

Superior Mezenterik Arter İskemi- Reperfüzyonun Hemodinamik Etkileri

HEMODYNAMIC EFFECTS OF ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY

Dr. Cüneyt KÖKSOY*, Dr.Mehmet Ayhan KUZU*, Dr.Aslihan Aydemir KÖKSOY**,
Dr.Ediz DEMİRPENÇE***, Dr.İsmail CİNEL****, Dr.Mahmut KESENÇİ*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (*) Genel Cerrahi ABD, (**) Fizyoloji ABD, Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi (***) Biyokimya ABD, (****) Ankara Numune Hastanesi Anesteziyoloji Bölümü,
ANKARA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada superior mezenterik arter (SMA) üzerindeki oklüzyonu kaldırıldığında görülen hipotansiyonun gelişiminde reperfüzyon hasarının ve nitrik oksit rolü araştırılmıştır.

Durum Değerlendirmesi: Damar cerrahisi girişimlerin en büyük tehlikelerinden biri arteryel oklüzyon kaldırıldığında gelişen arteryel kan basıncındaki ani düşüştür.

Yöntem: Yeni Zelanda tipi 33 adet erkek tavşanda uygulanan 60/120 dakikalık SMA İskemi/reperfüzyonu süresince arteryel kan basıncı kaydedilerek, alınan kan örneklerinde nitrit düzeyi ölçüldü. Ayrıca deney sonunda çıkarılan barsak dokusunda mikrovasküler permeabilite yağ/doku ağırlık oranı ve lipid peroksidasyonu malondialdehit konsantrasyonu ile değerlendirildi. Çalışma kontrol (n:11), SMA oklüzyon (n:9), nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME (n:7), Katalaz (n:6) verilen gruplardan oluştu.

Çıkarımlar: SMA üzerinde oklüzyon kaldırıldığında ani ve belirgin bir arteryel hipotansiyon gelişti. Bu hipotansiyonun şiddeti doku hasarını artıran L-NAME ve azaltan katalaza karşın değişmedi. Deney süresi boyunca nitrit düzeylerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuçlar: Arterter üzerindeki oklüzyonun kaldırılması sırasında görülen hipotansiyon ile reperfüzyona bağlı olarak gelişen doku hasarı birbirlerinden bağımsız kavramlar olup nitrik oksit bu sonuca katkısı saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Reperfüzyon hasarı, superior mezenterik arter, nitrik oksit, L-NAME, katalaz hipotansiyon

SUMMARY

One of the most devastating complications of vascular procedures is unclamping hypotension. In this study, we aimed to investigate the roles of ischemia-reperfusion injury and nitric oxide in the pathophysiology of the unclamping hypotension of the superior mesenteric artery. Arterial blood pressure and plasma nitrite concentration, a stable product of nitric oxide, were recorded during clamping and unclamping of the SMA. Wet-to-dry weight ratio, a marker of microvascular permeability, and malondialdehyde concentration, an indicator of lipid peroxidation, were measured in the intestinal tissue samples. The study consisted of control (Group 1, n: 11), occlusion of SMA (Group 2, n:9), L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthase (Group 3, n:7) and catalase (Group 4, n:6) groups. After declamping of SMA, a prominent arterial hypotension was recorded. Neither L-NAME nor catalase did not change the magnitude of unclamping hypotension. In addition, there was no change in plasma nitrite concentration during the experiment. In conclusion, the intensity of reperfusion injury of ischemic intestine and nitric oxide are not responsible for the hypotension seen after unclamping of the SMA.

TABLO 1: ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT YAŞ/KURU AĞIRLIK ORANLARI VE MALONDİALDEHİT DEĞERLERİ

	Yaş/kuru ağırlık oranları	MDA(nmol/g)
Kontrol (n:11)	3.23±0.19	31.66±4.86
SMA oklüzyon (n:9)	4.35±0.16**	68.35±6,55*
L-NAME + SMA oklüzyon(n:7)	4.66±0.19*	104.7±4.95*x
Katalaz + SMA oklüzyon (n:6)	3.70±0.12 x /	55.33±8.72 x /

Malondialdehid (MDA) yağ gram doku başına nmol olarak ifade edilmiştir. akamlar ortalama ± standart hatadır.

