

**POSTOPERATİF ABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
STANDART HEPARİN, DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN
VE DEFİBROTİDE'İN KARŞILAŞTIRILMASI***THE EFFECTS OF HEPARIN, LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN
AND DEFIBROTIDE IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE
ABDOMINAL ADHESIONS*

Dr. Gürkan YETKİN Dr. Akın KAYA Dr. Mehmet MİHMANLI Dr. Adnan İŞGÖR Dr. Yüksel ARIKAN

ÖZET: Bu çalışmada antitrombotik ve fibrinolitik özellikleri olan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotide'in postoperatif adezyonlar üzerine etkileri araştırıldı. Herbiri 7 denekten oluşan 6 çalışma ve bir kontrol grubundaki deneklere, adezyon oluşturmak için çekum serozasına 1 cm. insizyon yapıldı ve parietal peritondan 1x1 cm'lik alan çıkarılarak oluşan defektler tek tek konulan 4/0 ipek sütürlerle onarıldı. Her 3 ajan intraperitoneal tek doz ve subkütan 7 gün süreyle uygulandı. Sekizinci gün yapılan relaparotomilerde adezyonlar makromorfolojik olarak değerlendirildi. Cilt altı olarak, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotide uygulanan gruplarda brid oluşumu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az bulundu. ($p < 0.01$). İntraperitoneal olarak tek doz uygulanan gruplarda ise, kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmadı. ($p > 0.05$).
Anahtar Kelimeler: Abdominal adezyon, heparin, defibrotide

SUMMARY: In this study, we investigated the effects of antitrombotic and fibrinolytic agents- heparine, low molecular weight heparine and defibrotide on postoperative adhesions. In order to cause adhesion we made incision of 1 cm on ceacum serosa and excised a region of 1x1 cm peritoneum and repaired the defects with 4/0 separated silk sutures. All 3 agents were given single intraperitoneal dose and 7 days subcutaneously form. Adhesions are assessed macromorphologically after relaparatomies made on the 8 day. Brides occurred significantly less in groups that are given heparin, LMWH and defibrotide subcutaneously compared to the control group. ($p < 0.01$). ÜÜ groups that these agents were given intraperitoneally, there was no significant difference compared to the control group. ($p > 0.05$).

Key Words : Abdominal adhesions, heparine, defibrotide.

Karın içi yapışıklıklar; başta intestinal obstrüksiyon olmak üzere, atipik karın ağrıları, intestinal disfonksiyon ve infertilite gibi birçok klinik duruma sebep olmaktadır (1,2,3). Bu yüzden önlenme ve sebeplerine yönelik deneysel ve klinik çalışmalar sürdürülmektedir (4,5,6,7,8).

Antitrombotik ve fibrinolitik etkileri nedeniyle fibrin ve takiben adezyon oluşumunu engelleyeceği düşünülerek heparin kullanımı 1940'lı yıllardan itibaren ilgi çekmiştir ancak yan etkileri yüzünden bazı araştırmacılar tarafından

çekinceyle karşılanmıştır. Bu açıdan daha avantajlı olmaları nedeniyle derin ven trombozu profilaksisi için cerrahi kliniklerinde sık kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoxoparin ve yeni bir antitrombotik ve profibrinolitik ajan olan defibrotide'in postoperatif adezyonlar üzerine etkileri deneysel model üzerinde araştırıldı.

MATERYAL - METOT

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıbbi araştırma ve Uygulama Merkezinde (DETAM) gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 180-220 gr. arasında değişen 49 adet Wistar Albino tipi sıçan kullanıldı. 7 şer denekten oluşan 7 grup oluşturuldu. 2 cm'lik orta hat insizyonu ile karına girildi. Karın içi organlarda patoloji saptanmaması üzerine çekum duvarına bisturi ile 1 cm'lik serozal

Şişli Etfal Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fak. Gen.Cer.ABD
Yazışma Adresi: Dr. Gürkan YETKİN
Şişli Etfal Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği, Şişli - İSTANBUL
* Bu çalışma 2.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresinde,
İstanbul 30 Eylül- 4 Ekim 1997 tarihinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Tablo I: Gruplara uygulanan işlemler

