

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

MEKANİK VENTİLASYON İNCE BARSAKLARDA
BAKTERİYEL AŞIRI ÇOĞALMAYA NEDEN OLUR MU?

UZMANLIK TEZİ
Dr. Selçuk BULUT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gönül TEZCAN KELEŞ

MANİSA, 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki sevgi, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Melek Çivi olmak üzere , tüm öğretim üyelerime; tez çalışmam süresince tüm olumsuzluklara rağmen sabır ve kararlılığı ile yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Gönül Tezcan Keleş' e, tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Prof. Dr. Hakan Yüceyar ,Doç. Dr. Semra Kurutepe, Doç. Dr. Gönül Dinç, Dr. Celalettin Keleş, Uzm. Dr. Korkut Kafesçiler'e, tanımaktan, birlikte düşünmekten ve birlikte üretmekten mutlu olduğum dostlarım Dr. Ayşe Eda Bayram ve Dr. Müjdat Zeybel' e, Dr. Elmas Kasap, Dr. Canan Uysal' a, gastroenteroloji endoskopi laboratuvarı hemşirelerine, Mikrobiyoloji Anabilim dalı araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve mikrobiyoloji laboratuvarı teknisyenlerine, değerli asistan arkadaşlarıma ve acıları benimle bal eyleyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selçuk BULUT

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR -----	1
I. GİRİŞ -----	2
II. GENEL BİLGİLER -----	4
1. Akut Solunum Yetmezliği Nedenleri -----	4
2. Mekanik Ventilasyonda Temel Prensipler -----	6
3. İnce Barsakta Bakteriyel Aşırı Çoğalma -----	22
III. GEREÇ VE YÖNTEM -----	30
IV. BULGULAR -----	32
V. TARTIŞMA -----	38
VI. SONUÇ -----	43
VII. ÖZET -----	45
VIII. SUMMARY -----	47
IX. KAYNAKLAR -----	49

KISALTMALAR

MV: Mekanik Ventilasyon

ASY: Akut Solunum Yetmezliği

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

GiS: Gastro İntestinal Sistem

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

İBBAÇ: İnce Barsak Bakteriyel Aşırı Çoğalma

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

KB: Kan Basıncı

ALI: Acute Lung Injury

VKi: Vücut Kitle İndeksi

I. GİRİŞ

Akut Solunum yetmezliği, solunum işlevine katılan organ veya organellerin (santral sinir sistemindeki solunum kontrol merkezi, sinirler, kaslar, plevra, solunum yolları ve akciğer parankimi) bir veya birkaçının fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişen, pulmoner kapiller yataktan oksijen (O₂)'in dolaşım sistemine dağılması ve/veya karbondioksit (CO₂)'in atılmasında bozuklukla kendini gösteren bir durumdur (1). Akut solunum yetmezliği sıklıkla yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon desteği gerektirir.

Mekanik ventilasyon uygulamaları esnasında morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkileyebilecek komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunlar akciğer hasarı, oksijen toksisitesi, hemodinamik bozukluklar, havayolu sorunları, kardiyak aritmiler, derin ven trombozu, splanknik alandaki organların perfüzyonunda azalma, gastrointestinal sistem komplikasyonları, renal komplikasyonlar, immün sistem komplikasyonları olarak özetlenebilir.

Mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda hipovolemi, yüksek PEEP ve çeşitli medikasyonlar nedeniyle kardiyak outputda sıklıkla azalma görülmektedir. Sempatik sistem aktivasyonu ve buna bağlı olarak artmış renin- anjiyotensin –aldosteron sistemi aktivasyonu ile beraber pro-inflamatuvar sitokinlerin salınması, splanknik hipoperfüzyona neden olmaktadır. Splanknik hipoperfüzyonda, gastrointestinal sistem motilitesini bozarak ve gastrointestinal sistem mukoza hasarına neden olarak intestinal mikroflorayı değiştirebilir. Bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olabilir. Mekanik ventilatör desteğine alınan hastalarda temelde var olan, diyabetik otonom nöropati, karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği, proton pompa inhibitörü kullanımı, gastrointestinal motilite bozukluğunda bakteriyel aşırı çoğalmaya katkıda bulunabilir (2).

Biz bu çalışmada, anestezi yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören çalışma grubu olguları (n = 13) ile dahiliye yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi görmeyen kontrol grubu olgularda

(n= 14) endoskopi eşliğinde alınan duodenal aspirasyon materyalinde aerobik ve anaerobik bakterileri kültür yöntemi ile araştırmayı planladık.

Böylece, kontrol grubu da olan bir çalışma ile mekanik ventilasyon uygulamalarının barsak florasındaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

O₂ alımı ve CO₂ atılmasının tamamen yok veya yetersiz olduğu solunum aktivitesi durumlarına akut solunum yetersizliği (ASY) denir (3). Klinik olarak, ASY, hastanın arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO₂), arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂) ve hidrojen (H⁺) değerlerini kabul edilebilir düzeylerde sürdürememesi olarak tanımlanır (4).

Bu, genel olarak;

1) İçinde bulunduğu hava koşullarında hastanın yaşına göre beklenen normal değerlerin altında PaO₂ düzeyleri

2) 50'nin üzerinde ve yükselmekte olan PaCO₂ düzeyleri,

3) 7.25 veya daha düşük bir pH olarak kabul edilir (4)

Yoğun bakıma kabul endikasyonlarının başında solunum yetmezliği gelmektedir. Temelde amacı, hücreye yeterli O₂ ulaştırılması ve O₂'in yakıt olarak metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan CO₂'in uzaklaştırılması olan solunum, çeşitli nedenlerle yetersiz hale gelebilir (5).

II. 1. Akut Solunum Yetmezliği Nedenleri :

a) Tip 1 ASY (normokapnik solunum yetmezliği) nedenleri

- Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)
- Emboli (hava, kan, yağ)
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Atelektazi
- Radyasyon
- Bronşiyolit
- Sepsis
- Kardiyojenik pulmoner ödem
- Ağır seyreden pnömoniler
- Kistik fibrozis
- Toksin veya gaz inhalasyonu
- Travma (pulmoner kontüzyon)

b) Tip 2 ASY (hiperkapnik solunum yetersizliği) nedenleri

- Solunum merkezine bağlı

İlaçlar (opioidler, barbitüratlar, anestezi ajanları),

Santral alveoler hipoventilasyon sendromu

- Üst motor nörona bağlı

Servikal spinal kord travması,

Syringomyeli,

Demiyelinizan hastalıklar,

Tümörler.

- Ön boynuz hücrelerine bağlı;

Polimiyelit,

Werdnig-Hoffman sendromu

- Alt motor nöronlarına bağlı

Posttorakotomik firenik sinir hasarı,

Guillain-Barre sendromu.

- Nöromusküler bileşkeye bağlı

Botulizm, multiple skleroz, miyastenia gravis Nöromusküler blokaj yapan

ilaçlar, Organofosfat zehirlenmesi, Tetanoz.

- Göğüs duvarı ve plevraya bağlı

Kifoskolyoz, Masif plevral efüzyon, morbid obezite, Musküler distrofi,

pnömotoraks.

- Artmış hava yolu rezistansına bağlı;

Larengeal obstrüksiyon (krup, epiglottit, yabancı cisim aspirasyonu,

vokal kord paralizisi vb.),

Alt solunum yolu obstrüksiyonu (astım, amfizem).

Mekanik ventilasyona başlama endikasyonları klinik bulgular ve belirli parametreler gözönüne alınarak konulur.

II. 2. Mekanik Ventilasyonda Temel Prensipler

Mekanik ventilasyon yaşamsal bir fonksiyon olan solunum işleminin yapay olarak ventilatör adı verilen bir cihaz yardımı ile sürdürülmesidir. Hastaların solunum gereksinimlerini kapasitelerinin üzerinde artıran durumlarda mekanik ventilasyon uygulanmaktadır. Ayrıca solunum kapasitelerini azaltan ilaçlar ve hastalıklarda da mekanik ventilasyon uygulanmaktadır.

Günümüzde özellikle yoğun bakım hekimliğindeki hızlı gelişmeler mekanik ventilasyon uygulamasını tedavinin ayrılmaz bir parçası yapmıştır.

II. 2. 1. Mekanik Ventilasyonun Amaçları (4)

I) Fizyolojik Amaçları:

A) Akciğer gaz değişimini desteklemek veya sağlamak

1) Alveolar ventilasyon (Arteriyel PCO_2 ve pH)

2) Arteriyel oksijenasyon (PaO_2 ve CaO_2)

B) Akciğer volümlerini arttırmak

1) İnspirasyon sonu akciğer volümü

2) Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)

C) Solunum işini azaltmak veya ortadan kaldırmak

1) Solunum kaslarını dinlendirmek

II) Klinik Amaçları:

1) Hipoksiyi düzeltmek ($SaO_2 > \% 90$)

2) Akut solunumsal asidozu düzeltmek (Normal $PaCO_2$ düzeyinden ziyade)

3) Solunum sıkıntısını ortadan kaldırmak

4) Atelektazileri önlemek veya ortadan kaldırmak

5) Solunum kasları yorgunluğunu ortadan kaldırmak

6) Sedasyon ve/veya nöromusküler bloğa imkan tanımak

7) Sistemik veyamiyokard oksijen tüketimini azaltmak

8) İntrakraniyal basıncı düşürmek

9) Toraks duvarını stabilize etmek (Yelken göğüste).

II. 2. 2. Mekanik Ventilasyon Endikasyonları;(6)

a- Solunumsal gaz basınçları

- Direkt indeksler

Metabolik asidoz olmaksızın oda havasında PaO₂'nin < 50 mmHg veya PaCO₂'nin > 50 mmHg olması

- Hesaplanan İndeksler

PaO₂/ FiO₂ (İnspire edilen VO₂ fraksiyonu) < 250 mmHg,

P (A-a) O₂>350 mmHg,

Vd (ölü boşluk) / Vt (tidal volüm) > 0,6

b- Klinik İndeksler

- Solunum frekansı > 35 / dk

c- Mekanik İndeksler

Tidal volüm < 5 mL / kg

Maksimum inspirasyon gücü < -25 cmH₂O

Vücuttaki yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi için doku ve organlara O₂ sunulması gerekmektedir. O₂ ve CO₂ parsiyel basınç gradiyentleri, gaz hareketlerinin temelini oluşturur. O₂'in alveoller ve kan aracılığıyla havadan dokulara, CO₂'in ise dokulardan alveollere geçişi olmaktadır (7).

II. 2. 3. Mekanik Ventilasyonun Komplikasyonları

Her ne kadar mekanik ventilasyon tedavisi yaşamsal destek sağlayan bir uygulama olsa da , MV uygulaması istenmeyen veya hayatı tehdit edici yan etkilerle sonuçlanabilir (8,9). Benzer tehlikeler modifiye edilebilir veya uygulama tekniğine özen gösterilerek kaçınılabılır. MV ile ilişkili ek girişimler , havayolu entübasyonu, solunum sistemine pozitif basınç uygulaması, destek oksijen sağlanması, yapay solunum paternlerinin sağlanması , sedatif veya paralitik ajanların kullanımını kapsar. MV uygulamasına ait komplikasyonlar şöyle özetlenebilir.

1- Hava yolu entübasyonuna ait komplikasyonlar

2- Oksijen toksisitesi

3- Kardiyovasküler komplikasyonlar

4- Solunum çabası ve hasta- ventilatör uyumsuzluğu

5-Sedasyon ve paralizinin yan etkileri

6- Diğer komplikasyonlar.

MV için tanımlanan non- kardiyopulmoner komplikasyonların çeşitliliği içinde belkide en önemlisi mental distress , renal , gastrointestinal ve santral

sinir sistemlerinin disfonksiyonu ile ilişkilidir. MV sırasında psikolojik distress, uyku bozukluğu ve bozulmuş uyku kalitesi, ağrı, korku, iletişim yeteneğinin kaybolması, disosiyatif ilaçların kullanılması gibi nedenlerden dolayı oldukça sık rastlanan bir durumdur.

MV sırasında renal disfonksiyonun, dolaşımsal kan hacminde azalmanın bir sonucu olduğuna inanılır. Bu durum renal parankim perfüzyonunda değişikliğe, intrarenal kan akımında yeniden dağılıma, anti diüretik hormon inhibisyonuna yatkınlık yaratır. Herhangi bir durumda, yüksek basınçlı ventilasyon sırasında serbest su klirensinde azalma ve sıvı retansiyonun yaygınlaşması sıktır.

Artmış intratorasik basınç, juguler venöz ve intrakranial basınçları artırabilir ve dolayısıyla serebral perfüzyon basıncını azaltır. Benzer tipte etkiler, kafa yaralanması veya cerrahi müdahale nedeniyle oluşan azalmış ortalama arteriyel basınç ve azalmış intrakranial komplians düzenlenmesinde özellikle önemlidir. Yüksek ortalama arteriyel basınçlarda ventile edilen hastalarda intrakranial hipertansiyon riski, alveolar basıncın plevral boşluğa transmisyonunu sınırlayan koşullarla (akciğer – göğüs duvarı komplians oranının düşük olması) azaltılır.

II. 2. 3. 1. Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalarda GİS Komplikasyonları

Mekanik Ventilasyon (MV), kritik hastalarda sonuçları anlamlı derecede etkileyebilen organ-sistem komplikasyonlarının fazlalığı ile birlikte olan hayat kurtaran bir tedavidir (9). Diğer organ sistemleri gibi, Gİ komplikasyonlar MV'nun kendisiyle doğrudan bağlantılı olabilir, ancak çoğu yoğun bakım ihtiyacı gerektiren hastalık sürecinin bir yansımasıdır. Bu komplikasyonlardan en yaygın görülenler ise stres ülseri (10) ve Gİ motilite bozuklukları gibi MV ile ilişkili olabilen komplikasyonlardır (Tablo 1) (11, 12).

