

مقایسه اثرات تزریق داخل صفاقی بتامتازون طویل‌الاثر دگزامتازون و بتامتازون فسفات

در جلوگیری از چسبندگیهای داخل شکمی پس از اعمال جراحی شکم و لگن در رت

چکیده

چسبندگی و تشکیل باندهای چسبنده یکی از عوارض مهم پس از اعمال جراحی شکم و لگن می‌باشد که جراحان با آن درگیرند. شایعترین علت انسداد روده‌ای را در دنیای غرب چسبندگی تشکیل می‌دهد بطوری که علت قریب به ۱/۳ تمام موارد انسدادهای روده‌ای چسبندگی می‌باشد. همچنین علت اصلی بیش از ۱۰٪ موارد ناباروری در زنان، تشکیل همین چسبندگیها است. روشهای زیادی علیه تشکیل چسبندگیها پس از اعمال جراحی شکم و لگن تحت بررسی می‌باشد که قسمت عمده آنها بر روی داروهای ضدالتهابی متمرکز است. در این مطالعه نیز اثر داروهای گلوکوکورتیکوئید در تزریق داخل صفاقی برای کاهش تشکیل چسبندگیهای داخل صفاقی مورد بررسی قرار گرفت. چهل موش (f1at) ماده در ۴ گروه ۱۰ تایی بصورت تصادفی تقسیم شدند. پس از بیهوشی (با استفاده از ۵۰mg/kg کتامین بصورت تزریق داخل صفاقی) برشی طولی ۲ سانتی‌متری در خط وسط ایجاد شد. شاخ رحم نمایان شد و پس از ایجاد خراش بین دو شاخ رحم ۱۰mg پودر تالک روی محل خراش ریخته شد. موشها به ۴ گروه (D,C,B,A) تقسیم شدند. سپس در گروه A، ۱cc نرمال سالین قابل تزریق بعنوان دارونما، در گروه B، ۱mg/kg آمپول بتامتازون فسفات، در گروه C، ۱mg/kg آمپول دگزامتازون و در گروه D، ۱mg/kg آمپول بتامتازون طویل‌الاثر تزریق شد. سپس شکم موشها دوخته شد و ۴ هفته بعد جهت بررسی چسبندگیها لاپاراتومی تجسسی (در کنار خط برش قبلی) انجام شد. چسبندگیها بروش Modified Swolin ارزیابی گردید. داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. در مقایسه چهار گروه اختلاف معنی‌داری در کاهش میزان چسبندگیها وجود داشت ($P=0/04$). در مقایسه بین گروههای دارویی با گروه کنترل، عمده تفاوت مربوط به بتامتازون LA بود بطوری که تفاوت معنی‌داری را در کاهش درجه چسبندگی نشان داد ($P=0/007$). تفاوت معنی‌داری در تعداد نقاط چسبنده، ضخامت چسبندگی و قدرت چسبندگی بین گروه بتامتازون LA و گروه کنترل مشاهده شد. در نتیجه بر خلاف مطالعات قبلی که موثر بودن بتامتازون ساده و دگزامتازون بصورت دوزهای متعدد خوراکی یا تزریق عضلانی را نیز گزارش کرده بودند، در این مطالعه فقط اثر بتامتازون طولانی اثر در تزریق داخل صفاقی اثبات گردید.

دکتر حمید زینلی نژاد I

*دکتر آرش رضانی II

دکتر مسعود بقایی وجی III

دکتر محمدجواد زاهدی IV

دکتر مهدیه شادکام V

کلیدواژه‌ها: ۱- چسبندگی ۲- بتامتازون فسفات ۳- بتامتازون طویل‌الاثر

۴- دگزامتازون ۵- رت

مقدمه

چسبندگی و تشکیل باندهای چسبنده یکی از عوارض مهم بعد از اعمال جراحی شکم و لگن می‌باشد که جراحان با آن

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکترای عمومی دکتر آرش رضانی به راهنمایی دکتر حمید زینلی نژاد، و تحت مشاوره دکتر علی‌اکبر حق‌دوست، ۱۳۷۹. همچنین این مطالعه تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان انجام شده است.

(I) استادیار جراحی عمومی، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.

(II) پزشک عمومی (*مؤلف مسؤل)

(III) استادیار و فوق تخصص جراحی قفسه سینه، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.

(IV) استادیار و فوق تخصص بیماریهای گوارش، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.

(V) دستیار بیماریهای زنان و زایمان، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.

