



# Karın içi adezyon önleyici %4'lük ikodekstrin solüsyonunun gastrointestinal sistem anastomozları üzerine etkisi

## Effects of abdominal adhesion-preventing 4% icodextrin solution on healing of bowel anastomoses

Okay KOÇ,<sup>1</sup> Ahmet DAĞ,<sup>2</sup> Ahmet Koray ÖCAL,<sup>2</sup> Mustafa Musa DİRLİK,<sup>2</sup> Ülkü ÇÖMELEKOĞLU,<sup>3</sup> Lülüfer Tamer GÜMÜŞ,<sup>4</sup> Ebru SERİNSÖZ,<sup>5</sup> Emine Arzu KANIK,<sup>6</sup> Hamdi AKÇA<sup>2</sup>

### AMAÇ

%4'lük ikodekstrin solüsyonunun adezyonu önlemedeki etkinliğini ve anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini, biyokimyasal parametrelerle birlikte ortaya koymak.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Toplam 40 sıçan 10'ar sıçandan oluşan dört gruba ayrıldı. Grup A (abrazyon+ikodekstrin), Grup B (abrazyon), Grup C (anastomoz+ikodekstrin), Grup D (anastomoz). Gruplarda adezyon skoru, anastomoz patlama basıncı, histopatolojik inceleme, doku hidrokspirolin düzeyi, miyeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit (NO) ve malondialdehit (MDA) değerlerine bakıldı.

### BULGULAR

Adezyon skoru A grubunda B grubuna oranla, C grubunda D grubuna oranla daha düşük bulundu ( $p=0,003577$ ,  $p=0,001612$ ). Grup C ve Grup D arasında anastomoz iyileşmesi arasında fark yoktu ( $p=0,816$ ). Hidrokspirolin düzeyi A grubunda B grubuna oranla, C grubunda D grubuna oranla daha yüksekti ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ). NO ve MDA düzeyleri bakımından Grup A ve Grup B arasında fark yoktu, Grup C'de ise D grubuna oranla daha düşüktü ( $p=0,434$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,116$ ,  $p=0,018$ ). MPO değerleri Grup A'da B grubuna oranla, Grup C'de, Grup D'ye oranla daha düşük saptandı ( $p=0,0001$ ).

### SONUÇ

%4'lik ikodekstrin solüsyonunun anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilemeden adezyon oluşumunu belirgin olarak azalttığı biyokimyasal parametreler, histopatolojik inceleme ve adezyon skorlaması ile ortaya kondu.

**Anahtar Sözcükler:** Adezyon; ameliyat sonrası komplikasyonlar; ikodekstrin.

### BACKGROUND

We aimed to introduce the efficiency of 4% icodextrin solution on preventing adhesions and its effect on anastomotic healing, together with biochemical parameters.

### METHODS

In total, 40 rats were divided into four groups of 10 rats each as Group A (abrasion+icodextrin), Group B (abrasion), Group C (anastomosis+icodextrin), and Group D (anastomosis). Adhesion grade, anastomotic bursting pressure, histopathological analysis, tissue hydroxyproline level, and serum myeloperoxidase (MPO), nitric oxide (NO), and malondialdehyde (MDA) values were examined.

### RESULTS

Adhesion score was significantly lower in Group A than in Group B and significantly lower in Group C than in Group D ( $p=0.003577$ ,  $p=0.001612$ ). No difference in anastomoses healing was determined between Group C and Group D ( $p=0.816$ ). Hydroxyproline level was significantly higher in Group A than in Group B and significantly higher in Group C than in Group D ( $p=0.001$ ,  $p=0.0001$ ). There were no differences in NO and MDA levels between Group A and Group B, but values were significantly lower in Group C than in Group D ( $p=0.434$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.116$ ,  $p=0.018$ ). MPO level was significantly lower in Group A than in Group B and significantly lower in Group C than in Group D ( $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ).

### CONCLUSION

Based on our results, 4% icodextrin solution evidently decreased the formation of adhesion without negatively affecting the anastomotic healing. We also reported herein the biochemical and histopathological results and adhesion scores.

**Key Words:** Adhesions; postoperative complications; icodextrin.

<sup>1</sup>Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterolojik Cerrahi Kliniği, Diyarbakır; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Biyofizik Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Patoloji Anabilim Dalı, <sup>6</sup>Biyostatistik Anabilim Dalı, Mersin.

<sup>1</sup>Department of Gastroenterologic Surgery, Diyarbakır Training and Research Hospital, Diyarbakır; Departments of <sup>2</sup>General Surgery, <sup>3</sup>Biophysics, <sup>4</sup>Medical Biochemistry, <sup>5</sup>Pathology, <sup>6</sup>Biostatistics, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey.

Günümüzde adezyon oluşumunun en önemli nedeni geçirilmiş karın cerrahisidir.<sup>[1]</sup> Değişik nedenlerle karın cerrahisi geçirmiş olan hastaların %12 ile %17'sinde ameliyat sonrası erken ya da geç dönemde serozal adezyonlara bağlı subileus tablosu geliştiği bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Adezyon önleyici ajan olarak kullanılan %4'lük ikodekstrin solüsyonunun adezyonu önlemede etkin olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi aksi yönde görüş bildiren çalışmalar da vardır.<sup>[2-6]</sup> Gastrointestinal sistem anastomozları üzerine etkisi konusunda ise literatürde üç adet deneysel çalışmaya ulaşılmıştır.<sup>[7-9]</sup> Çalışmaların ikisinde anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediği belirtilirken bir tanesinde aksi yönde görüş bildirilmiştir. Bu üç çalışmada anastomoz iyileşmesi anastomoz patlama basıncı ölçümü, histopatolojik inceleme ve hidrokspirolin düzeyi ölçümünü yöntemlerinden biri veya birkaçı ile değerlendirilmiş, ancak, miyeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit (NO) ve malondialdehit (MDA) gibi enflamasyon şiddetini ve doku hasarını gösteren biyokimyasal parametreler kullanılmamıştır. Adezyon periton hasarına vücudun verdiği enflamatuvar yanıt sonrasında gelişmektedir.<sup>[10]</sup> Enflamatuvar yanıtın şiddeti artıka yapışıklık artacaktır. Adezyonu önlediği düşünülen ajan gerçekten etkin ise daha az şiddette bir enflamatuvar yanıt ve sonrasında daha az doku hasarı beklenir.

Bu düşünceden hareketle bu çalışmada, adezyon skorlaması, anastomoz patlama basıncı, histopatolojik inceleme ve hidrokspirolin ölçümüne ek olarak oluşan enflamatuvar yanıtın şiddetini değerlendirmek, NO ve MPO, doku hasarını değerlendirmek amacıyla MDA değerlerine bakıldı. Böylece ikodekstrinin adezyonu önlemedeki etkinliğini, anastomoz iyileşmesi ve doku hasarına etkisini biyokimyasal parametrelerle destekleyerek değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na etik yönden uygun bulunarak "Guidelines in the use and care of laboratory animals" kuralları çerçevesinde yapılmıştır.<sup>[11]</sup>

### Deney hayvanları

Ağırlıkları 160-250 gr arasında değişen 40 adet erkek, Wistar albino tipi sıçan çalışma kapsamına alındı.

Deney Hayvanları Mersin Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı'nda 24 °C oda ısısında ve 12/12 saatlik gece gündüz siklusunda tutuldu. Kısıtlama yapılmadan standart sıçan yemi ve su ile beslendi.

### Deneysel çalışma

On'ar sıçandan oluşan dört grup oluşturuldu. Bütün deney gruplarında sıçanlara kas içine ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı Warner Lambert İlaç AS, İstanbul, Turkey, 50-100 mg/kg) ve ksilazin 10 mg/kg indüksiyonun ardından orta hattan laparotomi yapıldı. A ve B gruplarında laparotomi sonrası çekumda abrazyon oluşturuldu. A grubunda abrazyon sonrası karın boşluğunu dolduracak kadar (5-10 cc) %4'lük ikodekstrin solüsyonu konulup karın 2/0 ipek dikişle kapatıldı. B grubunda çekum abrazyonu sonrasında herhangi bir ek işlem yapılmadan karın aynı şekilde kapatıldı. C ve D gruplarında ise laparotomi sonrası sol kolon distaline kesi yapıldı. Daha sonra 6/0 poliglaktin dikişle tek kat anastomoz oluşturuldu. C grubunda anastomoz sonrası karın içine karın boşluğunu dolduracak kadar (5-10 cc) %4'lük ikodekstrin solüsyonu konulup karın 2/0 ipek dikişlerle kapatıldı. D grubunda ise anastomoz sonrası solüsyon kullanılmadan karın 2/0 ipek dikişle kapatıldı. Sıçanlara yedinci günde relaparotomi yapıldı. Karın içi adezyonlar Leach ve arkadaşlarının derecelendirme sistemi ile derecelendirildi (Tablo 1). A ve B gruplarında çekum duvarından hidrokspirolin ölçümü için doku örneği alındı. C ve D gruplarında anastomoz bölgesini içeren 6 cm'lik kolon segmenti rezeke edildi. Toraks açılarak intrakardiyak kan örneği alınmasının ardından sıçanlar sakrifiye edildi. Kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Serum örnekleri ölçüm yapılmıca kadar -20 °C'de saklandı.

### Patlama basıncı ölçüm tekniği

Yedinci günde yapılan re-laparotomi'de anastomozun proksimal ve distalinden 3'er cm olmak üzere sol kolondan 6 cm'lik segment çıkartıldı. Çıkartılan segmentin her iki ucundan 8 gauge silikon kateterler lümenine konulup 2/0 ipek ile sıkıca bağlandı. Bir uçtaki kateter şırınga pompasına, diğer uçtaki kateter basınç transducer'ine takıldı. Patlama basıncı ölçümü için şırınga pompasıyla (62-HF-0267-00, Abbott, Chicago, USA) 2 ml/dk'dan %0,9 sodyum klorür infüzyonu

**Tablo 1.** Leach ve arkadaşlarının adezyon skorlama sistemi

Skor	Tip	Direnç	Yaygınlık (%)
1	Adezyon yok	–	–
2	İnce adezyon	Kolay ayrılan adezyon	1-25
3	Sert adezyon	Traksiyon gerektiren adezyon	26-50
4	Keskin diseksiyon gerektiren adezyon	Sert diseksiyon gerektiren adezyon	51-75
5	Daha ileri derecede adezyon	Daha ileri derecede adezyon	76-100

**Tablo 2.** Deney sonuçları (ortalama değerler)

Grup	A Ort.±SS	B Ort.±SS	p	C Ort.±SS	D Ort.±SS	p
Yara inf. (%)	0 (10)	0 (10)	–	0 (10)	0 (10)	–
Anast. kaçağı (%)	0 (10)	0 (10)	–	1 (10)	2 (10)	0,531
Adezyon skoru	2	6,25	0,0035	4	9	0,0016
Patlama basıncı	–	–	–	162,5850±19624	154,9280±45096	0,816
Hidroksiprolin düzeyi	3,479300±,893908	2,03190±0,73879	0,001	3,98920±,775382	2,04740±,715435	0,0001
NO düzeyi	55,014±13,19944	68,1740±21,048	0,434	55,23±20,918	91,350±20,917	0,001
MDA değerleri	6,6542±4,2231	11,1460±3,1962	0,116	7,1949±5,5176	13,2627±4,1929	0,018
MPO değerleri	0,1742±0,0436	0,3646±0,10981	0,0001	0,2077±0,06191	0,3752±0,07024	0,0001

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; NO: Nitrik oksit; MDA: Malondialdehit; MPO: Miyeloperoksidaz.

yapıldı. Basınç disposable basınç transducer'ı ile monitörize edilip Hewlett-Packard recorder (Biopac MP-100 Acquisition System, Version 3.5.7 Santa Barbara, USA) ile kaydedildi. Kaçağın oluştuğunu gösteren pik basınç patlama basıncı olarak değerlendirildi.

### Hidroksiprolin analizi

Çekum duvarından ve anastomoz bölgesinden alınan doku örnekleri analiz yapılincaya kadar -200 °C'de saklandı. Analiz yapılmadan önce oda sıcaklığına çıkarıldı. 200 °C'de bir gece bırakılarak kurumaları sağlandı ve kuru ağırlıkları tartıldı. Daha sonra doku örnekleri 1 ml fosfat tamponu (PBS, pH 7,4) içerisinde homojenize edildi. Süpernatanda hidroksiprolin konsantrasyonu ölçüldü. Örneklerin absorbansları Varian Carry 50 Spektrofotometresinde ölçülerek miligram doku ağırlığı başına mikrogram hidroksiprolin miktarı olarak hesaplandı.<sup>[12]</sup>

### Nitrik oksit ölçümü

Serum nitrik oksit düzeyi için okside son ürünleri olan nitrit/nitrat düzeyleri Griess reaksiyonu temel alınarak ölçüldü.<sup>[13]</sup> Eşit miktarda serum ve izo-ozmotik potasyum fosfat tamponu oda sıcaklığında 45 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant toplandı ve nitrat içeriği nitrat redüktazla enzimatik olarak nitrite indirildi: Nitrat + NADPH + H<sup>+</sup> → nitrit + NADP<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O

N-1-(naftil) etilen diyamin dihidroklorit, sülfanilamit ve inkübasyon solüsyonu 1:1:2 (v/v) oranında karıştırıldı ve kırmızı-mor renkli diyazo boyası oluştu: Nitrit + sülfanilamit + N-(1-naftil)-etilen diyamin diyazo boya.

Bu karışım oda sıcaklığında beş dakika inkübe edildi ve Varian Carry 50 spektrofotometresinde 550 nm'de absorbansları ölçüldü. Nitrit ölçümü için sodyum nitrit (100 mM) ve nitrat ölçümü için potasyum nitrat (80 mM) standart olarak kullanıldı (Nitric Oxide Colorimetric Assay, Cat. No. 1756281 Roche, Mannheim, Germany).

### Malondialdehit ölçümü

Malondialdehit (MDA) düzeyleri lipid peroksidasyonu göstergesi olarak spektrofotometrik olarak tiyobarbitürik asit reaksiyonu ile ölçüldü. Yöntemin prensibi MDA'nın barbitürik asitle etkileşerek pembe renk vermesine dayanmaktadır. Oluşan rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak 532 nm'de absorbans olarak ölçüldü. Renkli reaktif 1, 1, 3, 3-tetraetoksipropan primer standart olarak kullanıldı. Yağın yöntemi temel alınarak MDA düzeyleri ölçümü ve hesaplaması yapıldı.<sup>[14]</sup>

### Miyeloperoksidaz ölçümü

Nötrofil infiltrasyon göstergesi olan MPO O-dianozidine reaksiyonu ile ölçüldü. Yöntemin prensibi indirgenmiş O-dianozidin'in spektrofotometrik olarak 410 nm'de ölçülmesine dayanmaktadır.<sup>[15]</sup>

### Histopatolojik değerlendirme

Anastomoz hattını içeren uzunlamasına kalın bağırsak kesitleri bekletilmeden %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Patoloji AD laboratuvarına götürülen formaldehit içindeki kesitler burada solüsyon içinde 24 saat tespit edildi. Tespit aşamasından sonra üzerine numara yazılmış olan kasetlere yerleştirildi. Değişen derecelerdeki alkol ve ksilollerden geçirilen dokular 56 °C'ye kadar ısıtılmış parafinde bekletildi. Parafine gömülmüş dokulardan hazırlanan bloklardan mikrotom yardımıyla 5 µ kalınlığında kesitler elde edilerek lamaların üzerine alındı. Hazırlanan lamalar deparafinize edilip hematoksilin-eozin boyası ile boyanarak preparatlar hazırlandı. Preparatlar Oly-

**Tablo 3.** Ehrlich/Hunt skalasına göre anastomoz grupları

Grup	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
C	0/10	1/10	6/10	3/10
D	0/10	0/10	6/10	4/10
Toplam	0/20	1/20	12/20	7/20

mpus Bx50 ışık mikroskopunda patoloj tarafından değerlendirildi. Bağırsak anastomozu iyileşmesini evrelemek için Ehrlich/Hunt'un yara iyileşmesi evreleme sistemi kullanıldı.<sup>[16]</sup> Bu evreleme sistemine göre anastomoz çevresinde enflamatuvar hücre infiltrasyonu, damar proliferasyonu, fibroblastik proliferasyon ve kollajen birikimi değerlendirildi. 0- Hiç bir parametrenin görülmediği olgular 1- Seyrek enflamatuvar hücre infiltrasyonu içeren olgular, 2- Dağınık enflamatuvar hücre infiltrasyonu, minimal damarlanma artışı ve fibroblastik proliferasyon içeren olgular, 3- Belirgin derecede enflamatuvar hücre infiltrasyonu yoğun damarlanma artışı ve fibroblastik proliferasyon içeren olgular, 4- Enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonunda azalmayla birlikte yoğun fibroblastik proliferasyon ve kollajen birikimi içeren olgular.

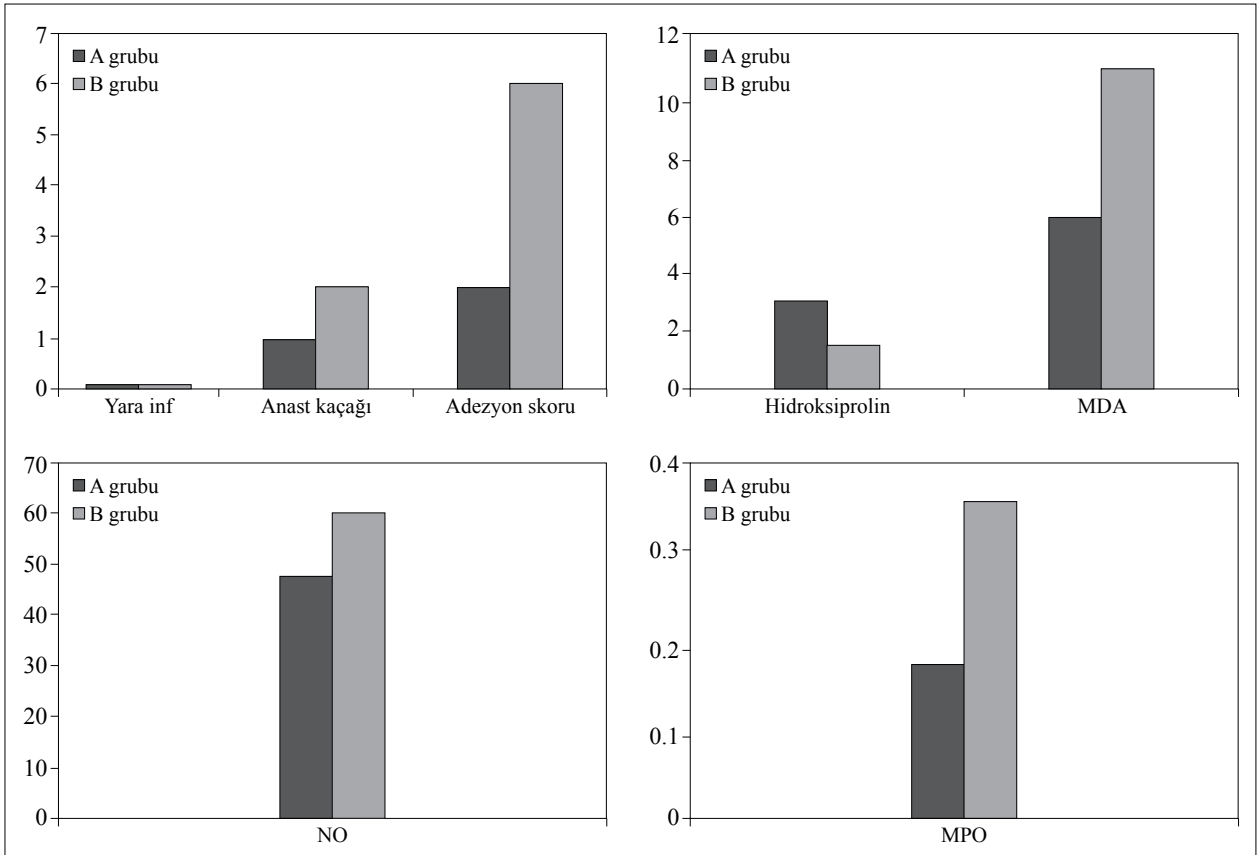
### İstatistiksel değerlendirme

Nitrik oksit, MDA, MPO Hidroksiprolin düzeyi ve patlama basınçları normal dağılım gösterdiğinden tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme ve adezyon skorları normal dağılım göstermediği için Kruskal- Wallis test istatistiği ile değerlendirildi. Sıçanlarda oluşan nonparametrik değişkenler (yara enfeksiyonu ve anastomoz kaçağı) Mann-withney U-testi ile değerlendirildi. Nor-

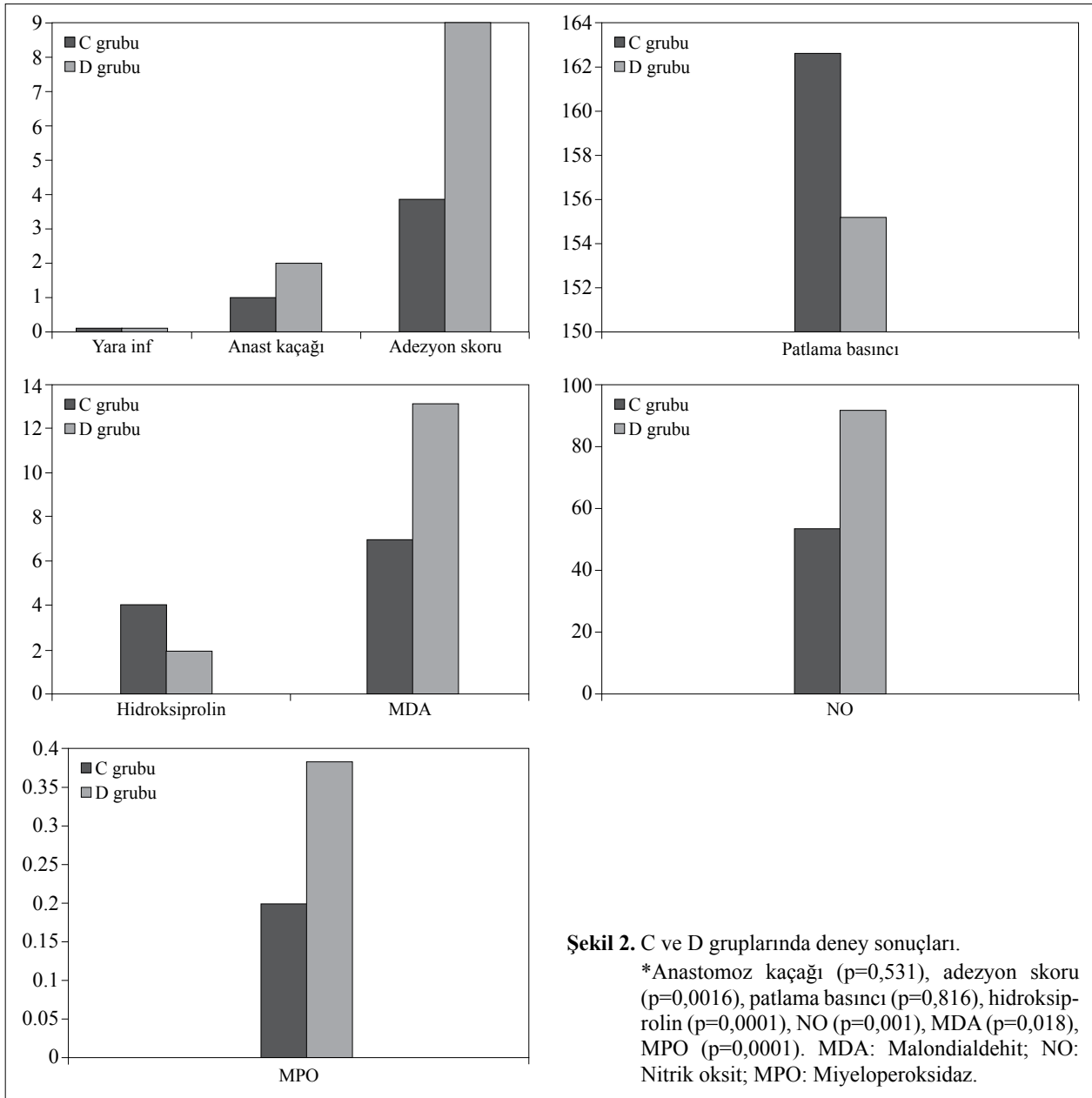
mal dağılımlar için SPSS (ver. 11,5), patoloji değişkeni için ise STATISTICA istatistik paket programı kullanıldı.

### BULGULAR

Deneyel çalışmamızda anestezi indüksiyonu esnasında ölen iki sıçan yerine yenileri çalışmaya alındı. Gruplarda yara enfeksiyonu sıklığı, anastomoz kaçağı sıklığı, adezyon skoru ve biyokimyasal ölçüm sonuçları Tablo 2, Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Grupların hiçbirinde yara yeri enfeksiyonu görülmedi. C grubunda bir, D grubunda iki sıçanda anastomoz kaçağı gözlemlendi. Gruplar arasındaki anastomoz kaçağı farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,531$ ). Adezyon skoru A grubunda B grubuna oranla, C grubunda ise D grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ( $p=0,003577$ ,  $p=0,001612$ ). Anastomoz yapılan iki grup (C ve D) arasında anastomoz patlama basınçları açısından fark anlamlı değildi ( $p=0,816$ ). Hidroksiprolin düzeyi A grubunda B grubuna oranla, C grubunda ise D grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ). NO düzeyleri açısından A ve B grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, C grubunda D grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p=0,434$ ,



Şekil 1. A ve B gruplarında deney sonuçları. \*Adezyon skoru ( $p=0,0035$ ), hidroksiprolin ( $p=0,001$ ), NO ( $p=0,434$ ), MDA (0,116), MPO ( $p=0,0001$ ). MDA: Malondialdehit; NO: Nitrik oksit; MPO: Miyeloperoksidaz.



Şekil 2. C ve D gruplarında deney sonuçları.

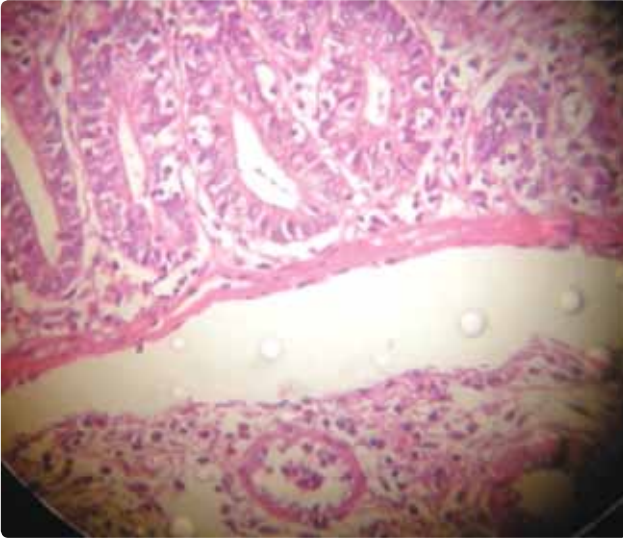
\*Anastomoz kaçığı (p=0,531), adezyon skoru (p=0,0016), patlama basıncı (p=0,816), hidroksiprolin (p=0,0001), NO (p=0,001), MDA (p=0,018), MPO (p=0,0001). MDA: Malondialdehit; NO: Nitrik oksit; MPO: Miyeloperoksidaz.

p=0,001). MDA düzeyleri açısından A ve B grupları arasındaki fark anlamlı değilken, C grubunda D grubuna oranla anlamlı oranda düşük saptandı (p=0,116, p=0,018). MPO değerleri A grubunda B grubuna oranla, C grubunda ise D grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,0001, p=0,0001).

Histopatolojik inceleme de Ehrlich/Hunt skalasına göre anastomoz iyileşmesi derecelendirildiğinde bir sıçan evre 2, 12 sıçan evre 3 ve yedi sıçan evre 4 olarak değerlendirildi (Tablo 3, Şekil 3, Şekil 4). Bu derecelendirme sistemine göre C ve D grupları arasında iyileşme evreleri açısından, Kendall'ın tau metodu kullanılarak yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,462).

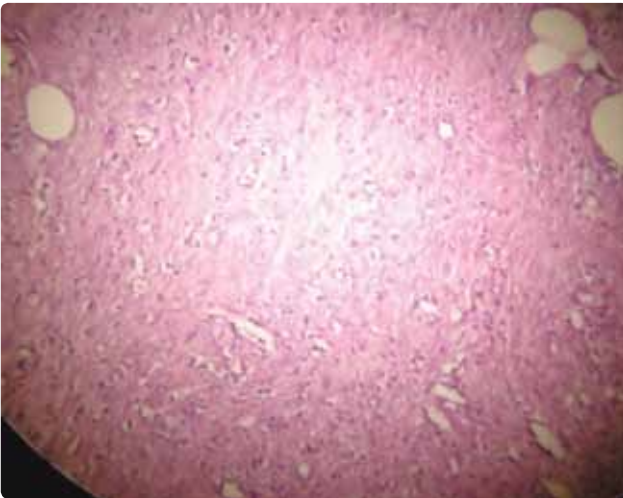
## TARTIŞMA

Ameliyat sonrası adezyonları önlemek amacıyla farklı mekanizmalar üzerinden etki eden birçok ajan denenmiştir.<sup>[17]</sup> Bu etki mekanizmalarından biri periton yüzeyleri arasında mekanik bariyer oluşturmaktır. Periton hasarı peritonun bütünlüğünü bozan bir travma sonrası gelişir ve adezyonlar travma sonrasındaki beş-yedi gün içinde oluşurlar.<sup>[18]</sup> Kullanılan ajan bu süre boyunca karın içinde varlığını sürdürebilirse periton yüzeylerini birbirinden ayırır. İkodekstrin büyük moleküllü bir ajandır. Periton lenfatiklerinden yavaş emilir. Böylece periton kavitesi içinde uzun süre kalarak hasarlı peritoneal yüzeylerin birbiri ile temasını önler ve adezyonunu engeller.<sup>[19]</sup> Karın içi adezyonların derecelendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmakta-



Şekil 3. Ehrlich/Hunt skalasına göre Evre 3 (H-E, Bx50).

Renkli şekil derginin online sayısında görülebilir (www.tjtes.org).



Şekil 4. Ehrlich/Hunt skalasına göre Evre 4 (H-E, Bx50).

Renkli şekil derginin online sayısında görülebilir (www.tjtes.org).

dır. Bunlar arasında Links ve arkadaşlarının kullandığı travmatize olmuş alana olan yapışıklık yüzdesine göre yapılan ya da Leach ve arkadaşlarının kullandığı üç ayrı parametreden oluşan sistem sıkça kullanılan yöntemlerdir.<sup>[20]</sup> Biz çalışmamızda Leach ve arkadaşlarının sistemini kullandık. Bu sistemde adezyonlar tip, yaygınlık, kolay ya da zor ayrılmalarına göre üç ayrı kategoride değerlendirilerek puanlanmaktadır. Literatürde ikodekstrinin adezyon önlemedeki etkinliğini değerlendiren deneysel çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Adezyonu azalttığını belirten çalışmalar olduğu gibi başarısız olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur.<sup>[2-6]</sup> Müller ve arkadaşlarının<sup>[21]</sup> yaptığı çalışmada ise peritonitli olgularda yapışıklığı azaltmadığı gibi daha sık apse gelişimine neden olduğunu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise sonuçlar değerlendirildiğinde ikodekstrinin yapışıklık oluşumunu belirgin olarak

azalttığı saptandı.

Literatürde, anastomoz iyileşmesi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda anastomoz iyileşmesi anastomoz patlama basıncı, hidrokspirolin düzeyi ve histopatolojik inceleme ile değerlendirilmiştir.<sup>[22-26]</sup> Genel olarak bu parametrelerin anastomoz iyileşmesini objektif olarak değerlendirdiği yönünde literatürde geniş bir görüş birliği vardır. Bu nedenle çalışmamızda anastomoz iyileşmesini bu parametrelerle değerlendirdik.

Anastomoz patlama basıncı, ikodekstrinin anastomozlar üzerine etkisini inceleyen benzer deneysel çalışmalarda anastomoz iyileşmesini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmalardan Baca ve arkadaşlarının<sup>[7]</sup> yaptığı çalışma ile Rodgers ve arkadaşlarının<sup>[8]</sup> yaptığı çalışmada anastomoz patlama basınçlarını olumsuz yönde etkilemediği belirtilirken, Pascual ve arkadaşlarının<sup>[9]</sup> yaptığı çalışmada ise ikodekstrinin anastomoz patlama basıncını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Çalışmamızda %4'lük ikodekstrin kullanılan grupla kullanılan grup arasında patlama basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yara/anastomoz iyileşmesini değerlendirmede kullanılan biyokimyasal parametrelerden bir tanesi kollajen miktarı tayinidir. Doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidrokspirolin düzeyinin ölçümü ile saptanır. Baca ve arkadaşlarının<sup>[7]</sup> yaptığı çalışmada anastomoz iyileşmesini değerlendirmek amacıyla hidrokspirolin düzeyi ölçülmüş ve ikodekstrin kullanılan grupta daha yüksek hidrokspirolin düzeyi saptanmıştır. Benzeri diğer çalışmalarda ise bu parametre kullanılmamıştır.<sup>[8,9]</sup> Çalışmamızda da ikodekstrin kullanılan gruplarda daha yüksek hidrokspirolin düzeyi saptandı.

Yara/anastomoz iyileşmesinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde evreleme için kullanılan yöntemlerden biri Ehrlich/Hunt'un yara iyileşmesi evreleme sistemidir.<sup>[16]</sup> Bu evreleme sisteminde anastomoz çevresinde enflamatuvar hücre infiltrasyonu, damar proliferasyonu, fibroblastik proliferasyon ve kollajen birikimine göre anastomozlar 0 ile 4 arasında derecelendirilmektedir. Çalışmamızda bu evreleme sistemi kullanıldı. İkodekstrinin anastomoz iyileşmesine etkisini inceleyen çalışmalardan Rodgers ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Baca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histopatolojik inceleme sonuçlarına göre anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediği belirtilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Çalışmamızda da %4'lük ikodekstrin kullanılan ve kullanılan grup arasında anastomoz iyileşmesinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Nitrik oksit, MDA ve MPO enflamatuvar hücrelerce üretilen ya da yan ürün olarak oluşan maddelerdir. NO Nötrofillerde bulunan İNOS (İndüklenebilir Nitrikoksit Sentetaz) enzimi aracılığıyla üretilir. Sepsis

ve inflamasyonda İNOS enziminin tetiklenmesi sonucunda NO üretimi artar.<sup>[27,28]</sup> Çalışmamızda anastomoz yapılmayan gruplar arasında NO düzeyleri arasında fark olmadığı saptandı. Anastomoz yapılan gruplarda ise ikodekstrin kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre NO düzeyi anlamlı düzeyde düşüktü. MDA enflamatuvar yanıtta görevli hücreler tarafından üretilen oksijen radikallerinin plazma ve hücre mebranları gibi lipid içeren yapıları parçalamasıyla oluşan bir yan üründür. Hem doku hasarı hemde enflamasyon şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir.<sup>[29,30]</sup> Çalışmamızda anastomoz yapılmayan gruplar arasında MDA düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Anastomoz yapılan gruplarda ise %4'lük ikodekstrin kullanılan grupta MDA düzeyinin anlamlı miktarda düşük olduğu saptandı. Anastomoz yapılmayan gruplarda NO ve MDA düzeyindeki düşüklüğün sebebi oluşturulan çekum abrazyonunun düşük düzeyde bir periton hasarına yol açmış olması ve düşük derecede bir enflamatuvar yanıt oluşması olabilir. Anastomoz yapılan gruplarda NO ve MDA düzeylerinin düşük saptanması ise daha düşük şiddette bir enflamatuvar yanıt, dolayısıyla daha az adezyon ve doku hasarı oluştuğunun göstergesidir. MPO nötrofillerin fagozite ettikleri ajanları parçalaması amacıyla kullandıkları toksik ajanların oluşturulmasında kullanılan bir enzimdir. Dokularda nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olarak kullanılır. Çalışmamızda anastomoz yapılmayan iki grup arasında %4'lük ikodekstrin kullanılan grupta MPO düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p=0,0001). Anastomoz yapılan gruplar arasında da %4'lük ikodekstrin kullanılan grupta MPO anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,0001). Bu değer düşük saptanması daha düşük şiddetli bir enflamatuvar yanıt dolayısıyla daha az adezyon oluştuğunun göstergesidir. Literatürde bu parametreleri değerlendiren benzer çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal ve mekanik parametreler adezyon önleyici ajan olarak kullandığımız %4'lük ikodekstrin solüsyonunun karın içi adezyonları önlemede etkin olduğunu ve anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediğini düşündürmektedir.

*Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması yoktur.*

#### KAYNAKLAR

1. Saribeyoğlu K, Pekmezci S, Korman U, Kol E, Baca B, Günay S. Selective laparoscopic adhesiolysis in the management of acute and chronic recurrent adhesive bowel obstruction. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008;14:28-33.
2. Ditzel M, Deerenberg EB, Komen N, Mulder IM, Jeekel H, Lange JF. Postoperative adhesion prevention with a new barrier: an experimental study. *Eur Surg Res* 2012;48:187-93.
3. Lang RA, Grüntzig PM, Weisgerber C, Weis C, Odermatt EK, Kirschner MH. Polyvinyl alcohol gel prevents abdominal adhesion formation in a rabbit model. *Fertil Steril*

2007;88:1180-6.

4. Müller SA, Treutner KH, Anurov M, Titkova S, Oettinger AP, Schumpelick V. Experimental evaluation of phospholipids and icodextrin in re-formation of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 2003;90:1604-7.
5. Verco SJ, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE, Roda N, diZerega G. Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod* 2000;15:1764-72.
6. Tepetes K, Asproдини EK, Christodoulidis G, Spyridakis M, Kouvaras E, Hatzitheofilou K. Prevention of postoperative adhesion formation by individual and combined administration of 4 per cent icodextrin and dimetindene maleate. *Br J Surg* 2009;96:1476-83.
7. Baca B, Boler DE, Onur E, Akca O, Hamzaoglu I, Karahasanoğlu T, et al. Icodextrin and Sefrafilm do not interfere with colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res* 2007;39:318-23.
8. Rodgers KE, Verco SJ, diZerega GS. Effects of intraperitoneal 4% icodextrin solution on the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits. *Colorectal Dis* 2003;5:324-30.
9. Pascual I, Fernández de Miguel G, García Arranz M, García-Olmo D. Biosutures improve healing of experimental weak colonic anastomoses. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1447-51.
10. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000;232:52-9.
11. Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA. Guide to the care and use of experimental animals. Canada, Canadian Council on Animal Care 1993;1-298.
12. Bergman I, Loxly R. Two impaired and simplified methods for the spectro-photometric determination of hydroxyproline. *Ann Chem* 1963;35:1961-5.
13. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;126:131-8.
14. Yagi K. Simple procedure for specific assay of lipid hydroperoxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol* 1998;108:107-10.
15. Golowich SP, Kaplan SD. *Methods in enzymology*. Vol. 2., New York: Aca Press Inc.; 1955. p. 769.
16. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973;177:222-7.
17. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982;69:241-3.
18. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:56-62.
19. Başak F. In the experimental adhesion model, effect of viscosities of the fluids that are added into the peritoneal cavity on preventing peritoneal adhesions. [Thesis of medical specialty] Istanbul: Ministry of Health Clinic in Istanbul Training and Research Hospital; 2007.
20. Fazli D, Hakan A, Ahmet CC. Comparison of the adhesion scoring systems used in animal models and assessment of interobserver reproducibility. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;46:356-9.
21. Müller SA, Treutner KH, Haase G, Kinzel S, Tietze L, Schumpelick V. Effect of intraperitoneal antiadhesive fluids in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 2003;138:286-90.

22. Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, deBoer HH. Wound healing in the intestinal wall. A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1984;27:99-104.
23. Irvin TT, Hunt TK. Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:741-6.
24. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis. *Am J Surg* 1978;136:587-94.
25. Kuzu MA, Köksoy C, Kale IT, Tanik A, Terzi C, Elhan AH. Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. *Am J Surg* 1998;176:348-51.
26. Colak T, Nayci A, Polat G, Polat A, Comelekoglu U, Kanik A, Turkmenoglu O, Aydin S. Effects of trapidil on the healing of colonic anastomoses in an experimental rat model. *ANZ J Surg* 2003;73:916-21.
27. Anup R, Balasubramanian KA. Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Res* 2000;92:291-300.
28. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 1996;20:454-9.
29. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J, Singal PK. Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993;30:55-67.
30. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983;161:391-401.