

Ameliyat Sonrası Yapışıklıkların Önlenmesinde Prostoglandin Sentezi İnhibisyonunun Rolü (Deneysel Çalışma)

Erdoğan Mütevellî SÖZÜER
Metin ŞEN
Kadir KAZEZ
Sabahattin MUHTAROĞLU

THE EFFECT OF PROSTOGLANDIN SYNTHESIS
INHIBITION IN PREVENTING POSTOPERATIVE
ADHESION FORMATION

Erciyes Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi ve Biokimya ABD.

Geliş Tarihi: 9 Mayıs 1998
Kabul Tarihi: 1 Ağustos 1989

ÖZET

Forseps ile ileum törpülenerek intraperitoneal adezyonlar oluşturuldu ve bu postoperatif adezyonlara proxicam'ın önleyici etkisi araştırıldı. Deney iki grup tavşanda yapıldı. Grup 1: (Kontrol grubu) hiçbir tedavi yapılmadı, ve Grup 2: (Çalışma grubu) adele içine 0.3 mg/kg/gün, iki eşit kısma bölünerek, proxicam yapıldı. Her iki grupta da ameliyat sonrası 10. gün gelişen karın içi adezyonlar kaydedildi. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 10. gün doku hidrokspiroline seviyeleri tayin edildi. Proxicam'ın abdominal adezyonların gelişmesini önemli oranda engellediği tespit edildi ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: intraabdominal adezyon prostoglandin

Türk Tıp Bil Aras Dergisi C.8, S3, 1990, 261-264

Abdominal cerrahiye takiben karın içinde yapışıklıkların olması halâ önemli bir problemdir. Postmortem bir çalışmada, daha önce abdominal cerrahi girişim yapılan hastaların %67'sinde adezyon olduğu, multipl ameliyatlardan sonra bu oranın %93'e çıktığı rapor edilmiştir (10). Ellis (6), bu oranın %88'den daha az olmadığını bildirmiştir. Bununla beraber adezyonlar, genellikle semptom oluşturmazlar veya bulantı, kramp tarzında karın ağrısı gibi gelişen semptomlara sebep olabilirler. Ancak bazan da cerrahi relaparatomiyi gerektirecek barsak tıkanmalarına yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilirler.

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.8, S.3, 1990
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.8, N.3, 1990

SUMMARY

Intraabdominal adhesions were induced by scarping the ileum with anatomic forceps, and the preventive effect of proxicam on postoperative formation of peritoneal adhesions were investigated. The study was carried out in two groups of rabbits. Group 1: (Control group) received no medications, and group 2: (Study group) received proxicam, intramuscularly, 0.3 mg/kg/day, two times a day. The development of intraabdominal adhesions in both groups were recorded at postoperative 10th day. Tissue hydroxyproline levels were measured in both groups preoperatively and postoperative 10th day. The administration of proxicam led to a marked inhibition of the development of abdominal adhesions significantly ($p < 0.05$).

KeyWords: Intraabdominal adhesion prostoglandin

T J Research Med Sci V.8, N.3, 1990, 261-264

Ameliyat sonrası gelişen adezyonların önlenmesi için Aprotinin (4,12), Cianidanol (9), Ibuprofen (8), Fibrin ürünleri (7) gibi bir çok madde denenmiştir. Bu çalışmada, tavşanlarda, deneysel intraabdominal adezyonların önlenmesinde prostoglandin sentezi inhibisyonu yapan Proxicam kullanılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Ağırlıkları 2.8-4 kg. (ortalama 3.4 kg.) arasında değişen Yeni Zelanda tipi toplam 20 beyaz tavşan kullanıldı. Normal laboratuvar şartlarında beslenen tavşanlar, deney öncesi 12 saat aç bırakıldılar. Eter

Tablo 1. Kontrol Grubu ve Deney Grubu Tavşanlarda Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası 10.cu Gün Doku Hidroksiprolin Seviyeleri İle intra-abdominal Adezyonların Dereceleri

