

Karın Duvarı Tamirinde Kullanılan Sentetik Materyallerin Karın İçi Organlara Yapışıklıklarının Değerlendirilmesi ve Karboksümetilselüloz ve Hyalüronik Asitin Etkisi

EVALUATION OF INTRAABDOMINAL ADHESIONS OF
PROSTHETIC MATERIALS USED FOR ABDOMINAL WALL
REPAIRING AND THE EFFECT OF
CARBOXYMETHYLCELLULOSE AND HYALURONIC ACID

Dr.Gürel NEŞŞAR, Dr.Ali Eba DEMİRBAĞ,
Dr.Nesrin TURHAN*, Dr.Cüneyt KAYAALP, Doç.Dr.Musa AKOĞLU

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi ve (*)Patoloji Klinikleri, ANKARA.

ÖZET

Amaç: Karın duvarı defektlerini tamir için kullanılan sentetik materyallerin (Prolene mesh ve Polytetrafluoroethylene mesh), postoperatif dönemde karın içinde oluşturduğu yapışıklıkları değerlendirmek ve fiziki bir bariyer olan karboksümetilselüloz ve hyalüronik asitin (Seprafilm) etkisini araştırmak.

Durum Değerlendirmesi: Sentetik mesh postoperatif dönemde karın içinde yapışıklıklara neden olmaktadır. Mesh'e bağlı komplikasyonları önlemek amacıyla geliştirilen kompozit mesh ve fiziki bariyerlerin yapışıklıkları azalttığı bildirilmiştir.

Yöntem: Çalışmada 30 adet Wistar-Albino erkek rat 3 eşit gruba ayrıldı. Deneklerin karın duvarında 2x3 cm. lik defekt oluşturularak, sırasıyla birinci gruba prolen mesh, ikinci gruba prolen mesh+Seprafilm ve son gruba politetrafloretillen mesh konularak karın kapatıldı. Postoperatif 7. günde ratlar sakrifiye edilerek karın içindeki yapışıklıklar değerlendirildi.

Çıkarımlar: Karın duvarı defektlerini tamir amacıyla kullanılan sentetik materyaller, postoperatif dönemde karın içinde yoğun yapışıklıklara sebep olmaktadır. Seprafilm bu yapışıklıkları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmaktadır.

Sonuçlar: Karın duvarının sentetik materyal kullanılarak kapatıldığı durumlarda, karın içi organlar ile bu materyaller arasına fiziki bariyerler yerleştirilmelidir. Omentumun kullanılmadığı durumlarda Seprafilm bu amaçla kullanılabilir. Ancak ideal bariyer materyalini bulmak için ileri laboratuvar çalışmaları ve hayvan deneylerine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Postoperatif yapışıklık, fiziki bariyer, prolen mesh, politetrafloretillen mesh, karboksümetilselüloz, hyalüronik asit

SUMMARY

Prevention of intraabdominal adhesions is one of the major concerns of general surgery. The present study investigated postoperative adhesions and the effect of carboxymethylcellulose and hyaluronic acid (Seprafilm), when prosthetic materials are used for abdominal wall repairing. For this purpose, 30 rats were allocated in to three groups. In each group, 2x3 cm. abdominal wall defect was created and repaired with prolene mesh, prolene mesh+Seprafilm and polytetrafluoroethylene mesh, respectively. All animals were sacrificed at postoperative day 7. Dense intraabdominal adhesions were observed in the first and third group. In the second group, which Seprafilm is used, adhesions were significantly lower ($p<0.05$) than the other groups.

Keywords: Postoperative adhesion, physical barriers, prolene mesh, polytetrafluoroethylene mesh, carboxymethylcellulose, hyaluronic acid

Karın ameliyatlarını takiben gelişen postoperatif yapışıklıklar, ciddi komplikasyonlara neden olup sağlık harcamalarını arttırabilirler. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülen bu yapışıklıklar sonucu akut ve tekrarlayan barsak tıkanıklıkları, fistüller, infertilite ve ağrı gibi komplikasyonlar gelişebilir, hatta ölüm bile görülebilir. Bu yapışıklıkların önlenmesi cerrahların yakından ilgilendiği konulardan birisidir.

Karın içi yapışıklıkların gelişmesi peritona yapılan cerrahi travma ile başlar ve takiben gelişen biyokimyasal ve hücrenel olaylar ile periton yüzeyindeki mezotel tamir edilmeye çalışılır. Travmanın hemen sonrasında normal dokunun tamiri için gerekli fibrin matriks gelişir. Bu normal tamir işlemi, mezotel tamiri ile aynı anda olan fibrinolizis ile devam eder. Cerrahi travma sonrası gelişen iskemik koşullar altında bu normal fibrinolitik aktivite bozulur ve fibrin matriks kalarak ortalama 5 gün içinde organize fibröz yapışıklıklar oluşmaya başlar. Postoperatif 7. günden sonra ise yapışıklık derecesi artmaz (1).

