

RATLARDA PERİKARDİYAL VE PLEVRAL YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE UROKINASE VE TENOXİCAM'IN ETKİSİ *

IMPACT OF UROKINASE AND TENOXICAM ON PERICARDIAL AND PLEURAL
ADHESIONS IN RATS

Münacettin CEVİZ, Ahmet ÖZYAZICIOĞLU, Cemal GÜNDOĞDU, Yahya ÜNLÜ,
Mustafa CERRAHOĞLU, Azman ATEŞ, İbrahim YEKELER, Ahmet BAŞOĞLU,
Hikmet KOÇAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi(MC, AÖ, YÜ, MC, AA, İY, AB, HK) ve
Patoloji(CG) Anabilim Dalı, Erzurum

*Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 3. Ulusal Kongresi Kuşadası 1994' de serbest bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Postoperatif perikardiyal ve plevrall yapışıklıkların, bozulmuş perikardiyal ve plevrall fibrinolitik aktiviteye bağılı olarak geliştiğı düşünölmektedir. Bu çalışmada, urokinase, polyvinyl pyrolidon iode (PVP), tenoxicam ve methylprednisolonun ratlarda perikardiyal ve plevrall yapışıklıkları önlemedeki etkileri araştırıldı. Çalışma, toplam 49 adet rat üzerinde yapıldı. Torakotomi yolu ile önce parietal ve visseral plevraya, daha sonra kalp ön yüzüne iki kez abrazyon yapıldı. Perikard ve plevra boşluğuna uygun medikal ajan verildi. Operasyondan 30 (+3) gün sonra 41 hayvan değerlendirmeye alındı. Sonuçta, perikard ve sol plevrada; kontrol grubunda % 100, urokinase grubunda % 25 , PVP grubunda % 62, tenoxicam grubunda % 25 ve methylprednisolon grubunda % 28 oranında yapışıklık tesbit edildi.Böylece, urokinase, tenoxicam ve methylprednisolon uygulanmasıyla yapışıklık formasyonunda azalmanın belirgin olduğı tesbit edildi (p < 0,05). PVP uygulamasının ise etkisinin daha az olduğı gözlendi (p > 0,05). Urokinase grubunda kanama komplikasyonunun yüksek olduğı gözlendi. Postoperatif yapışıklıkları önlemede klinik uygulamada yeri olan methylprednisolon dışında tenoxicam'ın da kullanılabileceğı düşünöldü. Bu grup ilaçların klinik olarak kullanımından önce, bu ilaçların güvenilirlikleri için ilave çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Perikardial Ve Plevrall Yapışıklıklar, Tenoxicam, Urokinase*

Summary

It is thought that the postoperative pericardial and pleural adhesions are developed due to impaired pericardial and pleural fibrinolytic activity. In this study impact of urokinase, polyvinylprolidoniodie (PVP), tenoxicam and prednisolone on prevention of pericardial and pleural adhesions in rats was investigated. The study was carried out on 49 rats, 41 of them evaluated. Adhesions were determined in pericardium and left pleura in the 100% of control group, 25% of urokinase group, 62% of PVP group, 25% of tenoxicam group and 28% of prednisolone group. Thus it is determined that the application of urokinase, tenoxicam and prednisolone significantly decreases the adhesion formation (p<0,05). Also it is observed that the application of PVP has less effect (p>0,05). Bleeding complication was high in urokinase group. It is concluded that one may use tenoxicam and prednisolone to prevent postoperative pericardial and pleural adhesions. Prednisolone has a wide clinical application but before the clinical application of tenoxicame for this purpose, additional studies are necessary to determine its safety.

