

Lisinopril, Sildenafil ve Birlikte Kullanımlarının Karın İçi Yapışıklık Oluşmasını Önleyici Etkileri

Cüneyt KIRKIL¹, Serdar COŞKUN², Nurullah BÜLBÜLLER³, Erhan AYGEN¹, Koray KARABULUT¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Bafra Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, Türkiye

³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada lisinopril ve sildenafilin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliklerinin karşılaştırılması ve birlikte uygulanmaları halinde sinerjik etki gösterip göstermeyeceklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kırk adet rat 4 gruba ayrılıp mezotel hasarı oluşturuldu. Birinci gruptaki ratlara her hangi bir ilaç verilmez iken 2. gruptakilere lisinopril (6.5 mg/kg/gün), 3. gruptakilere sildenafil (0.8 mg/kg/gün) ve 4. gruptakilere hem lisinopril hem de sildenafil gavaj yoluyla 7 gün verildi. Sonra karın boşluğu tekrar açılıp yapışıklık skorları belirlendi.

Bulgular: Grupların ortalama karın içi yapışıklık skorları sırasıyla 2.3±0.5, 0.9±0.7, 0.6±0.8 ve 0.7±0.9 idi. Tüm tedavi gruplarının yapışıklık skorları kontrol grubununkinden belirgin olarak daha düşüktü (p<0.001). Halbuki tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (grup 2 vs grup 4 p>0.05, grup 3 vs grup 4 p>0.5).

Sonuç: Lisinopril ve sildenafil tek başlarına karın içi yapışıklık gelişmesini önlemede etkilidir. Birlikte kullanımları onların güçlerini artırmaz.

Anahtar Kelimeler: Yapışıklık, Lisinopril, Sildenafil

ABSTRACT

The Preventing Effects of Lisinopril, Sildenafil and Combined Usage of Them on the Formation of Intra-Abdominal Adhesion

Objective: In this study, it was aimed to compare the effectiveness of lisinopril and sildenafil on the prevention of intraabdominal adhesions and to investigate whether there was a synergistic effect if they were combined.

Materials and Methods: Forty rats divided into four groups and mesothelial damage created. No medication was given to rats in group 1, lisinopril (6.5 mg/kg/d) in group 2, sildenafil (0.8 mg/kg/d) in group 3, and lisinopril combined with sildenafil in group 4 were given to rats by gavage for 7 days. Then, abdominal cavities were re-opened and adhesion scores were determined.

Results: The mean intra-abdominal adhesion scores of groups were 2.3±0.5, 0.9±0.7, 0.6±0.8, and 0.7±0.9, respectively. The mean adhesion scores of all treatment groups were significantly lower than control group (p<0.001). Whereas, there were no statistically differences between treatment groups (group 2 vs group 4 p>0.05, and group 3 vs group 4 p>0.5).

Conclusion: Lisinopril and sildenafil alone is effective in preventing the formation of intra-abdominal adhesions. Their combination does not increase their potencies.

Keywords: Adhesion, Lisinopril, Sildenafil

Karın içi yapışıklık, karın boşluğu içindeki herhangi iki yüzey arasında gelişmiş patolojik fibrotik bant olarak tanımlanır. Yapışıklık oluşması için bu iki yüzeyden en az birinde mezotel hasarı olmalıdır (1). Mezotel hasarından birkaç saat sonra fibrini eksuda salınır. Eksuda emildiği zaman geride fibröz bantlar ve yeni oluşan kılcal damarlar kalır ve bu yapılar kalıcı fibrotik yapışıklıkları oluşturur (1,2). Bu yapışıklıklar mekanik bağırsak tıkanıklıkları, ikincil infertilite ve kronik karın ağrılarına neden olabilmekte ayrıca tekrar karın içi cerrahi girişim gerektiğinde iyatrojenik yaralanma ihtimalini artırmaktadırlar (3).

Karın içi yapışıklıkları önlemek için aralarında steroid ve steroid dışı antiinflamatuvar ajanların da bulunduğu birçok madde deneysel olarak kullanılmış ancak sistemik yan etkileri nedeniyle klinik uygulamalarda kullanımları sınırlı kalmıştır (4). Bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olup hipertansiyon tedavisinde sık kullanılan lisinopril ile bir fosfodiesteraz tip 5 (FDE-5) inhibitörü olup ereksiyon bozukluğu tedavisinde sık başvurulan sildeneafilin yakın zamanda karın içi yapışıklıkları önleyebilecekleri gösterilmiştir (5,6). ADE, anjiotensin I'in anjiotensin II'ye (AT-II) dönüşmesini sağlar. A-II damar düz ka-

sındaki FDE-1 ve FDE-5'in harekete geçmesi yoluyla sıklık guanozin monofosfatın (cGMP) indirgenmesini artırır ve çözünebilir guanilat sıklaz ekspresyonunu ve işlevini azaltır (7, 8). Bu gözlemlere dayanarak lisinopril ve sildenafilin cGMP bağımlı sinerjik bir mekanizmayla karın içi yapışıklık gelişmesini daha fazla engelleyebilecekleri hipotezini kurduk.

