








Aç ve Tok Sıçanlarda Farklı Basınlarda Oluşturulan Abdominal Kompartman Sendromu'nun Akciğer Histopatolojisi Üzerine Etkisi

The Effect of Abdominal Compartment Syndrome at Different Pressures on Lung Histopathology in Fasted and Fed Rats

 Murat Burç Yazıcıoğlu¹,  Gökhan Akbulut²,  Mehmet Nuri Koşar³,  Ziya Taner Özkeçeci⁴,  Önder Şahin⁵,  Yüksel Arkan⁶,
 Osman Nuri Dilek⁷

¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli, Türkiye.

²Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye.

³Anatolia Hospital, Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye.

⁴Burtom Cerrahi Tıp Merkezi, Bursa, Türkiye.

⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

⁶Park Hayat Hastanesi Cerrahi Birimi, Afyonkarahisar, Türkiye.

⁷Katip Çelebi Üniversitesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye.

ÖZ

Giriş: Bu çalışmanın amacı akciğer dokusundaki histopatolojik değişiklikleri değerlendirmek ve abdominal basıncı artışı pasif mide içeriğinin pasif hareketi sonucu aspirasyonun akciğer dokusundaki histopatolojik değişiklikler üzerinde artı etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışma fareleri rastgele aşağıdaki beş gruba ayrıldı: kontrol ameliyat grubu ve karın içi basıncın 60 dakika süreyle 15, 20, 25 ve 30 mmHg'ye yükseltildiği gruplar sırasıyla 1, 2, 3 ve 4. Tüm gruplardaki ratların yarısına işlemden 30 saniye önce besleme tüpü yardımıyla 2 cc metilen mavisi verildi. Histopatolojik değişiklikler için akciğer örnekleri alındı.

Bulgular: Akciğer histopatolojik bulgularının toplam skoru İAB derecesi ile uyumluydu. Uygulanan her bir karın içi basınç için akciğerlerdeki histopatolojik bulguların toplam puanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, beslenen hayvanlarda beslenmeyen hayvanlara göre puanlar daha yüksekti. Basıncı düzeyine göre özellikle eşik değeri olarak kabul edilen 15mmHg ve üzerinde nekroz artıyordu. Histopatolojik bulgularının puanlarının karşılaştırılmasında eşik değerin altındaki karın içi basınçlarda kontrol grubu ile arasında anlamlı fark yoktu. Ancak histopatolojik bulguların 18 mmHg ve üzeri skorlarının karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Mevcut bulgular karın içi basıncın 15 mmHg'nin üzerinde geri dönüşümsüz olarak akciğer hücrelerine zarar verebileceğini düşündürmektedir. Histopatolojik bulguların skorları beslenen hayvanlarda anlamlı olarak daha yüksekti. Abdominal kompartman sendromunda pasif regüitasyona bağlı pulmoner aspirasyonun bu hastalıkta görülen histopatolojik bulgular üzerinde önemli etkisi vardır.

Anahtar Kelimeler: açık karın, karın, genel travma, göğüs, göğüs ve karın

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate lung tissue histopathologic changes and to find whether aspiration has an over effect on the lung tissue histopathologic changes with the increase of abdominal pressure.

Method: The study rats were randomly assigned into the following five groups: a sham-operated group and groups 1, 2, 3, and 4, in which the intra-abdominal pressure was increased to 15, 20, 25, and 30 mmHg for 60 min, respectively. Half of the rats of all groups were fed 2 cc methylene blue with the help of a feeding tube 30 sec before the process Lungs were harvested for histopathologic changes.

Results: Total scores of lung histopathologic findings were concordant with the degree of IAB. When the total scores of histopathologic findings in lungs were compared for each applied IAB with the control group, the scores were higher in fed animals than in unfed animals. Necrosis was increased in accordance with the pressure level, especially 15 mmHg or over this value which was accepted as a cut-off value. The comparison of the scores of histopathologic findings in two groups in which the applied IAB was lower than the cut-off value was not significantly different from the control group. However, the comparison of the scores of histopathologic findings equal to or above 18 mmHg was significantly higher than the control group.

Conclusion: The available findings suggest that intraabdominal pressure greater than 15 mmHg could irreversibly damage pulmonary cells. The scores of histopathologic findings were significantly higher in fed animals and pulmonary aspiration related to passive regurgitation in ACS has a substantial influence on histopathologic findings seen in this disorder.

Keywords: open abdomen, abdominal, general trauma, thoracic, thoracic and abdominal

Gönderim Tarihi: 05.06.2023 **Kabul Tarihi:** 13.07.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Murat Burç Yazıcıoğlu, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli, Türkiye **E-mail:** mbyazicioglu@gmail.com

Atıf/ Cite as: Yazıcıoğlu MB, Akbulut G, Kosar MN, Ozkececi ZT, Sahin O, Arkan Y et al. Kocaeli Med J 2023; 12 (2): 246-253. doi: 10.5505/ktd.2023.94803

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Intraabdominal basınç (IAB), karın boşluğu içinde oluşan basınçtır (1). 12 mmHg'nin üzerindeki bir IAB, patolojik olarak yüksek kabul edilir ve intraabdominal hipertansiyon (IAH) olarak adlandırılır (2). Organ bozukluğu/yetmezliği belirtilerine neden olan 20 mmHg'den yüksek bir IAB ise abdominal kompartman sendromu (AKS) olarak tanımlanır (2–5). İAH'nin en yaygın nedenleri intra ve retroperitoneal kanamlar, resüsitasyon sonrası durumlara bağlı visseral ödem, pankreatit, pnömoperitoneumlu laparoskopi, barsak distansiyonu ve IAB'nin, akciğer hücrelerini ve solunum sisteminin işleyişini önemli ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir (5). Özellikle, IAH göğüs duvarı elastikiyetini artırır ve abdominal içeriğin kaudal-kranial yer değiştirmesi, AKS'nin neden olduğu restriktive akciğer problemlerini kötüleştirir. Bu amaçla, aç ve tok sıçanlarda değişik basınçlarda artmış IAB'nin akciğerlerde neden olduğu histopatolojik değişiklikleri incelemek ve mide materyalinin pasif yer değiştirmesinin akciğerlerde oluşan hasarı daha da artırıp artırmadığını araştırmak için planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan etik onayı alınarak yapılmıştır. Çalışma protokolü, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayınlanan Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzunun 1996 revizyonuna uygun olarak tasarlanmıştır. Çalışma boyunca gereksiz hayvan acısından kaçınıldı. Wistar Hannover cinsi erişkin (200-220 gram) erkeklerden izole edilmiş dişi 50 rat çalışmaya alındı. Denekler havalandırılmalı ortamda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusu içinde kendileri için özel hazırlanmış kafeslerde tutuldular Tüm ratlarda gıda olarak standart rat yemi ve musluk suyu kullanıldı.

