

GEBE RATLARDA SEZARYEN OPERASYONU SONRASI, ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE CLEXANE® “ENOKSAPARİN SODYUM” VE METİLEN MAVİSİ’NİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahmet Emin MUTLU, Abdullah BOZTOSUN, Dinçer SÜMER, Ali YANIK

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Objektif: Sezaryen operasyonu sonrası, adezyon oluşumunun önlenmesinde sıvı bariyerlerden Clexane® (enoksaparin sodyum) ve Metilen Mavisi'nin etkisinin karşılaştırılması. Operasyon sonrasında oluşan adezyonlara bağlı sekonder infertiliteyi azaltmayı amaçladık.

Planlama: Wistar-Albino cinsi, inbreed 24 gebe rata gebeliklerinin 21. gününde sezaryen operasyonu ile çift taraflı uterin insizyon açılarak gebelik sonlandırıldı. Ratlar üç gruba ayrıldı.

Girişim: Birinci gruba standart cerrahi girişimi takiben intraperitoneal serum fizyolojik verilerek batın kapatıldı. İkinci gruba sezaryen işlemi sonrası uterin horn ön yüzündeki defekte metilen mavisi püskürtülürken, üçüncü grupta Clexane® "Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin" (DMAH) püskürtüldü. Üç hafta sonra adezyon skorlarını tespit etmek amacıyla tüm ratlar sakrifiye edildi. Gruplar arasındaki makroskopik ve mikroskopik adezyon skorları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Değerlendirme parametreleri: Metilen mavisi grubu ile kontrol grubu arasında adezyon skorları açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$). DMAH grubundaki adezyon skorlarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması adezyonların DMAH uygulanması ile arttığını düşündürmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre sezaryen operasyonu sonrasında uygulanan sıvı adezyon bariyerlerinin direkt olarak hasarlanmış yüzeye uygulanmasının, adezyonları önlemede kısmen etkisiz görünmekte olup; kanama kontrolünü bozan sıvı bariyerlerin, adezyonları arttırabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: adezyon, düşük molekül ağırlıklı heparin, metilen mavisi, Rat, sezaryen operasyonu, sekonder infertilite.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: 4, Sayfa: 216- 23

COMPARISON OF EFFICIENCY OF CLEXANE® “ENOXAPARIN SODIUM” AND METHYLENE BLUE IN PREVENTION OF ADHESIONS AFTER CESAREAN SECTION IN PREGNANT RATS

SUMMARY

Objective: To compare the effectiveness of fluid barriers, Clexane® "enoxaparin sodium" and methylene blue, in prevention of adhesion formation after cesarean section. We aimed to reduce the secondary infertility caused by adhesions after the operation

Design: Pregnancy was terminated on the day 21 of gestation by cesarean section via bilateral uterine incision in 24 inbred, pregnant Wistar-Albino rats. The rats were divided into three groups.

Interventions: The first group underwent standard surgery, where intra-peritoneal saline was given before abdominal closure. In the second group, methylene blue was sprayed on the defect at the anterior uterine horn after cesarean

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ahmet Emin Mutlu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 58140 Sivas
Tel.: (532) 727 28 82

e-posta: dr.ahmetmutlu@gmail.com

Alındığı tarih: 11.01.2012, revizyon sonrası alınma: 13.08.2012, kabul tarihi: 28.08.2012, online yayım tarihi: 30.08.2012

operation, whereas Clexane® "Low-Molecular-Weight Heparin" (LMWH) was sprayed in the third group. After 3 weeks, all rats were sacrificed in order to determine the adhesion scores. Macroscopic and microscopic adhesion scores were statistically analyzed among groups.

Main outcome measures: No significant difference was detected between methylene blue group and control group in terms of adhesion scores ($p>0.05$). It was found that adhesion scores in the LMWH group was significantly higher than the control group, suggesting that adhesions was increased by the administration of LMWH ($p<0.05$).

Conclusion: According to results of our study, direct application of liquid adhesion barriers to injured surface seems to be partially ineffective in the prevention of adhesions after cesarean section; rather, it was found that these liquid barriers which impairs control of bleeding might cause an increase in adhesion formation.

