

# DENEYSEL PERİTONİTTE ADEZYON OLUŞUMUNA HEPARİN, APROTİNİN ve SODYUM SİTRATIN ETKİLERİ

THE USE OF HEPARIN, APROTININ AND SODIUM CITRATE IN THE  
PREVENTION OF ADHESION FORMATION AFTER  
EXPERIMENTAL PERITONITIS

**Dr.Necati ÖZEN, Dr.Bülent ELÇİN, Dr.Zafer MALAZGİRT,  
Dr.Kayhan ÖZKAN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D./ SAMSUN

**ÖZET:** Ratlar üzerinde yapılan bu çalışmada karın içi yapışıklıklarının oluşumu üzerine heparin, aprotinin ve sodyum sitratın etkileri araştırıldı. Denekler kontrol grubu, intraperitoneal ve sistemik sodyum sitrat verilen gruplar olarak yedi gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışındakilere operasyondan bir saat önce ve postoperatif üç gün tek doz olarak gruplara göre heparin, aprotinin ve sodyum sitrat verildi. 15. gün relaparotomi yapılarak karın içi yapışıklıklarının yoğunluğu saptandı ve peritoneal kaviteden kültürler alındı. Sonuçlar adezyonların yoğunluğu, mortalite ve enfeksiyon açısından değerlendirildi. Heparin gruplarında veriliş yoluna bakılmaksızın intraperitoneal yapışıklıklar, karın içi enfeksiyonu ve mortalitenin diğer gruplara oranla daha az olduğu saptandı.

**SUMMARY:** The effects of heparin, aprotinin and sodium citrate on the adhesion formation after bacterial peritonitis was studied in a rat model. Six groups of rats, aside from the control group, received the three agents either systemically or intraperitoneally. The agents given in either way were set on a single dose per day basis, starting one hour preoperatively and lasting for four doses. The presence of adhesion formation and infection were evaluated at relaparotomy on 15 th postoperative day. The rate and stage of adhesion together with the infection ratio and mortality was calculated in each group. Heparin given in either way was found to reduce significantly the rate of adhesion formation, infection and mortality compared with other treatment groups.

## GİRİŞ

Postoperatif ve postinflamatuar olarak gelişen karın içi yapışıklıklarının morbidite ve mortaliteye olan olumsuz etkileri günümüzde cerrahi kliniklerin problemi olmaya devam etmektedir. Karın içi yapışıklıklarının değişik nedenleri olmakla birlikte en önemlisi daha önce geçirilmiş ameliyatlardır (2,4,9,13,15). Raf (13) 1969 yılında barsak tıkanmasına yolaçan en sık nedenin %46 ile yapışıklıklar olduğunu ortaya koymuş, yapışıklıkların %86'sının ise daha önce geçirilen ameliyatlara bağlı olduğunu göstermiştir. Adezyonların önlenmesi amacı ile bugüne değin yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonunda bazı öneriler ileri sürülmüştür. Bu önerileri dört ana başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar; fibrin birikiminin önlenmesi, oluşan fibrinin yok edilmesi, visseral yüzeylerin mekanik olarak

ayrılması ve fibroblastik aktivasyonun inhibisyonudur.

Bu deneysel çalışmada cerrahi kliniklerde sık karşılaşılan bir model üzerinde heparin, aprotinin ve sodyum sitratın karın içi yapışıklıkları üzerine etkileri ile sistemik ve intraperitoneal kullanımları arasında farklar incelenmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma ağırlıkları 180-260 gr arasında değişen 77 karışık cinsten Swiss Albino rat üzerinde yapıldı. Ratlar Kontrol (n=10) ve deney (n=10) olmak üzere 10'ar adetlik yedi gruba ayrıldı. Kalan 7 rat fekal inokulum elde etmek için kullanıldı.