Deneysel tasarım: Bu çalışma, sonucun kör bir şekilde değerlendirildiği deneysel, randomize, kontrollü bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Sıçanlar, her biri on sıçandan oluşan beş gruba (n=10) rastgele ayrıldı. Her grup ayrıca beslenen (n=5) ve beslenmeyen (n=5) olarak iki gruba ayrıldı. Beslenen gruplara beslenme tüpü ile işlemden 30 dakika önce ağızdan 2 cc metilen mavisi verildi. Grup 1-4'teki sıçanlarda, İAB cerrahi işlemle 60 dakika süreyle sırasıyla 15, 20, 25 ve 30 mmHg'ye yükseltildi. Beşinci (kontrol) gruptaki sıçanlara aynı cerrahi işlem uygulandı ancak karın basıncı artırılmadı.

Cerrahi işlem: Ratlar preoperatif 12 saat aç bırakıldılar. Tok ratlara işlemden yarım saat önce hazırlanan metilen mavisinden 2 cc enjektöre çekildikten sonra kanül yardımı ile oral yolla mideye verildi. Ratlar Ketamin 100 mg/kg (Ketalor amp, EIP, İstanbul, Türkiye) ve Xylazine 60 mg/kg (Bayer, İstanbul, Türkiye) anestezisi altında yapıldı. Üçlü musluklar birbirine eklenerek oluşturulan düzeneğin bir ucuna kateterle serum fizyolojik (1000 ml %0.09 izotonik NaCl Eczacıbaşı-Baxter İstanbul, Türkiye) bağlandı, diğer ucuna bağlanan kateter ile suyun yüksekliği ölçüldü. Beşerli gruplar halinde ratlar anestezisi altında alt karına orta hattan aseptik koşullar altında 1 cm'lik orta hat kesisi ile yapılan laparatomiden peritoneal kaviteye kateter yerleştirildi ve kateter 2-0 ipek sütür (Doğan, İstanbul, Türkiye) tespit edildi. Sabit basınç altında ratların batınları şişirildi. IAP 15, 20, 25 ve 30 mmHg'de stabilize edildi ve 60 dakika tutuldu.

Cerrahi işlem sonrası insizyon kapatılarak karından fizyolojik salin

solüsyonu çıkarıldı. Akciğerler çıkarıldı histopatolojik inceleme için %10 nötr tamponlu formalin içinde saklandı. Numuneler parafin içinde bloklandı. Her bir akciğer dokusu örneğine bir bilgisayar tarafından rastgele üretilen bir kod numarası (1'den 25'e kadar) verildi. Kod listesi, araştırmayla ilgisi olmayan bir kişi tarafından toplanarak histopatolojik analizler körlemesine yapılmıştır.

Histopatolojik analiz: Histolojik akciğer hasarının semikantitatif incelemesi hasarın şiddetinin derecesine göre verilen skorlama sistemine göre yapıldı (6). 4 µm kesitler alınarak hemotoksilen-eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisinde (Nicon microscope ECLIPSE E600W, Tokyo, Japan) incelendi ve fotograflandı (Microscope Digitale Camera DP70, Tokyo, Japan). Akciğerlerde oluşan peribronşiyel inflamatuvar infiltrasyon, alveoler ve bronşiyel hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve tromboz, alveoler destruksiyon, alveol ve bronş lümeninde makrofajlar ve intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon derecesi belirlendi. Her bölümdaki değişikliğin hasasiyeti ve dağılımı ayrı ayrı 0 ile + 3 arasında numaralandırıldı. Bu işlemi takiben sayılan değerler her bölümde toplandı. Hassasiyet ve dağılım şu şekilde oldu: 0, değişiklik yok; 1+, minimal; 2+, az; 3+. Orta; 4+, kuvvetli; 5+, ağır; 6+, çok ağır (7–9). Sonuçlar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi, korelasyon ve regresyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İstatistik: Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi. Veriler, ortalama ± standart sapma (Ort ± SD) olarak ifade edilir. Histopatolojik değişiklikler için istatistiksel analizler, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. SPSS veya Windows 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. p-değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sonuçlar Tablo 1, 2, 3 de özetlenmiştir. Akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişiklikler şekil 1 ve 2 de gösterilmiştir. Farklı derecelerde intraabdominal basınç uygulanan aç ve tok ratlarda akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin toplam skoru, kontrol grubu ratlarla karşılaştırıldığında, skor ortalamla değerleri grup II a, III a, IV a'da aç kontrol grubuna göre ve grup II b, III b, IV b'de tok kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p sırasıyla 0.013, 0.001, 0.001 ve 0.026, 0.001, 0.001). Grup I a ve Grup I b' daki ratlara ait skor ortalamla değeri ise kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmamıştır (p= 0.18 ve 0.39)).

İntraabdominal basınç uygulanan aç ve tok ratlar, akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin toplam skoru açısından karşılaştırıldığında, skor ortalamla değerleri grup IIIb'de grup IIIa'dan, grup IVb'de grup IVa'dan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p= 0.034 ve 0.000). Grup Ia ile Ib arasında, benzer şekilde grup IIa ile IIb arasında akciğerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin toplam skorları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.88 ve 0.599).

Gruplarda basınç artışıyla akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin skorları arasında ilişki olup olmadığı korelasyon ve regresyon analizi ile araştırıldı. Aç gruptaki ratlarda her iki değişken arasında pozitif ve anlamlı ilişki bulundu (r=0.94, p=0.001). Benzer şekilde tok gruptaki ratlarda da her iki değişken arasında kuvvetli pozitif ilişki olduğu gözlemlendi (r=0.91, p=0.001).

