

مقایسه اثرات تزریق داخل صفاقی بتامتاژون طویل‌الاثر دگزامتاژون و بتامتاژون فسفات در جلوگیری از چسبندگیهای داخل 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 تشکل می‌دهد بطوری که علت قریب به ۱/۲ تمام موارد انسدادهای روده‌ای چسبندگی می‌باشد. همچنین علت اصلی بیش از ۱۰٪ موارد نایاروری در زنان، تشکیل همین چسبندگیها است. روشهای زیادی علیه تشکیل چسبندگیها پس از اعمال جراحی شکم و لگن تحت بررسی می‌باشد که قسمت عده آنها بر روی داروهای خذال‌تهابی متمرکز است. در این مطالعه نیز اثر داروهای گلوكورتيکويد در تزریق داخل صفاقی برای کاهش تشکیل چسبندگیهای داخل صفاقی مورد بررسی قرار گرفت. چهل موس (rat) ماده در ۴ گروه ۱۰ تایی بصورت تصادفی تقسیم شدند. پس از بیهوشی (با استفاده از ۵۰ mg 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 ۱۰ mg پودر تالک روی محل خراش ریخته شد. موشها به ۴ گروه (D,C,B,A) تقسیم شدند. سپس در گروه A ۱۰۰ نرمال سالین قابل تزریق بعنوان دارونما، در گروه B, C ۱/mg/kg آمپول بتامتاژون فسفات، در گروه D ۱/mg/kg آمپول دگزامتاژون و در گروه D ۱/mg/kg آمپول بتامتاژون 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، عده تفاوت مربوط به بتامتاژون 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 بتامتاژون LA و گروه کنترل مشاهده شد. در نتیجه بر خلاف مطالعات قبلی که موثربرون بتامتاژون ساده و دگزامتاژون بصورت دوزهای متعدد خوراکی یا تزریق عضلانی را نیز گزارش کرده بودند، در این مطالعه فقط اثر بتامتاژون طولانی اثر در تزریق داخل صفاقی اثبات گردید.

دکتر حمید زینلی نژاد I

*دکتر آرش رمضانی II

دکتر مسعود بقایی‌وجی III

دکتر محمدجواد زاهدی IV

دکتر مهدیه شادکام V

کلیدواژه‌ها: ۱- چسبندگی ۲- بتامتاژون فسفات ۳- بتامتاژون طویل‌الاثر
۴- دگزامتاژون 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 رمضانی به راهنمایی دکتر حمید زینلی نژاد، و تحت مشاوره دکتر علی‌اکبر حق‌قوسست، ۱۳۷۹. همچنین این مطالعه تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان انجام شده است.
- (A) استادیار جراحی عمومی، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.
 - (B) پژوهش عمومی (*مؤلف مسؤول)
 - (C) استادیار و فوق تخصص جراحی قفسه سینه، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.
 - (D) استادیار و فوق تخصص بیماریهای گوارش، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان.
 - (E) 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 چسبندگی می شود(۱۰). به همین لحاظ مطالعه ذیل جهت بررسی اثر دیگر داروهای کورتیکواسترویید 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 صحرائی ماده سفید (Rat نژاد Albinism) با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ 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 ۵۰ mg داروی بیهوشی Ketamine ساخت کارخانه Merk آلمان بیهوش شد(۱۱ و ۱۰). سپس موشها در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفتند و موی شکم آنها با ماشین موچین 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 ۱۰ mg پودر تالک در محل خراشها ریخته شد.

در گروه A نرمال سالین ۱۰۰٪ استریل قابل تزریق به عنوان دارونما، در گروه B ۱mg/kg آمپول بتامتاژون فسفات (ساده) ساخت کارخانه داروسازی دارو پخش ایران، در گروه C ۱mg/kg آمپول دگزامتاژون

