

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ,
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD

138750

**HAYVAN MODELİNDE POSTOPERATİF İNTRAPERİTONAL
ADEZYON FORMASYONUNUN ÖNLENMESİNDE
ENOXAPARİN İLE VERAPAMILİN ETKİSİ**

138750

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA KÜBRA GÜVENÇ

DENİZLİ, 2003

İş bu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Mehmet Emin SOYSAL

ÜYE Doç.Dr. Babür KALELİ

ÜYE Doç.Dr.Seyide SOYSAL

ÜYE Doç.Dr.Erkan ALATAŞ

ÜYE Doç.Dr.Ergün ERDEM

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../2003
DEKAN

TEŐEKKÜR

Bu tez çalıőmasının gerçekleőtirilmesinde büyük emeği geçen tez hocam Doç.Dr. Babür KALELİ'ye ve tezimin yazılmasında verdiği destekten dolayı eőtım H.Erdinç GÜVENÇ'e teőtakkr ederim.

Dr.F.Kübra GÜVENÇ



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	19
6. SONUÇ.....	29
7. ÖZET.....	30
8. YABANCI DİL ÖZETİ.....	32
9. KAYNAKLAR.....	34

TR. VİSİSİKÖGRETİM KURULU
BULGARİSTAN MERKEZİ

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I: Grulardaki ortalama adezyon skoru	17
Tablo II: Grulardın istatistiksel karşılaştırılması	18



ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Kontrol grubundaki deney hayvanlarında adezyonlar	14
Şekil 2: Verapamil grubundaki deney hayvanlarında adezyonlar	15
Şekil 3: Enoxaparin grubundaki deney hayvanlarında adezyonlar	16



GİRİŞ VE AMAÇ

Çeşitli nedenlerle abdominal operasyon geçiren hastaların büyük kısmında postoperatif adezyonlar gelişir. Bu tür adezyonlar obstetri ve jinekoloji kliniklerinde infertilitenin, genel cerrahi kliniklerinde ise mekanik barsak obstrüksiyonunun önemli nedenleri arasındadır(1).

Postoperatif adezyonlar çeşitli klinik çalışmalarda ileusun nedenleri arasında ilk sıralarda gösterilmiş ve pelvik operasyonlardan sonra daha sık olarak ileus olduğu rapor edilmiştir(1,2).

Tüm infertilite vakalarının yaklaşık olarak %20-25'i, adezyonun overler, uterus yada tüpler üzerindeki etkilerine ikincil olarak oluşur(3,4). Özellikle infertilite cerrahisinde postoperatif pelvik adezyonların önlenmesi tedavinin başarısı içinde çok önemlidir(5). Pelvik cerrahi sonrası gebelik oranı tubal fimbriyanın pozisyon yada fonksiyon anomalisinin bir sonucu olarak dramatik bir şekilde azalır. Pelvik adezyonlar ovarian korteksi bozabilir ve böylece ovulasyonu da engelleyebilirler(6).

Diğer adezyon ile ilişkili komplikasyonlar arasında kronik pelvik ağrı, üreter obstrüksiyonu ve voiding disfonksiyon vardır. Intraperitoneal adezyonlar kanser tedavisinde kullanılan intraperitoneal tedavi ajanlarının etkinliğini de azaltabilirler(7).

Postoperatif adezyon formasyonunun azaltılması adezyon oluşumu ile ilişkili faktörlerin minimal olduğu bir cerrahi tekniği gerektirir. Bu nedenle dokulara nazik davranmak, titiz hemostaz, bol yıkama, enfeksiyona karşı profilaksi, yabancı cisim reaksiyonunun sınırlandırılması ve termal hasarın önlenmesi, yeterli olmamasına rağmen adezyon formasyonunu azaltan faktörlerdendir(7).

Cerrahi travmanın en aza indirilmesi için tasarlanmış titiz mikro cerrahi teknik kullanımı intraperitoneal adezyonun önlenmesinde en etkin yoldur. Fakat adezyon formasyonu yine de oluşur. Bu nedenle postoperatif adezyon formasyonunun önlenmesi için titiz cerrahi tekniklere ilave olarak bir çok madde kullanılmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleri kardiovasküler sistemde rol oynarlar ve antianjinal, antiaritmik, antihipertansif ve kardiovasküler koruyucu etkilere sahiptir(8). Ayrıca obstetride tokolitik ajan olarak da kullanılmaktadır(9).

Bazı yayınlarda, kalsiyum kanal blokerlerinin adezyonun önlenmesinde kullanıldığı bildirilmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon formasyonuna ve peritoneal iyileşmeye olan etkilerinin mekanizması tam olarak belli değildir. Antiinflamatuvar bir ajan gibi etki ettikleri düşünülmektedir (10).

Antikoagülanlar klinikte genellikle derin ven trombozlarının önlenmesi ve tedavisi için kullanılmaktadırlar(11). Bu amaçla kullanım kolaylığı, yan etkilerinin azlığı nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) tercih edilmektedir. Eski çalışmalar heparinin adezyon formasyonunun önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. DMAH'ler bu alanda da heparine alternatif olmuşlardır.

Bu çalışmada bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin sistemik kullanımı (intravenöz) ile DMAH olan enoxaparinin intraperitoneal kullanımının, postoperatif adezyon formasyonuna etkisi araştırıldı. Bu etkiler hem birbirleri ile hem de kombine kullanımında elde edilen etki ile karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Postoperatif adezyonlar peritoneal hasar sonrası inflamatuvar eksuda ve fibrinin yetersiz fibrinolizinin sonucudur. Normal fibrinoliz için yeterli kanlanma şarttır. İskemi ve adezyon formasyon potansiyelini artıran faktörler olarak termal hasar, enfeksiyon, yabancı cisim varlığı ve radyasyon nedeniyle endarterit sayılabilir(7).

Adezyonların hepsi önceden geçirilmiş cerrahi ile ilişkili olmasa da genellikle bir operasyon ile ilişkili peritoneal travma sonucu oluşmaktadır (12). Cerrahi travmayı en aza indirmek için dokulara nazik davranmak ve mikrocerrahi teknik kullanımı gibi önlemlere rağmen adezyon formasyonu oluşmaktadır. Bu nedenle postoperatif adezyon oluşumunu önlemek için steroidlerden L-arginine kadar farklı etki mekanizmalarına sahip bir çok ajan kullanılmıştır (13).

Adezyon formasyonunu anlamak için travmatize peritoneal yüzeylerin normal mezotelial tamir mekanizması bilinmelidir. Pelvik peritonunun soyulması gibi bir peritoneal yaralanmadan sonra mezoteliumun altındaki mikrovasküler yapı hasarlanır. Bu olayı serumun ve hücreli elemanların ekstravazasyonu izler. Olaydan 20 saat sonra çok sayıda polimorfonükleer hücre fibrin örgünde dolaşır ve bu hücreler daha sonra makrofajlarla yer değiştirir. 48 saat sonra yara yüzeyi bir fibrin çatısı tarafından desteklenen makrofaj tabakası ile kaplanır. İskemi yoksa fibrinoliz harekete geçer ve yara tabanında mevcut olan primitif mezotelial hücreler rejenerer mezotelium adaları oluşturur. Takip eden 2-5 gün içinde yaralı periton dokusunun epitelizasyonuna makrofaj sayısındaki azalma eşlik eder(14). Mezotelial onarım boyunca makrofaj ve lenfositler kollagen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu düzenleyen "growth faktörleri" üretirler(15).

Fibrinoliz inflamatuvar eksudanın çözülmesinde ana rol oynar. Bu şekilde adezyon oluşum riskini en aza indirir. Bu işlem muhtemelen yaralı

doku bölgesindeki mezotelial hücreler tarafından başlatılır, çünkü fibrinolitik aktivite normal mezoteliumda gösterilmiştir. Normal fibrinolizin oluşması için yeterli kanlanma çok önemlidir. İskemi ile ilişkili peritoneal hasar fibrinolizi engeller ve fibrin-selüler matriksin rezolusyonu yerine organizasyonuna öncülük eder. Eğer adezyonlar oluşursa bunu neovaskularizasyon ile fibroblastların gelişimi takip eder, sonuçta doku organize olur. İskemi yokluğunda geniş soyulmuş periton alanları bile genellikle adezyon formasyonu olmadan iyileşir(16,17).

