

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklık oluşumunda bağırsak kan akımındaki değişiklikler ve Endotelin-1 bloğunun rolü

Intestinal blood flow alterations in postoperative intraabdominal adhesion formation and the role of Endothelin-1 blockade

Ömer GÜNAL,¹ Salah GHANDOUR,² Mustafa DENİZ,² Arif ASLANER¹

AMAÇ

Ameliyat sonrası periton içi yapışıklık oluşumunda bağırsak kan akımı değişikliklerini incelemek ve Endotelin-1 (ET-1) reseptör blokajının rolünü araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 250-300 gr ağırlığında 28 adet Wistar-Albino erişkin sıçan eşit olarak dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (grup 1; n=7) ameliyat uygulanmadı. Sham grubuna (grup 2; n=7) sadece laparotomi yapıldı. Yapışıklık grubuna (grup 3; n=7) sağ karın duvarından 1x1 cm'lik peritoneal yama eksizyonu ve cecal abrazyon, "yapışıklık model ameliyatı" olarak uygulandı. Tedavi grubuna (grup 4; n=7); bir non-selektif ET-1 reseptör blokajı olan bosentan (30 mg/kg, IP) periton içi yoldan dört gün süreyle günde bir kez verildi. Ameliyat sonrası yedinci gün, superior mezenterik arterin beslediği bağırsak kan akımı ölçüldü. Yapışıklık şiddeti ve yaygınlığı ile yapışıklıktaki miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçüldü.

BULGULAR

Ortalama bağırsak kan akımı grup 1 (65.5±1.2 ml/100 gr) ile kıyaslandığında yapışıklık grubunda (81.9±5.6 ml/100 gr) belirgin olarak artmıştı. Grup 1 ve grup 2 ile karşılaştırıldığında bosentanın (44.3±6.9 ml/100 gr) bağırsak kan akımında belirgin azalmaya neden olduğu görüldü. Sham grubunun (62.2±1 ml/100 gr) kan akım seviyeleri kontrol grubundakilerle (65.5±1.2 ml/100 gr) benzerlik gösterdi. Yapışıklık skorları, yapışıklık ve bosentan gruplarında benzer bulundu. Sham grubunda neredeyse hiç yapışıklık görülmedi. Bosentan grubunda yapışıklık dokusu MPO aktivitesi belirgin olarak artmıştı.

SONUÇ

Non-selektif ET-1 reseptör blokajının periton içi yapışıklık oluşumunun önlenmesinde bir etkisi yoktur ancak, bağırsak kan akımında azalmaya neden olur. Yapışıklık oluşumu bağırsak kan akımını artırır. Yapışıklık oluşumu, bosentan tedavisine rağmen artmış polimorfonükleer (PMN) infiltrasyonu ile birlikte.

Anahtar Sözcükler: Yapışıklık; bosentan; Endotelin; sıçan, Wistar cinsi; reseptör, Endotelin/antagonist-inhibitör.

BACKGROUND

The current study was planned to investigate intestinal blood flow alterations and the role of ET-1 receptor blockade in the formation of postoperative intraperitoneal adhesion formation.

METHODS

Twenty-eight adult Wistar Albino rats weighing between 250 g and 300 g were divided into four groups. Control group (group 1; n=7) did not undergo any operation. Sham group (group 2; n=7) had only laparotomy. In the adhesion group (group 3; n=7), peritoneal patch (1x1 cm) excision from the right abdominal wall and cecal abrasion were done as "adhesion model operation". One week following this, treatment group (group 4; n=7) received a non-selective ET-1 receptor blocking agent bosentan (30 mg/kg, IP) intra-abdominally, once a day for four days. Intestinal blood flow through the superior mesenteric artery was measured, on postoperative seventh day. Adhesion severity and extension as well as myeloperoxidase activity in the adhesion were calculated.

RESULTS

Mean intestinal blood flow significantly increased in adhesion group (81.9±5.6 ml/100 g) when compared to group 1 (65.5±1.2 ml/100 g). Bosentan caused a significant decrease (44.3±6.9 ml/100 g) in intestinal blood flow when compared to group 1 and group 2. Sham group (62.2±1 ml/100 g) had similar blood flow level with the control group (65.5±1.2 ml/100g). Adhesion scores were similar in adhesion and Bosentan groups. Sham group had almost no adhesions. Myeloperoxidase activity in adhesion tissue was significantly higher in bosentan group.

CONCLUSION

Non-selective ET-1 receptor blockade has no effect on prevention of the formation of intra-abdominal adhesion, but causes a decrease in intestinal blood flow. Adhesion formation increases intestinal blood flow. Adhesion formation is accompanied by increased polymorphonuclear infiltration despite bosentan treatment.

Key Words: Adhesions; bosentan; Endothelins; rats, Wistar; receptors, Endothelin/antagonists & inhibitors.

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Düzce; ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹Department of General Surgery Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Düzce; ²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Marmara University, İstanbul; all in Turkey.

Endotelin-1 (ET-1) vasküler endotel tarafından salınan güçlü bir vazokonstriktördür.^[1] Enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi birçok klinikopatolojik durumda rol alır.^[2,3] Endotelin-1'in gastrointestinal fonksiyonun düzenlenmesinde olduğu gibi gastrointestinal kan akımının kontrolünde de fizyolojik rolü olduğu düşünülmektedir.^[4,5] Endotelin-1'in değişik mikrovasküler bozuklukların patogeneziyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ağır travmatik yaralanmalı hastalarda artmış ET-1 seviyeleri bildirilmiştir.^[6]

Ameliyat yeri kesileri değişik tipte mediyatörlerin salınımına neden olur. Endotelin-1 cerrahi travma sonucu ortama salınan mediyatörlerden sadece biridir. Lokal doku iskemisi ameliyat sonrası karın içi yapışıklık oluşumundaki bireysel farklılıkları açıklayabilir. Aşırı ET-1 salınımı sonucu oluşan doku iskemisi peritoneal doku perfüzyon bozukluklarının bir faktörü olabilir. Endotelinin değişik mikrovasküler bozuklukların patogenezinde rol aldığı hipotezi, bu bozukluklarda ET-1 seviyelerinde artışın izlenmesi ya da ET-1 inhibitör ve reseptör blokerlerinin koruyucu etki göstermesi ile desteklenmiştir.^[7] Bağırsak kan akımı peritoneal doku perfüzyonunun en güvenilir belirteçlerinden biridir.^[8] Peritoneal doku hasarı sonucu bozulan bağırsak perfüzyonu ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklara neden olur.

Bu çalışma, ameliyat sonrası oluşan karın içi yapışıklıklarda ET-1'in rolünü araştırmak ve doku perfüzyon anormalliklerini göstermek için planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Tüm deneysel protokol Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı. Çalışmada 28 adet, 250-300 gr ağırlığındaki Wistar Albino sıçan dört eşit gruba ayrıldı. 22±2°C sıcaklıkta ve %65-70 nemli ortamda saklanan sıçanlar standart pellet diyet ve musluk suyu ile beslendiler. Bir gece (12 saat) aç bırakılan sıçanlar ameliyat edildi. Kontrol grubuna (grup 1; n=7) ameliyat yapılmadı. Sham grubuna (grup 2; n=7) sadece laparotomi uygulandı. "Yapışıklık model ameliyatı" (YMA) yapılan çalışma grubuna (grup 3; n=7) hiçbir tedavi uygulanmadı. Tedavi grubu (grup 4), YMA sonrası dört gün süreyle periton içi olarak non-selektif bir ET-1 reseptör blokeri olan

bosentan (30 mg/kg/gün; IP) aldı. Ameliyattan on gün sonra sıçanlara tekrar laparotomi uygulandı. Doppler ultrasonografi ile süperior mezenterik arter'in (SMA) kan akımı ölçümü yapıldı. Karın duvarı ve çekum arasında oluşan yapışıklık, doku yapışıklık evrelemesi öncesinde miyeloperoksidaz (MPO) aktivite ölçümü için çıkartıldı. Kontrol ve sham gruplarında 1x2 cm'lik periton yaması ve aynı ölçülerde çekum duvarı doku MPO aktivite ölçümü için eksizye edildi.

Anestezi ve cerrahi: Sıçanlara periton içi (IP) 100 mg/kg ketamin hidroklorid ve 2 mg/kg klorpromazin ile anestezi uygulandı. Karın traş edilip %10 povidon iyot ile temizlendikten sonra 2.5 cm'lik bir orta hat kesisi yapıldı. Sham grubunda bağırsak palpasyonunun ardından karın duvarı 2/0 ipek dikiş ile kontinü olarak tek kat kapatıldı. Grup 3 ve grup 4'e aşağıda tanımlanan "yapışıklık model ameliyatı" uygulandı. Ameliyat sonrası sonrası yedinci günde bütün gruplara relaparotomi uygulanarak yapışıklık skorlaması ve doku kan akımı ölçümleri yapıldı.

Yapışıklık model ameliyatı (YMA): Karın duvarı sağ alt kadranda kesi hattının bitişiğindeki 1x2 cm'lik bir periton parçası yama şeklinde karın kaslarından ayrılarak çıkarıldı. Çekum ön yüzündeki parietal periton en ince ıslak (240 numara) zımpara kağıdı ile kazındı. Çekum ve deperitonealize edilmiş karın duvarı yüzeyi birbiriyle karşı karşıya getirildi. Karın standart yöntemle kapatıldı.

Süperior mezenterik arter (SMA) ve doku kan akımı (KA) ölçümü: Trakeal entübasyon ve kan basıncı ölçümü için karotis arter kateterizasyonunu takiben, yapışıklık dokusuna zarar vermemek için sol lateral kesi ile karına girildi. Süperior mezenterik arter izole edildi ve uygun ultrasonik bir prob (0.7 VB 156 Probe, Model T106; Transonic System, Ithaca, NY, ABD) SMA üzerine yerleştirildi. Kan basıncı (KB) ölçümleri 25 dakika boyunca her 5 dakikada bir yapıldı (Nihon-Kohden, Multichannel recorder; Model AP-621G, Japonya). Tüm ince bağırsak dokusu çıkarıldı ve aşağıda belirtilen formüle göre sabit doku kan akımlarının ölçümü için ağırlıkları hesaplandı.

$$\text{Doku kan akımı (ml/dk/100 gr)} = \frac{\text{Ölçülen kan akımı (ml/dk)} \times \text{Sabit doku ağırlığı (100 gr)}}{\text{İnce bağırsak doku ağırlığı}}$$

Tablo 1. Yapışıklık skorlama tablosu

Yapışıklık gücü

- 0 Yapışıklık yok
- 1 Hafif, kolaylıkla diseke olabilen yapışıklıklar
- 2 Organı yırtmayan, diseke olamayan orta derecede yapışıklıklar
- 3 Kaldırıldığında organı yırtan diseke olamayan yoğun yapışıklıklar

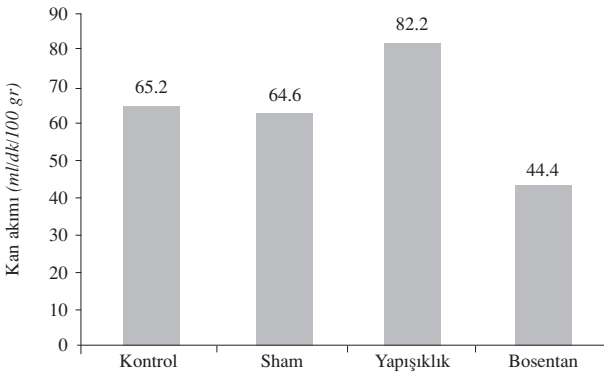
Yapışıklık genişliği

- 0 Yapışıklık yok
- 1 Travma alanının %25 inde yapışıklıklar
- 2 Travma alanının %25 ile %50 sinde yapışıklıklar
- 3 Travma alanının %51 ile %100 ünde yapışıklıklar

