

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marijan Tepoš**

**PROTEKTIVNI UČINAK PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 NA  
OŠTEĆENJE ORGANA U ABDOMINALNOM KOMPARTMENT  
SINDROMU NA MODELU ŠTAKORA**

**DOKTORSKI RAD**

**Split, 2024.**

Doktorska disertacija sadrži rezultate znanstvenih istraživanja provedenih u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u suradnji s Medicinskim fakultetom Sveučilišta u Splitu.

VODITELJ RADA: prof. dr. sc. Predrag Sikirić, dr. med.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Predragu Sikiriću na velikoj nesebičnoj ljudskoj i stručnoj pomoći prilikom provođenja istraživanja, izrade članaka i disertacije. Vaša dobrota i vizija trajno je urezana u moje srce.*

*Zahvaljujem doc. dr. sc. Zrinku Madžaru na savjetima i podršci na mom putu prema doktoratu znanosti.*

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Aniti Škrtić na analizi patohistoloških preparata.*

*Zahvaljujem prekrasnim kolegama i prijateljima sa Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji su mi pomagali i bili potpora prilikom provođenja istraživanja, izrade članaka i disertacije.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila velika potpora na ovom putu.*

*Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji i roditeljima.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

<b>BPC 157</b>	<i>Body protection compound 157</i>
<b>WSACS</b>	<i>The World Society of Abdominal Compartment Syndrome</i>
<b>ARDS</b>	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
<b>MOF</b>	<i>Multiple organ failure, multiorgansko zatajenje</i>
<b>APP</b>	<i>Abdominal perfusion pressure, abdominalni perfuzijski tlak</i>
<b>MAP</b>	<i>Mean arterial pressure, srednji arterijski tlak</i>
<b>mm Hg</b>	<i>millimetre(s) of mercury, milimetri žive</i>
<b>Hg</b>	<i>Mercury, živa</i>
<b>Mg</b>	<i>magnezij</i>
<b>Ca</b>	<i>kalcij</i>
<b>Zn</b>	<i>cink</i>
<b>PEEP</b>	<i>positive end-expiratory pressure</i>
<b>TGF beta</b>	<i>Transforming growth factor beta</i>
<b>EGF</b>	<i>Epidermal growth factor</i>
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus SARS-CoV-2 19</i>
<b>µg/kg</b>	<i>mikrogram po kilogramu tjelesne težine</i>
<b>ng/kg</b>	<i>nanogram po kilogramu tjelesne težine</i>
<b>pg/kg</b>	<i>pikogram po kilogramu tjelesne težine</i>
<b>LD1</b>	<i>lethal dose leading to a mortality of 1 % persons</i>
<b>SPPS</b>	<i>Solid phase peptide synthesis</i>
<b>HPLC</b>	<i>high performance liquid chromatography</i>
<b>RP-18</b>	<i>reversed-phase stationary phase with an 18-carbon chain</i>
<b>eNOS</b>	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
<b>Cav-1</b>	<i>Caveolin 1</i>
<b>SRC</b>	<i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase</i>
<b>VGEF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>mRNA</b>	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
<b>AKT</b>	<i>Activating kinase</i>

<b>MAPK -p38</b>	<i>mitogen-activated protein kinase – p38</i>
<b>VEGFR1</b>	<i>Vascular endothelial growth factor receptor 1</i>
<b>ROS</b>	<i>Receptor tyrosine kinase</i>
<b>NO</b>	<i>Nitric oxide</i>
<b>MDA</b>	<i>Malondialdehyde</i>
<b>SRF</b>	<i>Serum response factor</i>
<b>VEGFR</b>	<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>
<b>KRAS</b>	<i>Kirsten rat sarcoma virus</i>
<b>L-NAME</b>	<i>N(G)-Nitro-L-arginine methyl ester</i>
<b>SOP</b>	<i>Standard Operating Procedures</i>
<b>IP</b>	<i>intraperitonealno</i>
<b>µg</b>	<i>mikrogram</i>
<b>ng</b>	<i>nanogram</i>
<b>RGB TIFF</b>	<i>red, green and blue tagged image file format</i>
<b>TBARS</b>	<i>Thiobarbituric acid reactive substance</i>
<b>TCA</b>	<i>Trichloroacetic acid</i>
<b>TEP</b>	<i>Tetraetoksipropan</i>
<b>PBS</b>	<i>Phosphate-buffered saline</i>
<b>TBA</b>	<i>Thiobarbituric acid</i>
<b>mol /L/ cm</b>	<i>mole/liter/centimeter</i>
<b>BHT</b>	<i>Butilirani hidroksitoluen</i>
<b>nmol/mg</b>	<i>nanomol / miligram</i>
<b>TRlzol</b>	<i>the brand name of guanidinium thiocyanate</i>
<b>cDNA</b>	<i>complementary DNA</i>
<b>Nos1</b>	<i>Nitric oxide synthase 1</i>
<b>Nos 2</b>	<i>Nitric oxide synthase 2</i>
<b>Nos 3</b>	<i>Nitric oxide synthase 3</i>
<b>Nrf2</b>	<i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
<b>NQO1</b>	<i>NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1</i>
<b>HO-1</b>	<i>Heme oxygenase 1</i>
<b>Il-1</b>	<i>Interleukin-1</i>

<b>Il-6</b>	<i>Interleukin-6</i>
<b>TNF-a</b>	<i>Tumor necrosis factor alfa</i>
<b>ANOVA</b>	<i>Analysis of variance</i>
<b>EKG</b>	<i>Electrocardiography</i>
<b>BPC</b>	<i>Body protection compound</i>
<b>NSAID</b>	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>
<b>COX-1</b>	<i>Cyclooxygenase 1</i>
<b>COX-2</b>	<i>Cyclooxygenase 2</i>
<b>FoxO3a</b>	<i>Forkhead box O3</i>
<b>p-AKT</b>	<i>Protein kinase B</i>
<b>p-mTOR</b>	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
<b>P-GSK-3β</b>	<i>Phosphorylation glycogen synthase kinase 3</i>
<b>iNOS</b>	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
<b>IFN</b>	<i>Interferons</i>
<b>TNF-alfa</b>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
<b>HSP</b>	<i>Heat shock proteins</i>
<b>GST-pi</b>	<i>Glutathione S-transferase Pi</i>
<b>ZO-1</b>	<i>Zonula occludens-1</i>
<b>Gapdh</b>	<i>Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase</i>
<b>Actb</b>	<i>Actin beta</i>
<b>Nfkb</b>	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
<b>Egr1</b>	<i>Early Growth Response 1</i>
<b>Akt1</b>	<i>serine/threonine kinase 1</i>

## Sadržaj

1. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA .....	1
1.1. Intraabdominalna hipertenzija .....	2
1.1.1. Incidencija i rizični faktori .....	3
1.1.1.1. Intraabdominalna hipertenzija i kardiovaskularni sustav .....	4
1.1.1.2. Intraabdominalna hipertenzija i respiratorni sustav .....	5
1.1.1.3. Intraabdominalna hipertenzija i bubreg.....	6
1.1.1.4. Intraabdominalna hipertenzija i splahnčni protok krvi i intestinalna perfuzija	7
1.1.1.5. Intraabdominalna hipertenzija i utjecaj na jetru .....	8
1.1.1.6. Intraabdominalna hipertenzija i utjecaj na centralni živčani sustav.....	9
1.1.2. Mjerenje intraabdominalnog tlaka.....	10
1.1.2.1. Transvezikalni pristup .....	11
1.1.2.2. Transgastrični pristup .....	13
1.1.2.3. Alternativne rute za mjerenje intraabdominalnog tlaka .....	13
1.2. Abdominalni kompartment sindrom.....	14
1.2.1. Definicija abdominalnog kompartment sindroma.....	14
1.2.2. Prevalencija, incidencija i rizični faktori.....	14
1.2.3. Klinička slika.....	15
1.2.4. Mortalitet i morbiditet abdominalnog kompartment sindroma .....	16
1.2.5. Prevencija abdominalnog kompartment sindroma .....	16
1.2.6. Liječenje abdominalnog kompartment sindroma .....	18
1.3. BPC 157.....	20
1.3.1. Porijeklo i sintetiziranje stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 .....	20
1.3.2. Farmakološke osobine stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 .....	21
1.3.3. Mehanizam djelovanja pentadekapeptida BPC 157 i utjecaj na krvne žile .....	21
2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA.....	24
3. METODE ISTRAŽIVANJA.....	26
3.1. Pokusne životinje.....	27
3.2. Pokusne grupe životinja i veličina uzorka .....	27
3.3. Eksperimentalni protokol .....	28
3.3.1. Model abdominalnog kompartment sindroma i kirurški zahvati .....	28
3.3.2. Model ishemije .....	28
3.3.3. Model ishemije – reperfuzije.....	28

3.3.4.	Lijekovi .....	29
3.3.5.	EKG monitoring .....	29
3.3.6.	Makroskopska evaluacija mozga i krvnih žila .....	29
3.3.7.	Invazivno mjerenje tlakova u krvnim žilama .....	30
3.3.7.1.	Invazivno snimanje i analiza tlakova: portalna vena, donja šuplja vena, gornji sagitalni sinus, abdominalna aorta .....	30
3.3.8.	Volumen mozga i prezentacija krvnih žila .....	30
3.3.9.	Makroskopska procjena gastrointestinalnih lezija .....	31
3.3.10.	Težina jetre i slezene .....	31
3.3.11.	Procjena mase tromba .....	31
3.3.12.	Patohistološka analiza .....	32
3.3.13.	Analiza kariopiknotičkih stanica središnjeg živčanog sustava .....	32
3.3.14.	Histologija bubrega, jetre i srca .....	33
3.3.15.	Evaluacija oksidativnog stresa .....	34
3.3.16.	Statistička analiza .....	34
4.	REZULTATI .....	35
4.1.	Poremećaji tlaka u krvnim žilama .....	38
4.2.	Opća prezentacija kolateralnih putova, krvnih žila i mozga .....	39
4.3.	Tromboza .....	48
4.4.	Srčani i EKG poremećaji .....	51
4.5.	Oštećenja gastrointestinalnog trakta, pluća, jetre, bubrega i srca .....	54
4.6.	Srce .....	70
4.7.	Pluća .....	70
4.8.	Jetra .....	70
4.9.	Bubreg .....	70
4.10.	Gastrointestinalna lezija .....	71
4.11.	Lezije mozga, moždane i cerebelarne kore, hipotalamusa/talamusa i hipokampusu .....	71
4.12.	Veliki mozak .....	83
4.13.	Cerebelum .....	84
4.14.	Hipokampus .....	84
4.15.	Hipotalamus .....	84
4.16.	Evaluacija oksidativnog stresa .....	85
5.	RASPRAVA .....	88
6.	ZAKLJUČAK .....	97



7. SAŽETAK NA HRVATSKOM .....	103
8. SAŽETAK NA ENGLESKOM (SUMMARY).....	106
9. ŽIVOTOPIS .....	109
10. POPIS LITERATURE .....	111

## **1. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA**

## 1.1. Intraabdominalna hipertenzija

U tijelu postoje četiri glavna kompartmenta – abdominalni, najveći kompartment s najvećim volumenom i najvećom fleksibilnosti i elastičnosti svoje stijenke – samim time i s mogućnošću promjene veličine kompartmenta; torakalna šupljina koja ima daleko manju fleksibilnost; kranijalna šupljina kao najrigidnija šupljina bez fleksibilnosti u odraslih te kompartmenti na ekstremitetima (četvrta grupa). Abdominalna šupljina, odnosno abdominalni kompartment – koji je najveći i ima najveću fleksibilnost svojih granica i koji svojim sadržajem ima karakter tekućine – ponaša se kao hidraulični sustav i tlakovi koji se stvaraju unutar šupljine podliježu hidrostatskim Pascalovim zakonima. Na intraabdominalni tlak utječu tri faktora, a to su gravitacija, uniformna kompresija i smična deformacija (u manjoj mjeri).

Intraabdominalni tlak mijenja se tijekom respiracije, povećava se tijekom inspirija i smanjuje tijekom ekspirija. Na tlak značajno utječe rastezljivost trbušne stijenke. Unutar gravitacijskih gradijenata – tijekom mirovanja ili hoda, skakanjem ili npr. plivanjem te kod različitih položaja tijela (uspravan stav, ležeći položaj uz dodatnu jednoliku kompresiju – kontrakcija abdominalne stijenke te kontrakcije dijafragme pomicanje rebara ili npr. mehanička ventilacija) mogu mijenjati tlak unutar abdominalne šupljine u manjem ili većem opsegu. Sama abdominalna stijenka može imati različit stupanj rastezljivosti koja se može mijenjati zbog niza faktora i patoloških stanja. Smična deformacija ima najmanji utjecaj na mijenjanje vrijednosti intraabdominalnog tlaka.

Sadržaj abdominalnog kompartmenta većinom je karaktera tekućine i odnos volumena intraabdominalnog sadržaja i intraabdominalnog tlaka prati krivlju volumena. Kada rastezljivost trbušne stijenke ne može pratiti povećanje volumena, dolazi do naglog rasta intraabdominalnog tlaka.

Tlak je jedinica sile po jedinici površine i izražava se u  $\text{N/m}^2$ , odnosno u Pa (Pascal). 1 Pa iznosi  $1 \text{ N/m}^2$ . 1 mm živinog stupca iznosi 133.322 Pa ( $1 \text{ mm Hg} = 133.322 \text{ Pa}$ ). Normalne vrijednosti tlaka u abdominalnoj šupljini kreću se od 0 do 5 mm Hg. Intraabdominalna hipertenzija jest stanje povišenog tlaka u abdominalnoj šupljini iznad 12 mm Hg. S obzirom na vrijeme nastanka, odnosno vrijeme trajanja, razlikujemo četiri vrste intraabdominalne hipertenzije: hiperakutni, akutni, subakutni i kronični oblik. Hiperakutni oblik intraabdominalne hipertenzije nastaje u vremenskom rasponu od nekoliko sekundi i minuta. Najčešći su fiziološki procesi koji dovode do hiperakutnog povećanja intraabdominalnog tlaka: fizički napor, kašljanje, kihanje, smijanje, defekacija, promjena položaja tijela kod raznih

fizičkih aktivnosti kao što je skakanje, dizanje tereta i sl. Akutni oblik intraabdominalne hipertenzije razvija se tijekom nekoliko sati i ona je povezana s raznim patofiziološkim procesima koji se primarno mogu događati u abdominalnoj šupljini, a sekundarno mogu biti uzroci i izvan abdominalne šupljine.

Subakutni se oblik razvija kroz nekoliko dana i najčešći je oblik koji susrećemo u jedinici intenzivnog liječenja.

Kronični oblik intraabdominalne hipertenzije razvija se tijekom nekoliko mjeseci i godina, najčešće zbog pretilosti ili trudnoće, ali i zbog drugih sporo progredirajućih patoloških procesa u organizmu, kao npr. sporo rastuće velike tumorske mase, ascites i sl.

Vrijednosti intraabdominalnog tlaka u zdravih osoba kreću se od 0 do 5 mm Hg (1). Kod kritično bolesnih pacijenata u prosjeku se kreću od 5 do 7 mm Hg (1,2). Intraabdominalna hipertenzija definirana je kao intraabdominalni tlak koji je viši od 12 mm Hg (3). Postoji nekoliko stupnjeva intraabdominalne hipertenzije, od 1. do 4. stupnja.

**1. stupanj – od 12 do 15 mm Hg**

**2. stupanj – do 16 do 20 mm Hg**

**3. stupanj –od 21 do 25 mm Hg**

**4. stupanj – više od 25 mm Hg.**

Tijekom šest sati bolesniku se treba barem dva puta mjeriti intraabdominalni tlak da bi se potvrdila dijagnoza intraabdominalne hipertenzije. Što je veći stupanj intraabdominalne hipertenzije, to je hitnija potreba da se smanji negativni utjecaj intraabdominalnog tlaka na organe – konzervativnim ili kirurškim liječenjem.

### **1.1.1. Incidencija i rizični faktori**

Prevalencija intraabdominalne hipertenzije kreće se između 30 i 49 % u miješanoj populaciji pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja (4). Prosječna incidencija pacijenata sa septičnim šokom, koji su razvili intraabdominalnu hipertenziju, iznosila je 82 %. Pacijenti koji su imali septični šok i koji su bili i kirurški pacijenti razvili su intraabdominalnu hipertenziju u 93 % slučajeva u odnosu na nekirurške koji su razvili IAH u 73 % slučajeva. Pacijenti koji su

preživjeli septični šok, a imali su intraabdominalnu hipertenziju, u prosjeku su imali niže intraabdominalne tlakove u odnosu na pacijente koji nisu preživjeli (5).

Kod pacijenata kojima je zbog traume napravljena eksplorativna laparotomija imali su incidenciju od razvoja visokog stupnja intraabdominalne hipertenzije od 10,2 % dok je više od polovice tih pacijenata (njih 51,7 %) razvilo abdominalni kompartment sindrom(1).

Kada gledamo rizične faktore i etiologiju onih pacijenata koji bi mogli imati intraabdominalnu hipertenziju, onda govorimo o četiti glavne grupe uzroka, a to su: a) smanjenje rastezljivosti trbušne stijenke, odnosno smanjenje popustljivosti, b) visceralni edem, c) povećanje intraluminalnog sadržaja i d) povećanje intraabdominalnog sadržaja.

Smanjenjem popustljivosti trbušne stijenke dolazi do kritične točke kada se trbušna stijenka ne može dalje rastezati nakon čega dolazi do naglog porasta intraabdominalnog tlaka. Najčešći su uzroci smanjene popustljivosti abdominalna i zdjelična trauma, abdominalna kirurgija, povišen položaj u krevetu bolesnika, mehanička ventilacija, pretilost i opekline.

Visceralni edem najčešće nastaje u septičnim stanjima te kod masivne volumne resuscitacije, najčešće zbog hipovolemijskog šoka te u intraoperacijskom ili postoperacijskom periodu. Najčešći su uzroci za povećanje intraluminalnog sadržaja gastropareza, paralitički ileus te mehanička crijevna opstrukcija. Povećanje intraabdominalnog sadržaja nastaje zbog akutnog pankreatitisa, intraabdominalnih tumora ili apscesa, masivnog ascitesa i hematoperitoneuma, pneumoperitoneuma, peritonealne dijalize te transplantacije solidnih organa.

Kod miješane populacije pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja najčešći rizični faktori za intraabdominalnu hipertenziju jesu pretilost, sepsa, infekcije, abdominalna kirurgija, acidoza, hipotenzija, mehanička ventilacija, ARDS te resuscitacija kristaloidima i nekristaloidnim otopinama (2).

#### **1.1.1.1. Intraabdominalna hipertenzija i kardiovaskularni sustav**

Povišeni intraabdominalni tlak utječe na sve tri osnovne komponente kardijalne funkcije, a to su preload, kontraktilnost i afterload. Pобољшanje ili pogoršanje u ovim funkcijama direktno mijenja sistemnu perfuziju i transport kisika u tkivu.

Kod povišenog intraabdominalnog tlaka dolazi do smanjenja protoka krvi kroz donju šuplju venu i dolazi do smanjenja vraćanja krvi ispod dijafragme. Dolazi do povećanja tlaka u samoj donjoj šupljoj veni. Osim kompresije na donju šuplju venu, elevacija dijafragme prema

kranijalno može inducirati suženje lumena donje šuplje vene na mjestu gdje prolazi kroz krura dijafragme, dodatno smanjujući dolazak krvi u srce. Istraživanja utjecaja intraabdominalnog tlaka na psima pokazala su da povišeni tlak od 10 mm Hg može značajno smanjiti protok krvi kroz donju šuplju venu i tako može smanjiti preload (3).

Dodatni efekt smanjenja protoka kroz donju šuplju venu uzrokuje i kompresija na ilijačne vene koje dodatno povećavaju tlak u venama donjih ekstremiteta te tako dodatno smanjuju protok krvi prema donjoj šupljoj veni, što ujedno i povećava rizik za duboku vensku trombozu donjih ekstremiteta (6).

Smanjeni dolazak krvi u srce ima trenutne efekte smanjenja srčanog minutnog volumena kroz smanjeni volumen u sistoli. Posebno je to izraženo kod pacijenata koji imaju hipovolemiju. To potvrđuju i pokusi na psima gdje je pokazano da tlak od 40 mm Hg smanjuje srčani minutni volumen za 53 % u hipovolemičnih i 17 % u normovolemičnih pasa (7).

Elevacija dijafragme i povećani intratorakalni tlak direktno smanjuju rastezljivost i kontraktilnost miokarda (8). Kompresija plućnog parenhima povećava tlak u plućnim arterijama i povećava plućni vaskularni otpor dok istovremeno smanjuje preload lijevog ventrikula. Kako se povećava afterload desnog srca, desno srce sada ima glavnu ulogu u održavanju srčanog minutnog volumena (9). Povećanje afterloada desnog ventrikula dovodi do dilatacije desnog ventrikula koji ima tanju stijenku što smanjuje ejekcijску frakciju desnog ventrikula i povećava tenziju same stijenke ventrikula i potrebu za opskrbom kisikom. To povećava rizik od subendokardijalne ishemije i dodatno, na taj način, smanjuje kontraktilnost desnog ventrikula (10). Kako se desni ventrikul povećava u perikardu, intraventrikularni septum može se izbočiti prema lijevom ventrikulu, smanjujući tako i funkciju lijevog ventrikula (8,10). Takvo stanje dodatno dovodi i do smanjenja protoka kroz koronarne arterije.

Kod pacijenata koji od ranije imaju smanjenu kontraktilnost miokarda i smanjeni intravaskularni volumen promjene mogu biti ranije izražene (10–13).

#### **1.1.1.2. Intraabdominalna hipertenzija i respiratorni sustav**

Abdominalni i torakalni kompartment povezani su dijafragmom i 25 – 80 % tlaka može se prenijeti preko dijafragme u torakalni kompartment – u prosjeku 50 %, što je dokazano na animalnim modelima(14). Radi smanjenja rastezljivosti prsišta, zbog povećanog

intratorakalnog tlaka i elevacije dijafragme, dolazi do povećane potrebe korištenja akcesorne dišne muskulature(15).

Povišeni intraabdominalni tlak smanjuje funkciju respiratornog sustava tako što pomiče dijafragmu prema torakalnoj šupljini kranijalno komprimirajući bazalne plućne segmente. Zbog navedenog dolazi do smanjenja u funkcionalnom rezidualnom kapacitetu i povećanju u alveolarnom mrtvom prostoru te do neusklađenosti ventilacijske perfuzije.

Povećanje intraabdominalnog tlaka preko elevacije dijafragme dovodi do povećanja intratorakalnog tlaka što smanjuje i rastezljivost prsišta, rezidualni volumen i totalni plućni kapacitet. Kao rezultat neusklađenosti ventilacijske perfuzije i plućnog mrtvog prostora, dolazi do hipoksije, hiperkapnije i, u konačnici, do potrebe za mehaničkom ventilacijom. Zbog promjena u rastezljivosti pluća i torakalne šupljine potrebni su viši tlakovi tijekom mehaničke ventilacije.

Kao posljedica povećanog intratorakalnog tlaka i hipoksije zbog plućne vazokonstrikcije, zbog kompresije pluća može doći i do plućne hipertenzije. Kod pacijenata dolazi do kombinacije ventilatornog i hipoksičnog respiratornog zatajenja koje se manifestira niskim arterijskim tlakom kisika (PaO<sub>2</sub>) i povišenim arterijskim tlakom ugljičnog dioksida PaCO<sub>2</sub>, a dolazi i do povećane razlike u parcijalnom alveolarnom i arterijskom tlaku kisika.

Smanjena opskrba kisikom i smanjeni srčani minutni volumen rezultiraju hipoksijom tkiva. Fiziološki odgovor na hipoksiju je primarno povećanje dostave kisika povećanjem srčanog minutnog volumena, a sekundarno – povećanje ventilacije disanjem. Dodatni efekti na smanjenje plućne funkcije uključuju i mehaničke promjene zbog sekundarnih kompresivnih atelektaza i smanjenje plućne rastezljivosti što dovodi do potrebe da se pacijenti ventiliraju visokim vršnim tlakovima u inspiriju. Također, kompresija plućnog parenhima povećava rizik od infekcije(16). Intraabdominalna hipertenzija također povećava mogućnost plućnog edema, smanjuje limfnu drenažu pluća i povećava mogućnost ozljede pluća zbog mehaničke ventilacije(16).

### **1.1.1.3. Intraabdominalna hipertenzija i bubreg**

Mnoge kliničke studije povezale su povišeni intraabdominalni tlak iznad 15 mm Hg i oštećenje bubrega kao nezavisni prediktor mortaliteta.

Povišeni intraabdominalni tlak utječe na renalno zatajenje, a vrijednosti tlaka kreću se od 12 do 20 mm Hg, a s tlakovima preko 25 mm Hg incidencija se udvostručava(17,18).

Oštećenje bubrega nastaje zbog više faktora, a prvenstveno je povezano s hipoperfuzijom bubrega koja se javlja uslijed povišenog intraabdominalnog tlaka kao posljedica smanjenog srčanog minutnog volumena i povećanog sistemnog vaskularnog otpora.

Ako tome dodamo i hipovolemiju i septično stanje, koja su vrlo česta u velikom broju pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja, tlakovi iznad 15 mm Hg imaju značajan utjecaj na pogoršanje renalne funkcije.

Sistemni upalni odgovor i multiorgansko zatajenje (MOF) (19), smanjeni srčani minutni volumen, povišeni renalni venski tlak zbog kompresije vena, povišeni tlak renalnog parenhima – svi zajedno ili pojedinačno – mogu dovesti do smanjenja renalne perfuzije i do smanjenja glomerularne filtracije i diureze.

Najvjerojatniji je direktni efekt povišenog intraabdominalnog tlaka povećanje u vaskularnoj rezistenciji bubrega koja zajedno sa smanjenjem srčanog minutnog volumena daje udruženi efekt u smanjenju bubrežne funkcije.

Smanjenje srčanog minutnog volumena direktno dovodi do smanjenja protoka krvi u bubregu (20), a to dalje dovodi do pada u tlaku perfuzije bubrega i pada tlaka u aferentnoj arterioli.

Jukstaglomerularne stanice zbog te promjene registriraju smanjenje rastezljivosti na zidovima aferentnih arteriola što rezultira otpuštanjem više renina u renalnu cirkulaciju. To sve rezultira formiranjem angiotenzina I koji se u bubregu i na periferiji u tkivima konvertira u angiotenzin II preko angiotenzin konvertirajućeg enzima. Angiotenzin inducira konstrikciju eferentne arteriole.

Neki znanstvenici smatraju da tlak bubrežnog parenhima, koji je induciran kompresijom bubrega, ima manju ulogu u odnosu na kompresiju renalnih vena kao medijator bubrežnog zatajenja koji se događa u abdominalnom kompartment sindromu (21,22).

Dokazano je na modelu štakora da prilikom povišenog intraabdominalnog tlaka dolazi do ekspresije renalnih gena, a molekularne promjene primijećene su već nakon 30 minuta od indukcije intraabdominalne hipertenzije (22).

#### **1.1.1.4. Intraabdominalna hipertenzija i splanhnični protok krvi i intestinalna perfuzija**

Sluznica crijeva posebno je osjetljiva na utjecaj intraabdominalnog tlaka, međutim i svi intraabdominalni i retroperitonealni organi imaju smanjeni protok krvi (23). Samo mjerenje intraabdominalnog tlaka nije dovoljan pokazatelj pravog stanja perfuzije organa, već se



izračunava abdominalni tlak perfuzije (APP – *abdominal perfusion pressure*) koji se dobiva kada se oduzme srednja vrijednost arterijskog tlaka (MAP – *mean arterial pressure*) koji se dobiva razlikom vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Kada se vrijednost intraabdominalnog tlaka oduzme od vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka, dobije se vrijednost tlaka abdominalne perfuzije koji mora biti viši od 50 mm Hg.

Možemo promatrati navedeni fenomen kao dvostruki štetni utjecaj intraabdominalne hipertenzije jer, osim ishemije i disfunkcije organa, dolazi do drugog dodatnog štetnog utjecaja, a to je indukcija sepse koja dodatno značajno utječe na razvoj multiorganskog zatajenja (10).

Već na 10 mm Hg dolazi do smanjenja protoka krvi u mezenteriju, a kod intraabdominalnog tlaka od 40 mm Hg dolazi do smanjenja protoka krvi kroz celijačni pleksus za 43 %, a protok u gornjoj mezenteričnoj arteriji smanjen je za čak 69 % (24,25).

Pokusi na životinjama pokazali su da se mezenterijski i gastrointestinalni protok krvi smanjuje s tlakovima koji su iznad 20 mm Hg (26). Protok krvi u sluznici crijeva bio je smanjen od početne bazalne vrijednosti na 61 % – kod tlakova od 20 mm Hg, a čak na 28 % od bazalne vrijednosti na intraabdominalnom tlaku od 40 mm Hg (26).

Kod intraabdominalnog tlaka od 30 mm Hg na pokusima na svinjama konzistentna je umjerena nekroza jetre i umjereno oštećenje sluznice crijeva (27).

Daljnje studije ukazuju da na intraabdominalnom tlaku od 10 do 15 mm Hg dolazi do smanjenja u indeksu perfuzije sluznice, funkcionalnoj gustoći kapilara u tkivu i brzini protoka crvenih krvnih stanica bez promjena u dijametru kapilara što govori o načinu oštećenja mikrocirkulacije sluznice (28).

Razina slobodnih radikala kisika i bakterijska translokacija povezana je s povišenim intraabdominalnim tlakom (29–31).

#### **1.1.1.5. Intraabdominalna hipertenzija i utjecaj na jetru**

Smanjeni protok krvi negativno utječe na jetrenu funkciju. Jetra je posebno osjetljiva na povišeni intraabdominalni tlak gdje do smanjenja perfuzije i oštećenja jetrenog tkiva dolazi i pri blagim povišenjima intraabdominalnog tlaka.

Povećanje intraabdominalnog tlaka dovodi do smanjenja arterijske i portalne perfuzije, a istovremeno povećava protok kroz portokolateralnu cirkulaciju, što se u konačnici vidi i u oštećenju tkiva, smanjenju odstranjenja laktata, smanjenju metabolizma glukoze i smanjenju funkcije mitohondrija. Također dolazi i do poremećaja u citokromu p450 te alteraciji u genskoj ekspresiji (24).

Povećanu incidenciju intraabdominalne hipertenzije, koja brzo nastaje, nalazimo često kod pacijenata s teškim jetrenim zatajenjem, traumom jetre te kod pacijenata u postoperativnom periodu nakon transplantacije jetre (32,33). Otprilike 30 % pacijenata koji su prošli zahvat transplantacije jetre imaju povišeni intraabdominalni tlak (10). Kongestija vena u abdominalnoj šupljini može dovesti do kongestije jetre, a također i pritisak na donju šuplju venu može uzrokovati sindrom koji je sličan sindromu Budd Chiari (34).

S druge strane, imamo pacijente i koji imaju zadnji stadij bolesti jetre kao što je ciroza i imaju velike količine ascitesa, a zbog samog adaptivnog procesa tijekom dužeg perioda, i zbog rastezljivosti trbušne stijenke, ne dolazi do značajnog porasta intraabdominalnog tlaka (10).

Dokazano je da povišeni intraabdominalni tlak od 10 mm Hg povećava tlak u variksima jednjaka. Njihov promjer povećava tenziju na stijenci variksa i volumen variksa, što povećava rizik od rupture i krvarenja (35).

U animalnim modelima na svinjama promjene u arterijskom protoku kroz hepatičnu arteriju vidljive su već na 10 mm Hg dok je protok krvi kroz portalnu venu smanjen na 20 mm Hg unatoč normalnim vrijednostima krvnog tlaka i srčanom minutnom volumenu (36). Tlak od 20 mm Hg smanjio je protok kroz hepatičnu arteriju za 45 % te za 65 % za portalnu venu (36).

Tlak od 30 mm Hg smanjio je jetreni mitohondrijalni redoks status i smanjio je razine energije unatoč dobroj oksigenaciji arterijske krvi (37).

#### **1.1.1.6. Intraabdominalna hipertenzija i utjecaj na centralni živčani sustav**

Glavna je posljedica intraabdominalne hipertenzije na centralni živčani sustav slabljenje cerebralne perfuzije s posljedičnim oštećenjem tkiva.

Tlak se u kranijalnu šupljinu iz abdominalne šupljine prenosi venskim sustavom i elevacijom dijafragme.

Povišenje intrakranijalnog tlaka objašnjeno je prema Monro-Kellie doktrini koja govori da je mehanizam kroz koji pneumoperitoneum povećava intrakranijalni tlak isključivo mehanički. Monro-Kellie doktrina prepoznaje tri glavna prostora u kranijalnoj šupljini, a to su vaskularni, parenhim i cerebrospinalna tekućina. Prema navedenoj doktrini bilo koja promjena u sadržaju jednog od ovih prostora dovodi do recipročne promjene u ostalim prostorima. Kada dođe do prekoračenja kompenzatornih kapaciteta u navedenim spremnicima, dolazi do povišenja intrakranijalnog tlaka (10). Navedeni mehanizmi za kompenzaciju mogu biti brzo

iscrpljeni kod udruženih patoloških promjena same intrakranijalne šupljine kao što je edem mozga ili krvarenje.

Povećanje intrakranijalnog volumena može doći zbog smanjenja cerebralnog venskog dotoka krvi i zbog smanjenja torakoabdominalne rastezljivosti (38).

Istraživanja koje je proveo Bloomfield dokazala su da povišeni intraabdominalni tlak smanjuje cerebralni tlak perfuzije. Intraabdominalni tlakovi veći od 25 mm Hg proizvode statistički značajno smanjenje u cerebralnom perfuzijskom tlaku (39).

Prema modelu cerebralne cirkulacije, koji je predstavio Huseby, povećanje tlaka u jugularnoj veni proizvodi transmisiju tlaka prema gornjem sagitalnom sinus (40). Na animalnim modelima dokazano je da intraabdominalni tlak od 20 mm Hg tijekom četiri sata povećava propusnost krvno-moždane barijere (41). Također, druga istraživanja na štakorima ukazuju na povećani oksidativni stres u različitim regija živčanog sustava tijekom 60 minuta na tlaku od 25 i 30 mm Hg (42).

Povišeni intraabdominalni tlak od 25 mm Hg tijekom 90 minuta doveo je do značajnog disbalansa elektrolita i histološke promjene koje su indikativne za neuronalni stres. Intraabdominalna hipertenzija dovela je do smanjenja koncentracije magnezija (Mg) i povećanja koncentracije kalcija (Ca) i cinka (Zn) kao indirektni znak smanjene opskrbe živčanog tkiva kisikom, a dovela je i do značajnog smanjenja volumena neurona uz perineuronalnu vakuolizaciju (43). Slične su promjene pronađene u akutnoj ishemiji moždanog tkiva gdje je povećana membranska permeabilnost uzrokovala nekontrolirani influks Ca i Zn u neurone, dovodeći do edema citoplazme i mitohondrija i do aktivacije kaspaze, citokroma c i apoptoze inducirajućeg faktora (44–46).

### **1.1.2. Mjerenje intraabdominalnog tlaka**

Klinički pregled te slikovna i laboratorijska dijagnostika nisu pouzdani u procjeni intraabdominalnog tlaka. Najbitnije je mjerenje intraabdominalnog tlaka u dijagnozi i liječenju intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma. Ono se može učiniti direktno ili indirektno te intermitentno ili kontinuirano (33,34). Direktno mjerenje pretpostavlja postavljanje igle ili kanule direktno u abdominalnu šupljinu koja je spojena na manometer ili senzor za mjerenje tlaka. Najbolji je primjer peritonealna dijaliza gdje se kateter može spojiti na manometer ili senzor tlaka, ili laparoskopija kod koje se direktno automatski mjeri tlak plina u trbušnoj šupljini prilikom same laparoskopije. Direktna metoda nema prednosti u odnosu na

indirektne metode te se ne koristi u svakodnevnom kliničkom radu. Direktne metode koriste se u eksperimentalne svrhe (10). U ovom istraživanju, za izradu ove disertacije, korištena je direktna metoda. Neinvazivno indirektno mjerenje intraabdominalnog tlaka danas je „zlatni standard” u kliničkim uvjetima i ono se najčešće upotrebljava. Postoji nekoliko indirektnih metoda mjerenja intraabdominalnog tlaka.

Indirektno možemo mjeriti intraabdominalni tlak korištenjem intragastričnog, intrakoloničnog, intravezikalnog katetera ili preko katetera smještenog unutar donje šuplje vene (47). Stijenka krvne žile ili šupljeg organa služi kao membrana kojom se prenosi tlak.

Radi izbjegavanja pogrešaka u mjerenju intraabdominalnog tlaka, mjeriti treba na kraju ekspirija kod pacijenta koji je u ležećem položaju kada nije aktivirana abdominalna muskulatura. Pacijent mora biti u mirovanju. Forsirani ekspirij dovest će to netočnih povišenih vrijednosti tlaka. Od svih indirektnih metoda mjerenja tlaka – mjerenje intraabdominalnog tlaka preko mokraćnog mjehura danas se razvilo u pouzdanu i najčešće upotrebljavanu metodu.

Želudac je najdostupniji kao druga ruta za mjerenje tlaka, međutim postoje i druge rute za mjerenje, a to su uterus, rektum te mjerenje intraabdominalnog tlaka postavljanjem katetera u donju šuplju venu.

#### **1.1.2.1. Transvezikalni pristup**

Transvezikalni pristup danas je evoluirao u „zlatni standard” kao standardna dijagnostička metoda. Mokraćni mjehur najlakše je dostupan kod većine pacijenata. Smatra se da je mokraćni mjehur dobro rastezljiv kada se napuni malom količinom tekućine te je mjerenje intravezikalnog tlaka dovoljno pouzdan način mjerenja intraabdominalnog tlaka.

Mokraćni mjehur nalazi se u abdominalnoj šupljini, a tlak u mokraćnom mjehuru odražava tlak u abdominalnoj šupljini jer je tlak uniforman u cijeloj šupljini. Sadržaj abdominalne šupljine ima karakter tekućine i podliježe hidrostatskim zakonima. Manometrijske tehnike daju brzu procjenu intraabdominalnog tlaka i mogu biti točne kao i druge direktne ili indirektno tehnike te se mogu brzo napraviti. Ponekada se ne može iskoristiti mokraćni mjehur za mjerenje intraabdominalnog tlaka kod određenih patoloških stanja jer intraabdominalni tlak

može biti lažno povišen u slučaju ekstrinzičke kompresije mokraćnog mjehura kod, naprimjer, hematoma u zdjelici ili kod drugih okupirajućih lezija u samoj abdominalnoj šupljini.

Kada imamo malu količinu tekućine u mokraćnom mjehuru, detrusor mokraćnog mjehura neće biti aktiviran i neće interferirati u mjerenju intraabdominalnog tlaka. Kod pacijenata koji su anurični, kao npr. pacijenti koji imaju kronično renalno zatajenje, ili su na dijalizi, tada i mala količina tekućine može aktivirati detrusor. Taj je fenomen primijećen i kod pacijenata koji imaju postavljen urinarni kateter duže vremena. Tada se preporučuje intragastrično mjerenje intraabdominalnog tlaka ili alternativni načini mjerenja intraabdominalnog tlaka.

Kao referentna linija za mjerenje intraabdominalnog tlaka preko mokraćnog mjehura inicijalno je preporučena pubična simfiza, ali zbog često različitog mjerenja same razine simfize preporučena je srednja aksilarna linija kao druga referentna točka.

Za vrijeme mjerenja dobro je obilježiti gdje je bilo prvo mjerenje za kasnija ponavljana mjerenja.

U mokraćni mjehur potrebno je instalirati ne više od 25 ml tekućine jer veće količine tekućine povećavaju pritisak mišića detruzora, što bi utjecalo na točnost samog mjerenja. Kod djece se ne preporučuje više od 20 ml tekućine. Također, temperatura tekućine utječe na samo mjerenje. Ako je tekućina hladna, može dovesti do kontrakcije mišića detruzora, a time i do netočnih očitavanja.

Također je bitna pozicija pacijenta prilikom mjerenja. Ako je pacijentu povišeno uzglavlje za 30 %, mjereni tlakovi mogu biti viši za 3 do 5 mm Hg, a za povišeno uzglavlje od 45 % mogu biti viši i za 6 do 9 mm Hg. Ove promjene mogu biti posebno izražene ako je abdominalna stijenka slabog kapaciteta rastezljivosti jer se abdominalna šupljina ponaša kao hidraulična preša i sadržaj koji je karaktera tekućine podliježe hidrostatskim zakonima. Jedini je dokazani položaj za smanjenje tlaka Trendelenburgov položaj, i to otprilike minus 4 mm Hg.

Intraabdominalni tlak trebao bi biti mjeren na kraju ekspirija, u ležećem položaju, bez znakova dodatne aktivacije trbušne muskulature. Tijekom anestezije PEEP (*positive end-expiratory pressure*) minimalno utječe na povišenje tlaka oko 1 do 2 mm Hg.

Danas postoji niz sustava za transvezikalno mjerenje intraabdominalnog tlaka, neki omogućavaju i kontinuirano mjerenje tlaka. Mjerenje intraabdominalnog tlaka sigurno je ako se koriste adekvatne tehnike i oprema. Postoji rizik od infekcije urinarnog trakta.

### **1.1.2.2. Transgastrični pristup**

Vrijednosti tlaka u želucu pokazuju dobru podudarnost s tlakom koji je mjereno u mokraćnom mjehuru (48–50). Mjerenje intraabdominalnog tlaka indirektno se može učiniti i u želucu koji je lako dostupan preko nazogastrične sonde ili sonde za gastrostomu. Želudac ima dva otvora i tekućina može istjecati iz želuca prema crijevima i prema jednjaku pa je potreban stalni dotok tekućine za mjerenje preko nazogastrične sonde, nakon instaliranja 50 do 100 ml fiziološke otopine ili se tlak može mjeriti putem balona koji omogućava kontinuirano mjerenje tlaka (8). Tehnika mjerenja tlaka putem želuca može biti korisna kada pacijent nema Foley kateter ili kada nisu moguća točna mjerenja putem mokraćnog mjehura, kao što je npr. slučaj kod elevacije glave, trauma mokraćnog mjehura, peritonealnih adhezija, hematoma u zdjelici ili fraktura, abdominalnog *packinga*, kontrahiranog ili neurogenog mokraćnog mjehura kada se može povisiti tlak u mokraćnom mjehuru.

### **1.1.2.3. Alternativne rute za mjerenje intraabdominalnog tlaka**

Mogu se koristiti rektalni i uterini kateteri, ali nisu praktični kod kritično bolesnih pacijenata.

Tlak u donjoj šupljoj veni također se može mjeriti kod pacijenata koji imaju kateter u donjoj šupljoj veni, postavljen najčešće kroz femoralnu venu. Ova je metoda pouzdana kada se radi o većim tlakovima, od 15 do 20 mm Hg. Tlakovi se mogu mjeriti kontinuirano ili intermitentno.

Tlak u donjoj šupljoj veni dobro korelira s tlakom u mokraćnom mjehuru u animalnim modelima, međutim nedostaci kao što je nepraktičnost i invazivni karakter pretrage te rizik od venske tromboze – razlog su zašto se pretraga ne upotrebljava često i zašto nije validirana kroz kliničke studije (51,52).

## **1.2. Abdominalni kompartment sindrom**

### **1.2.1. Definicija abdominalnog kompartment sindroma**

Intraabdominalna hipertenzija definirana je kao stalno ili ponovljeno patološko povišenje intraabdominalnog tlaka koje je više od 12 mm Hg. Stupnjevi intraabdominalne hipertenzije: I. stupanj 12 – 15 mm Hg; II. stupanj 16 – 20 mm Hg; III. stupanj 21 – 25 mm Hg i IV. stupanj tlakovi koji su viši od 25 mm Hg. Abdominalni kompartment sindrom definiran je kao stalni intraabdominalni tlak koji je viši od 20 mm Hg i koji je povezan s novom disfunkcijom, odnosno zatajenjem organa. Primarni abdominalni kompartment sindrom stanje je povezano s ozljedom ili s bolesti u abdomino pelvičnoj regiji i zahtijeva ranu kiruršku intervenciju ili interventnog radiologa. Sekundarni abdominalni kompartment sindrom odnosi se na stanja koja ne potječu od abdomino pelvične regije. Rekurentni abdominalni kompartment sindrom odnosi se na abdominalni kompartment sindrom koji je ponovno nastao nakon prijašnje kirurške ili druge medicinske intervencije u sklopu liječenja primarnog ili sekundarnog abdominalnog kompartment sindroma (53).

### **1.2.2. Prevalencija, incidencija i rizični faktori**

Tijekom prvih 24 sata po prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja 39 % pacijenata može razviti intraabdominalnu hipertenziju, a 2 % pacijenata razvije abdominalni kompartment sindrom (54). Incidencija abdominalnog kompartment sindroma, prema nekim studijama, kreće se od 0,5 do 58,8 % (48,55–57).

Jedan je od najčešćih uzroka za razvoj abdominalnog kompartment sindroma teška je abdominalna trauma gdje se abdominalni kompartment sindrom razvija u 14 % pacijenata ako je Injury Severity Score veći od 15 (58). Nakon operacijskog liječenja, zbog rupturirane aneurizme, s primarnim zatvaranjem laparotomije – incidencija iznosi 4 % (59).

Rizični faktori su brojni i možemo ih podijeliti u patološka stanja koja povećavaju intraabdominalni volumen, stanja koja smanjuju rastezljivost abdominalne stijenke i stanja koja povećavaju intraabdominalni sadržaj. Resuscitacija s velikim količinama tekućine kod liječenja septičnog šoka, sindroma sistemnog upalnog odgovora, hemoragijskog šoka, koagulopatija, velikih opekлина, pankreatitisa i traume može dovesti do intraabdominalne hipertenzije povećavajući intraabdominalni volumen. Smanjenje abdominalne rastezljivosti zbog kirurškog

liječenja velikih ventralnih hernija, opekline koje zahvaćaju toraks i abdomen, transplantacija jetre, *damage control* laparotomija kod politrauma isto značajno utječe na rizik za razvoj intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma. Povećanje intraabdominalnog sadržaja kod ascitesa, velikih neoplastičnih procesa, pankreatitisa, teškog ileusa i peritonitisa, gastropareze i drugih uzroka može biti razlogom abdominalnog kompartment sindroma.

Nezavisni rizici za razvoj abdominalnog kompartment sindroma jesu masivna transfuzija s više od 10 doza koncentrata eritrocita u 24 sata; indeks tjelesne mase (BMI) veći do 30 kg/m<sup>2</sup> ; hipotermija, manja temperatura od 33 stupnja Celzija; pH manji od 7,2 i resuscitacija s više od 5 L kristaloida u 24 h (5). Iako su rizični faktori sustavno kategorizirani radi jasnoće, u većini kritično bolesnih pacijenata s intraabdominalnom hipertenzijom tranzicija prema abdominalnom kompartment sindromu jest multifaktorijalna (52).

### **1.2.3. Klinička slika**

Intraabdominalna hipertenzija identificirana je kao kontinuum patofizioloških promjena koje počinju promjenom regionalnog krvnog protoka i koje u konačnici kulminiraju zatajenjem organa i razvoja abdominalnog kompartment sindroma sa smrtnim posljedicama. Abdominalni kompartment ima velik značaj zbog utjecaja na gotovo sve organske sustave

Klinička slika može varirati ovisno o akutnom, subakutnom, kroničnom ili sekundarnom povišenju kod pacijenata koji već imaju kronično povišeni intraabdominalni tlak. Zbog toga abdominalni kompartment i kliničku sliku treba promatrati kao završni rezultat progresivnog povišenja intraabdominalnog tlaka koji je uzrokovan nizom patoloških stanja, a koji u konačnici dovodi do progresivnog multiorganskog zatajenja (52).