انجام شد نشان داد که اگر چه هیدروکورتیزون با یک دوز تزریق داخل صفاقی در میزان کلی چسبندگی تاثیر معنی داری از لحاظ آماری ندارد اما باعث کاهش در اندازه و تعداد نقاط چسبنده می شود (۱۰). به همین لحاظ مطالعه ذیل جهت بررسی اثر دیگر داروهای کورتیکواستروئید با تزریق دوز واحد داخل صفاقی طراحی شد.

روش بررسی

این مطالعه بصورت تجربی تصادفی شده دوسوکور بر روی حیوان آزمایشگاهی انجام گرفت. چهل موش صحرایی ماده سفید (Rat نژاد Albinism) با وزن تقریبی ۲۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب شدند. موشها بطور تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند.

با توجه به تجربیات حاصل از مطالعات قبلی، هر موش با استفاده از تزریق داخل صفاقی ۵۰mg داروی بیهوشی Ketamine ساخت کارخانه Merk آلمان بیهوش شد (۱۰ و ۱۱). سپس موشها در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفتند و موی شکم آنها با ماشین موجین برقی کاملاً اصلاح شد.

سطح شکم موشها بطور کامل تحت شستشو با بتادین قرار گرفت و پس از آن در شرایط تمیز - ولی بدون استریلیته کامل - و با پوشیدن دستکش جراحی استریل برشی بطول ۲cm در خط وسط شکم ایجاد شد.

شاخهای رحم (Uterous horns) مشخص شده و از جدار شکم خارج شدند و با استفاده از تکه باند کوچکی در سطح بین شاخهای رحم خراشهایی ایجاد شد تا کاملاً دسروزه شود. شاخهای رحم از این جهت انتخاب شدند که میزان چسبندگی در همه موشها بصورت یکسان اعمال شود. سپس ۱۰mg پودر تالک در محل خراشها ریخته شد.

در گروه A ۱cc نرمال سالین ۰/۹٪ استریل قابل تزریق به عنوان دارونما، در گروه B ۱mg/kg آمپول بتامتازون فسفات (ساده) ساخت کارخانه داروسازی دارو پخش ایران، در گروه C ۱mg/kg آمپول دگزامتازون

درگیرند (۳-۱). Weibel, Majno در سال ۱۹۷۳ طی مطالعه‌ای که بر روی ۲۹۸ جسد که حداقل یک بار در طول زندگی خود تحت لاپاراتومی قرار گرفته بودند نشان دادند که ۶۷٪ آنها دارای چسبندگیهای داخل صفاقی بودند و این نسبت در افرادی که بیش از یک بار لاپاراتومی شده بودند به ۹۳٪ می‌رسید (۴). چند روز بعد از اعمال جراحی روی شکم یا لگن چسبندگیهای شبه فیبروزی در محل ترومای جراحی ایجاد می‌شود. این مواد فیبرینی یا از حفره شکم بطور کامل پاک خواهند شد یا به وسیله ماکروفاژها و فیروبلاستها ارگانیزه شده چسبندگی فیبروتیک ثابتی را بوجود می‌آورند. هر نوع ترومای مکانیکی مانند دست کاریهای خشن حین عمل، استفاده از کشندهها (retractors)، پنسهای جراحی و باندها در حین عمل، آسیبهای حرارتی، آلودگی و عفونت، ایسکمی بافتی و جسم خارجی که موجب صدمه به اندوتلیوم صفاق شود، موجب تشکیل چسبندگیهای فیبروتیک خواهند شد (۱، ۲، ۵ و ۶). چسبندگیهای شایعترین علت انسداد روده‌ای را در دنیای غرب تشکیل می‌دهند (۷). تجزیه و تحلیل اطلاعات مربوط به مطالعات متعدد در این رابطه مشخص نموده است که علت قریب به ۱/۳ تمام موارد انسدادهای روده‌ای را باندهای چسبنده تشکیل می‌دهند که از این میزان، ۶۰٪ موارد مربوط به انسدادهای روده کوچک می‌شود (۱ و ۲). قریب به ۶۴-۷۹ درصد بیماران که به علت انسداد روده در بیمارستان بستری می‌شوند، انسدادشان به دلیل چسبندگیهای بعد از عمل جراحی شکم یا لگن است که قبلاً روی آنها انجام شده است (۸). علت اصلی بیش از ۱۰٪ ناباروریها در زنان تشکیل همین چسبندگیها می‌باشد (۷). به دلایل فوق مطالعات زیادی جهت کاهش چسبندگیهای بعد از اعمال جراحی شکم و لگن طراحی شده‌اند. مواد و روشهای مختلفی جهت کاهش چسبندگیها مورد آزمایش قرار گرفته‌اند اما استراتژی اصلی در کاهش چسبندگیهای داخل شکمی بر پایه استفاده از دو دسته دارویی شامل داروهای ضدالتهاب و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی استوار است (۹). مطالعه‌ای که توسط زینلی نژاد و همکاران در سال ۱۳۷۷ در این زمینه