Grup (n:7)t	Heparin	Enoxoparin	Defibrotide	Serum fizyolojik
1	-	-	-	4cc. Bİ
2	100İÜ/kg ,B.İ	-	-	-
3	-	100İÜ/kg, Bİ	-	-
4	-	-	40mg/kg, Bİ	-
5	100İÜ/kg/gün, DA	-	-	-
6	-	100İÜ/kg/gün, DA	-	-
7	-	-	40mg/kg/gün, DA	-

Bİ: Batın içi. DA: Deri altı.

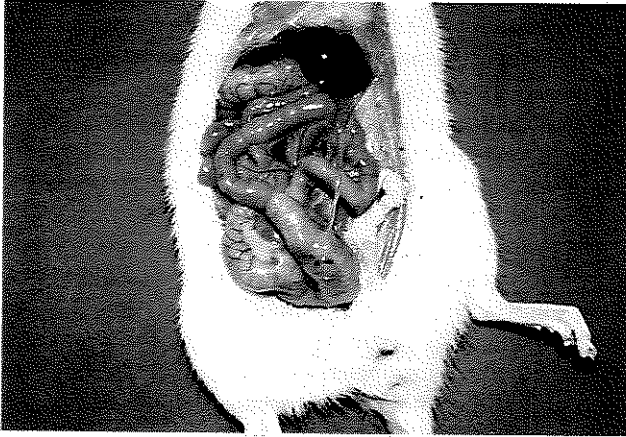
laserasyon yapıldı ve karın ön duvarı sağ alt kısmında 1x 1 cm'lik bir alanda parietal periton keskin diseksiyon ile çıkarıldı. Her iki serozal yaralanma 2 şer adet 4/0 atravmatik ipek ile separe sütürlerle onarıldı.

Kontrol grubunda karın içine 4 cc serum fizyolojik konuldu. Karın içi heparin grubunda 100 İÜ /kg heparin, karın içi Enoxoparin grubunda 100 İÜ/kg enoxoparin, karın içi Defibrotide grubunda ise 40 mg/kg defibrotide periton boşluğuna konuldu. Cilt altı heparin grubunda cilt altına 7 gün süreyle 100 İÜ/kg/gün heparin, cilt altı enoxoparin

grubunda 100 İÜ /kg/gün enoxoparin ve cilt altı defibrotide grubunda ise 40 mg/kg/gün defibrotide uygulandı (Tablo 1).

8.gün tüm denekler sakrifiye edilerek relaparotomi yapıldı. Çekum ve karın sağ alt kadrındaki yapışıklıklar makroskopik olarak değerlendirildi.(Resim 1-4) Yapışık-

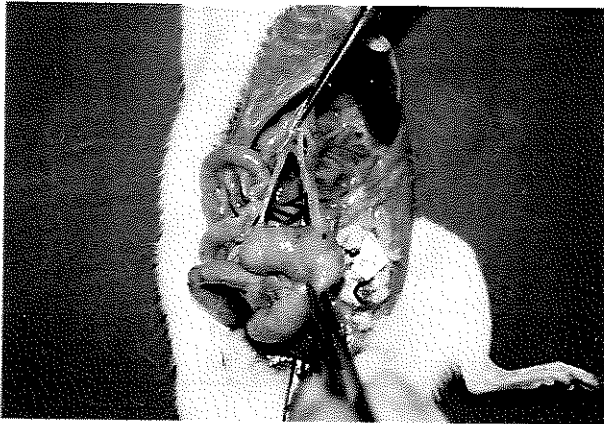
Resim I: Evre 1 adezyon



Resim II: Evre 2 adezyon



Resim III: Evre 3 adezyon



Resim IV: Evre 4 adezyon



lıklar aşağıdaki kriterlere göre evrelendirildi (Tablo2).

