

<https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1755628>

ORİJİNAL MAKALE

Yeni çapraz bağlı hiyaluronan jelin derin infiltratif endometriozis cerrahisi yapılan hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi: bir randomize kontrollü pilot çalışma

Murat Ekin, Cihan Kaya, Şakir Volkan Erdoğan, Ece Bahçeci, Sema Baghaki ve Levent Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Biz bu prospektif plasebo kontrollü randomize çalışmada derin infiltratif endometriozis (DİE) nedeniyle laparoskopik cerrahi girişim yapılan hastalarda yeni çapraz bağlı hiyaluronan jelin (NCH jel) yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Standart laparoskopik işlemler sonrasında periton boşluğuna müdahale grubuna 40 ml NCH jel, kontrol grubunda ise 40 ml steril salin solüsyonu damlatıldı. Hastalar postoperatif üçüncü ve altıncı aylarda çağrılarak kendilerinden Görsel Analog Ölçek (VAS), Endometriozis Sağlık Profili (EHP-5) ve Mental ve Fiziksel Sağlık Kısa Form (SF-12) anketlerini doldurmaları istendi. NCH jel grubunda üçüncü ve altıncı ay dismenore, diskezi, dispareni VAS puanlarında anlamlı azalma saptandı. Postoperatif altıncı ay ortalama EHP-5 puanı NCH jel grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($1,16 \pm 1,51$; $p=0,02$). Ayrıca, NCH jel grubunda SF-12 mental ve SF-12 fiziksel alt grup puanları daha yüksekti.

Klinik Araştırma kayıt no: NCT04023383

Etki Beyanı

- **Bu konu hakkında önceden bilinenler nelerdir?** Laparoskopik endometriozis cerrahisi sonrasında katı veya sıvı fiziksel bariyer uygulamasının adezyonların azaltılması açısından umut vaat eden bir strateji olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte adezyon bariyerlerinin etkilerine dair karşılaştırmalı çalışmalar hala eksiktir.
- **Bu çalışmanın bulguları ne katkı sağlıyor?** NCH jel grubunda VAS ve EHP-5 puanlarında anlamlı azalma, SF-12 fiziksel-mental puanlarında ise anlamlı artış gösterdik.
- **Bu bulguların klinik uygulama ve/veya gelecekteki araştırmalar için çıktıları nelerdir?** Standart cerrahi prosedüre ek olarak NHC jel kullanılması postoperatif VAS puanlarını artırır ve yaşam kalitesi puanlarında iyileşme sağlar.

Anahtar sözcükler

Endometriozis; hiyaluronik asit; yaşam kalitesi; doku adezyonları; adezyon bariyerleri

Yazışma Adresi: Sema Baghaki, e-posta: semabaghaki@hotmail.com, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Endometriozis, uterus boşluğu dışında endometriyal bez ve stroma varlığı olarak tanımlanır. Endometriozis %7-10'luk prevalansıyla üreme çağındaki kadınların en sık hastalıklarından biridir (Laufer ve diğ. 1997; Eskenazi ve Warner 1997). Lezyonlar tipik olarak periton boşluğu, overler ve tüplerde görülmekle birlikte rektum, rektosigmoid kolon, mesane, üreter ve uterus ligamentleri ve vajen gibi diğer pelvik yapılarda da bulunabilir (Jansen ve Russell 1986; Vercellini ve diğ. 2014). Endometriozisli hastalarda dismenore, disparoni ve kronik pelvis ağrısı nedeniyle yaşam kalitesi düşüktür ve enflamasyon ve adezyon oluşumuna bağlı olarak da infertilite görülebilmektedir.

İlaç tedavisine yanıt vermeyen ve akut karın ağrısı gelişen ya da habis adneksiyal kitle şüphesi olan hastalarda cerrahi girişim gerekir (Singh ve Suen 2017). Bu amaçlı yapılan cerrahi teknikler endometriyum odağının basit laparoskopik eksizyonundan derin infiltratif endometriozis (DİE) tedavisine yönelik yaygın adezyolizis, üreterolizis, parsiyel mesane, üreter ve kalın barsak rezeksiyonunu içeren kompleks girişimlere kadar değişebilmektedir (Arcoverde ve diğ. 2019).

