

## ŞOKTA VE MULTİPL SİSTEM ORGAN YETMEZLİĞİNDE BARSAGIN ROLÜ

### Derleme

Yücel Arıtaş\*

### The role of the gut in shock and in failure of multiple system organ

**Özet:** Irreversibl şok ve multipl sistem organ yetmezliğinin patogeneğinde barsağın önemli rol oynadığı hususu çok sayıda veriyle de desteklendiği üzere kesindir. Kritik hastaların tedavisinde barsak mukozası iskemisine engel olmak ve iskemik mukozal injurinin sonuçlarını sınırlamak, önceliğe sahip bir husustur. Bu amaca ulaşabilmek için, barsak mukozası oksijenasyonunun yeterliliğini moniterize etmek, böylece iskemik mukozal injuri riskinde olan vakaları belirlemek büyük öneme sahiptir.

**Summary:** It is now evident from abundant data that the gut plays an important role in the pathogenesis of irreversible shock and MSOF. A high priority should be given for treatment of the critical patients to prevent gut mucosal ischemia and limit the consequences of ischemic mucosal injury. To watch this aim it is of great importance to monitor the adequacy of gut mucosal oxygenation which leads to identify the cases who are at risk of ischemic mucosal injury.

**Anahtar Kelimeler:** Şok, multipl sistem organ yetmezliği, mesenterik iske mi.

**Key words:** Shock, multiple system organ failure, mesenteric ischemia.

Multipl Sistem Organ Yetmezliği (MSOY), kritik hastalarda iki veya daha çok organ sistem yetmezliğinin birarada bulunması halinde kullanılan nonspesifik bir terimdir. Devamlı bakım ünelerinde yatan hastaların % 15'inde gelişir ve mortalite oranı % 50'nin üzerindedir (23). Konvansiyonel kriterlere göre optimal bakım uygulanan ve yeterli resusitasyon sağlanan hastalarda da gelişebilmektedir. Ancak günümüzde MSOY, yetersiz resusitasyona ve özellikle barsaktaki

doku oksijenasyonundaki defekte bağlanmaktadır.

Şokta dokuların ihtiyaç duyduğu oksijen tam anlamıyla karşılanamamaktadır. Bu durumda dokularda oksijen eksikliğinin yanısıra anaerobik metabolizma ve doku asidozisi gelişecektir. Kardiak yetmezlik, hipovolemi ve hipoksemide şok, dokuların ihtiyacının altında oksijen sevkinden sorumludur. Şiddetli hastalığı olanlarda, özellikle endotoksemi

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü.

veya sepsiste yine şoka bağlı olarak metabolik ihtiyaçların artması nedeniyle daha fazla oksijene gereksinim duyulacaktır (23,40). Eksik doku oksijenasyonu olanlarda mortalite, yeterli doku oksijenasyonu olanlardan daha yüksektir.

Şokta görülen eksik doku oksijenasyonu tüm organlar için aynı değildir. Vital organlar olan kalp, beyin ve kaslara oksijen daha fazla sevkedilirken, deri, derialtı dokularla splanknik organlar bundan zarar görürler. Şokta doku oksijenasyonunun bozulmasıyla bütünlüğü tehlikeye giren ilk organlardan biri barsaklardır. Barsağın mukozasının superfisiel katları da tehlikeye giren ilk bölgedir. Mukozadaki eksik doku oksijenasyonu, iskemik mukozal ayrılma da son derecede önemli bir husustur ve irreversibl şok ile MSOY için bir motor durumundadır.

#### SPLANKNİK KAN AKIMI

İnsanda gastrointestinal kanal kardiyak atımın % 15-20'sini alır, bunların büyük kısmı ise ince barsakların mukoza ve submukoza tabakalarına gider (17). Barsaktaki kan akımı üç değişik mekanizmayla regüle edilmektedir: İntrinsek (myojenik ve lokal metabolik), ekstrinsek (sinirsel) ve vazoaaktif maddelerle (17). Myojenik teoriye göre damarın kendi kas tonusu değişiklikleriyle oluşan basınç değişikliklerine cevap veren arterioler reseptörler vardır, bunlar lokal kan dağılımını regüle ederler. Anaerobik hücre metabolizması sonucu salınan asit metabolitleri lokal vazodilatörler olarak etki gösterirler. Bu husus özellikle şokta belirgin olup, vasküler sistemin dokuların metabolik ihtiyaçlarına göre yetersiz oksijen sevkleriyle ilgilidir (17).