Tablo 1. Farklı Derecelerde İnterabdominal Basınç Uygulanan Aç ve Tok Ratlarda Akciğerlerde Oluşan Histopatolojik Değişikliklerin Kontrol Grubundaki Aç Ratlarla Karşılaştırılması (*p<.05)

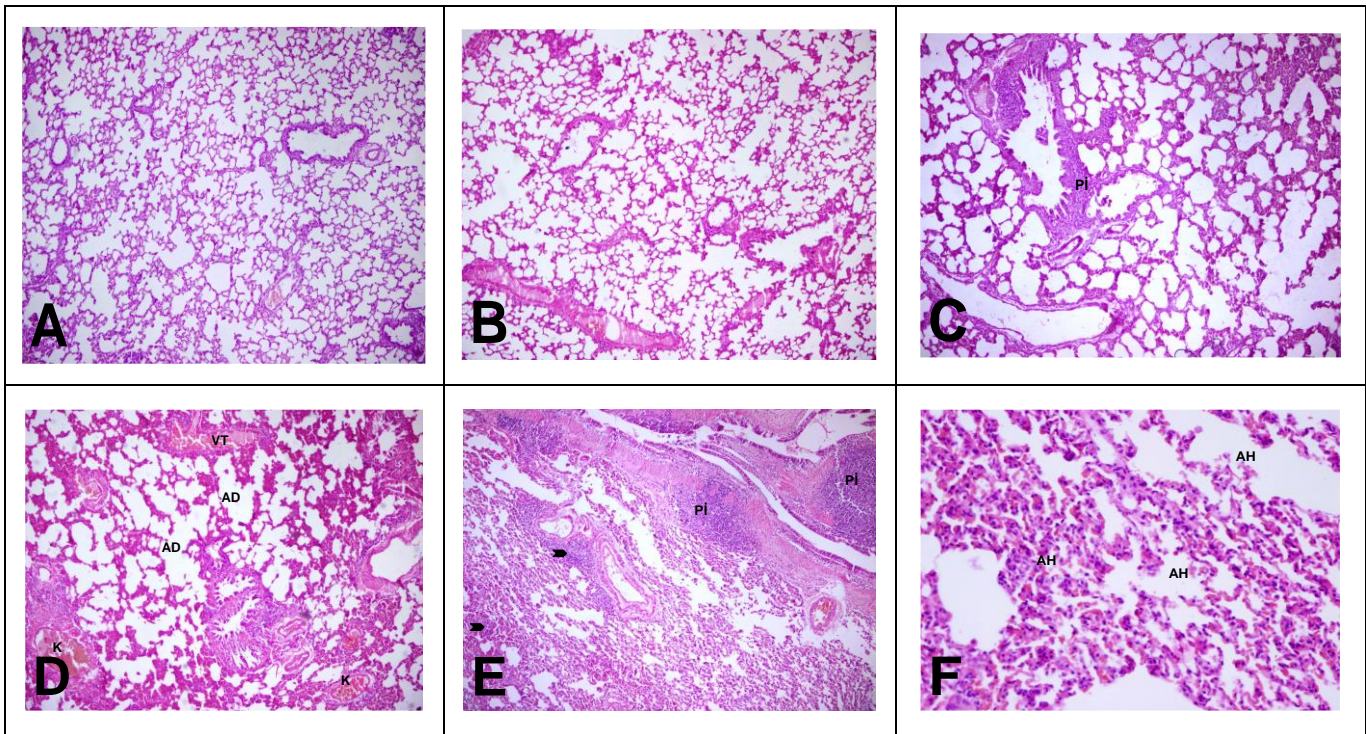
		Grup Ia	Grup Ib	Grup IIa	Grup IIb	Grup IIIa	Grup IIIb	Grup IVa	Grup IVb	Kontrol a	Kontrol b
Peribronşiyel inflamatuvar infiltrasyon	Ort ± SD	0.80 ± 1.09	1.40 ± 1.34	1.40 ± 1.34	2.40 ± 0.54*	2.40 ± .55*	4.00 ± 0.70*	4.20 ± .44*	5.60 ± 0.54*	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89
	Alt ve üst değer	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 3.00	3.00 - 5.00	4.00 - 5.00	5.00 - 6.00	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00
Alveoler ve bronşiyel hemoraji	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89	1.80 ± 1.09 *	2.00 ± 1.22	2.40 ± .54*	4.00 ± 0.70*	4.20 ± 0.44*	5.60 ± 0.54*	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	3.00 - 5.00	4.00 - 5.00	5.00 - 6.00	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00
İnteraparakimal vasküler konjesyon ve trombozis	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89	1.80 ± 1.09 *	2.00 ± 1.22	2.40 ± .54*	3.60 ± 1.14*	4.00 ± 0.70 *	5.20 ± 0.83*	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	3.00 - 5.00	4.00 ± 6.00	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00
Alveoler destruksiyon	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.80 ± 1.09	1.80 ± 1.09 *	2.00 ± 1.22	2.40 ± .54*	3.60 ± 1.14*	4.20 ± 0.44*	5.60 ± 0.54*	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	4.00 - 5.00	5.00 - 6.00	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00
Alveol ve bronş lümeninde makrofajlar	Ort ± SD	0.08 ± 1.09	1.40 ± 1.34	1.80 ± 1.09 *	2.00 ± 1.22	2.40 ± .54*	3.60 ± 1.14*	4.00 ± 0.70*	5.20 ± 0.83*	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89
	Alt ve üst değer	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	3.00 - 5.00	4.00 - 6.00	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00
İnteraparakimal inflamatuvar infiltrasyon	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.80 ± 1.09	1.80 ± 1.09 *	2.00 ± 1.22	2.40 ± .54*	3.60 ± 1.14*	4.00 ± 0.70*	5.20 ± 0.83*	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	3.00 - 5.00	4.00 - 6.00	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00

Tablo-2. Aynı Basınç Uygulanan Aç ve Tok Ratlarda Akciğerlerde Oluşan Histopatolojik Değişikliklerin Karşılaştırılması, * p<.05.

