

# Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Proflaksisinde Aprotinin, Dextran 70 ve %10'luk Yağ Emülsiyonu İle Karşılaştırmalı Bir Çalışma

Hakan DEMİREL  
Kemal ALTAY  
Enver SULTANOĞL  
Ali DOLGUN  
Öner ODABAŞ

A COMPARATIVE STUDY WITH A PRO TININ,  
DEXTRAN 70 AND FATEMULTION %WIN  
PREVENTION OF POSTOPERATIVE  
INTRAPERITONEAL ADHESIONS

SB. Ankara Hastanesi II.Cerrahi, Aneste/iyoloji. Rearomasynn ve Üroloji Anabilim Dalian

Geliş Tarihi: 4 Ekim 1988  
Kabul Tarihi: 26 Mayıs 1990

## Ö Z E T

*Deney 4 eşit gruba ayrılan Wlstatcinsi 44 erkek sıçanda yapıldı. Laparutomide adezyon başlatıc olarak %2 lik Tentürdiyot Çekum serozasma sürüldü. Kontrol puhunda bu işlem-den sonra kesi kapatıldı. İkinci gnipta kesi kapatılmadan önce periton boşluğuna Aprotinin, üçüncü gnipta %6'lık DeXtfan 70, dördüncü gnipta %10 hık yağ emülsiyonu kondu. Çeşmiş atan periton adezyonlart makroskopik ve hislopatolojik olarak incelendi. Deneyde kullanılan her üç maddenin adezyon oluşumların değişik oranlarda etkilediği, ancak elde edilen değerlerin istatistik olarak anlamlı olmadığı sonucuna vanldu*

**Anahtar Kelimeler:** Laparotomi. Apmtımn. AücTyon

**T Kİ Tıp «il Ara\* DargİM CÖ.S/1, 1090.524-528**

## GİRİŞ

Postoperatif olarak gelişen Periton adezyonlart (PA) abdominal cerrahinin kaçınılmaz bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Ameliyatın tipi ve seyrine bağlı olarak %30-90 oranında görülmektedir. Çoğunlukla ScmpUunsuz olarak seyretmekle beraber intestinal obslrüksiyonlann başta gelen sebepleri arasındadır. PA'ların elyopatognezi hakkında çeşitli görüşler ortaya atılmış, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla bugörüşler desteklenmeye çalışılmıştır. Birçok proflaktik metod üzerinde durulmasına rağmen kesin tesirli, güvenilir bir yöntem üzerinde fikir birliğine varılamamıştır, İntraperitoneal yada sis-

## SUMMARY

*The experiment was performed on 44 Wistar male rats which were divided to 4 equal groups. At die laparotomy procedure Tincture of iodine %2 was used for the induction of adhesions. In the control group lite incission was closed after this procedure, aplonini, Dextran 70% 6 and Fat Enudtion %10 were administered into the peritoneal cavity in Ute three diffeent study groups. At the 30<sup>th</sup> postoperative day the animals were sacrificed and the autopsies were made. Macroscopic and histopathologic examination o the peritoneal adhesions were done. All the three substances studied were seen to ef-fect adhesions to a certain extent. But it is concluded that the values get arc not statistically sig-nificant.*

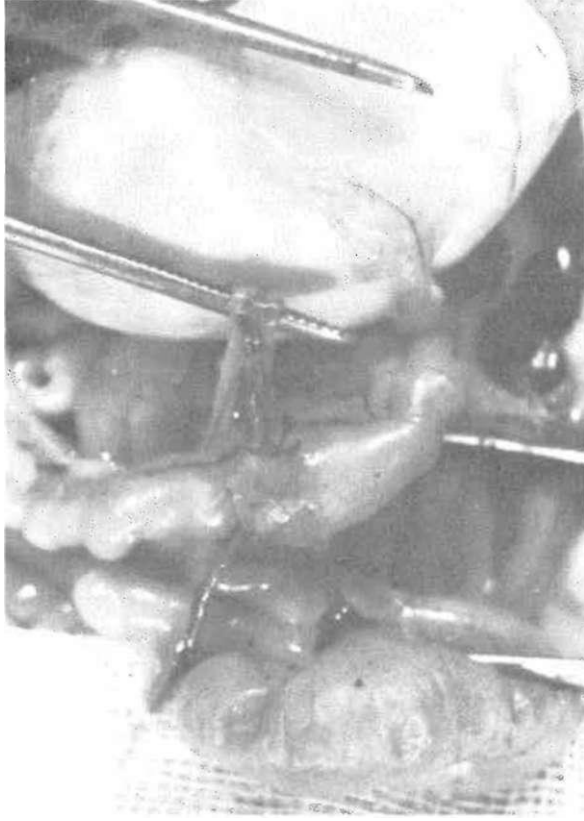
**Key Wonts:** Laparotomy, Aprotinin. Adhesion.

