

Deneysel Araştırma

Hylan GF-20 ve Metil-Prednizolonun Laparotomi Yapılan Ratlarda Yapışıklık Oluşması Üzerine Etkileri

Cemalettin CAMCI¹, Cüneyt KIRKIL², Fatih EROL^{a3}, Erhan AYGEN², Osman DOĞRU⁴, Refik AYTEN²

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye*

³*Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye*

⁴*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, Türkiye*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Hylan GF-20 ve metil-prednizolonun laparotomi yapılan ratlarda yapışıklık oluşması üzerine etki gösterip göstermeyeceklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kırk adet rat 4 gruba ayrılıp çekum ön duvarında 1 cm²'lik alanda steril gazlı bezle abrazyon oluşturuldu. Birinci gruptaki ratlara herhangi bir ilaç verilmez iken, 2. gruptakilere intraperitoneal 1 cc %4 Hylan GF-20 solüsyonu, 3. gruptakilere intraperitoneal 10 mg/kg metil prednizolon 4. gruptakilere intraperitoneal 1 cc %4 Hylan GF-20 solüsyonu + 10 mg/kg metil prednizolon verildi. Yedi gün sonra, grupları bilmeyen bir inceleme tarafından daha önceki kesi hattı dışından tekrar laparotomi yapılarak kesi hattına ve çekuma olan yapışıklıklar değerlendirildi. Bulgular: Grupların çekumdaki ortalama yapışıklık sayıları sırasıyla 1.80±0.92 , 0.40±0.70, 0.90±0.74 ve 0.80±1.03 idi. Kesi hattındaki ortalama yapışıklık skorları ise sırasıyla 2.50±1.43, 0.60±0.70, 0.90±0.88 ve 0.50±0.71 idi. Tüm tedavi gruplarının yapışıklık skorları kontrol grubununkinden belirgin olarak daha düşüktü (p<0,05). Halbuki tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Sonuç: Hylan GF-20 ve metilprednizolon tek başlarına karın içi yapışıklık gelişmesini önlemede etkilidir. Birlikte kullanımları yapışıklıkları önlemedeki etkinliklerini artırmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Intraperitoneal yapışıklık, Hylan GF-20, Metil-prednizolon.*

ABSTRACT

Hylan GF-20 and Methyl-Prednisolone's Effects on Adhesion Formation in Rats Underwent Laparotomy

Objective: In this study we aimed to investigate if Hylan GF-20 and methyl-prednisolone will effect upon the formation of adhesions in rats underwent laparotomy.

Material and Method: Forty rats were divided into 4 groups and abrasion was created with sterile gauze at 1 cm² area on the anterior wall of the cecum. In the first group, while the rats not given any drug, in the second group 1 cc of 4% solution of Hylan GF-20, in the third group 10 mg / kg methyl prednisolone and in the fourth group 1 cc %4 Hylan GF-20 solüsyonu +10 mg / kg methyl prednisolone 10 mg / kg methyl prednisolone were given intraperitoneally. Seven days later, adhesions with incision line and cecum were evaluated by an investigator blinded to group by doing again laparotomy outside earlier incision line.

Results: The average number of caecal adhesions was, respectively, 1.80 ± 0.92, 0.40 ± 0.70, 0.90 ± 0.74 and 0.80 ± 1.03. The average number of adhesions in the incision line was, respectively, 2.50 ± 1.43, 0.60 ± 0.70, 0.90 ± 0.88 and 0.50 ± 0.71. Adhesion scores of all treatment groups significantly lower than the control group (p <0.05). However, there was no statistically significant difference between treatment groups (p>0.05).

Conclusion: Hylan GF-20 and methyl prednisolone individually are effective in preventing the development of intra-abdominal adhesions. Concomitant use does not increase their effectiveness in the prevention of adhesions.

Key Words: *Intraperitoneal Adhesion, Hylan GF-20, methyl-prednisolone.*

Cerrahi teknikteki gelişmelere rağmen ameliyat sonrası periton içi yapışıklıklar önemli bir problem olmaya devam etmektedir. İntraperitoneal adezyonları azaltmak için doku hasarını önlemeye, uygun dikiş materyali ve cerrahi teknik kullanmaya, ameliyat süresini mümkün olduğunca kısa tutmaya ve intraperitoneal eksudaları azaltmaya çalışılmalıdır.

Ancak mükemmel ameliyat teknikleri bile ameliyat sonrası periton içi yapışıklık gelişmesini önleyememektedir (1). Major abdominal cerrahi yapılan hastaların %90'ından fazlasında yapışıklık gelişir. İnce barsak obstrüksiyonu, infertilite, kronik abdominal ve pelvik ağrı ve daha sonraki cerrahi müdahalelerin güçleşmesi peritoneal yapışıklıkların en

^a Yazışma Adresi: Dr. Fatih EROL, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye

Tel: 0 424 237 4421

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2013

e-mail: fatih_8538@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 10.10.2014

sık sonuçlarıdır (2).