		Grup Ia	Grup Ib	Grup IIa	Grup IIb	Grup IIIa	Grup IIIb	Grup IVa	Grup IVb
Peribronşiyel inflamatuvar infiltrasyon	Ort ± SD	0.80 ± 1.09	1.40 ± 1.34	1.40 ± 1.34	2.40 ± 0.54	2.40 ± 0.55	4.00 ± 0.70	4.20 ± 0.44	5.60 ± .54
	Alt ve üst değer	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 3.00	3.00 - 5.00	4.00 - 5.00	5.00 - 6.00
	P değeri	0.42		0.21		0.01		0.01	
Alveoler ve bronşiyel hemoraji	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89	1.80 ± 1.09	2.00 ± 1.22	2.40 ± 0.54	4.00 ± .70	4.20 ± 0.44	5.60 ± .54
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	3.00 - 5.00	4.00 - 5.00	5.00 - 6.00
	P değeri	0.32		0.65		0.01		0.01	
İnteraparakimal vasküler konjesyon ve trombozis	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89	1.80 ± 1.09	2.00 ± 1.22	2.40 ± 0.54	3.60 ± 1.14	4.00 ± 0.70	5.20 ± 0.83
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	3.00 ± 5.00	4.00 ± 6.00
	P değeri	0.32		0.65		0.08		0.05	
Alveoler destruksiyon	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.80 ± 1.09	1.80 ± 1.09	2.00 ± 1.22	2.40 ± 0.54	3.60 ± 1.14	4.20 ± 0.44	5.60 ± 0.54
	Alt e üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	4.00 - 5.00	5.00 - 6.00
	P değeri	0.13		0.65		0.08		0.05	
Alveol ve bronş lümeninde makrofajlar	Ort ± SD	0.08 ± 1.09	1.40 ± 1.34	1.80 ± 1.09	2.00 ± 1.22	2.40 ± 0.54	3.60 ± 1.14	4.00 ± 0.70	5.20 ± 0.83
	Alt ve üst değer	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	3.00 - 5.00	4.00 - 6.00
	P değeri	0.42		0.65		0.08		0.05	
İnteraparakimal inflamatuvar infiltrasyon	Ort ± SD	0.00 ± 0.00	0.80 ± 1.09	1.80 ± 1.09	2.00 ± 1.22	2.40 ± 0.54	3.60 ± 1.14	4.00 ± 0.70	5.20 ± 0.83
	Alt ve üst değer	0.00 - 0.00	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 3.00	2.00 - 3.00	2.00 - 5.00	3.00 - 5.00	4.00 - 6.00
	P değeri	0.13		0.65		0.08		0.05	

Tablo 3. Farklı Derecelerde İnterabdominal Basınç Uygulanan ve İnterabdominal Basınç Uygulanmayan Kontrol Grubundaki (Kontrol A) Aç ve Tok Ratlarda Akciğerlerde Oluşan Histopatolojik Değişikliklerin Toplam Skorunun Ortalama, Standart Sapma, Alt ve Üst Değerleri

	Ort ± SD	Alt ve üst değer
Grup Ia	1.60 ± 2.19	0.00 - 4.00
Grup I b	5.20 ± 4.38	0.00 - 12.00
Grup IIa	10.40 ± 5.50	2.00 - 17.00
Grup II b	12.40 ± 6.15	2.00 - 17.00
Grup IIIa	14.40 ± 1.67	12.00 - 16.00
Grup III b	22.40 ± 5.55	14.00 - 28.00
Grup IVa	24.60 ± 2.51	21.00 - 27.00
Grup IV b	32.40 ± 3.29	27.00 - 36.00
Kontrol a	0.00 ± 0.00	0.00 - 0.00
Kontrol b	2.40 ± 5.37	0.00 - 12.00

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma**Şekil 1. Aç ratlardaki histopatolojik değişiklikler**

A: Kontrol grubundaki aç ratlarda akciğer kesiti (H&E, X40).

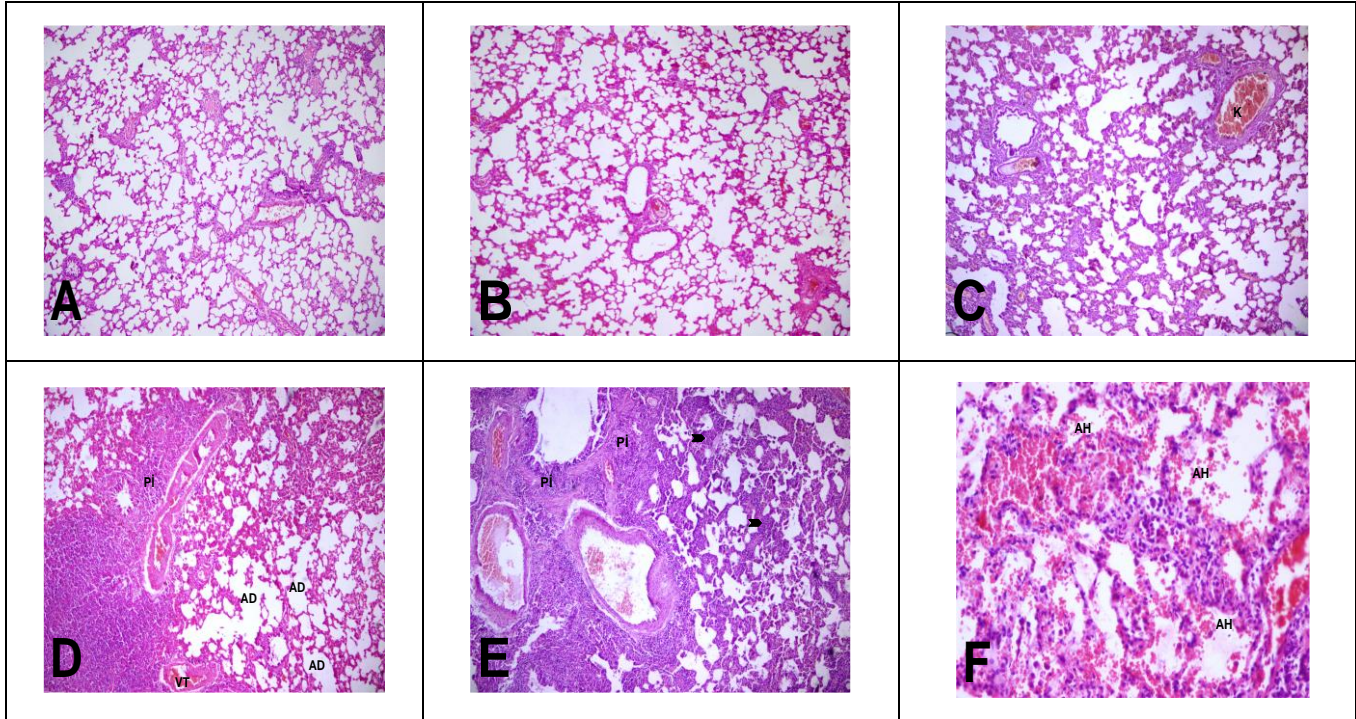
B: Grup Ia daki ratlarda akciğerlerde normal histolojik bulgular (H&E, X40).