* p<0.001 vs. kontrol, ** p<0.01 vs. kontrol
x p<0.05 vs SMA oklüzyon (IR), / p<0.001 vs L-NAME + SMA oklüzyon

ile ısıtılıp soğumaya bırakıldı. Bu karışıma 4 ml n-butanol eklenip karıştırıldıktan sonra elde edilen n-butanol fazı santrifüj edilip ayrıldıktan sonra 535 ve 520 nm de absorbans ölçüldü. Aradaki fark tiyobarbitürik asit değeri olarak nitelendirildi ve değerler gram yağ doku başına nmol olarak ifade edildi.

Yaş/Kuru barsak ağırlık oranı: Dokudaki mikrovasküler permeabilite değişikliklerini değerlendirebilmek için, deney süresi sonunda 10 cm lik terminal ileum çıkarıldı ve tartıldıktan sonra 100°C'lik etüvde 24 saat bekletildikten sonra tekrar tartılarak yağ, kuru barsak ağırlık oranı belirlendi.

İstatiksel yöntem: Tek yönlü varyans analizi ve istatiksel önem varlığında post hoc Shiffe testi ile gruplar arası anlamlılık değerlendirildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilip, değerler yazıda ve şekillerde ortalama ± standart hata olarak verildi.

SONUÇLAR

Superior mezenterik arter klemp ile oklüde edildiğinde kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda arteryel kan basıncı belirgin olarak yükseldi ve zamanla tekrar oklüzyon öncesi değere geri döndü. SMA daki oklüzyon kaldırıldığında ise kan basıncı ani olarak düştü ve 120 dakikalık gözlem süresi boyunca zamanla oklüzyon öncesi değere ulaştı. L-NAME ve katalaz tedavisinin oklüzyon kaldırıldığı sırada oluşan hipotansiyona bir etkisi olmadı (Şekil 1).

Nitrik oksitin ölçülebilen metaboliti olan nitrit konsantrasyonu gerek kontrol gerekse tedavi alan ya da almayan SMA oklüzyonu gruplarında deney süresi boyunca belirgin bir değişiklik göstermedi. Dahası aynı zaman dilimlerinde yapılan ölçümlerde nitrit konsantrasyonu yönünden gruplar arası fark saptanmadı (Şekil 2).

SMA oklüzyon ve sonrası reperfüzyon dokudaki oksidan hasarın bir göstergesi olan barsak MDA konsantrasyonunu önemli oranda artırdı. L-NAME tedavisi uygulanan grupta MDA değeri hem kontrol (p<0.001) hem de tek başına SMA oklüzyonu uygulanan gruptan fazlaydı (p<0.05). Katalaz tedavisi ile elde edilen MDA değeri tek başına SMA oklüzyonu uygulanan gruba kıyasla daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 1).

Mikrovasküler permeabilitenin bir göstergesi olan yağ/kuru barsak ağırlık oranı tek başına SMA oklüzyonu yapılan grupta belirgin oranda artmıştı. Her ne kadar L-NAME tedavisi ile bu oran SMA oklüzyonu yapılan gruba göre biraz daha artmasına karşın, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Katalaz tedavisi ile SMA oklüzyonu sonrası artan yağ/kuru barsak oranını azalttı (Tablo 1).

