

بررسی اثرات تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون در میزان چسبندگی‌های داخل شکمی موش صحرایی

دکتر حمید زینلی‌نژاد^۱، دکتر مسعود بقایی وجی^۱ و آرش رمضانی^۲

خلاصه

ایجاد چسبندگی بعد از اعمال جراحی لگن و شکم یکی از مشکلات شناخته شده در جراحی می‌باشد. عمل جراحی قبلی شایع‌ترین علت ایجاد چسبندگی‌های داخل شکمی است. علت اصلی بیش از ۱۰٪ از ناباروری‌ها در زنان تشکیل این چسبندگی‌ها می‌باشد. در ضمن، بیشترین علت انسداد روده‌ها در کشورهای غربی را چسبندگی تشکیل می‌دهد. با وجود اینکه علت اصلی تشکیل این چسبندگی‌ها شناخته نشده است اما آسیب‌های شیمیایی، فیزیکی، مکانیکی و یا عفونی وارده به پرده صفاق باعث واکنش و ایجاد چسبندگی در آن می‌شود. آنچه مسلم است زیر بنای اکثر مطالعاتی که در زمینه کاهش باندهای چسبنده انجام شده بر مصرف داروهای ضد التهاب و داروهای مهارکننده سیستم ایمنی استوار بوده است. در این مطالعه نیز اثر تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون استات در جلوگیری از تشکیل باندهای چسبنده مورد ارزیابی قرار گرفت. ۱۴ موش صحرایی ماده با میانگین وزنی $(\bar{X} \pm SD) 216 \pm 11/02$ گرم مورد مطالعه قرار گرفتند. بعد از ایجاد چسبندگی از طریق لاپاراتومی و ایجاد برش خراش در سطح پربتوئن پوششی رحم و تزریق پودر تالک محلول در سرم فیزیولوژی، موش‌ها به دو گروه ۷ تایی تقسیم شدند: به یک گروه 25mg/kg آمپول هیدروکورتیزون استات و به گروه دیگر به همان حجم سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. موش‌ها پس از ۴ هفته کشته و شکم آنها بازگردید تا از نظر چسبندگی به روش Swolin مورد ارزیابی قرار گیرند. از گروه مورد هر ۷ موش چسبندگی متوسط (درجه دو) داشتند اما در گروه شاهد ۶ موش چسبندگی درجه دو و تنها یک موش چسبندگی شدید (درجه سه) داشت، هرچند که در مجموع تفاوت معنی‌داری در درجه چسبندگی بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد. لذا، با توجه به نتایج این بررسی نمی‌توان هیچ‌گونه اثر کاهش دهنده چسبندگی برای تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون قائل شد.

واژه‌های کلیدی: چسبندگی، هیدروکورتیزون، تزریق داخل صفاقی، موش صحرایی (Rat)

مقدمه

ایجاد چسبندگی بعد از اعمال جراحی لگن و شکم یکی از مشکلات شناخته شده جراحی می باشد. عمل جراحی قبلی شایع ترین علت ایجاد چسبندگی ها می باشد در مطالعه ای که توسط Weibel, Maino در سال ۱۹۷۳ بر روی ۲۹۸ جسد که یک عمل جراحی شکم قبلی داشته اند انجام شده نشان داده است که ۶۳٪ این جسد ها دارای چسبندگی هایی بوده اند و این میزان بعد از چندین عمل جراحی به ۹۳٪ رسیده است (۲). چسبندگی ها شایع ترین علت انسداد روده ای را در دنیای غرب تشکیل می دهند (۱،۳،۶،۱۱).