Key words: adhesion, cesarean section, low molecular weight heparin, methylene blue, rat, secondary fertility.

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: 4, Pages: 216- 23

GİRİŞ

Intraperitoneal adezyon görülme sıklığı abdominal ameliyatlarda %67 ila %93 arasında değişir ve açık jinekolojik pelvis girişimlerinde %97'e varan görülme sıklığı vardır⁽¹⁾. Yapılan çalışmalar intraabdominal adezyonların, yaygın olarak kadınlarda sekonder infertilite ve ektopik gebeliğe neden olduğunu göstermektedir⁽²⁾.

Postoperatif cerrahi adezyonların gelişimini azaltma gereksinimi belirgindir. ABD'lerinde abdominopelvik peritoneal adezyolizis için 440 binden fazla girişim gerçekleştirilmekte ve yıllık 1,2 milyar dolar maliyetin yanı sıra hastalar açısından ciddi sağlık riskleri oluşturmaktadır^(3,4). Bazı avrupa ülkelerinde adezyon ilişkili sorunlar için yapılan harcama mide kanseri tedavisi için harcanandan daha fazladır ve rektal kanserlerle neredeyse başa baştır^(5,6).

Sezaryen operasyonu sonrasında da adezyonlar görülmektedir ve operasyon sayısı arttıkça bu oran artmaktadır. Ancak sezaryen operasyonu jinekolojik operasyonlardan farklılıklar göstermektedir. Gebe uterusun abdominal ve pelvik organları cerrahi sahadan uzaklaştırması, omentum ve over gibi sık adezyon oluşan organlara primer cerrahi uygulanmaması, batına girişin hızlı olması ve dolayısıyla göreceli olarak doku zedelenmesinin bir miktar fazla olması, peritoneal kavitede kan, pıhtı ve amnion sıvısının varlığı, sezaryen operasyonunu adezyon oluşumu açısından diğer cerrahi prosedürlerden ayırmaktadır⁽⁷⁾. Ayrıca sezaryen operasyonu ile mesane, uterus ve batın ön duvarı arasında yapışıklıklar oluşabilmekte ve bu durum tekrar eden sezaryen operasyonlarında komplikasyonlara neden olabilmektedir. Diğer taraftan tekrarlayan sezaryen oranlarındaki artış; plasenta previa, uterus

rüptürü ve batın içi yapışıklıkları artırabilmektedir^(8,9).

Adezyon oluşumunun önlenmesinde temel yaklaşımlar cerrahi tekniğin ayarlanması, yabancı cisim maruziyetinden kaçınma ve adjuvan tedavi uygulamalarından oluşur^(1,10,11). Diğer etkin önlemler dokulara özenli davranılması, dokuların nemli tutulması ve seroza hasarını azaltmak için mikro veya travmatik enstrümanların kullanılmasını kapsar⁽¹²⁾.

Sıvı ajanlar mekanik bariyerlere göre, adezyon oluşumu gösteren veya gösterecek yüzeyleri daha fazla kaplama şeklinde bir teorik avantaja sahiptir. Ancak, bu konudaki deneyim halen kısıtlıdır ve etkinliğinin gösterilmesi için henüz çok fazla çalışma gereklidir⁽¹³⁾.

İnfertil vakalarda fallop tüplerini değerlendirmek için kullanılan metilen mavisi hem soluble guanilat siklaz izoenzimi (sGC) hemde inducible nitrik oksit sentetaz (iNOS) üzerine nonselektif inhibisyon yapar^(14,15). Metilen mavisi'nin (MM) farmakolojik etkileri arasında O₂ radikali üretimi, nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibisyonu, K kanallarının inhibisyonu sayılabilir⁽¹⁶⁾. Bu da adezyon formasyonunda çok önemli olan inflamatuvar süreci ve daha fazla plazma membranının tahrip edilmesini önler⁽¹⁷⁾.

