

# Peritonit-anastomoz Modelinde Bosentanın Peritoneal İnflamasyon ve Sol Kolon Anastomoz İyileşmesine Etkisi

## *Effect of Bosentan on Peritoneal Inflammation and Healing of Anastomosis in the Left Colon in Peritonitis-anastomosis Model*

ZİYA ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, REFİK AYTEN<sup>1</sup>, MUSTAFA GİRGİN<sup>1</sup>, BİLAL ÜSTÜNDAĞ<sup>2</sup>, İBRAHİM HANEFİ ÖZERCAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı 23100, Elazığ

### ÖZET

**Amaç:** Fekal peritonit oluşturulan ratlarda kolonik anastomoz iyileşmesi ve intra-abdominal adezyon gelişmesine, intra-peritoneal Bosentan (endotelin antagonisti) uygulamasının etkileri araştırıldı.

**Yöntemler:** Çalışma, Sprague-Dowley türü 16 adet dişi sıçan üzerinde yapıldı. Tüm ratlarda, sol kolon peritoneal refleksiyonun 3 cm yukarısında tam kat kesilerek perfore edildi. Bu dönemde 2 rat öldü. Ratların karınları 24 saat sonra genel anestezi altında açıldı. Peritonit şiddeti puanlandıktan sonra, daha önce perforasyon uygulanan sahayı içine alacak şekilde kolona rezeksiyon + anastomoz uygulandı. Grup 1(n=7) ratlara serum fizyolojik, Grup 2(n=7) ratlara ise 30 mg/kg/gün dozunda Bosentan 6 gün süresince uygulandı. Postoperatif 6. günde karın içi adezyon oluşumu ve peritonit şiddeti skorlandı. Anastomoz iyileşmesi, patlama basıncı, doku hidroksiprolin düzeyi ve histopatolojik olarak

### ABSTRACT

**Purpose:** This study was designed to assess the effect of intra-peritoneal Bosentan (endothelin antagonist) on healing process of left colonic anastomosis and intra-abdominal adhesion formation in rat with fecal peritonitis.

**Material and Methods:** The study was conducted on 16 female Sprague-dowley rats. Left colonic punctures were performed 3 cm above the peritoneal reflection in rats, resection and primary anastomoses were carried out after 24 hours. Peritonitis were scored. Two rats died in this period. The remaining 14 rats were randomized in two groups of 7 each: Two milliliter of saline and Bosentan (30 mg/kg/day) for 6 days were given intraperitoneally in Group 1 and 2, respectively. On postoperative day 6, intra-abdominal adhesions were scored. Healing of anastomosis, anastomotic bursting pressures, tissue hydroxyproline levels and histopathologically healing scores were assessed.

Başvuru Tarihi: 05.05.2009; Kabul Tarihi: 18.06.2009

✉ Dr. Refik Ayten

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi  
23200 Elazığ - Türkiye  
Tel: 0.424.2334998, 0.424.2333555, 0.532.7790527  
e-mail: refikayten@yahoo.com

anastomozda iyileşme ve enflamasyon değerlendirildi.

**Bulgular:** Peritonit skoru, tedaviye başlamadan önce her iki grupta benzerdi. Grup 2, grup 1 ile karşılaştırıldığında peritonit skoru ve adezyon skoru Bosentan grubunda anlamlı olarak daha az, patlama basıncı ortalama değerleri Bosentan grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Anastomoz bölgesi hidroksiprolin seviyesi tedavi grubu ile kontrol grubu arasındaki anlamlı olarak farklı değildi ( $p>0.05$ ). Anastomoz bölgesinde histopatolojik yara iyileşme skoru ve kollajen yoğunluğu, plazma hücre yoğunluğu ve neovaskülarizasyon Bosentan grubu ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Lenfosit sayısı ve PNL sayısı ise gruplar arasında anlamlı farklı değildi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Peritonitli ortamda yapılan rezeksiyon anastomozda Bosentanın anastomoz güvenliğini arttırdığı, peritonit şiddetini ve adezyon oluşumunu azalttığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Bosentan, sol kolon anastomozu, peritonit