C: Grup IIa daki ratlarda akciğerlerde peribronşiyal inflamatuvar infiltrasyon (Pİ) (H&E, X40)

D: Grup IIIa daki ratlarda akciğerlerdeki amfizematöz değişiklikler (AD) ve vasküler trombus (VT) ve konjesyon (K) (H&E, X40)

E: Grup IVa daki ratlardaki peribronkial inflamatuvar infiltrasyon (Pİ), intraparenkimal inflamatuvar infiltrasyon (siyah ok) (H&E, X40).

F: Grup IVa daki ratlardaki alveoler hemoraji (AH) (H&E, 200).



Şekil 2. Tok ratlardaki histopatolojik değişiklikler

A: Kontrol grubundaki aç ratlarda akciğer kesiti (H&E, X40).

B: Grup Ib daki ratlarda akciğerlerde normal histolojik bulgular (H&E, X40).

C: Grup IIb deki ratlarda akciğerlerde konjesyon (K) (H&E, X40)

D: Grup IIIb deki ratlarda akciğerlerdeki peribronşiyal inflamatuvar infiltrasyon (Pİ), amfizematöz değişiklikler (AD) ve vasküler trombüs (VT) ve konjesyon (K) (H&E, X40)

E: Grup IVb deki ratlardaki peribronkial inflamatuvar infiltrasyon (Pİ), intraparankimal inflamatuvar infiltrasyon (Siyah ok) (H&E, X40).

F: Grup IVb deki ratlardaki alveoler hemoraji (AH) (H&E, 200).

TARTIŞMA

AKS'nin mekanizması ve meydana getirdiği bozukluklar tam olarak anlaşılmalıdır. AKS erken evrelerde teşhis ve tedavi edilmezse yüksek ölüm oranına sahiptir (7–12). IAH'nin akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri Akciğer komplikasyonları, IAH'a bağlı ölümlerin ana nedenlerinden biridir. Pulmoner komplikasyonların klinik belirtileri arasında yüksek intratorasik basınç, yüksek hava yolu basıncı, azalmış pulmoner kompliyans, hipoksi, hiperkapni ve artmış pulmoner şant fraksiyonu bulunur. Artan intratorasik basınç sol ventrikül kompliyansını azaltarak ventriküler dolumunu bozar, art yükü artırır ve kapiller yatak kompresyon sonucu sistemik vasküler direnci yükselir. IAH etkili ventilasyonu sınırlar. Diaframın pasif olarak yükseltilmesi, statik ve dinamik akciğer kompliyansını azaltarak IAH'nin plevral boşluğa iletilmesine neden olur. Bazalde atelektazi oluşarak hemidiyaframlar kısmen yükselir (5,9,11–14). Hemodinamik parametrelerin ve IAB'nin invaziv ölçülmesi ve acil dekompresif laparotomi, IAH için birincil tedavi stratejileridir. Ek olarak, sedasyon ve ağrı giderme ile karın duvarı kompliyansının iyileştirilmesi, intralümenal içeriklerin ve peri-intestinal ve abdominal sıvıların boşaltılmasını, kapiller sızıntının düzeltilmesini, sıvı dengesinin restorasyonunu ve spesifik terapötikleri içerir. Laparostominin zamanlaması hala tartışmalıdır çünkü dekompresyondan

sonra hasta iskemi/reperfüzyon hasarı, venöz staz ve ölümcül pulmoner emboli riski altındadır. Yeterli ön yükü ve abdominal perfüzyon basıncını (APB) sürdürmek başarının anahtarıdır (2,15). En az 60 mmHg'lik bir hedef APB, IAH ve AKS'den iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkilidir (2). Schachtrupp ve ark., kapsamlı sıvı resüsitasyonunun bir domuz AKS modelinde kalp debisini, diüzezi ve serum parametrelerini koruduğunu gösterdi (16). Normalleştirilmiş parametrelere rağmen, venöz konjesyon ve bozulmuş mikrosirkülasyonun bir sonucu olarak histolojik organ hasarı meydana gelebilir. Klinik açıdan bakıldığında, bu sonuçlar patolojik olarak yüksek IAB'nin 20 mmHg'yi aşması veya AKS'yi oluşturan organ yetmezliği ile ilişkili olması durumunda dekompresif laparotomiyi desteklemektedir (1).

AKS'de görülen solunum problemlerinin yüksek akımlı hava basıncı ve progresif hipoksi ve hiperkapni nedeniyle oluştuğu kabul edilmektedir. Diaframın artan IAH nedeniyle hareketinin azalması kompresyon atelektazisine bağlı solunum bozukluklarına neden olur. Mide içeriğinin aspirasyonunda akciğerlerde meydana gelen patolojik değişiklikler, gastrik içeriğin asiditesine bağlı kimyasal yanık nedeniyle oluşur. Kimyasal yanığın 1-2 saatlik erken bulgularında endotelial hücre hasarı, kapiller

