Çağdaş Cerrahi Dergisi 8: 4-7, 1994

Siklosporin ve Aprotinin'in Karın İçi Yapışıklıkların Önlenmesindeki Etkileri

Deneysel çalışma

Vedat DURGUN (Uzm. Dr.), Turgut İPEK (Uzm. Dr.), Metin KAPAN (Asis. Dr), Aslı ŞAD (Asis. Dr.), Süha GÖKSEL (Doç. Dr.)*, Hürol İNSEL (Prof. Dr.)

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalları, İstanbul*

ÖZET

Postoperatif intraperitoneal adhezyon oluşumuna siklosporin ve aprotinin'in etkilerini araştırmak için sıçanlarda kontrollü deneysel bir çalışma yapıldı. Her bir rat için laparatomiyi takiben çekum serozasında standart bir defekt oluşturuldu. Siklosporin grubuna 10 mg/kg siklosporin, aprotinin grubuna 25000 Ü/kg aprotinin laparatomi esnasında intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubuna plasebo serum fizyolojik verildi. Siklosporin grubunda; kontrol grubu ve aprotinin grubuna oranla batın içi adhezyonlar belirgin derecede daha azdı ($p<0.05$).

SUMMARY

The Effects of Ciclosporin and Aprotinin on Prevention of Intraperitoneal Adhesions: Experimental study

A randomized controlled trial to assess the effects of ciclosporin and aprotinin on postoperative intraperitoneal adhesion formation have been performed in rats. For each rat, a defect in standart manner was formed on the caecum surface following laparatomy. 25000 U/kg aprotinin for aprotinin groups and 10 mg/kg ciclosporin for ciclosporin groups was applied intraperitoneally during laparatomy. Control animals received saline placebo. Significantly more animals treated with ciclosporin were completely free of adhesions than those receiving saline and aprotinin groups ($p<0.05$).

Karın içi yapışıklıklar batın ameliyatları sonrası genellikle kaçınılmazdır. Weibel ve Majno daha önce laparatomi uygulanmış olgularda yaptıkları otopsilerde % 67 oranında asemptomatik yapışıklık tespit etmişlerdir. Bu oran birden fazla ameliyat geçirmiş olgularda % 93'e varmaktadır. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ileusun en yaygın nedeni fıtıklar olmasına karşın gelişmiş ülkelerde laparatomi oranının yüksek oluşu nedeniyle batın içi yapışıklıklar ileusun başlıca sebebidir [1,2].

Benzer ve Buckman peritonun fibrinolitik aktivitesinin baskılanmasının batın içi yapışıklıkların oluşumunda etkin olduğunu göstermişlerdir. Lokal travmalar fibrin oluşumuna neden olmasa da fibrinolitik faktörleri inhibe etmektedir [3]. Günümüze kadar batın içi yapışıklıkların önlenmesi amacıyla antikoagülan ilaçlar, antiplazmin ajanlar, fibrinolitik ajanlar, intraperitoneal lavajlar, antihistaminikler, steroidler ve sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Ancak halen batın içi yapışıklıklar modern cerrahinin ciddi sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda proteinaz inhibitörü olan aprotinin ve immunosupresif olan siklosporin'in deneysel olarak yapışıklık oluşturduğumuz ratlarda kontrollü çalışma ile etkilerini inceledik.

MATERYAL ve METOD

Aprotinin ve siklosporin'in batın içinde meydana gelen adhezyonların önlenmesi üzerindeki etkilerini araştırmak için kontrollü deneysel bir çalışma modeli oluşturduk. Çalışma İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı hayvan labaratuarında gerçekleştirildi.

Bu çalışmada Wistar albino türü, ağırlıkları 180-250 gr. arasında değişen, dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar oda ısısında ve standart kafeslerde beşli gruplar halinde muhafaza edildiler. Gerek preoperatif, gerekse postoperatif dönemde hayvanlara standart laboratuar yemi ve çeşme suyu verildi.