Hasarlı doku bölgesindeki kan akımını azaltan faktörler adezyon oluşumunu artırır. Termal hasar, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu (sütür vs), radyasyon nedenli endarterit ve fibrinin azaltılmasını engelleyen diğer faktörler intraperitoneal adezyonları artırır(7).

Özetle, periton hasarı mezotel kaybına ve serofibrinöz bir eksudanın eşlik ettiği bir inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu eksuda birkaç saat içinde pıhtılaşır. Peritonun fibrinolitik kapasitesi yeterli olduğunda (örneğin iskemi yokluğunda) fibrin erir ve mezotel tamiri oluşur. İntraperitoneal fibrinoliz yeterli olmadığında (iskemi varlığı gibi) fibrin devam eder. Kollajen depolanması ve fibroblast proliferasyonunun eşlik ettiği fibrinin organizasyonu kalıcı fibröz adezyonlarla sonuçlanır.

Boys adezyonların önlenmesine yönelik beş temel mekanizma tanımlamıştır(18);

- 1- Başlangıçtaki peritoneal hasarı önlemek yada sınırlandırmak
- 2- Seröz eksudanın koagülasyonunu önlemek
- 3- Birikmiş fibrini kaldırmak veya çözmek
- 4- Fibrin kaplı peritoneal yüzeyleri mezotelizasyona kadar ayrı tutmak
- 5- Fibroblastik proliferasyonu inhibe etmek

ADEZYONUN ÖNLENMESİ İÇİN KULLANILAN AJANLAR

Adezyonun önlenmesinde kullanılan ajanlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır(10):

- 1- İnflamatuar reaksiyonu azaltanlar
 - Kortikosteroidler
 - Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
 - Ibuprofen
 - İndometazin
 - Histamin antagonistleri
 - Prometazin
 - Progesteron
 - Kolşisin
 - Kalsiyum kanal blokerleri
- 2- Koagulasyonu inhibe edenler (Antikoagulanlar)
 - Heparin
 - Oral antikoagulanlar
- 3- Fibrinolizi uyarıcılar
 - Fibrinolizin
 - Streptokinaz
 - Ürokinaz
 - T-PA (Doku plazminojen aktivatör)
- 4- Yüzeylerin ayrılmasını sağlayanlar
 - Natural membranlar
 - Amniotik membran
 - Omentum yada peritonun serbest grefti
 - Sentetik bariyerler
 - Rubber
 - Teflon
 - Silver foil
 - Interceed (TC7)
 - Polyetrafluoroethylene (Gore-Tex)
 - Polaxamer 407

- Sıvıların damla damla verilmesi
 - Salin
 - Dextran
 - Hyaluronik asit

1.İNFLAMATUAR REAKSİYONU AZALTANLAR:

Bu grupta kortikosteroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anti-histaminikler, progesteron, kolşisin ve kalsiyum kanal blokerleri denenmiştir.

Kortikosteroidler inflamatuvar sürecin erken basamaklarını (fibrin depolanması gibi) ve geç basamaklarını (kollagen depolanması ile fibroblastlar ve kapillerlerin proliferasyonu gibi) inhibe ederler(19). Kortikosteroidlerle adezyon formasyonunun azaltılması ile ilgili bir çok hayvan çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğu randomize değildir ve kesin sonuçlar vermemektedir. Maymunlar üzerinde yapılan iki çalışmadan randomize olanı kortikosteroidlerin etkinliğini göstermekte başarısız olmuştur(20,21). İnsanda adezyonun önlenmesinde bu tür ilaçların etkinliği hakkında çok az bilgi vardır.

Adezyonun önlenmesi amaçlı kortikosteroid uygulamalarının en yaygın yan etkilerinden biri, fibroblast proliferasyonunun önlenmesinden kaynaklanan gecikmiş yara iyileşmesidir. Yaygın bir şekilde rapor edilen diğer yan etkiler; immünosupresyon ve steroid tedavisinin tamamlanmasından sonra kemik ve kas ağrıları ile psikiyatrik rahatsızlıklardır.

Yakın zamanlarda inflamatuvar reaksiyonun azaltılması için kortikosteroidlerden daha iyi alternatifler oldukları için ilgi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID) kaymıştır. İbuprofen adezyon önlenmesi ile ilgili en çok çalışan NSAID'dur. İbuprofen gibi antiinflamatuvar ilaçların lökositlerin migrasyonunda ve diğer fonksiyonlarında inhibitör etkileri vardır (22).

Ibuprofen ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve ibuprofenin etkinliği kanıtlanabilmiş değildir.

Prometazin gibi histamin antagonistleri genellikle kortikosteroidlerle kombine kullanılır. Prometazin bir H₁ antagonistidir ve artmış kapiller geçirgenlik ile sonuçlanan histaminin etkisini güçlü bir şekilde bloke eder (23). Prometazinin adezyon formasyonunu önlemedeki tek başına etkinliği test edilmemiştir.

Progesteronun antiinflamatuvar ve immünoşüpresif özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Maurer ve Bonventura postoperatif adezyonun önlenmesinde progesteronun etkisini domuz modelinde (guinea piq) incelemiştir. Hem intramüsküler hem de intraperitoneal kullanımı adezyon formasyonunu azaltmıştır. Öte yandan bu sonuçlar sonraki çalışmalarca desteklenmemiştir. Hatta progesteronunun postoperatif adezyonu artırdığı rapor edilmiştir(24).

Kolşisin bir antiinflamatuvar ajandır ve gut artritine karşı büyük ölçüde etkilidir. Kolşisin mast hücrelerinden histamin içeren granüllerin salınımını inhibe eder ve antimitotik özelliklere sahiptir. Ratlarda yapılan randomize bir çalışmada intramüsküler kolşisin uygulanmış ve adezyon formasyonunu dexametazon ile tedavi edilen ve tedavi görmeyen gruba göre dikkate değer bir oranda azalttığı rapor edilmiştir. Bu konuda insanlar üzerinde yeterli çalışma yapılmamıştır(25).

Klinik ve invitro veriler kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon formasyonunun önlenmesinde aşağıdaki etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur(26,27,28).

- 1- Toksik ve iskemik hücre hasarına karşı koruyucu olduğu
- 2- Akut inflammatuar reaksiyon boyunca vazo-aktif inflammatuar mediatör üretimini azalttığı
- 3- Irreversibl olarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiği
- 4- Akut granülosit aracılı doku hasarına karşı koruduğu

5- Pıhtı oluşumunda temel olan fibrinden zengin plazmanın, azalmış ekudasyonu ile sonuçlanan mikrovasküler geçirgenliği azalttığı

6- Fibrin matrix içine fibroblast penetrasyonunu engellediği

Kalsiyum kanal blokerleri adezyonun önlenmesinde kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon formasyonuna ve peritoneal iyileşmeye olan etkilerinin mekanizması tam olarak belli değildir. Antiinflamatuvar bir etkiye sahip olabilirler(10). Steinleitner ve arkadaşları iki ayrı randomize hayvan çalışmasında kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon formasyonunu önlediğini rapor etmişlerdir(29,30). Bu alanda da insan vücudundaki etkinliği ile ilgili bilgi yoktur.

2.ANTİKOAGULANLAR

Antikoagulanlar fibrin depolanmasının önlenmesinde kullanılmıştır. Heparin sistemik ve intraperitoneal olarak uygulanabilir. Heparin mukopolisakkarit yapıdadır. Protrombinin trombine dönüşümünü direkt ve indirekt olarak önler. Heparin antitrombin III aktivatörüdür. Antitrombin III protrombinin tromboplastin aracılığıyla trombine dönüşümünü inhibe eder. Ayrıca antitrombin III trombini direkt olarak da inaktive eder. Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür. Ayrıca faktör XIII. aktive eder. Faktör XIIIa 'da fibrini stabilize ederek sabit fibrin pıhtısı oluşturur(31).

Intraperitoneal heparin kullanımının yapışıklıkları azalttığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Hau yaptığı bir çalışmada heparinin intraperitoneal ve sistemik kullanımının yapışıklığı azalttığını göstermiştir (32).

O'leary'nin ratlar, Fukasawa'nın tavşanlar üzerinde yaptıkları araştırmalarda da heparinin yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir (33,34).