## Giriş

Kolorektal cerrahide anastomoz ayrılması yüksek mortalite ve morbiditeye neden olur. Sol kolonda anastomoz ayrılma oranı kolonun diğer alanlarına göre çok daha fazladır. Anastomoz ayrılmasını kolaylaştıran, diğer bir deyişle anastomoz iyileşmesini bozan birçok faktör vardır. Bunların en önemlileri anastomozda iskemi, gerginlik ve enfeksiyon varlığıdır.<sup>1-3</sup> Kolon yaralanmalarında ve kolon perforasyonlarında fekal kontaminasyon kaçınılmazdır. Gecikmiş fekal peritonit olgularında kolostomi açılması genel kabul görmüştür. Ancak son zamanlarda seçilmiş hastalarda rezeksiyon anastomoz yönünde bir eğilim vardır.<sup>4,5</sup> Bu nedenle peritonitli ortamlarda yapılan kolon anastomozlarının güvenliğini arttırıcı yöntem ve ilaçlara ihtiyaç vardır.

Endotelinler bilinen en potent vazokonstriktör ajanlardır. Aynı zamanda, endotelinler artrit, astım, akciğer eozinofilisi gibi inflamatuvar patolojilerde rol oynar.<sup>6-8</sup> Endotelinlerin, peritoneal inflamasyonun oluşumunda etkisinin olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup> Endotelinler peritonitli ortamda yapılan anastomozda iyileşmeye iki şekilde olumsuz etki yapabilir. Birincisi endotelinlerin bilinen etkisi splanknik vasokonstrüksiyondur. Bu şekilde intestinal mukozada vasküler rezistansı artırır. Bu da

**Results:** Peritonitis scores were similar in both groups before the treatment. In Groups 2 compared to Group 1; peritonitis score, macroscopic adhesion score were lower, mean anastomotic bursting pressures were significantly higher ( $p<0.05$ ), tissue hydroxyproline levels was not significantly different ( $p>0.05$ ). Histopathological wound healing scores were significantly higher, neovascularization was significantly higher, the lymphocyte count and polymorphonuclear leukocyte (PMNL) counts were not significantly different.

**Conclusion:** Administration of Bosentan has a positive impact on left colonic anastomosis and of adhesion formation in peritonitis.

**Key words:** Bosentan, left colon anastomosis, peritonitis

doku perfüzyon ve oksijenizasyonunda bozulmaya yol açar. İkincisi endotelinlerin inflamasyon yapıcı etkisidir.<sup>10-12</sup> Bosentan (Ro 47-0203), endotelin reseptörleri olan, hem ETA hem de ETB'nin kompetitif antagonistidir. Bosentan ince barsak strangülasyonu oluşturulan ratlarda, ince barsakta vasküler rezistans artımını inhibe etmiştir.<sup>13</sup> Diğer bir endotelin antagonisti olan FR139317'nin Monosodium Urate (MSU) kristalleri ile oluşturulan peritonitte inflamasyonu azalttığı gösterildi.<sup>14</sup> Bosentanın peritonitli ortamda anastomoz iyileşmesine olan etkilerinin yayınlandığı bir çalışmaya rastlamadık.

Daha önce yayımlanmış çalışmamızda ratlarda kolon anastomozunda intraperitoneal uygulanan bosentanın anastomoz iyileşmesine olumlu etki yaptığını saptadık.<sup>15</sup> Sunulan bu çalışmadaki amacımız ise peritonit-anastomoz modelinde Bosentan'la endotelinlerin etkisini antagonize ederek, splanknik alanda ve anastomoz sahasında kan akımını artırmak ve peritoneal inflamasyonu azaltmak, böylece anastomoz iyileşmesine ve intraabdominal adezyon gelişiminin önlenmesine olumlu katkıda bulunmaktır.

## Materyal ve Metod

### Hayvanlar

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı, 26.06.2005 tarih 19 sayılı kararı ile Etik kurul onayı alındıktan sonra, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜTDAM) laboratuvarında, vücut ağırlıkları 173-224 gr. arasında değişen, Spraque-dowley türü dişi sıçanlar üzerinde yapıldı. Deneye 16 ratla başlandı. Ancak iki rat deneyin ilk aşamasında öldü. Çalışma geri kalan 14 rat üzerinde devam etti. Hayvanların bakımında standart sıçan laboratuvar yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Denekler toplu halde FÜTDAM laboratuvarında sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Denekler, 2 gruba ayrıldı. Bunlar;

**Grup 1:** Peritonit + rezeksiyon-anastomoz

**Grup 2:** Peritonit + rezeksiyon-anastomoz + Bosentan

### Operasyonun yapıışı ve deney aşamaları

Tüm gruplara genel anestezi oluşturmak amacıyla, 35mg/kg konsantrasyonunda Ketamin HCl (Ketalar flk, 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) deneklerin sağ arka bacaklarından intramüsküler ve 5 mg/kg kontrasyonunda Xylazine HCl (Rompun flk, 23.32 mg/ml, Bayer, İstanbul) deneklerin sol arka bacaklarından intramüsküler olarak uygulandı. Operasyondan yaklaşık 5 dakika önce karın traşı yapılan deneklerde operasyon sahası %10 Povidon İodine ile temizlendi. Tüm ratlar aynı cerrah tarafından ameliyat edildi. Orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Sol kolon peritoneal refleksiyonun 3 cm yukarısında tam kat kesilerek perfore edildi. Perforasyon komşuluğundaki peritona feçes bulaştırılarak kontamine edildi. Karın duvarı 3/0 ipeklerle kapatıldı. Ratların karınları 24 saat sonra genel anestezi altında açıldı. Peritonit şiddeti modifiye peritonit skorlamasına göre puanlandıktan sonra, daha önce perforasyon uygulanan sahayı içine alacak şekilde kolona rezeksiyon uygulandı. Rezeksiyon uçları 6/0 prolen ile tek tek sütürlerle anastomoz yapıldı. Altı gün süresince Grup 1(n=7)'e serum fizyolojik, Grup 2(n=7) ratlara ise 30 mg/kg/gün dozunda bosentan günde tek doz intraperitoneal uygulandı.

### İlaç Tedavisi

Bosentan (Ro 470203) sodyum tuzu Dr. Martine Clozel'den (F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) hediye idi. 20 mg bosentan alınıp 20 ml

distile suda eritildi ve toplam hacmi 40 ml olana kadar 20 ml tuzlu suda dilüe edilerek 2 ml'de 1 mg bosentan sodyum tuzu olacak şekilde sulandırıldı. Doz seçimi daha önceki yayımların sonuçlarına dayandırıldı.<sup>6,8,15</sup> Postoperatif 6. gün tüm hayvanlarda adezyon oluşumu, anastomoz bölgesi patlama basıncı, anastomoz hattı hidroksprolin seviyesi ölçüldü ve anastomoz hattı histopatolojik olarak incelendi.

**Peritonit skorlaması:** Peritonit yaygınlığına göre; yok 0, fokal 3, jeneralize 6 puan; eksüda görünümüne göre berrak 0, bulanık 6, pü/barsak içeriği 12 puan şeklinde puanlandı. Puanlar toplanarak toplam puan (peritonit skoru) elde edildi.

**Adezyon oluşumunun değerlendirilmesi:** Karın içi adezyonlar gruplar hakkında bilgisi olmayan iki cerrah tarafından aşağıdaki kriterlere göre derecelendirildi **0 puan:** Hiç adezyon yok. **1 puan:** Tek ince kolay ayrılabilir adezyon. **2 puan:** Fazla miktarda ince kolay ayrılabilir adezyon. **3 puan:** Tek bir yoğun adezyon. **4 puan:** Birden fazla miktarda yoğun sıkı adezyon.

**Anastomoz bölgesi patlama basıncının ölçülmesi** Anüsten bir kateter 3-4 cm kadar ilerletilerek, anastomoz hattı ortasına ucu gelecek şekilde yerleştirildi. Batın içi serum fizyolojik ile dolduruldu. Kolon anastomozunun 2 cm altından ve 2 cm üstünden 2/0 ipek ile bağlandı. İçinde kateter yerleştirilmiş iki ucu bağlı kolon segmenti 4 ml/dk infüzyon hızında infüzyon pompası kullanılarak (Abbott LC 5000 infüzyon pompası USA), metilen mavisi ile renklendirilmiş izotonik ile şişirildi. Şişirilme işlemi sırasında basınç değerleri, basınç transduseri (Abbott tekli transpact USA) yardımıyla monitörize (Petaş KMA 375 S/N 0013 Türkiye) edildi. Şişirilme işlemi sürerken basınç değerleri takip edildi. Mavi renkli sıvının kaçtığı, batındaki mayinin metilen mavisi ile boyandığı ve basıncın aniden düştüğü değer patlama basıncı olarak kaydedildi.

