

ADEZYON OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE İNTRAPERİTONAL FLAVONOİD (DAFLON 500 mg) TEDAVİSİNİN ROLÜ

Dr. Erkan ALATAŞ *
Dr. Ayşe KAFKASLI **

Amaç : Postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde flavonoid kullanımının etkisinin araştırılması

Materyal ve Metod : Wistar-Albino cinsi 42 ratta cerrahi müdahale ile tek taraflı uterin horn ve pariyetal periton defekti oluşturuldu. Sıçanlar rastgele üç gruba ayrıldı. Birinci gruba standart cerrahi girişimi takiben intraperitoneal flavonoid (Daflon-İP; 5 mg/ml aktif maddeden 5 ml) uygulanırken diğer iki gruba serum fizyolojik uygulandı. Bu iki gruptan birine 14 gün süreyle oral flavonoid (Daflon-O; 50mg/kg, günde iki kez) tedavisi verildi. Son grup ise kontrol grubunu oluşturdu. İki hafta sonra adezyon skorlarını tesbit etmek amacıyla tüm ratlar relaparotomiye alındı. İstatistik değerlendirmede Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U test kullanıldı.

Sonuçlar : Daflon-İP grubunda ortalama adezyon skoru ve adezyon direnci kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (Sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.005$). Oral flavonoid tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubu arasında adezyon skorları arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p > 0.05$).

Tartışma : Çalışma sonuçlarımıza göre cerrahi sonunda uygulanan intraperitoneal flavonoid tedavisi adezyon oluşumunu azaltmakta etkili bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler : Adezyon, daflon 500, uterus

Prevention of adhesion formation with intraperitoneal administration of purified micronized flavonoid (daflon 500 mg)

* Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, DENİZLİ
** İnönü Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MALATYA

Objective : To investigate the effect of Daflon 500 mg in the prevention of postoperative adhesions.

Design : Forty-two rats underwent unilateral surgical injury to the uterine horn and the parietal peritoneum. The rats were randomly assigned to receive no treatment (control), oral-Daflon 500 mg (Daflon-O), or intraperitoneal-Daflon 500 mg (Daflon-IP). To evaluate the effectiveness of flavonoid solution, 5 mL was injected intraperitoneally to the third group before abdominal closure. Saline solution was instilled intraperitoneally to the other groups at the end of laparotomy. The drug was given orally in suspension to the rats of Daflon-O group. Fourteen days after surgery, a second laparotomy was performed and the adhesion score was determined. The data were analysed by Mann Whitney U test.

Results : The tenacity of adhesions and the mean adhesion score of the Daflon-IP group were significantly lower than the control group ($p < 0.005$ and $p < 0.01$, respectively). However, there was no significant difference in adhesion scores between control and Daflon-O groups ($p > 0.05$).

Conclusion : This study suggests that solution of flavonoid (Daflon 500 mg) administered intraperitoneally reduced adhesion development in this rat model.

Key words : Adhesions, daflon 500 mg, uterus

Yazışma Adresi :
Dr.Erkan ALATAŞ
PK : 282 DENİZLİ
Tel : 0-(258)-2422121
Fax : 0-(258)-2637651

Alataş ve ark

Adezyon oluşumu abdominal cerrahinin en önemli komplikasyonlarından biridir. Pelvik bölgede karşımıza çıkan adezyonların en sık sebepleri cerrahi uygulamalar, enfeksiyon ve endometriozisdir¹. Primer cerrahiye takiben çeşitli zamanlarda uygulanan ikinci bakış laparoskopilerinde adezyon görülme insidansı % 55-100 bildirilmiştir^{1,2}. Adezyon oluşumu sonucunda gelişen infertilite, kronik pelvik ağrı, ve ince barsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar nedeniyle adezyon oluşumunun önlenmesine yönelik ilgi giderek artmaktadır^{3,4,5}.

Adezyon oluşumunda en etkili faktörler doku travması, iskemisi, yabancı cisim ve enfeksiyon gelişimidir⁶. Adezyon oluşumunun engellenmesi veya azaltılması amacıyla anti-inflamatuar, fibrinolitik, antikoagulan etkili ilaçlar ve fizik bariyer oluşturucu maddeler gibi çok çeşitli yöntemler denenmiştir^{1,7,8}. Doku hasarı sonucunda ortaya çıkan inflamasyon adezyon oluşumuna giden süreci başlatmaktadır. Travma sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar cevabı baskılamak için çeşitli anti-inflamatuar ajanlar önerilmiştir⁹⁻¹².

