

## بررسی اثر میتومايسين و مقایسه آن با دگزامتازون بر روی میزان بروز و شدت چسبندگی صفاقی بعد از عمل جراحی شکمی در RAT

ستاره سلطانی\* (M.D)، محمد فروزش فرد (M.D)، نوید دانایی (M.D)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)

### چکیده

سابقه و هدف: چسبندگی به دنبال اعمال جراحی شکمی هنوز از مشکلات جدی بیماران و علت بسیاری از موارد انسداد روده، دردهای مزمن و ناباروری در زنان می باشد. به دنبال صدمه پریتونئ نآشی از عمل جراحی، هیستامین و کینین های وازواکتیو از یک سو و سلول های التهابی و فیبروبلاست ها از سوی دیگر باعث روند تشکیل باندهای چسبنده می شوند. این مطالعه با این فرض که مهار سلول های التهابی با دارویی مثل دگزامتازون و مهار سلول های فیبروبلاست با دارویی مثل میتومايسين می تواند به کاهش میزان بروز چسبندگی و شدت چسبندگی کمک کند انجام گردید.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت تجربی در دو مرحله انجام گرفت. در مرحله اول ۶۰ سر موش سفید آزمایشگاهی به طور تصادفی در ۶ گروه قرارداد داده شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. موش ها لاپاراتومی شدند و پس از باز شدن شکم در گروه A حفره صفاق با ۱۰ سی سی نرمال سالین (شاهد) و گروه های B و C و D به ترتیب محلول ۰/۲۵ mg/cc، ۰/۵ mg/cc و ۱ mg/cc میتومايسين، گروه E با محلول ۰/۳ mg/kg دگزامتازون و گروه F با محلول ترکیبی دگزامتازون و میتومايسين به مدت سه دقیقه شستشو داده شدند و شکم ترمیم گردید. پس از ۶ هفته موش ها مجدداً لاپاراتومی شدند. بروز و شدت چسبندگی ارزیابی گردید.

در مرحله دوم ۹۰ سر موش سفید آزمایشگاهی در ۶ گروه ارزیابی شدند. در گروه A شکم با ۱۰ سی سی نرمال سالین، گروه B و C و D به ترتیب با محلول ۰/۲۵ mg/kg، ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg و گروه E با محلول ۰/۳ mg/kg دگزامتازون و گروه F با محلول ترکیبی دگزامتازون و میتومايسين شستشو داده شد و مانند مرحله قبل ارزیابی گردید.

یافته ها: مطالعه نشان داد که: استفاده از محلول میتومايسين با غلظت ۰/۲۵ mg/cc و ۰/۵ mg/cc و ۱ mg/cc برای شستشوی صفاق باعث مرگ حیوان می گردد. میتومايسين با دوز ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg باعث کاهش میزان بروز (p<۰/۰۲) و نیز شدت چسبندگی شکمی (به ترتیب p<۰/۰۴۷ و p<۰/۰۱۳) می شود. دگزامتازون با دوز ۰/۳ mg/cc تأثیری در کاهش میزان بروز و شدت چسبندگی ندارد.

نتیجه گیری: میتومايسين می تواند در کاهش چسبندگی بعد از اعمال جراحی شکمی مفید باشد. با این حال مطالعات تکمیلی برای بررسی عوارض و دوز مناسب دارو لازم است. در مطالعه ما بر خلاف مطالعات قبلی دگزامتازون تأثیری در کاهش چسبندگی نداشت که ممکن است به دلیل تفاوت در نحوه به کار بردن دگزامتازون باشد.

واژه های کلیدی: باندهای چسبندگی، لاپاراتومی، میتومايسين، دگزامتازون، RAT

## مقدمه

هر روز در سراسر دنیا موارد زیادی از اعمال جراحی بر روی شکم و لگن به دلایل متفاوتی از قبیل آپاندیسیت، سنگ و التهاب کیسه صفرا، لاپاراتومی تشخیصی، برداشتن تومورهای شکمی و لگنی، درمان پریتونیت، رفع انسدادهای روده‌ای، تروما، ترمیم پارگی احشاء شکمی و غیره انجام می‌گیرد. چسبندگی صفاقی یکی از عوارض شایع این اعمال جراحی است. بعد از عمل جراحی لایه‌ای از جنس فیبرین تمام سطوح داخل شکم را می‌پوشاند که این روند با وجود جسم خارجی (گاز استریل، پودر تالک، دستکش، باقی مانده نخ بخیه و...) و ایسکمی تشدید می‌شود. پس از مدتی پلاسمینوژن ترشح شده و باعث از بین رفتن رشته‌های فیبرین می‌شود [۲۱، ۲۲].

