

**KETOROLAK TROMETAMİN'İN POSTOPERATİF ADEZYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ****THE EFFECT OF KETOROLAC TROMETHAMINE ON POSTOPERATIVE
ADHESION FORMATION**

Dr.Ali ÇALIKUŞU* Dr.Kayhan ÖZKAN** Dr.Zafer MALAZGİRT** Dr.Necati ÖZEN**

ÖZET: Cerrahi travma sonrası gelişen yapışıklıklar, hasarlı dokunun onarımı için gelişen fibroproliferatif inflamatuvar cevabın doğal sonucudur. Prostaglandinler inflamatuvar cevabın en güçlü mediatörleridir. Çalışmamızda kullandığımız Ketorolak Trometamin, non-steroid anti-inflamatuvar bir ilaç olup potent analjezik etkisi ve parenteral formunun olması nedeni ile postoperatif ağrı tedavisi için önerilmektedir. Bu çalışmada sıçanlar üzerinde deneysel adezyon modeli oluşturuldu ve Ketorolak Trometamin'in adezyon oluşumu üzerine etkisi incelendi 1mg/kg dozunda kullanıldığında inflamasyonu inhibe ederek adezyon oluşumunu engellediği görüldü. Anahtar Kelimeler: Ketorolak Trometamin, Adezyon Oluşumu, Postoperatif Adezyonlar

SUMMARY: The adhesions which arise after surgical injury are the natural result of fibroproliferative inflammatory respond for repair of the damaged tissue. Prostaglandins are the strongest mediators of the inflammatory respond. Ketorolac trometamine is a nonsteroid anti inflammatory drug (NSAI) and is recommended for the postoperative pain treatment because of its potent analgesic effect and parenteral form. In this study, an experimental postoperative adhesion model was performed on rats then, the effect of Ketorolac tromethamine on adhesion formation was examined. When we administered 1mg/kg Ketorolac tromethamine the inflammation in inhibited and the adhesion is formation reduced at the beginning of fibroproliferative inflammatory respond. Keywords: Ketorolac Trometamine, Adhesion Formation, Postoperative Adhesions.

Abdominopelvik operasyonlar sonrasında kullanılan yöntem ne olursa olsun az ya da çok adezyon olmaktadır. Bu oran daha önce karın ameliyatı geçirmiş kadavralar üzerinde yapılan bir çalışmada %67 olarak tesbit edilmiştir (1). Bağı dokusu üzerinde tek sıra halinde yerleşmiş mezotel hücrelerinden oluşan periton kendini epitelizeasyon veya granülasyon dokusu gelişimi yerine, alttaki mezenterik dokudan gelen mezotel hücreleri ile yeniler (2). Mezotel hücre tabakasında hasar yapan her travma fibrin reabsorbe olmakta ve yapışıklık gelişmemektedir (3,4).

Intraperitoneal yapışıklıkları önlemek için bugüne değin birçok ajan denenmiş olup yapılan çok sayıda deneysel ve klinik çalışmaya rağmen, yapışıklıkların önlenmesi için her cerrahın kabul edebileceği bir yöntem henüz tarif edilememiştir. Bu çalışmada bir non-steroid anti-inflamatuvar analjezik olan Ketorolak Trometamin'in deneysel yapışıklık modelinde yapışıklıklar üzerindeki etkisi incelenmiştir.

* S.Ü. Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım ABD,

** O.M.Ü. Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastahanesi,

Yazışma Adresi: Dr.Ali ÇALIKUŞU

S.Ü. Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Ak-yokuş 42083, Konya.

MATERYEL-METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezinde yapılan bu çalışmada ağırlıkları 200-250gr. arasında değişen Wistar Albino cinsi 30 adet dişi ve erkek rat kullanıldı. Denekler herbiri 15 sıçandan oluşan iki gruba ayrıldı.

Saha temizliğini takiben tüm sıçanlara steril koşullarda ve eter anestezisini takiben 3cm.lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Çekum üzerinde 0,1x1cm. boyutlarında bir alanda serozal yüzeye kuru spanş ile sürtülerek abrazyon uygulandı. Daha sonra orta hattın 1cm. sağında 1x1.5cm'lik bir alanda karın duvarı üzerindeki parietal periton keskin diseksiyon ile çıkartıldı. Çekum üzerine bir damla %90 etil alkol damlatıldı. Periton 3/0 vicryl, ciltaltı ve cilt 3/0 ipek sütürler ile tek tek kapatıldı.

İlk gruba (kontrol grubu) operasyondan 15 dakika önce ve karın kapatılmadan hemen önce iki kez bir mililitre serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi. İkinci gruba (Ketorolak grubu) operasyondan 15 dakika önce ve 2 saat sonra 1mg/kg dozunda ketorolak trometamin intramüsküler olarak verildi.

1,3,5,7 ve 14. günlerde her gruptan üçer adet sıçan

öldürülerek, her denekteki yapışıklıklar adezyon skalası ile Evre 0-V arasında değerlendirildi (Tablo-I).

Yapışıklıkların histolojik görünümü saptamak için sakrifiye edilen sıçanlardan elde edilen spesimenler Hematoksilen Eosin ve toksidine Blue ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Gruplar arasındaki yapışıklık skor farkları Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Tablo-I: Adezyon skalası

Evre 0 :	Yapışıklık yok.
Evre 1 :	Kolay ayrılan, ince yapışıklıklar.
Evre 2 :	Kolay ayrılan, orta yoğunlukta yapışıklıklar var
Evre 3 :	Künt diseksiyonla ayrılabilen yoğun yapışıklıklar.
Evre 4 :	Keskin diseksiyonla gerektiren yoğun yapışıklıklar.

BULGULAR

Öldürülen deneklerde, tüm gruplarda yapışıklıkların en sık ileoçekal bölge ile karın duvarı arasında, daha az sıklıkla iştirak ettiği görüldü. Yapışıklık skor toplamları 5,7 ve 14. günlerde Ketorolak grubunda, kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük bulundu ($P < 0.05$) Tablo-II. Yapışık skor ortalamaları ketorolak grubunda 1.26 0.16 kontrol grubunda 2.60 0.26 idi.

Histopatolojik değerlendirme: Her iki gruptaki deneklerden elde edilen spesimenlerde görülen hücresel yoğunluklar Tablo-III'de verilmiştir. Öldürülme günlerine

Tablo-II: Her iki gruptaki deneklerde adezyon skor toplamalarının dağılımı

	Kontrol grubu	Ketorolak grubu
1. Gün	5	6
3. Gün	7	5
5. Gün	10	4
7. Gün	10	4
14. Gün	9	1

göre mikroskopik görünümeler şöyledir:

1. Gün: Kontrol grubunda barsakların üzerinde ince bir eksuda tabakası, ketorolak grubunda ise az miktarda reaktif mayii mevcut olup her iki grupta tabloya PNL'ler hakimdi.

3. Gün: Her iki grupta PNL'ler azalmış olup fibrin plakları oluşmaya başlamıştı. Ketorolak grubunda makrofaj ve lenfositlerde artma görülüyordu (Resim-I).

5. Gün: Fibrin plakları her iki grupta da yerini yapışıklıklara bırakmaya başlamıştı. Kontrol grubunda görülen fibroblast artışı, ketorolak grubunda yerini makrofaj artışına bırakmıştı (Resim-II).

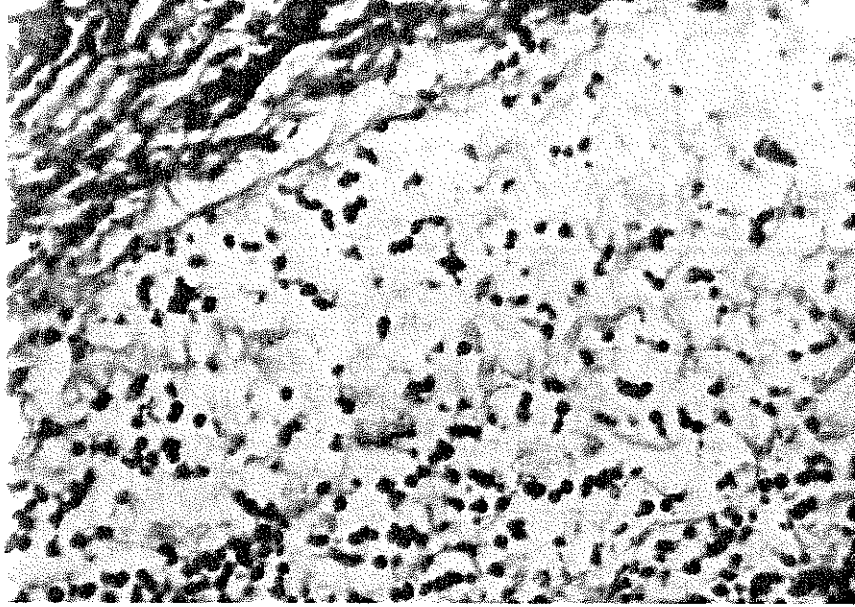
7. Gün: Her iki grupta yapışıklıklar rahatça seçilebilir hale gelmiş olup kontrol grubunda yoğun fibroblast hakimiyeti görülüyordu. Fibroblast yoğunluğu ketorolak grubunda daha azdı.

14. Gün: Her iki grupta lenfosit ve makrofajlar artış gösterirken fibroblastlar ketorolak grubunda daha belirgin olmak üzere azalmıştı.

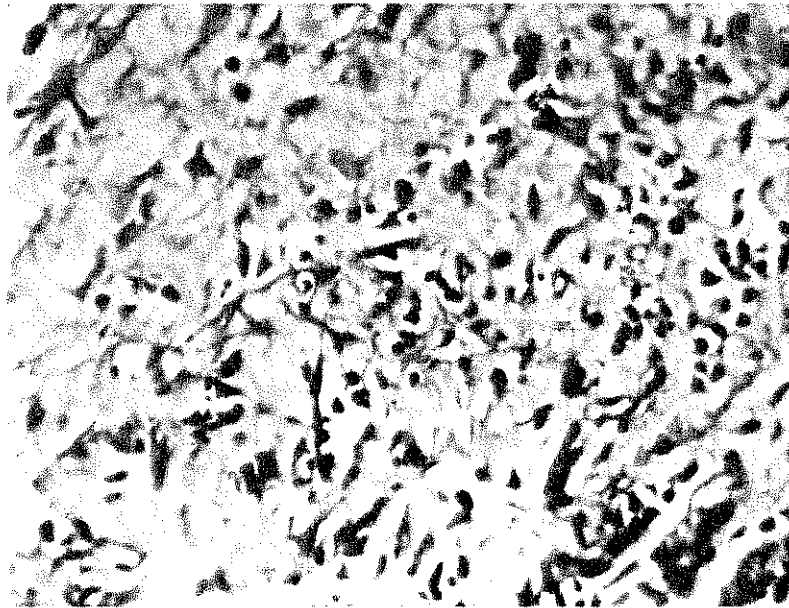
Tablo-III: Adezyonların ışık mikroskobu ile değerlendirme

Gün	Grup	PNL	Lenfosit	Makrofaj	Fibroblast	Plazma h.
1	Kontrol	Az	Yok	Yok	Az	Yok
	Ketorolac	Çok	Az	Çok	Yok	Yok
2	Kontrol	Az	Yok	Az	Az	Yok
	Ketorolac	Az	Az	Çok	Yok	Yok
3	Kontrol	Az	Az	Çok	Çok	Yok
	Ketorolac	Az	Çok	Çok	Az	Az
4	Kontrol	Az	Az	Çok	Çok	Yok
	Ketorolac	Az	Çok	Çok	Az	Az
5	Kontrol	Yok	Az	Az	Az	Yok
	Ketorolac	Az	Az	Az	Az	Yok

Resim-I: 3. gün, belirgin makrofaj hakimiyeti. İM X 200 HE.



Resim-II: 5. gün, belirgin fibroblast hakimiyeti. İM X 400 HE.



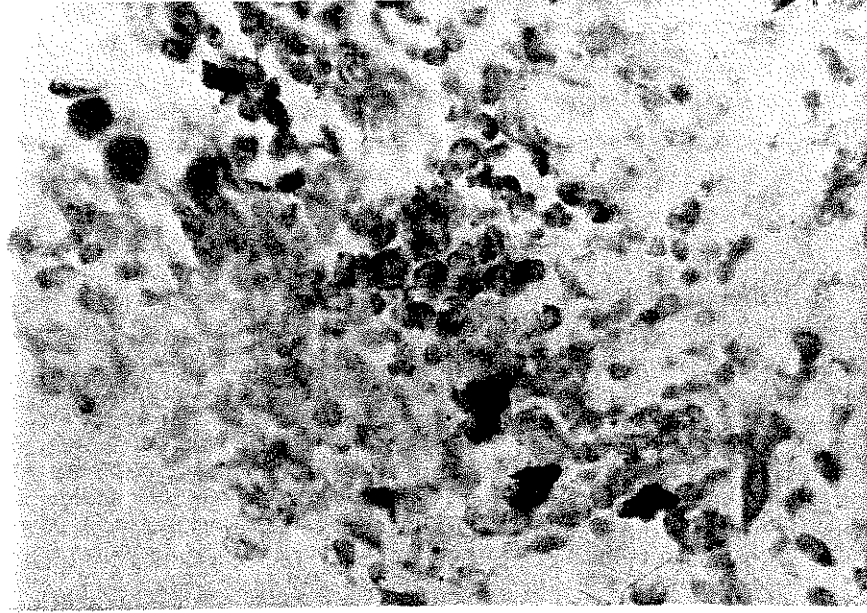
Mast Hücreleri: Her iki grupta beşinci güne kadar her sahada 5'den az olan mast hücreleri beşinci günden sonra belirgin olarak artış gösterdi. Kontrol grubundaki mast hücrelerinin tamamının granülsüz olmasına karşın ketorolak grubunda mast hücreleri belirgin metakromazik granüller içeriyorlardı (Resim-III).

Peritoneal Onarım: Karın duvarında oluşturulan peritoneal defektin her iki grupta postoperatif beşinci günde tamamen kapandığı görüldü.

TARTIŞMA

Günümüzde postoperatif yapışıklık oluşumunun patogenezinde serozal membranların inflamatuvar cevabının rol oynadığı, yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (5,6,7,8). Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuvar cevap, stromal mast hücrelerinden salınan histamin ve vazoaaktif kininlerin etkisi ile başlar. Lökosit migrasyonu ve protein sentezinde artış sonrası peritoneal onarım gerçekleşir (9,10).

Resim-III: 7. gün, metakomatik granüllü mast hücreleri. IM X 630 Toluidin Blue.



Prostaglandinler inflamatuvar hücrelerin aktivitesini regüle eden ve inflamasyonu düzenleyen potent hümmoral mediatörlerdir (11,12). Peritoneal travma sonrası lokal uyarım ile metabolitlerine yıkılır. Araşidonik asit metabolitlerinin bir çoğu cerrahi travmayı takiben kemotaksis, ödem ve permeabilite artışında rol oynar (13,14). Yapılan çalışmalarda peritoneal travma sonrası oluşan eksuda içinde PGE1 ve PGE2 artışları ile araşidonik asit metabolitlerinden 12-L (nİdrosi-5,8,10,14) eicotatelienoic asidin kuvvetli nİtrofil kemotaktik etkisi gösterilmiştir (15,16,17).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerini bloke ederek prostaglandin sentezini inhibe ederler (18,19). Yapılan çalışmalarda nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı ile peritoneal travma sonrası lökosit migrasyonu, ödem formasyonu, glikozaminoglikan ve kollagen sentezinde azalma gösterilmesine karşın, kontrollü çalışmalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların adezyonu önleyici henüz açıkça gösterilememiştir (15,20,21). Bunun nedeni muhtemelen kullanılan ilaçların yetersiz olması yanında kullanım zamanlarının yanlış seçimidir. Ketorolak Trometamin son yıllarda klinik kullanıma sunulan non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan yüksek olup analjezik etkisinin aspirinden 800 kat fazla olması ve parenteral formunun bulunması özellikle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilme imkanı sağlamıştır (22). Literatürde Ketorolak Trometamin'in prostaglandin sentez inhibisyonu ile cerrahi travma sonrası inflamasyonu engelleyerek postoperatif ile-

usu önlediğini bildiren çalışmalar mevcut olmasına karşın, cerrahi travma sonrası peritonun onarım fazındaki olaylara etkisini bildiren bir çalışma yoktur (23).

Biz sıçanlarda oluşturduğumuz deneysel yapışıklık modelinde Ketorolak Trometamin postoperatif yapışıklıklar üzerindeki etkisini araştırdık ve kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğunu saptadık. Ketorolak trometamin'in bu etkisi üçüncü günden sonra belirginleşiyordu. Gelişen inflamatuvar reaksiyon ve oluşan yapışıklıkların histopatolojik incelemesinde Ketorolak grubunda inflamatuvar hücre yoğunluğunun, fibroblastik reaksiyonun, kollagen birikiminin ve mast hücre sayılarının kontrol grubuna göre belirgin düzeyde az olması, buna karşın makrofaj yoğunluğundaki artış ve mast hücrelerinde degranülasyon olmaması dikkati çekiyordu. Çekum serozası ve karın duvarındaki periton defektleri ve yara iyileşmesi her iki grupta, postoperatif beşinci günde eş zamanlı olarak tamamlandı.

Çalışmamızda alınan sonuçlar Ketorolak Trometamin'in inflamasyonu başlangıç fazında inhibe ederek yapışıklık oluşumunu azalttığını göstermiştir. Literatürdeki diğer bazı non steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla alınan çelişkili sonuçların nedeni kullanılan ilaçların etkisizliği yanında peritoneal inflamatuvar reaksiyonun başlangıç fazında kanda yeterli ilaç konsantrasyonlarının bulunmaması olabilir. Şöyleki, travma anında başlayan inflamatuvar reaksiyonun bu evrede inhibe edilebilmesi için kanda yeterli konsantrasyonlarının bulunması gerekir (23). Benzer bir zamanlama özelliği periton travmasını takiben oluşan ve yine

prostaglandinler tarafından regüle edilen postoperatif ileus oluşumunu önlemede de görülmektedir (23). Bu amaçla tedaviye anestezi induksiyonunda başlanması gereklidir.

Sonuç olarak Ketorolak Trometamin'in abdominal operasyonlar sonrasında yapışıklık oluşumunu önlemek amacıyla klinik kullanımı düşünülebilir, ancak sistemik etkilerinin daha geniş olarak ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: A postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345-353.
2. Urman B, Konan A. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde son gelişmeler. *Cerrahi Tıp Bülteni* 1992; 1: 224-230.
3. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynec Obstet* 1971; 133: 497-511.
4. Ellis H. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann R Coll Surg* 1978; 60: 219-221.
5. Scott-Coombes DM, Vipond MN, Thompson JN. Small bowel transit time in patients with intra abdominal adhesions. *Br J Surg* 1992; 79: 1076.
6. Close AS, Redfern WT, Polacek M, et al. Effect of intraperitoneal fibrinolysin on reformation of intestinal adhesions. *JAMA* 1963; 183: 123-134.
7. Adhesion Study Group: Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% Dextran 70: a prospective randomized clinical trial. *Fertil Steril* 1983; 40: 612-616.
8. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham TJ, et al. Adhesions reduction in the uterine horn model using an absorbable barrier TC7. *J Reprod Med* 1992; 32: 17-20.
9. Dunphy JE, Udupa KN. Chemical and histochemical sequens in the normal healing of wounds. *N Eng J Med* 1955; 20: 847-848.
10. Ellis H. The causes and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497-504.
11. Murota S, Abe M. Stimulatory effect of prostoglandins on the production of hexosamine containing substances by cultured fibroblasts. *Prostoglandins* 1978; 16: 389-397.
12. Walker JR, Smith JH, Ford-Hutckinson AW. Prostoglandins and leukoaxis. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28: 745-751.
13. Castor WC. Connective tissue activation. VII. Evidence supporting a role for prostoglandins and cyclic nucleotides. *J Lab Clin Med* 1976; 85: 392-397.
14. Castor CW, Wright D, Buckingham RB. Effects of rheumatoid sera on fibroblast proliferation and hyaluronic acid synthesis. *Arthritis Rheum* 1968; 11: 652-660.
15. Nishimura K, Nakamura RM, Di Zerega G. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: Prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983; 34: 219-226.
16. Turner SR, Tainer JA, Lynn WS. Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxygenase system of platelets. *Nature* 1975; 257: 680-686.
17. Higgs GA, Eakins KE, Mudridge KG. The effects of non-steroid anti-inflammatory drugs on leukocyte migration in carrageenin-induced inflammation. *Eur J Pharmacol* 1980; 66: 81-90.
18. Holtz, G. Failure non-steroidal anti-inflammatory agent (ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril* 1982; 37: 582-590.
19. O'Brien WF, Drake TS, Bibro MC. The use of ibuprofen and dexamethasone in the prevention of postoperative adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 373-378.
20. Siegler A, Kontopulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbit with ibuprofen, a non-steroidal antiinflammatory agent. *Fertility Steril* 1980; 34: 46-51.
21. Mieccla M, Buckey T, Brodgen RN. Ketorolac, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86-109.
22. Kelley M, Hocking MP, Marchand SD, et al. Ketorolac prevents postoperative small intestinal ileus in rats. *Am J Surg* 1993; 165: 107-120.