TABLO 1: Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalarda Görülen GİS Komplikasyonları

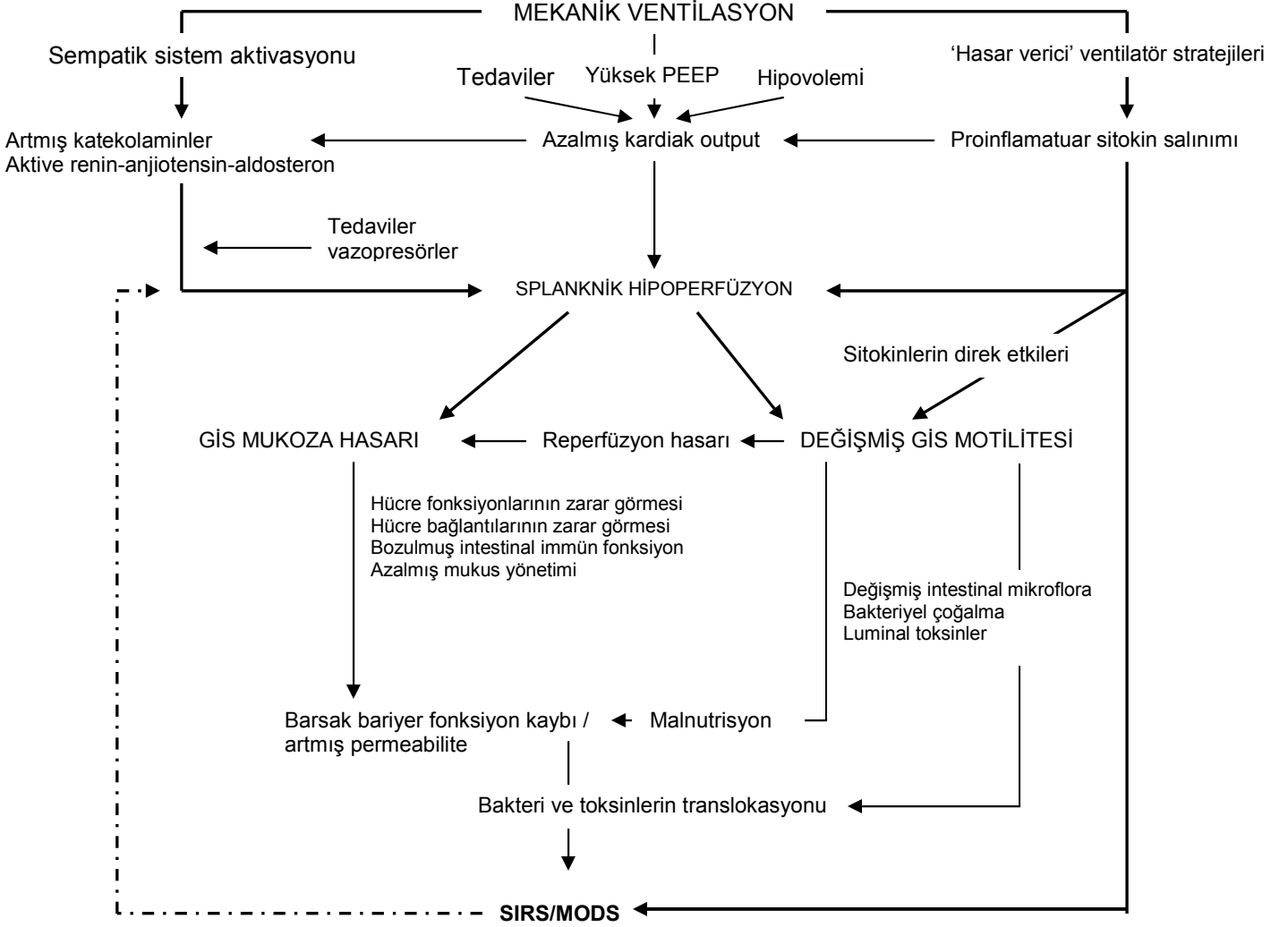
Komplikasyon	İnsidans %
Eroziv özafajit	48
İnstabil mukoza hasarı	
Asemptomatik, endoskopik olarak saptanmış hasar	74-100
Klinik olarak izlenen kanama	5-25
Klinik olarak anlamlı kanama	3-4
Diyare	15-51
Azalmış barsak sesleri	50
Yüksek gastrik rezidü	39
Konstipasyon	15
İleus	4-10

MV sırasında görülen organ spesifik Gİ komplikasyonları ise tablo 2 de gösterilmiştir.

TABLO 2: Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalarda Görülen Spesifik GİS Komplikasyonları

Organ	Komplikasyon
Özafagus ve mide	Eroziv özafajit
	Gastro- özafajiyal reflü
	Bozulmuş gastrik boşalma
	Enteral nutrisyona intolerans
İnce barsak ve kolon	Stres ülser
	İleus
	İntestinal mikroflora değişikliği
	Bakterial artış
	İntestinal lümen toksinleri
Karaciğer	Akut non-oklüzif mezenter iskemi olasılığı
	Artmış transaminaz ve/veya bilirubin düzeyleri
	Bozulmuş hepatik fonksiyon
Safra kesesi	Bozulmuş ilaç metabolizması
	Atonik kese
Pankreas	Akalkülöz kolesistit olasılığı
	Amilaz ve lipaz düzeylerinde asemptomatik artış
	Akut pankreatit olasılığı

MV'nun Gİ traktı nasıl olumsuz etkilediğini açıklamak için öne sürülen mekanizmalara bakıldığında, splanknik hipoperfüzyon özellikle önemli gibi durmaktadır (Şekil 1).



ŞEKİL 1: MV sırasında Gİ komplikasyonların gelişimi için tahmin edilen mekanizmalar. MV kritik hastalığa çok benzer şekilde splanknik kan akımını etkileyip proinflamatuvar mediyatörlerin de salınımına yol açarak Gİ problem patogenezinde rol alabilir.

MV sırasında splanknik hipoperfüzyon, (a) azalmış ortalama arterial basıncın ve/veya (b) Gİ vasküler yatakta artmış rezistansın bir sonucu olarak oluşabilir. Splanknik vasküler yatağın bir çok özelliği, Gİ organları iskemik olaylar açısından özellikle riskli duruma getirir (13, 14, 15).

İlk olarak (öncelikle) barsak, KB'daki düşüşleri kompanze etmek için otoregülasyon yeteneğine sahip değildir. İkinci olarak, splanknik

vazokonstrüksiyon, hemodinamik instabilitenin düzeltilmesinden sonra bile devam edebilir. Üçüncü olarak, barsak mukozası, renal medullaya benzer vasküler yapıya sahiptir, şöyle ki normal şartlarda bile, oksijen şantlaşmasına ve sonuçta villusların tepelerinde distal hipoksi gelişimine neden olur (15,16). Son olarak barsak mukozal damarlarında oksijen içeriği, absorbe edilen sıvının ve intestinal lümeninden gelen nutrientlerin dilusyonel etkileri nedeniyle anlamlı derecede azalmıştır ve bu durum yaklaşık %10 gibi bir hematokrit değeri ile sonuçlanır (13).

Özellikle yüksek PEEP ile uygulanan MV, ortalama sistemik venöz basınçla sağ atrial basınç farkını azaltarak venöz dönüşte düşüşe yol açan intratorasik basıncı artırır (17). Hipovolemi ve bozulmuş vazokonstrüksiyon (Örn. Opioidler) gibi PEEP ilişkili hipotansiyon açısından predispozan faktörler bulunan hastalarda azalmış preload, kardiyak outputta düşüş ve hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Bu uygulamalarda splanknik kan akımı, PEEP ile ilişkili kardiyak output azalması ile paralel düşer (18).

PEEP ile MV aynı zamanda sempatik aktivasyona bağlı artmış plazma-renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesi ve yükselmiş katekolaminler ile ilişkilidir (19, 20). Dahası, bu hastalar sıklıkla KB desteği için katekolamin tedavisi almaktadırlar. Bu nörohormonal değişiklikler, vazokonstrüksiyona ve splanknik vasküler yataktan kanın uzaklaştırılmasına bağlı splanknik hipoperfüzyon ile anlamlı derecede bağlantılı olabilir (21). Azalmış kardiyak output ve/veya artmış vasküler rezistans nedeniyle gelişen splanknik hipoperfüzyon, oksijen sunumu ve ihtiyaç arasında dengesizliğe yol açar ki bu durum, mukozal hasar (Örn. Stres ülseri) ve/veya bozulmuş Gİ komplikasyonların gelişimi ile bağlantılı olabilir (22). Belki splanknik hipoperfüzyonun kendisinden, üzerinde daha çok durulması gereken, reperfüzyon hasarı ve uzamış hipoperfüzyon süreçlerini takip eden kan akımının düzenlenmesi sonrası oluşabilen ileri Gİ epitel hücre hasarı olmalıdır (23). Tekrarlayan hipoperfüzyon ataklarını takip eden reperfüzyon, yoğun bakım izleminde akut non-oklüziv mesenter iskemisinden sorumlu olabilir (24).

MV'nin, Gİ komplikasyonlar üzerinde olan yan etkilerinin patogenezinde sitokinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinler (Örn. Tümör nekroz faktör- α , interlokin [IL]-1 ve IL-8) bir çok organı etkileyebilen ve kritik hastalığa karşı fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi yanıtı ortaya çıkartabilen inflamatuvar mediatörlerdir (25). Sitokinler, yüksek derecede spesifik hücre yüzey reseptörleri üzerinde bir seri intrasellüler sinyalizasyon olaya neden olurlar ki bu durum, tipik olarak hedef hücre boyunca diğer sitokinlerin etkinliği ile sonuçlanır. Eğer bu süreçler düzenlenmezse, inflamatuvar kaskatta aşırı genişleme ve proinflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimi immün sistemin kontrol edilemez aktivasyonu ile birlikte oluşabilir (25, 26). Bu süreçler, multipl organ disfonksiyonunun (MODS) bir parçası olarak Gİ traktta bir seri klinik sekele yol açar (27, 28). Sitokinler splanknik hipoperfüzyona yol açabildikleri gibi intestinal düz kas fonksiyonunu da bozabilirler(29, 30, 31). Hayvanlarda, "hasar verici" (yüksek tidal volüm, yüksek inspiryum sonu basınçlar) ventilatör stratejileri ile MV'un, pulmoner sitokin üretiminde artışa neden olabildiği gibi, intrapulmoner sitokinlerin akciğerlerden sistemik dolaşıma transferinde artışa neden olabilen alveolar kapiller permeabilite artışına da neden olduğu gösterilmiştir (32, 33). Son dönemde, bu veriler Ranieri ve ark. tarafından insanlarda doğrulanmıştır (34). Bu çalışmada "hasar verici" ventilatör stratejilerinin (yüksek inspiryum sonu basınçlar), akciğer "koruyucu" ventilatör stratejilerine (düşük inspiryum sonu basınçlar) göre hem bronkoalveoler lavajda hem de serumda daha yüksek sitokin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dahası, PEEP yokluğu kadar, her iki yüksek tepe basıncının akciğerlerden kan akımına bakterial translokasyonu arttırdığı, bakterilerin intratrakeal yerleştirilmesi ile yapılan hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu sayede MV'un sistemik yansımaları olabileceğini gösteren bir başka mekanizmaya daha ulaşılmıştır (35). MV sırasında (özellikle hasar verici stratejilerle) artmış sitokinlere dayandırılan bir çok kanıt, Gİ traktta disfonksiyon ve hasara da yol açabilen sistemik inflamatuvar yanıtın başlangıcı ve tetiklenmesinde MV'un potansiyel kritik rolünü göstermiştir.

Gİ komplikasyon gelişiminde MV'un potansiyel katılımı, Gİ trakt üzerindeki indirekt etkileri ile sınırlı değildir. Opioidler ve sedatifler (özellikle benzodiazepinler) gibi MV'yi kolaylaştırmak için sıklıkla kullanılan tedaviler, Gİ motiliteyi azaltabilirler ve venöz dönüşü, venodilatasyon ve/veya vazopressör ajanlara yanıtızlığın azalması ile bozabilirler. MV tedavisi alan hastalarda Gİ komplikasyonlar ile sıklıkla ilişkili diğer tedaviler, vazopressörler, antibiotikler ve oral tedavilere yapılan katkılardır. (Örn. Sorbitol)

Kritik hastalık ; Gİ komplikasyonları, splanknik kan akımı üzerinde yan etkiler ve proinflamatuvar mediator seviyelerinde artış yoluyla tetikleyebilir. Sellüler düzeyde farklılıklar, farklı çalışmaların hedefi olmuştur. Çünkü bir çok araştırmacı MODS patogenezinde değişen barsak bariyer fonksiyonunun rolü üzerinde durmuşlardır (13). Azalmış mukozal perfüzyon, intestinal mukoza hasarı üzerinde etkili rol oynuyor gibi gözükmektedir; ancak, malnütrisyon ve intestinal mikroflora değişikliği gibi kritik hastalığın diğer sonuçları da, Gİ epitelyal hücreleri tehdit edebilir. Bu istenmeyen değişikliklerin bir sonucu olarak, barsak bariyer fonksiyonu kritik hastalık sırasında değişikliğe uğrayabilir. Barsak bariyer fonksiyonu, mukozal hücrelerin bütünlüğüne, mukus üretimine, barsak -ilişkili lenfoid dokuya ve sekretuar IgA üretimine bağımlıdır; bu faktörlerin tümü stresli olaylar sırasında bozulabilir. Her ne kadar, insanlarda açık olarak saptanmamış olsa da, bariyer fonksiyon değişikliklerinin proinflamatuvar mediatorlerin (Örn. Endotoksin) ve olasılıkla mikroorganizmaların intestinal lümeninden kan akımına geçişine izin verdiği düşünülebilir. Eğer altta yatan ve kaskatı başlatan hastalık düzeltilmezse, bu süreç kendi kendini sürdürebilir.

Yukarıda açıklandığı gibi Gİ trakt üzerinde, kritik hastalık ve MV arasındaki ilişkilerin karmaşıklığı, araştırmacının Gİ komplikasyonların patogenezinin anlamasını, uygun yönetimi sağlamasını ve koruyucu uygulamaların yapılmasını sağlar. Anlaşılır şekilde, kritik hastalık, MV'un Gİ traktı etkilenmesine neden olan bir "priming" faktör olabilir. Yani, kritik hastalık ve MV etkilerinin komplikasyonu ve bu komplikasyonların gelişimi için ideal ortam oluşturur.

Kritik hastalar, özellikle de MV tedavisi alanlar, Gİ hemoraji ile sonuçlanabilecek Gİ mukozal lezyon spektrumuna yatkındır. 48 saatten uzun zamandır MV ihtiyacı olan akut solunum yetmezliğinin, YBÜ'de klinik olarak önemli Gİ kanama için en güçlü iki bağımsız risk faktöründen biri olduğu gösterilmiştir (36). Ancak MV'un Gİ kanamanın patofizyolojisi ile ilişkili olup olmadığı veya kritik hastalık ciddiyetinin basit bir göstergesi olup olmadığı açık değildir.

II. 2. 3. 1. 1. Nonhemorajik Komplikasyonlardan Biri Olarak Hipomotilite

Azalmış barsak sesleri veya abdominal distansiyon ile kendini gösteren Gİ hipomotilite sık görülen bir komplikasyondur ve solunum yetmezliği olan hastaların en az yarısında geliştiği rapor edilmiştir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada Montejo, enteral beslenme alan 400 YBÜ hastasında nonhemorajik Gİ komplikasyonların sıklığını prospektif olarak araştırmıştır (37). Yaklaşık hastaların üçte ikisinde bir veya daha fazla GİS komplikasyonu gelişmiştir; yüksek gastrik rezidü (%39) ve konstipasyon (%15,7) en sık görülenlerdir. Gİ komplikasyonları olan hastaların Gİ komplikasyonu olmayan grupla karşılaştırıldığında, daha yüksek YBÜ kalış süresi ($20,6 \pm 1,2$ güne karşılık $15,2 \pm 1,3$ gün) ve daha yüksek mortalitesi (% 31' e karşılık %16) olduğu saptanmıştır.

Manometrik inceleme kullanılarak, MV alan hastalarda üst GİS motilitesinin ciddi derecede bozulduğu rapor edilmiştir (11). Kontraktıl aktivite midede tamamen kaybolmuştur ve duodenumda daha düşük bir dereceye inmiştir. Daha sonra, Heyland ve ark. ve Bosscha ve ark., MV sırasında gastrik ve duodenal boşalmanın azalmış ancak persistan aktivite ile birlikte olduğunu doğrulamışlardır (38, 39). Bu anormallikler, antrumda yoğunlaşan ve GİS motor aktivitesinin kontrolörü ve pacemaker olarak davranan cajal interstisyel hücrelerinin disfonksiyonu ile ilişkili olabilir (40). Klinik olarak hipomotilitesi olan bir çok hastada enteral beslenmeye intolerans ve yüksek gastrik rezidü ile birliktelik görülür. Bu kontraksiyon anormalliği, duodenogastrik reflüyü ve enterik gram negatif patojenlerin midede kolonizasyonunu da tetikleyebilir (41).Yapılan başka bir çalışmada ise, Dive

ve ark., nazojejunal tüple beslenme alan MV desteğindeki 11 hastanın 10'unda duodenogastrik reflü varlığını göstermişlerdir (42).

