



بررسی اثر دی-پنی سیلامین خوراکی بر باندهای چسبنده ی درون صفاقی در الگوی حیوانی و مقایسه ی آن با کلچیسین

چکیده

دکتر سامان نیک اقبالیان*،
دکتر کوروش کاظمی**،
دکتر نادر تنیده***،
نغمه روشن****،
*استادیار جراحی عمومی،
**دستیار جراحی عمومی،
***استادیار فارماکولوژی،
****کارورز،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:

دکتر سامان نیک اقبالیان
شیراز، بیمارستان شهید دکتر
فقیهی، دفتر بخش جراحی
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۳۱۰۰۶

E-mail:

nikeghsm@sums.ac.ir

مقدمه: شایع ترین علت ایجاد باندهای چسبنده ی درون صفاقی، پیشینه ی عمل جراحی شکمی است. پاتوفیزیولوژی ایجاد این باندهای چسبنده پس از اعمال جراحی، به یک واکنش التهابی فیروپرولیفراتیو مربوط است. احتمال وجود یک جریان فیروژنیک در ایجاد باندهای چسبنده و اثر ضد فیروژنیک داروی دی-پنی سیلامین، به عنوان بخشی از اثر این دارو، پژوهشگر را بر آن داشت، که اثر آن را بر این باندها آزموده و آن را با داروی کلچیسین مقایسه کند. **روش کار:** این بررسی، بر روی هشتاد عدد موش صحرائی ماده انجام گرفت، که به گونه ای تصادفی به چهار گروه برابر بخش شدند. ایجاد باندهای چسبنده در همه ی گروه ها، به وسیله ی تزریق ۲/۵ سی سی از محلول تالک استریل ۱۰ درصد به درون صفاق انجام شد (گروه ۱: گروه شاهد، گروه ۲: گروه دریافت کننده ی داروی دی-پنی سیلامین، گروه ۳: گروه دریافت کننده ی داروی کلچیسین و گروه ۴: گروه دریافت کننده ی هر دو داروی دی-پنی سیلامین و کلچیسین). اندازه ی مناسب از هر دارو، به گروه های مربوط، به مدت سه هفته داده شد و در پایان هفته ی چهارم، گروه ها بررسی شدند. باندهای چسبنده ی به وجود آمده، بر پایه رده بندی نایر، از یک تا چهار رده بندی شدند. **یافته ها:** چسبندگی های شدید (درجه ی سه و چهار) در ۲۰ درصد (چهار مورد) از گروه دو مشاهده شد. در حالی که این گونه چسبندگی در گروه سه، ۳۳ درصد (شش مورد) بود. در گروه شاهد، این اندازه به ۸۴ درصد می رسید (۱۶ مورد) ($p=0/003$). گروه چهار، به دلیل مرگ و میر بالا، از بررسی حذف شد، هر چند در شماری اندک که زنده ماندند (۳۰ درصد) چسبندگی های شدید مشاهده شد. باندهای موجود در گروه دو، بسیار نازک تر و سست تر از دیگر گروه های موجود بود. **نتیجه:** یافته ها نشان داد، که داروی دی-پنی سیلامین و کلچیسین، هر دو در کاهش باندهای چسبنده، اثری سودمند دارند و اثر بخشی داروی

دی-پنی سیلامین، آشکار تر و بیشتر از کلچیسین بود. بنابراین، داروی دی-پنی سیلامین در جلوگیری و کاهش باندهای چسبنده در الگوی حیوانی مؤثر است.

کلید واژه ها: باندهای چسبنده ی صفاقی، دی-پنی سیلامین، کلچیسین

مقدمه

عادی پس از تحریک موضعی صفاق ایجاد می شود) با به کار بردن فعال کننده ی پلاسمینوژن بافتی نو ترکیب [۳-۱]، نیز برای کاهش ایجاد این باندها به کار رفته اند. در روند بیماری زایی ایجاد چسبندگی در میان سطوح سروزی، این سطوح، در آغاز، آسیب دیده و سپس به التهاب دچار می شوند. فیبرینوژن از میان این سطوح به بیرون نشت می کند و یک لخته ی فیبرینی، نواحی آسیب دیده را به هم متصل نگاه می دارد و این سطوح، کم کم به صورت یک باند فیبرینی دائمی تشکیل می شوند [۵، ۴]. پس از یک آسیب حاد به سلول های مزوتلیال، باندهای فیبرینی تشکیل شده به وسیله ی فیبروبلاست ها مورد تهاجم قرار می گیرند و تولید کلاژن و افزایش عروق ناحیه (آنژیوژنز) ایجاد می شود. این باندها، دارای اعصاب حسی هستند، که مسوول ایجاد درد و احساس آن می شود [۵].

