

Yapışıklık Önlenmesinde Kullanılan Maddelerin Yara İyileşmesine Etkileri

EFFECTS OF SUBSTANCES USED FOR
PREVENTION OF ADHESION ON
WOUND HEALING

Ahmet TOLU
M.Ali AKKUŞ
Özcan GÖKÇE
Necip İLHAN

F.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi ve Biyokimya Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 6 Eylül 1989
Kabul Tarihi: 7 Nisan 1990

ÖZET

Bu deneysel çalışmada yapışıklığı önlemek amacıyla en çok kullanılan maddeler olan Dekstron 70, trasyolol, antihisiaminik ve kortizonun tavşanlarda yara iyileşmesi üzerine olan etkileri %0.9 NaCl solüsyonu verilen kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Sonuçlar "Mann-Whitney U testi" ile değerlendirildiğinde, trasyololun yara iyileşmesine olumlu yönde, kortizonun tamamen olumsuz yönde etkilediği ($P>0.01$), antihisiaminik ve Dekstron 70'in olumsuz yönde görülen minimal etkilerinin ise istatistiksel olarak önemsiz olduğu ($0.05 < P < 0.01$) saptandı.

Anahtar Kelimeler Yapışıklık önlenmesi, Yara iyileşmesi
TKİ Tıp Bil Araş Dergisi, C8, SJ, 1990,487-490

SUMMARY

In this experimental study, the effects of the most widely used substances dextran 70, Aprotinin, histadyl and cortison to prevent the adhesion, on wound healing in rabbits were compared with the control group in which %0.9 NaCl solution was used.

The results were evaluated by "Mann-Whitney's U-Test". Aprotinin was found to have a positive affect on wound healing while cortison had a negative effect ($P>0.01$). on the other hand, minimal negative effects of histadyl and dextran 70 were statistically insignificant ($0.05 < P < 0.01$).

Key Words: Prevenlafadhcsion, Wo und healing.
T J Research Med Sci. V.8, N.5,1990,487-490

GİRİŞ

19. yüzyılın ikinci yansından itibaren, cerrahi girişimlerin daha fazla yapıyor olmasına bağlı olarak postoperatif intra abdominal yapışıklıklarda artış göstermiş ve bu konuda birçok araştırma ve deney yapılmıştır (8). Yapışıklıklar, intraabdominal cerrahinin daha fazla uygulandığı gelişmiş ülkelerde daha fazla dikkati çekmektedir. Bu ülkelerde intestinal obstrüksiyon ve infertilitede en çok postoperatif intraabdominal yapışıklıklar suçlanmaktadır (8,9,18). Yapışıklığın önlenmesi amacıyla çok sayıda araştırma ve deney yapılmış olmasına rağmen, kullanılan madde ve metodun hiç birisi kesin çözüm olamamıştır. Her ne kadar trasyolol, dekstran-70, kortizon ve antihistaminik-

lerin bu amaçla kullanılıp, kullanılmaması çok fazla tartışılmışsa da (5,6,14,16,17), çalışmalarda bunların yara iyileşmesi üzerine olan etkilerine fazla değinilmemiştir. Bu çalışmada, yapışıklığı önlemek veya azaltmak amacıyla kullanılan bu maddelerin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri de araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

Deneysel çalışmada, her grupta 10 tavşanın bulunduğu 5 grupta toplam 50 tavşan kullanıldı. Tavşanların yaşları 10-18 ay arasındaydı. Ortalama ağırlıkları ise 2037 gr. idi ve deneyde cins ayırımı yapılmadı.

Anestezi için ketalar (ketamin HCl) flakon ve anesteziye yardımcı olması ve aneljezi sağlaması

için de %2 rompun (xylazin %2) flakon kullanıldı. Önce rompun %2 solüsyondan 4 mgr/kg dozda İM. olarak verildi. Sedasyon sağlandıktan sonra (ortalama 10 dk.) ketalar flakondan başlangıç dozu olarak 60 mgr/kg. dozda İM. olarak uygulandı. Ketalar ile idame anesteziye sadece 3 denekte ihtiyaç duyuldu. Bu deneklere de İV. olarak 10 mg/kg. dozda ketalar verilerek anestezinin devamlılığı sağlandı. İM. uygulamalar için gluteal adeleler, İV. uygulamalar için kulak memesi venleri kullanıldı.