Elektrolit anormalliklerinin (Örn. Hipokalemi, hipomagnazemi) düzeltilmesi ve Gİ motiliteyi bozan tedavilerden (özellikle opioidler) kaçınılması, ileus ve barsak dilatasyonunun önlenmesi için önemlidir (38). Opioidler gibi, dopaminin de, Gİ motiliteyi bozduğu gösterilmiştir. Bu negatif etki, 5 µgr/kg/dk gibi düşük dozlarda görülebilir ve infüzyon hızında artış ile kötüleşir (43).

Gİ hipomotiliteye neden olan diğer sık kullanılan tedaviler, fenotiazinler, diltiazem, verapamil ve antikolinergik yan etkileri olan ilaçlardır. Eğer gerekiyorsa, nazogastrik aspirasyon ve/veya rektal tüpler ve zorlu vakalarda kolonoskopi Gİ traktı dekompresye etmek için kullanılabilir (44). Rektal tüpler, rahatsızlık hissi, lokal ülserasyon, enfeksiyon ve rektum perforasyonunu da kapsayan komplikasyonlarla ilişkilidir (45). Prokinetik ajanların (Örn. Eritromisin), MV'da ki hastalarda gastrik boşalmayı tetiklediği gösterilmiştir ve mekanik obstrüksiyon dışlandıktan sonra düşünölmeleri gerekmektedir. 200 mg/gün eritromisin, antral kontraksiyonların amplitüdünü arttırarak ve antroduodenal koordinasyonu düzelterek bu hastalarda gastrik motiliteyi iyileştirebilir (46). Eritromisinin motilin reseptörleri üzerinden etki göstermesi nedeniyle, Gİ etkileri için intakt vagal yolun gerekli olduğu gösterilmiştir (47). Metoklopromid, gastroduodenal hipomotilite tedavisinde kullanışlı bir diğer prokinetik ajandır (48). Kesin etki mekanizması, açık değildir ancak metoklopromid antroduodenal koordinasyonu iyileştirir ve dopaminin Gİ motilite üzerinde olan inhibitör etkilerini tersine çevirir (43,49). Benzer şekilde, sisaprid myenterik kolinerjik sinirleri asetilkolin salınımına yol açarak uyarır ve YBÜ hastalarında motiliteyi tetiklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (50). Ancak, 300'ün üzerindeki raporda (80'i ölümlle sonuçlanan) kardiyak aritmi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu da, Amerika'da sisapridin piyasadan çekilmesine neden olmuştur (Her ne kadar, diğer tedavilerin etkili olmadığı hastalarda sınırlı miktarda uygulanmış olsa da). Gİ motilitesi olan kritik hastalarda prokinetiklerin rölatif etkinliğini karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır (51). Tek değerli çalışma, enteral nutrisyona toleransı olmayan kritik hastalarda sisaprid (10 mg.), eritromisin (200 mg.) ve

metoklopromid (10mg.) tek doz 12 saatte bir tekrarlanan uygulamalarının etkinliğini araştırmıştır(52). Metoklopromid ve sisaprid, eritromisinle karşılaştırıldığında gastrik boşalmayı tetiklemek açısından daha etkili bulunmuştur. Ek olarak, metoklopromidin, sisapride göre daha hızlı etki başlangıcına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın sınırlaması küçük kapsamlı (10 hasta) olması ve sonuçlarının kronik gastroparezili hastalarda metoklopromidle karşılaştırıldığında, eritromisinin daha hızlı gastrik boşalma ve Gİ semptomlarda düzelme sağlandığının gösterildiği meta analizle zıt olmasıdır (51). Kritik hastalıkta bu ajanların önemli rolünün tanımlanması için daha uzun sürelerde, daha geniş popülasyonda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bir çalışma, her ne kadar neostigmin solunum yetmezliği olan hastalarda test edilmemiş olsa da, intestinal psödoobstrüksiyonu olan hastalarda neostigminin etkili olabileceğini düşündürmüştür (53). Bu nedenle, neostigmin, kritik hastalarda kolonik hipomotilite için terapötik bir araç olabilir. Neostigmin kullanımı için majör endişeler, bradikardi, artmış hava yolu sekresyonları ve bronşial reaktivedir. Neostigmin ve glikopirolat ile eş zamanlı tedavinin, kolonik motilitede düzelmeyi azaltmaksızın neostigminin santral kolinerjik etkilerini azalttığı rapor edilmiştir (54). Neostigmin ve glikopirolat kombinasyonunun etkilerinin araştırıldığı daha ileri çalışmalar gereklidir.

II. 2. 3. 1. 2. Gİ Hemodinamiklerin Etkileri

Özellikle PEEP kullanıldığında MV' nin splanknik hemodinamikler üzerine bir seri yan etkisi vardır (Tablo 7).

TABLO 7 : PEEP İle Pozitif – Basıncılı Ventilasyonun Splanknik Hemodinamiklere Etkileri

Kan Akımı	PEEP in Rejyonel Kan Akımına Etkisi	Kardiak Output Değişikliğinin Etkileri
Mezenterik arter	Mezenterik yatakta vazokonstrüksiyona bağlı kardiak output düşüşü ile paralel √	Düzelir ama normalleşmez
Portal ven	(1) downstream basınçta (sağ atriyal) yükselmeye (2) diafram tarafından mekanik kompresyon yoluyla gelişen artmış hepatik sinüzoidal rezistansa (3) barsakta bozulmuş arterial akıma bağlı kardiak output düşüşü ile paralel √	Pre-PEEP düzeylere dönüş
Hepatik arter	Downstream basınçta yükselmeye bağlı kardiak output düşüşü ile paralel √	Pre-PEEP düzeylere dönüş

MV' nin , Gi traktın farklı vasküler yataklarındaki hemodinamikleri nasıl etkilediğini gösteren uygun kanıtların çoğuna hayvan çalışmaları ile ulaşılmıştır. Benzer şekilde MV insanlarda da, Gİ hemodinamikleri bozabilmektedir. Bu klinik olarak önemli problemin nasıl gösterileceği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, PEEP' in mezenterik kan akımında kardiyak output ile paralel bir düşüşe yol açtığını düşündürmüştür. Love ve ark. , ratlarda mezenterik perfüzyon üzerinde artan PEEP düzeylerinin etkilerini araştırmışlardır(18). 10 cm H₂O PEEP eklenmesi; kardiyak outputta ve mezenterik kan akımında sırasıyla % 31 ve % 75 oranında azalma ile sonuçlanmıştır. Her ne kadar intravenöz sıvılar kardiyak outputu düzeltmiş olsa da , mezenterik kan akımı, bazal değer % 45 altında kalmıştır. Bu yazarlar azalmış arteriolar çapın, refleks vazokonstrüksiyonu düşündüdüğünü bildirmişlerdir(18). Bu hipotezi destekleyecek şekilde , potent bir β_2 adrenoseptör ve dopaminerjik agonist olan Dopeksamin' in , MV sırasında mezenterik kan akımını selektif olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (55). PEEP ile tetiklenen mezenterik hipoperfüzyon üzerinde dopaminin etkilerine ait çalışmalardan elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. İki çalışma dopaminin düşük ve yüksek dozlarda (sırasıyla 2.5 μ gr/ kg/ dk ve 12.5 μ gr/ kg/ dk) PEEP ilişkili mezenterik hipoperfüzyonu düzeltmek açısından başarısız olduğunu bildirmişlerdir (56,57).

Splanknik kan akımı üzerinde pozitif end-ekspiratuar basıncın (PEEP) etkisi, hayvan modellerinde sıklıkla doz-bağımlı olarak gösterilmiştir. Splanknik kan akımının düşüşü, sıklıkla PEEP seviyeleri 10 cm.H₂O altındayken sınırlıdır ancak, bu düşüş, PEEP düzeyleri 15-20 cmH₂O civarındayken daha telaffuz edilir hale gelir ve sıklıkla kardiyak outputun sıvı resüsitasyonu veya inotropik vazopressör ajanlarla korunması ile tersine çevrilebilir (58, 59, 60). PEEP ile splanknik kan akımının azalmasına rağmen, splanknik oksijen tüketimi genellikle oksijen üretimindeki kompanzatuvar artış ile korunur.

Yapılan bir çalışmada, abdominal cerrahi sırasında 20 hastada, PEEP'in 0'dan 15cmH₂O'ya olan artışı, mixed venöz ve hepatik venöz oksijen

satürasyonlarında paralel bir düşüşü indüklemiştir (61). Bu değişiklikler sadece 15cmH₂O PEEP'te anlamlı hale gelmiştir. Winsö ve ark., abdominal cerrahi sırasında PEEP ile kardiyak output ve portal akımında azalma olurken, splanknik oksijen tüketiminin splanknik oksijen üretiminde kompanzatuvar artış ile korunduğunu bulmuşlardır (62). Benzer şekilde, mezenterik ve hepatik oksijen tüketimi 10cmH₂O PEEP uygulaması ile (mezenterik ve hepatik oksijen alımında düşüş olmasına rağmen) değişmemiştir (63). Bu hastalarda, hepatik arterial tampon yanıtı, portal kan akımındaki düşüşü kompanze etmek için hepatik arterial kan akımının artması nedeniyle korunur (64). Splanknik perfüzyon üzerinde PEEP etkileri akut akciğer hasarı olan kritik hastalarda (özellikle de durum, hipovolemi ve doku perfüzyonunu etkileyen sepsis ile birlikteyse) daha yüksek oranda izlenebilir (65).

PEEP, splanknik yatak boyunca, pankreas ve mideye olan kan akımını intestinal perfüzyona göre daha yüksek oranda düşürebilir (66). Kardiyak output düşüşüne paralel olarak pankreasta da PEEP' in hemodinamik sonuçları izlenir. Bu etki ortalama arterial basınç korunduğu zaman bile ortaya çıkabilir. Hayvan çalışmalarında yüksek PEEP düzeylerinin(15 cm H₂ O), histolojik olarak inflamasyon, vakuolizasyon, nekroz, hemoraji, artmış serum amilaz ve lipaz seviyeleri ile gösterilen pankreatite neden olduğu gösterilmiştir (67, 68). PEEP ile MV uygulamasının ilk 24 saatinde histopatolojik değişiklikler belirgindir ve sıklıkla bezin simultane uyarımı ile birlikte (kolesistokinin analogu kullanılarak) anılır. MV uygulamaları hayvanlardaki değişikliğe benzer şekilde insanlarda da lipaz ve amilaz düzeylerinde artışa yol açabilir (68). Ancak bu bulguların klinik olarak pankreatiti temsil edip etmediği bilinmemektedir. Bir otopsi çalışması, şok sonrası ölen hastalarda pankreatik hasar olduğunu göstermiştir (69). Hastalar prospektif olarak araştırıldığında 13 hastanın sadece dördünde (% 30) artmış pankreatik amilaz ve lipaz seviyelerinin , akut pankreatitin klinik yansımaları izlenmiştir (69).

Hemodinamik kollaps bulunmayan MV tedavisindeki hastalara ait MV' nin klinik olarak izlenen pankreatit ile ilişkisini net şekilde gösterebilecek hiçbir veriye rastlanmamıştır. Yani PEEP 'in pankreas üzerindeki zararlı etkileri ile

ilişkili şüpheler, teorik olarak kalmıştır. Kritik hastalarda ,ancak pankreatitin açıklanamayan belirtileri olması durumunda göz önünde bulundurulması anlamlıdır.

Birçok araştırmacı , portal venöz ve hepatik arteriyel kan akımının, hepatik ve venöz oksijen saturasyonunun (hepatik oksijen sunumunun yeterliliği için bir gösterge) PEEP ile tedavi edilen hayvanlarda azaldığını göstermişlerdir (70). İlginç olarak, enteral beslenme uygulanması, hepatik kan akımı ve oksijen alımında izlenen PEEP ilişkili değişiklikleri düzeltebilir(71). Hayvanlarda PEEP ile pozitif basınçlı ventilasyonun portal ve hepatik venöz basınçları artırdığı ve hepatik konjesyona neden olduğu gösterilmiştir (72). Kesin mekanizma bilinmemektedir ancak hepatik venöz basınca kıyasla, portal basınçta daha fazla artış olması nedeniyle yükselen portal transmural basıncın bu durumu açıklayabileceği üzerinde durulmuştur. Her ne kadar MV sırasında intraabdominal basıncın yükselmesi PEEP ilişkili splanknik kan volüm değişikliklerinde rol oynamıyor gibi dursa da, intraabdominal şantlardaki akım ile bağlantılı olabilir (Örn. Peritonovenöz)(73).

PEEP ile pozitif basınçlı ventilasyon, down-stream basıncı (sağ atrial, inferior vena kava) arttırarak inen diafram tarafından karaciğerin mekanik kompresyonuna bağlı gelişen hepatik sinüzoidal direnci arttırarak ve barsaktaki arterial akımı (mezenter) bozarak portal kan akım üzerindeki yan etkilerini tetikleyebilir (59, 74). Aksine PEEP sırasında hepatik arterial akımda olan değişiklikler, kısmen down-stream basınçların yükselmesine bağlıdır. Arterial rezistansın kesin rolü hala tartışmalı olsa da, PEEP sırasında hepatik arterial rezistansta beklenen artışın vazodilatasyon ile düzenlendiği gösterilmiştir ve bu durum azalmış portal kan akımını kompanze eden “hepatik tampon yanıtı” olarak tanımlanmıştır (75, 76).

Portal hemodinamikler üzerinde MV'un klinik sonuçlarını gösteren çalışmalar muhalif sonuçlar ortaya çıkartmıştır (77, 78). Yine de, hepatik metabolik ihtiyaç ve kan sunumu arasındaki uyumsuzluk anormal karaciğer fonksiyonu ile sonuçlanabilir (78). Aslında, hepatik venöz oksijen saturasyonunda azalma insanlarda belirsiz (ılımlı) hiperbilirubinemi ve

transaminaz seviyelerinde artış ile ilişkilidir (79). Septik şoklu hastalarda PEEP'te aşırı yükselme, kardiyak output ve hepatik venöz oksijen saturasyonunda azalmaya paralel olan hepatik glikoz üretiminde (hepatik metabolik performans göstergesi) düşüşü tetikler (80). Dahası, hepatik düzeyde atılan ve bu nedenle metabolizması primer olarak hepatik kan akımına bağımlı olan ilaçların (Örn. Lidokain) hepatik klirensi, pozitif basınçlı ventilasyon ile bozulabilir (77, 81). Mevcut kanıtlarla birlikte hipoksemi, hipotansiyon veya hepatik oksijen sunumunu ileri derecede bozan ve hepatik arter tampon yanıtını engelleyen herhangi bir durumun varlığında PEEP'in karaciğer disfonksiyonuna neden olduğunun hipotez edilmesi mantıklıdır.

