

# Ratlarda Uzatılmış Pringle Manevrasının Barsak Histomorfolojisi Üzerine Etkisi

Dr. Cavit Çöl<sup>1</sup>, Dr. Ahmet Aslantaş<sup>1</sup>, Dr. Levent Albayrak<sup>2</sup>,  
Dr. Meltem Çöl<sup>3</sup>, Dr. Ertan Gönen<sup>1</sup>,

## ÖZET

Bu deneysel çalışmada Pringle manevrası sırasında barsaklarda erken dönemde meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelendi. Dört grup ratta sırasıyla 30,60,90 ve 120 dakikalık Pringle manevrası uygulandı. Postmortem ratların barsaklarında saptanan bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Pringle manevrasının 30. dakikadan itibaren mukozada ödem ve konjesyon ile villuslarda sitoliz ve erozyon saptanmış, mononükleer hücre infiltrasyonu ve mukozada ülserasyonlar ise ancak işlemin 60. dakikasından sonra gözlenmeye başlamıştır. Barsaklarda saptanan bu bulgular Pringle manevrasının süresine paralel olarak artış göstermiştir.

**Anahtar kelimeler** : Pringle manevrası, intestinal histopatolojik değişiklikler.

## GİRİŞ

Hepatik arter ve portal venin birlikte oklüzyonu hepatik iskeminin yanı sıra splahnik alanda venöz göllenme ve kısa bir süre sonrada portal sisteme dahil olan tüm organlarda dolaşım bozukluğu ve gangrene neden olur. Hepatik pedikülün bağlanması karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve portal alanda ciddi bir hasarı başlatır. Olayın uzatılması akut karaciğer yetersizliği sonucu ölüme neden olurken, kısa süren hepatik pedikül bağlanma işlemi birdizi histopatolojik ve bakteriyolojik reaksiyonları başlatır. Karaciğer retikuloendotelial sistem içindeki görevini kupffer hücreleri vasıtasıyla yapmaktadır. Kupffer hücreleri partiküllü maddelerin, endotoksinlerin ve diğer antijenik ajanların intravasküler fagositozundan sorumlu hücrelerdir ve fonksiyonlarını yapamadığı zaman endotoksemi, bakteriyemi ve birçok patolojik durum ortaya çıkar.

Dolaşımı engellenmiş barsağın histopatolojik bulguları mukoza veya submukozada hafif derecede konjesyon ve ödemden, fokal mukozal ülserasyonlara ve hatta ciddi transmural nekroza kadar değişmektedir. Bu değişikliklerin nedeni olarak bakteriyel translokasyon, bunu izleyen sepsis ve barsak mukozasında hipoksi nedeniyle ortaya çıkan bazı serbest oksijen radikalleri suçlanmaktadır<sup>(10,11)</sup>.

Bu çalışmanın amacı hepatik kan akımının kısmen azaltılması veya tamamen durdurulması amacıyla bazı cerrahi

## SUMMARY

Early histopathological changes in the intestine during the Pringle maneuver were examined in this experimental study. The Pringle maneuver was applied to four group of rats for 30, 60, 90 and 120 minutes, respectively. Intestinal changes in a group of post-mortem rats were compared with the control group. Mucosal edema, congestion, erosion and cytolysis of the villi were observed after 30 minutes of ischemia. Mononuclear cell infiltration and mucosal ulceration was observed after 60 minutes of ischemia. A parallel increase in the intestinal changes and the time length of the Pringle maneuver was observed.

**Key words** : Pringle maneuver, intestinal histopathological changes

girişimler sırasında a.hepatica, v.porta ve koledokun klempe edilmesi şeklinde yapılan Pringle manevrasının barsaklarda oluşturduğu hasarların çeşidini, derecesini ve klempleme süresiyle ilişkisini ortaya koymaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Winstar Albino cinsi 51 rat 24 saat aç bırakılıp sadece su verilerek ertesi gün ameliyata alındı. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi ve ratlarda genel anestezi için 50 mg/kg ketamine HCL(i.m) kullanıldı.

Sırtüstü yatar pozisyonundaki ratlarda karın ve göğüs kılırları traşlandıktan ve antiseptik solüsyonlarla ameliyat sahası dezenfekte edilip örtüldükten sonra orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Karaciğer ile diafragma ve karın öndüvarı arasındaki bağlantılar disseke edildi. Kontrol grubuna giren 10 denekle (Grup A) başka işlem yapılmayıp 1 saat beklendikten sonra doku örnekleri alındı. Diğer 41 denekte ise portal ven, hepatik arter ve koledokun içinde bulunduğu portal triad klempe edilmek suretiyle Pringle manevrası yapıldı(3). Hepatik venler ve v. cava inferiora total hepatik vasküler oklüzyona yönelik, veya portal alanda dekompresyon yapıcı başka herhangi bir girişimde bulunulmadı. Daha sonra ;

- 10 denekte 30 dakika (Grup B)
- 10 denekte 60 dakika (Grup C)

1 Ankara Numune Hastanesi 5. Cerrahi Kliniği

2 Ankara Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD

	Grup A (n=10)	Grup B (n=12)	Grup C (n=8)	Grup D (n=13)	Grup E (n=8)	x <sup>2</sup> ve p value
Pringle manevrası süresi (dakika)	0	30	60	90	120	
Barsaklardaki histopatolojik bulgular	%	%	%	%	%	
Mukozada ödem/konjesyon	40	66	100	100	100	x <sup>2</sup> =18.8 p<0.001
Villuslarda sitoliz/erozyon	30	50	62	84	87	x <sup>2</sup> =10.8 p<0.05
Mononükleer hücre infiltrasyonu	20	25	50	76	87	x <sup>2</sup> =14.8 p<0.01
Mukozada İltihabi hücre infiltrasyonu	20	50	75	76	87	x <sup>2</sup> =12.0 p<0.05
Mukozada ülserasyonlar	20	41	75	53	100	x <sup>2</sup> =14.0 p<0.01
Epitelde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler	10	16	37	23	50	x <sup>2</sup> =4.9 p>0.05
Submukozada ödem/konjesyon	10	75	50	100	100	x <sup>2</sup> =27.0 p<0.001
Kas tabakasında konjesyon	0	8	0	0	0	x <sup>2</sup> =3.3 p>0.05
Submukozada iltihabi hücre infiltrasyonu	20	50	12	61	62	x <sup>2</sup> =8.4 p>0.05
Serozoda dilate ve konjesyone damarlar	10	50	50	100	100	x <sup>2</sup> =25.7 p<0.05

Tablo 1 : Deneklerin barsaklarında saptanan histopatolojik değişiklikler

10 denekte 90 dakika (Grup D)

11 denekte 120 dakika (Grup E) klempli durumda beklendi. ve bu iskemi süresi sonunda klemp açılarak 1 saatlik reperfüzyon süresinin tamamlanması beklendi. Bir saatlik reperfüzyonu takiben kontrol grubu dahil tüm deneklerin ileoçekal bölgelerinden 4-5 cm'lik barsak ansı rezekte edildi.

İki saat süreyle kesintisiz Pringle manevrası grubundaki deneklerden üç tanesi klempleme süresi içinde, iki tanesi de reperfüzyon süresi içinde öldüler. Klempmeden 90 dakika sonra ölen 3 denek E grubundan çıkarılarak D grubuna dahil edilmiştir. Aynı şekilde C grubundan klempleme süresi içinde ölen iki denekte B grubuna aktarılmıştır. Ratlar uygulanan Pringle manevrası süresine göre yeniden gruplanmış ve elde edilen histopatolojik bulgular yönünden gruplar karşılaştırılmıştır.

Histopatolojik inceleme için ileoçekal bölgeden rezekte edilen barsak parçaları tamponlu formaldehit solüsyonu içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Burada numuneler hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopisi altında çok sayıda kesitler yapıp incelendi. Portal triadın klemplenmesinin neden olduğu splahnik venöz staza bağlı olarak barsaklarda erken dönemde meydana gelen değişiklikler incelendi. Alınan doku örneklerinde gözlenen mukozal ödem-konjesyon-ülserasyon, villuslarda sitoliz-erozyon, iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitelde meydana gelen dejeneratif ve rejeneratif tüm değişiklikler kaydedildi.

Deneklerden alınan doku örneklerinden elde edilen veriler EPI info-6 programına kaydedilerek datarlar Fisher's exact test ve x<sup>2</sup> ile değerlendirildi. p<0.05 ve altındaki değerler istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

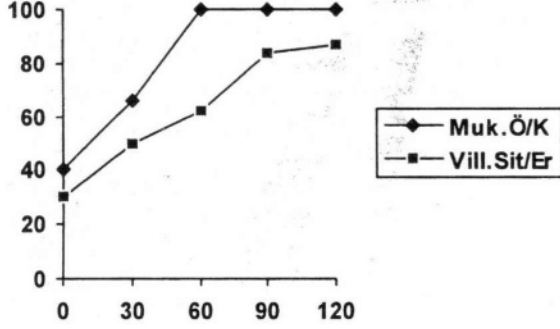
Hepatik iskemi ve splahnik venöz staz sonrası erken dönemde barsaklarda oldukça ciddi histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği saptanmış olup bunlardan bazıları Resim 1 ve 2'de gösterildiği gibidir. Bu histopatolojik bulgular hem kontrol grubu ile hemde birbiriyle kıyaslanmış, birçok bulgu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmıştır (Tablo 1).