مواد و روش

هشتاد موش ماده، با میانگین وزن 210 ± 10 گرم، به گونه ای تصادفی به چهار گروه برابر بخش شدند. ایجاد باندهای چسبنده در همه ی گروه ها، با تزریق ۲/۵ سی سی از محلول تالک استریل ۱۰ درصد به درون صفاق، در حالی که حیوان به

شایع ترین علت ایجاد باندهای چسبنده ی درون شکمی، پیشینه ی عمل جراحی است. این باندها، بیشتر باعث بسته شدن روده ی باریک می شوند، که این انسدادها، یک علت مهم در مرگ و میر و ایجاد عوارض در بیماران تحت عمل است. تلاش های زیاد برای کاهش شیوع ایجاد باندهای چسبنده انجام شده، که موفقیت هایی ناچیز در این زمینه به دست آمده است. نمونه ای از این فعالیت ها، رفع آگزوداهای فیبرینی از جای مورد نظر، با شست و شوی صفاق (با یا بدون آنزیم های پروتئولیتیک)، جلوگیری از ته نشست فیبرین با استفاده از عوامل ضد انعقادی و ضد التهاب ها هستند. جدا و دور کردن سطوح شکمی با روش هایی مانند افزایش فعالیت روده ها با پروستیگمین، برای جلوگیری از تماس دراز مدت در میان لوپ های روده، استفاده از موادی، مانند روغن زیتون یا پارافین مایع، برای محدود کردن تماس بافت ها در مراحل آغازین ترمیم صفاق پس از عمل، مهار تکثیر فیبروبلاست ها، با استفاده از آنتی هیستامین ها، استروئید ها و عوامل سیتوتوکسیک و سرانجام، افزایش فعالیت فیبرینولیتیک صفاق (که در حالت

اثر دی-پنی سیلامین خوراکی بر باندهای چسبنده ی درون صفاقی

یافته ها در پایان هفته ی چهارم، به شرح زیر بود: در گروه شاهد، از ۱۹ موش زنده مانده، در حدود ۸۴ درصد (۱۶ مورد) چسبندگی شدید داشتند (درجه ی سه و چهار). در گروه ۲، تنها ۲۰ درصد موش ها چسبندگی با درجه ی بالا داشتند، که این اندازه، در گروه سه، ۳۳ درصد بود ($p=0/003$). مرگ و میر در گروه ۱ و ۳، به ترتیب پنج درصد و ۱۰ درصد بود. در گروه ۲، مرگ و میر صفر بود و از گروه ۴، تنها ۳۰ درصد زنده ماندند. چسبندگی ها در گروه ۲، در مقایسه با دیگر گروه ها، نازک تر و سست تر بود. چسبندگی با درجه ی چهار در پنج درصد از گروه دی-پنی سیلامین (یک مورد) دیده شد. در حالی که، حدود ۷۰ درصد آنها، تنها یک یا دو باند چسبنده ی سست (درجه ۱ یا ۲) داشتند. چسبندگی با درجه ی چهار، در ۲۲/۲ درصد از گروه ۳ (چهار مورد) و ۴۲/۱ درصد، از گروه ۱ (هشت مورد) دیده شد. همه ی موش های زنده مانده از گروه ۴ و آنهایی که ضمن بررسی به مرگ و میر دچار شده و سپس لاپاراتومی شدند، چسبندگی درجه ی چهار داشتند.

بحث

چسبندگی ها ی صفاق به دنبال یک واکنش التهابی در جریان ترمیم ایجاد می شوند، که در پی آسیب به صفاق در طی جراحی رخ می دهد [۵]. تکثیر فیبروبلاست و ترشح کلاژن در آسیب زایی ایجاد باندهای چسبنده نقش دارند. با توجه به این نکته،

صورت آویزان (سر به سمت پایین) بود، در بخش آخر دمی شکم انجام شد. گروه ۱: گروه شاهد، گروه ۲: گروه دریافت کننده ی داروی دی-پنی سیلامین، گروه ۳: گروه دریافت کننده ی داروی کلچیسین و گروه ۴: گروه دریافت کننده ی هر دو داروی دی-پنی سیلامین و کلچیسین بودند. موش های گروه شاهد، هیچ دارویی دریافت نکردند. گروه ۲، ۳۵ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز، از داروی دی-پنی سیلامین و گروه ۳، ۰/۰۲ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز، از داروی کلچیسین، که در آب مقطر حل شده بود، از راه یک گاوژ لوله ای بلند دریافت کردند. گروه ۴، هر دو دارو را دریافت کردند، اما به علت میزان مرگ و میر بالا، از بررسی حذف شدند. حیوانات، در شرایط با دما و رطوبت مناسب، به صورت گروه های پنج تایی، با تغذیه ی مناسب در شرایط نگهداری استاندارد، زیر نظر بودند.

همه ی حیوانات، داروهای یاد شده را، به مدت سه هفته، دریافت کردند. سپس در پایان هفته ی چهارم، بر روی حیوانات لاپاراتومی انجام گرفت و شمار و اندازه ی چسبندگی درون شکمی، بر پایه ی رده بندی نایر [۶] ثبت شد. یافته ها از لحاظ آماری، بر پایه ی رابطه ی آزمون کروسکال والیس (Kruskal Wallis) ارزیابی شدند.

یافته ها

در تولید کلان است. همچنین، این دارو تکثیر انواع سلول های کشت شده، مانند فیروبلاست و لنفوسیت های T را مهار می کند. بر همین پایه، اثر دی-پنی سیلامین برای ایجاد باندهای چسبنده بررسی شد [۱۴].

چسبندگی های شدید در شماری از اعضای گروه چهارم، که بررسی لاپاراتومی بر روی آنها انجام شد به همراه تجمع های متعدد میان روده ای و انسداد روده و اتساع آن مشاهده شد. موش ها، پیش از مرگ، بی حال و بی اشتها می شدند و پس از چند روز می مردند. علت مرگ، می تواند عفونت، به علت عوامل بالا باشد. گرچه تداخل دارویی خاصی در کتب مرجع فارماکولوژی میان دی-پنی سیلامین و کلچیسین بیان نگردیده است، اما تداخلات ناشناخته و تحمل نکردن حیوانات نیز ممکن است علت مرگ و میر بالا در این گروه باشد.

این بررسی نشان داد، که دی-پنی سیلامین، به گونه ای چشمگیر، تشکیل باندهای چسبنده با درجه بالا را در الگوی حیوانی کاهش می دهد و باعث ایجاد باندهایی با پیوند هایی ضعیف تر در مقایسه با داروی کلچیسین می شود. تجویز هر دو دارو با هم، به علت میزان مرگ و میر بالا، پیشنهاد نمی شود. البته، هنوز بررسی های زیادی لازم است، تا استفاده ی بالینی از داروی خوراکی دی-پنی سیلامین را در جلوگیری از باندهای چسبنده در انسان آشکار سازد.

که کامل شدن مراحل تولید باندهای چسبنده، با ته نشست کلان و ایجاد باندهای کلان ایجاد می شود، داروی دی-پنی سیلامین (به عنوان یک دارو علیه ایجاد باندهای چسبنده، با اثر بر روی باندهای کلان و شکستن آنها و نیز مهار ساخت کلان) برگزیده شد. کلچیسین، به علت اثر ضد هیستامینی و ضد میتوزی که دارد، به عنوان یک عامل برای جلوگیری از ایجاد باندهای چسبنده، پیشتر بررسی شده است [۵-۳].

تلاش های زیادی برای یافتن علت و روش های جلوگیری از ایجاد این باندها، مانند استفاده از متیلن بلو درون شکمی (احتمالا" از راه مهار تولید رادیکال های آزاد) [۱]، ویتامین E (احتمالا" ویژگی های آنتی اکسیدان ویتامین E باعث کاهش ایجاد باندهای چسبنده می شود) [۲]، آلپورینول [۳]، کلچیسین [۵]، محافظ های مصنوعی، مانند پروتوگلیکان (با پوشاندن سطوح آسیب دیده پریتون) [۷]، عوامل فیبرینولیتیک و مهار فعالیت عامل رشدی شبه انسولین I [۸-۱۰] و مهار ایمنی انتخابی در سطح مولکولی [۱۱] و عوامل ضد التهاب (اکسی فن بوتازون)، انجام شده، اما موفقیتی چشمگیر به دست نیامده است. احتمال اثر دی-پنی سیلامین بر تولید کلان در بیماری اسکرودرما و اثر ضد فیبرینوزیک این دارو [۱۲،۱۳] به استفاده از این دارو برای جلوگیری از کاهش ایجاد باندها، منجر شد. داروی دی-پنی سیلامین، در بیماری اسکروز سیستمیک پیشرونده استفاده می شود، که سازوکار آن، دخالت

باند های چسبنده پس از عمل در موش بسیار مؤثر بوده و این اثر قابل مقایسه با کلچیسین خوراکی است.