Bu deneysel çalışmada lisinopril ve sildenafilin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliklerinin karşılaştırılması ve birlikte uygulanmaları halinde sinerjistik etki gösterip göstermeyeceklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kurumsal etik kurul onayı alındıktan sonra ağırlıkları 180-220 gr arasında olan 40 adet wistar-albino cinsi erkek rat dört eşit gruba ayrıldı. Ratlar standart pellet ve şehir suyu ile beslenip nem kontrollü ortamda oda sıcaklığında muhafaza edildi.

Karın içi yapışıklık oluşturmak için Krause ve ark. (9) tarafından tanımlanan mezotel hasarı modeli kullanıldı. Tüm cerrahi girişimler ketamin hidoklorid ve xylazin HCl ile genel anestezi sağlandıktan sonra steril şartlarda 4 cm. uzunluktaki orta hat kesi ile yapıldı. Orta hat kesi 3/0 ipekle devamlı dikiş tekniği kullanılarak kapatıldı. Birinci gruptaki ratlara her hangi bir ilaç verilmez iken 2. gruptakilere lisinopril 6.5 mg/kg/gün, 3. gruptakilere sildenafil 0.8 mg/kg/gün ve 4. gruptakilere hem lisinopril 6.5 mg/kg/gün hem de sildenafil 0.8 mg/kg/gün orogastrik gavaj yoluyla 7 gün verildi.

Yedi gün sonra, grupları bilmeyen bir cerrah tarafından ters U insizyonla karın ön duvarı açılıp oluşan karın içi yapışıklıkları Tablo 1'deki gibi skorlandı. Elde edilen veriler %95 güven aralığında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanılarak değerlendirildi.

Tablo 1. Karın içi yapışıklıkların skorlanması

Skor	Açıklama
0	Yapışıklık yok
1	İnce, damarsız, künt diseksiyonla kolayca açılan yapışıklık
2	Sınırlı damarlanma gösteren, agresif künt diseksiyonla açılabilen yapışıklık
3	İyi damarlanmış, keskin diseksiyonla açılabilen yapışıklık

BULGULAR

Deneklerin karın içi yapışıklık skorlarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama karın içi yapışıklık skorları ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur. Tüm tedavi gruplarındaki karın içi yapışıklık skorları, kontrol grubunkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.001$). Tedavi grupları kendi

aralarında kıyaslandığı zaman karın içi yapışıklık skorları arasında istatistiksel derecede anlamlı farklılık yoktu (2. grup, 3. ve 4. grup ile karşılaştırıldığında $p > 0.05$; 3. grup ile 4. grup karşılaştırıldığında $p > 0.5$).

Tablo 2. Karın içi yapışıklık skorlarının dağılımı

Gruplar	Karın İçi Yapışıklık Skoru				
	0	1	2	3	Ortalama \pm S.S.
1. Grup (n=10)	0	0	7	3	2.3 \pm 0.5
2. Grup (n=10)	3	5	2	0	0.9 \pm 0.7
3. Grup (n=10)	6	2	2	0	0.6 \pm 0.8
4. Grup (n=10)	6	1	3	0	0.7 \pm 0.9

TARTIŞMA

Lisinopril, ağız yoluyla kullanımda uzun etki sağlayan bir ADE inhibitörüdür. Bir peptidil dipeptidaz olan ADE, AT-I'in AT-II'ye dönüşmesini sağlar. AT-II'nin yüksek kan basıncının oluşması ve devamlılığının sağlanması yanı sıra parankimal olmayan hücrelerden kollajen sentezi ve fibroblast çoğalmasının uyarılması gibi birçok fizyolojik rolü aydınlatılmıştır (10-13). AT-II, akciğer fibroblastlarında tip I kollajen genlerinin ve TGF- β 1'in (transforming growth factor- β 1) sunumunu artırır ve mezenkiyal hücrelerin çoğalmasını uyarır (10, 14-16). TGF- β 1, makrofajlar ve fibroblastlar için mitojenik özelliklere sahip güçlü bir uyarıcıdır. TGF- β 1'in aşırı üretimi vücudun farklı bölümlerindeki akciğer fibrozisi, glomerulonefrit, karaciğer sirozu, cilt skarı ve karın içi yapışıklık oluşması gibi çeşitli fibrotik bozuklukların patogenezinden sorumlu tutulmaktadır (17-21). Son olarak daha önce yaptığımız bir çalışmada, lisinoprilin serum TGF- β 1 düzeylerini düşürerek karın içi yapışıklık miktarını azalttığını deneysel olarak göstermiştik (5).