Cerrahi sonrası önemli sorunlardan biri, endometriozise bağlı ağrı ile ilişkili yeni başlangıçlı pelvik adezyonlardan kaynaklanan semptomlara ilişkin yüksek nüks oranlarıdır (Al-Jabri ve Tulandi 2011). İmmünohistokimyasal analizler de pelvik ağrısı olan hastalardan alınan adezyonlarda sinir liflerinin bulunduğunu doğrulamıştır (Hammoud ve diğ. 2004). Katı veya sıvı fiziksel bariyerlerin uygulanmasının postoperatif adezyonları azaltmak ve periton hasarlarını birbirinden ayırmak için umut vaat eden bir strateji olduğu düşünülmektedir (Ahmad ve diğ. 2008). İdeal bir bariyer emilebilir, güvenli, laparotomi veya laparoskopik yaklaşımlarla uygulanabilen ve abdominopelvik kavitedeki hem yeni başlangıçlı hem de tekrar oluşmuş adezyonları azaltmada geniş bir etkililiğe sahip olmalıdır (Chen ve Abatangelo 1999).

Bağ dokularında ve ekstraselüler matrikste bulunan bir glikozaminoglikan olan hiyaluronanın doku onarımındaki biyolojik işlevleri sayesinde postoperatif adezyonları azalttığı düşünülmüştür. Ancak yapısının sıvı karakterde olması hızlıca parçalanmasına neden olur ve bir adezyon bariyeri olmaya yetecek kadar uzun bir süre tesir edemez (Chen ve Abatangelo 1999; Wiseman ve diğ. 2000). Bu nedenle, doğal hiyaluronandan daha yüksek viskoziteye sahip yeni bir çapraz bağlı hiyaluronan (NCH) jel geliştirilmiştir. In vivo ortamda kademeli olarak 1-2 hafta içinde emilir, bu da doku onarımı ve adezyon oluşumu için gerekli zaman aralığını oluşturur. Endometriozisin kadınların yaşam kalitesi üzerindeki ciddi etkileri bilinmekle birlikte, laparoskopik DİE cerrahisi yapılmış olan hastalarda adezyon bariyerlerinin etkilerini karşılaştıran veriler sınırlıdır.

Söz konusu nedenle, biz bu çalışmada NCH jelin DİE nedeniyle laparoskopik cerrahi girişim yapılan hastaların kısa dönem yaşam kaliteleri üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere pilot bir randomize kontrollü çalışma yürütmeyi amaçladık.

Materyal ve metotlar

Üçüncü basamak bir sağlık merkezi olan İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesinde Ocak 2017 ve Ocak 2019 arasında prospektif, 1:1 randomize plasebo kontrollü bir çalışma yürütüldü. Çalışma protokolü hastanemizin yerel etik kurulu tarafından onaylandı (onay no: 2017/04/35).

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri herhangi bir medikal tedaviye yanıt vermeyen persistan ağrıya sahip ve DİE şüphesiyle laparoskopik cerrahi yapılan 18-45 yaş arası kadınlardı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise şunlardı: akut veya şiddetli enfeksiyon varlığı, otoimmün hastalık, planlanan cerrahi girişimden önceki en az üç ay boyunca sistemik anti-enflamatuvar veya hormon tedavisi kullanımı, klinik kanser bulgusuna sahip olma. Bunun dışında hiyaluronan veya türevlerine karşı bilinen veya şüpheli aşırı duyarlılığa sahip

hastalar, antikoagülan ilaç kullananlar, fibrin yapıştırıcı veya diğer anti-adezyon ajanları kullananlar, ultrason veya MRG ile gösterilen kolon tutulumuna sahip hastalar ve postoperatif hormon tedavisi almak isteyen hastalar da çalışma dışında bırakıldı.

Endometriozis polikliniğine başvuran 124 hastaya ilgili dahil edilme/dışlanma kriterleri hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılıp katılmayacakları soruldu. Kolon tutulumu olmayan DİE tedavisi nedeniyle laparoskopik cerrahi girişim yapılması planlanan hastalar çalışmaya kaydedildi. Yazılı bilgilendirilmiş onam alınan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm cerrahi girişimler minimal invaziv DİE cerrahisi deneyimine sahip cerrahi ekip tarafından gerçekleştirdi. Hastalar cerrahi sonrası üçüncü ve altıncı aylarda kontrol muayenesine çağrıldı.