Çalışmadaki sıçanlar, her biri 10 sıçandan oluşan, 3 (K.A.S.) gruba ayrılarak incelendiler. Sıçanlar kapalı kavanoz içinde hafif eter anestezisi altında uyutuldu. Karın cildi tüyleri traş edildikten sonra, Batticon antiseptik solüsyonu ile temizlendi. Median laparatomi ile batına girildi. Çekum ortaya konulduktan sonra, künt uçlu iğne ile

yaklaşık 0.5 cm'lik seroza defekti oluşturuldu ve mukozanın bu defektten prolabe olması temin edildi. Bundan sonra, batın kapatılmadan önce K grubuna (kontrol) 2 cc serum fizyolojik, A grubuna 25000 Ü/kg dozunda serum fizyolojik ile sulandırılmış aprotinin ve S grubuna da 10 mg/kg dozunda serum fizyolojik ile sulandırılmış siklosporin intraperitoneal olarak enjekte edildi. Batın 3/0 atravmatik ipek ile, tek kat halinde ve kontinü dikişle kapatıldı. Tüm ameliyatlar steril olmayan, temiz şartlarda yapıldı.

Postoperatif 10. günde tüm denekler yoğun eter anestezisi altında sakrifiye edildi. Sıçanlarda relaparatomi yapıldı ve meydana gelen yapışıklıklar, makroskopik olarak daha önce Manzuli ve ark. tanımladığı biçimde değerlendirildi [4].

Manzuli ve ark. tavşanlarda yaptıkları deneysel çalışmada intraperitoneal yapışıklıkları aşağıdaki gibi evrelediler;

Evre 4: Çok yoğun, homojen, kolaylıkla ayrılmayan yapışıklıklar
Evre 3: Yoğun, aralıksız ve kolaylıkla ayrılabilen yapışıklıklar
Evre 2: Orta derecede yoğun, az miktarda ve kolaylıkla ayrılabilen yapışıklıklar
Evre 1: Az miktarda zar şeklinde yapışıklıklar
Evre 0: Yapışıklık yok

Bundan sonra meydana gelen yapışıklıklar enblok halde rezeke edilerek histopatolojik olarak değerlendirildi.

Sonuçların istatistiksel anlamının değerlendirilmesi 0.05 güvenilirlik sınırı esas alınarak Student-t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubuna ait denekler sakrifiye edildiklerinde, batın duvarı, insizyon hattı, barsak ansları, genital organlar ve karaciğer arasında künt disseksiyonla kolayca ayrılamayan, ağır yapışıklıkların olduğu, ayrıca çekum üzerinde tümöral kitle izlenimi veren bir gato oluştuğu saptandı. Deneklerin 3'ü evre 2, 3'ü evre 3 ve 4'ü evre 4 olarak sınıflandırıldı.

Aprotinin grubuna ait denekler sakrifiye edildiklerinde, batın duvarı, insizyon hattı, ince barsak ansları ve mezenter arasında künt disseksiyon ile ayrılamayan yapışıklıkların oluştuğu saptandı. Ayrıca çekum üzerinde ince barsak anslarının oluşturduğu künt disseksiyonla ayrılabilen gato oluşumu saptandı. Deneklerin 4'ü evre 2, 2'si evre 3 ve 4'ü evre 4 olarak değerlendirildi.

Siklosporin grubuna ait denekler sakrifiye edildiklerinde, ya hiç yapışıklık olmadığı ya da ince barsak ansları, insizyon hattı ve çekum arasında minimal yapışıklıkların olduğu, bunların da künt disseksiyon ile kolayca ayrılabildiği görüldü. Deneklerin 3'ü evre 0, 4'ü evre 1, 2'si evre 2 ve 1'i evre 3 olarak değerlendirildi. Grupların evrelendirmesi ile ilgili sonuçlar Tablo I'de görülmektedir (Grafik 1). Kontrol grubu ile aprotinin grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.808). Kontrol grubu ile siklosporin grubu karşılaştırıldığında p değerini 0.0001, aprotinin grubu ile siklosporin grubu karşılaştırıldığında p değerini 0.0004 olarak saptadık. $p<0.05$ anlamlı kabul edildiğinden bu karşılaştırmalar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Piyeslerin histopatolojik incelemeleri sonunda, kontrol grubu ve aprotinin grubunda organlar arasında, iltihabi granülasyon dokusu, yer yer abse odakları ve yoğun kollajenizasyon olduğu saptandı. Siklosporin grubunda ise batın duvarındaki insizyon hattı ile, barsak ansları arasında minimal iltihabi granülasyon dokusu ile yer yer abse odakları tespit edildi (Resim 1 ve 2).

