

## مقاله اصلی

# تأثیر محلول موضعی آتورواستاتین بر کاهش چسبندگی به دنبال ایجاد پریتونیت در رت

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۵

### خلاصه

**مقدمه:** چسبندگی و تشکیل نوارهای فیبروتیک یکی از مهمترین عوارض پس از جراحی در جراحی‌های لگن و شکم است. مطالعات عمده در زمینه پیشگیری از ایجاد چسبندگی بوسیله مواد آنتی اکسیدانی و ضد التهابی انجام شده است. با توجه به اثر ضدالتهابی استاتین‌ها و نقش التهاب در ایجاد چسبندگی‌های صفاقی، هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی اثرات آتورواستاتین بر پیشگیری از بروز چسبندگی صفاقی پس از عمل جراحی شکم در موش صحرایی می‌باشد.

**روش کار:** این مطالعه بر روی ۲۰ موش صحرایی نر استفاده شد. تحت بیهوشی عمومی یک برش ۳-۲ سانتی متری در خط وسط شکمی ایجاد شد. برای القای چسبندگی از مدل سایش سکوم استفاده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه که هر کدام شامل ۵ موش بود تقسیم شدند و به ترتیب ۵ میلی‌لیتر هیدروکورتیزون استات ۱٪، محلول آتورواستاتین ۱٪، محلول آتورواستاتین ۴٪ و محلول نرمال سالین دریافت کردند. همه حیوانات در روز پنجم پس از عمل قربانی شدند. چسبندگی میکروسکوپی به چهار سطح ۱، ۲، ۳ و ۴ و چسبندگی ماکروسکوپی از ۰ تا ۵ نمره گذاری شدند. همچنین نمونه خون برای آنالیز CRP در روز اول و پنجم گرفته شد. در نهایت داده‌های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان چسبندگی میکروسکوپی بدنبال استفاده از هیدروکورتیزون استات و محلول آتورواستاتین ۴٪ بصورت معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد ( $p < 0/05$ ). علاوه بر این، میزان چسبندگی ماکروسکوپی نیز بدنبال استفاده از هیدروکورتیزون استات و آتورواستاتین ۴٪ به شکل معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد ( $p < 0/05$ ). همچنین آتورواستاتین ۴٪ و هیدروکورتیزون استات باعث کاهش معنی دار سطح CRP پس از انجام عمل جراحی شکم می‌شود ( $p < 0/05$ ). اگرچه، استفاده از محلول آتورواستاتین ۱٪ نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) تأثیر قابل توجهی در پیشگیری از وقوع چسبندگی و یا کاهش سطح CRP نداشته است.

**نتیجه گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از آتورواستاتین منجر به کاهش قابل توجهی در تشکیل نوار چسبندگی در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. با این حال، برای مشخص نمودن مکانیسم اصلی این اثرات، به تحقیقات بیشتر و وسیع تری نیاز است.

**کلمات کلیدی:** تورواستاتین، چسبندگی صفاقی، جراحی شکم.

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

وحید جمعه زاده<sup>۱\*</sup>

محمد اعتضادپور<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.

\***نویسنده مسئول:** وحید جمعه زاده، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Email: jomehzadehv@mums.ac.ir

## مقدمه

چسبندگی‌ها به ارتباط بین سطوح متقابل صفاقی و غیر صفاقی ارگان‌های داخل شکمی و جدار شکم در جایی که نباید ارتباطی داشته باشند اطلاق می‌شود. این ارتباط‌ها می‌توانند بصورت باند (با یا بدون عروق خونی) شفاف و ظریف یا متراکم و سفت باشند. همچنین می‌توانند بصورت چسبیدن دو سطح به یکدیگر بدون وجود باند بین آنها مشاهده شوند. این ساختارهای فیروزی نتیجه‌ی جانبی نامطلوب فرایند طبیعی ترمیم بدن است که به دنبال آسیب به بافت رخ می‌دهد. بر اساس مطالعات انجام شده، تقریباً در ۲۹٪ جراحی‌های داخل شکمی، ۵۵ تا ۱۰۰٪ در جراحی زنان و تقریباً در همه جراحی‌های قلب باز چسبندگی رخ می‌دهد و هر قدر عمل جراحی و دستکاری بافت‌ها وسیع‌تر و شدیدتر باشد، احتمال بروز چسبندگی بعد از عمل نیز بیشتر می‌شود. نکته قابل توجه این است که شیوع انسداد به دلیل چسبندگی‌ها با میزان شیوع جراحی‌های شکمی در کشورهای پیشرفته متناسب است، در مقابل در جوامع در حال پیشرفت که جراحی شکمی کم انجام می‌شود، شیوع انسداد به دلیل چسبندگی‌ها بسیار کمتر است (۱).

