T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Atilla ÇELİK

KISA BAĞIRSAK OLUŞTURULAN RATLARDA LONGİTUDİNAL GASTROJEJUNOSTOMİ AMELİYATININ MALABSORBSİYON ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan ARICI

Tez Danışmanı: Op. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK

İstanbul-2017

ÖNSÖZ

Tüm asistanlık hayatım boyunca beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemeden bilimsel çalışmanın ve mesleki sorumlulukların gereklerini öğreten, değerli hocam Doç. Dr. Rıza KUTANİŞ 'e;

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman destek olan, cerrahi eğitimim yanı sıra insani değerleri ile bana örnek olan, mesleki yoğunluk içerisinde dahi saygı ve sevgiden ödün vermeyen çok değerli Klinik Eğitim Sorumlum Doç. Dr. Atilla ÇELİK ’e;

Asistanlığım süresince her daim kılavuzum olmuş, klinik deneyim ve bilgi birikimini cömertçe paylaşan, benim için gerek akademik açıdan gerek insanlığı ile model olan, ağabeyim ve Klinik İdari Sorumlum Dr. Fatih ÇELEBİ’ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin kurgusunda, hazırlanmasında ve tüm cerrahi eğitimim boyunca sonsuz katkılarıyla ve sabırlarıyla destek olan, mesleki bilgi ve becerilerini her zaman ve her koşulda paylaşan değerli başasistanım ve tez danışmanım Op. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK başta olmak üzere, klinik başasistanlarımız; Op. Dr. Hakan YİĞİTBAŞ, Op. Dr. Candaş ERÇETİN ve Op. Dr. Erkan YAVUZ 'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden cerrahi becerinin yanı sıra hayata dair de çok şey öğrendiğim, mesleki hayatım boyunca unutmayacağım tecrübeler edindiğim uzmanlarım Op. Dr. Selami KARACA, Op. Dr. Mehmet Ali GÜRSOY, Op. Dr. Aydın ZİLAN, Op. Dr. Eyüp SEVİM, Op. Dr. Önder ÖNEN, Op. Dr. Gülçin HEPGÜL, Op. Dr. Ramazan KUŞASLAN, Op. Dr. Ali SOLMAZ ve Op. Dr. Nuri OKKABAZ 'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince genel cerrahinin tüm zorluklarını beraber göğüslediğimiz, güzelliklerini beraber yaşadığımız, ailem gibi gördüğüm asistan arkadaşlarım Dr. Barış SANA, Dr. Hüseyin BİLGE, Dr. Merve TOKOÇİN, Dr. Onur Olgaç KARAGÜLLE, Dr. Aytaç BİRİCİK, Dr. Rumeysa İLBAR TARTAR, Dr. Hüseyin ÇAYÖREN, Dr. Elif GÜR, Dr. Talar VARTANOĞLU, Dr. Nihat BUĞDAYCI, Dr. Alim TURGUT, Dr. Orkhan VALİYEV ve Dr. Fikret ÇALIKOĞLU 'na çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum servis ve ameliyathane hemşireleri ile hastane personeline teşekkür ederim.

Hekim olmamı sağlayan, desteklerini ve güvenlerini her zaman arkamda hissettiğim saygıdeğer anneme, babama ve abime;

Hayatıma girdiği günden beri hayatı bana kolaylaştıran, bir an bile beni yalnız bırakmayan, güzellikleri de zorlukları da birlikte paylaştığım, beni hep mutlu eden hayat arkadaşım Dr. Janset ERKUL ARICI 'ya;

Hayatıma farklı bir anlam katan, bana yaşama sevinci veren canım oğlum Janberd'e;

Sevgilerimi, minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinan ARICI

İstanbul - 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**

KISALTMALAR ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İnce Bağırsak Anatomisi 3

2.2. İnce Bağırsak Histolojisi 4

2.3. Kısa Bağırsak Sendromu: 5

2.4. İnsidans 6

2.5. Etiyoloji 6

2.6. Patofizyoloji 7

2.7. Prognoz 8

2.8. Kalan Bağırsağın Uzunluğu 9

2.9. Çıkartılan Bağırsak Kısımlarının Önemi 9

2.10. KBS'da klinik seyir ve karşılaşılan sorunlar 11

2.11. Adaptasyon 12

2.11.1. Morfolojik değişimler 12

2.11.2. Fonksiyonel değişimler 13

2.11.3. Adaptasyonda Rol Alan Faktörler 13

2.11.4. İntraluminal besinler 13

2.11.5. Pankreatobiliyer sekresyonlar 14
2.11.6. Hormon ve mediatörler 14
2.12. KBS'da Tedavi Yönetimi 14
2.12.1. Beslenme Desteği: 15
2.12.2. Diyarenin Kontrolü 18
2.12.3. Hormonal Tedavi 18
2.13. CERRAHİ TEDAVİ: 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Cerrahi İşlem 22
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇ 35
7. KAYNAKLAR 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yetişkinlerde KBS nedenleri 6

Tablo 2. KBS 'lu hastalarda prognozunu belirleyen faktörler 9

Tablo 3. Kısa bağırsak sendromunun klinik sorunları 11

Tablo 4. Grupların ameliyat öncesi ve sonrası ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları 27

Tablo 5. Grupların biyokimyasal değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları. 30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Antiperistaltik bağırsak segmenti prosedürü 20

Şekil 2. Bianchi prosedürü 21

Şekil 3. STEP prosedürü 21

Şekil 4. Glukagon benzeri peptit-2 ‘nin vücuttaki biyolojik etkileri 34

KISALTMALAR

Alb : Albümin

ALT : Alanin Amino Transferaz

AST : Aspartat Amino Transferaz

BADABEM : Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Ve Beceri Geliştirme Merkezi

Ca : Kalsiyum

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü

GH : Growth Hormon

GIP : Gastrik İnhibitör Peptid

GLP-2 : Glucagon Benzeri Peptid – 2

H&E : Hemotoksilen & Eozin

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

KBS : Kısa Bağırsak Sendromu

Mg : Magnezyum

SMA : Süperior Mezenterik Arter

SMV : Süperior Mezenterik Ven

STEP : Seri Transvers Enteroplastiler

TPB : Total Parenteral Beslenme

VIP : Vazoaktif İntestinal Polipeptid

ÖZET

Kısa bağırsak sendromu (KBS) geniş intestinal rezeksiyonu takiben gelişen malabsorbsiyon ve buna bağlı olarak gelişen malnütrisyonla karekterize klinik bir durumudur. Tedavisinde kullanılan en önemli silah olan TPB bile teknik güçlükleri, ekonomik olmaması ve çeşitli komplikasyonları nedeniyle sınırsız uygulanabilecek bir tedavi yöntemi değildir. Amacımız, masif (%80) ince bağırsak rezeksiyonu yapılarak kısa bağırsak oluşturulan ratlarda yapılan longitudinal gastrojejunostominin histopatolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi araştırmaktır. Çalışmamız hastanemiz bünyesindeki Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi'nde (BADABEM) gerçekleştirildi. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 190-260 (ortalama 220gr.) gram olan 24 adet erişkin Wistar Hannover sıçan kullanıldı. Her grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. 1. Grup: Sham grubu, 2. Grup: Kısa bağırsak sendromu oluşturulan kontrol grubu, 3. Grup: Kısa bağırsak oluşturulup longitudinal jejunostomi oluşturulan grup. Her denek ameliyat öncesi ve 21. günde ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Postoperatif 21. günde relaparotomi yapıldı. Kardiyak ponksiyon yapılarak alınan kanda (4-5 cc) biyokimyasal parametreler (AST, ALT, kalsiyum, magnezyum, demir, albümin, glukagon like peptid-2,vitamin-B12) bakıldı. Anastomoz hattı rezeke edildi, adaptasyon açısından intestinal metaplazi gelişimi histopatolojik değerlendirmeye alındı. Yaptığımız bu deneysel çalışmada antiperistaltik, longitudinal gastrojejunostomi ile KBS oluşturulmuş ratlarda kilo kaybı daha az, GLP-2 değeri daha yüksek ölçülmüş olup KBS 'nda umut vericidir. Bu bakımdan bizim çalışmamız pilot bir çalışma olma özelliğindedir. Çalışmamızın ileri klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: intestinal adaptasyon, kısa bağırsak sendromu, longitudinal gastrojejunostomi

ABSTRACT

Short Bowel Syndrome (SBS); is a clinical disorder characterized with malabsorption and malnutrition due to the surgical removal of a large portion of the small intestine. Even Total Parenteral Nutrition (TPN), which is the most effective procedure used in treatment, is not a treatment method that can be applied unlimitedly due to technical difficulties, economic reasons and various complications. Our aim is to examine the effects of longitudinal gastrojejunostomy on histopathological and biochemical parameters in rats with massive (80%) small bowel resection. Our experiment was carried out in Bağcılar Training and Research Hospital Experimental Research and Skill Development Center (BADABEM), which is placed in our hospital. In our study, 24 adult Wistar Hannover rats, weighing 190-260 grams (average 220gr.) were used. Animals were seperated equally in 3 different groups. Group 1: Sham group. Group 2: Control group, which short bowel performed in rats. Group 3: Experiment group. In this group, we performed longitudinal gastrojejunostomy in rats with short bowel. Each rat was weighed and recorded preoperatively and on 21st day. Relaparotomy was performed for all rats on the postoperative 21st day. Biochemical parameters (AST, ALT, calcium, magnesium, iron, albumin, glucagon like peptide-2, vitamin-B12) were measured in blood samples which were taken with cardiac puncture (4-5 cc). Anastomosis line of rats were resected and made histopathologic evaluation of intestinal metaplasia for adaptation. In this experimental study we evaluated that weight loss was less and GLP-2 levels were significantly higher in rats with SBS with antiperistaltic, longitudinal gastrojejunostomy. When these outcomes assessed, our experiment is encourageing for SBS. In this respect, our experiment is a pilot study and needs to be supported by further clinical trials.

Key words: intestinal adaption, longitudinal gastrojejunostomy, short bowel syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kısa bağırsak sendromu (KBS) geniş intestinal rezeksiyonu takiben gelişen malabsorbsiyon ve buna bağlı olarak gelişen malnütrisyonla karekterize klinik bir durumudur. Alınan besinler kalan bağırsaktaki emilim yüzeyi yetersiz olduğu için gerektiği kadar emilememekte ve diarenin de eşlik etmesiyle gastrointestinel yoldan yoğun besin, sıvı ve elektrolit kaybı gelişmektedir. İnce bağırsakların bariyer ve emilim fonksiyonları yanında yoğun lenfoid doku içerdiği ve bağışıklık sisteminde de önemli olduğu bir gerçektir(1- 5).

Yapılan geniş rezeksiyon sonucu geride kalan bağırsaktaki yapısal ve fonksiyonel adaptasyon; yapılan rezeksiyonun miktarı ve yeri, ileoçekal valvin varlığı ve kalan bağırsağın adaptasyon yeteneğine bağlıdır (6). Vücudun bu gelişen yeni duruma tüm intestinal tabakalarda hiperplazi ve/veya hipertrofi ile emilim ve sindirim işlevlerini güçlendirmeye çalışılmaktadır (1, 4, 7, 8).

Yetişkinlerde ince bağırsakların %75 veya daha fazlasının rezeke edilmesi ve kalan bağırsak uzunluğunun 70-100 cm olması durumunda enteral otonomi kaybolur ve dolayısıyla uzun süreli total parenteral beslenme zorunluluğu doğar (8, 10).

KBS'nin klinik seyri sırasında en sık görülen majör komplikasyonlar sepsis ve karaciğer yetmezliğidir. Bu komplikasyonlar mortalitenin en önemli kaynağıdır. Karaciğer yetmezliğinin parenteral beslenmeden geliştiğini öne sürenler olmakla birlikte, bağırsak pasajının adaptasyona ikincil olarak yavaşladığı, intestinal staz sonucu bakteriyel aşırı çoğalma, translokasyon ve portal venöz endotoksemi gelişmesi sonucu karaciğer yetmezliği geliştiği görüşünde olanlar da bulunmaktadır (9, 10).

Hasta bakımındaki gelişmeler ile birlikte Total Paranteral Beslenme'nin (TPB) klinik kullanıma girmesiyle KBS 'lu hastaların yaşam süreleri uzamış ve mortalite oranları düşmüştür (10). Hastaların klinik problemleri daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Ancak tedavide kullanılan en önemli silah olan TPB bile teknik güçlükleri, ekonomik olmaması ve çeşitli komplikasyonları nedeniyle sınırsız uygulanabilecek bir tedavi yöntemi değildir. Bu nedenle TBP'ye bağımlılığını en kısa zamanda kaldırmak ya da önemli bir oranda azaltmak hasta için hayat kurtarıcı olabilmektedir. Prognozu daha umutlu hale getirecek alternatif ya da yardımcı yöntemler araştırılmalıdır.

Cerrahi olarak ise; bağırsak pasajını yavaşlatmaya veya emilim yüzeyini arttırmaya yönelik değişik teknikler tarif edilmiştir.