Hyaluronik asit, sodyum D-glukronat ve N-asetil-D-glukozaminin tekrarlayan disakkarid ünitelerinden oluşan lineer bir polisakkariddir (3). Visköz hyaluronik asit solüsyonlarının peritoneal dokularda yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (4, 5). Kortikosteroidler güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahiptirler ve sistemik olarak uygulandıklarında adhezyon gelişimini azalttıkları da gösterilmiştir (6). Bir hyaluronik asit derivativesi olan Hylan GF-20 ve metil prednizolonun, intraperitoneal olarak uygulandıklarında, ratlarda yapışıklık gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amacı ile bu deneysel çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında, ağırlıkları 180-220 gram arasında değişen 40 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Etik izin için, Fırat Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan onay alındı. Ratlar her grupta 10 adet olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Tüm gruplara genel anestezi oluşturmak amacı ile, 35 mg/kg konsantrasyonunda Ketamin HCl (Ketalar flk, 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) deneklerin sağ arka bacaklarından intramüsküler ve 5 mg/kg konsantrasyonunda Xylazine HCl (Rompun flk, 23.32 mg/ml, Bayer, İstanbul) deneklerin karın sol alt kadrından intraperitoneal olarak uygulandı. İşlemden yaklaşık 2 dakika kadar önce karın tıraşı yapılan deneklerde ameliyat sahası %10 Povidon İodine ile temizlendi. Yalnızca kesi uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Steril aletler kullanılarak orta hat karın kesisi ile laparotomi yapıldı. Çekum belirlendi ve çekum ön duvarında 1 cm²'lik alanda steril gazlı bezle abrazyon oluşturuldu. Grup I'deki ratlara ilaç tedavisi verilmezken Grup II, Grup III ve Grup IV'teki ratlara intraperitoneal olarak sırasıyla 1 cc %4 Hylan GF-20 solüsyonu (Synvise, kullanıma hazır enjektör, 16 mg, Wyeth, İstanbul), 10 mg/kg metil prednizolon (Prednol-L amp, 20 mg, Mustafa Nevzat, İstanbul) ve 1 cc %4 Hylan GF-20 solüsyonu + 10 mg/kg metil prednizolon verildi. Daha sonra batın ön duvarı ve cilt tam kat olarak 2/0 ipekle kapatıldı. Cerrahiden hemen sonra tüm hayvanlara istedikleri zaman ulaşabilecekleri şekilde standart rat yemi ve şehir şebeke suyundan oluşan gıda verildi.

Yedi gün sonra ratlara tekrar anestezi uygulandıktan sonra grupları bilmeyen bir incelemece tarafından Linsky skalası kullanılarak derecelendirildi (7). Önceki kesi hattı dışından tekrar laparotomi yapılarak kesi hattına ve çekuma olan adezyonlar değerlendirildi. Mevcut yapışıklıklar 0; yapışıklık yok, 1; avasküler film tabakası, 2; vasküler veya opak tabaka, 3; karın içi organlara yapışık şeklinde skorlandı. Ayrıca 0; yapışıklık yok, 1; yapışıklıklar kibarca ayrılabilir, 2; yapışıklıklar güç kullanılarak

ayrılabilir, 3; yapışıklıklar keskin diseksiyonla ayrılabilir şeklinde derecelendirildi. Yapışıklıkların derece ve skorları belirlendikten sonra ratlar sakrifiye edildi. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma derece ve skorlar için Kolmogorov Simirnov testi kullanılarak yapıldı ve p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde verildi.

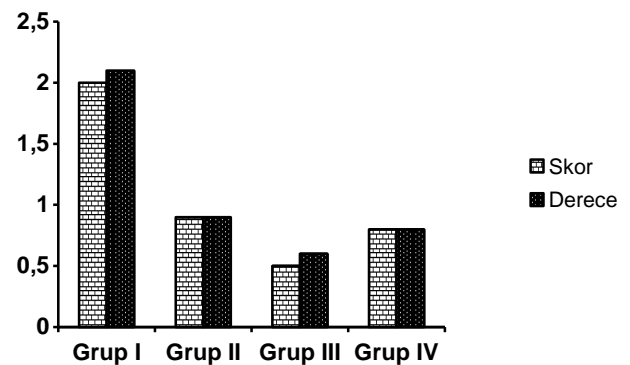
BULGULAR

Çekumdaki ortalama yapışıklık sayıları Grup I'de 1.80±0.92, Grup II'de 0.40±0.70, Grup III'de 0.90±0.74 ve Grup IV'te ise 0.80±1.03 idi. Kesi hattındaki ortalama yapışıklık sayıları ise sırasıyla 2.50±1.43, 0.60±0.70, 0.90±0.88 ve 0.50±0.71 idi. Grup II, III ve IV'te Grup I'e göre anlamlı olarak daha az sayıda yapışıklık vardı (p<0,05) (Tablo 1). Grup II, III ve IV arasında yapışıklık sayıları yönünden anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 1).

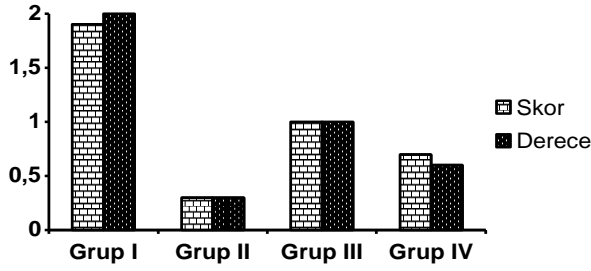
Tablo 1. Gruplar arasında insizyon hattı ve çekumda gelişen yapışıklıkların skor, derece ve sayılarının istatistiksel değerlendirmeleri (Kolmogorov Simirnov testi, p<0,05 değerleri anlamlı).

	Kesi hattı			Çekum		
	Skor	Derece	Sayı	Skor	Derece	Sayı
Grup I-II	0,02	0,01	0,005	0,001	0,001	0,003
Grup I-III	0,009	0,008	0,01	0,03	0,03	0,03
Grup I-IV	0,003	0,005	0,003	0,01	0,004	0,03
Grup II-III	0,87	0,87	0,44	0,06	0,06	0,10
Grup II-IV	0,38	0,50	0,70	0,31	0,31	0,34
Grup III-IV	0,36	0,58	0,35	0,44	0,39	0,63

Tedavi verilen üç grupta da kontrol grubuna göre çekum ve kesi hattına olan yapışıklıkların derece ve skorları anlamlı olarak daha düşük iken (p<0,05) bu üç grubun kendi aralarındaki karşılaştırmalarında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 1). Çekumdaki yapışıklıkların ortalama derece ve skorları Şekil 1'de kesi hattındaki yapışıklıkların ortalama derece ve skorları ise Şekil 2'de grafiksel olarak gösterildi.



Şekil 1. Gruplardaki ratların çekumlarındaki yapışıklıkların derece ve skorların grafiksel gösterilmesi.



Şekil 2. Gruplardaki ratların kesi hattındaki yapışıklıkların derece ve skorlarının grafiksel gösterilmesi.

TARTIŞMA

Fibröz yapışıklıklar, peritonun yaralanmaya cevabının bir sonucu olarak gelişir. Periton bir kimyasal maddeye, iskemiye veya mekanik travmaya maruz kaldığında inflamatuvar bir reaksiyon başlar. Mast hücrelerinin yıkılması ve vazoaaktif aminlerin salınması kan damarlarının permeabilitesini artırır ve zengin bir eksüda salınmasını uyarır. Koagulum oluşumunu fibrin ve fibrin ağı oluşumu takip eder. Bu fibrin makrofajlar, fibroblastlar ve mezenkimal hücrelerle kaplanır ve granülasyon dokusu gelişir. Peritoneal fibrinolizis aktivitesi olmadığı zaman fibrin çözülemez. Üç günden uzun süre çözülmeyen fibrinöz adezyonlarda fibroblastik dönüşüm peritoneal yapışıklıklarla sonuçlanır (1, 8).

Karın içinde yapışıklık gelişmesine öncülük eden inflamasyonu çeşitli aşamalarda engelleyerek yapışıklık gelişimini azaltmak amacı ile kortikosteroidler, antihistaminikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi bir çok ajan kullanılmıştır (6, 9, 10). Kappas ve ark. (11) sistemik olarak uygulanan steroidlerin yapışıklık oluşumunu önemli ölçüde azalttığını buldular. Başka çalışmalarda da kortikosteroidlerin yapışıklık önleyici ajan olarak kullanılabileceği gösterilmesine rağmen bu ilaçların yan etkileri de vurgulanmıştır (12, 13). Replogle ve ark. (9) intraperitoneal uygulanan prometazin+ dekzametazon kombinasyonunun ratlarda ameliyat sonrası yapışıklık gelişimini azalttığını bildirmişlerdir. Steroidlerin, sistemik yan etkilere yol açmadan, batın içinde yapışıklık gelişimine öncülük eden inflamasyonu engellemek amacıyla intraperitoneal uygulanması akla uygun bir seçenektir. Bu çalışmada

KAYNAKLAR

- Emre A, Akin M, Isikgonul İ, Yuksel O, Anadol AZ, Cifter Ç. Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (Septrafilm™) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. Clinics (Sao Paulo) 2009; 64: 363-5.
- Kırkıl C, Coşkun S, Bülbüller N, Aygen E, Karabulut K. Lisinopril, sildenafil ve birlikte kullanımlarının karın içi yapışıklık oluşmasını önleyici etkileri. Fırat Tıp Derg 2011; 16: 167-9.
- Lundorf P, van Geldorp H, Tronstad SE, et al. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. Hum Reprod 2001; 16: 1982-8.
- Tsai SW, Fang CF, Yang CL, Chen JH, Su LT, Jan SH. Preparation and evaluation of a hyaluronate-collagen film for preventing post-surgical adhesion. J Inter Med Res 2005; 33: 68-76.

intraperitoneal uygulanan metil prednizolon, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yapışıklık gelişimini anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0,05$). Ancak bu yolla uygulanan kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerine olabilecek olumsuz etkilerini araştırmak için yeni çalışmalara gerek vardır.

Hyaluronik asit peritoneal sıvıda doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve hücrelerin kayganlaştırılmasında, dokuların yapısal bütünlüğünün devamlılığında ve sıvı retansiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (14, 15). Sodyum hyaluronat doku kaplayıcı bir bariyer olarak kullanılmaktadır. Bir çok araştırmacı hyaluronik asit solüsyonunun adhezyon oluşumunu önlemedeki etkinliğini daha önce değerlendirmişlerdir. Shushan ve ark. (16) intraperitoneal uygulanan hyaluronik asidin rat uterin boynuzlarında abrazyon sonrası oluşan yapışıklıkları doza bağımlı olarak azalttığını göstermişlerdir.

Kırdak ve ark. (17) yaptıkları deneysel çalışmada ratlarda çekum serozasına minör travma uygulamışlar ve sonrasında karın içi topikal steroid uygulayarak peritoneal yapışıklıklar değerlendirilmiş. Sonuçta topikal olarak uygulanan metilprednizolonun farklı dozlarının, karın içi yapışıklıkların önlenmesindeki etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunmadığı gibi, yapışıklıkların azaltılması üzerine de bir etkisinin olmadığını tespit etmişler.

Yoldemir ve ark. (18) ratlarda yaptıkları çalışmada intraperitoneal uygulanan sodyum hyaluronat solüsyonunun yapışıklık gelişimini önlemede intramusküler medroksiprogesteron asetat kadar etkili olduğunu buldular. Bizim çalışmamızda da intraperitoneal verilen hyaluronik asit derivesi olan Hylan GF-20 yapışıklık gelişimini anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0,05$). Intraperitoneal verilen Hylan GF-20 ve metil prednizolonun yapışıklık önleyici etkileri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Intraperitoneal Hylan GF-20'ye metil prednizolon eklenmesi Hylan GF-20'nin yapışıklık önleyici etkisini artırmamıştır.

Sonuç olarak hem Hylan GF-20 ve hem de metilprednizolon aynı oranda yapışıklık oluşmasını azaltmışlardır. Hylan GF-20'ye metil prednizolon eklenmesi ise anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

5. West JL, Chowdhury SM, Sawhney AS, Pathak CP, Dunn RC, Hubbell JA. Efficacy of adhesion barriers: resorbable hydrogel, oxidized regenerated cellulose and hyaluronic acid. *J Reprod Med* 1996; 41: 149-54.
6. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, et al. Effects of diphenhydramine HCL and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001; 181: 512-5.
7. 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.
8. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203-12.
9. Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethazone therapy. *Ann Surg* 1966; 163: 580-91.
10. Aldemir M, Oztürk H, Erten C, Büyükbayram H. The preventive effect of Rofecoxib in postoperative intraperitoneal adhesions. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 97-100.
11. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MR. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate and phosphatidilcholine. *Eur J Surg* 1992; 158: 33-5.
12. Christen D, Buchmann P. Peritoneal adhesions after laparotomy: prophylactic measures. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38: 283-6.
13. 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.
14. Yung S, Coles GA, Williams JD, Davies M. The source and possible significance of hyaluronan in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 1994; 46: 527-33.
15. Asplund T, Versnel MA, Laurent TC, Heldin P. Human mesothelioma cells produce factors that stimulate the production of hyaluronan by mesothelial cells and fibroblasts. *Cancer Res* 1993; 53: 388-92.
16. Shushan A, Mor-Yosef S, Avgar A, Laufer N. Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesions. *J Reprod Med* 1994; 39: 398-402.
17. Kirdak T, Uysal E, Korun N. Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008; 14: 188-91.
18. Yoldemir T, Sagol S, Adakan S, Oztekin K, Ozsener S, Karadadas N. Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model. *Fertil Steril* 2002; 78: 335-9.