İntestinal damarlar, sempatik sinir uçlarıyla

innervedir. Sempatik sinir stimülasyonu, ilk önce konstriksiyona, daha sonra ise relaksasyona yol açar ve bunu hiperemik faz takip eder (17).

Hipovolemik ve kardiojenik şokta splanknik kan akımında önemli düşmeler olur. Bu sonuç splanknik vasküler rezistansta selektif artma ile ilgilidir (13,34). Mc Neill ve ark. kedilerde oluşturdukları hemorajik şokta, splanknik vazokonstriksiyonu geniş ölçüde vazopressin ve angiotensin salınımına bağladılar (29). Bailey ve ark. ise, kardiyak tamponat oluşturulan domuzlardaki selektif splanknik vazokonstriksiyonu Angiotensin II salınımı ile ilişkilendirdiler (1). Ayrıca bu splanknik vazokonstriksiyonun, nefrektomi veya enzim inhibisyonu yoluyla renin-angiotensin aksının bloke edilmesiyle engellenebileceğini de bildirdiler. Eksojen angiotensin II infüzyonu ile benzer splanknik vazokonstriksiyonu da oluşturduklar. Buna ek olarak mesenterik arterde, yüksek afiniteli angiotensin II reseptörleri de gösterildi (20) ve splanknik damarlarda Angiotensin I'in Angiotensin II'ye dönüşümü bildirildi (38). Splanknik vasküler rezistansı artıran diğer endojen vazokonstriktörler olarak da prolaktin, TRH, bazı prostoglandinler, leukotriene'ler ve thromboxane analogları gösterilmiştir (5).

İntestinal villilerin vasküler yapıları barsak mukozasını, şok sırasında azalan kan akımına karşı hassas kılar. Villustaki özel vasküler loop'lar oksijenin ekstravasküler olarak venüllere şant yapmasına izin verir ve bu da en fazla villilerin ucunda olmak üzere mukozal hipoksiye yol açar (28).

Karaciğer, nutrisyonel ihtiyacının % 80'inini, oksijeninin ise % 50'sini portal venden alır. Dolayısıyla splanknik vazokonstriksiyonun etkileri bu organda belirgindir (35).

## OKSİJEN DAĞILIMI VE TÜKETİMİ

Şokta, barsaktaki kan akımındaki azalma, barsaktaki Oksijen Dağılımında da (OD) azalmaya yol açar. Bu durum, splanknik organlardaki oksijen tüketiminin belirgin olarak artmasıyla kompanse edilmeye çalışılır. Barsak kritik seviyeleri kadar olan OD düşmelerini tolere eder. Ancak bu kritik seviyelerin de altına düştüğünde anaerobik metabolizma oluşur, doku pH'sındaki düşme buna eşlik eder (19). Nelson ve ark. köpeklerde hemorajik şokta doku ihtiyacından daha düşük OD'de barsak mukozasının ilk etkilenen organlar arasında olduğunu göstermişlerdir (32).

## ISKEMİK BARSAK INJURISİNİN PATOGENEZİ

İskemi ve buna bağlı selüler hipoksi doku injurisine neden olur ve hemorajik şokta iskemik mukozal injuriye karşı en iyi korunma barsak lümeni içerisinde oksijen instilasyonu ile sağlanır (21). Ratlarda, superior mesenterik arterin okluzyonu ile oluşturulan barsak iskemisine bağlı mukozal injurinin intraluminal oksijenle önlenebileceği de bildirilmiştir (36).

İskemik mukozal injuri aynı zamanda luminal muhtevanın otodijestif etkisine karşı, mukozal resistansı da azaltır. Hemorajik şokta oluşan bu mukozal injuri, intraluminal transylol'le proteolitik enzimlerin etkisinin inhibisyonu suretiyle geciktirilebilmekte veya engellenebilmektedir. Aynı şekilde intraluminal albumin veya charcoal de barsak lümeni içindeki aktif maddeleri bağlayarak iskemik mukozal injuriye karşı koruyucu bir etki yapabilmektedir (22).