و عددی و تعداد نقاط و قدرت چسبندگی بعنوان متغیر مستقل و رتبه‌ای در نظر گرفته شد. پس از توصیف شاخصهای مرکزی و پراکندگی با قبول حداکثر خطای کمتر از ۰/۰۵ و نیز در مقایسه دو به دو گروهها با استفاده از فرمول $\alpha = 1 - (1 - \alpha)^k$ و $\alpha = 0/013$ جهت مقایسه داده‌ها از آزمونهای آماری T-test، Man-Whitney Test، ANOVA test و Kruskal-Wallis Test استفاده شد.

همچنین به منظور تعیین شرایط استفاده از آزمون ANOVA از تست Kolmogrov-Smirnov Test برای نرمالیت جمعیت و از آزمون Levene Test جهت تعیین هموزنیسته واریانسها استفاده شد. در نهایت جهت پیشگویی میزان چسبندگی با استفاده از متغیرهای تعداد نقاط، طول، ضخامت و قدرت چسبندگی از مدل خطی آنالیز واریانس چند متغیره استفاده شد.

نتایج

در مقایسه چهار گروه از نظر درجه چسبندگی تفاوت آماری معنی‌داری در بین چهار گروه وجود داشت ($P=0/04$) (جدول شماره ۱). به منظور به دست آوردن تفاوت بین گروهها و مقایسه تک‌تک گروهها با گروه کنترل، میزان خطا (α) معادل ۰/۰۱۳ تعیین گردید و گروهها دو به دو با یکدیگر مقایسه شدند.

تنها گروه بتامتازون LA بود که با دیگر گروهها در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت، عبارتی بتامتازون LA نسبت به گروه کنترل بطور معنی‌داری باعث کاهش درجه چسبندگی نسبت به گروه کنترل شد ($P=0/007$ ، $U=15/5$ Mann-Whitney). این تفاوت در دو گروه بتامتازون فسفات و دگزامتازون نسبت به گروه کنترل (نرمال سالیین) معنی‌دار نبود (بتامتازون فسفات $P=0/123$ و دگزامتازون $P=0/123$).

با توجه به این که درجه چسبندگی شامل چهار پارامتر طول، ضخامت، قدرت و تعداد نقاط چسبنده بود

ساخت کارخانه داروسازی دارو پخش ایران و در گروه ۱ mg/kg D آمپول بتامتازون طویل‌الاثر (LA) ساخت کارخانه داروسازی لرستان - ایران، در داخل صفاق تزریق شد (۱۲).

پس از آن جدار شکم با نخ نایلون ۰-۴ در یک لایه ترمیم شد و موشها در دسته‌های ۱۰ تایی و در قفسهای جداگانه تحت شرایط کاملاً یکسان با درجه حرارت $22-25^{\circ}\text{C}$ و ۱۰ ساعت روشنایی و ۱۴ ساعت تاریکی نگهداری شدند. به منظور جلوگیری از عفونتهای پس از عمل نیز به هر ظرف آب (با ظرفیت ۵۰ cc) دو عدد کپسول سفالکسین ۵۰۰ mg اضافه شد. هر کدام از این ظروف روزانه دو بار پر از آب می‌شد و هر مرتبه (بمدت دو روز) این آنتی‌بیوتیک به آب اضافه می‌شد.

موشها به مدت یک هفته بصورت روزانه و سپس به مدت سه هفته، هفته‌ای دو بار مورد بررسی قرار گرفتند. پس از چهار هفته (۲۸ روز) موشها مجدداً توسط کتامین بیهوش شدند و پژوهشگر دوم (جراح) که کاملاً نسبت به تقسیم بندی گروهها بی‌اطلاع بود، با ایجاد برشی در کنار خط برش قبلی، چسبندگیها را با استفاده از روش اصلاح شده Swolin مورد بررسی قرار داد (۷، ۱۰ و ۱۱).