Klinička prezentacija najčešće uključuje distendirani abdomen, dispneju, ortopneju, abdominalnu bol, osjećaj nadutosti, hipotenziju ili hipertenziju, hiperkapniju i oliguriju. Pacijenti na mehaničkoj ventilaciji mogu biti prezentirani s edemom i abdominalnom distenzijom (56,60,61).



#### **1.2.4. Mortalitet i morbiditet abdominalnog kompartment sindroma**

Abdominalni kompartment sindrom povezan je s visokom stopom mortaliteta i morbiditeta zbog čega sindrom mora biti rano prepoznat kako bi se što ranije poduzele mjere liječenja (57,62–64). Većina smrtnih ishoda povezana je sa sepsom ili multiorganskim zatajenjem organa (65). Stopa smrtnosti kreće se, prema nekim autorima, između 10,6 i 68 % (58,66–68). U mnogim radovima postoji jasna korelacija između abdominalne hipertenzije i mortaliteta koji se kreće i do 45,1 % kod pacijenata koji su imali abdominalni kompartment sindrom, dok kod pacijenata koji su imali samo intraabdominalnu hipertenziju mortalitet se kreće do 21 % (69,70). Prema sistemnom pregledu literature, koji je 2019. godine objavio Khot sa suradnicima, stopa mortaliteta u studijama kretala se za abdominalni kompartment sindrom od 100 % do 33 %, mortalitet kod intraabdominalne hipertenzije kretao se od 54 % do 58 % (4).

U sistemnom pregledu i metaanalizi, koje je provela Lana Van Damme sa suradnicima 2018. godine, dekompresijska laparotomija značajno je smanjila intraabdominalni tlak te je imala mjerljivi efekt na zatajenje organa, osobito na bubrežnu i respiratornu funkciju, a u IV. stupnju dekompresijska laparotomija imala je i manji efekt na hemodinamiku (71). Ipak, mortalitet je i dalje ostao visok i kod odraslih se kretao oko 49,7 %, dok se kod djece mortalitet nakon dekompresijske laparotomije kretao oko 60,8 % (71).

#### **1.2.5. Prevencija abdominalnog kompartment sindroma**

Svjetsko društvo za abdominalni kompartment sindrom (WSACS) stavlja veliki fokus na prevenciju – svjesno činjenice da liječenje abdominalnog kompartment sindroma ne donosi željene rezultate, što se najbolje vidi u stopi mortaliteta nakon liječenja abdominalnog kompartment sindroma, a isto tako i u kompleksnosti rekonstrukcijskih zahvata nakon dekompresijske laparotomije i kvalitete života nakon takvih zahvata. Ključno je da ne dođe do razvoja abdominalnog kompartment sindroma, ako je to moguće. Za tu strategiju društvo (WSACS) je dalo smjernice, a isto tako i ovo istraživanje i disertacija fokusirani su upravo na to da putem povećanja kompenzatornih sposobnosti organizma, konkretno utječući uz pomoć BPC 157, povećamo kompenzatornu sposobnost organizma da se odupre ishemiji i da ne dođe do razvoja abdominalnog kompartment sindroma sa svim teškim posljedicama. Ova disertacija posebno proučava preventivnu mjeru koju je dalo društvo (WSACS), a koja se tiče utjecaja na

sistemnu i regionalnu perfuziju. Preventivne grupe mjere koje je dalo društvo jesu evakuacija intraluminalnog sadržaja, evakuacija lezija koje okupiraju intraabdominalni prostor, povećanje rastezljivosti abdominalne stijenke, optimizacija administracije tekućine i utjecaj na sistemnu i regionalnu perfuziju. Kada promatramo evakuaciju intraluminalnog sadržaja, prvi korak u preventivnim mjerama bilo bi postavljanje nazogastrične sonde i rektalne cijevi te ordiniranje gastro/kolono prokinetika. Ako mjera ne daje željene rezultate u vidu smanjenja intraabdominalne hipertenzije, kreće se s drugim korakom, a to je smanjenje enteralnog unosa i korištenje klizmi, korak iza toga je kolonoskopska dekompresija i smanjenje enteralnog hranjenja. Istovremeno mogu biti korišteni i drugi medicinski postupci ako ima potrebe. Druga grupa intervencija jest evakuacija intraabdominalnog sadržaja za koju bi prvi korak bila slikovna dijagnostika za procjenu sadržaja (ako postoji), a to je UZV ili CT obrada. Drugi bi korak bila potencijalna perkutana drenaža, a treći kirurška evakuacija lezije. U grupi postupaka za poboljšanje rastezljivosti abdominalne stijenke treba se, u prvom koraku, osigurati adekvatna sedacija i analgezija te odstranjenje konstriktivnih prijevaja i eshare kod opekline. Drugi bi se korak odnosio na postavljanje pacijenta u Trendelenburgov položaj, a treći (zadnji) korak bila bi neuromuskularna blokada. Kod optimizacije administracije tekućina, prvi bi korak bio izbjegavanje ekscesivne administracije tekućina i ciljanje na nulti ili negativni balans tekućina tijekom trećeg dana liječenja. Drugi bi korak bio resuscitacija s hipertoničnim ili koloidnim otopinama. Treći bi korak bio poticanje eliminacije viška tekućine diureticima kada je bolesnik stabilan te razmatranje mogućnosti hemodijalize ili ultrafiltracije. Kod optimizacije sistemske i regionalne perfuzije prvi korak bi bio ciljana nadoknada tekućina, a u drugom koraku bio bi cilj hemodinamski monitoringom vođena resuscitacija. Trećeg koraka trenutno u smjernicama nema, a tu vidimo područje našega istraživanja koje daje dobre temelje za treći korak kod grupe postupaka optimizacije sistemske i regionalne perfuzije gdje bismo s BPC 157 mogli povećati kompenzatornu sposobnost organizma, utječući na optimizaciju kolateralnog krvotoka te bismo na taj način mogli spriječiti oštećenje organa i prelazak u završni četvrti korak liječenja. Četvrti korak odnosi se na pojavu kod novog oštećenja organa, kod tlakova koji su jednaki ili veći od 20 mm Hg, a koji su refraktorni na navedene opisane korake i oni su opisani u smislu prevencije. U tom trenutku postavljena je dijagnoza abdominalnog kompartment sindroma i liječnicima preostaje hitno razmatranje kirurške dekompresije kao načina liječenja da se spasi život bolesniku.

### 1.2.6. Liječenje abdominalnog kompartment sindroma

Srž je strategije liječenja prvo rano ponavljano mjerenje intraabdominalnog tlaka kako bi se prvo detektirala prisutnost intraabdominalne hipertenzije i potom aplicirao niz medicinskih postupaka kako bi prvo, ako je moguće, smanjili intraabdominalnu hipertenziju i poboljšali perfuziju organa (56,72–74). Ako to nije moguće, odluku o kirurškoj dekompresiji treba donijeti na vrijeme i pokušati rano zatvoriti fasciju abdominalne stijenke kada je to moguće (56,72,74,75). Takva će strategija značajno smanjiti preživljenje pacijenta i smanjit će komplikacije, a istovremeno i daljnje korištenje medicinskih resursa (76,77).

Svjetsko društvo za abdominalni kompartment sindrom (WSACS) dalo je smjernice i algoritme za prevenciju i liječenje, a koje se sastoji od pet glavnih smjerova djelovanja: a) evakuacija intraluminalnog sadržaja, b) evakuacija lezija koje okupiraju intraabdominalni prostor, c) poboljšanje rastezljivosti (*compliance*) abdominalne stijenke d) optimiziranje resuscitacije tekućinama i e) optimiziranje sistemne i regionalne perfuzije (48,53). U ovom zadnjem dijelu, koji se odnosi na optimizaciju sistemne i regionalne perfuzije, ova disertacija po prvi puta u svijetu istražuje utjecaj BPC 157 na poboljšanje sistemne i regionalne perfuzije kod abdominalnog kompartment sindroma. BPC157, prema našem istraživanju, ima jasne dokaze da poboljšava sistemnu i regionalnu perfuziju kod abdominalnog kompartment sindroma.

Dekompresijsku laparotomiju prati uvijek privremeno zatvaranje abdominalne stijenke kako bi se kreirao novi funkcionalni intraabdominalni prostor te kako bi se time smanjio intraabdominalni tlak koji uzrokuje ishemiju organa i, u konačnici, kako bi se smanjila vjerojatnost recidiva abdominalnog kompartment sindroma.

Otvoreni abdomen može imati niz komplikacija, međutim to je jedini način da se povećaju šanse za preživljenje pacijenta s abdominalnim kompartment sindromom. Komplikacije se nakon dekompresije povećavaju nakon osam dana od dekompresije i cilj je kirurga da se što prije učini fascijalno zatvaranje abdominalne stijenke (56). Mnogi autori smatraju da zbog visoke stope smrtnosti, koja se prema nekim istraživanjima kreće i do 49,2 %, i nakon kirurške dekompresije, kirurški zahvat treba učiniti što prije čim imamo znakove novog ili progresivnog oštećenja organa kod tlaka koji je veći od 20 mm Hg (53,78–80). Zatvaranje abdominalne stijenke tada se može učiniti ranije, između pet i sedam dana nakon dekompresije (56,79). Što je duži period otvorenog abdomena, to je pacijent više izložen

komplikacijama kao što je gubitak proteina, retrakcija i kontraktura fascijalnih rubova mišića, velike i teške priraslice te enterokutane fistule, osobito kod upotrebe terapije s negativnim tlakom. Komplikacije nagle dekompresije abdomena mogu se očitovati i u vidu ishemija – reperfuzijskog sindroma jer prilikom dekompresije dolazi do povećanog dotoka krvi u ishemična tkiva, navedeni sindrom može se očitovati s teškom hipotenzijom pa čak i infarktom miokarda te je jedna od mjera prevencije ovog sindroma adekvatna parenteralna potpora tekućinama prije same dekompresije (81).

Postoje nekoliko načina kako se abdominalna stijenka može zatvoriti, a to su „*skin only closure*“ što podrazumijeva šivanje samo kože abdominalne stijenke, zatim drugi privremeni načini zatvaranja kao što su Bogota bag, Opsite sendvič tehnika, Wittmann patch, zatvaranje asistirano uz pomoć sustava za negativni tlak. Navedene tehnike značajno poboljšavaju liječenje pacijenata (82,83). Navedene privremene tehnike, iako poboljšavaju ishod liječenja, nisu idealne te nisu u mogućnosti do kraja i u potpunosti spriječiti gubitak intraabdominalne tekućine i retrakciju fascije te gubitak rastezljivosti abdominalne stijenke i pojavu enterokutanih fistula, sindroma sistemnog upalnog odgovora, multiorganskog zatajenja te postoperativnog ileusa (56,84).

Prije definitivnog zatvaranja i rekonstrukcije abdominalne stijenke potrebno je učiniti jednu ili češće više reeksploracija. Različite su mogućnosti za zatvaranje abdominalne stijenke – tehnika fascijalne ekstenzije te tehnika separacija komponenti s ili bez privremenog protetskog materijala koji može biti sintetski, a u slučaju znakova infekcije, uz ugradnju bioloških protetskih materijala, katkada se može koristiti i slobodni kožni graft.

Vrijeme za definitivnu rekonstrukciju abdominalne stijenke, odnosno kasno primarno zatvaranje bez tenzije – najčešće je šest do dvanaest mjeseci nakon zadnjeg operacijskog zahvata. Danas imamo niz tehnika rekonstrukcije trbušne stijenke koje uključuju niz tehnika separacija komponenti, ponekad korištenjem botoxa i progresivnog pneumoperitoneuma kako bi se adekvatno rekonstruirala trbušna stijenka uz postavljanje adekvatne veličine protetskog materijala koja bi osigurala nemogućnost stvaranja recidivne ventralne hernije. Ponekad prije završnih rekonstruktivnih zahvata potrebno je uspostaviti kontinuitet crijeva te odstraniti prijašnji privremeni protetski materijal što dodatno doprinosi kompleksnosti samih operacijskih zahvata, a u konačnici ima svoje posljedice i na kvalitetu života, rizike samih takvih operacija te trošenje resursa zdravstvenog sustava.

### 1.3. BPC 157

#### 1.3.1. Porijeklo i sintetiziranje stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157

Stabilni želučani pentadekapeptid, nazvan još i „*body protection compound 157*“ ili skraćeno „BPC 157“, prvotno je izoliran iz želučanog soka čovjeka od strane hrvatskih znanstvenika vođenih prof. dr. sc. Predragom Sikirićem. Osim u želucu, dokazana je njegova prisutnost i u crijevima i mozgu.

Pentadekapeptid BPC 157 dobro se apsorbira što nije slučaj kod većine drugih peptida kao što su TGF beta i EGF jer se razgrađuju u kratkom periodu od nekoliko minuta pa im je zato potreban nosač (85). Istraživala ga je hrvatska farmaceutska kompanija Pliva gdje je, među ostalim istraživanjima, ispitivan u II. fazi kliničkih ispitivanja radi liječenja ulceroznog kolitisa. Istraživan je i u kliničkim ispitivanjima za liječenje multiple skleroze. Od ranih 1990-ih do danas imamo veliki broj znanstvenih radova mnogih hrvatskih i inozemnih znanstvenika na temu pentadekapeptida BPC 157. Razmatrali su ga u znanstvenim radovima hrvatski i inozemni znanstvenici kao moguću terapiju COVID-19 infekcije (86). Svjetska antidoping agencija stavila je pentadekapeptid BPC 157 2022. na popis zabranjenih supstanci (87). U pretkliničkim studijama na životinjama zaključeno je da bi navedeni peptid mogao biti lijek koji ima pleotropni učinak na mnoge organske sustave (88). Primarno je BPC 157 predstavljao antiulkusni agens, ali se tijekom daljnjeg istraživanja pokazao djelotvornim u restituciji i cijeljenju različitih tkiva, a kasnije i kao agens kod postizanja homeostatskog ekvilibrija pri sustavnoj i lokalnoj primjeni kod niza patoloških stanja (89–91).

Stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 danas se dobiva sintezom u laboratoriju (Daigen, Ljubljana, Slovenija), a inačica je aktivnog fragmenta endogenog želučanog peptida. Sinteza pentadekapeptida BPC 157 provodi se metodom sinteze peptida koju je razvio Merrifield – *Solid phase peptide synthesis* (SPPS) kojom se efikasno proizvode peptidi i mali proteini (92).

### **1.3.2. Farmakološke osobine stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157**

Nedavna studija koja je proučavala stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 na štakorima i psima pokazala je da u farmakokinetici nema razlike između muških i ženskih pasa. Prema rezultatima kod intravenske i intramuskularne primjene poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2}$  pentadekapeptida BPC 157 manje je od 30 min. BPC 157 pokazao je linearna farmakokinetička svojstva u svim eksperimentalnim dozama. Maksimalna koncentracija u plazmi postignuta je brzo – za 9 minuta. Prosječna bioraspoloživost nakon intramuskularnih injekcija bila je od 14 % do 19 % u štakora i 45 % do 51 % u pasa (65).

Generalno, lijekovi kao što su peptidi inače imaju kratak poluživot i lošu metaboličku stabilnost in vivo koji se u prosjeku kreće od nekoliko minuta do jednog sata. Glavni razlog za to je veliki broj peptidaza i proteolitičkih enzima u tijelu.

Stabilni želučani peptid BPC 157 dobro je toleriran i nije evidentirana ozbiljna toksičnost u pretkliničkim istraživanjima na miševima, štakorima, zečevima i psima.

### **1.3.3. Mehanizam djelovanja pentadekapeptida BPC 157 i utjecaj na krvne žile**

Mehanizam djelovanja stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC157 ostaje nejasan, značajni učinci demonstrirani su pri vrlo niskim dozama, uz vrlo dobru stabilnost. Mnoge studije potvrdile su blagotvorni učinak na oštećenje raznih organskih sustava kao što je gastrointestinalni, kardiovaskularni i živčani sustav. Dokazani su učinci u smanjivanju oksidativnog stresa, tromboze, ozljede endotela, blagotvorni učinci na inflamaciju, edem, cijeljenje rana, regulaciju i poboljšanje funkcije trombocita, a također su dokazani i učinci koji su povezani s aktivacijom sustava dušičnog oksida. Ima dokazane učinke u aktivaciji kolateralne cirkulacije kod okluzivnih sindroma krvnih žila.

Dušični oksid ima važnu ulogu u procesima angiogeneze (93).

BPC 157 vrlo brzo, u vremenu od 30 minuta, aktivira eNOS odnosno sintetazu dušičnog oksida koja ima glavnu ulogu u homeostazi krvnih žila regulirajući otpuštanje dušičnog oksida (152).

Dokazano je da BPC 157 inducira relaksaciju velikih krvnih žila preko posredovanja s dušičnim oksidom te da je taj učinak povezan s koncentracijom BPC 157. Učinak poboljšanja relaksacije krvnih žila događa se većinom preko utjecaja na endotelne stanice krvnih žila, a

manje na stanice glatke muskulature. Također BPC 157 povećava proizvodnju dušičnog oksida koji doprinosi migraciji vaskularnih endotelnih stanica te aktivira signalni put Src, Cav-1 i eNOS (94).

BPC 157 povećava proliferaciju i migraciju endotelnih stanica ljudske umbilikalne vene (HUVECs), a također i povećava ekspresiju VEGF-a i ubrzava formiranje vaskularne cijevi in vitro (95).

Dokazano je da BPC 157 povećava razinu ekspresije mRNA gena VEGF i utječe na bolje kontroliranu sintezu VEGF-a (96).

Na animalnom modelu s klopidogrelom, kao uzrokom oštećenja sluznice želuca, BPC 157 inhibirao je oštećenje sluznice želuca inhibirajući stanice sluznice želuca koje su odgovorne za apoptozu i inflamaciju dok je istovremeno promovirao angiogenezu preko VEGF/VEGFR1 koja je posredovana preko AKT/p38/MAPK signalnog puta (97).

Važan modalitet utjecaja BPC 157 regrutacija je alternativnih arterijskih i venskih putova opskrbe, odnosno dovodnje i odvodnje krvi te pospješivanje preusmjerenja krvi u kolateralne krvne žile čime se potencira učinak anatomskih premosnica i – pokazalo se iznimno važno – kod opstrukcija krvnih žila, kao i lezija organa koje spomenute žile opskrbljuju, kao što su modeli Budd-Chiari sindroma, okluzije arterije mesenterice superior i vene mesenterice superior te Pringlovog manevra (98–100). Uz navedeno, treba naglasiti kako je BPC 157 stabilizator endotela te treba podsjetiti kako je i modulator sustava dušikovog monoksida, što implicira značajan učinak BPC 157 na vazomotoriku (101,102). Oksidativni stres, odnosno formiranje ROS-ova, značajno se smanjuje nakon aplikacije BPC 157 te zbog toga BPC 157 pokazuje terapijsku djelotvornost kod entiteta u čiji su patofiziološki lanac uključeni oksidativni stres i kompromitacija integriteta krvožilja (103–105).

Nadalje, iznimno važnim pokazao se utjecaj BPC 157 na model venske tromboze, odnosno patofiziološkog lanca Virchowljeve trijade kod ligacije vene *cava inferior*. Izravna ozljeda vene, tromboza, trombocitopenija i produženo krvarenje bili su atenuirani s pomoću BPC 157 (106). Također, prikazana je brza regrutacija kolateralnih krvnih žila i redistribucija inače „zarobljenog“ volumena krvi (premosnica kroz lijevu ovarijalnu venu i druge vene). Patološke varijacije u tlakovima te tahikardija također su bile kontrirane s pomoću BPC 157. Od molekularnih markera, štakori tretirani BPC 157 pokazali su povišene vrijednosti NO-a u plazmi te fiziološke vrijednosti MDA-a, dok su u veni *cavi inferior* tkivu dokazane niske, fiziološke vrijednosti NO-a i uz sprečavanje povišenja razina MDA-a. Dokazana je i promijenjena ekspresija EGR-a, NOS-a, SRF-a, VEGFR-a i KRAS-a u donjoj šupljoj veni i u

lijevoj ovarijalnoj veni, sukladno učinku BPC 157. Slični rezultati i zaključci bili su prikazani i studijom u kojoj se ispitivao terapijski utjecaj na ligaciju gornjeg sagitalnog sinusa u štakora gdje je BPC 157 pokazao terapijski utjecaj na ozljedu središnjeg živčanog sustava, ali i na sistemne reperkusije takve ozljede, uzrokovane opstrukcijom venske odvodnje (107). Navedeno je dovelo do istraživanja usmjerenih na trombozu i Virchowljev trijas te proučavanja kako različiti modeli mogu imati zajedničku kariku u patofiziološkom lancu koja se bazira na opstrukciji, odnosno disregulaciji krvožilja.

Okluzijski / okluziji sličan sindrom nedavno je otkriven skup simptoma, odnosno patoloških stanja koje se istodobno javljaju kao odgovor na niz noxi. Okluzijski / okluziji sličan sindrom uključuje vaskularno i multiorgansko zatajenje i progresivnu trombozu. Patofiziološki je slijedi nastanak lezija u mozgu (oticanje, krvarenje), srcu (kongestija, subendokardijalna ishemija), plućima (krvarenje), kongestija u jetri, bubrezima i gastrointestinalnom traktu i aritmije. Najznačajnije nokse, odnosno modeli na laboratorijskim štakorima gdje je do sada dokazan okluzijski / okluziji sličan sindrom, uključuju predoziranje sotalolom, tj. beta blokatorima (108), perforaciju želuca (109), predoziranje litijem (110) i neurolepticima, amfetaminom i domperidonom (111), akutni pankreatitis (112), infarkt miokarda uzrokovan izoprenalinom (113) te, u sklopu postembolizacijskog sindroma, kod aplikacije natrijevog laurata u donju šuplju venu (114).



## **2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA**

Pentadekapeptid BPC 157 smanjuje oštećenja organa u abdominalnom kompartment sindromu na modelu štakora.

### Opći cilj

Procjena učinka stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 na oštećenje organa u abdominalnom kompartment sindromu kod modela ishemije i modela reperfuzije.

### Specifični ciljevi

Procjena patohistološke promjene organa	Invazivno snimanje i analiza tlakova: portalna vena, donja šuplja vena, gornji sagitalni sinus, abdominalna aorta
Snimanje i analiza EKG-a	Analiza tromba: gornji sagitalni sinus, vena porte, vanjska jugularna vena, donja šuplja vena, gornja mezenterična vena, hepatalne vene, gornja mezenterična arterija, hepatična arterija, abdominalna aorta
Analiza volumena mozga i makroskopska evaluacija krvnih žila	Analiza gastrointestinalnih lezija
Mjerenje i analiza težine jetre i slezene	Evaluacija oksidativnog stresa

### **3. METODE ISTRAŽIVANJA**

### 3.1. Pokusne životinje

Eksperimenti uključeni u ovo istraživanje bili su učinjeni na 180 albino Wistar štakora, starih dvanaest tjedana, mase 250 – 300 g. Kavezi u kojima su štakori bili smješteni bili su polikarbonatni i prozirni, prostor u koji su bili postavljeni održavao se na standardnim laboratorijskim uvjetima. Svaki je kavez bio označen. Dvanaest sati dnevno bilo je uključeno umjetno fluorescentno osvjetljenje uz potpunu prehranu. Skrb za životinje bila je u skladu sa standardnim postupcima (SOP) Animal Pharmacology Facility i Europskom konvencijom (ETS 123).

### 3.2. Pokusne grupe životinja i veličina uzorka

Štakori su bili podijeljeni u dvije grupe: ishemija i ishemija-reperfuzija. Svaka grupa je bila podijeljena na pet skupina, ovisno o vremenskim intervalima i vrijednostima intraabdominalnog tlaka. Unutar svake skupine bilo je tri podskupine – kontrolna, dvije tretirane (ovisno o dozi: 10 pg/kg ili 10 ng/kg supkutano). Broj štakora po skupinama izračunat je koristeći power analizu za određivanje veličine uzorka. Uz snagu ANOVA testa za ponovljena mjerenja 80 % (0,8), veličinu učinka  $f = 0,3$ , vjerojatnost pogreške tipa I ( $\alpha$ ) = 0,05, tri podskupine jednake veličine, pet vremenskih točki mjerenja, minimalna veličina uzorka je bila osamnaest životinja. Svaka podskupina imala je minimalno šest životinja, po skupini osamnaest, ukupno po grupi 90, a za cijeli pokus minimalno 180 životinja (Tablica 1.).

**Tablica 1.**

ISHEMIJA	KONTROLNA SKUPINA (5 mL FO, supkutano)	TRETIRANA BPC 157 (10 ug/kg, supkutano)	TRETIRANA BPC 157 (10ng/kg, supkutano)
intraabdominalni tlak 25 mm Hg u trajanju od 120 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 25 mm Hg u trajanju od 60 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 30 mm Hg u trajanju od 30 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 40 mm Hg u trajanju od 30 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 50 mm Hg u trajanju od 15 minuta	6	6	6

<b>ISHEMIJA - REPERFUZIJA</b>	<b>KONTROLNA SKUPINA (5mL FO, supkutano)</b>	<b>TRETIRANA BPC 157 (10ug/kg, supkutano)</b>	<b>TRETIRANA BPC 157 (10ng/kg, supkutano)</b>
intraabdominalni tlak 25 mm Hg u trajanju od 120 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 25 mm Hg u trajanju od 60 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 30 mm Hg u trajanju od 30 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 40 mm Hg u trajanju od 30 minuta	6	6	6
intraabdominalni tlak 50 mm Hg u trajanju od 15 minuta	6	6	6

### **3.3. Eksperimentalni protokol**

#### **3.3.1. Model abdominalnog kompartment sindroma i kirurški zahvati**

Koristio se poznati etablirani štakorski model abdominalnog kompartment sindroma s intraperitonealnom insuflacijom običnog kontroliranog zraka (115,116).

#### **3.3.2. Model ishemije**

Štakori su bili duboko anestetizirani, intraperitonealno (IP) je bilo ubrizgano 40 mg po kg tiopentala i 10 mg po kg diazepama. Nakon nastupa duboke anestezije u abdominalnu šupljinu kroz prednju trbušnu stijenku postavila se igla koja je bila spojena na sustav za insuflaciju zraka. Sustav s iglom za insuflaciju bio je dodatno spojen na digitalni manometar s data loggerom koji je bio spojen na računalo (00890, Dostrnann Electronic GmbH, Njemačka) te se njime inducirala intraabdominalna hipertenzija koja je održavana na vrijednosti 25 mm Hg tijekom 120 minuta prije žrtvovanja, s intervalom mjerenja tlaka od 1 s. Visoki intraabdominalni tlak na 25, 30, 40 ili 50 mm Hg bio je također održavan do žrtvovanja tijekom 60 minuta – 25 mm Hg, 30 minuta – 30 mm Hg i 40 mm Hg i 15 minuta – 50 mm Hg.

#### **3.3.3. Model ishemije – reperfuzije**

U drugom dijelu pokusa, kod duboko anestetiziranih štakora, nakon održavanja intraabdominalne hipertenzije u već opisanim vremenskim intervalima i vrijednostima

intraabdominalnog tlaka (vrijednost tlaka 25 mm Hg u trajanju od 120 minuta, vrijednost tlaka 25 mm Hg u trajanju od 60 minuta, vrijednost tlaka 30 mm Hg u trajanju od 30 minuta, vrijednost tlaka 40 mm Hg u trajanju od 30 minuta, vrijednost tlaka 50 mm Hg u trajanju od 15 minuta) napravila se dekompresija, odnosno period reperfuzije koji je trajao jednako kao i period intraabdominalne hipertenzije.

#### **3.3.4. Lijekovi**

Štakori su primili stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 u dozama od 10 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) ili 10 nanograma (ng) po kilogramu tjelesne mase supkutano ili fiziološku otopinu od 5 mililitara nakon 10 minuta od postignuća zadanog tlaka.

Sodium thiopental u dozi od 40 mg po kilogramu tjelesne mase i 10 mg po kilogramu tjelesne mase Diazepam korišteni su za postizanje duboke anestezije. Štakori su bili usmrćeni dvostrukom dozom primijenjenih anestetika.

#### **3.3.5. EKG monitoring**

Elektrokardiogrami su bili kontinuirano snimani u duboko anesteziranih štakora za sva tri glavna odvoda, postavljanjem elektroda od nehrđajućeg čelika na sva četiri uda pomoću EKG monitora s 2090 programatorom (Medtronic, Sjedinjene Države) spojenim na Waverunner LT342 digitalni osciloskop (LeCroy, Sjedinjene Države) u vremenu ligacije od 30 min. Ovakav je raspored omogućio precizna snimanja, mjerenja i analizu EKG parametara (107,117).

#### **3.3.6. Makroskopska evaluacija mozga i krvnih žila**

Snimanje oticanja mozga provedeno je u duboko anesteziranih štakora prije žrtvovanja, nakon izvršene potpune kalvariektomije. Štakori su bili laparatomizirani prije žrtvovanja za odgovarajuću prezentaciju makroskopske anatomije organa i perifernih žila (azygos vena, gornja mezenterična vena, portalna vena, donja šuplja vena i abdominalna aorta) te za invazivno mjerenje vrijednosti tlaka u sinus sagitalisu, portalnoj veni, donjoj šupljoj veni, abdominalnoj aorti uz naknadno žrtvovanje životinja u općoj anesteziji dvostrukom dozom anestetika pri čemu je daljnje promatranje obuhvaćalo daljnja makroskopska mjerenja te uzimanje uzoraka

za patohistološku analizu. Snimanje je bilo izvedeno kamerom priključenom na VMS-004 Discovery Deluxe USB mikroskop (Veho, Sjedinjene Američke Države) (98,107).

### **3.3.7. Invazivno mjerenje tlakova u krvnim žilama**

#### **3.3.7.1. Invazivno snimanje i analiza tlakova: portalna vena, donja šuplja vena, gornji sagitalni sinus, abdominalna aorta**

Snimke su bile napravljene na štakorima pod dubokom anestezijom s kanilom (BD Neoflon™ Cannula), spojenom na senzor tlaka koja je bila postavljena u venu porte, donju šuplju venu, gornji *sinus sagitalis* te abdominalnu aortu na razini bifurkacije u 15, 30, 60 ili 120 min ACS vremena (98,99,106,110,118–120). Za snimanje tlaka u gornjem sagitalnom sinusu napravljena je jedna rupa u rostralnom dijelu sagitalne suture, iznad gornjeg sagitalnog sinusa i kanuliran je prednji dio gornjeg sagitalnog sinusa pomoću Braunove intravenske kanile. Zatim smo laparatomizirali štakora za snimanje tlaka u portalnoj veni, donjoj šupljoj veni i abdominalnoj aorti.

Treba istaknuti da zdravi štakori prosječno pokazuju tlak u sagitalnom sinusu od – 24 do – 27 mm Hg, tlak u veni porte od 3 do 5 mm Hg sličan je onom u donjoj šupljoj veni, iako su vrijednosti bile najmanje 1 mm Hg više u portalnoj veni. Nasuprot tome, vrijednosti krvnog tlaka abdominalne aorte bile su 100 – 120 mm Hg na razini bifurkacije.

### **3.3.8. Volumen mozga i prezentacija krvnih žila**

Volumen mozga i prikaz žila bili su proporcionalni promjeni površine mozga ili žila. Prikaz mozga i perifernih žila (gornja mezenterična vena, portalna vena, donja šuplja vena, azigos vena i abdominalna aorta) zabilježen je u duboko anesteziranih štakora, s kamerom spojenom na VMS-004 Discovery Deluxe USB mikroskop (Veho, Sjedinjene Države) (100,107,110,119,121). Granica mozga na slici bila je označena pomoću softvera ImageJ, a zatim je bila izmjerena površina mozga. To je bilo učinjeno sa slikama mozga i za kontrolnu (fiziološka otopina) i za tretiranu (BPC 157) skupinu štakora u istim intervalima nakon primjene i u vrijeme žrtvovanja. Za obje skupine izračunata je aritmetička sredina površina.

Grupa štakora (BPC 157) mjerena je u istim intervalima nakon primjene i u vrijeme žrtvovanja. Aritmetička sredina površinskih područja izračunata je za obje grupe. Zatim je izračunat omjer tih dviju površina kao  $\left(\frac{A_{con}}{A_{bpc}}\right)$ , gdje je  $A_{con}$  aritmetička sredina površine mozga kontrolne grupe, a  $A_{bpc}$  aritmetička sredina površine mozga tretirane grupe. Polazeći od jednadžbi kvadratno-kubičnog zakona [1] [2], izvedena je jednadžba za promjenu volumena mozga proporcionalno promjeni površine mozga [6]. U izrazima [1–5],  $l$  je definiran kao proizvoljna jednodimenzionalna duljina mozga (npr. duljina rostralno-kaudalnog mozga), korištena samo za definiranje jednodimenzionalne proporcije ( $l_2/l_1$ ) između dva promatrana mozga i kao među faktor (i zbog toga nije mjeran [6]) za izvođenje konačnog izraza [6]. Postupak je bio sljedeći:  $A_2 = A_1 \times \left(\frac{l_2}{l_1}\right)^2$  [1] (kvadratno-kubični zakon),  $V_2 = V_1 \times \left(\frac{l_2}{l_1}\right)^3$  [2] (kvadratno-kubični zakon),  $\frac{A_2}{A_1} = \left(\frac{l_2}{l_1}\right)^2$  [3] (iz [1], nakon dijeljenja obje strane s  $A_1$ ),  $\frac{l_2}{l_1} = \sqrt{\frac{A_2}{A_1}}$  [4] (iz [3], nakon uzimanja korijena obje strane),  $\frac{V_2}{V_1} = \left(\frac{l_2}{l_1}\right)^3$  [5] (iz [2], nakon dijeljenja obje strane s  $V_1$ ), i  $\frac{V_2}{V_1} = \left(\sqrt{\frac{A_2}{A_1}}\right)^3$  [6] (nakon uključivanja izraza [4] u jednadžbu [5]).

### 3.3.9. Makroskopska procjena gastrointestinalnih lezija

Za snimanje je bila korištena kamera spojena na VMS-004 Discovery Deluxe USB mikroskop (Veho, Sjedinjene Države). U štakora pod dubokom anestezijom, laparatomiziranih prije žrtvovanja, procijenili smo grube lezije u gastrointestinalnom traktu i želucu (zbrog najdužih promjera, mm) (98,107,110,119,122).

### 3.3.10. Težina jetre i slezene

Težina jetre i slezene izražena je kao postotak ukupne tjelesne težine (za normalne štakore, jetra, 3,2 – 4,0 %; slezena, 0,20 – 0,26 %).

### 3.3.11. Procjena mase tromba

Nakon žrtvovanja, analizirali su se trombi u krvnim žilama. Gornji sagitalni sinus, vena porte, vanjska jugularna vena, donja šuplja vena, gornja mezenterična vena, hepatalne vene,



gornja mezenterična arterija, hepatina arterija i abdominalna aorta uklonjeni su iz štakora, a ugrušci su u navedenim krvnim žilama izvagani (98–100,106,107,110,122,123).

### **3.3.12. Patohistološka analiza**

Od štakora, na kraju pokusa, uzeti su mozak, jetra, bubrezi, želudac, dvanaesnik, jejunum, debelo crijevo, rektum, pluća i srce te se fiksiralo u 10 % formalinu na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata. Reprezentativni uzorci tkiva bili su ugrađeni u parafin te isječeni na 4  $\mu\text{m}$ , bili su obojeni hematoksilinom i eozinom te su bili procijenjeni svjetlosnom mikroskopijom uz korištenje digitalnog fotoaparata Olympus 71 i mikroskopa Olympus BX51 (Japan). Dobivene digitalne slike spremile su se kao nekomprimirane u RGB TIFF datoteke. Uzorke i slike analizirao je iskusni patolog koji nije bilo upoznat s podrijetlom materijala (107,110,123).

### **3.3.13. Analiza kariopiknotičkih stanica središnjeg živčanog sustava**

Modificirano bojenje srebrom po Bielschowskyju i bojenje po Klüver-Barreri (koristeći Klüver-Barrera Luxol fast blue) provedeno je kako bi se pokazali argentofilni neuriti, sferoidi aksona i tijela neuronskih stanica, posebno u kariopiknotičnim područjima mozga (124).

Mozak je seciran prema NTP-7 na razinama 3 i 6 s neuroanatomskim podmjestima predstavljenim u određenim dijelovima mozga pomoću koronarnih presjeka s tri obvezna odjeljka (98,100,110,119,121,123,125) i analizirani korištenjem polukvantitativnog neuropatološkog sustava bodovanja, kako je prethodno opisano (100,110,123,126) i kombinirani rezultat (0 – 8) = zbroj analiziranih zahvaćenih područja (0 – 4) i kariopiknotičkih stanica u područjima mozga (0 – 4).

Analizirana su zahvaćena područja mozga (0–4), moždana (NTP-7, razina 3), cerebelarni korteks (NTP-7, razina 6) te hipokampus, talamus i hipotalamus (NTP-7, razina 3) kako slijedi (rezultat 0 označava odsustvo histopatološke promjene), rezultat 1: mali, mrljasti, potpuni ili nepotpuni infarkti ( $\leq 10\%$  zahvaćene površine); rezultat 2: djelomično konfluentni ili nepotpuni infarkti (20 % – 30 % zahvaćene površine); rezultat 3: veliki konfluentni potpuni infarkti (40 % – 60 % zahvaćene površine); rezultat 4: u korteksu potpuna dezintegracija tkiva i hipotalamusa, talamusa i hipokampusa veliki potpuni infarkti ( $> 75\%$  zahvaćene površine).

Analizirane su kariopiknotične stanice u zahvaćenim područjima mozga (0 – 4), cerebralnom (NTP-7, razina 3), cerebelarnom korteksu (NTP-7, razina 6) i hipokampusu, talamusu i hipotalamusu (NTP-7, razina 3) kako slijedi (rezultat 0 označava da nema promjena): rezultat 1: nekoliko kariopiknotičkih neuronskih stanica ( $\leq 20\%$ ); rezultat 2: mrljasta područja kariopiknotičkih stanica (50 %); rezultat 3: ekstenzivnija kariopiknotička područja (75 %); rezultat 4: potpuni infarkt (100 %).

Neurološke patološke promjene također su bile primijećene u dobivenim digitalnim slikama spremljenim kao nekomprimirane 24-bitne RGB TIFF datoteke u softverskom programu AnalySIS (Olympus Soft Imaging System GmbH, Münster, Njemačka) kojim se provodi kvantitativna analiza oštećenja neurona u kariopiknotičnim područjima. Neuroni moždane kore, cerebelarne regije, hipokampusu i hipotalamusu izbrojani su u 10 različitih polja velike snage (HPF, 400x) i 3 do 5 serijskih presjeka svakog uzorka korišteno je za brojanje kako je ranije opisano (127). Veličina polja bila je  $0,24 \mu\text{m}^2$ .

### **Histologija pluća**

Sustav bodovanja bio je korišten za ocjenjivanje stupnja ozljede pluća u analizi plućnog tkiva (86,127,128). Značajke su uključivale žarišno zadebljanje alveolarnih membrana, kongestiju, plućni edem, intraalveolarno krvarenje, intersticijsku infiltraciju neutrofila i intraalveolarnu infiltraciju neutrofila. Svakoj je značajki bila dodijeljena ocjena od 0 do 3 na temelju njezine odsutnosti (0) ili prisutnosti u blagom (1), umjerenom (2) ili teškom (3) stupnju te je određena konačna histološka ocjena (129).

#### **3.3.14. Histologija bubrega, jetre i srca**

Kriterij oštećenja bubrega temeljio se na degeneraciji Bowmanovog prostora i glomerula, degeneraciji proksimalnih i distalnih tubula, vaskularnoj kongestiji i intersticijskom edemu (98,100,110,121,123).

Kriteriji za oštećenje jetre bili su vakuolizacija hepatocita i piknotičnih jezgri hepatocita, aktivacija Kupfferovih stanica i povećanje sinusoida. Svaki uzorak ocjenjivan je korištenjem ljestvice u rasponu od 0 do 3 (0: ništa; 1: blago; 2: umjereno; 3: teško ) za svaki kriterij te je određen konačni histološki rezultat (100,107,110,123,130).

Procjena srčane lezije temeljila se na dilataciji i kongestiji krvnih žila unutar miokarda i koronarnih arterija korištenjem ljestvice u rasponu od 0 do 3 (0: nema; 1: blago; 2: umjereno; 3: teško (100,107,110,119,123)).

### **3.3.15. Evaluacija oksidativnog stresa**

Evaluacija oksidativnog stresa bila je učinjena kao u ranijim studijama, (105) u uzorcima tkiva (mozak, jetra, bubrezi, želudac, dvanaesnik, jejunum, debelo crijevo, rektum, pluća i srce) zaleđenim u tekućem dušiku i držanim na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  do postupka evaluacije.

Oksidativni stres u prikupljenim uzorcima tkiva (mozak, srce, pluća, jetra, bubrezi, želudac, tanko i debelo crijevo i krv) bio je procijenjen kvantificiranjem tiobarbiturne kiseline reaktivne vrste (TBARS) kao malondialdehida (MDA) (99,100,105,106,110,113,123) .

Preparati tkiva homogenizirani su i potom su sonicirani 30 sekundi u ledenoj kupelji. Homogenatu je bila dodana trikloroetna kiselina (TCA, 10 %), smjesa je centrifugirana na 3000 okretaja u minuti – 5 minuta, a supernatant je sakupljen. Zatim je dodan 1 % TBA-a i uzorci su kuhani ( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 60 min). Epruvete su zatim držane na ledu 10 minuta. Nakon centrifugiranja (14 000 okretaja u minuti, 10 min) određena je apsorbancija smjese pri određenoj valnoj duljini. Vrijednosti koncentracije MDA-a bila je vidljiva i upisana kalibracijska krivulja. Jačina peroksidacije lipida prikazana je kao MDA uz pomoć koeficijenta molarne ekstinkcije koji je za MDA iznosio  $1,56 \times 10^5\text{ mol/L/cm}$ . Koncentracija proteina određena je pomoću komercijalnog pribora. Rezultati su izraženi u nmol/mg proteina.

### **3.3.16. Statistička analiza**

Statistička analiza bila je provedena parametarskom jednosmjernom analizom varijance (ANOVA), s Newman-Keulsovim post hoc testom ili neparametrijskim Kruskal-Wallisovim testom i potom Mann-Whitneyjevim U-testom za usporedbu grupa. Vrijednosti su bile prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) i kao minimum/medijan/maksimum. Za usporedbu razlike u učestalosti između skupina bio je korišten hi-kvadrat test ili Fischerov egzaktan test.  $P < 0,05$  smatrao se statistički značajnim.

## **4.    REZULTATI**

Istraživanje je pokazalo da je, unatoč trajno povećanoj intraabdominalnoj hipertenziji (III. i IV. stupanj), došlo do opasnog abdominalnog kompartment sindroma koji je manifestiran i periferno i centralno, preokret u vidu smanjenja oštećenja organa ili potpune prevencije oštećenja organa kod abdominalnog kompartment sindroma izazvan primjenom stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 bio je prilično dosljedan. S dugotrajnim povišenim intraabdominalnim tlakom i primjenom pentadekapeptida BPC 157, inače neizbježan abdominalni kompartment sindrom (tj. 25 mm Hg ili 30 mm Hg, ili 40 mm Hg ili 50 mm Hg tijekom 25, 30 i 60 minuta (tiopental) i 120 minuta (esketamin)) – nije se pojavio. To je uočeno procjenom portalnog, kavalnog, aortalnog i gornjeg sagitalnog sinusnog tlaka, smanjenim velikim EKG poremećajima, gotovo potpuno reduciranom arterijskom i venskom trombozom i očuvanim prikazom mozga, srca, pluća, jetre, bubrega i gastrointestinalnog trakta, bez letalnih ishoda unatoč trajnom održavanju visokog intraabdominalnog tlaka. Oba terapijska režima BPC 157 ( $\mu\text{g}$  i  $\text{ng}$ ) dala su sličan terapijski učinak u svim ispitivanim protokolima abdominalnog kompartment sindroma.

Svi povišeni intraabdominalni tlakovi (tj. 25, 30, 40 i 50 mm Hg) proizveli su vrlo štetni sindrom koji se javljao i periferno i centralno. Ovaj štetni sindrom sličio je sindromima izazvanim okluzijom velikih krvnih žila (98–100,106,107,119) ili sindromima „slični okluziji“ koji se javljaju nakon intragastrične primjene apsolutnog alkohola (121) i intraperitonealne primjene predoziranja litijem (110), u osobito sličnom akutnom Budd-Chiari sindromu i akutnoj okluziji suprahepatične donje šuplje vene (98). Nasuprot tome, kod štakora s visokim intraabdominalnim tlakom primjena BPC 157 imala je značajan terapijski učinak. Za ovaj učinak, kod svih štakora tretiranih BPC 157, zajednički ključni nalaz mogao bi biti brzo aktivirani kolateralni put vene azigos, koji je kombinirao donju šuplju venu i lijevu gornju šuplju venu, kako bi preokrenuo brzu prezentaciju ovog smrtonosnog sindroma.

Razdoblje akutnog abdominalnog kompartment sindroma nakon dekompresije bilo je obilježeno s reperfuzijom s dodatnim vaskularnim zatajenjem, a dodatni opasni sindrom pojavio se periferno i centralno, podupirući tijek sindroma koji ide u smjeru letalnog ishoda prema ireverzibilnoj točki kada se organska oštećenja neće spontano oporaviti. Prije reperfuzije i naknadnog liječenja štakori koji su jedva preživjeli značajno razdoblje intraabdominalne hipertenzije III. i IV. stupnja, kompresije krvnih žila i organa pokazali su uznapredovalo vaskularno i multiorgansko zatajenje. Postojala je potpuna okluzija, odnosno sindrom sličan okluziji, dodatno predstavljen intrakranijalnom (gornji sagitalni sinus) hipertenzijom, portalnom i kavalnom hipertenzijom, aortalnom hipotenzijom, progresivnom venskom i arterijskom trombozom periferno i centralno, kongestijom (tj. donja šuplja vena i gornja

mezenterična vena ) i/ili zatajenje (tj. vena azigos) glavne vene i poremećaji EKG-a. Oštećenje mozga pojavilo se u svim istraživanim područjima. U cerebralnom i cerebelarnom korteksu hipotalamusu/talamusu i hipokampusu javlja se kao kongestija, edem i veće područje s povećanim brojem kariopiknotičkih stanica i intracerebralnim krvarenjem, uglavnom u infratentorialnom prostoru, zahvaćajući područje cerebelarnog kuta. Štakori su imali kongestiju miokarda i subendokardijalni infarkt, jaku kongestiju i krvarenje u plućima, jetri i bubrezima. Sve su one oslabljene/eliminirane terapijom BPC 157 davanom tijekom razdoblja kompresije (131).

U gastrointestinalnom traktu štakori su imali značajne lezije, s povećanjem težine od gornjeg prema donjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Transmuralna hiperemija gastrointestinalnog trakta, želuca, dvanaesnika te stijenki tankog i debelog crijeva te je došlo do smanjenja broja resica u crijevnoj sluznici i redukcije kriptе, uz žarišnu denudaciju površinskih crijeva, epitela, kao i dilatacija debelog crijeva (131).