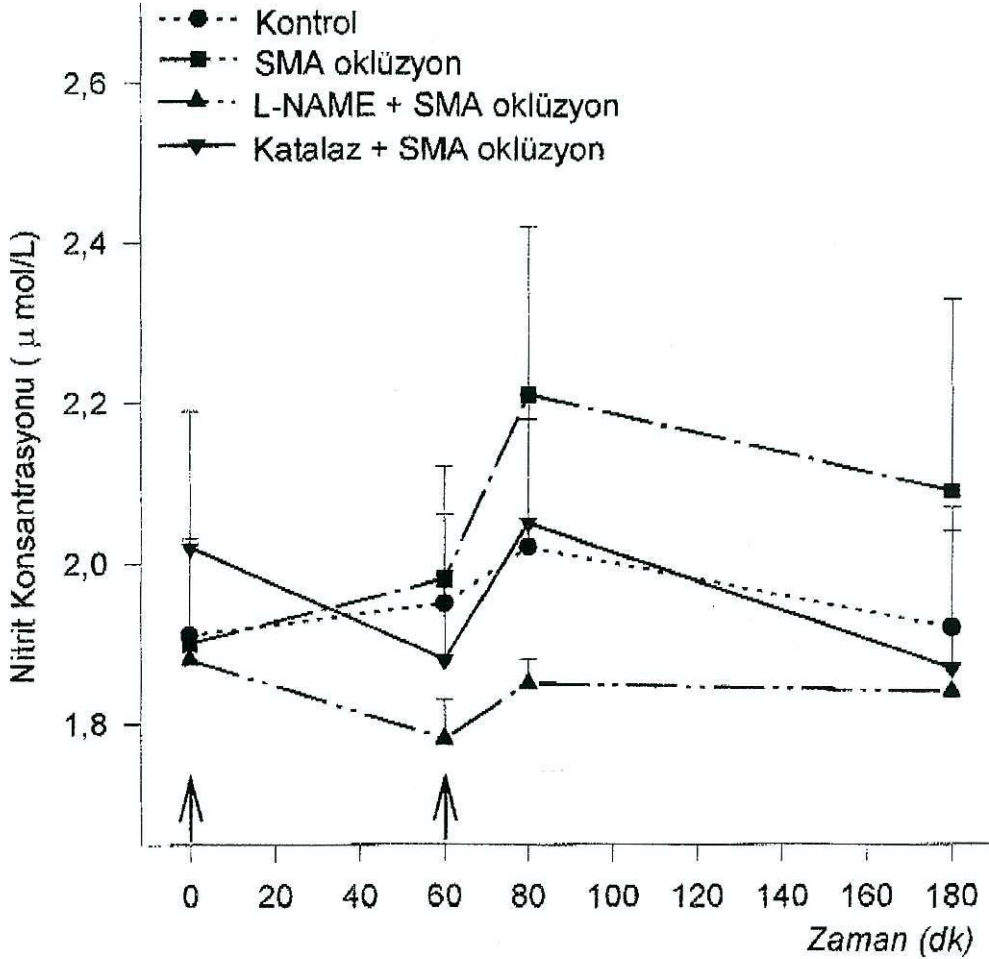
TARTIŞMA

Superior mezenterik arterin bir süre oklüde edilip daha sonra oklüzyonun ortadan kaldırılması aralarında serbest oksijen radikalleri, sitokinler, arakidonik asit ürünleri, ve adezyon

moleküllerinin de olduğu birçok inflamatuvar mediyatör salınımı ile karakterize olan ve hem barsakları, hem de akciğer, karaciğer, kalp ve endoteli etkileyebilen iskemik-reperfüzyon hasarına neden olmaktadır (8,9). Bununla beraber, gerek torakoabdominal aorta gerekse mezenterik arter cerrahisi sırasında gözlenen mezenterik iskemik-reperfüzyon gelişimi sırasındaki bir başka basamak ise SMA oklüzyonunun yaratmış olduğu hemodinamik etkilerdir (1). Bu çalışmada tek başına SMA'nın oklüde edilmesi ve daha sonra oklüzyonun kaldırılmasının dramatik hemodinamik ve humoral değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. SMA oklüde edildiğinde belirgin bir arteriyel hipertansiyon gelişmiş ve bu zamanla başlangıç değerine dönmüştür. SMA oklüde edildiğinde belirgin bir arteriyel hipertansiyon gelişmiş ve bu zamanla başlangıç değerine dönmüştür. Buna karşın SMA oklüzyon

kaldırıldığında hemen tüm gruplarda kan basıncı %50'ye ulaşan bir oranda düşmüştür. Daha oklüzyon kaldırılmadan önce artırılan sıvı replasman hızına ve kaldırıldığı sırada verilen ek sıvıya rağmen hipotansiyonun gelişimi engellenememiştir. Bu deney protokolü öncesi yaptığımız ön deneylerde, daha az verilen sıvının yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden çok daha derin ve uzun süreli hipotansiyonla birlikte olduğunu belirledik. Bu bulgular SMA oklüzyonu kaldırıldığında görülen hipotansiyonun gelişiminde intravasküler volümün tek başına belirleyici bir faktör olmadığını düşün-dürmektedir.