Daflon 500 (S 5682) venöz patolojilerde anti-inflamatuar etkisi nedeniyle yaygın kullanımı olan saflaştırılmış mikronize flavanoiddir. İki ayrı bioflavonoidden (% 90 diosmin, %10 heperidin) oluşan Daflon 500' ün anti-inflamatuar etkisini ortaya koyma amacıyla çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır^{13,14}. Daflon 500'ün prostaglandin, vazoaaktif amin ve kompleman sistemlerini etkilediği gibi lökosit - endotel etkileşimini azaltarak vasküler geçirgenlikte değişikliğe neden olduğu bilinmektedir¹³⁻¹⁶.

Standart bir deneysel adezyon modeli kullanılan bu çalışmanın yapılmasındaki amaç , doku travması sonucunda adezyon oluşumuna giden yolda ilk basamak olan inflamasyon oluşumunun Daflon 500 kullanımı ile azaltılması ve bunun sonucunda adezyon oluşumunun önlenmesidir. 1960-1998 yıllarını kapsayan Med-line incelememize göre bu çalışma adezyon araştırmalarında anti-inflamatuar ilaç olarak Daflon 500 kullanılan ilk çalışmadır .

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 200-300 gram ağırlığında 42 adet erişkin Wistar Norvegicus cinsi sıçanlar

kullanıldı. Tüm hayvanlar operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı. Postoperatif üçüncü saatten itibaren normal diyet ve su ile beslendi.

Operasyon öncesi anestezi xylazine (10 mg/kg) ve ketamine (40 mg/kg) karışımının intramuskuler uygulaması ile sağlandı. Cerrahi uygulanacak bölge traşlandıktan sonra povidon iyod solusyonu ile bölge temizliği sağlandı. Pudra bulaşmasını engellemek amacıyla operasyon eldivenleri salin solusyonu ile yıkandıktan sonra median 6 cm.lik standart kesi ile batına girildi. Tüm sıçanlarda orta hatta yakın ön abdominal yüzeyde 1 cm² lik periton çıkartılarak periton defekti oluşturuldu. Defektin oluşturulduğu taraftaki uterin hornda 1 cm uzunluğunda standart kesi uygulandı. Defektlerden aktif kanama olmaması için 3 dakika süreyle defektler üzerine tampon yapılarak etkin hemostaz sağlandı. Defektlerin yakınlaştırılması amacıyla 6.0 Prolene (Ethicon) sütür haricinde hiç bir hayvanda batın içinde ilave sütür materyali kullanılmadı.

Operasyon sonrası sıçanlar rastgele üç gruba ayrıldı: 14 hayvana üretici firmadan elde edilen saf aktif maddenin (S 5682) suda çözünmüş solusyonundan (5 mg/ml aktif madde) 5 ml periton içerisine bırakıldı. Diğer sıçanlara ise batın içine eş miktarda serum fizyolojik uygulandı. Tüm sıçanlarda batın iki kat halinde 2/0 vicryl (ethicon) ile kapatıldı. Serum fizyolojik uygulanan hayvanların rastgele ayrılan 14 tanesine gavaj yoluyla iki hafta boyunca günde iki kez olmak üzere 50 mg/kg Daflon 500 verildi. Kontrol grubunu oluşturan diğer 14 ratta ise postoperatif dönemde herhangi bir uygulama yapılmadı. Yara yeri enfeksiyonu gelişen üç sıçan ile deney sırasında ölen iki sıçan değerlendirme dışı bırakıldı. Kontrol grubunda bir sıçanda yara yeri enfeksiyonu gelişirken diğer bir sıçan deneyin ilk günlerinde öldü. Diğer komplikasyonlar oral Daflon grubunda ortaya çıktı.