Makromorfolojik evreleme sonrası her grup için toplam skorlar elde edildi ve gruplar non parametrik Kruskal Wallis ve Sheffe's testi uygulanarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tablo II: Yapışıklıkların evrelendirilmesi

Evre	Değerlendirme
0	Yapışıklık yok
1	Çok ince ve parçalı yapışıklık
2	Kolay ayrılabilen orta yoğunlukta yapışıklık
3	Kolay ayrılabilen yoğun yapışıklık
4	Kolay ayrılamayan yoğun ve geniş yapışıklık

BULGULAR

Deneklerin opere edilmesiyle sakrifiye edilmeleri arasında geçen 8 günlük sürede hiçbir denek kaybedilmedi. Deri altı heparin uygulanan grupta 2 sıçanın karın insizyonlarının iyileşmesinde minimal gecikme gözlemlendi. Hiçbir denegın relaparatomisinde karın içinde serbest kan veya kanama ile ilgili problemle karşılaşmadı.

Makroskopik incelemedeki skorlamanın sonucunda, kontrol grubundaki üç denekte 7 puanlık, iki denekte 4 puanlık, birer denekte 3 ve 2 puanlık yapışıklık saptandı İntraperitoneal defibrotide grubunda üç denekte 1 puanlık, iki denekte 4 puanlık ve iki denekte 3 puanlık yapışıklık görüldü. İntraperitoneal heparin grubunda ise iki denekte hiç yapışıklık oluşmazken iki denekte 3, üç denekte ise 4 puanlık yapışıklık oluştu. İntraperitoneal Enoxoparine grubunda üç denekte birer puan, birer denekte ise 3 ve 2 puan , iki denekte ise 5 er puanlık yapışıklık görüldü. Cilt altı defibrotide grubunda bir denekte yapışıklık oluşmazken iki denekte bir puanlık, iki denekte 2 puanlık , 2 denekte 3 puanlık yapışıklık görüldü. Deri altı heparin grubunda bir denekte yapışıklık oluşmazken ,üç denekte 1 puanlık, iki denekte 2 puanlık, bir denekte 5 puanlık yapışıklık oluştu. Deri altı enoxoparin grubunda ise 2 denekte hiç yapışıklık

oluşmazken , 1 denekte 1 puanlık, 2 denekte 2 puanlık, 2 denekte ise 3 puanlık yapışıklık saptandı (Tablo 3).

İstatistiksel analizde heparin, enoxoparine ve defibrotide cilt altı uygulandığı deneklerin sonuçlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. ($p < 0.01$). Karın içi heparin, enoxoparin ve defibrotide uygulanan deneklerdeki toplam skorlar kontrol grubu toplam skorundan düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0.05$)

TARTIŞMA

Karın ameliyatlarından sonra oluşan organ yapışıklıkları, tüm çabalara rağmen günümüzde halen sorun olmaya devam etmektedir. Perry intestinal obstrüksiyon tanısı konan 1252 hastanın % 31 inde sebebin adezyonlar olduğunu bildirmiştir.(1) . Bir başka çalışmada Mucha 289 vakalık serisinde adezyon oranını % 49 olarak vermiştir.(2). Batın içi adezyon saptanan olguların % 90 'ının geçmişinde karın ameliyatları vardır ve apendektomi, jinekolojik operasyonlar ve kolorektal cerrahi en sık görülen ameliyat tipleridir.(3,9)

Karın içi postoperatif yapışıklıkların etyolojisinde en önemli faktör iskemidir. İskemik hale gelen peritonun fibrini lizise uğratabilecek olan plazminojen aktivitesi hem iskemik alanda, hemde normal peritonda azalır. Bu yüzden serozal ve peritoneal defektler ancak gerginlik ve iskemi oluşmuyorsa kapatılmalıdır aksi takdirde adezyon oluşması için predispozan alan yaratılmış olur. (6,10)

Batın içi yapışıklıkların önlenmesi amacıyla sıvı parafin gibi kayıcı maddeler veya silikon derivelere gibi mekanik separasyon üzerine araştırmalar yapılmış ancak istenilen sonuç alınamamıştır. (7,8)