permiabilitede artma ve dağılmış intraalveolar kanamaya daha sonra alveolar nötrofillerden ve makrofajlardan oluşan akut inflamatuvar cevap eklenir. Aspirasyonda oluşan akciğer hasarı pH'nin 7.35 altında olması ve miktarı ile artar. Aspirasyonun histolojik bulguları ise bronş epitelinde dejenerasyon, pulmoner ödem ve hemoraji, fokal ateletazi, fibrin eksüdasyonu ve inflamatuvar hücreli infiltratlarıdır (17). Otopsi çalışmalarında ise gastrik içeriğin aspirasyonunda epitelyal destrüksiyon, hemoraji ve akut inflamasyon olarak belirtilmiştir (18). Bizim çalışmamızda AKS oluşturduğumuz ratların akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde aç ve tok gruplarda alveolar ve bronşiyel hemoraji, alveol ve bronş lümeninde makrofaj, alveolar destrüksiyon görüldü. Bu bulgular özellikle IAB'nin eşik değeri olarak 20 cmH₂O alındığında, bu değerin üzerinde daha belirgin hasar olduğunu saptadık (grup III-IV). Tok gruplarda ise akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişikliğin skoru açısından daha yüksek olduğunu belirledik. AKS oluşturulan aç ve tok ratlarda peribronşiyel inflamatuvar infiltrasyon, alveol ve bronşiyel hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve tromboz, alveolar destrüksiyon, alveol ve bronş lümeninde makrofajlar ve intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon histopatolojik skorları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Düşük basınçlarda aç veya tok ratlarda (grup Ia ve Ib) akciğerde meydana gelen histopatolojik değişiklik skorları açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı. Artan basınçla birlikte akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin skorlarında artma tespit edildi. Özellikle 21-25 cmH₂O basıncından sonra histopatolojik değişiklik skorlarının daha yüksek olduğunu görüldü. Tok gruplarda ise (grup IIIB ve IVb) meydana gelen histopatolojik değişiklik skorlarının aç gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Artan basınçla birlikte akciğerlerde meydana gelen hasarın arttığına ve tokluğun AKS'nin akciğerlerde oluşturduğu değişiklikleri artırdığı sonucuna vardık. Bu bulguların literatürle deneysel AKS sonrası akciğerde görülen histopatolojik bulgularla uyumlu olduğu tespit edildi (19). Akciğerde histopatolojik değişikliklerin başladığı basınç ise 15 mmHg olarak belirledik. Bu basınca kadar akciğerlerde meydana gelen değişikliklerin toplam skorlarının kontrol grubu ile bir farklılık göstermediği görüldü. 15 mmHg'den itibaren meydana gelen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. AKS solunum sisteminde tüm akciğer volumlerini azaltarak restriktif akciğer hastalığına neden olur. Restriktif hastalıkta başlangıçta alveol duvarında monosit-makrofaj ve lenfositin eşlik ettiği ödemli genişleme vardır (20). Alveolar makrofaj: immün sistemin primer fagositidir, nasal pasaj, glottis ve mukosilyer transport sistemi gibi hava yollarını infeksiyondan, toksik veya allerjik partiküllerden temizleyen mekanik korumasıdır. Ayrıca alveolar makrofaj respiratuvar infeksiyonlara karşı var olan alveolar savunmanın düzenleyicisi olarak da rol oynar. Alveolar makrofajlar birden çok infeksiyöz partiküllerle karşılaştığında salgılanır ve sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α), kemokinler (IL-8) ve araziidonik asit metabolitlerini salgılar. Bu hücreden hücreye sinyalleri kullanarak, alveolar makrofaj inflamatuvar cevabı başlatır ve alveolar boşlukta nötrofiller aktive olarak hava yollarındaki inflamasyonu çözmede önemli rol oynarlar (20). Bizim çalışmamızda da alveol ve bronş lümeninde makrofaj görüldü.

AKS'nin ilerleyen evrelerinde akut akciğer hasarı (Acute Lung Injury=ALI) ve sonrasında akut respiratuvar akciğer hastalığı (ARDS) gibi çok ciddi akciğer patolojileri karşımıza çıkabilir. ALI, gastrik içeriğin

aspirasyonu veya pulmoner kontüzyon gibi akciğerlere direkt hasarla veya sepsis veya multiple transfüzyon gibi indirekt akciğer hasarı ile oluşabilir (21). Primer AKS olan hastalarda sıklıkla sekonder respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişir. Primer ARDS'den farklı bir ventilatör stratejisi ve özel tedavi uygulanmasını gerektirir bu durum tedavisi zor ve hastanın genel durumunu daha da kötüleştirebilen ciddi akciğer hastalığına neden olur. ARDS'nin etyolojisinde suçlanan etkenlerden biri de aspirasyondur. Masif akut aspirasyon durumlarında inflamatuvar cevap hayvan modellerine dayanarak tanımlanmıştır (22). Pnömooperitoneum modellerinde ise pasif regürjitasyon olduğu bilinmektedir. Literatürde aspirasyonu sensitivitesi yüksek olan fakat spesifitesi düşük olan gastrik sintigrafi veya radyoaktif teknesyum ile beslemeden sonra özefagusun taranması ile reflü gösterilmiştir. Gastrik içeriğin akciğerlerde sintigrafi ile gösterilmesi reflü ve aspirasyonun güçlü delildir (18). Biz çalışmamızda uygulaması kolay ve ucuz bir yöntem olarak düşündüğümüz oral yoldan verilen metilen mavisinin akciğer kesitlerinde görerek aspirasyonu gösterebileceğimizi düşündük. Metilen mavisinin laboratuvarlarda boya olarak, klinik uygulamalarda teşhis ve tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. Laboratuvarlarda 400 ml distile suya 0.5 g metilen mavisini konularak hazırlanan çözelti kullanılır. Hazırladığımız çözeltiyi gavaj yardımı ile 2 cc oral yoldan vererek kullandık. Fakat metilen mavisinin akciğer kesitlerinde gösterilemedi. Metilen mavisinin akciğer kesitlerinde gösterilememiş olmasının bir nedeni hazırladığımız çözeltinin bu işlem için fazla dilüe olması olabilir.