Her üç grup 14 gün sonra yüksek doz eter anestezisi ile öldürüldü ve relaparotomiye alınarak adezyon oluşumu ve oluşan adezyonun nitelikleri açısından değerlendirilmeye tabi tutuldu. Adezyon skoru, oluşturulan defektin adezyon oluşumuna katılan yüzdesi, derecesi ve şiddeti açısından değerlendirildi. Ayrıca istatistik değerlendirme esnasında her hayvan için toplam

Adezyon oluşumunun önlenmesinde intraperitoneal flavonoid (daflon 500 mg) tedavisinin rolü

skor hesaplandı. Oluşan adezyonlar çalışma gruplarını bilmeyen bir gözlemci tarafından geliştirilmiş Linsky skalasına göre değerlendirildi¹⁷. Bu skalaya göre maksimum toplam skor 9 olmaktadır.

Adezyon skorları aşağıdaki şekilde derecelendirildi. Katılım yüzdesi; 0 = Adezyon yok; 1= Adezyon defektin % 1-25'ini, 2 = % 25-75'ini, 3 = % 76-100'ünü kapsamaktadır. Şiddeti adezyonun damarlanma ve kalınlığına göre değerlendirildi; 0 = Adezyon yok, 1= Filmi ve damar içermeyen adezyon, 2 = Orta derecede kalınlıkta, ince damarlı adezyon, 3 = Yoğun, kalın ve belirgin damarlanmış adezyon. Adezyonun derecesi ise dayanıklılığına göre klinik olarak aşağıdaki şekilde değerlendirildi; 0 = Adezyon yok, 1 = Adezyon hafif traksiyonla ayrılabilir, 2= Orta derecede traksiyonla ayrılabilir, 3 = Keskin diseksiyon veya şiddetli traksiyonla ayrılabilir. İstatistiki değerlendirmede Kruskal-Wallis Varyans analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Kontrol grubunda periton defekti ile insize edilen uterin horn arasında şiddetli adezyonlar oluştuğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ortalama toplam adezyon skoru 6.58 ± 0.58 olarak hesaplandı. Bu sonuç seçilen modelin adezyon oluşmasında etkili ve denenen ilacın pozitif ve negatif yöndeki katkısını göstermek için son derece uygun bir model olduğunu göstermektedir.

İntraperitoneal Daflon 500 kullanılan sıçanlarda oluşan adezyon bantları daha zayıf ve adezyolizis açısından daha dirençsiz olmaktadır ($p < 0.005$). Ortalama toplam adezyon skorları karşılaştırıldığında intraperitoneal Daflon 500 kullanımının, serum fizyolojik kullanılan kontrol grubuna göre adezyon gelişimini belirgin şekilde önlediği anlaşılmaktadır ($p < 0.01$). Katılım yüzdeleri ve vaskülarite açısından gruplar arasında önemli farklılık izlenmedi (Tablo 1).

Oral yolla sistemik Daflon 500 uygulanan sıçanlarda tek tek tüm adezyon skorları ve toplam ortalama adezyon skoru kontrol grubuna göre daha az bulunmasına rağmen istatistiki anlamlılık tesbit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Rat periton defekti modelinde flavonoid kullanımının adezyon oluşumuna etkisi

GRUP (n)	ADEZYON SKORU			
	% Katılım	Vaskülarite	Direnç	Toplam
DAFLON (p) (14)	1.57 ± 0.25	1.36 ± 0.20	$1.07 \pm 0.16^*$	$4.0 \pm 0.51^{**}$
DAFLON (oral) (11)	1.55 ± 0.37	1.46 ± 0.37	1.46 ± 0.31	4.46 ± 1.0
KONTROL(12)	2.33 ± 0.22	2.08 ± 0.29	1.83 ± 0.27	6.58 ± 0.58

* $p < 0.005$ (Kontrol grubuna göre)
** $p < 0.01$ (Kontrol grubuna göre)
(Değerler : Ortalama \pm SEM, Mann- Whitney U Test)

TARTIŞMA

Cerrahi uygulamalar sırasında oluşan periton hasarı nedeniyle gelişen adezyonlar postoperatif morbidite ve mortaliteyi artırıcı rol oynamaktadırlar. İnfertilite, barsak obstrüksiyonu ve kronik pelvik ağrı gibi komplikasyonlara yol açması nedeniyle postoperatif adezyon oluşumu tüm cerrahların ilgi odağı olmaktadır. Adezyon oluşumundan kaçınmak amacıyla önerilen periton hasarını en aza indirme, inflamasyon yanıtının azaltılması, koagülasyon inhibisyonu, fibrinolizin desteklenmesi ve adezyon gelişmesi muhtemel yüzeylerin birbirinden uzaklaştırılması gibi önlemlere rağmen postoperatif adezyon gelişimi hala hasta ve cerrah için önemli bir problem oluşturmaktadır^{1,18}.

