

# Rat Uterin Horn Modelinde Sodyum Karboksümetilseluloz ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Adezyon Önleyici Etkisi

EFFECTS OF SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE-AND LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ON ADHESION PREVENTION IN THE RA T UTERINE HORN MODEL

Yrd.Doç.Dr.Yılmaz ŞAHİN\*, Doç.Dr.Abdullah SAĞLAM", Dr.Rakip TURAN\*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi \*Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, "Genel Cerrahi ABD, KAYSERİ

## ÖZET

Adezyon gelişmesi rekonstrüktif pelvik cerrahide başarısızlığın önde gelen bir nedenidir. J<sup>o</sup>stoperatif adezyon oluşmasını azaltmak için çok çeşitli ajanlar denenmiş, ancak henüz yeterli etkinlikte bir ajan bulunamamıştır. Sodyum karboksümetilseluloz (SKMS) ve SKMS'un düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH, CY 216) ile kombinasyonunun adezyon oluşmasındaki etkisi bir rat uterin horn modelinde araştırıldı. 39 ratda bilateral olarak uterin horn ve paryetal peritonda cerrahi travma yapıldı. 14 rata laparotomi sırasında SKMS solüsyonu intraperitoneal verildi. 11 ratda serozal ve peritoneal defektler üzerine DMAH damlatılıp intraperitoneal SKMS solüsyonu verildi. 14 rat kontrol grubu olarak alındı, iki hafta sonra raflar öldürülerek uterin horn ve pelvik yan duvar arasındaki adezyonlar yaygınlık ve şiddet yönünden derecelendirildi. Ortalama adezyon skoru SKMS grubunda ( $2.77 \pm 1.15$ ) ve SKMS + DMAH grubunda ( $1.55 \pm 1.18$ ) kontrol grubundan ( $3.38 \pm 0.89$ ) önemli derecede düşük bulundu ( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ ). Aynı zamanda adezyon profilaksisi SKMS + DMAH grubunda SKMS grubundan önemli derecede üstün görüldü ( $P<0.001$ ).

Anahtar Kelimeler: Sodyum karboksümetilseluloz, Düşük molekül ağırlıklı heparin, Adezyon

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:201 -204

intraperitoneal adezyonlar kadınlardaki infertilite nedenlerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar (1). Yine pelvik cerrahiye takiben oluşan adezyonların ciddi morbidite ve hatta ölüme yol açabilen barsak obstrüksiyonlarının önemli bir sebebi olması bu konunun öne-

Geliş Tarihi: 31.3.1992

Kabul Tarihi: 18.5.1992

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Yılmaz ŞAHİN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
38039 KAYSERİ

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2

## SUMMARY

The development of adhesions is a leading cause of failure in reconstructive pelvic surgery. A wide variety of agents have been tested in attempts to decrease post-surgical adhesion formation. However, a universally satisfactory agent has not been identified. The effect of sodium carboxymethylcellulose (SCMC) and combination of low molecular weight heparin (LMWH, CY 216) with SCMC on adhesion formation were studied in a rat uterine horn model. 39 rats underwent bilateral surgical injury to the uterine horn and the parietal peritoneum. In 14 rats, solution of SCMC was instilled at laparotomy. In 11 rats, LMWH was delivered on serosal and peritoneal defects, and SCMC was instilled. As a control group 14 rats were included in the study. Rats were sacrificed 2 weeks later, and adhesions between uterine horn and pelvic sidewall were scored extend and tenacity. The mean adhesion score both in SCMC group ( $2.77 \pm 1.15$ ) and in SCMC plus LMWH group ( $1.55 \pm 1.18$ ) was found significantly lower than in control group ( $3.38 \pm 0.89$ ) ( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ ).

Keywords: Sodium carboxymethylcellulose, Low molecular weight heparin, Adhesion

Anatolian J Gynecol 1992, 2:201 -204

mini artırmaktadır, intraperitoneal adezyonlar başlıca abdominal ve pelvik cerrahi müdahaleler veya periton içi enfeksiyonlar sonucu oluşurlar (2). Jinekolojiye mikrocerrahinin girişi adezyon oluşumunu azaltmasına rağmen en mükemmel cerrahi teknikleri bile tek başına adezyonları önleyememektedir (3).

Serozal veya peritoneal yüzeylere cerrahi travmayı takiben intraperitoneal adezyon gelişmesini önlemek için değişik solüsyon ve teknikler kullanılmıştır (4). Yüksek molekül ağırlıklı ve viskoz solüsyonlar pelvisteki peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırarak postoperatif adezyon oluşumunun azalmasında rol oynamaktadırlar.

Yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarit olup serni-jelatinöz bir yapıya sahip olan sodyum karboksimetilseluloz (SKMS) peritoneal yüzeyleri mekanik olarak ayırarak adezyon azaltıcı etki gösterir (5). SKMS'un bu etkisi farmakolojik ajanların kombinasyonu ile artırılabilir,

Bu çalışmada rat uterin horn modelinde SKMS ve SKMS ile düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kombinasyonunun adezyon oluşumunu önleyici etkileri araştırıldı.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda 200 250 gram ağırlığında toplam 39 dişi Wistar-Albino rat kullanıldı. Cerrahi işlemlerde steril teknik ile çalışıldı. Eter inhalasyon anestezisi ile uyutulan rafların karın derisi traş edildikten sonra povidone iodine solüsyonu ile temizlendi. 5 cm'lik orta hat insizyonla laparotomi yapıldı. Bikornuat uterus ortaya çıkarıldı. Uterus bifurkasyonundan 2 cm uzaktan başlayarak her iki horn'da 2 cm'lik segmentinin serozası ve aynı hizada bilateral iateral abdominal duvarda 2x1 cm'lik paryetal periton alanı dış hekimliğinde kullanılan fissür frez (ELA 36-009) ile aynı yönde 20 kez törpülenerek sıyrıldı. Serozası sıyrılan uterin horn segmentleri bilateral olarak lateral abdominal duvarda oluşturulan peritoneal defekt alanına her iki uçtan birer 6/0 prolene sütür ile sütüre edilerek yan yana gelmeleri sağlandı. Bir ratda iki adezyon modeli oluşturuldu. SKMS grubunda 14 ratda kaynayan suda 5 dk immersiyon ile sterilize edilen %2'lik SKMS solüsyonu (37.5°C'de viskozitesi yaklaşık 25 cps, Sigma) intraperitoneal olarak verildi. 11 ratda abrazyon yapılan uterin segmentler üzerine ve paryetal periton defektleri üzerine her iki tarafta 50 Ü AXa DMAH (CY 216:Fraxiparine, Sanofi, Pharma) olmak üzere bir ratda toplam 100 Ü AXa damlatılıp intraperitoneal 10 ml SKMS solüsyonu verildi. Kontrol grubu olan 14 ratda ise aynı cerrahi işlemler yapıp intraperitoneal bir ajan verilmedi. Daha sonra karın duvarı 4/0 kromik katgüt ile muskuloperitoneal tabaka ve cilt ayrı sütüre edilerek batındaki sıvı sızmayacak şekilde kapatıldı. SKMS grubunda bir hayvan 48 saat sonra öldürülüp batın içinde kalan solüsyon miktarına bakıldı.

Bütün ratlar ameliyattan 2 hafta sonra aşırı doz eter koklatılarak öldürülüp, batın açıldı. Adezyonların varlığı ve derecesi araştırıldı. Enfeksiyon varlığı veya yokluğu kayıt edildi.

Adezyonların sınıflandırılmasında Linsky ve ark.'nın (6) aşağıdaki yapışıklığın alan büyüklüğü ve şiddetine göre olan derecelendirme sistemi kullanıldı.

Grade 0: Yapışıklık yok

Grade 1: Travmatize alanın %25'inde yapışıklık

Grade 2: Travmatize alanın %50'sinde yapışıklık

Grade 3: Travmatize alanın tümünde yapışıklık

Grade 0.0: Yapışıklığın ayrılmasında direnç göstermemesi

Grade 0.5: Yapışıklığın ayrılmasında hafif kuvvet gerektirmesi

iki derecelendirme skalasının toplanmasıyla 0.0'dan 4.0'e kadar değişen total yapışıklık skoru elde edildi.

Bulguların istatistik! değerlendirmesi Student t testine göre yapıldı ve ortalamalar  $\pm$  standart deviasyonlarıyla verildi.

## BULGULAR

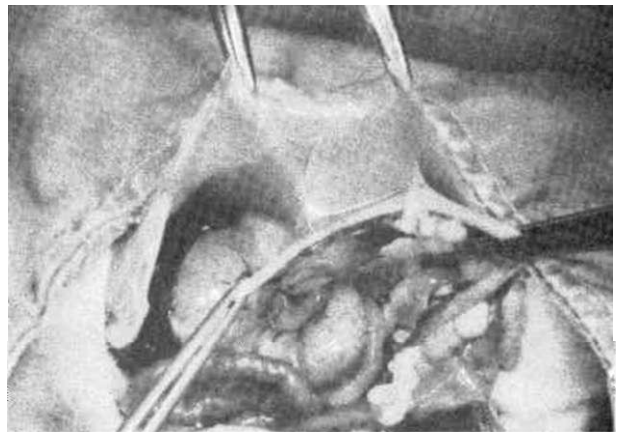
SKMS kullanılan grupta bir rata 48 saat sonra relaparotomi yapılarak intraperitoneal 3 ml'den fazla viskoz sıvı olduğu görüldü, aynı grupta 1 rat da postoperatif 3. günde evisserasyon sonucu öldü. Diğer gruplarda hiçbir rat ölmedi. SKMS grubunda değerlendirme 12 rat üzerinde yapıldı.