Streptokinaz ve ürokinaz fibrin eksüdunun giderilmesi yoluyla etki gösteren , genel kabul görmeyen, haklarında farklı sonuçlar bildirilen fibrinolitik ajanlardır. (9,11). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü son yıllarda popülerize olan, intraperitoneal kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilen ajandır. Ancak pahalı olması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir.(12,13,14)

Heparin grubu ilaçlar fibrin oluşumunu engelleyerek

Tablo III: Gruplardaki yapışıklık puanlarının karşılaştırılması

Yapışıklık puanları	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
7	3	-	-	-	-	-	-
5	-	-	2	-	1	-	-
4	2	3	-	2	-	-	-
3	1	2	1	3	-	2	2
2	1	-	1	-	2	2	2
1	-	-	3	3	3	1	2
0	-	2	-	-	1	2	1

Bİ: Batın içi DA: Deri altı

Tablo IV: Tüm grupların yapışıklık açısından karşılaştırılması

Grup (n:7)	P
Grup 1(Kontrol)	0
Grup 2(Bİ, Heparin)	> 0.05
Grup 3(Bİ, Enoxoparine)	> 0.05
Grup 4(Bİ, Defibrotide)	> 0.05
Grup 5 (DA, Heparine)	< 0.01
Grup 6 (DA, Enoxoparine)	< 0.01
Grup 7 (DA, Defibrotide)	< 0.01

antikoagülan etki gösterirler. Biz heparini bir grupta tek doz batın içi ,bir başka grupta ise deri altı olarak 7 gün süreyle kullandık. Tek doz karın içi heparin grubunda kontrol grubuna göre adezyon oluşumunda azalma olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0.05$). Sistemik kullanımda ise istatistiki olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi. ($p < 0.01$). Batın içi grupta herhangi bir komplikasyonla karşılaşmazken, sistemik heparin uygulanan grupta iki denekte yara iyileşmesinde gecikme saptandı. Her iki grupta da kanama ile ilgili komplikasyon ve mortalite saptanmadı. Bulgularımız literatür ile karşılaştırıldığında batın içi tek doz kullanımda Hatham ve ark. (13) kadar olumlu sonuçlar tespit etmedik. Deri altı kullanımda ise aynı araştırmacılar heparini tek doz olarak kullanmış ve anlamlı sonuç elde etmemişlerdi. Biz ise 20 İÜ /denek dozunda 7 gün süreyle cilt altı heparin uyguladığımız grupta kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar elde ettik. Bu sonuçlar deneysel peritonit konusunda çalışmalar yapan Hau ve arkadaşları'nın çalışmalarıyla da uyumludur. (16,17,18,19).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) , heparinin depolimerizasyonu yoluyla elde edilen heparin formlarıdır. Antitrombotik etkileri yüksek olmasına rağmen kanamaya heparinden çok daha az sebep olmaları nedeniyle günümüzde tromboz profilaksi ve tedavisi için yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Türkçapar ve ark . düşük molekül ağırlıklı heparini tek doz karın içi olarak ve 7 gün süreyle deri altı olarak kullanmışlar,etkilerini tek doz batın içi heparin ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır (20) LMWH ve heparinin karın içi kullanımda adezyon oluşumunu anlamlı derecede azalttığını, deri altı uygulamada LMWH in kontrol grubuna göre anlamlı derecede fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın çalışmamızda cilt altı grupta anlamlı fark tespit etmemize rağmen batın içi grupta anlamlı fark saptamadık.

Defibrotide antitrombotik ve profibrinolitik bir ajandır. Etkisini antitrombotik aktivitesinin yanısıra doku plazminojen aktivatör inhibitör salınımını azaltarak gösterir . Ayrıca plasmin inhibitörü alfa 2-antiplasminin plazma düzeylerini de progresif olarak azaltır (21). Çalışmamızda defibrotide'in tek doz karın içi uygulandığı

grupta anlamlı fark saptanmazken, deri altı 7 gün uygulanan grupta adezyon oluşumunda anlamlı derecede azalma tespit edildi. Literatür taramamızda defibrotide'in adezyon oluşumu profilaksisinde kullanımı ile ilgili çalışma saptanmadı.