به دلایل ناشناخته ممکن است ترشح پلاسمینوژن مهار شده و رشته‌های فیبرین از بین نروند. عدم ترشح پلاسمینوژن بافتی و باقی ماندن لایه فیبرینی باعث مهاجرت فیبروبلاست‌ها به محل شده و نسج فیبروزه تشکیل می‌گردد که منجر به چسبندگی عناصر مجاور به یکدیگر می‌شود. تشکیل چسبندگی، عوارض قابل توجهی را به دنبال دارد و در ۲/۳ بیماران پس از جراحی شکم، به خصوص بعد از جراحی‌های وسیع، جراحی‌های لگن یا جراحی‌های متعدد شکمی به وجود می‌آید. چسبندگی‌های خودبه‌خود، احتمالاً به علت التهاب بدون علامت در ۱/۴ موارد اتوپسی دیده می‌شود [۲۱].

میزان تشکیل چسبندگی‌های داخل شکمی در مطالعات بالینی و اتوپسی بیمارانی که لاپاراتومی شده‌اند ۷۰ تا ۹۰ درصد بوده است. مطالعات انجام شده در کشورهای غربی و ایران نشان می‌دهد که باندهای ناشی از چسبندگی شایع‌ترین علت انسداد روده باریک می‌باشند. بسیاری از بیماران بارها دچار انسداد حاد روده می‌شوند که منجر به لاپاراتومی‌های مکرر می‌گردد. هم‌چنین این چسبندگی‌ها در ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد علت نازایی بوده‌اند؛ چسبندگی می‌تواند عامل دردهای مزمن شکمی و لگنی باشد که باعث اختلال در زندگی عادی فرد می‌شود [۲۱]. مجموعه این عوارض علاوه بر وارد آوردن

فشارهای جسمی - روانی و اقتصادی به بیماران، باعث تحمیل هزینه‌های زیادی به سیستم‌های بهداشتی و درمانی می‌شود.

برای جلوگیری از ایجاد چسبندگی بعد از اعمال جراحی شکمی مطالعات زیادی انجام شده و سعی شده با استفاده از پوشاننده‌های فیزیکی مثل Regenerated oxilized cellulose [۱۸]، چسب فیبرینی [۸]، استفاده از کورتیکواستروئیدها به صورت پری‌توتال [۲] و سیستمیک [۱۹] یا Nitric oxide [۱۴] و آنتی‌بیوتیک‌ها [۱۳] میزان چسبندگی کاهش یابد که برخی مطالعات موفقیت‌هایی در این مورد داشته‌اند.

یکی از داروهای مورد استفاده دگزامتازون است. دارویی از دسته استروئیدهای صناعی که پاسخ به فرآیند التهابی را کاهش داده یا از آن جلوگیری می‌کند. این دارو از تجمع سلول‌های التهابی در محل التهاب، آزاد شدن و سنتز آنزیم‌های لیزوزومال و میانجی‌ها، التهاب را مهار می‌کند و واکنش‌های ایمنی با واسطه سلولی را سرکوب نموده یا از آن پیشگیری می‌کند. در چند مطالعه احتمال اثر آن بر کاهش چسبندگی بعد از عمل جراحی مطرح شده است [۹، ۱۰، ۱۵، ۱۷]. داروی دیگری که برای جلوگیری از چسبندگی بعد از عمل جراحی به‌کار رفته میتومایسین است [۷، ۱۰].

از آن‌جا که فیبروبلاست‌ها نقش اصلی را در ایجاد بافت فیبروزه بازی می‌کنند شاید به‌کار بردن یک ماده آنتی‌فیبروتیک بتواند در کاهش چسبندگی داخل شکم مؤثر باشد [۷]. میتومایسین یک داروی آنتی‌متابولیت است که در سال ۱۹۸۵ توسط Wakaki از قارچ *Streptomyces Caespitosus* استخراج شد. این دارو به وسیله اتصال متقاطع DNA، سنتز RNA و DNA و پروتئین را مهار می‌کند و در درمان سرطان روده بزرگ، معده، گردن رحم، پستان، ریه، سر و گردن و مثانه به‌کار می‌رود [۴، ۱].