Çalışmalar adezyon formasyonunun önlenmesinde heparinin etkili olduğunu göstermesine rağmen klinik ve laboratuvar çalışmalarda dökümante edilen ciddi hemoraji riski, gelecekteki çalışmalara erkenden son vermiştir. Yakın zamanda da Jansen bir klinik prospektif randomize

kontrollü çalışmada kullanılan intraperitoneal 5000 IU'lık heparin dozunun peritoneal adezyonların gelişmesini azaltmada önemli etkisinin olmadığını göstermiştir(35).

Heparin adezyon oluşumuna fibrin oluşumu aşamasında etkili olur. Heparin antitrombin III aktivatörüdür. Antitrombin III protombinden trombin oluşumunu inhibe eder. Heparin direkt olarak doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) aktivitesini de uyarır ve plazminojen aktivasyonunu artırır. Böylece fibrinolizi artırır. Heparin plazminojen aktivatörü salgılanması için makrofajları da uyarabilir(36).

DMAH genellikle derin ven trombozu profilaksisi amacıyla kullanılmaktadır. Son zamanlarda derin ven trombozlarının tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır(11).

DMAH'ın farmakolojik profili standart heparinden farklıdır. Daha uzun bir eliminasyon yarı ömrüne ve daha yüksek biyoyararlanım oranına sahiptir. Günde bir defa subkütan olarak kullanıldıklarında antitrombotik etkiye sahiptir. Ancak bunlar standart heparine oranla trombini belirgin ölçüde daha az inhibe ettiklerinden anti Xa aktiviteleri daha belirgindir. DMAH'ler trombositlerle daha az etkileşime girerler ve profibrinolitik bir etki başlatabilirler. Yine standart heparine göre daha az kanamaya neden olurlar. Ayrıca t-PA (*tissue-type plasminogen activator*) + plazminojen aktivatör – inhibitör kompleksinde t-PA salınımını artırarak daha güçlü fibrinolitik etki gösterirler. DMAH'nın fibrinolitik etkisi standart heparinden daha güçlü bulunmuştur(37,38,39).

DMAH'ler kullanımının kolay olması, heparinin etkilerinin çoğuna sahip olması ve yan etkilerinin daha az olması nedeni ile derin ven trombozunun profilaksisinde olduğu gibi adezyon formasyonu ile ilgili çalışmalarda da standart heparine iyi bir alternatif olmuştur.

3.FİBRİNOLİZİ UYARANLAR

Peritonal hasar peritonun fibrinolitik aktivitesini azaltır ve fibrinli eksuda çözünemediğinden bu olay kalıcı adezyonlara neden olabilir. Plazminojen aktivatörleri fibrinöz eksuda ve kanda var olan plazminojeni, bir fibrinolitik enzim olan plazmine dönüştürür. Bu olay plazminojen aktivatörleri ; fibrinolizin, streptokinaz ve ürokinaz ile denenmiş ve farklı sonuçlar bulunmuştur(40). Hem farelerde hem de tavşanlarda yapılan çalışmalarda t-PA intraabdominal uygulama sonrası adezyon formasyonunun önlenmesinde etkili ve güvenli bir inhibitör olarak görünmektedir(41).

4.YÜZEYLERİN AYRILMASINI SAĞLAYANLAR

Hasarlı fibrin kaplı peritonal yüzeyleri birbirinden ayrı tutmak intraabdominal kaviteye bir solüsyon vermekle ve solüsyonu orada yeterince uzun süre tutmakla, adezyonun önlenmesi ve mezotel tamiri mümkündür. İki tip solüsyon kullanılabilir; birincisi çok miktarda izotonik solüsyon, ikincisi istenen amaca yönelik transuda oluşturma potansiyeli olan, az miktarda hipertonic solüsyon.

Günümüzde hasarlı mezotel yüzeylerini ayrı tutmakta en yaygın olarak dextran kullanılmaktadır. Dextran bir hipertonic solüsyon olup peritonal kaviteden yavaşça emilir ve komşu yüzeylerin mekanik olarak ayrılmasını sağlar. Dextranın adezyonu önlemedeki kesin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Dextranın intraperitonal kullanımında aşağıdaki yan etkiler rapor edilmiştir: Anafilaktik reaksiyonlar , bozulmuş hemostazis, intraperitonal ozmotik yüklenmeye bağlı sıvı dengesizliği, artmış vücut ağırlığı, vulvar ödem , geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu ve enfeksiyonlardır(42).

Ratlarda randomize kör bir çalışmada, hyaluronik asidin intraperitonal adezyon formasyonunu azalttığı ortaya çıkmıştır(43). Hyaluronik asit bir konnektif doku polisakkaridi olup serozal yüzeyleri kaplayan bir yoğun solüsyon oluşturur.

Yüzeyleri birbirinden ayırmanın bir başka yolu da onları doğal yada yapay bariyerlerle ayırmaktır. Peritoneum , omentum ve amnion gibi doğal materyallerin bu amaçla kullanılması adezyon formasyonunun önlemek yerine artırmıştır. Son zamanlarda Young ve arkadaşları, bir çalışmada, tavşan modelinde özel olarak hazırlanmış amniotik membranların post-operatif adezyon formasyonunu azalttığını göstermişlerdir(44).

Sentetik bariyerler teflon veya lastik gibi emilemeyen tipte olabilirler. Kullanıldıkları zaman tekrar almak için ikinci bir operasyon gereklidir. Yakın zamanlarda Interceed (*TC7,oxidized regenerated cellulose*) ve Gore-Tex (*expanded polytetrafluoroethylene*) meşleri ve Polaxamer 407 (*a temperature dependent polymer*), Surgicel (*oxidized and regenerated cellulose*)'den oluşan emilebilir bariyerler kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda DMAH olarak *enoxaparine sodium* (Clexane-Aventis) ile kalsiyum kanal blokerü olarak verapamil HCL (Isoptin ampül-Knoll) kullanılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Yetiştirme Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr. arasında olan 40 adet Wistar-Albino tipi rat kullanıldı. Deney hayvanları dört ayrı gruba ayrıldı:

Grup I = Kontrol grubu

Grup II = İntravenöz verapamil uygulanan grup

Grup III = İntraperitoneal enoxaparin uygulanan grup

Grup IV = İntraperitoneal enoxaparin ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grup.

Başlangıçta her grupta 10 denek vardı. Deney sırasında grup II'de 2 denek grup IV'de bir denek jüğülar ven rüptürü nedeniyle verapamil uygulanırken ex oldu. Grup IV'de bir denek de deney masasından düşerek ex oldu. Böylece grup I'de 10 denek, grup II'de 8 denek, grup III'de 10 denek, grup IV'de 8 denek ile çalışıldı.

Anestezi olarak tüm deney hayvanlarına intramüsküler 40 mg/kg'dan ketamine ile birlikte intramüsküler 10 mg/kg'dan xylazine verildi. Povidon-iodin ile cilt temizliğini takiben 3 cm.lik median kesi yapıldı.

Birinci gruptaki deney hayvanlarının her birinin sağ uterin hornu bulundu. Makroskobik peteşial kanamalar gözleninceye kadar sağ uterin horn serozası 15 numara bisturi yardımı ile travmatize edildi. Sağ yan abdominal duvarda 1x1 cm²'lik bölgede periton da aynı şekilde travmatize edildi. Sol uterin horna herhangi bir işlem yapılmadı ve intraoperatif kontrol olarak kabul edildi.

İkinci, üçüncü ve dördüncü grup deney hayvanlarının da her birinin sağ uterin horn serozası ile sağ yan abdominal duvar peritonunda birinci gruptaki deney hayvanları ile aynı şekilde standart cerrahi lezyon oluşturuldu. İkinci grup deney hayvanlarına ilaveten vena jugularisten

1 mg/kg verapamil, üçüncü grup deney hayvanlarına intraperitoneal 100 ICU/kg enoxaparin, dördüncü grup deney hayvanlarına da intraperitoneal 100 ICU/kg enoxaparin ile birlikte vena jugularisten 1mg/kg verapamil verildi. Ayrıca kontrol grubu ile intravenöz verapamil verilen gruptaki deney hayvanlarının batın duvarı kapatılmadan önce intraperitoneal 1 ml. serum fizyolojik verildi.

Bütün deney hayvanlarının batın duvarı iki kat halinde 3.0 *poliglactine* (Vicryl) ile devamlı kapatıldı.

Postoperatif 14 gün boyunca ratlar standart fare yemi (pellet yem) ve su ile beslenmeye alındılar. Tüm ratlar postoperatif 14. günde aşırı doz anestezi ile öldürüldü.