**TJ Research Med Sci y18. N.6.10\*\***, 524-528

temik olarak uygulanan muhtelif ajanların adezyon oluşumunu çeşitli derecelerde önlediği gözlenmiştir.

## M A T E R Y A L M E T O D

Deneyde 44 adet erkek Wistar sıçanı kullanıldı. Ortalama ağırlıkları 200 gr. idi. 21°C ortam ısısında, 14/10 aydınlık oranında çalışıldı. Denekler random usulü seçilerek 11'er ratlık 4 eşit gruba ayrıldı. Standart Yem Sanayi rai yemi ile beslendi. Deney hayvanlarına steril şartlarda eter anestezisi allın 4 cm.lik median laparotomi kesışı yapıldı. Ardından ratlara standart adezyon indükleyici işlemler uygulandı.



Şekil 1. İleum ile Çekum arasında gelişen Adczyonlann görüntüsü.

Standart adczyon indükleyici işlemler;

1. Çekum serozal yüzeyinde 1 cm.lik bir saha %2'lik Tentürdiyot ile muamele edildi ve kuruması için bir süre beklendi.

2. Kesinin sağ tarafında kalan paryetal periton pens ucu ile ezilmek sureti ile tahriş edildi, stür koymaksız hemostaz. sağlandı.

Kontrol grubunda başka bir işlem yapılmaksızın batın çift kat üzerinden kapatıldı. Diğer gruplarda standart işlemden sonra sırası ile ikinci grupta 3cc. Aprotinin (Trasyol), üçüncü grupta 3cc. %6'lık Dextran 70(Makrodex), dördüncü grupta 3cc. %10'luk yağ emülsiyonu (İntralipos) intraperitoneal olarak tatbik edildi.

(%10'luk yağ emülsiyonun özellikleri:pH:7.8, osmolaritesi 300 mosm/L, muhteviyatı: Linoleik asit %49.9, Oleik asit %24, Palmitik asit %12.8, Linolenik asit %6.9, Stearik asit %4.9, diğerleri %1.5).

Denekler postoperatif ilk gün oral yoldan beslenmeye alındı. Profilaktik amaçlı antibiyotik veya analjezik verilmedi. Postoperatif 30. gün servikal travma ile öldürülerek otopsileri yapıldı.



Şekil 2. İleum ile keşi yeri arasında gelişen bir adczyon.

Tablo 1. Deney Gruplarında PA'ların Ortalama Kalian

	Of. i	adczy'.	ebadı (mm).
Kontrol	İÜ	2.35	
Aprotinin	Hj	1.70	>>Ü.05
Dextran 70		2.05	'>0.05
Yağemüls.	;1	3.23	>> 0.05

Tablo 2. Deney Gruplarında PA Ge işen Denek Oranları

	I	I'A'lı denek sayısı	OratII	
Kontrol	H	6	%60	
Aprotinin	10	4	%40	P > 0.05
Dextran 70		4	%40	P>0.05
Yağemüls,		8	%72	P>0.05

Değerlendirme: Makroskopik olarak gözlenen band niteliğindeki adczyonlar (brid) yapışıklıkları yüzeylerden diske edilerek çaplan ölçüldü, alınan örnekler histopatolojik olarak incelendi (Şekil 1, Şekil 2).

## SONUÇLAR

Gelişen peritoneal adczyonlann ebatları Tablo 1'de belirtildi.

Kontrol grubuna göre diğer üç grubun değerleri istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Gruplarda PA gelişen deneklerin oranları Tablo 2'de belirtildi.