Tablo I. Grupların evrelendirilmesi.

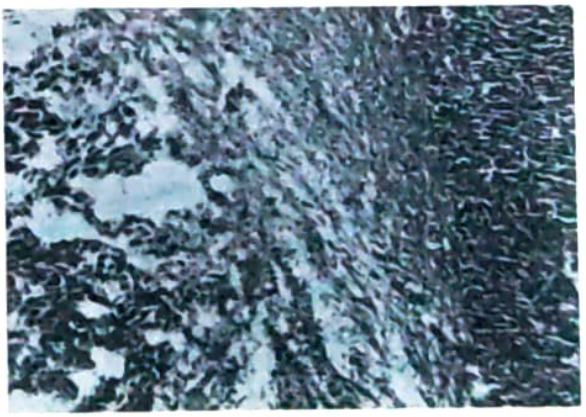
	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Kontrol	-	-	3	3	4
Aprotinin	-	-	4	2	4
Siklosporin	3	4	2	1	-



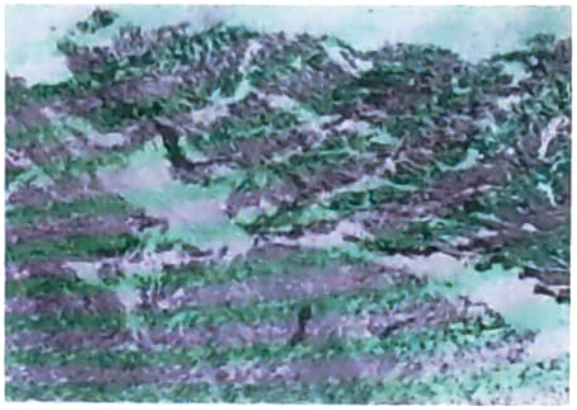
Grafik 1. Grupların evrelere göre dağılımı

TARTIŞMA

Karın içi organlar ve peritonunun mekanik olarak yaralanması, iskemisi, bakteriyel kontaminasyonu,



Resim 1. Karaciğer dokusu ve batın duvarı arasında iltihabi granülasyon dokusunun görüldüğü kontrol grubuna ait bir deneğin piyesi, (HEx80).



Resim 2 Batın duvarı ve omentum yağ dokusu arasında iltihabi granulasyon dokusu izlenen aprotinin grubuna ait bir deneğin piyesi, (HEx32).

karın içinde serbest kan, gaita, mide içeriğinin ve yabancı cisimlerin varlığı her olguda değişik yoğunlukta olmakla birlikte birer adhezyon sebebidirler. Karın içi yapışıklıkları en aza indirebilmek için pek çok ajan ve yöntem kullanılmıştır [5,6].

Spector ve Willoughdy peritoneal serozanın zedelenmesi ile mast hücrelerinden histamin, bradikinin, serotonin, peptidler, polipeptidler, nükleosidler ve proteazların salgılandığını vurgulamışlardır. Majno ve Palade tüm bu maddelerin vasküler permeabiliteyi arttırdığını, proteinden zengin fibrinojen içeren plazmanın periton içine salgılandığını bildirmişlerdir. Travmatik hücrelerden masif tromboplastin salgılanması koagülasyon işlemini aktive eder ve fibrinojen fibrine dönüşür. Myhre-Jensen ve ark. ile Porter ve ark. tarafından da mezotelyal ve submezotelyal hücrelerde mevcut plasminojen aktivatörleri ile fibrinin fibrinolizis ile yıkıldığı gösterilmiştir [3,7,8].