Operasyondan önce, anestezi sağlandıktan sonra karın bölgesi tıraş edildi ve %10 povidon iyodünlü solüsyonla silindi. Daha sonra steril şartlarda açılan alt orta hat insizyonu ile karın katları geçilerek intraabdominal eksplorasyon yapıldı. Önceden herhangi bir nedenle yapışıklık gelişmiş olan denekler deneyden çıkarıldı. Herhangi bir patoloji tesbit edilemeyen deneklerde iioçekal valve 5 cm. proksimalden, 3 cm. lik ileum ansı rezeke edildi. Distal ve proksimal uçlar uç-uca, tek tek, tek kat 5/0 ipekle bir tabaka halinde tek tek dikildi. Karın katları kapatılırken son iki sütür atılmadan önce kullanılan maddelere (tablo 2 de gösterilen dozlarda) periton içine bırakıldı ve karın katlarının kapatılması işlemi tamamlandı. Çilt insizyonu üzerine Piyedif (kloramfenikol %2.5 Jon-siyon moru %0.01) veteriner aerosol sürülerek operasyona son verildi.

Tavşanların postoperatif beslenmesinde, ilk 24 saat sadece %5 dekstroz, solüsyonundan oral yoldan verildi. 2. gün yumuşak bir diyet (yeşil maydanoz, marul vs.), 3. günden sonra ise normal diyet verildi. Kullanılan materyallerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini kontrol amacıyla postoperatif 11. gün relaparotomi yapıldı. Önceden yapılan anastomoz hattını içine alacak şekilde terminal ileumdan yaklaşık 2 cm. (2gr) kadarı eksize edildi. Alınan doku parçasından hidroksiprolin miktarın belirlemek için deep-freze konularak -20°C. de koruma altına alındı. Deneklerden örnek doku parçası alındıktan sonra dokularda hidroksiprolin seviyeleri ölçüldü. Örnek dokuda hidroksiprolin düzeyi şu şekilde bulundu.

Her örnek dokudan ayrı ayrı l'er gr. tartılarak, bunlara pH'sı 6.0 olan 5 ml. asetat-sitrat tamponu ilave edilip homojenizatörde parçalanarak homojen hale gelmesi sağlandı. Bu homojenizattan 1 ml. si, 1 ml. 12 MHC1 ile hidrolizasyon için karıştırılıp 72 saat süreyle 80 C sterilizatörde bek-

letilerek buharlaştırıldı. Arta kalan presipitat üzerine 1 ml 6 M HCl ilave edilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra 12 saat 37°C'lik etüvde bekletilip 2500 rpm'de santrifüj edilerek üstteki berrak sıvıdan 0.5 ml. alınıp deproteinizasyon için 0.5 ml. isopropanol ile karıştırıldı. Karışım tekrar santrifüj edilerek presipitatın üzerindeki berrak sıvıdan 0.3 ml'lik kısmı hidroksiprolini belirlemek için ayrıldı. Hidroksiprolin ölçümü Bergman'ın (2) tarif ettiği metoda göre "Bausch-Lomb Spectronic-21 spectrometer"e kaydedildi. Elde edilen sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmamızda her grup için belirlenen hidroksiprolin'in ortalananı: Kontrol grubunda 28.90 gr/ml, Aprotinin grubunda 30.45 gr/ml, dekstran-70 grubunda 25.35 gr/ml, Kortizon grubunda 25.00 gr/ml., antihistaminik grubunda ise 27.45 gr/ml. olarak bulundu. Sonuçlar ve istatistikî karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Burada görüldüğü gibi belirlenen hidroksiprolin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman, Aprotinin grubu hariç diğer gruplarda bir düşme mevcuttur. Bunun istatistikî sonucuna bakılırsa Kortizon grubundaki düşmenin a: 0.01 önem seviyesinde dikkata değer olduğu (P>0.01), dekstran-70 ve antihistaminik grubundaki düşmenin a:0.01 önem seviyesinde anlamsız olduğu (P<0.01) bulundu. Aprotinin grubunda ise elde edilen hidroksiprolin değerinde kontrol grubuna göre bir artma mevcuttu ve bu artış a:0.05 önem seviyesinde anlamlı fakat a: 0.01 önem seviyesinde anlamsız olarak bulundu (0.05<P<0.01).