Enoksaparin, düşük molekül ağırlıklı (LMW) heparindir. LMW heparinler fragman olmayan heparin fragmanlarıdır ve kontrollü enzimatik veya kimyasal depolimerasyonu ile üretilirler⁽¹⁸⁾. Deneysel bir çalışmada subkutan ya da intraperitoneal uygulanan heparinin fibrin birikimini azalttığı ve böylece adezyonları önlediği öne sürülmüştür⁽¹⁹⁾. Heparinin bu şekilde kullanımı, kanama ve gecikmiş yara iyileşmesi üzerine etkilerinden yola çıkılarak başlanmıştır⁽²⁰⁾. Düşük doz intraperitoneal heparin (2500/5000 U/l) ile yıkamanın adezyonların azaltılmasında yararlı olmadığı gösteril-

miştir^(21,22).

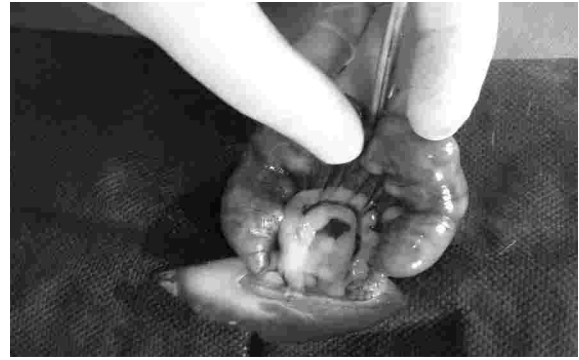
Deneyssel olarak sezaryen modeli uygulanan bu çalışmanın yapılmasındaki amaç, sezaryen operasyonu sırasında oluşan doku travmasına bağlı adezyon oluşumuna giden yolda, sıvı bariyer yöntem kullanılarak adezyon oluşumunun önlenmesi ve buna bağlı oluşan sekonder infertilite durumlarının azaltılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'larından onay alınarak başlanmıştır. Çalışmada Wistar Albino türü (3 aylık, 250-300 gr.), inbreed 30 adet dişi ve 5 adet erkek ratlar kullanıldı. Deney öncesi ve süresince her hayvan ortalama 22°C sıcaklıkta, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlıkta, standart laboratuvar yemi ve suya rahatça ulaşabilecekleri kafeste ve her kafeste 1 adet rat olacak şekilde barındırıldı. Laboratuvara alışma süresinin sonunda, tek kafese 3 adet dişi ve 1 adet erkek rat konulduktan sonra poligami yöntemi ile üremeleri için beklemeye alındı. Ertesi sabah kafeslerdeki dişilerin vajinal smear örnekleri alındı ve mikroskop altında 10'luk büyütmede incelendi. Canlı sperm gözlenen dişiler yarım günlük gebe olarak kayıt edildi ve farklı kafeslere yerleştirildi.

Toplam 30 ratta gebelik elde edildi. Bu ratlar basit randomizasyonla, her bir grupta 10 adet gebe rat olacak şekilde 3 gruba randomize edildi. Gebelik yaşı 21 gün olan ratlara subkütan ketamine (90mg/kg) ve xylazine (3mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulanmasını takiben, steril şartlarda cerrahi girişim yeri traşlandıktan ve temizlendikten sonra abdomen bölgesi povidon iyot ile silindi. Deney sırasında ratların spontan solumaları sağlandı ve vücut sıcaklıkları 37°C da tutmak için masa lambası kullanıldı. Steril delikli yeşil örtüldükten sonra, karın cildine 3 cm boyunda yapılan median insizyondan sonra cilt, kas ve fasya dokusu dekole edilerek standart boyutta defekt hazırlamak amacı ile röntgen filminden hazırlanan 3x3 cm boyutlarındaki şablon cilt altına yerleştirildi. Uzun eksenini vertikal yönde olacak şekilde karın duvarı tam kat kas, fasya ve periton geçilerek batın içerisine girildi. Batın içerisine girildikten sonra, fetusların bulunduğu uterin hornlar sırasıyla batın dışına çıkarıldı ve bütün gruplarda her iki uterin horn orta kısmının antimezenterik ön yüzüne

1 cm'lik insizyon açıldı (Resim 1). Gebelik ürünü olan fetus ve plasenta çıkarıldıktan sonra, sezaryen operasyonuna steril şartlarda devam edildi. Bikornus olan uterusu her bir horn üzerindeki 1 cm'lik insizyon hattı 5/0 vicryl ile primer onarıldıktan sonra uterustaki insizyon hattı üzerine 2 cc serum fizyolojik damlatıldı ve batın katları kapatıldı (Kontrol grubu). Metilen mavisi (Methylene Blue, Sigma, USA) grubunda (MM grubu) insizyon hattı üzerine 2 cc %1'lik steril metilen mavisi püskürtüldü, düşük molekül ağırlıklı heparin grubunda (DMAH grubu) ise insizyon hattı üzerine 100 IU (Axa/kg) enoksaparin sodyum (Clexane®, Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye) püskürtüldü ve batın katları primer kapatıldı. Postoperatif dönemde DMAH grubunda, vajinal kanama sonucu dehidratasyon gelişip ölen 2 rat, MM grubu ile kontrol grubunda operasyon sırasında ölen 2'şer rat değerlendirme dışı bırakıldı.



Resim 1: Uterin horn orta kısmının antimezenterik ön yüzüne açılan insizyon.

Ratlara postoperatif dördüncü saatten itibaren standart laboratuvar yemi ve su verilmeye başlandı. Her grupta ancak 8 gebe rat 3 hafta canlı kalabildi ve bu 24 rat postoperatif 3. gebelik haftasında 100 mg/kg Thiopentalin intrakardiyak enjeksiyonu yöntemi ile sakrifiye edildi. İnsizyon hattına zarar vermemek amacıyla cilt fasya üzerinden dekole edildi ve bilateral subkostal insizyon ile karın ön duvarı, tam kat, açıklığı yukarı bakan U biçiminde açıldı. Karın içi organlar ile uterin horn ön yüzü arasındaki yapışıklıklar tüm denekler için makroskopik olarak Nair'in yapışıklık skorlama sisteminin modifiye şekli ile çift kör olarak skorlandı (Tablo 1).

Tablo I: 'Nair' Modifiye makroskopik adezyon klasifikasyonu.

Grade 0	Adezyon yok Belirgin olmayan adezyon
Grade 1	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında tek bir adezif bant
Grade 2	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında iki adezif bant
Grade 3	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında ikiden fazla adezif bant veya batin duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal anslara yapışıklık Belirgin adezyon
Grade 4	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında kalın ve kompleks adezif bant yada viseranin direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

Makroskopik değerlendirmeyi takiben adezyon gelişen ratlarda, adezyon bant ile birlikte etkilenen organlar da eksize edilirken, adezyon gelişmeyenlerde uterin hornun tüm katlarını içerecek şekilde patolojik örnekleme için eksizyon yapıldı. Sonrasında patolojik piyesler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fikse edildi. Doku kesitleri 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 derecelendirmenin modifiye edilmiş skorlama sistemine tabi tutuldular. İstatistik değerlendirme esnasında her hayvan için toplam skor hesaplandı (Tablo II).

Tablo II: 'Zühlke' Modifiye mikroskopik adezyon klasifikasyonu.

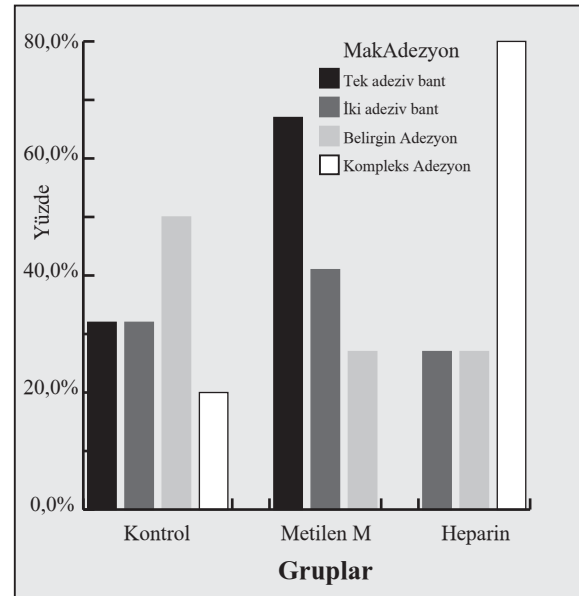
Grade 0	Yapışıklık yok, dokular arası reaksiyon oluşmamış
Grade 1	Zayıf konnektif doku, nadir hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülün fibrilleri
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların az olduğu konnektif doku
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, yoğun hücreler, daha yoğun ve kalın cidarlı damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri, nadir kollajen lifleri
Grade 4	Kalın veya nodüler granülasyon dokusu, yoğun kollojen lif ve düz kas lifleri

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken incelemeler için tanımlayıcı istatistiksel metot olan frekans sayımı ve yüzde kullanılmıştır. Makroskopik ve mikroskopik sonuçlara Kruskal-Wallis, ANOVA ve çoklu karşılaştırma için Post Hoc TUKEY testleri uygulanmıştır.

BULGULAR

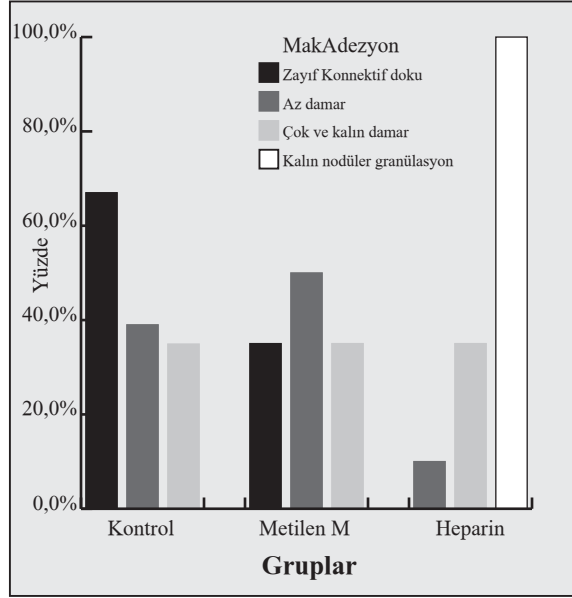
Makroskopik adezyon açısından inceleme sonucunda; Kontrol grubunda; 4 (%50) denek 2 skoru, 2 (%25) denek 3 skoru, 1 (12,5) denek 1 skoru ve 1 (%12,5) denek ise 4 skoru göstermiştir. Bu sonuç, seçilen modelin adezyon oluşmasında etkili ve denenen ilacın pozitif ve negatif yöndeki katkısını göstermek için uygun bir model olduğunu göstermektedir.

Grupların makroskopik adezyon yönünden gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait makroskopik adezyon skorları ikili karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile MM grubu arasında; kontrol grubu ile DMAH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olup, DMAH grubunun makroskopik adezyon skoru yüksek olup, MM grubu ile arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Grupların makroskopik adezyon skorları açısından kendi içlerinde gösterdikleri istatistiksel karşılaştırmalar Grafik 1'de bulunmaktadır.

**Grafik 1:** Makroskopik açıdan adezyon bariyerlerinin gruplara göre dağılım yüzdeleri.

Mikroskopik adezyon skorları açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait mikroskopik adezyon skorları ikili karşılaştırıldığında kontrol grubu ile MM grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olup, DMAH grubunun mikroskopik adezyon skoru yüksek olup, kontrol grubu ile DMAH grubu arasında; MM grubu ile DMAH grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). DMAH grup'ta kullanılan düşük

molekül ağırlıklı heparinin adezyon artırıcı etki yaptığı tespit edilmiştir. Grupların mikroskopik adezyon skorları açısından kendi içlerinde gösterdikleri istatistiksel karşılaştırmalar Grafik 2'de bulunmaktadır.



Grafik 2: Mikroskopik açıdan adezyon bariyerlerinin gruplara göre dağılım yüzdeleri.

TARTIŞMA

Abdominal adezyonlar peritoneal yüzeye gelen hasarlara yanıt olarak oluşan, doku ve organlar arasındaki anormal yapışıklıklardır. İntraabdominal adezyonun en sık nedeni daha önce geçirilmiş abdominal cerrahilerdir⁽²³⁾. Cerrahi sonrası intraabdominal adezyonlar çözilememiş büyük bir sorunu temsil eder⁽²⁴⁾.