در گیرند(۱-۳). Weibel,Majno ۱۹۷۳ طی مطالعه‌ای که بر روی ۲۹۸ جسد که حداقل یک بار در طول زندگی خود تحت لایپاراتومی قرار گرفته بودند نشان دادند که ۶۷٪ آنها دارای چسبندگیهای داخل صفاقی بودند و این نسبت در افرادی که بیش از یک بار لایپاراتومی شده بودند به ۹۳٪ می‌رسید(۴). چند روز بعد از اعمال جراحی روی شکم یا لگن چسبندگیهای شبه فیبروبلاستی در محل ترومای جراحی ایجاد می‌شود. این مواد فیبرینی یا از حفره شکم بطور کامل پاک خواهند شد یا به وسیله ماقروف‌افرازها و فیبروبلاستها ارگانیزه شده چسبندگی فیبروتیک ثابتی را بوجود می‌آورند. هر نوع ترومای مکانیکی مانند دست کاریهای خشن حین عمل، استفاده از کشندگان (retractors)، پنهانهای جراحی و باندها در حین عمل، آسیبهای حرارتی، الودگی 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). چسبندگیها شایعین 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 بیمارانی که به علت انسداد روده در بیمارستان بستری می‌شوند، انسدادشان به دلیل چسبندگیهای بعد از عمل جراحی شکم یا لگن است که قبل از 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 پراکنده‌گی با قبول حداقل خطای کمتر از ۰/۰۵ و نیز در مقایسه دو به دو گروهها با استفاده از فرمول^k $\alpha = 1 - \alpha$ و $\alpha = 0/013$ ، جهت مقایسه داده‌ها Man-Whitney Test، T-test، Kruskal-Wallis Test و ANOVA test همچنین به منظور تعیین شرایط استفاده از آزمون Kolmogrov-Smirnov Test از تست ANOVA نرمالیته جمعیت و از آزمون Levene Test جهت تعیین هموژنیتیه 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 معنی داری 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 ۰/۰۱۲ 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 معنی داری داشت، بعبارتی بتامتازون LA نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری باعث کاهش درجه چسبندگی نسبت به گروه کنترل شد ($U=15/5$, $P=0/007$). (Mann-Whitney U=۱۵/۵, P=۰/۰۰۷). این تفاوت در دو گروه بتامتازون فسفات و دگزامتازون نسبت به گروه کنترل (نرم‌ال سالین) معنی دار 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 چسبندگی مستقل

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

پس از آن جدار شکم با نخ نایلون ۴-۰ در یک لایه ترمیم شد و موشها در دسته‌های ۱۰ تایی و در قفسه‌ای جداگانه تحت شرایط کاملاً یکسان با درجه حرارت ۲۵-۲۲°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 ۵۰cc) دو عدد کپسول سفالکسین ۵۰۰mg 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.

موسها 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) موسها مجددأً توسط کتابمین 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 (۱۱ و ۱۰).

پس از شمارش تعداد نقاط چسبندگی، جهت اندازه‌گیری طول و ضخامت چسبندگی از خط کش (با خطای ۱mm) 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-۹ 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 معنی داری وجود نداشت (طول چسبندگی $P=0.525$) و ضخامت چسبندگی ($P=0.422$).

از نظر تعداد نقاط چسبندگی نیز بین گروهها اختلافی آماری معنی دار وجود نداشت ($P=0.06$).

مقایسه تک تک متغیرها در هر گروه با گروه کنترل نشان داد که فقط در تعداد نقاط چسبندگی و ضخامت چسبندگی در گروه بتامتازون LA با گروه کنترل تفاوت معنی داری وجود دارد، عبارت دیگر تنها بتامتازون LA بطور معنی داری باعث کاهش تعداد نقاط چسبندگی ($P=0.11$) 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 چسبندگی و قدرت چسبندگی متغیرهای مناسبی در پیشگویی میزان چسبندگی می باشد و تاثیر متغیرها بر یکدیگر در میزان چسبندگی در گروهها اختلاف آماری معنی داری 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
بتابماتازون	۰/۸	LA	
کنترل نرمال سالین	۳/۹		

$t=2.228$ $DF=18$ $P=0.000$

جدول شماره ۴- مدل پیشگویی کننده (خطی) آنالیز واریانس چند متغیره میزان چسبندگی از روی پارامترهای اندازه گیری شده در چهار گروه مورد مقایسه

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

مقایسه بر روی تک تک این متغیرها نیز صورت گرفت. از نظر قدرت چسبندگی، در بین چهار گروه تفاوت معنی داری از نظر آماری بین گروهها مشاهده شد ($P=0.014$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی درجه چسبندگی پس از عمل جراحی لپاراتومی در گروههای چهارگانه تحت تزریق کورتیکوستروئید

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

*میزان چسبندگی I Grade 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 معنی داری قدرت چسبندگی ها را کاهش داد ($P=0.001$) و ($U=10.5$ Mann-Whitney) در حالی که دو گروه بتامتازون فسفات و دگزامتازون از نظر قدرت چسبندگی با گروه کنترل (نرمال سالین) تفاوت آماری معنی داری را نشان ندادند. (بتامتازون فسفات $P=0.63$ و دگزامتازون $P=0.392$).