II. 2. 3. 1. 3. Barsak Perfüzyonunu Araştıran Metodlar

Kritik hastalarda intestinal perfüzyonun direkt ölçümü olası değildir (82). Bu nedenle, intestinal perfüzyon üzerinde ventilatör desteğinin etkilerini araştıran hayvan deneyleri gereklidir. Renkli mikrosfer tekniği, rejyonel kan akımını ölçmek için standart deneysel bir yöntemdir ve bu nedenle barsağın farklı anatomik bölümlerindeki kan akımını değerlendirmek için de uygun bulunmuştur (83).

Teorik olarak, mikrosfer tekniğinin temeli, indikatör-dilüsyon yönteminin analogu olsa da, mikrosferler ile kan akımının ölçümü, belli zaman noktaları ile sınırlanmıştır. Bu yöntemin major avantajı, bir çok intestinal alandaki intestinal duvarın ayrı tabakaları gibi dokulara olan kan akımını ölçme yeteneğidir (83). Sıklıkla 15µm çaplı mikrosferler kullanılır çünkü, bu boyuttaki mikrosferlerin şantlaşmasının ihmal edilebilir olduğu ve bu boyuttaki mikrosferler kan akımı ölçümünün besleyici kan akımını temsil ettiği gösterilmiştir (84). Dahası, 48 milyon mikrosfere kadar yapılan seri enjeksiyonların bile sistemik ve bölgesel kan akımına anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yani, bölgesel kan akımında yapılan seri ölçümlerin verileri değiştirmesi pek olası değildir.

Cerrahi stres, splanknik kan akımını anlamlı derecede değiştirebilirken, mikrosferlerle intestinal perfüzyon ölçümü için, ölçüm öncesinde laparotomi ve intestinal damarların manipülasyonuna gerek bulunmamaktadır (85).

Aksine, kateterlerin cerrahi implantasyonu, elektromanyetik akım ölçümleri

gibi diğer yöntemler için gereklidir. İntramukozal gastrik pH'ı non-invaziv olarak monitorize etmek için akla yatkın bir yöntem gibi gözükten tanometri bile, barsakların mukozal enerji dengesini belirlemek için laparotomiye ihtiyaç duyabilir.

Septik şoka bağlı ALI olan hastalarda PEEP'in 15cmH₂O'ya kadar yükselmesi, kardiyak output ve hepatik ven oksijen satürasyonunda düşüş ile sonuçlanmıştır (86). Hepatik ven oksijen satürasyonundaki düşüş, 15cmH₂O PEEP'te 10cmH₂O PEEP uygulanması ile kıyaslandığında daha yüksek oranda izlenmiştir. Benzer şekilde, hepatik glikoz üretimi 10 cm.H₂O'ya kadar olan PEEP değerlerinde korunmuştur ancak, 15cmH₂O PEEP'te düşmüştür. ALI olan hastalarda 3-5cmH₂O ile total PEEP değeri 14cmH₂O'ya çıkartıldığı zaman, indosiyanin yeşili sürekli infüzyonu kullanılarak yapılan ölçümlerde kardiyak output ve splanknik kan akımında değişiklik olmadığı gözlenmiştir (87). Fark edilmeyen intrensek PEEP, daha yüksek total PEEP seviyeleri ve intratorasik basınçlarla sonuçlanabilir ki, bu durumda, splanknik kan akımının bozulması ile sonuçlanacaktır.

Splanknik perfüzyon üzerinde PEEP etkilerini araştıran çalışmaların major sınırlaması, küçük sayıda hastayı kapsamasıdır. Ancak, mevcut veriler temel alındığında, ılımlı PEEP düzeylerinin kritik hastalarda sıklıkla iyi tolere edildiğini ve bu sayede sıvı resüsitasyonunun uygun sağlandığı ve kardiyak outputun korunabildiği öne sürülebilir.

PEEP'in gastrointestinal perfüzyon veya metabolizma üzerine olan etkilerine ait olan çok az veri mevcuttur. Deneysel veriler, gastrik mukozal oksijenizasyonun kardiyak output ve splanknik kan akımı üzerine olan etkilerinden ayrılabilirliğini de göstermiştir. Fournell ve ark, anestezi altındaki köpeklerde, hızlı sıvı uygulaması ile kardiyak outputun korunmasına rağmen 15cmH₂O PEEP düzeylerinde gastrik mukozal oksijen satürasyonunun azaldığını gözlemlemişlerdir (88).

Hiperkapninin, bifazik davranışla hepatik ve splanknik kan akımını arttırdığı gözlenmiştir (89, 90). İlk olarak, kan akımı sempatik stimülasyon nedeniyle azalır. Bunu, CO₂'in direkt vazodilatatör etkisine bağlı kan akımı artışı izler. Stabil mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda, arterial

PCO₂'de ılımlı akut değişiklikler sistemik perfüzyonu artırırken, splanknik perfüzyon değişmemiştir ki bu durum, gastrik mukozal/ arteriyel PCO₂ farkı (Δ PCO₂) olarak belirtilmiştir (91). Bu hastaların çoğu normal bazal Δ PCO₂'ye sahip olduğu için, splanknik perfüzyonun (daha önceden mevcut intramukozal asidoz olması durumunda) hiperkapni sırasında değişebileceği açık değildir.

Sitbon ve ark. , ARDS'li hastalarda tidal volüm azaltılmasının, kardiyak outputta artışa neden olmasına rağmen, gastrik mukozal perfüzyonu iyileştirmediğini göstermişlerdir (92). Ancak, tidal volüm azaltılmasına bağlı gastrik mukozal perfüzyon değişikliklerinde gözlenen heterojenite, artmış doku PCO₂'nin direkt lokal vazodilatasyon etkisinin sistemik dolaşımında katekolamin salınımında artış ile tersine döndürülebileceği konseptini desteklemiştir. Bu verilerle uyumlu olarak, Kiefer ve ark. ALI olan hastalarda indosiyanin yeşilinin sürekli infüzyonu ile yapılan splanknik kan akımı ölçümleri ve hepatik venöz örneklemelerde, gastrik mukozal arterial PCO₂ ve splanknik laktat/pirüvat değişimi açısından arterial PCO₂'de akut, ılımlı artışla birlikte anlamlı değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir (93).

Kritik hastalardaki tüm bu araştırmaların majör sınırlaması, sadece global splanknik ve intestinal perfüzyonun ölçülebiliyor olmasıdır. Barsaktaki bölgesel perfüzyon farklılıklarını (Örneğin mukozal-submukozal ve muscularis-seroza tabakalarının perfüzyonunun ayırt edilmesi gibi) araştırmak için, mikrosfer teknikleri gibi hasar verici metodlar kullanılarak yapılan deneysel modellerin doğruluğuna inanılmalıdır. Renkli mikrosferleri kullanarak Hering ve ark. hiperkapni sırasında mide, duodenum, jejunum ve kolona olan mukozal-submukozal kan akımında anlamlı artış olmadığını ve bu durumun indüklenmiş akciğer hasarında respiratuar asidoz ile sonuçlandığını göstermişlerdir (94).

II. 3. İnce Barsakta Bakteriyel Aşırı Çoğalma

İBBAÇ, proksimal ince barsakta yüksek miktarda bakteri ile ilişkili besin malabsorpsiyonu ile karakterizedir. Bu durumun patolojisi, bakteri ve insan bünyesi arasında sindirilmiş besinler için yarışa bağlıdır. Bu yarış besinlerin intraluminal bakterial katabolizmasına yol açar, beraberinde sıklıkla toksik

metabolitlerin üretimi ve enterositlerin hasarı vardır. Klinik semptomlar oluşmaya başlar ve bu da karmaşık bir sıra ile kronik diyare, gaz, flatulans, abdominal ağrı, bulantı ve kilo kaybı ile sonuçlanır (95). İBBAÇ sıklıkla, motilite bozukluğunda olabileceği yaşlı hastalarda, kronik pankreatitte, kronik böbrek yetmezliğinde ve karaciğer sirozunda da izlenir.

II. 3. 1. Normal GİS florası

İnsan gastrointestinal sistemi 200-300 m² mukozal yüzeye sahip olup 400'den fazla farklı tür ile 10¹³-10¹⁴ oranında bakteri ile kolonizedir. GİS mikroflorası kalıcı flora ve geçici flora olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Mide bakteriler için nispeten zararlı bir ortamdır. Besinlerle birlikte sindirilen ve ağızdan ileri doğru yer değiştiren bakterileri kapsar. Asidite, bakterial sayımı azaltır ki, bu sayım, yemeklerden sonra en yüksek (yaklaşık 10³-10⁶ organizma/ gr içerik) ve sindirimden sonra en düşük (sıklıkla ölçülemez) durumdadır. Bazı helikobakter türleri midede kolonize olabilir, bu durum Tip B gastrit ve peptik ülser ile ilişkilidir. Duodenal veya jejunal sıvı aspiratları çoğu kişide yaklaşık 10³ organizma/mL içerir. Kültürle üretilen çoğu bakterinin (streptokoklar, laktobasiller, Bacteriodes) geçici olduğu düşünülür. Bu tip aspiratlarda 10⁵ ila 10⁷ bakteri/mL seviyeleri sıklıkla sindirim sisteminde bir anormalliği gösterir (örneğin, aklorhidri veya malabsorbsiyon sendromu). Hızlı peristaltizm ve safra varlığı, üst gastrointestinal trakttaki organizma azlığını kısmen açıklayabilir. Jejunumun daha ilerisinde ve ileuma doğru, bakterial popülasyonlar artmaya başlar ve ileoçekal bileşkede streptokoklar, laktobasiller, Bacteriodes ve bifidobakteriler hakim olmak üzere 10⁶ ila 10⁸ organizma/mL seviyelerine ulaşılır.

İçeriklerin 10⁹-10¹¹ bakteri/ gr konsantrasyonları sıklıkla insan kolonunda ve feçesinde bulunur. Bu flora bakterilerin sıradışı düzenini kapsar (400'ün üzerinde tür ayrıştırılmıştır), bununla beraber, %95-99'luk kısım, Bacteriodes, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptostreptococcus ve Clostridium gibi anaerobik bakterilere aittir. Barsağın bu yüksek anaerobik kısmında, bu türler çoğalır, uygun yerleri işgal eder ve asetik, bütirik ve laktik asitler gibi metabolik ürünler üretirler. Bu ciddi anaerobik koşullar, fiziksel dışlanma

(birçok hayvan çalışmasında gösterildiği üzere) ve bakterial artık ürünler, kalın barsakta diğer bakterilerin gelişimini inhibe eden faktörlerdir.

II. 3. 2. Etiyopatogenez

İnce barsakta bakterial aşırı çoğalma malabsorbsiyonun ve steatorenin iyi bilinen bir nedenidir ve klasik olarak jejunal divertikül gibi ince barsak yapısal anormalliği, cerrahi kör lop veya ciddi motilite bozukluğu (Örn. İdiopatik psödo-obstrüksiyon, diabetik otonom nöropati, skleroderma) ile birlikte tanımlanır (96). Günümüzde artık, ince barsakta bakterial aşırı çoğalmanın, daha az spesifik ve ciddi semptomlarla, herhangi bir yapısal anormallik olmaksızın izlenebileceği de kabul görmüştür. Semptomlar, kronik diare, şişkinlik, gaz, abdominal ağrı ve bulantıyı kapsamaktadır (97).

İBBAÇ tablosunda, mikrobiyal popülasyon kolonik floraya benzemektedir. Sağlıklı kişilerde, proksimal ince barsakta, çoğunluğu gram-pozitif aerobik olan çok az organizma (yaklaşık 10^3 organizma/ml) bulunmaktadır (98). Ancak, İBBAÇ durumunda yoğun miktarda gram-negatif aerob ve anaeroblar kolonize olur (96).

Yapılan bir çalışmada, diyareli ve İBBAÇ predispozisyonu olan hastaların jejunal örnekleri kültürle tanımlanmıştır (99). En sık izlenen, mikroaerofilik bakteriler için, streptokok (%71), E. Coli (%69), stafilokok (%25), mikrokok (%22), klebsiella (%20), proteus (%11), anaerobik bakteriler içinse laktobasillus (%75), bakteiodes (%29), clostridium (%25), veilonella (%8), fusobakterium (%13), peptostreptokkus (%13) saptanmıştır. Klasik olarak bakteri artışı, safra asitlerinin dekonjugasyonu ve dolayısıyla miçel oluşumu ve yağ sindirimi için safra asitlerinin uygunsuz hale gelmesine yol açarak diyare ve malabsorbsiyona yol açar ve bu nedenle villöz atrofi bulunmayabilir (100).

II. 3. 3. İBBAÇ İçin Predispozan Faktörler

a. Farnesoid X reseptör (FXR): Son çalışmalar, safra asitleri için nükleer bir reseptör olan FXR'ün giriş korumasını sağlayan genleri indüklediğini ve safra kanalı bağlanmasından kaynaklanan ileum mukozal hasarı ve bakteriyal aşırı çoğalmayı inhibe ettiğini göstermiştir. FXR eksikliği olan farelerde ileal bakteri seviyelerinde artış ve bozulmuş epitelyal bariyer olduğu

izlenmiştir (101). Bu bulgular, bakteriyal invazyondan distal ince barsağın korunmasında FXR'ın önemli rolü olduğunu ve FXR agonistlerinin epitelyal bozulmayı ve bozulmuş safra akımı olanlarda bakteriyal translokasyonu önleyebileceğini düşündürmüştür.

b. Aklorhidri: Proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda tanımlanmıştır ancak bu durumda klinik malabsorbsiyon gelişimi izlenmemiştir. İlaç- ilişkili hipoklorhidri, yaşlılarda artmış duodenal bakteri sayımlarına neden olur ancak kısa dönemde bu aşırı çoğalma, malabsorbsiyon ile ilişkili değildir (102).

c. İleri Yaş: Toplumdaki yaşlı asemptomatik hastalarda İBBAÇ izlendiği bildirilmiştir. Her ne kadar asemptomatik olsalar da bu hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ve ağırlıkları beklenenden daha düşüktür ve antibiyotik tedavisi ile hem ağırlıkları hem de VKİ' leri yükselmiştir. Çalışmalar, İBBAÇ'nın sadece intestinal hastalığı olan ve düşükün yaşlı kişilerde görüldüğünü göstermiştir. Yaşlı kişilerde, İBBAÇ önemli ve gözden kaçırılan bir malnütrisyon nedeni olarak saptanmıştır. Bakteriyal aşırı çoğalma için, intestinal motilitede azalma, incebarsak divertikülü, geçirilmiş incebarsak cerrahisi ve aklorhidri gibi risk faktörleri, yaşlı hasta popülasyonunda daha yüksek sıklıktadır. Özellikle gram (+) flora (incebarsakta) ile bakteriyal kolonizasyon ve gastrik hipoklorhidri, sağlıklı yaşlı hastaların %80'ine varan kısmında mevcut olabilir. Glukoz hidrojen solunum testi ile dökümante edilen İBBAÇ'nın, seçilmemiş asemptomatik evde bakım hastalarının %14-15,5 'da olduğu daha önce yayınlanmıştır (103).

d. Karaciğer Sirozu: Sirozda İBBAÇ, sistemik endotoksemi ile ilişkilidir. Birçok çalışma, sirozda bakteriyal translokasyonun önemini dökümante etmiştir ve spontan bakteriyal peritonitin patogenezinde rol oynuyor gibi görünmektedir (104). Barsak flora dengesinin bozulması, bakteriyal translokasyon gelişimi ile bağlantılıdır (105). Birçok çalışma, bozulmuş intestinal motilitenin, bakteriyal aşırı çoğalma gelişimini ve hastalığın ciddiyeti ile esas olarak ilişkili siroz sürecinde intestinal geçiş zamanının gecikmesini tetikleyen faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (106). Son olarak, siroz, normal peristaltik klirensi önleyen azalmış intestinal motilite ile bağlantılıdır ve

bu durum, enterik bakteriyal aşırı çoğalma ve belirsiz translokasyon ile sonuçlanabilir. İncebarsağın bozulmuş motilitesi (ki bu durum incebarsakta bakteri aşırı çoğalmaya yol açar) sirozlu hastalarda tekrarlayan İBBAÇ için yapılacak açıklamalardan biri olabilir (107).