پوشاندن محل نشت آناستوموزها و فراهم کردن ذخیره عروقی برای نواحی فاقد اکسیژن کافی از مزایای چسبندگی هاست (۲). انسداد روده به دنبال جراحی شکمی، ناباروری و درد مبهم لگنی به دنبال جراحی زنان، محدودیت حرکتی به دنبال جراحی استخوان، درد پس از هر عمل جراحی، مشکلات پیچیده در حین جراحی ثانویه قلبی عروقی، عوارض جراحی متعدد، افزایش کار سیستم درمانی به دلیل عوارض ناشی از چسبندگی و آسیب اقتصادی از معایب آن‌ها است (۳).

چسبندگی‌های بعد از عمل که پس از جراحی شکم ایجاد می‌شود، یک مشکل اساسی از نظر بالینی و همچنین اقتصادی برای سیستم درمان کشور می‌باشد. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده، تا ۹۵٪ بیماران پس از

عمل جراحی دچار چسبندگی می‌شوند، که در اکثر آنها خطر عواقب طولانی مدت از جمله انسداد روده کوچک، درد مزمن لگن و ناباروری افزایش می‌یابد. جراحی شکم و دستکاری بافت‌ها، ایسکمی صفاقی، عفونت و هموستاز ناکافی شایع‌ترین علل ایجاد چسبندگی داخل صفاقی (که به نوبه خود مهم‌ترین علت انسداد روده است) می‌باشند. چسبندگی صفاقی با تشکیل نوارهای فیبرین تکثیر شده مشخص شده و باعث اتصال بافت‌های آسیب دیده و اندام‌های طبیعی مجاور به یکدیگر می‌شود. این عارضه بسیار شایع بوده و پس از جراحی‌های مختلف روی می‌دهد (۴، ۵). از افرادی که تحت عمل جراحی باز شکمی یا لگنی قرار می‌گیرند، کلاً ۳۵٪ آنها در طی ۱۰ سال بعد از عمل به طور میانگین ۱-۲ بار به دلیل چسبندگی، تحت بستری مجدد قرار می‌گیرند (۶). در طول عمل مجدد برای افرادی که دچار چسبندگی پریتون شده‌اند، تشریح بین چسبندگی و بافت می‌تواند باعث عوارض حین عمل و طولانی‌تر شدن مدت زمان جراحی شود. افزایش مدت زمان بستری شدن در بیمارستان، نیاز به مراقبت‌های ویژه و هزینه‌های بالاتر درمان از دیگر عوارض مرتبط با چسبندگی‌های صفاقی می‌باشد (۷). علاوه بر این چسبندگی داخل شکمی ۷۵٪ تا ۶۵٪ علت انسدادهای روده باریک را به خود اختصاص می‌دهد. در اعمال جراحی نیمه تحتانی شکم، لگن یا هر دو، سطح وسیعی از پریتون آسیب می‌بیند و بیمار را در معرض خطر بیشتری در جهت انسداد ناشی از چسبندگی قرار می‌دهد. خطر انسداد روده باریک ۱ تا ۱۰٪ به دنبال عمل برداشتن زائده آپاندیس<sup>۱</sup>، ۶/۴٪ بعد از عمل در آوردن کیسه صفرا به روش جراحی، ۱۰٪ تا ۲۵٪ بعد از جراحی گوارش و روده و ۱۷ تا ۲۵٪ بعد از

عمل جراحی برای برداشتن راست روده و پس روده<sup>۱</sup> می باشد (۸-۱۰).

با وجود اینکه تلاش های متعدد مانند جداسازی فیزیکی و درمان دارویی برای جلوگیری از وقوع چسبندگی صفاقی پس از عمل صورت گرفته است، همچنان پاتوفیزیولوژی دقیق چسبندگی صفاقی به طور کامل مشخص نمی باشد. با اینحال عوامل مختلفی شامل صدمات صفاقی، موارد خارجی، التهاب و عفونت موضعی بعنوان علل مرتبط با چسبندگی تصور می شوند (۱۱). تا این لحظه، التهاب موضعی به عنوان پاتولوژی اصلی در نظر گرفته شده است (۱۲). از طرفی مطالعات پراکنده نشان داده است که آتورواستاتین که یک مهار کننده آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کو آنزیم آردو کتاز<sup>۲</sup> می باشد و معمولاً برای درمان کلسترول بالا استفاده می شود، می تواند باعث کاهش باندهای فیبرینی شده (۱۳) و بیان فاکتورهای التهابی را مهار کند (۳۹). با توجه به نقش اثبات شده التهاب و انعقاد در ایجاد چسبندگی صفاقی و اثر بالقوه استاتین ها در کاهش فاکتورهای التهابی و همچنین القا فیبرینولیز توسط آنها (۱۴)، انتظار می رود که استفاده از آنها پس از اعمال جراحی شکم بتواند باعث کاهش میزان وقوع چسبندگی های داخل صفاقی و عوارض ناشی از آن شود. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر محلول موضعی آتورواستاتین بر کاهش چسبندگی صفاقی پس از عمل جراحی شکم می باشد.