Her üç grupta cerrahi travmadan iki hafta sonraki adezyon skorları Tablo Tde görülmektedir.

Adezyonlar değerlendirilmek üzere raflara relaparotomi yapıldığında intraperitoneal résiduel solüsyon veya asit görülmedi, insizyon yerine yapışıklık ve peritonit yoktu. Kontrol grubunda 28 uterin hornun 27'sinde (%96.48) yapışıklık oluştu. Adezyonun alan büyüklüğü ve şiddetinin ortalama kombine skoru  $3.38 + 0.89$  idi. Bu sonuç bizim adezyon oluşturma modelimizin yeterli olduğu göstermektedir. Şekil Tde adezyon modelimiz görülmektedir.

Tablo 1. Kontrol grubu ve deney gruplarında adezyon skorları

Gruplar	Uterin horn sayısı	Adezyonsuz horn sayısı	Adezyon skoru/ horn $\pm$ SD
Kontrol	28	1	3.38 $\pm$ 0.89
SKMS	24	2	2.77+ 1.15
SKMS + DMAH	22	6	1.55 $\pm$ 1.18



Şekil 1. Adezyon modelimiz görülmektedir.

SKMS uygulanan grupta 24 utérin horndan 2'sinde (%8.3) hiç adezyon oluşmadı. 24 hornda ortalama adezyon skoru  $2.77 \pm 1.15$  bulundu. SKMS grubunda adezyon oluşumu kontrol grubundan önemli olarak azdı ( $t:2.11$ ,  $P<0.05$ ).

SKMS ile birlikte DMAH uygulanan grupta 22 utérin horndan 6'sında (%27.27) hiç adezyon oluşmadı. Bu grupta 22 hornda ortalama adezyon skoru  $1.55 \pm 1.18$  olarak bulundu. Adezyonlar en çok bu grupta önlenildi. Bu grupta adezyon oluşumu kontrol grubundan ve SKMS grubundan önemli derecede azdı (sırasıyla -  $t:6.06$  ve  $PO.001$ ,  $t:3.55$  ve  $P<0.001$ ).

## TARTIŞMA

Postoperatif pelvik adezyonlar infertiliteye neden olmaktadır, infertilite tedavisinde distal tubal adezyonların lizisini takiben hastaların %51'inde yeniden adezyon oluştuğu görülmüştür. Postoperatif pelvik adezyonların gelişmesi tuboplasti operasyonlarından başarısızlığın en önemli nedenidir (7).

Musich ve Behrman daha önce pelvik operasyon geçiren kadınların %72'sinde laparoskopide önemli periadneksial adezyon bulmuştur (8). Endometriozisin cerrahi tedavisinden sonra veya pelvik adezyolizisten sonra pelvik yan duvar ve komşu over, tuba ve barsaklar arasında yapışıklıklar gelişir.

Peritoneal doku yaralanma yerlerinden fibrinogen içeren proteinöz sıvının eksudasyonu ile inflamatuvar ekudatif reaksiyon sonucu adezyonların geliştiği düşünülmektedir. Salgılanan histamin lokal eksudasyonu daha da artırır. Postoperatif 1. günde başlıca fagositler olmak üzere iltihabi hücreler doku artıklarını yok etmek için yaralanmış alana infiltratörler, inflamatuvar hücreler ve doku artıklarını içeren proteinöz kitle yan yana gelen doku yüzeyleri arasında bulunur. Oluşan fibrin kütlesi bozulmazsa adezyon gelişir. Üçüncü günde yara tabanından kollagen lifleri oluşturacak olan fibroblastlar fibrin kütlesi içine doğru çoğalarak invaze olur. Fibrinöz adezyonları yok eder ve sonunda fibrinolitik tam olmazsa kollagen depozisyonu ile kalıcı fibröz adezyonlar oluşur ve vasküler proliferasyon bunu takip eder (4,9).

Postoperatif yapışıklık oluşumunu önlemek için birçok cerrahi ajan kullanılmıştır. Bunlardan başlıcaları: İltihabı cevap ve fibroblast proliferasyonu önlemek için prostaglandin inhibitörleri, koagülasyonu inhibe etmek ve fibrinolitik artırmak için heparin ve intraperitoneal mekanik ayırım yapan absorbabl ajanlardır (4). Reperitonealizasyon sırasında komşu yüzeyler arasında bariyer oluşturarak fiziksel ayırım yapmak amacıyla tabi dokular olarak amnion, periton veya omentum greftleri kullanılmış, etkisiz bulunmuş, daha sonra dekstran, sargicel, sodyum karboksimetilseluloz gibi absorbabl ajanlar denenmiştir (4,5,6,10).

Elkins ve ark (5,11) SKMS solüsyonu ile raflarda yaptıkları çalışmalarda adezyonu önemli derecede önle-

*Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2*

diğini ve bu solüsyonun adezyon önleyici etkisinin %10 dekstran 40 ve %32 dekstran 70 solüsyonlarından önemli derecede üstün olduğunu bildirmişlerdir. SKMS yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarit olup, solüsyonu viskozdur ve dekstrana göre peritoneal kavitede daha yavaş absorbe olduğundan daha uzun süre kalır ve reperitonealizasyon sırasında peritoneal yüzeyleri ayrı tutarak adezyon oluşumunu azaltmaktadır. Ancak daha sonraki bazı araştırmacılar SKMS'un adezyon önleyici etkisini gösterememişlerdir (12,13).

Mekanik ayırım yaparak adezyon önleyen ideal bir materyalde şu özellikler bulunmalıdır: inflamatuvar reaksiyon yapmamalı, komplikasyon ve yan etkisi az elde edilmesi ve kullanılması kolay olmalı, sütür gerektirmemen, absorbabl olmalı, çıkarmak için tekrar operasyon gerektirmemen, bakteri çoğalmasını kolaylaştırıp artırmamalı ve en önemlisi de adezyon oluşumunu önlemede etkili olmalıdır (6). Henüz tüm bu özelliklere sahip bir materyal bulunamamıştır.

Son yıllarda bariyer oluşturan materyallerle heparin veya antiinflamatuvar ajanlar kombine edilerek çalışmalar yapılmaktadır (13). Heparinin insan ve hayvan çalışmalarında adezyonları azalttığı gösterilmiştir (4). Heparin antitrombin III ile birleşip pıhtılaşmayı inhibe eder, fibrin oluşumunu azaltır, plazminogen aktivatör aktivitesini direkt stimüle ederek fibrinolitik arttırır ve ayrıca yara iyileşmesini stimüle eden fibroblast growth faktörü bağlayarak adezyon oluşumunu önleyici etkisi vardır (13,14,15). Diamond ve ark (13) tavşanlarda yaptıkları çalışmalarda SKMS ve dekstran 70 solüsyonlarına heparin ilavesi ile adezyonların azaldığını ve tavşanların %33 ve %25'inin hemorajik diyatez nedeniyle öldüğünü görmüşlerdir. Aynı çalışmada intraperitoneal heparin ile adezyonlar azaltılmamış ancak serozası sıyrılan uterin horn üzerine Interceed (TC7) yerleştirip heparin damlatılması ile adezyonlar önemli oranda önlenilmiştir.

Normal peritoneal yüzeylerde plazminojenden plazmin oluşturarak fibrinolitik sağlayan plazminojen aktivatör aktivasyonu (PAA) vardır. Peritoneal defektlerde PAA 24 saat düşük kalır sonra yükselir (16,17). Bazı çalışmalarda fibrinolitik etkisinden yararlanmak için kullanılan etki süresi kısa olan tek doz standart heparinin yetersiz olduğu belirtilmiştir (4).

Günümüzde cerrahide tromboemboli profilaksisi ve tedavisinde heparin (yüksek molekül ağırlıklı heparin, fraksiyone olmamış standart heparin) yerine üstünlükleri nedeniyle DMAH (CY 216, Fraxiparine) kullanılmaya başlanmıştır (18). DMAH'in standart heparine göre yararlanma ömrü daha uzun olup etkisi daha uzun sürmektedir, biyo yararlanımı da daha üstündür (19), antitrombotik aktivitesi artmıştır, yüksek anti-FXa ve düşük anti-FIIa etkisi nedeniyle daha düşük hemorajik riski gösterir (20), fibrinolitik etkisi de artmıştır (21). Bunlarla birlikte adezyon önleyici etkisi de artabilir.

Biz çalışmamızda standart heparinin hemorajik diyatez komplikasyonundan kaçınmak ve daha uzun etki, yüksek antitrombotik etki ve artmış fibrinolitik etkisinden yararlanmak için DMAH kullandık. Fraksiyone heparini SKMS ile beraber vererek adezyon önleyici etkiyi artırmayı düşündük. Literatürde DMAH (CY 216)'in adezyon önlemek için kullanıldığına ait bir çalışmaya rastlayamadık. SKMS ile DMAH kombinasyonu kullandığımız grupta hemorajik diyatez ile hiç bir rat ölmedi. Standart heparin ile yapılan çalışmalarda yüksek mortalite oranı bulunmuştur (13).

Çalışmamızda kontrol grubunda hornların %96.48'inde yapışıklık bulunması adezyon oluşturma modelimizin yeterli olduğunu göstermektedir. Ortalama adezyon skorunu kontrol grubunda  $3.38 \pm 0.89$ , SKMS grubunda  $2.77 \pm 1.15$  ve SKMS ile DMAH kombinasyonu grubunda  $1.55 + 1.18$  olarak bulduk. SKMS solüsyonu adezyon gelişmesini kontrol grubuna göre önemli derecede ( $P < 0.05$ ) önlerken SKMS solüsyonunu DMAH ile birlikte kullandığımız grupta adezyon gelişimi kontrol grubuna göre çok daha önemli derecede ( $P < 0.001$ ) önlenmiştir. Aynı zamanda SKMS + DMAH'in adezyon önleme etkisi sadece SKMS solüsyonunun etkisinin SKMS'un etkisine ilave olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak barrier oluşturan SKMS'un antitrombotik ve fibrinolitik etkisi yüksek, biyoyararlanımı artmış, hemorajik komplikasyonu az görülen, uzun etkili DMAH ile birlikte kullanılmasının ratlarda postoperatif yapışıklıkların yaygınlık ve şiddetini önemli derecede önlediği kanısına vardık. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesiyle ilgili olarak barrier oluşturan materyalleri DMAH ile birlikte kullanarak daha geniş deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Gordji M. Pelvic adhesions and sterility. *Açta Eur Fertil* 1975; 6:279.
- Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gyn Obstet* 1971; 133:497.
- Winston RML. Microsurgical tubocornual anastomosis for reversai sterilization. *Lancet* 1977; 1:284.
- Holtz G. Prévention of postoperative adhesions. *J Reprod Med* 1980; 24:141.
- Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, Link FW, Ahokas RA, Homsey CA, Malinak LR. Adhésion prévention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. 1. *Fertil Steril* 1984; 41:926.
- Linsky GB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, DiZerego GS. Adhésion réduction in the rabbit utérine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32:17.
- Diamond MP, Daniell JF, Feste J, Surrey MW, Mac Laughlin DS, Friedman S, Vaughn WK, Martin DC. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47:864.
- Musich J, Behrman S. Infertility laparoscopy in perspective: review of five hundred cases. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:293.
- Holtz G. Prevention of post-operative adhesions: etiology, prevention and therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23:1213.
- Soules MR, Dennis L, Bosarge A, Moore DE. The prevention of postoperative pelvic adhesions: an animal study comparing barrier methods with dextran 70. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:829.
- Elkins TE, Link FW, Ahokas RA, Abdella TN, Homsey CA, Malinak RL. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat II. *Fertil Steril* 1984; 41:929.
- Oelsner G, Graebe RA, Pan S, Haseltine FB, Barnea ER, Fakh H, DeCherney AH. Chondroitin sulphate: a new intraperitoneal treatment for postoperative adhesion prevention in the rabbit. *J Reprod Med* 1987; 32:812.
- Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, DiZerego GS. Synergistic effects of Interceed (TC 7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55:389.
- Rosenberg RD. Heparin antitrombin and abnormal clotting. *Ann Rev Med* 1978; 29:267.
- Markwardt F, Klocking HP. Heparin induced release of plasminogen activator. *Haemostasis* 1977; 6:370.
- Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation: an experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13:397.
- Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med* 1989; 82:534.
- The European Fraxiparin Study (EFS) Group: Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75:1058.
- Horenberg J, Wuerzner B, Zimmermann R, Schettler G. Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thromb Res* 1986; 44:549.
- Cade JF, Buchanan MR, Boneu B, Ockelford P, Carter CJ, Cerskus AL, Hirsh J. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. *Thromb Res* 1984; 35:613.
- Stassen JM, Juhan-Vague I, Alessi MO. Potentiation by heparin fragments of thrombosis induced with human tissue-type plasminogen activator of human single-chain urokinase-type plasminogen activator. *Thromb Haemostas* 1987; 58:947.