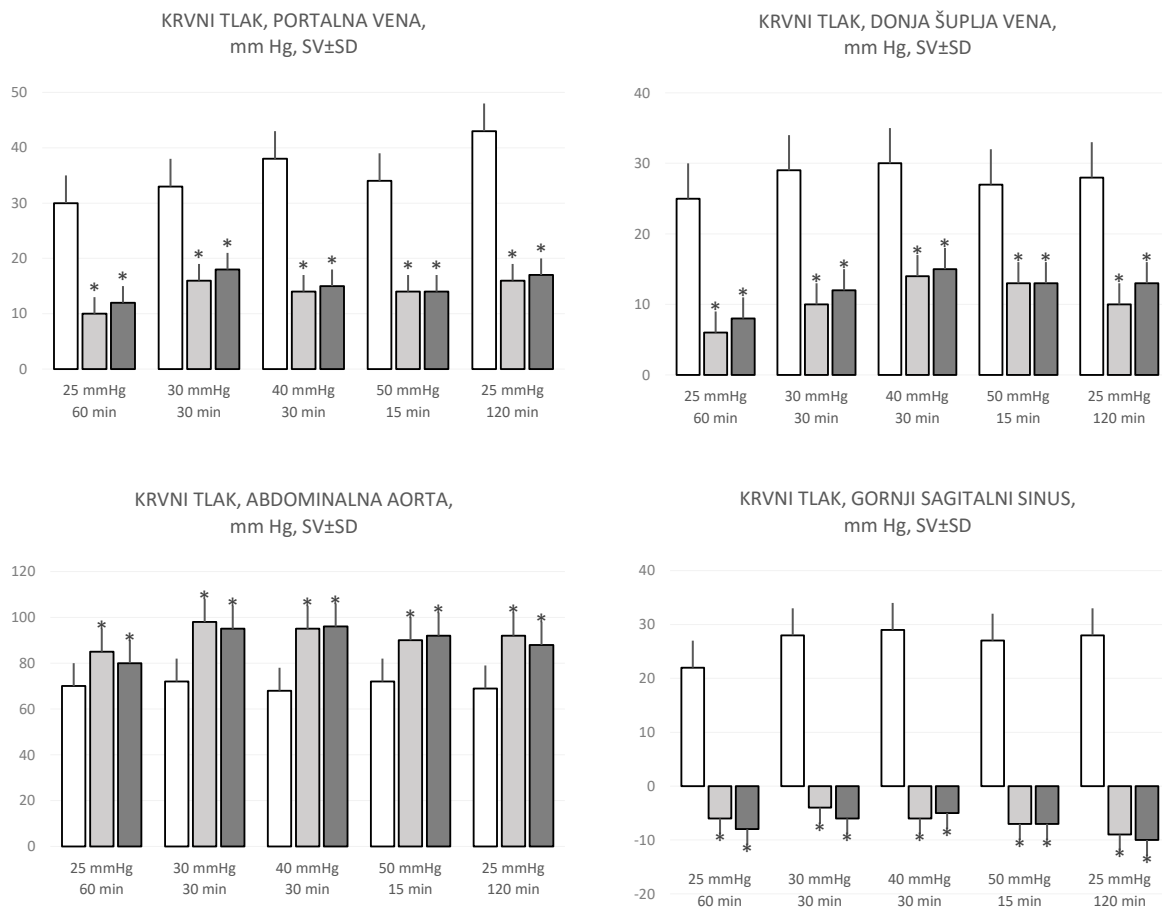
S druge strane, u post dekompresijskom razdoblju abdominalnog kompartment sindroma, okolnosti u kojima se izmjenjuju ishemija s reperfuzijom mnogo su zahtjevnije za odgođenu primjenu terapije tijekom reperfuzije. Međutim, rezultati su pokazali snažne učinke terapije BPC 157 davane tijekom reperfuzije. Stoga, brzim suzbijanjem reperfuzijskog tijeka, terapija BPC 157 također može preokrenuti prethodne lezije u tijeku ishemije, izazivajući tako potpuni oporavak. Stoga je ova terapija učinila ovo ozbiljno vaskularno i multiorgansko zatajenje i sindrom nalik okluziji, u cjelini, potpuno reverzibilnim.

Trajna aktivacija azigosne vene dogodila se kod svih štakora tretiranih BPC 157 kao zajednički ključni nalaz i bila je odgovorna za brz učinak primjene terapije stabilnim želučanim pentadekapeptidom BPC 157. Također, u uznapredovanoj reperfuziji, izravna isporuka krvi iz donje šuplje vene u gornju šuplju venu može dovesti do trenutnog prekida patološkog kruga. Dokaz koncepta pojavio se kao suzbijanje susjednog nepovoljnog sindroma (tj. oslabljena / suprotstavljena intrakranijalna (gornji sagitalni sinus) hipertenzija i aortalna hipotenzija; veliki EKG poremećaji; progresivna arterijska i venska tromboza; i lezije u mozgu, srcu, plućima, jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt) i suzbijanje povišenih vrijednosti malondialdehida (MDA) u svim zahvaćenim organima. Iako je započeta u gorim okolnostima vrlo uznapredovanog tijeka ozljeda, kod teško oštećenih štakora učinak terapije BPC 157 bio je usporediv s učincima prethodne terapije BPC 157 spomenutih sindroma okluzije/okluziji sličnim sindromima (98–100,107–109,112–114,119,123,131–133).

#### 4.1. Poremećaji tlaka u krvnim žilama

Shvaćen kao uzročno-posljedični odnos, važan dokaz je da je BPC 157 smanjio poremećaje krvnog tlaka koji su bili inducirani povećanim intraabdominalnim tlakom, koji su se pokazali prilično ozbiljnim i zabilježeni su periferno kao i centralno (Slika 1.). Jako povećane vrijednosti tlaka u veni porte, donjoj šupljoj veni te gornjem sagitalnom sinusu, kao i snižene vrijednosti tlaka u abdominalnoj aorti, značajno su oslabljene primjenom pentadeka-peptida BPC 157.

**Slika 1.**



**Slika 1.** Krvni tlak, mm Hg (gornji sagitalni sinus (SSS), portalna vena (PV), abdominalna aorta (AA), donja šuplja vena (ICV)), u štakora anestetiziranih tiopentalom s povišenim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 minuta, na 30 mm Hg ili 40 mm Hg na 30 minuta i na 25 mm Hg tijekom 60 minuta, a kod štakora anestetiziranih esketaminom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 120 minuta, nakon

(pentadekapeptid BPC 157 10 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) po kg tjelesne mase (svjetlije sive trake), 10 nanograma (ng) po kilogramu tjelesne mase (tamnije sive trake); fiziološke otopine 5 mililitara po kilogramu tjelesne mase (bijele trake)) danih supkutano na 10 min povećanog intraabdominalnog tlaka.  $\text{SV} \pm \text{SD}$ ,  $*P < 0,05$ , u odnosu na kontrolu. Autor: Marijan Tepeš

Kod štakora koji su prethodno imali intraabdominalnu hipertenziju stupanj III i stupanj IV, nakon početka dekompresije i reperfuzije, ako nije primijenjena terapija – portalna i kavalna hipertenzija, a još više intrakranijalna (gornji sagitalni sinus) hipertenzija, kao i aortalna hipotenzija, trajale su i održivo se prezentirale do kraja pokusa. Učinkovitost primjene terapije pokazala se kao brzo smanjenje poremećaja krvnog tlaka (superiorni sagitalni sinus, portalna i kavalna hipertenzija te hipotenzija abdominalne aorte) kod štakora koji su primili terapiju BPC 157. Uzročno-posljedični odnos trebao bi ukazivati na blagotvoran učinak koji se javlja i periferno (s portalnom i kavalnom hipertenzijom i aortnom hipotenzijom gotovo poništenom), kao i još više centralno (s atenuiranom hipertenzijom gornjeg sagitalnog sinusa).

#### 4.2. Opća prezentacija kolateralnih putova, krvnih žila i mozga

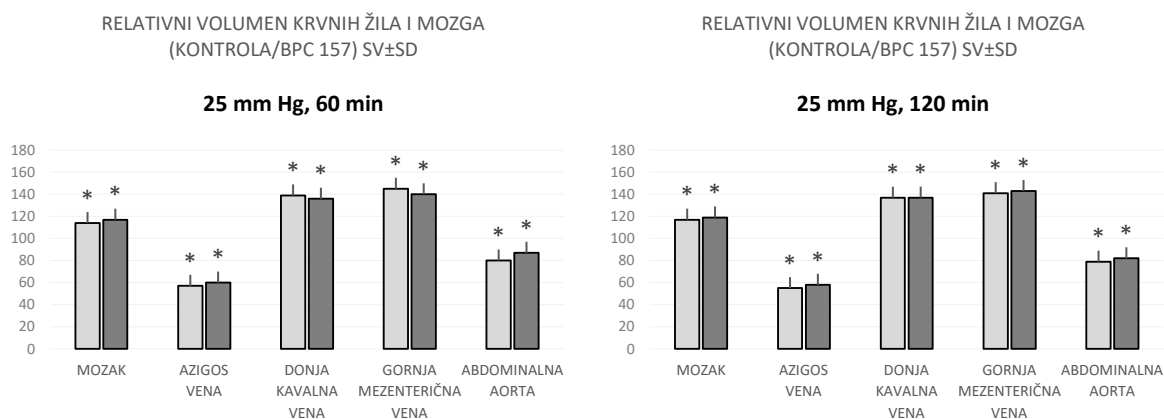
**Tablica 2. Tlak u krvnim žilama u štakora 60 min, 30 min i 30 min nakon dekompresije a nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min). \*  $P < 0,05$ , barem u odnosu na kontrolu.**

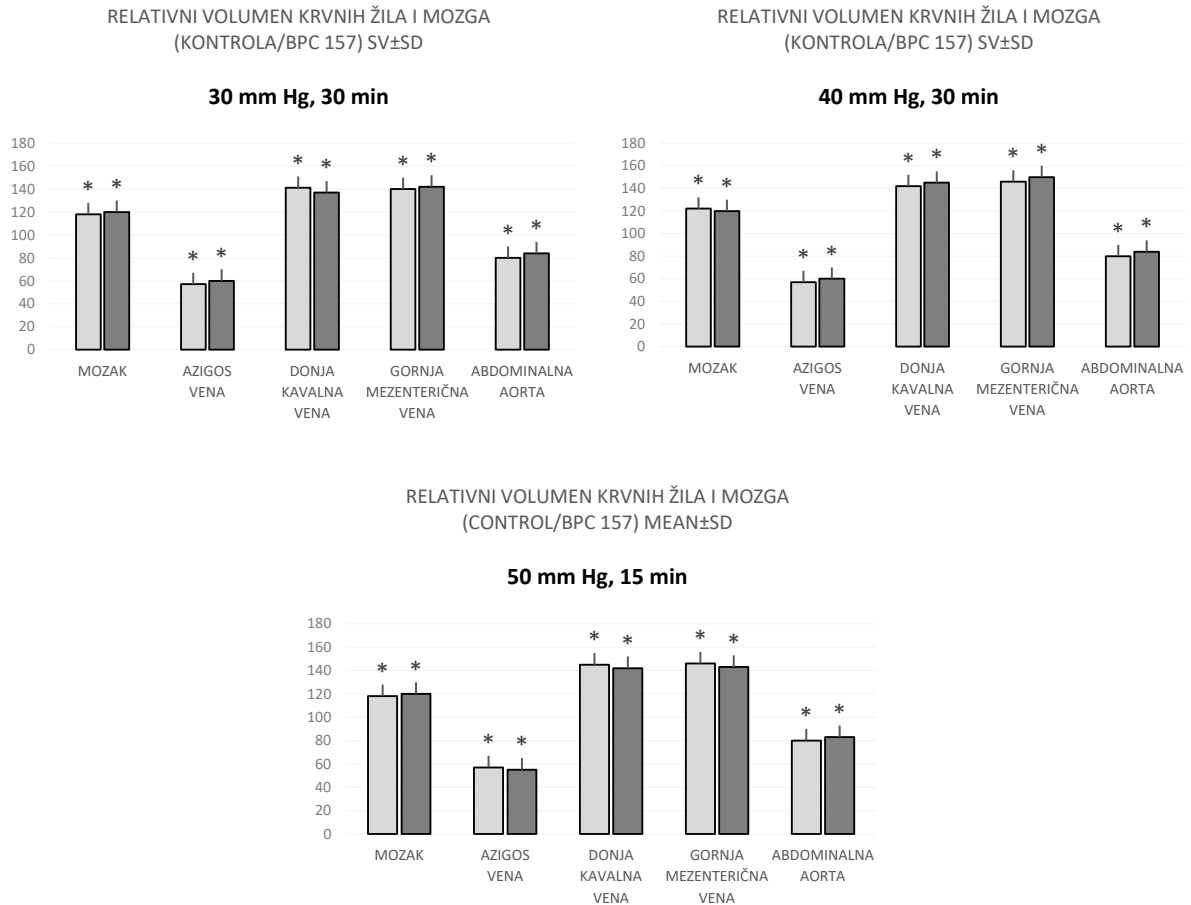
Tlak u krvnim žilama u štakora 60 min, 30 min i 25 min nakon dekompresije a nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/25 min)			
	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
Tlak u gornjem sagitalnom sinusu, mm Hg, $\text{SV} \pm \text{SD}$			
Kontrola	$7 \pm 1$	$8 \pm 1$	$7 \pm 1$
BPC 157 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	$-2 \pm 1$ *	$-1 \pm 1$ *	$-1 \pm 1$ *
BPC 157 10 $\text{ng}/\text{kg}$	$-1 \pm 1$ *	$-1 \pm 1$ *	$-2 \pm 1$ *
Tlak u portalnoj veni, mm Hg, $\text{SV} \pm \text{SD}$			
Kontrola	$17 \pm 1$	$17 \pm 2$	$18 \pm 3$
BPC 157 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	$6 \pm 1$ *	$5 \pm 1$ *	$6 \pm 1$ *
BPC 157 10 $\text{ng}/\text{kg}$	$6 \pm 1$ *	$5 \pm 1$ *	$6 \pm 1$ *
Tlak u donjoj šupljij veni, mm Hg, $\text{SV} \pm \text{SD}$			
Kontrola	$10 \pm 2$	$11 \pm 1$	$12 \pm 2$
BPC 157 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	$5 \pm 1$ *	$5 \pm 1$ *	$5 \pm 1$ *
BPC 157 10 $\text{ng}/\text{kg}$	$5 \pm 1$ *	$5 \pm 1$ *	$6 \pm 1$ *



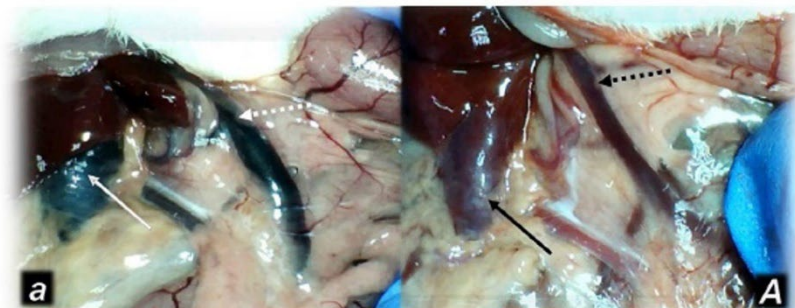
Tlak u abdominalnoj aorti, mm Hg, SV $\pm$ SD			
Kontrola	70 $\pm$ 5	65 $\pm$ 5	70 $\pm$ 5
BPC 157 10 $\mu$ g/kg	100 $\pm$ 5 *	105 $\pm$ 7 *	98 $\pm$ 6 *
BPC 157 10 ng/kg	102 $\pm$ 7 *	98 $\pm$ 8 *	100 $\pm$ 7 *

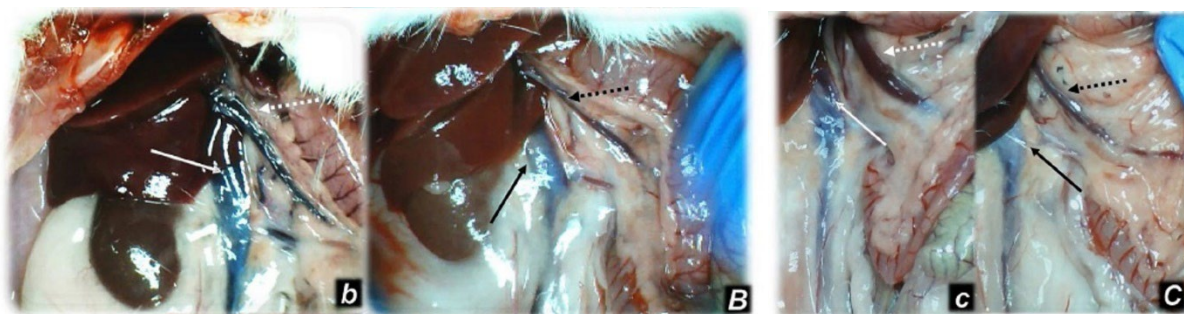
Kao nastavak redukcije poremećaja krvnog tlaka, periferno i centralno, došlo je do smanjenja zastoja krvi aktiviranjem kolateralnog puta za kompenzaciju okluzije veće žile uslijed mehaničke kompresije. Posljedično, postojali su posebni učinci BPC 157 na relativni volumen krvnih žila i mozga koji mogu biti indikativni za aktivirani obrambeni odgovor (slike 2., 3., 4., 5.). BPC 157 može smanjiti relativni volumen gornje mezenterične vene i donje šuplje vene i mozga (Slike 2., 4., 5.). Činilo se da su ove vene trombozirane (Slike 3., 4.), vjerojatno zbog kompresije žila i posljedično stazi „zarobljenog“ volumena krvi (treba imati na umu da su relativne težine jetre i slezene također povećane, zajedno s hemoragičnim lezijama u želucu) (Slike 9., 10.) (Slike 3., 4., 5.). Očito, kao poseban učinak na krvne žile, smanjena je kongestija aktiviranjem puta kolateralnog premošćivanja, tj. vene azigos (Slika 2.) jer je BPC 157 povećao relativni volumen vene azigos (Slike 2., 4.). Na taj je način BPC 157 spojio donju šuplju venu i lijevu gornju šuplju venu kako bi ponovno uspostavio protok krvi. Konačno, u vezi s oticanjem mozga i povećanim volumenom (povezanim sa značajnim ozljedama mozga) (Slike 2., 5.), BPC 157 je brzo izazvao značajno smanjenje prema normalnoj prezentaciji mozga (Slike 2., 5.).



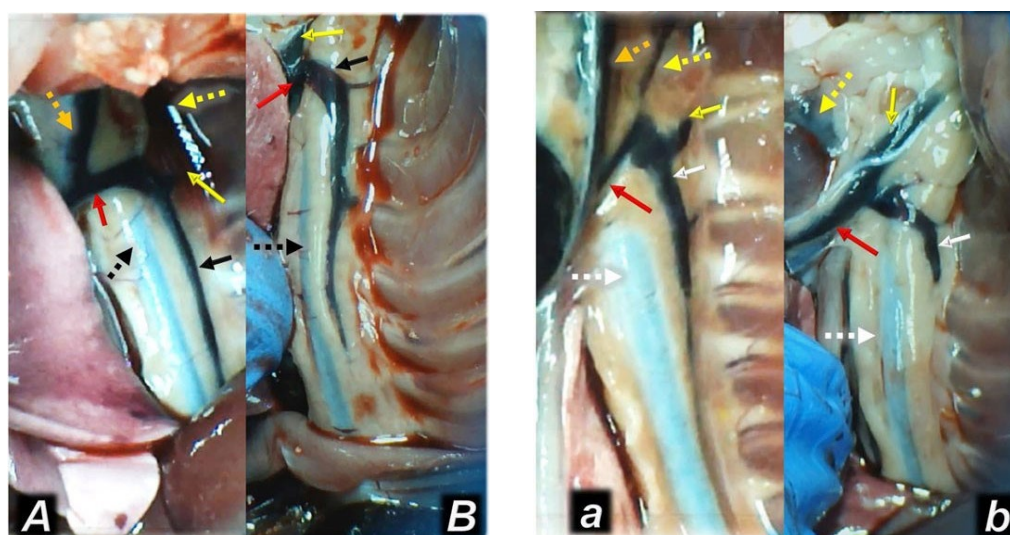


**Slika 2.** Relativni volumen mozga i krvnih žila (kontrola volumena / volumen BPC 157, %) u štakora anesteziranih tiopentalom s povišenim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 minuta, na 30 mm Hg ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta i na 25 mm Hg tijekom 60 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka, a kod štakora anesteziranih esketaminom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 120 minuta, nakon davanja (BPC 157 10 µg/kg (svijetlo sive trake), 10 ng/kg (tamno sive trake); fiziološka otopina 5 ml/kg (nije prikazana, kontrola/kontrola kao kontrola, 100 % za usporedbu)) davana supkutano na 10 minuta povećanog intraabdominalnog tlaka – vrijeme. SV ± SD, \*P < 0,05 u odnosu na kontrolu. Autor: Marijan Tepeš

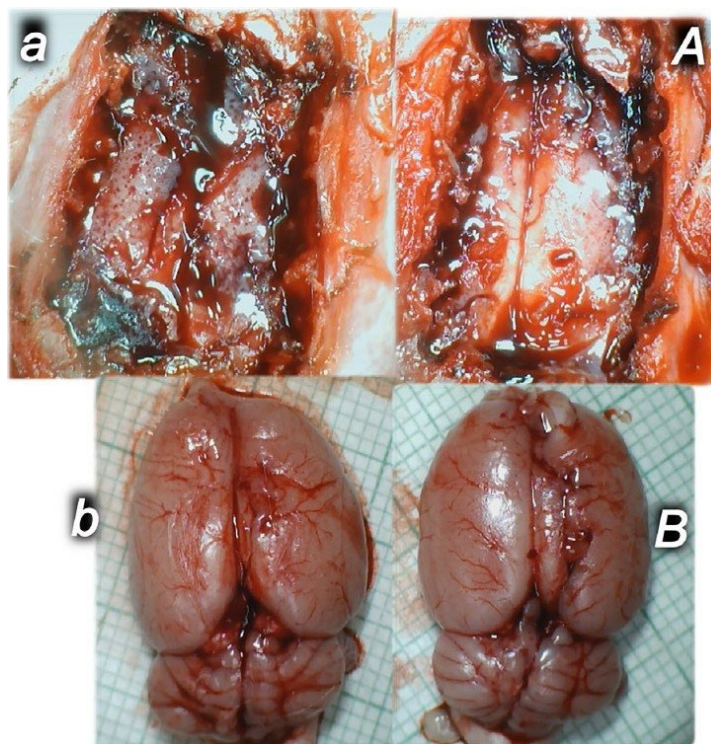




**Slika 3.** Ilustrativni prikaz donje šuplje vene (pune strelice) i gornje mezenterične vene (crtkane strelice) nakon povišenog intraabdominalnog tlaka i lijeka (sc) (fiziološka otopina – (5 ml/kg) (bijele strelice, mala slova, začepljene vene a , b, c) ili BPC 157 (10 ng/kg) (crne strelice, velika slova, nekongestirane vene A, B, C): 25 mm Hg (60 min) (a, A), 40 mm Hg (30 min) ( b, B) i 50 mm Hg (30 min) (c, C). Kamera priključena na VMS-004 Discovery Deluxe USB mikroskop (Veho, Sjedinjene Države). Autor: Marijan Tepoš



**Slika 4.** Ilustrativni prikaz azigos vena nakon povišenog intraabdominalnog tlaka i terapije (sc) (puna bijela strelica, fiziološka otopina (5 ml/kg, niska, loša prezentacija azigos vena a, b) ili BPC 157 (puna crna strelica 10 ng/kg), gornja, funkcionalna azigos vena A, B): 40 mm Hg (30 min) (a, A) i 50 mm Hg (25 min) (b, B). Aorta (isprekidane strelice (bijela (kontrola), crna (BPC 157)), aksilarna vena (puna žuta strelica), lijeva gornja šuplja vena (crvena strelica), vanjska jugularna vena (isprekidana žuta strelica), unutarnja jugularna vena (tamno žuta isprekidana strelica). Kamera priključena na VMS-004 Discovery Deluxe USB mikroskop (Veho, Sjedinjene Države). Autor: Marijan Tepoš

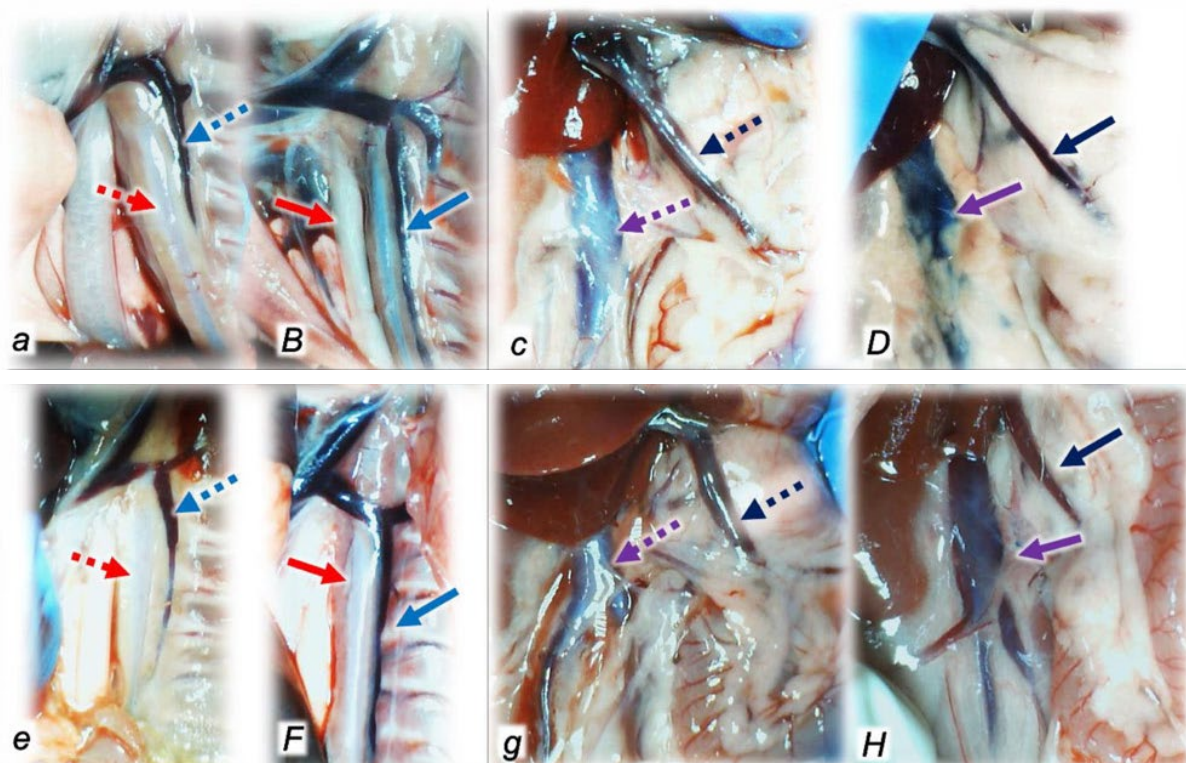


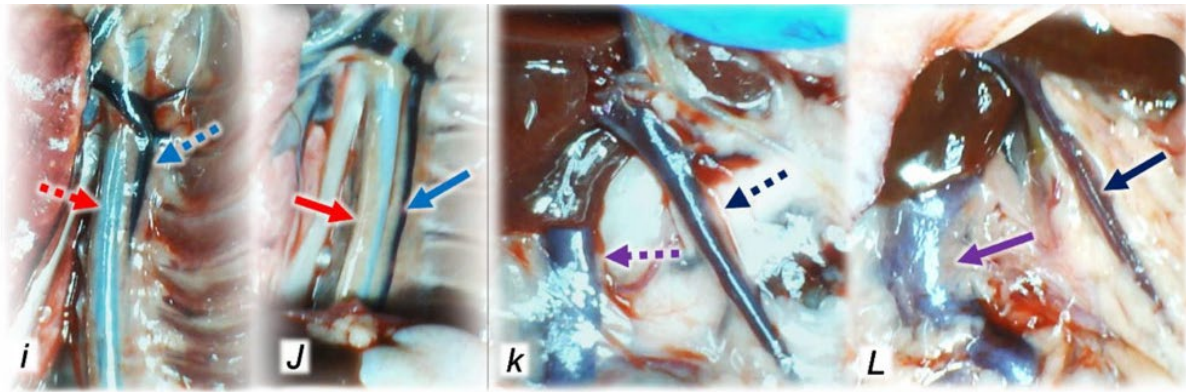
**Slika 5.** Ilustrativni prikaz mozga u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom (50 mm Hg). U prozoru kalvarija (GORNJE), na 15 min povećano vrijeme pritiska i fiziološka otopina (5 ml/kg IP) (GORE, LIJEVO, KONTROLA, A) ili BPC 157 (10 ng/kg sc) (GORE, DESNO, A), na 10 min povećano vrijeme intraabdominalnog tlaka. Nakon žrtvovanja (NISKO), na 25 minuta povećano vrijeme intraabdominalnog tlaka (fiziološka otopina (5 ml/kg IP) (NISKO, LIJEVO, KONTROLA, B) ili BPC 157 (10 ng/kg sc) (NISKO, DESNO, B) na 10 minuta povećano vrijeme intraabdominalnog tlaka. Izraženo oticanje mozga kod kontrolnih štakora (LIJEVO), potpuno obrnuto kod štakora BPC 157 (DESNO). Kamera priključena na VMS-004 Discovery Deluxe USB mikroskop (Veho, Sjedinjene Države). Autor: Marijan Tepeš

Indikativno je da je aktivacija kolateralnog krvotoka parametar koji bi mogao kontinuirano padati tijekom kompresije i intraabdominalne hipertenzije, a time i u naknadnoj reperfuziji nakon dekompresije, bez terapije. Svi ozlijeđeni štakori bez terapije konvergiraju do značajnih lezija. Prema tome, općenito (završeni tijekom postintraabdominalne hipertenzije (III. i IV. stupanj)) i posebno (s obzirom na svaku od danih reperfuzijskih vremenskih točaka (60 min, 30 min i 30 min)), mogli bismo predvidjeti prezentaciju dosljedno neuspješnih kolateralnih putova kao zajedničkog neuspjeha (Slika 1., Slika 2. i Slika 3.). Suprotno tome, s terapijom BPC 157, prezentacija naprednog „aktiviranog“ kolateralnog puta započinje odmah nakon njegove odgođene primjene. To se može promatrati u uzročno-posljedičnoj vezi s

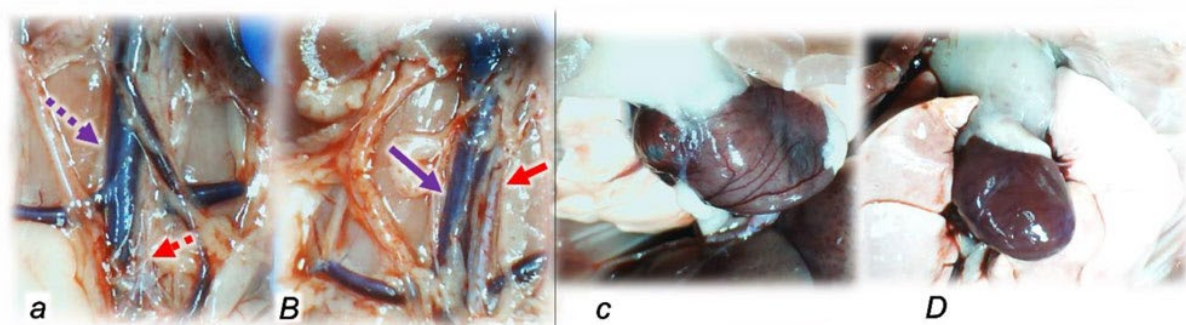


poništanjem poremećaja krvnog tlaka, potpuno suzbija trombozu u svim ispitanim žilama, venama i arterijama, pod uvjetom da, periferno i centralno, posebno regrutiranje žila može kompenzirati neuspjeh velike ozlijeđene / okludirane žile da primi reperfuziju, odnosno protok krvi, i suzbijanje zastoja krvi vidljivog, periferno i centralno. Očigledno, relativne promjene volumena (kongestirane žile (gornja mezenterična vena i donja šuplja vena, od povećanog „zarobljenog“ volumena, kongestirana jetra i pluća), dilatirano srce i kolabirane žile (nefunkcionalna azigos vena) i edem mozga) pojavile su se kao dio prethodnog neuspjeha tijekom kompresije izazvane intraabdominalnom hipertenzijom i daljnje pogoršanje nakon dekompresije-reperfuzije (Tablica 3.). Posljedično, povećani relativni volumen gornje mezenterične vene i donje šuplje vene (kongestija) uz BPC 157 mogao bi se smanjiti. Volumen vene azygos (kao i abdominalne aorte) je obrnut (tj. došlo je do povećanog relativnog volumena kako je vena azygos ponovno aktivirana). Terapija s BPC 157 mogla bi ovu prezentaciju krvnih žila i srca približiti normalnoj prezentaciji žila i srca i približiti normalnom funkcioniranju kako bi se ponovno uspostavio protok krvi (s multiorganskom lezijom koja je uvelike oslabljena) (gotovo potpuno reducirana portalna i kavalna hipertenzija i aortalna hipotenzija). Očito je da je u periferno-centralnom krugu u isto vrijeme došlo do oticanja mozga, povećane intrakranijalne (gornji sagitalni sinus) hipertenzije i povećanog volumena (povezanog sa značajnim ozljedama mozga). Primjena BPC 157 brzo ih je spriječila i izazvala značajno smanjenje prema normalnoj prezentaciji mozga i vrijednostima negativnog tlaka (Tablica 2.).

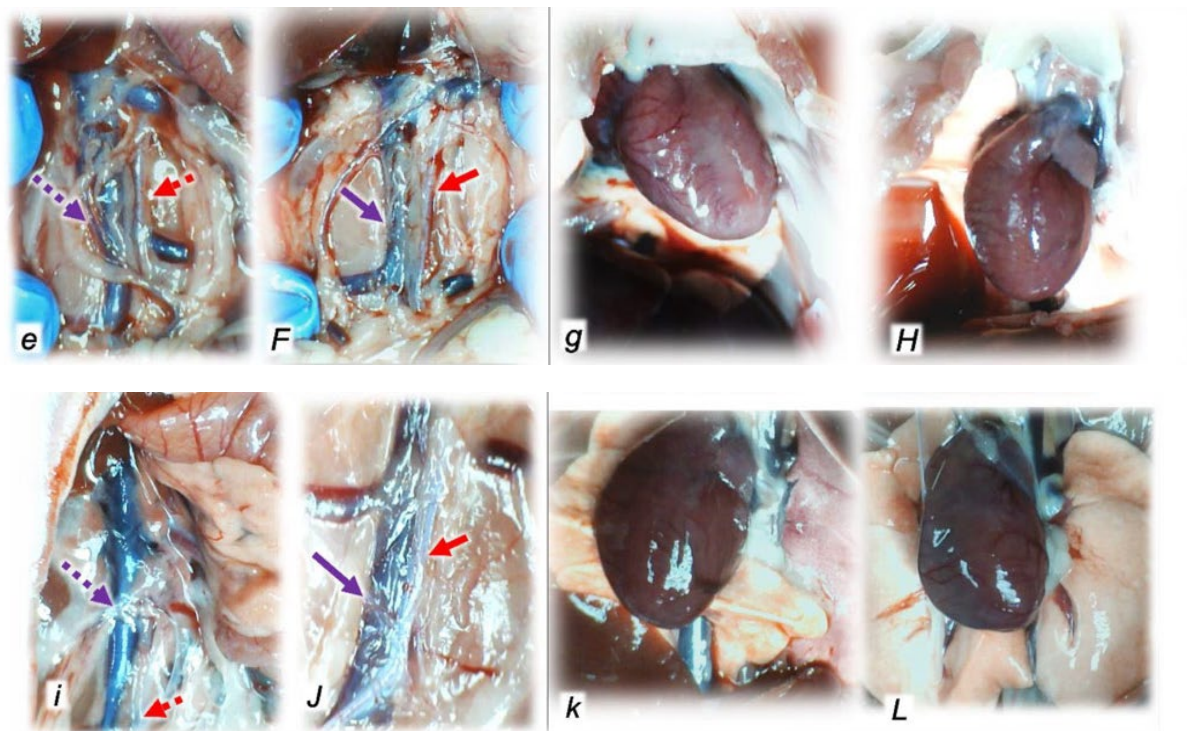




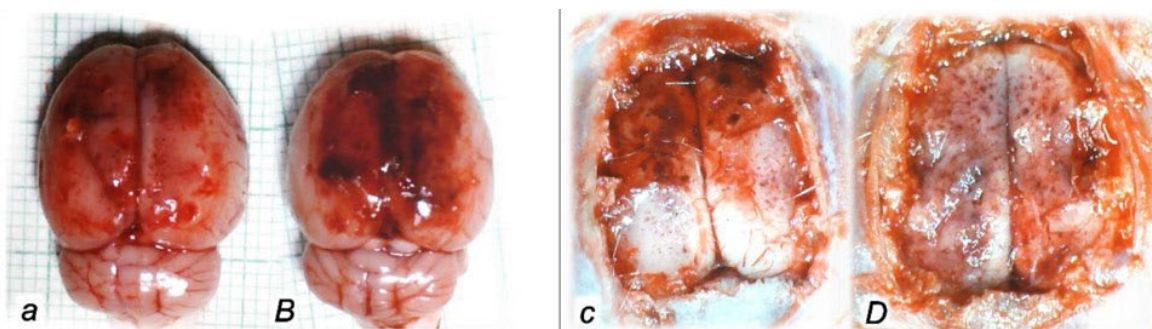
**Slika 6.** Ilustrativni prikaz krvnih žila (a, B, c, D, e, F, g, H, i, J, k, L) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, c, e, g, i, k) i štakori tretirani s BPC 157 (velika slova) (B, D, F, H, J, L). Značajan gubitak funkcije ili oporavak primijećen je nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, B, c, D) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (e, F, g, H) (ii), ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (i, J, k, L) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, B, c, D) ili 30 min (ii (e, F, g, H); iii (i, J, k, L))) ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrola) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Kontrole su obično predstavljale izraženu kongestiju gornje mezenterične vene (iscrtkane crne strelice) i donje šuplje vene (isprekidane ljubičaste strelice) i kolabiranu azigosnu venu (iscrtkane plave strelice) i aortu (isprekidane crvene strelice). Suprotno tome, štakori tretirani s BPC 157 pokazali su dosljedan terapijski učinak i spriječili su pojavu zatajenja krvnih žila; gornja mezenterična vena (pune crne strelice) i donja šuplja vena (pune ljubičaste strelice) obrnute na normalnu prezentaciju žile; kolabirana vena azygos (pune plave strelice) i aorta (pune crvene strelice) potpuno su se oporavile. Autor: Marijan Tepes

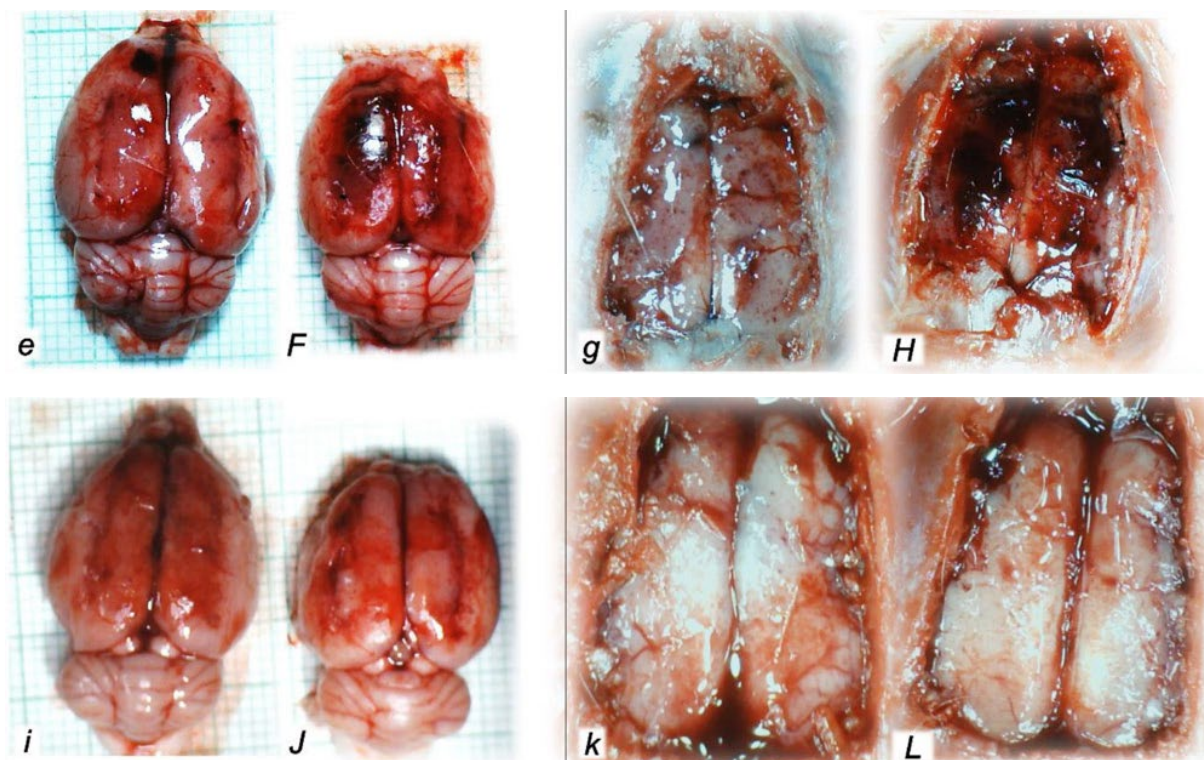






**Slika 7.** Ilustrativni prikaz krvnih žila i srca (a, B, c, D, e, F, g, H, i, J, k, L) u kontrolnih štakora (mala slova) (a,c,e, g,i,k) i štakori tretirani BPC 157 (velika slova) (B, D, F, H, J, L). Značajan gubitak funkcije ili oporavak primijećen je nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, B, c, D) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (e, F, g, H) (ii), ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (i,J,k,L) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, B, c, D) ili 30 min (ii (e, F, g, H); iii (i, J, k, L))) ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrola) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Kontrole su obično predstavljale izraženu kongestiju donje šuplje vene (iscrtkane ljubičaste strelice), kolabiranu abdominalnu aortu (isprekidane crvene strelice) i prošireno srce. Suprotno tome, štakori tretirani BPC 157 pokazali su dosljedan terapijski učinak i spriječeno zatajenje krvnih žila i srca; donja šuplja vena (pune ljubičaste strelice) obrnuto u normalnu prezentaciju žile; abdominalna aorta (pune crvene strelice) potpuno se oporavila i spriječila dilataciju srca. Autor: Marijan Tepeš





**Slika 8.** Ilustrativni prikaz mozga, ex vivo i in vivo (a, B, c, D, e, F, g, H, i, J, k, L), u kontrolnih štakora (mala slova) (a, c, e, g, i, k) i štakori tretirani BPC 157 (velika slova) (B, D, F, H, J, L). Nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta primijećeno je značajno teško zatajenje mozga (otok) ili oporavak (suprotstavljeno oticanje) (a, B, c, D) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (e, F, g, H) (ii), ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (i, J, k, L) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a,B,c,D) ili 30 min (ii (e, F, g, H); iii (i, J, k, L))) ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su kontrolne skupine imale izrazito oticanje mozga. Suprotno tome, štakori tretirani BPC 157 pokazali su dosljedan terapijski učinak i sprječavanje oticanja mozga. Autor: Marijan Tepoš

**Tablica 3.** Relativni volumen mozga, perifernih krvnih žila i srca u štakora 60 min, 30 min i 30 min nakon dekompresije, a nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min). \*  $P < 0,05$ , barem u odnosu na kontrolu.



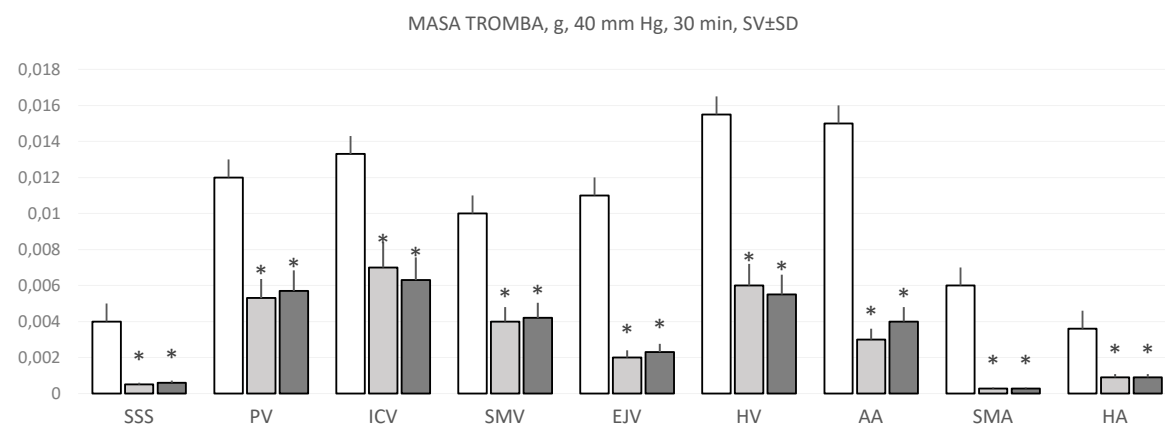
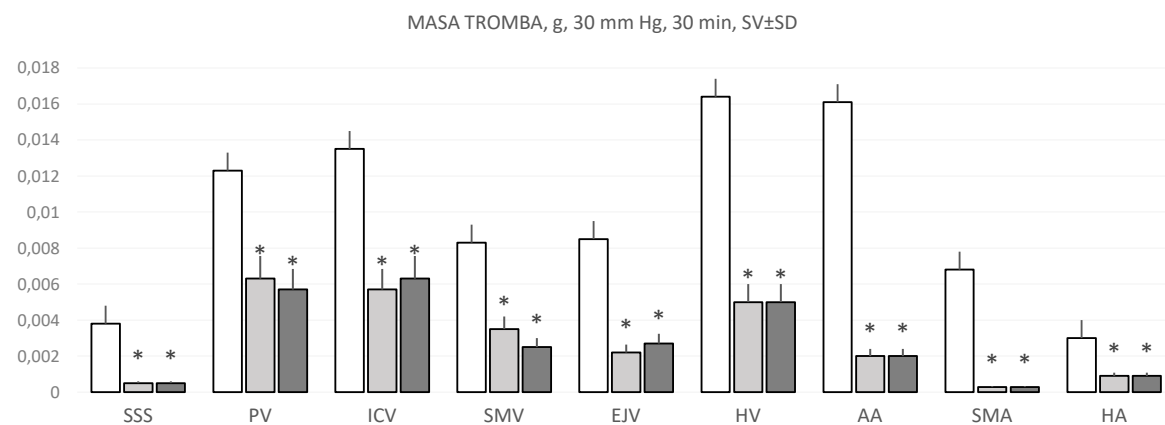
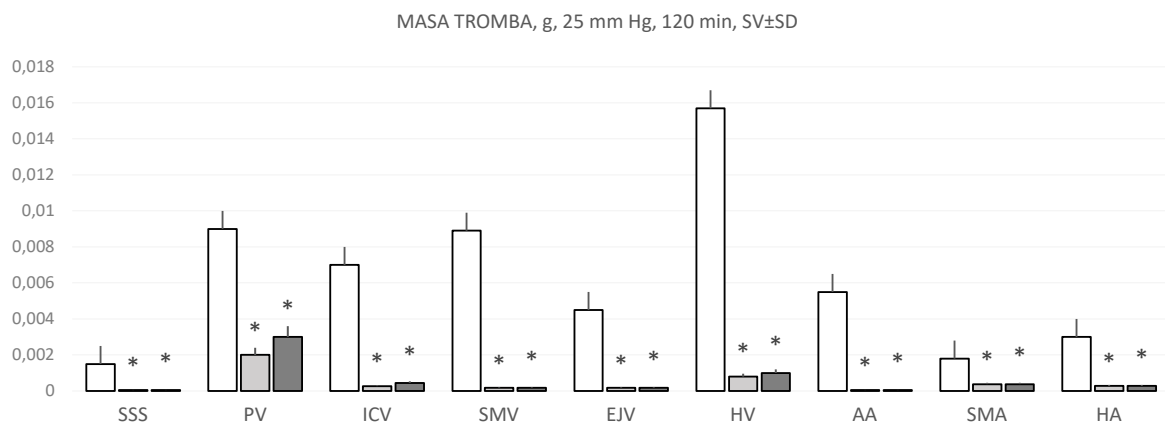
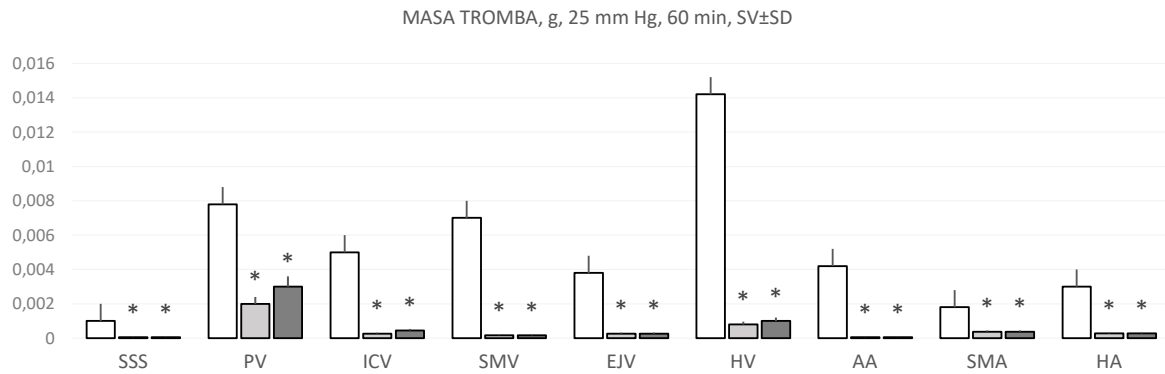
Relativni volumen mozga, perifernih krvnih žila i srca u štakora 60 minuta, 30 minuta i 30 minuta nakon dekompresije a nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/25 min)			
	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
Relativni volumen (kontrolnog/tretiranog) (%) mozga, SV ± SD			
BPC 157 10 µg/kg	110 ± 2 *	129 ± 5 *	120 ± 2 *
BPC 157 10 ng/kg	111 ± 2 *	125 ± 2 *	118 ± 2 *
Relativni volumen (kontrolnog/tretiranog) (%) srca, SV ± SD			
BPC 157 10 µg/kg	112 ± 3 *	141 ± 9 *	119 ± 6 *
BPC 157 10 ng/kg	116 ± 3 *	149 ± 9 *	122 ± 7 *
Relativni volumen (kontrolnog/tretiranog) (%) vene azygos, SV ± SD			
BPC 157 10 µg/kg	48 ± 5 *	48 ± 4 *	58 ± 5 *
BPC 157 10 ng/kg	46 ± 5 *	50 ± 6 *	54 ± 5 *
Relativni volumen (kontrolnog/tretiranog) (%) donje šuplje vene, SV ± SD			
BPC 157 10 µg/kg	126 ± 5 *	158 ± 8 *	124 ± 5 *
BPC 157 10 ng/kg	124 ± 5 *	152 ± 9 *	128 ± 8 *
Relativni volumen (kontrolnog/tretiranog) (%) gornje mezenterične vene, SV ± SD			
BPC 157 10 µg/kg	126 ± 5 *	158 ± 8 *	124 ± 5 *
BPC 157 10 ng/kg	124 ± 5 *	152 ± 9 *	128 ± 8 *
Relativni volumen (kontrolnog/tretiranog) (%) gornje mezenterične vene, SV ± SD			
BPC 157 10 µg/kg	126 ± 5 *	158 ± 8 *	124 ± 5 *
BPC 157 10 ng/kg	124 ± 5 *	152 ± 9 *	128 ± 8 *

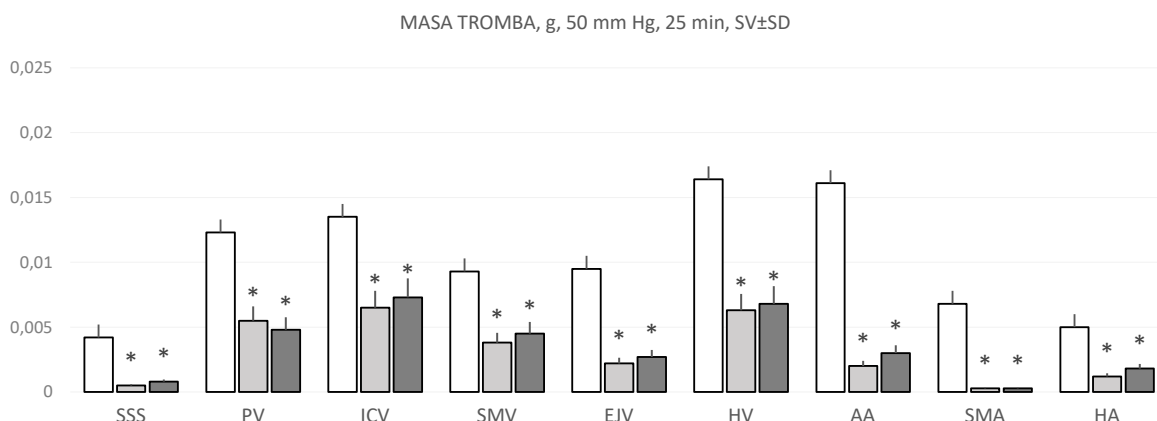
### 4.3. Tromboza

Isto tako, u uzročno-posljedičnom tijeku terapije, BPC 157 je smanjio trombozu, perifernu i centralnu. Bez terapije neizbježno je došlo do tromboze zajedno s visokim intraabdominalnim tlakom, periferno u venama (tj. portalna vena i donja šuplja vena, gornja mezenterična vena, jetrene vene i vanjska jugularna vena) i u arterijama (tj. gornja mezenterična arterija, jetrena arterija i abdominalna aorta) i centralno (tj. gornji sagitalni sinus) (Slika 6.). Napominjemo da su se bez terapije, dok je tromboza bila prisutna u svim ispitivanim žilama, s početnim povećanjem od 25 mm, najizraženiji ugrušci pojavili u jetrenim venama. S daljnjim povećanjem tlaka (30, 40 i 50 mm Hg), stvaranje ugrušaka općenito se povećalo, a istaknuti ugrušci također su se pojavili u portalnoj veni i donjoj šupljoj veni te u abdominalnoj aorti.

Bez terapije BPC 157, čak i uz reperfuziju, zajednička tromboza (u venama i arterijama) perzistirala je periferno, kako u venama (tj. portalnoj veni i donjoj šupljoj veni), tako i u arterijama (tj. abdominalnoj aorti) i centralno (tj. gornji sagitalni sinus). Isto tako, uz reperfuziju, terapija BPC 157 može rezultirati brzim smanjenjem tromboze, koja se pojavljuje

i periferno i centralno (Tablica 2., 4.). To može ukazivati na učinkovit uzročno-posljedični tijek terapije i periferno i centralno.





**Slika 9.** Masa tromba, g (u gornjem sagitalnom sinusu (SSS), portalnoj veni (PV), donjoj šupljoj veni (ICV), gornjoj mezenteričkoj veni (SMV), vanjskoj jugularnoj veni (EJV), jetrenim venama (HV), abdominalnoj aorti (AA), gornjoj mezenteričnoj arteriji (SMA) i jetrenoj arteriji (HA)) u štakora anesteziranih tiopentalom s povišenim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 minuta, na 30 mm Hg ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta, na 25 mm Hg tijekom 60 minuta, a kod štakora anesteziranih esketaminom i povećanom intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 120 minuta, nakon lijeka (BPC 157 10 µg/kg (svjetlosive trake), 10 ng/kg (tamno sive trake); fiziološka otopina 5 ml/kg (bijeले trake)) davana supkutano na 10 minuta povećanog intraabdominalnog tlaka-vrijeme. SV ± SD, \*P < 0,05, u odnosu na kontrolu. Autor: Marijan Tepeš

**Tablica 4.** Krvni tlak i tromboza u štakora 60 min, 30 min i 30 min nakon dekompresije a nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min). \* P < 0,05, barem u odnosu na kontrolu.

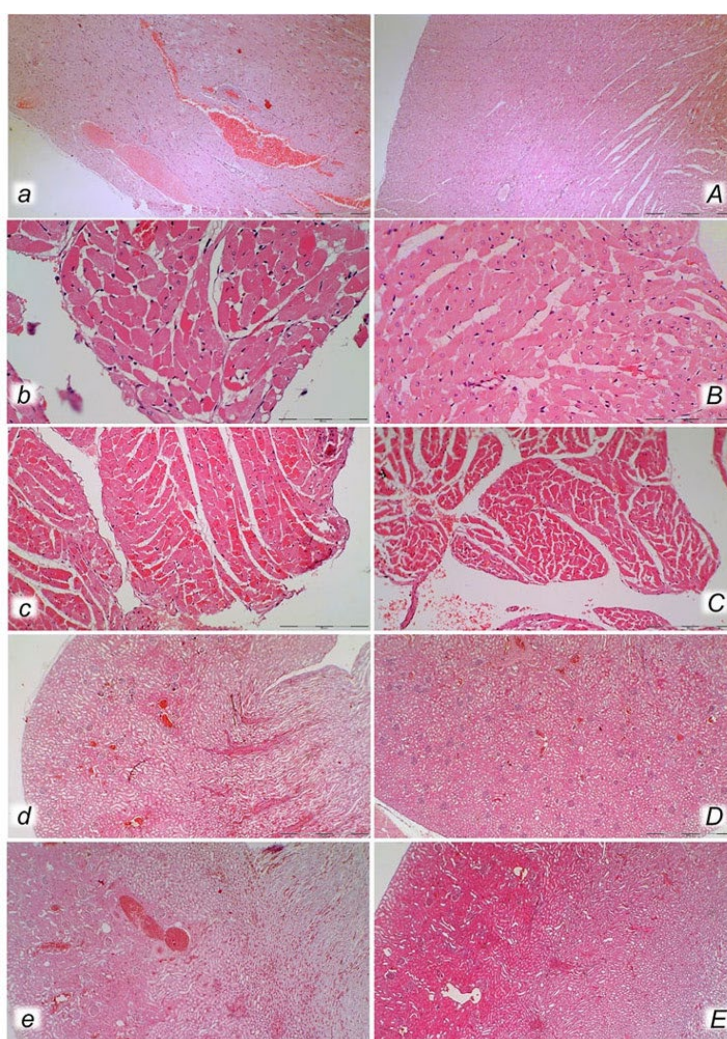
Krvni tlak i tromboza u štakora 60 min, 30 min i 25 min nakon dekompresije a nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mmHg/60 min; 30 mmHg/30 min; 40 mm Hg/25 min)			
	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
<b>Tlak u gornjem sagitalnom sinusu, mm Hg, SV ± SD</b>			
Kontrola	7 ± 1	8 ± 1	7 ± 1
BPC 157 10 µg/kg	-2 ± 1 *	-1 ± 1 *	-1 ± 1 *
BPC 157 10 ng/kg	-1 ± 1 *	-1 ± 1 *	-2 ± 1 *
<b>Tlak u portalnoj veni, mm Hg, SV ± SD</b>			
Kontrola	17 ± 1	17 ± 2	18 ± 3
BPC 157 10 µg/kg	6 ± 1 *	5 ± 1 *	6 ± 1 *
BPC 157 10 ng/kg	6 ± 1 *	5 ± 1 *	6 ± 1 *

Tlak u donjoj šupljoj veni, mm Hg, SV ± SD			
Kontrola	10 ± 2	11 ± 1	12 ± 2
BPC 157 10 µg/kg	5 ± 1 *	5 ± 1 *	5 ± 1 *
BPC 157 10 ng/kg	5 ± 1 *	5 ± 1 *	6 ± 1 *
Tlak u abdominalnoj aorti, mm Hg, SV ± SD			
Kontrola	70 ± 5	65 ± 5	70 ± 5
BPC 157 10 µg/kg	100 ± 5 *	105 ± 7 *	98 ± 6 *
BPC 157 10 ng/kg	102 ± 7 *	98 ± 8 *	100 ± 7 *
Gornji sagitalni sinus, masa tromba, g, SV ± SD			
Kontrola	0,0019 ± 0.0004	0,0021 ± 0.0006	0,0042 ± 0.0008
BPC 157 10 µg/kg	0,0002 ± 0.0001 *	0,0006 ± 0.0002 *	0,0003 ± 0.0001 *
BPC 157 10 ng/kg	0,0001 ± 0.0001 *	0,0007 ± 0.0001 *	0,0005 ± 0.0002 *
Portalna vena, masa tromba, g, SV ± SD			
Kontrola	0,0022 ± 0,0004	0,0035 ± 0,0006	0,0058 ± 0,0007
BPC 157 10 µg/kg	0,0005 ± 0,0001 *	0,0013 ± 0,0003 *	0,0002 ± 0,0001 *
BPC 157 10 ng/kg	0,0004 ± 0,0001 *	0,0010 ± 0,0002 *	0,0004 ± 0,0001 *
Donja šuplja vena, masa tromba, g, SV ± SD			
Kontrola	0,0031 ± 0,0004	0,0082 ± 0,0004	0,0223 ± 0,0014
BPC 157 10 µg/kg	0,0008 ± 0,0004 *	0,0015 ± 0,0003 *	0,0029 ± 0,0005 *
BPC 157 10 ng/kg	0,0006 ± 0,0002 *	0,0010 ± 0,0004 *	0,0010 ± 0,0004 *
Abdominalna aorta, masa tromba, g, SV ± SD			
Kontrola	0,0019 ± 0,0004	0,0022 ± 0,0005	0,0061 ± 0,0010
BPC 157 10 µg/kg	0,0005 ± 0,0001 *	0,0012 ± 0,0003 *	0,0011 ± 0,0004 *
BPC 157 10 ng/kg	0,0004 ± 0,0001 *	0,0010 ± 0,0004 *	0,0009 ± 0,0002 *

#### 4.4. Srčani i EKG poremećaji

Obično su visoki intraabdominalni tlakovi bili pravovremeni zajedno s nodalnim ritmom, s dominantnom ST-elevacijom i bradikardijom. Ekstremna bradikardija i asistolija pojavile su se kao ishod, na 20 ± 2 min (50 mm Hg), 25 ± 5 min i 28 ± 2 min (30 mm Hg i 40 mm Hg) i 55 ± 8 min (25 mm Hg) u kontrolnih štakora pod tiopentalnom anestezijom i na 110 ± 25 min u kontrolnih štakora anesteziranih esketaminom. Međutim, dokazi pokazuju da je, usprkos kontinuiranom održavanju visokog intraabdominalnog tlaka, kod svih štakora tretiranih BPC 157, funkcija srca dosljedno održana, s manje EKG poremećaja. Sinusni ritam bio je očuvan, s povremenim AV blokom I. stupnja, ali bez ST-elevacije. Ekstremna bradikardija i asistolija nisu uočene. To se dogodilo zajedno s normalnim mikroskopskim prikazom srca, za razliku od miokardijalne kongestije i subendokardijalnog infarkta uočenih u kontrolama (Slika 10.).

Proučavanjem poremećaja EKG-a u daljnjem reperfuzijskom tijeku nakon primarnog akutnog abdominalnog kompartment sindroma i nodalnog ritma otkrili smo dominantnu ST elevaciju, bradikardiju, privremeni oporavak koji se dogodio nakon dekompresije i sinusni ritam. Zatim, od vremena reperfuzije od 2 minute, pojavio se nodalni ritam, značajna ST elevacija, skraćeni QTc interval i bradikardija. Ekstremna bradikardija i asistolija pojavili su se kao krajnji ishodi na kraju razdoblja istraživanja. U štakora tretiranih s BPC 157 ti su poremećaji uglavnom izostajali tijekom cijelog perioda reperfuzije (Tablica 5.). To se dogodilo zajedno s normalnim mikroskopskim prikazom srca, za razliku od ozbiljne kongestije miokarda u kontrolama.



**Slika 10.** Prikaz srca (a, A, b, B, c, C) i bubrega (d, D, e, E) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, A, b, B, d, D) ili na 50 mm Hg tijekom 25 minuta (c, C, e, E), tretirano na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola, a, b, c, d, e) ili BPC 157 (A, B, C, D, E). Izražena kongestija

miokarda kontrolnih štakora, sa subendokardijalnim infarktom nađenim u svih kontrolnih štakora pri 25 mm Hg (a, b) i pri 50 mm Hg intraabdominalnog tlaka (c), dok je miokard bio očuvan u svih štakora tretiranih BPC 157 (A, B, C). Teška kongestija bubrežnog tkiva nađena je u kontrolnih štakora pri 25 mm Hg (d) i pri 50 mm Hg intraabdominalnog tlaka (e), dok u štakora tretiranih BPC 157 nisu nađene promjene pri intraabdominalnom tlaku od 25 mm Hg (D) i samo je diskretna kongestija nađena pri 50 mm Hg intraabdominalnog tlaka (E). (HE; povećanje  $\times 200$ , skala 100  $\mu\text{m}$  (a, A);  $\times 400$ , skala 50  $\mu\text{m}$  (b, B, c, C);  $\times 100$ , skala 500  $\mu\text{m}$  (d, D, e, E)). Autor: Marijan Tepeš

**Tablica 5.** EKG promjene u štakora nakon akutnog abdominalnog odjela, tijekom reperfuzije i nakon primjene terapije. \*  $P < 0,05$ , barem u odnosu na kontrolu.

EKG promjene u štakora nakon akutnog abdominalnog kompartmenta, tijekom reperfuzije i nakon primjene terapije						
Vrijeme procjene reperfuzije (min) 0 – 15 min						
Vrijeme nakon primjene lijekova (min)	2 min			5 min		
	25 mm Hg	30 mm Hg	40 mm Hg	25 mm Hg	30 mm Hg	40 mm Hg
Frekvencija srca, otkucaja/min, SV $\pm$ SD						
Kontrola	300 $\pm$ 10	290 $\pm$ 10	280 $\pm$ 10	290 $\pm$ 10	280 $\pm$ 10	270 $\pm$ 10
BPC 157 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	370 $\pm$ 10 *	380 $\pm$ 9 *	375 $\pm$ 9 *	376 $\pm$ 10 *	378 $\pm$ 10 *	388 $\pm$ 8 *
BPC 157 10 ng/kg	378 $\pm$ 10 *	383 $\pm$ 8 *	376 $\pm$ 10 *	386 $\pm$ 9 *	375 $\pm$ 9 *	380 $\pm$ 10 *
QTc interval, ms, SV $\pm$ SD						
Kontrola	170 $\pm$ 10	165 $\pm$ 5	165 $\pm$ 5	170 $\pm$ 10	165 $\pm$ 5	165 $\pm$ 5
BPC 157 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	200 $\pm$ 10 *	195 $\pm$ 5 *	199 $\pm$ 5 *	200 $\pm$ 10 *	195 $\pm$ 5 *	199 $\pm$ 5 *
BPC 157 10 ng/kg	200 $\pm$ 10 *	197 $\pm$ 5 *	196 $\pm$ 5 *	200 $\pm$ 10 *	197 $\pm$ 5 *	196 $\pm$ 5 *
ST elevacija, mV, SV $\pm$ SD						
Kontrola	170 $\pm$ 10	165 $\pm$ 5	165 $\pm$ 5	170 $\pm$ 10	165 $\pm$ 5	165 $\pm$ 5
BPC 157 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	200 $\pm$ 10 *	195 $\pm$ 5 *	199 $\pm$ 5 *	200 $\pm$ 10 *	195 $\pm$ 5 *	199 $\pm$ 5 *
BPC 157 10 ng/kg	200 $\pm$ 10 *	197 $\pm$ 5 *	196 $\pm$ 5 *	200 $\pm$ 10 *	197 $\pm$ 5 *	196 $\pm$ 5 *
Vrijeme procjene reperfuzije (min) 15 – 30 min						
Vrijeme nakon primjene lijekova (min)	15 min			25 min		
	25 mm Hg	30 mm Hg	40 mm Hg	25 mm Hg	30 mm Hg	40 mm Hg

Frekvencija srca, otkucaja/min, SV± SD						
Kontrola	300 ± 10	260 ± 10	250 ± 10	290 ± 10	100 ± 10	90 ± 10
BPC 157 10 µg/kg	376 ± 10 *	370 ± 10 *	375 ± 9 *	386 ± 10 *	378 ± 10 *	375 ± 9 *
BPC 157 10 ng/kg	378 ± 10 *	373 ± 8 *	380 ± 9 *	380 ± 9 *	387 ± 8 *	380 ± 10 *
QTc interval, ms, SV ± SD						
Kontrola	160 ± 10	163 ± 5	162 ± 5	160 ± 10	155 ± 5	159 ± 5
BPC 157 10 µg/kg	195 ± 5 *	200 ± 10 *	197 ± 5 *	198 ± 5 *	195 ± 5 *	200 ± 10 *
BPC 157 10 ng/kg	200 ± 8 *	198 ± 5 *	196 ± 5 *	199 ± 5 *	200 ± 10 *	196 ± 5 *
ST elevacija, mV, SV ± SD						
Kontrola	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
BPC 157 10 µg/kg	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *
BPC 157 10 ng/kg	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *

Vrijeme procjene reperfuzije (min)	30 – 60 min					
Vrijeme nakon primjene lijekova (min)	40 min			55 min		
	25 mm Hg	30 mm Hg	40 mm Hg	25 mm Hg	30 mm Hg	40 mm Hg
Frekvencija srca, otkucaja/min, SV± SD						
Kontrola	250 ± 10	/	/	100 ± 10	/	/
BPC 157 10 µg/kg	386 ± 11 *	/	/	376 ± 10 *	/	/
BPC 157 10 ng/kg	388 ± 10 *	/	/	383 ± 9 *	/	/
QTc interval, ms, SV ± SD						
Kontrola	160 ± 10	/	/	160 ± 10	/	/
BPC 157 10 µg/kg	200 ± 5 *	/	/	198 ± 5 *	/	/
BPC 157 10 ng/kg	196 ± 5 *	/	/	200 ± 5 *	/	/
ST elevacija, mV, SV ± SD						
Kontrola	0.2 ± 0.1	/	/	0.2 ± 0.1	/	/
BPC 157 10 µg/kg	0 ± 0 *	/	/	0 ± 0 *	/	/
BPC 157 10 ng/kg	0 ± 0 *	/	/	0 ± 0 *	/	/

#### 4.5. Oštećenja gastrointestinalnog trakta, pluća, jetre, bubrega i srca

Posljedično, kao dio uzročno-posljedičnog terapijskog slijeda, tj. smanjene intrakranijalne (gornji sagitalni sinus), portalne i kavalne hipertenzije, smanjene aortalne hipotenzije i aktiviranog kolateralnog puta, BPC 157 smanjio je jačinu lezija u gastrointestinalnom traktu i drugim organima koji se obično primjećuju u netretiranih štakora s visokim intraabdominalnim tlakom (Slike 11., 12., 13., 14., 15.; dopunske slike S1, S2).

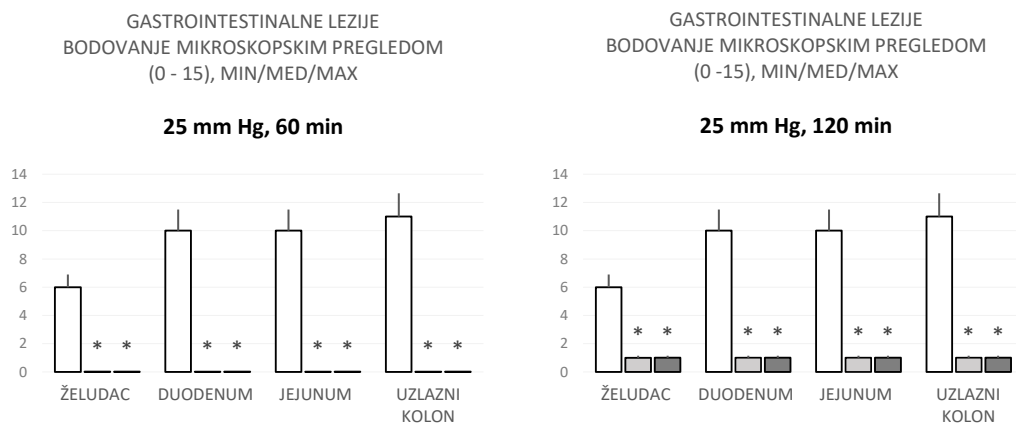
S povećanjem jačine od gornjeg prema donjem dijelu gastrointestinalnog trakta, kontrolni štakori pokazali su transmuralnu hiperemiju cijelog gastrointestinalnog trakta, želuca,



dvanaesnika i stijenke tankog i debelog crijeva, zajedno sa smanjenjem resica u crijevnoj sluznici, smanjenje kripte s žarišnom denudacijom površinskog epitela i dilatacijom debelog crijeva (Slike 11., 13.) Redovito, kod štakora tretiranih s BPC 157, primijećena je nikakva ili minimalna kongestija u gastrointestinalnoj sluznici s dobro očuvanim crijevnim resicama i kriptama debelog crijeva bez dilatacije debelog crijeva. Uzimajući u obzir intraabdominalnu hipertenziju u stupnju III. i stupnju IV. i terapijski učinak, nije bilo iznenađujuće pronaći značajno smanjenje visine resica kod svih kontrolnih štakora s visokim intraabdominalnim tlakom (Slike 11., 13.; dodatne slike S1, S2) i očuvana visina resica u štakora tretiranih s BPC 157 (slično visini resica u zdravih štakora, što ukazuje na očuvanu crijevnu funkciju unatoč visokom intraabdominalnom tlaku).

Bez terapije, opažene su teške lezije u štakora s visokim intraabdominalnim tlakom, karakterizirane izrazitom kongestijom miokarda i subendokardijalnim infarktima (Slika 15.), izrazitom kongestijom i velikim područjima intraalveolarnog krvarenja u plućima (Slika 14.), vaskularna dilatacija jetrenog parenhima (Slika 14.) i bubrežna kongestija (Slika 15.). Nasuprot tome, kao rezultat liječenja, jednako visoki intraabdominalni tlakovi u štakora tretiranih BPC 157 doveli su do samo blage kongestije u gastrointestinalnom traktu, jetri i bubrežima (Slike 11., 12., 13., 14., 15.), posebno s visokim intraabdominalnim tlakom od 40 i 50 mm Hg (inače nisu uočene promjene na jetri i bubrežnom parenhimu). Miokard je očuvan, bez promjena na plućnom parenhimu (Slika 10., 14.).

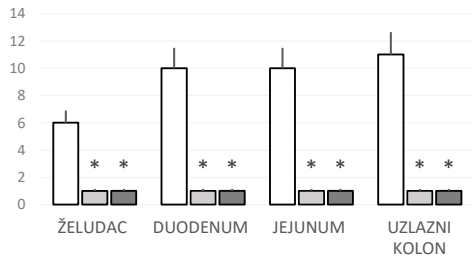
Indikativno, za zajedničko zatajenje (tj. intrakranijalnu (gornji sagitalni sinus), portalnu i kavalnu hipertenziju i aortnu hipotenziju; uznapredovala tromboza, periferna i središnja; neuspješno regrutiranje kolaterala; uznapredovala tromboza) nakon redovitog tijeka nakon intraabdominalne hipertenzije – inducirane kompresije, dolazi do naknadne dekompresije i reperfuzije suočene s već značajnim lezijama organa koje predstavljaju poseban post sindrom (Tablica 6., Slika 16., Slika 17., Slika 18., Slika 19. i Slika 20.).





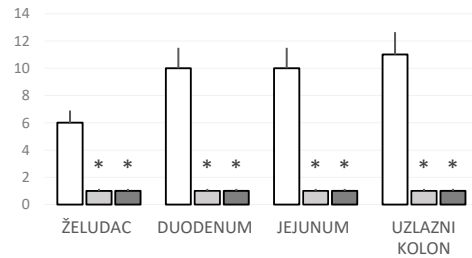
GASTROINTESTINALNE LEZIJE  
BODOVANJE MIKROSKOPSKIM PREGLEDOM  
(0 - 15), MIN/MED/MAX

30 mmHg, 30 min



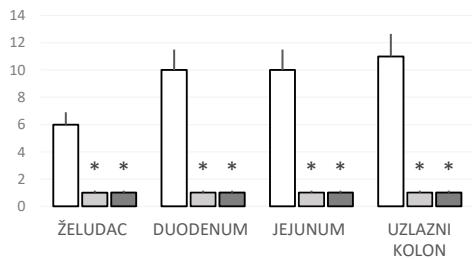
GASTROINTESTINALNE LEZIJE  
BODOVANJE MIKROSKOPSKIM PREGLEDOM  
(0 - 15), MIN/MED/MAX

40 mmHg, 30 min

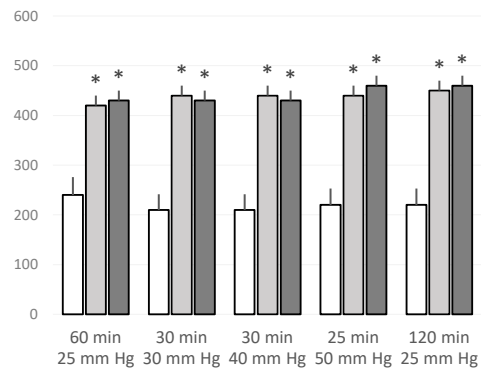


GASTROINTESTINALNE LEZIJE  
BODOVANJE MIKROSKOPSKIM PREGLEDOM  
(0-15), MIN/MED/MAX

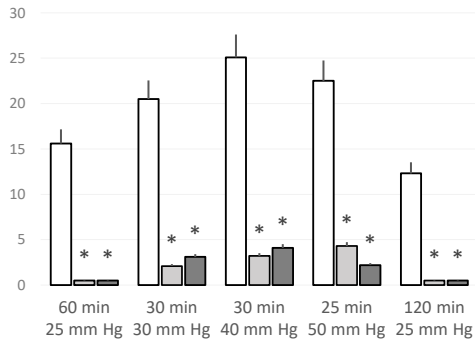
50 mmHg, 25 min



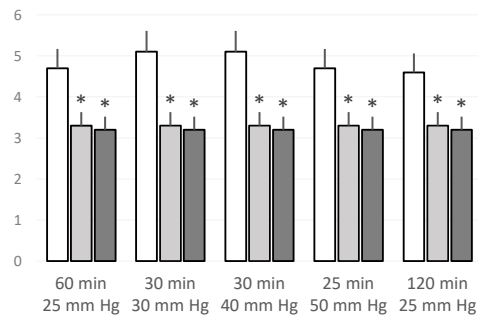
VISOKE CRIJEVNE RESICE, SV±SD, µm



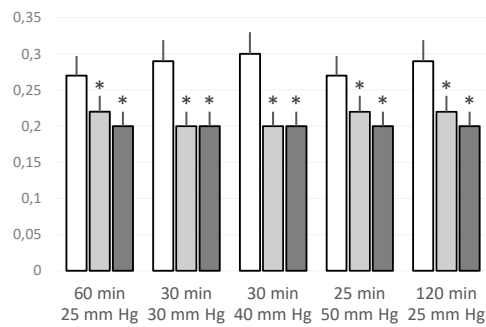
LEZIJE NA ŽELUCU, ZBROJ NAJDUŽIH  
PROMJERA, mm, SV ± SD, µm



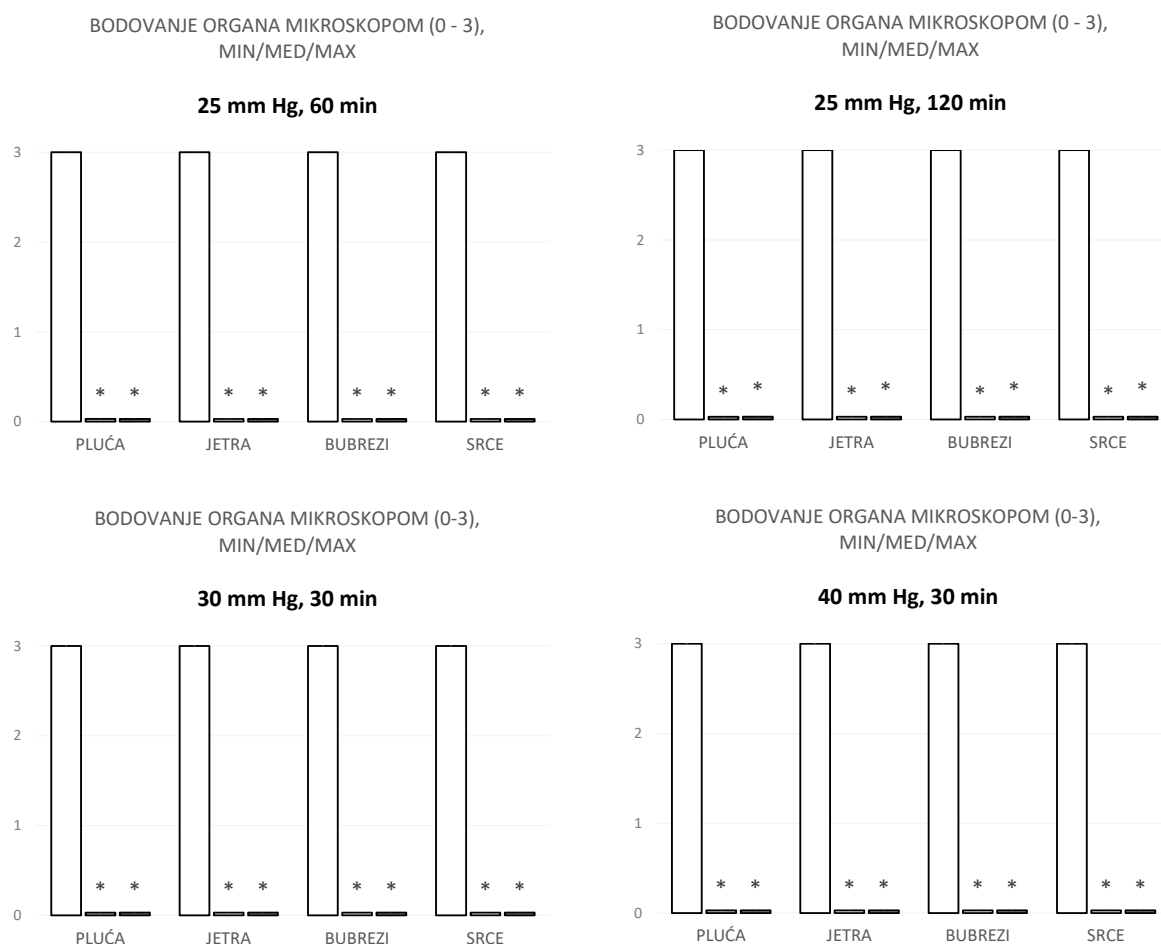
RELATIVNA TEŽINA JETRE  
(% UKUPNE TJELESNE TEŽINE)  
SV ± SD, µm



RELATIVNA TEŽINA SLEZENE  
(% UKUPNE TJELESNE TEŽINE)  
SV ± SD, µm

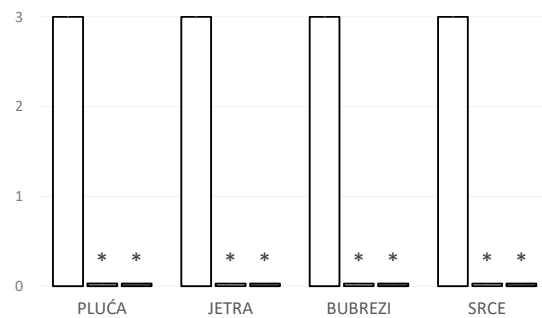


**Slika 11.** Bodovanje mikroskopskim pregledom gastrointestinalnih lezija (0 – 15), želudac, duodenum, jejunum, uzlazni kolon i crijevne resice visoke,  $\mu\text{m}$ , i želučane lezije (zbroj najdužih promjera lezija, mm), relativna težina jetre (% od ukupne tjelesne težine jetre), relativna težina slezene (% od ukupne tjelesne težine slezene) u ((u štakora anesteziranih tiopentalom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 minuta, na 30 mm Hg ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta, na 25 mm Hg tijekom 60 minuta, povišenog intraabdominalnog tlaka, a kod štakora anesteziranih esketaminom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 120 minuta povećan intraabdominalni tlak, nakon lijeka (BPC 157 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (svjetlosive trake), 10 ng/kg (tamno sive trake); fiziološka otopina 5 ml/kg (bijeke trake)) koja se daje supkutano na 10 minuta povećanog intraabdominalnog tlaka – vrijeme. Minimum (min), maksimum (max), medijan (med),  $\text{SV} \pm \text{SD}$ , \* $P < 0,05$ , u odnosu na kontrolu. Autor: Marijan Tepeš

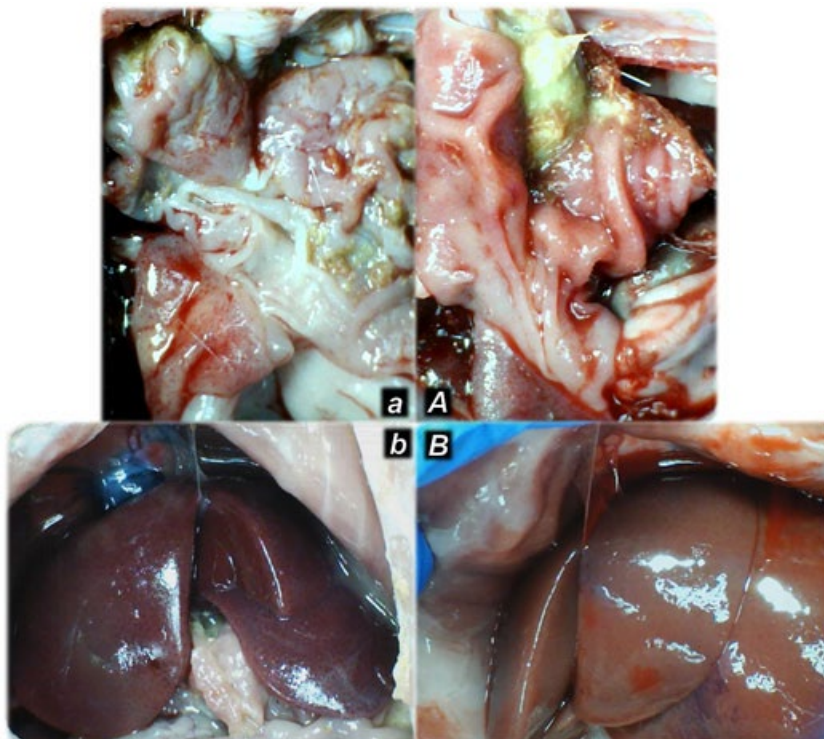


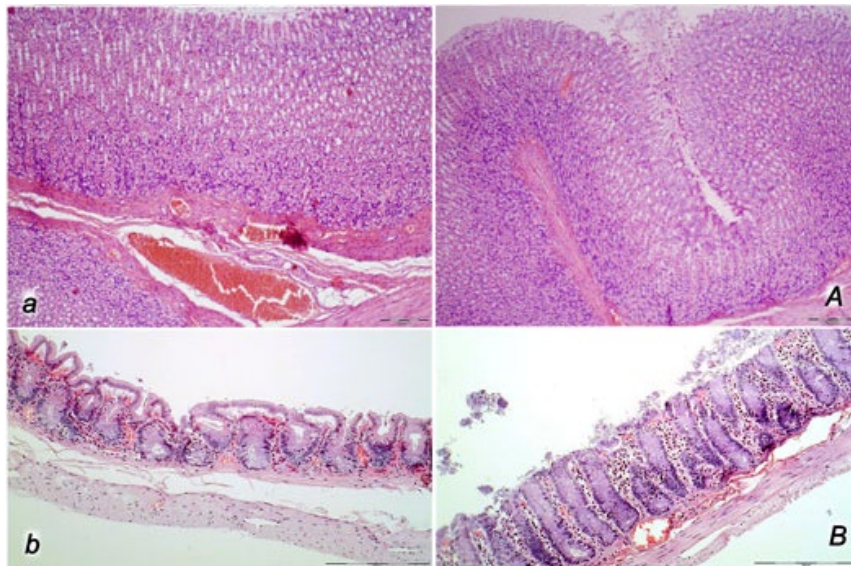
BODOVANJE ORGANA MIKROSKOPOM (0-3),  
MIN/MED/MAX

50 mm Hg, 25 min

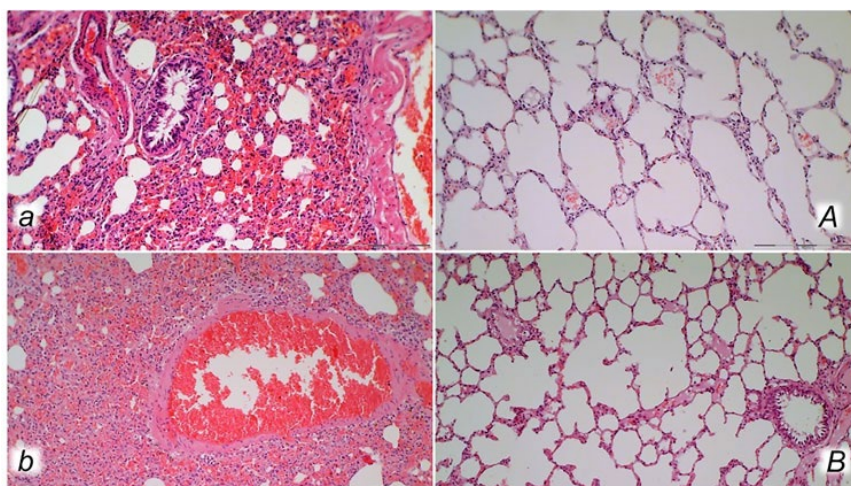


**Slika 12.** Bodovanje organa (pluća, jetra, bubrezi, srce) mikroskopom (0 – 3), u štakora anesteziranih tiopentalom s povišenim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 minuta, na 30 mm Hg ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta, na 25 mm Hg tijekom 60 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka, a kod štakora anesteziranih esketaminom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 120 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka, nakon lijeka (BPC 157 10 µg /kg (svjetlosive trake), 10 ng/kg (tamnosive trake); fiziološka otopina 5 ml/kg (bijele trake)) dano supkutano na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka. Minimum (min), maksimum (max), medijan (srednji), \*P < 0,05, u odnosu na kontrolu. Autor: Marijan Tepeš

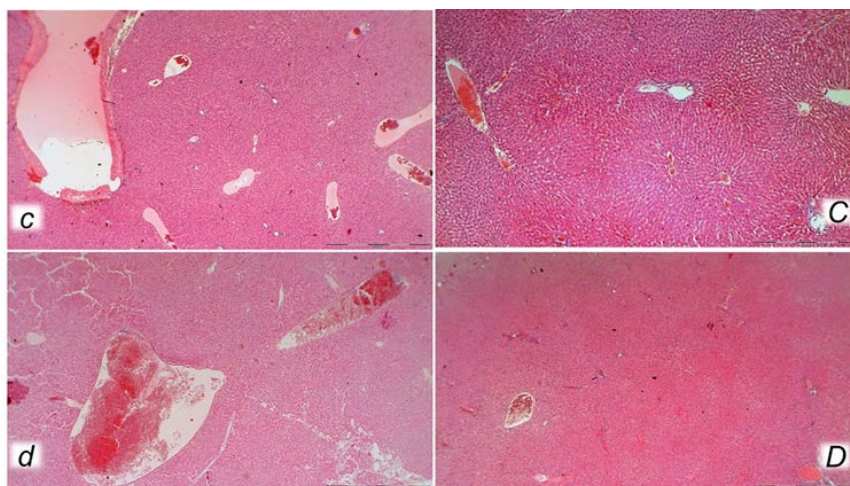




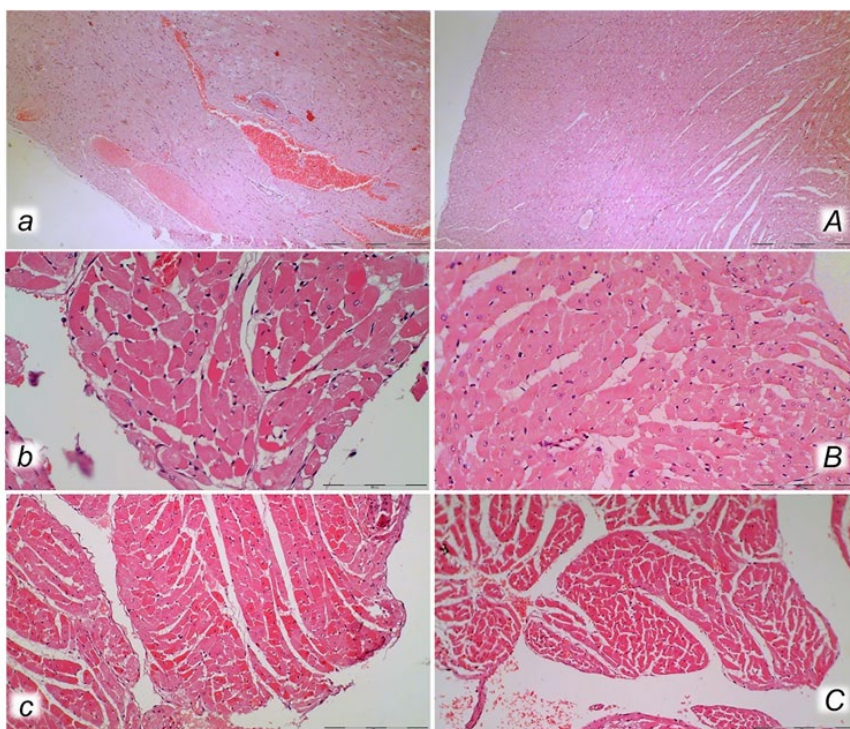
**Slika 13.** Ilustrativni prikaz makroskopskog i mikroskopskog prikaza. Makroskopska prezentacija. Želudac (a, A) i jetra (b, B) (bijela slova) nakon povišenog intraabdominalnog tlaka i lijekova (sc) (fiziološka otopina (5 ml/kg, lijevo, želudac i duodenum s višestrukim malim hemoragičnim lezijama (a) i kongestija jetre (b) prikaz) ili BPC 157 (10 ng/kg, desno, želudac i dvanaesnik, i jetra A, B): 25 mm Hg (30 min) (a, A) i 40 mm Hg (30 min) (b, B). Kamera priključena na USB mikroskop VMS-004 Discovery Deluxe (Veho, Sjedinjene Države). Mikroskopski prikaz. Prikaz želuca (a, A) i debelog crijeva (b, B) (crna slova) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 min tretiran na 10 min intraabdominalnog tlaka s fiziološkom otopinom (kontrola, a, b) ili BPC 157 (A, B). Kontrolna skupina pokazala je izraženu hiperemiju i kongestiju stijenke želuca (a) i smanjenje kripti debelog crijeva s fokalnom denudacijom površinskog epitela (b). Štakori tretirani s BPC 157 pokazuju prezentaciju sličnu normalnoj prezentaciji gastrointestinalnog trakta (A, B). (HE; a, A, povećanje  $\times 100$ , skala 200  $\mu\text{m}$ ; b, B, povećanje  $\times 200$ , skala 100  $\mu\text{m}$ ). Autor: Marijan Tepoš

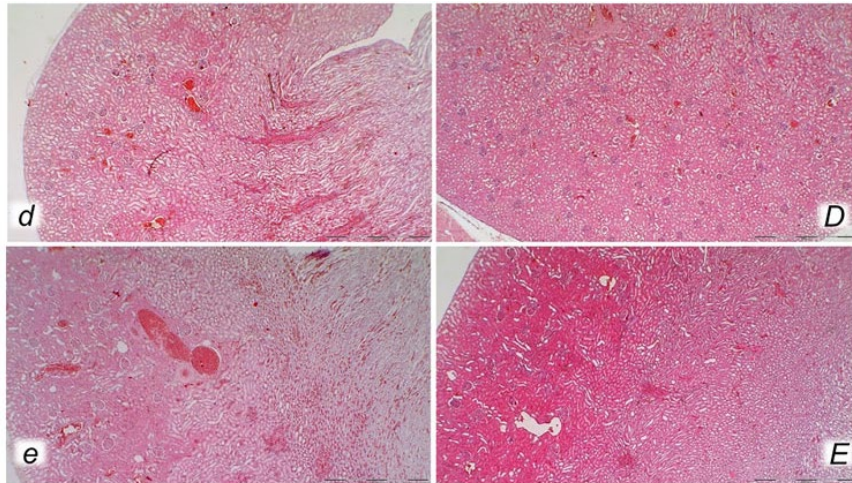




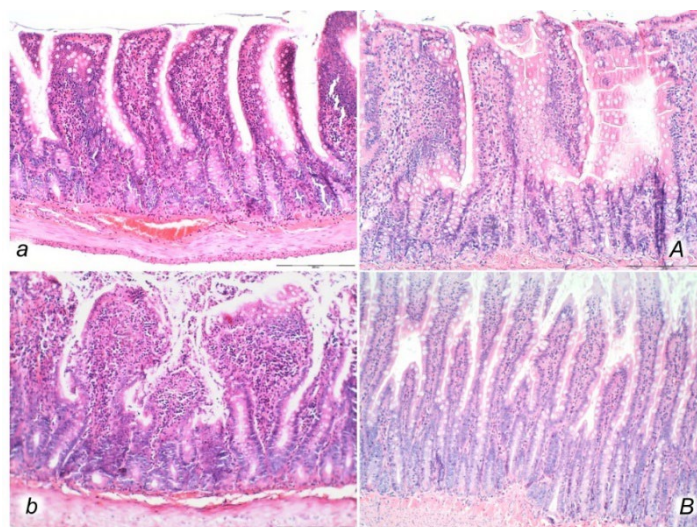


**Slika 14.** Prikaz pluća (a, A, b, B) i jetre (c, C, d, D) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, A, c, C) ili na 50 mm Hg tijekom 25 minuta (b, B, d, D), tretiran na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola, a, b, c, d) ili BPC 157 (A, B, C, D). a, b. Plućni parenhim s izrazitom kongestijom i velikim područjima intraalveolarnog krvarenja u kontrolnih štakora. A, B. Normalni plućni parenhim u štakora tretiranih s BPC 157. c, d. Vaskularna dilatacija jetrenog parenhima u kontrolama, normalna arhitektura u štakora tretiranih BPC 157 (C) i blaga kongestija jetrenog parenhima (D). (HE; povećanje  $\times 200$ , skala 100  $\mu\text{m}$  (a, A, b, B); povećanje  $\times 100$ , skala 500  $\mu\text{m}$  (c, C, d, D)). Autor: Marijan Tepeš

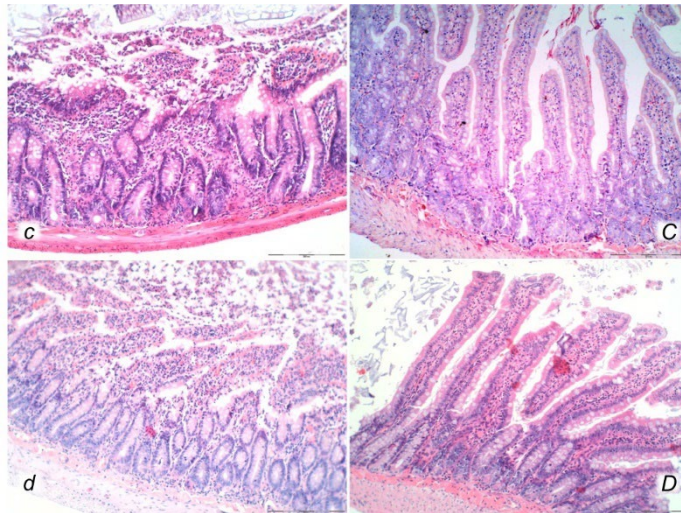




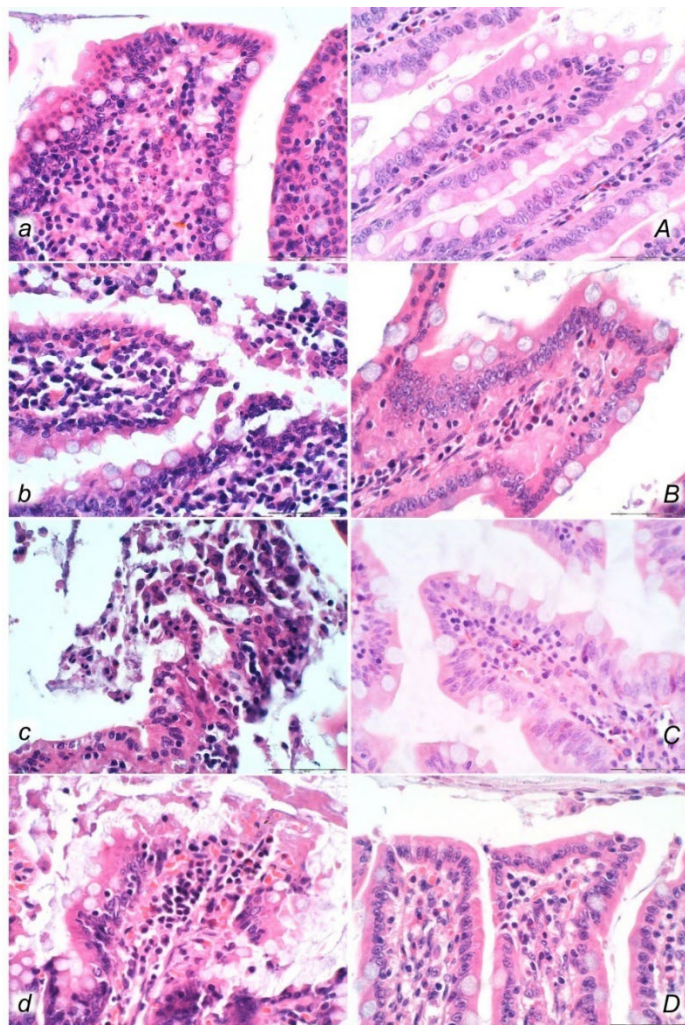
**Slika 15.** Prikaz srca (a, A, b, B, c, C) i bubrega (d, D, e, E) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, A, b, B, d, D) ili na 50 mm Hg tijekom 25 minuta (c, C, e, E), tretirano na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola, a, b, c, d, e) ili BPC 157 (A, B, C, D, E). Izražena kongestija miokarda kontrolnih štakora, sa subendokardijalnim infarktom nađenim u svih kontrolnih štakora pri 25 mm Hg (a, b) i pri 50 mm Hg intraabdominalnog tlaka (c), dok je miokard bio očuvan u svih štakora tretiranih BPC 157 ( A, B, C). Teška kongestija bubrežnog tkiva nađena je u kontrolnih štakora pri 25 mm Hg (d) i pri 50 mm Hg intraabdominalnog tlaka (e), dok u štakora tretiranih BPC 157 nisu nađene promjene pri intraabdominalnom tlaku od 25 mm Hg (D ) i samo je diskretna kongestija nađena pri 50 mm Hg intraabdominalnog tlaka (E). (HE; povećanje  $\times 200$ , skala  $100 \mu\text{m}$  (a, A);  $\times 400$ , skala  $50 \mu\text{m}$  (b, B, c, C);  $\times 100$ , skala  $500 \mu\text{m}$  (d, D, e, E)). Autor: Marijan Tepoš







**Slika 15. a.** Autor: Marijan Teppeš



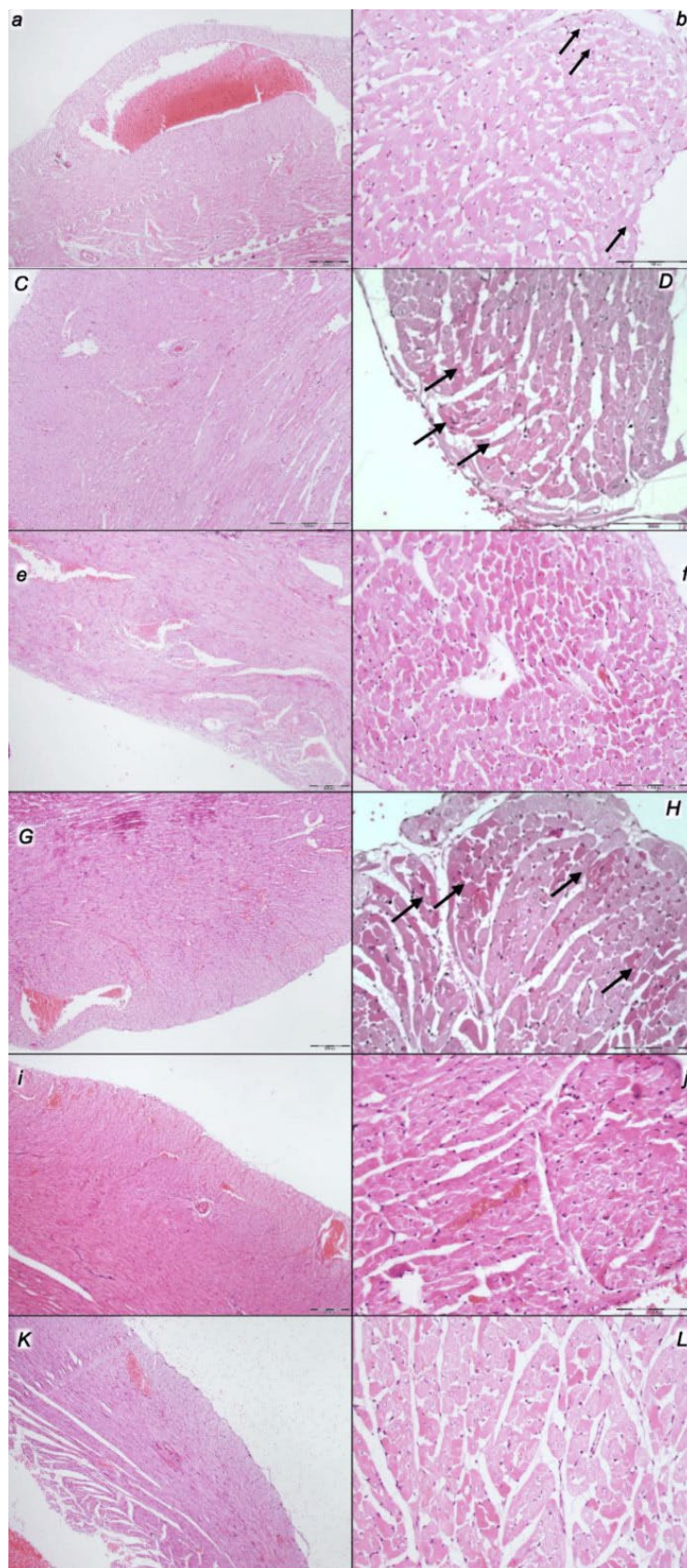
**Slika 15 b.** Autor: Marijan Teppeš

S povećanjem jačine od gornjeg prema donjem dijelu gastrointestinalnog trakta, kontrolni štakori pokazali su transmuralnu hiperemiju cijelog gastrointestinalnog trakta, želuca, dvanaesnika i stijenke tankog i debelog crijeva, zajedno sa smanjenjem resica u crijevnoj sluznici, smanjenje kripta s žarišnom denudacijom površinskog epitela i dilatacijom debelog crijeva (Slike 11., 12., 13., 14., 15.; dopunske slike 15a, 15b). Redovito, kod štakora tretiranih s BPC 157, primijetili smo nikakvu ili minimalnu kongestiju u gastrointestinalnoj sluznici s dobro očuvanim crijevnim resicama i kriptama debelog crijeva bez dilatacije debelog crijeva. Uzimajući u obzir intraabdominalnu hipertenziju u stupnju III i stupnju IV i terapijski učinak, nije bilo iznenađujuće pronaći značajno smanjenje visine resica kod svih kontrolnih štakora s visokim intraabdominalnim tlakom (Slike 11., 13.; dodatne slike 15 a, 15 b) i očuvana visina resica u štakora tretiranih s BPC 157 (slično visini resica u zdravih štakora, što ukazuje na očuvanu crijevnu funkciju unatoč visokom intraabdominalnom tlaku).

Bez terapije, opažene su teške lezije u štakora s visokim intraabdominalnim tlakom, karakterizirane izrazitom kongestijom miokarda i subendokardijalnim infarktima (Slika 15.), izrazitom kongestijom i velikim područjima intraalveolarnog krvarenja u plućima (Slika 14.), vaskularna dilatacija jetrenog parenhima (Slika 14.) i bubrežna kongestija (Slika 15.). Nasuprot tome, kao rezultat liječenja, jednako visoki intraabdominalni tlakovi u štakora tretiranih BPC 157 doveli su do samo blage kongestije u gastrointestinalnom traktu, jetri i bubrežima (Slike 11., 12., 13., 14., 15.), posebno s visokim intraabdominalnim tlakom od 40 i 50 mm Hg (inače nisu uočene promjene na jetri i bubrežnom parenhimu). Miokard je očuvan, bez promjena na plućnom parenhimu (Slika 12., 13., 15.).

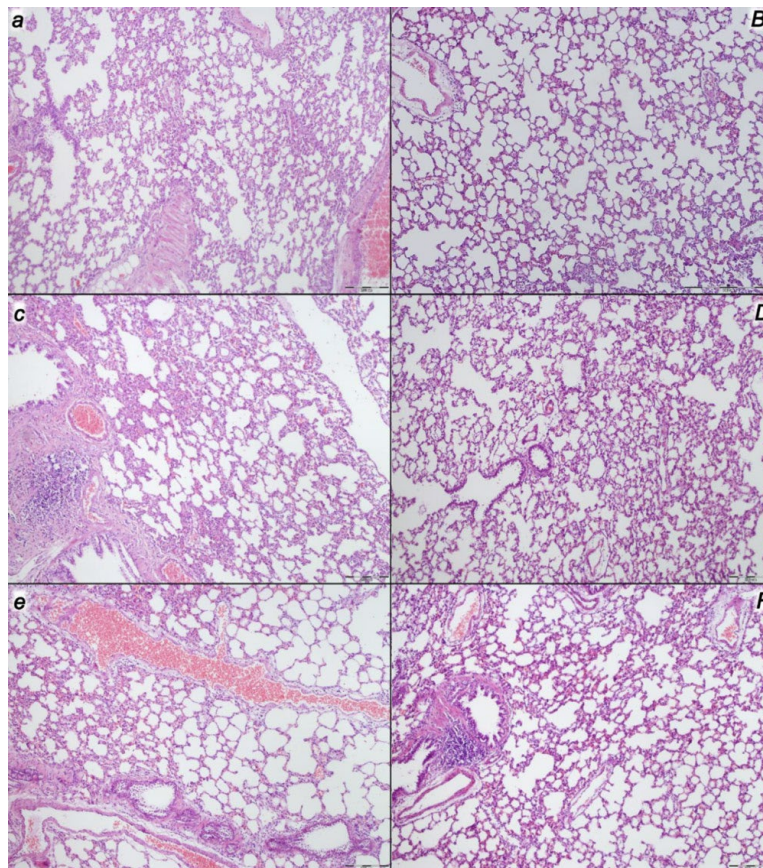
Indikativno, za zajedničko zatajenje (tj. intrakranijalnu (gornji sagitalni sinus), portalnu i kavalnu hipertenziju i aortnu hipotenziju; uznapredovala tromboza, periferna i centralna; neuspješno regrutiranje kolaterala; uznapredovala tromboza) nakon redovitog tijeka nakon intraabdominalne hipertenzije – inducirane kompresije dolazi do naknadne dekompresije i reperfuzije suočene s već značajnim lezijama organa koje predstavljaju poseban post sindrom (Tablica 6., Slika 16., Slika 17., Slika 18., Slika 19. i Slika 20.).





**Slika 16.** Mikroskopske promjene prikazane na srcu (a, b, C, D, e, f, G, H, i, j, K, L) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, b, e, f, i, j) i štakori tretirani BPC 157 (velika slova) (C, D, G, H, K, L).

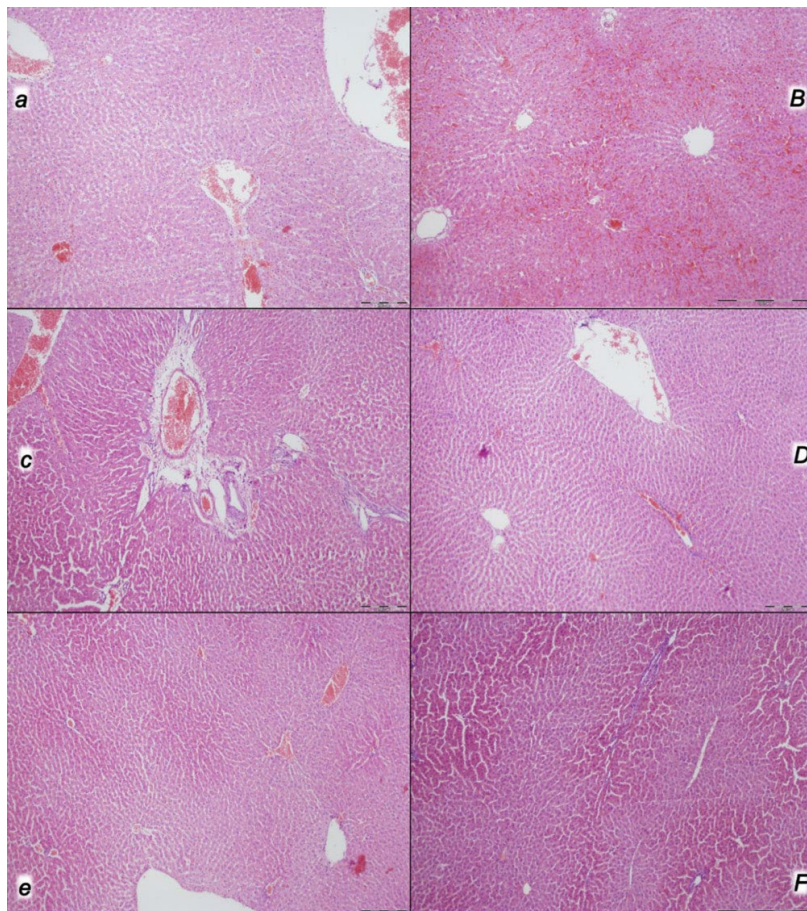
Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, b, C, D) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (e, f, G, H) (ii), ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (i, j, K, L) i žrtvuje se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, b, C, D) ili 30 minuta (ii) (e, f, G, H); iii (i, j, K, L)) ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su kontrole pokazivale kongestiju miokarda s izraženom kongestijom i dilatacijom koronarnih arterija i njihovih intramiokardijalnih ogranaka (a, e, i), raspršeni subendokardijalni ishemijski miociti (b) (crne strelice) i subendokardijalni infarkt (f, j). Suprotno tome, BPC 157 tretirani štakori pokazali su dosljedan terapijski učinak, samo blagu kongestiju miokarda (C, G, K) i raspršene subendokardijalne ishemijske miocite (D, H, L) (crne strelice). HE bojenje; povećanje, 100×; skala, 200 μm (a, C, e, G, i, K) ili povećanje, 400×; skala, 100 μm (b, D, f, H, j, L). Autor: Marijan Tepes



**Slika 17.** Mikroskopske promjene prikazane u plućima (a, B, c, D, e, F) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, b, e, f, i, j) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (B, D, F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti

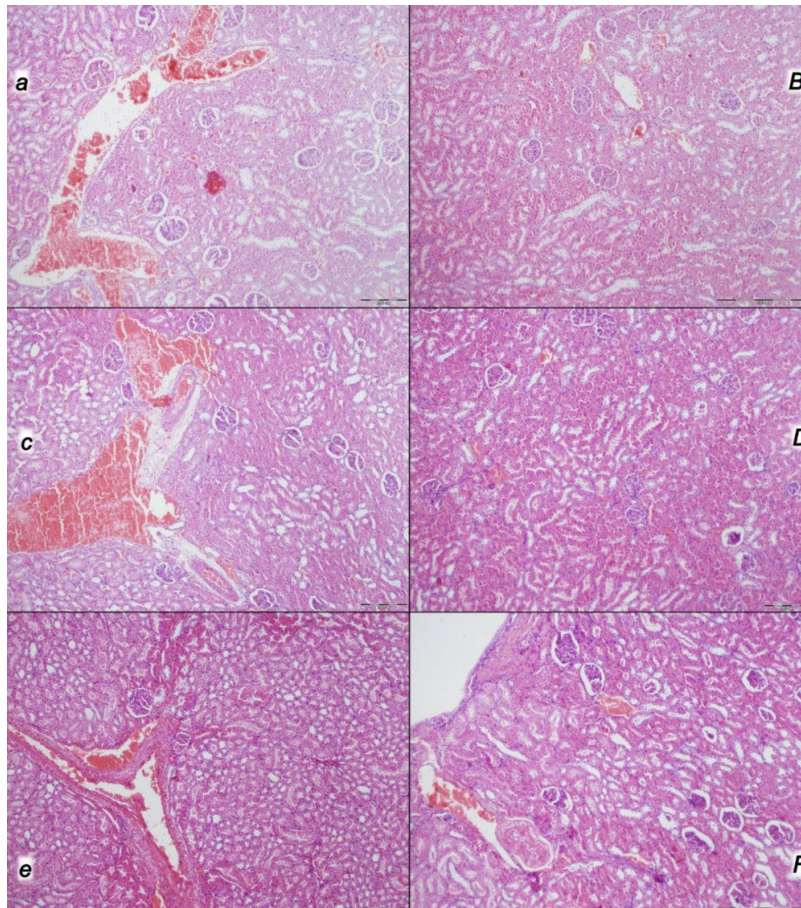


intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, B) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (c, D) (ii) ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (e, F) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, B) ili 30 minuta (ii (c, D); iii (e, F)) ovisno jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su kontrolne životinje imale izraženu kongestiju plućnog parenhima, zadebljanje alveolarnih membrana zbog kapilarne kongestije, plućni edem i dilataciju većih krvnih žila (a, c, e). Nikakve promjene nisu se pojavile kod štakora tretiranih s BPC 157 (B, D, F). Bojanje HE; povećanje, 100 ×; ljestvica, 200 μm. Autor: Marijan Tepeš



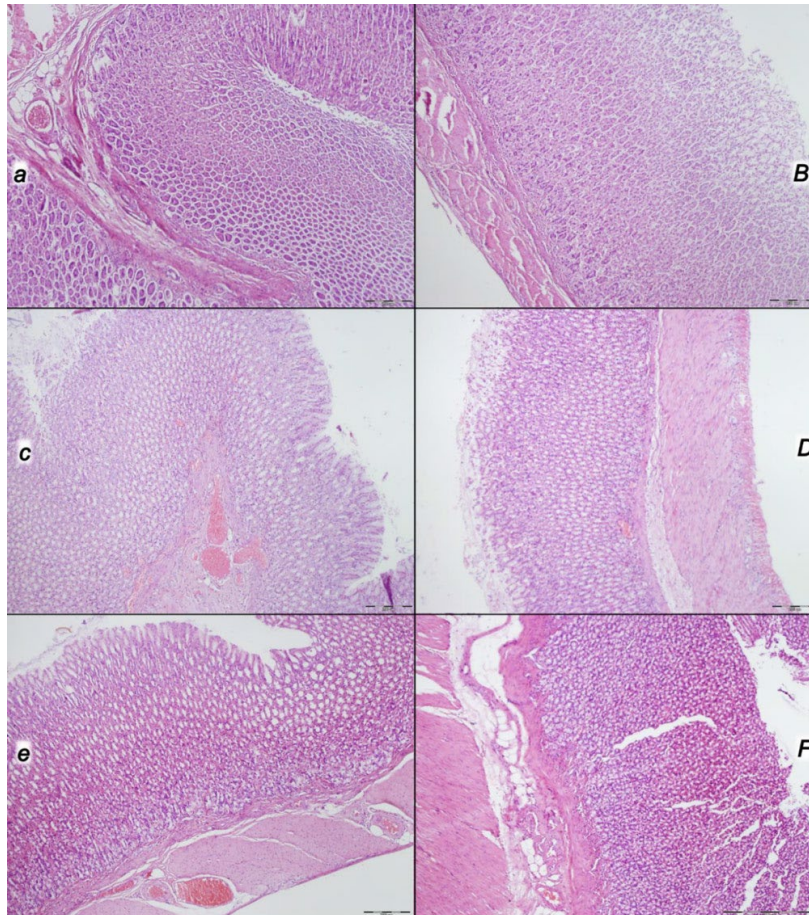
**Slika 18.** Mikroskopske promjene prikazane u jetri (a, B, c, D, e, F) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, b, e, f, i, j) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (B, D, F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, B) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (c, D) (ii) ili 40 mm Hg 30 minuta (iii) (e, F) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, B) ili 30 minuta (ii (c, D); iii (e, F)) nakon primanja (sc) fiziološke otopine (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su

kontrolne životinje pokazivale izraženu kongestiju jetrenog parenhima, s izraženom dilatacijom sinusoida i ogranaka portalne vene u portalnim traktovima (a, c, e). Nikakve promjene ili blaga kongestija nisu se pojavile kod štakora tretiranih s BPC 157 (B, D, F). Bojanje HE; povećanje, 100 ×; skala, 200 μm. Autor: Marijan Tepoš



**Slika 19.** Mikroskopske promjene prikazane u bubregu (a, B, c, D, e, F) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, b, e, f, i, j) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (B, D, F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, B) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (c,D) (ii) ili 40 mm Hg 30 minuta (iii) (e, F) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a,B) ili 30 minuta (ii (c, D); iii (e, F)) nakon primanja (sc) fiziološke otopine (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su kontrolne životinje imale izraženu kongestiju bubrežnog parenhima s umjerenom vaskularnom kongestijom, a intersticijski edem pojavio se u kontrolnih štakora (a, c, e). Nije bilo promjena ili se pojavila blaga kongestija kod štakora tretiranih s BPC 157 (B, D, F). Bojanje HE; povećanje, 100×; skala, 200 μm. Autor: Marijan Tepoš





**Slika 20.** Mikroskopske promjene prikazane u želucu (a, B, c, D, e, F) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, b, e, f, i, j) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (B, D, F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a,B) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (c, D) (ii) ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (e, F) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, B) ili 30 minuta (ii (c, D); iii (e, F)) ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su kontrolne životinje imale izraženu kongestiju stijenke želuca zbog transmuralne izražene kongestije i dilatacije krvnih žila (a, c, e). Nisu se pojavile nikakve promjene kod štakora tretiranih s BPC 157 (B, D, F). Bojanje HE; povećanje, 100×; skala, 200 μm. Autor: Marijan Tepeš

**Tablica 6.** Lezije, procijenjene mikroskopski (srce, pluća, jetra, bubrezi, želudac, tanko i debelo crijevo) ili makroskopski (želudac), u štakora 60 minuta, 30 minuta i 30 minuta nakon dekompresije nakon kompresije intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min). \*  $P < 0,05$ , barem u odnosu na kontrolu.

Lezije, procijenjene mikroskopski (srce, pluća, jetra, bubrezi, želudac, tanko i debelo crijevo) ili makroskopski (želudac), u štakora 60 minuta, 30 minuta i 30 minuta nakon dekompresije nakon kompresije intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min). * p < 0,05, barem u odnosu na kontrolu.			
	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
<b>Srce (boduje se 0 – 3, min./sred./maks)</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/1/1 *	0/1/1 *
<b>Pluća (boduje se 0 – 3, min./sred./maks.)</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
<b>Jetra (boduje se 0 – 3, min./sred./maks.)</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/1/1 *	0/1/1 *
<b>Bubreg (boduje se 0 – 3, min./sred./maks )</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/1/1 *	0/1/1 *
<b>Želudac (zbroj najdužih promjera, mm, SV ± SD)</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
<b>Želudac (ocjenjeno 0 – 15, min./sred./maks.)</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
<b>Tanko crijevo (ocjenjeno 0 – 15, min./sred./maks )</b>			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *
BPC 157 10 ng/kg	0/0/0 *	0/0/0 *	0/0/0 *

Suprotno tome, smanjena težina lezija zbog terapije BPC 157 može biti dio uzročno-posljedičnog terapijskog djelovanja zajedno sa smanjenom intrakranijalnom (gornji sagitalni sinus), portalnom i kavalnom hipertenzijom i aortnom hipotenzijom; oslabljena/eliminirana tromboza; i neposredni učinak aktiviranog kolateralnog puta.

#### **4.6. Srce**

S obzirom na izraženu kongestiju miokarda i subendokardijalne infarkte na kraju perioda kompresije, početna prezentacija prije dekompresije i reperfuzije može biti složena. Pritom je zanimljivo da su svi kontrolni štakori na kraju reperfuzijskog razdoblja pokazali izraženu kongestiju i dilataciju koronarnih arterija i njihovih intramiokardnih ogranaka; subendokardijalni infarkt dogodio se u onih koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji stupnja IV (Tablica 6., Slika 16.). Isto tako, kao i prije tijekom perioda kompresije (BPC 157 davan u vremenu od 10 minuta intraabdominalne hipertenzije, jednako visoki intraabdominalni tlakovi u štakora tretiranih BPC 157 doveli su do očuvanog miokarda), u reperfuziji postoji dosljedan terapijski učinak BPC 157. Postojala je samo blaga kongestija u miokardu i raspršeni subendokardijalni ishemijski miociti u štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji III. stupnja, a ista je morfologija nađena u štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji IV. stupnja (Tablica 6., Slika 16.). Treba imati na umu da se ovaj terapijski učinak pojavio zajedno s protuučinkom na aritmije i trombozu.

#### **4.7. Pluća**

Bez terapije, početna prezentacija izražene kongestije u plućima na kraju razdoblja kompresije (tj. jedva preživljena) pojavila se na kraju reperfuzijskog razdoblja kao izrazita kongestija plućnog parenhima, zadebljanje alveolarnih membrana zbog kapilarne kongestije, plućni edem i širenje većih krvnih žila. Nasuprot tome, nisu se pojavile nikakve promjene kod štakora tretiranih s BPC 157 (Tablica 6., Slika 17.).

#### **4.8. Jetra**

Bez terapije, početna prezentacija izražene vaskularne dilatacije jetrenog parenhima na kraju razdoblja kompresije (tj. jedva preživljena) pojavila se na kraju reperfuzijskog razdoblja kao izražena dilatacija sinusoida i ogranaka portalne vene u portalnoj trijadi. Nasuprot tome, štakori tretirani s BPC 157 nisu imali nikakvih promjena ili su imali samo blagu kongestiju u jetri (Tablica 6., Slika 18.).

#### **4.9. Bubrež**

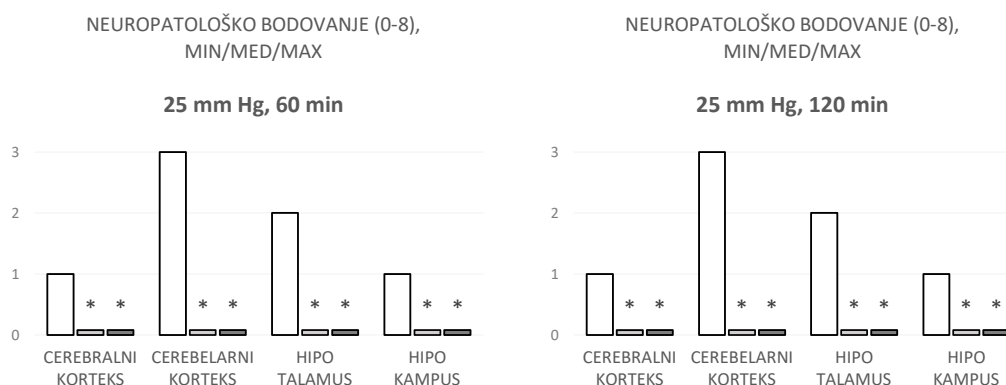
Bez terapije, početna prezentacija bubrežne kongestije na kraju razdoblja kompresije (tj. jedva preživjeli) na kraju reperfuzijskog razdoblja pojavila se kao izražena kongestija bubrežnog parenhima s umjerenom vaskularnom kongestijom i intersticijskim edemom. Suprotno tome, kod štakora tretiranih BPC 157 ili nije bilo promjena ili se pojavila samo blaga kongestija (Tablica 6., Slika 19.).

#### 4.10. Gastrointestinalna lezija

Bez terapije, početna prezentacija izražene transmuralne hiperemije cijelog gastrointestinalnog trakta, želuca, dvanaesnika i stijenke tankog i debelog crijeva na kraju razdoblja kompresije (tj. jedva preživjela) ostala je na kraju reperfuzijskog razdoblja kao izražena transmuralna kongestija i dilatacija krvnih žila (napomena: u želucu su se pojavile male hemoragijske lezije). U štakora tretiranih s BPC 157 nisu pronađene nikakve promjene (Tablica 6., Slika 20.).

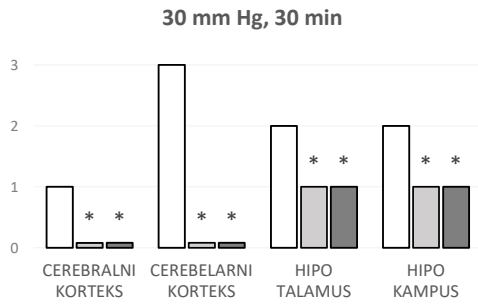
#### 4.11. Lezije mozga, moždane i cerebelarne kore, hipotalamusa/talamusa i hipokampusa

Bez terapije, dosljedno silazni tijek intraabdominalne hipertenzije u štakora s visokim intraabdominalnim tlakom doveo je do višestrukih lezija organa, raširene tromboze, poremećaja EKG-a i krvnog tlaka, portalne i kavalne hipertenzije, aortalne hipotenzije, a posebno intrakranijske (gornji sagitalni sinus) hipertenzija (Slike 1. – 15.) zajedno s teškim lezijama mozga (Slike 21., 22., 23., 24.). Štoviše, očito je mozak stalno oticao (Slike 2., 5.), što je rezultiralo oštećenjem mozga u svim istraživanim područjima (Slike 21., 22., 23., 24.)

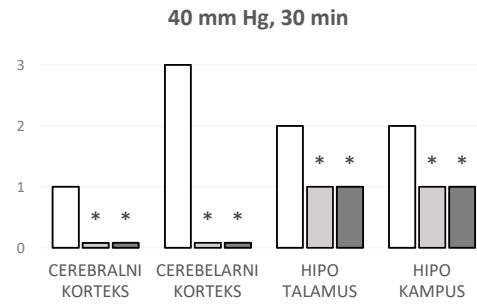




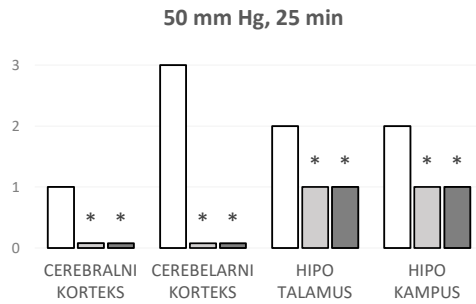
NEUROPATOLOŠKO BODOVANJE (0-8),  
MIN/MED/MAX



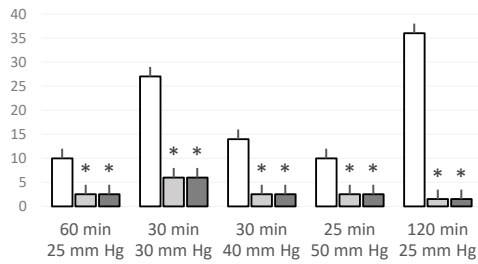
NEUROPATOLOŠKO BODOVANJE (0-8),  
MIN/MED/MAX



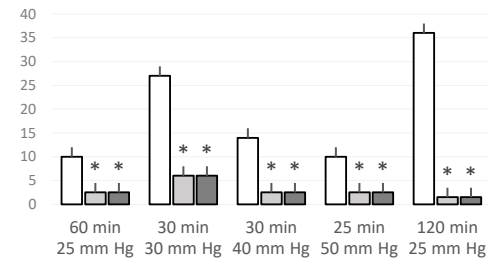
NEUROPATOLOŠKO BODOVANJE (0-8),  
MIN/MED/MAX



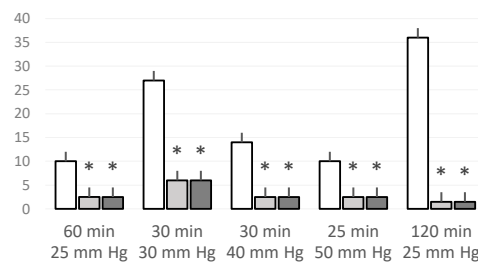
CEREBRALNI KORTEKS,  
BROJ KARIOPIKNOTIČKIH STANICA, SV±SD



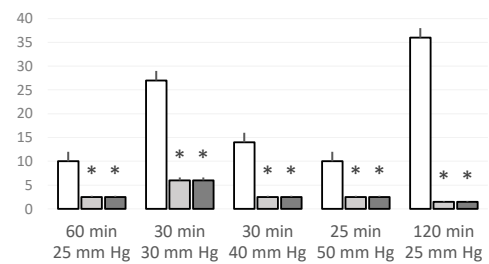
CEREBRALNI KORTEKS,  
BROJ KARIOPIKNOTIČKIH STANICA, SV±SD



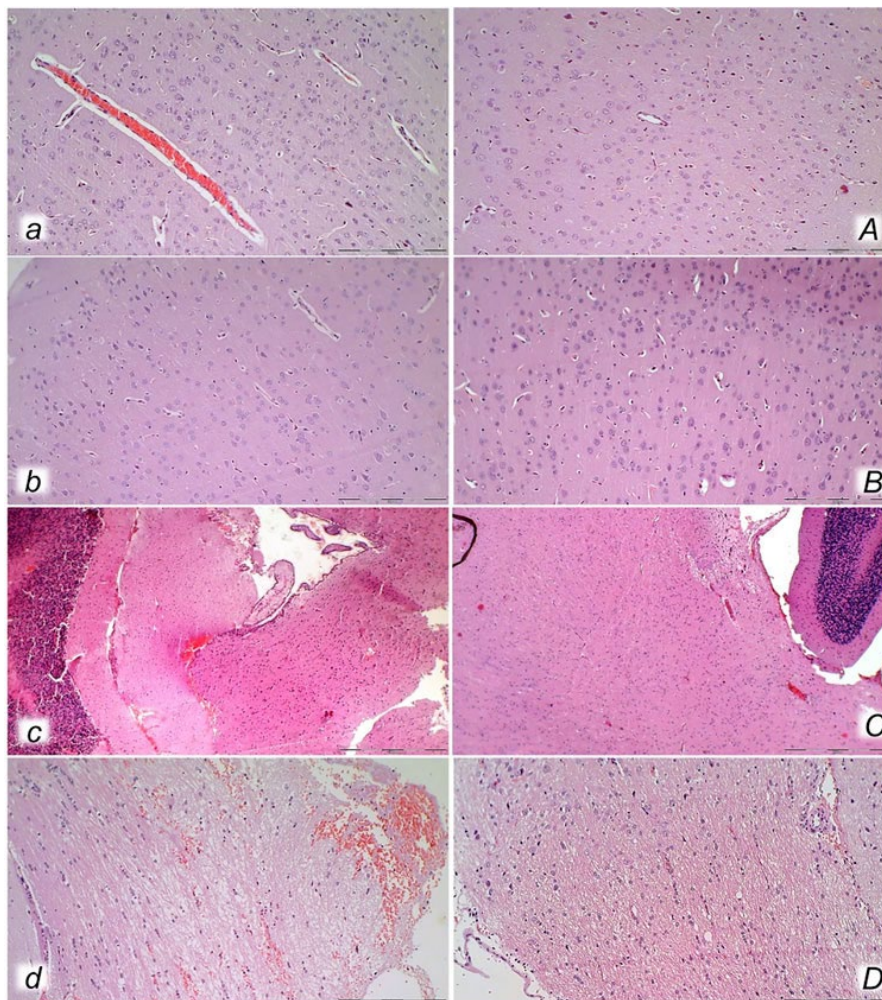
HIPOKAMPUS,  
BROJ KARIOPIKNOTIČKIH STANICA, SV±SD



HIPOTALAMUS,  
BROJ KARIOPIKNOTIČKIH STANICA, SV±SD

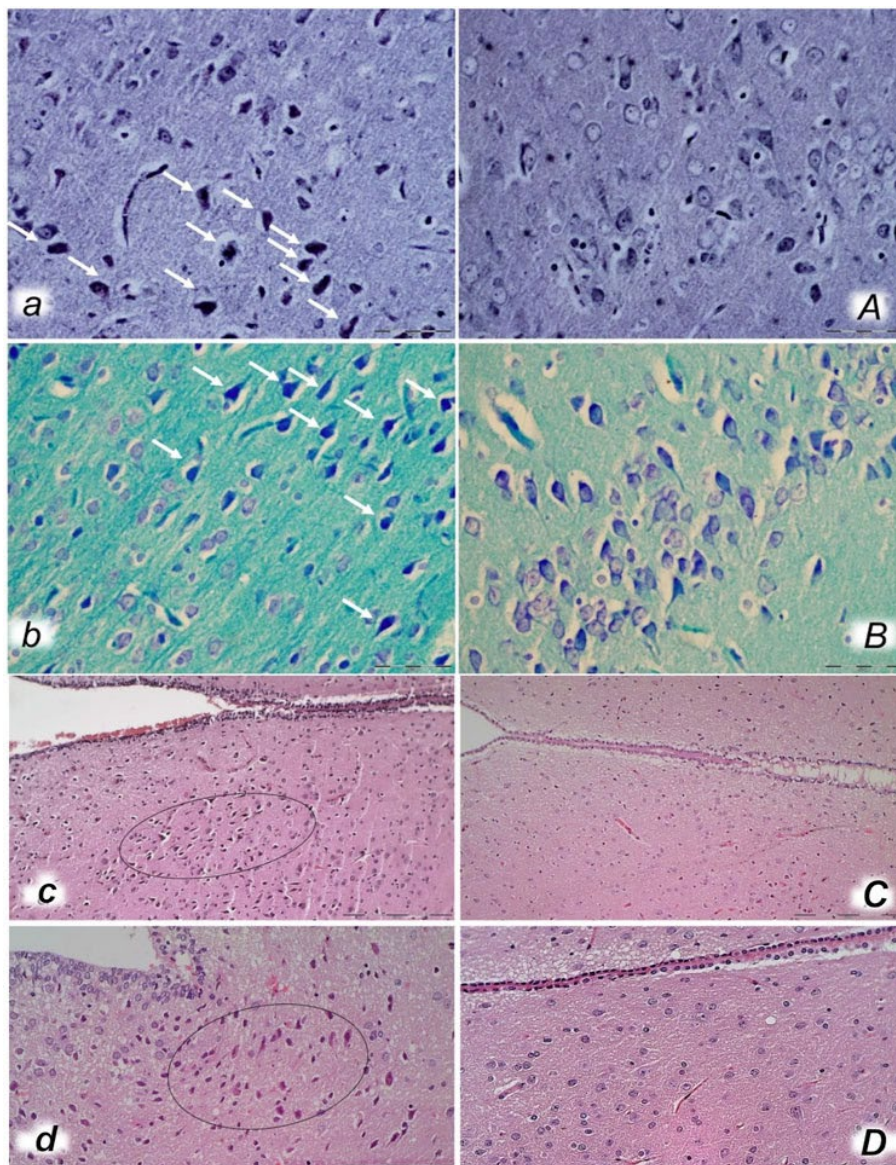


**Slika 21.** Neuropatološko bodovanje (0 – 8), cerebralni korteks, cerebelarni korteks, hipotalamus, hipokampus i broj kariopiknotičkih stanica, cerebralni korteks, cerebelarni korteks, hipotalamus, hipokampus, u štakora anesteziranih tiopentalom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 50 mm Hg tijekom 25 minuta, na 30 mm Hg ili 40 mm Hg na 30 minuta, na 25 mm Hg na 60 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka, a kod štakora anesteziranih esketaminom s povećanim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg na 120 min povišenog intraabdominalnog tlaka, nakon lijeka (BPC 157 10 µg/kg (svjetlosive trake), 10 ng/kg (tamnosive trake); fiziološka otopina 5 ml/kg (bijeले trake)) danih supkutano na 10 min povišenog intraabdominalnog tlaka. Minimum (min.), maksimum (max.), medijan (med.), SV ± SD, \*P < 0,05, u odnosu na kontrolu. Autor: Marijan Tepeš



**Slika 22.** Neuropatološke promjene moždane kore (a, A, b, B), cerebelarnog korteksa (c, C) i mosta (d, D) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom od 25 mm Hg tijekom 60 min (a, A, c, C) ili na 50 mm Hg tijekom 25 minuta (b, B, d, D), tretiran na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola, a, b, c, d) ili BPC 157 (A, B, C, D).

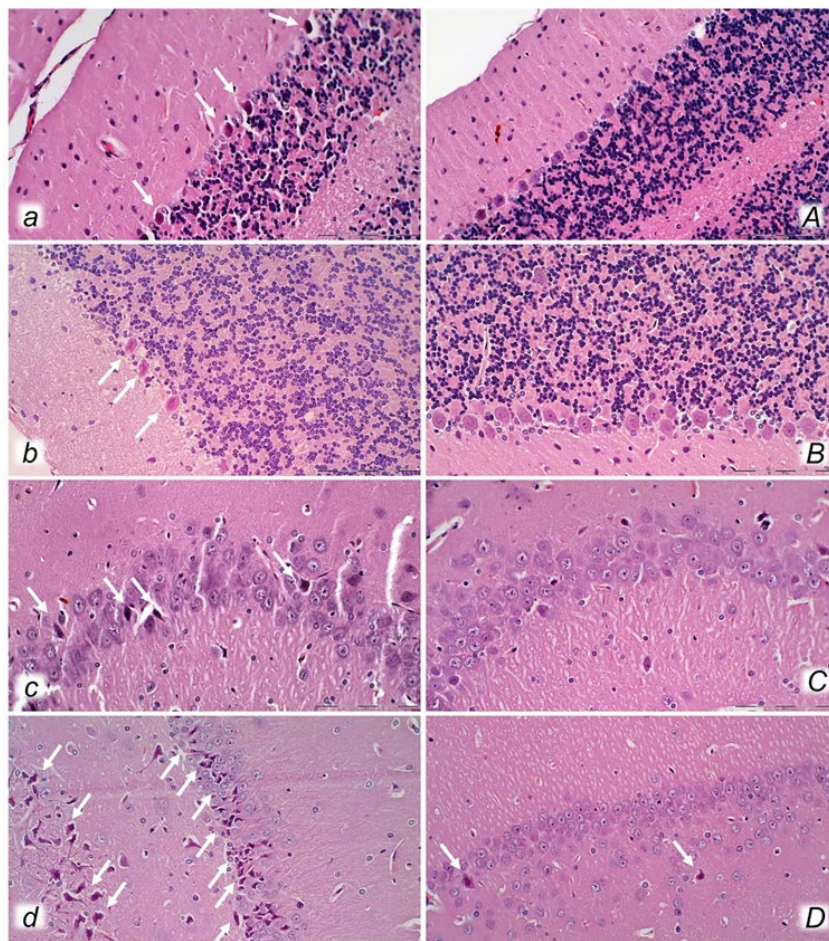
Generalizirani edem i kongestija (a, b, c, d) s povećanim brojem kariopiknotičkih stanica pronađeni su u cerebralnom korteksu (a, b) koji se značajno razlikuje od područja korteksa u štakora tretiranih BPC 157 (A, B). U kontrolnih štakora nađeno je intracerebralno krvarenje u infratentorijskom prostoru (d), većinom u cerebelopontinskom kutu /području (c) s generaliziranim edemom i kongestijom središnjeg živčanog sustava, dok nije bilo krvarenja (C) i samo blagi edem u tretiranih životinja, većinom pri intraabdominalnom tlaku od 50 mm Hg (D). (HE; povećanje  $\times 200$ , skala 100  $\mu\text{m}$  (a, A, b, B, d, D); povećanje  $\times 100$ , skala 200  $\mu\text{m}$  (c, C)). Autor: Marijan Tepoš



**Slika 23.** Bielschowsky i Klüver-Barrera histokemijsko bojenje koje prikazuje neuropatološke promjene cerebralnog korteksa u štakora s povećanim intraabdominalnim tlakom od 30 mm Hg



tijekom 30 minuta (a, A, b, B) koji su liječeni nakon 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola a, b) ili BPC 157 (A, B). U kontrolnih štakora nađen je povećani broj kariopiknotičkih stanica u cerebralnom korteksu (bijele strelice) (A, B) koji se značajno razlikovao od područja korteksa u štakora tretiranih s BPC 157 (a, b). (Bojenje po Bielschowskyju (a, A); Klüver–Barrera bojanje (b, B); povećanje  $\times 600$ , skala  $50\ \mu\text{m}$ ). Neuropatološke promjene prezentacije područja hipotalamusa/talamusa (c, C, d, D) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom na 25 mm Hg tijekom 60 minuta (c, C) ili na 50 mm Hg tijekom 25 minuta (d, D), tretirani na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola, c, d) ili BPC 157 (C, D). Izražena kariopiknoza nađena je u svih kontrolnih štakora (označeno ovalno) (c, 25 mm Hg/60 min); d, 50 mm Hg/25 min) dok je očuvano moždano tkivo nađeno u štakora tretiranih BPC 157 (C, 25 mm Hg/60 min); D, 50 mm Hg/25 min). (HE; povećanje  $\times 400$ , skala  $50\ \mu\text{m}$ ). Autor: Marijan Tepeš



**Slika 24.** Neuropatološke promjene kore malog mozga (a, A, b, B) i hipokampusa (c, C, d, D) u štakora s povišenim intraabdominalnim tlakom od 25 mm Hg tijekom 60 min (a, A, c, C) ili

na 50 mm Hg tijekom 25 minuta (b, B, d, D), tretirano na 10 minuta povišenog intraabdominalnog tlaka fiziološkom otopinom (kontrola, a, b, c, d) ili BPC 157 (A, B, C, D). Kontrolni štakori pokazali su unutar cerebelarnog područja kariopiknozu i degeneraciju Purkinjeovih stanica (a, b). Izražena i progresivna kariopiknoza i degeneracija piramidnih stanica hipokampusa uočena je u kontrolnih štakora (strelice) pri intraabdominalnom tlaku od 25 mm Hg (c) i još više pri intraabdominalnom tlaku od 50 mm Hg (d). U području malog mozga i hipokampusa kod štakora tretiranih s BPC 157 pri intraabdominalnom tlaku od 25 mm Hg (A, B, C) nisu pronađene nikakve promjene, a samo rijetke kariopiknotičke stanice hipokampusa (strelice) pri intraabdominalnom tlaku od 50 mm Hg (D) (HE; povećanje  $\times 400$ , skala 50  $\mu\text{m}$ ). Autor: Marijan Tepeš

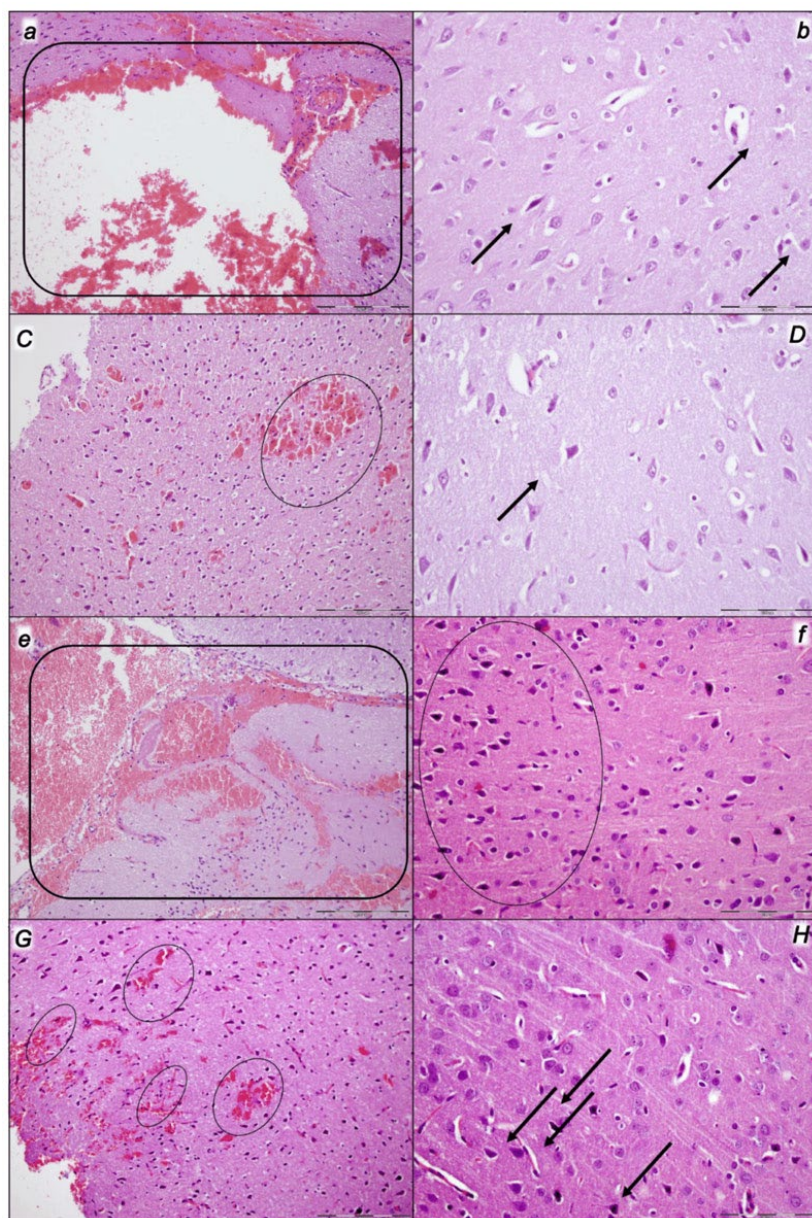
Općenito, primijećena je kongestija cerebralnog i cerebelarnog korteksa, hipotalamusa/talamusa i hipokampusa, s edemom i velikim područjima s povećanim brojem kariopiknotičkih stanica, kao i intracerebralnim krvarenjem, uglavnom u infratentorialnom prostoru, zahvaćajući područje malog mozga (Slike 21., 22., 23., 24.). Primijetili smo da postoji povećanje broja stanica koje su pokazivale kariopiknotičke osobine u sve analizirane četiri regije; cerebralnom i cerebelarnom korteksu, hipokampusu te hipotalamusu i talamusu (Slika 23.). Osobito je bila kariopiknoza i degeneracija Purkinjeovih stanica kore malog mozga te izrazita kariopiknoza piramidnih stanica u hipokampusu. Konkretno, čini se da su ove lezije mozga izrazito pogođene visokim intraabdominalnim tlakom; tj. pronađeno je najprogresivnije oštećenje neurona hipokampusa s najvećim intraabdominalnim tlakom. Suprotno tome, kao uzrok-posljedica terapije BPC 157, tj. smanjena intrakranijalna (gornji sagitalni sinus) hipertenzija i veliko oticanje mozga, zajedno sa smanjenom portalnom i kavalnom hipertenzijom, aortnom hipotenzijom, ukinutom trombozom i aktiviranim kolateralnim putem, te su lezije bile uvelike smanjene u štakora tretiranih s BPC 157, s visoko zaštićenim korteksom, hipotalamusom/talamusom i hipokampusom, kao i zdravim Purkinjeovim stanicama u korteksu malog mozga. Štakori koji su bili tretirani s BPC 157 pokazivali su samo vrlo mali broj neuronskih stanica s kariopiknotičkim osobinama u analiziranim neuroanatomskim strukturama.

Kvantitativna analiza oštećenja neurona u kariopiknotičnim područjima u sve četiri neuroanatomske strukture pokazala je da nema ili ima samo nekoliko kariopiknotičnih neuralnih stanica (Slika 21.). Bijela tvar bila je osjetljivija na kronične cerebralne ozljede. Nisu pronađene lezije bijele tvari u obje skupine životinja korištenjem modificiranog bojenja srebrom po Bielschowskyju i bojenja po Klüver-Barreri.

Ukratko, nakon terapije BPC 157, štakori s visokim intraabdominalnim tlakom (gradus III i stupanj IV) pokazali su izrazito oslabljenu portalnu i kavalnu hipertenziju, poboljšanu aortnu hipotenziju i izrazito oslabljenu hipertenziju gornjeg sagitalnog sinusa. Dodatno, venska i arterijska tromboza su oslabljene, i periferno i centralno, što je značajno ublažilo stazu i štoviše smanjilo lezije mozga, srca, pluća, jetre, bubrega i gastrointestinalnog trakta kao rezultat neliječenja. Ta su smanjenja pripisana ključnom nalazu aktiviranog posebnog kolateralnog puta, tj. vene azygos, koja je kombinirala donju šuplju venu i lijevu gornju šuplju venu za reorganizaciju krvotoka.

Primijenjeni postupci kod reperfuzije uključivali su intraabdominalnu hipertenziju III. stupnja (25 mm Hg tijekom 60 minuta) i intraabdominalnu hipertenziju IV. stupnja (30 mm Hg i 40 mm Hg oba tijekom 30 minuta) nakon čega je uslijedila dekompresija i reperfuzija za odgovarajuća ista razdoblja prije žrtvovanja. Stoga su bila uključena jednaka razdoblja ishemije i reperfuzije (60 min/60 min za stupanj III i 30 min/30 min za stupanj IV). Dakle, redovite teške lezije inducirane intraabdominalnom hipertenzijom dodatno su pogođene dekompresijom i jednakim razdobljem reperfuzije da bi se proizvele konačne značajne ishemijske/reperfuzijske lezije i krvarenje (tj. intraventrikularno krvarenje koje uključuje treću klijetku dogodilo se na kraju u štakorima s IV. stupnjem 40 mm Hg intraabdominalne hipertenzije ishemija/reperfuzija). Konkretno, čini se da su ove lezije mozga izrazito pogođene visokim intraabdominalnim tlakom i reperfuzijom; posebno, s višom intraabdominalnom hipertenzijom, cerebrum i hipotalamus bili su manje zahvaćeni, a cerebelum i hipokampus bili su više zahvaćeni (tj. najprogresivnije oštećenje neurona hipokampusa dogodilo se s najvišim intraabdominalnim tlakom). Stoga su se nakon reperfuzije pojavili dokazi o težini lezije i velikom utjecaju na cerebrum i hipotalamus, a slabiji utjecaj na cerebelum i hipokampus jer su te lezije mozga bile izrazito pogođene reperfuzijom nakon visokog intraabdominalnog tlaka. Sve su lezije na mozgu oslabljene/eliminirane terapijom BPC 157 danom u reperfuziji (Tablica 7., Slika 25., Slika 26., Slika 27. i Slika 28.).

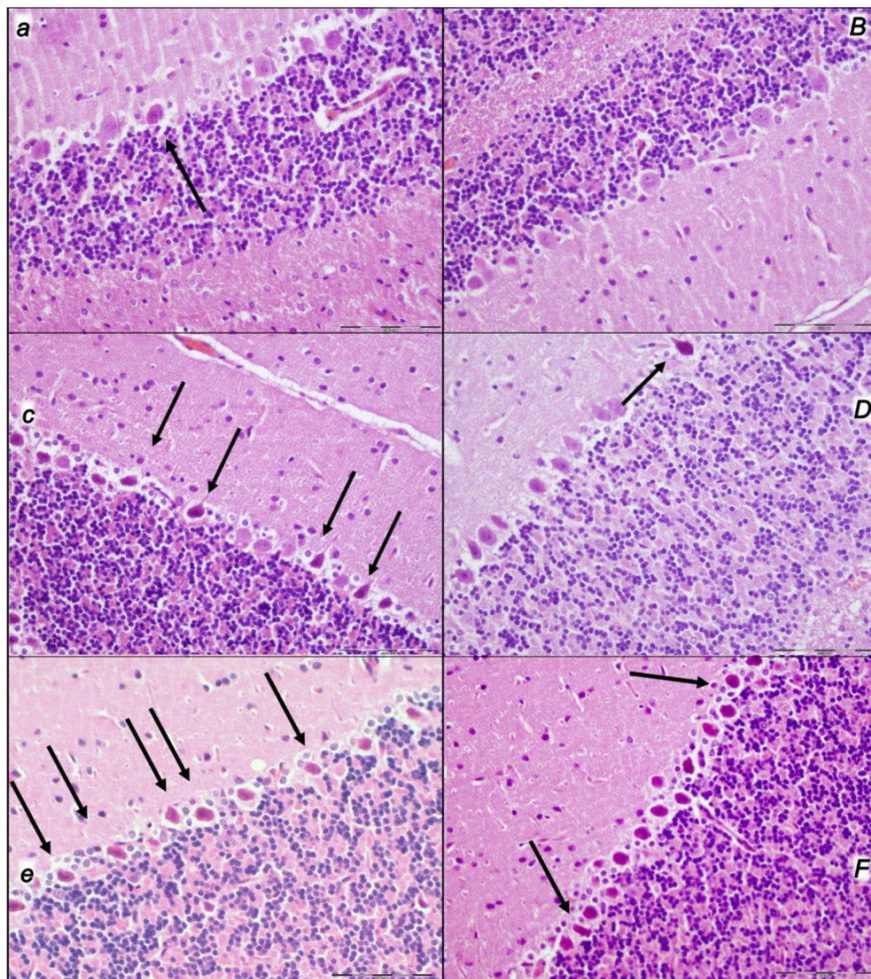




**Slika 25.** Neuropatološke promjene prikazane u velikom mozgu (a, b, C, D, e, f, G, H) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, b, e, f) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (C, D, G, H). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, b, C, D) (i) ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (ii) (e, f, G, H) i žrtvovani nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 min (i) (a, b, C, D) ili 30 min (ii)) (e, f, G, H) ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Obično su kontrolne skupine imale izražen edem i kongestiju u moždanom tkivu. Kod štakora tretiranih s BPC 157 (velika slova) pronađen je samo blagi edem u moždanom tkivu. Žarišno i dublje

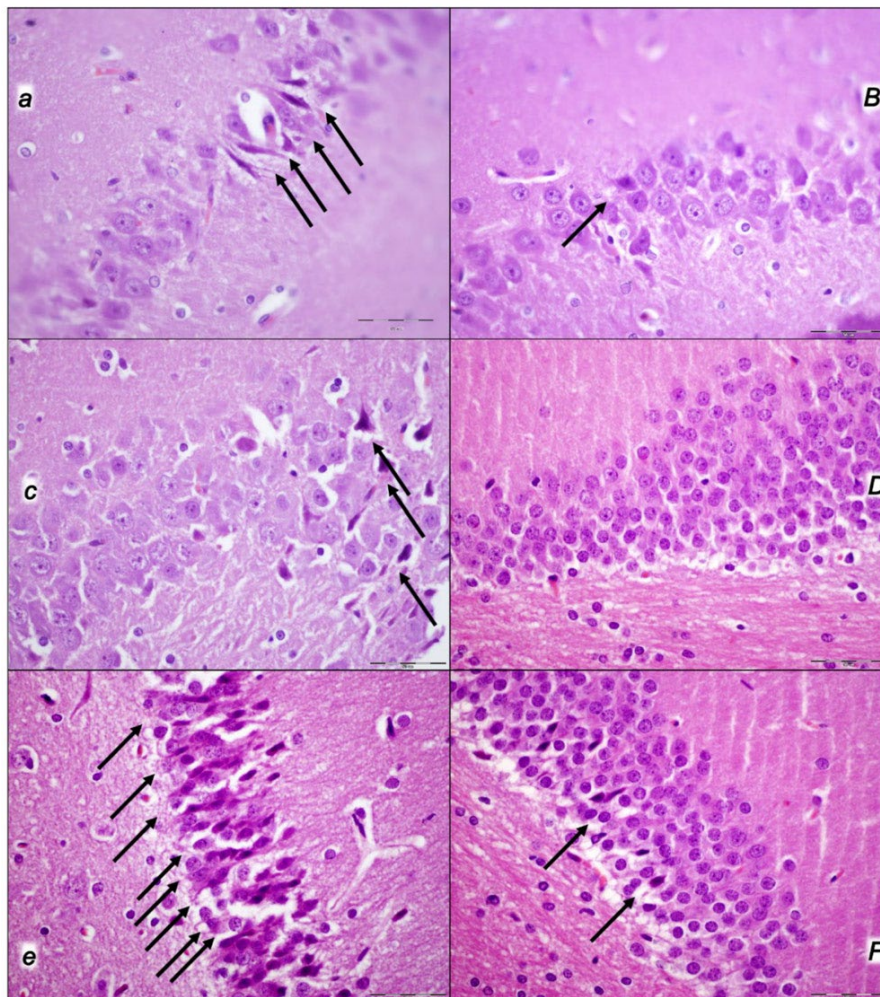


neokortikalno krvarenje pronađeno je kod kontrolnih životinja koje zahvaća neokorteks, *corpus callosum*, amigdalu i striatum u tkivu mozga (označena područja— (i): (a); (ii): (e)). U skupini s BPC 157 pojavila su se samo manja područja neokortikalnog krvarenja (označena područja— (i): (C); (ii): (G)). Umjerene do teške neurodegenerativne promjene prikazane su u cerebralnom korteksu, zajedno s kariopiknozom kortikalnih neurona, u kontrolama (označena područja, crne strelice) ( (i): (b); (ii): (f)), dok su štakori BPC 157 dosljedno pokazuju samo rijetke kariopiknotičke stanice i blage neurodegenerativne promjene ( (i): (D); (ii): (H)). HE bojenje; povećanje, 200 ×; skala, 200 μm. Autor: Marijan Tepeš



**Slika 26.** Neuropatološke promjene prikazane u malom mozgu (a, B, c, D, e, F) u kontrolnih štakora (mala kurzivna slova) (a, c, e) i štakora tretiranih BPC 157 (velika kurzivna slova) (B, D, F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a, B) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (ii) (c, D) ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (e, F) i žrtvuje se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a,B) ili 30 minuta ( (ii) (c,D), i (iii) (e, F)))

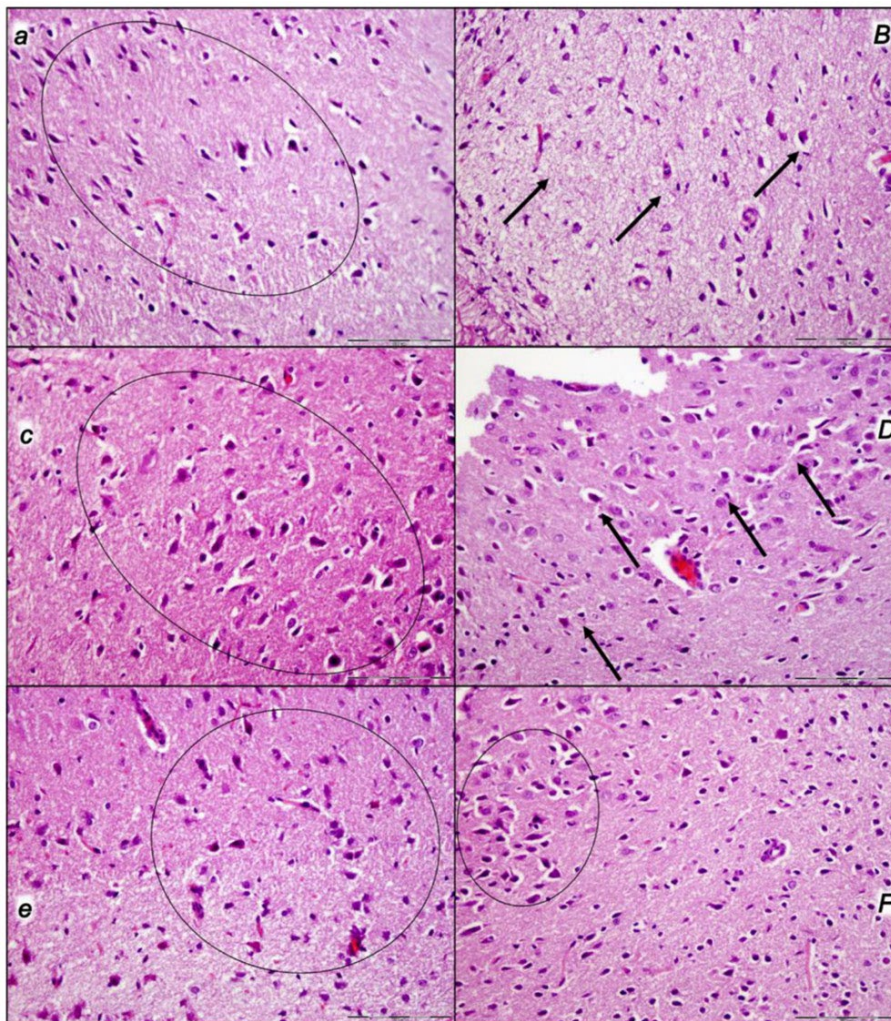
ovisno o tome jesu li primili (se) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Uobičajeno je da su se u kontrolnoj skupini javljali izraženi edemi i kongestija u tkivu mozga. Umjerene neurodegenerativne promjene u kori malog mozga nađene su kod kontrolnih životinja. Došlo je do kariopiknoze i degeneracije Purkinjeovih stanica kore malog mozga (crne strelice). U štakora BPC 157 nađen je samo blagi edem u moždanom tkivu, a javile su se samo rijetke kariopiknotičke stanice i blage neurodegenerativne promjene u kori malog mozga (crne strelice). HE bojenje; povećanje, 400 ×; skala, 100 μm. Autor: Marijan Tepoš



**Slika 27.** Neuropatološke promjene prikazane u hipokampusu (a, B, c, D, e, F) u kontrolnih štakora (mala slova) (a, c, e) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (B, D, F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (ii) (c, D) ili 40 mm Hg tijekom 30 minuta (iii) (e, F) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a, B), 30 minuta (ii) (c, D) i (iii) (e, F)))



ovisno o tome jesu li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrolne) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Uobičajeno je da su se u kontrolnoj skupini javljali izraženi edemi i kongestija u tkivu mozga. U hipokampusu su bile umjerene neurodegenerativne promjene u kontrolnih životinja. Došlo je do kariopiknoze i degeneracije piramidnih stanica hipokampusu (crne strelice). Štakori BPC 157 pokazali su samo blagi edem u moždanom tkivu i nimalo ili samo rijetke kariopiknotičke stanice u hipokampusu (crne strelice). HE bojenje; povećanje, 600×, skala, 50 μm. Autor: Marijan Tepeš



**Slika 28.** Neuropatološke promjene prikazane u hipotalamusu (a,B,c,D,e,F) u kontrolnih štakora (mala slova) (a,c,e) i štakora tretiranih BPC 157 (velika slova) (B ,D,F). Značajne lezije primijećene su nakon dekompresije i reperfuzije kod štakora koji su bili podvrgnuti intraabdominalnoj hipertenziji od 25 mm Hg tijekom 60 minuta (a,B) (i), 30 mm Hg tijekom 30 minuta (ii) (c,D) ili 40 mm Hg 30 minuta (iii) (e,F) i žrtvovali su se nakon odgovarajućeg perioda reperfuzije (60 minuta (i) (a,B), 30 minuta ( (ii) (c,D) i (iii) (e,F ))) ovisno o tome jesu

li primili (sc) fiziološku otopinu (kontrola) ili BPC 157 u vremenu reperfuzije od 3 minute. Uobičajeno je bilo da su se u kontrolnoj skupini javljali izraženi edemi i kongestija u tkivu mozga. U hipokampusu su u kontrolnih životinja bile umjerene do teške neurodegenerativne promjene. Bilo je kariopiknoze hipotalamičkih neurona (crne strelice). Štakori BPC 157 pokazali su samo blagi edem u tkivu mozga i samo rijetke kariopiknotičke stanice i blage neurodegenerativne promjene u hipotalamusu (crne strelice). HE bojenje; povećanje, 400 ×; skala, 100 μm. Autor: Marijan Tepeš

**Tablica 7.** Lezije, mikroskopski procijenjene (cerebrum, cerebellum, hipotalamus, hipokampus) u štakora 60 min, 30 min i 30 min nakon dekompresije nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min). Min/Med/Max, znači ± SD, \*  $p < 0,05$ , najmanje, u odnosu na kontrolu. # kombinirani rezultat (0–8) – semikvantitativni neuropatološki sustav bodovanja; zbroj zahvaćenih područja s infarktom i kariopiknotičnim stanicama.

Lezije, mikroskopski ocijenjene na velikom mozgu, cerebelumu, hipotalamusu i hipokampusu u štakora 60 minuta (i), ili 30 minuta (ii, iii) nakon dekompresije nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min (i); 30 mm Hg/30 min (ii); 40 mm Hg/30 min (iii))			
	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
<b>Veliki mozak (ocijenjeno 0 – 8, min./sred./maks.) #</b>			
Kontrola	2/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 μg/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
<b>Oštećenje neurona u kariopiknotičnim područjima, %, SV ± SD (10 HPF, 400 ×)</b>			
Kontrola	56 ± 5	64 ± 5	69 ± 5
BPC 157 10 μg/kg	14 ± 1 *	18 ± 1 *	15 ± 1 *
BPC 157 10 ng/kg	16 ± 1 *	14 ± 1 *	17 ± 1 *
<b>Krvarenje (% ukupne površine)</b>			
Kontrola	20 ± 3	30 ± 3	35 ± 3
BPC 157 10 μg/kg	2 ± 1 *	5 ± 2 *	5 ± 1 *
BPC 157 10 ng/kg	2 ± 1 *	6 ± 2 *	7 ± 1 *
<b>Edem (boduje se 0 – 3, min./sred./maks.)</b>			
Kontrola	2/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 μg/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *

Mali mozak (ocjenjeno 0 – 8, min./sred.maks.)			
Kontrola	2/2/2	2/2/2	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
Oštećenje neurona u kariopiknotičnim područjima, %, SV ± SD (10 HPF, 400×)			
Kontrola	55 ± 5	61 ± 4	73 ± 5
BPC 157 10 µg/kg	12 ± 3 *	16 ± 2 *	24 ± 3 *
BPC 157 10 ng/kg	15 ± 3 *	14 ± 2 *	22 ± 4 *
Krvarenje (% ukupne površine)			
Kontrola	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
BPC 157 10 µg/kg	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
BPC 157 10 ng/kg	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Edem (boduje se 0–3, min./sred./maks.)			
Kontrola	2/3/3	2/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
Hipotalamus (boduje se 0 – 8, min./sred./maks.)			
Kontrola	3/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
Oštećenje neurona u kariopiknotičnim područjima, %, SV ± SD (10 HPF, 400×)			
Kontrola	83 ± 4	96 ± 4	94 ± 6
BPC 157 10 µg/kg	21 ± 2 *	32 ± 2 *	43 ± 3 *
BPC 157 10 ng/kg	24 ± 2 *	35 ± 2 *	40 ± 3 *
Krvarenje (% ukupne površine)			
Kontrola	20 ± 2	25 ± 5	25 ± 2
BPC 157 10 µg/kg	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *
BPC 157 10 ng/kg	0 ± 0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *
Edem (boduje se 0 – 3, min./sred./maks.)			
Kontrola	2/3/3	3/3/3	3/3/3
BPC 157 10 µg/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *
BPC 157 10 ng/kg	0/1/1 *	0/1/1 *	0/1/1 *

#### 4.12. Veliki mozak

Redovito, svi primijenjeni postupci – intraabdominalna hipertenzija od 25 mm Hg tijekom 60 minuta, 30 mm Hg tijekom 30 minuta i 40 mm Hg tijekom 30 minuta, praćeni dekompresijom i reperfuzijom u odgovarajućim razdobljima prije žrtvovanja – proizveli su značajne lezije i krvarenje. Ti su se rezultati, međutim, značajno promijenili ovisno o danom lijeku, tj. fiziološkoj otopini (kontrola) ili BPC 157, u vremenu reperfuzije od 3 minute. Uobičajeno, izraženi edem i kongestija u moždanom tkivu bili su prisutni u kontrolama.

Suprotno tome, štakori tretirani s BPC 157 imali su samo blagi edem u tkivu mozga. Žarišno i dublje neokortikalno krvarenje pronađeno je kod kontrolnih štakora koje zahvaća neokorteks, *corpus callosum*, amigdalnu i striatum u moždanom tkivu. Suprotno tome, štakori koji su primili BPC 157 imali su samo manja područja neokortikalnog krvarenja. Isto tako, kontrole su pokazivale umjerene do teške neurodegenerativne promjene koje su bile predstavljene u cerebralnom korteksu, i kariopiknozu kortikalnih neurona, dok su štakori BPC 157 dosljedno pokazivali nikakve ili samo blage neurodegenerativne promjene (Tablica 7., Slika 25.).

#### **4.13. Cerebellum**

Obično su kontrolne skupine imale izražen edem i kongestiju u tkivu mozga i umjerene neurodegenerativne promjene u kori malog mozga. Došlo je do kariopiknoze i degeneracije Purkinjeovih stanica kore malog mozga. Suprotno tome, štakori BPC 157 imali su samo blagi edem u tkivu mozga i samo blage neurodegenerativne promjene u korteksu malog mozga (Tablica 7., Slika 26.).

#### **4.14. Hipokampus**

Uobičajeno, uz izražen edem i kongestiju koja se javlja u tkivu mozga, kontrolni štakori pokazuju u hipokampusu umjerene neurodegenerativne promjene, kariopiknozu i degeneraciju piramidnih stanica. Suprotno tome, štakori BPC 157 pokazali su samo blagi edem u moždanom tkivu i nisu imali ili samo rijetke kariopiknotičke stanice u hipokampusu (Tablica 7., slika 27.).

#### **4.15. Hipotalamus**

Uobičajeno, uz izražen edem i kongestiju u moždanom tkivu, kontrolni štakori prezentirali su u hipokampusu umjerene neurodegenerativne promjene i kariopiknozu neurona hipotalamusa. Štakori BPC 157 pokazali su samo blagi edem u moždanom tkivu i nikakve ili samo blage neurodegenerativne promjene u hipotalamusu (Tablica 7., Slika 28.).

Tako smo bez dane terapije kod svih kontrolnih štakora dokazali izražen edem i kongestiju u moždanom tkivu te žarišnu i dublju neokortikalnu hemoragiju. Sve četiri regije – cerebralni i cerebelarni korteks, hipotalamus/talamus i hipokampus – bile su zahvaćene neurodegenerativnim promjenama. Došlo je do kariopiknoze i degeneracije Purkinjeovih

stanica kore malog mozga te kariopiknoze kortikalnih neurona i piramidnih stanica hipokampusa, kao i neurona hipotalamusa. Kao što je prije spomenuto, bili su prisutni zajedno s teškim grubim oticanjem mozga, povećanjem volumena i intrakranijalnom (gornji sagitalni sinus) hipertenzijom. Suprotno tome, učinak terapije BPC 157 mogao bi se sažeti kao samo blagi edem i kongestija u moždanom tkivu, s manjim područjima neokortikalnog krvarenja, vidljivim samo unutar površinskih slojeva neokorteksa, kao i bez ili samo rijetkim kariopiknotičnim stanicama u sve četiri regije. Spriječeno je ozbiljno grubo oticanje mozga, povećanje volumena i intrakranijalna (gornji sagitalni sinus) hipertenzija.

Ukratko, štakori koji su imali akutni abdominalni kompartment sindrom, kada su bili podvrgnuti dekompresiji i reperfuziji nakon terapije BPC 157, nisu pokazali portalnu i kavalnu hipertenziju, već poboljšanu aortnu hipotenziju, izrazito oslabljenu hipertenziju gornjeg sagitalnog sinusa i bez poremećenog QTc intervala. Dodatno, venska i arterijska tromboza bile su gotovo anihilirane, i periferno i centralno; lezije su poništene, a povećanja vrijednosti MDA-a u krvi, mozgu, srcu, plućima, jetri, bubrezima i gastrointestinalnom traktu su poništena. Stoga je terapija BPC 157, dana u bilo kojem od režima ( $\mu\text{g}$ ,  $\text{ng}$ ), neutralizirala štetne učinke koji bi se inače dosljedno pojavljivali zajedno s postakutnim abdominalnim kompartment sindromom. Ključno otkriće u vezi s određenim aktiviranim kolateralnim putem, tj. venom azygos, koja je spojila donju šuplju venu i lijevu gornju venu za reorganizaciju krvotoka, moglo bi biti odgovorno za navedene korisne učinke.

S obzirom na konačan povoljan rezultat, čini se da, kako rješavanje pomoću terapije BPC 157 djeluje tijekom intraabdominalne hipertenzije, 25 mm Hg tijekom 60 minuta, 30 mm Hg tijekom 30 minuta i 40 mm Hg tijekom 30 minuta, djeluje čak i bolje ako se daje i mnogo kasnije nakon dekompresije, tijekom reperfuzije i zajedno s reperfuzijom. To mogu biti dva međusobno podupiruća dijela, tj. aktivacija kolateralnih putova, izravan protok krvi kroz vene azygos, terapija koja se daje u vremenu kompresije od 10 minuta i utvrđena teška intraabdominalna hipertenzija; aktivacija kolateralnih putova, azygos isporuka krvi izravnim protokom vene, terapija dana nakon dekompresije, u vremenu reperfuzije od 3 minute i već unaprijed.

#### **4.16. Evaluacija oksidativnog stresa**

Nakon dekompresije, povećana MDA – vrijednost oksidativnog stresa dogodila se u svim istraživanim tkivima s obzirom na vrijednosti MDA-a (nmol/mg proteina) u mozgu ( $6,2 \pm 0,2$ ), srcu ( $18 \pm 5$ ), plućima ( $15 \pm 5$ ), jetri ( $20 \pm 6$ ), bubreg ( $10 \pm 6$ ), krv ( $17 \pm 5$ ), želudac ( $1,5 \pm 0,3$ ),



tanko crijevo ( $1,1 \pm 0,3$ ) i debelo crijevo ( $0,9 \pm 0,3$ ) u zdravih štakora. Tijekom reperfuzije, najviše vrijednosti su se dogodile u krvi, srcu, plućima i bubrezima – koji su vjerojatno imali najveći utjecaj reperfuzije koja je bila u tijeku. U mozgu su se pojavile niže vrijednosti. Najniže vrijednosti zabilježene su u gastrointestinalnom traktu. Terapija BPC 157 spriječila je povećanje vrijednosti MDA kao i oštećenja uzrokovana oksidativnim stresom u svim organima testiranim na kraju svih razdoblja dekompresije/reperfuzije, koja su istražena kako bi se pružio dodatni dokaz za koncept (Tablica 8).

**Tablica 8.** Vrijednosti MDA (mozak, srce, pluća, jetra, bubrezi, krv, želudac te tanko i debelo crijevo) u štakora 60 min, 30 min i 25 min nakon dekompresije nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min).

\*  $p < 0,05$ , barem u odnosu na kontrolu.

MDA (mozak, srce, pluća, jetra, bubreg, krv, želudac, tanko i debelo crijevo) ili makroskopske (želudac) vrijednosti u štakora 60 minuta, 30 minuta i 30 minuta nakon dekompresije nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/25 min)			
	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
<b>Mozak, (nmol/mg proteina SV <math>\pm</math> SD)</b>			
Kontrola	$8,7 \pm 0,5$	$9 \pm 0,5$	$10 \pm 1,5$
BPC 157 10 $\mu$ g/kg	$6,0 \pm 0,3$ *	$6,4 \pm 0,3$ *	$6,5 \pm 0,5$ *
BPC 157 10 ng/kg	$5,5 \pm 0,5$ *	$6,5 \pm 0,5$ *	$7,5 \pm 0,5$ *
<b>Srce, (nmol/mg proteina SV <math>\pm</math> SD)</b>			
Kontrola	$52 \pm 5$	$62 \pm 5$	$66 \pm 8$
BPC 157 10 $\mu$ g/kg	$25 \pm 7$ *	$28 \pm 8$ *	$24 \pm 5$ *
BPC 157 10 ng/kg	$22 \pm 6$ *	$26 \pm 6$ *	$29 \pm 5$ *
<b>Pluća, (nmol/mg proteina SV <math>\pm</math> SD)</b>			
Kontrola	$62 \pm 8$	$66 \pm 7$	$60 \pm 8$
BPC 157 10 $\mu$ g/kg	$35 \pm 8$ *	$38 \pm 8$ *	$29 \pm 5$ *
BPC 157 10 ng/kg	$34 \pm 7$ *	$31 \pm 6$ *	$35 \pm 5$ *
<b>Jetra, (nmol/mg proteina SV <math>\pm</math> SD)</b>			
Kontrola	$42 \pm 5$	$45 \pm 5$	$46 \pm 3$
BPC 157 10 $\mu$ g/kg	$30 \pm 3$ *	$31 \pm 3$ *	$30 \pm 5$ *
BPC 157 10 ng/kg	$32 \pm 3$ *	$32 \pm 3$ *	$33 \pm 5$ *
<b>Bubreg, (nmol/mg proteina SV <math>\pm</math> SD)</b>			
Kontrola	$25 \pm 5$	$28 \pm 5$	$46 \pm 3$
BPC 157 10 $\mu$ g/kg	$15 \pm 3$ *	$17 \pm 4$ *	$30 \pm 5$ *
BPC 157 10 ng/kg	$17 \pm 3$ *	$14 \pm 3$ *	$33 \pm 5$ *

MDA (mozak, srce, pluća, jetra, bubreg, krv, želudac, tanko i debelo crijevo) ili makroskopske (želudac) vrijednosti u štakora 60 minuta, 30 minuta i 30 minuta nakon dekompresije nakon kompresije s intraabdominalnom hipertenzijom (25 mm Hg/60 min; 30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/25 min)

	60 min (25 mm Hg)	30 min (30 mm Hg)	30 min (40 mm Hg)
<b>Krv (nmol/mg proteina SV ± SD)</b>			
Kontrola	55 ± 5	58 ± 8	60 ± 7
BPC 157 10 µg/kg	20 ± 3 *	18 ± 4 *	22 ± 5 *
BPC 157 10 ng/kg	16 ± 3 *	21 ± 5 *	25 ± 5 *
<b>Želudac, (nmol/mg proteina SV ± SD)</b>			
Kontrola	2,5 ± 0,5	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,5
BPC 157 10 µg/kg	1,0 ± 0,3 *	1,3 ± 0,3 *	1,5 ± 0,5 *
BPC 157 10 ng/kg	1,5 ± 0,2 *	1,4 ± 0,4 *	1,7 ± 0,5 *
<b>Tanko crijevo, (nmol/mg proteina SV ± SD)</b>			
Kontrola	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3,6 ± 0,7
BPC 157 10 µg/kg	1,0 ± 0,4 *	1,1 ± 0,3 *	1,2 ± 0,3 *
BPC 157 10 ng/kg	1,3 ± 0,2 *	1,5 ± 0,4 *	1,3 ± 0,4 *
<b>Debelo crijevo, (nmol/mg proteina SV ± SD)</b>			
Kontrola	2,8 ± 0,5	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,7
BPC 157 10 µg/kg	1,0 ± 0,4 *	1,3 ± 0,3 *	1,4 ± 0,3 *
BPC 157 10 ng/kg	1,1 ± 0,2 *	1,2 ± 0,4 *	1,5 ± 0,4 *

## **5. RASPRAVA**

Istraživan je protektivni učinak stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 na oštećenje organa koji se događa u abdominalnom kompartment sindromu zbog njegovog prethodno uočenog terapijskog učinka zabilježenog u sindromima okluzije krvnih žila (99,100,105,107,134).

S primijenjenim postupkom (tj. intraabdominalna hipertenzija od 25, 30, 40 ili 50 mm Hg) postojao je pravilan silazni lanac događaja u vidu protektivnog učinka, bez obzira na vrstu anestezije (tj. esketamin jer je ketamin antioksidans (135) koji može osigurati dulje razdoblje preživljavanja od tiopental). Prag popustljivosti trbušne stijenke bio je prijeđen mehanički, bez daljnjeg rastezanja abdomena – to je povećalo intraabdominalni tlak, pritisnulo krvne žile i organe i gurnulo dijafragmu prema gore kao unaprijed određeni konačni ishod (136). Abdominalni kompartment sindrom pojavio se kao sindrom višestruke okluzije koji se nije mogao izbjeći bez terapije. Redovito su se recipročne promjene u trbušnoj, prsnoj i moždanoj šupljini (136) brzo pojavljivale kao determinante vaskularnog zatajenja. Stoga se kod štakora s intraabdominalnom hipertenzijom pojavilo multiorgansko zatajenje (tj. lezije gastrointestinalnog trakta, mozga, srca, jetre i bubrega), portalna i kavalna hipertenzija, aortalna hipotenzija, intrakranijalna (gornji sagitalni sinus) hipertenzija i generalizirana tromboza. To je dovelo do generaliziranog zastoja, generalizirane prezentacije Virchowljevog trijasa i ozbiljnih EKG poremećaja; terapija je bila u mogućnosti pružiti odgovarajuću kompenzaciju (tj. aktivaciju kolateralnih putova za ponovnu uspostavu protoka krvi), i brzu i trajnu, kao što je pokazano s terapijom BPC 157. Kao glavna i praktična potvrda, štakori s podvezivanjem i okluzijom velikih žila, bilo u arteriji i/ili veni, bilo periferno ili središnje, pokazali su sličan sindrom (98–100,106,119,121,123).

Stoga može postojati zajednička nesposobnost reagiranja, što dovodi do urođenog vaskularnog zatajenja nakon okluzije velike žile (ligacije) (98–100,106,107,123) kao i nakon indukcije visokog intraabdominalnog tlaka, s kompresiranim svim žilama. Isto tako, s terapijom BPC 157 može postojati zajednički ljekoviti učinak, s dosljednim korisnim dokazima kod svih štakora s okluzijom velikih žila (98,99,106,119,121).

Aktivacija kolateralnog puta nakon ozljede okluzije u potpunosti reducira sindrom okluzije (98–100,106,119,123).

Zajedno, ovi dokazi snažno podupiru usporedivi povoljan učinak (tj. „ključ za zaobilaznje“) kod štakora s intraabdominalnom hipertenzijom i kompresijom više krvnih žila. Kao nastavak, pojavio se sindrom potpuno prevenirane ozljede koje se uvijek događaju kod abdominalnog kompartment sindroma kao potvrdni konceptualni rezultat.

Kako bismo preokrenuli štetni lanac događaja koji se događa u abdominalnom kompartment sindromu odnosno katastrofu sindroma višestruke okluzije, poboljšali smo funkciju venskog sustava sa stabilnim želučanim pentadekapeptidom BPC 157.

Uzimajući u obzir mnoštvo krvnih žila koje su bile izravno komprimirane, to bi poboljšanje trebalo biti veće od sindroma kod okluzije specifičnih žila (99,100,106,119,123) ili s intragastričnom primjenom apsolutnog alkohola i intraperitonealnom primjenom prekomjerne doze litija koji induciraju sindrom nalik okluziji (100,110).

Ova terapija abdominalnog kompartment sindroma usmjerena je na više od jednog poznatog inicijalnog cilja, tj. okluziju jedne žile (ligacija) (99,100,106,107,119,121,123) u odnosu na intragastričnu primjenu apsolutnog alkohola (121) i intraperitonealnu primjenu predoziranja litijem (110) u odnosu na sve komprimirane krvne žile (povećana intraabdominalna hipertenzija).

Dakle, rješavanjem i kompenzacijom oštećenih funkcija može se postići preokret lanca štetnih posljedica visokog intraabdominalnog tlaka i oporavak abdominalnog kompartment sindroma.

Stoga su se blagotvorni učinci i poboljšani nalazi kod štakora s jako povećanim intraabdominalnim tlakom s obzirom na stabilan želučani pentadekapeptid BPC 157 (137) vjerojatno dogodili zbog učinka na komprimirane esencijalne pritoke krvnih žila, arterijske i venske, periferno i centralno.

Kao vjerojatan put spašavanja, kao što se vidi u Budd-Chiari sindromu štakora (98), sindromu okluzije gornjeg sagitalnog sinusa (107) i intragastričnoj primjeni apsolutnog alkohola (121) ili intraperitonealnom primjenom predoziranja litijem (110), identificirali smo put aktivirane vene azigos i put donja šuplja vena – vena azigos – lijeva gornja šuplja vena. Put vene azigos bio je u potpunosti aktiviran kod štakora tretiranih s BPC 157 (i time osigurao dodatnu izravnu isporuku krvi), dok je bio urušen kod štakora koji su bili kontrolni i tretirani fiziološkom otopinom i s intraabdominalnom hipertenzijom.

Međutim, mogu postojati i druge aktivirane zaobilazne petlje (98–100,106,119,121,123).

Sa štetnim učincima intraabdominalne hipertenzije, periferno, ali i centralno, ilustrativan primjer mogu biti štakori s okludiranim gornjim sagitalnim sinusom (107). Stoga smo identificirali središnje shuntove kroz oftalmičku venu, venu angularis, prednje i stražnje vene lica i venu lica, kao i gornje cerebralne vene, gornji i donji *sinus cavernosus*, *sinus petrosus*, *sinus transversus*, vanjsku jugularnu venu, venu subklaviju i gornju šuplju venu (107).

Štoviše, s terapijom BPC 157 primijenjenom topikalno na natečeni mozak, intraperitonealno ili intragastrično, primijećeno je brzo slabljenje otekline mozga (107). Sličan sindrom pojavio se i kod periferno induciranih sindroma, tj. okluzije gornje mezenterične arterije (123) ili vene (119), ili i arterije i vene (100). Obično, kao u ovoj studiji, terapija BPC 157 brzo je eliminirala povećani tlak u gornjem sagitalnom sinusu, tešku portalnu i kavalnu hipertenziju i aortnu hipotenziju i, štoviše, brzo regrutirala kolateralne žile što je ukinulo vensku i arterijsku trombozu (98,100,119,121,123).

To je protumačeno kao globalno povlačenje Virchowljeve trijade (ozljeda endotela, hiperkoagulabilnost i staza), što je omogućilo oporavak od lezija organa (99,100,106,110,119,121,123).

Očigledno, u rješavanju oštećenja uslijed povišene intraabdominalne hipertenzije, periferno (98,100,106,119,121,123,138) i centralno (121) ili i periferno i centralno (107,110), postoji zajednička terapijska točka iz koje BPC 157 djeluje.

Štoviše, budući da terapija BPC 157 također djeluje unaprijed, pravilno reaktivirani put azigosne vene i poboljšano funkcioniranje kombinirane donje šuplje vene i lijeve gornje šuplje vene mogu se oduprijeti čak i višoj intraabdominalnoj hipertenziji ( $25 \text{ mm Hg} < 30 \text{ mm Hg} < 40 \text{ mm Hg} < 50 \text{ mm Hg}$ ) i produljenom povećanju intraabdominalnog tlaka (25 – 120 min). Nije bilo smrtnih ishoda unatoč trajnom održavanju visokog intraabdominalnog tlaka (treba imati na umu da sindrom abdominalnog kompartment sindroma s trajnom razinom od 25 mm Hg može biti fatalan unutar jednog sata (139)). Kao točna konceptualna analogija sa sličnim terapijskim učinkom kod sindroma okluzije (98–100,106,119,121,123) ili intoksikacije alkoholom i litijem (110,121), terapija BPC 157 učinkovita je protiv teške bradikardije i ST-elevacije do asistolije, kongestije miokarda i infarkta prije smrti. Ovaj povoljan učinak značio je da su, s jačom intraabdominalnom hipertenzijom, štakori BPC 157 još uvijek imali normalan mikroskopski prikaz srca. Dakle, kao i prije (99,100,106,110,121,123), ovaj aktivirani alternativni protok krvi osigurao je kontinuirano održanu funkciju srca, što je dovelo do gotovo normalnog prikaza pluća, jetre i bubrega, za razliku od ekstremne kongestije i krvarenja uočenih kod kontrolnih štakora. Zajedno, ovi nalazi impliciraju da su srce, pluća, jetra, i bubreg terapijski ciljevi BPC 157.

Dakle, usprkos povećanom intraabdominalnom tlaku, terapija BPC 157 normalizirala je portalni i kavalni tlak i aortalni tlak, kao i portalnu venu i donju šuplju venu i prikaz aorte. Ovo održavanje može biti važno. Inače, visoka portalna i kavalna hipertenzija, aortalna hipotenzija, pretjerana kongestija i donje šuplje i gornje mezenterične vene te smanjeni promjer aorte

pojavljaju se zajedno s najtežim lezijama organa. Ovo jasno oštećenje također je uočeno u drugim studijama okluzije žila (100,106,119,121,123).

Konceptualno, gastrointestinalne, jetrene i bubrežne lezije (ovdje opisane) ilustrativni su uzročno-posljedični odnosi koji ukazuju na neprekinuti štetni tok. Obrnuto, kada su lezije odsutne/ukinute, one jasno ilustriraju terapijski učinak BPC 157 i prekinuti tijekom lezija organa.

Dakle, specifičnu konceptualnu potporu u štakora s visokim intraabdominalnim tlakom pružaju zatajenje gastrointestinalnog trakta, hemoragijske lezije u želucu, transmuralna hiperemija cijelog gastrointestinalnog trakta, želuca, dvanaesnika te stijenke tankog i debelog crijeva. Smanjenje resica u crijevnoj sluznici i smanjenje kripte s fokalnom denudacijom površinskog epitela i dilatacijom debelog crijeva ilustriraju vaskularno zatajenje (140). Sukladno tome, jetra i bubrezi pokazali su veliku vaskularnu kongestiju. Obrnuto, normalizirani portalni i kavalni tlak te aortalni tlak kao uzrok-posljedica uvjerljiv su dokaz funkcioniranja „ključa premoštenja” (tj. vene azygos). Posljedično, štakori tretirani BPC 157 nisu pokazali nikakvu ili minimalnu kongestiju u gastrointestinalnoj sluznici, s dobro očuvanim crijevnim resicama i kriptomama debelog crijeva i bez dilatacije debelog crijeva, kao i održanu vaskularnu opskrbu i smanjeno vaskularno zatajenje (140). U jetri i bubrezima primijećena je samo blaga kongestija pri najvišim intraabdominalnim tlakovima.

Nadalje, visoki intraabdominalni tlakovi / povećani intrakranijski tlakovi doveli su do ozbiljne prezentacije lezija mozga. Jednako tako, s terapijom, obrnuti tijekom ozljede (povećani intraabdominalni tlak / smanjena intrakranijalna hipertenzija) doveo je do smanjene intrakranijalne hipertenzije kao konačnog terapijskog ishoda kada je venski sustav podržan (tj. aktivacija azygos šanta). To je bilo ključno i u mozgu jer se tlakovi nisu brzo prenosili gore kroz venski sustav, a time je prezentacija mozga bila očuvana. Mozak je sačuvan makroskopski (bez otekline mozga) i mikroskopski (konzistentan blagotvoran učinak u svim područjima mozga). Očito je blagotvorni učinak BPC 157 djelovao protiv čitavog niza moždanih lezija, redosljedom: kora malog mozga > hipotalamus/talamus > kora velikog mozga. Čini se da je kora malog mozga bila najviše pogođena, a moždana kora najmanje. Hipokampus, s povećanom ozbiljnošću lezije pri višim intraabdominalnim tlakovima, može se smatrati posebnom metom. S druge strane, začarani tijekom izazvan visokim intraabdominalnim tlakom može se istovremeno pokrenuti i održavati s različitih mjesta (treba napomenuti da intrakranijalna hipertenzija može u biti uzrokovati plućni edem i pogoršati plućnu cirkulaciju (141).

Oba terapijska režima BPC 157 ( $\mu\text{g}$  i  $\text{ng}$ ) imala su sličan terapijski učinak u svim ispitivanim protokolima abdominalnog kompartment sindroma. Daljnji uzročno-posljedični dokazi mogu se vidjeti kod štakora tretiranih BPC 157 s visokim intraabdominalnim tlakom jer



je liječenje uvelike ukinulo i arterijsku i vensku trombozu. To se prije vidjelo kod okluzije žile (98–100,106,117–119), intoksikacija alkoholom i litijem (110,121) te anastomoza abdominalne aorte. Učinak se dogodio periferno (tj. najveća tromboza u početku (tj. 25 mm Hg) pojavila se samo u jetrenim venama, nalik prezentaciji Budd-Chiarijevog sindroma (98,106) i centralno (superiorni sagitalni sinus). Ukinute tromboze, periferne i centralne (98–100,106,107,119,121,123) znači da je staza evidentno izbjegnuta ili barem značajno smanjena. Uz „zaobilazni ključ“ i brzo aktivirane kolaterale, Virchowljev trijas je dosljedno reduciran, periferno i centralno (98–100,106,110,119,121,123).

Konkretno, održavanje endotela izazvano BPC 157 i „ključ premošćivanja“ javljaju se zajedno s prethodno navedenim interakcijama sustava BPC 157 – NO (98–100,106,119,123).

To može uključivati samostalno oslobađanje NO (142,143), kao i održanu funkciju NO sustava protiv blokade NOS (L-NAME) ili prekomjerne funkcije (L-arginin) (101). Nadalje, održavanje krvnog tlaka (144), održana funkcija trombocita (145,146) i vazomotorni tonus dogodili su se BPC 157-specifičnom aktivacijom Src-caveolin-1 -eNOS put (147). Osim toga, „ključ za premošćivanje“ također se pojavio s manjom okluzijom žile, pokazujući terapijski učinak. „Zaobilazni put“ može biti donja prednja pankreatikoduodenalna vena (sa smanjenjem duodenalnih kongestivskih lezija) (148) i arkadne žile (sa smanjenjem lijeve količne vene i okluzijom arterije izazvanog ishemijskog reperfuzijskog kolitisa) (149). Učinak je također uočen kod uklanjanja parijetalnog peritoneuma (manje priraslica) (150), kod perforacije cekuma (nakon perforacije ((151))), za razliku od praznih žila (nisu vidljive), krvne žile su bile ispunjene krvlju te su stoga jasno prikazane kao krvne žile koje idu prema defektu, s manjim krvarenjem i ubrzanim cijeljenjem); kod ciroze jetre izazvane podvezivanjem žučnih vodova (prevencija i poništavanje portalne hipertenzije) (152). Isto tako, primijenjen tijekom reperfuzije nakon stezanja zajedničkih karotidnih arterija, BPC 157 smanjio je moždani udar (tj. i rano i odgođeno hipokampalno neuralno oštećenje, postizanje potpunog funkcionalnog oporavka u Morrisovom testu vodenog labirinta, testu hodanja po kosoj gredi i testu bočnog guranja); ((105)) ili smanjena retinalna ishemija izazvana L-NAME u štakora (153).

Nadalje, odgovarajuća aktivacija alternativnih putova trebala bi se dogoditi zajedno s dodatnim (izravnim) korisnim učincima na pogođene mete. Osim lezija izazvanih venskom okluzijom (98,99,106), poznato je da BPC 157 smanjuje lezije u cijelom gastrointestinalnom traktu (154–161). Isto tako, BPC 157 može smanjiti lezije u jetri (155–157,160,162–164), uključujući cirozu jetre, izazvanu podvezivanjem žučnih vodova (165) ili kontinuiranom

konзумacijom alkohola (166). Također, BPC 157 može spriječiti i poništiti kronično zatajenje srca izazvano primjenom doksorubicina (167). BPC 157 smanjuje razne aritmije (tj. hiperkalemiju izazvanu predoziranje kalijem (168), digitalis (169), neuroleptike (tj. produljene QTc intervale koji također mogu biti centralno povezani) (170), bupivakain (171), lidokain (172) i sukcinilkolin (173). Isto tako, BPC 157 smanjuje plućnu kongestiju nakon začepjenja žile (98–100,119,121,123,174); sindrom hipertenzije u kokoši (175) i u štakora tretiranih monokrotalinom (176). Kao predmet koji je nedavno pregledan (177), pokazalo se da BPC 157 smanjuje lezije mozga, ozljede mozga izazvane traumom (178), ozljede leđne moždine izazvane kompresijom (179) i moždani udar (105). Osim toga, BPC 157 smanjuje teške encefalopatije (155,157,158,160,162), neurotoksin kuprizonom inducirana multipla skleroza na modelu štakora (180) i predoziranje magnezijem (181). Važno je da BPC 157 također smanjuje posljedice, tj. gastrointestinalnih i/ili jetrenih lezija (155,157,158,160,162) i teške mišićne slabosti (180,181). Stoga su ovi korisni učinci međusobno povezani i čine se korisnima za terapiju višestrukih začaranih krugova koji se mogu istovremeno pojaviti kod štakora trajno održavanih u uvjetima teške intraabdominalne hipertenzije. Same po sebi, sve te smetnje koje su poboljšane/smanjene dosta su teške. Uzimajući u obzir različite uzroke sekundarnog abdominalnog kompartment sindroma (182,183), ti poremećaji, svaki s drugačijim skupom uzroka, također mogu pridonijeti visokom intraabdominalnom tlaku, a time i kada se poboljšaju/smanje, mogu ukazivati na povoljan učinak terapije BPC 157 u slučajevima sekundarno visokog intraabdominalnog tlaka. Tu je zbog blagotvornog djelovanja na oštećeni mišić i obnavljanje njegove funkcije (184–188) moguće da terapijski učinak BPC 157 također može biti povezan s poboljšanjima u popustljivosti trbušne stijenke.

Konačno, sažetak bi otkrio dosljednu demonstraciju posebnih korisnih učinaka, tj. aktivaciju kolateralnih putova povezanih s ozlijeđenom okluzijom (98,106,107,110,119,121,123), s jednom ili dvije ligacije krvnih žila ili više (visoka intraabdominalna hipertenzija koja komprimira sve krvne žile), s bilo specifičnom ozljedom (podvezivanje žila) ili široke nespecifične ozljede (trovanje alkoholom i litijem (110,121) i intraabdominalna hipertenzija (sadašnja studija)).

Ovi posebni korisni učinci, tj. aktivacija kolateralnih putova, trebali bi se dogoditi zajedno s aktiviranim molekularnim putovima (94,97,105,106,127,147,184,189–192), što ilustrira složenost uključenih procesa. Ne samo u teoriji već bi ove rezultate također trebalo kombinirati s opsežnim studijama o tome kako BPC 157 očituje svoje specifične učinke. U jednoj je studiji utjecao na ekspresiju nekoliko gena kao što su Egr, Srf, Nos, Vegfr, Plcy, Akt1 i Kras u žili koja pruža alternativni operativni put (tj. lijeva vena jajnika kao ključna za

infrarenalnu okluziju induciran sindrom donje šuplje vene u štakora) (174). U hipokampusu BPC 157 snažno povisuje ekspresiju Egr1, Kras, Akt1, Foxo, Src, Srf, Nos3, Vegfr2, i Nos1 i smanjuje ekspresiju Nos2 i gena Nfkb. Ove promjene mogu ukazivati na to kako BPC 157 očituje svoje učinke (105). Dodatno, ublaženi sindrom propusnih crijeva sugerira da je BPC 157 stabilizator staničnih spojeva tako što povećava ekspresiju ZO-1 proteina uskog spoja i otpornosti epitela (189). Ovi nalazi jasno pokazuju da se BPC 157 može uspješno natjecati s početnim događajima intraabdominalne hipertenzije (tj. značajno oštećenje crijevnog epitela i širenje crijevnih uskih spojeva, povećana propusnost mukozne barijere, bakterijska translokacija i sepsa (193). Važno je napomenuti da su se antioksidativni učinci BPC 157 (194–196) pojavili u stanjima gdje je došlo do ishemije i reperfuzije kod različitih tkiva posebno u studijama okluzije krvnih žila (99,100,106,119,123).

Vraćajući se na spomenute opće teoretske učinke citoprotekcije (197–200), valja napomenuti da Robertova citoprotekcija općenito ima obrambenu reakciju protiv izravnih ozljede. Moguće, kao posljednji trag koji podupire teoriju citoprotekcije, ovo nadograđeno obrambeno načelo (tj. očuvana endotelna funkcija promiče organizaciju dodatnih zaobilaznih kolaterala koje funkcioniraju kako bi se kompenzirao štetni tijek koji se događa (197) i ustraje protiv kontinuirane, izravne ozljede (tj. povećana intraabdominalna hipertenzija) i pokazuje da organi mogu adekvatno funkcionirati unatoč kontinuirano povišenom intraabdominalnom tlaku.

Konačno, kalvariektomija i/ili laparotomija, koje se koriste u terapiji za smanjenje abdominalnog kompartment sindroma (182,183), te u ovom istraživanju za procjenu intrakranijske (gornji sagitalni sinus), portalne, donje šuplje vene, i aortalnog tlaka te prikaza mozga, organa i krvnih žila – možda neće utjecati na najgore okolnosti nastale u abdominalnom kompartment sindromu. Zapravo, dokazi pokazuju da se hipertenzija gornjeg sagitalnog sinusa čak lagano povećala nakon laparotomije. Zbog toga je došlo do dokazane ozbiljne hipertenzije gornjeg sagitalnog sinusa, portalne i kavalne hipertenzije i aortalne hipotenzije zajedno s brzim pogoršanjem koje bi se pojavilo zajedno s dekompresijom (201). Smanjenje s BPC 157 u skladu je zajedno s njegovim prethodnim potencijalom smanjenja teške hipertenzije gornjeg sagitalnog sinusa, portalne i kavalne hipertenzije i aortalne hipotenzije (98–100,106,110,119,121,123).

Zaključno, ovi nalazi povezani s terapijom BPC 157 mogu biti važni i u kraćim i u duljim razdobljima razvoja i smanjenja abdominalnog kompartment sindroma. Treba napomenuti da je intraabdominalna hipertenzija vrlo česta u kritično bolesnih bolesnika i uzrok multiorganske disfunkcije (182,183). Također, trebali bismo priznati da životinjski modeli, iako prilično različiti (202) (ovdje, 25, 30, 40 i 50 mm Hg intraperitonealnim insufliranjem običnog

zraka kontroliranog i održavanog ručnim manometrom dovodi do nepromjenjivog abdominalnog kompartment sindroma), prilično dobro koreliraju s okolnostima u ljudima. Stoga je načelno primjena terapije pentadekapeptidom BPC 157 učinkovita kod pojedinih sindroma venske okluzije, kao i za oporavak od svih komprimiranih krvnih žila i posljedičnog sindroma (98–100,106,107,110,119,121,123). Potpuno postignuto smanjenje teških lezija u mozgu, srcu, plućima, jetri, bubrezima i gastrointestinalnom traktu, smanjena tromboza u venama i arterijama, periferno i središnje, i potpuno ukinuta intrakranijalna (gornji sagitalni sinus), portalna i kavalna hipertenzija i aortalna hipotenzija može se smatrati dokazom koncepta. Ovo istraživanje pruža dokaze o smanjenju svih posljedica intraabdominalne hipertenzije, čak i III. i IV. stupnja, što možda nije zabrinjavajuće zbog relativnog nedostatka kliničkih podataka BPC 157 (177,197,203). BPC 157 također se pokazao učinkovitim u liječenju ulceroznog kolitisa (89,197,204–206), kako u kliničkom okruženju (207,208)(207) – tako i na eksperimentalnim životinjskim modelima (89,204–206,209) i komplikacije (204). Važna točka u vezi s primjenom u praksi uključuje različite vrste (210). Međutim, najvažnija prednost je vrlo siguran profil BPC-a (smrtonosna doza (LD1) nije se mogla postići) (211) naglašen u smislu njegove fiziološke uloge (procijenjene korištenjem in situ hibridizacije i imunološkog bojenja za BPC 157 u ljudskoj gastrointestinalnoj sluznici, plućnom bronhijalnom epitelu, epidermalnom sloju kože i glomerulima bubrega) (211).

Ovo je nedavno potvrđeno u velikoj studiji (212). U tom kontekstu, također iz praktičnih razloga, pod uvjetom da terapijski učinci govore sami za sebe, pružamo dobru pozadinu za daljnju primjenu BPC 157 kao terapije.

## **6. ZAKLJUČAK**

Terapija BPC 157, primijenjena u reperfuziji, snažno se suprotstavila dekompresiji/reperfuzijom izazvanoj okluziji / sindromu sličnom okluziji koji je uslijedio nakon najgorih okolnosti, tj. sindromu okluziji/okluziji sličnom abdominalnom kompartment sindromu i intraabdominalnoj hipertenziji, stupanj III i stupanj IV, kod štakora, u cjelini. Ovo može biti indikativno i vjerojatno za translaciju jer se reperfuzijski sindrom kod pacijenata može često pojaviti tijekom dekompresijske operacije i može biti uzrok smrti. Tvrdilo se da niti jedan terapijski pristup ne može sam po sebi poboljšati progresiju sindroma (88,98–100,104,105,107–111,113,114,119,121,131,197,213–222).

S druge strane, pozadina citoprotekcije i održavanje i/ili oporavak funkcije endotela idu u prilog ovom istraživanju (reperfuzijom izazvano vaskularno i multiorgansko zatajenje i okluzija /sindrom nalik okluziji u cjelini, snažno suzbijen terapijom BPC 157) pružio je širok raspon korisnih učinaka terapije BPC 157 koji se vjerojatno može proširiti iz prethodnih studija (98–100,105–108,111,113,114,119,121,221,222). Dokazi su bili, među ostalim, putem aktivacije vene azygos i izravnog protoka krvi, nedavno primijećenog u borbi protiv teške okluzije / sindroma nalik okluziji u štakora s trajnom okluzijom velikih žila i drugim sličnim postupcima (98–100,105–107,109–111,113,114,119,121,123,131,221,222).

Obično (98–100,106–110,113,114,119,121,131,217,220,221) na temelju dosljedno zabilježenih korisnih učinaka, vjerojatno je da je uz aktivaciju kolateralnih putova spašavanja (tj. vene azygos), venski sustav pravilno prilagođen kako bi osigurao pravilno funkcioniranje. Takvo ispravno funkcioniranje događa se unatoč trajnoj okluziji krvnih žila ili drugim primijenjenim štetnim postupcima, centralno (tj. s intrakranijalnom (gornji sagitalni sinus) hipertenzijom smanjenom) i periferno (tj. s portalnom i kavalnom hipertenzijom eliminiranom i aortalnom hipotenzijom smanjenom). Kao dio takvog „ključa za premošćivanje“, lezije i krvarenja u mozgu, srcu, plućima, jetri, bubrezima i gastrointestinalnom traktu bili su suprotstavljeni, tromboza u venama i arterijama (i zastoj) gotovo je poništena, a napredne okolnosti Virchow trijade bile su potpuno obrnute (98–100,105,108–111,113,114,119,121,123,131,221,222). Konkretno, za akutni abdominalni kompartment sindrom, čak i najteže zahvaćeni štakori, s čak težim sindromom okluzije/okluziji, riješili su ishemiju na takav način da su omogućili nepromijenjenu tešku intraabdominalnu hipertenziju III. i IV. stupnja (tj. kontroliranu intraperitonealna insuflacija običnog zraka), koju su glatko izdržali bez veće štete nakon primanja terapije BPC 157 (131). Prema tome, kao što je dokazano u ovom istraživanju, ovaj potencijal suprotstavljanja uključivao bi uvjete pretjerane reperfuzije nakon brze dekompresije. Uz konceptualnu činjenicu da se vaskularno spašavanje brzo događa

u citoprotekciji (199), značaj se pojavljuje dosljedno (98–100,105–111,113,114,123,131,221,222). To bi bila brza protumjera s brzim oporavkom krvnih žila, osiguravajući brzu sposobnost krvnih žila da preuzmu puni protok krvi i izbjegnu (ili zaustave) inače neizbježni tok (povećana propusnost, masivno krvarenje koje dovodi do hipotenzije, zatajenje srca i aritmije) što rezultira visokom smrtnost bolesnika (53,213,215,216). Zajedno, ovi dokazi prisilili su fokus na odgođenu terapiju BPC 157 i blagotvorne učinke primijećene kod tih štakora u vremenu nakon dekompresije. Konceptualno, reperfuzija nakon dekompresije u štakora koji su imali intraabdominalnu hipertenziju i sindrom nalik okluziji riješila je implementaciju (98–100,105,108,109,111,113,114,119,121,123,131,174,221,222) Robertova dugotrajnog koncepta citoprotekcije koji pretpostavlja da bi se stanice koje pruža sredstvo za citoprotekciju trebale jednako oduprijeti štetnim događajima (200), bilo da je riječ o ishemiji ili reperfuziji, i stoga terapiju BPC 157 smatra posebnom citoprotektivni učinak (88,99,104,197,217–219,222,223). Isto tako, sve lezije mogu dijeliti neuspjelu citoprotekciju (vaskularno zatajenje), i obrnuto. Općenito, oporavak endotela citoprotekcije putem terapije citoprotekcijskim sredstvom (tj., aktivirani put azigosne vene, izravan protok krvi) također može utjecati na sve ove lezije – što je jasno prikazano u praksi s pleiotrofnim korisnim učincima terapije BPC 157 (88,104,197,217–220,223). Osim toga, terapija BPC 157 može potvrditi spontani odgovor za suzbijanje kasnih štetnih posljedica i postizanje potpunog oporavka. Naime, može potkrijepiti privremeno, kratkotrajno olakšanje nakon dekompresije i reperfuzije (tj. sinusni ritam (dok pogoršanje nastupa ubrzo nakon toga)). Osim toga, tromboza i intrakranijalna, portalna i kavalna hipertenzija nakon reperfuzije bile su niže nego nakon razdoblja kompresije. Izravni dokaz može biti brza promjena u sadržaju lipida i konformaciji sekundarne strukture proteina stijenke krvnih žila proizvedene trenutačno terapijom BPC 157 (224) (infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom) koja izbjegava inače neizbježnu smrt stanica i time utvrđuje funkcioniranje žila čak i u najgorim okolnostima.

Stoga, zajedno s prethodnim nalazima (98–100,105–107,110,113,114,119,131,221,222), pruženi dokazi mogu potvrditi da terapija BPC 157 može biti učinkovita kada se daje tijekom cijele reperfuzije nakon dekompresije u štakora koji imaju intraabdominalnu hipertenziju i okluziju / sindrom nalik okluziji tijekom dužeg razdoblja te da se može suprotstaviti trenutnoj okluziji / sindromu nalik okluziji u cjelini i osobito reperfuzijom izazvana okluzija / sindrom sličan okluziji. Takva demonstracija kombinira, u terapijskim terminima, suprotne točke: reperfuziju nakon primarnog akutnog abdominalnog odjela, opasan tijek okluzije / sindroma sličnog okluziji i postdekompresijsko razdoblje i prethodnu mehaničku kompresijsku ishemiju, stupanj teške intraabdominalne hipertenzije



okluzija / sindrom sličan okluziji III. i IV. stupnja. To se dogodilo na poseban način, s obzirom na to da su oba bila podjednako neutralizirana uspješnim ishodom terapije BPC 157. Štoviše, da bi se to postiglo, ovo je otkrilo da je BPC 157, svojim brzim vaskularnim učinkom uz reperfuziju, istovremeno riješio prethodnu ishemijsku / kompresijske lezije i, prema tome, prethodno spomenutu ishemijsku okluziju / sindrom sličan okluziji i daljnju reperfuzijsku okluziju/ sindrom sličan okluziji.

Vjerojatno je da terapija BPC 157 može pružiti određenu središnju / perifernu jednadžbu tijekom reperfuzije (104,113,217–219,223). Postojali su, kao dokazi koncepta (intrakranijalna (gornji sagitalni sinus), portalna i kavalna hipertenzija, te aortalna hipotenzija bile su suprotstavljene) u oba slučaja, brz učinak, smanjeni makroskopski (tj. oticanje mozga je brzo poništeno) i mikroskopski lezije organa, kongestija i krvarenje. Naime, terapija BPC 157 trenutno je oporavila srce (antagonizirani su teški EKG poremećaji i tromboze) u cjelini, a također je oporavio i mozak (uz grubo protudjelovanje otoka mozga, mikroskopski su antagonizirane lezije u svim područjima mozga). Time se, istovremeno, suprotstavila inače postojanoj štetnoj nemogućnosti dreniranja venske krvi adekvatno određenom cerebralnom dotoku krvi bez podizanja venskog tlaka, a s druge strane, postojale su protupojave kongestije, krvarenja i lezija u srcu, plućima, jetri, bubrega i gastrointestinalnog trakta. Kao primarni ili konačni rezultat, prethodno kolabirana *vena azygos* postala je potpuno funkcionalna (izravan protok krvi, aktiviran put spašavanja), a prethodno zagušene donje šuplje i gornje mezenterične vene preokrenute su, putem terapije BPC 157, u normalnu prezentaciju krvnih žila. Zajedno, gotovo eliminirana tromboza (periferno i centralno) u arterijama i venama može dokazati eliminiran opći zastoj, reorganiziran protok krvi i eliminirane aritmije. Treba imati na umu da je, kao i prije, u suzbijanju amfetaminskih aritmija (111), smanjen skraćeni QT interval. Redovito se to događa s povišenim razinama kateholamina (vjerojatno će se pojaviti u reperfuziji), što potencijalno dovodi do iznenadne srčane smrti (225–230). Nadalje, zajedno s anihiliranom trombozom (periferno i centralno), zatajenje srca se oporavilo u cjelini (136,231), a to se uvijek pojavljivalo kao zajednički učinak. Stoga, uz druge sindrome okluzije/okluzije slične (98–100,104–111,114,119,121,123,131,221,222)), takva učinkovitost pruža mrežu dokaza o terapiji u uvjetima potpune reperfuzije, uz suzbijanje lezija srca, mozga i drugih organa, uništenje tromboze i suzbijanje krvarenja, pri čemu se sve te promjene međusobno podupiru. Posljedično, preokret Virchow trijade okolnosti ide protiv jedne ili više meta, od kojih svaka ima poseban učinak i specifičnost ovisno o ozljedi, a sve je orkestrirano da se postigne „ključ zaobilaznja“ koji bi mogao preokrenuti potpuni sindrom zatajenja više organa i okluziju

/ sindrom sličan okluziji, u cjelini, u uvjetima reperfuzije (98–100,105,106,108–111,113,114,121,123,131,221,222).

Štoviše, kako se uočava u svim ovim nalazima u izvornim citoprotektivnim terminima (tj. zaštita endotela → zaštita epitela, putem aktiviranih kolateralnih putova, tj. isporuka izravnog protoka krvi kroz vene azigos), može se spomenuti bitna podrška za interakciju sa sustavima koji su bitno uključeni u citoprotekciji i funkcioniranju krvnih žila, te za sustav NO- i prostaglandina u cjelini (94,142,146,147,232–234). Korisno djelovanje BPC 157 uključivalo je induciranje vlastitog oslobađanja NO (144,235) i suzbijanje štetnih učinaka blokade NOS-a ili pretjerane stimulacije NOS-a (94,146,147,232–235) osobito, protuučinak L-NAME-hipertenzije (144) i protrombotski učinak (146) i L-arginin-hipotenziju (144) i antitrombotski učinak (236). Isto tako, bilo je protudjelovanja velikog raspona nuspojava NSAID-a, kako nespecifičnih tako i specifičnih; COX-1 i COX-2 inhibitori; i inhibitore COX-2 (tj. ulceracije, ozljede jetre i mozga i krvarenje) (145,155–158,236,237). Vjerojatno je da su se te protuučinkovitosti također mogle pojaviti zbog posebnog učinka na održavanje funkcije trombocita bez utjecaja na koagulacijske putove (145,236,238), posebno kontrolirajući vazomotorni tonus kroz aktivaciju puta Src-Caveolin-1-eNOS (147,155). Osim toga, protuučinak povišenih vrijednosti malondialdehida (MDA) u svim istraživanim organima, tj. u krvi, mozgu, srcu, jetri, bubrezima i gastrointestinalnom traktu, sljedeći je dokaz da terapija BPC 157 ima svoje pleiotropne blagotvorne učinke kod svih štakora koji imaju intraabdominalnu hipertenziju (III. i IV. stupanj) i kod dekompresije i reperfuzije. Teško rješavanje oštećenja organa može se dogoditi zbog oštećene vaskularne stijenke (napomena: najviše vrijednosti MDA-a pojavile su se u krvi) i u drugim stanicama tkiva, posebno u kombinaciji s međuproduktima kisika i neispravnom proizvodnjom endotela, kao što je to vidljivo i naglašeno kod akutnog abdominalnog kompartment sindroma (239). Prema tome, kao što smo ranije sugerirali (90,165,189,195,201,240,241), moguće je da terapija BPC 157 u skladu s tim djeluje kao prirodni slobodni čistač, osobito kod okluzije / sindroma sličnog okluziji (98–100,105–110,113,114,119,123,131,204,221,222), suzbijajući, u reperfuziji, lezije organa jer oksidativni stres oštećuje i dosljedno bez obzira na opseg oksidativnog stresa. Zbog toga srce, pluća, jetra i bubrezi trpe velike utjecaje i imaju visoke MDA vrijednosti koje utječu na te lezije organa i obrnuto, a kada se jednom suprotstave, ukazuju na vrijednost učinka terapije. Isto tako, lezije u mozgu i gastrointestinalnom traktu s nižim vrijednostima MDA-a mogu biti indikativne za posebnu osjetljivost organa (tj. intracerebralno krvarenje) i, obrnuto, za određenu vrijednost učinka terapije. Kao što je spomenuto, to bi moglo predstavljati selektivno djelovanje BPC 157 u dekompresiji/reperfuziji, povezano s njegovim modulacijskim

učincima, barem na dva sustava koji su bitno uključeni u koncept citoprotekcije i održavanje vaskularnog integriteta, sustav prostaglandina (233) i sustav NO (142,144,146,147,161,234,235) i njegova dodatna posebna interakcija s nekoliko molekularnih putova (94,95,127,147,189,190,192,241–244). Štoviše, to može biti potpuno kontrolirani odgovor koji pruža, na primjer, u suzbijanju kaheksije izazvane tumorom, inhibiciju kataboličkih putova (IL-6, TNF-alfa) u ravnoteži sa stimulacijom anaboličkih putova (FoxO3a, p-AKT, p-mTOR i P-GSK-3 $\beta$ ) (189). To je povezano s njegovom funkcijom stabilizatora staničnog spoja (184), što dovodi do značajnog ublažavanja sindroma propusnih crijeva (povećavanjem ekspresije proteina ZO-1 uskog spoja) i transepitelne otpornosti (184). Isto tako, inhibirana je mRNA upalnih medijatora (iNOS, IL-6, IFN i TNF-alfa) dok je povećana ekspresija HSP 70 i 90 te antioksidativnih proteina, kao što su HO-1, NQO-1, glutation reduktaza, glutation peroksidaza 2 i GST-pi (184). Treba imati na umu da takav protuučinak putem terapije BPC 157 može biti važan jer se pretpostavlja oštećenje krvno-moždane barijere, povećana propusnost kapilara u mozgu, povećana ekstracelularna tekućina, edem cerebralne bijele tvari i, konačno, povećan intrakranijalni tlak tijekom intraabdominalne hipertenzije u vezi s otpuštanjem ovih citokina (41,245,246).

Konačno, kod sindroma dekompresije / reperfuzije-okluzije / okluzije sličnog (kao i kod drugih sindroma okluzije / okluzije sličnih (98–100,105–111,113,114,119,131,221,222) usko međusobno povezan tijekom lezije podržava međusobni razvoj i terapiju. Kod terapije BPC 157 postoji proširena učinkovitost. To je u potpunosti dokazano s više ciljeva. Treba imati na umu da su u početku na te ciljeve istovremeno utjecale intraabdominalna hipertenzija III. i IV. stupnja. Nakon toga, oni su bili više oštećeni ciljevi i na njih je više utjecala produžena reperfuzija. U zaključku, predstavljajući razdoblje dekompresije/reperfuzije kao razdoblje ozbiljnog vaskularnog i multiorganskog zatajenja, a posebno sindroma okluzije / okluzije sličnog dekompresiji/reperfuziji, terapija BPC 157 ima posebnu akciju organiziranja zaobilaženja defekta, ponovnog protoka krvi. Uspostavljanje i reorganizacija za kompenzaciju vaskularnih defekata i/ili poništavanje inducirano zatajenja (98–100,105–111,114,123,131,221,222). Dosljedno, može biti brzo operativan i pružiti rješenje u prijetećim stanjima nakon dekompresije i reperfuzije.

## **7. SAŽETAK NA HRVATSKOM**

Nedavna istraživanja ukazuju da stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 djeluje protektivno na oštećenja tkiva i organa kod okluzivnih sindroma velikih krvnih žila – bilo da se radi o perifernoj ili centralnoj okluziji na način da aktivira kolateralnu cirkulaciju.

U ovom istraživanju po prvi smo puta u svijetu ispitali utjecaj stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 na oštećenje organa u abdominalnom kompartment sindromu na animalnom modelu. Inducirali smo abdominalni kompartment sindrom u štakora koji predstavlja model polikompartiment multiokluzivnog sindroma. Istraživali smo oštećenje organa i protektivno djelovanje BPC 157 na modelu ishemije i modelu reperfuzije.

Intraabdominalni tlak, kojim je induciran abdominalni kompartment sindrom, i vrijeme trajanja ishemije je za štakore koji su bili anestezirani tiopentalom iznosio je 25 mm Hg (60 min), 30 mm Hg (30 min), 40 mm Hg (30 min) i 50 mm Hg (15 min) te kod štakora koji su bili anestezirani sa esketaminom (25 mm Hg tijekom 120 min). Kod modela reperfuzije prije dekompresije (kalvariektomija, laparotomija) štakori su imali dugotrajnu tešku intraabdominalnu hipertenziju, stupanj III (25 mm Hg/60 min) i stupanj IV (30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min) te tešku okluziju / sindrom sličan okluziji odnosno ishemiju. Daljnje pogoršanje oštećenja organa uzrokovano je reperfuzijom od 60 minuta ili 30 minuta nakon dekompresije.

Ozbiljno vaskularno i multiorgansko zatajenje (lezije mozga, srca, jetre, bubrega i probavnog sustava), raširena tromboza (periferno i centralno), teške aritmije, intrakranijalna (gornji sagitalni sinus) hipertenzija, portalna i kavalna hipertenzija te aortalna hipotenzija su se javile u modelu ishemije, a dodatno su se pogoršale u modelu reperfuzije.

Štakori s intraabdominalnom hipertenzijom u modelu ishemije (stupanj III, stupanj IV) primili su BPC 157 (10 µg ili 10 ng/kg sc) ili fiziološku otopinu (5 ml) nakon 10 minuta. Kod modela reperfuzije, terapija BPC 157 (10 µg/kg, 10 ng/kg sc) primijenjena je u reperfuzijskim vremenima od 3 minute po dekompresiji i induciranju reperfuzije.

Primjena BPC 157 oporavila je venu azygos putem spasonosnog kolateralnog puta gornje i donje šuplje vene. Dodatno, smanjena je intrakranijska (gornji sagitalni sinus), portalna i kavalna hipertenzija te aortalna hipotenzija, kao i izrazita kongestija želuca i velike hemoragijske lezije, oticanje mozga, venska i arterijska tromboza, kongestija donje šuplje vene i gornje mezenterične vene te kolabirana vena azygos; stoga je inače neuspjeli kolateralni put potpuno oporavljen kod primjene BPC 157. Ozbiljni EKG poremećaji (tj. teška bradikardija i ST-elevacija do asistolije) također su bili poništeni. Mikroskopski, transmuralna hiperemija

gastrointestinalnog trakta, redukcija resica crijevne sluznice, redukcija kripte s fokalnom denudacijom površinskog epitela i dilatacija debelog crijeva bili su inhibirani. U jetri je BPC 157 smanjio kongestiju i ozbiljno povećanje sinusoida. U plućima je primijećena normalna prezentacija, bez žarišnog zadebljanja alveolarne membrane i bez plućne kongestije ili edema, a izostalo je ozbiljno intraalveolarno krvarenje. Spriječena je teška srčana kongestija, subendokardijalni infarkt, bubrežno krvarenje, edem mozga, krvarenje i neuralna oštećenja. Terapija s BPC 157 u reperfuziji eliminirala je / smanjila je vensku hipertenziju (intrakranijalnu (gornji sagitalni sinus), portalnu i kavalnu) i aortnu hipotenziju i spriječila povećanje lezije organa i vrijednosti malondialdehida (krv > srce, pluća, jetra, bubrezi > mozak, gastrointestinalni trakt). Brzo je došlo do vaskularnog oporavka (tj. začepljene donja šuplja vena i gornja mezenterična vena preokrenute su u normalnu prezentaciju krvnih žila, kolabirana vena azigos preokrenuta je u potpuno funkcionalno stanje, šant donje šuplje vene vene–gornje šuplje vene je oporavljen i vraćena je izravna isporuka krvi). Terapija s BPC 157 gotovo je poništila trombozu i krvarenje (tj. intracerebralno krvarenje) kao dokaz suzbijanja općeg zastoja i okolnosti Virchow trijade i reorganiziranog krvotoka. Poboljšanjem funkcije venskog sustava s BPC 157 preokrenuli smo lanac štetnih događaja u ishemiji i reperfuziji. Terapija s BPC 157 i protektivni učinak na organe mogao bi biti prenesen na pacijente, poništavajući lezije uzrokovane povišenim intraabdominalnim tlakom, potičući tako potpuni oporavak oštećenih organa. U konačnici, terapijska primjena BPC 157 kod pacijenata s abdominalnim kompartment sindromom smanjila bi visoku stopu smrtnosti i potrebom za hitnom dekompresijskom laparotomijom.

## **8. SAŽETAK NA ENGLISKOM (SUMMARY)**



Recent research indicates that the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 has a protective effect on tissue and organ damage in occlusive syndromes of large blood vessels, whether there is a case of peripheral or central occlusion, by activating collateral circulation.

In this research, for the first time in the world, we examined the influence of stable gastric pentadecapeptide BPC 157 on organ damage in abdominal compartment syndrome in an animal model. We induced abdominal compartment syndrome in rats, which represents a model of polycompartment multiocclusive syndrome. We investigated organ damage and the protective effect of BPC 157 in ischemia and reperfusion models.

The intra-abdominal pressure that induced abdominal compartment syndrome and the duration of ischemia for rats anesthetized with thiopental was 25 mm Hg (60 min), 30 mm Hg (30 min), 40 mm Hg (30 min), and 50 mm Hg (15 min). and in rats anesthetized with esketamine (25 mm Hg for 120 min). In the reperfusion model before decompression (calvariectomy, laparotomy), rats had long-term severe intra-abdominal hypertension, grade III (25 mm Hg/60 min) and grade IV (30 mm Hg/30 min; 40 mm Hg/30 min) and severe occlusion/like syndrome or ischemia. Further worsening of organ damage was caused by reperfusion for 60 minutes or 30 minutes after decompression.

Severe vascular and multiorgan failure (lesions of the brain, heart, liver, kidneys, and digestive system), widespread thrombosis (peripheral and central), severe arrhythmias, intracranial (superior sagittal sinus) hypertension, portal and caval hypertension, and aortic hypotension occurred in the ischemia model and further worsened in the reperfusion model.

Rats with intra-abdominal hypertension in the ischemia model (grade III, grade IV) received BPC 157 (10 µg or 10 ng/kg sc) or saline (5 ml) after 10 minutes. In the reperfusion model, BPC 157 therapy (10 µg/kg, 10 ng/kg sc) was administered at reperfusion times of 3 minutes after decompression and induction of reperfusion.

Administration of BPC 157 recovered the azygos vein via the superior and inferior vena cava salvage collateral route. In addition, intracranial (upper sagittal sinus), portal and caval hypertension and aortic hypotension were reduced, as well as pronounced gastric congestion and large hemorrhagic lesions, brain swelling, venous and arterial thrombosis, congestion of the inferior vena cava and superior mesenteric veins and collapsed azygos vein; therefore, the otherwise failed collateral pathway was fully restored with BPC 157 administration. Severe ECG disturbances (ie, severe bradycardia and ST-elevation to asystole) were also reversed. Microscopically, transmural hyperemia of the gastrointestinal tract, villi reduction of the

intestinal mucosa, crypt reduction with focal denudation of the surface epithelium, and colon dilatation were inhibited. In the liver, BPC 157 reduced congestion and severe sinusoidal enlargement. A normal presentation was observed in the lungs, without focal thickening of the alveolar membrane and without pulmonary congestion or edema, and severe intraalveolar hemorrhage was absent. Severe cardiac congestion, subendocardial infarction, renal hemorrhage, brain edema, hemorrhage, and neural damage were prevented. Therapy with BPC 157 in reperfusion eliminated/reduced venous hypertension (intracranial (upper sagittal sinus), portal and caval) and aortic hypotension and prevented an increase in organ lesions and malondialdehyde values (blood > heart, lungs, liver, kidneys > brain, gastrointestinal tract). Vascular recovery occurred rapidly (ie, the occluded inferior vena cava and superior mesenteric vein were reversed to a normal presentation of blood vessels, the collapsed azygos vein was reversed to a fully functional state, the inferior vena cava–superior vena cava shunt was repaired and returned direct delivery of blood). BPC 157 therapy almost reversed thrombosis and hemorrhage (ie, intracerebral hemorrhage) as evidenced by suppression of general stasis and circumstances of the Virchow triad and reorganized blood flow. By improving the function of the venous system with BPC 157, we reversed the chain of harmful events in ischemia and reperfusion. Therapy with BPC 157 and the protective effect on the organs could be transferred to the patients, reversing the lesions caused by increased intra-abdominal pressure and thus promoting the full recovery of the damaged organs. Ultimately, the therapeutic use of BPC 157 in patients with abdominal compartment syndrome would reduce the high mortality rate and the need for emergency decompressive laparotomy.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: Marijan Tepes

Datum rođenja: 10. 4. 1980.

E-mail: mtepes@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7283-4344

## OBRAZOVANJE

2020. – danas - Poslijediplomski doktorski studij „Translacijska istraživanja u biomedicini”,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2019. – 2021. Uža specijalizacija iz abdominalne (digestivne ) kirurgije – Klinika za kirurgiju,  
Klinički bolnički centar „Sestre Milosrdnice“ Zagreb

2009. – 2013. Specijalizacija iz opće kirurgije, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar  
„Sestre Milosrdnice“ Zagreb

2009. – 2010. Poslijediplomski specijalistički studij – Ultrazvuk u gastroenterologiji i  
hepatologiji, Medicinski fakultet Zagreb, Sveučilište u Zagrebu

2000. – 2007 Studij medicine – Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja  
Strossmayera u Osijeku

Objavljeni znanstveni članci na kojima se temelji doktorska disertacija:

1. Tepes M, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Vranes H, Madzar Z, Santak G, Batelja L, Milavic M, Sikiric S, Kocman I, Simonji K, Samara M, Knezevic M, Barisic I, Lovric E, Strbe S, Kokot A, Sjekavica I, Kolak T, Skrtic A, Seiwerth S, Boban Blagaic A, Sikiric P. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy for Primary Abdominal Compartment Syndrome in Rats. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 13;12:718147. doi: 10.3389/fphar.2021.718147. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2022 Jan 21;12:844785. PMID: 34966273; PMCID: PMC8710746.
2. Tepes M, Krezic I, Vranes H, Smoday IM, Kalogjera L, Zizek H, Vukovic V, Oroz K, Kovac KK, Madzar Z, Rakic M, Miskic B, Sikiric S, Barisic I, Strbe S, Antunovic M, Novosel L, Kavelj I, Vlainic J, Dobric I, Staresinic M, Skrtic A, Seiwerth S, Blagaic AB, Sikiric P. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy: Effect on Reperfusion Following Maintained Intra-Abdominal Hypertension (Grade III and IV) in Rats. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Nov 2;16(11):1554. doi: 10.3390/ph16111554. PMID: 38004420; PMCID: PMC10675657.

## **10. POPIS LITERATURE**

1. Strang SG, Van Imhoff DL, Van Lieshout EMM, D'Amours SK, Van Waes OJF. Identifying patients at risk for high-grade intra-abdominal hypertension following trauma laparotomy. *Injury*. 2015;46(5):843–8.
2. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Blaser AR, Starkopf J, Zygun DA, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(5):1–15.
3. Richardson JD, Trinkle JK. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *Journal of surgical research*. 1976;20(5):401–4.
4. Khot Z, Murphy PB, Sela N, Parry NG, Vogt K, Ball IM. Incidence of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):197–202.
5. Regueira T, Bruhn A, Hasbun P, Aguirre M, Romero C, Llanos O, et al. Intra-abdominal hypertension: incidence and association with organ dysfunction during early septic shock. *J Crit Care*. 2008;23(4):461–7.
6. Goodale RL, Beebe DS, McNevin MP, Boyle M, Letourneau JG, Abrams JH, et al. Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of laparoscopic cholecystectomy. *The American journal of surgery*. 1993;166(5):533–7.
7. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *Journal of Surgical Research*. 1981;30(3):249–55.
8. CULLEN DJ, COYLE JP, Teplick R, LONG MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1989;17(2):118–21.
9. Eddy AC, Rice CL, Anardi DM. Right ventricular dysfunction in multiple trauma victims. *The American journal of surgery*. 1988;155(5):712–5.
10. Ivatury R. *Abdominal compartment syndrome*. CRC Press; 2006.
11. Malbrain M. Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: clinical tool or toy? In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001*. Springer; 2001. p. 547–85.
12. Chang MC, Miller PR, D'Agostino R, Meredith JW. Effects of abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in patients with intra-abdominal hypertension. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;44(3):440–5.
13. Cheatham ML, Safcsak K, Block EFJ, Nelson LD. Preload assessment in patients with an open abdomen. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1999;46(1):16–22.
14. Malbrain M. Cardiovascular effects and optimal preload markers in intraabdominal hypertension. In: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer Verlag; 2004. p. 519–43.
15. Sanda RB. Abdominal compartment syndrome. *Ann Saudi Med*. 2007;27(3):183–90.

