

YENİ POVIDONE-İODİNE/PVP SOLÜSYONU VE APROTİNİNİN KARIN İÇİ YAPIŞIKLARI ÖNLEMEDEKİ ETKİLERİ

Dr. Ömer KARAHAN*, Dr. Şakir TAVLI**, Dr. Mustafa ŞAHİN***
Dr. Adil KARTAL****, Dr. Yüksel TATKAN*****

ÖZET

Her iki cinsten 30 Wistar rata ketamin hidroklorür anestezisi altında 4 cm. lik median kesi ile laparotomi yapıldı. Omentum 3 ayrı yerinden 3/0 ipekle bağlandı. Karın ön duvarı sağ yarısında 3cm x 0.5cm. boyutlarında periton-adale defekti oluşturuldu. Budefekt 10 adet 3/0 tek tek ipek dikişle kapatıldı. Denekler 10'ar ratlık üç gruba ayrıldı. Birinci gruptakilerin karın boşluğuna hiçbir madde verilmeyip kontrol grubu olarak alındı. İkinci gruptakilerin periton boşluğuna 50.000 Ü. aprotinin, son gruptakilerin ise 2 ml. yeni povidoneiodine/PVP solüsyonu verildi. Bir hafta sonra ratlar öldürülerek karın içi yapışıklar değerlendirildi. Aprotinin ve povidone-iodine/PVP gruplarındaki yapışıklıklar kontrol grubundan daha az bulundu ($p < 0.01$). Son iki grup arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Heriki maddenin karın içi yapışıklıkları önlemede etkili oldukları sonucuna varıldı.

SUMMARY

The Effects of a new povidone-iodine/PVP solution and aprotinin in prevention of intraperitoneal adhesions

Thirty Wistar rats were anesthetized with ketamine hydrochlorure and the abdomen was opened thorough a midline incision 4 cm. long. Omentum was tied with 3/0 black silk suture, material in 3 different parts and on the right side, 3 x 0.5 cm. patches of the parietal peritoneum and underlying muscle were resected. The resultant defect closed with inderrupted 3/0 black silk suture.

We formed 3 groups each including 10 rats. The first group was control with no instillate. In second group, 50.000 U of aprotinin and in third group 2 ml. of new povidone-iodine/PVP solution was injected into the peritoneal cavity. All rats were sacrificed at one week and assessment of adhesion formation was made. Treatment with aprotinin and povidone-iodine/PVP solution resulted in fewer adhesions then controls ($p < 0.01$). There was no significant difference between group 2 and 3 ($p > 0.05$).

In conclusion, this study shows that aprotinin and povidone iodine/PVP solution are both effective in reducing peritoneal adhesions.

GİRİŞ

Cerrahi alandaki gelişmelere rağmen karın içi yapışıklıklar önemi bir problem olmaya devam etmektedir. Karın cerrahisinin yaygınlık kazanmasıyla Batı Dünyasında yapışıklıklara bağlı barsak tıkanmaları, fitik boğulmalarının önüne geçerek birinci sırayı almıştır (1,2). Bu yapışıklıklar semptomsuz kalabileceği gibi karın ağrısı, bulantı, kusma, distansiyon, geğirme şeklindeki semptomlara yol açabilmekte, bazan da barsak tıkanması yaparak hastanın hayatını tehlikeye sokmaktadır (3).

Intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesi için çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Yapışıklıkların önlenmesinde aprotinin, kortizon, sıvı silikon, allogref amnion zarı, E vitamini, noxythiolin, povidone-iodine/PVP solüsyonu ve daha bir çok

* S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Uzmanı, Uz. Dr.

*** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Araş. Gör., Dr.

**** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Öğretim Üyesi, Doç. Dr.

***** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

maddenin etkileri incelenmiştir (1,2,3,4,5,6,7,8,9). Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda yapışıklıkları önlemede etkili olduğu belirtilen aprotinin ve yeni povidone-iodine/PVP solüsyonunun etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Her iki cinsten 150-200 gr. ağırlığındaki 30 rat, 10'arlı üç gruba ayrıldı. Her grupta yapışıklık oluşturmak için aynı işlem uygulandı. Ketamin hidroklorür (5mg/100 gr/im) anesteziinden sonra 4 cm. lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Karın sağ yarısında yukarıdan aşağıya ve önden arkaya orta kısma uyacak şekilde 3 cm x 0.5 cm. lik bir alanın periton ve adale tabakası vertikal olarak çıkartıldı. Bu defekt 10 adet tek tek 3/0 ipek dikişlerle kapatıldı. Omentum majus üç ayrı yerinden 3/0 ipekle bağlandı. Laparotomi kesisinin periton adale katı 2/0 kromik katgütle, cilt katı 3/0 ipekle devamlı olarak kapatıldı. Birinci gruptakilere herhangi bir madde verilmedi. İkinci gruptakilerin periton boşluğuna periton adale katının son dikişinden önce 50.000 Ü. aprotinin, üçüncü gruptakilerinkine ise 2 ml. yeni povidone-iodine/PVP solüsyonu verildi.