Adezyon gelişimini engelleyici stratejileri gerçekleştirebilmek için adezyon gelişim mekanizmalarının tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Adezyon oluşumu temelde organizmanın bir inflamasyon yanıtıdır. Oluşturulan periton hasarı sonucunda prostaglandinler gibi aktive edici faktörler, kemotaktik ajanlar, permeabilite faktörleri ve doku tromboplastini içeren inflamasyon cevabı adezyon gelişimine yol açmaktadır. Bu inflamasyon yanıtı nedeniyle travma bölgesinde fibrinden zengin seröz sıvı birikimi olmaktadır. İnfamasyonun peritoneal plazminojen aktifleyici aktivitesini azaltıcı etkisi nedeniyle fibroblast çoğalması, kollajen çökmesi ve lokal neoanjiogenez sonucunda kalıcı fibröz adezyonlar gelişmektedir^{1,5,19}.

Bu çalışmada periton yan duvar-uterin horn defekti modelinin seçilmesinin nedeni bu modelin genellikle adezyon modellerinde tercih edilmesi ve adezyon geliştirici etkisinin % 78-96 olarak bildirilmesidir^{6,20}. Çalışmamızda tedavi edilmeyen grupda ortalama toplam adezyon skorunun 6.58 olması , seçilen deneysel modelin adezyon oluşturmada uygun ve yeterli bir model

Alataş ve ark

olduğunu göstermektedir.

Venöz yetmezliklerde sıklıkla kullanılan Daflon 500 anti-inflamatuar etkisini çok farklı mekanizmalarla gerçekleştirmektedir. Bu mekanizmalardan biri, inflamasyon esnasında damar geçirgenliğinde artışa neden olan bradikinin, histamin, lökotrien (LTB₄) gibi maddelerin etkisini azaltarak mikrodolaşımdan makromoleküllerin kaçışını engelleme şeklindedir¹³. Klasik anti-inflamatuar ilaçlar gibi araşidonik asit mekanizmasını etkileyerek prostaglandin salınımını azaltan Daflon 500'ün, iskemi-reperfüzyon modeli uygulanan hayvan çalışmalarında kompleman ve trombosit aktivasyonunu inhibe edici özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir^{15,16}. Lökosit aktivasyonu, yani lökositlerin endotel duvarına yapışarak damar dışına kaçışı inflamasyon esnasında oluşan doku hasarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Daflon 500 kullanımında sabit lökosit sayısının azaldığı ve endotel ile iletişime giren lökosit sayısında inflamasyona sekonder gözlenen artışın engellendiği belirtilmiştir^{14,16}. Ayrıca Daflon 500 kullanımında nötrofillerden salınan serbest radikal oluşumunun azaldığı bildirilmiştir²¹.

Anti-inflamatuar etkisini çeşitli mekanizmalarla gösteren Daflon 500'ün adezyon engelleyici etkisini incelediğimiz deneysel modelde ilacın intraperitoneal kullanımının adezyon oluşumunu belirgin derecede engellediği görüldü. Adezyon oluşumunun önlenmesinde kortikosteroidler başta olmak üzere ibuprofen, tolmetin, oxyphenbutazone gibi çeşitli anti-inflamatuar maddeler kullanılmıştır. Ancak anti-inflamatuar ilaçların adezyon oluşumunu önlemede başarılı olduğunu bildiren çalışmalar kadar aksini belirten çalışmalarda vardır^{1,11,22}.

Çalışma bulgularımızda intraperitoneal Daflon 500 kullanımının adezyon oluşumunu belirgin şekilde önlemesine rağmen, ilacın oral kullanımının adezyon oluşumunu azaltıcı yönde belirgin bir etkisi saptanmadı. Bu durumun kanımızca iki muhtemel sebebi olabilir. Birincisi, sistemik uygulanan ilaçların genellikle devaskularize ve hipoksik olan cerrahi bölgelere ulaşamamasıdır. İkinci olasılık ise, cerrahi travma sonucu gelişen inflamasyon yanıtının üç saat gibi kısa sürede oluşması ve bu sürenin sistemik yolla uygulanan bir ilacın travma bölgesinde

etkin konsantrasyona ulaşması için gereken süreden çok daha az olmasıdır. Bu nedenlerden dolayı cerrahi işlemden önce başlanan ve uzun süreli uygulanacak oral Daflon 500 tedavisinin adezyon oluşumunu engelleyici etkisinin çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçtan daha güçlü olması muhtemeldir.