## روش کار

در این مطالعه تعداد ۲۰ رت جنس نر نژاد ویستار در ۴ گروه تقسیم شدند و در ابتدا ۱ میلی لیتر خون وریدی از دم آنها تهیه شد. سپس یک برش لاپاراتومی با برش میدلاین به اندازه ۳ سانتی متر ایجاد شده و سکوم خارج گردید و سپس با گاز استریل خشک ناحیه سکوم سائیده می شود تا خونریزی در ناحیه ساب سروزال ایجاد شود و سپس محل بوسیله نخ پلی پروپیلن ۶ بخیه می شود و سکوم به داخل

شکم رانده می شود. در نهایت بطور تصادفی مداخله درمانی به صورت لاواژ به وسیله سرنگ انسولین استریل با ۵ میلی لیتر از نرمال سالین، یا محلول آتورواستاتین با غلظت ها ۱٪ و ۴٪ و یا با محلول هیدروکورتیزون استات ۱٪ در گروه های مختلف رت انجام می شود. سپس پوست و پریتون شکم با نخ ۴ مونوفیلانمان غیر قابل جذب دوخته می شود. بعد از ۵ روز ابتدا خون از ورید دم گرفته می شود و سرم آن در فریز منفی ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری می گردد. سپس رت ها تحت لاپاراتومی قرار می گیرند و نمونه از محل سکوم و پریتون جهت بررسی هیستوپاتولوژی ارسال می گردد و شدت چسبندگی بر اساس طرح امتیازدهی چسبندگی<sup>۳</sup> ثبت می گردد.

بر اساس این جدول در صورت عدم تشکیل چسبندگی نمره صفر، در صورت ایجاد یک چسبندگی نازک درجه ۱، در صورت تشکیل بیشتر از ۱ چسبندگی نازک درجه ۲، در صورت تشکیل یک چسبندگی ضخیم همراه با اتصال عمیق درجه ۳، در صورت تشکیل یک چسبندگی ضخیم همراه با اتصالات سطحی درجه ۴ و در نهایت در صورت تشکیل رگ های عروقی ضخیم داخل چسبندگی درجه ۵ را به خود اختصاص می دهند. علاوه بر این، شدت چسبندگی میکروسکوپی نیز در بررسی بافت شناسی توسط پاتولوژیست محترم به ۴ درجه تقسیم شد. درجه ۱ همان مرحله اول التهاب است که شامل تجمع فیبرین ها و ترشح نوتروفیل ها است. درجه ۲ مرحله ی تکثیر است که شامل ادم، تشکیل گرانولاسیون، تکثیر و مهاجرت سلول های بافت همبند می باشد. درجه ۳ مرحله ی ایجاد اسکار است که شامل ته نشین شدن کلاژن و ماتریکس خارج سلولی است و در نهایت درجه ی ۴ مرحله ایجاد فیروز است. این مرحله به رسوب خیلی زیاد کلاژن و ماتریکس خارج سلولی اطلاق می شود. در واقع این مرحله همان درجه ۳ ولی تشدید یافته است.

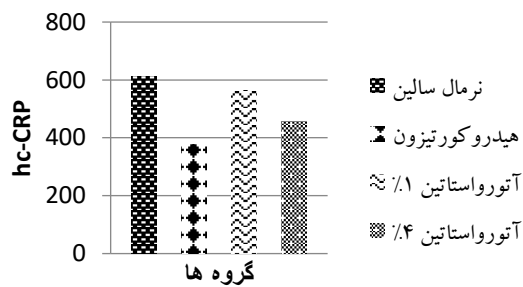
1. Proctocolectomy

2. HMG-CoA reductase

3. adhesion scoring scheme

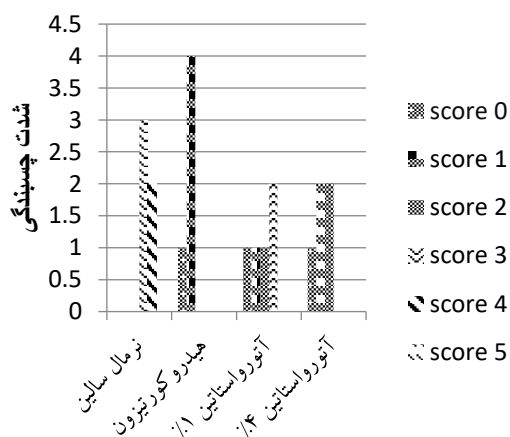
1. appendectomy

2. Open cystectomy



نمودار ۱. مقایسه سطح CRP سرم (ng/mL) در گروه‌ها

شدت چسبندگی ماکروسکوپی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه آماری قرار گرفت. شدت چسبندگی در گروه‌های دریافت کننده هیدروکورتیزون و آتورواستاتین ۴٪ کمتر از گروه کنترل می‌باشد ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقایسه اثر داروهای مختلف در شدت چسبندگی ماکروسکوپی گروه‌ها

شدت چسبندگی میکروسکوپی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه آماری قرار گرفت. شدت چسبندگی در گروه‌های دریافت کننده هیدروکورتیزون و آتورواستاتین ۴٪ به شکل معنی داری کمتر از گروه کنترل می‌باشد ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۳).