KONTROL GRUBU	Tavşan No	Doku Ol 1-Prolin Seviyesi (mg/mg doku)		Adezyon Derecesi
		Preoperatif	Postoperatif	
	1	3.07	6.02	2
	2.	1.087	ex	ex
	3.	0.525	0.88	2
	4.	0.080	ex	ex
	5.	3.982	4.76	2
	6.	8.555	13.02	3
	7.	3.364	5.23	2
	8.	3.724	4.817	2
	9.	1.00	3.02	1
	10.	3.705	5.074	2
	Ortalama	2.909	5.352	2
DENEY GRUBU				
	1.	2.67	2.81	0
	2.	6.815	ex	ex
	3.	2.655	1.9	1
	4.	2.674	ex	ex
	5.	4.633	4.92	1
	6.	0.84	ex	ex
	7.	1.239	1.07	1
	8.	4.802	4.886	0
	9.	0.763	1.519	1
	10.	1.527	3.98	2
	Ortalama	2.861	3.01	0.857

anestezisi ile uyutulan tavşanlara deney süresince gerekliliği zaman ilâve eter anestezisi uygulandı. Tavşanlara, karın İrası yapıldıktan sonra orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Karın içinde adezyon oluşturmak için, terminal ileum da, ileoçekal valvden 20 cm. kadar proksimale, 10 cm. lik bir ileum kısmına, scrozal peteşial kanamalar oluncaya kadar lörpüleme uygulandı. Deney sırasında diğer ince barsak kısımlarının kurumalarını önlemek amacı ile, üzeri %0.9 NaCl ile ıslatılmış sleril havlu ile örtüldü. Daha sonra periton-ciltaltı ve cilt dokularını içerecek şekilde ameliyat öncesi doku hidroksiprolin seviyesini tayin etmek üzere, doku biopsisi yapıldı. İnsizyon 2-0 kromik ile, iki kat olarak kapatıldı. Deney öncesi alınan bu biopsi, aynı doku tabakalarını kapsayacak şekilde, deney bitiminde de (10 cu gün) tekrarlandı. Ameliyat sonrası 10 cu gün tavşanlara aynı inisizyondan relaparotomi yapıldı. Karın içinde meydana gelen adezyonlar not edildi.

Relaparotomi yapıldığında tespit edilen adezyonların değerlendirilmesi aşağıdaki gibi

yapıldı: 0: hiç adezyon yok, 1: kolayca ayrılabilen ince adezyonlar, 2: sert darbelerle ayrılabilen adezyonlar, 3: barsaklar arısmında ve incebarsak ile karın duvarı arasında sert yapışıklıklar.

Çalışma iki grupta yapıldı; Grup 1 (n:10) (Kontrol grubu): Bu gruptaki tavşanlara eter anestezisi ile laparotomi yapıp tarif edilen modele uygun şekilde adezyon oluşturuldu. Grup 2 (n:10) (Deney grubu): Grup 1'deki tavşanlara yapılan işlemler aynen yapıldı. İlâve olarak deney sırasında başlamak üzere 10 gün süre ile 0.3 mg/kg/gün dozunda proxicam iki eşit kısma bölünerek intramüsküler olarak yapıldı.

Alınan doku örneklerinde Hidroksiprolin seviyesi aşağıdaki gibi tayin edildi. Her doku örneğinden 1 gr, pH 6'da 5 mit acetate citrate tamponadı içinde homojenize edildi. 1 mit homojenat 1 mit 12 M HCl ile karıştırıldı ve 80°C'de 72 saat süre ile sterilizatörde bırakıldı ve buharlaştırıldı. Kalan presipitatat 1 mit, 6 M HCl ile eritildi ve 3 saat inkübatörde bırakıldı. Daha sonra santrifüje edildi. Deproteinizasyon için 0.5 mit supernatant

0.5 mit isopropanol ile karıştırıldı. Tekrar santrifüje edildi ve 0.3 mit supernatant hidrok-siprolin hesaplanması için Bergman metoduna göre, Bauseh-Lomb spektronik 21 speklrofometre de okundu.

İstatistikî analizler için Mann Whitney U testi ve Wilcoxon T testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Kontrol grubunda 2, deney grubunda ise 3 tavşan deney sonrası erken dönemde öldü. Bu bakımdan neticelerin değerlendirilmesi kontrol grubunda 8, deney grubunda 7 tavşan üzerinden yapıldı.