علت اصلی بیش از ۱۰٪ ناپارواری ها در زنان تشکیل چسبندگی هاست. وارد شدن هرگونه آسیب به پرده صفاق از جمله آسیب های شیمیایی، مکانیکی، فیزیکی و یا عفونی باعث واکنش سطح پرده صفاق و به دنبال آن تشکیل چسبندگی می شود (۴). چند ساعت بعد از عمل جراحی بدنبال ترومای عمل، چسبندگی فیبرینوئیدی تشکیل می شود که این چسبندگی به طور کامل بعد از مدتی جذب می گردد. حال اگر به عللی از جمله عدم پاک بودن صفاق از خون و اجسام خارجی، این چسبندگی فیبرینوئید جذب نگردد فیبروبلاست ها در آن رشد کرده و یک چسبندگی فیبرین پایدار به جا می گذارد که دارای عوارضی است که ذکر شد (۲). با توجه به این موضوع اگر بتوان با مواد فارماکولوژیک جلوی فعالیت سیستم ایمنی در فراخوانی فیبروبلاست ها و تکثیرشان را در ناحیه گرفت از تشکیل باندهای چسبنده جلوگیری می شود. کورتیکواستروئیدها در بدن می توانند چنین نقشی را بازی کنند. مطالعات انجام شده، نشان داده که تزریق عضلانی بعضی از کورتون ها موجب جلوگیری از تشکیل باندهای چسبنده می شود (۸). حال این سؤال پیش می آید که آیا تزریق داخل صفاغی این مواد مانع از تشکیل چسبندگی می شود یا خیر و چون هیدروکورتیزون یکی از کورتون های کوتاه اثر بوده و بیشتر فرم تزریقی آن در اختیار است در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفت.

روش کار

مطالعه طراحی شده از نوع مطالعات تجربی روی حیوان آزمایشگاهی موش صحرایی سفید (Rat) می باشد. ۱۴ موش صحرایی سفید نژاد Albinism با وزنی بین ۲۰۱-۲۳۵ گرم و همگی ماده انتخاب شدند. موش ها جدا گانه نگه داری شده بودند و هیچ کدام از آنها حامله نبوده و شانس حاملگی نیز نداشتند. موش ها به طور تصادفی به دو گروه ۷ تایی تقسیم شدند. هر کدام

از آنها با تزریق داخل صفاغی ۵۰mg داروی بی هوشی کتامین (ketamine) بی هوش شده موی شکم آنها با ماشین موجین برقی کاملاً اصلاح شد. سپس سطح شکم با بتادین کاملاً شستشو داده شد و در شرایط تمیز ولی بدون استریلیته کامل با پوشیدن دستکش استریل جراحی برشی به طول ۵cm در خط وسط شکم ایجاد شد. شاخ های (Horn) رحم از جدار شکم خارج شده خراش هایی در سطح پرده صفاق پوشاننده شاخ ها ایجاد گردید. سپس در هر دو گروه ۴mg پودر تالک محلول در سرم فیزیولوژی در ناحیه لگن و شکم داخل حفره صفاق پاشیده شد. بعد از این مرحله در گروه مورد ۲۵mg/kg آمپول هیدروکورتیزون استات (۸) ساخت کارخانه Upjohn بلژیک و در گروه شاهد به همان حجم سرم فیزیولوژی قابل تزریق (۱ میلی لیتر) به صورت داخل صفاغی تزریق گردید. سپس جدار شکم با نخ نایلون ۴-۰ در یک لایه ترمیم شد و جهت جلوگیری از عفونت زخم یک گرم کپسول سفالکسین به ۵۰cc آب مصرفی حیوانات اضافه شد. موش ها در قفس های جدا گانه تحت شرایط یکسان نگه داری می شدند. بعد از گذشت ۴ هفته توسط جراح دوم که کاملاً نسبت به تقسیم بندی گروه ها بی اطلاع بود (جهت جلوگیری از سوگرایی مطالعه دو سرکور "Double blind" طراحی شده بود) با تزریق داخل صفاغی ۵۰mg کتامین موش ها بی هوش و سپس با قطع نخاع (نخاعی کردن) کشته شدند و با یک لاپاراتومی تجسسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. جهت بررسی چسبندگی از روش Swolin استفاده شد که به شرح ذیل است (۴):

نمره چسبندگی	نمره ۱	نمره ۲	نمره ۳
وسعت بر حسب میلی متر	< ۲	۲-۱۰	> ۱۰
ضخامت بر حسب میلی متر	< ۱	۱-۳	> ۳
قدرت	+	++	+++
تعداد نقاط	۰-۲	۳-۴	> ۴

میزان نمره بین ۴-۵	چسبندگی خفیف (درجه ۱)	mild (grade I)
میزان نمره بین ۶-۸	چسبندگی متوسط (درجه ۲)	moderate (grade II)
میزان نمره بین ۹-۱۲	چسبندگی شدید (درجه ۳)	severe (grade III)

بعد از بررسی چسبندگی ها توسط جراح دوم به طریق فوق و ثبت نتایج، داده ها وارد کامپیوتر شده و به کمک نرم افزار آماری spss-7.5 با استفاده از تست های آماری زیر مورد آنالیز قرار گرفتند:

تعداد نقاط چسبیده در هر دو گروه مساوی بود و هیچ تفاوت معنی داری بین دو گروه از این نظر مشاهده نشد (جدول ۲).

two-sample- t- test- ۱

Fisher exact test- ۲

جدول ۱: مقایسه دو گروه مورد مطالعه از نظر درجه چسبندگی

جمع	درجه چسبندگی		گروه‌های مورد مقایسه
	درجه ۲	درجه ۳	
۷	۷	۰	گروه مورد با تزریق هیدروکورتیزون
۷	۶	۱	گروه شاهد با تزریق سرم فیزیولوژی
۱۴	۱۳	۱	جمع

Fisher Exact Test (CHI 2)=۱/۰۷ DF=۱ P>۰/۵

میانگین طول چسبندگی در گروه با تزریق هیدروکورتیزون $(X \pm sd)$ $19.7 \text{ mm} \pm 10.5$ و در گروه شاهد $(X \pm sd)$ $26 \text{ mm} \pm 19.2$ بود گرچه میانگین طول چسبندگی‌ها در گروه با تزریق هیدروکورتیزون کمتر از گروه شاهد بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($t = -0.757$ $df = 9/3$ $p > 0.4$). در مورد ضخامت چسبندگی‌ها نیز با اینکه ضخامت چسبندگی‌ها در تمام گروه با تزریق هیدروکورتیزون 0.5 mm در مقابل $(X \pm sd)$ $1.67 \text{ mm} \pm 1.43$ میانگین ضخامت در گروه شاهد، کمتر بود اما این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($t = -1.472$ $df = 12$ $p > 0.1$).

نتایج

۱۴ موش صحرایی مورد مطالعه همگی ماده و در محدوده وزنی $20.235 - 20$ گرم با متوسط $(X \pm sd)$ $21.6 + 11.02$ بودند. این میانگین وزنی در گروه مورد که تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون داشتند 21.8 ± 11.8 و در گروه شاهد که تزریق سرم فیزیولوژی داشتند $21.3/8 \pm 10.5$ بود که دو گروه از نظر میانگین وزن با هم تفاوت معنی داری نداشتند ($P = 0.451$ ، $t = 0.78$ ، $DF = 12$).

تعداد نقاط چسبیده در کل ۱۴ موش از این قرار بود: ۴ مورد (28.6%) فقط یک نقطه، ۱ مورد (7.1%) ۲ نقطه، ۶ مورد (42.9%) ۳ نقطه و ۳ مورد (21.4%) ۴ نقطه چسبیده داشتند. قدرت چسبندگی در ۱۳ موش یک مثبت (+) و در یک موش دو مثبت (++) گزارش شد. در کل کمترین ضخامت 0.5 mm و بیشترین 5 mm بود با میانگین $(X \pm sd)$ 0.96 ± 1.2 ، ضمناً کمترین طول چسبندگی 3 mm و بیشترین طول چسبندگی 65.5 mm بود $(X \pm sd)$ 22.8 ± 15.2 .

از کل ۱۴ موش، ۱۳ مورد (92.9%) چسبندگی متوسط (درجه دو) و یک موش (7.1%) چسبندگی شدید (درجه سه) داشتند. اما درجه چسبندگی در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۱).

جدول ۲: مقایسه دو گروه مورد مطالعه از نظر تعداد نقاط چسبندگی

جمع	تعداد نقاط چسبندگی				گروه‌های مورد مقایسه
	نقطه ۴	نقطه ۳	نقطه ۲	نقطه ۱	
۷	۱	۲	۱	۳	گروه مورد با تزریق هیدروکورتیزون
۷	۲	۴	۰	۱	گروه شاهد با تزریق نرمال سالین
۱۴	۳	۶	۱	۴	جمع

Fisher Exact Test (CHI 2)=۲ DF=۲ P>۰/۳

عوامل زیادی در تشکیل این باندهای چسبیده معرفی شده‌اند از جمله پودر تالک دستکش‌های جراحی (۱۱) و اجسام خارجی و ... اما مهم‌ترین عامل بروز چسبندگی در داخل شکم ایسکمی

بحث و نتیجه گیری

چسبندگی و تشکیل باندهای چسبیده یکی از عوارض مهم اعمال جراحی است که جراحان با آن درگیر می‌باشند. تاکنون