داده‌ها وارد نرم افزار SPSS شدند و با استفاده از جداول و نمودارهای مناسب توصیف و برای داده های کمی از نتایج آزمون آنالیز واریانس یکراهه<sup>۱</sup> جهت مقایسه اختلاف سطح پروتئین فعال C با حساسیت بالا<sup>۲</sup> استفاده شد. همچنین جهت مقایسه فراوانی شدت های چسبندگی از تست آماری کروسکال-والیس<sup>۳</sup> استفاده شد. سطح معنی داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ می‌باشد.

## نتایج

سطح CRP در گروه نرمال سالین از سایر گروه‌ها بیشتر می‌باشد. استفاده از تحلیل آماری و آزمون های تعقیبی نشان داد که سطح CRP در گروه هیدروکورتیزون ۱٪ و آتورواستاتین ۴٪ به صورت معنی داری نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) کمتر می‌باشد ( $p < 0.05$ ). با اینحال میانگین سطوح CRP در گروه آتورواستاتین ۱٪ تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشته است ( $p > 0.05$ ). همچنین بر اساس نتایج حاصل، تفاوت میان سطح پروتئین فعال C با حساسیت بالا در گروه دریافت کننده هیدروکورتیزون و آتورواستاتین ۴٪ معنی دار نبوده است ( $p > 0.05$ ). با اینحال سطح پروتئین فعال C با حساسیت بالا در گروه هیدروکورتیزون به شکل معنی داری کمتر از گروه دریافت کننده محلول آتورواستاتین ۱٪ بوده است. همچنین، سطح پروتئین فعال C با حساسیت بالا در گروه دریافت کننده آتورواستاتین ۴٪ به شکل قابل توجهی کمتر از گروه آتورواستاتین ۱٪ بوده است ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۱).

<sup>3</sup> . Kruskal Walis

<sup>1</sup> . one way ANOVA

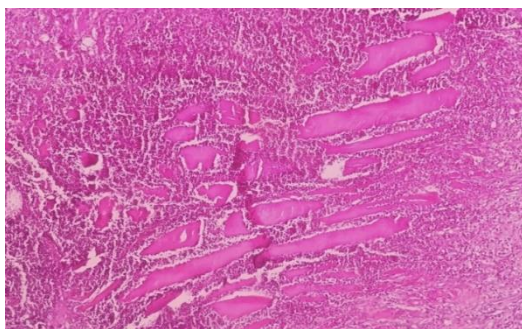
<sup>2</sup> . hs-CRP

در شکل ۱ یک کانون کوچک بافت جوانه ای در بافت چربی استروما ساب مزوتلیال پریتون (یک سوم فوقانی تصویر) و در دو سوم تحتانی تصویر بافت عضلانی جدار شکم مشاهده می شود. در سایر نقاط بافت که در عکس مشاهده نمی شود موردی یافت نشد.

لازم به ذکر است که میزان چسبندگی میکروسکوپی و ماکروسکوپی در این گروه نسبت به گروه دریافت کننده آتورواستاتین ۱٪ نیز به شکل معنی داری کمتر می باشد. با اینحال، مقایسه میزان چسبندگی میان گروه دریافت کننده آتورواستاتین ۴٪ و هیدروکورتیزون نشان می دهد که تنها میزان چسبندگی میکروسکوپی در گروه هیدروکورتیزون به شکل معنی داری کمتر می باشد ( $p < 0.05$ ) و چسبندگی ماکروسکوپی تفاوت معنی داری ندارد ( $p > 0.05$ ).

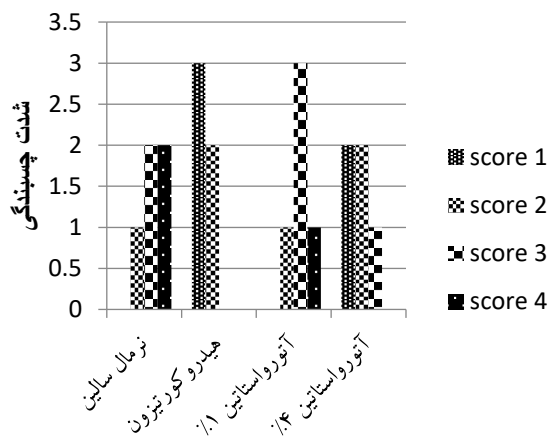
در شکل ۲ نکروز وسیع و تخریب بافتی و التهاب چرکی در نیمه تحتانی تصویر و بافت عضلانی در حال تخریب در نیمه فوقانی تصویر مشاهده می شود.