16. Pelosi P, Quintel M, Malbrain M. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg.* 2007;62(sup1):78–88.
17. MlnG M. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med.* 2004;30:822–9.
18. Platell CFE, Hall J, Clarke G, Lawrence-Brown M. Intra-abdominal pressure and renal function after surgery to the abdominal aorta. *Australian and New Zealand Journal of Surgery.* 1990;60(3):213–6.
19. Rezende-Neto JB, Moore EE, de Andrade MVM, Teixeira MM, Lisboa FA, Arantes RME, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2002;53(6):1121–8.
20. Lindström P, Wadström J, Ollerstam A, Johnsson C, Persson AEG. Effects of increased intra-abdominal pressure and volume expansion on renal function in the rat. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(11):2269–77.
21. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2000;48(5):874–7.
22. Edil BH, Tuggle DW, Puffinbarger NK, Mantor PC, Palmer BW, Knutson ZA. The impact of intra-abdominal hypertension on gene expression in the kidney. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2003;55(5):857–9.
23. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Crit Care.* 1988;3(2):152.
24. Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, DiRaimo R, Machiedo GW. Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 1998;45(3):433–9.
25. Diebel LN, Myers T, Dulchavsky S. Effects of increasing airway pressure and PEEP on the assessment of cardiac preload. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 1997;42(4):585–91.
26. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 1992;33(1):45–9.
27. Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock.* 2002;18(4):316–21.
28. Samel ST, Neufang T, Mueller A, Leister I, Becker H, Post S. A new abdominal cavity chamber to study the impact of increased intra-abdominal pressure on microcirculation of gut mucosa by using video microscopy in rats. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1854–8.
29. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg.* 1996;20:11–6.



30. Doty JM, Oda J, Ivatury RR, Blocher CR, Christie GE, Yelon JA, et al. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2002;52(1):13–7.
31. Jacobi CA, Ordemann J, Böhm B, Zieren HU, Volk HD, Lorenz W, et al. Does laparoscopy increase bacteremia and endotoxemia in a peritonitis model? *Surg Endosc*. 1997;11:235–8.
32. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli A, Boldrini A, Consani G, Bisà M, et al. Intra-abdominal pressure monitoring in liver transplant recipients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2003;29:30–6.
33. Chen RJ, Fang JF, Chen MF. Intra-abdominal pressure monitoring as a guideline in the nonoperative management of blunt hepatic trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2001;51(1):44–50.
34. Wachsberg RH. Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure: sonographic observations. *Journal of ultrasound in medicine*. 2000;19(3):217–22.
35. Escorsell A, Ginès A, Llach J, García-Pagán JC, Bordas JM, Bosch J, et al. Increasing intra-abdominal pressure increases pressure, volume, and wall tension in esophageal varices. *Hepatology*. 2002;36(4):936–40.
36. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1992;33(2):279–83.
37. Nakatani T, Sakamoto Y, Kaneko I, Ando H, Kobayashi K. Effects of intra-abdominal hypertension on hepatic energy metabolism in a rabbit model. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;44(3):446–53.
38. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1994;36(6):815–9.
39. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1997;42(6):997–1005.
40. Huseby JS, Luce JM, Cary JM, Pavlin EG, Butler J. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure in dogs with intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 1981;55(5):704–7.
41. Youssef AM, Jahromi AH, Vijay CG, Granger DNeil, Alexander JS. Intra-abdominal hypertension causes reversible blood-brain barrier disruption. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 2012;72(1). Available from: [https://journals.lww.com/jtrauma/fulltext/2012/01000/intra\\_abdominal\\_hypertension\\_causes\\_reversible.26.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/fulltext/2012/01000/intra_abdominal_hypertension_causes_reversible.26.aspx)

42. Karabekir HS, Guzey FK, Balci C, Guvenc Y, Onur E, Akbulut G, et al. Biochemical changes representing oxidative stress on brain tissue due to intraabdominal hypertension in a rat model. *Archives of Medical Science*. 2007;3(3):215–22.
43. Jarosz B, Dabrowski W, Marciniak A, Wacinski P, Rzecki Z, Kotlinska E, et al. Increase in intra-abdominal pressure raises brain venous pressure, leads to brain ischaemia and decreases brain magnesium content. *Magnes Res*. 2012;25(2):89–98.
44. Kim YH, Kim EY, Gwag BJ, Sohn S, Koh JY. Zinc-induced cortical neuronal death with features of apoptosis and necrosis: mediation by free radicals. *Neuroscience*. 1999;89(1):175–82.
45. Kobayashi T, Kuroda S, Tada M, Houkin K, Iwasaki Y, Abe H. Calcium-induced mitochondrial swelling and cytochrome c release in the brain: its biochemical characteristics and implication in ischemic neuronal injury. *Brain Res*. 2003;960(1–2):62–70.
46. Feng DF, Zhu ZA, Lu YC. Effects of magnesium sulfate on traumatic brain edema in rats. *Chin J Traumatol*. 2004;7(3):148–52.
47. Malbrain MLNG. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Applied physiology in intensive care medicine*. 2009;143–57.
48. De Waele JJ, De Laet I, Malbrain M. Understanding abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med*. 2016;42:1068–70.
49. Sugrue M, Buist MD, Lee A, Sanchez DJ, Hillman KM. Intra-abdominal pressure measurement using a modified nasogastric tube: description and validation of a new technique. *Intensive Care Med*. 1994;20(8):588–90.
50. Collee GG, Lomax DM, Ferguson C, Hanson GC. Bedside measurement of intra-abdominal pressure (IAP) via an indwelling naso-gastric tube: clinical validation of the technique. *Intensive Care Med*. 1993;19:478–80.
51. Lacey SR, Bruce J, Brooks SP, Griswald J, Ferguson W, Allen JE, et al. The relative merits of various methods of indirect measurement of intraabdominal pressure as a guide to closure of abdominal wall defects. *J Pediatr Surg*. 1987;22(12):1207–11.
52. Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR, Bloomfield GL. Abdominal compartment syndrome. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;45(3):597–609.
53. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39:1190–206.
54. Iyer D, Rastogi P, Aneman A, D'AMOURS S. Early screening to identify patients at risk of developing intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(10):1267–75.
55. Montalvo-Jave EE, Espejel-Deloiza M, Chernitzky-Camaño J, Peña-Pérez CA, Rivero-Sigarroa E, Ortega-León LH. Abdominal compartment syndrome: Current concepts

- and management. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2020;85(4):443–51.
56. Hecker A, Hecker B, Hecker M, Riedel JG, Weigand MA, Padberg W. Acute abdominal compartment syndrome: current diagnostic and therapeutic options. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:15–24.
  57. Vidal MG, Weisser JR, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1823–31.
  58. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, Franciose RJ, Sauaia A, Burch JM. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *The American journal of surgery*. 1997;174(6):667–73.
  59. Fietsam R, Villalba M, Glover JL, Clark K. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am Surg [Internet]*. 1989;55(6):396–402. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/2729780>
  60. Harman PK, Kron IL, McLACHLAN HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*. 1982;196(5):594.
  61. Milanesi R, Caregnato RCA. Intra-abdominal pressure: an integrative review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14:423–30.
  62. McBeth PB, Leger C, Ball CG, Ouelett JF, Tiruta C, Laupland KB. Intra-abdominal hypertension and intra-abdominal sepsis: critical concepts and possibilities. *Int J Intensive Care*. 2011;18:10–9.
  63. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2004;30:822–9.
  64. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Primary and secondary intra-abdominal hypertension—different impact on ICU outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34:1624–31.
  65. Parsak CK, Seydaoglu G, Sakman G, Acarturk TO, Karakoc E, Hanta I, et al. Abdominal compartment syndrome: current problems and new strategies. *World J Surg*. 2008;32(1):13–9.
  66. Eddy V, Nunn C, Morris JA. Abdominal compartment syndrome: the Nashville experience. *Surgical Clinics*. 1997;77(4):801–12.
  67. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg*. 1984;199(1):28.
  68. Ivatury R, Porter J, Simon R, Islam S, John R, Stahl W. Intra-abdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;44(6):1016–23.

69. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006;32:1722–32.
70. Crandall M, West MA. Evaluation of the abdomen in the critically ill patient: opening the black box. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(4):333–9.
71. Van Damme L, De Waele JJ. Effect of decompressive laparotomy on organ function in patients with abdominal compartment syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22:1–11.
72. de Laet Ie, Malbrain M. Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Med Intensiva.* 2007;31(2):88–99.
73. Cheatham ML. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:1–11.
74. Cheatham ML. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(2):154–62.
75. Cheatham ML. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:1–11.
76. Ennis JL, Chung KK, Renz EM, Barillo DJ, Albrecht MC, Jones JA, et al. Joint Theater Trauma System implementation of burn resuscitation guidelines improves outcomes in severely burned military casualties. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2008;64(2):S146–52.
77. Cheatham ML, Safcsak K. Is the evolving management of IAH/ACS improving survival? In: *Acta Clinica Belgica. UNIV HOSPITAL GENT, DE PINTELAAN 185, RENAL DIVISION, B-9000 GHENT, BELGIUM; 2007.* p. 268.
78. Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg.* 2002;26(12):1428–31.
79. Hunt L, Frost SA, Hillman K, Newton PJ, Davidson PM. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review. *J Trauma Manag Outcomes.* 2014;8:1–8.
80. Kreis BE, Kreis RW. Open abdomen management: a review of its history and a proposed management algorithm. *Med Sci Monit.* 2013;19:524.
81. Loftus IM, Thompson MM. The abdominal compartment syndrome following aortic surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2003;25(2):97–109.
82. Ivatury RR, Diebel L, Porter JM, Simon RJ. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surgical Clinics of North America.* 1997;77(4):783–800.

83. Björck M, Wanhainen A. Management of abdominal compartment syndrome and the open abdomen. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014;47(3):279–87.
84. Rasilainen SK, Mentula PJ, Leppäniemi AK. Vacuum and mesh-mediated fascial traction for primary closure of the open abdomen in critically ill surgical patients. *Journal of British Surgery*. 2012;99(12):1725–32.
85. Veljaca M, Lesch CA, Pllana R, Sanchez B, Chan K, Guglietta A. BPC-15 reduces trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic damage in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;272(1):417–22.
86. Deek SA. BPC 157 as potential treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2022;158:110736.
87. AL-Dafrawi ASA. WADA Prohibited List: The Benefits of Combining Pharmacology, Medicine, and Law.
88. Sikiric P, Hahm KB, Blagaic AB, Tvrdeic A, Pavlov KH, Petrovic A, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157, Robert’s stomach cytoprotection/adaptive cytoprotection/organoprotection, and Selye’s stress coping response: Progress, achievements, and the future. *Gut Liver*. 2020;14(2):153.
89. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Stancic Rokotov D, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2011;17(16):1612–32.
90. Staresinic M, Sebecic B, Patrlj L, Jadrijevic S, Suknaic S, Perovic D, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 accelerates healing of transected rat Achilles tendon and in vitro stimulates tendocytes growth. *Journal of orthopaedic research*. 2003;21(6):976–83.
91. Seiwerth S, Milavic M, Vukojevic J, Gojkovic S, Krezic I, Vuletic LB, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 and wound healing. *Front Pharmacol*. 2021;12:627533.
92. Merrifield RB. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J Am Chem Soc*. 1963;85(14):2149–54.
93. Yuan S, Kevil CG. Nitric oxide and hydrogen sulfide regulation of ischemic vascular remodeling. *Microcirculation*. 2016;23(2):134–45.
94. Hsieh MJ, Lee CH, Chueh HY, Chang GJ, Huang HY, Lin Y, et al. Modulatory effects of BPC 157 on vasomotor tone and the activation of Src-Caveolin-1-endothelial nitric oxide synthase pathway. *Sci Rep*. 2020;10(1):17078.
95. Huang T, Zhang K, Sun L, Xue X, Zhang C, Shu Z, et al. Body protective compound-157 enhances alkali-burn wound healing in vivo and promotes proliferation, migration, and angiogenesis in vitro. *Drug Des Devel Ther*. 2015;2485–99.
96. Dobric I, Drvis P, Petrovic I, Shejbal D, Brcic L, Blagaic AB, et al. Prolonged esophagitis after primary dysfunction of the pyloric sphincter in the rat and therapeutic potential of the gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Pharmacol Sci*. 2007;104(1):7–18.

97. Wu H, Wei M, Li N, Lu Q, Shrestha SM, Tan J, et al. Clopidogrel-induced gastric injury in rats is attenuated by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Drug Des Devel Ther.* 2020;5599–610.
98. Gojkovic S, Krezic I, Vrdoljak B, Malekinusic D, Barisic I, Petrovic A, et al. Pentadecapeptide BPC 157 resolves suprahepatic occlusion of the inferior caval vein, Budd-Chiari syndrome model in rats. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020;11(1):1.
99. Kolovrat M, Gojkovic S, Krezic I, Malekinusic D, Vrdoljak B, Kovac KK, et al. Pentadecapeptide BPC 157 resolves Pringle maneuver in rats, both ischemia and reperfusion. *World J Hepatol.* 2020;12(5):184.
100. Knezevic M, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Malekinusic D, Vrdoljak B, et al. Occluded superior mesenteric artery and vein. Therapy with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines.* 2021;9(7):792.
101. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Stancic Rokotov D, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157-NO-system relation. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1126–35.
102. Seiwerth S, Brcic L, Batelja Vuletic L, Kolenc D, Aralica G, Misic M, et al. BPC 157 and blood vessels. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1121–5.
103. Filosevic A, Waldowski RA, Vidovic T, Sikiric P, Drmic D. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 antagonizes hydrogen peroxide induced oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *The FASEB Journal.* 2017;31:614–67.
104. Sikiric P, Gojkovic S, Knezevic M, Tepes M, Strbe S, Vukojevic J, et al. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157: Prompt Particular Activation of Collateral Pathways. *Curr Med Chem.* 2023;30(13):1568–73.
105. Vukojević J, Vrdoljak B, Malekinušić D, Siroglavić M, Milavić M, Kolenc D, et al. The effect of pentadecapeptide BPC 157 on hippocampal ischemia/reperfusion injuries in rats. *Brain Behav.* 2020;10(8):e01726.
106. Vukojević J, Siroglavić M, Kašnik K, Kralj T, Stančić D, Kokot A, et al. Rat inferior caval vein (ICV) ligation and particular new insights with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Vascul Pharmacol.* 2018;106:54–66.
107. Gojkovic S, Krezic I, Vranes H, Zizek H, Drmic D, Horvat Pavlov K, et al. BPC 157 therapy and the permanent occlusion of the superior sagittal sinus in rat: Vascular recruitment. *Biomedicines.* 2021;9(7):744.
108. Premuzic Mestrovic I, Smoday IM, Kalogjera L, Krezic I, Zizek H, Vranes H, et al. Antiarrhythmic Sotalol, Occlusion/Occlusion-like Syndrome in Rats, and Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy. *Pharmaceuticals.* 2023;16(7):977.
109. Kalogjera L, Krezic I, Smoday IM, Vranes H, Zizek H, Yago H, et al. Stomach perforation-induced general occlusion/occlusion-like syndrome and stable gastric pentadecapeptide BPC 157 therapy effect. *World J Gastroenterol.* 2023;29(27):4289.

110. Strbe S, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Vranes H, Barisic I, et al. Over-dose lithium toxicity as an occlusive-like syndrome in rats and gastric pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines*. 2021;9(11):1506.
111. Strbe S, Smoday IM, Krezic I, Kalogjera L, Vukovic V, Zizek H, et al. Innate Vascular Failure by Application of Neuroleptics, Amphetamine, and Domperidone Rapidly Induced Severe Occlusion/Occlusion-like Syndromes in Rats and Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 as Therapy. *Pharmaceuticals*. 2023;16(6):788.
112. Smoday IM, Petrovic I, Kalogjera L, Vranes H, Zizek H, Krezic I, et al. Therapy effect of the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 on acute pancreatitis as vascular failure-induced severe peripheral and central syndrome in rats. *Biomedicines*. 2022;10(6):1299.
113. Barisic I, Balenovic D, Udovicic M, Bardak D, Strinic D, Vlainić J, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 may counteract myocardial infarction induced by isoprenaline in rats. *Biomedicines*. 2022;10(2):265.
114. Smoday IM, Krezic I, Kalogjera L, Vukovic V, Zizek H, Skoro M, et al. Pentadecapeptide BPC 157 as therapy for inferior caval vein embolization: Recovery of sodium laurate-post-embolization syndrome in rats. *Pharmaceuticals*. 2023;16(10):1507.
115. Sukhotnik I, Mogilner J, Hayari L, Brod V, Shaoul R, Slijper N, et al. Effect of elevated intra-abdominal pressure and 100% oxygen on superior mesenteric artery blood flow and enterocyte turnover in a rat. *Pediatr Surg Int*. 2008;24:1347–53.
116. Németh N, Pető K, Deák A, Balog K. Experimental Models on Abdominal Compartment Syndrome. *Emerg Med Investig*. 2019;4:1094.
117. Gojkovic S, Krezic I, Vrdoljak B, Malekinusic D, Barisic I, Petrovic A, et al. Pentadecapeptide BPC 157 resolves suprahepatic occlusion of the inferior caval vein, Budd-Chiari syndrome model in rats. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020 Mar;11(1):1–19.
118. Knežević M, Gojković S, Krezić I, Žižek H, Malekinušić D, Vrdoljak B, et al. Occlusion of the Superior Mesenteric Artery in Rats Reversed by Collateral Pathways Activation: Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy Counteracts Multiple Organ Dysfunction Syndrome; Intracranial, Portal, and Caval Hypertension; and Aortal Hypertension. *Biomedicines*. 2021;9(6).
119. Knezevic M, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Vranes H, Malekinusic D, et al. Complex syndrome of the complete occlusion of the end of the superior mesenteric vein, opposed with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in rats. *Biomedicines*. 2021;9(8):1029.
120. Knezevic M, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Malekinusic D, Vrdoljak B, et al. Occluded superior mesenteric artery and vein. Therapy with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines*. 2021;9(7):792.
121. Gojkovic S, Krezic I, Vranes H, Zizek H, Drmic D, Batelja Vuletic L, et al. Robert's intragastric alcohol-induced gastric lesion model as an escalated general peripheral and



- central syndrome, counteracted by the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines*. 2021;9(10):1300.
122. Gojkovic S, Krezic I, Vranes H, Zizek H, Drmic D, Batelja Vuletic L, et al. Robert's intragastric alcohol-induced gastric lesion model as an escalated general peripheral and central syndrome, counteracted by the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines*. 2021;9(10):1300.
  123. Knezevic M, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Malekinusic D, Vrdoljak B, et al. Occlusion of the Superior Mesenteric Artery in Rats Reversed by Collateral Pathways Activation: Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy Counteracts Multiple Organ Dysfunction Syndrome; Intracranial, Portal, and Caval Hypertension; and Aortal Hypotension. *Biomedicines*. 2021;9(6):609.
  124. Stephenson DT, Rash K, Clemens JA. Increase in Insulin-like Growth Factor II Receptor within Ischemic Neurons following Focal Cerebral Infarction. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 1995 Nov 1;15(6):1022–31. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1995.128>
  125. Suttie AW, Boorman GA, Leininger JR, Eustis SL, Elwell MR, MacKenzie WF, et al. Boorman's pathology of the rat: Reference and atlas. Academic Press; 2017.
  126. Bona E, Hagberg H, Løberg EM, Bågenholm R, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short-and long-term outcome. *Pediatr Res*. 1998;43(6):738–45.
  127. Tkalčević VI, Čužić S, Brajša K, Mildner B, Bokulić A, Šitum K, et al. Enhancement by PL 14736 of granulation and collagen organization in healing wounds and the potential role of egr-1 expression. *Eur J Pharmacol*. 2007;570(1–3):212–21.
  128. Veljaca M, Lesch CA, Pllana R, Sanchez B, Chan K, Guglietta A. BPC-15 reduces trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic damage in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;272(1):417–22.
  129. Hrelec M, Klicek R, Brcic L, Brcic I, Cvjetko I, Seiwerth S, et al. Abdominal aorta anastomosis in rats and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, prophylaxis and therapy. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(Suppl 7):161–5.
  130. Ibrahim MY, Abdul AB, Ibrahim TAT, Abdelwahab SI, Elhassan MM, Syam MM. Evaluation of acute toxicity and the effect of single injected doses of zerumbone on the kidney and liver functions in Sprague Dawley rats. *Afr J Biotechnol*. 2010;9(28):4442–50.
  131. Tepes M, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Vranes H, Madzar Z, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 therapy for primary abdominal compartment syndrome in rats. *Front Pharmacol*. 2021;12:718147.
  132. Kralj T, Kokot A, Zlatar M, Masnec S, Kasnik Kovac K, Milkovic Perisa M, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 therapy of rat glaucoma. *Biomedicines*. 2021;10(1):89.

133. Strbe S, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Vranes H, Barisic I, et al. Over-dose lithium toxicity as an occlusive-like syndrome in rats and gastric pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines*. 2021;9(11):1506.
134. Knežević M, Gojković S, Krezić I, Žižek H, Malekinušić D, Vrdoljak B, et al. Occlusion of the Superior Mesenteric Artery in Rats Reversed by Collateral Pathways Activation: Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy Counteracts Multiple Organ Dysfunction Syndrome; Intracranial, Portal, and Caval Hypertension; and Aortal Hypotension. *Biomedicines*. 2021;9(6).
135. Xingwei X, Xin G, Peng Z, Tao F, Bowen D, Xiaoming K, et al. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum in rats. *Clinical and Investigative Medicine*. 2014;E124–30.
136. Depauw PRAM, Groen RJM, Van Loon J, Peul WC, Malbrain MLNG, De Waele JJ. The significance of intra-abdominal pressure in neurosurgery and neurological diseases: a narrative review and a conceptual proposal. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161:855–64.
137. Sikiric P, Rucman R, Turkovic B, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. Novel cytoprotective mediator, stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Vascular recruitment and gastrointestinal tract healing. *Curr Pharm Des*. 2018;24(18):1990–2001.
138. Kolovrat M, Gojkovic S, Krezic I, Malekinusic D, Vrdoljak B, Kovac KK, et al. Pentadecapeptide BPC 157 resolves Pringle maneuver in rats, both ischemia and reperfusion. *World J Hepatol*. 2020;12(5):184.
139. Strang SG, van der Hoven B, Monkhorst K, Ali S, van Lieshout EMM, van Waes OJF, et al. Relation between intra-abdominal pressure and early intestinal ischemia in rats. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5(1):e000595.
140. Chan CW, Leung YK, Chan KW. Microscopic anatomy of the vasculature of the human intestinal villus—a study with review. *Eur J Anat*. 2014;18(4):291–301.
141. Chen HI. From neurogenic pulmonary edema to fat embolism syndrome: a brief review of experimental and clinical investigations of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Chin J Physiol*. 2009;52(5 Suppl):S339–44.
142. Turkovic B. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 studied for inflammatory bowel disease (PLD-116, PL14736, Pliva) induces nitric oxide synthesis. *Gastroenterology*. 2004;126:287.
143. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Ž, Ručman R, Petek M, Jagić V, et al. The influence of a novel pentadecapeptide, BPC 157, on NG-nitro-L-arginine methylester and L-arginine effects on stomach mucosa integrity and blood pressure. *Eur J Pharmacol*. 1997;332(1):23–33.
144. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Ž, Ručman R, Petek M, Jagić V, et al. The influence of a novel pentadecapeptide, BPC 157, on NG-nitro-l-arginine methylester and l-arginine effects on stomach mucosa integrity and blood pressure. *Eur J Pharmacol*. 1997 Jul 30;332(1):23–33.

145. Konosic S, Petricevic M, Ivancan V, Konosic L, Goluzza E, Krtalic B, et al. Intragastric application of aspirin, clopidogrel, cilostazol, and BPC 157 in rats: Platelet aggregation and blood clot. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
146. Stupnisek M, Kokot A, Drmic D, Patrlj MH, Sever AZ, Kolenc D, et al. Pentadecapeptide BPC 157 Reduces Bleeding and Thrombocytopenia after Amputation in Rats Treated with Heparin, Warfarin, L-NAME and L-Arginine. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 21 [cited 2023 Nov 27];10(4):e0123454. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123454>
147. Hsieh MJ, Liu HT, Wang CN, Huang HY, Lin Y, Ko YS, et al. Therapeutic potential of pro-angiogenic BPC157 is associated with VEGFR2 activation and up-regulation. *J Mol Med*. 2017;95:323–33.
148. Amic F, Drmic D, Bilic Z, Krezic I, Zizek H, Peklic M, et al. Bypassing major venous occlusion and duodenal lesions in rats, and therapy with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5366.
149. Duzel A, Vlainic J, Antunovic M, Malekinusic D, Vrdoljak B, Samara M, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in the treatment of colitis and ischemia and reperfusion in rats: New insights. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8465.
150. Cesar LB, Gojkovic S, Krezic I, Malekinusic D, Zizek H, Vuletic LB, et al. Bowel adhesion and therapy with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine in rats. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2020;11(5):93.
151. Drmic D, Samara M, Vidovic T, Malekinusic D, Antunovic M, Vrdoljak B, et al. Counteraction of perforated cecum lesions in rats: Effects of pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine. *World J Gastroenterol*. 2018;24(48):5462.
152. Sever AZ, Sever M, Vidovic T, Lojo N, Kolenc D, Vuletic LB, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in the therapy of the rats with bile duct ligation. *Eur J Pharmacol*. 2019 Mar;847:130–42.
153. Zlatac M, Kokot A, Vuletic LB, Masnec S, Kralj T, Perisa MM, et al. BPC 157 as a therapy for retinal ischemia induced by retrobulbar application of L-NAME in rats. *Front Pharmacol*. 2021;12:632295.
154. Becejac T, Cesarec V, Drmic D, Hirsl D, Madzarac G, Djakovic Z, et al. An endogenous defensive concept, renewed cytoprotection/adaptive cytoprotection: intra (per)-oral/intragastric administration of strong alcohol in rat. Involvement of pentadecapeptide BPC 157 and nitric oxide system. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(3).
155. Drmic D, Kolenc D, Ilic S, Bauk L, Sever M, Sever AZ, et al. Celecoxib-induced gastrointestinal, liver and brain lesions in rats, counteraction by BPC 157 or L-arginine, aggravation by L-NAME. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2023 Nov 27];23(29):5304. Available from: [/pmc/articles/PMC5550779/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550779/)

156. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, Kolenc D, Brcic L, Radic B, et al. Ibuprofen hepatic encephalopathy, hepatomegaly, gastric lesion and gastric pentadecapeptide BPC 157 in rats. *Eur J Pharmacol*. 2011 Sep 30;667(1–3):322–9.
157. Ilic S, Drmic D, Franjic S, Kolenc D, Coric M, Brcic L, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and its effects on a NSAID toxicity model: Diclofenac-induced gastrointestinal, liver, and encephalopathy lesions. *Life Sci*. 2011 Mar 14;88(11–12):535–42.
158. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, Kolenc D, Coric M, Brcic L, et al. High hepatotoxic dose of paracetamol produces generalized convulsions and brain damage in rats. A counteraction with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736). *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Nov 27];61(2):241–50. Available from: <https://europepmc.org/article/med/20436226>
159. Sever M, Klicek R, Radic B, Brcic L, Zoricic I, Drmic D, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 and short bowel syndrome in rats. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2070–83.
160. Ilic S, Brcic I, Mester M, Filipovic M, Sever M, Klicek R, et al. Over-dose insulin and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Attenuated gastric ulcers, seizures, brain lesions, hepatomegaly, fatty liver, breakdown of liver glycogen, profound hypoglycemia and calcification in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(Suppl 7):107–14.
161. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, Petek M, Rucman R, Turkovic B, et al. The beneficial effect of BPC 157, a 15 amino acid peptide BPC fragment, on gastric and duodenal lesions induced by restraint stress, cysteamine and 96% ethanol in rats. A comparative study with H2 receptor antagonists, dopamine promoters and gut peptides. *Life Sci*. 1994;54(5):PL63–8.
162. Lojo N, Rasic Z, Sever AZ, Kolenc D, Vukusic D, Drmic D, et al. Effects of Diclofenac, L-NAME, L-Arginine, and Pentadecapeptide BPC 157 on Gastrointestinal, Liver, and Brain Lesions, Failed Anastomosis, and Intestinal Adaptation Deterioration in 24 Hour-Short-Bowel Rats. *PLoS One* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Nov 27];11(9):e0162590. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162590>
163. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, Rucman R, Petek M, Rotkvic I, et al. Hepatoprotective effect of BPC 157, a 15-aminoacid peptide, on liver lesions induced by either restraint stress or bile duct and hepatic artery ligation or CCL4 administration. A comparative study with dopamine agonists and somatostatin. *Life Sci*. 1993;53(18):PL291–6.
164. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, Kolenc D, Coric M, Brcic L, et al. High hepatotoxic dose of paracetamol produces generalized convulsions and brain damage in rats. A counteraction with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736). *Journal of physiology and pharmacology*. 2010;61(2):241.
165. Sever AZ, Sever M, Vidovic T, Lojo N, Kolenc D, Vuletic LB, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in the therapy of the rats with bile duct ligation. *Eur J Pharmacol*. 2019 Mar 15;847:130–42.

166. Prkacin I, Separovic J, Aralicia G, Perovic D, Gjurasin M, Lovric-Bencic M, et al. Portal hypertension and liver lesions in chronically alcohol drinking rats prevented and reversed by stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL-10, PLD-116), and propranolol, but not ranitidine. *Journal of Physiology-Paris*. 2001;95(1–6):315–24.
167. Lovric-Bencic M, Sikiric P, Hanzevacki JS, Seiwert S, Rogic D, Kusec V, et al. Doxorubicine-congestive heart failure-increased big endothelin-1 plasma concentration: reversal by amlodipine, losartan, and gastric pentadecapeptide BPC157 in rat and mouse. *J Pharmacol Sci*. 2004;95(1):19–26.
168. Barisic I, Balenovic D, Klicek R, Radic B, Nikitovic B, Drmic D, et al. Mortal hyperkalemia disturbances in rats are NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157. *Regul Pept*. 2013;181:50–66.
169. Balenovic D, Bencic ML, Udovicic M, Simonji K, Hanzevacki JS, Barisic I, et al. Inhibition of methyl digoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: a relation with NO-system. *Regul Pept*. 2009;156(1–3):83–9.
170. Strinic D, Halle ZB, Luetic K, Nedic A, Petrovic I, Sucic M, et al. BPC 157 counteracts QTc prolongation induced by haloperidol, fluphenazine, clozapine, olanzapine, quetiapine, sulpiride, and metoclopramide in rats. *Life Sci*. 2017;186:66–79.
171. Zivanovic-Posilovic G, Balenovic D, Barisic I, Strinic D, Stambolija V, Udovicic M, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 and bupivacaine. *Eur J Pharmacol*. 2016;793:56–65.
172. Lozic M, Stambolija V, Krezic I, Dugandzic A, Zivanovic-Posilovic G, Gojkovic S, et al. In relation to NO-system, stable pentadecapeptide BPC 157 counteracts lidocaine-induced adverse effects in rats and depolarisation in vitro. *Emerg Med Int*. 2020;2020.
173. Stambolija V, Stambolija TP, Holjevac JK, Murselovic T, Radonic J, Duzel V, et al. BPC 157: The counteraction of succinylcholine, hyperkalemia, and arrhythmias. *Eur J Pharmacol*. 2016;781:83–91.
174. Vukojević J, Siroglavić M, Kašnik K, Kralj T, Stančić D, Kokot A, et al. Rat inferior caval vein (ICV) ligation and particular new insights with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Vascul Pharmacol*. 2018;106:54–66.
175. Grabarevic Z, Tisljar M, Artukovic B, Bratulic M, Dzaja P, Seiwert S, et al. The influence of BPC 157 on nitric oxide agonist and antagonist induced lesions in broiler chicks. *Journal of Physiology-Paris*. 1997;91(3–5):139–49.
176. Udovicic M, Sever M, Kavur L, Loncaric K, Barisic I, Balenovic D, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 therapy for monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats leads to prevention and reversal. *Biomedicines*. 2021;9(7):822.
177. Vukojević J, Milavić M, Perović D, Ilić S, Čilić AZ, Đuran N, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and the central nervous system. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):482.
178. Tudor M, Jandric I, Marovic A, Gjurasin M, Perovic D, Radic B, et al. Traumatic brain injury in mice and pentadecapeptide BPC 157 effect. *Regul Pept*. 2010;160(1–3):26–32.

179. Perovic D, Kolenc D, Bilic V, Somun N, Drmic D, Elabjer E, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 can improve the healing course of spinal cord injury and lead to functional recovery in rats. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):1–12.
180. Kliček R, Kolenc D, Šuran J, Drmić D, Brčić L, Aralica G, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals cysteamine-colitis and colon-colon-anastomosis and counteracts cuprizone brain injuries and motor disability. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2013;64(5):597–612.
181. Medvidovic-Grubisic M, Stambolija V, Kolenc D, Katancic J, Murselovic T, Plestina-Borjan I, et al. Hypermagnesemia disturbances in rats, NO-related: pentadecapeptide BPC 157 abrogates, L-NAME and L-arginine worsen. *Inflammopharmacology.* 2017;25:439–49.
182. Hedenstierna G, Larsson A. Influence of abdominal pressure on respiratory and abdominal organ function. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(1):80–5.
183. Hunter JD, Damani Z. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anaesthesia [Internet].* 2004 Sep 1 [cited 2023 Nov 26];59(9):899–907. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2044.2004.03712.x>
184. Kang EA, Han YM, An JM, Park YJ, Sikiric P, Kim DH, et al. BPC157 as potential agent rescuing from cancer cachexia. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):1947–56.
185. Pevec D, Novinščak T, Brčić L, Šipoš K, Jukić I, Starešinić M, et al. Impact of pentadecapeptide BPC 157 on muscle healing impaired by systemic corticosteroid application. *Medical science monitor.* 2010;16(3):81–8.
186. Mihovil I, Radic B, Brcic L, Brcic I, Vukoja I, Ilic S, et al. Beneficial effect of pentadecapeptide BPC 157 on denervated muscle in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(2):69.
187. Novinscak T, Brcic L, Staresinic M, Jukic I, Radic B, Pevec D, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 as an effective therapy for muscle crush injury in the rat. *Surg Today.* 2008;38:716–25.
188. Staresinic M, Petrovic I, Novinscak T, Jukic I, Pevec D, Suknaic S, et al. Effective therapy of transected quadriceps muscle in rat: Gastric pentadecapeptide BPC 157. *Journal of orthopaedic research.* 2006;24(5):1109–17.
189. Park JM, Lee HJ, Sikiric P, Hahm KB. BPC 157 rescued NSAID-cytotoxicity via stabilizing intestinal permeability and enhancing cytoprotection. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):2971–81.
190. Wang XY, Qu M, Duan R, Shi D, Jin L, Gao J, et al. Cytoprotective Mechanism of the Novel Gastric Peptide BPC157 in Gastrointestinal Tract and Cultured Enteric Neurons and Glial Cells. *Neurosci Bull [Internet].* 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 27];35(1):167–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12264-018-0269-8>

191. Huang T, Zhang K, Sun L, Xue X, Zhang C, Shu Z, et al. Body protective compound-157 enhances alkali-burn wound healing in vivo and promotes proliferation, migration, and angiogenesis in vitro. *Drug Des Devel Ther.* 2015;2485–99.
192. Chang CH, Tsai WC, Lin MS, Hsu YH, Su Pang JH. The promoting effect of pentadecapeptide BPC 157 on tendon healing involves tendon outgrowth, cell survival, and cell migration. *J Appl Physiol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2023 Nov 27];110(3):774–80. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00945.2010>
193. Gong G, Wang P, Ding W, Zhao Y, Li J. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *Journal of Investigative Surgery.* 2009;22(5):362–7.
194. Sucic M, Luetic K, Jandric I, Drmic D, Sever AZ, Vuletic LB, et al. Therapy of the rat hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157, L-arginine, L-NAME. *Eur J Pharmacol.* 2019;861:172593.
195. Luetic K, Sucic M, Vlainic J, Halle ZB, Strinic D, Vidovic T, et al. Cyclophosphamide induced stomach and duodenal lesions as a NO-system disturbance in rats: l-NAME, l-arginine, stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Nov 27];25(2):255–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-017-0330-7>
196. Belosic Halle Z, Vlainic J, Drmic D, Strinic D, Luetic K, Sucic M, et al. Class side effects: Decreased pressure in the lower oesophageal and the pyloric sphincters after the administration of dopamine antagonists, neuroleptics, anti-emetics, L-NAME, pentadecapeptide BPC 157 and L-arginine. *Inflammopharmacology.* 2017;25:511–22.
197. Sikiric P, Rucman R, Turkovic B, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. Novel cytoprotective mediator, stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Vascular recruitment and gastrointestinal tract healing. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):1990–2001.
198. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. Revised Robert's cytoprotection and adaptive cytoprotection and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Possible significance and implications for novel mediator. *Curr Pharm Des.* 2010;16(10):1224–34.
199. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology.* 1985;88(1):228–36.
200. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology.* 1979;77(3):433–43.
201. Belosic Halle Z, Vlainic J, Drmic D, Strinic D, Luetic K, Sucic M, et al. Class side effects: decreased pressure in the lower oesophageal and the pyloric sphincters after the administration of dopamine antagonists, neuroleptics, anti-emetics, l-NAME, pentadecapeptide BPC 157 and l-arginine. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2017 Oct

- 1 [cited 2023 Nov 27];25(5):511–22. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-017-0358-8>
202. Schachtrupp A, Wauters J, Wilmer A. What is the best animal model for ACS? *Acta Clin Belg.* 2007;62(sup1):225–32.
  203. Seiwert S, Milavic M, Vukojevic J, Gojkovic S, Krezic I, Vuletic LB, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 and wound healing. *Front Pharmacol.* 2021;12:627533.
  204. Sikiric P, Drmic D, Sever M, Klicek R, Blagaic AB, Tvrdeic A, et al. Fistulas healing. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 therapy. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):2991–3000.
  205. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, Stancic Rokotov D, Brcic L, et al. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des.* 2013;19(1):76–83.
  206. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, S Rokotov D, Brcic L, et al. Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem.* 2012;19(1):126–32.
  207. Veljaca M. Safety, tolerability and pharmacokinetics of PL 14736, a novel agent for treatment of ulcerative colitis, in healthy male volunteers. *Gut.* 2003;51:A309.
  208. Ruenzi M. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study of PL 14736 enema in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2005;128:A584.
  209. Sikiric P, Rucman R, Turkovic B, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. Novel cytoprotective mediator, stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Vascular recruitment and gastrointestinal tract healing. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):1990–2001.
  210. Tlak Gajger I, Ribarić J, Smodiš Škerl M, Vlainić J, Sikirić P. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in honeybee (*Apis mellifera*) therapy, to control *Nosema ceranae* invasions in apiary conditions. *J Vet Pharmacol Ther.* 2018;41(4):614–21.
  211. Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. BPC 157 and standard angiogenic growth factors. Gastrointestinal tract healing, lessons from tendon, ligament, muscle and bone healing. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):1972–89.
  212. Xu C, Sun L, Ren F, Huang P, Tian Z, Cui J, et al. Preclinical safety evaluation of body protective compound-157, a potential drug for treating various wounds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2020;114:104665.
  213. Rollins MD, Deamorim-Filho J, Scaife ER, Hubbard A, Barnhart DC. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children on ECMO: effect on support and survival. *J Pediatr Surg.* 2013;48(7):1509–13.
  214. De Waele JJ, Hoste EAJ, Malbrain MLNG. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome—a critical analysis. *Crit Care.* 2006;10(2):1–9.



215. Muresan M, Muresan S, Brinzaniuc K, Voidazan S, Sala D, Jimborean O, et al. How much does decompressive laparotomy reduce the mortality rate in primary abdominal compartment syndrome?: A single-center prospective study on 66 patients. *Medicine*. 2017;96(5).
216. Eom BH, Lim HK, Tae N, Shinn HK. Abdominal compartment syndrome caused by gastric distension in bulimia nervosa and fatal injury following surgical decompression-A case report. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020;15(2):251–8.
217. Sikiric P, Kokot A, Kralj T, Zlatar M, Masnec S, Lazic R, et al. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157—Possible Novel Therapy of Glaucoma and Other Ocular Conditions. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 1052 [Internet]. 2023 Jul 24 [cited 2023 Nov 27];16(7):1052. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/7/1052/htm>
218. Sikiric P, Udovicic M, Barisic I, Balenovic D, Zivanovic Posilovic G, Strinic D, et al. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 as Useful Cytoprotective Peptide Therapy in the Heart Disturbances, Myocardial Infarction, Heart Failure, Pulmonary Hypertension, Arrhythmias, and Thrombosis Presentation. *Biomedicines*. 2022;10(11):2696.
219. Sikiric P, Gojkovic S, Krezic I, Smoday IM, Kalogjera L, Zizek H, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 may recover brain–gut axis and gut–brain axis function. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):676.
220. Sikiric P, Skrtic A, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Lovric E, et al. Cytoprotective gastric pentadecapeptide BPC 157 resolves major vessel occlusion disturbances, ischemia-reperfusion injury following Pringle maneuver, and Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):23.
221. Petrovic I, Dobric I, Drmic D, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. BPC 157 therapy to detriment sphincters failure-esophagitis-pancreatitis in rat and acute pancreatitis patients low sphincters pressure. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2011;62(5):527.
222. Kralj T, Kokot A, Zlatar M, Masnec S, Kasnik Kovac K, Milkovic Perisa M, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 therapy of rat glaucoma. *Biomedicines*. 2021;10(1):89.
223. Staresinic M, Japjec M, Vranes H, Prtoric A, Zizek H, Krezic I, et al. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 and Striated, Smooth, and Heart Muscle. *Biomedicines* 2022, Vol 10, Page 3221 [Internet]. 2022 Dec 12 [cited 2023 Nov 27];10(12):3221. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/12/3221/htm>
224. Gamulin O, Oroz K, Coric L, Krajacic M, Skrabic M, Dretar V, et al. Fourier Transform Infrared Spectroscopy Reveals Molecular Changes in Blood Vessels of Rats Treated with Pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 27];10(12):3130. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/12/3130/htm>
225. Ramakrishna H, O’Hare M, Mookadam F, Gutsche JT, Shah R, Augoustides JGT. Sudden Cardiac Death and Disorders of the QT Interval: Anesthetic Implications and

- Focus on Perioperative Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Nov 27];29(6):1723–33. Available from: <http://www.jcvaonline.com/article/S1053077015007259/fulltext>
226. Schimpf R, Veltmann C, Papavassiliu T, Rudic B, Göksu T, Kuschyk J, et al. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm*. 2012 May 1;9(5):776–81.
  227. Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Nov 27];159(1):58–69. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-5381.2009.00191.x>
  228. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic Short QT Interval: A New Clinical Syndrome? *Cardiology* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2023 Nov 27];94(2):99–102. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000047299>
  229. Brugada J, Gussak I, Brugada P. Short QT Syndrome: A Predictable Story. *Cardiology* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Nov 27];128(3):231–3. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000359995>
  230. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018 May 1;37(5):435–46.
  231. Malbrain MLNG, De Laet IE, De Waele JJ, Kirkpatrick AW. Intra-abdominal hypertension: Definitions, monitoring, interpretation and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013 Jun 1;27(2):249–70.
  232. Sikiric P, Drmic D, Blagaic AB, Tvrdeic A, Krezic I, Gojkovic S, et al. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 and NO-System. 2023 [cited 2023 Nov 27];349–75. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-24778-1\\_17](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-24778-1_17)
  233. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Stancic Rokotov D, Brcic L, et al. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des*. 2013;19(1):76–83.
  234. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157-NO-system relation. *Curr Pharm Des*. 2014;20(7):1126–35.
  235. Petrovic I, Dobric I, Drvis P, Shejbal D, Brcic L, Blagaic AB, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 studied for inflammatory bowel disease (PLD-116, PL14736, Pliva) induces nitric oxide synthesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2023 Nov 27];126(3):287-. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572261550412635392>
  236. Stupnisek M, Franjic S, Drmic D, Hrelec M, Kolenc D, Radic B, et al. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding time and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin or aspirin. *Thromb Res* [Internet].

- 2012 May 1 [cited 2023 Nov 27];129(5):652–9. Available from:  
<http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384811004075/fulltext>
237. Lojo N, Rasic Z, Zenko Sever A, Kolenc D, Vukusic D, Drmic D, et al. Effects of diclofenac, L-NAME, L-arginine, and pentadecapeptide BPC 157 on gastrointestinal, liver, and brain lesions, failed anastomosis, and intestinal adaptation deterioration in 24 hour-short-bowel rats. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162590.
  238. Stupnisek M, Kokot A, Drmic D, Hrelec Patrlj M, Zenko Sever A, Kolenc D, et al. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin, L-NAME and L-arginine. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123454.
  239. Guo WA. The search for a magic bullet to fight multiple organ failure secondary to ischemia/reperfusion injury and abdominal compartment syndrome. *Journal of Surgical Research* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 Nov 27];184(2):792–3. Available from:  
<http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022480412005926/fulltext>
  240. Sucic M, Luetic K, Jandric I, Drmic D, Sever AZ, Vuletic LB, et al. Therapy of the rat hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157, L-arginine, L-NAME. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 15;861:172593.
  241. Kang EA, Han YM, An JM, Park YJ, Sikiric P, Kim DH, et al. BPC157 as Potential Agent Rescuing from Cancer Cachexia. *Curr Pharm Des*. 2018 Jun 14;24(18):1947–56.
  242. Wu H, Wei M, Li N, Lu Q, Shrestha SM, Tan J, et al. Clopidogrel-induced gastric injury in rats is attenuated by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 27];14:5599–610. Available from:  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S284163>
  243. Japjec M, Pavlov KH, Petrovic A, Staresinic M, Sebecic B, Buljan M, et al. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 as a Therapy for the Disable Myotendinous Junctions in Rats. *Biomedicines* 2021, Vol 9, Page 1547 [Internet]. 2021 Oct 27 [cited 2023 Nov 27];9(11):1547. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1547/htm>
  244. Chang CH, Tsai WC, Hsu YH, Pang JHS. Pentadecapeptide BPC 157 Enhances the Growth Hormone Receptor Expression in Tendon Fibroblasts. *Molecules* 2014, Vol 19, Pages 19066-19077 [Internet]. 2014 Nov 19 [cited 2023 Nov 27];19(11):19066–77. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/11/19066/htm>
  245. Jahromi AH, Freeland K, Youssef AM. Intra-abdominal hypertension causes disruption of the blood-brain barrier in mice, which is increased with added severe head trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Nov 27];73(5):1175–9. Available from:  
[https://journals.lww.com/jtrauma/fulltext/2012/11000/intra\\_abdominal\\_hypertension\\_causes\\_disruption\\_of.20.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/fulltext/2012/11000/intra_abdominal_hypertension_causes_disruption_of.20.aspx)
  246. Marinis A, Argyra E, Lykoudis P, Brestas P, Theodoraki K, Polymeneas G, et al. Ischemia as a possible effect of increased intra-abdominal pressure on central nervous system cytokines, lactate and perfusion pressures. *Crit Care*. 2010;14:1–10.