Batın içi makroskopik bulgular Linsky'nin Grade'leme Sistemi ile değerlendirildi(45). Adezyonun büyüklüğü aşağıdaki skalaya uygun olarak değerlendirildi.

0 = Adezyon yok.

1 = Travmatize bölgenin %25'inde adezyon var.

2 = Travmatize bölgenin %26 ile %50'sinde adezyon var.

3 = Travmatize bölgenin %51 ile %100'ünde adezyon var.

Adezyonların şiddeti ise aşağıdaki skalaya uygun olarak değerlendirildi.

0.0 = Hiç direnç olmadan adezyonların ayrılması

0.5 = Orta derecede kuvvet ile adezyonların ayrılması

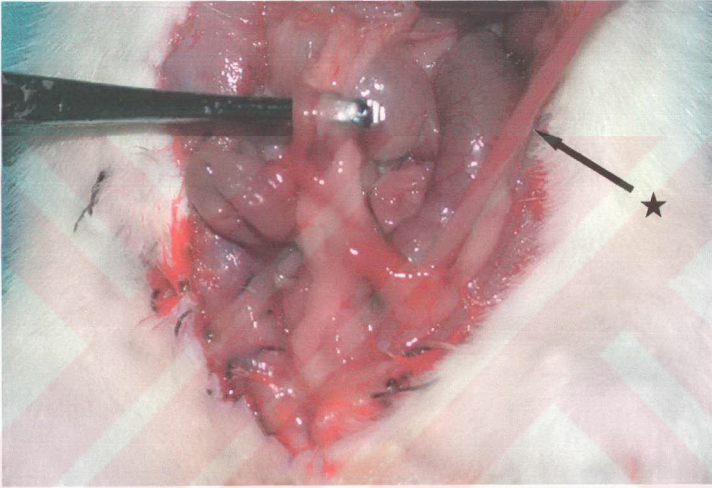
1.0 = Şiddetli diseksiyon ile adezyonların ayrılması

Her iki skaladan gelen puanlar toplanarak her bir deney hayvanı için 0 ile 4 arasında değişen toplam bir skor elde edildi.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizi Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Veriler ortalama \pm S.D. (standart deviasyon) ile ifade edildi.

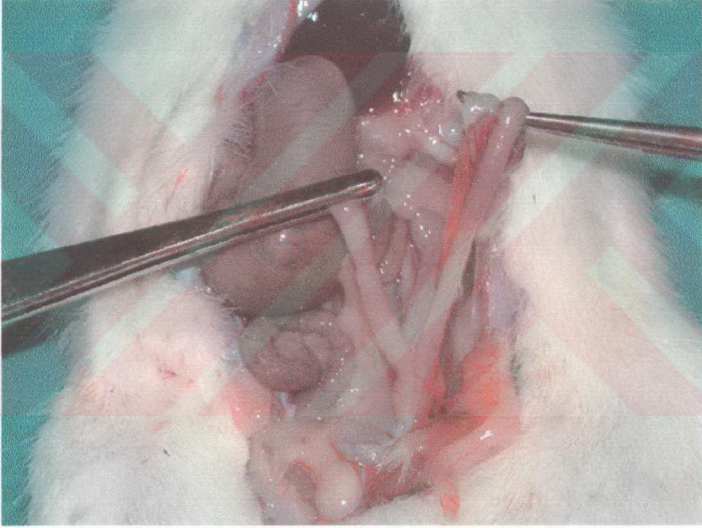
BULGULAR

Kontrol grubunda (Grup I) sağ uterin horn ile abdominal yan duvar arasında yoğun adezyonların varlığı gözlemlendi (Şekil 1). Ortalama adezyon skoru 2.60 ± 1.17 bulundu. Bu sonuç adezyon oluşturmada kullanılan metodun yeterliliğini gösterdi.



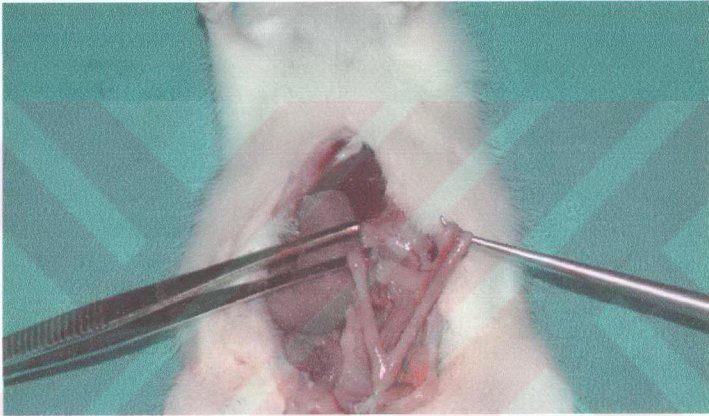
Şekil 1. Kontrol grubundaki (Grup I) deney hayvanlarında sağ uterin hornunda yoğun adezyonlar. (★) Sol uterin hornunda adezyon yok.

Intravenöz verapamil verilen grupta (grup II) ortalama adezyon skoru 1.25 ± 1.04 bulundu ve adezyon oluşumu kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha azdı (Şekil 2). Sonuçların istatistiksel analizinde de kontrol grubu (grup I) ile intravenöz verapamil verilen grup (grup II) arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).



Şekil 2. İntravenöz verapamil uygulanan gruptaki (Grup II) deney hayvanlarında daha az adezyon oluşumu.

Intraperitoneal enoxaparin uygulanan grupta (grup III) ortalama adezyon skoru 1.40 ± 1.08 bulundu. Üçüncü grupta da adezyon oluşumu kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha azdı (Şekil 3). Sonuçların istatistiksel analizinde de kontrol grubu (grup I) ile intraperitoneal enoxaparin uygulanan grup (grup III) arasında anlamlı fark vardı ($P<0.05$).



Şekil 3. Intraperitoneal enoxaparin uygulanan gruptaki (Grup III) deney hayvanlarında daha az adezyon oluşumu.

Intraperitoneal enoxaparin ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grupta (grup IV) ortalama adezyon skoru 1.63 ± 1.30 bulundu. Sonuçların istatistiksel analizinde kontrol grubu (grup I) ile intraperitoneal enoxaparin ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grup (grup IV) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($P > 0.05$).

Gruplardaki ortalama adezyon skoru Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Gruplardaki Ortalama Adezyon Skoru.

Grup (n = denek sayısı)	Adezyon Skoru (Ortalama \pm S.D.)
Kontrol Grubu (n=10)	2.60 ± 1.17
Verapamil Grubu (n= 8)	1.25 ± 1.04
Enoxaparin Grubu (n=10)	1.40 ± 1.08
Verapamil + Enoxaparin Grubu (n= 8)	1.63 ± 1.30

İntravenöz verapamil uygulanan grup (grup II) ile intraperitoneal enoxaparin uygulanan grup (grup III) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

İntravenöz verapamil uygulanan grup (grup II) ile intraperitoneal enoxaparin ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grup (grup IV) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Intraperitoneal enoxaparin uygulanan grup (grup III) ile intraperitoneal enoxaparin ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grup (grup IV) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Grupların karşılaştırılması Tablo II'de verilmiştir .

Tablo II. Grupların İstatistiksel Karşılaştırılması.

Karşılaştırılan Gruplar	P değeri
Verapamil – Kontrol (II – I)	0.029*
Enoxaparin – Kontrol (III – I)	0.036*
(Verapamil + Enoxaparin) – Kontrol (IV – I)	0.12
Verapamil – Enoxaparin (II – III)	0.781
Verapamil – (Verapamil + Enoxaparin) (II – IV)	0.619
Enoxaparin – (Verapamil + Enoxaparin) (III – IV)	0.779

* = $P < 0.05$

Bütün gruplardaki deney hayvanlarının sol uterin hornunda herhangi bir adezyona rastlanmadı.

TARTIŞMA

Kadınlardaki intraperitoneal adezyonların en yaygın sebepleri abdominal cerrahi, enfeksiyon ve endometriozistir(10). Postoperatif pelvik adezyonlar reproduktif çağıdaki kadınlar arasında morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu adezyonlar kronik pelvik ağrı, infertilite ve artan sağlık harcamalarını kapsayan çeşitli medikal problemler meydana getirir (46). Özellikle infertilite cerrahisinde postoperatif pelvik adezyonların önlenmesi tedavinin başarısı için de çok önemlidir(5). İnfertil hastaların %20-25'inde postoperatif adezyonla ilişkili bir patoloji mevcuttur(3,4).