Çalışmada kullanılan aprotinin (Trasylol) hazır olarak temin edildi. Povidone-iodine/PVP solüsyonu ise 10 gr. PVP tozu ve 1 gr hazır kuru povidone-iodine 89 gr. steril suda eritilerek hazırlandı. Sodyum tiosülfat ile titre edilerek iod muhtevası %0.1 olacak şekilde steril su ilavesiyle dilüe edildi (2,9).

Bir hafta sonra ratlar eter ile öldürüldükten sonra açıklığı yukarı bakan U şeklindeki kesi ile karın ön duvarı saplı Flep şeklinde kaldırılarak yapışıklıklar değerlendirildi. Değerlendirmede evreleme (10) ve puantaj (3) sistemi kullanıldı. Evrelendirme şu şekilde yapıldı; evre 0 yapışıklık yok, evre 1 çok ince, parçalı yapışıklıklar var, evre 2 kolay ayrılabilen orta yoğunlukta ve parçalı yapışıklıklar var, evre 3 kolay ayrılabilen ancak yoğun ve bütün yapışıklıklar var, evre 4 kolay ayrılamayan çok yoğun, bütün ve geniş yapışıklıklar var. Evre 1 ve 2 hafif, 3 ve 4 ağır yapışıklıklar olarak tanımlandı. Puantajda ise karın organları mide duodenum, ince barsaklar, omentum, karaciğer ve kalın barsaklar şeklinde beş gruba ayrıldı. Her gruptaki organlara ait yapışıklıklar (+) dan (+++) ya kadar derecelendirilerek kaydedildi. Her (+) ya beş puan verildi.

Değerlendirmede Fisher'in F testini takiben grupların ikişerli karşılaştırılmasında LSD testi kullanıldı.

BULGULAR

Kontrol grubundaki ratların 2'sinde evre 3,8'inde evre 4 olmak üzere tamamında ağır yapışıklıklar mevcuttu. Puanlama değerleri 30-70 puan arasında olup ortalama 52.5 yapışıklık puanı bulundu (Tablo I).

Sıra No	Evre	Mide Duodenum	İnce Barsak	Omentum	Karaciğer	Kalın Barsak	Top. Puan
1	4	+	+++	++	++	-	40
2	4	+++	+++	+++	+++	-	60
3	3	+	++	+++	+	-	35
4	4	+++	++	+++	+++	-	55
5	4	++	+++	++	+++	-	50
6	3	-	++	++	++	-	30
7	4	+++	+++	+++	++	+++	70
8	4	+++	+++	+++	+++	-	60
9	4	+++	+++	+++	++	-	55
10	4	+++	+++	+++	+++	++	70

Ortalama Puan-SD 52.5±4.36

Aprotinin grubundaki ratların 2'sinde evre 2, 8'inde evre 1 olmak üzere tamamında hafif yapışıklıklar bulundu. Yapışıklık puanları ise 10 ile 20 arasında ve ortalama puan 14 bulundu (Tablo. 2).

TABLO 2
Aprotinin Grubunun Değerlendirilmesi

Sıra No	Evre	Mide Duodenum	İnce Barsak	Omentum	Karaciğer	Kalın Barsak	Top. Puan
1	1	-	+	-	+	-	10
2	2	+	+	+	+	-	20
3	1	-	+	++	-	-	15
4	1	-	+	+	+	-	15
5	2	-	++	+	+	-	20
6	1	-	+	+	-	-	10
7	1	+	-	+	-	-	10
8	1	+	+	+	-	-	15
9	1	+	+	+	-	-	15
10	1	+	-	+	-	-	10
Ortalama Puan - SD 14.0 ± 1.25							

Yeni povidone-iodine/PVP grubundakilerde ise 1'inde evre 2, 9'unda evre 1 yapışıklık saptandı. Yapışıklık puanı 10 ile 25 arasında olup ortalama 12.5 puan idi (Tablo. 3).