دیگر مطالعات دوره مناسبی بوده است ولی با این وجود نتایج به دست آمده اختلاف معنی داری را بین دو گروه مورد و شاهد نشان نداد. براین اساس به نظر نمی‌رسد که تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون اثر قابل توجهی در کاهش چسبندگی‌ها داشته باشد گرچه در بعضی موارد چسبندگی ایجاد شده خصوصاً در تعداد نقاط چسبیده (جدول ۲) در گروه مورد تزریق هیدروکورتیزون کمتر از گروه کنترل می‌باشد اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. شاید کم بودن تعداد نمونه‌ها و یا دوز کم دارو علت این امر بوده است، به همین دلیل پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های بعدی تعداد نمونه‌ها در گروه‌ها افزایش یابد همچنین از چندین داروی کورتیکواستروئید در دوزهای مختلف استفاده شود. بهتر است از تمامی روش‌های تشکیل باندهای چسبیده اعم از استفاده از پودر تالک، جراحی، تروما، خراش سطح پریتون برای ایجاد چسبندگی بیشتر و مشاهدات بهتر استفاده شود.

در مطالعه مقدماتی (pilot study) که قبل از مطالعه اصلی انجام شد جهت انجام چسبندگی از روش تزریق داخل صفاقی پودر تالک در آب مقطر استفاده شد که نتایج حاکی از این بود که پودر تالک به تنهایی باعث چسبندگی نمی‌شود بلکه به همراه تروماهای حین عمل و خراش‌های صفاقی حالت سینرژسم دارد که نظریه‌ای را در مورد عدم تشکیل چسبندگی پودر تالک به تنهایی مطرح می‌سازد و پژوهشگران این طرح در ادامه این مطالعه بدنبال اثبات این نظریه طرحی را ارائه داده‌اند که در مرحله نگارش گزارش نهایی می‌باشد.

تقدیر و تشکر

پژوهشگران این طرح مراتب تشکر خود را از معاونت پژوهشی و شورای محترم پژوهشی که با تصویب این طرح امکانات اجرای آن را در اختیارشان قرار دادند اعلام می‌دارند.

همچنین پژوهشگران این طرح از آقای دکتر انسی عشر دستیار محترم گروه جراحی که در عملیات اجرایی این طرح همکاری وافری داشتند و از جناب آقای دکتر علی‌اکبر حدفوست که با راهنمایی‌های خود در مسائل آماری و روش اجرای این طرح باریک‌ر ما بودند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

روده‌ها می‌باشد (۳). مکانیسم اصلی بروز چسبندگی مشخص نشده ولی آنچه مسلم است عواملی مثل تروما و صدمه ناشی از اسپونژها، پنس‌های جراحی، تراکتورها، عفونت‌های داخل شکمی و خشک شدن سطح سرور روده‌ها می‌تواند باعث ترشح آگزودا از سطح روده‌ها شود و در عرض چند ساعت ترشحات آگزودائی به حالت فیبرینوئید در می‌آیند این باندهای فیبرینوئید ممکن است طی چند روز بعدی جذب شوند یا اینکه فیبروبلاست‌ها روی ترکیبات فیبرینوئید سوار شوند و باعث تشکیل فیبرین و بروز باندهای سخت فیبروزی گردند (۱،۲،۳،۵). آنچه مسلم است زیر بنای اکثر مطالعات در زمینه کاهش باندهای چسبیده بر مصرف داروهای ضد التهاب و داروهای مهارکننده سیستم ایمنی استوار گشته است (۹) اما روش‌های دیگری نیز برای کاهش تشکیل باندهای چسبیده ارائه شده است. روزنبرگ (Rosenberg) در سال ۱۹۹۰ نشان داد که Dextran 70 در مدل‌های تجربی حیوانی و حتی انسانی باعث کاهش معنی داری در تعداد نقاط چسبیده می‌شود (۷).

تروتر (Treutner) و همکارانش در سال ۱۹۹۵ تأثیر تزریق داخل صفاقی داروهای استرپتوکیناز، استرپتودورناز، فسفاتیدیل کولین، اسید هیالدرونیک، اسفنگولیپید، گالاکتولیپید و تراکلرودکا اکسید را در خرگوش‌ها در جلوگیری از تشکیل باندهای چسبیده نشان دادند و مشخص کردند که این مواد باعث کاهش معنی داری در وسعت ناحیه چسبیده نسبت به گروه کنترل می‌شوند (۱۰).

