhesions. *World J. Gastroenterology* 2005 May 21;11(19):2967-2970
- 96-) Kwon YS, Hong HS, Kim JC, Shin JS, Son Y. Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(2):454-60 (ISSN:0146-0404)

97-) Naiki Y, Maeda Y, Matsuo K, Yonekawa S, Sakaguchi M, Iwamoto I. Involvement of TGF- β signal for peritoneal sclerosing in continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Nephrol 2003; 16; 95-102