

Progesteron ve GnRh Analoglarının Postoperatif Adezyonları Önlemedeki Etkinliklerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF PROGESTERONE AND GnRh ANALOGUES IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESIONS

Nurettin AKA*, Işık GÖNENC*, Zeynep TUZCULAR VURAL*, Neslihan AKTAŞ*

*Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

Özet

Amaç: Bu çalışma ile preoperatif verilen progesteron ve GnRh analoglarının postoperatif adezyonları önlemedeki etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Laboratuvarı

Yöntem: Her biri 12 wistar sıçanından oluşan üç grup oluşturuldu.

I. grup: İlk operasyondan üç hafta önce 15 mg intramuskular (i.m.) medroxyprogesteron asetat (MPA) verildi.

II. grup: İlk operasyondan yedi gün önce GnRh analogu Leuprolid asetat 0,75 mg intramuskular (i.m.) verildi.

III. grup: Kontrol grubu

Tüm wistar sıçanlara aynı kişi tarafından müdahale yapıldı. Postoperatif üçüncü haftada ikinci bir müdahale ile adezyonlar skorlanarak 0-3 arası değerlendirildi ve uzunlukları ölçüldü.

Bulgular: Preoperatif MPA uygulamasının postoperatif adezyonları azaltmada GnRH (skor: $p<0,01$, uzunluk: $p<0,05$) ve kontrol (skor: $p<0,001$, uzunluk, $p<0,01$) gruplarına göre belirgin olarak etkili olduğu görüldü. GnRh analoglarının etkisi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: MPA'nın preoperatif i.m. verilmesi adezyon formasyonunu belirgin olarak azaltır. GnRh analoglarının adezyonları önlemedeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Medroxyprogesteron asetat, GnRh analogları, Operasyon, Adezyon

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:262-265

Summary

Objective: In this study we aimed to investigate the effects of preoperative administration of progesterone and GnRh analogues in prevention of postoperative adhesions.

Institution: The study was conducted in Haydarpaşa Numune Educational Research Hospital in Istanbul.

Study Design: Wistar rats were randomly divided into groups, each group containing 12 wistar rats:

Group I: Was given 15 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) intramuscularly 3 weeks before the first laparotomy.

Group II: Was given leuprolide acetate 0,75 mg intramuscularly 7 days before the first laparotomy.

Group III: Was the control group.

All the wistar rats were operated by the same surgeon. On the postoperative 3rd week they were explored for adhesions which were scored 0-3.

Results: Preoperative administration of MPA was more effective in preventing postoperative adhesions in comparison to GnRh analogues (grade: $p<0,01$, adhesion length: $p<0,05$) and controls (grade: $p<0,001$, adhesion length: $p<0,01$). The effect of GnRh analogues in comparison to the control group in preventing adhesion was statistically not significant ($p>0,05$).

Conclusion: Preoperative administration of MPA is highly effective in preventing postoperative adhesions in the animal model. The effect of GnRh analogues is not statistically confirmed.