بررسی هیستولوژیک نمونه های بافتی در گروه آتورواستاتین ۱٪ (شکل ۳) نشان داد که میزان چسبندگی میکروسکوپی ( $p > 0.05$ ) و ماکروسکوپی ( $p > 0.05$ ) در گروه دریافت کننده آتورواستاتین ۱٪ تفاوت معنی داری با گروه کنترل نمی کند.



شکل ۳. برش بافتی تهیه شده از یک موش صحرایی در گروه آتورواستاتین ۱٪

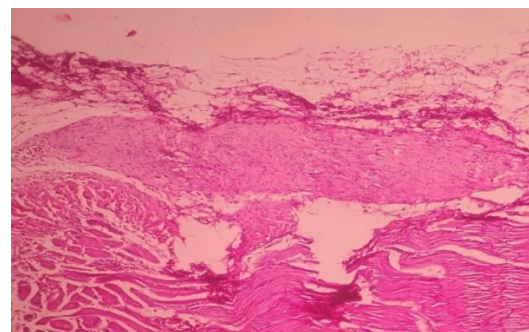
در شکل ۳ اگرودا حاد چرکی در میان الیاف عضلانی مخطط کاملاً نکروتیک مشاهده می شود. بررسی هیستولوژیک نمونه های بافتی در گروه آتورواستاتین ۴٪ (شکل ۴) نشان داد که میزان چسبندگی میکروسکوپی و ماکروسکوپی در گروه



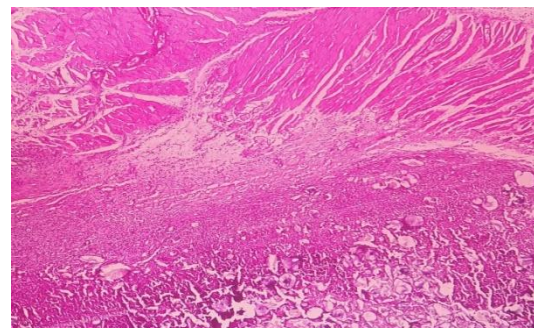
نمودار ۳. مقایسه اثر داروهای مختلف در شدت چسبندگی

میکروسکوپی گروهها

بررسی هیستولوژیک نمونه های بافتی در گروه هیدروکورتیزون (شکل ۱) نشان داد که میزان چسبندگی میکروسکوپی و ماکروسکوپی در گروه دریافت کننده هیدروکورتیزون به شکل معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر می باشد ( $p < 0.05$ ) (شکل ۲).

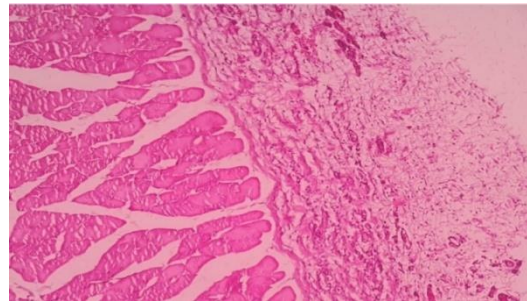


شکل ۱. برش بافتی تهیه شده از یک موش صحرایی در گروه هیدروکورتیزون



شکل ۲. برش بافتی تهیه شده از یک موش صحرایی در گروه نرمال سالین

دریافت کننده آتورواستاتین ۴٪ به شکل معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر می باشد ( $p < 0/05$ ).



شکل ۴. برش بافتی تهیه شده از یک موش صحرایی در گروه آتورواستاتین ۴٪

در شکل ۴ التهاب خفیف در بافت همبندی شل ساب مزوتلیال و در سمن راست بافت عضلانی مخطط جدار با نمای طبیعی مشاهده می شود.

## بحث

طراحی مطالعه حاضر جهت بررسی اثر آتورواستاتین بر روی جلوگیری از وقوع چسبندگی صفاقی انجام شده است تا بتوان از این طریق در جهت کاهش بروز این عارضه شایع پس از اعمال جراحی گام برداشت. در این مطالعه نشان داده شد که میزان چسبندگی میکروسکوپی بدنال استفاده از هیدروکورتیزون و محلول آتورواستاتین ۴٪ بصورت معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش می یابد ( $p < 0/05$ ). علاوه بر این، میزان چسبندگی میکروسکوپی نیز بدنال استفاده از هیدروکورتیزون و آتورواستاتین ۴٪ به شکل معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش می یابد ( $p < 0/05$ ). همچنین آتورواستاتین ۴٪ و هیدروکورتیزون باعث کاهش معنی دار سطح CRP پس از انجام عمل جراحی شکم می شود ( $p < 0/05$ ). با اینحال استفاده از محلول آتورواستاتین ۱٪ نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) تاثیر قابل توجهی در پیشگیری از وقوع چسبندگی و یا کاهش سطح CRP نداشته است.