پس از شمارش تعداد نقاط چسبنده، جهت اندازه‌گیری طول و ضخامت چسبندگی از خط کش (با خطای ۱ mm) استفاده شد.

جهت اندازه‌گیری قدرت چسبندگی به این طریق عمل شد: در صورتی که چسبندگی آن قدر نرم بود که با اشاره پنس جراحی جدا می‌شد یک امتیاز، اگر با کشش پنس جراحی پاره می‌شد دو امتیاز و چنانچه با کشش سرپنس جراحی پاره نمی‌شد سه امتیاز به آن تعلق می‌گرفت.

داده‌ها طبق جدول اصلاح شده Swolin تقسیم‌بندی شدند و برای چسبندگی تعیین درجه صورت گرفت (۱۰).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-9 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. درجه چسبندگی بعنوان متغیر وابسته و رتبه‌ای، طول و ضخامت چسبندگی متغیر مستقل

از نظر طول و ضخامت چسبندگی در مقایسه چهار گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (طول چسبندگی $P=0/025$ و ضخامت چسبندگی $P=0/022$).

از نظر تعداد نقاط چسبندگی نیز بین گروه‌ها اختلافی آماری معنی‌دار وجود نداشت ($P=0/06$).

مقایسه تک‌تک متغیرها در هر گروه با گروه کنترل نشان داد که فقط در تعداد نقاط چسبنده و ضخامت چسبندگی در گروه بتامتازون LA با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد، بعبارت دیگر تنها بتامتازون LA بطور معنی‌داری باعث کاهش تعداد نقاط چسبنده ($P=0/011$) و ضخامت چسبندگی شد (جدول شماره ۳).

با فرض میزان چسبندگی بعنوان متغیر وابسته و متغیرهای تعداد، طول، ضخامت و قدرت چسبندگی بعنوان متغیر مستقل در گروه‌های چهارگانه، مدل خطی آنالیز واریانس چند متغیره نشان داد که فقط تعداد نقاط چسبنده و قدرت چسبندگی متغیرهای مناسبی در پیشگویی میزان چسبندگی می‌باشند و تاثیر متغیرها بر یکدیگر در میزان چسبندگی در گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۳- مقایسه میانگین ضخامت چسبندگی در گروه تحت تزریق بتامتازون با گروه کنترل (نرمال سالین)

گروه دارویی	ضخامت چسبندگی	میانگین (mm)	انحراف معیار
بتامتازون LA	۰/۸	۱/۶	
کنترل نرمال سالین	۳/۹	۲/۵	

$t=2/228$ $DF=18$ $P=0/005$

جدول شماره ۴- مدل پیشگویی کننده (خطی) آنالیز واریانس چند

متغیره میزان چسبندگی از روی پارامترهای اندازه‌گیری شده در چهار

گروه مورد مقایسه				
P.Value	F	Mean Square	df	Sum of square
۰/۰۱۸	۶/۲	۰/۷	۱	۰/۷
۰/۰۶۵	۳/۶	۰/۴	۱	۰/۴
۰/۴۱۳	۰/۷	۰/۰۸	۱	۰/۰۸
۰/۰۰۰	۲۱	۲/۵	۱	۲/۵
۰/۹۱۴	۰/۱۷	۰/۰۲	۳	۰/۰۶

مقایسه بر روی تک‌تک این متغیرها نیز صورت گرفت. از نظر قدرت چسبندگی، در بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین گروه‌ها مشاهده شد ($P=0/014$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی درجه چسبندگی پس از عمل جراحی

لاپاراتومی در گروه‌های چهارگانه تحت تزریق کورتیکواستروئید

گروه مورد بررسی	درجه چسبندگی	صفر	دو	سه	کل موارد
بتامتازون LA	۷	۲	۱	۱۰	
بتامتازون ساده	۶	۱	۳	۱۰	
دگزامتازون	۳	۶	۱	۱۰	
گروه کنترل	۰	۷	۳	۱۰	
کل موارد	۱۶	۱۶	۸	۴۰	

*میزان چسبندگی Grade I در هیچ موردی وجود نداشت.