Adezyon oluşum riskinin göreceli olarak düşük olduğu hastalar, küçük bir insizyon üzerinden elektif apendektomi uygulananlar veya Pfannenstiel insizyon yolu ile C/S uygulananlardır⁽²⁵⁾. Orta hat vertikal insizyon ile yapılan önceki laparotomiler, karın ön duvarındaki adezyonların sıklığını anlamlı şekilde artırır⁽²⁶⁾.

Jinekolojik ve obstetrik olaylar intraperitoneal adezyonların en büyük kaynağıdır. Jinekologlar intestinal obstrüksiyon bulunan tüm kadınların %20'sinden fazlasını tedavi ederler⁽²⁷⁾. Sezaryen sonrası adezyon insidansı %43 (%16 ince ve %27 kalın adezyon) olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Bir başka çalışmada ise ilk sezaryen sonrası %46, 2. sezaryen sonrası %75 ve 3. sezaryen sonrası %83 oranında pelvik adezyonlar gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Adezyonun önlenmesi için kurgulanan stratejilerde bu patofizyolojik sürecin değişik basamakları hedef alınır. Bu amaçla antiinflamatuvar ajanlar, antioksidanlar, antikoagülanlar, fibrinolitikler ve biyoemilir fiziksel bariyerler kullanılmıştır⁽³⁰⁻³⁴⁾.

Metilen mavisinin, %1'lik konsantrasyonunun adezyon oluşumunu engellemede etkili olduğu gösterilmiştir. Kalaycı ve ark.'larının yaptığı çalışmada MM'sinin peritonit modelinde peritoneal adezyonları önlediği, ancak yara iyileşmesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir⁽³⁵⁾. Bununla birlikte, daha yüksek (%5-7) ve düşük (%0,1-0,5) konsantrasyonlarının etkisiz olduğu belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda da MM grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; makroskopik ve mikroskopik adezyon skorları bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Teorik olarak, seroza yüzeyleri arasındaki teması 3 günden daha uzun süre (iki iyileşme süreci arasındaki yarışmanın başladığı süre) ile önleyen inert fiziksel materyaller adezyon oluşumunda yararlı olma potansiyeline sahiptir. Fiziksel ajanlar adezyonların önlenmesi için, peritoneal iyileşmenin kritik safhalarında hasarlı yüzeylerin karşı karşıya gelmelerini engellemek amacı ile kullanılırlar. Rat modellerinde bu sürenin yaklaşık 7 gün sürdüğü gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda denekler 21. günde sakrifiye edilmesine rağmen özellikle MM grubunda adezyonlar önlenememiştir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin bariyerinin, postoperatif yapışıklığın sıklığı, genişliği ve şiddeti

Tablo III: Mikroskopik ve makroskopik adezyon skorları açısından grupların istatistiksel karşılaştırmaları.

		N	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Sonuç
MikAdezyon	Kontrol	8	2,12	0,83	2,00	KW=8,61 P=0,013*
	MetilenBlue	8	2,25	0,70	2,00	
	Heparin	8	3,37	0,74	3,50	
MakAdezyon	Kontrol	8	2,37	0,91	2,00	KW=6,17 P=0,046*
	MetilenBlue	8	1,87	0,64	2,00	
	Heparin	8	3,12	0,99	3,50	

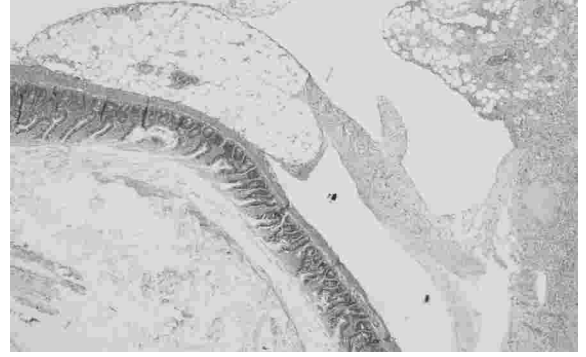
*p<0,05 önemli

üzerinde önemli azaltmalar yaptığı ve etkili olduğu gösterilmiştir. Reid ve ark. over yapışıklıklarına bağlı adezyolizis uygulanan yada over kisti nedeniyle kistektomi uygulanan 40 kadın hastayı inceledikleri prospektif klinik çalışmalarında; bir taraftaki overi TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose ile kapladıktan ve diğer taraftaki overi TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose ile kapladıktan sonra o tarafa heparin solüsyonu sıkılmışlar. Yaptıkları second look laparoskopide TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose + heparin uygulanan tarafta 40 hastanın 21'inde (% 52,5) adezyon tespit etmişler. Sadece TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose kullanılan tarafta 40 hastanın 26' sında (% 65) adezyon tespit etmişler ve TC 7 -Oxidized Regenerated Cellulose kullanımına heparin eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir⁽³⁶⁾.

Çalışmamızda makroskopik adezyon skorlaması açısından incelendiğinde; kontrol grubu ile MM grubu arasında anlamlı fark bulunamamasına rağmen, MM grubu ile DMAH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu farklılığın sebebinin postoperatif dönemde DMAH grubunda bulunan ratlarda, kesi yerlerindeki kanamanın kontrol altına alınmamasından kaynaklandığı düşünüldü. Yine mikroskopik adezyon skorları istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubu ile DMAH grubu; MM grubu ile DMAH grubu arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). DMAH uygulanan gruptaki ratların hepsinin karın bölgesindeki sütüre edilen insizyon hattından ve vajinasından sızıntı şeklinde kanama olduğu izlendi (Resim 2). Bu kanama ve hematoma bağlı, mikroskopik ve makroskopik adezyonların kompleks bir yapı oluşturduğu tespit edildi (Resim 3).



Resim 2: DMAH grubunda ratlarda oluşan vajinal kanama.



Resim 3: DMAH grubunda histopatolojik görünüm: Grade 4 Kalın veya nodüler granülasyon dokusu ve komşu organ ile adezyon (HEx40).

Uygulanan karın cerrahileri sonrası adezyon oluşumunu engellemek için günümüze kadar çok sayıda adezyon önleyici materyal araştırılmış ve araştırılmaya da devam edilmektedir. Çalışmamızda, sezaryen operasyonları sonrasında cerrahi uygulanan bölgeye veya ek cerrahi yapılan alana, sıvı bariyerler verilerek adezyonların önlenmesi amaçlandı. Günümüzde aileler birden fazla çocuk sahibi olmak istemektedir. İlk doğum şekli sezaryen olarak gerçekleşen annelerde, bir sonraki sezaryen operasyonunun tehlikeli ve komplike olabileceği korkusu ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle sezaryen sayısı arttıkça uterus ile mesane arasındaki anatomik ilişki bozulmakta ve mesane travması gibi önemli komplikasyonlarla karşılaşabilmekteyiz. Çalışmamız tamamlandığında, sezaryen operasyonunda adezyonları önlemek için kullanılan DMAH'nin, intraoperatif ve postoperatif kanamalara neden olabileceği sonucuna vardık. Hatta hem uterus üzerindeki insizyondaki, hemde batın insizyonundaki bu kanamaların ve kanamalar ile oluşan pıhtıların, adezyonları artırabileceği tespit edildi.

Düşük molekül ağırlıklı heparini, direkt olarak hasarlanmış yüzeye uygulamanın adezyonları önlemede etkisinin olmadığı gözlenmiş olup, günümüzde güvenli, kolay uygulanabilir bir materyal bulmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu tespit edildi. Sonuç olarak DMAH uygulaması özellikle doz aşımında kritik bir öneme sahiptir ve bu durum tedaviyi zorlaştırmaktadır. Yüksek riskli işlemlerde biyoemilir mekanik bariyerlerin kullanımı daha ön planda yer almalıdır.