Sildenafil, cGMP'yi metabolize eden FDE enzimini inhibe edip cGMP birikmesi yoluyla damar düz kaslarında gevşemeye ve hedef dokuda kan akımı artışına neden olur (22). Colle ve ark (23), sildenafilin sirotik ratlarda sistemik arteriyel basıncı düşürürken mezenterik kan akımını artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca cGMP agonistlerinin kollajen sentezini ve fibrozisi durdurabileceği deneysel olarak gösterilmiştir (24, 25). Bu noktadan yola çıkan Batukan ve ark. (6) sildenafilin rat uterus boynuz modelinde yapışıklık şiddetini azalttığını belirlediler. Hatta Aytan ve ark. (26) karın içi enfeksiyon varlığında dahi sildenafilin yapışıklık oluşumunu azalttığını deneysel olarak saptadılar.

ADE inhibisyonuna yanıtta artmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve FDE-5 inhibisyonuna yanıtta damarsal düz kasların NO'ye duyarlılığındaki artışın konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bozulan endotel-bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği bilinmektedir (27, 28). Hatta bir ADE inhibitörü olan ramiprilin sildenafil ile birlikte kullanıldığında konjestif kalp yetmezlikli hastalarda akıma bağlı vazodilatasyonu aditif etki gös-

tererek iyileştirdiği belirlenmiştir (29). Ne yazık ki, bizim çalışmamızda lisinopril ile sildenafilin birlikte kullanımını karın içi yapışıklıklar üzerinde sinerjistik bir etki sağlamamıştır. Belki de bunun nedeni bu ajanların karın içi yapışıklıkları önleme mekanizmaları arasında cGMP yolu dışında bir yolun da bulunması olabilir.

KAYNAKLAR

- Hellebrekers B, Trimbo-Kemper T, Trimbo J, Emeis J, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of post-operative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203-212.
- Nair S, Bhat I, Aurora A. Role of proteolytic enzyme in the prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-853.
- Kıkırdak T, Uysal E, Korun N. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008; 14: 188-191.
- Lauder CIW, Garcea G, Strickland A, Maddern GJ. Abdominal adhesion prevention: Still a sticky subject? *Dig Surg* 2010; 27: 347-358.
- Bulbul N, İlhan YS, Kırkıl C, Cetiner M, Gogebakan O, İlhan N. Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? *J Surg Res* 2005; 125: 94-97.
- Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, Muderris II. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 183-187.
- Mollnau H, Wendt M, Szocs K et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res* 2002; 90: 58-65.
- Rybalkin SD, Rybalkina IG, Feil R, Hofmann F, Beavo JA. Regulation of cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) phosphorylation in smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 3310-3317.
- Krause TJ, Zazanis GA, McKinnon RD. Prevention of postoperative adhesions with the chitin derivative N-O-carboxymethylchitosan. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 53-57.
- Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83: 13-25.
- Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992; 140: 95-107.
- Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Renin-angiotensin system and myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. In vivo and in vitro studies on collagen matrix regulation. *Coin Invest* 1993; 71: 35-41.
- Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Clentjens JP. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279-292.
- Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type I receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1999-2004.
- Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 635-638.
- Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431-2437.
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
- Roberts AR. Transforming growth factor-b: Activity and efficacy in animal models of wound healing. *Wound Repair Regeneration* 1995; 3: 408-418.
- Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor β on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 1992; 52: 65-70.
- Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: Transforming growth factor beta (TGF-beta). *Eur J Surg* 1997; 577: 17-23.
- Lucas PA, Warejcka DJ, Young HE, Lee BY. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor- β 1. *J Surg Res* 1996; 65: 135-138.
- Zhang H, Pakeerappa P, Lee HJ, Fisher SA. Induction of PDE5 and de-sensitization to endogenous NO signaling in a systemic resistance artery under altered blood flow. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47: 57-65.
- Colle I, De Vriese, Van Vlierberghe H, Lamerie NH, De Vos M. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrotic patients. *Liver Int* 2004; 24: 63-68.
- Sirotkin AV, Makarevich AV, Pivko J, Kotwica J, Genieser H, Bulla J. Effect of cGMP analogues and protein kinase G blocker on secretory activity, apoptosis and the cAMP/protein kinase A system in porcine ovarian granulosa cells in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 1-9.
- Redondo J, Bishop JE, Wilkins MR. Effect of atrial natriuretic peptide and cyclic GMP phosphodiesterase inhibition on collagen synthesis by adult cardiac fibroblasts. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1455-1462.
- Ayten R, Cetinkaya Z, Girgin M, Ozercan I, Ustundag B, Aygen E. The effects of intraperitoneal sildenafil administration on healing of left colonic anastomoses and intra-abdominal adhesion formation in the presence of intra-abdominal infection. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1837-1841.
- Joannides R, Bizet-Nafeh C, Costentin A et al. Chronic ACE inhibition enhances the endothelial control of arterial mechanics and flow-dependent vasodilatation in heart failure. *Hypertension* 2001; 38: 1446-1450.
- Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845-851.
- Hryniewicz K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure. *Clin Sci* 2005; 108: 331-338.

Gönderilme Tarihi: 25.04.2011