Hastaların çalışmadan herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle çıkmalarına izin verildi; araştırmacıların da güvenilirlik sorunları, dahil edilme/dışlanma kriterlerinin ihlali veya gebelik durumunda çalışmayı sonlandırabilmelerine karar verildi. Çalışma periyodu boyunca hiçbir hasta takipten çıkmadı ve çalışma planlanan sayıda hasta ile tamamlandı.

Cerrahi prosedür

Hastalar bir bilgisayar programı aracılığıyla NCH jel veya kontrol gruplarından birine 1:1 şekilde randomize edildi. Tüm endometriyotik odağın çıkarılmasını içeren standardize bir laparoskopik yaklaşım benimsendi. Hemostaz sağlandıktan sonra girişim grubunda periton boşluğuna 40 ml NCH jel (HyaRegen, BioRegen Biomedical, Changzhou, Çin) uygulandı. Buna karşılık kontrol grubunda ise 40 cc steril salin solüsyonu uygulandı. Çalışmanın doğası gereği cerrahlar tedavi tipi açısından kör değildi ancak anket formlarını değerlendirenler ve hastalar uygulanan tedavi açısından körlendi.

Preoperatif ve postoperatif ağrı ve yaşam kalitesi değerlendirmesi

Hastaların Görsel Analog Ölçek (VAS), Endometriozis Sağlık Profili (EHP-5) ve Mental ve Fiziksel Sağlık için Kısa Form (SF-12) puanları cerrahi girişiminden bir gün önce bir araştırma asistanı tarafından kaydedildi.

Geçerliliği gösterilmiş Likert tipi bir VAS puanı formu kullanıldı. Puanlar ağrı yokluğunu gösteren 0 puandan, deneyimlenmiş en şiddetli ağrıyı gösteren 10 puana kadar derecelendi. Daha sonra üçüncü ve altıncı aydaki kontrol muayenelerinde VAS ve yaşam kalitesi soruları soruldu. Fiziksel işlev, vücut ağrısı, genel sağlık, canlılık, sosyal işlev ve fiziksel ve mental sağlık problemleri nedeniyle rol kısıtlılığını değerlendiren SF-12 yaşam kalitesi anketi kullanıldı. Bu puanlar fiziksel ve mental puanları elde etmek için analiz edildi.

Endometriozise bağlı yaşam kalitesini belirlemek için geçerliliği gösterilmiş EHP-5 anket formu kullanıldı (Selcuk ve diğ. 2015). İki bölümden oluşan EHP-5'in ilk bölümü ağrı, kontrol ve güçsüzlük, duygusal iyilik hali, sosyal destek ve öz-görünüm parametrelerini ölçerken ikinci bölümü cinsel yaşam, iş, çocuklarla ilişki, sağlık profesyoneli, tedavi ve infertilite ile ilgili hisleri değerlendirmektedir.

İstatistiksel analiz

Çalışma verileri SPSS programı (IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak analiz edildi. Klinik değişkenlerin dağılımı tek örneklemlili Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli ve ordinal değişkenler ise ortalama, standart sapma, medyan ve aralık değerleri ile ifade edildi. Çalışma grupları parametrik değişkenler açısından student t-test, parametrik olmayan değişkenler açısından ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Birincil sonlanım noktası olarak VAS puanlarını elde etmek için her bir çalışma grubunda iki yönlü Z testi ile ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) post-hoc örneklem büyüklüğü hesaplandı. İncelenen değerlerin analizinde p-değerlerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun başlangıç özellikleri.