Kruskal-Wallis test $X^2=8/288$ $DF=3$ $P=0/04$

در مقایسه جداگانه گروه‌ها با گروه کنترل تنها بتامتازون LA در مقایسه با گروه کنترل (نرمال سالین) بطور معنی‌داری قدرت چسبندگی‌ها را کاهش داد ($P=0/001$) و بتامتازون فسفات و دگزامتازون از نظر قدرت چسبندگی با گروه کنترل (نرمال سالین) تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند. (بتامتازون فسفات $P=0/063$ و دگزامتازون $P=0/393$).

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی رتبه قدرت چسبندگی پس از عمل

جراحی لاپاراتومی در گروه‌های چهارگانه تحت تزریق کورتیکواستروئید

گروه مورد بررسی	رتبه قدرت چسبندگی	۰	+	++	+++	کل موارد
بتامتازون LA	۷	۱	۲	۰	۱۰	
بتامتازون ساده	۶	۱	۱	۲	۱۰	
دگزامتازون	۲	۱	۵	۱	۱۰	
کنترل نرمال سالین	۰	۱	۸	۱	۱۰	
کل موارد	۱۶	۴	۱۶	۴	۴۰	

Kruskal-Wallis test $X^2=10/59$ $DF=3$ $P=0/014$

بحث

آسیب صفاق طی جراحی و یا تروما سبب گشادشدن بستر مویرگی (capillary dilatation) و تجمع خون در ناحیه می‌شود. اگر سلولهای سرروزی سطح صفاق رشد نکنند و محل آسیب را نپوشانند سلولهای التهابی و فیبروبلاستها از لایه مویرگی به ناحیه تروما انتشار می‌یابند و باعث تشکیل چسبندگیهای فیبروزی می‌شوند (۲، ۵ و ۶). از طرفی صدمه صفاق طی عمل باعث التهاب صفاق و در نتیجه مهار فعال کننده‌های پلاسمینوژن می‌شود. این مهارکننده‌ها باعث کاهش فعالیت فیبرینولیتیک مزوتلیال می‌شوند و اگر این مهار طول بکشد، چسبندگی ثابتی در شکم تشکیل خواهد شد (۱۳).

کورتیکواستروئیدها توان قبل توجهی در کاهش تظاهرات التهابی دارند. این خصوصیت به دو دلیل است. دلیل اول اثرات عمیقی است که کورتیکواستروئیدها روی عملکرد کوسیت‌های محیطی می‌گذارند. دلیل دوم مهار فعالیت فسفولیپاز A_2 بعد از مصرف یک دوز منفرد استروئید است که سبب افزایش غلظت نوتروفیلها می‌شود.

افزایش نوتروفیلها در خون به دو دلیل است: ۱- افزایش خروج آنها از مغز استخوان و ۲- کاهش مهاجرت نوتروفیلها از عروق خونی که موجب کاهش حضور این سلولها در محل التهاب می‌گردند (۱۴). در مطالعه گذشته‌نگری که توسط Fayer-Schneider روی ۳۹۶ بیمار که تحت لاپاراتومی قرار گرفته بودند و ۵۴۶ بیمار دیگر که لاپاراسکوپیک شده بودند انجام شد و مشاهده گردید بین گروههایی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید، پرومتازین، هپارین و هیسکون قرار گرفته بودند با گروه کنترل (رینگرلاکتات)، تفاوت معنی‌داری از نظر جلوگیری از تشکیل چسبندگی‌های بعد از اعمال جراحی لگن وجود نداشت (۱۵).

در مطالعه قبلی مولفان مقاله حاضر، تفاوت معنی‌داری در تشکیل چسبندگی‌ها بعد از اعمال جراحی بین گروه هیدروکورتیزون بعنوان یک کورتیکواستروئید سریع‌الاثرو و گروه کنترل (نرمال سالین) پیدا نشد (۱۰). اما در مطالعه اخیر تفاوت معنی‌داری در مقایسه گروه‌های مختلف

کورتیکواستروئید با گروه کنترل وجود داشت (جدول شماره ۱) و این تفاوت مربوط به بتامتازون طول‌الاثرو LA بود.

این تفاوت حتی در ضخامت، قدرت چسبندگی و تعداد نقاط چسبنده در سطح نیز معنی‌دار بود. در مطالعه اخیر تزریق یک دوز داخل صفاقی در مورد بتامتازون طول‌الاثرو LA باعث کاهش درجه چسبندگی نسبت به دیگر کورتیکواستروئیدها و گروه کنترل گردید. در مطالعه‌ای که Sanfillipo در مقایسه کورتیکواستروئیدهای مختلف در جلوگیری از چسبندگی انجام داد، مشخص نمود که در تزریق عضلانی دوزهای متعدد از کورتیکواستروئیدها، بتامتازون فسفات نسبت به گروه کنترل بطور معنی‌داری ($P < 0.05$) باعث کاهش تولید فیبروز بعد از اعمال جراحی داخل شکم می‌شود و بیان نمود که این دارو نسبت به سایر کورتیکواستروئیدها عامل موثری در کاهش تولید فیبروز بعد از اعمال جراحی شکم می‌باشد (۱۲).

بتامتازون طول‌الاثرو (LA) علاوه بر بتامتازون سدیم فسفات حاوی استر با حلالیت کم (استات) نیز می‌باشد که باعث می‌شود طول اثر دارو یک تا دو هفته باقی بماند، اما بتامتازون فسفات سریع‌الاثرو می‌باشد و طول اثر آن ۳-۳/۵ روز است.

در این مطالعه دوز واحد داخل صفاقی بتامتازون LA میزان چسبندگی را کاهش داد. اما در مطالعه Sanfillipo تزریق عضلانی دوزهای متعدد (۱۳ دوز) بتامتازون فسفات طی چهار هفته باعث کاهش تشکیل چسبندگی شد در صورتی که در مطالعه ما دوز واحد داخل صفاقی بتامتازون یا دگزامتازون نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را در چسبندگی ایجاد نکرد (۱۲). در مطالعه‌ای مشابه مطالعه ما تزریق داخل صفاقی دگزامتازون نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) باعث کاهش نمره چسبندگی شد (۱۶).

Siegler و همکاران ثابت کردند که درمان خوراکی دگزامتازون باعث کاهش چسبندگی‌های بعد از اعمال جراحی در خرگوش می‌شود. آنان همچنین بیان داشتند که درمان خوراکی ایبوپروفن پس از اعمال جراحی در

جلوگیری نماید. این اثر در مطالعات متعددی که در آنها دوزهای متوالی از داروهای مختلف بصورت عضلانی یا خوراکی تجویز شده، ثابت شده است. با توجه به استراتژی کاهش دوزهای مصرفی داروهای استروئیدی (به دلیل عوارض متعدد خصوصاً تاخیر در ترمیم زخمهای جراحی) هدف مطالعه حاضر این بود که با حداقل دوز مصرفی این داروها و تزریق داخل صفاقی بعنوان محل مناسبی جهت جذب کامل دارو از تشکیل چسبندگیها جلوگیری شود.

همانطور که ملاحظه شد تنها بتامتازون طویل‌الاثر - به دلیل ترکیب استر استات که به مدت یک هفته دارو را آزاد می‌کند - باعث کاهش معنی‌داری در تشکیل چسبندگی‌های داخل صفاقی بعد از اعمال جراحی شد.

پیشنهادات

۱- با توجه به کوتاه اثر بودن داروهای بتامتازون فسفات و دگزامتازون و اثر بخشی این داروها در دوزهای متعدد خوراکی و عضلانی در مطالعات قبلی، بهتر است مطالعه‌ای با تزریق دوزهای متعدد داخل صفاقی جهت تعیین اثر بخشی این داروها طراحی شود.

۲- با توجه به فقدان امکانات کافی در این پژوهش جهت مطالعات میکروسکوپی مراحل چسبندگی، بهتر است مطالعه‌ای با بودجه کافی جهت بررسی اثر داروهای مختلف روی مراحل هیستولوژیک تشکیل چسبندگی طراحی شود.

۳- مجریان این طرح در صددند که مطالعه تجربی را بر روی نمونه انسانی طرح‌ریزی نمایند تا علاوه بر تعیین اثر بخشی این داروها بعد از اعمال جراحی شکم و لگن، عوارض این داروها را نیز با کاهش دوز دارو به حداقل برسانند.

۴- با توجه به اثبات کاهش چسبندگی‌ها با استفاده از روشهای لاپاراسکوپی، در موارد ممکن توصیه به استفاده از روش جایگزینی لاپاراسکوپی بجای جراحی می‌گردد.

خرگوش همانند دگزامتازون سبب کاهش تشکیل چسبندگیهای پس از اعمال جراحی می‌شود (۱۷).

در مطالعه اخیر گرچه چسبندگی در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) کمتر بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. شاید بتوان گفت که دگزامتازون نیز به دلیل طول اثر متغیرش (۳ روز تا ۳ هفته) اثرات ضدالتهابی خود را در کاهش چسبندگی‌ها بصورت دوز واحد تزریقی در صفاق اعمال نمی‌کند.

در مطالعات فوق گرچه دگزامتازون کاهش معنی‌داری را در میزان چسبندگی‌ها نشان داده است اما در تمام آنها از دوزهای متعدد خوراکی و تزریق داخل صفاقی استفاده شده است.

چسبندگی بعد از اعمال جراحی عمومی بر روی شکم و جراحی‌های مربوط به زنان و زایمان در ۹۵-۵۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود و باعث مشکلاتی از جمله درد مزمن شکمی و نازایی می‌شود (۳).

پژوهشگران نهایت سعی خود را در یافتن راه‌حلهایی جهت کاهش چسبندگیهای بعد از اعمال جراحی می‌نمایند. آنها ثابت نموده‌اند که کاهش ظرفیت فیبرینولیتیک صفاق در اثر التهاب با افزایش چسبندگی همراه است (۱۸). آنها همچنین ثابت کردند کاهش صدمه به صفاق، میزان التهاب و عواقب بعد از آن را کاهش می‌دهد و روشهای جدید جراحی از جمله جراحی لاپاراسکوپی میزان چسبندگیهای بعد از عمل را بطور معنی‌داری کاهش می‌دهند (۳ و ۱۶).

همانطور که ذکر شد کورتیکواستروئیدها از مهاجرت سلولهای التهابی و فیبروبلاستها به ناحیه ملتهب جلوگیری می‌نمایند.

بنظر می‌رسد این عمل بعد از اعمال جراحی شکم و لگن باعث کاهش التهاب و در نهایت کاهش تشکیل چسبندگیهای داخل صفاقی شود اما با توجه به اینکه تا دو هفته بعد از تروما احتمال مهاجرت سلولهای التهابی و فیبروبلاستها به ناحیه تروما دیده صفاق وجود دارد بنابراین باید حداقل بمدت دو هفته دوز قابل قبولی از دارو در ناحیه موجود باشد تا بطور موثری از مهاجرت سلولها به ناحیه ملتهب

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر خود را از شورای پژوهشی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به دلیل تصویب و تامین بودجه این طرح اعلام می‌دارد. همچنین از زحمات جناب آقای علی قوام و علی کیانی در مراحل اجرایی طرح تقدیر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- 1- Ellis H., The cause and prevention of intestinal adhesion, Br J Surg: 1982, 69, PP: 241-243.
- 2- Evers BM., Small bowel in Townsend CM., Sabiston text book of surgery. 16 th ed., 2001 USA, W.B.Sunders Co., PP: 873-916.
- 3- Schafer M., Krahenb L., Buchler MW., Comparison of adhesion in open and laparoscopic surgery. Dig Surg, 1998, 15(2), PP: 148-52.
- 4- Weibel MA., Majno G., Peritoneal adhesion and their relation to abdominal surgery, am J Surg 1973, 126, PP: 345-53.
- 5- Decherney AH., Dizerega GS., Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion following general surgery and the use of adhesion prevention barriers, Surg Clin North Am 1997, 77(3): PP: 671-688.
- 6- Pickleman J., Small bowel obstruction, Inn zinner MJ., Schwartz SI., Ellis H., Maingot's Abdominal operations, 10 th ed., USA, Appelton-Lango Co, 1997, PP: 1168-1169.
- 7- Kamffer WJ., Jooste EVW., Nel JT., et al., Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation, SAMJ, 1992, 81, PP: 158-159.
- 8- Cox MR., Counn IF., Eastman MC., et al., The cooperative etiology and types of adhesion causing small bowel obstructions, Aust Newzealand J Surg: 1995, 63(11): PP; 848-852.
- 9- Steinleiter A., Lambert H., Kazensky C., et al., Pentoxifyline a methylxanthine derivative prevents postsurgical adhesion reformation in rabbit, Obstet, 1990, 75(6): PP: 926-928.
- ۱۰- زینلی نژاد- حمید، بقایی وجی - مسعود، رضانی آرش، بررسی اثرات تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون

در میزان چسبندگیهای داخل شکمی در موش صحرایی، مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان دوره ششم، شماره ۱، زمستان ۱۳۷۷ صفحات ۴۹-۴۵.

۱۱- بقایی وجی - مسعود، زینلی نژاد- حمید، رضانی آرش، بررسی میزان چسبندگی در اثر پودر تالک بعد از عمل جراحی شکم بر روی موش صحرایی آزمایشگاهی، مجله دانشگاه علوم پزشکی یزد، سال نهم، شماره ۴، زمستان ۸۰ (در دست چاپ).

12- Sanfilippo JS., COX JG., Nealon NA., et al., Comparison of corticosteroid therapy in the prevention of pelvic tissue reaction and adhesion formation, Int J Fertil 1986, 30(4), PP: 57-61.

13- Thompson J., Pathogenesis and prevention of adhesion formation. Dig Surg 1998, 15(2): PP: 153-7.

14- Goldfein A., Adrenocorticosteroid in katzung BG., Basic and Clinical pharmacology, 6th ed., 1995, USA, Appelton Lange Co., pp: 594-596.

15- fayas JA., Schneider PJ., Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment Am J Obstet Gynecol, 1987, 157(5): pp: 1184-1187.

16- Polymeneas G., Theodosopoulos T., Stamatiadis A., et al., A Comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic Vs. open cholecystectomy. Surg Endosc 2001, 15(1): PP: 41-3.

17- Siegler AM., Kontopoutos V., Wang CF., Prevention postoperation adhesions in rabbits with Ibuprofen a NSAID agent, Fertil Steril, 1980, 34(1): PP: 46-49.

18- Holmdah IL., Kotseos K., Bergstrom M., et al., Overproduction of transforming growth factor- β_1 is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. Surgery, 2001, 129(5): PP: 626-32.

COMPARISON OF INTRAPERITONEAL INJECTION AMONG BETAMETHAZONE-LA, DEXAMETHAZONE AND BETHAMETHAZONE PHOSPHATE FOR PREVENTION OF INTRAABDOMINAL ADHESION FORMATION AFTER PELVIC AND ABDOMINAL OPERATION IN RAT

I *II* *III* *IV* *V*
H. Zeinalynejad, MD *A. Ramezani, MD M. Baghaei Vaji, MD M.J. Zahedi, MD M. Shadkam, MD

ABSTRACT

Adhesion bands and adhesion formation is one of the most important post surgical complication in pelvic and abdominal operations. Post operation adhesions are the most common cause of intestinal obstruction in the western world. Approximately one-third of all intestinal obstruction are likely to be due to adhesions. In over 10% of infertile women, adhesion formation is the main cause of infertility. Major studies in prevention of adhesion formation have based on anti-inflammatory agent. In this study we decided to compare corticostroid agents in intraperitoneal injection for reduction of postsurgical intraperitoneal adhesions. Forty rats divided to 4 groups (N=10) and after anesthesia with 50mg ketamine intraperitoneally and laparotomy, an abrasion between uterine horns was created and then, 10mg talc powdered in each rat. Also in the group A 10ml normal saline, group B 1mg/kg betamethazone phosphate, group C 1mg/kg dexamethazone and group D 1mg/kg betamethazone-LA added into peritoneum. Then abdominal wall was repaired. After 4 weeks relaparotomy was done and adhesions with modified Swolin method was registered. In comparison among groups there were statistically significant difference in the rate of adhesions (P=0.04). It showed betamethazone-LA decreases grade of adhesion (P=0.07). Difference between betamethazone-LA and control group in amount and thickness and strength of adhesion was statistically significant. In the previous studies multiple intramuscular injection of betamethazone phosphate decreased fibrin formation in rats and multiple dose of dexamethazone intraperitoneally and orally were effective in reducing of adhesions. But at the present study single dose of betamethazone-LA intraperitoneally reduced rate of adhesion and betamethazone phosphate and dexametazone were ineffective.

Key words: 1) Adhesion 2) Betamethazone phosphate 3) Betamethazone-LA
 4) Dexamethazone intraperitoneal 5) Rat

This article is a summary of the MD. thesis of A.Ramezani under supervision of H.Zeinalynejad MD. and consultation with A.A.Haghdoust MD. 2000. Also this study is conducted under financial support of undersecretary of research of Kerman University of Medical Sciences and Health Services.

I) Assistant professor of surgery, Shahid Bahonar hospital, kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran.

*II) General practicion. (*Corresponding author)*

III) Assistant professor of thorax surgery, Shahid Bahonar hospital, kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran.

IV) Assistant professor of Gastroenterology, Shahid Bahonar hospital, kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran.

V) Resident of obstetric & gynecology, Shahid Bahonar hospital, kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran.