

ARAŞTIRMA MAKALESİ

AKUT ABDOMİNAL HİPERTANSİYONUN DEKOMPRESYONUNDA OKTREETİD' İN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

THE EFFECT OF OCTREOTIDE AT THE DECOMPRESSION OF ACUTE ABDOMINAL HYPERTANSION: EXPERIMENTAL STUDY

Ali Kemal Kayapınar¹, Mehmet Yıldırım², Nazif Erkan², Baysal Karaca³, Ayten Coşkun⁴

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, Ankara

²SB İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

³SB İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir

⁴SB İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Akut karın içi basınç (KİB) artışı abdominal kompartman sendromuna (AKS) yol açabilir. İskemi/Re-perfüzyon(İ/R) hasarı AKS patogeneğinde önemli bir role sahiptir. AKS'da tedavinin temel amacı re-perfüzyon hasarına rağmen KİB'in acilen düşürülmesidir.

Bu çalışmanın amacı, akut abdominal hipertansiyonun dekompresyonunda oktreotid'in reperfüzyon hasarını ve bakteriyel translokasyonu azaltıp azaltmayacağını belirlemektir. Bu amaçla sıçanlara ketamin anestezisi altında, perkutan intraperitoneal kateter yerleştirilerek manometre sistemine bağlandı. Ratlar aşağıdaki gruplara ayrıldı.

Yazar Adresi

Ali Kemal Kayapınar, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, Ankara
dralikemal@mynet.com

KİB 1 saat boyunca iskemi (İ) grubunda 20 mmHg düzeyinde tutuldu.
İ/R grubunda 1 saatlik bu basıncı+ dekompresyon +1 saat re-perfüzyon
İ/R grubu+ 100 mikrogram/kg oktretid+dekompresyon
İ/R grubuna oktretid uygulanması ile serum karaciğer enzimleri düzeylerindeki yükselme olmamış ve bakteriyel translokasyon daha az olmuştur.
Sonuç olarak oktretid AKS de I/R grubunda etkili bulunmuştur. Daha ileri çalışmaların oktretidin KİB ve AKS da daha kesin etkilerini göstereceğine inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: Abdominal kompartman,oktretid

ABSTRACT: Acut intra-abdominal hypertension(IAH) may lead to abdominal compartment syndrome (ACS). Ischaemia/reperfusion (I/R) injury plays an important role on ACS. The aim of management of ACS is to lower pressure despite reperfusion. The study was performed to investigate whether octretid improves the reperfusion injury and bacterial translocation in rat model. We analysed liver blood enzymes,bacterial samples in vena porta and bacteria in the intestinal lymph nodes.Under ketamin anesthesia, a percutan catheter was inserted intraperitoneally. Catheter was connected to a manometer. Groups were divided as follows:
İschaemia groups: IA pressure was kept at 20 mmHg for 1h.
I/R group: 1 hour pressure +decompression+ 1 hour reperfusion.
I/R +octretid:1 hour pressure+ octretid 100 microg/kg i.p.+ decompression.
In results liver enzymes levels were not elevated and also bacterial transformation was not found in the I/R +octretid group.
In conclusion, we found that octretid is an effective drug to prevent I/R injury at the ACS.
We believe that the further investigations will show more definite effects of octretid at the IAH and ACS.

Key word: abdominal compartment, octretid

GİRİŞ

Abdominal Kompartman Sendromu ve bunu takip eden re-perfüzyon hasarı, günlük medikal pratikte, küçümsenmeyecek bir sıklıkta ve çoğunlukla da farkında olmadan karşılaşılan bir tablodur (1).

Karın içi basıncın hangi nedenle olursa olsun, ani ve hızlı yükselmesi kardiyovasküler, pulmoner ve renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır (1, 2). Müdahale edilmediği takdirde bu basınç artışı, basit abdominal iskemiden, Abdominal Kompartman Sendromuna ilerler ve bakteriyel translokasyon yoluyla sepsis, multipl organ yetmezliği hatta ölüme kadar giden bir süreci başlatır (3). Yapılan çalışmalarda, bu süreçteki fizyopatolojik değişikliklerin tablo henüz Abdominal Kompartman Sendromu düzeyine ulaşmadan başladığı gösterilmiştir (2, 4). İntraabdominal basınç artışı intestinal mukozal, portal venöz, mezenterik arteriyel, hepatik mikrosirkülasyon ve hepatik arteriyel dolaşımı bozarak

intraabdominal iskemiye neden olmaktadır (4).

Abdominal iskemi kavramı, nedeni ne olursa olsun, splanknik sahadaki perfüzyonun bozulmasını anlatmaktadır. İskemiye yol açan nedeninin ortadan kaldırılarak dokulara kan akımının tekrar sağlanması ise re-perfüzyondur. Reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin sorumlu tutulduğu yıkım "*re-perfüzyon hasarı*" veya "*re-perfüzyon sendromu*" olarak adlandırılmaktadır. Abdominal Kompartman Sendromu hem yol açtığı abdominal iskemi, hem de iskemik durumun düzeltilmesinin neden olacağı re-perfüzyon hasarı nedeniyle önem taşımaktadır (1). Bakterilerin veya endotoksinlerin intestinal epiteli ve lamina propriayı geçerek lenf nodlarında, daha sonra diğer dokularda canlı olarak bulunması bakteriyel translokasyon olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyel translokasyon oluşması için bakterilerin konak mukozal bariyerini ve savunma sistemini bir şekilde aşması gerek

mektedir (4, 5). İskemik dokulara kanlanmanın yeniden sağlanmasıyla ortama salınan sitokin ve mediyatörler hem lokal hem de sistemik bir yanıtı yol açarak doku ve sistemleri hasara uğrattır (4, 6, 7). Gerek abdominal iskeminin kendisi, gerekse re-perfüzyon sendromunun karmaşık immun yanıt mekanizması, bakteriyel translokasyon, sepsis ve bunu takip eden multi organ yetmezliğine neden olabilmektedir (1, 4, 5,7).

AKS'de artmış karın içi basınç, acilen düşürülmediği takdirde, multipl organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir (8,9). Ancak basıncın düşürülmesi her zaman kurtarıcı olmaz ve tablonun daha da ağırlaşmasına neden olabilir.

Oktreotid (OKT) splanknik kan dolaşımını azaltıcı etkiye sahip sentetik bir somatostatin analogudur. Ayrıca lökosit infiltrasyonunu baskılayıcı etkiye de sahiptir.

Bu çalışmada, sıçanlarda akut KİB artışının normale döndürülmesi sonrası karaciğer ve ince barsaklarda oluşacak re-perfüzyon hasarının ve barsaklarda bakteriyel translokasyonun oktreotid ile önlenip önlenemeyeceği araştırılmıştır. Burada oktreotid ile hem kontrollü bir re-perfüzyon, hem de lökosit infiltrasyonunun önlenmesi hedeflenmiştir

MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'nun onayı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bilim Laboratuvarlarında yürütüldü. Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bilim laboratuvarlarının Hayvan üretim merkezinden sağlanan 200- 250 gr ağırlığında Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Deney öncesi iki haftalık sürede sıçanlar laboratuvar koşullarına alıştırdı (22° C ± 2, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık). Bu arada sıçanlar standart yem ve su ile beslendiler. Deney hayvanlarının yem ve su alımlarına kısıtlama konulmadı. Deney hayvanları intraperitoneal 100 mg/kg ketamin ve 0.75 mg/kg klorpromazin injekte edilerek uyutuldu. Cerrahi işlemler sırasında geleneksel aseptisi antisepsi kurallarına uyuldu. Karın duvarı elle

kaldırılıp bir 18 gauge angio-cath iğnesi ile perkutan periton boşluğuna girildi ve iğne 3/0 ipek ile karın cildine tespit edildi. Damla testi yapılarak periton boşluğuna ulaşıldığı kontrol edildi ve angio-cath iğnesi manometre sistemine (Tansiyon arteri yel basınç ölçümünde kullanılan cihaz) bağlandı. Bu sistemde, sfingmomanometrenin manşon kısmı çıkartıldı, manometre ve puardan gelen iki bağlantı üç yollu musluğa takıldı ve bunun üçüncü ağız da katetere bağlandı. Böylece puar ile elle karın içine hava verilirken aynı zamanda da basınç ölçümü yapılabilen bir sistem sağlandı (Şekil 1).



Şekil 1: Manometre düzeneği ile akut intraabdominal hipertansiyon oluşturulması

İstenilen karın içi basınçlara en az 5 dakikada ulaşılacak şekilde hava verildi. Daha sonra sıçanlar randomize olarak altı gruba ayrıldı:

I- Kontrol Grubu (K): Sham operasyonu yapılan bu gruptaki sıçanlara sadece 18 gauge angio-cath iğnesi yerleştirildi.

II- İskemi (İ) grubu: Bu gruptaki sıçanlarda, karın içi basıncı 20 mm Hg düzeyine çıkartıldı ve 1 saat süre ile bu seviyede tutuldu.

III- İskemi/Re-perfüzyon (İ/R) grubu: Bu gruptaki sıçanlara da aynı şekilde 1 saat süreyle 20 mmHg karın içi basıncı oluşturuldu ve daha sonra dekompresyon uygulanarak basıncın normal atmosfer basıncına düşmesi sağlandı. 1 saat süreyle sıçanlar izlendi.

IV- İskemi/Re-perfüzyon + Oktreotid (İ/R+OKT) grubu: Bu gruba da aynı şekilde 18 gauge angio-cath'e bağlı manometre sistemi ile 1 saat süreyle 20 mm Hg karın içi basıncı uygulandı. Dekompresyondan 15 dakika önce 10

mikrogram/Kg oktreotid intraperitoneal verilerek basınç 1 saat süreyle normale getirildi.

V- İskemi/Re-perfüzyon + 48/h (İ/R +48/h) izlenen grup: Bu guruba da 1 saat süreyle 20 mm Hg karın içi basınç uygulandı, daha sonra dekompresyon uygulanarak sıçanlar 48 saat normal atmosfer basıncında izlendi.

VI- İskemi/Reperfüzyon + Oktreotid + 48/h (İ/R+OKT+48/h) izlenen grup: Bu grupta'da 1 saat süreyle 20 mmHg karın içi basınç oluşturulup, dekompresyondan 15 dakika önce 10 mikrogram/kg oktreotid intraperitoneal verilerek, 48 saat normal atmosfer basıncında izlendi.

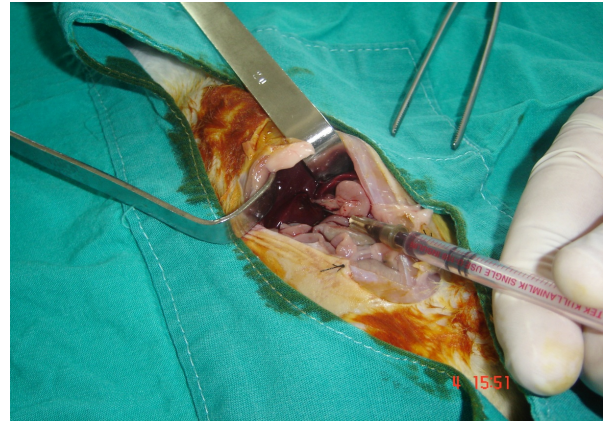
Gruplara yapılan işlemler tablo 1'de gösterildi.

Deney Grupları	Yapılan İşlem
Kontrol Grubu (K) (n=8)	Sham, sadece kateter yerleştirildi.
İskemi Grubu (İ) (n=8)	1 saat 20 mmHg karın içi basınç
İskemi+Reperfüzyon Grubu (İ/R) (n=8)	1 saat 20 mmHg basınç, 1 saat normal basınç.
İskemi+Rep+Oktreotid (İ/R+OKT) (n=8)	1 saat 20 mmHg basınç, 1 saat normal basınç
İskemi+Rep (İ/R) (n=8)	1 saat 20mmHg basınç, 48 saat normal basınç
İskemi+Rep+Oktreotid (İ/R+OKT) (n=8)	1saat 20 mmHg basınç, 48 saat normal basınç

Tablo 1: Deney grupları ve yapılan işlemler

Deney sonucunda ilk dört grup sıçanlara karın ön duvarı traşlandıktan sonra batikonla temizlenip steril olarak örtüldükten sonra, orta hat insizyonu yapılarak karın ve toraks boşluklarına girildi. 10 cc enjektörle intrakardiyak kan alınarak (şekil 3) sıçanlara dekapitasyon uygulandı. Alınan bu kanlar biyokim yasal incelemeler için kullanıldı. Kan örnekleri İzmir Eğitim Hastanesi Biyo kimya laboratuvarında serumları ayrılarak hemen çalışıldı. İ/R

'na bağlı organ hasarını göstermek amacıyla karaciğer için serum SGOT, SGPT, GGT, ALP, LDH düzeylerine bakıldı. İskemi ve re-perfüzyonun barsaklarda yaptığı hasara bağlı olarak ilk saatlerde bakteriyel translokasyonun olup olmadığını anlama için; Steril koşullar altında bu gruplardan kültür için; V. Portadan kan ve barsak mezosundan örnek alındı (şekil 2, 4).



Şekil 2: V. Portadan kan alınması



Şekil 3: İtrakardiyak kan alınması

V. ve VI. grup sıçanların karın içi basıncı normal atmosfer basıncına indirildikten sonra 48 saat izlendiler. Sıçanlara anestezi uygulanarak karın ön duvarı traşlandıktan sonra batikon silinip, steril

olarak örtüldü. Karın orta hat insizyonu yapılarak karın boşluğuna girildi. İskemi ve re-perfüzyon hasarına bağlı olarak 48 saat içinde gelişen bakteriyel translokasyonun oktreotid tarafından engellenip veya engellenmediğini incelemek için, V. Portadan ve barsak mesosundan kültür için örnek alındı. Mikrobiyolojik çalışmalar İzmir Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.



Şekil 4: Barsak mezosu eksizyonu

Steril şekilde sıçanlardan V. Portadan alınan kan örnekleri %0.05 Polyone tholsulfonate (SPS)'li buyyon besiyerine konarak 37 °C'de 24 saat üretime bırakıldı. Daha sonra çikolatamsı agara ve Mc Conkey agara pasaj yapıldı. Üreyen bakteriler standart mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanarak tür ayrımı yapıldı.

Ayrıca steril bir şekilde sıçanların barsak mezosundan alınan Lenf bezleri, Ependorf tüpüne konularak laboratuvara getirilen lenf bezleri steril şartlarda ezilerek homojenize edildi. Homojenize edilen örnekler %5 koyun kanlı ve Mc Conkey besiyerine ekildi. Örnekler 37°C'de 24 saat enkübe edildi. Üreyen bakteriler standart mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanarak tür ayrımı yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi yapılırken One-Way Anova ve Post Hoc Test istatistiksel analizi kullanıldı. Parametrelerimiz Min-Max ve Mean±SD olarak özetlendi. Tüm analizler SPSS 10.0 for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. $p \geq 0,05$ istatistiksel olarak anlamsız,

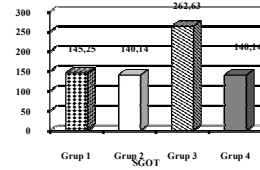
$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

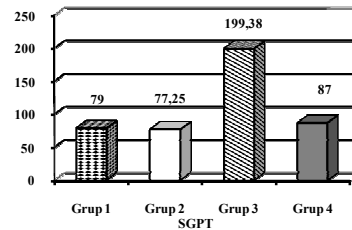
Biyokimyasal bulgular

Karaciğerde oluşan hasarın değerlendirilmesi için; serum SGOT, SGPT, ALT, GGT, ALP, GGT, LDH düzeylerine bakıldı.

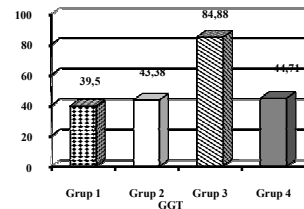
Serum SGOT, SGPT, GGT, ALP, LDH düzeylerinde kontrol grubu ile İskemi uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (0.635, 0.998, 0.787, 0.973, 0.909). İ/R uygulanan grupta serum enzim düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmışken ($P < 0.05$) İ/R + oktreotid tedavisi uygulanan grupta enzim düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğu saptandı (0.889, 0.885, 0.623, 0.993, 0.827). İ/R grubu ile İ/R+OKT grubu enzim düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu ($P < 0.05$). (Tablo 2),(Grafik: 1,2,3,4,5)



Grafik 1: SGOT değerlerinin gruplarda dağılımı



Grafik 2: SGPT değerlerinin gruplarda dağılımı



Grafik 3: GGT değerlerinin gruplarda dağılımı

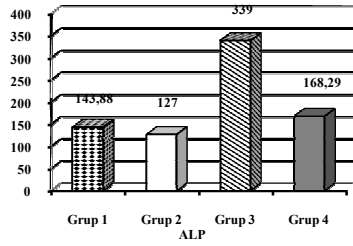
	GRUP1		GRUP2		GRUP3		GRUP4		p
	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	
SGOT	132,5±21,80	145,25±13,99	262,6±24,09	140,14±21,22	233-301	262,63±24,09	109-177	140,14±24,22	0,000*
SGPT	66-96	79,00±11,11	68-96	77,25±8,86	157-249	199,38±36,97	72-108	87,00±5,38	0,000*
GGT	30-45	39,50±4,99	37-50	43,38±4,72	63-101	84,88±14,26	40-50	44,71±4,15	0,000*
ALP	108-262	143,88±54,18	114-142	127,0±10,03	216-605	339,0±140,56	122-210	168,29±30,87	0,000*
LDH	1125-1890	1489±237	1234-1576	1393±106	2608-3998	3569±442	1145-1996	1616±251	0,000*

• ANOVA

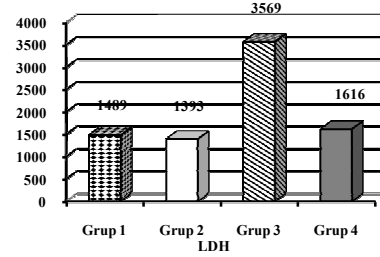
	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
SGOT	0,635	0,000	0,899	0,000	0,967	0,000
SGPT	0,998	0,000	0,885	0,000	0,812	0,000
GGT	0,787	0,000	0,623	0,000	0,989	0,000
ALP	0,973	0,000	0,993	0,000	0,740	0,001
LDH	0,909	0,000	0,827	0,000	0,451	0,000

• Post Hoc Test

Tablo 2: Serum SGOT, SGPT, ALP, GGT, LDH düzeylerine (ortalama ± standart hata) göre karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması: kontrole göre I/R grubu ile İ/R + OKT; İ ile İ/R grubu.



Grafik 4:ALP değerlerinin gruplarda dağılımı



Grafik 5:ALP değerlerinin gruplarda dağılımı

	Grup V	Grup VI
<i>E Coli</i>	5	2
<i>Enterobakter</i>	2	0
<i>Psodomonas</i>	1	0
<i>Enterokok</i>	2	1
Toplam	8(%100)	3(%37)

Tablo 3: V. Porta kan kültürü
(Not: Bir besiyerinde birden fazla bakteri gurubu ürediyse her gurup ayrı sayılmıştır.
Her gurup için 8 besiyeri kullanılmıştır.)

	Grup V	Grup VI
<i>E Coli</i>	6	2
<i>Enterobakter</i>	2	0
<i>Stafilokok</i>	1	1
<i>Enterokok</i>	3	1
Toplam	8(%100)	4(%50)

Tablo 4: Mesenter LAP kültürü
(Not: Bir besiyerinde birden fazla bakteri gurubu ürediyse her gurup ayrı sayılmıştır.
Her gurup için 8 besiyeri kullanılmıştır.)

Mikrobiyolojik bulgular

Sıçanlardan bakteriyel translokasyonu incelemek için Grup 1,2,3,4'ten alınan V. porta ve barsak lenf nodu kültüründe bakteri ürememiştir. 5. Grup sıçanlardan alınan V.porta kan kültürlerinde 8(%100)'ünde üreme olmuştur. Üreyen bakteriler; E.coli, Enterobacter, Pseudomonas ve Enterokok, 6. Grup sıçanlardan alınan V. Porta kan kültürlerin 3(%37)'ünde üreme olmuştur. Üreyen bakteriler; E.Coli, Enterokoklardır (Tablo 4).

Ayrıca sıçanlardan, bakteriyel translokasyonu incelemek için Grup 5,6'dan alınan barsak mezosu lenf nodu kültürlerinden 5.gurubun 8(%100)'ünde üreme olmuştur. Üreyen bakteriler; E.coli, Enterokok, Enterobacter, Stafilokoklar olup, 6.Grup sıçanların barsak lenf nodu kültürlerinde ise 4(%50)'ünde bakteri üremiştir. Üreyen bakteriler; E.coli, Enterokok, Stafilokoklardır (Tablo 5).

TARTIŞMA

Günümüzde, laparoskopik cerrahinin daha sık olarak kullanılmaya başlanması ve uzamış laparoskopik operasyonlar nedeniyle akut KİB artışının önemi de artmıştır(10). Bunun yanında, karaciğer travmalarında uygulanan abdominal paketlenme, intraabdominal kanamalar, intestinal obstrüksiyonlar, periton diyalizi gibi pek çok sebeple akut KİB artışı karşımıza çıkmaktadır(11). Akut KİB artışı bazı durumlarda multi organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Karında distansiyon, solunum yetmezliği ve oligüri ile seyreden bu klinik tablo AKS olarak değerlendirilmektedir. AKS'nun tedavisi ise acil dekompresyon ve nedeni ortadan kaldırmaktır(1,2).

Artmış KİB'nin adrenal bezler hariç tüm karın içi organlarda kan akımını azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir(2). KİB artışı, kalp, toraks, intrakranial ve karın içi organların kan akımında, basıncın yüksekliğine paralel olarak azalmaya neden olur. Azalan kan akımı ile birlikte dokularda iskemik değişiklikler meydana gelir(1). KİB'in artmasıyla birlikte intrakranial basınçta artma ve serebral perfüzyon basıncında azalma insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır(12).

Laparoskopik işlemler sonrasında uygulanan abdominal dekompresyon veya AKS sonrası uygulanan cerrahi dekompresyon işlemi, önceden iskemik kalmış organların re-perfüzyonuna neden olur. Bu aşamada dolaşımın düzelmesine rağmen dokulardaki hasar devam eder ki, bu durum iskemi reperfüzyon hasarı olarak adlandırılır. Reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikalleri önemli mediatörlerdir. Lipid oksidasyonu ile membran yapılarını bozarak, protein oksidasyonu enzim ve nükleik asitlerde bozulmalara yol açarak akut ve kronik hasar oluşumunda rol alırlar. Bunun yanında nötrofil lökositleri aktive ederek lökosit aracılı doku hasarına neden olurlar. Akut abdominal hipertansiyon karaciğer ve barsaklarda oksidatif hasar oluşturmuştur. KİB artışı ile ters orantılı olarak portal venöz akım azalır. Gutt ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, 6 mmHg KİB'da relatif portal akımın başlangıç düzeyinin %51.6' sına düştüğünü, 12 mmHg düzeyinde ise ancak %13.6 oranında akım olduğunu göstermişlerdir(10). İnsanlarda yapılan bir başka çalışmada ise laparoskopik kolesistektomi için uygulanan 14mmHg düzeyindeki KİB'in hepatik kan akımını %53 azalttığı doppler USG ile gösterilmiştir(13).

Bazı klinik çalışmalarda, major abdominal cerrahi sonrası postoperatif dönemde KİB'in 13- 15 mmHg düzeylerine çıkabildiği gösterilmiştir(14). Laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında ise genellikle 12- 14 mmHg KİB uygulanmaktadır. Bu basınç düzeylerinde karın içi ve dışı organlarda olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceği bilinmektedir(14). Bu durumda günlük cerrahi pratikte sıklıkla karşımızda duran bu basınç düzeyleri aslında pek de masum değildir. Splanknik hemodinamik bozuklukların 10- 15 mmHg KİB düzeylerinde başladığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir(15). Jakimowicz ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi operasyonu sırasında portal ven akımını ultrasonografik olarak izleyerek, portal ven akımında azalma tespit etmişlerdir(10). Diebel'in ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, karın içi basınçları 60 dakka süre ile 20 ile 25 mmHg basınçta tutulan deneklerde, ortalama arteriyel basınç intravenöz sıvı desteği ile sabit tutul

masına rağmen, ileum mukozasının kan akımının %63 düştüğünü göstermişlerdir(16). İnce barsak mukozası, arteriyel dolaşımın tıkanmasıyla oluşan iskemiye karşı hassastır. Arteriyel kanlanmanın durması mukoza ve diğer intestinal duvar katlarında değişik derecelerde hasara neden olur. Bu hasarın ciddiyeti arteriyel tıkanmanın süresine, boyutuna(parsiyel veya total) ve tıkanan arterin beslediği sahanın büyüklüğüne bağlıdır(17). Arteriyel tıkanmanın bir süre sonra ortadan kaldırılması dolaşımın durduğu bölgenin yeniden kanlanmasını sağlar. Eğer irreversibl nekroz gelişmemişse re-perfüzyon sonrası organ ve dokular canlılığını korur. Ancak bu konuda yapılan deneysel çalışmalarda, canlılığını koruyan dokularda re-perfüzyon sonrası hasar geliştiği ve gelişen bu hasarın iskemi ile gelişen hasardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (18,19,20,21).

İskemi sonrası re-perfüzyon hasarının oluşmasında iskemi süresi önem taşımaktadır. Re-perfüzyon hasarı kısa süreli iskemilerden sonra oluşmaktadır(22). Dokularda hasar oluşturan oksidanların iskemiye izleyen re-perfüzyondan sonra 2-5 dakikada oluştuğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda 1 saate kadar olan iskemi süresince oksijen radikallerinin arttığı, 2 saatin üzerindeki iskemilerde ise azaldığı gösterilmiştir. Serbest radikaller artıkça hasar artmaktadır(20). İki saatlik iskemi sonrası 30 dakikalık re-perfüzyon hasarı, tek başına 2-2.5 saatlik iskemi hasarından daha fazladır(23). Çalışmamızda re-perfüzyon hasarını incelemek için 1 saat'lik 20 mm Hg karın içi basıncından sonra bir saatlik normal karın içi basınç sonrası, karaciğerde olabilecek tahribatın ve fonksiyon bozukluklarını göstermek için serum SGOT, SGPT, ALP, GGT, LDH enzim düzeyleri incelendiğinde kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır.

Artmış karın içi basınçta, bakteriyel translokasyonun arttığına dair birçok çalışma mevcuttur. Diabel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada karın içi basınçları 20 ile 25 mm Hg olan deneklerden aldıkları mesenterik lenf nodu, dalak ve karaciğer kültürlerinde bakteri ürediğini göstererek, KİBA da bakteriyel translokasyonun varlığını kanıtlamış

lardır(16). Eleftheriadis ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada 60 dakikalık 15 mm Hg düzeyinde uygulanan KİB'da oralama arteriyel basınç sabit kalmasına rağmen jejunal mikrosürkülasyonda azalma olduğu karın içi basınç normale getirildikten 3 saat sonra alınan mesenterik lenf nodu, karaciğer ve dalak kültürlerinde bakteriyel üreme olduğunu, karın içi basınç düşürüldükten 18 saat sonra alınan karaciğer ve dalak kültürlerinde de üremenin devam ettiğini göstermişlerdir(15). Diabel ve arkadaşlarının sıçanlarda karın içi basıncı artırarak yaptıkları deneysel çalışmada, alınan mesenterik lenf nodu, dalak ve karaciğer doku kültürlerinde en sık E. Coli üremekle birlikte enterokok, pseudo monans, ve stafilokok gibi bakterilerin ürediği gösterilmiştir(16).

İnce barsaklardaki iskemi öncelikle mukozal yüzeylerden başlar. İskemi ve re-perfüzyona bağlı mukozal hasarı incelemede histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir. İskemi sonrası re-perfüzyona bağlı villüs boylarında kısalma, villüs epitelinde kayıp ve silinme inflamatuvar hücre invazyonu görülmektedir(23). Bunun sonucunda ince barsaklarda bariyer fonksiyonu bozulur ve muhtemelen bakteriyel translokasyona zemin hazırlanmış olur. Geniş olarak kabul gördüğü gibi, bakteriyel translokasyon septik komplikasyonlar için primer role sahiptir(13). Çalışmamızda sıçanlarda karın içi basınç 1 saat 20 mm Hg uygulandıktan sonra normal karın içi basınç'ta 1 saat'lik re-perfüzyon sonrası alınan V. porta kan ve barsak mezo lenf bezi kültüründe üreme olmamıştır. Ancak sıçanlarda karın içi basınç 1 saat 20 mm Hg uygulandıktan sonra normal karın içi basınç'ta 48 saat izlendikten sonra V.porta kan ve barsak mezosu lenf bezi kültürlerinin tümünde bakteri üremiştir. Barsak mezosundan alınan lenf bezlerinde üreyen bakteriler E.coli, Enterokok, Enterobacter, stafilokok, V. porta kan kültüründe üreyen bakteriler ise E.coli, Enterokok, Entero bakter ve Pseudomonas'dır.

İnce barsaklarda absorpsiyon fonksiyonlarının bozulması sıvı elektrolit ve besin emiliminde düzensizliklere yol açabilir. KİB'in ince barsaklar üzerinde gösterilen diğer bir olumsuz etkisi motilite bozukluğudur. 1 saatlik KİB uygula

masını takiben 1 saat reperfüzyondan sonra gerek patolojik durumların düzeltilmesi için uygulanan abdominal dekompresyon, gerekse laparoskopik ameliyatlardan sonrası desuflasyon ile önceden iskemik kalan tüm dokular reperfüze olmakta ve ortamda daha da artan SOR hasarının ilerlemesine neden olmaktadır.

Akut KİB artışı intraabdominal organları olduğu kadar ekstraabdominal organları da olumsuz etkilemektedir. Bu hasar oluşumunda SOR'nin rolü akciğer dokusu için gösterilmiştir(13). I/R nun lokal etkileri kadar sistemik etkileri de vardır. Dolayısıyla Akut KİB artışının dekompresyonu ile oluşan SOR uzak organ hasarının oluşmasından da sorumludur. Koloğlu ve ark. 4-6 mmHg KİB artışının kolon anastomozu iyileşmesinde fekal peritonit kadar olumsuz etki yaptığını deneysel çalışmalarında göstermiştir(14). Bu durum, postoperatif dönemde sıklıkla ulaşılabilen bu akut KİB artışı düzeylerinin bile ciddiye alınması gerektiğini göstermektedir.

Akut KİB'in düşürülmesi ile re-perfüzyon hasarının tabloyu daha da bozduğu göz önüne alındığında oluşacak hasarı azaltmaya veya ortadan kaldırmaya yönelik tedavi yöntemlerine gereksinim vardır. Bunun için özellikle AKS dekompresyonu öncesinde bir dizi tedavi seçeneği önerilmektedir. Re-perfüzyon hasarının azaltılması için, kontrollü dekompresyon önerilen tedavi seçenekleri arasındadır. Biz çalışmamızda, oktreotidin splanknik vazokonstriksiyon yapması, lökosit infiltrasyonun inhibe etmesi, oktreotidin endokrin etkiden çok sitoprotektif (*in vitro ve in vivo olarak hücrelerin veya dokuların zararlı etkenlere karşı duyarlıklarını azaltmak veya ortadan kaldırmak*) etki(24) ve olası etkiylede hasara uğramamış mukoza hücrelerini korumak ve mukoza hücrelerinin rejenerasyonunu hızlandırmak(24)'la reperfüzyon hasarı ve bakteriyel translokasyonu azaltabilmek amacıyla sıçanlar üzerindeki etkisini araştırdık. Bu etki yalnızca toksin verilmeden veya doku hasarı oluşmadan önce verildiğinde ortaya çıkmaktadır(24). Çünkü somatostatinin endokrin ve sitoprotektif etki yapan bölümleri farklıdır. Düşük molekül ağırlıklı somatostatin analoglarının

sitoprotektif etkileri, somatostatine göre daha fazla, endokrin etkileri ise daha azdır(25). Bu çalışmamızda artmış KİB dekompresyonu öncesi, oktreotidin splanknik dolaşımı azaltıcı etkisinden, her ne kadar paradoksal gibi görünse de, fayda görmeyi umduk. Çünkü dekompresyon öncesi uygulanan oktreotidin yaratacağı splanknik vazokonstriksiyon nedeniyle dekompresyon döneminde kontrollü reperfüzyon ile I/R hasarının azalması azalmayacağını görmek istedik. Nitekim oktreotid uygulaması ile karaciğer enzimleri, akut KİB +reperfüzyon uygulanan gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Benzer şekilde akut KİB +reperfüzyon uygulanan sıçanlarda 48 saat sonra V: porta kan, barsak mezosundan alınan lenf bezi kültürlerinde üreme, oktreotid uygulananlarda anlamlı olarak düşük bulundu. Oktreotidin, oksidatif stres belirteçlerindeki bu olumlu etkisinin reperfüzyonun daha kontrollü olması ve sitoprotektif etki ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Ancak bunun gösterilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Hasarın daha az gelişmesinde oktreotidin bu etkisinin de önemli olduğu görüşündeyiz. Oktreotid, somatostatinin analogları içinde en çok kullanılanı olup, yarılanma ömrü 72-98 dakikadır. Splanik kan akımını azaltıcı etkisi vazokonstriktör özeliğinden kaynaklanmaktadır. Bu ilacın çalışmamızda belirtilen endikasyonda kullanımı ilktir. Oktreotidin, özellikle uzamış laparoskopik girişimlerden sonra ve AKS dekompresyonundan önce tedavilere eklenebileceği düşünülmeli gereken bir seçenektir. Ancak bu endikasyonda kullanımı için, gerek doz, gerekse kullanım süresinin belirlenmesi amacıyla yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1) Eddy V, Nunn C, Morris JA; Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience. *Sur Clin North Am* 1997; 77: 801-12.

- 2) Ivatury RR, Diebel L, Porter JM, Simon RJ, Intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am* 1990; 77:783-800.
- 3) Ivatury RR, Porter MJ, Simon RJ, İslam S, John R, Stahl WM. Intraabdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: Prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *The J Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1998; 44:1016-23.
- 4) Saggi B H, Sugerman H J, Ivatury R R, Bloomfield G L. Abdominal compartment syndrome. *The J Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1998;45: 597-606.
- 5) Alexander WJ, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496-512.
- 6) Pape HC, Dwenger A, Regel G, Auf Kolck M, Gollub F; Wisner D et al. Increased gut permeability after multiple trauma. *Br J Surg* 1999; 81:850-2.
- 7) Saadia R, Schein M, Mac Farlane C, Boffard KD. Gut barrier function and surgeon. *Br J Surg* 1990; 77: 487-92.
- 8) Saggi BH, Harvey JS, Ivatury RR, Bloomfield GL. Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 45:597-606.
- 9) Burch JM, Moore EE. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am* 1996; 76:833-42.
- 10) Gutt CN, Schmandra TC. Portal venous flow during CO₂ pneumoperitoneum in the rat. *Surg Endosc* 1999; 13:902-5.
- 11) Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:256-66.
- 12) Bloomfield GL, Ridings PC; Proposed relationship between increased intraabdominal, intrathoracic and intracranial pressure. *Crit Care Med* 1997;5:496-503.
- 13) Yokoyama Y, Alterman DM, Sarmadi AH, Baveja R. Hepatic vascular response to elevated intraperitoneal pressure in the rat. *J Surg Research* 2002;105:86-94.
- 14) Koloğlu M, Sayek İ, Koloğlu LB, Onat D. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *Am J Surg* 1999;18:293-7.
- 15) Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996;20:11-6.
- 16) Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997; 43:852-5.
- 17) Haglund U, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 321.
- 18) Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesions formation. *Am J Physiol* 1986;250:749-53.
- 19) Granger DN, Rutili G, Mc Cord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia *Gastroenterology* 1981; 81: 22.
- 20) Nilsson UA, Aberg J, Aneman A, Lundgren O. Feline intestinal ischemia and reperfusion: Relation between radical formation and tissue damage. *Eur Surg Res* 1993; 25:20.
- 21) Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Falt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 1990; 107: 574.

22) Zimerman BJ, Granger N. Reperfusion injury. Surg Clin N Am 1992;72:65-83.

23) Mitsudo S, Lawrence JB. Pathology of intestinal ischemia. Surg Clin N Am 1972; 72: 43-65.

24) Usadel KH. Hormonal and nonhormonal cytoprotective effect by somatostatins. Hormone Res 1988; 29:83-85.

25) Vale W, Rivier J, Ling N, Brown M. Biologic and immunologic activities and applications of somatostatin analogs. Metabolism 1978; 27: 1391-1401.

Yazının alınma tarihi:06.03.2013

Kabül tarihi:30.03.2013

Online basım:09.04.2013