İAB'nin yüksek düzeyde seyretmesi ve iskemik hasarın ilerlemesi intestinden inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olmaktadır. Bu mediatörlerin pulmoner kapiller hasara yol açıp interstisyel ödem ve ARDS'ye neden olduğu bilinmektedir (23). İskemi/reperfüzyon (I/R) modellerinde reperfüzyonun mikrovasküler permeabiliteyi artırarak akut akciğer hasarı oluşturduğu ve I/R'nin dolaşan nötrofillerin, akciğer ve karaciğer gibi uzak organlardaki nötrofillerin ve bronkoalveolar lavaj solüsyonunda granulosit elastazın arttığı göstermişlerdir (24,25). Rezende-Neto ve ark. yaptıkları çalışmada ise İAH'nin pro-inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olduğunu ve bununla organ hasarında rolü olduğunu göstermişlerdir (26). Bizim çalışmamızda IAB'nin AKS oluşturulan ratların akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde peribronşiyel ve intraparakimal inflamatuvar infiltrasyonlar saptadık. Artan İAB ile tok gruplarda deneklerin (grup IIIB ve IVb) özellikle daha yüksek histopatolojik skorlar aldığını tespit ettik. AKS'de oksidatif aktivite ve sitokinlerin yanı sıra oluşturduğumuz AKS sonrası akciğerlerde meydana gelen histopatolojik bulguların artan İAB sonrası meydana gelen pasif aspirasyonun da etkisi olabileceği düşünülmelidir.

Gasroözefageal reflü (GER) gastrik içeriğin gastroözefageal sfinkterden pasif olarak özefagusa geçmesidir. GER'i önleyen ana mekanizma distal özefagusda yüksek basınçlı bir alan oluşturarak fizyolojik bir bariyer görevi gören alt özefagus sfinkter basıncıdır. Alt özefagus basıncının intragastrik basınç arasındaki fark, bariyer basıncı, regürjitasyonun oluşup oluşmayacağını belirler. İAB'deki artış intragastrik basıncı pasif olarak artırarak bariyer basıncın düşmesine neden olur ve GER'e predispozan bir durum oluşturur. Günümüzde genel cerrahi uygulamaları arasında önemli bir yer tutan laparoskopik girişimler de güvenli AKS modeli olarak kabul edilebilir (26). Laparoskopi sırasında artmış intraabdominal basıncın gastroözefageal reflü sonuçlanması %2-20 oranında görülmektedir

(27,28). Bu indüksiyon sırasında alt özefagus sfinkter basıncını azaltan ilaçların, atropin gibi ilaçların kullanımına bağlı olsa bile oluşturulan pnömoperitonium da etkisi göz ardı edilmemelidir (28). İnşüflasyon için kullanılan CO2 gazının İAB'deki artışa vücudun verdiği cevapta değişikliklere neden olduğu, insan mezotelial hücrelerin, peritoneal polimorfonükleer lökositlerin ve peritoneal makrofajların yüksek parsiyel CO2 basıncıyla karşı karşıya kalması yaralanmaya karşı verilen inflamatuvar ve metabolik cevapta azalmaya neden olduğu bilinmektedir (29). Fakat artan IAB alt özefagus basıncında da uyum artışı meydana getirmesi GER'in az hasta populasyonunda görülmesini açıklar (28). Doyle ve ark. yaptıkları çalışmada, İAB artışının laparoskopik kolesistektomi ve laparoskopik jinekolojik cerrahilerinde GER ve trakeal kontaminasyonun ne kadar sıklıkla gözlemlendiğini araştırmışlar. Çalışmalarında gastrik reflü gözlemlerine rağmen trakeal aspirasyon gözlemlenmemişlerdir (30). Bizim çalışmamızda IAB'nin 15 mmHg basınç altında olduğu değerlerde pasif regürjitasyonu düşündürecek akciğerlerde histopatolojik değişikliklere rastlanmadı. Yüksek basınçlarda ise tok gruplarda daha yüksek skorlar olmakla birlikte aç gruplarda da akciğerlerde histopatolojik değişikliklerin skorları istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu değişikliklerin 15mmHg (20 cm H2O) basınç uyguladığımız grup II'den itibaren görülmesi laparoskopik işlemlerde sıklıkla kullandığımız 14 mmHg da bile dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir. Laparoskopik işlemlerde düşük basınçlarda çalışmaya dikkat edilmesi, hastaya uygun pozisyon verilmesi ve nazogastrik sondanın takılması pasif regürjitasyon ve aspirasyon riskini azaltabilir. Endotrakeal tüp kafının şişirilmiş olması gastrik içeriğin aspire edilmemesini her zaman önlemeyebilir (31).

Klinik olarak, bulgularımızın ortaya koyduğu bir diğer önemli sonuç, travma, enfeksiyon, intraabdominal kanama, aşırı sıvı resüsitasyonu gibi IAB'yi arttıran durumlarda, mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonu sonrası alveolar hasarın oluşabileceği ve hasta tok ise bu hasarın daha şiddetli olabileceğidir. Bu sebeple, bu tür durumlarda, IAB yakın monitorizasyonu ve basınç değerlerinin 15 mmHg (20 cm H2O) üzerine çıktığı durumlarda, dekompresyon için daha aktif davranılması, özellikle tok olan hastalarda, daha düşük basınçlarda dekompresyon yapılması ve mide içeriğinin sonda ile boşaltılması uygun olabilir.

Çalışmamızın sonucunda artan basınç ile akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin toplam skorunun arttığını gördük (eşik değer 15 mmHg). Artan IAB'de alt özefagus basıncında da uyum artışı meydana getirirse bile AKS'de ve kontrollü bir AKS modeli olan laparoskopik işlemlerde alt özefagus basıncını düşüren ilaç ve hasta pozisyonu gibi uygulamalardan kaçınılması, intraabdominal basıncın yakın monitorizasyonu ve 15 mm Hg (20 cm H2O) basıncı üzerine çıktığında dekompresyon açısından daha aktif davranılması uygun olabilir.