Bu çalışmada gözlenen SMA oklüzyonunun yarattığı hemodinamik etkiler diğer deneysel çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir (10,11,12). SMA oklüzyonunun kaldırılmasını takiben şok düzeyinde ani ve şiddetli bir hipotansiyon, yapılan bütün deneysel çalışmalar-



Şekil 2: Deney boyunca SMA oklüzyonunun başlangıcı, sonu ve oklüzyon kaldırıldıktan sonraki 20 ve 120 dakikalarda alınan kan örneklerinde çalışılan nitrit konsantrasyonu. Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

da gözlenmesine karşın mekanizma aydınlatılabilmemiş değildir. Arterdeki oklüzyon kaldırıldıktan sonra periferik vasküler dirençte ani azalma, buna bağlı olarak afterload'da düşüş, kalbin pompa fonksiyonunda bozulma ve venöz sistemde kanın yeniden dağılımı gibi hemodinamik değişiklikler görülmektedir (1,2,3,4,5). Buna ek olarak aralarında serbest oksijen radikalleri, arakidonik asit ürünleri, kompleman ve otonom sinir sistemi mediatörleri içeren humoral faktörlerin salınımı da önceki yayınlarda bildirilmiştir. Ancak tüm bu değişikliklere karşın fizyopatolojinin açıklanmasında yetersiz kalmıştır. SMA oklüzyonu kaldırıldığında gözlenen hemodinamik değişikliklerin adrenal katekolaminlerde, metenkefalin, nörotensin, nöropeptid-Y, ve peptid-YY'de 10 ile 30 kat (13), prostaglandin F_{2α} da 5 kat artış ile birlikte olması (14) bu faktörlerin oklüzyon kaldırıldığında şoktan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Ancak naloksan uygulandığında katekolamin düzeyi azaltılabilmemesine karşın hipotansiyonun engellenememesi salınan mediatörlerin bu olayda ikincil rol oynadıklarına işaret etmektedir (13). Buna karşın indometazin ile prostanooid yapımı bloke edildiğinde hipotansiyonun şiddeti azaltılabilmıştır (14).

Bu çalışmada serbest oksijen radikalleri ile oluşan lipid peroksidasyonu ile ön plana çıkan doku hasarı ve reperfüzyonla açığa çıktığı bilinen bir çok mediatör bir antioksidan enzim olan katalaz tedavisi ile azaltılmasına karşın, SMA oklüzyonu kaldırıldığında görülen hipotansiyon şiddeti etkilenmemiştir. Yine benzer bir şekilde homeostaste önemli görevler üstlenmiş olan nitrik oksit L-NAME ile bloke edildiğinde yaş/kuru doku ağırlık oranı ve malondialdehit düzeyi ile değerlendirdiğimiz doku hasarı daha da artmasına ve belki de bizim ölçmediğimiz ancak reperfüzyonda yüksek düzeylerde salındığı bilinen mediatörlere karşın SMA oklüzyonu kaldırıldığında görülen hipotansiyonda belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir (8,9). Bu bulgular reperfüzyon sonrası görülen doku hasarının şiddeti ile arteryel oklüzyon sonrası hipotansiyonun şiddetinin birbirlerinden farklı kavramlar olabileceğini düşündürmektedir.