Peritoneal hasar adezyon oluşumuna yol açan olaylar zincirinin ilk basamağıdır. Peritoneal hasar mekanik kimyasal ya da termal olabilir ya da yabancı cisim ve enfeksiyon varlığına ikincil olabilir(47).

Peritoneal hasar olmadığında kanın peritoneal kaviteye girmesi genellikle adezyona neden olmaz. Ayrıca bir peritoneal hasar durumunda da heparinli kan adezyon oluşturmada başarısız olur (47).

Postoperatif adezyon oluşumunun azaltılması adezyon oluşumu ile ilişkili faktörlerin minimal olduğu bir cerrahi tekniği gerektirir. Bu nedenle dokulara nazik davranmak titiz hemostaz , bol yıkama , enfeksiyona karşı profilaksi , yabancı cisim reaksiyonunun sınırlandırılması ve termal hasarın önlenmesi adezyon oluşumunu azaltan faktörler olarak tanımlanmıştır(7). Bütün gözlemcilerin adezyonun önlenmesinde üzerinde anlaşmış görüldükleri tek çıkış yolu titiz cerrahi tekniktir. Ancak adezyonu önlemede tek başına yeterli değildir.

Reperitonizasyondan kaynaklanan adezyonu önlemek için periton defektlerinin gerilim altında olmasındansa olduğu gibi bırakılması tercih edilir(48).

İyi sütür ve kk iğne kullanımı iskemik doku miktarını azaltır. Sütür materyallerinin atravmatik, ince ve inert olması gerekir. Farklı tür sütür materyallerini (*chromic, nylon, polyglactin [Vicryl], polyglycolic acid [Dexon]*) kıyaslayan çalışmalar adezyon formasyonunda kayda değer farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur(49,50).

Intraperitoneal inflamatuar reaksiyonu tetikleyebilen yada artıran yabancı cisim kontaminasyonunun azaltılmasına yönelik her türlü çabada görüş birliği vardır. Bu açıdan özellikle eldiven pudra tozunu iyi temizlemek çok önemlidir(51).

Cerrahi sahanın salin ile yıkanmasının doku ödemine neden olduğu söylenir. Daha uygun elektrolitler içerdiğinden dolayı ringer laktat belki daha iyi bir alternatiftir. Ratlardaki randomize bir çalışmada intraperitoneal ringer laktat kullanımı adezyon formasyonunun önlenmesinde etkili olmuştur(52).

Adezyonun nlenmesi açısından operatif laparoskopinin etkinliği üzerinde henüz çok az bilgi vardır. Operatif Laparoskopi alışma Grubu çok merkezli bir klinik araştırmada laparoskopik adezyolizisten sonra postoperatif yeniden adezyon oluşum sıklığının laparotomiden sonra bildirilenlere göre daha az olmadığını göstermiştir(53). Bununla birlikte de novo adezyon oluşumu daha azdır. Lundorff ve arkadaşları bir çalışmada tubal gebeliğin laparoskopik müdahalesinin, karşı taraf adnex ve tedavi edilen tarafın her ikisinde de, laparotomiye göre daha az postoperatif adezyona neden olduğunu göstermiştir(54).

Laparoskopide adezyon formasyonunun az olması, doku kurumasının azalmasına, normal dokunun az manüplasyonu ve yabancı cisimlerin yokluğuna bağlanır. Bu teorik avantajlarına rağmen second look prosedürlerde görüldüğü gibi laparoskopik cerrahi adezyon oluşumu ve reformasyonu ile sonuçlanır(55).

Mikrocerrahi en az doku travması için dizayn edilmiş aletler ile uygulanan bir cerrahi tekniktir. Gösterilmiş avantajlarına rağmen mikrocerrahi kullanımı adezyonun de novo formasyonunu özelliklede reformasyonunu yok etmede etkin olabilmiş değildir. Bununla birlikte fertilitenin geliştirilmesinde mikrocerrahi tekniklerin kullanımı daha iyi sonuçlar vermiştir(56).

Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesi veya azaltılmasına yönelik bütün bu çabalara rağmen adezyon formasyonu yine de oluşur ve adezyonlar barsak obstrüksiyonu, infertilite ve kronik pelvik ağrının en yaygın sebepleridir.

Adezyonun önlenmesine yönelik araştırmalar;

- 1- Periton hasarının sınırlandırılmasına
- 2- İnflamatuar reaksiyonun baskılanmasına
- 3- Fibrinojen koagülasyonunun önlenmesine
- 4- Depolanmış fibrinin kaldırılmasına
- 5- Fibrin kaplı hasarlı mezotelial yüzeylerin mekanik olarak ayrılmasına
- 6- Fibroblastik proliferasyonun baskılanmasına odaklanmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleri adezyonun önlenmesinde kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon formasyonuna ve peritoneal iyileşmeye olan etkilerinin mekanizması tam olarak belli değildir. Antiinflamatuar bir etkiye sahip olabilirler(10).

Verapamil bir kalsiyum kanal blokerü olup kardiovasküler sistemde etkilidir. Antianjinal, antiaritmik, antihipertansif ve kardiovasküler koruyucu etkilere sahiptir(8).

Verapamilin insan nötrofillerinde süperoksid üretimini inhibe ettiği ve endotelial hücrelerde "*vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM -1)*" ve

" *intercellular adhesion molecule –1 (ICAM–1)* " gibi adezyon moleküllerinin açığa çıkmasını azalttığı rapor edilmiştir(57,58).

Periton hasarını takiben ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyonda lökositlerin ekstrasvazasyonu şarttır. Lökosit ekstrasvazasyonu lökositlerle vasküler endotel hücreleri arasındaki etkileşimle sağlanır. Vasküler endotel hücrelerinde üretilen "*E-selectin*", VCAM-1 ve ICAM-1 gibi bazı adezyon molekülleri bu etkileşimde rol oynarlar. Kalsiyum kanal blokerlerinin *E-selectin*, VCAM-1, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini azalttıkları böylece inflamatuvar reaksiyonda temel olan lökosit migrasyonunu azaltarak antinflamatuvar etki gösterdikleri düşünülmektedir (58,59).

Steinleitner'in tavşanlarda kalsiyum kanal blokerleri ile postoperatif adezyon formasyonunun azaltılması ile ilgili çalışmasında deney hayvanları 5 gruba ayrılmıştır (subkütan serum fizyolojik verilen grup, intraperitoneal sürekli serum fizyolojik verilen grup, subkütanöz verapamil verilen grup, intraperitoneal sürekli düşük doz verapamil verilen grup, intraperitoneal sürekli yüksek doz verapamil verilen grup). Bu çalışmada kalsiyum kanal blokeri tedavisi uygulanmış hayvanlarda kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha az adezyon formasyonuna rastlanmıştır. Kontrol hayvanlarında (subkütan ve intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup) adneks ile ince barsak ve pelvik yan duvar arasında geniş yoğun vasküler adezyonlar gözlenmiştir. Kontrol hayvanlarının tersine parenteral kalsiyum kanal blokeri uygulanan hayvanlarda pelvik yapılarda mükemmel bir iyileşme gözlenmiştir. Steinleitner'in bu çalışmasında verapamilin farklı uygulama şekillerinin karşılaştırılmasında subkütan verapamil verilen grup ile intraperitoneal sürekli düşük ve yüksek doz verapamil verilen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada adezyon oluşturmada koter ile standart lezyon oluşturulmuştur (iskemik hasar modeli)(30).

Steinleitner'in subkütan nifedipin ile yaptığı başka bir çalışmasında deney hayvanları 3 gruba ayrılmıştır (kontrol grubu, subkütan düşük doz

nifedipin tedavi grubu, subkütan yüksek doz nifedipin tedavi grubu). Kontrol grubunda kalın vasküler adezyonlar gözlenirken subkütan düşük doz nifedipin ve subkütan yüksek doz nifedipin tedavisi uygulanan her iki grupta da pelvik yapılarda mükemmel bir iyileşme gözlenmiştir. Subkütan düşük doz nifedipin ve subkütan yüksek doz nifedipin tedavisi alan grupların her biri için bulunan adezyon skoru kontrol grubundan anlamlı derecede farklı iken, subkütan düşük doz ve subkütan yüksek doz nifedipin tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır(29).