Miyeloperoksidaz (MPO) aktivite ölçümü: Karın duvarı ve çekum arasında oluşan yapışıklık dokusu, MPO çalışması yapılana kadar -70°C’de saklandı. Miyeloperoksidaz düzeyi ölçümü o-dianizidin hidrojensit ile indirgenmesi yöntemi ile yapıldı.^[2]

Yapışıklık skorlaması: Peritoneal hasar alanındaki fibröz bantların genişliği kaydedildi. Oluşan yapışıklığın sağlamlığı ölçüldü. Literatürde tanımlandığı şekliyle; yapışıklık skorları yapışıklık alanının genişliği ve yapışıklığın kuvveti gibi iki farklı kriterle belirlendi (Tablo 1).^[9,10] Kuvvet ve genişlik skorları toplanarak her hayvanın “total yapışıklık skoru” (TAS) hesaplandı.

İstatistiksel yöntem: Bütün sonuçlar ortalama±SEM olarak ifade edildi. Grupların bağırsak KA’ları, MPO düzeyleri ve yapışıklık skorları arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi



Şekil 1. Gruplardaki bağırsak kan akımı ölçümleri (ml/dk/100 gr).

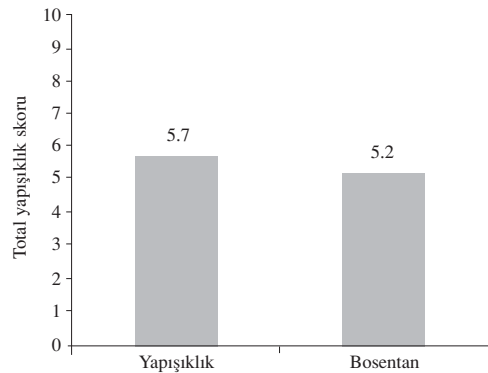
(ANOVA) ile yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. $p<0.05$ da post-hoc test olarak gruplar arası Tukey-HSD çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Gruplar arası yapışıklık skorları karşılaştırılırken sham grubunda yapışıklık izlenmediği için geri kalan iki grup (grup 3 ve grup 4) Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

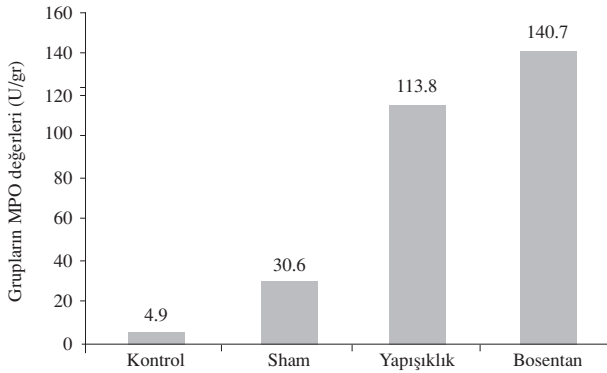
Tek yönlü varyans analizi yapıldığında dört grup arasında ileri derecede anlamlı fark izlendi ($p<0.0001$). Gruplar arası yapılan Tukey-HSD çoklu karşılaştırma testinde; ortalama bağırsak kan akımı, yapışıklık grubunda (grup 3; 82.3 ± 1.8 ml/dk/100 gr); grup 1 (65.3 ± 0.8 ml/dk/100 gr) ile kıyaslandığında belirgin olarak artmıştı ($p<0.001$; $q=11.831$). Bosentan tedavisi alan grubun bağırsak kan akımında (44.4 ± 1.9 ml/dk/100 gr); grup 1 ile kıyaslandığında, belirgin bir azalma izlendi ($p<0.001$; $q=14.549$). Grup 2’nin bağırsak kan akımı (64.6 ± 0.7 ml/dk/100 gr); kontrol grubu ($p>0.05$; $q=0.4182$) değerlerine benzer bulundu (Şekil 1).

Grup 3 (5.76 ± 0.1) ve grup 4 (5.28 ± 0.1) TAS’ları arasında fark izlenmedi (Mann-Whitney U-testi $U=49.00$; $p=0.083$). Sham grubunda ise yapışıklığa rastlanmadı (Şekil 2).

Dört grubun MPO değerleri tek yönlü varyans analizi yapıldığında anlamlı fark göstermekte idi ($p=0.0001$). Tukey-HSD çoklu karşılaştırma testinde; Sham ameliyatının (30.4 ± 0.8 U/gr doku), kontrol grubuyla (4.9 ± 0.4 U/gr doku) ($p<0.001$; $q=15.951$) kıyaslandığında MPO seviyelerinde belirgin artışa neden olduğu görüldü. Kontrol grubuyla ($p<0.001$; $q=68.120$) karşılaştırıldığında grup



Şekil 2. Yapışıklık ve bosentan gruplarındaki periton içi yapışıklık skorları.



Şekil 3. Gruplardaki miyeloperoksidaz (MPO) değerleri (U/gr doku).

3'de MPO seviyeleri (113.74 ± 7.4 U/gr) aşırı derecede artmış bulundu. Bosentan grup 3'dekinden daha fazla miktarda MPO aktivitesinde (140.5 ± 2.7 U/gr) bir artışa neden oldu ($p < 0.001$; $q = 84.946$) (Şekil 3).

TARTIŞMA

Ameliyat sonrası periton içi yapışıklıklar cerrahinin ana sorunlarından. Ameliyat sonrası yapışıklıklardan koruyucu bir yöntem geliştirebilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır.^[11,12] Yapışıklık patogenezinin tam olarak anlaşılması yapışıklık oluşumunun çözümünü sağlayacaktır. Travma, enfeksiyon, yabancı cisim ve iskemi gibi nedenlerin tümü, ameliyat sonrası periton içi yapışıklık oluşumuna yol açarlar.^[13]

İnce bağırsak kan akımı değişikliklerinin periton içi yapışıklıkların oluşumundaki rolü araştırma konusudur. İnce bağırsak kan akımı başlıca üç grup mekanizma ile belirlenir. Bunlar; intrinsek (örn.; miyojenik ve lokal metabolik), ekstrinsek (örn.; sempatik sinir sistemi) ve dolaşımdaki vazoaaktif ajanlardır.^[8] Bunlardan güçlü bir vazokonstriktör ajan olan ET-1, bağırsak ve peritoneal iskemiye neden olabilir. Bu etki de cerrahi sonrası periton içi yapışıklık oluşumuna katkıda bulunabilir. Süperior mezenterik arter mezenter içinde ince bağırsakları besleyen dallara ayrışır ardından ince bağırsak serozasına girerek daha da küçük dallara ayrışır. Bunlar, silindir şeklindeki ince barsağın etrafından antimezenterik tarafına doğru yönlenecek karşı yönden gelen benzer damarlarla antimezenterik kenarda birçok anastomoz oluştururlar.^[14,15] Bu damarlar serozanın mural dallarını oluşturan daha küçük mikrodallara ayrışır.^[15,16] İnce bağırsak KA'nın

transmural dağılımı ile ilgili çalışmalar insanların bağırsak KA'nın %10-15'inin ve sıçanların bağırsak KA'nın %15-40'ının müküler tabaka ve seroza tarafından alındığını göstermektedir.^[8] Bu sayılar peritona olan KA'nın göreceli miktarı hakkında bir fikir vermektedir. Bu serozal damarlar periton içi cerrahi gibi her tür periton hasarında etkilenmektedir. Çalışmamızda periton hasarı, çekum serozası kazınarak ve onun önüne gelen parietal periton eksize edilerek oluşturuldu. Bu işlem, yedi gün sonunda hasara uğratılmış yüzeyler arasında tam bir yapışıklığa neden oldu. Yapışıklık oluşturulmuş karın içinde ince bağırsak KA artmış olarak izlendi (Şekil 1). Çeşitli travmatik durumlarda kan ET-1 seviyelerinin arttığı bilgisi,^[17] periton travması sonrası gelişen yapışıklık durumunda mezenterik ET-1 seviyelerinin artmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumda ET-1 reseptör uyarılması ile vazokonstriksiyon ve KA azalması gözlenir. Çalışmamızda KA beklenenin tersine grup 3'te belirgin olarak artmış bulundu. Bu etki ameliyat sonrası periton içi yapışıklık hallerinde yapışıklık dokusunda ya da bağırsak serozasında neovaskülarizasyonun artmış olabileceğini düşündürdü. Mikrovasküler düzeyde oluşan bir neovaskülarizasyon artışı bu durumu açıklayabilir. Grup 3'de izlenen MPO aktivitesindeki artış bu hipotezi destekler yöndedir. Endotelin-1'in vasküler motor etkilerinin doz bağımlı olduğunu bilmekteyiz. Yüksek dozlarda A reseptörleri konstriktör etki oluştururlar iken daha düşük dozlarda B reseptörleri uyarılması NO salınımını artırarak vazodilatatör etki göstermektedir.^[18] Teknik olarak ET-1 seviyelerini ölçme olanığımız olmadığından seçici olmayan bir ET-1 reseptör blokleri ile etkisini bloke ederek ET-1'in rolünü araştırmayı tercih ettik.

Bosentan en çok bilinen ve ET-A/B reseptörlerini seçici olmadan bağlayan bir ET-1 reseptör blokleridir.^[19,20] Bosentanın klinik etkileri ET-1'in vasküler etkilerinin belli oranda engellenmesi ile ortaya çıkar.^[21] Cotter ve ark.^[22] seçici olmayan ET-A/B reseptör blokajının belli bir dozdan sonra plazma ET-1 seviyelerini yükselttiğini, beklenen tersi yönde etkiler izlendiğini; kalp yetersizliğinin ağırlaştığını ve idrar çıkışının düştüğünü bildirmişlerdir. Bu grup kullandıkları seçici olmayan ET-1 reseptör bloklerin tedavi edici etkisinin oluşması için 1 mg/st dozun altında kullanmayı önermişlerdir. Çalışmamızda, grup 4'te gözlenen bağırsak KA azalması ET-A/B reseptörlerinin her ikisinin blokajı

sonucunda baskın hale gelen sempatik tonusun bir sonucu da olabilir. Jaureguiberry ve ark.^[18] ET-1 ve ET-3'ün ET-B reseptörleri üzerinden norepinefrin salınımını azalttıklarını ve nitrik oksit yolunu uyardıklarını göstermişlerdir. Bu durumda ET-B reseptör blokajının norepinefrin düzeyini artırması beklenen etki olacaktır. Bu etkiden bağımsız başka mekanizmalar da grup 4'teki bağırsak KA azaltıcı değişiklikten sorumlu olabilirler. Holm ve Franco-Cereceda^[23] bosentanın tek başına plazma ET-1 düzeylerini yükselttiğini göstermiştir. Bu araştırmacılar ET-A reseptör aktivasyonunun bazal sistemik vasküler tonusa katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir; ayrıca bosentan uygulamasında ET-B reseptör aktivasyonunun yükselen ET-1 düzeyinden ise sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Geri dönüşümlü ve kompetitif etkili olan bosentan tüm ET-A reseptörlerini bağlayamadığından artan ET-1'in vazokonstriktör etkisi bağırsak KA'nı azaltıcı etki gösterebilir. Bu durumda grup 4'teki KA azalmasını reseptör kinetiği ve yüksek düzeyde artan ET-1 düzeylerinin doz bağımlı etkisi ile açıklamak daha uygundur. Endotelin-1'in doz bağımlı etkilerinin gösterilmesi için ET-1 düzeylerinin ölçümünü de gerektiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Devamlı gezici periton diyalizi hastalarında volüm-stresi uygulanan bir çalışmada peritoneal ET-1 salınımının arttığı bildirilmiştir.^[13] Bu çalışma, volüm-stresinin yol açtığı ET-1 salınımının uzun dönem periton dializinde periton membranında yapısal değişikliklere katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bu durum ET-1'in, periton yaralanmalarında yapışıklığa katkıda bulunan etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Oysa çalışmamızda, seçici olmayan ET-1 blokajının (grup 4) yapışıklık skorunda bir değişiklik yapmadığı izlendi (Şekil 2). Bosentan ile TYS değerinde bir azalma görülmemesi yapışıklık dokuğunun oluşumunda ET-1'in rolü olmadığını düşündürmektedir. Yapışıklık grubunda artmış MPO seviyelerinin grup 4'de daha da yüksek bulunması bu grupta azalmış olan bağırsak KA ile çelişkili görünmektedir. Ancak serozal ya da yapışıklık alanında artan mikroneovaskülarizasyon bu durumu açıklayabilir. Paxian ve ark.^[24] ET-A/B aktivasyonunun karaciğerde mikrosirkülasyonu ve oksijen desteğini azalttığını ortaya koymuşlardır. Braun-Moscovici ve ark.^[25] bosentan'ın antiproliferatif etkisi yanında güçlü bir vasküler remodelizasyon sağlayıcı ajan olduğunu bildirmişlerdir. Bilindiği gibi MPO düzeyi mikrovasküler dolaşım hakkında bir

gösterge olduğu gibi inflamatuvar yanıtın da bir ölçütüdür. Grup 4'de izlenen MPO yükselmesi artmış inflamatuvar yanıt ile de açıklanabilir. Çalışmamızda bosentan ile polimorfonükleer enflitasyonu yapışıklık grubuna göre daha da artmış olarak bulundu. Ishizawa ve ark.^[26] yaptıkları çalışmalarında ET-A reseptör antagonistlerinin ET-1'in kemoatraktif etkisini bloke ettiğini ancak ET-B reseptörlerinin blokajının ters yönde etki oluşturduğu sonucunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu etki de grup 4'deki MPO düzey artışını açıklayabilmektedir. Ayrıca grup 4'deki azalmış kan akımına karşılık artan MPO miktarı bosentan etkisi ile de yükselmiş ET-1'in vazokonstriksiyon etkisi sonucu oluşan iskemi ve ET-1'in direk kemoatraktif etkisi ile de açıklanabilir.

Sonuç olarak; ameliyat sonrası periton içi yapışıklık oluşumunda bağırsak KA'da normalin de üzerinde bir artış oluşmaktadır. Seçici olmayan ET-1 reseptör blokajı yapışıklık oluşumuna engel olmamakta fakat, bağırsak kan akımını normal düzeylerin altında azaltmaktadır. Periton içi yapışıklık oluşumunda artan PMN infiltrasyonu artan mikrosirkülasyon nedeni ile olabileceği gibi inflamatuvar yanıtın devam etmesi nedeniyle de olabilir.

KAYNAKLAR

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
2. Gulluoglu BM, Kurtel H, Gulluoglu MG, Yegen C, Aktan AO, Dizdaroglu F, et al. Role of endothelins in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Digestion* 1999;60:484-92.
3. Goto M, Takei Y, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Masuda E, et al. Endothelin-1 is involved in the pathogenesis of ischemia/reperfusion liver injury by hepatic microcirculatory disturbances. *Hepatology* 1994;19:675-81.
4. Spokes RA, Ghatei MA, Bloom SR. Studies with endothelin-3 and endothelin-1 on rat blood pressure and isolated tissues: evidence for multiple endothelin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13 Suppl 5:S191-2.
5. Takahashi K, Jones PM, Kanse SM, Lam HC, Spokes RA, Ghatei MA, et al. Endothelin in the gastrointestinal tract. Presence of endothelinlike immunoreactivity, endothelin-1 messenger RNA, endothelin receptors, and pharmacological effect. *Gastroenterology* 1990;99:1660-7.
6. Koller J, Mair P, Wieser C, Pomaroli A, Puschendorf B, Herold M. Endothelin and big endothelin concentrations

- in injured patients. *N Engl J Med* 1991;325:1518.
7. Kurtel H, Ghandour S. Endothelins and Inflammation: the gastrointestinal system. *Pathophysiology* 1999;6:77-89.
 8. Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR, Mortillaro NA. Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 1980;78:837-63.
 9. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987;32:17-20.
 10. Rodgers K, Cohn D, Hotovely A, Pines E, Diamond MP, diZerega G. Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertil Steril* 1998;69:403-8.
 11. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, Keighley MR. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidylcholine. *Eur J Surg* 1992;158:33-5.
 12. Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. *Fertil Steril* 1996;66:814-21.
 13. Morgera S, Kuchinke S, Budde K, Lun A, Hocher B, Neumayer HH. Volume stress-induced peritoneal endothelin-1 release in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2585-90.
 14. Noer RJ. The blood vessels of the jejunum and ileum: a comparative study of man and certain laboratory animals. *Am J Anat* 1943;73:293-334.
 15. Eade MN. Gut circulation and absorption: A review, Part 1. *N Z Med J* 1976;84(567):10-4.
 16. Lanciault G, Jacobson ED. The gastrointestinal circulation. *Gastroenterology* 1976;71:851-73.
 17. Oktar BK, Coskun T, Bozkurt A, Yegen BC, Yuksel M, Haklar G, et al. Endothelin-1-induced PMN infiltration and mucosal dysfunction in the rat small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G483-91.
 18. Jaureguiberry MS, di Nunzio AS, Dattilo MA, Bianciotti LG, Vatta MS. Endothelin 1 and 3 enhance neuronal nitric oxide synthase activity through ETB receptors involving multiple signaling pathways in the rat anterior hypothalamus. *Peptides* 2004;25:1133-8.
 19. Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999;77:364-76.
 20. Girchev R, Markova P, Vuchidolova V. Influence of non-selective ET(A)/ET(B) receptor blockade on renal function in conscious rats: effects of renal denervation. *J Physiol Pharmacol* 2004;55:381-9.
 21. Chin K, Channick R. Bosentan. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:175-82.
 22. Cotter G, Kaluski E, Stangl K, Pacher R, Richter C, Milo-Cotter O, et al. The hemodynamic and neurohormonal effects of low doses of tezosentan (an endothelin A/B receptor antagonist) in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:601-9.
 23. Holm P, Franco-Cereceda A. Haemodynamic influence and endothelin-1 plasma concentrations by selective or non-selective endothelin receptor antagonists in the pig in vivo. *Acta Physiol Scand* 1999;165:163-8.
 24. Paxian M, Keller SA, Baveja R, Korneszczuk K, Huynh TT, Clemens MG. Functional link between ETB receptors and eNOS maintain tissue oxygenation in the normal liver. *Microcirculation* 2004;11:435-49.
 25. Braun-Moscovici Y, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Endothelin and pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:442-53.
 26. Ishizawa K, Yoshizumi M, Tsuchiya K, Houchi H, Minakuchi K, Izawa Y, et al. Dual effects of endothelin-1 (1-31): induction of mesangial cell migration and facilitation of monocyte recruitment through monocyte chemoattractant protein-1 production by mesangial cells. *Hypertens Res* 2004;27:433-40.