نتایج مطالعه حاضر هم جهت با یافته های پیشین در این زمینه می باشد. در مطالعات پیشین ثابت شده است که استاتین ها

در جلوگیری از ایجاد چسبندگی های بعد از عمل، زمانی که به صورت داخل صفاقی به عنوان درمان منفرد یا همراه با موانع مکانیکی تجویز می شود، کارآمد هستند (۱۵، ۱۶). مکانیسم عمل آنها به طور کامل شناخته نشده است، اما اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده فیبرینولیز با افزایش سطح فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) و کاهش مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) بعنوان مکانیسم های احتمالی مطرح شده اند. ایجاد چسبندگی در اثر ایجاد تروما به ناحیه جراحی ایجاد می شود و پاسخ التهابی را آغاز می کند. این پاسخ التهابی مسیر خارجی آبشار انعقادی را از طریق افزایش بیان فاکتورهای بافتی توسط ماکروفاژها و سلول های مزوتلیال فعال می کند و منجر به تشکیل یک آگزودا التهابی غنی از فیبرین می شود. اگرچه فیبرینولیز می تواند این باندهای فیبرینی را در شرایط طبیعی از بین ببرد، اما فیبرینولیز تحت شرایط ایسکمیک یا التهابی که با آسیب موضعی به ناحیه آسیب دیده جراحی همراه است، کاهش می یابد. سرکوب پروسه فیبرینولیز نفوذ سلول های التهابی و فیبروبلاست ها به باندهای فیبرینی را تسهیل می کند و باعث می شود این باندها به چسبندگی های متراکم و پایدار تبدیل شوند (۱۷). فرآیند فیبرینولیز، توسط آنزیم پلاسمین انجام می شود که خود از پلاسمینوژن غیرفعال و توسط t-PA و فعال کننده پلاسمینوژن نوع اورو کیناز (u-PA) ساخته می شود. از بین این دو، t-PA نقش اصلی را دارد و در شکم توسط سلول های مزوتلیال سنتز می شود و مسئول ۹۵٪ از تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین است. t-PA توسط PAI-1 و PAI-2 غیرفعال می شود. جراحی داخل شکمی می تواند باعث آسیب موضعی به صفاق و ایجاد شرایط التهابی و ایسکمیک شود. همچنین مشاهده شده است که این فرآیند t-PA را کاهش و PAI-1 و PAI-2 را افزایش می دهد که منجر به فیبرینولیز ناکافی در صفاق و افزایش ترشحات فیبرینی و در نتیجه تشکیل چسبندگی می شود (۱۸، ۱۹). آرونز و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که استاتین ها با ایجاد یک محیط پروفیبرینولیتیک در صفاق (بدون ایجاد

خونریزی صفافی) در کاهش چسبندگی های داخل شکمی موثر هستند. داده های آنها نشان می دهد که استاتین ها با تعدیل محیط فیبرینولیتیک صفافی، به ویژه از طریق مسیر سیگنال دهی  $\text{Rho/Rho}$  کیناز باعث کاهش تشکیل چسبندگی داخل شکمی می شوند. استاتین ها تولید فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) را افزایش و تولید PAI-1 توسط سلول های مزوتلیال انسان را کاهش می دهند. افزایش نسبت t-PA/PAI-1 میزان فیبرینولیز را در مقابل فیبرینوژنز افزایش می دهد و در نتیجه چسبندگی کمتری تشکیل می شود (۲۰، ۱۷).

علاوه بر این مطالعات ثابت کرده اند که در طول مرحله حاد پاسخ التهابی که بدنال تروما ناشی از عمل جراحی ایجاد می شود، سلول های مزوتلیال و ماکروفاژهای صفافی تعداد زیادی سیتو کین های پیش التهابی ( $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-1، IL-6،  $\text{TGF-}\beta 1$ ) تولید می کنند که به صورت جداگانه یا بصورت هم افزایی، باعث کاهش کاهش سنتز t-PA و افزایش آزادسازی PAI-1 می شوند. مطالعات تجربی وجود ارتباط بین افزایش سطح IL-1 و  $\text{TNF-}\alpha$  (بعد از عمل) و ایجاد چسبندگی صفافی را ثابت کرده است. این مطالعات همچنین نشان می دهند که تجویز آنتی بادی های ضد  $\text{TNF-}\alpha$  باعث کاهش ایجاد چسبندگی صفافی می شود. پژوهشی که توسط دیناروند و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام شد نشان داد که استفاده همزمان از لوزارتان و آتورواستاتین بصورت داخل صفافی پس از عمل جراحی شکم به شکل معنی داری باعث کاهش بروز چسبندگی صفافی می شود. بررسی های دقیق آزمایشگاهی در مطالعه فوق نشان داد که تجویز همزمان لوزارتان به همراه آتورواستاتین، تغییرات قابل توجهی در غلظت سرمی و بیان mRNA ایجاد می کند، که از جمله این تغییرات می تواند به افزایش t-PA و کاهش  $\text{TNF-}\alpha$ ،  $\text{TGF-}\beta 1$  و PAI-1، در مقایسه با سایر گروه ها اشاره کرد. بنابراین نقش استاتین ها در کاهش بروز چسبندگی صفافی می تواند از طریق اثرات ترومبولیتیک و یا بصورت غیر مستقیم و از طریق کاهش فاکتورهای التهابی ذکر شده باشد (۲۱، ۲۲).