	Kontrol grubu	NCH [†] jel grubu	p-değeri	%95 Güven Aralığı (GA)
Yaş (yıl)	36,43 ± 8	34,36 ± 7,58	0,23	0,23-0,25
Gravida	1,33 ± 1,1	0,86 ± 0,97	0,1	0,1-0,11
Parite	1,16 ± 0,9	0,76 ± 0,85	0,09	0,09-0,11
VKİ (kg/m ²)	26,27 ± 3,94	24,39 ± 3,4	0,06	0,060-0,069
Adneksiyal kitle boyutu (mm)	61 ± 20,56	66 ± 22,06	0,28	0,26-0,30
Tutulum				
Tek taraflı	14 (46,7%)	8 (26,7%)	0,09	0,17-0,18
İki taraflı	16 (53,3%)	22 (73,3%)		
İntra/postoperatif komplikasyon, n (%)	2 (6,7%)	0	0,49	0,48-0,51
Nüks sayısı	2	4	0,67	0,66-0,68
Operasyon tipi				
Kistektomi	16	22	0,11	0,17-0,18
Ooforektomi	14	8		
Preoperatif Hb g/dl	12,46 ± 1,59	12,16 ± 1,17	0,38	0,38-0,4
Preoperatif Hct %	38,06 ± 3,96	37,86 ± 2,94	0,8	0,79-0,81
Postoperatif Hb g/dl	10,46 ± 1,53	10,43 ± 1,47	0,99	0,99-1
Postoperatif Hct %	33,03 ± 4,27	33,13 ± 3,96	0,97	0,97-0,98
Hb düşüşü	2 ± 1,28	1,73 ± 0,98	0,31	0,316-0,334
Hct % düşüşü	5,03 ± 3,63	4,73 ± 2,81	0,82	0,819-0,834
Cerrahi girişim süresi (dk.)	135,83 ± 56,32	166,5 ± 58,28	0,06	0,059-0,069
Hastanede yatış süresi (gün)	2,83 ± 0,91	2,83 ± 0,64	0,66	0,64-0,66

[†]NCH: Yeni çapraz bağlı hiyaluronan.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun preoperatif ve postoperatif VAS* puanları.

	Kontrol grubu	NCH [†] jel grubu	p-değeri	%95 Güven Aralığı (GA)
Preoperatif VAS dismenore	8,06 ± 0,9	8,13 ± 1,63	0,71	0,71-0,73
3. ay VAS dismenore	3,1 ± 2,39	1,26 ± 1,99	0,001	0-0,002
6. ay VAS dismenore	2,46 ± 1,75	1 ± 1,33	0,001	0-0,001
VAS dismenorede azalma	5,6 ± 1,92	7,13 ± 2,17	0,007	0,005-0,008
Preoperatif VAS diskezi	2,9 ± 2,1	2,43 ± 2,29	0,33	0,333-0,352
3. ay VAS diskezi	2,2 ± 1,5	1,13 ± 1,27	0,006	0,004-0,007
6. ay VAS diskezi	2,13 ± 1,54	0,76 ± 1,01	<0,001	0-0,001
VAS diskezide azalma	0,76 ± 0,93	1,66 ± 1,71	0,067	0,062-0,071
Preoperatif VAS disparoni	3,23 ± 2,25	3,26 ± 2,59	0,91	0,919-0,929
3. ay VAS disparoni	2,43 ± 1,69	1,03 ± 1,42	0,001	0-0,002
6. ay VAS disparoni	2,2 ± 1,56	0,8 ± 1,06	<0,001	0,000-0,000
VAS disparonide azalma	1,03 ± 1,27	2,46 ± 2,08	0,01	0,009-0,01
Pre-operatif VAS dizürü	2,33 ± 1,6	2,6 ± 2,38	0,6	0,601-0,620
3. ay VAS dizürü	1,7 ± 1,14	1,4 ± 1,32	0,39	0,391-0,410
6. ay VAS dizürü	1,26 ± 0,94	0,93 ± 0,94	0,18	0,165-0,180
VAS dizürüde azalma	1,06 ± 1,11	1,66 ± 1,82	0,38	0,379-0,398
Preoperatif VAS pelvik ağrı	2,93 ± 2,16	3,03 ± 3,02	0,85	0,853-0,867
3. ay VAS pelvik ağrı	2,26 ± 1,61	1,6 ± 1,84	0,21	0,211-0,227
6. ay VAS pelvik ağrı	1,5 ± 1,16	0,8 ± 1,03	0,01	0,010-0,014
VAS pelvik ağrıda azalma	1,43 ± 1,47	2,23 ± 2,41	0,36	0,351-0,370

*VAS: Görsel analog ölçek.

[†]NCH: Yeni çapraz bağlı hiyaluronan.

Kalın font ile belirtilen değerler istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir (p<0,05).

Bulgular

Çalışma grupları arasında yaş, VKİ, gravida, parite, adneksiyal kist büyüklüğü, kitlenin tutulum tarafı, peri/postoperatif komplikasyonlar ve nüks oranları, operasyon tipi, preoperatif ve postoperatif Hb/Hct düzeyleri, cerrahi girişim süresi ve postoperatif hastane yatış süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Kontrol grubuna kıyasla NCH jel grubunda dismenore, diskezi, disparoni açısından üçüncü ve altıncı ayda, VAS puanları açısından ise altıncı ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (Tablo 2). Preoperatif EHP-5 ve postoperatif üçüncü ay EHP-5 bulguları açısından çalışma grupları arasında fark bulunmuyordu. Ancak NCH jel grubunda postoperatif altıncı ay ortalama EHP-5 puanı anlamlı oranda düşüktü ($1,16 \pm 1,51$, $p=0,02$). Preoperatif SF-12 mental ve fiziksel puanları ve üçüncü ay postoperatif fiziksel puanları çalışma grupları arasında istatistiksel farklılık göstermiyordu. Öte yandan, NCH jel grubunda postoperatif üçüncü ay ortalama mental SF12 puanı ($50,43 \pm 11,09$) ve altıncı ay ortalama fiziksel ve mental SF-12 puanları (sırasıyla $51,92 \pm 11,21$ ve $51,55 \pm 10,93$) daha yüksek bulundu (Tablo 3).

Tartışma

Endometriozisin kesin radikal eksizyon cerrahileri ve hormon tedavilerine rağmen postoperatif adezyonlarla progresyon gösterdiği iyi bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar daha çok tek başına cerrahinin hastaların yaşam kalitesi, nüks ve postoperatif adezyon oluşum oranları üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Ancak adezyon bariyerlerinin postoperatif ağrı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisine dair kanıtlar hala kısıtlıdır (Chen ve Abatangelo 1999; Garry ve diğ. 2000).

diZerega ve ark. adezyon bariyerleri ve postoperatif yeni başlangıçlı adezyonlar arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yalnızca cerrahi girişim yapılan hastalar ($n=17$, toplamda 30 adneksiyal tutulumu olan kontrol hastalar) ile standart cerrahi tedaviye ($n=20$, toplam 35 adneksiyal tutulumu olan hastalar) ek olarak Oxiplex/AP jel (yaklaşık 12 ml; 90 sn. içinde 4 ml ila 60 ml) uygulanan hastaları karşılaştırmıştır. (diZerega ve diğ. 2007).

Tablo 3. Çalışma popülasyonunun preoperatif ve postoperatif SF-12[§], EHP5[¶], yaşam kalitesi değerlendirme puanları.

	Kontrol grubu	NCH [†] jel grubu	p-değeri	%95 Güven aralığı (GA)
Preoperatif EHP-5	5,46 ± 3,13	7,83 ± 4,98	0,06	0,065-0,075
3. ay EHP-5	2,66 ± 1,56	1,93 ± 1,74	0,07	0,066-0,076
6. ay EHP-5	2,16 ± 1,91	1,16 ± 1,51	0,02	0,017-0,022
EHP-5'te azalma	3,3 ± 3,19	6,6 ± 5,12	0,009	0,007-0,011
Preoperatif SF 12 fiziksel puan	43,15 ± 10,11	39,99 ± 9,45	0,21	0,216-0,233
Preoperatif SF 12 mental puan	44,89 ± 9,31	40,38 ± 11,41	0,06	0,066-0,076
3. ay SF 12 fiziksel puan	49,34 ± 7,43	50,11 ± 11,16	0,18	0,182-0,197
3. ay SF 12 mental puan	46,41 ± 7,93	50,43 ± 11,09	0,005	0,004-0,006
6. ay SF 12 fiziksel puan	49,24 ± 7,89	51,92 ± 11,21	0,004	0,002-0,004
6. ay SF 12 mental puan	49,21 ± 7,07	51,55 ± 10,93	0,01	0,010-0,014
SF-12 fiziksel puanda azalma	6,09 ± 10,02	11,93 ± 14,61	0,03	0,027-0,034
SF-12 mental puanda azalma	4,32 ± 11,29	11,17 ± 14,76	0,01	0,015-0,020

[§]SF-12: Mental-Fiziksel Sağlık Anketi Kısa Form-12.

[¶]EHP-5: Endometriozis Sağlık Profili-5.

[†]NCH: Yeni çapraz bağlı hiyaluronan.

Kalın font ile belirtilen değerler istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir ($p < 0,05$).

Yazarlar kontrol grubundaki evre I ve evre II hastalarda adezyon oluşumu puanları arttığı için Oxiplex/AP jelin ikinci bakış cerrahisindeki adezyon oluşum puanlarını azaltmada etkili olduğu çıkarımını yapmıştır. Araştırmacılar ayrıca özellikle erken endometriozisin bir göstergesi olan kırmızı endometriozis lezyonlarında intraoperatif jel uygulanmasının bu lezyonları azaltmada ilave yararlar sağlayabileceğini ileri sürmüştür (diZerega ve diğ. 2007).

Bugüne dek Adept (%4 ikodekstrin solüsyonu; Baxter BioSurgery, Deerfield, IL) Avrupa'da abdominal cerrahi için ABD'de laparoskopik jinekolojik adezyolizis için onay almıştır (Darai ve diğ. 2010; Mabrouk ve diğ. 2012). Ancak ABD'de yapılan bir pivot randomize kontrollü çalışmada Adept'in adezyonların yaygınlığını ve şiddetini azaltmada etkisiz olduğu bulunmuştur. Temel olarak adezyonların azalması olarak kabul edilen klinik başarı bakımından yalnızca %11 fark (Adept grubunda %49 ve Ringer laktat çözeltisinin kullanıldığı kontrol grubunda %38) bulunmuştur (Tanmahasamut ve diğ. 2012). Liu ve ark. 215 hastada bariyerlerin anti-adezyon etkisini inceledikleri randomize bir çalışmada bir gruba standart laparoskopik girişim sonrasında periton boşluğuna 160 ml NCH jel (108 hastadan 107'si) damlatmış, kontrol grubundaki hastalara ise 160 ml salin (108 hastanın tamamı) damlatmıştır (Liu ve diğ. 2015). Yazarlar kontrol grubuna kıyasla NCH jelin postoperatif adezyonların oluşumunu, şiddetini ve modifiye Amerikan Fertilité Derneği (mAFS) puanlarını anlamlı olarak azaltabildiği sonucuna varmıştır (Liu ve diğ. 2015). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu araştırmadaki hastalara yapılan laparoskopik cerrahi endikasyonu pelvik adezyonlar, uterus fibroidleri, basit over kistleri ve endometriozis kistleri gibi geniş bir yelpazeye sahipti.

Bu sonuçlar NCH jelin abdominopelvik boşlukta postoperatif adezyon oluşumunu azaltmada etkili olduğunu doğrulamaktadır. NCH jelin 160 ml'lik hacmi abdominopelvik boşluğa organ ve doku yüzeylerini geniş bir biçimde ve yüksek bir güvenilirlik eşliğiyle kapsayacak şekilde uygulanabilir. Ancak biz de araştırmamızda önceki çalışmalar gibi 40 ml jel kullandık (Garry ve diğ. 2000; Sintonen 2001). Çapraz bağlı bir moleküler yapıya sahip olduğu için 40 ml NCH jelin overler, fallop tüpleri ve Douglas kesesini kaplamaya yettiğini düşünüyoruz. Yüksek viskozitesi yayılabilmesini ve yavaş parçalanmasını sağlar, bu da cerrahi sahada adezyonların oluşmasını önlemeye yetecek bir zaman aralığını mümkün kılar.

Pang ve ark. yakın zamanda NCH jelin in vitro olarak over kanseri hücrelerinin migrasyonunu, invazyonunu ve proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca implantasyon çıplak over kanseri fare modelinde gösterildiği üzere epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aktivasyonunu bloke ederek implantasyonu in vivo olarak da baskılayabilmektedir (Pang ve diğ. 2018). Aynı zamanda endometriozisli kadınların periton sıvılarında belirgin epidermal büyüme faktörü (EGF) konsantrasyonu artışı da daha önceden bildirilmiştir (Rakhila ve diğ. 2016). Bu nedenle NCH jelin yaşam kalitesi skorları üzerindeki olası olumlu etkisinin bir nedeni endometriyotik implantlar üzerindeki antiproliferatif etkisi ile açıklanabilir.

Hiyaluronan enflamasyonu azaltması ve peritoneal re-epitelizasyonu iyileştirmesi gibi özellikleriyle skarsız iyileşme açısından ayırt edici işlevlere sahiptir (Ribeiro ve diğ. 2014). Adezyon oluşumunun peritoneal iyileşme sürecinin kalıtsal bir kusuru olduğuna ve bu nedenle daha iyi doku hemostazının ve rutin iyileşme sürecinin takviye edilmesinin adezyon oluşumunu azaltabileceğine inanıyoruz. Biz çalışmamızda duruma özgü bir ölçek olan EHP-5 anketini ve katılımcılar açısından doldurulması daha az sıkıntılı olan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketini kullandık (Jones ve diğ. 2004). Laparoskopik cerrahinin endometriozisli kadınların yaşam kalitesini iyileştirmedeki etkililiğini değerlendiren az sayıda çalışma bildirilmiştir (Minas ve Dada 2014). Minas ve Dada'nın bir çalışmasında 49 kadından 40'ı (%81,6) EHP-5 anketini doldurmuştur. Yazarlar cerrahi sonrası EHP-5 ölçeğinde daha düşük puanlar elde edildiğini belirterek cerrahi sonrası yaşam kalitesinde bir iyileşme gözlendiğini bildirmiştir: Cerrahi öncesi ortalama puan 46,9 iken, cerrahi sonrasında %41,3 düşüş ile 27,5 puan olarak saptanmıştır (Minas ve Dada 2014). Biz de çalışmamızda hastalığa özgü yaşam kalitesi puanlarını değerlendirmek üzere EHP-5 anketini kullandık. Her iki grupta da preoperatif puanlara kıyasla postoperatif puanlarda anlamlı bir düşüş gözlenmiş olsa da, NCH jel grubunda anlamlı olarak daha yüksek bir düşüş ortaya kondu.

Garry ve ark. laparoskopik invaziv endometriozis cerrahisi yapılan 57 hasta ile yaptıkları çalışmada yaşam kalitesini SF-12 anketi ile ölçmüştür (Garry ve diğ. 2000). Araştırmacılar radikal laparoskopik derin endometriozis cerrahisinden 4 ay sonra SF-12 fiziksel puanında anlamlı iyileşme görüldüğünü bildirmiştir (44,8'e karşı 51,9) ancak yine de SF-12 mental puanında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedilememiştir (47,1'e karşı 48,4) (Garry ve diğ. 2000). Biz çalışmamızda araştırma grupları arasında preoperatif SF-12 mental ve fiziksel puanları ile postoperatif üçüncü ay fiziksel puanları açısından bir farklılık gözlemedik. Diğer yandan, postoperatif üçüncü ay SF-12 mental puanı ve postoperatif altıncı ay SF-12 fiziksel ve mental puanları NCH jel grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Garry ve ark. preoperatif VAS değerlendirmesine göre hastaların önemli düzeyde ağrı yaşadığını göstermiştir (Garry ve diğ. 2000). Dismenore şikayeti olan 53 hastanın ortalama VAS puanı cerrahi öncesinde sekiz, cerrahi sonrasında ise dört olarak kaydedilmiştir. Menstrüasyon dışı pelvis ağrısı 4 ay içinde 7'den 2'ye gerilemiştir. VAS puanları sırasıyla 6'dan 0'a ve 4'ten 0'a azalacak şekilde disparoni ve rektal semptomlarda da benzer düşüşler bildirilmiştir (Garry ve diğ. 2000).

Yakın zamanlı bir derlemede disparoni, kronik pelvis ağrısı ve disparoni puanları VAS kullanılarak preoperatif dönemde ve postoperatif üçüncü ve on ikinci aylarda değerlendirilmiştir (Marqui 2015). Sonuçlar ağrı semptomlarında üçüncü ayda anlamlı iyileşme kaydedildiğini ve bunun cerrahi sonrası 12 ay boyunca anlamlı düzeyde korunduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmanın sonunda hastaların %79'u ağrının giderilmesine ilişkin genel bir memnuniyet bildirmiştir. Bizim çalışmamızda cerrahi sonrası üçüncü ve altıncı ayda dismenore, diskezi ve disparonide anlamlı iyileşme mevcuttu. Altıncı aydaki pelvis ağrısı puanları da kontrol grubuna kıyasla NHC jel grubunda anlamlı olarak düşüktü (Marqui 2015).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları postoperatif adezyonları değerlendirmek için ikinci bakış laparoskopisi yapamamış olmamız ve örneklem büyüklüğünü artırmış olmamız gerekliliğidir.

Sonuç olarak, tek başına veya salin damlatılarak yapılan laparoskopik cerrahi postoperatif ağrı puanları ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağlayabilir. Ancak NHC jel kullanımı postoperatif VAS puanlarını iyileştirir. Laparoskopik DİE cerrahisi sırasındaki peritoneal travma, abrazyon, desikkasyon ve cerrahi denüstasyon sonrası meydana gelen olası adezyonları önleyerek daha iyi yaşam kalitesi puanları sağlar.

Çıkar çatışması beyanı

Yazar(lar) herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Sponsor

Bu çalışma Bilar Medical, İstanbul, Türkiye (Bioregen Medical Changzhou Co Ltd) tarafından kısmen (Yeni Çapraz Bağlı Hiyaluronan Jel temini ile) desteklenmiştir.

ORCID

Murat Ekin <http://orcid.org/0000-0002-4525-5125>

Cihan Kaya <http://orcid.org/0000-0003-4175-7694>

Şakir Volkan Erdoğan <http://orcid.org/0000-0002-7976-8287>

Ece Bahçeci <http://orcid.org/0000-0003-2306-5846>

Sema Baghaki <http://orcid.org/0000-0003-3981-6069>

Levent Yasar <http://orcid.org/0000-0002-8679-2699>

Referanslar

Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, et al. 2008. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane Database

Systematic Review 2:CD000475.

- Al-Jabri S, Tulandi T. 2011. Management and prevention of pelvic adhesions. *Seminars in Reproductive Medicine* 29:130-137.
- Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrao MS, Kho RM. 2019. Surgery for endometriosis improves major domains of quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 26:266-278.
- Chen WY, Abatangelo G. 1999. Function of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair and Regeneration* 7:79-89.
- Darai E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. 2010. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Annals of Surgery* 251:1018-1023.
- diZerega GS, Coad J, Donnez J. 2007. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertility and Sterility* 87: 485-489.
- Eskenazi B, Warner ML. 1997. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 24:235-258.
- Garry R, Clayton R, Hawe J. 2000. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107:44-54.
- Hammoud A, Gago LA, Diamond MP. 2004. Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis? *Fertility and Sterility* 82: 1483-1491.
- Jansen RP, Russell P. 1986. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 155:1154-1159.
- Pang J, Jiang P, Wang Y, Jiang L, Qian H, Tao Y, et al. 2018. Cross-linked hyaluronan gel inhibits the growth and metastasis of ovarian carcinoma. *Journal of Ovarian Research* 11:2-8.
- Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. 2004. Development of the short form Endometriosis Health Profile questionnaire: the EHP-5. *Quality of Life Research* 13:695-704.
- Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. 1997. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 10:199-202.
- Liu C, Lu Q, Zhang Z, Xue M, Zhang Y, Zhang Y, et al. 2015. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a new cross-linked hyaluronan gel in reducing adhesions after gynecologic laparoscopic surgeries. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 22:853-863.
- Mabrouk M, Spagnolo E, Raimondo D, D'Errico A, Caprara G, Malvi D, et al. 2012. Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? *Human Reproduction* 27:1314-1319.
- Marqui AB. 2015. Evaluation of endometriosis-associated pain and influence of conventional treatment: a systematic review. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 61:507-518.
- Minas V, Dada T. 2014. Laparoscopic treatment of endometriosis and effects on quality of life: a retrospective study using the short form EHP-5 endometriosis specific questionnaire. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 34:336-340.
- Rakhila H, Al-Akoum M, Bergeron ME, Leboeuf M, Lemyre M, Akoum A, et al. 2016. Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology* 116:1-6.
- Ribeiro PA, Sekula VG, Abdalla-Ribeiro HS, Rodrigues FC, Aoki T, Aldrighi JM. 2014. Impact of laparoscopic colorectal segment resection on quality of life in women with deep endometriosis: one year follow-up. *Quality of Life Research* 23:639-643.
- Selcuk S, Sahin S, Demirci O, Aksoy B, Eroglu M, Ay P, et al. 2015. Translation and

- validation of the Endometriosis Health Profile (EHP-5) in patients with laparoscopically diagnosed endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 185: 41-44.
- Singh SS, Suen MW. 2017. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertility and Sterility* 107:549-554.
- Sintonen H. 2001. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Annals of Medicine* 33:328-336.
- Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. 2012. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 119:519-526.
- Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. 2014. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 10:261-275.
- Wiseman DM, et al. 2000. Adhesion prevention: past the future. In: DiZerega GS, DeCherney AH, Diamond M, et al, editors. *Peritoneal surgery*. New York (NY): Springer-Verlag. p. 401-417.