Cerrahi işlemin kendisi yanında travma veya büyük fıtıklara bağlı gelişen karın duvarı defektlerinin tamirinde kullanılan sentetik materyallerde yabancı cisim reaksiyonlarına yol açarak yapışıklığın derecesini artırır. Bu çalışmanın amacı, karın duvarı defektlerini tamir için kullanılan sentetik materyallerin postoperatif dönemde karın içinde oluşturduğu yapışıklıkları değerlendirmek ve fiziki bir bariyer olan Seprafilm'in etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastane etik kurul izni alındıktan sonra, 30 adet Wistar-Albino rat, her bir grupta 10 denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ratların karın ön

duvarında 4 cm'lik orta hat kesisi yapıldı. Subkutan doku dissekte edilerek ortaya kondu. Ksifoidin 1cm. altında linea albadan karın içine girilerek, ön karın duvarında 2x3 cm. lik defekt oluşturuldu. Birinci gruba defekt büyüklüğünde prolene mesh (Premilene Mesh, B.Braun Surgical GmbH, Melsungen, GERMANY) konulup 4/0 prolene ile devamlı dikişlerle karın duvarına tespit edildi. Karın derisi aynı materyalle dikildi. İkinci gruba, karın içi organlarını örtecek şekilde, defektten biraz daha büyük Seprafilm (Genzyme Corporation, Cambridge, MA, U.S.A.) koyulup karın duvarı defekti prolene mesh ile onarıldı. Karın derisi yine aynı suture materyali ile devamlı olarak kapatıldı. Üçüncü gruba politetrafluoretilen mesh (Bard Composix Mesh, U.K.) yerleştirilip, 4-0 polipropilen ile tespit edildi ve karın derisi aynı suture materyali ile dikildi.

Bütün gruptaki hayvanlar 7. gün sakrifiye edildi. Grefti çıkarmak üzere U şeklinde kesi yapılarak (Resim 1) mesh'in iç yüzü yapışıklık yönünden gözle değerlendirildi, yapışıklık kağıt üzerinde şematize edildi. Mesh alanındaki yapışıklık yüzdesi, cm^2 olarak alan miktarı, yapışan doku ve organlar kaydedildi. Histopatolojik inceleme için karın ön duvarı sentetik materyal ile birlikte çıkarılarak % 10'luk formaldehit ile tespit edildi. Parafinde bloklanarak 4 μ kalınlıkta kesitler alındı. Hematoxylen-Eozin ve Masson-Trichrome ile boyanarak ışık mikroskopu ile incelendi. Mikroskop altında çeşitli büyütme oranları kullanılarak, Hematoxylen-Eozin ile boyalı örneklerde iltihabi granülasyon dokusu, mezotel hücresi varlığı; Masson-Trichrome ile boyalı örneklerde fibroblastik proliferasyon incelendi.

Her bir rat ile ilgili yapışıklık alanı cm^2 ve % olarak "SPSS for Windows 10.0.1" ortamında bilgisayara kaydedildi. Gruplara göre yapışıklık



Resim 1a: Prolen mesh kullanılan 1. grupta, karın duvarında barsakları içeren yoğun yapışıklıklar görülmektedir

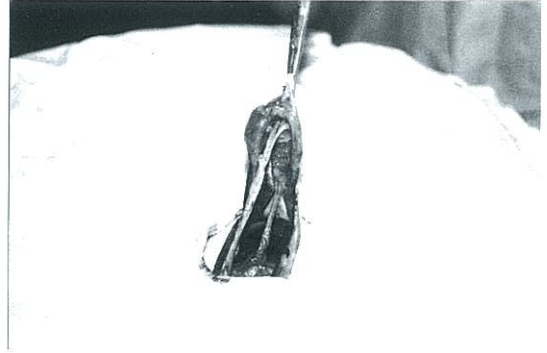
alanı veya yapışıklık yüzdesi açısından fark olup olmadığı "Kruskal-Wallis Varyans Analizi" testiyle; grupların ikişer ikişer yapışıklık alanı açısından farklı olup olmadığı çoklu karşılaştırma testlerinden "Games-Howell" testiyle; karın içi organların olaya katılıp katılmaması açısından ikili gruplarda karşılaştırma "Fisher Kesin X²" testiyle karşılaştırıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Makroskopik Bulgular:

Sadece PM konulan birinci grupta, bütün deneklerde omentum mesh'in bütün yüzeyine yapışmıştı (Yapışma alanı %100 = 6 cm²). Üç denekte omentuma ek olarak ince barsaklar yapışıklığa katılmıştı. PM + SEPRAFILM konulan ikinci grupta omentumun yapışıklık yüzeyi, mesh alanının %20'si ile %100'ü arasında değişmekteydi (1.2-6.0 cm²). Sadece bir denekte omentum ile birlikte ince barsaklar yapışmıştı. PTFE konulan üçüncü grupta ise yapışıklık oranı %40 ile %100 arasında idi (2.4-6.0 cm²). Bu grupta bir denekte omentum ve ince barsaklar, bir denekte omentum, ince barsaklar ve karaciğer mesh'e yapışık (Tablo 1). Buna göre 3 gruptaki yapışıklık alanları açısından Kruskal-Wallis Testi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Yapışıklık alanı, ikişerli gruplarda çoklu karşılaştırma testine göre karşılaştırılmıştır. PM + SEPRAFILM ile PM grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. PM + SEPRAFILM grubundaki yapışıklık yüzdesi daha düşüktür ($P = 0.031$).



Resim 1b: Prolen mesh + Seprafilm kullanılan 2. grupta, yapışıklıkların belirgin derecede daha az olduğu, sadece omentumun yapıştığı görülmektedir

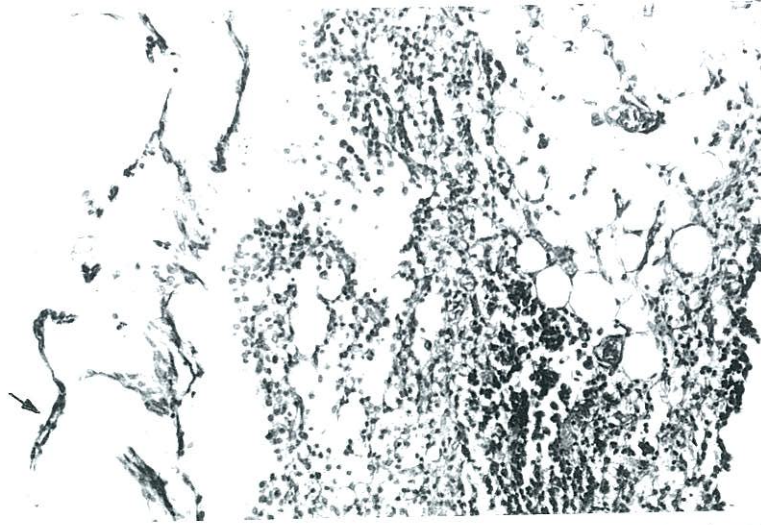
Diğer ikili grup karşılaştırmalarında (PM ile PTFE ve PTFE ile PM + SEPRAFILM) yapışıklık alanları açısından aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla $P = 0.083$, $P = 0.820$).

Mikroskopik Bulgular:

Sadece PM konulan birinci grupta, yüzeyde eksuda ve iltihabi debris ve bunun altında granülasyon dokusu, fibroblastik proliferasyon saptandı. PM + SEPRAFILM konulan ikinci grupta, bazı alanlarda iltihabi debris, bunun yanında rejenere olmuş epitel, altında iltihabi granülasyon dokusu, fibroblastik proliferasyon ve mezotel hücreleri bulundu. Sadece PTFE konulan üçüncü grupta ise yüzeyde iltihabi granülasyon dokusu ve fibroblastik proliferasyon saptandı. Histopatolojik değerlendirme bulguları, PM + SEPRAFILM grubunda saptanan mezotel hücreleri hariç, nonspesifiktir ve tüm deneklerde organizmanın yabancı cisme verdiği reaksiyonu yansıtır. İkinci gruptaki mezotel hücreleri, bu grupta yapışıklığın daha az olmasına yolaçmıştır (Resim 2).

TARTIŞMA

Karın içi yapışıklıklar postoperatif morbidite nedenidir. Sık görülen komplikasyonlar ince barsak obstrüksiyonu, reoperasyon güçlüğü, fistül



Resim 2: Prolen mesh + Seprafilm konulan 2. grupta mezotel hücreleri görülmektedir (Ok, H.E.x100)

oluşumu, infertilite ve kronik ağrıdır. Bu komplikasyonlar büyük miktarda ekonomik kayba neden olmaktadır (2).

Intraperitoneal adezyon oluşumu, periton yüzeyine iskemi veya travma ile başlar, serum ve hücresel elementlerin ekstravazasyonu ve inflamasyon ile devam eder. Yaralanmayı takiben birkaç gün içinde yara, iltihabi hücreleri içeren fibrin ile kaplanır. Bu iltihabi eksuda, yeterli miktarda plazminojen aktivatör aktivitesi (PAA) varsa, fibrinolizis yoluyla, 2-5 gün içinde çözülür. PAA, plazminojenden plazmin yaparak fibrinolizis oluşumunu sağlar. Yapılan çalışmalarda, insanlarda adezyon oluşumu ile PAA düzeyi arasında direkt ilişki bulunmuştur (3,4). Termal yaralanma, infeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu, kötü cerrahi teknik veya iskemiye bağlı PAA azalması sonucu, fibrinolizis oluşmaz ve yapışıklıklar oluşur (5,6). Postoperatif 7. günden sonra ise bu yapışıklıklar artmaz (1).