تهوع و استفراغ، کاهش پلاکت، کاهش گلبول سفید (۴ تا ۶ هفته بعد از درمان)، اسپاسم برونش، ریزش موی برگشت پذیر، سردرد، اسهال، سنکوپ و ادم از عوارض استفاده

شدن شکم، فضای صفاق با ۱۰ سی سی سرم نرمال سالین به مدت سه دقیقه شستشو داده شد و سپس حفره شکم تخلیه و جدار شکم ترمیم می شد (نرمال سالین به عنوان حلال داروی میتومایسین و دگزامتازون در گروه های بعدی استفاده شد).

#### گروه B. فضای صفاق با محلول ۰/۲۵ mg/cc

میتومایسین در نرمال سالین به مدت سه دقیقه شستشو داده شد. از ویال های یک گرمی میتومایسین ساخت کارخانه Kyowa Hakko Kogyo ژاپن استفاده شد.

#### گروه C. محلول شستشوی مورد استفاده ۱۰ سی سی

محلول میتومایسین با غلظت ۰/۵ mg/cc استفاده شد.

#### گروه D. محلول میتومایسین با غلظت ۱ mg/cc استفاده

شد.

#### گروه E. ده سی سی محلول دگزامتازون با غلظت

۰/۳ mg/kg جهت شستشوی صفاق استفاده شد.

#### گروه F. ده سی سی محلول ترکیبی میتومایسین با غلظت

۰/۵ mg/cc و دگزامتازون با غلظت ۰/۳ mg/kg برای شستشو استفاده شد.

روش انجام عمل جراحی. در ابتدا موش ها بی هوش

می شدند. برای بی هوشی از داروی کتامین با دوز ۳۰ mg/kg

به صورت داخل صفاقی استفاده شد. پس از بی هوشی موش های

شکم حیوان تراشیده می شد. محل عمل با بتادین ضد عفونی

می گردید، سپس برش جراحی به طول ۵ سانتی متر در خط

وسط شکم با تیغ بیستوری شماره ۱۵ داده، پوست، فاسیا،

عضلات و صفاق باز می شد. (تمام جراحی ها توسط یک نفر

انجام گرفت) و برحسب گروه آزمایشی فضای صفاق با ۱۰

سی سی محلول به مدت سه دقیقه شستشو داده می شد. پس از

گذشت زمان سه دقیقه محلول داخل صفاق تخلیه و جدار

شکم با نخ نایلون ۴/۰ ساخت شرکت سوپا ترمیم می شد.

پوست نیز جداگانه با نخ نایلون ۴/۰ ترمیم می شد.

موش ها به مدت ۶ هفته نگه داری و تحت مراقبت قرار

گرفتند [۲۱]. در هفته اول روزانه و در پنج هفته بعد هر سه

روز یک بار بررسی شدند.

سیستمیک این دارو است [۱]. اثرات آنتی فیبروتیک آن از سال ۱۹۸۱ شناخته شده و به علت تأثیر معجزه آسای آن در سراسر دنیا به طور شایع در اعمال جراحی چشم استفاده شده است. مهم ترین کاربرد آن استفاده حین جراحی گلوکوم برای جلوگیری از ایجاد اسکار و چسبندگی بعد از عمل است [۲۴،۲۳،۵].

میتومایسین با مهار فعالیت فیبروبلاست ها، تشکیل بافت اسکار را کاهش می دهد. با همین مکانیسم از میتومایسین به صورت موضعی برای جلوگیری از ایجاد تنگی ناشی از اسکار بعد از عمل جراحی در اصلاح ناهنجاری های راه های هوایی اطفال به کار رفته و عوارض جانبی چندانی نداشته است [۲۰،۱۶]. هم چنین مطالعه ای مبنی بر موثر بودن میتومایسین در پیش گیری از ایجاد چسبندگی بعد از عمل جراحی شکم بر روی موش در دانشگاه Kocaeli ترکیه صورت گرفته است [۶].

با توجه به مطالعات محدود و متناقض انجام شده در این زمینه بر آن شدیم اثرات پیش گیرانه میتومایسین و نیز دگزامتازون را در بروز چسبندگی صفاقی پس از عمل جراحی شکم در موش مورد مطالعه قرار دهیم.

## مواد و روش ها

حیوانات. ۱۵۰ سر موش سفید آزمایشگاهی ماده از نژاد

آلبیون ماری که به طور تصادفی به ۱۲ گروه تقسیم شدند.

تحقیق در دو مرحله صورت گرفت:

### الف) مرحله اول.

حیوانات. تعداد ۶۰ سر موش سفید آزمایشگاهی ماده با

وزن حدود ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن حدود ۱۵ هفته استفاده شد.