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی رتبه قدرت چسبندگی پس از عمل جراحی لپاراتومی در گروههای چهارگانه تحت تزریق کورتیکوستروئید

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 $X^2=10.59$ $DF=3$ $P=0.014$

کورتیکواستروئید با گروه کنترل وجود داشت (جدول شماره ۱) و این تفاوت مربوط به بتامتازون طویل‌الاثر 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 طویل‌الاثر LA باعث کاهش درجه چسبندگی نسبت به دیگر کورتیکواستروئیدها و گروه کنترل گردید. در مطالعه‌ای که Sanfillipo از چسبندگی انجام داد، مشخص نمود که در جلوگیری از چسبندگی 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 طویل‌الاثر (LA) علاوه بر بتامتازون سدیم فسفات حاوی استر با حلایت کم (استات) نیز می‌باشد که باعث می‌شود طول اثر دارو یک تا دو هفته باقی بماند، اما بتامتازون فسفات سریع‌الاثر می‌باشد و طول اثر آن 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 نفره 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

بحث

آسیب صفاق طی جراحی و یا ترومای سبب گشادشدن بستر مویرگی (capillary dilatation) و تجمع خون در ناحیه می‌شود. اگر سلولهای سروزی سطح صفاق رشد نکند و محل آسیب را نپوشانند سلولهای التهابی و فیبروبلاستها از لایه مویرگی به ناحیه ترومای 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 مزوپلیال 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 لکوسیتها می‌گذارند. دلیل دوم مهار فعالیت فسفولیپاز A₂ بعد از مصرف یک دوز منفرد استروئید است که سبب افزایش غلظت نوتروفیلهای می‌شود.

افزایش نوتروفیلهای در خون به دو دلیل است: ۱- افزایش خروج آنها از مغز استخوان و ۲- کاهش مهاجرت نوتروفیلهای از عروق خونی که موجب کاهش حضور این سلولها در محل التهاب می‌گردد (۱۴). در مطالعه کذشته‌نگری Fayes-Schneider روی ۳۹۶ بیمار که تحت لپاراتومی قرار گرفته بودند و ۵۴۶ بیمار دیگر که لپاراسکوپی شده بودند انجام شد و مشاهده گردید بین گروههایی که تحت درمان با گلوكورتیکوئید، پرماتازین، هپارین و هیسکون قرار گرفته بودند با گروه کنترل (رینگرلاکتان)، تفاوت معنی‌داری از نظر جلوگیری از تشکیل چسبندگی‌های بعد از اعمال جراحی لگن وجود نداشت (۱۵).

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

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 بتامتاژون طولی‌الاثر - 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 بتامتاژون فسفات و دگزامتاژون 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 صندوقه 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 لاپاراسکوپیک بجای جراحی می‌گردد.

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

در مطالعه اخیر گرچه چسبندگی در گروه دگزامتاژون نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) کمتر بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. شاید بتوان گفت که دگزامتاژون نیز به دلیل طول اثر متغیرش (۳ روز تا ۲ هفته) اثرات ضدالتهابی خود را در کاهش چسبندگی‌ها بصورت دوز واحد تزریقی در صفاق اعمال نمی‌کند.

در مطالعات فوق گرچه دگزامتاژون 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 ۵۰-۹۵ درصد بیماران مشاهده می‌شود و باعث مشکلاتی از جمله درد مزمن شکمی و نازلی می‌شود^(۲).

پژوهشگران نهایت سعی خود را در یافتن راه حل‌هایی 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 لاپاراسکوپیک میزان چسبندگی‌های بعد از عمل را بطور معنی‌داری کاهش می‌دهند^(۲۰).

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 ترومما احتمال مهاجرت سلولهای التهابی و فیبروبلاستها به ناحیه ترومما 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

در میزان چسبندگیهای داخل شکمی در موش صحرائی، مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان دوره ششم، شماره ۱، زمستان ۱۳۷۷ صفحات ۴۵-۶۹.

۱۱- بقایی وجی - مسعود، زینلی نژاد- حمید، رمضانی آرش، بررسی میزان چسبندگی در اثر پودر تالک بعد از عمل جراحی شکم بر روی موش صحرائی 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- fayes 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., Kontopoulos 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.

تشکر و قدردانی

نویسندهای 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 خدمات 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 Townsand 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، رمضانی آرش، بررسی اثرات تزریق داخل صفاقی هیدروکورتیزون

**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 importants post surgical complication in pelvic and abdominal operations. Post operation adhesions are the most common cause of intestinal obstruction in the western world. Approximatly 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 devided to 4 groups (N=10) and after anesthesia with 50mg ketamine intraperitoneally and laparatomy, 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 relaparatomy 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 practitioner. (*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.