Key Words: Medroxyprogesterone acetate, GnRh analogues, Operation, Adhesions

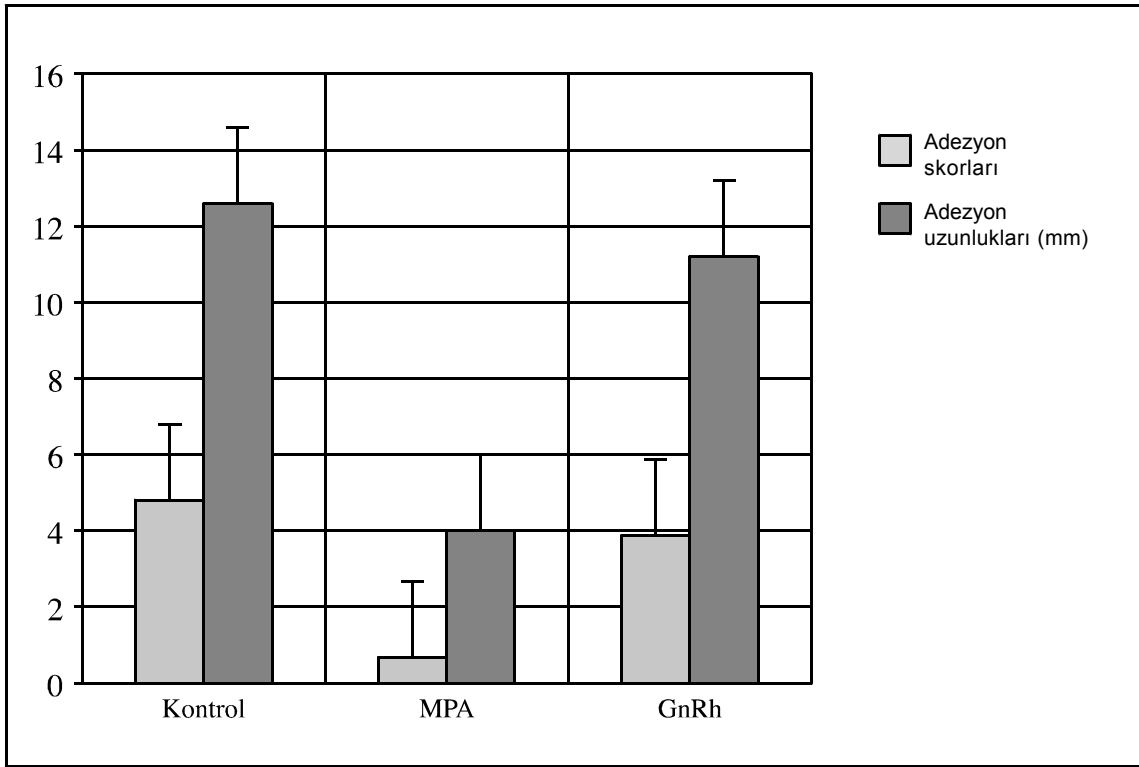
T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:262-265

Pelvik yapışıklıklar infertilite, pelvik ağrı ve barsak obstrüksiyonunun en önemli nedenidir (1,2). İyi bir cerrahi

Geliş Tarihi: 27.07.2000

Yazışma Adresi: Dr.Nurettin AKA
Haydarpaşa Numune Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

teknik, yıkama, iyi hemostaz, dokulara yumuşak yaklaşıma rağmen pelvik cerrahi girişimler yapışıklıklara sık neden olur. Postop adezyonu azaltmak için cerrahi travmayı azaltacak teknikler, immünolojik periton cevabını azaltacak maddeler (3) ve son zamanlarda postop iyileşme sürecinde periton yüzeylerini birbirinden ayrı tutan membranlar (4) kullanılmış, fakat ideal bir yöntem bulun-

Tablo 1. Her üç gruptaki adhezyon skorları ve uzunlukları

mamıştır.

Bu çalışmada wistar sıçan modelinde progesteron ve GnRh analogu ayrı ayrı çalışılarak postop adezyonu önlemedeki etkileri araştırılmıştır.

Materyel ve Metod

Çalışma İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi hayvan laboratuvarında yapıldı.

36 adet dişi, gebe olmayan, üreme dönemindeki ve ağırlıkları 240-250 gr arasında değişen wistar sıçanlar kullanıldı. Rastgele 3 gruba ayrıldı; her grup 12 wistar sıçandan oluştu.

I. grup: Cerrahiden 3 hafta önce 15 mg Medroksiprogesteron asetat (MPA) (58 mg/kg) i.m. verildi.

II. grup: Cerrahiden 7 gün önce GnRh analogu olan Lörpolid Asetat (LA) 0,75 mg (2,9 mg/kg) i.m. verildi.

III. grup: Kontrol grubu

Her bir wistar sıçana ketamin HCl 60 mg/kg i.m. anestezi uygulandı. Batın cildi traşlanıp povidon iyot solüsyonu ile temizlendi. Steril şartlarda orta hatta uygulanan kesi ile laparotomi yapıldı. Cerrahi travma sağ uterin korna 2 cm'lik çizik, sağ ön abdomen peritonunda bistüri ile peteşiyel kanama oluşturacak şekilde yapıldı. Bu lezyonların kuruması için 8-10 dakika beklenildi. Sol uterin korn

pean ile iki ayrı yerden ezildi. Tüm cerrahi müdahaleler aynı kişi tarafından yapıldı.

Cerrahi girişimden 3 hafta sonra ikinci laparotomi de aynı kişi tarafından yapıldı. Adezyonlar tek bir kişi tarafından değerlendirildi. Skorumla:

Grade 0: Adezyon yok

Grade 1: (Hafif derecede adezyon): Zar şeklinde, avasküler ve kolay ayrılıyor.

Grade 2: (Orta derecede adezyon): Kalın, avasküler, barsak veya çevre dokuda bir alana lokalize adezyonlar

Grade 3 : (Ağır derecede adezyon): Kalın, vasküler, etrafındaki dokudan ayrılmayan adezyonlar

şeklinde yapıldı. Ayrıca adezyonların uzunlukları ölçüldü. Her üç grubun skorları ve uzunlukları karşılaştırıldı. Varyans analizi ANOVA testiyle istatistiksel analiz yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Cerrahi müdahale sonrası postop dönem normal seyretti. İlk laparotomi sonrası tüm wistar sıçanlar iyileşti.

Her üç gruptaki adezyon skorları ve uzunlukları Tablo 1'de gösterilmiştir.

MPA verilen grupta, adezyon skoru ve uzunluğu, GnRh ($p<0.01$, $p<0.05$) ve kontrol gruplarına ($p<0.001$, $p<0.01$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az bulundu.

GnRH grubu adezyon skoru ve uzunluğu açısından kontrol grubuna göre az bir farklılık gösterdi. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm gruplarda adezyon skorları ve uzunlukları arasında paralellik gözlemlendi.

En ağır adezyonlar kontrol grubunda, en az adezyon MPA grubunda gözlemlendi.

Tartışma

Progesteronların post-op yapışıklığı azaltan antiinflamatuvar ve immün baskılayıcı özelliği bilinmektedir (5,6).

Adezyonları önlemede progesteronların, serum östrojenlerini düşürerek ikinci bir etkisinin olduğu da düşünülmektedir. MPA ile tedavi edilen endometriyosis vakalarında östrojen ve LH'nin belirgin olarak azaldığı bilinmektedir (7).

Siiteri ve arkadaşları (5) steroidlerin özellikle progesteronların gebelikte immünsupressif etki gösterdiklerini rapor etmişlerdir.

Stiten ve arkadaşları (8) progesteronun doğal immünsupressif ajan olduğunu ve fetüsün immünolojik destruksiyonunu önleyerek gebeliğin korunmasından sorumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Eddy ve arkadaşları (9) çalışmalarında cerrahi müdahale yapılan overlerde eğer korpus luteum içeriyorsa, postop adezyon oluşumunda belirgin bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bu azalmada rol oynayan faktörün korpus luteumdan üretilen progesteronun olduğu açıklanmıştır.

Holz ve arkadaşları (10) çalışmalarında preop 2 gün, postop 3 gün MPA vermişler, periton ile myometriuma karşı oluşan otoantikör titrelerinde azalma saptamışlardır.

GnRh analoglarının hipotalamus-hipofiz-over aksını baskılayarak adezyon formasyonunu önlemede etkili olduğu düşünülmektedir.

Wright ve arkadaşları (11) GnRh analoglarının adezyonları önlemede etkili olduklarını belirtmişlerdir. Grow ve arkadaşları (12) GnRh analoglarıyla tedavi olmuş ve hipoöstrojenik farelerde postop adezyonların daha az olduğunu ifade etmişlerdir.

Sağol ve arkadaşları (13) MPA'nın adezyon önleyici etkisini araştırmışlar ve 15 mg İ.M MPA'nın operasyondan 3 hafta önce ve cerrahi girişimin hemen bitiminde uygulanmasının tek doz MPA ve serum fizyolojikle karşılaştırıldığında adezyonları incelemede daha etkili olduğu ve MPA'a heparin eklenmesinin bu etkiyi arttır-

madığı sonucuna varmışlardır.

Üstün ve arkadaşlarının (14) GnRh analogları, MPA ve ringer laktatın adezyon azaltıcı etkisini incelediği çalışmada ise sırası ile MPA, LA ve ringer laktat (RL) kontrol grubuna göre adezyonları azaltmada istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili bulunmuştur.

Yine Montanino ve ekibinin (15) yaptığı hayvan deneylerinde MPA'nın postoperatif adezyonları önlemede RL ve LA'a üstün olduğu gösterilmiş, bu etkinin hipoöstrojenik bir ortam yaratılarak güçlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Buna karşın Confino ve arkadaşları (16) ise histerektomi uygulanan tavşanlarda progesteron uygulamasının sadece minör adezyonları azaltmada etkili olduğunu, major cerrahi doku travmasını azaltmada etkili olmadığını göstermişlerdir. Blauer (17) ise progesteronun RL ve %32 dekstran 70'e göre etkisiz olduğunu göstermiştir. Progesteronun laparotomi sırasında uygulanması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda MPA verilen grupta, GnRh ve kontrol grubuna oranla çok daha az adezyon gözlenmiştir. Bu bulgular istatistiksel olarak da doğrulanmıştır.

GnRh grubunda ise adezyonlar kontrol grubuna göre daha az bulunmuş fakat bu fark istatistiksel olarak doğrulanmamıştır.

Sonuçta çalışmanın verileri daha önce yapılan MPA ile ilgili çalışmalarla uyumludur ve MPA'nın preop i.m verilmesi GnRh'a göre adezyon formasyonunu önlemede daha etkilidir. GnRH analoglarının adezyonları önlemedeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Komplet hemostaz, sıvı bariyerler ve uygun doku diseksiyonunun cerrahi adezyonları önlemedeki etkisi herkesçe bilinmektedir. MPA'nın hayvan modelindeki başarısının klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lundberg WI, Wall JE, Mathers JE. Laparoscopy in the evaluation of pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1973; 42:872-6.
2. Caspi E, Halperin Y, Bukowski I. The importance of periadnexial adhesions in tubal reconstructive surgery for infertility. *Fertil Steril* 1991; 165:278-82.
3. Luciano AA, Hauser KS, Benda J. Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions. *Am. J Obstet Gynecol* 1983; 146:88-92.
4. Boyers SP, Diamond MP, De Cherney AH. Reduction of postoperative pelvic adhesions in the rabbit with Gore-Tex surgical membrane. *Fertil Steril* 1988; 49:1066-70.
5. Siiteri PK, Febres K, Clemens LE, Chang RJ, Gondas B, Stites D. Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann NY Acad Sci* 1977; 286:384-9.
6. Turcotte JG, Haines RF, Brody GL, Meyer TJ, Schwartz SA. Immunosuppression with metroxyprogesterone acetate. *Transplantation* 1968; 6:248-60.

7. Luciano AA, Turksay RN, Carleo J. Evaluation of medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:323-7.
8. Stites DP, Siiteri PK. Steroids as immunosuppressants in pregnancy. *Immunol Rev* 1983; 75:117-38.
9. Eddy CA, Asch RH, Balmoceda JP. Pelvic adhesions following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertil-Steril* 1980; 33:557-61.
10. Holz G, Neff M, Mathur S, Perry LC. Effect of medroxyprogesterone acetate on peritoneal adhesions formation. *Fertil-Steril* 1983; 40:542-4.
11. Wright JA, Sharp-Timms KL. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models for adhesion formation and endometriosis. *Fertil-Steril* 1995; 63:1094-100.
12. Grow BR, Coddington CC, Hsiu JG, Mikich Y, Hodgen GD. Role of hypoestrogenism or sex steroid antagonism in adhesion formation after myometrial surgery in primates. *Fertil-Steril* 1996; 66(1):140-7.
13. Sağol S, Özşener S, Dinçer O, Yılmaz H, Karadadaş N. The effect of medroxyprogesterone acetate and heparin in the prevention of postsurgical adhesion formation in the rat uterine model. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25(4):287-93.
14. Üstün C, Yanık FF, Koçak I, Canbaz MA, Çaylı R. Effects of Ringer's lactate, medroxyprogesterone acetate, gonadotropin-releasing hormone analogue and its diluent on the prevention of postsurgical adhesion formation in rat models. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46(3):202-5.
15. Montanino OM, Metzger DA, Luciano AA. Use of medroxyprogesterone acetate in the prevention of postoperative adhesions. *Fertil Steril* 1996; 63(3):650-4.
16. Confino E, Friberg J, Vermesh M, Thomas W, Gleicher N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *Int J Fertil* 1988; 33(2):139-42.
17. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1988; 49(1):144-9.