

بررسی اثر ترکیبی متیل پردنیزولون و کلماستین در جلوگیری از چسبندگی پریتون در موش

دکتر بهروز کلیدری*، دکتر مرضیه نقوی**، ایمان غفارپسند***، دکتر محمد جوانمردی****

دکتر محسن محمودیه*****، دکتر علیرضا خلج*****

چکیده:

زمینه و هدف: استفاده از کورتیکواستروئید و آنتی‌هیستامین در کاهش چسبندگی مؤثر بوده است. هدف از انجام این تحقیق تعیین اثر ترکیبی متیل پردنیزولون و کلماستین در جلوگیری از تشکیل چسبندگی پریتون در موش می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ موش مذکر در دو گروه بیست تایی به صورت تصادفی تقسیم شدند. پس از بی‌هوش کردن این موش‌ها جدار شکم باز شده و ۱۰ برش طولی تقریباً ۱ سانتیمتر بر روی سطح پریتون در سمت راست در دیواره قدامی داده شده و سپس قطعه‌ای از پریتون نیز به ابعاد ۲×۲ سانتیمتر مربع از سطح قدامی دیواره چپ شکم برداشته شد. در گروه مورد کلماستین با دوز ۵۰ μg/kg و متیل پردنیزولون با دوز ۴۰ mg/kg داخل پریتون تزریق شد و در گروه شاهد به همین میزان نرمال سالین تزریق شد. پس از ۲۰ روز موش‌ها تحت لاپاراتومی مجدد قرار گرفتند و وجود چسبندگی، تعداد باندهای چسبنده و درجه چسبندگی بر اساس مشاهده مستقیم، در هر گروه مشخص شد. نتایج با آزمون مان-ویتنی و آزمون دقیق فیشر آنالیز شد. در این مطالعه $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تعداد باندهای چسبنده و درجه آنها در گروه مورد کمتر بود. تفاوت‌ها در درجه و تعداد باندهای چسبنده بین دو گروه و شاهد قابل توجه بود ($P < 0.0001$). میانگین تعداد باندهای چسبنده داخل شکمی در گروه مورد 0.222 ± 0.6 و در گروه شاهد 1.439 ± 0.378 بود. یک همبستگی قابل توجهی بین تعداد و درجه چسبندگی وجود داشت. کلماستین و پردنیزولون، تعداد و درجه باندهای چسبنده را کم کرد ($P < 0.0001$).

نتیجه‌گیری: استفاده از متیل پردنیزولون با دوز ۴۰ mg/kg و کلماستین با دوز ۵۰ μg/kg به طور ترکیبی و به صورت تزریق داخل صفاقی باعث کاهش معنی‌دار در تعداد چسبندگی و شدت درجه چسبندگی می‌شود. می‌توان به منظور جلوگیری از چسبندگی پریتون در جراحی‌های شکم از ترکیب این دو دارو استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: چسبندگی پریتون، متیل پردنیزولون، کلماستین

نویسنده پاسخگو: ایمان غفارپسند

تلفن: ۰۳۶۱-۵۵۵۶۶۶۲

E-mail: Ghaffarpasand@yahoo.com

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان شهید بهشتی، بخش جراحی عمومی

** جراح عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان شهید بهشتی، بخش جراحی عمومی

*** دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان شهید بهشتی

**** دانشیار گروه جراحی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان آتیه

***** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان الزهراء اصفهان، بخش جراحی عمومی

***** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه شاهد، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، بخش جراحی عمومی

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۰۳/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۱/۱۹

زمینه و هدف

چسبندگی یا اتصال دو سطح که باید به طور طبیعی از هم جدا باشند، در اثر تروما یا التهاب ایجاد می‌شود و می‌تواند به عنوان یک عارضه پس از عمل جراحی ایجاد شود.^۱

باز شدن حفره صفاقی (در هر نوع عمل جراحی) منجر به تشکیل ساختارهای انسدادی بالقوه (چسبندگی‌ها یا باندها) در تقریباً ۹۵٪ از بیماران می‌شود. امروزه با افزایش تعداد اعمال جراحی شکمی، این ساختارها شایعترین علت انسداد روده کوچک محسوب می‌شوند.^۲ در یک مطالعه تخمین زده شد که در سال ۱۹۹۴، ۱/۳۳ بلیون دلار برای بیماران با انسداد روده هزینه شده است.^۳

از سال ۱۹۹۰ به بعد، انسداد روده کوچک ناشی از چسبندگی در ۳٪ تمام موارد لاپاراتومی (۱٪ موارد در طی سال اول پس از جراحی) رخ می‌دهد.^۴

پس از انجام عمل جراحی برای برطرف نمودن انسداد روده ناشی از چسبندگی به دنبال جراحی‌های قبلی، خطر عود باقی می‌ماند و میزان عود کلی در مدت ۳ سال و یا بیشتر، در مقالات پزشکی بسیار متفاوت (محدوده ۸/۷٪ تا ۵۳٪) گزارش شده است. این اختلاف می‌تواند به دلیل ماهیت گذشته‌نگر مطالعات (که معمولاً دارای داده‌های ناقص می‌باشند) و نیز پیگیری ناکامل باشد.^۴

از عوارض انسداد روده (به دنبال چسبندگی) فیستول، نشت از آناستوموز، پریتونیت و مرگ است.^۵ چسبندگی بعد از عمل جراحی یک معضل مهم بالینی است که عوارضی مثل انسداد روده، نازایی، درد مزمن لگنی و سختی جراحی‌های بعدی را به دنبال دارد.^۴

در تحقیقات قبلی دیده شده است که چسبندگی لگنی بطور چشمگیری باعث افزایش عوارض در حین و پس از عمل جراحی و نیز کاهش باروری زنان در آینده می‌شود. چسبندگی‌ها به عنوان شایعترین علت انسداد روده مطرح شده‌اند. وارد شدن هر گونه آسیب‌های شیمیایی، مکانیکی، فیزیکی و یا عفونی باعث واکنش پریتون و در نتیجه ایجاد چسبندگی می‌شود.^{۶-۸}

برای کاهش چسبندگی به جز استفاده از تکنیک‌های متفاوت عمل جراحی، از مواد مختلفی از قبیل مواد فیبرینولیتیک،^۹ محلول‌های کریستالوئید، کورتیکوستروئید و هپارین، هیالورونیک اسید،^{۱۰} هیدروژن،^{۱۱} ویتامین E،^{۱۲} داروهای ضد التهابی استروئیدی،^{۱۳} پروژسترون^{۱۴} و بلوک کننده‌های کانال کلسیم^{۱۵} استفاده شده است. همچنین تزریق داخل

پریتون سوپر اکسید دیس موتاز و کاتالاز، آثار شناخته شده‌ای بر ضد رادیکال‌های آزاد اکسیژن داشته و باعث کاهش واکنش التهابی و به دنبال آن کاهش چسبندگی در مدل‌های آندومتريوز حیوانی شده است.^{۱۶}

در بررسی‌های انجام شده روش‌های جلوگیری از تشکیل چسبندگی شامل جلوگیری از تشکیل فیبرو بلاست‌ها، جلوگیری از تشکیل فیبرین، خارج کردن مکانیکی یا آنزیماتیک فیبرین‌ها و استفاده از فیبرینولیزین‌ها و مهار تکثیر فیبروبلاستی به وسیله داروهای آنتی‌هیستامین و کورتون می‌باشند.^{۱۷}

کورتیکوستروئیدها احتمالاً با کاهش مراحل التهابی اولیه، جلوگیری از تشکیل بافت گرانولوماتو و تکثیر فیبروبلاست‌ها و نیز جلوگیری از پیشرفت التهاب به سمت فیبروز، باعث کاهش احتمال چسبندگی پریتون می‌شود. در مطالعات قبلی دیفن‌هیدرامین داخل پریتون به عنوان آنتی‌هیستامین با مهار آزاد شدن هیستامین‌ها و کاهش فرآیند فیبروز، در جلوگیری از چسبندگی‌های داخل پریتون مطرح شده است.^{۱۸}

در مطالعه‌ای نشان داده شد که ۱۲٪-۱۷٪ بیماران که تحت کولکتومی توتال قرار گرفته‌اند، در حدود دو سال بعد به علت انسداد روده مراجعه کرده‌اند، که حدود ۳٪ برای درمان نیاز به عمل جراحی مجدد داشته‌اند. میزان مورتالیتی ۳٪ در انسدادهای ساده تا ۳۰٪ در مواردی که پرفوراسیون و آسیب عروقی داشته‌اند، متفاوت است. میزان عود بعد از اولین جراحی در حدود ۱۲٪ با درمان محافظتی و بین ۸٪-۳۲٪ در صورت درمان جراحی برای انسداد ناشی از چسبندگی است.^{۲۰}

در تحقیقات انجام شده از آن جا که کلماستین یکی از محدود آنتی‌هیستامین‌های تزریقی موجود در بازار می‌باشد، بیشتر به این فرم استفاده می‌شود. همچنین با توجه به این که پریتون یکی از لایه‌های با قدرت بالای جذب داروها و ترکیبات تزریقی به داخل خود می‌باشد، روش تجویز این گونه داروها مکرراً اینتراپریتونال انتخاب شده تا هم اثر موضعی و هم اثر عمومی آنها، در کاهش چسبندگی مورد بررسی قرار گیرد.^{۱۸}

با توجه به اینکه کورتیکواستروئیدها و آنتی‌هیستامین‌ها از دو مسیر متفاوت منجر به کاهش فرآیند التهابی می‌شوند و با توجه به نتایج متفاوت مطالعات در خصوص اثر کاهنده ترکیبات مذکور در چسبندگی داخل پریتون، این مطالعه طراحی شد تا اثر کورتیکواستروئید به همراه آنتی‌هیستامین در کاهش چسبندگی‌های داخل پریتون بررسی شوند.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه: نوع مطالعه تجربی بوده که به صورت دوسوکور انجام شده است.

روش انتخاب نمونه: تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر دو ماهه، از نژاد Wistar که از انیستیتو رازی تهیه می‌شد در دو گروه مورد و شاهد (هر کدام ۲۰ سر موش) تقسیم‌بندی شدند. موش‌های صحرایی نر در هر گروه به صورت تصادفی از زاده‌های چندین موش مادر با وزن 23.0 ± 2.0 gr انتخاب می‌شدند و از یک هفته قبل از شروع مطالعه، شرایط تغذیه‌ای و نگهداری آنها به صورت یکنواخت تطبیق داده می‌شد. موش‌ها هیچگونه بیماری زمینهای نداشتند. زمان مطالعه بهار ۱۳۸۷ بود.

داده‌ها به روش مشاهده جمع‌آوری شده و به صورت دوسوکور در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. پس از تهیه تجهیزات لازم موش‌ها از شماره ۱ تا ۴۰ به صورت تصادفی شماره‌گذاری شدند و تعداد بیست شماره‌ای که از ۱ تا ۴۰ به صورت تصادفی از کامپیوتر استخراج شد، به عنوان گروه یک (شاهد) و بقیه شماره‌ها به عنوان گروه دو (مورد) تقسیم‌بندی شدند.

سپس موش‌ها در طی ۲ روز تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفتند، کلیه موش‌ها با تزریق عضلانی ۵mg/kg کتامین هیدروکلراید تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. موش‌ها روی تخت عمل در وضعیت Supine قرار گرفته و فیکس شدند. سپس موهای شکم تراشیده شده و با بتادین پرپ شدند. دستکش‌ها با نرمال سالین شستشو شد و شکم موش‌ها با تیغ بیستوری شماره ۱۵ به صورت خط وسط به طول ۴ سانتیمتر باز شد و به دنبال آن ۱۰ برش طولی، هر کدام به طول تقریبی ۱ سانتیمتر بر روی سطح پریتوئن در سمت راست دیواره قدامی شکم ایجاد شد و همچنین قطعه‌ای از پریتوئن به ابعاد ۲×۲ سانتیمتر از سطح داخل دیواره چپ شکم برداشته شد. همزمان با این عمل، کلماستین (از گروه داروهای آنتی‌هیستامینی) با دوز $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ و متیل پردنیزولون (از گروه داروهای کورتیکواستروئیدی) با دوز $40 \text{ mg}/\text{kg}$ داخل پریتوئن (در گروه مورد) ریخته شد. پس از اطمینان از سلامت موش‌ها جدار شکم آنها در دو لایه با استفاده از نخ‌های کرومیک ۳-۰ و سیلک ۲-۰ ترمیم شد.

در گروه کنترل، آب مقطر با کمک دو سرنگ جداگانه و با همان حجم، داخل پریتوئن تزریق شد که تزریق در هر دو گروه توسط فردی غیر از محقق صورت گرفت. پس از انجام عمل جراحی موش‌ها به قفس‌های خود منتقل شدند. تغذیه موش‌ها قبل و بعد از عمل جراحی با غذای استاندارد صورت گرفت و موش‌ها در دمایی در حدود ۲۰-۲۵ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. پس از ۲۰ روز از اولین لاپاراتومی هر یک از موش‌ها به نوبت (بطوری که لاپاراتومی مجدد ۲۰ روز بعد از لاپاراتومی اول باشد) تحت لاپاراتومی مجدد در همان محل برش قرار گرفتند. نحوه بیهوشی موش‌ها در این نوبت نیز با استفاده از کتامین هیدروکلراید بود. موش‌ها توسط شخص دیگری غیر از محقق بیهوش شده و به صورت Supine روی تخت عمل فیکس شدند. به گونه‌ای که محقق از شماره موش‌ها و مورد یا شاهد بودن موش‌ها اطلاعی نداشت. سپس تعداد و درجه باندهای چسبیده (بر مبنای طبقه‌بندی که توسط Mazuji مورد استفاده قرار گرفته است) توسط محقق تعیین شد و توسط شخص دیگری در فرم جمع‌آوری اطلاعات (که جداگانه برای هر موش وجود داشت) ثبت شد. پس از پایان کار موش‌های صحرایی در لانه حیوانات نگهداری شدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات موجود، این اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS 15 و با آزمون‌های مان - ویتنی و آزمون دقیق فیشر، متغیرهای تعداد باند چسبیده و درجه چسبندگی مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

عوارض این تحقیق بسیار اندک بوده و در نهایت محل جراحی موش‌ها بخیه زده شده و به حیوان‌خانه باز گردانیده شدند.

یافته‌ها

از ۲۰ موش گروه مورد، ۱۳ موش (۶۵٪) فاقد چسبندگی و ۷ موش (۳۵٪) دارای باند چسبیده بودند و در گروه شاهد همه ۲۰ موش (۱۰۰٪) چسبندگی پریتوئن داشتند، که نتایج آزمون آماری دقیق فیشر اختلاف معنی‌داری را نشان می‌داد ($P < 0.0001$) (جدول ۱).

از نظر درجه چسبندگی، در گروه مورد فقط چسبندگی درجه ۱ و ۲ مشاهده شد و درجه چسبندگی ۳ و ۴ مشاهده نگردید. ۴ سر از ۷ سر موش دارای چسبندگی در گروه مورد (۴۲/۸۵٪)، درجه چسبندگی ۲ و ۳ سر دیگر (۵۷/۱۵٪) درجه چسبندگی ۱ داشتند. از طرفی ۵ سر از موش‌های گروه شاهد (معادل ۲۵٪) دارای درجه چسبندگی ۱، ۶ سر (معادل ۳۰٪) دارای درجه چسبندگی ۳، ۱۱ سر (معادل ۵۵٪) دارای درجه چسبندگی ۳ و ۴ (در مقابل صفر درصد گروه مورد) و ۹ سر (معادل ۴۵٪) دارای درجه چسبندگی ۱ و ۲ بودند (در مقابل ۳۵٪ گروه مورد). با انجام آزمون مان - ویتنی نشان داده شد که درجه چسبندگی در گروه شاهد که پلاسبو دریافت کردند با سطح معنی‌داری کمتر از یک ده هزارم، بیشتر از گروه مورد است (جدول ۳).

جدول ۳ - توزیع فراوانی درجه چسبندگی پرتوئن در دو گروه موش مورد مطالعه

کل	گروه‌ها				درجه چسبندگی پرتوئن
	شاهد		مورد		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۳	۰	۰	۶۵	۱۳	۰
۱	۳۰	۶	۱۵	۳	۱
۱	۲۰	۴	۲۰	۴	۲
۶	۳۰	۶	۰	۰	۳
۵	۲۵	۵	۰	۰	۴
۴۰	۲۰	۲۰			کل

جدول ۴ میانگین و انحراف معیار تعداد باندهای چسبنده در دو گروه موش‌های مورد آزمایش را نشان می‌دهد که در گروه مورد $0/6 \pm 0/222$ و در گروه شاهد $3/8 \pm 0/439$ بود (جدول ۴).

جدول ۴ - میانگین و انحراف معیار تعداد باندهای چسبنده در دو گروه موش مورد مطالعه

شاخص‌های آماری	گروه‌ها	
	مورد	شاهد
میانگین	۰/۶	۳/۸
انحراف معیار	۰/۲۲۲	۰/۴۳۹
در مجموع دو گروه	۲/۲	۲/۲۳۳

جدول ۱- توزیع فراوانی چسبندگی پرتوئن در دو گروه موش مورد مطالعه

وضعیت چسبندگی پرتوئن	گروه‌ها			
	مورد		شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارد	۷	۳۵	۲۰	۱۰۰
ندارد	۱۳	۶۵	-	۰
جمع	۲۰	۱۰۰	۲۰	۱۰۰

از نظر تعداد باند، ۶۵٪ در گروه مورد بدون باند هستند و ۳۵٪، ۱-۳ باند دارند. در حالیکه در گروه شاهد ۴۰٪، ۱-۳ باند و ۶۰٪ بیشتر از ۳ باند مشاهده شد. یافته‌های تحقیق نشان داد که حداکثر تعداد باند چسبنده ۸ باند بود، که فقط در یک موش گروه شاهد (۵٪) مشاهده شد. در ۵ موش از گروه شاهد تعداد باندها ۴ عدد بود که بیشترین فراوانی ۲۵٪ را شامل می‌شود. در گروه مورد حداکثر تعداد باند چسبنده ۳ باند بود که فقط در ۲ سر (۱۰٪) از موش‌های مورد بررسی مشاهده شد. در مقایسه آماری دو گروه با کمک آزمون آماری مان - ویتنی اختلاف معنی‌داری به دست آمد ($P < 0.0001$) (جدول ۲). توزیع تعداد باندهای چسبنده در موش‌های گروه مورد و شاهد را مقایسه کرده است.

جدول ۲ - توزیع فراوانی تعداد باندهای چسبنده پرتوئن در دو گروه موش مورد مطالعه

تعداد باند	گروه‌ها			
	مورد		شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۰	۱۳	۶۵	۰	۰
۱	۴	۲۰	۳	۱۵
۲	۱	۵	۳	۱۵
۳	۲	۱۰	۲	۱۰
۴	۰	۰	۵	۲۵
۵	۰	۰	۴	۲۰
۶	۰	۰	۱	۵
۷	۰	۰	۱	۵
۸	۰	۰	۱	۵
کل	۲۰	۲۰	۲۰	۴۰

مربوط به مصرف داروها باشد، مشاهده نشد. مطالعات دیگری هم در این زمینه بر روی چسبندگی ناشی از لاپاراتومی انجام شده است و دیده شده که داروهایی مثل آنتی هیستامین ها و کرومولین سدیم با جلوگیری از آزاد شدن آنزیم هایی که از ماست سل ها آزاد می شوند، باعث جلوگیری از تبدیل پروترومبین به ترومبین در فاز ترمیمی تشکیل چسبندگی می شوند.^{۱۹}

در مطالعه ای که توسط Gazzanigo انجام شد کورتیکواستروئیدها به تنهایی تأثیری در شدت چسبندگی پریتون موش ها نداشت و استفاده همزمان متیل پردنیزولون و پرومتازین در مقایسه با دگزامتازون تفاوت چندانی نداشت.^{۲۲} در مطالعه Dargenio هیدروکورتیزون تأثیری در چسبندگی پریتون نداشت.^{۲۳} در مطالعه Avsar استفاده همزمان از دیفن هیدرامین و متیل پردنیزولون داخل وریدی در موش ها باعث کاهش واضح در چسبندگی پریتون موش ها شد.^{۱۸} در مطالعه ناظم بر روی موش ها استفاده همزمان از متیل پردنیزولون ۲۰mg/kg و کلاستین ۲۵ µg/kg به صورت داخل صفاقی در مقایسه با استفاده از هر کدام از این دو دارو به تنهایی کاهش واضح در چسبندگی پریتون موش ها داشت.^{۲۴}

در این مطالعه دوز دارویی به دو برابر افزایش داده شد که از دوز متیل پردنیزولون ۴۰mg/kg و کلاستین ۵۰ µg/kg به صورت داخل صفاقی استفاده شد که در مقایسه با مطالعه قبلی افزایش دوز نه تنها مؤثرتر بود، بلکه عوارض جانبی هم نداشت.

به نظر می رسد استفاده همزمان از دو داروی مذکور، با توجه به مسیرهای متفاوت مهار فرآیند التهاب توسط آنها، منجر به اثر سینرژستیک در کاهش تعداد و شدت باندهای چسبندگی می شود.

نتیجه گیری

با توجه به عوارض ناخواسته چسبندگی پریتون در بیماران تحت عمل جراحی که می تواند هزینه های بسیار زیادی را بخاطر عمل جراحی بعدی، بر اقتصاد کشور تحمیل کند، لذا استفاده از این داروها هنگام اعمال جراحی باز در ناحیه شکم و لگن می تواند با کاهش مقدار و شدت چسبندگی به کاهش هزینه های احتمالی کمک کند.

در نهایت در بررسی میکروسکوپی باندهای چسبنده، پرولیفراسیون فیبروبلاستیک فیبرهای کلاژن دیده می شود که در جاتی از التهاب و سلول های لنفوپلاسماسل و پلی مورفونوکلرها را نیز دارا می باشد.

بحث

تشکیل باندهای چسبنده طبق مراحل زیر انجام می شود: ابتدا التهاب بافت، سپس رسوب فیبرین، ارگانیزه شدن فیبرین، تشکیل کلاژن و در نهایت بالغ شدن آن. به نظر می رسد که بتوان تشکیل باندهای چسبنده را با مداخله در هر یک از مراحل مذکور متوقف نمود. از نظر تاریخی مداخلات مذکور در ۵ گروه قرار گرفتند:

- ۱- اقداماتی که منجر به آسیب کمتر پریتون می شود
- ۲- پیشگیری از انعقاد اگزودای سروری
- ۳- برداشتن یا حل کردن رسوبات فیبرین
- ۴- جدا نگه داشتن سطوح پریتون پوشیده شده با فیبرین تا تکمیل مزوتلیزاسیون

۵- مهار پرولیفراسیون فیبروبلاست ها^{۱۲} هیچ کدام از مداخلات تاریخی انجام شده، نتوانستند که از تشکیل باند فیبروز به طور کامل جلوگیری نمایند. تعدادی از سلول های التهابی مثل ماست سل ها، ائوزینوفیل ها، ماکروفاژها و نوتروفیل ها به طور مستقیم بر عملکرد فیبروبلاست ها و میوفیبروبلاست ها تأثیر می گذارند.

ماست سل ها با فعالیت برخی مدیاتورهای خاص منجر به پرولیفراسیون و سنتز کلاژن می گردند. مطالعات نشان می دهد که هیستامین منجر به تشدید اثر ماست سل ها در مهاجرت و پرولیفراسیون فیبروبلاست ها می شود و در نتیجه می تواند تشکیل باندهای چسبنده را تشدید نماید.^{۱۹}

چندین مطالعه جهت کاهش واکنش التهابی طراحی شده است که بر اساس مهار فعالیت انعقادی، افزایش فیبرینولیزها و مهار تکثیر فیبروبلاست ها بوده است.^۹

دارو هایی مثل ترکیبات ضدالتهابی، داروهای سایتوتوکسیک و آنتی هیستامین ها برای کاهش تعداد چسبندگی ها به کار رفته است، اما عوارض ناخواسته ای مثل اختلال در ترمیم زخم و افزایش احتمال عفونت را ایجاد کرده اند. در مطالعه حاضر هیچگونه عارضه قابل توجهی که

Abstract:

Effect of Methyl Prednisolone - Clemastine Combination on the Peritoneal Adhesions in Rats

Kalidari B. MD ^{*}, *Naghavi M. MD* ^{**}, *Ghafarpasand E.* ^{***}, *Javanmardi M. MD* ^{****}
Mahmoodie M. MD ^{*****}, *Khalaj A. R. MD* ^{*****}

(Received: 8 June 2009 Accepted: 8 April 2010)

Introduction & Objective: Corticosteroids and Antihistamines have been effective in reducing adhesion formation. This study was performed to examine the effect of clemastin - methyl prednisolone combination in the prevention of intra-abdominal adhesions after laparotomy in rats.

Materials & Methods: The samples included 40 healthy, male rats that were randomly assigned to the case and control groups. The rats, used in the experiment, were from the same generation and the same age, weighting about 230±20g.

Each rat was anesthetized with ketamine-hydrochloride (5mg/kg). Using sterile technique, the abdominal cavity was entered via a 4cm vertical midline incision.

Ten longitudinal incision, each of them 1cm in length, were incised in the internal port of their right abdominal wall and a 2×2 (cm)² piece of peritoneum was excised from the left side.

Concurrently, clemastin (50 µg/kg) and methyl-prednisolone (40 mg/kg) was injected intra peritoneally in case group. Then, 20 days later, they had a second laparotomy for assessing the grade of adhesions. At last, the findings were analyzed by Mann-Whitney and fisher exact tests ($P<0.05$ was significant).

Results: The results showed that the number of adhesions bands and their grading were less in the case group. Both differences in the grade and number of adhesion bands, between case and control groups were significant ($P<0.0001$). The average number of intra-abdominal adhesion bands in case group was 0.6±0.222 (control group: 3.8±0.439). There was a positive and significant correlation between the number and the grade of adhesions. Clemastin and methyl-predinsolone decreased the number and the degree of adhesion bands, effectively ($P<0.0001$).

Conclusions: The use of methyl-predinsolone (40 mg/kg) and clemastin (50 µg/kg) in a combinational and intra peritoneal manner results in significant reduction in the number and the degree of adhesion bands.

Key Words: *Peritoneal Adhesion, Methyl-Prednisolone, Clemastin*

* Assistant Professor of General Surgery, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Beheshti Hospital, Kashan, Iran

** General Surgeon, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Beheshti Hospital, Kashan, Iran

*** Medical Student, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Beheshti Hospital, Kashan, Iran

**** Associate Professor of Pediatric Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Atie Hospital, Tehran, Iran

***** Assistant Professor of General Surgery, Esfahan University of Medical Sciences and Health Services, Al-Zahra Hospital, Esfahan, Iran

***** Assistant Professor of General Surgery, Shahed University of Medical Sciences and Health Services, Mostafa Khomainsi Hospital, Tehran, Iran

References:

- Greene AK, Alwayn IP, Nose V, Flynn E, Sampson D, Zurakowski D et al. Prevention of intra abdominal adhesions using the anti angiogenic Cox-2 inhibitor Celecoxib. *Ann surg*, 2005; 242 (1): 140-6.
- Liu JH, Et Zioni DA, O'connell JB. In patient surgery in California: 1990-2000. *Arch Surg*. 2003; 138: 1106-11.
- Miller G, Boman J, shrier I. Nutrition rat history of patients with adhesive small bowel obstruction. *Br J surg* 2000; 87: 1240-7.
- Duron JJ, silva NJ, montcel du, berger A, Muscarif, Hennet H, et al. Adhesive post operative small bowel obstruction: incidence and Risk Factors of Recurrence after surgical Treatment. *Ann of surg* 2006; 244(5): 750-7.
- Ozcelik B, Serin IS, Basbug M, uludag S, Narin F, tayyar M. Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. *Hum Repord* 2003; 18(8): 1703-6.
- George DC. SHACKELFOR'S surgery of the Alimentary Tract, Vol 5, 4th edition, Philadelphia: W.B SAUDERS, 1996: 387-9.
- Waleed S.W, Shalaby W. Post operative Adhesion prevention. In Shalaby W. Karen J. Burg. *Absorbable and Biodegradable polymers*. CRC press. 2004: 192-4.
- Michael F, Lubin Robert B, Smith. *Medical management of the surgical patient*. Cambridge University, 2006; 557-9.
- Helleberekers BW, Trim B , Kemper GC, Wijkc A V B, Bakkum EA, Trimbos JB. Effects on of five different barrier materials on post surgical adhesion formation in the rat. *Human Reprod*. 2000, 15(6): 1358-63.
- Tulandi T, Al shahrani A, Adhesion prevention in gynecologic Surgery. *Curropin obstet Guynecol*. 2005; 17(4): 395-8.
- Mettler L, Audebert A, Lehmann, Willen brock E, Schive, peterhansl K, Jacobs VR. A randomized, prospective, controlled, multi center clinical trial of a sprayable site-specific adhesion barrier system in patients under-going myomectomy. *Fertil steril* 2004; 82(2): 398-404.
- Degla pF, Yn fanted I, Bejarano D, conde J, Fernandez A, ortega JM et al. Prevention of peritoneal adhesions by intra-peritoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis colon Rectum* 2004; 47(12): 2157-61.
- Guvenal T, cetin A, ozdemir H, yanar o, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by Nimesulide: a selective cox-2 inhibitor. *Hum reprod* 2001; 16(8): 1732-5.
- Blauer kl, collins RI. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil steril* 1988; 49(1): 144-9.
- Steinleitner A, lambert H, montoro L, Kelly E, Swanson J, Sueldo C. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertile steril* 1988; 50(5): 818-21.
- Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, DArpa, Sainz RM, Mayo JC et al. The oxide-antioxidant network: role of melationin. *Biol signals Recept* 1999, 8(1-2): 56-63.
- Kalla, N, Brown NJ, wood RFM, Pockeley G. Ketotifen AJ. *Gastro-ental adhesions*. *Hepato*, 2005; 20(7): 1032-8.
- Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Akoz M .Effect of Diphen-hydramine HCL and methyl prednisolone in the prevention of Abdominal Adhesion. *American J of surg*.2001; 181: 512-15.
- Xu X, Rivkind A, Pappo O, Pikarsky A, Levi Schaffer F. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation. *Ann surg*. 2002Nov; 236(5): 593-601.
- Houghton SG, dela medina A, sarrmg in zinner MJ, Ashley SW. *Main-gots abdominal operations*. 11th ed.new york.mc graw hill. 2007: 479-505.
- Mark Ever s B. *Bowel obstruction In CountNEY M, towNSEND IN, DANIEL, BEAUCHAM P, SABISTON TEXT BOOK of surgery*. 18thed Newyork Elsevier saunders. 2008: 1278-1330.
- Gazzaniga AB, TJames JM, shobe GB, Oppenheim EB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat: The effects of dexamethasone, methyl-prednisolone promethazine and human fibrinolysine. *Arch surg*. 1975: 110(4), 429-32.
- Dargenio R, cimine C, RagusaG, Garcea N.stellac. Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally induced in the rat. *Acta Eur Fertil*. 1986: 17 (4): 267-72.
- The survey on the effect of prednisolone and clemastin administration in adhesion band reduction. *General surgery specialist certification (by: Kaleidari B, M.D), Guidance master: Nazem M, M. D*. Isfahan university of medical sciences. Spring 2005.