TABLO 3
Yeni Povidone-iodine/PVP Grubunun Değerlendirilmesi

Sıra No	Evre	Mide Duodenum	İnce Barsak	Omentum	Karaciğer	Kalın Barsak	Top. Puan
1	1	-	+	+	+	-	15
2	1	-	+	++	-	-	15
3	1	-	+	+	-	-	10
4	2	+	++	+	+	-	25
5	1	-	+	+	-	-	10
6	1	-	-	++	-	-	10
7	1	-	+	+	-	-	10
8	1	+	-	+	-	-	10
9	1	-	+	+	-	-	10
10	1	+	-	+	-	-	10
Ortalama Puan - SD 12.5 ± 1.54							

Kontrol grubu ile povidone-iodine/PVP ve aprotinin grupları arasındaki fark hem evrelendirmede, hem de puanaj değerlendirilmesinde anlamlı idi ($p < 0.01$). Aprotinin ile povidone-iodine/PVP grupları arasındaki fark ise anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Periton zarının travma veya inflamasyonu; kinin, histamin serbestleşmesi, küçük kan damarlarında permeabilite artışı ve periton boşluğu içine serösangen sıvı eksüdasyonu ile sonuçlanır. Bu eksüdasyonun koagülasyonu ile ameliyattan birkaç saat sonra fibrinöz yapışıklıklar oluşur. Normal periton intraperitoneal fibrin kalıntılarını elimine etme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle oluşan fibrin ya tamamen rezorbe olur, karın temiz kalır, ya da rezorbe olmasını önleyen faktörlerin etkisi ile fibroblastların invazyonu ve kapiller filizlenme ile organize olarak fibröz yapışıklıklar halini alır (1,11,12).

Peritoneal fibrinolitik sistemdeki plasminojen, mezotelyum ve submezotelial kan damarlarında bulunan plasminojen aktivatörlerince plasmin haline dönüştürülür. Plasmin fibrini parçalanmış ürünler haline getirir. Peritonun yaralanması plasminojen aktivatörleri aktivitesini deprese eder (11). Peritoneal defektler yüksek plasminojen aktivitesine sahiptir. Peritonun sütüre edilmesiyle oluşan iskemi bu aktiviteyi ortadan kaldırır. Bu nedenle iskemik dokular yapışıklıkları artırmaktadır (10). Ayrıca talk, nişasta, ipek, barsak artıkları gibi maddeler yabancı cisim granülasyon dokusu oluşturarak yapışıklığı artırır. Bu nedenle periton içi yapışıklıkların oluşumunu azaltmak için; operasyon esnasında peritoneal yüzeyde yabancı cisim kalmasının önlenmesi, periton defektlerinin gerilim altında kapatılmaktansa açık bırakılması, karın kesisi ve anastomoz hattı gibi iskemik alanların barsaklarla temasını engellemek için bu kısımların omentumla örtülmesi tavsiye edilir (1).

Karın içi yapışıklığı önleme teşebbüsleri dört ana temele dayanmaktadır. Bunlar; a) Sodyum sitrat, heparin ve aprotinin gibi maddelerle peritoneal eksüdatta fibrin kalıntısını önlemek, b) Pepsin, tripsin, steptokinaz gibi enzim ve fibrinolitik ajanlarla intraperitoneal lavaj yaparak fibrin eksüdatın temizlenmesi, c) Silikon, amniotik membran, zeytin yağı gibi maddelerle yüzeylerin birbirinden ayrılması, d) antihistaminikler, steroidler, sitotoksik ilaçlarla fibroblastik proliferasyonunun inhibisyonudur (1).

Aprotinin hem lokal, hem de sistemik uygulanmasının intraperitoneal yapışıklıkları önlemede etkili olduğu belirtilmiştir. Bu etkinin proteaz inhibisyonuyla nekrotik doku yıkımının azalmasına ve plasminin trombin benzeri pıhtılaşma uyarıcı aktivitesini durdurarak fazla fibrin oluşumunun ve granülasyon dokusu gelişiminin engellenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (3,4).