تزریق پنتوکسی فیلین (Pentoxi fyline) زیر جلدی (۹) و کورتیکواستروئیدهای عضلانی (۸) نیز در این مورد بررسی شده است و نتایج حاصل بر این دلالت می‌کند که تزریق پنتوکسی فیلین زیر جلدی و بتامنازون عضلانی در کاهش چسبندگی مؤثر بوده‌اند.

در این تحقیق که برای اولین بار اثرات یک کورتیکواستروئید (هیدروکورتیزون) با روش تزریق داخل صفاقی در تشکیل باندهای چسبیده ناشی از تروما و پودر تالک در موش مورد بررسی قرار گرفته است نشان داده شد که با وجود کم بودن تعداد نمونه (در هر گروه ۷ موش) اما مدت زمان ۲۸ روز نسبت به

Summary

A Survey on the Influence of Intra-Peritoneal Injection of Hydrocortisone in the Rate of Intra Abdominal Adhesion Bands in Rats

H. Zeinali nejad, MD¹; M. Baghai Wadji, MD¹; and A. Ramezani²

1. Assistant Professor of Surgery, 2. Intern, Kerman University of Medical Sciences and Health Services

Occurrence of adhesions after pelvic and abdominal surgery is a well known problem. Previous surgical procedures are by far the most common cause of intraabdominal adhesion. In over 10% of infertile women, adhesion formation is the main cause of their problem. Moreover postoperative adhesions are the most common cause of intestinal obstruction in the western world. Although the cause of adhesion is unknown, but any trauma with mechanical, chemical, physical or infectious origin, to the peritoneum can cause a response in the peritoneal surface with subsequent adhesion formation. It is known that the basis of most studies, investigating the reduction of adhesion bands, are administration of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. In this study too, the intraperitoneal injection of hydrocortisone acetate for prevention of adhesions has been evaluated. Fourteen rats with the mean weight of $216\text{gr} \pm 11.02$ ($\bar{X} \pm \text{SD}$) were selected. After laparotomy and crashing the peritoneum covering uterus the peritoneal cavity was poured over by talc powder suspension which led to adhesion formation. Then animals were divided into two groups: the first group ($n=7$) received intraperitoneal injection of hydrocortisone acetate (25mg/kg) and the second group ($n=7$) received normal saline in the same volume. On the 28th postoperative day, rats were killed and after relaparotomy they were evaluated with Swolin system for adhesion formation. In the case group all the rats had grade II adhesion while in control group 6 rats had grade II and one rat had grade III adhesions. There was no significant difference in the rate of adhesion between two groups. Therefore, according to this study, it can be concluded that intraperitoneal injection of hydrocortisone has no effect in decreasing adhesion formation.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(1): 45-49

Key Words: Adhesion, Hydrocortisone acetate, Intraperitoneal injection, Rat

References

1. DeCherney AH, DiZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesoin prevention barrier. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 671-688
2. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497-511.
3. Jones RS. The small intestine. In: Sabiston-DC (Ed.), Sabiston-DC. Text book of surgery 15th ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1997; pp915-916.
4. Kamffer WJ, Jooste EVW, Nel JT and De wet JI. Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation. *S AFR MED J* 1992; 81(3): 158-9.
5. Kawarasaki H, Fujiwara T, Fonkalsrud EW. Reduction of intestinal adhesions by postoperative peritoneal irrigation with Dialysis solution. *Am Surg* 1984; 50(10): 552-56.
6. Pickleman J. Small bowel obstruction. In: Zinner MJ, Schwartz SL and Ellis H (Eds), Maingot's Abdominal Operation. 10th ed., Appleton & Lange Co; 1997; pp1168-1170.
7. Rosenberg SM. Dextran 70 encouraging early clinical studies. *Prog Clin Biol Res* 1990; 358: 157-63.
8. Sanfilippo JS, Cox JG, Nealon NA and Barrows GH. Comparison of Corticosteroid therapy in the prevention of pelvic tissue reaction and adhesion formation. *Int J Fertil* 1986; 30(4): 57-61.
9. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P and Roy S. Pentoxifylline, a Methylxanthine Derivative, prevents postsurgical adhesion reformation in Rabbits. *Obstetrics & Gynecol* 1990; 75(6): 926-28.
10. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM, et al. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res* 1995; 59(6): 764-71.
11. Turner DM and Croom RD. Acute adhesive obstruction of the small intestine. *Am Surg* 1983; 49(3): 126-30.