Karaciğer sirozlu (portal hipertansiyon olsun, olmasın) hastaların dahil edildiği bir çalışmada, anormal incebarsak motilitesinin ve İBBAÇ'nın, eşlik eden portal hipertansiyon olan sirozlu hastalarda sık olduğu görülmüştür (107).

e. Diabetes Mellitus: Kronik diabetik diyare vakalarının %43'ünde incebarsak bakteriyal aşırı çoğalma bildirilmiştir. Diabetes mellitus ile ilişkili kronik GİS semptomları, ilk olarak 1945'te Rundles tarafından rapor edilmiştir (108). Diabetik nöropati ve İBBAÇ' de rapor edilmiştir (108). Diabetes mellitusun en problemlili komplikasyonlarından biri, incebarsak tutulumudur. İBBAÇ vakalarında, bakteriler, gelişimleri için gerekli vitaminleri ve besinleri kendilerine aktarırlar (109).

f. HIV: İnce veya kalın barsağın fırsatçı infeksiyonları, özellikle ciddi yetmezliğin olduğu hastalarda olmak üzere HIV-I ilişkili diyarenin önemli bir kısmını oluşturur. Ancak, gelişmiş tanısal yöntemlere rağmen, HIV-I ile enfekte hastaların %15-50'sinde diyare nedeni ayırt edilemez. Bu hastalarda, İBBAÇ göz önünde bulundurulması gerekir çünkü, hipoklorhidrinin AIDS'li hastalarda yaygın olduğu, gastrik ve duodenal bakteriyal kolonizasyonun hipoklorhidri ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (110).

g. Skleroderma: İBBAÇ, sklerodermada yakın dönemde tanımlanmıştır. Aşırı çoğalma esas olarak incebarsak tutulumu ve sınırlı kutanöz sistemik skleroz bulunan hastalarda ortaya çıkar (111). Bu durumda diyare en önemli semptomdur.

h. Tropikal Sprue: Bu durum, tropikal bölgelerde ve sub-tropikal bölgelerde izlenen başka bir tablodur. Tablo, antibiyotiklere yanıt veren malnütrisyon ile ilişkili olsun olmasın barsağın bakteriyal kontaminasyonu ile ilişkilidir (112).

i. Çölyak Hastalığı ve Pankreatit: Glutensiz diyetle rağmen persistan semptomları olan çölyak spruelu birçok hastada İBBAÇ mevcuttur (113).

İBBAÇ, özellikle gastroduodenal cerrahi öyküsü olanlar olmak üzere pankreatik yetmezliği bulunan hastalarda sıktır (114).

Pankreatitin ciddiyeti, motor kompleksin migrasyonunun bozulması ve İBBAÇ arasındaki pozitif korelasyon, pankreatik nekroz infeksiyonunda proksimal barsağın önemli bir patofizyolojik rolü olduğunu düşündürür (115).

j. Diğer Koşullar:

- Romatoid artrit ile birlikte İBBAÇ tanımlanmıştır. Bu sendrom, yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve aklorhidri ile ilişkili gibi durmamaktadır (116).
- İBBAÇ, geç dönem radyasyon enteritinde ortaya çıkar ve intestinal motiliteyle olduğu kadar striktürlerle de ilişkili gibi görünmektedir.
- İBBAÇ gecikmiş incebarsak motilitesi ile bağlantılı olan fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olan hastalarda sıktır.

II. 3. 4. İBBAÇ'de Malabsorbsiyon Mekanizmaları

İBBAÇ, klinik olarak, megaloblastik anemi (vitamin B12 yetmezliğine bağlı) ve steatore (yağ malabsorbsiyonuna bağlı) kombinasyonuna neden olur. Megaloblastik anemi, 1897'de intestinal striktürlerle ilişkili olarak tanımlanmıştır. Anaerobik organizmalar esas olarak vitamin B12 eksikliğinden sorumludur. Anaerobik bakteriler vitamin B 12'yi inaktive kobamidlere dönüştürerek, vitamin B 12 yetmezliğine neden olurlar (117). İBBAÇ' de tiamin ve nikotinamid yetmezliği de rapor edilmiştir(118, 119).

İBBAÇ'de malabsorbsiyonun mekanizmasına dair birçok bilgi kör loop hayvan modellerinden saptanmıştır (120). Vitamin A, D ve E yetmezlikleri rapor edilmiştir ancak luminal bakterilerce üretilen vitamin K yetmezliği sık değildir (120). İBBAÇ, fırça kenar disakkaridaz düzeylerini azaltarak karbonhidrat malabsorbsiyonuna yol açar (121). Laktöz intoleransı sıktır ve İBBAÇ'yi işaret eden diyare ile bağlantılıdır. İBBAÇ'de karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu, abdominal rahatsızlığa ve gaz hissine yol açar. Bu durum tanısal bir çok solunum testi için temel oluşturur. İBBAÇ'de protein malabsorbsiyonu birçok faktör tarafından oluşturulur. Bunlara örnek; aminoasitlerin ve peptidlerin absorpsiyonunda azalma, dolayısıyla mukozal

hasar, pankreatik proteazların aktivasyonunu bozabilen düşük enterokinaz seviyeleri veya protein-kaybettiren enteropati verilebilir (122). İncebarsak histolojik bulguları İBBAÇ'li hastalarda genel olarak normaldir ancak incebarsak mukozasının geçici anormalliklerine bazı İBBAÇ'li hastalarda rastlanmıştır (123) . İBBAÇ'li hayvanlarda yapılan deneysel elektron mikroskopik çalışmalarda, mikrovillus membranlarının vakuolizasyonu ve mitokondriyal şişme gibi enterosit anormallikleri tanımlanmıştır.

II. 3. 5. İBBAÇ'nin Klinik Yansımaları

İBBAÇ' nin klinik yansıması, steatore ve vitamin B12 yetmezliği ile karakterize malabsorbtif duruma bağlıdır.

B12 yetmezlikli hastalar, nörolojik semptomlar, santral veya periferik nöropati ve anemi semptomları ile ortaya çıkabilir. Steatoreli hastalarda, kilo kaybı, diyare ve abdominal şişkinlik ve rahatsızlık rapor edilebilir. İlişkili yağda çözünen vitamin eksikliği oluşabilir ki bu durum, gece körlüğüne (vitamin A eksikliğinde) ve metabolik kemik hastalığına (Vitamin D eksikliğinde) yol açabilir. Osteoporoz, İBBAÇ'nin iyi tanınan bir komplikasyonudur. İBBAÇ'li hastalarda kemik dansitesinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (124).

II. 3. 6. İBBAÇ'nin Tanısı

Normalde erişkinlerin mide ve proksimal ince barsağında, göreceli olarak düşük sayıda bakteriye rastlanılmaktadır. Bakteri konsantrasyonu duodenumda 10^{0-4} CFU/ ml, jejunumda 10^{0-5} CFU / ml, terminal ileumda 10^{5-8} CFU/ ml iken çekumda 10^{10-12} ye ulaşmaktadır. Üst ince barsak florasında esas olarak gram (+) bakteriler olmakla birlikte, düşük düzeyde gram (-) bakteriler ve nadir olarak anaerob bakteriler bulunur (125).

Tanı yöntemleri :

1. Kültür yöntemi
2. 1h- nmr spektroskopisi
3. C- glikolik asit solunum testi
4. Non invaziv solunum testi

- a. Glikoz hidrojen solunum testi
- b. Laktuloz hidrojen solunum testi
- c. Laktoz hidrojen solunum testi

5.14 C-ksiloz ve 13 C-ksiloz solunum testi

6. Kolil- paba ve serum safra asidi testleri

İBBAÇ tanısına yönelik testler tartışmalıdır. Ancak bir çok araştırmacı aspirasyon ve direkt kültür yöntemini altın standart olarak kabul etmektedir (126). Genel olarak İBBAÇ' de, intestinal sıvılardaki üremenin $\geq 10^5$ CFU/ ml olması durumunda tanı konulmaktadır (126). Ancak bu tanım gram (+) florayıda içine dahil etmekte ve üst solunum yolu florasıda bu sayı içinde yer alabilmektedir. Bu durum İBBAÇ semptomları ile ilgili değildir. Bununla beraber gram (-) mikroorganizmalar, zorunlu anaeroplara ve enterokoklar gibi kolonik bakterilerin düzeyi ile İBBAÇ' nin semptomları arasında direkt korelasyon olduğu iddia edilmiştir (127).

Bir başka metod, sindirilen substratların ekspire edilen ürünlerinin non-invaziv solunum örneklemesidir. Bu test ilk yapıldığında substrat olarak C-glikolik asit kullanılmıştır ancak, bu substrat, kolonik katabolizmadan kaynaklanan yüksek sinyale bağlı olarak duyarsız bulunmuştur (128). Kullanılan diğer substratlar, C-ksiloz ve işaretlenmemiş laktüloz ve glukozu kapsamaktadır (129,130). Tüm bu testler, düşük sensitivite ve spesifite ve özellikle de sık solunum örneklemesine ihtiyacın zahmetli olması nedeniyle yaygın olarak kabul görmemişlerdir. İBBAÇ tanısı için olasılıkla kullanılacak eski bir gözlem, yükselmiş serum folat seviyesidir (130). Bu gözlem daha önce olası tanı aracı olarak araştırılmamıştır. Üriner indican, fenoller, ilaç metabolitleri ve konjuge para-aminobenzoik asit gibi diğer ölçümler yararlı olmamıştır (131).

Duodenal biyopsi, gastrik aspirasyon ve ince barsak aspirasyonları ile yapılan bir çalışmada, ince barsak aspirasyonu ile yapılan kültürün en duyarlı ve özgül yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (132).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 0190 ve 0266 nolu etik kurul kararları ve 2008- 071 nolu Bilimsel Araştırmalar Proje (BAP) desteği ile CBÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ), İç Hastalıkları Anabilim Dalı YBÜ ve Manisa Devlet Hastanesi Anestezi YBÜ’de gerçekleştirildi.

Anestezi Yoğun Bakım ünitelerinde yatmakta olan, 48- 72 saat süreyle mekanik ventilatör tedavisi alan hastalardan, herhangi bir nedenle üst GİS endoskopisi yapılan 13 hasta çalışma grubu olarak araştırmaya dahil edildi (n= 13, Grup MV: Mekanik Ventilasyon grubu).

İç Hastalıkları Yoğun bakım ünitesinde 48-72 saat süreyle yatan, herhangi bir nedenle üst GİS endoskopisi yapılan 14 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı (n= 14, Grup K: Kontrol grubu)

Her iki gruptaki hastalara bakteriyel aşırı çoğalmanın değerlendirilmesi için üst GİS endoskopisi yapıldı ve duodenum ikinci kısımdan ilerlenerek mümkün olduğunca distalden sekresyonlar steril kateter gönderilerek aspire edildi. Barsak lümeninde yeterince sıvı olmadığı görüldüğünde, 10 cc steril serum fizyolojik verildikten sonra kateterden aspirasyon gerçekleştirildi. Her iki gruptaki hastalardan son 2 hafta içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlar, gastrointestinal kanaması olanlar, mekanik veya parolitik ileusu olanlar çalışma dışında tutuldu. Üst GiS endoskopisi için kontrendikasyon oluşturan kardiyovasküler instabilite, perforasyon kuşkusu durumlarında hastalar çalışma dışı tutuldu.

Steril şartlarda kateterden aspire edilen sıvı materyal, yine steril şartlarda steril kültür kaplarına alınarak uygun koşullarda 30 dakika içinde CBÜTF mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Kantitatif kültür için işleme alınan

örnekler 1 dakika vortekslenerek homojenize edildi. Homojenizasyon sonrası örneklerin %0.9'luk steril serum fizyolojik ile seri dilüsyonları (10^{-1} , 10^{-2} ve 10^{-3}) yapılarak % 5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve eosin methylene blue (EMB) agara ekimleri yapıldı. Bütün kültürler hem anerobik ve hemde aerobik 35°C ve %5-10 CO_2 'li ortamlarda inkübe edildi. Aerobik ortamdaki kültürler 24-48, anaerobik ortamdaki kültürler ise 72 saatlik inkübasyon sonunda değerlendirildi. Çikolatamsı agar ve %5 koyun kanlı agardaki üremeler X (sulandırım oranı) $^{-1} \times 10$ olacak şekilde kantitatif olarak değerlendirildi. Üremeler mililitrede colony forming unit (cfu/ml) olarak bildirildi. İzole edilen tüm suşlar konvansiyonel yöntemler ve BBL Crystal identifikasyon kitleri (Becton Dickinson, Maryland USA) kullanılarak tanımlandı.

İBBAÇ'nın tanısında altın standart ince barsak aspirasyon sıvısının kültürü ve bakteri sayımıdır. İBBAÇ tanısında jejunum proksimal aspirat sıvısındaki bakteri sayısı 10^4 (K), 10^6 (K) ve 10^7 (K) CFU/ml üzerini farklı araştırmacılar anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada duodenum bakteri konsantrasyonunun 10^0 - 10^4 CFU/ml olduğunu göz önüne alarak 10^5 ve üzeri değerleri İBBAÇ olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, hesaplanabilen Glaskow Koma Skoru (GKS), Multiple Organ Disfonksiyonu Skoru (MODS) ve Apache II skorları kaydedildi (13). Ayrıca aspirasyon materyalinin alındığı gündeki hemogram, biyokimya ve kan gazı değerleri de kaydedildi.

Araştırmanın verileri SPSS for Windows 15.0 ist paket programında değerlendirilmiştir. Anestezi ve kontrol gruplarının sayısal değişkenlerinin farklılık gösterip göstermediği man whitney u testi ile karşılaştırıldı. Mekanik ventilasyon (MV) ve kontrol (K) gruplarının tanımlayıcı özellikleri ile ilgili oranların ve üreme oranlarının karşılaştırılmasında ise ki kare analizi kullanıldı. Oranlarla ilgili karşılaştırmalarda beklenen değerlerle ilgili varsayım sorunu söz konusu ise Fisher'in kesin testi kullanıldı.

MV ve kontrol gruplarında üreme oranları karşılaştırılırken tek yönlü alternatif hipotez kullanıldı. yani MV grubunda kontrol grubuna göre üreme oranı daha yüksektir şeklinde alternatif hipotez kurulmuştur.

IV. BULGULAR

“Mekanik ventilasyon barsaklarda aşırı çoğalmaya neden olur mu? ” başlıklı çalışmamızın bulgularında 1. grup (Çalışma grubu= mekanik ventilasyon grubu); 13 olgu ile (Grup MV : n=13)), 2.grup Kontrol grubu; 14 olgu (Grup K) ile tamamlandı.

Tablo 1: Gruplardaki olguların tanıları, GKS, MODS ve Apache II skorları

OLGU	Grup MV (n =13)			Grup K (n =14)				
	Yatış Tanısı	GKS	MODS	A-II	Yatış Tanısı	GKS	MODS	A-II
1	Organofosfat intoks.	13	4	18	Kc. Siroz	15	-	-
2	Post CPR	8	9	11	Kc. Siroz	15	-	-
3	Guillan Barre Sendromu	10	-	17	Perikardiyal Eff.	15	-	-
4	Sol. Yetmezliği	13	3	19	Kc. Siroz	15	-	-
5	Sol. Yetmezliği	14	-	5	Üst GIS Kanama	15	-	-
6	Politravma	7	7	15	Üst GIS Kanama	15	-	-
7	Sol. Yetmezliği	6	6	23	KBY	15	-	-
8	Organofosfat intoks.	3	8	22	Kalp Yetmezliği	15	-	-
9	Organofosfat intoks.	3	8	35	Tip II DM	15	-	-
10	SAK+Solunum Yet.	14	-	16	Anemi	15	-	-
11	Sol. Yetmezliği	5	5	23	Ülseratif Kolit	15	-	-
12	SAK+Solunum Yet.	3	-	15	Özafagus Ca	11	5	26
13	SAK+Solunum Yet.	7	5	22	Pankreas Ca	15	-	-
14					Akut SVO	15	-	-

Her iki gruba ait tüm olguların demografik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Her iki gruba ait demografik özellikleri ve P değeri

	Grup MV (n=13)	Grup K (n=14)	P değeri
YAŞ (yıl)	36.76±15.71	53.57±15.52	0.02
CİNS (E/K)	5/8	6/8	0.8
KİLO(kg)	66.53±12.31	67.21±16.01	0.8

Mekanik ventilasyon tedavisi alan olguların yaş ortalaması 36.76±15.71 yıl iken, kontrol grubu dahiliye hastalarının yaş ortalaması 53.57±15.71yıl idi. Bu iki değer arasında istatistiksel farklılık mevcut olup ($p < 0.02$) kontrol grubu olgular daha ileri yaşta idi.

Her iki gruba ait hemogram, biyokimya ve kan gazı rutinleri Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Gruplara ait hemogram, biyokimya, kan gazı değerleri ile P değeri

	Grup MV (n=13)	Grup K (n=14)	P değeri
HEMOGRAM			
Hb	12.52±2.78	10.85±2.12	0.1
Htc	36.10±8.64	32.67±6.27	0.4
WBC	12.23±5.07	9.62±3.56	0.1
Trombosit	167.76±56.86	268.71±122.28	0.01*
BIYOKİMYA			
Üre	29.15±15.99	70.71±57.14	0.02*
Kreatinin	0.8±0.3	1.6±1.6	0.2
AST	83.61±10	27.78±20.53	0.02*
ALT	99.92±148.05	22.85±26.06	0.06*
Tot.prot.	5.3±0.6	5.8±0.5	0.01*
Albumin	2.5±0.4	2.7±0.5	0.5
Ca	8.2±0.3	8.7±0.4	0.007*
Na	139.0±7.0	135.0±7.3	0.4
K	3.7±0.5	4.4±0.5	0.003*
P	3.3±0.8	4.1±0.6	0.01*
Glukoz	134.6±16.2	130.7±47.8	0.3
Tot.bil	0.7±0.2	1.4±1.0	0.01*
İnd.bil	0.4±0.1	0.9±0.9	0.3
ARTER KAN GAZI			
pH	7.46±0.07		
PaO2	138.20±45.67		
PaCO2	34.27±6.46		
HCO3	24.50±6.77		
BE	2.18±6.70		

Biyokimyasal parametrelerden ; hemogram değerleri normal sınırların altında olmamasına karşın, kontrol grubunda trombosit değerleri, MV gruba göre daha düşüktü ($p < 0.01$). Biyokimyasal parametrelerden karaciğer fonksiyon testleri MV grubunda daha yüksek iken, bazı elektrolitler ve Total protein değerleri düşük bulundu.

Her 2 gruba ait kültür üreme sonuçları Tablo 4' te özetlenmiştir.

Tablo 4: Her iki grubun üreme sonuçları.

	Grup MV (n=13)	Grup K (n=14)
<i>Acinetobacter baumani</i> 10 ⁵		1 (üreme +)
<i>Aerococcus spp.</i> 10 ⁵		1 (üreme +)
<i>Burchoderia cepacia</i> 10 ³		1 (üreme -)
<i>Corynebacterium spp.</i> 10 ⁵		1 (üreme +)
* <i>E.coli</i> 10 ⁵		1 (üreme +)
Maya türü mantar10 ⁴ /* <i>E.coli</i> 10 ¹		1 (üreme -)
<i>Streptococcus spp.</i> 10 ⁵		1 (üreme +)
<i>Streptococcus spp.</i> 10 ⁵ /		1 (üreme +)
<i>Moroxella spp.</i> 10 ⁵		
HİÇ ÜREME OLMAYAN	0	6 (üreme -)
<i>Acinetobacter baumani</i> 10 ⁴	1 (üreme -)	
<i>Acinetobacter baumani</i> 10 ⁴ /	1 (üreme -)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁴		
* <i>Citrobacter freundii</i> 10 ⁵ /	1 (üreme +)	
* <i>Klebsiella spp</i> 10 ⁵		
* <i>E.coli</i> 10 ⁵	1 (üreme +)	
* <i>Enterobacter clocea</i> 10 ⁵	1 (üreme +)	
* <i>Enterobacter spp</i> 10 ³ /	1 (üreme -)	
<i>Acinetobacter baumani</i> 10 ²		
* <i>Klebsiella oxycota</i> 10 ⁵	1 (üreme +)	
* <i>Serratia marcensces</i> 10 ⁵	2 (üreme +)	
<i>Stafilococcus aureus</i> 10 ⁵	1 (üreme +)	
<i>Stafilococcus aureus</i> 10 ⁵ /	1 (üreme +)	
* <i>Klebsiella oxycota</i> 10 ⁵		
<i>Stafilococcus aureus</i> 10 ⁵ / KNS	1 (üreme +)	
10 ⁵ / <i>Streptococcus spp.</i> 10 ⁵		
<i>Streptococcus spp</i> 10 ⁴ /	1 (üreme -)	
* <i>Enterobacter spp</i> 10 ¹		

* : Enterik bakteri

Her iki gruba ait kültür üreme oranları tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5 : Gruplara ait alınan materyallerdeki üreme oranı

MEKANİK VENTİLASYON	ÜREME				TOTAL	
	YOK		VAR			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
YOK	8	57,1	6	42.9	14	100
VAR	4	30.8	9	69.2	13	100
TOTAL	12	44.4	15	55.6	27	100

p=0,08 (Tek yönlü alternatif hipotez = MV grubunda K Grubuna göre üreme daha yüksektir şeklinde hipotez kurulduğunda)

Enterik bakteri üreme oranlarının her iki grupta karşılaştırılması tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Her iki grupta üreyen 10^5 ve üstü değerdeki enterik bakterilerin , kendi grubu içindeki üreyen 10^5 ve üstü toplam bakteri üremesiyle karşılaştırılması.

MEKANİK VENTİLASYON	ENTERİK BAKTERİ ÜREME				TOTAL	
	YOK		VAR			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
YOK	13	92.9	1	7.1	14	100
VAR	7	53.8	6	46.2*	13	100
TOTAL	20	74.1	7	25.9	27	100

*p=0.03 Fisherin kesin testi

Her iki grupta yer alan hastalarda en az bir enterik bakteri üreme ($\geq 10^5$) oranı incelendiğinde mekanik ventilasyon uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 7: Tüm olgularda mikroorganizma üremesinin yandaş bulgularla ilişkisi.

	ÜREME		P Değeri
	VAR	YOK	
PEEP (+)	7 (% 70.0)	3 (% 30.0)	0.4
PEEP (-)	8 (% 47.1)	9 (% 52.9)	0.4
Oral - Enteral Beslenme (+)	7 (% 41.2)	10 (% 58.8)	0.05
Oral- Enteral Beslenme (-)	8 (% 80)	2 (% 20)	0.05
PPi İlaç Kullanımı (+)	6 (% 46.2)	7 (%53.8)	0.2
PPi İlaç Kullanımı (-)	9 (% 64.2)	5 (%35.7)	0.2

Beslenme ve alınan kültürlerdeki üreme oranındaki ilişkiye baktığımızda GİS' in intakt olup kullanıldığı grupta üreme oranının % 41.2, üreme olmayan oranın ise % 58.8 olduğu gözlemlendi. Primer hastalık nedeniyle GİS' in aktive edilmediği ve/ veya beslenmesi parenteral yoldan karşılanan grupta üreme oranının % 80, üreme olmayan oranın ise % 20 olduğu görüldü.

MV tedavisinde PEEP desteği verilen olgularla, MV tedavisinde olup PEEP desteği verilmeyen (Subaraknoid kanama gibi) ve oda havasında takip edilen olguların üreme oranında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p = 0.4$).

PPi kullanan grupta , PPi kullanmayan grup arasındaki üreme oranlarında istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p= 0.2$).

V. TARTIŞMA

Mekanik ventilasyon uygulamalarının ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalması üzerine etkilerini araştıran bu çalışmanın temel bulguları, ince barsaktan alınan aspirasyon kültürlerindeki üreme oranının MV grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu yönündedir. Literatür taramalarında kontrol grubu da olan MV ventilasyon tedavisinde İBBAÇ' yi araştıran başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

İBBAÇ' yi araştırmak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Birçok araştırmacı aspirasyon ve direkt kültür yöntemini altın standart olarak kabul eder. Bizde çalışmamızda bu yöntemi kullandık. Fakat bu yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Üst GİS endoskopisi işlemi sırasında steril kateterle aspirasyon materyali sağlamanın sonuçta bir girişim gerektiren bir işlem olması, materyal toplama sırasında olası oral kontaminasyon, aşırı çoğalmanın fazla olmaması ve sadece proksimal ince barsak florasından örnekleme yapılarak distal barsaklarda bakterial aşırı çoğalmanın atlanabilmesi olasılığı bu tür sınırlamalara örnek verilebilir. Bu tür kısıtlamaların önüne geçilebilmesi ve ince barsağın distal bölgelerindeki aşırı çoğalmanın değerlendirilebilmesi için kombine C-D-xylose/ laktuloz solunum testi, daha az kısıtlayıcı olma avantajına sahiptir ve belki proksimal ince barsak florasının değilde daha genel barsak florasının incelenmesine olanak verebilir.

Bu çalışmada mekanik ventilasyon tedavisinde uygulanan PEEP'in sayısal değerinin üremeye direk ilgisi olmamasına karşın, PEEP' in kendisinin varolup olmamasının alınan kültürlerde üremeyi artıran veya azaltan bir faktör olduğu gözlenmiştir. PEEP uygulamalarının splanknik kan akımına olan etkisi , PEEP düzeyleri 15 cm H₂O düzeylerinde belirgin hale gelir (58).Bu değer altındaki PEEP uygulamalarının splanik hipoperfüzyon üzerine olan olumsuz etkileri sıvı resusitasyonları ve inotropik vazopresör ajanlarla tersine çevrilebilir. Çalışmamızda MV grubundaki hastalarda uygulanan en yüksek PEEP değerinin 8 cm H₂O olması bakteriyel üreme üzerine PEEP' in etkisini

değerlendirmemizi sınırlandırmıştır. Bu değerlerdeki PEEP' in olumsuz etkileri olasılıkla anestezi yoğun bakım ünitesindeki sıvı tedavisi ve inotropik vazopressör tedaviler ile kompanse edilmiş gözükmektedir.

Literatürlerdeki veriler uygunsuz barsak perfüzyonunun oksijen alımı ve oksijen sunumu arasında ölçülebilir dengesizliğe bağlı olarak barsak iskemisine yol açtığını göstermiştir (22). Normal koşullar altında, mukozal villuslardaki kapillerlerin ters akımındaki düzenleme, villusların tepesinde düşük oksijen gerilimi oluşturur ki bu da, intestinal mukozayı özellikle iskemiye duyarlı kılar (133). Barsak iskemisi, gastrointestinal traktus bariyer fonksiyonunu bozar ve çoklu organ yetmezliğine hızlıca yol açan jeneralize ve kontrol edilemez inflamatuvar yanıtı tetikler(25, 26), İntestinal intramukozal pH ölçümü, uygunsuz intestinal doku oksijenizasyonunun klinik gelişimi için tek uygun yöntemdir. Kritik yoğun bakım hastalarında veya majör cerrahi geçirecek olgularda, sıklıkla splanknik hipoperfüzyonun kanıtı olarak, bazen de uygunsuz doku perfüzyonunun başka hiçbir belirtisi olmaksızın tek başına kanıtı olarak intramukozal pH düşüklüğü bulunmaktadır (134).

MV grubunda splanknik hipoperfüzyon ve dolayısıyla GİS' de hipomotilite gelişimi açısından AKG'ları irdelendiğinde , olguların AKG incelemesinde hipoksik olmadıkları söylenebilir. Buna karşın AKG değerlerinin normal aralıklarda olması organa spesifik oksijen sunumu hakkında yeterli bilgi vermekten uzaktır. Splanik hipoperfüzyon ve buna bağlı olarak hipomotilite izleminde AKG değerleri normal bulunabilir. AKG değerleri GİS' deki mikrosirkülasyon ve dokuya spesifik oksijen sunumu açısından değeri yoktur diye düşündük.

Rejyonel (splanknik) hipoperfüzyon henüz ölçülebilir sistemik belirtiler ortaya çıkmadan oluşabilir. PEEP' in splanknik hipoperfüzyondaki bozucu etkisi kritik hastalarda daha da belirginleşir. Bu bilgilerin ışığı altında , PEEP 'in rejyonel kan akımının da PEEP dışı etkenlerle bozulma durumunda intestinal dolaşım için özellikle kötüleştirici olabileceğini düşünebiliriz.

Yapılan bir çalışmada farklı intestinal perfüzyon basınçlarında uygulanan birçok PEEP seviyesinin preortal doku dolaşımını ilgilendiren ve metabolik olan adaptasyonları deneysel olarak araştırılmıştır (135). Bunun için superior

mezenterik arter etrafına yerleştirilen ayarlanabilir bir klemp kullanılmış, bu yöntemle sadece reyonel perfüzyon üzerindeki değil ama aynı zamanda mukozal perfüzyon ve intestinal doku oksijenasyonu üzerindeki verileride elde edilmiştir.

Yapılan çalışmada sonuç olarak, orta derecede PEEP seviyeleri olsa bile, 50 mm Hg altındaki intestinal perfüzyon basınçları, splanknik iskeminin oluşabileceği boyutlarda lokal kan akımı bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir (135). Ancak, intestinal perfüzyon basıncının 30 mm Hg altına düşürülmesi sırasında PEEP ile jejunal mukozal perfüzyonda değişikliğe rastlanılmamıştır. Bu durumda, mukozal damarların otoregülatuar kapasitesinin intestinal duvarın daha derin kısımlarındaki damarlardan daha geniş olduğu olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada elde edilen verilerle PEEP ventilasyonu sırasındaki reyonel dolaşımsal adaptasyonların göz önünde bulundurulmasının önemi üzerinde durulmuştur.

Bu çalışmada elde edilen veriler, bizim çalışmamızda düşük – orta derecede PEEP uygulamalarının İBBAÇ üzerine etkili olmadığı yönündeki görüşümüzü destekler yönündedir. Düşük – orta düzeydeki PEEP değerlerinin splanknik hipoperfüzyona olan olumsuz etkisi hem anestezi yoğun bakım ünitesindeki sıvı tedavisi ve inotropik vazopressör tedaviler ile hemde intestinal mukozal damarların kan basıncı düşmelerine karşı geniş otoregülasyon yeteneği ile kompanse edilmiş olabilir.

Kritik hastalarda beslenme desteği enteral veya parenteral olarak verilebilir. GİS intakt ve çalışıyorsa tercih her zaman enteral yolu seçmek şeklinde olmalıdır. GİS' in kullanılmadığı durumlarda barsaklarda bir takım değişiklikler olmaya başlar. Bu değişiklikler; mukozal atrofi, barsak metabolizmasının değişmesi, bakteri sayılarında artış, mikroorganizmaların ve toksinlerin translokasyonu enfeksiyon ve / veya SIRS' in potansiyel bir nedeni olabilir. Barsağın bariyer fonksiyonunu sürdürmesi yoğun bakım hastasında çok önemlidir. Çünkü multipl organ yetersizliklerinde pek çok enfeksiyon enteral orijinlidir (13). GİS ' in beslenme yolu olarak kullanılmadığı durumlarda parenteral beslenme bu değişiklikleri geri çeviremez.

Çalışmamızda elde ettiğimiz kanıtlar GİS' in intakt olduğu ve beslenmenin bu yolla sağlandığı hastalarda İBBAÇ'nin daha düşük olduğu yönündedir. Beslenme yolu olarak GİS' in kullanılması İBBAÇ ' yi azaltan bir faktördür diye düşünülebilir.

İBBAÇ için predispozan faktörlerden ilaç kullanımı ile ilgili olarak proton pompa inhibitörlerini değerlendirdik.Yeterli olgu sayısının olduğu PPI kullanan olgularda, PPI – aklorhidri etkisine dair elde ettiğimiz sonuçlarda İBBAÇ üzerinde artırıcı yönde PPI etkisini gözlemleyemedik. Fakat bu PPI' ların predispozan faktör olarak ince barsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalmada değilde gastrik bakteriyel aşırı çoğalmada daha sorumlu bir faktör olabileceğini akla getirebilir.

İleri yaştaki (65 yaş üstü) olgularda İBBAÇ' de intestinal motilitede azalma, incebarsak divertikülü, geçirilmiş incebarsak cerrahisi ve aklorhidri gibi risk faktörleri sorumlu tutulmuştur (103). Çalışmada MV grubundaki yaş ortalamasının K grubuna göre daha genç olması fakat buna karşın bakteriyel üremenin MV grupta daha fazla olması, MV tedavisinin etkisidir diye düşündük.

İBBAÇ etiyojisinde sorumlu faktörlerden birisi olan hipomotilitedir. Metoklopromid gastroduodenal hipomotilite tedavisinde kullanışlı bir prokinetik ajandır. Bu ajanın kullanımı ile İBBAÇ arası ilişki araştırıldığında Metoklopromid kullanan olgu sayısı yeterli olmadığı için etki değerlendirilememiştir.

Karaciğer ve karaciğer kan akımı üzerinde MV'un klinik sonuçlarını gösteren çalışmalar farklı sonuçlar vardır. Hepatik metabolik ihtiyaç ve kan sunumu arasındaki uyumsuzluk anormal karaciğer fonksiyonu ile sonuçlanabilir (78). Bu disfonksiyonun göstergelerinden biriside transaminaz seviyelerinde artıştır. Çalışmamızda MV grubunda karaciğer fonksiyon testlerinin (AST, ALT) kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğu izlenmiştir. MV grubunda, İBBAÇ görülme oranı ile karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme oranı arasında bir ilişki kurulabilir.

Elektrolit anormalliklerinden biri olan hipokalemi, barsaklarda hipomotilite, ileus ve barsak dilatasyonuna yol açabilir. MV grubunda K⁺ değerlerinin

normal aralık değerlerini alt sınırına yakın olmasına karşın, K grubuna göre daha düşük değerlerde olması, primer olarak olmasa bile normalin alt sınırına yakın değerlerde K^+ düzeylerinin hipomotiliteyi ve dolayısıyla İBBAÇ'yi artıran bir durumdur diye düşünülebilir. Benzer şekilde MV grubunda Ca^{++} , total protein ve trombosit parametrelerinin K grubuna göre daha düşük değerlerde olması barsak perfüzyonunu bozucu veya barsak hipomotilitesine katkıda bulunmuş olabilir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir.

MV grubunda üreyen bakterilerin büyük bir kısmı enterik bakterilerdir. Normal sağlıklı kişilerde proksimal ince barsaklarda çoğunluğu gram (+) aerobik bakteriler olmak üzere çok az organizma olduğu hatırlanırsa, İBBAÇ' de ince barsakta yoğun miktarda enterik bakteri olması İBBAÇ semptomlarına yol açabilir. Tersten söyleyecek olursak MV tedavisindeki hastalarda kronik diyare, gaz, flatuance, abdominal ağrı, bulantı ve kilo kaybı semptomları görüldüğünde İBBAÇ akla gelmelidir. Ve bu semptomlardan enterik bakteriler sorumludur.

VI. SONUÇ

Mekanik ventilasyon tedavilerinin ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması üzerine etkilerini araştırmak üzere yaptığımız çalışmamızda gruplara ait üreme oranlarının karşılaştırılmasında MV grubunda üreme oranının sayısal olarak yüksek olduğunu saptadık. Bulunan değerler istatistiksel olarak ($p=0.08$) anlamlı görülmesede sonuç olarak istatistiki anlamdan çok fazla bir sapma olarak değerlendirilmeyebilir.

MV uygulamalarında PEEP değerinin splanik hipoperfüzyon üzerine bozucu ve giderek barsak hipomotilitesi üzerine olumsuz etkisi ile alınan materyallerdeki üreme oranı arasında , MV grubundaki en yüksek PEEP değerleri 8 cm H₂O olduğu için ilişki kurulamamıştır.

GİS'in intakt olup bu yolla oral- enteral beslenme başlanan olgularda ince barsak bakteriyel üreme oranının anlamlı derecede düşük olması ($p= 00.5$) oral- enteral beslenmenin İBBAÇ' yi azaltan bir faktör olduğu kanısına varıldı.

Karaciğer disfonksiyonunun göstergelerinden birisi transaminaz seviyelerinde artıştır. Çalışmamızda MV grubunda karaciğer fonksiyon testlerinin (AST, ALT) kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğunu izledik.Mekanik ventilasyon uygulamalarında İBBAÇ görülme oranı ile karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme oranı arasında paralellik olacağı düşünöldü.

Elektrolit bozukluklarından özellikle azalmış potasyum düzeylerinin barsak motilitesini azaltarak İBBAÇ' na katkıda bulunduğu gözlemlendi.

Mekanik ventilasyon uygulamalarında İBBAÇ' de üreyen bakterilerin çoğunluğunun enterik bakteri olması üzerinde durulması gereken bir konudur. Splanik hipoperfüzyon ve buna bağılı olarak barsak motilitesindeki azalma , kolonik floranın proksimal barsak kısımlarına ilerlemesini sağlıyor

olabilir. Bu durumun hipomotiliteye, azalmış peristaltizmine bağlı barsak klirenslerindeki düşüşe bağlı olabileceği düşünöldü.

Son olarak kontrol grubunda üreme açısından predispozan faktörler olan Diabetes mellitus, pankreatit, siroz, PPI kullanımı, ileri yaş (65 yaş üstü) dışlama kriteri olarak seçilemedi veya bu 2 grup bu özellikler açısından eşleştirilemedi. Dahiliye yoğun bakım ünitesinde (K grubunda) bu predispozan özellikleri olmayan olgu bulmak neredeyse imkansız olduğu ve bu yüzden örnek büyüklüğü küçük olduğu için tabakalı analiz veya regresyon analizi yapılamadı. Kontrol grubunda üreme açısından predispozan olan özellikler daha yaygındı. Buna rağmen MV grubunda % 69.2 K grubunda % 42.9 üreme oldu. MV grubunda da K grubundaki kadar predispozan faktörleri olan olgular olmuş olsa idi üreme oranı daha fazla olabilirdi diye yorumladık.

VII. ÖZET

Mekanik ventilasyon uygulamaları sırasında morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkileyebilecek komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunlardan biride GİS'e ait komplikasyonlardır.

Biz bu çalışmada, mekanik ventilasyon uygulamalarının barsak florasındaki etkilerini araştırmayı amaçladık. Anestezi yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören çalışma grubu olguları (n = 13) ile dahiliye yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi görmeyen kontrol grubu olgularda (n= 14) endoskopi eşliğinde alınan duodenal aspirasyon materyalinde aerobik ve anaerobik bakterileri kültür yöntemi ile araştırmayı planladık.

Tüm olgulara yatışından 48 saat sonra üst GİS endoskopisi yapıldı ve duodenum ikinci kısımdaki sekresyonlar steril kateter gönderilerek aspire edildi. Son 2 hafta içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlar, gastrointestinal kanaması olanlar, mekanik veya paralitik ileusu olanlar, üst GİS endoskopisi için kontrendikasyon oluşturan kardiyovasküler instabilite, perforasyon kuşkusu durumlarında olgular çalışma dışı tutuldu.

Steril şartlarda kateterden aspire edilen sıvı materyal, yine steril şartlarda steril kültür kaplarına alınarak uygun koşullarda 30 dakika içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Bütün kültürler hem anerobik ve hemde aerobik 35⁰C ve %5-10 CO₂'li ortamlarda inkübe edildi. Aerobik ortamdaki kültürler 24-48, anaerobik ortamdaki kültürler ise 72 saatlik inkübasyon sonunda değerlendirildi. Alınan kültürlerdeki üremelerde 10⁵ cfu / ml ve üzeri değerleri İBBAÇ olarak tanımlandı.

Araştırmanın verileri SPSS for Windows 15.0 ist paket programında Man whitney u test, ki kare analizi ve Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgularda MV grubunda karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek ($p<0.05$), potasyum değerlerinin alt sınıra yakın ($p<0.05$) olduğu izlendi. İBBAÇ oranlarının oral- enteral beslenme alanlarda anlamlı derecede düşük, oral- enteral beslenme almayan ve parenteral beslenme alanlarda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

MV grubunda İBBAÇ oranı K grubuna göre yüksek bulundu (MV: %69.2 ve K: %42.9).Her grupta üreyen bakteriler içinde enterik bakteri oranı MV grubunda anlamlı olarak yüksekti (MV:% 46.2, K : % 7.1 ve $p= 0.03$).

MV uygulamaları sırasında azalmış splanknik perfüzyon ve buna bağlı olarak gelişen hipomotilite İBBAÇ' ye neden olmaktadır. Önemli bir MV komplikasyonu olarak gelişen İBBAÇ tablosu tedavi sürecinde hatırlanması gereken bir durumdur. İBBAÇ' de özellikle enterik bakteri üremelerine bağlı kronik diyare, gaz, flatulance, abdominal ağrı, bulantı ve kilo kaybı semptomları gelişebilir. Bu klinik tablo MV desteğindeki yoğun bakım hastalarında giderek artan bir öneme sahip olmaya adaydır.

VIII. SUMMARY

There may be many complications which can seriously affect morbidity and mortality during mechanical ventilation practice. One of them is the complications related to gastrointestinal system.

In this study, we aimed to research the effects of mechanical ventilation practice upon intestinal flora. We planned to research the aerobic and anaerobic bacteria via culture method in the duodenal aspirate material taken endoscopically in patients that received MV in anesthesia critical care unite as study group (n=13) and patients not receiving MV in internal medicine unite as control group (n=14).

Upper GIS endoscopy was performed at all patients after 48 hours of their hospitalization and the secretions of second duodenal part aspirated through sterile catheters. The cases who had antibiotic usage within last 2 weeks for any reason, gastrointestinal bleeding, mechanical or paralytic ileus, cardiovascular instability as a contraindication for upper GIS endoscopy, suspicion of perforation were excluded from the study.

Sterile fluid aspirate was delivered with sterile culture caps to the microbiology laboratory within 30 minutes under appropriate conditions. All aerobic and anaerobic cultures were incubated in 5-10% CO₂ media at 35⁰C . Aerobic cultures were reviewed after 24-48 hours of incubation periods, anaerobic cultures after 72 hours. The values of colonization of the cultures equal or higher than 10⁵ cfu / ml were identified as Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

The study data were reviewed by SPSS for Windows 15.0, Man whitney u test, ki square analysis and Fisher's exact test.

Liver function tests were obtained high (p<0.05) and potassium levels near bottom level (p<0.05) in the findings. SIBO ratio was observed

significantly low in oral-enteral feeding patients and significantly high in parenteral feeding but not oral-enteral feeding patients.

SIBO ratio was found higher in MV group than C group (MV:69.2% and C:42.9%). Enteric bacteria ratio was found significantly high in MV group among each group of bacteria colonization (MV:46.2%, K : % 7.1% and p= 0.03).

Decreased splanchnic perfusion and hypomotility as a consequence of this hypoperfusion cause SIBO during mechanical ventilation. SIBO, as an important complication of MV, must be remembered during treatment period. Symptoms like chronic diarrhea, gase, flatulence, abdominal pain, nausea and weight loss may be developed especially because of enteric bacteria colonization in SIBO. This clinical manifestation is a candidate of becoming important in critical care patients receiving MV support.

