

Karınıçi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi

Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention

Turkay KIRDAK, Erdal UYSAL, Nusret KORUN

AMAÇ

Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan karınıçi yapışıklıkların önlenmesinde topikal olarak uygulanan metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliği değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 40 adet dişi Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, yüksek doz steroid, düşük doz steroid, serum fizyolojik ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Tüm sıçanlara yapılan median laparotomi ve yapışıklık oluşturulmasını takiben yüksek doz steroid uygulanan sıçan grubuna 16 mg/kg, düşük doz steroid grubuna 10 mg/kg metilprednizolon, serum fizyolojik grubuna da serum fizyolojik topikal olarak periton içine uygulandı. Son gruba ise ek bir uygulama yapılmadı. Sıçanlar 15. gün öldürüldü, karınıçi yapışıklıklar Linsky skalasına göre değerlendirildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yapışıklık şiddeti ($p=0,867$), yapışıklık derecesi ($p=0,919$), katılım yüzdesi ($p=0,876$) ve toplam skor ($p=0,574$) puanları açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı. Yara enfeksiyonu açısından da anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

SONUÇ

Topikal olarak uygulanan metilprednizolonun farklı dozlarının, karınıçi yapışıklıkların önlenmesindeki etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunmadığı gibi, yapışıklıkların azaltılması üzerine de bir etkisi yoktur.

Anahtar Sözcükler: Karınıçi yapışıklık; metilprednizolon; sıçanlar, Wistar cinsi.

BACKGROUND

To assess the effectiveness of different doses of methylprednisolone on preventing intraabdominal adhesions established experimentally in rats.

METHODS

Forty female Wistar rats were divided into four groups: high-dose steroid (16 mg/kg), low-dose steroid (10 mg/kg), serum physiologic, and control. Following median laparotomy and procedure for adhesion formation in all rats, 16 mg/kg methylprednisolone (high-dose steroid group), 10 mg/kg methylprednisolone (low-dose steroid group), or serum physiologic (serum physiologic group) was administered into the intraperitoneal space, topically. No additional procedure was applied to rats in Group 4 (Control). All rats were sacrificed on day 15 postoperatively, and intraperitoneal adhesions were assessed according to Linsky's scale.

RESULTS

No significant differences were determined between the groups with respect to severity ($p=0.867$), degree ($p=0.919$), extent ($p=0.876$), and general scores ($p=0.574$) of adhesion formation. Wound infection rates were also similar in the four groups ($p>0.05$).

CONCLUSION

There was no difference in the effectiveness of different methylprednisolone doses, administered topically, in preventing intraabdominal adhesion formation, and furthermore, steroids do not prevent intraabdominal adhesion development.

Key Words: Intraabdominal adhesion; methylprednisolone; rats, Wistar.

Karın ameliyatlarından sonra oluşan karınıçi yapışıklıklar cerrahların uğraşmak zorunda kaldıkları önemli bir sorundur. Postmortem yapılmış bir çalışmada daha önce karın cerrahisi geçiren olgularda %67, birden fazla ameliyat geçirenlerde %93 oranında yapışıklığa rastlandığı bildirilmiştir.^[1] Tüm laparotomiler içerisinde yapışıklığa bağlı tıkanma nedeniyle ameliyat edilen olgu oranı %3,3 olup, ayrıca herhangi bir nedenle laparotomi yapılan olgularda ilk bir yıl içinde %1 oranında ameliyat gerektiren yapışıklığa bağlı ileus gelişir.^[2] Doğurganlık dönemindeki kadınlarda sekonder infertilitenin önemli bir nedeni olan ameliyat sonrası yapışıklıklar aynı zamanda bu hastalarda sıklıkla mekanik bağırsak tıkanıklığa neden olurlar.^[3] Bu olgularda tekrar ameliyata gerek duyulduğunda eksplorasyonun zor olacağı, ameliyat süresini uzatacağı ve iyatrojenik yaralanmaların daha sık olabileceği akılda tutulması gereken bir konudur;^[4,5] ayrıca yapışıklığa bağlı ileusun en önemli sonuçlarından biri de iş-güç kaybı ve hasta maliyetlerini artırmasıdır. Örneğin Amerika'da 1994 yılında yapılan bir çalışmada bridotomi yapılan olguların maliyetinin 1,3 milyar dolar olduğu bildirilmiştir.^[6] Bu nedenle ameliyat sonrası yapışıklıkların önlenmesi ya da azaltılması araştırmacıların her zaman ilgisini çekmiş ve çeşitli deneysel ve klinik çalışmalara konu olmuştur, ancak yapılan çalışmalara ve uygulanan yeni yöntemlere rağmen karınıçi yapışıklıklar halen önemli bir morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir. Yapışıklık oluşumunda ameliyat sonrası enflamatuvar yanıtın önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir.^[7] Bu sürecin baskılanması ile yapışıklıkların azaltılması söz konusu olabilir.^[8]

Bu çalışmada, güçlü bir antiinflamatuvar ajan olan metilprednizolonun farklı dozlarının karınıçi yapışıklıklar üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, etik komite onayı alınmasının ardından, ağırlıkları 250-310 gr arasında değişen 40

adet dişli Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlara cerrahi girişim öncesinde standart diyet uygulandı, aç bırakılmadılar. Sıçanlara anestezi olarak ketamin (Ketalar, Pfizer ilaçları Ltd. Şirketi, İstanbul, Türkiye) 40 mg/kg, ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg PPD enjektörü ile periton içine uygulandı. Sıçanlar her grupta 10 adet olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. Grup 1: Yüksek doz metilprednizolon (16 mg/kg) uygulanan grup, Grup 2: Düşük doz metilprednizolon (10 mg/kg) uygulanan grup, Grup 3: Serum fizyolojik uygulanan grup, Grup 4: Ek bir işlemin uygulanmadığı grup.

Anestezi sonrası cerrahi uygulanacak bölge povidon iyotla temizlendi. Asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak tüm sıçanlara median 6 cm kesi yapılmasını takiben, çekum serozasında steril kare gaz ile sürtmek suretiyle subserozal yaralanma oluşturuldu. Daha sonra karın içine Grup 1'deki sıçanlara 16 mg/kg, Grup 2'ye 10 mg/kg metilprednizolon, Grup 3'e serum fizyolojik topikal olarak uygulandı. Grup 4 ise kontrol grubu seçilerek ek bir işlem uygulanmadı. Grup 1, 2 ve 3'deki sıçanlara standart olarak 1,25 cc çözelti batın içine bırakılmış oldu. Tüm sıçanların karın kesileri 2/0 vikril ile, cilt dahil olmak üzere sürekli dikişlerle kapatıldı.

Ameliyat sonrası 15. günde tüm sıçanlar dekortikasyon yolu ile öldürüldü. Sıçanların karın boşlukları insizyona da olan yapışıklıkların değerlendirilmesi amacıyla paramedian laparotomi ile tekrar açılarak, hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir araştırmacı tarafından Linsky skalası kullanılarak 0-9 arasında derecelendirildi (Tablo 1).^[9] Değerlendirme sırasında adezyon şiddeti, derecesi, çekumda oluşturulan defekt bölgesinde gelişen yapışıklık oranı (katılım yüzdesi) ve bu üç parametrenin toplanmasından elde edilen genel skor hesaplandı. Yapışıklıkları değerlendirme sırasında laparotomi kesisinden püy boşalanlar yara enfeksiyonu kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS for Windows programında yapıldı. Çıkan sonuçlar ki-kare ve Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirildi.

Tablo 1. Linsky skalası

	Katılım yüzdesi	Yapışıklık şiddeti	Yapışıklık derecesi
0	Yapışıklık yok	Yapışıklık yok	Yapışıklık yok
1	Defektin %1-25	Damar içermeyen	Hafif traksiyonla ayrılan
2	Defektin %25-75	İnce damarlı	Orta traksiyonla ayrılan
3	Defektin %76-100	Kalın ve belirgin damarlı	Şiddetli traksiyonla ayrılan

$p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Operasyon sonrası 1. günde yüksek steroid grubundan (Grup 1) bir sıçan öldü. Gruplar arasında sıçanların ortalama ağırlıkları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,258$).

Gruplar arasında yapışıklık şiddeti ($p=0,867$) ve derecesi ($p=0,919$), katılım yüzdesi ($p=0,876$), toplam skor ($p=0,574$) puanları açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı. Yara enfeksiyonu açısından da anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Doku hasarı sonucunda ortaya çıkan enflamatuvar yanıt karıniçi yapışıklık oluşmasına giden sürecin tetiğini çekmektedir. Periton ya da serozanın yaralanması sonucu, mast hücrelerinden histamin ve vazoaaktif kininler salınarak kapiller permeabilite artışa ve serosangüinöz vasıfta birikime neden olur. Bu birikim absorbe edilemediği zaman komşu organlar ya da peritoneal yüzey ile organlar arasında fibröz köprüler oluşur.^[10]

Yapışıklık profilaksisi için yapılan çalışmalarda çeşitli maddeler (E vitamini, deksantanol, heparin, aprotinin gibi), nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, karboksimetilcellüloz gibi adezyon bariyerleri, kemoteropatik ilaçlar yapışıklıkların önlenmesi için kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiş,^[11-16] ancak bu çalışmaların sonuçları adezyon bariyerleri hariç klinik pratiğe fazla yansımamıştır.

Steroidler güçlü bir enzim inhibitörü olan lipokortinin sentezini artırarak fosfolipaz A2 aktivasyonunu baskılar. Enflamatuvar süreçte önemli işlevleri olan prostaglandin, tromboksan A2 ve lökotrien

sentezini önler, ayrıca fagositik hücrelerde lizozomal zar stabilizasyonu artırmasına bağlı olarak fagositik işlevde azalma oluştururlar. Sonuçta bu etkileri sayesinde kapiller permeabiliteyi, lökosit kemotaksisini, lenfosit yapımını, interlökin-1 salınımını azaltarak antienflamatuvar yanıt oluştururlar. Karıniçi yapışıklıkların önlenmesi amacıyla Küçüközkcan ve arkadaşlarının^[17] yaptığı bir çalışmada periton içine uygulanan serum fizyolojik ve sodyum kromoglikat birleşiminin pelvik yapışıklıkları azalttığı gözlenmiştir. Bu birleşime deksametazon eklendiğinde yapışıklıkların daha belirgin olarak azaldığı saptanmıştır, ancak bu çalışmada tek başına steroid kullanılmadığı için, steroidin tek başına etkinliği hakkında kesin yorum yapmak olası değildir. Avsar ve arkadaşları^[18] yaptığı diğer bir çalışmada ise intravenöz uygulanan difenhidramin HCl ve 20 mg/kg metilprednizolonun sıçanlarda karıniçi yapışıklıkları azalttığı saptanmıştır. Steroid grubundaki deneklerde yara iyileşmesinde rolü olan hidrokspirolin sentezinin de azaldığını gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz metilprednizolon uygulanan grupta sonuçlar arasında fark saptanmadığı gibi, gruplar arasında da karıniçi yapışıklıkları önleme bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçların literatür ile uyumlu olması kullanılan metilprednizolon dozlarının daha düşük ve topikal olarak uygulanmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda hidrokspirolin düzeyleri ise çalışmamıştır, ancak yara enfeksiyonu oranlarında farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar göz önüne alındığında yüksek doz sistemik yolla verilen steroidler, düşük doz topikal olarak uygulanan steroidlere göre yapışıklıkları önlemede daha etkili olmalarına rağmen, yüksek dozlarda yara iyileşmesini azaltıcı etkilerinin ortaya çıkması klinik uygulamaya girmesini zorlaştıracak bir faktör gibi görünmektedir.

Majör ameliyatlarda minör ameliyatlara karşılaştı-

Tablo 2. Bulgular

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Ağırlık	290±7,637	280±11,055	290±10	302±2,0	>0,05*
Katılım yüzdesi	0,888±0,111	1,0±0,258	0,90±0,179	1,1±0,233	>0,05*
Yapışıklık şiddeti	0,888±0,111	1,2±0,326	1,10±0,233	1,0±0,210	>0,05*
Yapışıklık derecesi	0,888±0,111	1,0±0,258	1,0±0,210	1,10±0,233	>0,05*
Genel yapışıklık skoru	2,66±0,333	3,2±0,813	3,0±0,596	3,20±0,573	>0,05*
Yara enfeksiyonu (%)	28,6	28,6	0	42,9	>0,05**

* Kruskal-Wallis testi; ** Fisher'in kesin ki-kare testi; bulgular ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

tırıldığında daha çok yapışıklığa neden olurlar.^[19] Bizim çalışmamızda oluşturan cerrahi travma daha çok minör bir travmadır. Dolayısı ile steroidlerin majör travma sonrası yapışıklıkların oluşmasını baskılayıcı etkinliği varsa da bu çalışmada onu göstermek olası değildir.

Yapılan çalışmalara ve uygulanan yöntemlere rağmen karınıçi yapışıklıklar halen önemli bir morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir. Bunun nedeni yapışıklık mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi olabilir.

Sonuç olarak, topikal olarak uygulanan metilprednizolonun farklı dozlarının karınıçi yapışıklıkların önlenmesindeki etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunmadığı gibi, yapışıklıkların azaltılması üzerine de bir etkisi yoktur. Oluşabilecek yan etkilerde göz önüne alındığında klinik uygulamaya girmesi şimdilik zor görünen steroidlerin uygulama yolları ve doz ayarlaması konusunda daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973;126:345-53.
2. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-3.
3. Stricker B, Blanco J, Fox HE. The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females. *J Am Coll Surg* 1994;178:617-20.
4. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000;87:467-71.
5. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1297-9.
6. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998;186:1-9.
7. Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:307-14.
8. Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB, Oppenheim EB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin. *Arch Surg* 1975;110:429-32.
9. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987;32:17-20.
10. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997;(577):56-62.
11. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg* 1985;120:949-51.
12. Pestieau SR, Marchettini P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Prevention of intraperitoneal adhesions by intraperitoneal lavage and intraperitoneal 5-fluorouracil: experimental studies. *Int Surg* 2002;87:195-200.
13. Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg* 1998;175:137-41.
14. Tayyar M, Başbuğ M. The effects of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. *Res Exp Med (Berl)* 1999;198:269-75.
15. Tarhan OR, Eroglu A, Cetin R, Y Nce A, Bulbul M, Altuntas YR. Effects of seprafilm on peritoneal fibrolytic system. *ANZ J Surg* 2005;75:690-2.
16. Akdeniz Y, Tarhan OR, Barut I. Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study. [Article in Turkish] *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007;13:94-100.
17. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J Surg* 2004;74:1111-5.
18. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Aköz M, Hengirmen S, et al. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001;181:512-5.
19. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973;126:345-53.