Bu deneysel çalışmada amacımız sıçanlarda oluşturulan masif (%80) distal ince bağırsak rezeksiyonu yapılarak kısa bağırsak oluşturulan ratlarda yapılan longitudinal gastrojejunostominin histopatolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnce Bağırsak Anatomisi

İnce bağırsaklar erişkinlerde ortalama uzunluğu 6 metre olan tübüler bir yapıdır. Sırasıyla üç bölümden oluşur: duodenum, jejunum, ve ileum(12- 14). Duodenum en proksimal segmenttir, pankreas başı ve inferioruna çok yakın komşuluk içinde ve retroperitoneal yerleşimlidir. Duodenum mideden pilor, jejenumdan ise Treitz ligamanı ile ayrılır. Jejenum ve ileum periton boşluğu içerisinde yer alır ve retroperitoneal alana geniş tabanlı bir mezenter ile tutunur. İleumu jejenumdan ayıran keskin bir anatomik sınır yoktur; genel olarak toplam jejunoileal segmentin proksimal %40' lık bölümünü jejunum, distal %60' lık bölümünü ileum oluşturur. İleum çekumdan ileoçekal valv ile ayrılır(12-14).

İnce bağırsaklar inspeksiyonla ayırt edilebilen sirküler plaka ya da valvula conniventes adı verilen mukozal kıvrımlar içerirler. Bu kıvrımlar radyolojik olarak da izlenebilmekte ve bu sayede abdominal radyografide ince bağırsak ile kolon ayrımı yapılabilmektedir. Bu kıvrımlar proksimal ince bağırsaklarda distal ince bağırsaklara göre daha belirgindir. Proksimal ince bağırsaklar için daha karakteristik olan özellikler bağırsak çapının daha geniş olması, duvarının daha kalın olması, mezenterinin daha az yağlı olması ve vaza rektaların daha uzun olmasıdır. İnce bağırsak mukozası ayrıca gross olarak da izlenebilen lenfoid follikül grupları içerir. Bu foliküller ileumda daha da belirginleşerek Peyer plaklarını oluştururlar(12- 14).

Duodenumun proksimal arteriyel kan akımını çölyak ve süperior mezenterik arterden alır. Distal duodenum, jejunum ve ileum artreyel kan akımını süperior mezenterik arterden alır. Venöz drenaj süperior mezenterik ven ile olur. Lenfatik drenaj arterlere paralel seyreden lenf damarları aracılığıyla olmaktadır. Lenf sıvısı, mezenter lenf nodlarından lenfatikler ile sisterna şiliye, buradan da ductus torasikus yolu ile sol subklavien vene olmaktadır. Parasempatik innervasyon vagus siniri, sempatik innervasyon splanknik sinirler aracılığı ile olmaktadır(12- 14).

2.2. İnce Bağırsak Histolojisi

Sindirim kanalı genel yapı özelliği olarak; Tunika mukoza, Tunika submukoza, Tunika muskularis ve Tunika seroza tabakalarından oluşmaktadır(15).

İnce bağırsak mukozası üç tabakadan oluşur;

1- Epitel

2- Lamina propria

3- Muskularis mukoza

Mukozal yüzeyde iki önemli yapı vardır;

a- Villus

b- Lieberkühn kriptalar

İnce bağırsağın mukozası, emilim amacıyla yüzey alanını arttıran özel yapılar bulunmaktadır. Bu yapılar:

Plika sirkülares: Submukoza ile birlikte mukozanın oluşturduğu, bağırsak lümenine dek uzanan ve süreklilik gösteren spiral şekilli katlantılar ya da yükseltilerdir. Bu yapılar ince bağırsak emiliminin en çok olduğu proksimal kısımda daha belirgindir ve ileuma doğru belirginlikleri azalır(15).

Villuslar: Mukozanın epitel ve lamina propria tabakasının oluşturduğu, aynı zamanda lümene doğru çıkıntılar yapan ve süreklilik gösteren parmaksı uzantılardır. Bu yapılar tek katlı prizmatik epitelyum ile döşelidir ve ince bağırsağın proksimalinde daha belirgindir. Her bir villusun iç bağ doku yapısı lakteal olarak adlandırılan lenf kapilerleri, kan kapilerleri ve düz kas demetleri içermektedir. İnsan jejunal villusu yaklaşık 0,5- 1 mm yüksekliktedir ve mukoza yüzeyinin her mm^2 'sine 10- 40 vili düşer. Her villusun muskularis mukozasında kontraktilitesini sağlayan düz kas lifleri bulunur(15).

Mikrovilluslar: İnce bağırsağın apikal bölgesinde bulunan sitoplazmik uzantılardır. Bu yapılar ışık mikroskobunda çizgili kenar olarak izlenir. Plikalar intestinal yüzeyi üç kat, villuslar on kat ve mikrovilluslar yirmi kat arttır. Böylece bu oluşumların hepsi birlikte intestinal yüzeyde 600 kat artış sağlar. Bu da 200 m^2 'lik bir alanı kapsar(15).

M (Membranöz epitelyal) hücreler: Peyer Plaklarının lenfoid foliküllerini örten özelleşmiş epitelyal hücrelerdir. Bu hücrelerin apikal ve lateral yüzeylerinde çok sayıda membran invajinasyonları vardır(15).

Lamina propria: Kan damarları ve lenfatik kanallardan zengin bir bağ dokusu tabakasıdır. Peyer plakları olarak adlandırılan yaygın lenf düğümlerini içerir. Her plak 10-200 nodülden oluşur ve ince bağırsağın antimezenterik tarafında çıplak gözle oval bir alan olarak görülebilir. İnsanda yaklaşık 30 plak vardır ve çoğu ileumda bulunur(15)

Tunika submukoza: Gevşek bağ dokusu yapısı ile mukozanın hareketini sağlayan bu tabakada lamina propriada olduğu gibi, çeşitli bağ dokusu hücreleri bulunur. Submukozal makrofajlar tarafından yapılan bakteriyel fagositozda oldukça önemli bir basamaktır. Pleksus Submukoza Meissneri, Pleksus Myenterika Auerbachi 'den gelen sinir ağının submukozadaki devamı gibidir(15)

Tunika muskularis: İnce bağırsakların duvarında, içte sirküler, dışta longitudinal sıralanmış düz kas hücreleri kuvvetli bir kas tabakası oluştururlar. İki tabaka arasında Pleksus Myenterika Auerbachi yer almıştır(15)

Tunika seroza: Midedeki yapıyı sürdürür. Kan ve lenf damarları girişleri ile damar ağları subserozada bulunur(15).

2.3. Kısa Bağırsak Sendromu:

İlk başarılı ince bağırsak rezeksiyonu Koberle tarafından 1880 yılında yapılmıştır. 1888'de Senn geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonrasında diyare ve malabsorbsiyonun meydana geldiğini gözlemlemiş olup bu konudaki ilk yayın, 1912 yılında 200 cm'den fazla ince bağırsak kaybına uğramış 55 hasta ile Haymond'a aittir (2, 6, 7, 16, 17). Kısa bağırsak sendromu (KBS) geniş ince bağırsak rezeksiyonunun beslenme ve metabolik sonuçları olarak tanımlanır. Hastaya KBS tanısı koyabilmek için malabsorbsiyonun mutlaka bulunması gereklidir. Geniş ince bağırsak rezeksiyonunu takiben 1- 3 aydan uzun süreyle Total Parenteral Beslenme (TPB) desteğine ihtiyaç duyan hastaya, KBS tanısı konulabilir (9).

KBS tablosu erişkinlerde 200 cm'den az bir ince bağırsak segmenti kaldığı durumlarda oluşur. Erişkinlerde ortalama ince bağırsak uzunluğu 550 cm'dir. Bu uzunluk ırka, vücut ağırlığına ve vücut biçimine bağlı olarak 350- 700 cm arasında

değişmektedir. Fonksiyonel kolon varlığında 100 cm. kalan bağırsak tolere edilebilirken TPB ile bu sınır 60 cm'ye kadar düşmüştür (2, 6, 18). Yetişkinlerde KBS 'nun en önemli sebebleri arasında mezenterik damar tıkanmaları gelirken, çoğunda prognoz kötü olduğu için hastaların az bir kısmı KBS tedavisi yapılabilecek kadar yaşayabilir. Gençlerde KBS' un en sık nedenlerinden biri Crohn Hastalığı nedeniyle yapılan tekrarlayıcı rezeksiyonlardır (2, 3, 6, 18).

2.4. İnsidans

KBS görülme sıklığı hakkında bildirilmiş kesin veriler yoktur. Genel olarak Avrupa 'da 12,7 milyon/ yıl, Kanada 'da 4,8 milyon/ yıl olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri 'nde 2 milyonun üzerinde hastayı kapsamaktadır ve 40.000' in üzerinde hasta evde kronik TPB ' ye bağımlı olarak yaşamaktadır(3, 4, 19).

2.5. Etiyoloji

Masif ince bağırsak rezeksiyonun en sık nedeni ince bağırsak beslenmesinin bozulmasında bağlı iskemi veya nekrozudur (2, 3, 5). Gençlerde en sık sebebi tekrarlayan rezeksiyonları nedeniyle Crohn hastalığıdır. Morbid obezite cerrahisinin gelişimi sırasında birçok hastaya iyatojenik KBS oluşturularak tedavi edilmeye çalışılmıştır (17, 20, 21).

Tablo 1. Yetişkinlerde KBS nedenleri (22)

1. <u>İnce bağırsağın vasküler yaralanmaları</u>:
   - Süperior mezenterik ven (SMV) trombozu,
   - Süperior mezenterik arter (SMA) embolisi veya trombozu
   - İnce bağırsak volvulusu,
   - Strangüle fıtıklar.
2. <u>Cerrahi sonrası</u>:
   - Obezite için uygulanan jejunoileal by -pass,
   - Bağırsak rezeksiyonlu abdominal travmalar,
3. <u>Diğer</u>:
   - Crohn hastalığına bağlı multiple rezeksiyonlar,
   - Radyasyon enteropatisi,
   - Bağırsağı tutan primer ve sekonder neoplaziler,
   - Refrakter sprue hastalığı,
4. Skleroderma vb. konnektive doku hastalığı

2.6. Patofizyoloji

KBS ’unda en önemli sorun yetersiz intestinal mukozal emilim yüzeyidir ve gastrointestinal sistemin fonksiyonları kalan bağırsağın sağlık durumu ve özelliklerine bağlıdır. Mide, jejunum ve kolonun rezeksiyonu ileal rezeksiyonlara göre daha iyi tolere edilmektedir.

Jejunum; uzun villuslar, yüksek emilim kapasitesi, yoğun sindirim enzim konsantrasyonu ve birçok taşıyıcı protein içermektedir (23). Birçok besin öğesi ve magnezyum, kalsiyum ve demir gibi bazı minerallerin ana emilim yeri jejunumdur. Kolesistokinin ve sekretin gibi hormonlar jejunumda üretilerek pankreatobilier sekresyonları uyarmaktadır. Jejunumun çıkartılması ile jejunal fırçamsı kenar enzimlerinin kaybı karbonhidrat sindirimi ve emilimini bozmaktadır. Bağırsaklarda karbonhidratların yüksek konsantrasyonda bulunması bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca karbonhidratların bakteriler tarafından fermantasyonu ile laktik asit üretimi artmakta ve bu maddenin kolondan emilimi sonucu laktik asidoz oluşmaktadır. Jejunal rezeksiyondan sonra sekretin ve kolesistokinin üretimi azaldığından pankreatobilier sekresyonlar azalmakta ve bunun sonucunda yağ ve protein sindirimi ciddi anlamda etkilenmektedir. Jejunum, mide sekresyonlarını inhibe eden kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), serotonin gibi hormonal maddelerin de üretim yeridir. Bu nedenle jejunum kaybından sonra serum gastrin seviyesinde ve mide sekresyonlarındaki artış daha belirgindir (23). Ayrıca magnezyum ve kalsiyum kayıpları artmakta, sonuç olarak osteopeni gelişebilmektedir. Ancak bütün bunlara rağmen jejunal rezeksiyondan sonra yeterli bir ileum varsa jejunum kaybı daha iyi tolere edilmektedir.

Karbonhidratlar, proteinler, sıvı ve elektrolitler ileumdan emilmektedir. İleum safra asitleri, vitamin B12 ve yağda eriyen A, D, E ve K vitaminlerinin emildiği ana yerdir (23). İleumun çıkartılması bu vitaminlerin eksiklikleri ve diyare ile sonuçlanmaktadır. Burada diyare üç nedene bağlıdır (24). Birincisi, artmış geçiş zamanı ve azalmış emilim yüzeyi nedeniyle kolona çok miktarlarda sıvının geçişi olmaktadır. Besin maddeleri toplam geçiş zamanının üçte birinde bağırsakların ilk yarısını geçerken; kalan yarısının geçişini toplam zamanın üçte ikisinde tamamlamaktadırlar. İleumun çıkartılması bağırsak geçiş hızında artışa neden olmaktadır. Lümende bulunan yüksek osmoloritedeki besin içeriğine yanıt olarak jejunumdan büyük

miktarlarda sıvı, elektrolit sekresyonu oluşur. Osmotik farka bağlı olarak gelişen bu sıvı ve elektrolit sekresyonu ileum tarafından geri emilir. İleum çıkartıldığında geri emilimin olmaması ciddi miktarlarda sıvı elektrolit kaybına neden olmaktadır. İkinci olarak, emilemeyen safra tuzları kolona geçerek burada su ve elektrolit emilimini engellemekte ve kolonik mukozal sekresyonları artırmaktadır. Üçüncüsü ise göreceli safra tuzu eksikliğidir. İntestinal sekresyonlar ile fazla miktarda safra tuzu kaybedilmesi karaciğerde üretilen safra tuzu ile karşılanamamaktadır. Bu nedenle yağ emilimi bozulmakta, kalan bağırsakta ve kolondaki fazla yağ yükü steatoreye neden olmaktadır.