Son araştırmalarda gösterildiği üzere, iskemik barsağın reperfüzyonundan sonra salınan

oksijen serbest radikallerinin de zararlı etkileri vardır. Bu serbest radikaller ileri derecede sitotoksiktir, primer olarak hücre membranları üzerine etkilidir. Böylece mukozal permeabilite artar, barsağın mukozal barierinde acılmalar meydana gelir. Xanthine oxidase enzimi, oksijen serbest radikallerinin ana kaynağıdır, serbest radikalleriyle barsakta meydana getirdiği hasar, bu enzimin allopurinol ile blokajından sonra azalmaktadır. Eksperimental barsak iskemisinin reperfüzyona verdiği cevap ve serbest radikallerin yaptıkları doku hasarı üzerine superoxide dismutase'ın koruyucu etkisiyle ilgili başka çalışmalar da vardır (18, 21, 33).

Trasyolol'un iskemik mukozal injurinin hafifletilmesindeki etkisi mukozanın proteolitik dijesyonunun inhibisyonu ile değil fakat, Xanthine dehydrogenase'ın Xanthine oxidase'a çevrilmesini aktive eden protease'ı inhibe ederek oluşmaktadır (21).

G. İntestinal kanalda doku injurisi ve hücre ölümü sonucu doku asidosisi görülür. Hayvanlardaki gastrik mukozal injuri ve insanlardaki stres ülseri kanamaları ancak intramukozal pH normalin altındaki seviyelere indiği zaman gerçekleşmektedir. Benzer şekilde hayvanlardaki intestinal mukozal permeabilitenin anormal seviyelere yükselmesi ve insanda iskemik kolitise ait deliller ancak intramukozal pH'ın anormal düşük seviyelere düşmesi halinde görülmektedir (14).

## ISKEMİK BARSAK INJURISİNİN PATOLOJİSİ

Barsaktaki doku hasarının en erken belirtileri arteriyel akımın okluzyonundan hemen sonra histoşimik olarak ve ışık mikroskopu ile gösterilebilir. İskemik doku hasarına ait histolojik deliller, köpek barsağında kanama

ve intestinal hipotansiyondan sonra tesbit edilebilir (41). Bu değişiklikler, hemorajik şoka maruz kalmış ve ince barsak rezeksiyonu yapılmış 7 hastanın barsak segmentinde de iskemik mukozal injurinun histolojik delili mahiyetindedir (24).

İskemik doku hasarına ait deliller total vasküler okluzyondan 5-10 dakika sonra görülmeye başlar. Hasar mukozanın superfisiel kısımlarından başlar ve dışa doğru ilerler (41). Bounous ve ark. iskemik mukozal hasara ait ilk delillerin villusların ucunda olduğunu bildirmişlerdir (3). Kas tabakasındaki doku hasarına ait deliller, total vasküler okluzyondan ancak saatler sonra ortaya çıkar. Transmural infarktüs, total vasküler okluzyondan 8 saat sonra ortaya çıkmaktadır (41).

Barsaktaki hasarın derecesi ve barsak injurisinin derinliği, iskemi süresinden çok, iskemi derecesi ile yakından ilgilidir. Örnek vermek gerekirse nonoklussive iskemili birçok hastada major kan damarları açıktır, mukozal injuri, günler hatta haftalar süresince transmural infarktüse doğru ilerleme olmaksızın haftalarca devam eder. Kronik iskemili hastalarda düşük dereceli iskemi, infarktüse doğru bir ilerleme olmaksızın aylarca sebat edebilir. Burada iskemi mukozanın superfisiel hatlarında sınırlıdır ve superfisiel hücresel yıkım ile noniskemik kriptlerden hücre yenilenmesi ve rekonstruksiyon ile dengelenmiştir.

#### İRREVERSİBL ŞOK VE MSOY' NİN MOTURU

1957 yılında Lillehei, köpeklerdeki hemorajik şoka bağlı irreversibl şoktan ölüm oranını, normotensiv sıhhatli köpeklerden elde ettiği kanla şoklu köpeklerin barsağını perfuze ederek % 90 oranında azalttı. Bu etki

irreversibl şokta intestinal faktör fikrini ortaya çıkardı (27).

Barsaktaki mukozal injuri nedeniyle bakteri ve onun toksinlerinin translokasyonu ile salınan diğer mediatörler, barsak kaynaklı nosocomial infeksiyonlardan ve MSOY'den sorumludur.

#### ENDOTOKSİNLERİN TRANSLOKASYONU

Bounous köpeklerde yaptığı hemorajik şok deneylerinde mukozal permeabiliteyi göstermek üzere barsak lümeni içine kürar tatbik etti. Kontrol gurubu köpeklerde barsak lümeni içine kürar verilmesi herhangi bir etki göstermedi. Halbuki hemorajik şok uygulanan köpeklerde intraluminal kürar tatbiki, tipik kürar ölümüne neden oldu. Yazar hemorajik şokta barsakta mukozal permeabilitenin arttığı sonucuna vardı (3).

Şimdi genellikle kabul edildiği üzere, kritik hasta kişiler septik tabloda görülmekle birlikte, sepsise ait herhangi bir bakteriyolojik delil göstermeyebilirler. Bu sonuç, barsaktaki mukozal iskemiye bağlı mukozal permeabilitenin artması ve bakteriel endotoksinin translokasyonuna bağlanmaktadır.

Endotoksinler, bakterinin ölmesiyle oluşur, bakteri hücre duvarı ile lipopolisakkaridler (LPS) de ihtiva eder. Endotoksinin ana kaynağı, normalde zararsız görülen barsaktaki bakteriel floradır. Mukozal bariyerden portal vene veya lenfatikler normal şartlara geçmez, geçse dahi karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından detoksifiye edilir (2, 15).

Şoktaki hayvanlarda endotoksemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Gathiram ve ark., superior mesenterik arteri bir saat klempledikten sonra, reperfüzyon uyguladıkları kedilerde LPS seviyelerinin yükseldiğini

bildirdiler (16). Cuevas ve Fine tavşanlara vazoaktif aminler (bradikinin, serotonin veya histamin) injekte ederek endotoksemi meydana getirdiler (6). Zanotti ve Gaffin, tavşanlarda mesenterik arteri klemplediklerinde şok ve ölüm görüldüğünü, eğer hayvanlar daha önceden anti LPS ile tedavi edilirlerse, ölüm oranının belirgin olarak düştüğünü bildirdiler (42). Kritik hastalarda endotoksinin translokasyonu sık görülen bir bulgudur. Endotoksinin çok sayıda zararlı etkisi olmakla birlikte buradaki etki mekanizması tam olarak açık değildir (8).

Karaciğerdeki Kupffer hücreleri portal sirkulasyondaki endotoksinlerle ilk karşılaşan bölümdür. Endotoksin hepatik injuriye sebep olur (2, 35). Kritik hastalarda görülen akut taşsız kolesistit genellikle şok ve endotoksemi ile birlikte ve köpeklerde LPS infuzyonu ile oluşturulabilir (35). Akciğerlerin endotoksine maruz kalmaları ancak karaciğerden etkilenmeyen, lenfatikler için geçen ve duktus torasikus aracılığıyla sistemik sirkulasyona giren endotoksinlerle olur. Koyun endotoksini insanda ARDS'de (Acute Respiratory Distress Syndrome) görülen benzer akciğer cevabını oluşturur (4). Endotoksinin sistemik dolaşıma girmesiyle, böbrekler ve myokardial fonksiyon üzerine zararlı etkiler yanında intravasküler koagülasyon da meydana gelir.

#### TOKSİK MEDIATÖR'LER

Şokta çeşitli mediatörler salınır. İskemik splanknik organlar bunların çoğunun kaynağıdır. Myocardial Depressant Factor (MDF) iskemik barsaklardan ve pankreastan salınır, proteolitik enzimlerden oluşur (25). Pankreastan salınan MDF, sadece myokardı deprese etmez, aynı zamanda selektif bir splanknik vazokonstriksiyon da oluşturur. Bu durumda MDF, mukozal iskemi derecesini potansiyel olarak artırdığından, barsaktan

toksinlerin geçişi daha fazla olacaktır. MDF aynı zamanda RES fonksiyonlarını da bozar (25). Tumor Necrosis Factor (TNF) endotoksinle aktive makrofajlardan salınır (7). Çeşitli hayvanlara endotoksin injeksiyonuyla oluşturulabilir ve şokta erken dönemde ortaya çıkan mediatörlerden biridir (7). LPS, sıçanda TNF salınımına ve şoka sebep olur (26). Köpekte TNF, endotoksik ve bakteriemik şokta olduğu gibi kardiovasküler disfonksiyona yol açar. Interleukin I bir polipeptid olup, aktive makrofajlardan, interleukin II ise glukoprotein olup T lenfositlerden salınır. Her ikisi de şok gelişimine katkıda bulunur (5, 25).

Endotoksin konakçıda arachidonic asid metabolizmasından derive olan vazoaktif maddelerin salınımına da neden olur. Günümüzde seksenden fazla aktif madde bildirilmiştir. Prostoglandinler bilinen ilk metabolitlerdir. Diğerleri leukotriene'ler thromboxane ve prostocycline'dir. Hepsi de vasküler etki gösterir. Leukotriene D<sub>4</sub> splanknik vaskulatur için selektif bir vazokonstriktördür ve mukozal iskeminin süresi ve derecesi üzerine etkilidir. Bu mediatörlerin etkileri ve birbirleriyle ilişkileri çok karmaşıktır (25, 39).

#### BAKTERİNİN TRANSLOKASYONU

Şokta sadece endotoksinin değil, bakterilerin de translokasyonu mevzubahistir. Sıçanlarda küçük travmayla (femoral kırık veya amputasyon) nisbeten daha az bakteri translokasyonu olurken, daha büyük travmalarda (yanık) daha fazla bakteri geçişi olmaktadır (12).

Sıçanlarda endotoksin intraperitoneal olarak verildiğinde, bakteri barsatan mesenterik lenf nodlarına geçiş göstermektedir (11).

Endotoksin bu translokasyonu mukozal injuriye yol açarak sağlamaktadır. Endotoksinle kedide intramukozal pH düşmekte ve mukozal permeabilite artmaktadır (33). Bennion, köpek modelinde oluşturduğu kolonik iskemide V. Porta'dan 24 saatte, aorta kanı ile periton sıvısından 48 saatte pozitif kültür elde etmiştir (2). Sori ve ark. ise ratta 2-4 saatlik hipovolemik şoktan sonra C-14 ile işaretli E.Coli'yi sistemik kanda bulmuşlardır (37).

Luminal bakterinin translokasyonu insanda da gösterilmiştir. Endotoksin insanda da hayvanlarda olduğu gibi, barsak kökenli organizmaların translokasyonunu artırır. Danner ve ark. endotoksemili yoğun bakım hastalarının % 54'ünün kanında bakteri bulmuşlardır (8).

#### ŞOKTA BARSAGIN MONİTORİZE EDİLMESİ

Kritik hastaların barsak mukoza oksijenasyonunun yeterliliğinin monitorize edilmesi gereklidir. Kritik hastalıklarda birçok endojen vazokonstriktörlerin salınmasıyla, selektif olarak splanknik organlardaki oksijen dağılımı azalır. Bu mediatörler arasında Angiotensin II, MDF ve leukotriene D<sub>4</sub> de vardır (5,6).

Esasen splanknik organlar normalde de fazla oksijen tüketirler, splanknik oksijen tüketimi ve oksijene duyulan ihtiyaç travma ve sepsiste artmıştır. İskemik mukozal injuri barsak kaynaklı nosocomial infeksiyonlar ve MSOY yönünden motor görevi yapar. Barsak mukozasındaki oksijenasyon yetmezliği önemli ve uyarıcı bir belirtidir. Gelişecek komplikasyonlardan saatler hatta günler önce ortaya çıkar.

Oksijen dağılımının ve tüketiminin global olarak ölçülmesiyle, iskemik mukozal injuriye yol açan barsak mukoza oksijenasyonundaki

minor bozuklukları tayin etmek mümkün değildir. Barsak mukoza kan akımını ölçmek için birçok metod tarif edilmesine rağmen, hiçbiri rutin klinik kullanım için elverişli olmamaktadır. Kan akımının tek başına ölçülmesi, mukozal oksijenasyon hakkında (Oksijen tüketimi ve oksijenin utilizasyon kabiliyeti) tam bilgi vermez.

Intramukozal pH ölçümleri, mukozal oksijenasyonla ilgili metabolik olayları gösterir, aynı zamanda mukozal injurinin anatomik fonksiyonel ve sistemik sonuçlarıyla da korrele edilebilmektedir. Bir başka anlatımla, intramukozal pH normal ise, mukozanın oksijenasyonu yeterlidir. Mukozal permeabilite normaldir, mukozal bütünlük korunmaktadır ve mukozal injuriyle ilgili sonuçlar, ihmal edilebilecek kadar küçüktür. Intraluminal pH kolay, güvenilir ve ekonomik olarak rutin, klinik pratikte, intraluminal tonometrelerle ölçülebilir.

#### TONOMETRİ

Tonometri, dokulardaki gazların parsiyel basıncının ölçülmesidir. 1964 yılında, mesane ve safra kesesi doku oksijen tansiyonu, organa serum fizyolojik verilmesi ve denge sağlandıktan sonra verilen tuzlu sudaki oksijen konsantrasyonunun tayin edilmesiyle ölçüldü. Benzer şekilde ince barsak loop'unda da çalışmalar yapılmıştır (10).

Daha ileri çalışmalar tonometre ismi verilen, gaz geçirmeyen bir tüp ve gaz geçiren silikon bir balon içeren cihazla yapılmıştır. Bu tüp nasal veya anal yolla barsak lümeni içine itilir. Balon tuzlu su ile doldurulur, bilindiği üzere CO<sub>2</sub> doku tabakaları arasına kolaylıkla diffüze olur. Buna göre luminal muhtevadaki pCO<sub>2</sub> ile barsak duvarının pCO<sub>2</sub>'i bir denge halindedir. Denge sağlandıktan sonra, balon

içerisindeki CO<sub>2</sub> konsantrasyonu ile barsak mukozasının yüzeyel tabakalarındaki CO<sub>2</sub> konsantrasyonu aynıdır. Tuzlu su içindeki pCO<sub>2</sub>, bu aspirattan örnek alınıp rutin kan gazı analizatörlerinde çalışılır.

$$pH_i = 6.1 \log \left( \frac{HCO_3^-}{pCO_2 \times 0.0307} \right) \text{ formülü gereğince}$$

Handerson-Hasselbach denklemine göre:

intramukozal pH (pH<sub>i</sub>) hesap edilir (19).

Burada HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = Arteriel bikarbonatı, pCO<sub>2</sub> = tonometredeki pCO<sub>2</sub>, i 0.0307 ise plasmadaki CO<sub>2</sub> nin solubilitisini göstermektedir.

Son çalışmalarda kardiyak operasyon geçiren hastalarda gastrik intramukozal pH ve hepatik venöz kanda laktik konsantrasyonu ve oksijen saturasyonu arasında belirgin bir korrelasyon olduğu gösterilmiştir (23).

Kanamaya bağlı histolojik delilli mukozal iskemide intramukozal pH'nın anormal düşük derecelere düştüğü gösterilmiştir (30). Mide jejunum ve rektumdan yapılan intramukozal pH ölçümleri arasında lineer bir korrelasyon vardır. Kanamaya bağlı barsak mukoza oksijenasyonundaki bozukluklar barsağın bütün kısımlarında görülür (30).

Intramukozal tonometre kullanılarak yapılan intramukozal pH ölçümleri, mukozal infarktüsün veya iskemik kolitisin klinik delillerinden saatler hatta günler öncesinden iskemi tanısını emniyetle koydurur.

#### KRİTİK HASTALARDA BARSAK BAKIMI

Resusitatif tedbirler öncelikle, perfuzyonu artırmaya yönelik olmalıdır. Oksijen açığına engel olmak için oksijen akımı ve dağılımı artırılmalıdır. Doku oksijenasyonu ve özellikle barsak mukoza oksijenasyonu, oksijen dağılımını artırmakla düzeltilemez. Çünkü kritik hastalarda selektif splanknik vazokonstriksiyon vardır ve splanknik oksijen ihtiyacında da artma olur. Intraluminal tonometrelerle intramukozal pCO<sub>2</sub> ölçülmesi, mukozaya oksijen dağılımının yeterli olup olmadığını gösterir.