موش ها در یک اتاق با شرایط محیطی مناسب نگه داری شدند.

گروه های آزمایشی. حیوانات در ۶ گروه و در هر گروه

۱۰ سر موش دسته بندی و مورد مطالعه قرار گرفتند.

گروه A (کنترل). حجم فضای صفاق موش ۱۰ سی سی

در نظر گرفته شد. در این گروه حیوانات پس از جراحی و باز

## گروه‌های آزمایش.

گروه A (کنترل). پس از باز کردن شکم حفره صفاق با ۱۰ سی سی نرمال سالین شستشو و بلافاصله تخلیه می‌شد.

گروه B. حفره صفاق با ۱۰ سی سی محلول میتومايسين براساس وزن حيوان (۰/۲۵ mg/kg) شستشو داده می‌شد.

گروه C. ۱۰ سی سی محلول میتومايسين با دوز ۰/۵mg/kg

گروه D. ۱۰ سی سی محلول میتومايسين با دوز ۱ mg/kg

گروه E. شستشو با ۱۰ سی سی محلول دگزامتازون ۰/۳ mg/kg

گروه F. ۱۰ سی سی محلول ترکیبی ۰/۵ mg/kg میتومايسين به همراه ۰/۳ mg/kg دگزامتازون

پس از جمع‌آوری اطلاعات بانک اطلاعاتی توسط نرم افزار SPSS تهیه شده و اطلاعات وارد آن گردید. جهت بررسی اختلاف میانگین شدت چسبندگی در گروه‌های مختلف از آزمون آماری T-test و جهت بررسی ارتباط بروز چسبندگی با گروه‌ها از آزمون Chi square استفاده شد. در هر دو مورد  $\alpha=0/05$  در نظر گرفته شد.

## نتایج

مرحله اول. همه موش‌های گروه‌های A، B، C، D، E و F در چند روز اول بعد از جراحی مردند. اطلاعات به‌دست آمده از گروه A و E در جدول ۱ آمده است.

مرحله دوم: نتایج حاصل از بررسی آماری میزان بروز و شدت چسبندگی در جدول ۲ نشان داده شده است.

روش ارزیابی چسبندگی. پس از ۶ هفته موش‌هایی که زنده ماندند تحت بی‌هوشی عمومی برشی موازی با برش قبلی و به فاصله یک سانتی‌متر از آن داده می‌شد و وجود باندهای چسبندگی و نیز شدت چسبندگی بر اساس معیار زیر ارزیابی گردید [۲].

| نمره | شدت چسبندگی  |
|------|--|
| ۰    | چسبندگی ایجاد نشده                                       |
| ۱    | چسبندگی در تمام طول آن با اشاره نوک پنس جراحی جدا می‌شود |
| ۲    | چسبندگی با کشش پنس پاره می‌شود                           |
| ۳    | چسبندگی با کشش پاره نمی‌شود                              |

در طی چند روز اول پس از عمل جراحی و شستشوی صفاق، همه موش‌های گروه A، B، C، D، E و F (گروه‌هایی که فضای صفاق با میتومايسين شستشو داده شده بود) مردند. بر این اساس نتیجه گرفتیم که دوز میتومايسين به‌کاررفته بسیار زیاد است و باعث مرگ موش‌ها در چند روز اول پس از شستشو شده است.

با تحقیق و بررسی مطالعات مشابه [۷،۱۲] دوز میتومايسين تغییر داده شد و مرحله دوم مطالعه طراحی گردید.

## ب) مرحله دوم.

در این مرحله ۹۰ سر موش سفید آزمایشگاهی ماده با وزن تقریبی ۲۵۰-۳۰۰ گرم در ۶ گروه ۱۵ تایی دسته‌بندی شدند. مراحل جراحی شستشوی صفاق و ارزیابی به همان روش قبل انجام شد، با این تفاوت که مدت زمان شستشوی حفره صفاق کوتاه گردید و محلول مورد نظر پس از چند لحظه تخلیه می‌گردید.