Çalışma kısıtlamaları: Genellikle aşırı koşullar altında test edilen hayvan modellerinde elde edilen sonuçlar hastalara genellenemez. Hayvan modellerinde IAH'yi indüklemek için çeşitli yaklaşımlar seçilmiştir. AKS'de IAH, esas olarak intra- veya retro-peritoneal olarak masif intestinal ödem, asit veya hemorajiden kaynaklanır. Bu nedenle, intraperitoneal sıvı instilasyonu ile IAH indüksiyonu, klinik durumu stimüle etmek için en uygun teknik gibi görünmektedir (32,33). Bununla birlikte, kristaloid solüsyonların intraperitoneal instilasyonu, sıvının masif absorpsiyonu ile ilişkilidir, bu da IAH'ye patofizyolojik yanıtı olumsuz

olarak etkiler (34). Bu, çalışmamızın zayıf noktalarından biridir. Çalışma gruplarında instilasyon sıvısının hacmini ölçmedik, bu nedenle IAH'yi etkileyebilecek abdominal kompliyansı hesaplayamadık. Laparostomi ve reperfüzyon hasarının akciğer dokusu nekrozu ve apoptoz üzerindeki etkileri halen araştırma konusudur. Çalışma gruplarında instilasyon sıvısının hacmini ölçmedik, bu nedenle IAH'yi etkileyebilecek abdominal kompliyansı hesaplayamadık. IAH, göğüs duvarı kompliyansını azaltarak toplam solunum sistemi kompliyansını düşürürken, akciğer kompliyansı ise değişmeden kalır (34).

Etik kurul onayı: Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Yerel Etik Kurulu'nun 04.05.2019 tarih ve AKÜHADYEK-16-09 sayılı yazılı izni (B.30.2.AKÜ.0.87.00.00/27) alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Mali destek yoktur.

KAYNAKLAR

1. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1722-1732.
2. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Medicine.* 2004;30(5):822-829.
3. Morcken J, West MA. Abdominal compartment syndrome in the intensive care unit: Current Opinion in Critical Care. 2001;7(4):268-274.
4. Parsak CK, Seydaoglu G, Sakman G, et al. Abdominal Compartment Syndrome: Current Problems and New Strategies. *World J Surg.* 2008;32(1):13-19.
5. Malbrain M. Respiratory effects of increased intra-abdominal pressure. *Réanimation.* 2007; 16(1):49-60.
6. Sahin O, Sulak O, Yavuz Y, et al. Lithium-induced lung toxicity in rats: the effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE). *Pathology.* 2006;38(1):58-62.
7. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry.* 1979;95(2):351-358.
8. Vegar-Brozovic V, Stoic-Brezak J. Pathophysiology of Abdominal Compartment Syndrome. *Transplantation Proceedings.* 2006;38(3):833-835.
9. Fidan F, Unlu M, Sezer M, Sahin O, Tokyol C, Esme H. Acute effects of environmental tobacco smoke and dried dung smoke on lung histopathology in rabbits. *Pathology.* 2006;38(1):53-57.

10. Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):951-962. doi:10.1007/s00134-007-0592-4.
11. Bradley-Stevenson C, Vyas H. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Current Paediatrics.* 2004;14(3):191-196.
12. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugerman HJ. Cardiopulmonary Effects of Raised Intra-Abdominal Pressure before and after Intravascular Volume Expansion: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1995;39(6):1071-1075.
13. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease: Different Syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):3-11.
14. Sugrue M. Intra-abdominal Hypertension Is an Independent Cause of Postoperative Renal Impairment. *Arch Surg.* 1999;134(10):1082.
15. Windberger U, Siegl H, Woisetschlger R, Schrenk P, Podesser B, Losert U. Hemodynamic Changes during Prolonged Laparoscopic Surgery. *Eur Surg Res.* 1994;26(1):1-9.
16. Schachtrupp A, Lawong G, Afify M, Graf J, Toens C, Schumpelick V. Fluid Resuscitation Preserves Cardiac Output but cannot Prevent Organ Damage in A Porcine Model During 24 H of Intraabdominal Hypertension: *Shock.* 2005;24(2):153-158.
17. Wolfe JE, Bone RC, Ruth WE. Diagnosis of Gastric Aspiration by Fiberoptic Bronchoscopy. *Chest.* 1976;70(4):458-459.
18. Gelfand AS, Larsen GL, Loader JE, Graves JP, Fan LL, Colasurdo GN. Effect of aspiration of milk on mechanisms of neural control in the airways of developing rabbits. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23(3):198-204.
19. Meier C, Contaldo C, Schramm R, et al. A New Model for the Study of the Abdominal Compartment Syndrome in Rats. *Journal of Surgical Research.* 2007;139(2):209-216.
20. Rubins JB. Alveolar Macrophages: Wielding the Double-Edged Sword of Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):103-104.
21. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334-1349.
22. Appel JZ, Lee SM, Hartwig MG, et al. Characterization of the innate immune response to chronic aspiration in a novel rodent model. *Respir Res.* 2007;8(1):87.
23. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *European Respiratory Journal.* 2003;22(Supplement 42):48s-56s.
24. Rezende-Neto JB, Moore EE, Melo De Andrade MV, et al. Systemic Inflammatory Response Secondary to Abdominal Compartment Syndrome: Stage for Multiple Organ Failure: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 2002;53(6):1121-1128.
25. Duffy BL. Regurgitation During Pelvic Laparoscopy. *British Journal of Anaesthesia.* 1979;51(11):1089-1090.
26. Cotton BR, Smith G. Single and Combined Effects of Atropine and Metoclopramide on The Lower Oesophageal Sphincter Pressure. *British Journal of Anaesthesia.* 1981;53(8):869-874.
27. Kopernik G, Avinoach E, Grossman Y, et al. The effect of a high partial pressure of carbon dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells—Relevance to carbon dioxide pneumoperitoneum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1998;179(6):1503-1510.
28. Doyle MT, Twomey CF, Owens TM, McShane AJ. Gastroesophageal Reflux and Tracheal Contamination During Laparoscopic Cholecystectomy and Diagnostic Gynecological Laparoscopy: *Anesthesia & Analgesia.* 1998;86(3):624-628.
29. Seegobin RD, Hasselt GL. Aspiration beyond endotracheal cuffs. *Can Anaesth Soc J.* 1986;33(3):273-279. doi:10.1007/BF03010737
30. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of Increased Intra-Abdominal Pressure on Hepatic Arterial, Portal Venous, and Hepatic Microcirculatory Blood Flow: *The Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care.* 1992;33(2):279-283.
31. Doty JM, Oda J, Ivatury RR, et al. The Effects of Hemodynamic Shock and Increased Intra-abdominal Pressure on Bacterial Translocation: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2002;52(1):13-17.
32. Mutoh T, Lamm WJ, Embree LJ, Hildebrandt J, Albert RK. Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs. *Journal of Applied Physiology.* 1992;72(2):575-582.