Teşekkür

Bu çalışmada, verilerin istatistiksel değerlendirmesini yapan Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yard. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. 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(4): 260- 73.
2. Hershlag A, Diamond MP, DeCherney AH. Adhesiolysis. *Clin Obstet Gynecol.* 1991 Jun; 34(2): 395- 402.
3. Peritoneal adhesiolysis; in: National Inpatient Profile 1993. Baltimore, HCIA, 1994, vol 427, pp 653- 5.
4. Ray NF, Larsen JW Jr, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 Mar; 176(3): 271- 6.
5. Tingstedt B, Johansson J, Nehez L, Andersson R. Late abdominal complaints after appendectomy-readmissions during long-term follow-up. *Dig Surg.* 2004; 21(1): 23- 7.
6. Kössi J, Salminen P, Rantala A, Laato M. Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. *Br J Surg.* 2003 Nov; 90(11): 1441- 4.
7. Akgün N. ve ark. Sezaryen Operasyonu Sonrası Adezyon İnsidansı ve Klinik Önemi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009; 19(4): 216.
8. İğde Artran F. Sezaryen sonrası normal vaginal doğum. *STED* 2004; 13: 137- 40.
9. Çetinkaya ŞE, Söylemez F. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Gynecol Obst* 2008; 1: 27- 32.
10. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res.* 2006 May; 132(1): 3- 12.
11. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Dig Surg.* 1998; 15(2): 153- 7.
12. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl.* 1997; (577): 32- 9.
13. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg.* 2011 Jan; 201(1): 111- 21.
14. Lomniczi A, Cebral E, Canteros G, McCann SM, Rettori V. Methylene blue inhibits the increase of inducible nitric oxide synthase activity induced by stress and lipopolysaccharide in the medial basal hypothalamus of rats. *Neuroimmunomodulation.* 2000; 8(3): 122- 7.
15. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD 3rd. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemia/reperfusion injury. *Biochem Pharmacol.* 1991 Jul 15; 42(3): 499- 506.
16. Stockand JD, Sansom SC. Activation by methylene blue of large Ca(2+)-activated K+ channels. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Dec 4; 1285(2): 123- 6.
17. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Avraham R, Galili Y, Klausner J, Rabau M. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: a dose response study. *Eur J Surg.* 2000 Jul; 166(7): 568- 71.
18. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4; 337(10): 688- 98.
19. Hau T, Simmons RL. Heparin in the treatment of experimental peritonitis. *Ann Surg.* 1978 Mar; 187(3): 294- 8.
20. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996 Jan; 41(1): 35- 41.
21. Gutmann JN, Diamond MP: Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention; in Azziz R, Murphy AA (eds): *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy.* New York, Springer, 1992, pp 55- 64.
22. Gutmann JN, Penzias AS, Diamond MP: Adhesions in reproductive surgery; in Wallach EE, Zaccur HA (eds): *Reproductive Medicine and Surgery.* St. Louis, Mosby, 1995, pp 681- 93.
23. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg.* 2008 Jun; 6(3): 253- 60.
24. Diamond MP, El-Hammady E, Wang R, Kruger M, Saed G. Regulation of expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Apr; 190(4): 926- 34.
25. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl.* 1997; (577): 5- 9.
26. Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997 May; 4(3): 353- 6.
27. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol.* 1993 Aug; 82(2): 213- 5.
28. Salim R, Kadan Y, Nachum Z, Edelstein S, Shalev E. Abdominal scar characteristics as a predictor of intra-abdominal adhesions at repeat cesarean delivery. *Fertil Steril.* 2008 Dec; 90(6): 2324- 7.
29. Morales KJ, Gordon MC, Bates GW Jr. Postcesarean delivery adhesions associated with delayed delivery of infant. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 May; 196(5): 461. e1- 6.
30. Jackson EK. Intraperitoneal administration of adenosine inhibits formation of abdominal adhesions. *Dis Colon Rectum.* 2004 Aug; 47(8): 1390- 6.

31. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir 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 Aug; 16(8): 1732- 5.
32. Su SH, Nguyen KT, Satasiya P, Greilich PE, Tang L, Eberhart RC. Curcumin impregnation improves the mechanical properties and reduces the inflammatory response associated with poly(L-lactic acid) fiber. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2005; 16(3): 353- 70.
33. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimbos JB. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Hum Reprod.* 2000 Jun; 15(6): 1358- 63.
34. Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan; 48(1): 153- 7.
35. Kalaycı MU, Eroğlu HE, Kubilay D, Soylu A, Sancak B, Uğurluoğlu C, Erçin U, Koca YS. The effects of methylene blue on adhesion formation in a rat model of experimental peritonitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011 May; 17(3): 205- 9.
36. Reid RL, Hahn PM, Spence JE, Tulandi T, Yuzpe AA, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertil Steril.* 1997 Jan; 67(1): 23- 9.