یک مطالعه که به بررسی اثر یک استاتین دیگر بنام رزواستاتین بر روی بروز چسبندگی و التهاب پس از جراحی شکم در موش ها پرداخت نشان داد که استفاده از رزواستاتین نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) به صورت معنی داری باعث کاهش بروز چسبندگی و التهاب حاد در موش های مورد مطالعه می شود (۲۳). در مطالعه ما نیز استفاده از آتورواستاتین به شکل معنی داری باعث کاهش سطح CRP سرم شد که می تواند نشان دهنده اثر تعدیل کننده استاتین ها بر روی التهاب حاد ایجاد شده پس از عمل های جراحی شکم باشد. نکته جالب توجه این است که استاتین ها در صورت تجویز موضعی، اثر جلوگیری از چسبندگی خود را نشان می دهند، اما زمانی که به صورت خوراکی تجویز می شوند این اثر قابل توجه نمی باشد. این موضوع را می توان با این مکانیسم توضیح داد که استاتین ها حداقل تا حدی توسط کبد متابولیزه می شوند، بنابراین با غلظت بسیار کم به حفره صفافی می رسند، در نتیجه اثرات کافی نخواهند داشت (۲۰). بنابراین در مطالعه حاضر نیز آتورواستاتین بصورت داخل صفافی استفاده شده است. همچنین مطالعه ای که توسط میلیتاس و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شد نشان داد تجویز داخل صفافی آتورواستاتین قبل از اتمام جراحی به صورت معنی داری باعث کاهش بروز چسبندگی داخل صفافی در موش های مورد مطالعه می شود. در مطالعه فوق استفاده از آتورواستاتین اثری مشابه هیالورونات/ کربوکسی متیل سلولز (بعنوان یکی از متود های استاندارد که جهت جلوگیری از وقوع چسبندگی صفافی استفاده می شود) داشته است، با اینحال استفاده از هیالورونات/ کربوکسی متیل سلولز به همراه آتورواستاتین باعث کاهش بیشتر بروز چسبندگی داخل صفافی پس از عمل جراحی نشده است (۲۴).

### نتیجه گیری

در این مطالعه نشان داده شد که استفاده از محلول آتورواستاتین ۴٪ به شکل معنی داری باعث کاهش میزان چسبندگی میکروسکوپی و ماکروسکوپی در صفاق



## تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل از پایانامه رامین حسینی یزدی دانشجوی  
برای دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته جراحی  
می باشد.

می شود. علاوه بر این، سطح CRP سرم در موش های  
دریافت کننده CRP به شکل معنی داری کمتر از گروه  
کنترل بوده است. با این حال، انجام مطالعات انسانی وسیع  
جهت تأیید یافته های مطالعه حاضر ضروری می باشد.