نتیجه گیری

داروی دی- پنی سیلامین خوراکی در کاهش ایجاد

A Study on the Effect of Oral D-penicillamine on Intraperitoneal Adhesion Bands in an Animal Model and Comparison with Colchicine

Background: The most common cause of intraperitoneal adhesion bands is previous abdominal surgery. Postoperative adhesion formation results from a fibroproliferative inflammatory reaction. The possibility of involvement of fibrogenic processes in adhesion formation and the anti-fibrogenic effect of D-penicillamine led us to test the effectiveness of this drug as a possible preventive measure for intraperitoneal adhesions. **Materials and Methods:** Eighty female rats were randomly divided into four equal groups of 20 rats. Intraabdominal adhesion bands were produced by intraperitoneal injection of 2.5 milliliter of a 10% sterile talc solution. The first group served as control, Group II received oral D-penicillamine 35 milligram per kilogram of body weight per day, Group III received oral colchicine 0.02 milligram per kilogram per day and Group IV received both drugs for three weeks. Formation of adhesion bands was then quantitatively graded in each group according to Nair classification. **Results:** Severe adhesions (grades 3 and 4) were found in 20% of the D-penicillamine administered group (Group II), whereas these types of adhesions were observed in 33% and 84% of the colchicine administered group (Group III) and the control group (Group I), respectively ($p=0.003$). Group IV, that had received both D-penicillamine and colchicine, was omitted from the study due to a high mortality rate. Adhesion bands in the D-penicillamine group were thinner and smoother in comparison to other groups. **Conclusion:** Lower grades of adhesion were found in the D-penicillamine group in comparison to the colchicine and control groups. Therefore, it appears that D-penicillamine may be effective in the prevention of formation of adhesions in the rat.

S. Nikeghbalian,
M.D. *,
K. Kazemi, M.D. **,
N. Tanideh, D.V.M.,
M.P.H. ***,
N. Rowshan ****,
*Assistant Professor
of General Surgery,
**Resident of General
Surgery,
*** Assistant Professor
of Pharmacology,
****Medical Student,
Shiraz University
of Medical Sciences,
Shiraz, Iran

Correspondence:
S. Nikeghbalian
Department of General
Surgery, Shahid
Faghihi Hospital,
Shiraz, Iran
Tel/Fax: +98-711-
2331006
E-mail:
nikeghsm@sums.ac.ir

Keywords: Peritoneal adhesion band, Colchicine, D-penicillamine,

منابع

- [1]Galili Y, Ben Abraham R, Rabau M, et al.: Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998;175:30 2.
- [2]Kagoma P, Burger SN, Seifter E, et al.: The effect of vitamin E on experimentally-induced peritoneal adhesion in mice. *Arch Surg* 1985;120:949 51.
- [3]Rijhwani A, Sen S, Gunasekaran S, et al.: Allopurinol reduces the severity of peritoneal adhesions in mice. *Pediatr Surg* 1995;130:533 7.
- [4]Ryan GB, Groberty J, Majno G: Post-operative peritoneal adhesions. *Am J Pathol* 1971;65:117 48.
- [5]Granat M, Tur Kaspas I, Zylber-Katz E, et al.: Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: A comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983;40:369 72.
- [6]Nair SK, Bhat IK, Aurova AL: Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974;108(6):849-53.
- Inhibition by polyethylene glycol 4000. *Br J Surg* 1991;78:427 9.
- [8]Villavicencio L: Our fibrinolytic potential. *Surgery* 1979;85:53 8.
- [9]Gimbel ML, Chelius D, Hunt TK, et al.: A novel approach to reducing post-operative intra-peritoneal adhesions through the inhibition of insulin-like growth factor I activity. *Arch Surg* 2001;136:311 7.
- [10]Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, et al.: Long term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996;66:1018-22.
- [11]Kaidi AA, Nuzzal M, Gurchumelidze T, et al.: Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin 1 (IL 1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg* 1995;61:569 72.
- [12]Herbert CM, Lindberg KA, Jayson MI, et al.: Biosynthesis and maturation of skin collagen in scleroderma and effect of D-penicillamine. *Lancet* 1974;9:187 92.
- [13]Kapur BML, Talwar JR, Gulati SM: Oxyphenbutazone: Anti inflammatory agent in prevention of peritoneal adhesion. *Arch Surg* 1969;98:301 6.
- [14]Philips JC, Daniel EF, Weng-Kee W, et al.: High dose versus low dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism* 1999;42(6):1194-203.