IX. KAYNAKLAR

1. Greene KE, Peters JI: Pathophysiology of acute respiratory failure. Clinics in Chest Medicine 1994; 15:1-12
2. Gökhan M.Mutlu, Ece A. Mutlu and Phillip Factor. GI Complications in Patients Receiving Mechanical Ventilation. Chest 2001 ; 119; 1222-1241. DOI 10. 1378/chest. 119.4.1222
3. Fernandez-Vivas M, Caturla-Such J, De La Rosa JG, et al. Canovas-Robles J: Noninvasive pressure support versus proportional asist ventilation acute respiratory failure. Intensive Care Med 2003; 29:1126-1133
4. Slutsky AS:Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians Consensus Conference. Chest 1993; 104:1833
5. Kayhan (Esener) Z: Yoğun Bakım ve Tedavi. Klinik Anestezi, 2. baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997,713
6. Morgan G.E, Mikhail M.S: Critical Care. Clinical Anesthesiology, second edition, Appleton & Lange, 1996, 807
7. Ganong WF: Akciğer ve dokular arasında gaz taşınması. Review of medical physiology, 19. baskı, 1999, 704-705
8. Slutsky AS:Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians Consensus Conference Chest 1993;104;1846-1849
9. Mutlu GM, Factor P. Complications of mechanical ventilation. Respir Care Clin North Am 2000; 6:213- 252
10. Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an ICUs. Ann Intern Med 1985; 103:173-177
11. Dive A, Moulart M, Jonard P, et al. Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients: a manometric study. Crit Care Med 1994; 22:441- 447

12. Dark DS, Pingleton SK. Nonhemorrhagic gastrointestinal complications in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; 17:755- 758
13. Bion JF. Multiple organ failure. In: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, et al, eds. *Oxford textbook of critical care*. New York, NY: Oxford University Press, 1999; 923- 926
14. Antonsson JB, Engstrom L, Rasmussen I, et al. Changes in gut intramucosal pH and gut oxygen extraction ratio in a porcine model of peritonitis and hemorrhage. *Crit Care Med* 1995; 23:1872- 1881
15. Bohlen GH. Tissue oxygenation and splanchnic blood flow. In: Shepherd AP, Granger DN, eds. *Physiology of intestinal circulation*. New York, NY: Raven Press, 1984; 143- 151
16. Haglund U. The gastrointestinal and hepatic systems: normal physiology; the gastrointestinal system. In: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, et al, eds. *Oxford textbook of Critical care*. New York: Oxford University Press, 1999; 297- 300
17. Welsh DA, Summer WR, deBloisblanc B, et al. Hemodynamic consequences of mechanical ventilation. *Clin Pulm Med* 1999; 6:52- 65
18. Love R, Choe E, Lipton H, et al. Positive end-expiratory pressure decreases mesenteric blood flow despite normalization of cardiac output. *J Trauma* 1995; 39:195- 199
19. Sellden H, Sjoval H, Ricksten SE. Sympathetic nerve activity and central hemodynamics during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure in rats. *Acta Physiol Scand* 1986; 127:51- 60
20. Tanaka S, Sagawa S, Miki K, et al. Changes in muscle sympathetic nerve activity and renal function during positive- pressure breathing in humans. *Am J Physiol* 1994; 266:R1220- R1228
21. Aneman A, Ponten J, Fandriks L, et al. Hemodynamic, sympathetic and angiotensin II responses to PEEP ventilation before and during administration of isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:41- 48
22. Klemm K, Moody FG. Regional intestinal blood flow and nitric oxide synthase inhibition during sepsis in the rat. *Ann Surg* 1998; 227:126- 133

- 23.. Spain DA, Kawabe T, Keelan PC, et al. Decreased α -adrenergic response in the intestinal microcirculation after 'two-hit' hemorrhage/resuscitation and bacteremia. *J Surg Res* 1999; 84:180- 185
24. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77:319- 326
25. Heaney ML, Golde DW. Soluble receptors in human disease. *J Leukoc Biol* 1998; 64:135- 146
26. Michie HR, Wilmore DW. Sepsis, signals, and surgical sequelae (a hypothesis). *Arch Surg* 1990; 125:531- 536
27. Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, et al. Nuclear factor-k B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1285- 1292
28. Meduri GU. Host defense response and outcome in ARDS. *Chest* 1997; 112:1154- 1158
29. Lodato RF, Khan AR, Zembowicz MJ, et al. Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1999; 276:G1356- G1362
30. Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS, et al. The effect of endotoxin on canine jejunal motility and transit. *J Surg Res* 1997; 67:54- 57
31. Cullen JJ, Caropreso DK, Hemann LL, et al. Pathophysiology of adynamic ileus. *Dig Dis Sci* 1997; 42:731- 737
32. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721- 1725
33. Lecuona E, Saldias F, Comellas A, et al. Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:603- 609
34. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; 282:54- 61

35. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, et al. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997; 25: 1733- 1743
36. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377- 381
37. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study: The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27:1447- 1453
38. Heyland DK, Tougas G, King D, et al. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996; 22:1339- 1344
39. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, et al. Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1510- 1517
40. Hagger R, Finlayson C, Jeffrey I, et al. Role of the interstitial cells of Cajal in the control of gut motility. *Br J Surg* 1997; 84:445- 450
41. Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ, et al. Gastroduodenal dysfunction and bacterial colonization of the ventilated lung. *Lancet* 1993; 341:911- 913
42. Dive A, Michel I, Galanti L, et al. Gastric acidity and duodenogastric reflux during nasojejunal tube feeding in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25:574- 580
43. Levein NG, Thorn SE, Wattwil M. Dopamine delays gastric emptying and prolongs oro-caecal transit time in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16:246- 250
44. Rex DK. Colonoscopy and acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7:499- 508
45. Channick R, Curley FJ, Irwin RS. Indications of rectal tube use in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 1988; 3:321- 326

46. Dive A, Miesse C, Galanti L, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995; 23:1356- 1362
47. Feighner SD, Tan CP, McKee KK, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999; 284:2184- 2188
48. Jooste CA, Mustoe J, Collee G. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25:464- 468
49. Valenzuela JE, Dooley CP. Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 96:127- 136
50. Heyland DK, Tougas G, Cook DJ, et al. Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized, double-blind trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1678- 1683
51. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60:422- 427
- 52.. MacLaren R, Kuhl DA, Gervasio JM, et al. Sequential single doses of cisapride, erythromycin, and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Crit Care Med* 2000; 28:438- 444
53. Ponc R, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 1999; 341:137- 141
54. Child CS. Prevention of neostigmine-induced colonic activity: a comparison of atropine and glycopyrronium. *Anesthesia* 1984; 39:1083- 1085
55. Steinberg S, Azar G, Love R, et al. Dopexamine prevents depression of mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure in rats. *Surgery* 1996; 120:597- 601
56. Lee RD, Choe E, Flint L, et al. Neither dopamine nor dobutamine corrects mesenteric blood flow depression caused by positive end-expiratory pressure in a rat model of acute lung injury. *Crit Care Med* 1998; 26:1875- 1880
57. Azar G, Love R, Choe E, et al. Neither dopamine nor dobutamine reverses the depression in mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure. *J Trauma* 1996; 40:679- 685

58. Beyer J, Conzen P, Schosser R, et al. The effect of PEEP ventilation on hemodynamics and regional blood flow with special regard to coronary blood flow. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28:128- 132
59. Bredenberg CE, Paskanik AM. Relation of portal hemodynamics to cardiac output during mechanical ventilation with PEEP. *Ann Surg* 1983; 198:218- 222.
60. Steinberg S, Azar G, Love R, et al. Dopexamine prevents depression of mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure in rats. *Surgery* 1996; 120:597- 601.
61. Sha M, Saito Y, Yokoyama K, et al. Effects of continuous positive-pressure ventilation on hepatic blood flow and intrahepatic oxygen delivery in dogs. *Crit Care Med* 1987; 15:1040- 1043.
62. Berendes E, Lippert G, Loick HM, et al. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:598- 602.
63. Winso O, Biber B, Gustavsson B, et al. Portal blood flow in man during graded positive end-expiratory pressure ventilation. *Intensive Care Med* 1986;12:80- 85.
64. Aneman A, Eisenhofer G, Fandriks L, et al. Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during peroperative PEEP ventilation in humans. *Br J Anaesth* 1999; 82:838- 842.
65. Bersten AD, Gnidec AA, Rutledge FS, et al. Hyperdynamic sepsis modifies a PEEP-mediated redistribution in organ blood flows. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1198- 1208.
66. Beyer J, Schosser R, Conzen P, et al. Regional blood flow in splanchnic organs during positive end-expiratory pressure ventilation [in German]. *Langenbecks Arch Surg Suppl* 1980; 353:239- 242
67. Fleischer GM, Beau I, Herden P, et al. Is there a PEEP-induced pancreatitis in experiments? *Langenbecks Arch Chir* 1984; 362:185- 192
68. Kahle M, Lippert J, Willemer S, et al. Effects of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation on the exocrine pancreas in minipigs. *Res Exp Med* 1991; 191:309- 325

69. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188:197- 201
70. Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM. Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. *J Appl Physiol* 1987; 62:1377- 1383
71. Purcell PN, Branson RD, Hurst JM, et al. Gut feeding and hepatic hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury. *J Surg Res* 1992; 53:335- 341
72. Risoë C, Hall C, Smiseth OA. Splanchnic vascular capacitance and positive end-expiratory pressure in dogs. *J Appl Physiol* 1991; 70:818- 824
73. Lovett JV, Morriss LL, Bomberger RA, et al. The effects of positive expiratory pressure on peritoneovenous shunt flow. *J Surg Res* 1992; 53:1- 3
74. Beyer J, Beckenlechner P, Messmer K. The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1982; 8:75- 80
75. Manny J, Justice R, Hechtman HB. Abnormalities in organ blood flow and its distribution during positive end-expiratory pressure. *Surgery* 1979; 85:425- 432
76. Lautt WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol* 1985; 248:H331- H338
77. Richard C, Berdeaux A, Delion F, et al. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest* 1986; 90:837- 841
78. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111:180- 187
79. Kainuma M, Nakashima K, Sakuma I, et al. Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. *Anesthesiology* 1992; 76:379- 386
80. Trager K, Radermacher P, Georgieff M. PEEP and hepatic metabolic performance in septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22:1274- 1275
81. Perkins MW, Dasta JF, DeHaven B. Physiologic implications

- of mechanical ventilation on pharmacokinetics. DICP 1989; 23:316- 323
82. Christian Putensen, Hermann Wrigge and Rudolf Hering. The effects of mechanical ventilation on the gut and abdomen. *Current Opinion in Critical Care* 2006, 12:160- 165
83. Kowallik P, Schulz R, Guth BD, et al. Measurement of regional Myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation* 1991; 83:974- 982.
84. Fan FC, Schuessler GB, Chen RY, et al. Determinations of blood flow and shunting of 9- and 15-micrometer spheres in regional beds. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1979; 237:H25 H33.
85. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; 111:881- 883.
86. Trager K, Radermacher P, Georgieff M. PEEP and hepatic metabolic performance in septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22:1274- 1275.
87. Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26:376- 383.
88. Fournell A, Scheeren TW, Schwarte LA. PEEP decreases oxygenation of the intestinal mucosa despite normalization of cardiac output. *Adv Exp Med Biol* 1998; 454:435- 440.
89. Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, et al. Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesth Analg* 1989; 69:152- 157.
90. Dutton R, Levitzky M, Berkman R. Carbon dioxide and liver blood flow. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12:265- 273
91. Mas A, Saura P, Joseph D, et al. Effect of acute moderate changes in PaCO₂ on global hemodynamics and gastric perfusion. *Crit Care Med* 2000; 28:360- 365.
92. Sitbon P, Teboul JL, Duranteau J, et al. Effects of tidal volume reduction in acute respiratory distress syndrome on gastric mucosal perfusion. *Intensive Care Med* 2001; 27:911- 915.

93. Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, et al. Effect of an acute increase in PCO₂ on splanchnic perfusion and metabolism. *Intensive Care Med* 2001; 27:775-778.
94. Hering R, Viehofer A, Zinserling J, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology* 2003; 99:1137- 1144
95. Stein JM, Schneider AR. Bacterial overgrowth syndrome. *Gastroenterology* 2007; 45: 620- 628.
96. Cummins AG. Ecology of the Small Intestine. In: Ratnaike RN, ed. *Small bowel disorders*. London: Arnold, 2000; 202-208.
97. Toskes PP. The changing nature of small intestinal bacterial overgrowth. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 1999; 1: 267- 268.
98. Lewis J, Young G, Mann M et al. Improvement in the specificity of 14C-D-xylose breath test for bacterial overgrowth. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1587-1592.
99. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1327-1331.
100. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503- 3506.
101. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3920- 3925.
102. Pereira SP, Gainsborough N, Dowling RH. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 99- 104.
103. Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, Mountford R. Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing* 1999; 28: 181- 185.
104. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29- 35.

105. Llovet JM, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *J Hepatol* 1997; 26: 88- 95.
106. Chang CS, Chen GH, Lien HC, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187- 1190.
107. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1362- 1370.
108. Rundles RW. Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine* 1945; 24: 111- 160.
109. Salmeron M, Debure A, Rambaud JC. Chronic bacterial colonization of the small intestine and malabsorption. *Gastroenterol Clin Biol* 1982; 6: 788- 799.
110. Welage LS, Carver PL, Revankar S, et al. Alterations in gastric acidity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1431- 1438.
111. Kaye SA, Lim SG, Taylor M, et al. Small bowel bacterial overgrowth in systemic sclerosis: detection using direct and indirect methods and treatment outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 265- 269.
112. Mehta SK. Clinical features and aetiopathogenesis of tropical sprue. *J Assoc Phys India* 1971; 19: 417- 424.
- 113.. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 839- 843.
114. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 47- 52.
115. Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 267- 276.

116. Henriksson AE, Blomquist L, Nord CE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 503- 510.
117. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B 12: implications for vitamin B 12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1972; 62: 255- 260.
118. Brandt LJ, Bernstein LH, Wagle A. Production of vitamin B 12 analogues in patients with small-bowel bacterial overgrowth. *Ann Intern Med* 1977; 87: 546- 551.
119. Tabaqchali S, Pallis C. Reversible nicotinamide-deficiency encephalopathy in a patient with jejunal diverticulosis. *Gut* 1970; 11: 1024- 1028.
120. Brin MF, Fetell MR, Green PH, et al. Blind loop syndrome, vitamin E malabsorption, and spinocerebellar degeneration. *Neurology* 1985; 35: 338- 342.
121. Sherman P, Wesley A, Forstner G. Sequential disaccharidase loss in rat intestinal blind loops: impact of malnutrition. *Am J Physiol* 1985; 248: G626- 32.
122. King CE, Toskes PP. Protein-losing enteropathy in the human and experimental rat blind-loop syndrome. *Gastroenterology* 1981; 80: 504- 509.
123. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, et al. Small intestinal mucosal immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 494- 500.
124. Stotzer PO, Johansson C, Mellstrom D, et al. Bone mineral density in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1415- 1418.
125. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984; 86:174- 193
126. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990 ; 98: 302- 309

127. King CE ,Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. Gastroenterology 1979 ; 76: 1035-1055
128. Lembeke B, Kraus B, Lankisch PG. Small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis. Hepatogastroenterology 1985; 32: 149- 151.
- 129 . King CE, Toskes PP. Comparison of the 1 gram 14C-Dxylose, 10 gram lactulose and 80 gram glucose H₂ breath test in patients with small intestinal bacterial overgrowth. Gastroenterology 1986; 91: 1447- 1451.
- 130 . Bond JH, Levitt MD. Use of pulmonary hydrogen (H₂) measurements to quantitate carbohydrate absorption: study of partially gastrectomized patients. J. Clin. Invest. 1972; 51: 1219-1225.
131. Toskes PP. The changing nature of small intestinal bacterial overgrowth. Curr. Gastroenterol. Rep. 1999; 1: 267– 268.
132. Stotzer PO, Brandberg A, Kilander AF. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. Hepatogastroenterology 1998 Jul-Aug ; 45(22) : 1018-1022
133. Lundgren O, Svanvik J. Mucosal hemodynamics in the small intestine of cat during reduced perfusion pressure. Acta Physiol Scand 1973: 88: 551-563
134. Fiddian – Gren RG. Should measurements of tissue pH and PO₂ be included in the monitoring of intensive care unit patients ? Crit Care Med 1991: 19: 141- 143
135. Ruokonen E, Uusaro A, Alhava E et al. The effect of dobutamine infusion on splanchnic blood flow and oxygen transport in patients with acute pancreatitis . Intensive Care Med 1997: 23: 732- 737