Steinleitner'in nifedipin tedavisinin uzun dönem etkilerini (deney hayvanları 6 hafta sonra değerlendirilmiş) değerlendiren başka bir çalışmada subkütan nifedipinle tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre adezyon oluşumu anlamlı derecede daha az bulunmuştur(29).

Steinleitner'in tavşanlarda kalsiyum kanal blokerlerince adezyolizis sonrası adneksiyal adezyonların yeniden oluşumunun önlenmesi ile ilgili çalışmada bütün deney hayvanlarının sol uterin hornunda koter ile standart bir lezyon oluşturulmuştur (iskemik hasar modeli). Postoperatif yedinci günde bütün deney hayvanlarına laparotomi yapılarak adezyon formasyonu değerlendirilmiş ve tüm hayvanlara adezyolizis yapılmıştır. Adezyolizis sonrası hayvanlar iki gruba ayrılmıştır (intraperitoneal verapamil verilen grup ve intraperitoneal serum fizyolojik verilen grup). Kontrol grubu ile verapamil tedavi grubu arasında ilk adezyon skoru (standart lezyonu takiben oluşan adezyon) birbirine yakın bulunmuştur (istatistiksel olarak fark bulunamamıştır). Adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşumunda intraperitoneal verapamil uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az adezyon olduğu gözlenmiştir(60).

Dunn'un hayvan modelinde adezyon formasyonunun önlenmesinde intraperitoneal uygulanan kalsiyum kanal blokerleri ile rekombinant doku plazminojen aktivatörlerinin sinerjistik etkilerini araştıran çalışmada deney hayvanları 4 gruba ayrılmıştır (intraperitoneal serum fizyolojik verilen

grup, intraperitoneal verapamil verilen grup, intraperitoneal t-PA verilen grup, intraperitoneal verapamil+t-PA verilen grup). Bu çalışmada iki ilacın (verapamil ve t-PA) ayrı ayrı ve kombine kullanımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark bulunmuştur. Cerrahi sonrası adezyon formasyonunun önlenmesinde verapamil ve rekombinant t-PA'nın ayrı ayrı kullanımlarına göre kombine kullanımları istatistiksel açıdan anlamlı derecede sinerjistik etki göstermiştir. Bu çalışmada da adezyon oluşturmada iskemik hasar modeli kullanılmıştır(61).

Baxter'in hayvan modelinde intraabdominal adezyonların önlenmesinde kalsiyum kanal blokerlerinin başarısızlığını gösteren çalışmasında deney hayvanları iki gruba ayrılmıştır (subkütan verapamil uygulanan grup, subkütan serum fizyolojik uygulanan grup). Bu çalışmada ince barsak üzerinde üç ayrı yerde steril kuru gazlı bez ile serozal travma yapılarak standart lezyon oluşturulmuştur. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında her denek için toplam adezyon skorunda kontrol ve verapamil grupları arasında kayda değer bir fark bulunamamıştır(62).

Baxter'in bu çalışmasında daha önceki araştırmalara bakılarak adezyon formasyonu oluşturmada iskemik model kullanılıyor ise verapamilin daha yararlı olabileceği vurgulanmıştır.

Literatürde postoperatif adezyon formasyonunu önlemeye yönelik çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin intraperitoneal yada subkütan uygulandığı görüldü. İntravenöz uygulamaya ise tek bir çalışmada rastlanıldı. Kappas'ın ratlarda verapamil, hidrokortizon sodyum süksinat ve fosfatidilkolin ile peritoneal adezyonların önlenmesi ile ilgili çalışmasında verapamil 1 mg/kg intravenöz olarak uygulanmıştır(63). Bu çalışmada deney hayvanları 4 gruba ayrılmıştır (kontrol grubu, intravenöz verapamil uygulanan grup, hidrokortizon sodyum süksinat uygulanan grup, fosfatidilkolin uygulanan grup). Adezyon oluşturmak için 40°C kadar ısıtılmış serum fizyolojik ile peritoneal kavite 5 dk. yıkanmıştır (iskemik hasar modeli). Sonuçta üç tedavi grubunun hepsinde de adezyonlu hayvan sayısında bir

azalma saptanmıştır. Adezyondan etkilenen organların sayısı dikkate alındığında yine her üç tedavi grubunda bir azalma saptanmıştır. Bu azalmanın özellikle tüm gruplarda karaciğerde, fosfatidil kolin grubunda iç genital organlarda ve hidrokortizon grubunda omentumda olduğu vurgulanmıştır.

Literatürde postoperatif adezyon formasyonun önlenmesinde kalsiyum kanal blokerlerinin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda adezyon oluşturmada iskemik hasar modeli kullanılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde kalsiyum kanal blokerleri adezyonu önlemede başarılı bulunmuştur. Baxter'in çalışmasında ise adezyon oluşturmada mekanik serozal travma kullanılmıştır. Bu çalışmada kalsiyum kanal blokerleri başarısız bulunmuş ve kalsiyum kanal blokerlerinin başarısı iskemik hasar modeli ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda adezyon oluşturmada mekanik serozal travma kullandık ve Baxter'in aksine kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin adezyon oluşumunu önlemede etkili olduğunu gördük. Adezyon oluşumunu önlemede etkili olan ajanların etkinliğinin adezyon sebebine göre değişip değişmediği ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde postoperatif adezyon formasyonunu önlemede kalsiyum kanal blokerlerinin uygulama şeklinin etkinliğini değiştirmedeği gözlenmiştir. Çalışmamızda verapamil intravenöz uygulandı ve diğer çalışmalardaki farklı uygulama sonuçlarıyla benzer olarak, adezyon oluşumunu istatistiksel açıdan anlamlı şekilde azalttı.

Çalışmamızda intravenöz verapamil uygulanan grupta ortalama adezyon skoru 1.25 ± 1.04 bulundu ve adezyon oluşumu kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha azdı. Sonuçların istatistiksel analizinde de kontrol grubu (grup I) ile intravenöz verapamil uygulanan grup (grup II) arasında anlamlı fark vardı ($P < 0.05$).

Vela'nın ratlarda peritonit ve adezyon oluşumu ile ilgili mini doz heparin ile DMAH'nın etkilerini karşılaştıran çalışmasında deney hayvanları üç gruba ayrılmıştır (subkutanöz serum fizyolojik verilen kontrol grubu subkutanöz heparin verilen grup, subkutanöz DMAH verilen grup). Mini doz heparin tedavi grubu ile DMAH tedavi grubu arasında adezyon derecesinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada subkutan mini doz heparin tedavisi almış ratlar ile DMAH tedavisi almış ratlar tedavi verilmeyen kontrol ratlar ile kıyaslandığında adezyon formasyonu anlamlı derecede az bulunmuştur(64).

Şahin'in ratlarda adezyon formasyonun önlenmesinde DMAH ile *Carboxymethylcellulose* (SCMC) sinerjistik etkilerini araştıran çalışmasında adezyonun önlenmesinde SCMC ile DMAH 'in birlikte kullanımının SCMC'nin yalnız kullanımına göre daha iyi sonuçlar verdiğini gözlemiştir. Bu çalışmada SCMC ile DMAH'ın birlikte kullanıldığı grupta, kontrol grubu ile yalnızca SCMC verilen gruba göre adezyon formasyonunun belirgin derecede daha az olduğu, SCMC ile DMAH'nin kombine kullanımındaki fibrinolitik aktivitelerinin potansiyalize olabileceği rapor edilmiştir(65).

Tayyar'ın rat uterin hornunda adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşumunun önlenmesinde intraperitoneal *piroxicam* ile DMAH'in etkilerini araştıran çalışmasında her iki uterin hornunda unipolar elektrokoter ile standart bir lezyon oluşturmuştur. İki hafta sonra yapılan laparotomide adezyon formasyonu değerlendirilmiş ve adezyolizis yapılmıştır. Adezyolizisten sonra hayvanlar üç gruba ayrılmıştır (kontrol grubu, intraperitoneal DMAH uygulanan grup, intraperitoneal piroksikam uygulanan grup). Bu çalışmada adezyonlu hornların sayısı ve toplam adezyon skoru açısından standart lezyonu takiben yapılan laparotomide üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Adezyolizis takiben yeniden adezyon oluşumu kontrol grubuna göre DMAH ve *piroxicam* gruplarında anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Ayrıca adezyonun yeniden oluşumunun önlenme-

sinde *piroxicamın* etkinliği DMAH'den belirgin şekilde daha fazla bulunmuştur(66).