Yapışıklık önlenmesinde uygulanabilecek yöntemler serozal yüzey ile defekt arasındaki temasın yapay asit oluşumuyla veya yapay örtülerle ortadan kaldırılması, lokal fibrin oluşumunun azaltılması, lokal fibrinolitik aktivitenin artırılması temeline dayanır. Hayvanlarda adhezyon oluşumunu önleme çalışmaları ilk olarak Johnson ve Warren tarafından uygulanmıştır. Replogle ve ark. fibrinolitik ajanlar ve antikoagülanlara dikkat çekmişler, James ve ark. ile Bryand streptokinaz uygulamasını bildirmişlerdir. Adhezyon profilaksisinde pekçok yöntem kullanılmıştır. Peritoneal eksüda içeriğinde fibrin birikimini önlemek için sodyum sitrat, heparin ve diğer antikoagülanlar ile antiplazminojen olan aprotinin denenmiştir. Oluşmuş fibrinlerin uzaklaştırılması için tripsin, pepsin ve papain, hyalorinidaz enzimleri ve streptokinaz ve streptodornaz gibi fibrinolitik ajanlar ile sodyum ricinoleate gibi tuzlar kullanılmıştır. Lavaj ile mekanik uzaklaştırma denenmiştir. Barsakları birbirinden uzak tutmak için batın oksijen ile şişirilmiş ya da tuzlu solüsyon, parafin, yağ, lanolin, konsantre dekstroz solüsyonları, dana gözü vitreusu, amniotik mayi, makromoleküler solüsyonlar ve silikonlar kullanılmıştır. Peritoneal hasar bölgesi oksidize selüloz, amniyotik membran, yağlı ipek, dana peritonu ve omentum greftleri ile örtülmüştür. Etkin defekasyon için lavman ve laksatifler, peristaltizmi artırıcı prostigmin gibi ajanlar kullanılmıştır. Fibrin birikimindeki fibroplaziyi inhibe ederek fibroblastik proliferasyonu engellemek için adenokortikotropik hormonlar, steroidler, antihistaminikler ve sitotoksik ajanlar kullanılmıştır [1,3,5,9,10,11,12].

Proteinaz inhibitörü olarak bilinen aprotinin'in yapışıklık oluşumu üzerine etkisi konusunda halen kesin veriler mevcut değildir. Aprotinin'in lökosit infiltrasyonu ve granülasyon dokusunun gelişimini ve sonuçta da yapışıklıkların oluşumunu engellediği ileri sürülmüştür [13]. Perovic ve ark. [14] intraperitoneal aprotinin kullanmışlar ve mekanik ileus ile karşılaşmamışlardır. Mooney [14] intraperitoneal uygulamalarında adhezyonun azaldığını belirtmiş ancak kontrolsüz çalışma olduğu vurgulanmıştır. Dai ve ark. [14] deneysel çalışmada subkütan uygulamada adhezyon azaltıcı etkisini bildirmişlerdir. Aprotinin'in bu etkisinin açıklaması yapılamamıştır. Ancak Grundmann aprotinin'in [14], inflamatuvar granülasyon doku gelişiminin engellenmesi ve inflamatuvar cevabın azalmasını sağlayarak etki gösterdiğini belirtmiştir. Raftery [13] ise ratlarda yaptığı bir çalışmada aprotinin'in yapışıklık oluşumu üzerine etkili olmadığını ileri sürmüştür. Özen ve ark. [13] aprotinin verilen ratlarda elde edilen sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırdığında aprotinin verilen grupta yapışıklıkların daha az geliştiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda aprotinin grubunun kontrol grubundan farklılık göstermediğini ($p=0.808$), batın içinde künt disseksiyon ile ayrılamayan yapışıklık oluşturduğunu saptadık. Organlar arasında yoğun iltihabi granülasyon dokusu tesbit ettik.

Siklosporin, lipofilik, fungal orijinli siklik undekapeptiddir. Selektif olarak T-hücre immün yanıtını inhibe eder [15]. Çalışmamızda siklosporin grubunda minimal yapışıklık gözledik. Bunların da künt diseksiyonla kolayca ayrılabildiğini saptadık. İltihabi granülasyon dokusunun yok denecek kadar az olduğunu gördük. Literatürde adhezyon üzerine siklosporin ile yapılmış çalışma bulunmadığından elde ettiğimiz sonuçların nedenini inflamatuvar granülasyon doku gelişiminin engellenmesi ve inflamatuvar cevabın azalması olarak yorumladık. Tek ve düşük doz intraperitoneal siklosporin uygulamasının yan etkisi olmadığını ancak adhezyon engelleyici etkisinin anlamlı olduğunu saptadık (p=0.0001 ve p=0.0004).

Granülom oluşturacak eldiven pudrası, nonabsorbabl sütür gibi yabancı maddelerden kaçınmak, safra kesesi yatağı yada pelvik taban gibi periton defektlerini açık bırakmak gereksiz adhezyon oluşumunu azaltılabilir. Laparatomi insizyonu yada anastomoz hattı gibi kaçınılmaz iskemik alanlar mevcut olduğunda bunları omentum ile örtmek önerilebilir. Adezyon önleyici ajanlar arasında intraperitoneal tek ve düşük doz siklosporin uygulaması da bu alana yeni bir boyut kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Ellis H: The causes and pervention of intestinal adhesions. Br J Surg 69:241-43, 1982.

2. Andican A, İpek T: Akut barsak tıkanıklığı (544 vakanın analizi). Karadeniz Tıp Dergisi 2:38-42, 1989.

3. Hau T, Payne WD, Simmons RL: Fibrinolytic activity f the protoneum during experimental peritonitis. Surg Gynecol Obstet 148:415-18, 1979.

4. Mazuli MK, Kalambahati K, Pawar B: Prevention of adhesions with polyvinylpyrolidone. Arch Surg 89:1011, 1964.

5. Weibel MA, Majno G: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. Am J Surg 126:345-53, 1973.

6. Ersoy G, Utkan Z, Gökgöz Ş, Gönüllü N, Dülger M: Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde verapamil ve pentoksifilin'in etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 8:229-234, 1992.

7. Chalkiadakis G, Kostakis A, Karayannacos PE, Giamarellou H, Dontas I, Sakellariou I, Sakalkeas GD: The effect of heparin upon fibrinopurulent peritonitis in rats. Surg Gynecol Obstet 157:257-60, 1983.

8. Çağlıkülekçi M, Özarmağan S, Günay K, Savcı N, Necefli A: Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde povidon, Hyskon, Ca++ antagonistleri ve vitamin E'nin yeri. Çağdaş Cerrahi Dergisi 7:31-33, 1993.

9. Ellis H: The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg Gynecol Obstet 133:497-511, 1971.

10. Coşkun I, Irfanoğlu ME, Hatipoğlu AR: Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymathyl cellulose (CMC)'un etkisi. Ulusal Cerrahi Dergisi 8:93-96, 1992.

11. O'Leary JP, Malik FS, Donahoe RR, Johnston AD: The effects of a minidose of heparin on peritonitis in rats. Surg Gynecol Obstet 148:571-75, 1979.

12. Tuncer U, Gür U, Sunar H, Uras F, Gürsel C: Deneysel peritonitte düşük molekül ağırlıklı dekstranın fibrinolitik aktivite üzerine etkisi. Çağdaş Cerrahi Dergisi 5:80-82, 1991.

13. Ozen N, Elçin B, Malazgirt Z, Özkan K: Deneysel peritonitte adezyon oluşumuna heparin, aprotinin ve sodyum sitratın etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 7:84-87, 1991.

14. Young HL, Wheeler MH, Morse D: The effect of intravenous aprotinin Trasylol) on intraperitoneal adhesion formation in the rat. Br J Surg 68:59-60, 1981.

15. Mazzaferro V, Porter KA, Scotti-Foglieni CL, Venkataramanan R, Makowka L, Rossaro L, Francavilla A, Todo S, Van Thiel DH, Starlz TE: The hepatotropic influence of cyclosporine. Surgery 107:523, 1990.