جدول ۱. میزان بروز چسبندگی و میانگین شدت چسبندگی در گروه‌های A و E

| گروه            | تعداد | تعداد مرگ | میزان بروز چسبندگی | میانگین شدت چسبندگی | تعداد شکافت زخم |
|-----------------|-------|-----------|--------------------|---------------------|-----------------|
| A (نرمال سالین) | ۱۰    | ۴         | ۳                  | ۱/۲۰۱               | ۰               |
| E (دگزامتازون)  | ۱۰    | ۱         | ۴                  | ۱/۴۷۱               | ۰               |

جدول ۲. میزان بروز چسبندگی و میانگین شدت چسبندگی در گروه‌های مختلف

| تعداد شکافت زخم | میانگین شدت چسبندگی | میزان بروز چسبندگی |       | تعداد مرگ | تعداد کل | گروه آزمایش                          |
|-----------------|---------------------|--------------------|-------|-----------|----------|--------------------------------------|
|                 |                     | درصد               | تعداد |           |          |                                      |
| ۰               | ۱/۳۱۸               | ۵۴/۵٪              | ۶     | ۴         | ۱۵       | A (نرمال سالین)                      |
| ۲               | ۰/۴۴۴               | ۲۲/۲٪              | ۲     | ۶         | ۱۵       | B (میتومايسين) ۰/۲۵ mg/kg            |
| ۲               | ۰/۲۷۳               | ۹/۱٪               | ۱     | ۴         | ۱۵       | C (میتومايسين) ۰/۵ mg/kg             |
| ۳               | ۰/۰۹۱               | ۹/۱٪               | ۱     | ۴         | ۱۵       | D (میتومايسين) ۱ mg/kg               |
| ۰               | ۱/۴۲۹               | ۵۰٪                | ۷     | ۱         | ۱۵       | E (دگزامتازون)                       |
| ۲               | ۰/۳۵۷               | ۲۸/۶٪              | ۲     | ۸         | ۱۵       | F (دگزامتازون و میتومايسين) ۰/۵mg/kg |

ها) مقایسه گروه‌ها از نظر میانگین شدت چسبندگی، گروه A با گروه‌های C و D و نیز مقایسه گروه D با گروه E اختلاف معنی‌دار داشت ( $P < 0.05$ ).  
 (و) مقایسه میزان بروز چسبندگی گروه A با گروه‌های C و D از نظر آماری اختلاف معنی‌دار داشت ولی با گروه E اختلاف معنی‌داری نداشت. بعلاوه از نظر میزان بروز چسبندگی مقایسه آماری بین گروه‌های E و D اختلاف معنی‌دار است ( $P < 0.05$ ). (جداول ۳ و ۴)

آنالیز آماری نشان می‌دهد که:  
 الف) بیش‌ترین میزان بروز چسبندگی در گروه A و کم‌ترین میزان در گروه‌های C و D (شستشو با میتومايسين ۵ mg/kg و ۱ mg/kg است.  
 ب) میانگین شدت چسبندگی در گروه E بیش‌ترین و در گروه D کم‌ترین مقدار است.  
 ج) ۲۰٪ تا ۳۰٪ از موش‌ها در گروه‌های A, B, C, D, F (شستشو با میتومايسين) دچار شکاف زخم شده‌اند.  
 د) مقایسه گروه‌ها از نظر میانگین شدت چسبندگی، گروه A با گروه E از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت ( $P < 0.05$ ).

جدول ۳. مقایسه میانگین شدت چسبندگی در گروه‌های مختلف

| T      | P - Value | گروه دوم     | گروه اول     | گروه‌های مقایسه‌ای |
|--------|-----------|--------------|--------------|--------------------|
| ۱/۶۵۴  | ۰/۱۱۶     | ۰/۴۴۴±۱/۰۱۳۸ | ۱/۳۱۸±۱/۳۴۶۷ | A, B               |
| ۲/۱۳۷  | ۰/۰۴۷     | ۰/۲۷۳±۰/۹۰۴۵ | ۱/۳۱۸±۱/۳۴۶۷ | A, C               |
| ۲/۹۴۹  | ۰/۰۱۳     | ۰/۹۰۱±۰/۳۰۱۵ | ۱/۳۱۸±۱/۳۴۶۷ | A, D               |
| ۰/۱۹۲  | ۰/۸۵      | ۱/۴۲۹±۱/۴۹۱۷ | ۱/۳۱۸±۱/۳۴۶۷ | A, E               |
| -۳/۲۷۱ | ۰/۰۰۵     | ۱/۴۲۹±۱/۴۹۱۷ | ۱/۳۰۱۵±۰/۰۹۱ | D, E               |

جدول ۴. مقایسه میزان بروز چسبندگی در گروه‌های مختلف

| Chi   | P - Value | گروه دوم  | گروه اول  | گروه‌های مقایسه‌ای |
|-------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
| ۲/۱۵۵ | ۰/۱۴۲     | ۲۲/۲ (۲)٪ | ۵۴/۵ (۶)٪ | A, B               |
| ۵/۲۳۸ | ۰/۰۲۲     | ۹/۱ (۱)٪  | ۵۴/۵ (۶)٪ | A, C               |
| ۵/۲۳۸ | ۰/۰۲۲     | ۹/۱ (۱)٪  | ۵۴/۵ (۶)٪ | A, D               |
| ۰/۰۵۱ | ۰/۸۲۱     | ۵۰ (۷)٪   | ۵۴/۵ (۶)٪ | A, E               |
| ۴/۷۳۸ | ۰/۰۳۰     | ۵۰ (۷)٪   | ۹/۱ (۱)٪  | D, E               |

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مهم این مطالعه عبارتند از:

شستشوی صفاق با محلول میتومایسین در غلظت‌های ۰/۲۵ mg/kg، ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg باعث کاهش میزان بروز و شدت چسبندگی در موش سفید آزمایشگاهی می‌شود، ولی با محلول دگزامتازون به میزان ۰/۳ mg/kg تأثیری بر میزان بروز و شدت چسبندگی ندارد.

شستشوی صفاق با محلول میتومایسین به غلظت ۰/۲۵ mg/ml، ۰/۵ mg/ml و ۱ mg/ml (مورد استفاده در چشم پزشکی) باعث مرگ موش می‌شود.

مطالعات انجام شده بر روی مکانیسم ایجاد چسبندگی نشان می‌دهد که به دنبال صدمه پرتیون ناشی از عمل جراحی، ترمیم نقاط آسیب دیده با آزاد شدن هیستامین و کینین‌های وازواکتیو آغاز می‌شود. این مواد باعث افزایش نفوذپذیری عروق و ترشح مایع پر از فیبرین به داخل حفره صفاق می‌شوند. این مایع منعقد شده و باندهای فیبرینی ایجاد می‌نماید. سلول‌های التهابی مثل منوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها به داخل باندها مهاجرت می‌کنند، سپس فیبروبلاست‌ها تکثیر شده و به همراه آتریوزنز باعث ایجاد باندهای چسبندگی دائمی می‌شوند [۲۱، ۲۲].

با توجه به مکانیسم موجود به نظر می‌رسد مهار سلول‌های التهابی توسط داروهایی مثل دگزامتازون و نیز مهار فیبروبلاست‌ها با داروی آنتی‌فیبروتیک میتومایسین بتواند روند تشکیل باندهای چسبندگی را متوقف نماید [۷، ۱۲].

اثرات آنتی‌فیبروتیک میتومایسین از سال ۱۹۸۱ شناخته شده و به علت تأثیر معجزه‌آسای آن به طور شایع در اعمال جراحی چشم و سیستم آترودایجستو مورد استفاده قرار گرفته است [۳، ۷، ۲۴]. آن‌چه در طراحی مرحله اول مطالعه ما مد نظر قرار گرفت، روش و دوزهای به‌کاررفته میتومایسین در جراحی چشم و سیستم تنفسی اطفال بود (محلول ۰/۵ mg/cc) و نتایج مطالعه نشان داد که استفاده از میتومایسین با این دوز برای شستشوی صفاق باعث مرگ حیوان می‌شود.

شاید به این موضوع توجه چندانی نشد که حفره صفاق در مقایسه با کره چشم بسیار وسیع‌تر و از طرفی جذب دارو بسیار راحت‌تر صورت می‌گیرد [۲۱] و می‌تواند باعث مسمومیت و مرگ حیوان گردد.

در نهایت این نتیجه هر چند ساده ولی بسیار مهم به دست آمد که میتومایسین با دوز مورد استفاده در چشم قابل استفاده در حفره صفاق نیست و نیاز به تعدیل دوز دارد.

در طراحی قسمت دوم مطالعه با توجه به تحقیقات Cubukcu A و همکاران و نیز Adachi W و همکاران [۳، ۷] دوز ۰/۵ mg/kg، ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg انتخاب و مورد ارزیابی قرار گرفت.

مطالعه ما نشان داد که میتومایسین با سه دوز مذکور باعث کاهش میزان و شدت چسبندگی حفره صفاق نسبت به گروه شاهد می‌شود. نکته مهم این‌که در دو گروه دریافت‌کننده ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg به‌طور یکسانی باعث کاهش شدت و میزان چسبندگی شده است و این دقیقاً با نتایج مطالعه Cubukcu A و همکاران مطابقت دارد [۷].

در مطالعه Loggie BW و همکاران در ترکیه نیز میتومایسین با دوز ۰/۵ mg/kg برای شستشوی صفاق استفاده شد که نشان داد که میزان بروز چسبندگی کاهش می‌یابد [۱۲]. این مطالعات تأییدکننده مطالعات ما مبنی بر اثر میتومایسین در کاهش میزان و شدت چسبندگی است. از طرفی Adachi W و همکاران در یک مطالعه بر روی بیمارانی با کانسر معده برای کموتراپی داخل صفاق از ترکیب میتومایسین و Cis-idiammine-di-chloroplatinm در قبل از عمل استفاده کرده و مشاهده نمودند که در ۲۵٪ بیماران باندهای چسبنده وسیعی ایجاد شده است [۳]. در مطالعه Jansen M و همکاران که برای کموتراپی داخل صفاقی از مخلوط میتومایسین و شارکول در موش سفید آزمایشگاهی استفاده کرد [۱۱] نیز افزایش چسبندگی داخل شکم مشاهده شد. میتومایسین در هر دوی این مطالعات به صورت ترکیب به‌کاررفته است و در روش کار، دوز و ترکیب با مطالعه ما متفاوت است و نمی‌تواند نفی‌کننده نتایج این مطالعه باشد.

مقایسه میتومايسين و دگزامتازون نشان می‌دهد که میتومايسين در کاهش میزان بروز و شدت چسبندگی داروی مؤثرتر است و با شستشوی کوتاه مدت صفاق در پایان عمل جراحی می‌توان از اثر ضد چسبندگی آن بهره برد.

در پایان پیشنهاد می‌شود:

۱- با توجه به اثر مطلوب میتومايسين در کاهش بروز و شدت چسبندگی از طرفی و خطر مسمومیت سیستمیک و عارضه شکافت زخم از سوی دیگر، برای رسیدن به دوز مناسب با حداکثر اثربخشی مطالعه دیگر با این اهداف طراحی گردد.

۲- با توجه به تناقض در نتایج مطالعات بررسی تأثیر دگزامتازون بر روی چسبندگی، پیشنهاد می‌شود در یک مطالعه جامع همه روش‌ها و دوزهای مختلف دارو با یکدیگر مقایسه و ارزیابی گردد.

## منابع

- [۱] آبگون محمد. داروهای ژنریک ایران. چاپ چهارم، انتشارات نور دانش، ۱۳۷۹: صفحه ۶۷۴ و ۳۰۸.
- [۲] زینعلی‌زاده حمید، رضانی آرش. بررسی اثرات تزریق داخل صفاقی بتامتازون طولی‌الانتر و دگزامتازون و بتامتازون در جلوگیری از چسبندگی داخل شکمی بعد از اعمال جراحی شکم و لگن در موش. خلاصه مقالات سمینار علمی پژوهشی دانشجویان علوم پزشکی کشور، سمنان، ۱۱ و ۱۲ آبان ۱۳۷۹. صفحه ۱۴.
- [3] Adachi W, Koike S, Rafique M, Kajikawa S, Kaneko G, Kuroda T, et al. Preoperative intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer, with special reference to delayed peritoneal complications. *Surg Today*, 1995; 25(5):396-403.
- [4] Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1998: p.1288.
- [5] Cruz OA. Evaluation of mitomycin to limit postoperative adhesions in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1996; 33(2):89-92.
- [6] Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN. Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis. *Surgery*, 2002; 131(1):81-4.
- [7] Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN, Ozkan S, Ercin C. An experimental study evaluating the effect of Mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res*, 2001; 96(2):163-6.
- [8] de Virgilio C, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S, et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg*, 1999; 178(6):577-80.
- [9] Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB, Oppenheim EB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin. *Arch Surg*, 1975; 110(4):429-32.
- [10] Hockel M, Ott S, Siemann U, Kissel T. Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. *Ann Chir Gynaecol*, 1987; 76(6):306-13.

نکته قابل توجه دیگر در مطالعه ما این‌که ۳۰٪-۲۰٪ موش‌ها در گروه دریافت‌کننده میتومايسين دچار بازشدن زخم (Dehiscence) شدند، که در گروه شاهد و گروه دگزامتازون مشاهده نشد. با توجه به این‌که تمام جراحی‌ها توسط یک نفر انجام گرفته، به نظر نمی‌رسد علت شکاف زخم نقص در تکنیک جراحی باشد و احتمالاً ناشی از اثرات آنتی‌فیبروتیک میتومايسين است، که علاوه بر کاهش میزان چسبندگی باعث تأخیر در بهبود زخم و مکانیسم‌های ترمیم می‌شود و در مطالعات قبلی اشاره‌ای به این عارضه نشده است.

این مطالعه نشان داد که شستشوی صفاق با دگزامتازون تأثیری بر میزان و شدت چسبندگی داخل صفاق ندارد. این نتایج با نتیجه مطالعه دکتر زینعلی‌زاده هم‌خوانی دارد. در عین حال مطالعات زیادی از کاهش چسبندگی به دنبال استفاده از دگزامتازون حکایت دارد. به عنوان نمونه در مطالعه‌ای تزریق دگزامتازون به داخل شکم بعد از لاپاراتومی در بیمارستان Mainz آلمان نشان داد که به‌کاربردن دگزامتازون حین عمل باعث کاهش میزان چسبندگی می‌شود ولی بر شدت چسبندگی اثری ندارد و با تزریق مداوم داخل صفاق میزان چسبندگی نیز کاهش می‌یابد [۱۰].

در مطالعه‌ای دیگر که توسط Gazzaniga AB و همکاران انجام گرفته نیز به این نتیجه رسیده‌اند که استفاده اینترپریتونئال از دگزامتازون میزان چسبندگی را کم می‌کند ولی بر شدت آن بی‌تأثیر است [۹] و در مطالعه Replogle RL و همکاران نیز میزان و شدت چسبندگی بعد از تزریق عضلانی دگزامتازون کاهش داشته است [۱۷]. همه این مطالعات نتیجه گرفته‌اند که دگزامتازون بر شدت چسبندگی اثر ندارد که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد. ولی اثر آن در کاهش میزان چسبندگی با نتایج مطالعه ما متفاوت است. به نظر می‌رسد علت این تفاوت در روش استفاده دگزامتازون (استفاده مداوم اینترپریتونئال قبل و بعد از عمل و تزریق عضلانی) است و برای رسیدن به اثر ضدالتهابی دگزامتازون باید از دوزهای بیش‌تر و تزریق مداوم دارو استفاده کرد.

postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy. *Ann Surg*, 1966; 163:580.

[18] Rodgers KE, Schwartz HE, Roda N, Thornton M, Kobak W, diZerega GS. Effect of oxiplex\* films (PEO/CMC) on adhesion formation and reformation in rabbit models and on peritoneal infection in a rat model. *Fertil Steril*, 2000; 73(4):831-8.

[19] Sanfilippo JS, Cox JG, Nealon NA, Barrows GH. Comparison of corticosteroid therapy in the prevention of pelvic tissue reaction and adhesion formation. *Int J Fertil*, 1986; 30(4):57-61.

[20] Susman Ed. Topical Mitomycin C Prevents Scarring, Keeps Pediatric Airways Open. *Doctor's guide & medical news*, September 10, 2001; available from: <http://main.pslgroup.com/news/content.nsf/MedicalNews/732AA71615F0FBB285256AC3005D556B?OpenDocument&id=>.

[21] Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery*. 15<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: WB Saunders, 1997: p.800-801.

[22] Way LW, Doherty GM. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Medical, 1999: p.504.

[23] Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative Mitomycin C for glaucoma surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002897.

[24] Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 1<sup>st</sup> Ed. Williams & Wilkins. 1998.

[11] Jansen M, Fass J, Langejurgan E, Forsch S, Tietze L, Schumpelick V. Effects of intraperitoneal mitomycin C adsorbed on activated carbon on adhesion formation and mesothelial cells in vitro. *Eur J Surg*, 2000; 166(7):572-6.

[12] Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR, Levine EA. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg*, 2001; 67(10):999-1003.

[13] Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Senu SS, Vural S, Gezen CF, et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res*, 2001; 101(1):52-5.

[14] Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taskiran D, Tetik C. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res*, 1999; 31(6):465-70.

[15] Puchalski A. The influence of cumulative dexamethasone, promethazine and dextran 70 used as protection against intraperitoneal adhesions on selected parameters of humoral immunity in women operated on for infertility. *Ann Acad Med Stetin*, 1998; 44:115-36.

[16] Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, Roberson DW, Kenna MA, McGill TJ, et al. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002; 128(4):401-6.

[17] Replogle RL, Johnson R, Gross R: Prevention of

Archive of SID