Etkili bir vazodilatatör, serbest radikal ve antiagregan olan nitrik oksitin birçok sistemik inflamatuvar olayda önemli oranlarda arttığı bilinmektedir (10,11). Temel olarak NO endotel ve düz kastaki yapısal nitrik oksit sentaz enzimi ile ve inflamatuvar uyaranlar varlığında düz kas, makrofaj ve diğer proinflamatuvar hücrelerdeki

indiklenebilen nitrik oksit sentaz yardımı ile sentezlenmektedir (11). Çeşitli çalışmalarda plazma nitrit düzeyinin sepsiste ve şokta görülen multipl organ yetmezliğinin şiddeti ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (6,10,11). Arteryel oklüzyon kaldırıldığında görülen hipotansiyonun ve periferik damar direncinde azalmanın reperfüzyonda salınan nitrik oksit gibi etkili bir vazodilatatörden kaynaklanabileceği düşüncesinin de araştırıldığı bu çalışmada NO'nun ölçülebilen bir metaboliti olan nitritin deney süresi boyunca değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Bu bulgu SMA'nın klemp ile oklüzyonu ve daha sonra klemp kaldırılması sonrası görülen erken hemodinamik değişikliklerde NO'nun rol almadığına işaret etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada superior mezenterik arterde bir saatlik iskemi sonrası oklüzyon kaldırılması ciddi arteryel hipotansiyona neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bu hipotansiyonun şiddetinin katalaz ya da L-NAME kullanılarak doku hasarının azaltılması ya da arttırılmasından etkilenmediği gösterilmiştir. Bu bulgular SMA oklüzyonu sonrası görülen hipotansiyon ile doku hasarı veya reperfüzyon şiddetinin birbirleri ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca reperfüzyonun ilk iki saatini izlediğimiz bu çalışmada nitrik oksitin iskemi ve reperfüzyon süresince belirgin oranda değişmediği ve bu faktörün söz konusu hipotansiyon ile ilişkili olmayabileceği gösterilmiştir. Damar cerrahisi sırasında arterler üzerindeki oklüzyonun kaldırılması sırasında görülen ve büyük önem taşıyan ani hipotansiyonun fizyopatolojisinin tam olarak anlaşılması çok daha detaylı çalışmalar gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gelman S: *The pathophysiology of aortic cross clamping and unclamping. Anesthesiology* 1995;82:1026-1060.
2. Gelman S, Reves JC, Fowler K, Samuelson PN, Lell WA, Smith LR: *Regional blood flow during cross clamping of the thoracic aorta and infusion of sodium nitroprusside. J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:287-291.
3. Kien ND, White DA, Reitan JA, Eisele JH: *The influence of adenosine triphosphate on left ventricular function and blood flow distribution during aortic cross clamping in dogs. J Cardiothorac Anesth* 1987;1:114-122.
4. Gelman S, Khazaeli MB, Orr R, Henderson T: *Blood volume redistribution during crossclamping of the descending aorta. Anest Analg* 1994;78:219-224.

5. Gregoretti S, Gelman S, Henderson T, Bradley EL: Haemodynamics and oxygen uptake below and above aortic occlusion during crossclamping of the thoracic aortic and sodium nitroprusside infusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:830-836.
6. Daugherty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J: Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:157-62.
7. Mihara M, Uchiama M: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thio-barbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86:271-78.
8. Lefer AM, Lefer DJ: Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:71-90.
9. Kurose I, Anderson DC, Miyasak M, ve ark: Molecular determinants of reperfusion induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res* 1994;74:336-43.
10. Helino A, Hartikainen J, Merasto ME, Koski EM, Alhava E, Takado J: Systemic and regional effects of experimental gradual splanic ischemia. *J Crit Care* 1997;12:92-8.
11. Bauer P, Nabet FB, Watelet F, Dubois F, Loran A: Selenium, oxygen derived free radicals and ischemia reperfusion injury. *Bio Trace Elements Res* 1995;47:157-63.
12. Gauman DM, Yaksh TL: Adrenal and intestinal secretion of catecholamines and neuropeptides during splanic artery occlusion shock. *Circ Shock* 1998;26:391-407.
13. Mozes T, Wiest E, Zahajszky T: Role of PGF2 alpha in the superior mesenteric artery induced shock. *J Surg Res* 1989;47:476-81.
14. Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, Nabuurs M, Bouman CS, Groeneveld AB: High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. *Shock* 1994; 2:72-8.
15. Szabo C: Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horiz* 1995;3:2-32.
16. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR ve ark: Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991;214:621-26.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Mehmet Ayhan Kuzu
Mertler sok.52/1, Beştepe, 06510
ANKARA