### Örneklerin alınması

Anastomoz hattını içine alacak şekilde 2 cm'lik kolon segmenti rezeke edildi, kolon lümeni boyunca açılarak izotonik ile yıkanıp intestinal içerikten arındırıldı. Bu dokunun üçte biri histopatolojik inceleme için %10'luk formol içeren flakonların içine konuldu. Kalan üçte ikilik doku hidroksprolin değerini tayin etmek için alüminyum

folyo kâğıdına sarılarak biyokimya laboratuvarında muhafaza edildi.

**Histopatolojik değerlendirme:** Anastomoz bölgesinden alınan doku örnekleri rutin doku takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. 4-5 mikron kalınlığındaki doku kesitlerine hemotoksilen-eozin uygulandıktan sonra ışık mikroskobu ile incelendi. Anastomoz bölgesindeki yara iyileşme derecesi 1 ile 5 arasında aşağıdaki şekilde skorlandı. Grade I: Fibrinopürülan eksuda, Grade II: %25'den az granülasyon dokusu, Grade III: %25-75 granülasyon dokusu, Grade IV: %75'den çok granülasyon dokusu veya %25'den az kollajen lif, Grade V: %25'den çok kollajen lif. Anastomoz bölgesindeki iltihap hücrelerinin tipleri (polimorfnüveli lökosit, lenfosit, plazma hücreleri), neovaskülarizasyon ve kollajen lif yoğunluğu semikantitatif olarak; -,+, ++,+++ şeklinde derecelendirildi.

**Hidroksiprolin değerinin ölçülmesi:** Anastomoz hattını içine alacak şekilde 2 cm'lik kolon segmenti doku homojenizasyon işlemleri sırasında bidistile su ile temizlenip kurutma kağıdı ile kurutularak küçük parçalara ayrıldı. Doku örnekleri -80°C derecede dondurularak deney gününe kadar saklandı. Hidroksiprolin tespiti Woessner'in tarif ettiği yöntemle kısmen modifiye edilerek yapıldı.<sup>10</sup> Deney işlemleri sırasında OH-P standardı, kloramin-T, P-dimetil amino benzaldehit, Perklorik asit, İsoopropanol, Na asetat-3 H<sub>2</sub>O, Na sitrat 5,5 H<sub>2</sub>O, 12 N HCL, 1 mM HCL kimyasalları kullanıldı. Numune ve kör tüpleri üzerine reaktifler sıraya göre eklendikten sonra vorteksle karıştırıldı ve 60°C derecede su banyosunda 25 dakika inkübe edildikten sonra 558 nm'de köre karşı okundu. Sonuçlar mg/g kuru doku olarak verildi.

**İstatistiksel Değerlendirme:** Çalışma gruplarında elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri kullanıldı.

## Bulgular

### Cerrahi mortalite

Deneyin birinci aşamasında yani sol kolonun tam kat kesilip, peritonitin oluşturulma aşamasında postoperatif 22. saatte bir rat, rezeksiyon anastomoz uygulandıktan sonra erken dönemde bir rat olmak üzere 2 rat öldü.

Ölen ratlardan biri tedavi ve kontrol olarak gruplandırma yapılmadan önce, diğeri de rezeksiyon anastomoz uygulandıktan sonra erken dönemde öldükleri için grupta bağlantı kurulmadı. Dolayısı ile ölen denekler istatistikî değerlendirmeye alınmadı.

### Peritonit ve adezyon skoru

Peritonit skoru, tedaviye başlamadan önce her iki grupta benzerdi. Tedavi sonrası iki grup karşılaştırıldığında, peritonit ve adezyon skoru bosentan grubunda anlamlı olarak daha azdı ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

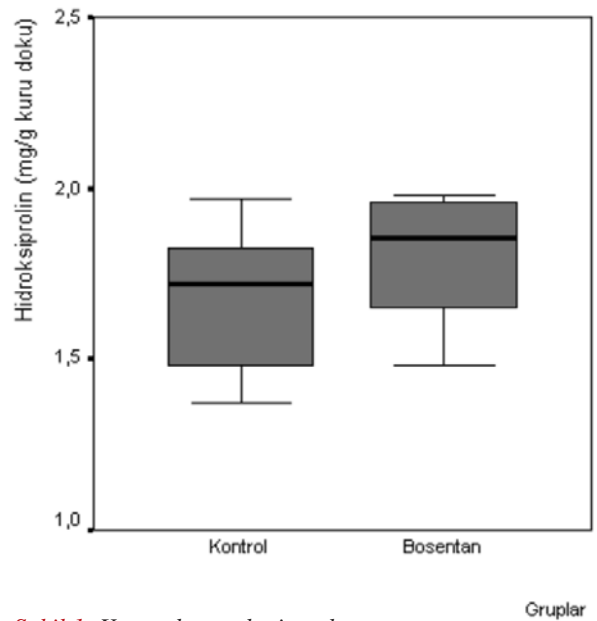
Tablo 1. Tedaviden sonra grupların peritonit, adezyon skoru ve patlama basıncı ortalama değerleri.

	Kontrol grubu	Bosentan grubu	P
Peritonit skoru	7.5	2	0.015
Adhezyon skoru	2.4	1.16	0.031
Patlama basıncı (mmHg)	118	162	0.038

### Patlama basıncı

Patlama basıncı ortalama değerleri bosentan grubunda  $162\pm 41.02$  mmHg olup, kontrol grubuna ( $118\pm 70.77$  mmHg) göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Biyokimyasal Bulgular;

Anastomoz bölgesi hidroksiprolin seviyesi, tedavi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 1).



Şekil 1. Kontrol ve tedavi grubu anastomoz hattı hidroksiprolin değerleri ( $p=0.318$ )

### Histopatolojik bulgular

Anastomoz bölgesinde histopatolojik yara iyileşme skoru ve kollajen yoğunluğu, plazma hücresi ve neovaskularizasyon Bosentan grubu ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ), Lenfosit ve PNL sayısı ise gruplar arasında anlamlı farklı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirmede grupların PNL, lenfosit sayısı, Plazma hücresi, kollajen yoğunluğu ve Neovaskularizasyon değerleri.

Histopatolojik Bulgular	Kontrol (n=7)	Bosentan (n=7)	P
<b>PNL</b>			<b>0.602</b>
+			
++	3	4	
+++	4	3	
<b>Lenfosit</b>			<b>0.691</b>
+	2	4	
++	3	2	
+++	2	1	
<b>Plazma Hücresi*</b>			<b>0.018</b>
+	6	2	
++	1	3	
+++		2	
<b>Kollajen yoğunluğu*</b>			<b>0.025</b>
Grade 1	6	2	
Grade 3	1	5	
<b>Neovaskularizasyon*</b>			<b>0.004</b>
+	1		
++	5	2	
++	1	5	

### Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre peritonitli ratlarda bosentan, peritonit şiddetini, karın içi yapışıklık oranını azalttı ve anastomoz iyileşmesini güçlendirdi. Çalışmamızda anastomoz iyileşme parametreleri olarak anastomoz patlama basıncı, doku hidroksiprolin seviyesi, histopatolojik olarak kollajen yoğunluğuna bakıldı. Bosentan tedavisi ile doku hidroksiprolin seviyesi dışında diğer parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı. Bu verilere dayanarak Bosentanın anastomoz

iyileşmesine olumlu katkı yaptığı kanısındayız. Histopatolojik incelemede; anastomoz bölgesinde PNL sayısı, gruplar arasında anlamlı farklı değildi. Plazma hücresi ise bosentan grubunda anlamlı olarak daha fazla idi. Bu durum Bosentan grubunda inflamasyonun akut dönemden kronik döneme daha hızlı geçtiği ve iyileşmenin bir adım önde gittiği şeklinde yorumlanabilir. Anastomoz hattında neovaskularizasyon Bosentan grubunda anlamlı olarak fazla idi. Histopatolojik değerlendirme yapılırken morfolojik değişiklikler sayısal değerlere dönüştürüldü. Bu sayede iki grup arasında morfolojik değişiklikler istatistiksel olarak kıyaslanabildi. Çalışmamızda Bosentan intraperitoneal olarak verildi. Amacımız lokal uygulamadan ziyade, ilacın uygulama yolunun tercihidir.

Endotelinler en güçlü vazokonstriktör ajanlardır. Bununla birlikte ET-1'in inflamatuvar patolojilerle ilgisi dökümanite edilmiştir. Bunlar artrit patolojiler,<sup>6</sup> asthma,<sup>7</sup> akciğer eozinofilisi<sup>8</sup> ve iskemi - reperfüzyon hasarıdır.<sup>14</sup> Peritonitte endotelinlerin salınımı artmaktadır. Kronik peritonitte ince barsaklarda endotelin yapımı artarken, akut bakteriyel peritonit süresince mast hücrelerince endotelin üretilmektedir. Peritonitli ratlarda big ET ve ET1-21 mortalite ile yakın ilişkili olduğu bulundu. Farelerde endotelin antagonisti FR139317 nin sistemik verilmesi Monosodium Urate (MSU) kristalleri ile oluşturulan peritonitte peritoneal kaviteye PMN birikimini inhibe etti.<sup>9</sup> Çalışmamızda Bosentan verilen grupta peritonit indeksi deney sonunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bosentan grubunda anastomoz sahasında akut iltihabi hücreler anlamlı olarak daha azdı. Bunun nedeni endotelinlere bağlı inflamatuvar etkilerin giderilmesi olabilir.

Endotelinler mezenterik arter ve venlerde yerleşik ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığı ile vasokonstriksiyon yaparak, kan akımında farkedilir düşmeye neden olur.<sup>16,18</sup> Ayrıca ET-1 mukozal permeabiliteyi artırır, PMN akümülyasyonuna yol açar ve mukozal disfonksiyon yapar.<sup>19</sup> Gastrointestinal mukozal hasar patogenezinde ET-1'in önemli rol oynadığı bilinse de, ET-3 ün intestinal inflamatuvar parametreler de değişikliklere etkisi hakkında az bilgi vardır. İnce barsak ET3 üretiminin en önemli alanıdır.<sup>20</sup> ET 3 SMA kan akımını önemli oranda azaltırken, intestinal mukozal disfonksiyonda ve doku PMN infiltrasyonunda rol almaktadır.<sup>21</sup> Bosentan tedavisi ile hayvanlarda mukoza vasküler rezistansın tedavi edilmeyen hayvanlara göre anlamlı düşük olduğu

gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi birbiri ile bağlantılı hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon-fibroplazi ve olgunlaşma ve yeniden yapılanma evrelerini içerir. Bu safhalardan birinde gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır.<sup>21</sup> Anastomozun iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör vardır. En önemli lokal faktör anastomoz bölgesinin perfüzyonu ve oksijenasyonudur. Diğeri ise lokal enfeksiyondur.<sup>22-25</sup> Peritonitte salınan endotelinler hem inflamasyonu artırarak hem de SMA ve barsak mukoza ve submukoza da kan akımını azaltarak yara iyileşmesinde olumsuz katkı yapabilir. Fekal peritonitle indüklenen septik şokta endotelin reseptör antagonisti Bosentan septik şok süresince birçok splanknik organda ve perifer dokuların mikrodolaşımında anlamlı olarak düzelme yaptı.<sup>12</sup> Çalışmamızda mukoza ve submukoza kan akımını ölçen bir metod kullanmadık. Ancak yukarıda verilen literatür bilgileri ışığı altında Bosentanın barsak mukoza ve submukozada iskeminin olumsuz etkilerini ve periton inflamasyonunu azaltarak yara iyileşme parametrelerine olumlu katkıda bulunması

olasıdır. Bu çıkarımın bilimsel kanıtlarla gösterilmesi gereklidir. Karın içi birçok cerrahi işlemde sonra adezyon oluşur. Doku iskemisi adezyon oluşumunda en önemli etyolojik faktör olarak düşünülmektedir. Çünkü iskemik dokudan diğer sağlıklı komşu organlara vasküler köprüler oluşmaktadır. Peritoneal inflamasyon da karın içi yapışıklık gelişmesinde önemli bir faktördür.<sup>26</sup> Bosentan verilen grupta adezyon skorunun diğer gruplara göre düşük olmasını, literatür bilgisi ışığında Bosentanın iskemiye azaltıcı ve splanknik alanda kan akımını artırıcı ve peritoneal akut inflamasyonu azaltıcı etkisine bağlı olduğunu düşünmekle birlikte, bu düşüncemizin bilimsel verilerle desteklenmesi gerekir.

Sonuç olarak; peritonitli ortamda yapılan rezeksiyon anastomozda Bosentanın anastomoz güvenliğini arttırdığı, peritonit şiddetini ve adezyon oluşumunu azalttığı görüşündeyiz. Bu bulgularımızın diğer bilimsel çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Teşekkür; Bosentan (Ro 470203) sodyum tuzunu hediye göndererek çalışmamıza önemli katkı sağlayan Dr. Martine Clozel'e (F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Switzerland.) teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

1. Goligher JC, Graham NG, Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1970;57:109-18.
2. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *BMJ* 1980;281:411-14.
3. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77:549-73.
4. Schilling MK, Maurer CA, Kollmar O, Bückler MW. Primary vs. secondary anastomosis after sigmoid colon resection for perforated diverticulitis (Hinchey Stage III and IV): a prospective outcome and cost analysis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:699-703.
5. Biondo S, Jaurrieta E, Marti Rague J, *et al.* Role of resection and primary anastomosis of the left colon in the presence of peritonitis. *Br J Surg* 2000;87:1580-84.
6. Yoshida H, Imafuku Y, Ohhara M, *et al.* Endothelin-1 production by human synoviocytes. *Ann Clin Biochem* 1998;35:290-94.
7. D'Agostino B, Gallelli L, Falciani M, *et al.* Endothelin-1 induced bronchial hyper responsiveness in the rabbit: an ET(A) receptor-mediated phenomenon. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999;360:665-69.
8. Fujitani Y, Trifilieff A, Tsuyuki S, Coyle AJ, Bertrand C. Endothelin receptor antagonists inhibit antigen-induced lung inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1890-94.
9. Getting S J, Di Filippo C, Lam CW, Rossi F, Di Amico M. Investigation into the potential anti-inflammatory effects of endothelin antagonists in a murine model of experimental monosodium urate peritonitis *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:90-7.
10. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:9147-233.
11. Clozel M, Breu V, Gray GA, *et al.* Pharmacological characterization of Bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:228-35.

12. Krejci V, Hildebrand LB, Erni D, Sigurdsson GH. Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:203-10.
13. Fevang J, Ovrebo K, Myking O, Grong K, Savanes K. Role of endothelin in the circulatory changes associated with small bowel strangulation obstruction in the pigs: Effects of the endothelin receptor antagonist Bosentan. *J Surg Res* 2001;96:224-32.
14. Hofman FM, Chen P, Jeyaseelan R, *et al.* ET-1 induces production of the neutrophil chemotactic factor interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells. *Blood* 1998;92:3064-72.
15. Çetinkaya Z, Esen K, Özercan HI, *et al.* The effect of Bosentan on healing of colonic anastomosis. *World Journal of Emergency Surg* 2006;18:1-37.
16. Johnson RJ, Fink GD, Galligan JJ. Mechanisms of endothelin-induced vasoconstriction in isolated guinea pig mesentery. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:762-77.
17. Gardiner SM, Kemp PA, Compton AM, Bennett T. Coeliac haemodynamic effects of endothelin-1, endothelin-3, proendothelin-1 (1-38) and proendothelin-3 (1-41) in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1992;106:483-88.
18. Clozel M, Gray GA, Breu V, Löffler BM, Osterwalder R. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;186:867-73.
19. Oktar BK, Coskun T, Bozkurt A, *et al.* Endothelin-1-induced PMN infiltration and mucosal dysfunction in the rat small intestine. *Am J Physiol* 2000;42:483-91.
20. Matsumoto H, Suzuki N, Onda H, Fujino M. Abundance of endothelin-3 in rat intestine, pituitary gland and brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:74-80.
21. Ghandour S, Çetinel S, Kurtel H. Endothelin-3 induced mesenteric vasoconstriction and PMN infiltration in the rat small intestine: role of endothelin receptors. *Regulatory Peptides* 2004;119:125-31.
22. Witt MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997;77:509-28.
23. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Surg Res* 1990;48:504-15.
24. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 1991;566:1-51.
25. Kashiwagi H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: an experimental study using laser Doppler velocimetry. *Surg Today* 1993;23:430-38.
26. Ellis H. The causes and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surgery* 1971;133:497.