Türkçapar'ın rat modelinde adezyon formasyonuna DMAH'in etkinliği ile ilgili çalışmasında deney hayvanları beş gruba ayrılmıştır (standart lezyondan sonra kapatılan grup, intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup, intraperitoneal DMAH uygulanan grup, subkütan DMAH'in profilaktik dozda uygulandığı grup ve intraperitoneal heparin verilen grup). Bu çalışmada barsak serozasında diş fırçası ile standart lezyon oluşturulmuştur. Bu çalışmada DMAH'in intraperitoneal olarak verilmesi, adezyonu önlemede subkütan ve intraperitoneal heparin uygulanmalarına göre daha etkili bulunmuştur(67).

Çalışmamızda heparin yerine enoxaparin kullanılmıştır. DMAH'ler heparinlere göre yüksek antitrombotik etkiye, daha fazla biyoyararlanıma, daha uzun biyolojik yarı ömre ve daha az hemoraji riskine sahip oldukları için bizim çalışmamızda da heparine tercih edilmiştir.

Çalışmamızda enoxaparine uygulanan grupta (grup III) ortalama adezyon skoru 1.40 ± 1.08 bulundu ve adezyon oluşumu kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha azdı. Sonuçların istatistiksel analizinde de kontrol grubu (grup I) ile intraperitoneal enoxaparine uygulanan grup (grup III) arasında anlamlı fark vardı ($P < 0.05$).

Intraperitoneal enoxaparine ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grupta (grup IV) ortalama adezyon skoru 1.63 ± 1.30 bulundu. Intraperitoneal enoxaparine ile birlikte intravenöz verapamil uygulanan grupta (grup IV) adezyon formasyonu kontrol grubuna (grup I) göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen kombine tedavi olan grupta kontrol grubuna göre adezyon skorlamasından alınan puanlar daha düşüktü. Bu farklılığın ortaya konulabilmesi için daha geniş örnekleme ile çalışma düşünülebilir.

Bu sonuç kombine tedavi olan sekiz hayvandan bir tanesinin adezyon skorundan 4 puan almasından kaynaklanabilir (hayvanlardan bir tanesi 0 puan, üç tanesi 1 puan, bir tanesi 1.5 puan, bir tanesi 2 puan, bir tanesi 2.5 ve bir tanesi de 4 puan almıştır). Ayrıca verapamil ile enoxaparin arasında farmakolojik yönden antogonistik bir etkileşim de sonucu etkilemiş olabilir.

Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında intravenöz verapamil uygulanan grup, intraperitoneal enoxaparin uygulanan grup ve intravenöz verapamil ile birlikte intraperitoneal enoxaparin uygulanan gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$).



SONUÇ

Enoxaparinin intraperitoneal kullanımı ile verapamilin sistemik kullanımının postoperatif intraperitoneal adezyon formasyonunu istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır. Ancak intraperitoneal enoxaparin ile intravenöz verapamil birlikte kullanıldığında adezyon oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



ÖZET

Postoperatif pelvik adezyonlar reproduktif çağıdaki kadınlar arasında morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu adezyonlar kronik pelvik ağrı, barsak obstrüksiyonu infertilite ve artan sağlık harcamalarını kapsayan çeşitli medikal problemlere yol açar .

Adezyon formasyonunun önlenmesinde en etkili yol titiz cerrahi teknik olmasına rağmen yeterli değildir. Bu amaçla bir çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerleri adezyon formasyonunun önlenmesi için kullanılmaktadır. Etki mekanizması kesin bilinmemekle birlikte antinflamatuar etkilerinin olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Antikoagulanlar adezyon formasyonunun önlenmesinde ilk çalışılan ajanlardan biridir. Heparinin yapışıklıkları önleyici etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir ve bu konuda bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin etkilerinin çoğuna sahip olması, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle derin ven trombozunun profilaksisinde olduğu gibi adezyon formasyonu ile ilgili çalışmalarda da standart heparine iyi bir alternatif olmuştur.

Çalışmamızda hayvan modelinde postoperatif intraperitoneal adezyon formasyonunun önlenmesinde düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoxaparin ile bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin etkilerini araştırdık.

Dört gruba ayırdığımız 40 adet Wistar–Albino tipi ratlarda yaptığımız çalışmada 1.gruba (kontrol grubu) laparotomi ve standart cerrahi lezyon, 2.gruba (verapamil grubu) laparotomi ve standart cerrahi lezyon ile 1mg/kg intravenöz verapamil uygulanması, 3.gruba (enoxaparin grubu) laparotomi ve standart cerrahi lezyon ile 100 ICU/kg intraperitoneal enoxaparin

uygulanması, 4.gruba (verapamil - enoxaparin grubu) laparotomi, standart cerrahi lezyon ve intravenöz verapamil ile birlikte intraperitoneal enoxaparin uygulanması yapıldı. Sonuçlar Linsky'in Grade'leme Sistemine göre değerlendirildi. İstatistiksel analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Sonuç olarak enoxaparinin intraperitoneal kullanımı ile verapamilin sistemik kullanımının postoperatif intraperitoneal adezyon formasyonunu istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azalttığı saptandı. Ancak intraperitoneal enoxaparin ile intravenöz verapamil birlikte kullanıldığında adezyon oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



SUMMARY

THE EFFECT OF VERAPAMIL AND ENOXAPARIN ON THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION IN ANIMAL MODEL

Postoperative pelvic adhesions are an important cause of morbidity among reproductive age women. These adhesions create various medical problems including chronic pelvic pain, intestinal obstruction, infertility and increase health expenses.

Although the most effective measure is delicate surgical technique, in the prevention of adhesion formation it is not solely sufficient. Therefore, several pharmacological agents are in use.

Calcium channel blockers are currently in use to prevent adhesion formation. Although the mechanism of influence is not clearly known, it is thought that these agents might have antiinflammatory effects.

Anticoagulants is one of the first initial agents investigated in prevention of adhesion formation. The preventive effect of heparin has been known for a long time and several studies have been performed. In contrast low molecular weight heparin in the studies of adhesion formation as it has been used in deep vein thrombosis prophylaxis because of the fact that these types of heparin have most effects of heparin and have less adverse effects.

In animal model we investigated the effects of enoxaparin, low molecular weight heparin and verapamil, a calcium channel blocker.

40 Wistar-Albino rats were grouped in four; group I (control) laparotomy and standart surgical lesion, group II (verapamil group) lapa-

rotomy and standart surgical lesion with verapamil 1mg/kg intravenous, group III (enoxaparin group) laparotomy and standart surgical lesion with enoxaparin 100 ICU/kg intraperitoneal, group IV (verapamil - enoxaparin group) laparotomy, standart surgical lesion and verapamil 1 mg/kg intravenous with enoxaparin 100 ICU/kg intraperitoneal. The result were evaluated according to Grading System of Linsky. Mann-Whitney U test was used for statistical analyses.

In conclusion, the intraperitoneal administration of enoxaparin and the systemic administration of verapamil have statistically significantly decreased the intraperitoneal adhesion formation.



KAYNAKLAR

1. Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg.* 1978;187:189-193.
2. Kağızman SH, Belviranlı M, Şahin M. Clinical analysis of patients operated on due to mechanical intestinal obstruction. *T Klin J Med Sci.* 1997;17:203-209.
3. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1984;41:496-507.
4. Holtz G, Stengel JJ. Adhesion and prevention. A multimethod approach to female reproductive surgery. In : editor. *Infertility surgery.* New Jersey: Appleton and Lange. 1990:29-36.
5. Canbaz MA, Üstün C, Koçak İ, Yanik FF. The comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and intraperitoneal Ringer's lactate solution in prevention of postoperative adhesion formation in rat models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82: 219-222.
6. Nagler A, Genina O, Lavelin I, Ohana M, Pines M. Halofuginone, An inhibitor of collagen type I synthesis, prevents postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:558-563.
7. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance etiology and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1396-1403.
8. Millard RW, Grupp G, Grupp IL, Di Salvo J, De Pover A, Schwartz A. Chronotropic, inotropic and vasodilator actions of diltiazem, nifedipine and verapamil: a comparative study of physiological responses and membrane receptor activity. *Circ Res.* 1983;52:129-139.
9. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE. *Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı.* Morrill K, *Preterm Eylem ve Prematür Membran Ruptürü.* Ankara Atlas Yayınevi 2000, 58-59.
10. Pijlman BM, Dörr PJ, Brommer EJP, Vemer HM. Prevention of adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;53:155-163.
11. Gazziniga GM, Angelini G, Pastorino G, Santaro E. Enoxaparin in prevention of deep veous thrombosis after major surgery. *Int Surg.* 1993;78:271-275.