Intraperitoneal yapışıklığı önlemek için uygun cerrahi teknik kullanımı yanında ek önlemler alınması gerektiği düşünülmüş ve bu önleme yöntemleri deneysel ve klinik olarak birçok çalışmada incelenmiştir. Bunlar, ilaçlar ve bariyerler olmak üzere iki grup altında toplanır.

Periton içindeki yapışıklıkları önlemek için mekanik bariyer kullanma fikri, Paris Üniversitesi'nden Loury ve Chevrel'e aittir (7) ve 1992'de Milan Üniversitesi'nden Trivellini ve Danelli (8) tarafından Amerikan cerrahi literatürüne sokulmuştur. Bariyer fikri, konulan materyal erirken, protezin mezotel hücreleri tarafından kaplanarak yapışıklığın önlenebileceği hipotezine dayanmaktadır.

Karboksimetilselüloz bir selüloz polimeridir ve yaralanmış periton yüzeyini kaplayarak yapışıklığı önler. Rat ve tavşan modellerinde yapışıklıkları etkin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (9). Doğal bir polisakkarit olan hyalüronik asidin, intraperitoneal olarak verildikten sonra, ratlarda yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir. Hyalüronik asit, etkisini trombosit agregasyonunu önleyerek gösterir. Bu iki maddeden yapılmış olan Seprafilm'in postoperatif yapışıklık şiddetini azalttığı gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda yapışıklığın en az olduğu grup, Seprafilm kullandığımız 2. grup olmuştur. Hem makroskopik olarak yapışıklık alanı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha azdır; hem de histopatolojik olarak sadece bu grupta, mesh altında mezotel hücreleri gösterilmiştir. Mesh altında mezotel hücrelerinin gelişmesi ile intraabdominal organların sentetik materyale yapışıklığı önlenmiştir. Bu bulgu literatürle uyum göstermektedir. Ancak Klingler ve ark. yayınladığı bir makalede Seprafilm'in kendisinin iltihabi reaksiyona yol açtığı ve tedavisinde kortikosteroid kullanıldığı bildirilmiştir (11).

Mesh'e bağlı intestinal komplikasyonları önlemek amacıyla prolen mesh'in visseral tarafını emilmeyen ve dokuya geçirgen olmayan bir biomateryalle kaplayarak, kompozit greftler geliştirilmiş ve deneysel olarak yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda PM ve PTFE kullanılan gruplarda, bütün deneklerde yoğun bir yapışıklık gözlenmiştir ve bu gruplarda histopatolojik olarak mezotel hücreleri gösterilememiştir. PTFE kullanılan kullanılan grupta yapışıklık, PM kullanılan gruba

Sonuç olarak karın duvarı defektlerini tamir amacıyla kullanılan polipropilen mesh ve politetrafloretilen mesh, karın içinde yoğun yapışıklıklara sebep olmaktadır. Seprafilm bu yapışıklıkları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alponat A, Lakshminarasappa S, Teh M, et al. Effects of Physical Barriers in Prevention of Adhesions: An incisional Hernia Model in Rats. *J Surg Research* 1997; 68:126-132.
2. DiZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219-3.
3. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989;76:382-4.
4. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995;82:414-7.
5. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976;20:1-5.
6. Menzies D. Peritoneal adhesions : Incidence, cause, and prevention. In: Nyhus L, ed. *Surgery Annual 1992, Part 1, Vol 24*. Stanford, CT: Appleton & Lange.
7. Loury JN, Chevrel JP. Traitement des eventrations. *Utilisation simultanee du treillis de polyglactine 910 et de dacron presse*. *Med* 12 1983;34:2116.
8. Trivellini C, Danelli PG. Use of two prostheses in the surgical repair of recurrent hernias. *Post Gen Surg* 1992;4:135-8.
9. Heidrick GW, Pippitt CH, Morgan MA, Thurmau GR. Efficacy of intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose in preventing postoperative adhesion formation. *J Reprod Med* 1994;39:575-8.
10. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
11. Klingler PJ, Floch NR, Seelig MH, Branton SA, Wolfe JT, Metzger PP. Seprafilm-induced peritoneal inflammation: a previously unknown complication. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1639-1643.
12. Amid PK, Shulman AC, Lichtenstein IL, et al. An experimental evaluation of a new composite mesh with the selective property of incorporation to the abdominal wall without adhering to the intestines. *J Biomed Mater Res* 1994;28:373-5.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Gürel NEŞŞAR
Ataç Sok. 71/7 Kızılay
06420 ANKARA