Onuncu gün aynı orta hat insizyonu ile relaparotomi yapılarak adezyonlar değerlendirildi. Tespit edilen adezyonların ortalamaları alınarak Ortalama adezyon tespiti yapıldı (Tablo I). Kontrol grubu tavşanlarda ortalama adezyon sayısı 2 iken, deney grubu tavşanlarda 0.857 olarak bulundu. İki grup arasında ameliyat sonrası adezyon gelişmesi oranı arasında önemli fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Deney öncesi ve 10 cu gün alınan doku örneklerinde hidrok-siprolin seviyesi ölçüldü. Her iki grup arasında ameliyat öncesi doku hidrok-siprolin seviyesi arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I). Kontrol grubunda 10'ncu gün yapılan doku hidrok-siprolin seviyesi tayinleri arasında önemli fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Abdominal ameliyatları takiben görülen en önemli problemlerden biri adezyonların oluşmasıdır, bu adezyonların oluşması için travma, bakteriel kontaminasyon, yabancı cisim, iskemi gibi birçok faktörler ileri sürülmüştür (5,6). Bu faktörler granuloma teşekkülüne ve fibröz intra-abdominal adezyonların gelişmesine sebep olabilirler (6). Abdominal cerrahiye takiben birkaç saat içinde

fibrinöz adezyonlar gelişmeye başlar. Bu fibrin ya tam olarak reabsorbe olur, ya da organize olarak fibröz adezyonların gelişmesine sebep olabilirler (6).

Yeşilkaya ve Şen (11) relaparotomi gereken hastalarda sebebin %26.5 brid olduğunu ve mortalitesinin %25.5 olduğunu rapor etmişlerdir.

Ameliyat sonrası gelişen adezyonların oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, cerrahi travmanın bilinmeyen bir mekanizma ile konnektif doku stimülasyonuna sebep olduğu kabul edilmektedir (1,3,8,9). Bunun sonucunda da barsakta prekollagen ve kollagen in yapımı artar. Kollagen birikimi sonrasında adezyonlar oluşur. Postoperatif kollagen yapımı ile adezyon oluşması arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir (8). Rivkind ve arkadaşları (9), abdominal adezyonların gelişmesini önlemenin, prekollagenin yapımını önlemek ve böylece adezyona sebep olan kollagen liflerinin oluşmasını önlemekle başarılabileceğini iddia etmektedirler.

Ameliyat sonrası intraabdominal adezyonlar, scrozal membranın inflamatuvar cevabı sonrası oluşur. Arachidonic asid metabolitleri akut fibroproliferatif inflamatuvar doku reaksiyonunun mediatörleridir (1,2,3). Nishimura ve arkadaşları (8), fibroproliferatif inflamasyon süpresyonu yaparak adezyon gelişmesinin önlenebileceğini rapor etmişlerdir. Bu bakımdan çalışmamızda prostoglandin sentezi inhibisyonu yapan Proxicam kullanılmıştır. Kontrol grubu ile kayıslanıldığında hem oluşan adezyon miktarında önemli azalma, hem de hidrok-siprolin sentezinde önemli azalma saptanmıştır.

Sonuç olarak, ameliyat sonrası dönemde önemli problemlerden olan intraabdominal adezyon gelişmesini önlemede prostoglandin sentezi inhibisyonunun önemi olabilir, bu etki muhtemelen hidrok-siprolin sentezinin engellenmesi ile ilgilidir.

KAYNAKLAR

1. Buckman RF, Woods M, Sargent I: Unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 20:1-5,1976.
2. Buckman RF, Buckman PD, Hufnagel HV: A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 21:67-76,1976.
3. Dunphy JE, Udupa KN: Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wounds. *N Eng J Med* 20:847, 1955.
4. Eldegez U, Terzioğlu T, Şeker B, Tezelmen S: Ameliyat sonrası oluşan peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde Aprotinin in yeri (Elektronmikroskopik deneyel çalışma). Ulusal Cerrahi Kongresi, Ankara, Mayıs 1986.

5. Ellis H: The Etiology of postoperative abdominal adhesions. Br J Surg 50:10-16,1962.
6. Ellis II: The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg 69:241-243,1982.
7. Lindenberg S, Steenford p-Sorensen SS; Olesen HP: Studies on preventing of intraabdominal adhesion formation by fibrin sealant. Acta Chir Scand 151:525-527, 1985.
8. Nishimura K, Nakamura NM; Dizerega GS. Biochemical evaluation of pozturgical wound repair: PRvention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. J Surg Res 34:219-226, 1983.
9. Rickind AI, Harshood M; Durst A L , Beckey Y: Cianidanol prevents the developement of abdominal adhesions in rats. Arch Surg 118:1431-1433, 1983.
10. Weibel MA, Manjo G: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. Am J Surg 126.345-353, 1973.
11. Yesjlkaya Y, Sen M: Abdominal cerrahiden sonra relaparatomu. HacettepeTip Dergisi 18:97-104,1985.
12. Young HL, Wheeler Mil. Morse D: The effect of intravenous aprotinin (Trasylol) on intraperitoneal adhesion formation in the rat. Br J Surg 68:59-60, 1981.