12. Keddie N, Mannam GC. Adhesions are not always postoperative. Edinburg: J R Coll Surg 1988;33:117-118.
13. Kaleli B, Ozden A, Aybek Z, Bostanci B. The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation. Acta Obstet Gynecol Scand.1998;77:377-380.
14. Montz FJ,Shimanuki T, DiZerega GS. Postsurgical mesothelial re-epithelization. In: DeCherney AH, Polan ML eds. Reproductive surgery. Chicago: Year Book, 1987:31-47.
15. Fukasawa M, Yanagihara DL, Rodgers KE, DiZeraga GS. The mitogenic activity of peritoneal tissue repairs cells: control by growth factors. J Surg Res 1989;47:45-51.
16. Buckman RF, Buckmann PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. J Surg Res. 1976;21:67-76.
17. 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;18:260-73.
18. Boys F. The prophylaxis of peritoneal adhesions. A review of the literature. Surgery 1942;11:118-168.
19. Haynes RC Jr. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthesis and action of adrenocortical hormones.In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Eight Edn, New York.Oxford Pergomon Press,1990,1431-1462.
20. DiZerega GS, Hodgen GD. Prevention of postoperative tubal adhesionsd.Comparative study of commonly used agents. Am J Obstet Gynecol. 1980;136:173-178.
21. Seitz HM, Schenker JG, Epstein S, Garcia CR. Postoperative intaperitoneal adhesions: a double blind assessment of their prevention in the monkey. Fertil Steril. 1973;24:935-940.
22. Insel PA. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents In: Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Eight Edn,New York Oxford Pergomon Press,1990,638-681.
23. Garrison JC, Rall TW. Autacoids: Drug therapy of inflammation In: Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Eight Edn,New York Oxford Pergomon Press,1990,574-599.

24. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril.* 1988;49:144-149.
25. Granat M, Tour-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: comparative study in the rat. *Fertil Steril.* 1983;40:369-372.
26. Golan A, Wexler S, Lotan G, Abramov L, Langer R, David MP. Calcium antagonist. Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68:529-532.
27. Mehta J, Mehta P, and Ostrowski N. Calcium channel blocker diltiazem inhibits platelet activation and stimulates vascular prostacyclin release. *Am J Med Sci.* 1986;20:291.
28. Elferink JGR, Deierkauf M. The effect verapamil and other calcium antagonists on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol.* 1984;35:33.
29. 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.
30. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Sanchez I, Sueldo C. Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbit. *J Surg Res.* 1990;48:42-45.
31. Jacob LS. Pharmacology. In: *The National Medical Series From Williams & Wilkins.* Harwall Publishing Co. Pennsylvania: 1992;148-149.
32. Hau T, Simmons R. Heparin in treatment of experimental peritonitis. *Ann Surg.* 1978;187:294-298.
33. Fukasawa M, Gingis W, DiZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model : intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil.* 1991;36:296-301.
34. O'leary JP, Malik FS. The effect of minidose of heparin of peritonitis in rats. *Surg Gynecol Obstet.* 1979;148:571.
35. Jansen RPS. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operation upon young women to reduce adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1988 ;166:154-160.
36. Andrade-Gordon P, Strickland S. Interaction of heparin with plasminogen activators and plasminogen: Effects on the activation of plasminogen. *J Surg Res.* 1986;41:569-573.

37. The European Fraxiparin Study Group. Comparison of a low molecular weight heparin unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg.* 1988;75:1058-1063.
38. Hirsch J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood.*1992;79:1-17.
39. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, Troster E, Roder JD, Hass S, Fritsche HM, Wolf H. LMWH and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Hemostasis.* 1992;67:627-630.
40. Rivkind AL, Lieberman N, Durst AL. Urokinase does not prevent abdominal adhesion formation in rats. *Eur Surg Res.* 1985;17:254-258.
41. Dörr PJ, Vemer HM, Brommer EJP, Willemsen WNP, Veldhuisen RW, Rolland R. Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;37:287-291.
42. Weinans MJN, Kauer FM, Klomp maker IJ, Wijma J. Transient liver function disturbances after the intraperitoneal use of 32% dextran70 as adhesion prophylaxis in infertility surgery. *Fertil Steril.*1990;53:159-161.
43. Urman B, Gomel V, Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril.* 1991; 56:563-567.
44. Young RL, Cota J, Zund G, Mason BA, Wheeler JM. The use of an amniotic membrane graft to prevent postoperative adhesions. *Fertil Steril.* 1991;55:624-628.
45. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, Decherney AH, DiZerega G. Adhesion reduction in a rabbit uterine horn model using TC-7. *J Reprod Med.* 1987;32:17-20.
46. Diamond MP and Schwarz LB. Prevention adhesion development. In: Sutton C and Diamond MP eds. *Endoscopic Surgery for Gynecologists, Second Edn.* Saunders WB, Philadelphia: 1998;398-403.
47. Gomel V, Urman B, Gür gan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996;41:35-41.

48. Gurski RR, Schirmer CC, Wagner J, Berlim GL, Muller MF, Beck PE, Weidlich J, Teruchkin B, Schwarzbald AV, Leite CS, Tatsch MF, Saueressig M, Edelweiss MI. The influence of reperitonization on the induction of formation of intraperitoneal adhesions by a polypropylene mesh prosthesis. An experimental study in rats. *Int Surg.* 1998;83:67-68.
49. Holtz G. Adhesion induction by suture of varying tissue reactivity and caliber. *Int J Fertil.* 1982;27:134-138.
50. Rochat MC, Lin J, Pope ER, Carson WL, Wagner-Mann CC, Pace LW. Comparison of the degree of abdominal adhesion formation associated with chromic catgut and polypropylene suture materials. *Am J Vet Res.* 1996;57:943-947.
51. Holmadhl L, al-Jabreen M, Xia G, Risberg B. The impact of starch-powdered gloves on the formation of adhesions in rats. *Eur J Surg.* 1994;160:257-261.
52. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex, Surgical Membrane on post surgical adhesion formation. *Fertil Steril.* 1992;57:199-201.
53. Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second look procedures. *Fertil Steril.* 1991;55:700-704.
54. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, Thorburun J, Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril.* 1991;55:911-915.
55. Canis M, Mage G, Wattiez A, Chapron C, Pouly JL, Bassil S. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril.* 1992;58:617-619.
56. Gomel V: From microsurgery to laparoscopy surgery : A progress. *Fertil Steril.* 1995;63:464-468.
57. Irita K, Fujita I, Takeshige K, Minakami S, Yoshitake J. Calcium Channel antagonists induced inhibition of superoxide production in human neutrophils : mechanisms independent of antagonizing calcium influx. *Biochem Pharmacol.* 1986;35:3465-3471.
58. Yamagushi M, Suwa H, Miyasaka M, Kumada K. Selective inhibition of vascular cell adhesion molecule-1 expression by verapamil in human vascular endothelial cells. *Transplantation.* 1997;63:759-764.
59. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood.* 1994;84:2068-2101.

60. Steinleitner A, Kazensky C, Lambert H. Calcium channel blockade prevents postsurgical reformation of adnexal adhesions in rabbits. *Obstet Gynecol.* 1989;74:796-798.
61. 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.
62. Baxter GM, Jackman BR, Eades SC, Tyler DE. Failure of calcium channel blockade to prevent intra-abdominal adhesions in ponies. *Vet Surg.* 1993;22:496-500.
63. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MR. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidylcholine. *Eur J Surg.* 1992;158:33-35.
64. Vela AR, Littleton JC, O'Leary JP. The effects of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat. *Am Surg.* 1999;65:473-477.
65. Sahin Y, Saglam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:70-73.
66. Tayyar M, Başbuğ M. The effects of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. *Res Exp Med.* 1999;198:269-275.
67. Turkçapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Enverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg.* 1995;80:92-94.