Çalışma bulgularımıza göre intraperitoneal Daflon 500 kullanımı adezyon oluşumunu azaltmakta çok etkili bir yöntemdir. İlacın cerrahi sonrası oral yolla sistemik kullanımının adezyon oluşumunu engellemede yararlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Ancak cerrahi uygulama öncesi başlanan ve uzun süreli devam ettirilecek oral Daflon 500 tedavisinin adezyon oluşumunu engelleyici etkisinin araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gutmann J, Penzias AS, Diamond MP. Adhesions in reproductive surgery. In: Wallach EE, Zacur HA, ed(s). Reproductive Medicine and Surgery. St.Louis, Missouri: Mosby 1995; 681-93.
2. Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. Fertil Steril 1991; 55: 700-4.
3. Stout AL, Steege JF, Dodson WC, Hughes CL. Relationship of laparoscopic findings to self-report of pelvic pain. Am J Obstet Gynecol 1991; 145: 73-9.
4. Trimbo-Kemper TCM, Trimbo JB, van Hall EV. Adhesion formation after tubal surgery: results of the eight-day laparoscopy in 188 patients. Fertil Steril 1985; 43: 396-400.
5. Becker JM, Dayton TM, Fazio VW, Beck DE, et al.Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomised, double-blind multicenter study. J Am Coll Surg 1996; 183: 297-306.
6. Şahin Y, Sağlam 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: 70-3.
7. Alataş E, Günel Ö. Ratlarda oluşturulan periton defekti modelinde gelişen adezyonların hyaluronat-karboksimetilsellüloz içerikli membran kullanımı ile azaltılması. Türk Fertilite dergisi 1999; 7 (basımda).
8. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. Br J Surg 1993; 80: 107-9.
9. LeGrand EK, Rodgers KE, Girgis W, Struck K, et al. Efficacy of tolmetin sodium for adhesion prevention in rabbit and rat models. J Surg Res 1994; 56: 67-71.
10. Alataş E. Postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesinde octreotide kullanımının rolü. Jinekoloji ve Obstetrik dergisi 1999; 12:244-6.
11. Bateman BG, Nunley WC, Kitchin JD. Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. Fertil Steril 1982; 38: 107-8.
12. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. Fertil Steril 1994; 61: 219-35.
13. Bouskela E, Donyo KA, Verbeuren TJ. Effects of Daflon 500 mg on increased microvascular permeability in normal hamsters. Int J Microcirc Clin Exp 1995; 15: 22-6.
14. Friesenecker B, Tsai AG, Allegra C, Intaglietta M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. Int J Microcirc Clin Exp 1994; 14: 50-5.
15. Jean T. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. Angiology 1994; 45: 554-9.
16. Friesenecker B, Tsai AG, Intaglietta M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500. Int J Microcirc Clin Exp 1995; 15: 17-21.
17. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, et al. Adhesion reduction in a rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. J Reprod Med 1987; 32: 17-20.
18. Rodgers K, Cohn D, Hotovely A, Pines E, et al. Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. Fertil Steril 1998; 69: 403-8.

Adezyon oluşumunun önlenmesinde intraperitoneal flavonoid (daflon 500 mg) tedavisinin rolü

19. Bakkum EA, vanBlitterswijk CA, Dalmeijer RAJ, Trimbos JB. A semiquantitative rat model for intraperitoneal post-operative adhesion formation. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 99-105.
20. Rice VM, Shanti A, Moghissi KS, Leach RE. A comparative evaluation of poloxamer 407 and oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7) to reduce postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. *Fertil Steril* 1993; 59: 901-6.
21. Cypriani B, Limasset B, Carrie ML, LeDoucen C, et al. Antioxidant activity of micronised diosmin on oxygen species from stimulated neutrophils. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1531-5.
22. Holtz G. Failure of a nonsteroid anti-inflammatory agent (ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril* 1982; 37: 582-3.