Kontrol grubuna göre diğer gruplarda bulunan değerler istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 3. Deney Gruplarında Gelişen Ortalama PA Sayıları

	n	ortalama adezyon sayısı	
Kontrol	10	0.7	
Aprotinin	10	0.5	P>0.05
Dextran 70	10	0.6	P>0.05
Yağemüls.	11	1.1	P>0.05

Tablo 4. Deney Gruplarında Ortalama Adezyon Dereceleri

	ortalama adezyon derecesi	
Kontrol	1.80	
Aprotinin	0.80	P>0.05
Dextran 70	1.20	P>0.05
Yağemüls.	1.27	P>0.05

Gruplarda gelişen ortalama PA sayıları Tablo 3'de belirtilmiştir.

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diğer gruplarda bulunan ortalama adezyon sayıları istatistiki olarak anlamlı farklılık arz etmiyordu.

Adezyonların ebad ve yoğunlukları dikkate alınarak aşağıdaki derecelendirme sistemi geliştirildi.

Derece 0: Peritonda adezyon yok

Derece 1: Adezyon 5 mm. > zayıf, ince, kolay parçalanabilir.

Derece 2: Adezyon 5 mm. < zayıf, ince, kolay parçalanabilir

Derece 3: Adezyon 5 mm. > yoğun, zor parçalanabilir

Derece 4: Adezyon 5 mm. < yoğun, zor parçalanabilir.

Gruplara göre adezyon dereceleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Profleksi gruplarının adezyon dereceleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ayrıca laparotomi kesisine olan yapışıklık oranları gruplarda sırasıyla %40, %20, %30, %27 olarak bulunmuş olup aralarında istatistiki bakımdan anlamlı farklılık bulunamadı.

Standart adezyon indükleyici prosedürün ikinci aşaması olarak pariyetal peritona lokal kontüzyon uygulanmıştır. Postmortem değerlendirilmede tüm deney hayvanlarında peritonun bu bölümlerinin tamamen normal peritonla örtülmüş olduğu gözlemlendi.

PA bölgelerinden alınan örnek materyallerden yapılan histopatolojik tetkikte 'fibrozis gösteren kronik nonspesifik iltihabi süreç' izlendiği tespit edildi.

## TARTIŞMA

Batın cerrahisinin belli başlı problemlerinden biri olan postoperatif dönemde gelişen brid ve

yüzeysel adezyon teşekkülleri son yüzyılda cerrahları ve anatomopatologların dikkatini çekmiştir. Etyopatolojinin aydınlatılması hususunda klinik ve deneysel birçok çalışma yapılmıştır. Önemleri üzerinde fikir birliğine varılan etyolojik faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Travma faktörü: Travmatize serozal yüzeylerden salınan membran fosfolipidlerinin fibrin aktivasyonunu uyarıcı etki yapması.

2. İskemi faktörü: Yapılan cerrahi işlemin veya konulan stürlerin iskemik bir doku sahası oluşturması, serozal fibrinolitik aktivitenin inhibe olması.

3. Yabancı cisim faktörü: Kullanılan cerrahi malzeme ve sutürlerin yabancı cisim etkisi yapması; buna bağlı olarak gelişen iltihabi sürecin fibröz yapışıklıklara sebep olması.

Bu etyolojik faktörler göz önünde bulundurularak birtakım proflektik tedbirlerin alınması kaçınılmazdır. Yazının son kısmında belirtilecek olan bu tedbirlerin yanısıra rekürent adeziv sürecin kontrol altında gelişimini sağlamak amacıyla uzun nazointestinal tüplerin yerleştirilmesi barsakları dar açılı dirseklenmelerden koruması bakımından faydalıdır. Ayrıca Noble, PhillipsChilds plikasyon teknikleri ile benzeri kontrollü sonuçların alınması uygulama sahasına girmiştir.

PA'larının "profleksisinde sistemik yada intraperitoneal çeşitli kimyasal maddelerin kullanımı konusunda çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Deneyimizde kullanılan Aprotinin ve Dextran 70'in araştırmalar sonucunda antiadeziv etkileri olduğu rapor edilmektedir. %10 luk yağ emülsiyonu ise ilk olarak bu çalışmada kullanılmıştır.

1965'de Mazguli Dextran 75 ile yararlı antiadeziv sonuçlar aldığını bildirmiştir. 1967'de Polishuk Dextran 40'ın insanda PA'ları %50 oranında azalttığı rapor etmiştir. 1975'de Nev-

wirth %32'lik Dextran 70'in benzer etkisinden bahsetmiştir. Buna karşılık 1986'da Frederiks ve çalışma grubu tavşanlarda %32'lik Dextran 70'in antiadeziv etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna varmıştır. Makromoleküllü olma özelliği Dextrana benzeyen Na-Carboxy metyl sellüloz'un antiadeziv etkisinin daha üstün olduğu neticesine varan yayınlarda vardır. Max Borien Dextran 75'in insanda periton içine verildiği takdirde anaflaktik reaksiyonlar oluşturduğunu rapor etmiştir. Aynı yazar hayvanlarda sıvı dengesi bozukluğuna bağlı olarak öldürücü sonuçları rastladığını belirtmiştir. Ayrıca Dextran'a bağlı diğer komplikasyonlar: Pseudo Meigs sendromu gelişimi, pulmoner emboli, kanama zamanı uzaması, in vitro olarak bakteri üremesi için iyi bir vasat teşkil etmesidir. Makromoleküllü maddelerin etki mekanizması peritondan absorbe oluncaya kadar geçen süre içinde tahriş olmuş sero/al yüzeylerin üzerinde bir koruyucu tabakayı teşkil etmesidir. Bu süre zarfında periton rejenerasyonunu tamamlar ve patolojik fibröz gelişimler minimal düzeyde kalır denilmektedir.

Proteinaz inhibitörlerinin antiadeziv ve anti-flojistik etkilerini ortaya okyan klinik ve deneysel çalışmaların sayısı fazla değildir. Mevcut deneysel çalışmalarda fayda ve zararları kesinlik kazanmamıştır. Schima'ya göre Aprotinin'in profilaktik olarak kullanımı anastomozun iyileşmesine negatif etki yapmaktadır, Araştırıracılar masif süperatif peritonitte bilhassa barsak anastomozu yapılmışsa Aprotininin tatbikinden kaçınmak gerektiği uyarısını yapmaktadırlar.

Deneyimizde %6'lık Dextran 70, proteinaz inhibitörü Aprotinin ve %10'luk yağ emülsiyonu'nun antiadeziv etkileri araştırılmıştır.

Değerlendirmede band niteliğindeki PA'lar (bridler) dikkate alınmış, yüzeysel fibröz gelişimler organ anatomisini bozmadığı, gözle zor farkedildiği ve patolojik olarak da fazla öneme haiz olmadığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Elde edilen sonuçların değerlendirmesinde deney gruplarında adezyon gelişme oranları, ortalama adezyon sayıları, adezyon çap ortalamaları Aprotinin ve dextran 70 gruplarında azalmış, yağ emülsiyonu grubunda ise bir miktar artmış olarak bulunmuştur. Ancak kontrol grubu ile kıyas-

landığında farklılıkların istatistik! olarak anlam! olmadığı sonucuna varılmıştır. PA'ların ebad ve yoğunlukları dikkate alınarak yapılan derecelendirmede tüm profiaksi gruplarında kontrol grubuna göre belli oranda bir düşme saptanmış o'sada istatistiksel olarak önemli bulunmalıdır, Kesi yerine olan yapışıklıklar da farklı bir durum ar/etmiyordu.

Yüksek dozda Aprotinin (120<KX)IU/kg), yüksek dozda Dextran 70(12 cc./kg) ve 12 cc ,kg dozda yağ emülsiyonu ile yapılan çalışmamızda anlamlı bir antiadeziv sonuç alınamamıştır. Yağ emülsiyonlarını ilk olarak periton içinde kullanan Moran 19 saatlik bir süre içinde periton yüzeyinden absorbe olduğunu müşahade etmiştir. 1985'de yapılan bu çalışma parenteral hiperalbuminasyon maksadı ile ve biyokimyasal, histopatolojik etkilerini gözlemek için yapılmıştır. Çalışmamızda yağ emülsiyonlarından antiadeziv etki beklememizin nedeni Linoleik asidin antiinflamatuvar etkisinin olması, yağlı maddelerin yüzey gerilimini artırarak serozal yüzeyler üzerinde bir barier tabakası oluşturma özelliğidir. Yağ emülsiyonu ile beklenen sonucun alınamaması bize yara iyileşmesi sürecinin ilk 48 saatini oluşturan iltihabi fazın önemini işaret etmiştir. Adezyon fizyopatolojisinde çok önemli olan ilk 48 sa. İlk periyotta serozal yüzeyleri koruyucu yöntemlerin teorik olarak başarılı olacağı inancındayız.

Adezyon indükleyici prosedürün ikinci kısmı olan pens ucu ile yapılan lokal kontüzyon işleminde yara dudakları iskemik saha oluşturmak için serbest vaziyette bırakılmıştır. Bu bölgeler otopsi sonrasında incelendiğinde hiçbir patolojik gelişim izlenmeksizin reperitona oldukları müşahade edilmiştir. Bulduğumuz bu sonuç PA gelişiminde iskemi faktörünün önemini vurgulamaktadır.

Deney gruplarının ilk üçünde birer adet denek yara enfeksiyonundan kaybedilmişti, istatistik! öneme haiz olmayan bu durum kullanılan maddelerle ilişkili bulunmadı. Deney hayvanlarında ayrıca başka bir komplikasyon gelişmedi.

## YORUM

Yapılan çok sayıdaki araştırmaya rağmen antiadeziv etkisi tatminkar olan, herhangi bir yan etki ve komplikasyonu olmayan bir yöntem bulunup

uygulama sahasına girinceye kadar ameliyat sırasında serözai yüzeylerin mümkün olduğu ölçüde az travmatize edilmesi, iskemi oluşturacak tekniklerden ve gereksiz stürlerden kaçınılması, barsakların ılık ve ıslak gazlarla örtülmesi, nekrolik ve iskemik sahalardan peritondan uzaklaştırılması,

açık sahalardan reperitonize edilmesi profilaksi için öngörülmektedir. Barsak ameliyatlarında kontaminasyon riskini göz önünde bulundurarak barsak hazırlığının iyi yapılması; talk pudrası, tampon ipliği, ve diğer yabancı cisimlerin peritondan uzak tutulması gerekli görülen tedbirlerdir.

## KAYNAKLAR

- Alan II: Preventing Postoperative Pelvic Adhesions with intraperitoneal Treatment, 3. Rep Med, 29: 157-61. 1984.
- Archerl R, Wrielt Lübbe I, Rothe M; et al: Prophixis of Intraperitoneal Adhesions with a Fibrinolytic Agcn. Experimental Studies of the Efficacy and the Possible Effect on Wound Healing. Med Welt, 34: 410-5.1983.
- Bateman GB, Nunley WC, Kitchin JO: Prevention of Postoperative peritoneal Adhesions with Ibuprofen. Fertil Steril, 38:107-8, 1982.
- Borten M, Seibert C, Taymor MC Recurrent Anaphylactic Reaction to Intraperitoneal Dextran 75 Used for Prevention of postsurgical Adhesions, Obstet Gynecol, 61: 75507. 1983.
- Ellis II: The Causes and Prevention of Intestinal Adhesions, Br.J.Surg. 69: 241-43.1982.
- Janik JS; Nagaraj HS, Gruf DB: Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions. Arch Surg, 117: 1321-2!, 1982,
7. Jandak J: Alphatocopherol an Effective Inhibitor of Platelet Adhesion, Blood, 73: 141-9. 1989.
8. Kagoma P, Burger SN: The Effect of Vitamin E on Experimentally Induced Peritoneal Adhesions in Mice, Arch Surg. 120:949-5h. 1985.
9. Krinsky AH; Haseitcne FP: Peritoneal Fluid Accumulation with Dextran 70 Instilled at time of Laparoseopy, Fertil Steril, 41: 647-9. 1984.
10. Larsson B, L^los O, Mark L, et al: Effect of Intraperitoneal Instillation of 32% Dextran 70 on Postoperative Adhesion Formation After Tubal Surgery, Acta Obstet Gynecol Scand, 64:437-41,1985.
11. Moran JM, Cruz G, Nogue F, et al: Transperitoneal Absorbtion o(Intralipid in Rats, Total Fatty Acids and Triglyceride After Absorbtion, JPEN; 10:101-8, 1986.
12. O'l-eary SA: Liquid Silicone for the Prevention of Pelvic Adhesions, J. Reprod Med, 30:761-3. i>85.