Key words: *Pericardial and pleural adhesions, tenoxicam, urokinase*

AÜTD 1995, 27: 90-94

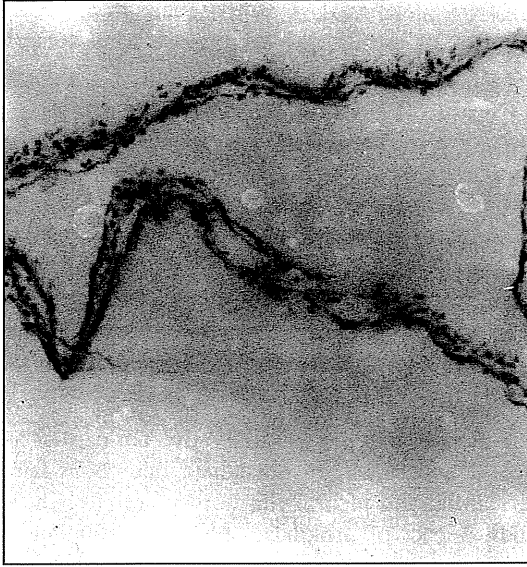
MJAU 1995, 27: 90-94

Giriş

Fibrovasküler adhezyon formasyonu, cerrahinin bir komplikasyonudur (6,7,13,15). Kardiyotorasik cerrahide adhezyon formasyonu , resternotomi esnasında mediastinal yapılarda birtakım ciddi komplikasyonlara yol açabilir (8,9). Resternotomi

esnasında kalp, büyük damarlar ve ekstrakardiyak greftlerde, retorakotomi esnasında akciğerlerde yaranalma olabilir. Aynı zamanda operasyon süresi uzar, morbidite ve mortalite artar (7,9,10). Resternotomi sırasında büyük damarların yaranalma oranı; % 2-6 'dır. Dobell ve Lain ,

Şekil 1. Tek Stra Mezotel ile Döşeli Normal Perikard Dokusu (H&E X100)



resternotomi sırasında major kanamaya bağlı mortalitenin % 37 , ilaveten, aortokoronar arter greft injurisine bağlı mortalitenin % 50 olduğunu rapor etmişlerdir (5,7). Bütün bu nedenlerden dolayı, kardiyotorasik cerrahide ; resternotomi ve retorakotomi gerekebilecek hastalarda perikardiyal ve plevral yapışıklıkların önlenmesi önemli bir avantajdır (1,2,4,5,11,16,17,18).

Biz bu çalışmada, urokinase, PVP, tenoxicam ve methylprednisolonun tek başına perikardiyal ve plevral yapışıklığı önlemedeki etkilerini araştırdık.

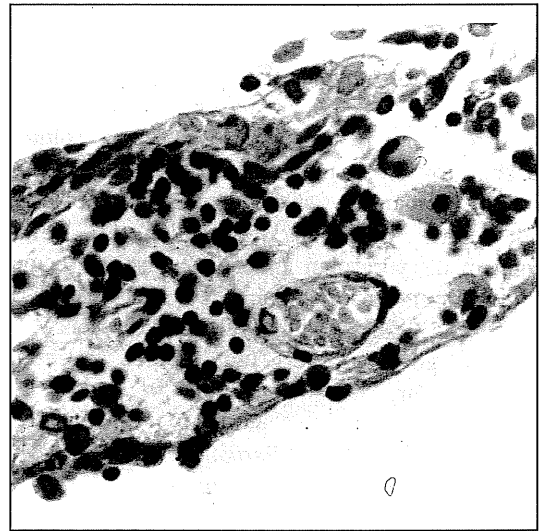
Materyal ve Metod

Çalışma, 250-325 gr. ağırlıkta olan toplam 49 adet rat üzerinde yapıldı. Bütün hayvanlar, deneyden üç hafta önce kafeslere konularak ortama adapte olmaları sağlandı. Hayvanlara yeteri kadar gıda ve su verildi. Hayvanlar tartıldı, premedikasyon 5 mg/kg i.m. Xylazine ile ve genel anestezi ise 40 mg/kg i.m. Ketamine ile sağlandı. Sol toraks derisi traş edildi. Önce %70'lik ethanolle ve daha sonra PVP solüsyonuyla boyandı. Hayvanlara uygun müdahale masasında ve cerrahi aseptik teknikle müdahale yapıldı. Sol 5. interkostal mesafeden torakotomi yapıldı. Perikard apekten aortaya doğru açıldı. Önce parietal ve visseral plevraya, daha sonra kalp ön yüzüne kuru gauze parçasıyla iki kez abrazyon yapıldı. Bu şekilde dokularda tahriş meydana getirildi. Perikard ve plevra boşluğuna uygun medikal ajan verildi. Toraks boşluğundaki hava boşaltılarak toraks kapatıldı.

Kontrol grubu (n= 11) için; işlem sonrası medikal ajan kullanılmadı. Sol plevraya ve perikarda: PVP grubu (n= 9) için; 0,75 ml %10 PVP(Batticon-sol® Toprak İlaç)

Urokinase grubu (n= 13) için; 0,75 ml (10000 ü) urokinase (Ukidan ® İnterko), Tenoxicam grubu (n= 9) için; 0,75ml 12,5 mg/kg tenoxicam (Tiltocil® Roche), Methylprednisolon grubu (n=7) için; 0,75ml 4mg/kg methylprednisolon (Prednol-L® Mustafa Nevzat) ihtiva eden ilaç solüsyonu verildi. Enfeksiyon profilaksisi için 150 mg/kg/gün dozda 2 gün amoxisillin im. verildi. Opere edilen hayvanlar gruplara ayrılarak ayrı ayrı kafeslere alındı. İlk 2 saat gıda verilmedi. Daha sonra yeterli gıda almaları sağlandı. Postoperatif hayvanların torakotomi yeri, enfeksiyon bulguları açısından kontrol edildi. Operasyondan 30(+3) gün sonra, genel anestezi altında sternum heriki tarafından kesilerek kaldırıldı. Pevral ve perikardiyal yapışıklıklar değerlendirildi. Tüm değerlendirmeler, hayvanların tedavi grubuna bakılmaksızın benzer gözlemle yapıldı. İşlemlerin hepsi aynı operatör tarafından yapıldı. Yapışıklıklar, özellikle perikardiotomi ve torakotomi insizyonu bölgelerinde araştırıldı. Bu bölgelerden biyopsi alınarak ışık mikroskopisi ile incelemeler yapıldı (Resim 1-4). Kontrol grubuyla diğer grupların karşılaştırılması için Kendall'ın Tau B'i kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Fisher'in kesin kıkare testi kullanıldı.

Şekil 2. İltihabi Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu ve Hafif Fibroblastik Hücre Proliferasyonu (H&E X400)



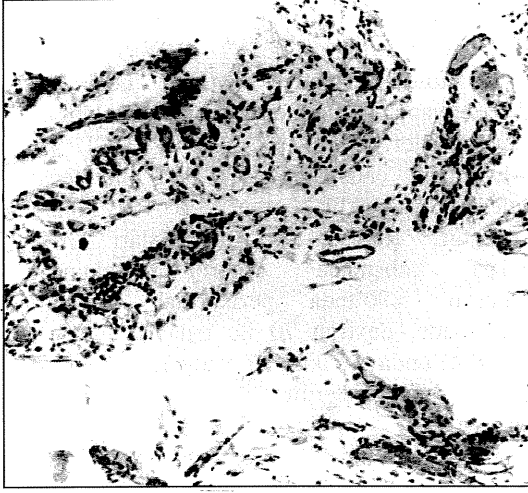
Hayvanlarda Adhezyonların Tanımlanması

Yapışıklıklar şu şekilde derecelendirildi:

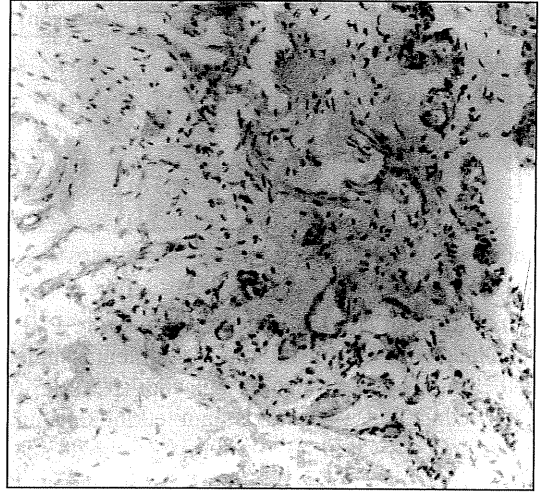
Grade -0 : Yapışıklık yok.

Grade -1 : Künt diseksiyonla kolayca ayrılabilen hafif yapışıklıklar.

Şekil 3. İltihabi Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu ve Orta Derecede Fibroblastik Proliferasyonu (H&E X100)



Şekil 4. Belirgin Fibroblastik Proliferasyonu (H&E X100)



Grade-2 : Zorlayıcı künt diseksiyonla veya orta derecede keskin diseksiyonla ayrılabilen çok kuvvetli ve bağlı yapışıklıklar.

Grade -3 : Sternuma ve sol plevraya sıkıca bağlı olan çok kuvvetli yapışıklıklar. Bu yapışıklıkların herhangi bir şekilde zorlayıcı künt diseksiyonla ayırmaya teşebbüs etmek organ(kalp-akciğer) yırtılmasına yol açacaktır.

Sonuçlar

Üç rat anestezi komplikasyonundan dolayı ex oldu (1 kontrol, 1 PVP, 1 tenoxicam). Urokinase verilen ratlardan 5 tanesi post. op. erken dönemde hemoraji nedeniyle ex oldu. Ex olan hayvanlar çalışma grubundan çıkarıldı. Kalan 41 hayvanın tümü belirlenen gruplar içinde analiz yapmak üzere incelendi. (P < 0.05) anlamlı kabul edildi.

GRUP-1 (n=10): Kontrol grubu, travma uygulanan fakat yapışıklık önleyici madde verilmeyen hayvanlardan ibaretti. Bu hayvanların 8'inde grade -3 yapışıklık, diğer 2'inde ise grade -2 yapışıklık tesbit edildi (% 100) (P < 0,005).

GRUP- 2 (n=8): Urokinase grubu, 0,75 ml = 10.000 İÜ uygulandı. 8 rattan sadece 2 'inde hafif derecede (grade-1) yapışıklık tesbit edildi (% 25) (P < 0.05).

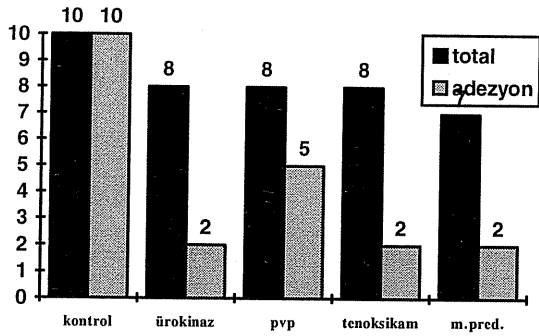
GRUP- 3 (n=8): PVP grubu , 0,75 ml %10'luk PVP uygulandı.8 rattan 5 'inde önemli derecede (grade-2) yapışıklık tesbit edildi.(% 62). Bu ajanın , perikardiyal ve plevral yapışıklıkları önlemede yeterli etkisinin olmadığı tesbit edildi (P > 0.05).

GRUP - 4 (n=8): Tenoxicam grubu , 0,75ml 12,5 mg /kg uygulandı. 8 rattan sadece 2'inde hafif derecede (grade-1) yapışıklık tesbit edildi. (% 25) Tenoxicam'ın, perikardiyal ve plevral yapışıklıkları önlemede etkili olduğu gözlemlendi (P < 0,05).

GRUP -5 (n=7): Methylprednisolon grubu, 0,75ml 4mg/kg uygulandı. 7 rattan 2 'inde ağır derecede (grade-3) yapışıklık tesbit edildi (% 28). Bu ajanında perikardiyal ve plevral yapışıklıkları önlemede etkili olduğu gözlemlendi (P < 0.05) (Şekil 5).

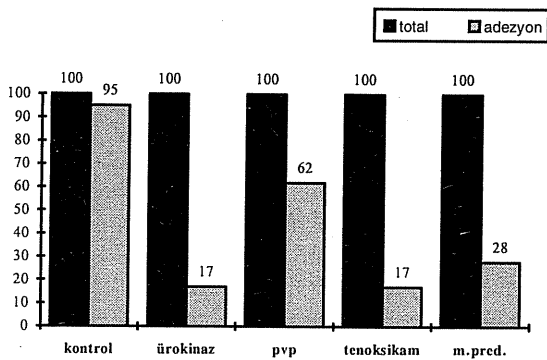
Yapışıklıklar ayrıca tesbit edilen belirli bir bölgede meydana gelen yapışıklık alanı hesap edilerek karşılaştırıldı. Torakotomi insizyonu bölgesindeki sol plevranın 4x0.5 cm' lik (2 cm²) alanı ve perikardın 3x0.5 cm'lik (1.5 cm²) alanı muayene edilerek, yapışıklıklarla birlikte tutulan bu bölgenin oranı hesaplandı. Kontrol grubunda 9 hayvanda alanın tamamında ve 1-hayvanda ise alanın 1/2' sinde yapışıklık mevcuttu. Bu da % 95' lik yapışıklığa denk gelmektedir. Urokinase grubunda 2-hayvanda 2/3' ünde yapışıklık (%17) mevcuttu. PVP grubunda 5-hayvanda alanın tamamında yapışıklık (%62) vardı. Tenoxicam grubunda 2 hayvanda alanın 2/3'ünde yapışıklık mevcuttu (%17). Methylprednisolon grubunda 2 hayvanda alanın tamamında yapışıklık (%28) vardı (Şekil 6). Bu sonuçlar da dikkate alındığında, ürokinase ve tenoxicamda %17 oranındaki alanda yapışıklık geliştiği tesbit edilmiştir. Bu sonuçlar,bu ajanların perikardiyal ve plevral yapışıklıkların derecesini farklı oranlarda etkilediğini göstermiştir. Bu experimental çalışmanın sonuçlarına göre, urokinase ve tenoxicam ve methylprednisolonun perikardiyal ve plevral yapışıklıkların önlenmesinde etkili oldukları gözlemlendi (p < 0.05). Fakat urokinase grubunda hemorajiye bağlı yüksek oranda mortalite görüldü

Şekil 5. Kontrol ve Çalışma Gruplarında Yapışıklık Gelişen Olgu Sayıları



(%38) (1,12,14,17,19). Kontrol grubuna göre PVP uygulanmasının, yapışıklıkların önlenmesinde yeterli etkinliğe sahip olmadığı anlaşıldı ($p > 0.05$). Methylprednisolon ve tenoxicamın etkinliklerinin birbirlerine yakın olduğu gözlemlendi. Methylprednisolon, klinik uygulamada kullanılmaktadır (20,21). Nonsteroid antiinflamatuar ajan olan tenoxicamın da yapışıklıkları engellemede kullanılabileceği düşünüldü.

Şekil 6. Kontrol ve Çalışma Gruplarında Yapışıklık Oranları



Tartışma

Perikardial ve plevral yapışıklıkların önlenmesi için şimdiye kadar birçok eksperimental çalışma yapılmıştır. Wisemann ve arkadaşları'nın(1) 84 adet tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada; kontrol grubunda yapışıklık oranı: %89 iken, doku plazminojen aktivatörü analogu (Fb-Fb-CF) tedavisiyle %28'e ve streptokinaz (SK) tedavisiyle %49'a düşürülmüştür. Ayrıca doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'nın mTC7 ile kombinasyonunda da yapışıklıkta azalma (% 16) tesbit edilmiştir. Çalışmada sadece bir hayvanın postoperatif 4. günde kanama komplikasyonundan öldüğü belirtilmektedir (% 1,2). Bizim çalışmada, kontrol grubunda meydana gelen yapışıklık oranı % 100 iken, urokinase tedavisi ile bu oran % 25'e

düşürülmüştür. Ancak urokinase grubunda kanama oranı oldukça yüksek bulunmuş olup, bu oran (13 hayvandan 5'i öldü) % 38' dir. Duncan ve arkadaşları (2,11) yaptıkları çalışmada ringer laktat (RL) uygulanan kontrol grubunun tümünde cerrahi olarak önemli yapışıklık tesbit ettikleri halde polivinylpyrrolidone (PVP) veya methylcellulose derivative (MCD) ile tedavi edilenlerde yapışıklığın önemli oranda az olduğunu belirtmektedirler. (PVP $p < 0.004$, MCD $p < 0.024$). Bizim çalışmada ise, PVP ile tedavi edilenlerde yapışıklık oranı % 62 olarak bulunmuştur. Robison ve arkadaşları (3,19) yaptıkları çalışmada kontrol grubundaki hayvanların %90'ında perikardial yapışıklık geliştiği halde, dextran 70 ile tedavi edilenlerin sadece %30'unda perikardial yapışıklık meydana geldiğini tesbit etmişlerdir ($p < 0.05$). Salm ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada, kontrol grubunun %80'inde kuvvetli yapışıklık tesbit ederken , methylprednisolone grubunun % 7 sinde yapışıklık tesbit etmişlerdir. Bir nonsteroid-antiinflamatuar ajan olan İbuprofen grubunun tümünde değişik oranlarda yapışıklık tesbit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, methylprednisolon ile tedavi edilen grupta yapışıklık oranı % 28 iken, nonsteroid-antiinflamatuar olan tenoxicam grubunda bu oran % 25 olarak tesbit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise Segesser ve arkadaşları (5), equine perikardiy kullanılarak çalışma yapmışlar ve kontrol grubunda yüksek oranda yapışıklık gelişirken, çalışma grubunda daha düşük oranda yapışıklık tesbit etmişlerdir ($p < 0.001$). Bizim yaptığımız çalışmada en düşük oranda yapışıklık, urokinase, tenoxicam ve methylprednisolon gruplarında meydana geldi. Ancak urokinase grubunda hemorajiye bağlı yüksek oranda (%38) ölüm görüldü. Methylprednisolon bilindiği gibi perikardial ve plevral yapışıklıkları önlemek için klinikte kullanılmaktadır (22). Bizim çalışmada da methylprednisolon'un tenoxicama yakın oranda yapışıklığı önlediği tesbit edilmiştir. Çalışmamızda yapışıklık meydana gelmesini önemli derecede azaltan nonsteroid antiinflamatuar bir ajan olan tenoxicamın, perikardial ve plevral yapışıklıkları önlemede kullanılabileceği düşünüldü. Ancak klinik uygulama için ilave çalışmalar gerektiği açıktır.

Kaynaklar

1. Wiseman DM, Kamp L, Linsky CB, Jochen RF, Pang RHL, Scholz PM: Fibrinolytic drugs prevent pericardial adhesions in the rabbit. J Surg Res 1992;53, 362-368.
2. Duncan DA, Yaacobi Y, Goldberg EP, Mines M, O'Brien D, Congdon F, Carmichael MJ: Prevention of postoperative pericardial

- adhesions with hydrophilic polymer solutions. *J Surg Res* 1988;45, 44-49 .
3. Robison RJ, Brown JW, Deschner WP, Highes B, King H: Prevention of pericardial adhesions with dextran 70. *Ann Thorac Surg* 1984: 6-37.
 4. Vander Salm TJ, Okike ON, Marsicano TH, Compton C, Espinoza E: Prevention of postoperative pericardial adhesions. *Arch Surg* 1986:121-462.
 5. Segesser LV, Jornod N, Faidutti B: Repeat sternotomy after reconstruction of the pericardial sac with glutaraldehyde-preserved equine pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93, 616-619.
 6. Ellis H : The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982:69, 241
 7. Dobell ARC, Jain AK : Catastrophic hemorrhage during redo sternotomy. *Ann Thorac Surg* 1984: 37, 273.
 8. Opie JC, Larriue AJ, Cornell IS : Pericardial substitutes: Delayed reexploration and findings. *Ann Thorac Surg* 1987:43, 383
 9. Ravichandran EJ, Abbott PS, Kay CR, Murday AJ, Shreiti I: Reoperation after pericardial closure with bovine pericardium. *Ann Thorac Surg* 1989: 48, 813
 10. Gabbay S, Guindey AM, Andrews JF, Amato JJ, Seaver P, Khan MY : New outlook on pericardial substitution after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1989: 48, 803
 11. Yaacobi Y, Goldberg EP, Kaelin D, Bailey J, Staples M, Seeger J, Duncan DA, Carmichael MJ, Pathangay B, Normann S, Burns JW: Hyaluronic Acid and Other Hydrophilic High Polymer Solutions: Tissue Protective Devices to Prevent Surgical Adhesions. Presented at 1st International Symposium for the Treatment of Postsurgical Adhesions, Arizona, 1989: 43-46.
 12. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, DiZerega GS: Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991. 55: 389.
 13. Kervin AS, Jacobs G, Hufnagel HV, Mason KG: Surgical trauma and pericardial fibrinolytic activity. *Am. Surg* 1975: 41, 225.
 14. Doody KJ, Dunn RC, Buttram VC: Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989:51, 509.
 15. Orita H, Fukasawa M, Girgis W, Dizerega GS: Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: Intraperitoneal treatment with tissue plasminogen activator. *Int J Fertil* 1991: 36, 172.
 16. James DCO, Ellis H, Hugh TB: The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. *J Pathol Bact* 1965: 90, 279.
 17. Birkenfeld A, Schenker JG: The effect of urokinase in the prevention of intraperitoneal adhesions: Role of blood in their formation. *Ann Chir Gynecol* 1983:72, 246.
 18. Cross J H, De Giovanni JV, Silove ED: Use of streptokinase to aid in the drainage of postoperative pericardial effusion. *Br Heart J* 1989: 62, 217.
 19. Robison A K, Collen D: Activation of the fibrinolytic system. *Cardiol Clin* 1987: 5, 13 .
 20. Wist PM, Flanigan T, Salata RA, Shales DM, Katzman M, Lederman MM: Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1989; 95, 1180.
 21. Replogle RL, Johnson R, Gross RE: Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: Experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966; 163, 580-588.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Münacettin Ceviz
Atatürk Üniversitesi Lojmanları
6. Blok No: 16
Tlf.:0442 2331944
ERZURUM