Intraluminal oksijenin koruyucu etkisinden bahsedilmekle birlikte klinik pratiğe girememiştir. Bailey, kardiyojenik şokta tripotide kullanarak anjiyotensin II oluşumunun bloke edilmesinin splanknik vazokonstriksiyonu önleyebileceğini böylece barsağın korunabileceğini bildirmiştir (1). Vazodilatörlerin kullanımı hakkında ise zıt görüşler vardır.

Barsak anormal miktardaki bakteri ve endotoksinler için bir depodur. İskemik mukozal ayrılmanın sınırlandırılması, bu potansiyel tehlikeli ajanların eliminasyonu yönünden önemlidir. Tüm barsak lavajıyla mekanik temizlik aktif Crohn hastalığında endotoksemi şansını azaltmaktadır.

Endotoksinin anti LPS ile blokajının transloke olan endotoksinin etkilerini azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (16,39). Lipid x, LPS'nin nontoksik prekürsörü olup, Lipid A'nın kompetitif inhibisyonu ile koruyucu bir etki olmaktadır (9). Polymyxin B'de Lipid A'yı bağlama ve nötralize etme kapasitesindedir ve endotokseminin tedavisinde faydalı etkileri olabilir (31).

Transloke olan LPS, çok sayıda vazoaktif maddenin salınımına neden olur, çeşitli

blokerler denenmiş ise de bunlar tüm vazoaktif maddelere karşı etkili değildir. Birçok vazoaktif maddenin perkürsörü arachidonic asittir. Enzim inhibisyonu ile bu sentez bloke edilebilir.

#### Kaynaklar

1. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, et al: Pathogenesis of monoclonal ischemic colitis. *Ann Surg* 203:590-599, 1986.
2. Bennion RS, Wilson SE, Williams RA: Early portal anaerobic bacteremia in mesenteric ischemia. *Arch Surg* 119: 151-155, 1984.
3. Bounous G, Mc Ardle AH, Hodges DM, et al: Biosynthesis of intestinal mucin in shock: Relationship to tryptic hemorrhagic enteritis and permeability to curare. *Ann Surg* 164: 13-22, 1966.
4. Brigham KL, Meyrick B: Endotoxin and lung injury. *Am Rev (Respir) Dis* 133: 913-927, 1986.
5. Bulkley GB, Meilahn JE: Vasoactive humoral mediators and the splanchnic circulation in shock. In perspectives in shock reserarch. Alan R Liss, Inc. 1988 pp 91-100.
6. Cuevas P, Fine J: Production of fatal endotoxic shock by vasoactive substances. *Gastroenterology* 64: 285-291, 1973.
7. Damas P, Franchimont P, Lamy M: TNF and septic shock. In Vincent JL Ed. Springer-Verlag, 1989 pp. 11-14.
8. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, et al: Endotoxin determinations in 100 patients with septic shock. *Clin Res* 36: 753 A, 1988.
9. Danner RL, Joiner KA, Parillo JE: Inhibition of endotoxin-induced priming of human neutrophils by lipid x and 3 azo-lipid x. *J Clin Invest* 80: 605-612, 1987.
10. Dawson AM, Trenchard D, Guz A: Small bowel tonometry: Assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. *Nature* 206: 943-944, 1965.
11. Deitch EA, Berg R, Specian R: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 122: 185-190, 1987.
12. Deitch EA, Bridges RM: Effect of stress and trauma on bacterial translocation from the gut. *J Surg Res* 42: 536-542, 1987.
13. Fiddian-Green RG: Splanchnic ischemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann Coll Surg Eng* 70: 128-134, 1988.
14. Fiddian-Green RG, Amelin PM, Hermann JB. et al: Prediction of the development of sigmoid ischemia on the day of aortic operations. *Arch Surg* 121: 654-660, 1986.
15. Fine J: The intestinal circulation in shock. *Gastroenterology* 52: 454-460, 1967.
16. Gathiram P, Gaffin SL, Wells MT, Brock-Utne JG: Superior mesenteric artery occlusion shock in cats. *Circ Shock* 19: 231-237, 1986.
17. Granger DN, Richardson PDI, Kvietys PR, Mortillaro NA: Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 78: 837-863, 1980.
18. Granger DN, Rutili G, Mc Cord JM: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 81: 22-29, 1981.



19. Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, et al: Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. **J App Physiol** 56: 1065-1069, 1983.
20. Gunther S, Gimbrone MA, Alexander RW: Identification and characterization of the high affinity vascular Angiotensin II receptor in rat mesenteric artery. **Circ Res** 47: 278-286, 1980.
21. Haglund U: Hipoxia and reoxygenation-two mechanisms for tissue injury in ischemia and shock. **Upsala J Med Sci** 93: 127-129, 1988.
22. Haglund U, Abe T, Ahren C, et al: The intestinal mucosal lesions in shock. **Eur Surg Res** 8: 435-477, 1976.
23. Haglund U, Fiddian-Green RG: Assessment of adequate tissue oxygenation in shock and critical illness. **Intensive Care Med** 15: 475-477, 1989.
24. Haglund U, Hulten L, Ahren C, Lundgren O: Mucosal lesions in the human small intestine in shock. **Gut** 16: 979-984, 1975.
25. Lefer AM: Interaction between myocardial depressant factor and vasoactive mediators with ischemia and shock. **Am J Physiol** 252: 193-205, 1987.
26. Lehmann V, Frendenberg MG, Galanos C: Lethal toxicity of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor in normal and D-galactosamine treated mice. **J Exp Med** 165: 657-663, 1987.
27. Lillehei RC: The intestinal factor in irreversible hemorrhagic shock. **Surgery** 42: 1043-1053, 1957.
28. Lundgren O, Haglund U: The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanges. **Life Sciences** 23: 1411-1422, 1978.
29. Mc Neill JR, Strak RD, Greeway CV: Intestinal vasoconstriction after hemorrhage: Roles of vasopressin and angiotensin. **Am J physiol** 219: 1442-1347, 1970.
30. Montgomery A, Almqvist P, Arvidsson D, et al: Early detection of gastrointestinal mucosal ischemia in porcine E.Coli sepsis. **Acta Chir Scand** 156: 613-620, 1990.
31. Munster Am, Winchurch R, Thupari JN, Ernst CB: Reversal of postburn immunosuppression with low-dose Polymyxin B. **J Trauma** 26: 995-998, 1986.
32. Nelson DP, King CE, Dodd SL, et al: Systemic and intestinal limits of O<sub>2</sub> extraction in the dog. **J App Physiol** 63: 387-394, 1987.
33. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN et al: Ischemic injury in the cat small intestine: Role of superoxide radicals. **Gastroenterology** 82: 9-15, 1982.
34. Porter JM, Sussman MS, Bulkley GB: Vasospasm in circulatory shock. In Marston A. (Ed). *Splanchnic ischemic ischemia and multiple organ failure*. Edward Arnold, 1989 pp: 73-88.
35. Ramsay G, Runcie C: Hepatic dysfunction in shock. In: *Update in intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag 1989 pp: 369-375.
36. Shute K: Effect of intraluminal oxygen on experimental ischemia of the intestine. **Gut**

17: 1001-1006, 1976.

37. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW et al: The gut source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 155: 187-192, 1988.

38. Türker RK, Ercan ZS: High degree of conversion of Angiotensin I to Angiotensin II in the mesenteric circulation of the isolated perfused terminal ileum of the cat. *Arch Int Physiol Biochim* 83: 845-853, 1975.

39. Vane JR, Botting RM: Prostaglandins, prostocyclin, thromboxane and leukotrienes: The arachidonic acid cascade. In: Fuhrmann BP (Ed). *Critical Care. Society of Critical Care Medicine*, 1989 pp: 1-24.

40. Vincent JL, De Backer D: Initial management of circulatory shock as prevention of MSOF. *Critical Care Clinics* 5: 369-378, 1989.

41. Whitehead R: The pathology of ischemia of the intestines. *Pathology Annual II*: 1-52, 1976.

42. Zanotti AM, Gaffin SL: Prophylaxis of superior mesenteric artery, occlusion shock in rabbits by antilipopopolysaccharide (anti-LPS) antibodies. *J Surg Res* 38: 113-115, 1985.