İskeminin 30. dakikasından sonra deneklerin % 66'sında mukozada, % 75'inde de submukozada orta derecede ve yer yer şiddetli düzeyde konjesyon ve ödemin başladığı, 90. dakika sonunda ise bu bulguların tüm deneklerde görüldüğü saptanmıştır (p<0.001). Şekil 1 'deki grafikte görüldüğü gibi villuslarda sitoliz ve erozyon 30 ve 60 dakikalık iskemi grubunda çok az, 90. dakikadan itibaren ise yoğun olarak (%87) gözlenmiştir (p<0.05).

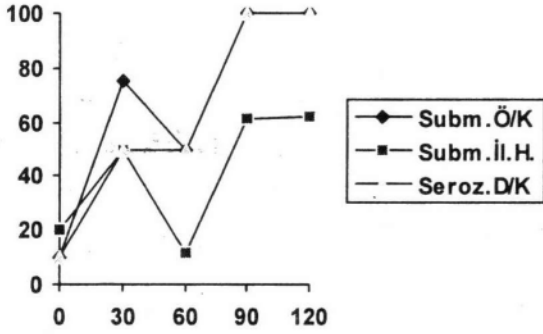
Serozoda konjesyon ve serozal damarlarda dilatasyon yine iskeminin 30. dakikasından itibaren gözlenmiş ve 90. dakikadan sonra ise iki kat daha fazla oranda olduğu saptanmıştır (p>0.05). Submukozada iltihabi hücre infiltrasyonu ise Şekil 2'deki grafikte görüldüğü gibi 30. dakikadan sonra ortaya çıkmış, ancak 90. dakikadan sonra daha yaygın olarak gözlenmiştir.

Mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu Pringle manevrasının 30. dakikasında %76'ya, iki saatin sonunda ise %87'ye çıkmıştır. (p<0.05). Epitelde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler iskeminin 30. dakikasından sonra az sayıda denekte

## Ratlarda Uzatılmış Pringle Manevrasının Barsak Histomorfolojisi Üzerine Etkisi



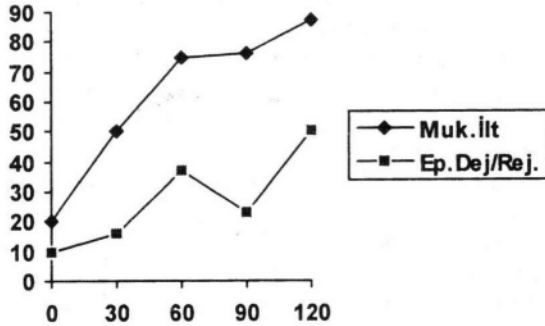
Şekil 1 : Barsak mukozasında ödem ve konjesyon ile villuslarda sitoliz ve erozyonu gösteren grafik



Şekil 2 : Submukozada ödem/konjesyon, submukozada iltihabi hücre infiltrasyonu ve serozada dilatasyon/konjesyonu gösteren grafik.

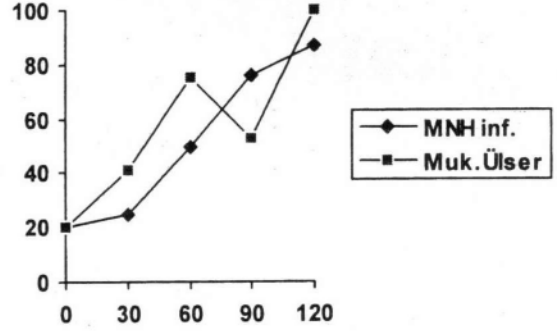
saptanmış ve Şekil 3'deki grafikte görüldüğü gibi manevra süresi arttıkça görülme oranında bir ölçüde artmış, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p>0.05$ ).

Şekil 4'deki grafikte izlenebileceği gibi mononükleer hücre infiltrasyonu iskemiyin uzamasına paralel olarak düzenli bir artış göstererek iki saatin sonunda deneklerin %87'sinde



Şekil 3 : Mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitelde dejeneratif/rejeneratif değişiklikleri gösteren grafik.

gözlenmiştir ( $p<0.01$ ). Bazı deneklerde işlemin başlamasından bir süre sonra Resim 2'de görüldüğü gibi barsak mukozasında ülserasyonlar dikkati çekmiş, özellikle bir saatlik Pringle manevrasında sonra %75 denekte bu bulgu gözlenmiştir. İki saatin sonunda ise mukozada ülserasyon oranı %100'e ulaşmıştır ( $p>0.01$ ). Submukozada fibrozis ve yaygın nekroz gibi irreverzibl bulgular hiçbir denekte gözlenmemiştir.

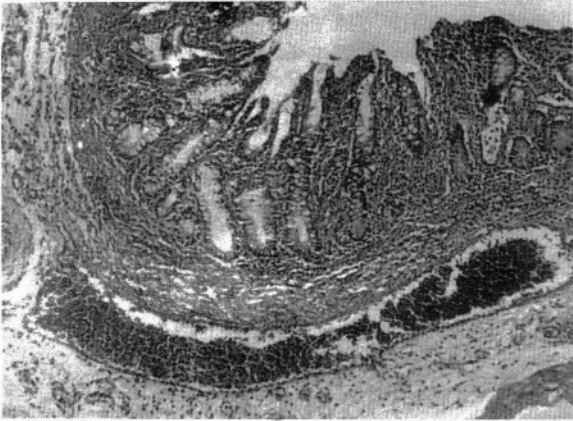


Şekil 4 : Mononükleer hücre infiltrasyonu ve mukozal ülserasyonlar gösteren grafik.

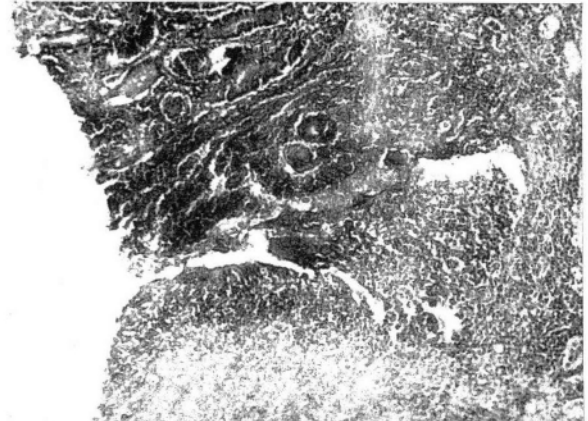
### TARTIŞMA

Çalışmamız göstermiştir ki barsaklar iskemiyeye karşı son derece hassas organlardır ve iskemiyenin histopatolojik bulgularını barsaklarda kısa süre içinde ortaya koymak mümkündür. Splahnik alanda venöz göllenme ve obstruksiyona sekonder olarak oluşturulan iskemik hasar bu travmanın süresine paralel olarak artmakta ve 90 dakika sonunda hat safhaya ulaşmaktadır.

Barsaklarda dolaşımın engellenmesine bağlı olarak meydana gelen hipoksi ve iskemiyenin başlangıç dönemlerinde barsak mukozasında çok değişik hasarlara neden olduğu bilinmektedir. Bu hasarın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dolaşımın engellenen barsak bölgesindeki bakterilerin etkisi ve direk olarak iskemiyenin etkisiyle bir takım reaksiyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir<sup>(4)</sup>. Portal triadın klempe edilmesi şeklinde yapılan Pringle manevrasının neden olduğu splahnik venöz stazın ilk bulgusu barsaklarda mukozal ödem ve konjesyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Manevranın 30. dakikasında deneklerin %66'sında saptanan bu bulgu 60 dakika sonunda tüm olgularda görülmektedir. Şekil 1'deki grafikte izlendiği gibi villuslardaki sitoliz ve erozyonda oklüzyon süresine paralel olarak artış göstermekte ve 30. dakikada %50 olguda, 60. dakikada %62 olguda, 90. dakikada %84 olguda, 120. dakikada ise %87 olguda gözlenmektedir. Gerek mukozal ödem ve konjesyon, gerekse de villuslarda sitoliz ve erozyonun artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Benzer şekilde submukozada ödem ile serozal damarlarda dilatasyon ve konjesyon işlemin 90. dakikasından sonra tüm olgularda saptanmıştır. Mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu manevra



**Resim 1** : Pringle manevrasının 60. dakikasında deneklerden birinin barsak histomorfolojisinde meydana gelen değişiklikler, Mukoza, submukoza ve serozada konjesyon, ödem ve damarlarda dilatasyon gözlenmektedir. (HEx40)



**Resim 2** : Pringle manevrası 2 saate kadar uzatıldığında mukozada ülserlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (HEx40)

süresine uygun olarak yüksek oranda gözlendiği halde submukozada iltihabi hücre infiltrasyonu Pringle manevrasının başlangıcında bir ölçüde gözlenmekle birlikte süre uzadıkça anlamlı bir artış göstermemektedir. Epitelde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler de submukozadaki değişikliklere benzer oranlarda gözlenmiş olup oklüzyon süresine paralel olarak saptanan artış burada da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda saptanan en ağır histopatolojik bulgu olarak mukozadaki ülserasyonlar gösterilebilir. Resim 2'de görülen mukozal ülserasyonların sıklığı oklüzyon süresine paralel olarak artmış ve 120 dakika sonunda mukozal ülserlerin görülme oranı %100'e ulaşmıştır ( $p<0.01$ ). Bu mukozal ülserasyonlar zaman içinde gelişecek olan transmural nekrozun ilk habercileridir ve iskemik olay sürdürülürse olay barsak duvarında nekroza kadar gidecektir<sup>(4,5)</sup>. Mukozada ülserler oluştuğunda barsak içeriğinin

direk olarak submukoza ve muskuler tabaka ile temas etmesi nedeniyle bu durum bakteriyel translokasyonu kolaylaştırıcı bir etki yapmaktadır<sup>(6,7)</sup>. Pringle manevrasına bağlı olarak ortaya çıkan splahnik venöz staz ve hepatik iskemi sonrası abdominal sepsis ve retiküloendotelial sistem hücrelerinin blokajı, yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır<sup>(8,9)</sup>.

Barsaklarda arteriyel veya venöz dolaşım bozukluğu ortaya çıktıktan sonra 1-2 saat içinde hem bakteriyel translokasyon başlamakta hem de iskemik hasar ortaya çıkmaktadır. Bu iki nedenden dolayı barsak dolaşım bozukluğu organizma için son derece kritik bir şekilde engelenirse kısa süre içinde sepsis ve şok tablosuyla ölüme neden olmaktadır. Geniş hepatik rezeksiyonlar ve travmatik nedenlerle portal dolaşımın geçici süreyle engellenmesine ihtiyaç duyulan durumlarda Pringle manevrası dikkatli yapılmalı ve bu işlem sırasında karaciğerdeki iskemik hasarların yanısıra barsaklarda da ciddi histopatolojik hasarların oluştuğu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Zhi-Yong S., Yuan-Lin D, and Xiao-Hong W; Bacterial Translocation and Multiple System Organ Failure in Bowel Ischemia and Reperfusion. J. Trauma 1992; 32(2) ; 148-53.
2. Wayne ER., Burrington JD., Hulter J; Neonatal necrotizing enterocolitis. Arch Surg 1975; 110: 476-80.
3. Pringle JH; Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann surg 1908; 48: 541-49.
4. Lelli JL., Drongowski RA., Coran AG., Abrams GD: Hypoxia - induced bacterial translocation in the puppy. J Ped surg. 1992(27); 8: 974-82.
5. Wells CL., Maddaus MA., and Simmons RL: Proposed mechanism for the translocation of intestinal bacteria. Rew Infec Dis 1988 10(5) 958-79.
6. Wang XD., Andersson R., Soltesz V., Wang L., and Bengmark S: Effect of Portal Hypertension on Bacterial Translocation Induced by Major Liver Resection in Rats. Eur J Surg 1993 (159) : 343-50.
7. Deitch EA; Bacterial Translocation of the Gut Flora. J. Trauma 1990(30) 12: 184-9.
8. Lim SP., Andrews FJ., Christophi C and O'Brien PE; Microvascular changes in liver after ischemia-reperfusion injury. Protection with misoprostol. Dig Dis Sciences 1994; 39(8): 1683-90.
9. Wang XD., Soltesz V., Andersson R., and Bengmark S: Bacterial translocation in acute liver failure induced by 90 per cent hepatectomy in the rat. Br. J. Surg. 1993(1); 80: 66-71.
10. Gärçiner KR., Erwin PJ, Anderson NH, Barr JG, Halliday MI, and Rowlands BJ; Colonic bacteria and bacterial translocation in experimental colitis. Br.J. Surg. 1993(80); 512-516.