TARTIŞMA

Hidroksiprolin sadece kollajen dokuda bulunan ve kollajen dokunun biyokimyasal tetkikinde kullanılan, suda eriyebilen bir aminoasittir (10). Elastin gibi diğer fibröz dokular önemli ölçüde hidroksiprolin içermedikleri için hidroksiprolinin dokudaki düzeyini belirlemek, kollajen yapım hızı hakkında relatif bir bilgi verir.

Aoto (1), hepatik fibroziste, karaciğer dokusundaki hidroksiprolin seviyesinin arttığını göstererek kollajen doku oluşumuyla hidroksiprolin seviyesinin anlamını vurgulamıştır.

Yara iyileşme hızının belirlenmesinde hidroksiprolin ölçümü yıllardır kullanılan biokimyasal bir metoddur. Hidroksiprolin seviyesinin belirlenmesi

Tablo 1. Sonuçların Kontrol Grubuyla Karşılaştırılmasında İstatistikî Değerleri

Verilen Madde	Hidroksiprolin ugr/ml	U ₁	U ₂	Sonuç
Kontrol Gurubu	28.90	—	—	—
Aprotinin (Trasyolol)	30.45	63	82	0.05 < P < 0.01
Dekstran-70	25.35	79	57	0.05 < P < 0.01
Antihistaminik (Avil)	27.45	78	73	0.05 < P < 0.01
Kortizon (Prednol)	27.00	90	86	P<0.01

Tablo 2. Verilen Maddelerin Miktarı

Verilen Madde	Miktarı
Aprotinin (Trasyolol)	10.000 KIÜ/kg
Dekstran-70 (% 10)	4 cc/kg
Antihistaminik (Avil)	2 cc/kg
Kortizon (Prednol)	12.5 mg/kg

hernekadar yara iyileşmesinde relatif bir değer veriyorsa da elimizde daha objektif metodlar olmadığından bugün en güvenilir metodlardan biridir. Hidroksiprolin seviyesini belirlemek için çeşitli metodlar geliştirilmiştir (2,3). Çalışmada Scott (19) Bergman (2)'in kalorimetrik metodunu kullandık.

Hidroksiprolin seviyesinin maksimal yükselme zamanı yazarlara göre bazı farklılıklar göstermiştir. Irvin (11) radyoaktif hidroksiprolin kullanarak intestinal anastomozun 3. gününde hidroksiprolinin maksimal değere ulaştığını savunmuştur. Jiborn ve Ahonen (13) ise bu değere kolon anastomozlarından sonra 10. günde ulaştığını bildirmiştir. Scott (19) ise ratlarda yaptığı bir çalışmada linca albadanı yapılan insizyon yerinde hidroksiprolin seviyesinin postoperatif 9. günde en yüksek değere ulaştığını iddia etmiştir. Goodson (4) ise hidroksiprolin seviyesini 7. gün ölçmüştür.

Sönmez (21) ratlarda kolon anastomozunda hidroksiprolin seviyesini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada, Aprotinin verilen grupta kontrol grubuna göre postoperatif 3. günde hidroksiprolin seviyesinin daha yüksek olduğunu, fakat 10. günde eşitlendiğini savunmuştur. Jansen (12) ve Magyar

(15), dekstran-70'in, Seitz (20) ise kortizon'un yara iyileşmesini geciktirdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hidroksiprolin seviyesinin maksimal düzeyinin postoperatif 9-10. gün olduğunu düşünerek doku örneklerini 11. gün aldık. Sonuçların istatistikî olarak değerlendirilmesi "Mann-Whitney istatistik testi"ne göre yapıldı. Kontrol grubuyla, aprotinin, dekstran-70, antihistaminik ve kortizon grupları ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo-1). Buna göre kontrol grubuyla yapılan karşılaştırılmada, kortizon verilen grupta yara iyileşmesinin olumsuz yönde etkilendiği, bu sonucun da istatistikî açıdan a:0.01 önem seviyesinde anlamlı olduğu, yani kortizonun yara iyileşmesini yavaşlattığı belirlendi. Kontrol grubuyla, aprotinin grubu karşılaştırıldığından aprotinin hafif bir sitümölan etki gösterdiği, kontrol grubuyla dekstran-70 ve antihistaminik grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise dekstran-70 ve antihistaminik'in yara iyileşmesini çok hafif inhibe ettiği belirlendi. Ancak trasilolün olumlu, dekstran-70 ve antihistaminik'in olumsuz etkileri a:0.05 önem seviyesinde anlamlı (P>0.05) olmakla birlikte a:0.01 önem seviyesinde anlamsızdı (P<0.01). Kortizonun yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi Seitz (20)'in görüşünü destekliyordu. Aprotinin etkisi ise a:0.01 önem seviyesinde anlamsız olduğu (P>0.01) görüldü, Sönmez (21)'in çalışmasıyla uyumluydu.