Normal povidone-iodine solüsyonunun karın içi yapışıkların önlenmesinde etkisiz olduğu bilinmektedir. Buna karşılık yeni povidone-iodine/PVP solüsyonu yapışıklık oluşumunu azaltıcı bir etkiye sahiptir. Bu etki yeni solüsyonda PVP muhtevasının artırılmış olmasına bağlanmaktadır. PVP'nin yapışıklığı önleyici etkisi ise kanın pıhtılaşma zamanını uzatması ve peritoneal yağlayıcı etkisine atfedilmiştir. Ayrıca yüksek melokül ağırlıklı polimer olmasında etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Yüksek melokül ağırlıklı kolloidler molekül boyutuyla ilgili olarak yapışıklığı önleyici etkiye sahiptirler. Polimerlerin yavaş mitoz ve kontakt inhibisyonla hücre bölünmesini etkilediği ve böylece hücrelerin agglutinason özelliğini kaybettiği ifade edilmektedir. Povidone-iodine'in antibakteriyel etkisi yapışıklığı önlemede kısmen etkili olabilir (2,9).

Çalışmamızda karın içi yapışıklığı önlemede etkili olduğu belirlenen aprotinin ve yeni povidone-iodine/PVP solüsyonunun etkileri karşılaştırılmıştır. Hem aprotinin hem de povidone-iodine/PVP solüsyonu intraperitoneal yapışıklığı önemli derecede azaltmıştır. Ancak bu iki madde arasında yapışıklığı önleme konusunda anlamlı bir fark belirlenememiştir. Her üç grupta belirlenen yapışıklık miktarları daha önce yapılmış benzeri çalışmalarda belirtilenlerden fazladır (2,3). Bu muhtemelen yapışıklık oluşturmadaki farklı yaklaşımlardan kaynaklanmaktadır.

Povidone-iodine/PVP solüsyonundan beklenen etkili bir intraperitoneal antiseptiğin etkili bir antiadesiv ile birleştirilmesidir (2). Antibakteriel ve antiadesiv özelliklere sahip bu yeni solüsyon mezotelyal yüzeylerin etkilendiği bütün ameliyatlarda önemli bir önleyici potansiyele sahip görünmektedir (9). Çalışmamızın sonuçlarında bunu teyid etmektedir. Aprotinin ise halen klinik kullanıma sahiptir. Ancak karın içi yapışıklıkları önlemede ideal madde ve yöntem arayışları sona ermiş değildir.

KAYNAKLAR

1. Ellis, H.; The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br. J. Surg.* 69: 241-243, 1982.
2. Gilmore, O.J.A., Reid, C.; Prevention of peritoneal adhesions by a new povidone-iodine/PVP solution. *Journal of Surgical Research.* 25: 477-481, 1978.
3. Eldegez, U., Terzioğlu, T., Şeker, B., Tezalman, S.; Postoperatif gelişen intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde aprotininin yeri. (Elektron mikroskopik deneysel çalışma). *Ulusal Cerrahi Kongresi 86 Serbest Bildiri Metinleri. Ulusal Cerrahi Dergisi* 3(2): B58-B59, 1987.
4. Sayek, İ., Özogul, Y., Kansu, H., Renda, M.; The effect of aprotinin on experimental peritoneal adhesions. 2 nd Mediterranean Surgical Congress (Pester) 24-27 th of June, 1989, Athens. Abstracts Book 201.
5. Reftery, A.T.; Noxythiolin (Noxyflex), aprotinin (Trasylol) and peritoneal adhesion formation: on experimental study in the rat. *Br. J. Surg.* 66: 654-656, 1979.
6. Sachdeva, H.S., Gutierrez, L.V., and Cox, A.G.; Silicone fluid and steroids in the prevention of adhesions. *Brit. J. Surg.* 58(5): 282-384, 1971.
7. Trelford-Sander, M., Dawe, E.J., Trelford, J.D.; Use of allograft amniotic membrane for control of intra-abdominal adhesions. *Journal of Medicine* 9(4): 273-284, 1978.
8. Erdener, A., Çetinkuşun, S., İlhan, H., Ulman, İ.; Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitaminin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 5(3): 29-31, 1989.
9. Gilmore, O.J.A., and Reid, C.; Prevention of intraperitoneal adhesions a comparison of noxythiolin and a new povidone-iodine/PVP solution. *Br. J. Surg.* 66: 197-199, 1979.
10. Malazgirt, Z., Özkan, K., Esener, R.; Onarılmayan periton defektlerinin tabanındaki kas ve yağ dokularının ve onarımın karın içi yapışıklıklarına etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2(4): 11-17, 1986.
11. Buckamn, R.F., Woods, M., Sargnt, L., Gervin, A.S.; A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *Journal of Surgical Research* 20: 1-5, 1976.
12. Willigan, D. W. and Raftery, A.T.; Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions a light and electron microscopial study. *Br. J. Surg.* 61: 274-280, 1974.