Sonuç olarak postoperatif adezyonların önlenmesinde cilt altı 7 gün süreyle heparin,düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotide kullanımının etkili oldukları saptandı, düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotide'in kanamaya yol açmamaları, yara iyileşmesini olumsuz etkilememeleri ve labaratuvar takibi gerektirmemeleri nedeniyle heparin yerine tercih edilebileceği düşüncesine varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Perry JE,Smith AG,Yonehiro EG : *Intestinal obstruction caused by adhesion. Ann.Surg.* 142: 810-816,1955
- 2- Mucha PJ : *Small intestinal obstruction. Surg. Clin. North Am.* 67:597-620,1987
- 3- Patri JP,Rosemurgy A : *Reoperation for small intestinal obstruction. Surg. Clin. North Am* 71:131-146, 1991.
- 4- Güloğlu R,Mihmanlı M,Arıcı C,Yol S ve ark: *Safra taşlarının karın içi yapışıklık gelişimine katkısı var mıdır? Ulusal Cerrahi Dergisi.* 13:173-177,1997.
- 5- Yılmazlar T,Kaya E,Gürpınar E,Emiroğlu H:*Efficacy of tenoxicam intraabdominal adhesion prevention in a rat model. J Int Med Res.* 24:352-357,1996.
- 6- Vipond MN, Whavel SA, Thompson JN: *Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdomina adhesions .Lancet* 335: 1120-1122,1990
- 7- Connolly JE ,Smith JW : *The prevention and treatment of intestinal adhesions. Öüt. Abst. Surg.* 110:417-431,1960
- 8- Harold Ellis : *The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions . Surg. Gyn Obs* 133: 497-511, 1971
- 9- Gervin AS, Puckett CL: *Serosal hipofibrinolysi. Am. J. Surg.* 125:80-88, 1973
- 10- Whavel SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM: *Plasminogen activator inhibitor 2 reduce peritoneal fibrinolytic activity in inflamation . Br. J. Surg.* 80 : 107-108, 1993
- 11- James DC ,Ellis H ,Hugh TB : *The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. J Pathol Bact.* 90 :279-287, 1965
- 12- Kevin J , Randall C , Buttram C : *Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. Fertil Steril.* 51: 509-512 .1989
- 13- Evans MD, Kevin M, Guyton D: *Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions . Am J Surg.*165:229-232. 1993.
- 14- Montz FJ ,Fowler M, Wolf J :*The ability of recombinant tissue plasminogen activator to inhibit post radical pelvic surgery adhesions in the dog model. Am J Obstet Gyn.*165 : 1539-1542. 1991

- 15- Hatham A, Joseph AM, Otubo M : Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation. An experimental evaluation in rats . *Int J Fertil* 32 (4) :332-335 .1987
- 16- Hau T, Payne WD ,Simmons RL : Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gyn Obs* . 148 : 415-418 . 1979
- 17- Chalkiadakis G, Kostakis A, Karayannacos PE : The effect of heparin upon fibrinopurulent peritonitis in rats . *Surg Gyn Obs* . 157 : 257-260 ,1983
- 18- Leary JP, Malik SF : The effect of minidose of heparine on peritonitis in rats. *Surg Gyn Obs* . 148 : 571-575, 1979.
- 19- Davidson RK, Cardenas A, Busutil RW : The effects of heparine and low molecular weight dextran on survival after fibrinopurulent peritonitis . *Surg Gyn Obs* . 153:327-331 . 1981
- 20- Türkçapar AG, Özarslan C, Erdem E : The effectiveness of low molecular weight on adhesion formation in experimental rat model . *Int Surg* . 80: 92-94 .1995
- 21- Ulutin ON, Ulutin BŞ: The pharmacology and clinical pharmacology of defibrotide. A new profibrinolytic, antitrombotic and antiplatelet substance . *Adv Exp Med Biol* . 281 (1) : 429-438.1990.