Ratlarda peritonik oluşturmak için Philip'in (12) tarif ettiği yöntem uygulandı. Yedi rattan alınan 1'er cc fekal kapsam 5 cc serum fizyolojik ile sulandırılıp

dört kat gazlı bez ile süzüldü. Böylece elde edilen fekal inokulumda Mac Farland (3) yöntemi ile 10 12 bakteri olduğu saptandı. Cerrahi girişimler steril koşullarda ve eter anestezisi kullanılarak uygulandı. Tüm ratlara orta hat 2 cm'lik inzisyonla laparotomi yapıldı. Önceden hazırlanan fekal inokulumdan 0.5 ml dozunda peritoneal kaviteye verildi, ve karın kapatıldı. Kontrol grubuna fekal inokulum dışında herhangi bir ajan verilmedi. 10'ar rattan oluşan 1. ve 2. gruba 100 İÜ/kg heparin (10ratta intraperitoneal, 10 ratta sistemik), 3. ve 4. gruba 50.000 İÜ/kg aprotinin (10 ratta intraperitoneal, 10 ratta sistemik), 5. ve 6. gurubu 1 ml/Kg sodyum sitrat (10 ratta intraperitoneal, 10 ratta sistemik), operasyondan 1 saat önce ve postoperatif 3 gün tek doz olmak üzere toplam 4 kez uygulandı. Hiç bir gruba antibiyotik verilmedi.

Rattlar onbeş gün süre ile günlük olarak izlendi. 15. günden önce ölenlere otopsi, yaşayanlara 15. gün relaparotomi yapıldı. Gözlenen yapışıklıkların yoğunluğu inzisyon hattındaki yapışıklıklar göz önüne alınmaksızın Mazuji ve arkadaşlarının (7) önerdiği evrelendirme kriter alınarak değerlendirildi. (Tablo I) Relaparotomi sırasında ratlardan periton kültürleri alındı. Gruplar arası farklılıklar "student t" testi ile araştırıldı.

TABLO I YAPIŞIKLIK YOĞUNLUĞUNUN SINIFLANDIRILMASI

- Evre 0 : Yapışıklık yok  
Evre 1 : Çok ince ve parçalı yapışıklık var.  
Evre 2 : Kolay ayrılabilen orta yoğunlukta ve parçalı yapışıklık var.  
Evre 3 : Kolay ayrılabilen ancak yoğun ve bütün yapışıklık var.  
Evre 4 : Kolay ayrılmayan çok yoğun bütün ve geniş yapışıklık var.

## SONUÇLAR

Kontrol grubunda %20 oranında evre 2, %50 oranında evre 3, ve %30 oranında evre 4 yoğunlukta yapışıklık saptandı. İki ratta barsaklar arasında abse geliştiği görüldü. Bu gruptaki ratlardan dört tanesi (%40) 15. günden önce öldü. Alınan peritoneal kültürlerde sekiz ratta etken patojen üredi.

Intraperitoneal heparin verilen ratlardan altısında (%60) evre 1, dördünde (%40) evre 2 yoğunlukta yapışıklık gözlenirken sistemik heparin verilen grupta üç ratta (%30) evre 1, yedi ratta (%70) evre 2 yoğunlukta yapışıklık saptandı. Mortalite oranı her

iki grupta da birer rat ile %10 olup, intraperitoneal heparin verilen grupta bir, sistemik heparin verilen grupta iki kültürde etken patojen üredi.

Intraperitoneal aprotinin verilen grupta bir ratta (%10) evre 1, yedi ratta (%70) evre 2, iki ratta (%20) evre 3 yoğunlukta, sistemik aprotinin verilen grupta ise iki ratta (%20) evre 1, beş ratta (%50) evre 2, iki ratta (%20) evre 3 ve bir ratta (%10) evre 4 yoğunlukta yapışıklık saptandı. Mortalite oranı intraperitoneal aprotinin verilen grupta bir rat ile %10, sistemik aprotinin verilen grupta ise iki rat ile %20 idi. Intraperitoneal aprotinin verilen grupta beş, sistemik aprotinin verilen grupta da 6 kültürde etken patojen üredi.

Sodyum sitrat verilen gruplarda evre 0 ve evre 1 yoğunlukta yapışıklık hiç görülmedi. Intraperitoneal sodyum sitrat verilen grupta iki ratta (%20) evre 2, beş ratta (%50) evre 3, üç ratta (%30) evre 4, sistemik sodyum sitrat verilen grupta beş ratta (%50) evre 2, ratta (%40) evre 3 ve bir ratta da (%10) evre 4 yoğunlukta yapışıklık saptandı (Tablo II). Mortalite oranı sodyum sitrat verilen grupların her ikisinde de üçer rat ile %30 idi. Alınan peritoneal kültürlerde her iki sodyum sitrat grubunda da altı kültürde üreme oldu.

## TARTIŞMA

Karın içi yapışıklarının önlenmesi amacı ile geçmiş yıllarda çok sayıda klinik ve deneysel çalışma gerçekleştirilmiştir. Buna karşın cerrahi kliniklerde rutin kabul edilebilecek bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Heparin aprotinin, sodyum sitrat ayrı çalışmalarda kullanılmış olmakla birlikte bu üç ajanında kullanıldığı karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile intraperitoneal ya da sistemik heparin verilen gruplar karşılaştırıldığında evre 3 ve evre 4 yoğunlukta yapışıklığın kontrol grubunda yoğunluk kazanmasına karşın heparin verilen ratlarda hiç olmaması dikkat çekici idi. İstatistiksel değerlendirmede bu fark ileri derecede anlamlı idi ( $P < 0.001$ ). Benzer şekilde karın içi enfeksiyonu ve mortalite oranları da heparin gruplarında kontrolden daha az bulundu. Hau'nun (5) 1976 yı-

Tablo II : Kontrol ve Deney Gruplarında Saptanan Yapışıklık Sonuçları

		Heparin		Aprotinin		Sodyum Sitrat	
Kontrol		İP*	S**	İP*	S**	İP*	S**
Evre	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Evre 0	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Evre 1	- -	6 60	3 30	1 10	2 20	- -	- -
Evre 2	2 20	4 40	7 70	7 70	5 50	2 20	5 50
Evre 3	5 50	- -	- -	2 20	2 20	5 50	4 40
Evre 4	3 30	- -	- -	- -	1 10	3 30	1 10
<b>Toplam</b>	<b>10 100</b>	<b>10 100</b>	<b>10 100</b>	<b>10 100</b>	<b>10 100</b>	<b>10 100</b>	<b>10 100</b>

\*İntraperitoneal \*\*Sistemik

ında yaptığı deneysel çalışmada heparinin hep yaşam süresini artırdığı hem de yapışıklık oluşumunu azalttığı, 1978 yılında yaptığı diğer bir çalışmada (6) ise heparinin yapışıklıkları hep sistemik hem de intraperitoneal uygulama ile azalttığı ancak mortalitenin intraperitoneal uygulama yapılan grupta daha düşük olduğu belirtilmiştir. J.P.O'leary ve arkadaşları (10,11) tarafından 1979 ve 1985 yıllarında ratlar üzerinde yapılan ayrı çalışmalarda da heparinin hem yapışıklık oluşumunu hem de mortalite oranını azalttığı açıklanmıştır. Zinsser ve Pryde ise heparinize edilmiş hayvanlarda peritoneal kaviteden bakterilerin daha hızlı temizlendiğini göstermişlerdir. (6) Çalışmamızda elde edilen sonuçlar her iki uygulama şekli ile de hem mortalite oranını azalttığını hem de yapışıklıkların oluşumunu engellediğini göstermektedir. Heparin verilen gruplardaki mortalite oranının düşük oluşu fibrin oluşumunun engellenmesi sonucu peritonun normal antibakteriyel fonksiyonunun devamı ile izah edilebilir. Antibakteriyel fonksiyonun devamlılığı peritonit nedeni olabilecek bakterileri ortamdan uzaklaştıracağı için peritona yönelik travmanın şiddetide azalacaktır.

Proteinaz inhibitörü olarak bilinen aprotininin yapışıklık oluşumu üzerine etkisi konusunda halen kesin verilen mevcut değildir. Aprotininin lokosit infiltrasyon ve granülasyon dokusunun gelişimini ve sonuçta da yapışıklıkların oluşumunu engellediği ileri sürülmüştür. (9) Raftery (14) ise ratlarda yapışıklık oluşumu üzerine etkisi konusunda halen

tıgi bir çalışmada aprotininin yapışıklık oluşumu üzerine etkili olmadığını ileri sürmüştür. Aprotinin verilen ratlarda elde edilen sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aprotinin verilen her iki grupta da yapışıklıkların daha az geliştiği ve mortalite oranının kontrole göre daha düşük olduğu saptandı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu farkın anlamlı olduğu görüldü ( $P < 0,05$ ).

Heparin verilen gruplar ile aprotinin verilen gruplarda sonuçlar karşılaştırıldığında heparinin aprotinine oranla daha etkili olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Yapışıklıklar heparin verilen gruplarda daha azdı. Mortalite yönünden çok önemli bir fark olmamakla birlikte oran aprotinin verilen gruplarda daha yüksekti. Benzer şekilde peritoneal kaviteden alınan kültürde heparin gruplarında daha az etken patojen üretildi. Aprotinin kontrole göre daha iyi sonuçlar sağlamakla birlikte heparin kadar etkili olmamıştır. Bu sonuç belki de aprotininin fibrin oluşumunu engellemekle birlikte peritoneal fibrinolitik sistemide inhibe etmesine bağlı idi. Oysa heparinin fibrinolitik sistem üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. (1,6)

Sodyum sitrat iyonize kalsiyumu bağlama ve geçici bir hipokalsemi oluşturma etkisine sahiptir. Sitrat bu özelliği ile fibrin oluşumunu dolayısı ile yapışıklıkların oluşumunu engelleyebilir. Ancak merlin ve Thomas'ın da belirttikleri gibi sitrat organiz-

mada 10-15 dakikada metabolize olur. (8) Sodyum sitrat uygulanan elde ettiğimiz sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yapışıklıkların oluşumu ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $P < 0,05$ ). Sitratin çok hızlı metabolize edilmesi karın içi yapışıklıklarının oluşumu üzerinde etkisiz kalmasını izah eder. Nitekim bu konuda yapılmış olan çalışmalarda sodyum sitratin yapışıklıkların önlenmesinde etkili olmadığı rapor edilmiştir. (11)

Sonuç olarak yapmış olduğumuz deneysel çalışmada peritonit modelinde gelişebilecek karın içi yapışıklıkları ve mortalite hızının azaltılması üzerine sodyum sitratin etkisiz aprotininin hem yapışıklıkları hem de mortalite hızını azalttığı, ancak sistemik ve nitraperitoneal uygulama şekli ile en etkili ajanın heparin olduğu saptandı.

#### KAYNAKLAR

1- Chalkiadakis MO, Kostakis A, Karayannacos PE: The effects of heparin upon fibrinopurulent peritonitis in rats. *Surg Gynecol Obstet* 157: Sep: 257-260, 1983.

- 2- Ellis H.: The cause and prevention of postoperative intra peritoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 133: 497-511, 1971.
- 3- Finegold SM, Baron EJ.: Methods for testing antimicrobial effectiveness In: Finegold SM, Baron EJ eds *Diagnostic Microbiology*. Toronto: The CV Mosby Company 173-176, 1986.
- 4- Goldberg EP, Sheets JW, Habel MB.: Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 115: 776-781, 1980.
- 5- Hau T, Payne W, Simmons RL.: Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 148: 415-418, 1979.
- 6- Hau T, Simmons RL.: Heparin in the treatment of experimental peritonitis. *Ann Surg* 187: 294-298, 1978.
- 7- Mazuji MK, Kalamaheti K, Powar B.: Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg* 89: 1011-1015, 1964.
- 8- Merlin M, Thomas B.: Büyük çapta transfüzyonlara bağlı sorunlar. In: Yenen S ed. *Kan transfüzyonu*. İstanbul Nobem Tıp Kitabevi 102-103, 1987.
- 9- Mooney RAH.: Prevention of peritoneal adhesions with aprotinin (trasyolol). *J Int Med Res* 4: 360-363, 1976.
- 10- O'leary JP, Malik FS.: The effect of a minidose of heparin on peritonitis in rats. *Surg Gynecol Obstet* 148: 571-575, 1979.
- 11- O'leary JP, Wickbom G, Cha Wickbom A.: The role of feces, necrotic tissue, and various blocking agents in the prevention of adhesions. *Ann Surg* 207: 6: 693-698, 1988.
- 12- Philip BP, O'keefe P, Totarowicz W et al.: The value of continuous 72-hours peritoneal lavage for peritonitis. *Am J Surg* 157: 368-371, 1989.
- 13- Raf LE.: Causes of small intestinal obstruction: a study covering the Stockholm area. *Act Chir Scand* 135: 67, 1969.
- 14- Raftery AT.: Noxythiolin (Noxyflex), Aprotinin (trasyolol) and peritoneal adhesion formation: an experimental study in the rats. *Br J Surg* 66: 654-656, 1979.
- 15- William E, Orok T, Bibro M.: The use of ibuprofen and dexamethasone in the prevention of post operative adhesion formation. *Opstet Gynecol* 60: 373-378, 1982.