İleoçekal valvin en önemli görevi ileum ile kolon arasındaki basınç farkını artırmaktır (23,24). İnce bağırsaktan besin maddelerinin kolona geçiş zamanı artar ve besin maddelerinin bağırsaktaki emilim yüzeyi ile temas süresi uzar. Ayrıca valvin kapanması kolonik flora bakterilerinin ileuma geçişini ve böylece ince bağırsaklarda bu bakterilerin çoğalmasını engeller (23). İleoçekal valvin çıkarılması KBS bulgularını daha da kötüleştirir. Bağırsak geçiş zamanı kısalır. Buna bağlı olarak diyare ve besin eksiklikleri görülür. İleoçekal valvin olmaması kolonik bakterilerin ince bağırsağa geçişine ve burada aşırı çoğalmalarına yol açmaktadır. Bu durum ince bağırsaklarda oluşan dilatasyon ile birleştirildiğinde bakteriyel translokasyon ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (24).

2.7. Prognoz

Günümüzde TPB, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri hasta desteği ve organ nakli gibi modern cerrahi tekniklerle yaşam süresi ve kalitesi arttırılmış olsa da, KBS 'nin morbidite ve mortalitesi hala yüksektir (3). KBS 'nin klinik seyrini geride kalan bağırsağın uzunluğu ve niteliği, ileoçekal valv varlığı, sepsis ve TPB 'ye bağlı komplikasyonlar belirler (4, 5, 25).

Tablo 2. KBS 'lu hastalarda prognozunu belirleyen faktörler

1. Rezeksiyon alanının genişliği
2. Rezeksiyon yapılan ince bağırsak kısmı (ileum veya jejunum)
3. İleoçekal valvin korunması
4. Kalan ince bağırsağın, midenin, pankreasın, safra yolları ve kalın bağırsağın rezidüel fonksiyonu
5. Kalan intestinal segmentlerin adaptasyon kapasitesi
6. İnce bağırsak kaybına neden olan primer hastalık
7. Kalan intestinal bölümde rezidüel hastalığın aktivitesi ve düzeyi

İnce bağırsak rezeksiyonu sonrası yaşam şansını ve kalitesini belirleyen üç temel faktör vardır. Bunlar; kalan bağırsağın uzunluğu, çıkartılan bağırsak kısmı ve hastanın ameliyat öncesi genel durumudur (4).

2.8. Kalan Bağırsağın Uzunluğu

Desteksiz yaşam için Treitz'dan itibaren 150 cm 'in üzerinde jejunum gereklidir. Sağlam bir kolon varlığında ise 50- 70 cm jejuno-ileal uzunluk intestinal otonominin sağlanması için yeterlidir (2, 6, 16).

180 cm 'den fazla bağırsak parçası kalanların çoğu parenteral beslenmeye ihtiyaç duymazlar. 90 cm 'den fazla bağırsak parçası kalanlara ise 1 yıldan daha az parenteral beslenme verilirken, 60 cm 'den daha az bağırsak parçası kalanlar kalıcı parenteral beslenmeye gerek duyarlar.

2.9. Çıkartılan Bağırsak Kısımlarının Önemi

1-Jejunum: Normal bir bireyde sindirim ve besinlerin absorbsiyonunun %90'ı jejunumun ilk 100 cm 'lik kısmında tamamlanmaktadır. Proksimal ince bağırsaklarda villuslar daha uzun, kriptler daha derindir. Mikrovillus enzim aktivitesi ve besin absorbsiyon kapasitesi distale göre birkaç kat daha fazladır. Buna rağmen jejunumun çıkartılmasının makronutrientler, elektrolitler ve su absorbsiyonu üzerine olumsuz etkisi daha az vardır. Çünkü ileum tüm bağırsakların adaptasyon kapasitesi en yüksek olan kısmıdır. Jejunumun hemen hemen bütün absorbtif fonksiyonlarını üzerine alır. Böylelikle jejunal rezeksiyonlar iyi tolere edilebilir (16). Jejunum rezeksiyonlarından sonra buradan salınan kolesistokinin ve sekretin salınımı azalır.

Bunun sonucu olarak safra ve ekzokrin pankreas sekresyonları azalır. Besinlerin absorbsiyon kapasitesinde düşme meydana gelir. Ayrıca jejunum rezeksiyonlarından sonra kolesistokinin, VIP, gastrik inhibitör peptid (GIP) ve serotonin salınımındaki azalma serum gastrin seviyesinde artma ile beraber gastrik hipersekresyona yol açar (26). Jejunumun rezeksiyonu, jejunal fırçamsı kenarlardan salınan karbonhidrat enzimlerinin kaybına ve dolayısı ile karbonhidrat sindirim ve absorbsiyonunun azalmasına neden olur. Lümen içindeki yüksek şeker konsantrasyonu, bakteriyel gelişmeyi artırır. Bakteri ve karbonhidrat etkileşimi sonucu laktik asit oluşur. Bu laktik asidin kolondan yüksek oranda absorbsiyonu da laktik asidoza neden olur (20).

2-İleum: Jejunuma oranla besinler, su ve elektrolitlere daha az geçirgen olmasına rağmen yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K), safra asitleri ve vitamin B12 'nin aktif transportu açısında kritik öneme sahiptir. 100 cm 'den fazla ileum rezeksiyonu sonrasında safra asitlerinin aktif transportu bozulur ve lümen içinde kalan safra asitleri kolona geçer. Bu safra asitleri kolonik bakteriler tarafından dekonjuge edilir. Dekonjuge safra asitleri kolonu stimüle ederek sıvı ve elektrolit salınımına ve sekretuar diyareye yol açar. İntestinal adaptasyon periyodu sırasında safra asidi kaybı hepatik safra asidi sentezindeki artışla karşılanmaya çalışılır. Geniş ileum rezeksiyonlarında safra asidi malabsorbsiyonu safra asidi sentezini azaltır. Bu durum yağların miçel oluşturmadan kolona serbest geçişine yol açar. Kolondaki serbest yağlar bakteriler tarafından hidroksile edilirler. Oluşan hidroksistearik asit kolonu stimüle ederek steatore ile birlikte sıvı ve elektrolit kaybına yol açar. Vitamin B12 ileumdan absorbe edilir. 60 cm'den fazla ileum rezeksiyonlarında vitamin B12 malabsorpsiyonu görülür (26).

3-Kolon: Kolon bütün bağırsaklar içinde en yavaş motiliteye ve en yüksek absorbtif kapasiteye sahip kısımdır. Kolonun primer fonksiyonu günde 2- 3 litreyi bulan sıvı absorbsiyonudur. İleum ve kolonun beraber rezeksiyonu ciddi dehidratasyona, hipokalsemi ve hipomagnezemiye yol açar. Majör ince bağırsak rezeksiyonlarından sonra kolonun korunması, absorbsiyon yüzeyini arttırarak ve erken gastrik boşalmaya engel olarak KBS'nun şiddetini azaltır. Kolonu korunmuş olan hastalar çok kısa jejunuma sahip olsalar bile paranteral destek olmadan yaşamlarını sürdürebilirler. Fakat kolonik bakterilerin safra asitlerini dekonjuge ve yağ asitlerini hidroksile etmesi sonucu kolondan olan sıvı ve elektrolit sekresyonu, kolonun korunmasının sağladığı yararlı etkileri kısıtlar. Ayrıca kolonun korunması ile lümen

içindeki serbest yağ asitleri kalsiyumu bağlayarak oksalatın serbest kalmasına neden olur. Serbest oksalat absorbe edilip sistemik dolaşıma katılır ve renal kalsiyum oksalat taşlarının oluşmasına yol açar (5,18, 19, 27).

4-İleoçekal valv: Bu valvin en önemli görevi intestinal transit zamanını uzatmasıdır. Böylelikle intestinal içeriğin mukozal yüzeylerle daha uzun süre temas etmesine ve yeterli bir absorbsiyona olanak sağlar. Ayrıca ileoçekal valv kolonik mikroorganizmaların distal ince bağırsağa reflüsüne engel olan bir bariyer görevi görür (4, 19). İleoçekal valvin rezeksiyonu ince bağırsaklarda bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olur. Bu bakteriler ince bağırsak lümeninde safra tuzlarını dekonjuge ederek miçel formasyonuna engel olur ve yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilmesini bozarlar. Dekonjuge safra tuzlarının kolona geçmesi sıvı ve elektrolit sekresyonunu uyararak diyareyi arttırır. Son olarak bu bakteriler intestinal lümendeki vitamin B12 'yi kullanırlar ve bu vitaminin malabsorpsiyonunu daha da arttırırlar (19). KBS 'li bir hastada ileoçekal valvin korunması gerideki ince bağırsağın adaptasyon kabiliyetini iki katına çıkarmasına katkıda bulunur. Ancak ileoçekal valv tek başına yeterli değildir, geriye kalan ince bağırsağın tipi daha önemlidir (19, 26).

2.10. KBS'da klinik seyir ve karşılaşılan sorunlar

Tablo 3. Kısa bağırsak sendromunun klinik sorunları (29)

Tedavi ilişkili komplikasyonlar
• Metabolik (Malnütrisyon, laktik asidoz vs.)
• Nutrisyonel (Dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları, Vitamin eksik. vs.)
• Enfeksiyöz (katater enf., fistüller vs.)
• Karaciğer hastalığı (hepatik yetmezlik vs.)
Fizyolojik komplikasyonlar
• Gastrik hipersekresyon
• Hiperokzalüri veya nefrolitiazis
• Kolelitiazis
Bakteriyel aşırı çoğalma

2.11. Adaptasyon

İntestinal adaptasyon, masif bağırsak rezeksiyonu yapılmış olgularda kalan bağırsağın besin, elektrolit ve sıvı emilimini arttıran ve böylece KBS 'lu olgunun beslenme açısından normale yaklaşmasını sağlayan fizyolojik bir işlemdir (28,30). Adaptasyon işlemi intestinal mukozada morfolojik ve fonksiyonel değişimler ile gerçekleşir. KBS 'nun tedavisi için bu kompleks adaptasyon yanıtının iyi anlaşılması gereklidir.

2.11.1. Morfolojik değişimler

Masif bağırsak rezeksiyonundan sonra kalan bağırsakta adaptif değişimler ilk 24-48 saat içinde başlamakta ve bir yıldan daha uzun bir süre devam etmektedir (24,28,31,32). Adaptasyon işlemine bağırsağın tüm tabakaları katılmakla birlikte asıl morfolojik değişimler mukozada oluşmaktadır (24,31). Mukoza kript hücre proliferasyonu, kript derinliğinde ve villus boyunda artış ile hiperplastik hale gelmektedir (24,31,33). Daha sonraları bağırsakta dilatasyon, uzama ve intestinal geçiş zamanında yavaşlama oluşmaktadır (28,30).

Bağırsaklar boy olarak uzarken aynı zamanda bağırsak duvarının tüm katmanlarını ilgilendiren hiperplazi ve hipertrofiyle birlikte bağırsak çapı da artmaktadır. Bağırsakta görülen bu adaptif değişiklikler en çok anastomoz hattına en yakın bölgede gözlemlenir ve anastomoz hattından uzaklaştıkça bu değişiklikler giderek azalmaktadır.

Bağırsak duvarındaki hipertrofi ve hiperplazinin makroskopik bulgusu, bağırsak duvarının kalınlaşması ve lümen çapının genişlemesidir. Bağırsak duvarı bir yandan hiperplaziye uğrarken bir yandan da bağırsak çapı adaptasyon sürecinin bir parçası olarak distalinde bir obstrüksiyon olmamasına rağmen artmaya başlamaktadır. Hipertrofik değişiklikler sadece mukozada sınırlı değildir. Duvardaki longitudinal ve sirküler kaslar da kalınlaşmaktadır. Bağırsağın çapı bazen 5-6 cm'ye ulaşabilmektedir.

Bağırsağın çapını artırmaya çalışmasının en önemli nedeni emilim yüzeyini artırabilmektir. Ancak bunu sağlarken genişleyen bağırsağın peristaltik hareketleri güçsüzleşmekte, bu da lümende staza, aşırı bakteriyel proliferasyona, sepsis ve emilim bozukluklarına neden olabilmektedir.

Bağırsak epiteli içerisinde silindirik enterositler, goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler ve paneth hücreleri olmak üzere dört tip hücre vardır. Bu hücrelerin kaynağı da kriptalar içinde yer alan pluripotent kök hücreleridir. Bir adet kök hücresinden 60-120 hücre türeyebilmektedir. Sürekli kriptada kalan paneth hücreleri dışında kalan diğer hücreler kök hücrelerinden farklılaştıktan sonra bir yandan olgunlaşırken diğer yandan da villus boyunca yukarı doğru göç etmekte, belirli bir görev süresi sonunda ölüp lümene dökülmektedirler (apopitozis). Bu hücrelerden birisi olan enterositler temel olarak lümendeki besinlerin emiliminden sorumludurlar. Fonksiyonel açıdan adaptasyonun ilk belirtisi mukoza hücrelerindeki hipertrofidir. Hipertrofinin mikroskopik bulguları; mukoza hücrelerindeki sayısal artış ve mitotik aktivitedir. Hiperplaziyle kastedilen villusların boyunun ve kriptaların derinliğinin artmasıdır. Villus ve kripta sayısında değişiklik olmamakta ancak bir kripta/villus başına düşen epitel hücrelerinin sayısı artmaktadır.

Bu değişiklikler ileumda daha belirgindir ve bağırsak rezeksiyonundan çok kısa bir süre sonra başlamaktadır.

2.11.2. Fonksiyonel değişimler

Masif bağırsak rezeksiyonundan sonra oluşan mukozal kitle artışına paralel olarak emilim fonksiyonları da artar. Birim mukozal alan başına düşen emilim fonksiyonu artış gösterir (24,28). Mukozal DNA ve RNA miktarları yükselir. Disakkaridaz ve dipeptidaz aktiviteleri erken dönemde immatür hiperplastik epitelyal mukoza nedeniyle azalmakla beraber ilerleyen dönemlerde artış gösterir (23,28,30). Ayrıca morfolojik olarak uzayan ve kalınlığı artan bağırsaklarda transport zamanı yavaşlar (28,30).

2.11.3. Adaptasyonda Rol Alan Faktörler

Adaptasyon işlemi temel olarak üç faktöre bağlıdır: Bunlar intraluminal besinler, gastrointestinal sistem sekresyonları ile hormon ve mediatörler olarak sıralanmaktadır (28,33).

2.11.4. İntraluminal besinler

İntraluminal besinlerin varlığı mukozal hiperplazi için gereklidir (30,31). İnsan ve hayvan çalışmalarında KBS'lu olgularda parenteral beslenmeye bağlı mukozal atrofinin enteral beslenme başladıktan sonra geriye döndüğü ve mukozanın

hiperplastik hale geldiği saptanmıştır. Beslenme ile alınan karbonhidrat, yağ asitleri ve proteinlerin intestinal mukoza üzerine direk uyarıcı etkileri vardır (23,24,30). Glukoz, fruktoz ve mannoz gibi karbonhidratların mukozal büyüme üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Serbest yağ asitleri ve trigliseridler intestinal mukoza üzerinde güçlü uyarıcı etkiye sahiptir (23). Daha kompleks besinler daha fazla adaptif değişikliklere yol açar.

İntraluminal besinlerin adaptasyondaki etkisi birkaç mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bir çok çalışmada incebağırsak lümeninde bulunan besinlerin bazı trofik faktorlerin salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir (30,31). Enteral beslenme; karaciğer, pankreas ve bağırsaktan salgılanan sindirim enzim sistemlerini uyararak fonksiyonel adaptasyonu sağlamaktadır. Ayrıca enteral besinler enterositler için de direkt besin kaynağı oluşturmaktadır.

2.11.5. Pankreatobiliyer sekresyonlar

KBS'unda bağırsak birim alanına düşen besin yükündeki artış sindirim sıvılarının salgılanmasını arttırmaktadır. Pankreatobiliyer sekresyonların distal bağırsağa geçişi engellendiğinde proksimal bağırsakta hiperplazi ve distalde atrofi saptanmıştır (24). İntraluminal besinlerin varlığı pankreas ve safra salgılarının trofik etkilerini arttırmaktadır. Enteral beslenme yapılamadığında bu sekresyonlar azalmaktadır. Bu durum TPB sırasında görülen mukozal atrofiye katkıda bulunan faktörlerden biridir (23,30,31).

2.11.6. Hormon ve mediatörler

Gastrin, enteroglukagon, somatostatin, Epidermal büyüme faktörü (EGF), prostaglandinler, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) ve glutamin gibi hormon ve mediatörler intestinal adaptasyonda önemli rol alırlar. Genelde enterosit üzerinde DNA ve RNA sentezini arttırarak veya hücre büyümesinde etkili olan poliaminlerin sentezini arttırarak trofik etki gösterirler (30,31).

2.12. KBS'da Tedavi Yönetimi

KBS klinik tablosunun ortaya çıkmadan önlenebilmesi tedavisinden çok daha önemlidir. Yaygın ince bağırsak iskemisi olan hastalarda mümkün olduğu kadar geniş ince bağırsak rezeksiyonu yapmaktan kaçınılmalı ve 24 saat sonra ikinci bir ameliyat ile bağırsakların durumu tekrar değerlendirilmelidir. Crohn Hastalığında da

cerrahi tedavi prensip olarak; medikal tedaviye rağmen strüktürlerin devam etmesi halinde; mümkün olduğunca konservatif rezeksiyonu şeklinde olmalıdır (4, 22).

KBS tedavisi hastadan hastaya değişir. Tedavi klinik evrelere göre düzenlenmelidir (4, 5, 22, 34).

1. Evre: *(akut dönem)* Ameliyat sonrasındaki üç haftalık süreyi kapsar. İlk semptom olarak adinamik ileus gelişir sonrasında bu evrede en önemli özellik yüksek miktardaki sıvı ve elektrolit kaybıyla giden diyaredir. Bu dönem boyunca sıvı-elektrolit ve besin ihtiyacı parenteral yolla karşılanmalıdır. Oral alım gastrik hipersekresyonu arttırarak sıvı ve elektrolit kayıplarını arttırır. Ağız yoluyla beslenme yapılmayarak TPB uygulanır. Dışkı hacminin belirli bir platoya erişmesi ve sıvı- elektrolit kayıplarının kabul edilebilir seviyeye inmesiyle ikinci evre tedavisine geçilir. Bu süre 3- 4 aya kadar uzayabilir (4, 22, 34)

2. Evre: *(adaptasyon dönemi)* Adaptasyon ile ishalin azaldığı dönemdir. Hastalar yemek yedikçe diyaresi başlar oral almadıkça rahattırlar ancak enteral beslenme intestinal adaptasyon için şart olduğundan uygun şartlar oluştuğunda oral gıdalara geçilmelidir (34). Oral beslenmeye kademeli olarak geçilir ve bu dönemde de intravenöz sıvı desteği sürer. Bu dönem 3- 6 ay sürer. Maksimum adaptasyon 2 yıla kadar sürebilmektedir ve bu dönemin süresinin belirleyicisi adaptasyondur.

3. Evre: *(idame dönemi)* 3- 12 ay sonra bu evreye geçilir. Çoğu hasta normal diyetle evine gönderilse bile beslenme bozuklukları gösterirler. Normal diyete ek olarak demir, B12 vitamini, folat, magnezyum, D vitamini verilmelidir.

2.12.1. Beslenme Desteği:

KBS'da tedavi, kalan bağırsak segmenti uzunluğuna, ostomi varlığına, hastanın içinde bulunduğu klinik evreye, bağırsakların adaptasyon yeteneğine ve komplikasyonların varlığına bağlı olarak değişen dinamik bir süreçtir. Geniş ince bağırsak rezeksiyonu yapılan hastaların hemen hepsine postoperatif erken dönemde (postoperative 2. ya da 3. günde) 35 kcal/kg/gün ve 1,0- 1,5 g/protein/kg/gün başlanmalıdır (29). Bu hastaların kiloları, fekal- stomal ve üriner sıvı- elektrolit kayıpları yakından izlenerek en uygun sıvı- elektrolit balansı sağlanmalıdır. Gastrik hipersekresyonu azaltmak için erken dönemde H_2 reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü başlanmalıdır (4).

Somatostatin ve uzun etkili analoğu octreotid kullanımı, KBS 'lu hastalarda şiddetli ishal tedavisinde tartışılmış; transit zamanını kısaltıcı, sekresyonları (gastrik sekresyonlar) azaltıcı etkisinden faydalanılmaya çalışılmıştır. Fakat safra kesesi taşı gelişimi, pankreatik ekzokrin sekresyonların önlenmesine bağlı steatorenin daha da kötüleşmesi gibi yan etkiler kullanımını sınırlamıştır. Somatostatin kullanımının hayvanlarda intestinal adaptasyonu önlediği gösterilmiş, bu durum kullanımını çok gerekli ise erken postoperatif dönemle sınırlamıştır (3, 5 , 22). Erken postoperatif dönem geçtikten sonra tedavi planı rezeksiyon tipine göre şekillendirilir (18).

1- Jejunum-ileum grubu

Limitli ileum veya jejunum rezeksiyonu yapılan bu grupta (<100 cm) normal diyet alımını takiben diyare veya steatore görülebilir. Limitli ileal rezeksiyon sonrası sekretuar diyare tipik bulgudur. Safra asidi malabsorpsiyonu nedeni ile oluşan bu tip diyarenin tedavisinde 2- 4 gram kolestiramin kullanılır. Bu grupta kullanılacak oral diyetin ana özelliği yağdan fakir ve karbonhidrattan zengin olmasıdır. Yüksek yağ içeriği steatoreyi arttırarak malabsorpsiyonu arttırır (18). Orta zincirli trigliseritler KBS 'da kalori kaynağı olarak kullanılabilirler. İntestinal lümende safraya ihtiyaç duymadan suda eriyen komponentlere ayrılıp kolayca absorbe edilirler. Enterositler içinde yeniden senteze uğramadan portal dolaşıma geçerler. Fakat orta zincirli yağ asitleri günde 35 gramın üzerinde verildiğinde ozmotik yükü arttırırlar ve esansiyel yağ asidi içermezler (35). Bu grupta yer alan hastalara vitamin B12, yağda eriyen vitaminler, kalsiyum ve magnezyum desteği gereklidir. Suda eriyen vitaminler, karbonhidrat ve protein absorbsiyonu ise yeterlidir (18).

2- Jejunum-kolon grubu

Geniş ileal rezeksiyonla birlikte sağ hemikolektomi yapılan gruptur. Devamlılık jejunokolonik anastomozla sağlanır. Bu grupta yer alan hastalarda limitli rezeksiyon yapılan gruba göre intestinal transit zamanı hızlanmıştır ve absorbsiyon yüzeyi kaybı daha fazladır. Malabsorbsiyon görülme sıklığı daha yüksektir. İleoçekal valvin kaybı ince bağırsaklarda bakterilerin çoğalmasına neden olarak malabsorpsiyonu daha da arttırır (18). Ameliyat sonrası erken dönem geçtikten ve gaita miktarı günde 2 litrenin altına indikten sonra oral dengeli solüsyonlarla tedaviye başlanır. Bu solüsyonlar izoosmotik sodyum ve glukoz içermelidir. Böylece ince bağırsaktaki sodyum-glikoz kotransport mekanizmasının en uygun işlemesi sağlanarak su ve

elektrolit absorbsiyonu arttırılabilir. 60- 80 cm'den fazla ince bağırsağı bulunan hastalarda oral beslenme yavaş yavaş arttırılmalıdır. Geç postoperatif safhada gastrik boşalmayı yavaşlattığı için kuru ve solid yiyecekler tercih edilmelidir. Yemekten bir saat sonra izotonik sıvıların verilmesi besin absorbsiyonunu arttırmaktadır. Bu gruptaki hastalar içinde en uygun diyet karbonhidrattan zengin, yağdan fakir diyettir. KBS' da kullanılan oral diyetlerin düşük laktoz seviyesine sahip olması gereklidir. Çünkü altta yatan hastalığa ve gastrik hipersekresyona bağlı olarak bu hastaların çoğunda laktoz intoleransı mevcuttur. Bu grupta multivitamin, kalsiyum ve magnezyuma ek olarak çinko desteği de gereklidir (18, 35).

3- Jejunostomi grubu

Bu grupta yer alan hastalar duodenum ve kısa segment jejunuma sahiptirler. Kalan jejunum uzunluğu kritik öneme sahiptir. 100 cm 'in altında jejunumu kalan hastalar uzun dönem parenteral beslenmeye ihtiyaç duyarlar. Bu hastalarda oral alıma karşı artmış sekretuar cevap vardır ve volüm kaybını en aza indirmek için oral alım kısıtlanır. 60- 80 cm 'den kısa ince bağırsağı kalan hastalar özel enteral formüllere ihtiyaç duyarlar. Ozmotik yükten kaçınmak için başlangıçta saatte 25 ml ile infüzyona başlanır. İnce bağırsakların toleransına göre hedeflenen infüzyon hızı olan saatte 125 ml 'ye yavaş yavaş çıkılır. Elemental ve yarı elemental formüller minimal absorbsiyon yüzeyine ihtiyaç duyarlar. Erken adaptasyon süreci için çok uygun olan bu formüller gastrik hipersekresyonu ve sindirim salgılarını azaltırlar. İçerdikleri serbest aminoasit ve dipeptid karışımları protein absorbsiyonunu arttırır. Ayrıca bu formüller düşük yağ ve çok az miktarda esansiyel yağ asidi içerirler. Jejunumun ilk 100 cm 'lik kısmından emilirler. Fakat içerdikleri yüksek karbonhidrat oranı ve hiperosmolarite diyareyi arttırır. Bu yüzden yavaş ve kontrollü infüzyon şeklinde verilmelidir (18, 35). 100 cm 'in üzerinde jejunumu bulunan hastalara oral glukoz-sodyum solüsyonları ile tedaviye başlanır. Stomadan olan sıvı- elektrolit kaybını en aza indirmek için H_2 reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörlerine ek olarak somatostatin analogları kullanılabilir. Bu grupta da yağdan fakir, karbonhidrattan zengin diyet en uygunudur. Yağ absorbsiyonunu arttırmak için oral safra asitleri yemeklerle birlikte verilebilir. Vitamin ve eser elementlerin TPB ile birlikte intravenöz verilmesi gereklidir (18). Jejunostomi grubunda yer alan hastaların %50' si 1 ila 2 yıl sonunda TPB 'ye ihtiyaç duymayacak duruma gelebilirler. Bakteriyel aşırı çoğalma için medikal

tedavi, KBS 'lu hastaların tedavisinde önemli bir konudur. Fistül veya darlık gelişen hastalar intestinal staz ve bakteriyel proliferasyona adaydırlar. İleoçekal bileşke kaybı da daha fazla miktarda bakterinin ince bağırsaklara geçmesine zemin hazırlar. Standart noninvaziv testlerle bakteriyel aşırı çoğalma saptanması (ör. Safra asidi soluma testi, Schilling testi), ileal rezeksiyon yapılmış hastalarda bir anlam ifade etmeyebilir. Artmış serum folik asit düzeyi bu durumun habercisidir, özellikle kalan bağırsak dokusunda altta yatan hastalığın devam ettiği hastalarda (ör. Crohn Hastalığı, radyasyon enteriti) ve daha önce klinik olarak stabil olan ve sonradan genel durumunda kötüleşme olan hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma şüphesine karşı ampirik antibiyotik ve probiyotik tedavisi önerilmektedir (29).

2.12.2. Diyarenin Kontrolü

KBS'da diyarenin kontrolünde en sık kullanılan ilaçlar sentetik opiatlar olup Kodein, difenoksilat ve loperamid intestinal motiliteyi azaltarak absorbsiyonu arttırırlar ve intestinal sekresyonu azaltırlar. Alfa2- adrenerjik agonistler intestinal absorbsiyonun potent stimülatörleridir. Klonidin, ince bağırsaklar ve kolonda sodyum ve klor absorbsiyonunu arttırır. Fakat hipotansif ve sedatif etkileri kullanımını kısıtlar. Somatostatin analogları KBS 'da diğer ilaçlara dirençli diyarenin tedavisinde kullanılabilirler fakat karbonhidrat ve yağ absorbsiyonunu azaltmaktadırlar (22, 23).

2.12.3. Hormonal Tedavi

KBS' da intestinal adaptasyonu arttırmak ve bağırsak rehabilitasyonunu sağlamak için kullanılan, klinik deneylerde en çok adı geçen maddeler GH (Growth hormon) ve glutamindir. Bu iki maddenin değişik miktar ve sürelerde KBS' lu hastalar üzerinde kullanılması sonucunda elde edilen veriler birbirini destekler nitelikte değildir. Klinik çalışmalardan elde edilen net sonuç GH' nun vücut kas yapısında ve fiziksel aktivitede artışa yol açmasıdır. (1, 36, 37, 38, 39, 40)

Klinik deneylerde kullanılan diğer bir büyüme faktörü GLP- 2 (Glukagon Benzeri Peptid-2)' dir (36). Bu faktörün terapötik dozlarda enerji absorbsiyonunu arttırdığı, gastrik asit sekresyonunu azalttığı ve gastrik boşalma süresini uzattığı gösterilmiştir. Fakat henüz klinik olarak etkinliği kanıtlanmış standart bir hormonal tedavi yoktur.

2.13. Cerrahi Tedavi

Önemli olan KBS ’unun oluşumunun önlenmesidir ve ilk cerrahide ya da tekrarlayan cerrahi işlemlerde mümkün olan en az miktarda bağırsak çıkartılmaya çalışılmalıdır. İntestinal adaptasyonla çoğu hastada yeterli beslenme sağlanır ve ek cerrahi tedavi gereği ortaya çıkmaz. KBS 'lu ve birinci yılında hastalarda bağırsak dismotilitesi, bakteriyel aşırı çoğalma, yetersiz adaptasyon ve çok kısa bağırsak uzunluğu nedeniyle TPB ’ye bağımlıdırlar. Bu grup hastalar cerrahi prosedürlerden yarar görebilirler.

Kalan bağırsak segmentlerinin kapasitesini arttırmak için intestinal transiti yavaşlatan ve emilim alanını artıran teknikler uygulanır.

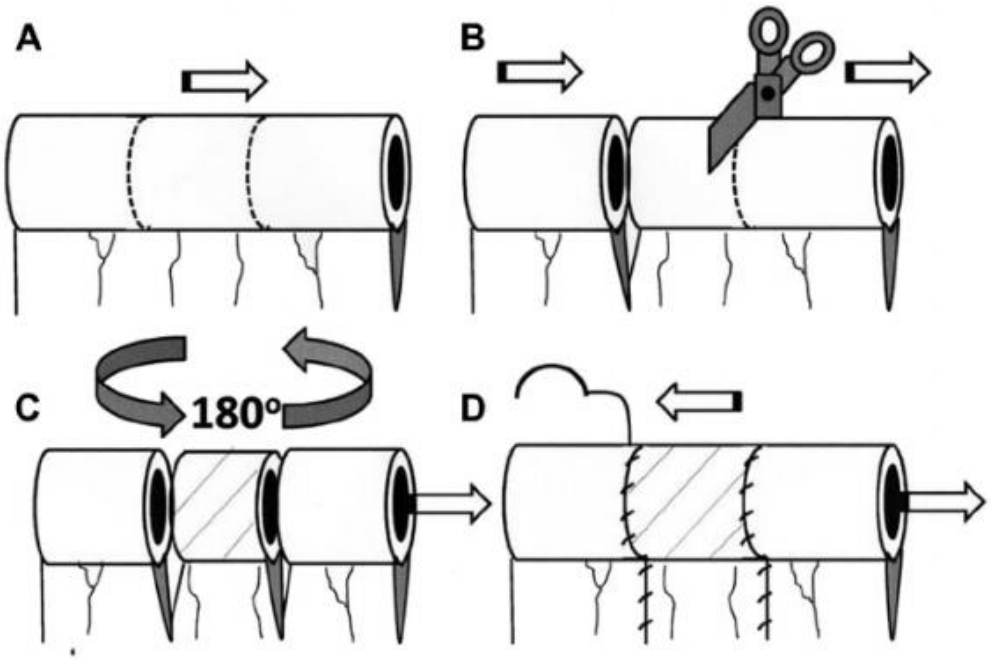
İntestinal transiti yavaşlatan teknikler: Transit zamanı oldukça kısalmış olan hastalar için kullanılan tekniklerdir (35, 41, 42).

a. Antiperistaltik bağırsak segmenti; genellikle distal ince bağırsaktan 10- 15 cm’ lik bir segment ters çevrilerek yapılır. Erişkin hasta serilerinde %70’ e varan olumlu etkileri olmasına rağmen çocuklarda etkinliği kısıtlı olan bir yöntemdir (Şekil 1).

b. Kolon interpozisyonu; bir kolon segmentinin distal ince bağırsağa izoperistaltik olarak yerleştirilmesidir.

c. İntstinal valv oluşturulması; Sıklıkla bağırsak segmentlerinin birbiri içine teleskopik olarak itilmesi ile oluşturulur.

d. Retrograd elektriksel uyarı ve ’recycling’ lup uygulamaları insanlardaki kullanımı kısıtlı olan transit yavaşlatma teknikleridir.

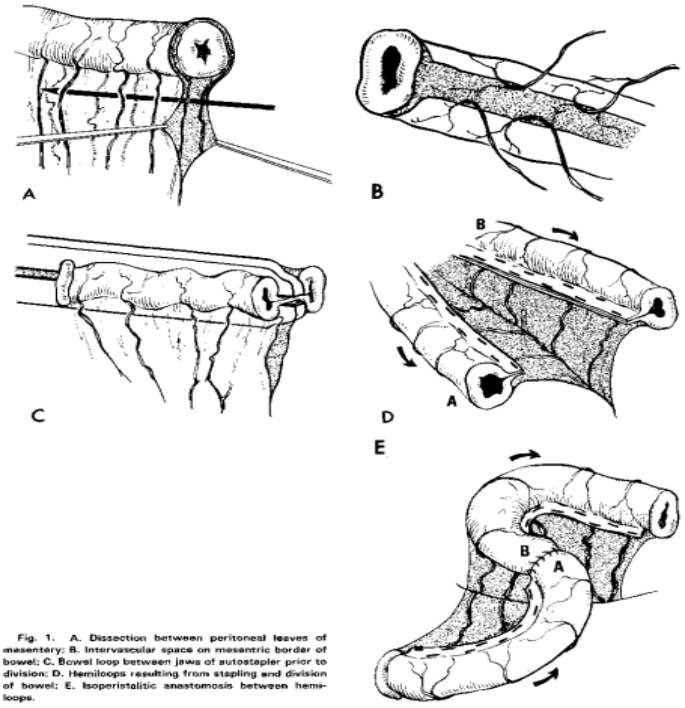


Şekil 1. Antiperistaltik bağırsak segmenti prosedürü

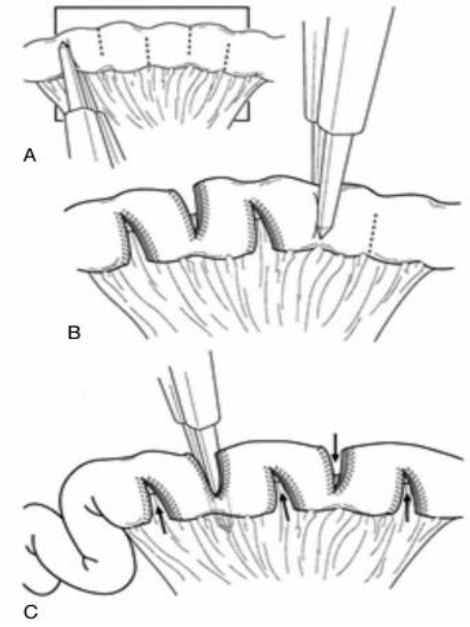
2. **Emilim alanını arttıran teknikler:** KBS'da transplantasyon haricinde en sık kullanılan tekniklerdir. Adaptasyon süreci sonunda ince bağırsaklarda dilatasyon meydana gelmektedir.

a. İlk kez Bianchi tarafından tarif edilen intestinal inceltme ve uzatma tekniğinde ince bağırsak mezosu her iki tarafın beslenmesi bozulmayacak şekilde ikiye ayrılır. Bağırsak uzunlamasına stapler ile ikiye bölünür ve uç uca anastomoz edilir (41). (Şekil 2)

b. Bundan başka, seri transvers enteroplastiler (STEP) yeni tarif edilmiş olmasına rağmen sıkça kullanılan diğer bir yöntemdir. Bu yöntemde lineer stapler ile bağırsak ansına karşılıklı küçük çentikler yapılır. (Şekil 3)



Şekil 2. Bianchi prosedürü



Şekil 3. STEP prosedürü

Transplantasyon: KBS ’nun cerrahi tedavisinde en uygun yöntem ince bağırsak transplantasyonudur. Özellikle çocuklarda komplikasyonların sıklığı nedeni ile bazen tek tedavi seçeneği olmaktadır. Cerrahi teknik ve immünsupresif ajanlardaki gelişmeler her geçen yıl sağ kalım oranlarını arttırmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu tarafından 10.09.15 tarih ve 2015-39 sayılı protokol numarası ile onaylandıktan sonra yine hastanemiz bünyesindeki Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi'nde (BADABEM) gerçekleştirildi. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 190-260 (ortalama 220gr.) gram olan 24 adet erişkin Wistar Hannover sıçan kullanıldı. Her grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Tüm hayvanlar, 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda, 22°C oda ısısında tutuldu. Tüm gruplardaki hayvanlar içerisinde %21 protein bulunan sıçan yemleriyle serbest olarak beslendi, her gün taze içme suyu verildi. Tüm denekler gruplar halinde ayrı kafeste tutuldu.

Denekler 3 gruba ayrıldı:

1-Grup-1 Sham grubu

2-Grup-2 Kontrol grubu

3-Grup-3 Longitudinal gastrojejunostomi grubu

Kısa bağırsak modeli ve çalışma süresi belirlenirken literatürde daha önce kısa bağırsak sendromu üzerine yapılan çalışmalar örnek alındı. Anestezi ile cerrahinin etkisi de göz önüne alınarak sham grubu ile birlikte 3 grup olmasına karar verildi. Denek sayılarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinin sağlıklı yapılabilmesi için her grup sekiz denekten oluşturulmuştur ve çalışma süresi 21 gün olarak belirlenmiştir.

3.1. Cerrahi İşlem

İzofluran inhalasyon anestezisi (Isoflurane®; Baxter, Puerto Rico, USA) (%4 indüksiyon, %1,5 idame) altındaki sıçanların karnı tıraş edildi, hepsinin işlem öncesi ağırlıkları ayrı ayrı kayıt altına alındı. %10'luk povidon iyod (Batticon® solüsyon, Adeka, Türkiye) solüsyonu ile asepsi ve antisepsinin sağlanmasını takiben steril koşullarda batın median hatta 3 cm lik insizyonla girildi. Grup-1 sham gubunda mide ve jejunum manipule edildi ve ortaya kondu. Anastomoz yapılmadan insizyon kapatıldı. Grup-2 ve grup-3'te Treitz ligamentininden itibaren 10 cm'lik ince bağırsak segmenti ve ileoçekal valvin proksimalinden 5cm 'lik ince bağırsak segmenti sağlam bırakılacak

şekilde %80'lik ince bağırsak rezeksiyonu yapıldı(43). Grup-2 kontrol grubunda geriye kalan jejenum ile ileum arasına 7/0 polyproplen (Doğsan®, Trabzon, Turkey) sütur ile uç uca anastomoz yapıldı. Grup-3'te mide glandüler kısmı proksimalden distale doğru %50 'lik kısmını içerecek şekilde 3/0 ipek sütur(Doğsan®, Trabzon, Turkey) yardımı ile kapatılarak tüp haline getirildi. Ayrıştırılmış olan mide kısmı büyük kurvatur hizasından longitudinal planda 1 cm'lik insizyon ile açıldı ve antiperstaltik olacak şekilde getirilen proksimal jejunuma yapılan 1 cm'lik jejunotomi hattı ile birbirlerine 5/0 prolen ile longitudinal bir şekilde yan-yana gastrojejostomi yapıldı. Kalan segmentler uç-uca anastamoz edildi, entero-enteral anastamoz hatıı mide anastamozunun distalinde bırakıldı. Her deneğin fasyası ve cildi ayrı ayrı 3/0 ipek sütur ile kapatıldı.



Resim 1. Ameliyat masa düzeni



Resim 2. İnce bağırsakların ortaya konulması



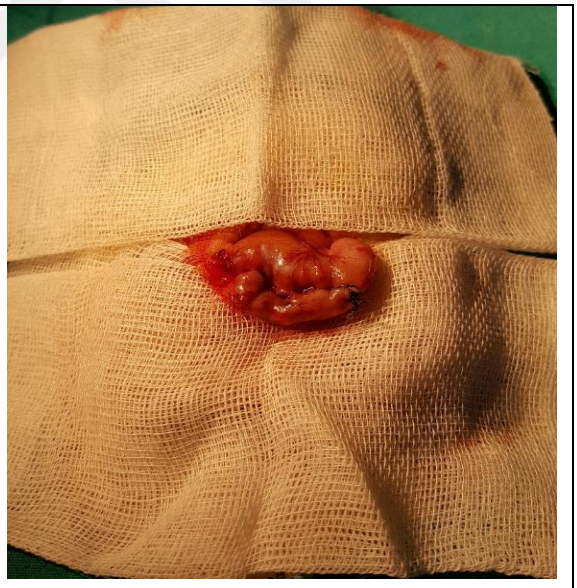
Resim 3. Rezeke edilecek ince bağırsağı besleyen mezenterik damarların bağlanması ve aynı segmentin rezeke edilmiş hali.



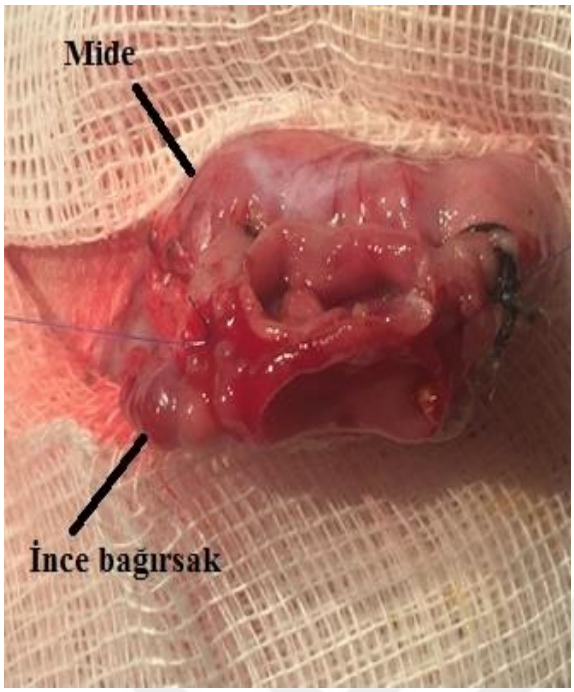
Resim 4. Geride kalan ince bağırsak segmentlerinin uç-uca anastamoz edilmesi



Resim 5. Midenin ortaya konulması



Resim 6. Mide büyük kurvaturunun ipek sütür yardımı ile ayrıştırılıp tüp haline getirilmesi



Resim 7. Mide ve ince bağırsak segmentinin yanyana getirilmesi ve ağızlaştırılması



Resim 8. Longitudinal gastrojejunostomi hattının oluşturulması

Relaparotomi

Her deneğe postoperatif 21. günde yüksek doz Ketamin (Ketalar®, Pfizer, UK) anestezisi altında önce tüm ratlar ayrı ayrı ağırlıkları kaydedildi ve relaparotomi yapıldı, sıçanların sakrifikasyonu intrakardiyak ponksiyon ile sağlandı.

Kardiyak ponksiyon yapılarak alınan kanda (4-5 cc) biyokimyasal parametreler (AST, ALT, kalsiyum, magnezyum, demir, albümin, glukagon like peptid-2, vitamin-B12) bakıldı.

İnce bağırsak anastomoz alanlarını ve gastrojejunostomi hatlarını içerecek şekilde mide total olarak eksize edilip serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu ve patolojik olarak intestinal metaplazi düzeyi (Komplet tip intestinal metaplazi-inkomplet tip intestinal metaplazi), mikrovillus gelişimleri bakıldı.

Deneklerin vücut ağırlığı takibi

Tüm denekler ilk olarak cerrahi işlemden önce ameliyat günü tartıldı. Ameliyattan sonra 21. günde relaparotomi öncesinde tüm denekler aynı hassas tartı ile tartıldı, değerler karşılaştırıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Patoloji laboratuarında gastrojejunostomi hatları ayrı ayrı kesitlenerek doku takibine alındı. 2-3 µ'luk kesitler hazırlanarak hemotoksilen-eozin boyası uygulandı. Patolog tarafından dokular Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) mikroskopu ile değerlendirildi.

Değerlendirme yapıldıktan sonra minimum artefaktı olan doku blokları MUC 1 (CellMarque 290M-14) ve MUC2 (CellMarque 291-14) antikorları ile immunohistokimyasal değerlendirme için toplandı. Bloklar fırında 60°C sıcaklıkta 60 dakika boyunca inkübe edildi. Bloklar Ventana BenchMark XT marka cihaz yardımıyla XT DAB V3 protokolü kullanılarak boyandı. Ayrıca intestinal tip müsin değerlendirmesi için Alcian Blue (pH:2,5) kullanıldı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Glukagon like peptid-2 testi MİKRO ELİSA metodu kullanılarak Sunred® Biological Technology Co. (Shanghai, China) firmasından elde edilen ticari mikro elisa kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm mikro eliza ölçümleri 450 nm dalga boyunda DAR800 marka mikro eliza okuyucusunda gerçekleştirildi.

Örneklerin Analize Hazırlanması

Tüm serum örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındıktan sonra serum ayırma işlemi için 4000 g 'de 10 dk. santrifüj edilerek analiz gününe kadar -80 C 'de saklandı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (SPSS 20.0 for Windows, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her bir gruba ait sürekli değişken veya kategorik özellikteki verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı ve gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığı Tanımlayıcı İstatistiksel Testler, Ki-kare (Chi-square) ve Oneway-ANOVA kullanılarak analiz edildi. Tüm testlerin yorumlanmasında 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney süresince ölen veya deney dışı bırakılan hayvan olmadı. Çalışmadaki 24 hayvana 21. günde ağırlık ölçümlerini takiben relaparotomi yapıldı.

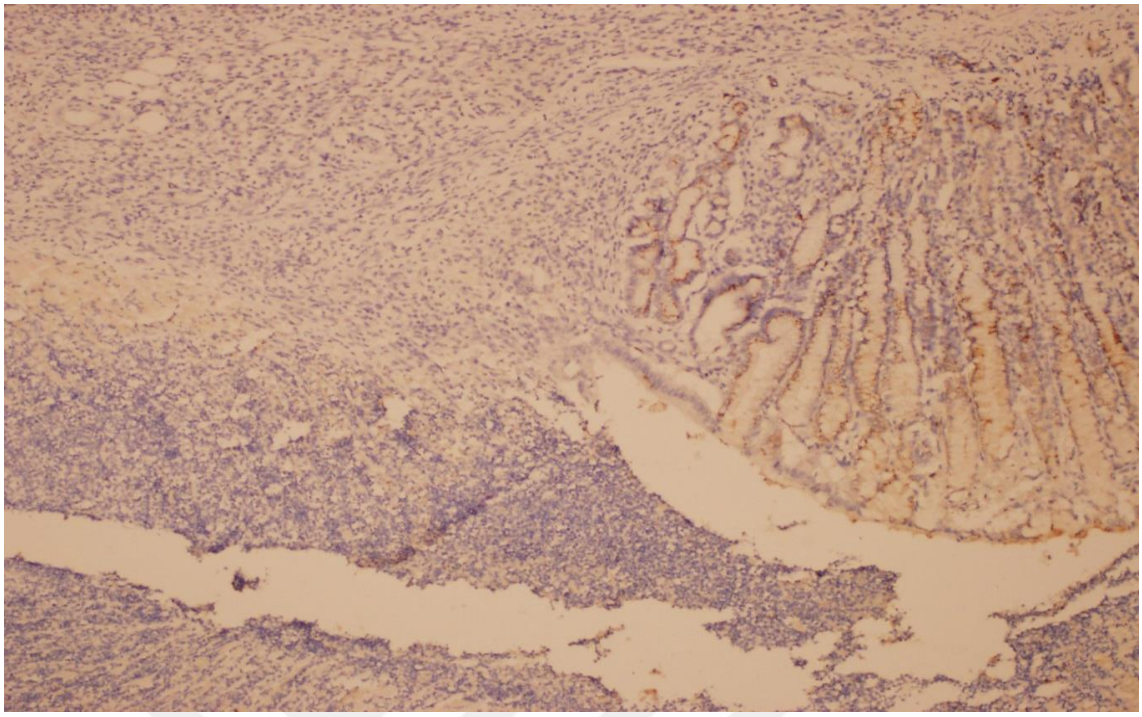
Tablo 4. Grupların ameliyat öncesi ve sonrası ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları

	Ameliyat Öncesi (gr.)	Ameliyat Sonrası (gr.)	Kilo Farkı (gr.)
Sham	217,81±21,1	220,6±24,1	2,79
Kontrol	221,33±25	182,45±11	-38,88*
Deney	220,75±24,5	186,14±11,7	-34,61*

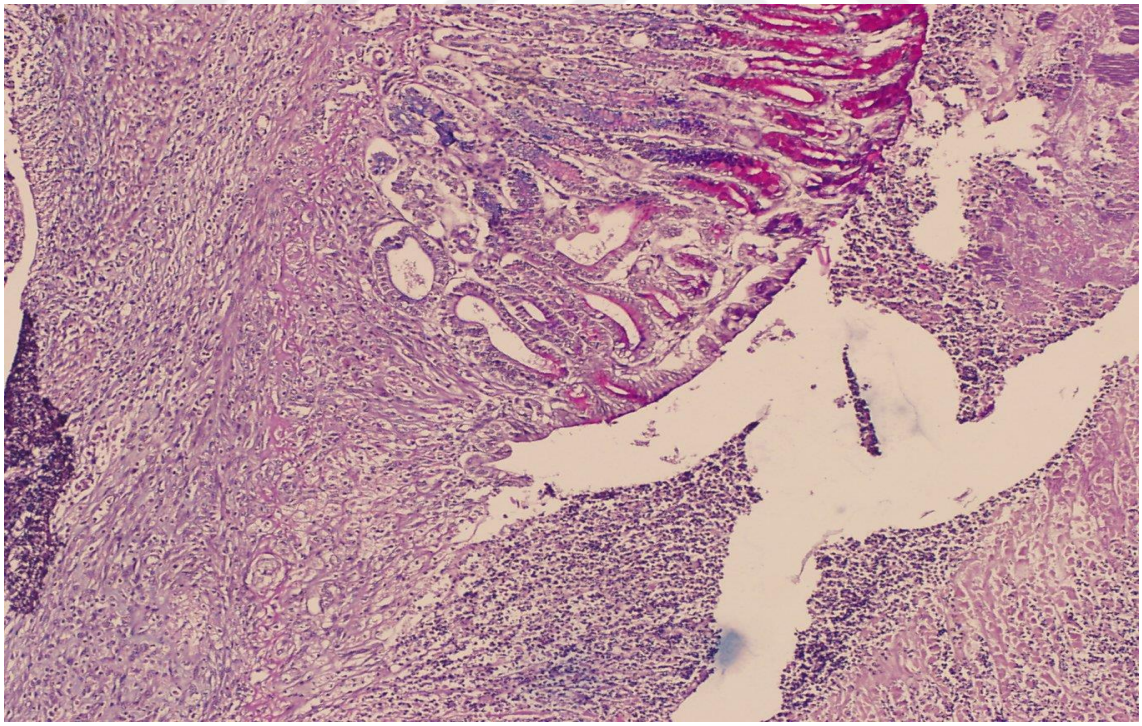
*: Kontrol ve deney gruplarının kilo kayıp oranları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır. *(p<0,05)*

Histopatolojik Değerlendirme

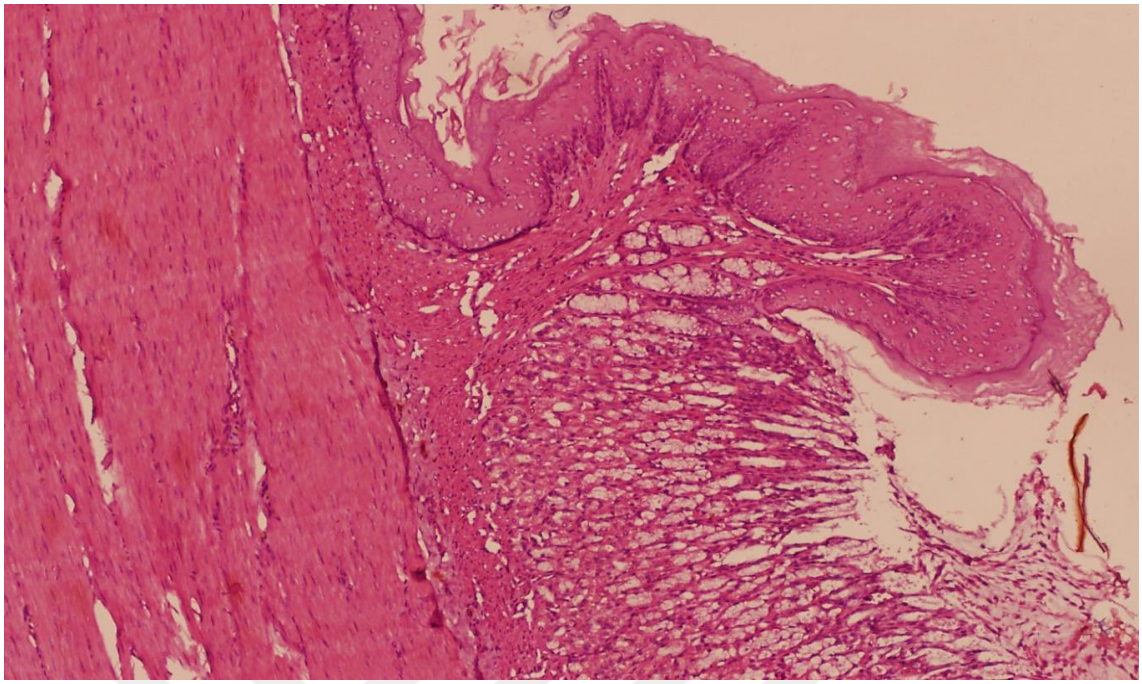
İntestinal metaplazi, gastrik müsinöz epitelyal hücrelerin, küçük intestinal (goblet hücreleri) hücrelerle yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Sıklıkla kronik hasara yanıt olarak gelişir. En sık H.Pylori ‘ye bağlı kronik atrofik gastrit zemininde veya bundan bağımsız olarak gelişebilir. 21. günde sakrifiye edilen deney grubundaki hayvanların gastrojejunostomi hatları intestinal metaplazi açısından değerlendirildi. Gastrojejunostomi hatları değerlendirildiğinde anastamoz hatlarında intestinal metaplazi gözlendi. 1 piyeste gastrik mukozada çok katlı epitel gözlendi.



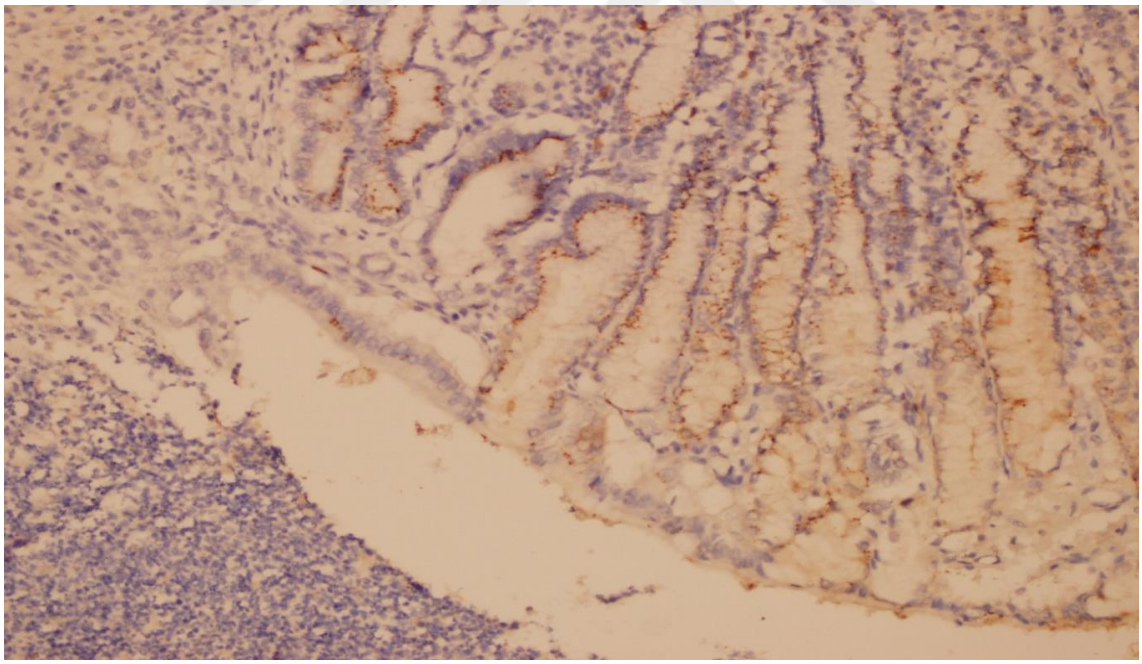
Resim 9. Anastamoz hattında gelişen intestinal metaplazi



Resim 10. Anastamoz hattında intestinal metaplazi PAS-AB x220



Resim 11. Gastrik mukozada çok katlı epitel oluşumu x220



Resim 12. MUC1 boyama pozitifliği inkomplet tip intestinal metaplazi x440

Biyokimyasal Değerlendirme

Kardiyak ponksiyon yapılarak alınan kanda (4-5 cc) biyokimyasal parametreler (AST, ALT, kalsiyum, magnezyum, demir, albümin, glukagon like peptid-2, vitamin-B12) bakıldı.

Tablo 5. Grupların biyokimyasal değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları

	Albümin (g/dL)	**ALT (U/L)**	**AST (U/L)**	**Ca (mg/dL)**	**Demir (mg/dL)**	**Mg (mg/dL)**	**Vit B12 (pg/mL)**	**GLP-2 (ng/ml)**
Sham	4,3±0,72	54,6±4,59	101,6±19,2	9,8±0,37	196,6±89	2,77±0,5	464±80,9	2,012±0,54
Kontrol	3,22±0,71	41,51±5,42	118,43±41,9	9,695±0,84	108,31±41	2,52±0,2	374,83±82	0,412±0,11*
Deney	3,71±0,5	222,01±479	537,22±1035	9,668±0,73	148,16±119	3,24±0,8	787,01±511	1,845±1,08*

*: Kontrol ve deney gruplarının GLP-2 ortalamaları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır. *($p<0,05$)*

5. TARTIŞMA

Kısa barsak sendromu (KBS) geniş intestinal rezeksiyonu takiben gelişen malabsorbsiyon ve buna bağlı malnütrisyonla karakterize klinik bir durumdur. Yenilen besinler geride kalan emilim yüzeyi yetersiz olduğu için emilememekte ve diyarenin de eşlik etmesiyle gastrointestinal yoldan yoğun besin, sıvı ve elektrolit kaybı gelişmektedir.(44) Yetişkinlerde geniş rezeksiyonun sıklıkla nedeni mezenterik infarkt, Crohn hastalığı, travma ya da radyasyon enteriti iken, pediatrik grupta nekrotizan enterokolit, intestinal atrezi, gastroşizis gibi hastalıklardır(45,46). Yetişkinlerde ince bağırsakların %75 veya daha fazlasının rezeke edilmesi ve geride kalan barsak uzunluğunun 70-100 cm olması durumunda enteral otonomi kaybolur ve dolayısıyla uzun süreli total parenteral beslenme (TPB) zorunluluğu doğar. Parenteral nutrisyondaki ilerlemeler göz ardı edilemese de, tekrarlayan kateter sepsisleri, parenteral nutrisyona bağlı karaciğer hastalığı gibi ciddi ve ölümcül komplikasyonlar hala görülmektedir.(47,48)

KBS'nun cerrahi tedavisinde en uygun yöntem ince bağırsak transplantasyonudur. Bu yöntemin mortalite ve morbiditesinin yüksek olması sebebiyle günümüzde KBS 'nin tedavisinde ne medikal ne de cerrahi olarak kabul görmüş bir tedavi yöntemi yoktur.

Günümüzde total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri yaşam desteği ve organ nakli gibi modern cerrahi tekniklerle yaşam süresi ve kalitesi arttırılsa da, KBS 'nin morbidite ve mortalitesi hala yüksektir(49). KBS 'nin seyrini geride kalan barsağın uzunluğu ve niteliği, ileoçekal valv varlığı, sepsis ve TPB 'ye bağlı komplikasyonlar belirler(50, 51). KBS 'li hastalarda ölümün en önemli sebebi sepsis ve karaciğer yetmezliğidir. Bu komplikasyonlar mortalitenin en önemli kaynağıdır. Karaciğer yetmezliğinin parenteral beslenmeye ikincil geliştiğini öne sürenler olmakla birlikte, barsak pasajının adaptasyona sekonder yavaşladığı, intestinal staz sonucu, bakteriyel aşırı çoğalma, translokasyon ve portal venöz endotoksemi gelişmesi sonucu karaciğer yetmezliği geliştiği görüşünde olanlar da bulunmaktadır(52, 53).

Kilo kaybı, KBS 'li hastaların en başta gelen semptomlarındandır. Kilo takibi, önemli bir takip kriteri olmakla beraber, KBS modeli üzerindeki tüm araştırmalarda basit bir izleme yöntemidir. Kilo kaybının değerlendirilmesi, sadece KBS 'de değil tüm

hastalıklarda hastanın katabolizmasını değerlendiren bir göstergedir. Yapılan çalışmalar, çalışma sürelerine göre değişmekle beraber kilo kayıpları % 5,7- 30 arasında değişmektedir. Naohiro ve arkadaşları GH ve GLP- 2 üzerine yaptıkları çalışmada KBS oluşturdukları sıçanlarda 14 günlük takiplerinde % 10,8, Deborah ve arkadaşları ise vitamin A eksikliğinin KBS üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında %10- 20 arasında kilo kaybı tespit etmişlerdir. Koruda ve arkadaşları KBS' de yağ asitleri ile beslenmenin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında bir haftalık süreçte 12,7 gr (% 5,7) tartı kaybı bildirmişlerdir(54).

Bizim çalışmamızda, deney grubunda kilo kaybı 34,61gr. (%15,67) olurken, kontrol grubunda 38,88gr. (%17,56) oldu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4)($p<0,05$). Bu çalışmada yapılan longitudinal gastrojejunostominin kilo kaybı üzerine azaltıcı etkisi olduğunu bulduk. Yapılan müdahelenin transit süresini uzatıp, emilimi arttırarak kilo kaybı üzerinde olumlu etkisi olduğunun göstergesi olabilir.

Histopatolojik analizde Gastrojejunostomi hatları değerlendirildiğinde anastamoz hatlarında intestinal metaplazi gözlendi. 1 piyeste gastrik mukozada beklenmedik bir şekilde çok katlı epitel gözlendi. Literatüre bakıldığında Adas ve arkadaşlarının büyüme hormonu ve hiperbarik oksijen tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada 1 sıçanda neomukoza hattında çok katlı epitele rastlamışlardır.(55)

KBS 'li hastaların diğer bir sorunu da yetersiz emilime bağlı elektrolit kayıplarıdır. Albumin, AST ve ALT beslenme durumunun ve karaciğer fonksiyonlarının en önemli göstergeleridir. Demir, Magnezyum, B12 vitamini, Kalsiyum bağırsakların emilim fonksiyonlarını gösteren önemli parametrelerdendir. GLP-2 bağırsakların rejenerasyou üzerinde önemli bir regülatör olduğu bilinen adaptasyon göstergesi olarak kullanılan bir peptittir.

Albumin düzeyi, albüminin sentez, yıkım ve dokulardaki dağılımı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Vücutta albumin sentezi üzerinde, hormonal etmenler ve enflamatuar süreçler etkili olsa da asıl etkiyi beslenme oluşturmaktadır. Çalışmamızda albumin değerleri karşılaştırıldığında deney grubunun ortalama değeri sayısal olarak fazla olsa da (deney:3,71(g/dL) / kontrol:3,22(g/dL)) istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

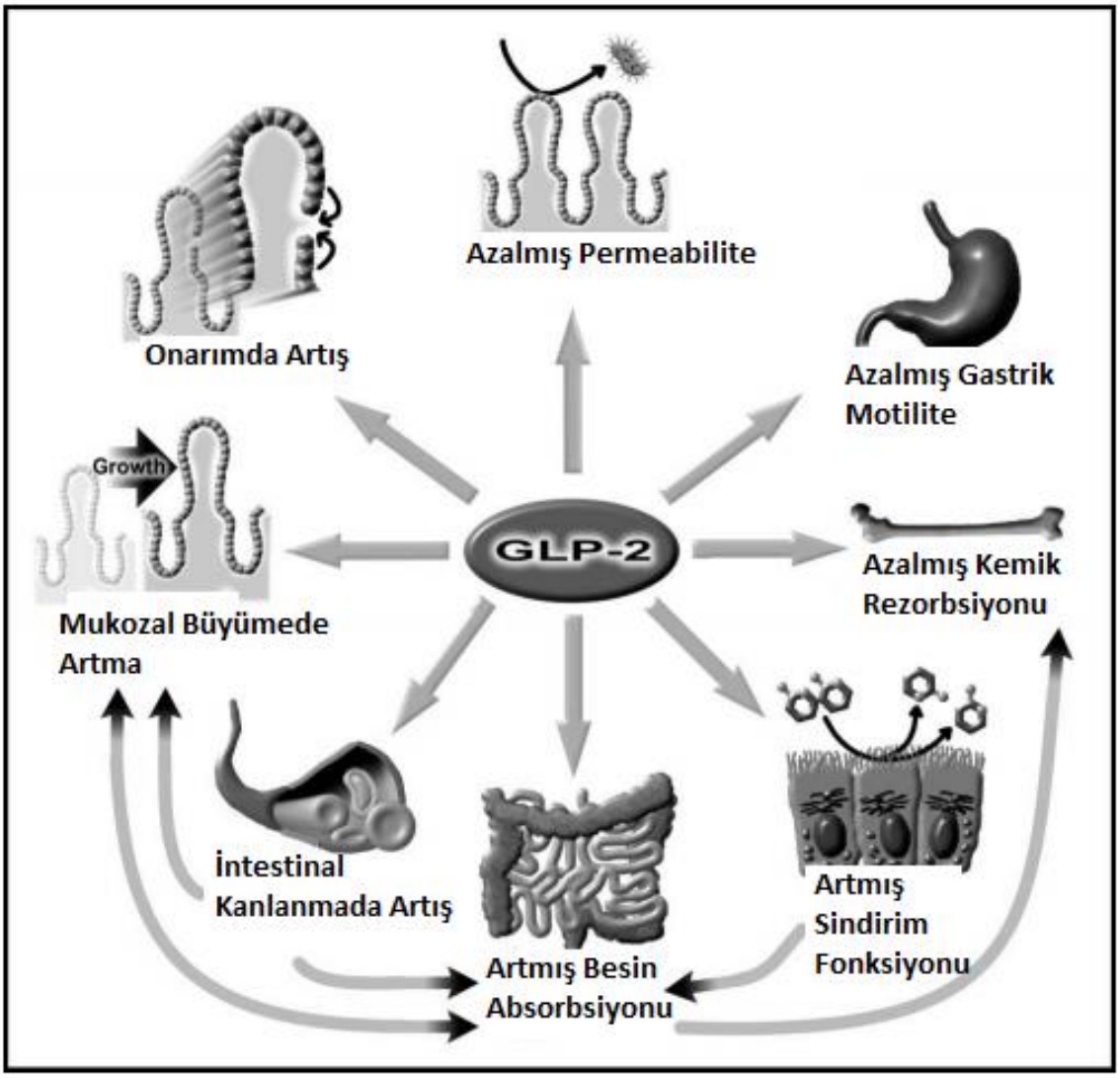
KBS ’da karaciğer hasarlanmasından sıklıkla TPB sorumlu tutulup genellikle bu konu üzerine yoğunlaşılmıştır. İntestinal rezeksiyon yapılan bu olgularda kolestaz ve karaciğer yetmezliği gelişmesini yalnızca damar içi beslemeye bağlamak yeterli değildir. Birincisi bu hastaların tümü TPB ile takip edilmesine karşın hepsinde kolestaz gelişmez. İkincisi TPB süresinin uzunluğu ile kolestazın prevelansı ve ciddiyeti arasında direkt ilişki gösterilememiştir. Ayrıca kolestaz genellikle TPB erken dönemlerinde gelişebilirken, kendiliğinden düzelebilir ve damar içi besleme devam etmesine rağmen tekrarlamayabilir (56, 57). Çalışmamızda AST, ALT değerleri karşılaştırıldığında özellikle deney grubunda hem AST hem ALT değerleri yüksek olarak saptanmasına rağmen kontrol grubuyla arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Vücutta en kompleks besin emilimi ince barsaklarda gerçekleşir. Karbonhidrat ve proteinlerin çoğu duodenum ve jejunumdan emilir. Yağda çözünen vitaminlerin ve mideden salgılanan intrensek faktörü bağlayan vitamin B12’nin emilimi ise ileumda gerçekleşir(58). KBS’lu hastalarda çinko, potasyum, magnezyum gibi çeşitli elementlerin ve bazı vitaminlerin emiliminde bozukluk olur. KBS’nun tedavisi, uygun vitamin ve minerallerin (magnezyum, kalsiyum, demir, selenyum, vitamin B12) yerine konulmasını ve farmakoterapiyi gerektirmektedir. Oral kalsiyum desteği, kalsiyum oksalat taşlarının önlenmesinde faydalıdır(59).

Çalışmamızda bu değerler karşılaştırıldığında yalnızca kalsiyum değerinde deney grubu kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Tablo 5). Magnezyum, Demir, B12 vitamini karşılaştırıldığında deney grubundaki değerler daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İntestinal L hücrelerinden salının GLP-2, besin absorbsiyonu ve epitelyal permeabilitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır(60). GLP-2 özellikle intestinal rejenerasyon ve gelişimi üzerinde dominant etkili olduğu bulunmuştur. GLP ‘nin intestinal büyüme üzerine olan etkisi kript hücreleri proliferasyonu ve enterositlerin apoptozisini inhibe etmesi ile ilgili olduğu bilinmektedir(61).

Çalışmamızda, GLP-2 değerleri karşılaştırıldığında deney grubunun değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu (Tablo 5) ($p<0,05$).



Şekil 4. Glukagon benzeri peptit-2 'nin vücuttaki biyolojik etkileri

6. SONUÇ

Yaptığımız bu deneysel çalışmada antiperistaltik, longitudinal gastrojejunostomi ile KBS oluşturulmuş ratlarda histopatolojik olarak intestinal metaplazi saptanmış, kilo kaybı daha az, GLP-2 değeri daha yüksek ölçülmüş olup KBS ‘nda umut vericidir. Bu bakımdan bizim çalışmamız pilot bir çalışma olma özelliğindedir. Çalışmamızın ileri klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

7. KAYNAKLAR

1- Jeppesen PB. Growth Factors in Short-bowel syndrome patients. Gastroenterol Clin N Am 36: 109- 121, 2007

2- Koffeman GI, Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Clasification, epidemiology and aetiology. Best Prac Res Clin Gastroenterol 17: 879- 893, 2003

3- Ege B, Ersoy E. Short-Bowel Syndrome Türkiye Klinikleri 2005; 1: 54- 56.

4- Abbasoğlu O, Sayek İ. Kısa barsak sendromu. In: Sayek İ ed. Temel Cerrahi 3rd Ankara, Güneş Kitabevi. 176- 179, 2004

5- Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional Management of Short Bowel Syndrome in Adults. J Clin Gastroenterol. 34: 207- 220, 2002

6- Wilmore DW, Robinson MK. Short Bowel Syndrome. World J Surg 2000; 24: 1486- 1492.

7- Haxhija EQ, Yang H, Spencer AU, Sun X, Teitelbaum DH. Intestinal epithelial cell proliferation is dependent on the site of massive small bowel resection. Pediatr Surg Int 2007; 23: 379- 390.

8- Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal mucosal adaptation. World J Gastroenterol 2006; 12: 4614- 4627.

9- Wales PW. Surgical therapy for short bowel syndrome Pediatr Surg Int. 2004; 20: 647- 657.

10- Duran B. The effects of long-term total parenteral nutrition on gut mucosal immunity in children with short bowel syndrome: a systematic review. BMC Nursing 4: 2, 2005

11- Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. J Nutr , 135: 1294- 1298, 2005

12- Skandalakis JE. Small intestine. In: Skandalakis JE eds. Surgical Anatomy. The embriyologic and Anatomic Basis of Modern Surgery- 2 Volumes 14th. Greece, McGraw-Hill, 789- 839, 2004

13- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. In: Gray's Anatomy 37th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1358- 1364, 2004

14- Evers BM. The small intestine (Anatomy, Physiology). In: Sabiston DC Jr ed. Textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice 18th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1278-1282,

15- Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. Gastrointestinal Tract. In: Basic Histology 7th. Brazil, McGraw-Hill. 380-396, 1992

16- Atalay F, Özçay N, Gündoğdu H, Oruğ T, Güngör A, Akoğlu M. Evaluation of the outcome of short bowel syndrome and indications for intestinal transplantation. Transplant Proc 2003; 35: 3054- 3056.

17- Lennard-Jones JE. Historical overview In: Nightingale J ed. Intestinal Failure 1st ed. London, Greenwich Medical Media Limited. 2001.5-13.

18- Nightingale J. The short bowel. In: Nightingale J ed. Intestinal Failure 1st ed. London, Greenwich Medical Media Limited. 179-198, 2001

19- Fedorak RN. Short bowel syndrome. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW eds. Textbook of Gastroenterology Vol:2 3rd ed. Philedelphia, Lippincott, Williams and Wilkins 1999. 1704- 1721.

20- Ku WH, Lau DCY, Huen KF. Probiotics provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome. HK J Paediatr 2006; 11: 246- 254.

21- Collantes Pérez J, Prada Oliveira JA, Gómez Luy C, Vallo De Castro JJ, Verástegui Escolano C. A useful experimental model of short bowel syndrome. Journal of Investigative Surgery 2004; 17: 9- 14.

22- Westergaard H. Short Bowel Syndrome. In: Feldman M, Scharschmidt BF. Sleisenger MH eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Vol.2 8th ed. Philadelphia, Saunders. 2006; 2257- 2275.

23- Vandehoof JA, Langnas AN: Short bowel syndrome in children and adults. Gastroenterology 1997;113:1767-78

24- Rowe MI, Coran AG, Grosfeld J. Short bowel syndrome, in Essentials of Pediatric Surgery, Mosby Year Book 1995;536-41

25- Thompson JS. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. Surgery 2004; 135: 465- 470.

26- Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. Best Prac Res Clin Gastroenterol, 17: 997- 1015, 2003

27- Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 207- 220.

28- Warner BW, Ziegler MM: Management of the short bowel syndrome in the pediatric population. Ped Clin North America 1993;40:1335-50

29- Thompson JS. Management of short bowel syndrome, In: John L. Cameron ed. Current Surgical Therapy 9th ed. Philadelphia, Mosby. 2008; 145- 168

30- Robinson MK, Ziegler TR, Wilmore DW: Overview of intestinal adaptation and its stimulation. Eur Journal of Pediatric Surgery 1999;9:200-06

31- Carlo FM, Cornelis HC. İntestinal adaptation in short bowel syndrome. Journal of Surgery 2002;72: 229–36

32- Watanapa P, Egan M, Deprez PH. Role of cholecystokinin in pancreatic adaptation to massive enterectomy. Gut 1992;32:642-56

33- Carlo FM, Cornelis HC, Nicolaas EP, Heineman E. Intestinal function and metabolism in the early adaptive phase after massive small bowel resection in the rat. Journal of Pediatric Surgery 2001;36:1746-51

34- Martens M F, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. Gut 1991; 32: 1482- 1487.

35- Booth I W. Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. Gut 1994; 1: 69-72

36- Washizawa N, Gu L H, Gu L, Openo K P, Jones D P, Ziegler T R. Comparative effects of glucagon-like peptide- 2 (GLP- 2), growth hormone (GH), and keratinocyte growth factor (KGF) on markers of gut adaptation after massive small bowel resection in rats. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004; 28: 399- 409.

37- Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. Am J Clin Nutr. 2001; 73:399S-405S. Review.

38- Iannoli P, Miller J H, Ryan C K, Gu L H et al. Human growth hormone induces system B transport in short bowel syndrome. J Surg Res 1997; 69: 150- 158.

39- Gu Y, Wu Z H, Xie J X, Jin D Y, Zhuo H C. Effects of growth hormone and glutamine supplemented parenteral nutrition on intestinal adaptation in short bowel rats. Clin Nutrition 2001; 20: 159- 166.

40- Evans M E, Tian J, Gu L H, Jones D P, Ziegler T R. Dietary supplementation with orotate and uracil increases adaptive growth of jejunal mucosa after massive small bowel resection in rats JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005; 29: 315- 321.

41- Thompson JS. Surgery for patients with a short bowel In: Nightingale J ed. Intestinal Failure 1st ed. London, Greenwich Medical Media Limited. 2001; 517- 527.

42- Burlington JD. Surgery after massive small bowel resection. Am J Surg 1971; 121: 213- 214.

43- Sangild PT, Ney DM, Sigalet DL, Vegge A, Burrin D. Animal models of infant short bowel syndrome: translational relevance and challenges. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 307: G1147–G1168, 2014.

44- TOPGÜL K ve ark., Kısa Barsak Sendromu F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2004, 18(3), 191-198

45- Weber TR, Tracy T, Connors RH. Short-bowel syndrome in children. Arch Surg 1991; 126:841-846.

46- Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, Zerbi GO. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. J Pediatr 1998; 132: 80-84.

47- Dudrick SJ, Latifi R, Fosnocht DE. Management of the short bowel syndrme. Surg Clin North Am 1991; 71: 625-643.

48- Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. Parenter Enteral Nutr 1996; 20: 275-280.

49- Ege B., Ersoy E. Short Bowel Syndrome Türkiye klinikleri 1: 54- 56, 2005

50- Abbasoğlu O. Sayek İ. Kısa barsak sendromu. Sayek Temel Cerrahi 176-179, 2004

51- Sunduran A., Koutkia P, Apovian CM. Nutritional Management of Short Bowel Syndrome in Adults. J Clin Gastroenterol. 34: 207- 220, 2002

52- Wales PW. Surgical therapy for short bowel syndrome. Pediatric surgery 20: 647- 657, 2004

53- Duran B. The effects of long term total parenteral nutrition on gut mucosal immunity in children with short bowel syndrome: a systematic review. BMC Nursing 4: 2, 2005

54- Adas G et al. Effect of growth hormone, hyperbaric oxygen and combined therapy on the gastric serosa World J Gastroenterol 2013 May 21; 19(19): 2904-2912

55- Koruda MJ, Rolandelli RH, Setle G, Zimmaro DM, Rombeau JL. Effect of parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids on adaptation to massive small bowel resection. Gastroenterol, 95: 715- 720, 1998

56- Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long -term parenteral nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1998; 27: 131-137

57- Taguchi S, Masumoto K, Yamanouchi T, Suita S. Decrease in hepatic circulation induces hepatic fibrosis in a neonatal piglet model with short bowel syndrome. Journal of Pediatric Surgery. 2005; 40: 1592-1597.

58- Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. Nutrition 1999; 15: 633-7

59- Ladefoged K, Nicolaidou P, Jarnum S. Calcium, phosphorus, magnesium, zinc and nitrogen balance in patients severe short bowel syndrome. Am J Clin Nutr 1980; 33: 2137-44

60- Mustafa Deniz, et al. Glucagon-Like Peptide 2 Induced Hemodynamic Alterations In The Rat Small Intestine. Marmara Medical Journal 2005;18(2);59-63

61- Shin et al Glucagon-like peptide 2: an update. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes 2005, 12:63–71