Sonuç olarak; Batın cerrahisinde yapışıklıkları önlemek amacıyla kullanılan maddelerden, kortizonun yara iyileşmesini geciktirdiği, trasyolol, antihistaminik ve dekstran-70'in yara iyileşmesine önemli bir katkıda olmadığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Aoto Y: Hepatic contents of hydroxyproline and hydroxylysine in patients with liver disease. Acta Hepatol, 25: 204,1984.
2. Bergman I, R Loxley: The determination of hydroxyproline in urine hydrolysates. Clin Chim Acta 27: 347,1970.
3. Goodson WH III, TK Hunt: A new miniature method for the study of wound healing in human subjects. J Surg Res 33: 394,1982.
4. Goodson WH III, I. Alberto, Jensen JA: The influence of a brief preoperative illness on postoperative healing Ann Sur 3: 250,1987.

5. diZeraga GS, W Utian: Prevention of postsurgical tubal adhesions: Comparative study of commonly used agents. Am J Obstet Gynecol, 136:173,1980.
6. diZeraga GS, W Utian: Efficiency of %2 Dextran 70 in the prevention of peritoneal adhesions and the utility of second-look laparoscopy in infertility surgery. Fertil Steril 37: 2, 1982.
7. Ellis H: The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg 69: 241,1982.
9. Gomel V: An odyssey through the oviduct. Fertil Steril, 39: 144, 1983.
10. Hiroyasu O, H Hazama, T Murase, Y Shiozaki and Y Sameshima: Drug metabolizing activity in rats with chronic liver injury induced by carbon tetrachloride: Relationship with the content of hydroxyproline in the liver. Japan J Pharmacol 41: 363, 1986.
11. Irvin IT, JC Goligher, D Johnston: A randomized prospective clinical trial of single layer and two layer invertin intestinal anastomoses. Br J Surg, 60: 457, 1973.
12. Jansen PRS: Failure of intraperitoneal adjunct to improve the outcome of pelvic operations in young women Am J Obstet Gynecol, 153: 363, 1985.
13. Jiborn H, J Ahomen, B Zederfeldt: Healing of experimental colonic anastomoses. Am J Surg, 135: 333, 1978.
14. Magyar DV, DO Maria: Is intraperitoneal dextran 70 safe for routine gynecologic use. Am J Obstet Gynecol 152: 198,1985.
15. Magyar DM, MF Hayes, KS Moghissi, MG Subramanian: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function after the dexamethasone-promethazine adhesion regimen. Obstet Gynecol, 63: 182, 1984.
16. Money RAH: Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (trasyolol). J Int Med Res 4: 360,1976.
17. Pfeffer WII, JE Wheler, RL Tschoepe, KII Wright and E Gizang: Effect of dexamethasone and promethazine administration on adhesion formation, tubal function and ultrastructure following micro surgical anastomosis of rabbit oviducts. Fertil Steril 34: 2. 1980.
18. Pfeffer WH, Adjuvants in tubal surgery. Fertil Steril 33: 245. 1980.
19. Scott PG, Chambers M, BW Johnson and T il Williams. Experimental wound healing: Increased breaking strength and collagen synthetic in abdominal fascial » lunds healing with secondary closure of the skin. Br J Surg, 72: 777. 1985.
20. Seitz IIM, JG Schenker, S Epstein: Postoperative intraperitoneal adhesions. A double-blind assessment of their prevention in the monkey. Fertil Steril 24: 935, 1973.
21. Sönmez YE, T Terzioğlu, U Eldegez, F Cemşit: Kolon anastomoz iyileşmesinde aprotinin (trasyolol) etkisi, deneysel çalışma sonuçları, Ulusal Cerrahi Kongresi-88, 5-9 Haziran 1988. İstanbul.