## References

- Noorian SE, Goharian V, Sehat S. Meglumine in Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction. Iranian Journal of Surgery, 2005;13(3-4), 38-43. [Link](#)
- Nagelschmidt M, Minor T, Saad S. Polyethylene glycol 4000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. The American journal of surgery. 1998;176(1):76-80.
- DiZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. European Journal of Surgery-Acta Chirurgica-Supplements Only. 1997(577):10-16.
- Van Der Krabben A, Dijkstra F, Nieuwenhuijzen M, Reijnen M, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. Journal of British Surgery. 2000;87(4):467-71.
- Wilson M, Hawkswell J, McCloy R. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. Journal of British Surgery. 1998;85(9):1294-8.
- Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. Surg Annu. 1992;24(1):27-45.
- Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. British journal of Surgery. 1982;69(5):241-3.
- Zbar R, Crede W, McKhann C, Jekel J. The postoperative incidence of small bowel obstruction following standard, open appendectomy and cholecystectomy: a six-year retrospective cohort study at Yale-New Haven Hospital. Connecticut medicine. 1993;57(3):123-7.
- Beck DE, Opelka FG, Bailey HR, Rauh SM, Pashos CL. Incidence of small-bowel obstruction and adhesiolysis after open colorectal and general surgery. Diseases of the colon & rectum. 1999;42(2):241-8.
- MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM, O'Connor BI, Mukraj D, Kennedy ED, et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. Annals of surgery. 2002;235(2):200.
- Wu W, Cheng R, das Neves J, Tang J, Xiao J, Ni Q, et al. Advances in biomaterials for preventing tissue adhesion. Journal of Controlled Release. 2017;261:318-36.
- Shi B, Ding J, Wei J, Fu C, Zhuang X, Chen X. Drug-incorporated electrospun fibers efficiently prevent postoperative adhesion. Current Pharmaceutical Design. 2015;21(15):1960-6.
- Dinarvand P, Farhadian S, Seyedjafari E, Shafiee A, Jalali A, Sanaei-Rad P, et al. Novel approach to reduce postsurgical adhesions to a minimum: administration of losartan plus atorvastatin intraperitoneally. Journal of surgical research. 2013;181(1):91-8.
- Bruni F, Pasqui A, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Cercigani M, et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. International journal of cardiology. 2004;95(2-3):269-74.
- Kucuk HF, Kaptanoglu L, Kurt N, Uzun H, Eser M, Bingul S, et al. The role of simvastatin on postoperative peritoneal adhesion formation in an animal model. European Surgical Research. 2007;39(2):98-102.
- Arslan E, Talih T, Oz B, Halaclar B, Caglayan K, Sipahi M. Comparison of lovastatin and hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose on experimental created peritoneal adhesion model in rats. International Journal of Surgery. 2014;12(2):120-4.
- van der Wal JB, Jeekel J. The use of statins in postoperative adhesion prevention. Annals of surgery. 2007;245(2):185.
- Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond M, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. British journal of surgery. 1995;82(3):414-7.
- Falk K, Björquist P, Strömquist M, Holmdahl L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1. British journal of surgery. 2001;88(2):286-9.
- Aarons CB, Cohen PA, Gower A, Reed KL, Leeman SE, Stucchi AF, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. Annals of surgery. 2007;245(2):176.
- Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, Silva YJ. Serum levels of interleukin 1 and tumor Necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major Abdominal surgery/Discussion. The American Surgeon. 1998;64(8):734.
- Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : a marker for peritoneal adhesion formation. Journal of Surgical Research. 1995;58(5):516-8.



۲۳. Park J, Kang H, Choi YS, Suh SW, Hong SA, Choi GJ, et al. Prevention of Intra-Abdominal Adhesions Using the Combination of Mediclore® and a Statin. *European Surgical Research*. 2022;63(3):123-31.
۲۴. Lalountas MA, Ballas KD, Skouras C, Asteriou C, Kontoulis T, Pissas D, et al. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *The American Journal of Surgery*. 2010;200(1):118-23.

# Original Article

## Effect of atorvastatin on potential adhesion after induction peritonitis in Rat

Received: 10/11/2024 - Accepted: 23/02/2025

Vahid Jomehzadeh<sup>1\*</sup>  
Etezadpour Mohammad<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**Corresponding author:** Vahid Jomehzadeh, Assistant Professor, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Email: jomehzadehv@mums.ac.ir

### Abstract

**Introduction:** Adhesion and the formation of fibrotic bands are among the most important complications following abdominal and pelvic surgeries. Major studies in the field of adhesion prevention have been conducted using antioxidants and anti-inflammatory agents. Given the anti-inflammatory effects of statins and the role of inflammation in the formation of peritoneal adhesions, the aim of this study was to investigate the effects of atorvastatin on the prevention of post-operative peritoneal adhesions in rats.

**Methods:** This study was conducted on 20 male rats. Under general anesthesia, a 2-3 cm midline abdominal incision was made. The cecum abrasion model was used to induce adhesions. Rats were randomly divided into four groups each consisting of 5 rats. They received 5 ml of 1% hydrocortisone acetate, 1% atorvastatin solution, 4% atorvastatin solution, and normal saline, respectively. All animals were sacrificed on the fifth postoperative day. Microscopic adhesions were scored on a scale of 1 to 4, and macroscopic adhesions were scored from 0 to 5. Blood samples were also taken for CRP analysis on the first and fifth days. Finally, the obtained data were analyzed using SPSS version 16.

**Results:** The results of our study showed that the level of microscopic adhesion was significantly reduced following the use of hydrocortisone acetate and 4% atorvastatin solution compared to the control group ( $p < 0.05$ ). In addition, the level of macroscopic adhesion was also significantly reduced following the use of hydrocortisone acetate and 4% atorvastatin compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Furthermore, 4% atorvastatin and hydrocortisone acetate significantly reduced CRP levels after abdominal surgery ( $p < 0.05$ ). However, the use of 1% atorvastatin solution did not have a significant effect on preventing adhesion or reducing CRP levels compared to the control group (normal saline).

**Conclusion:** The findings of this study indicate that the use of atorvastatin leads to a significant reduction in the formation of adhesion bands compared to the control group. However, further and more extensive research is needed to elucidate the underlying mechanisms of these effects.

**Keywords:** Atorvastatin, peritoneal adhesions, abdominal surgery.

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest