

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

**ANTALYA
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KISA BAĞIRSAK
SENDROMUNDA SİLDENAFİLİN İNTESTİNAL
ADAPTASYON PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ramazan ERYILMAZ

**Dr. Tuna BİLECİK
UZMANLIK TEZİ**

ANTALYA, 2013

ÖNSÖZ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde uzmanlık eğitimim süresince sahip olduğum bilgi ve becerilerimde değerli katkıları olan hocam başta Sayın Prof.Dr. Ramazan ERYILMAZ'a, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren hocam Sayın Doç.Dr. Nurullah BÜLBÜLLER'e ve asistanlığımın son döneminde de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgisi ve değerleriyle ufkuma ışık tutan hocam Sayın Doç.Dr. M.Tahir ORUÇ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadaryönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten ve yetişmemde büyük emeği geçen Başasistanım Sayın Op.Dr. Cemal Özben ENSARİ'ye, eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Op.Dr. Burhan MAYİR'a ve Başasistanım Op.Dr. Tuğrul ÇAKIR'a, tecrübelerini benden esirgemeyen genel cerrahi kliniğinin tüm uzmanlarına, ayrıca asistanlığım süresince pek çok zorluğu beraber göğüslediğimiz tüm asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimimde ve yetişmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme minnetle teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma girdiğinden beri her konuda yanımda olan hayat arkadaşım Dr. Nilüfer BİLECİK'e ve mutluluğumuza mutluluk katan oğlumuz Eymen'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimi rahmetli babam Sabahiddin BİLECİK'e ithaf ederim.

Dr. Tuna BİLECİK
Antalya, 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnce Bağırsağın Yapısı Ve İşleyişi	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Histoloji	4
2.1.3. Anatomi	5
2.1.4. Fizyoloji	6
2.2. Kısa Bağırsak Sendromu	8
2.2.1. İnsidans	10
2.2.2. Etiyoloji	10
2.2.3. Patofizyoloji	11
2.2.4. Prognoz	12
2.2.5. Kısa bağırsak sendromunda karşılaşılan komplikasyonlar	15
2.2.6. Kısa bağırsak sendromunda tedavi yönetimi	15
2.3. İntestinal Adaptasyon	21
2.4. Sildenafil	23
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Sildenafilin Hazırlanması	25
3.2. Gruplar	25
3.3. Cerrahi İşlem	26
3.4. Deneklerin Vücut Ağırlığı Takibi	36

3.5. Histopatolojik Değerlendirme	36
3.6. Biyokimyasal Değerlendirme	38
3.7. İstatistiksel Yöntem	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Arteria
Ark	: Arkadaşları
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
cm	: Santimetre
GALT	: Gut Associated Lymphoid Tissue
GIP	: Gastrik İnhibitör Polipeptid
GLP	: Glukagon benzeri peptid
GH	: Growth Hormon
Ig	: İmmünglobulin
KBS	: Kısa Bağırsak Sendromu
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
NO	: Nitrik Oksid
PDE	: Fosfodiesteraz
TPB	: Total Parantral Beslenme
TR	: Transeksiyon
R	: Rezeksiyon
S	: Sildenafil
SF	: Serum Fizyolojik
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 4.1. Grupların toplam ağırlıklarının günlere göre karşılaştırılması	40
Tablo 4.2. Grupların toplam ağırlıklarının 1. güne göre farkları	42
Tablo 4.3. Grupların toplam ağırlıklarının bir önceki ölçüme göre farklılıkları	43
Tablo 4.4. Grupların jejunum ve ileum ağırlıklarının karşılaştırılması	44
Tablo 4.5. Grupların jejunum ve ileum mukoza ağırlıklarının karşılaştırılması	45
Tablo 4.6. Grupların jejunum ve ileum villus boylarının karşılaştırılması	47
Tablo 4.7. Grupların ileum ve jejunum kript derinliklerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.8. Grupların ileum ve jejunum protein miktarı (mg/ml)/gr doku ağırlığı	49
Tablo 4.9. Grupların ileum ve jejunum DNA miktarlarının karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1. 8 haftalık embriyoda bağırsakların fizyolojik herniasyonu	4
Şekil 2.2. Sildenafilin kimyasal yapısı	24
Şekil 4.1. Grupların toplam ağırlıklarının 1. güne göre karşılaştırılması	41
Şekil 4.2. Grupların ileum ağırlıklarının karşılaştırılması	44
Şekil 4.3. Grupların jejunum ağırlıklarının karşılaştırılması	45
Şekil 4.4. Grupların ileum mukoza ağırlıklarının karşılaştırılması	46
Şekil 4.5. Grupların jejunum mukoza ağırlıklarının karşılaştırılması	46
Şekil 4.6. Grupların ileum villus boylarının karşılaştırılması	47
Şekil 4.7. Grupların jejunum villus boylarının karşılaştırılması	47
Şekil 4.8. Grupların ileum kript derinliklerinin karşılaştırılması	48
Şekil 4.9. Grupların jejunum kript derinliklerinin karşılaştırılması	49
Şekil 4.10. Grupların ileum protein miktarlarının karşılaştırılması	50
Şekil 4.11. Grupların jejunum protein miktarlarının karşılaştırılması	50
Şekil 4.12. Grupların ileum DNA miktarlarının karşılaştırılması	51
Şekil 4.13. Grupların jejunum DNA miktarlarının karşılaştırılması	51

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Resim 3.1. Tüy temizliği ve cilt antisepsiyonu	26
Resim 3.2. Orta hat insizyonu	27
Resim 3.3. Orta hat insizyonu	27
Resim 3.4. Eksplozasyon	28
Resim 3.5. Rezeksiyon için ince bağırsak mezosunun hazırlanması	28
Resim 3.6. Rezeksiyon için ince bağırsak mezosunun bağlanması	29
Resim 3.7. Rezeksiyon için ince bağırsak mezosunun bağlanması	29
Resim 3.8. Anastomoz için ince bağırsak uçlarının hazırlanması	30
Resim 3.9. Anastomoz için askı sütürlerinin geçilmesi	30
Resim 3.10. Mezenterik ve antimezenterik köşelerin askıya alınması	31
Resim 3.11. Anastomozun ön yüz dikişlerinin tamamlanmış hali	31
Resim 3.12. Anastomozun tamamlanmış hali	32
Resim 3.13. Anastomozun tamamlanmış hali	32
Resim 3.14. Abdominal kavitenin SF ile yıkanması	33
Resim 3.15. Kesinin suture edilmesi	33
Resim 3.16. İnce bağırsaktan histopatolojik inceleme için örnek alınması	34
Resim 3.17. Mukozal stripping	35
Resim 3.18. Biyokimyasal parametreler için mukozal örnekleme	35
Resim 3.19. Örneklerin numaralandırılması	36
Resim 3.20. Villus ve kript boylarının ölçümleri	37
Resim 3.21. Villus ve kript boylarının ölçümleri	37

ÖZET

Sıçanlarda Oluşturulan Kısa Bağırsak Sendromunda Sildenafilin İntestinal Adaptasyon Parametrelerine Etkisi

Kısa Bağırsak Sendromu (KBS), herhangi bir nedenle geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonrasında vücutta görülen, nütrisyonel ve metabolik bozuklarla seyreden klinik bir tablodur. Bu kayıp sonucunda kalan ince bağırsak dokusunda metabolizmanın ihtiyacını karşılamak üzere, makroskopik ve mikroskopik değişiklikler ile belirginleşen adaptasyon süreci başlamaktadır. Günümüzde total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri hasta desteği ve organ naklinin de dahil olduğu çeşitli cerrahi tekniklerle yaşam süresi ve kalitesi artırılrsa da, KBS'nin morbidite ve mortalitesi hala yüksektir. Bu nedenle intestinal adaptasyonu hızlandırmak ve güçlendirmek KBS'lu hastaların tedavisinde umut veren seçeneklerden biridir. Bu çalışmanın amacı "Sildenafil" in çeşitli fizyopatolojik mekanizmalarla KBS'deki intestinal adaptasyon üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Bu amaçla ağırlıkları 231-390 gr (ortalama 320 gr) arasında değişen 48 adet Wistar-albino cinsi erkek rat kullanıldı. Çalışmada 4 grup kullanıldı. Gruplar; Grup 1 (Kontrol grubu): İleal transeksiyon + anastomoz, Grup 2 (Sildenafil grubu): İleal transeksiyon + anastomoz + Sildenafil verilen, Grup 3 (KBS grubu): %75 ince bağırsak rezeksiyonu + anastomoz, Grup 4 (KBS + Sildenafil grubu): %75 ince bağırsak rezeksiyonu + anastomoz + Sildenafil verilen grup olarak sınıflandırıldı. "Transeksiyon" grubundaki sıçanlarda sadece ileoçekal valvin 10 cm proksimalinden ince bağırsak kesilip primer anastomoz yapıldı. "KBS" grubundaki sıçanlara Treitz'in 5 cm distali ile ileoçekal valvin 10 cm proksimali arasında kalan ince bağırsağın %75'lik kısmı rezeke edilerek KBS oluşturuldu. Sildenafil gruplarındaki (grup 2 ve 4) ratlara eş zamanlı olarak postoperatif 3. günden itibaren her gün 60 mg/kg/gün dozunda hazırlanan sildenafil subkütan yolla enjekte edildi. Bütün gruplardaki sıçanlar iki günde bir tartıldı. Yaptığımız deneysel çalışma sonucunda sildenafilin intesinal adaptasyon parametrelerinden bazılarında anlamında olumlu değişiklikler yaptığı, bu etkilerin özellikle jejunumda daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Sildenafilin KBS oluşturulan deneysel hayvan modelinde olumlu etkilerinin gösterilmesi ve klinik kullanım için uygun olması sebebiyle yapılacak kapsamlı klinik çalışmalarla birlikte, KBS'li hastalarda bağırsak adaptasyonunu artırmaya yönelik tedaviler içinde yer alabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kısa Bağırsak Sendromu, İntestinal Adaptasyon, Sildenafil



ABSTRACT

Effect of Sildenafil on Intestinal Adaptation Parameters in a Rat Model of Short Bowel Syndrome

Short Bowel Syndrome (SBS) is a clinical situation characterised by nutritional and metabolic disorders which occurs after wide resections of the intestines due to any reasons. Hence, the adaptation process which is marked by both macroscopic and microscopic changes starts in order to fulfill the metabolic need of the remaining intestine tissue. At present day, SBS still has great morbidity and mortality rates; despite the enhancement of survival and quality of life by total parenteral nutrition, the usage of wide spectrum antibiotics, advanced life support and several surgical techniques including organ transplantation. Because of this reason; it is a promising treatment option for the SBS patients to accelerate and strengthen the intestinal adaptation. We aimed to search the affects of sildenafil on the intestinal adaptation in SBS by several physiopathological mechanisms in this study.

For this purpose, we searched 48 Wistar-albino male rats which are weighed between 231-390 grs (median 320 gr). We searched 4 groups. These are classified as; Group 1 (Control group): Ileal transection + anastomosis, Group 2 (Sildenafil group): Ileal transection + anastomosis + Sildenafil users, Group 3 (SBS Group): 75% intestine resection + anastomosis, Group 4 (SBS + Sildenafil group): 75% intestine resection + anastomosis + Sildenafil users. In the transection group, the intestine was resected 10 centimeters far away from the proximal of the ileocecal valve and primary anastomosis was performed. In the SBS group, 75% of the intestine; between 10 centimeters far away from the proximal of the ileocecal valve and 5 centimeters far away from the distal of the Treitz was resected to create SBS. In the sildenafil groups (group 2 and 4), sildenafil was injected concurrently on a daily basis starting on the postoperative 3rd day by the dosage of 60 mg/kg/day subcutaneously. All the rats were weighed every other day. In this study, we observed significant positive alterations of sildenafil on the intestinal adaptation parameters, and also we investigated that, these alterations were strongly marked especially in the jejunum. After observing the positive affects of sildenafil on the experimental animal models with SBS and in consideration of its clinical usefulness, we believe that sildenafil should be used in the treatment of SBS for improving the intestinal adaptation.

Key words: Short Bowel Syndrome, Intestinal Adaptation, Sildenafil

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kısa bağırsak sendromu (KBS), çeşitli nedenlere bağlı olarak yapılan geniş intestinal rezeksiyon sonrası absorpsiyon alanındaki azalma ile gelişen malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumudur (1). Yetişkinlerde KBS'nin başta gelen nedenleri arasında mezenter arter tıkanıklığı bulunurken, genç hastalarda Crohn hastalığı nedeni ile yapılan tekrarlayıcı rezeksiyonlar, ilk sırayı almaktadır (2). KBS'deki patofizyolojik değişiklikler bağırsak absorpsiyon yüzeyinin kaybına ve bağırsak içeriğinin daha hızlı geçişine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum, besin malabsorbsiyonuna, malnütrisyon, kilo kaybına, ishale, yağlı dışkıya, vitamin eksikliğine ve elektrolit dengesizliğine neden olur (3). Sağkalım, rezeksiyon miktarına ve yerine, geniş rezeksiyon sonrası geride kalan bağırsak segmentinin yapısal ve fonksiyonel adaptasyonuna, ileoçekal valvin varlığına bağlı olup, genelde kötüdür. Hasta sağkalımının artırılmasında en önemli yaklaşımlar olan total parenteral beslenme (TPB), yoğun bakım konusunda kaydedilen ilerlemeler, etkili antibiyotiklerin varlığı ve modern teknoloji desteği bile, teknik güçlükleri, ekonomik olmamaları ve çeşitli komplikasyonları nedeni ile KBS'li hastaların yüksek mortalite ve morbidite hızını azaltmada yetersiz kalmaktadır (4,5). Bu nedenle hastalığın prognozunu iyileştirmek ve tedavi komplikasyonlarını azaltmak için yeni farmakolojik yaklaşımlar araştırılmaktadır (6). KBS'de absorpsiyon yüzeyinin azalması ve bağırsak içeriğinin hızlı geçişinin neden olduğu malnütrisyon ve malabsorpsiyon tablosunda rezeksiyon sonrası kalan absorpsiyon yüzeyinin adaptasyon yeteneği çok önemli bir faktördür (7,8). İntestinal adaptasyon, bağırsak rezeksiyonundan sonraki 24-48 saat içinde başlar ve kalan bağırsak segmentinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içerir. Adaptasyon süresi insanlarda çok daha uzun olmasına karşın ratlarda yaklaşık 15 gündür (9-12).

Yapılan çalışmalarda adaptasyon gelişiminin göstergeleri; bağırsak ve mukoza ağırlığının, mukozada DNA ve protein içeriğinin, villus boylarının ve kript derinliklerinin artması olarak belirtilmiştir (13). Ayrıca bu hastalarda diyarenin ve hızlı pasaj geçişinin önlenmesi de uygulanabilecek tedavi yaklaşımları arasında sayılmaktadır(14). Kısa bağırsak sendromunun tedavisinde medikal, cerrahi ve kombine tedavi yöntemleri kullanılabilmektedir. Son dönemlerde medikal tedaviye yanıt vermeyen KBS'li olgularda intestinal transplantasyon başarıyla uygulanmaktadır.

Bugüne kadar tedavide değişik maddeler kullanılarak KBS'deki bağırsak adaptasyonunu artırmaya yönelik çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Ancak halen az bir kısmı klinikte kullanılabilmektedir. Alternatif olabilecek çeşitli cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerinin araştırılmasına devam edilmektedir.

Bu çalışmada yeni bir alternatif tedavi yöntemi olarak “Sildenafil”in çeşitli fizyopatolojik mekanizmalarla KBS'deki intestinal adaptasyonu artırabileceği hipotezini kurarak, KBS tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

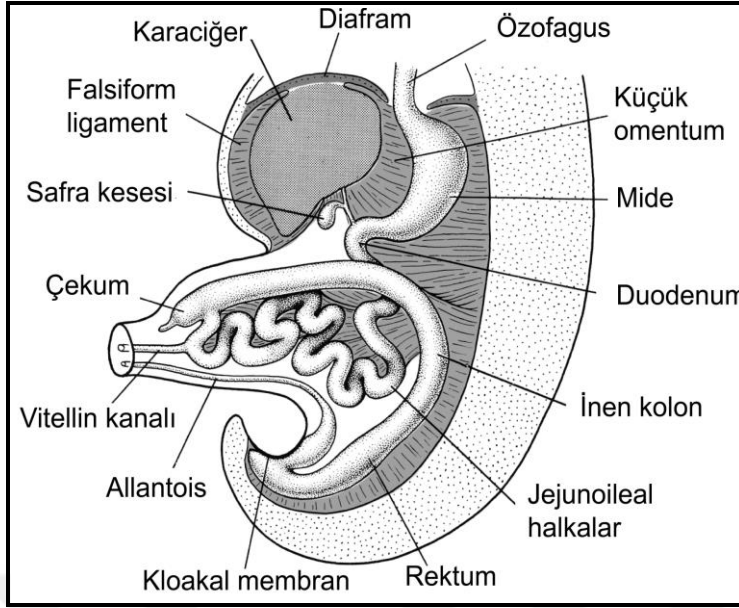


2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnce Bağırsağın Yapısı Ve İşleyişi

2.1.1. Embriyoloji

İlkel bağırsak, fetal gelişimin 4. haftası içerisinde oluşmaktadır. Epitelin ve sindirim sistemi bezlerinin büyük kısmı endodermden oluşmaktadır. Müsküler bağ dokusu ve sindirim sisteminin diğer duvar yapılarını oluşturan tabakalar, endodermi saran splanknik mezodermden köken almaktadır (15). Primitif bağırsağın ilk bölümü olan farengeal bağırsak; bukkofaringeal membrandan, trakeobronşial divertiküle kadar uzanır. Kalan bağırsak segmenti ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut) bölümlerine ayrılarak incelenir. Ön bağırsak faringeal tüp ve ceplerin hemen altından başlar ve karaciğer tomurcuğuna kadar uzanır. Ön bağırsaktan özefagus, trakea, akciğer tomurcukları, mide ve koledok kanalının açıldığı noktaya kadar olan duodenum bölümü kaynaklanır. Ayrıca duodenumun üst kısmındaki endodermal epitel çıkıntılarından karaciğer pankreas ve safra sistemi gelişir (16). İnce bağırsakların kalan kısmı orta bağırsaktan gelişir (15). Orta bağırsaktan primitif bağırsak halkası oluşur. Orta bağırsaktan, koledok'un duodenuma açıldığı noktanın altında kalan ince bağırsak bölümünden, transvers kolonun 2/3 proksimali ile 1/3 distalinin birleştiği yere kadar olan bağırsak segmenti gelişir (16). Orta bağırsak halkasının sefalik ve kaudal kolları vardır. Sefalik koldan distal duodenum ve jejunum gelişirken, kaudal koldan distal ileum ile transvers kolonun 2/3 proksimaline kadar olan kolon segmenti gelişir (15). Bu halkayı oluşturan yapılar 6. haftada hızla büyüyerek umbilikal kord içine herniye olur, bu duruma “Fizyolojik Herniasyon” denir (Şekil 2.1). Onuncu haftada orta bağırsağı oluşturan yapılar saatin aksi yönünde 270 derecelik bir rotasyon yaparak karına geri dönerler (16). Son bağırsaktan, transvers kolonun 1/3 distalinde kalan bölüm ile anal kanalın üst bölümüne kadar uzanan bağırsak segmenti gelişir (16).



Şekil 2.1. 8 haftalık embriyoda bağırsakların fizyolojik herniasyonu (Basaklar AC. Konjenital bağırsak tıkanıklıklarında genel prensipler: Yenidoğanın cerrahi hastalıkları, Birinci baskı. Palme Yayıncılık, Ankara 1994; 151-61).

2.1.2. Histoloji

İnce bağırsak histolojik olarak 4 ana katmandan oluşur. İçten dışa doğru sıralandığında tunica mukosa, tunica submukosa, tunica muskularis ve tunica serosa olarak adlandırılır. Tunica mukosa lümeninden dışa doğru; epitel, lamina propria ve muskularis mukosa tabakalarından oluşmuştur. Lamina propria kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusu olup düz kas hücreleri, bezler ve lenfoid dokular içerir. Muskularis mukosa, mukozayı submukozadan ayıran ince bir kas tabakasıdır (17). Tunica mukosa da makroskopik olarak da seçilebilen iki önemli yapı vardır; a) Plika sirkulares/Kerkring valvülleri: Bağırsak lümenini sirküler ya da spiral biçimde saran, genellikle paralel konumdaki mukosa kıvrımlarıdır, b) Villus: Çıplak gözle tüm mukosa yüzünden seçilen küçük parmak ya da yaprak biçimindeki mukosa kabartılarıdır (18). Tunica submukosa kan ve lenf damarlarının yanı sıra bir de sinir pleksusu içeren (Meissner pleksusu) gevşek bağ dokusudur (17). Bağırsak duvarının en sağlam tabakasıdır ve bu nedenle bağırsak dokusuna konulan dikişler mutlaka bu tabakadan geçmelidir (15). Tunica muskularis içte sirküler, dışta ise longitudinal olarak seyreden iki katmanlı bir kas dokusudur. Bu iki katman arasında Myenterik (Auerbach) pleksus adı verilen sinir pleksusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur

(17). Tunica serosa kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengin ince ve gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Mezotelyum denilen tek katlı yassı epitelle örtülüdür (17). Sindirim kanalı lümenini örten epitelin başlıca fonksiyonları; kanal içerikleri ile organizma arasında seçici geçirgen bir bariyer olmak, yiyeceklerin sindirim ve transportunu kolaylaştırmak, sindirim ürünlerinin absorpsiyonuna aracılık etmek, sindirim sistemin aktivitesinde rol oynayan bazı hormonları oluşturmaktır (17).

2.1.3. Anatomi

Sindirim kanalının en uzun bölümü olan ince bağırsaklar midenin son kısmı olan pilor ile ileoçekal valv arasında uzanır. İnce bağırsaklar duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere 3 bölümde incelenir.

Duodenum: İnce bağırsakların mideyle jejunum arasında kalan, yaklaşık 25 cm'lik ilk bölümüdür. Bu bölüm dört parçaya ayrılarak incelenir. Duodenumun birinci bölümü (pars superior) pilordan hemen sonra gelen yaklaşık 5 cm'lik bölümdür. İkinci bölüm (pars descendens) koledok ile pankreatik kanalların orifislerinin bulunduğu vertikal seyreden bölümdür. Koledok ve ana pankreatik kanal, ikinci bölümün yaklaşık orta hizasında papilla duodeni major'un tepesine açılan ampulla hepatopankreatika (Vater ampullası)'yı oluşturmak üzere birleşirler ve duodenuma açılırlar. Duodenumun üçüncü bölümü (pars horizontalis) yaklaşık 8cm uzunluğundadır ve sağdan sola doğru bir seyir izler. Yaklaşık 5 cm uzunluğunda olan dördüncü bölümü (pars ascendens) yukarı ve sola doğru (fleksura duodenojejunalise) doğru seyreder. Treitz bağı bu fleksurayı sabitler. Duodenumun üst yarısının kanlanması a.gastroduodenalis'in dalı olan a.pankreatikoduodenalis superior tarafından, alt yarısındaki ise a.mezenterica superior'un dalı olan a.pankreatikoduodenalis inferior tarafından sağlanır. Venöz drenaj ise v.pankreatikoduodenalis superior yolu ile v.porta'ya ve v.pankreatikoduodenalis inferior yoluyla v.mesenterica superior'a olur. Sinirsel innervasyon plexus coeliacus ve plexus mesentericus superior'dan gelen otonomik liflerden kaynaklanır. Lenfatik drenajın yukarı doğru giden kısmı pankreatikoduodenalis superior lenf nodu aracılığıyla gastroduodenal lenf noduna, oradan da çölyak lenf noduna olur. Aşağıya doğru giden lenf akımı ise inferior pankreatikoduodenal lenf nodu üzerinden superior mezenterik lenf noduna doğrudur (19).

Jejunum ve İleum: Bu iki bağırsak segmenti toplam 6 m uzunluktadır ve bunun %40'lık ilk bölümü jejunum olarak, %60'lık son bölümünü ise ileum olarak adlandırılır. Jejunum Treitz ligamanından (fleksura duodenojejunalis) başlar ve devamı olan ileum, ileoçekal valvde sonlanır. İleum ve jejunum karın arka duvarına mezenterium aracılığıyla tutunurlar ve bu sayede serbestçe hareket ederler. Mezenterin radiks kısmı, arteria ve vena mesenterica superior'un dallarının, lenfatiklerin ve sinirlerin giriş ve çıkışını sağlar. İleum ile jejunumun temel farklılıkları şunlardır (19);

- a) Jejunumun rengi koyu kırmızıdır, ileum rengi açık pembedir,
- b) Jejunum çapı 2-4 cm, ileum çapı 2-3 cm'dir,
- c) Jejunum duvarı kalın ve ağır, ileum duvarı ince ve hafiftir,
- d) Jejunum damarlanması ileum damarlanmasından fazladır,
- e) Vasa recta jejunumda uzun ileumda kısadır,
- f) Jejunum da bir kaç kısa arkus vardır, ileum da ise çok sayıda kısa arcus vardır,
- g) Mezenterdeki yağ miktarı jejunumda az ileumda daha fazladır,
- h) Plica circulares jejunumda büyük, uzun ve birbirine yakın iken, ileumda kısa seyrek ve distalde hiç yoktur,
- i) Payer plakları jejunumda az ileumda çoktur (20).

İnce bağırsakların bu bölümünün arteriyel beslenmesi a. mezenterika superior'dan çıkan ve mezenter içinden seyreden dallar (a. ileales ve a. jejunaes) ile olur, ayrıca son bölümü ise ileokolik arter ile beslenir. Venöz drenaj, arterlere eşlik eden venlerle olur. Sonuç olarak bütün venleri superior mezenterik vene dökülür. Lenfatik drenaj ise jejunum ve ileumun çok sayıdaki ara lenfatikleri superior mezenterik arter çıkış yerinin çevresinde bulunan superior mezenterik noda dökülerek olur. Sinirsel innervasyon superior mezenterik pleksustan gelen otonom sinirler ile olur (19).

2.1.4. Fizyoloji

Mide ile kalın bağırsak kısmı arasında bulunan ince bağırsakların fonksiyonları kısaca kimusu distale doğru ilerletmek, sindirim ürünlerinin karışmasını ve emilmesini sağlamak, immün görevler üstlenmek ve endokrin fonksiyonlar göstermek olarak sayılabilir. Bu fonksiyonların hepsi kısaca aşağıdaki gibidir (21, 22):

Peristaltizm ve Segmentasyon: Proksimal segmentin sirküler kaslarının kasılıp distal segmentin gevşek halde durması ve bu hareketin senkronize bir şekilde yapılmasıdır. Bu senkronize hareket sayesinde intestinal içerik proksimalden distale doğru ilerler (22).

Sindirim ve Emilim Fonksiyonu: Alt sınıflara ayrılarak şöyle anlatılabilir;

i) *Yağlar*: Pankreatik lipaz yardımıyla hidrolize edilen trigliseritler, miçeller oluşturmak üzere safra tuzları ile birleşir (22). Sonra oluşan miçeller enterositlerin fırçamsı kenarına kadar ulaşır. Bu seviyede miçeller çözünür, safra tuzları tekrar lümene dönerken yağ asitleri ve monogliseridler pasif difüzyonla hücre içine girerler. Hücre içinde trigliseritler tekrar oluşup şilomikron yapısına katılırlar. Oluşan şilomikronların önemli bir kısmı lenfatiklere karışırken bir kısmı ise portal dolaşıma katılır. Yağ asitlerinin kısa zincirli olanları ise doğrudan portal dolaşıma geçebilir. Lümene tekrar gönderilen safra tuzları terminal ileum seviyesinde emilerek portal dolaşım ile karaciğere gider ve tekrardan duodenuma salınır bu dolaşıma “enterohepatik dolaşım” denir (21). Vücuttaki toplam safra tuzu miktarı 5 gramdır ve her gün bunun yaklaşık %10’u dışkı ile kaybedilir. Kaybedilen bu 0,5 gramlık safra tuzu karaciğer tarafından yeniden üretilerek sindirim işlemi için kullanılır.

ii) *Karbonhidratlar*: Karbonhidrat sindiriminde ana görevi gören pankreatik amilaz, duodenum düzeyinde önemli bir sindirim aşamasını gerçekleştirir. Jejunum düzeyine geldiğinde karbonhidratların önemli bir kısmı disakkaritlere veya trisakkaritlere kadar indirgenmiş olur. Karbonhidratların kalan sindirimi ise ince bağırsak epitelinin fırçamsı kenarındaki özgün enzimler sayesinde gerçekleşir. Glukoz ve galaktoz enterosit içine aktif transport ile fruktoz ise kolaylaştırılmış diffüzyon ile geçer.

iii) *Proteinler*: Protein sindirimi midede başlar ve en önemli kısmı ise duodenumda yapılır. Mide asidi sayesinde denatüre olan proteinler, pepsin aktivitesiyle parçalanırlar. Tripsin pankreastan salgılanan tripsinojenin duodenumda enterokinaz ile aktifleşmesiyle oluşur ve diğer pankreatik proteazları aktifleştirir. Bu enzimler sayesinde proteinler daha küçük polipeptidlere ya da tek tek aminoasitlere kadar parçalanır. Oluşan yapılar peptid transport mekanizmaları ile enterosit içine taşınırlar.

iv) *Su ve Elektrolitler*: Oral yol ile alınan suya ek olarak mide, safra salgıları, pankreas ile ince bağırsak salgıları sayesinde günlük 8-10 lt su ince bağırsak lümenine

girer. İnce bağırsak lümenine giren bu suyun 500 ml'si dışında kalan miktarı geri emilir. Na, K, Cl, Ca ve bikarbonat da ince bağırsaklardan emilir.

Endokrin Fonksiyonlar: İnce bağırsak mukozasında bulunan nöroendokrin hücrelerden salgılanan çeşitli peptid yapıdaki maddelerin fizyolojide önemli rolleri vardır.

i) *Sekretin:* Asidik yapıdaki mide içeriğinin duodenum mukozasına teması ile salgılanır. Pankreastan su ve bikarbonattan zengin salgı yapılmasını uyarırken, gastrin salgısını inhibe eder.

ii) *Kolesistokinin:* Bazı aminoasitlerin ve yağ asitlerinin bağırsak mukozasına temas etmesi ile salgınır. Oddi sfinkter tonusunun azalması, safra kesesinin kasılması ve pankreastan enzim salgılanmasını uyarır. Ayrıca pankreastan insülin salgılanmasını ve bağırsak motilitesini uyarır. Bağırsak lümeni içinde safra salgılarının artması ve tripsin aktivitesinin artması ile salgısı inhibe olur.

iii) *Diğer peptidler:* Gastrik inhibitör polipeptid (GIP) lümen içi yağ ve glukoz artışı ile salgılanır ve insülin salgısını uyarır. Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) vazodilatasyona yol açar, pankreas ve bağırsak salgısını artırır. Somatostatin, motiliteyi ve tüm bu bağırsak peptidlerinin salgısını inhibe eder.

İmmun işlevler: İnce bağırsak savunma sisteminin en önemli parçası lamina propriadaki plazma hücrelerinden salgılanan salgısal immunglobulin A (IgA)'dır. IgA mukozal yüzeyde bulunarak bağırsak lümeni içerisine giren birçok toksik etkeni ve bakteriyel ajanı nötralize eder. Mukozal IgA'yı aşabilen ajanlar submukozal lenfatik ganglionların M hücreleri aracılığıyla lenfoblastlara iletilir ve bu hücrelerin salgıladığı IgA ile etkisiz hale getirilirler (21).

2.2. Kısa Bağırsak Sendromu

Kısa bağırsak sendromu geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkan nutrisyonel ve metabolik bozukluklar olarak tanımlanabilir (23-25). Bağırsaklarla ilgili pek çok patolojiyi takiben karşılaşılması ile birlikte tedavisi güçlüklerle doludur. Tedavide uzun bir zamana, ciddi bir ekonomik bedele ve hasta ile yakınları için yıpratıcı bir sürece gereksinim vardır. Aynı zamanda birçok hasta enfeksiyon, malnütrisyon, sepsis ve total parenteral beslenmeye bağlı komplikasyonlar sebebiyle

kaybedilmektedir. Takip ve tedavisi oldukça güç olan KBS'li hastaların yaşam süreleri geride kalan bağırsakların uzunluğu ve adaptasyon yetenekleriyle yakından ilişkilidir (26). Yetersiz bağırsak uzunluğundan ya da özel fonksiyonları olan bağırsak bölümlerinin kaybından kaynaklanan ve malabsorpsiyonla sonuçlanan patolojiler zinciri olan KBS, gerek çocuk gerekse erişkin hastalarda çoğu zaman uzun dönem takip ve tedavi gerektiren önemli bir sorundur. Günümüzde total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri hasta desteği ve organ naklinin de dahil olduğu çeşitli cerrahi tekniklerle yaşam süresi ve kalitesi artırılrsa da, KBS'nin morbidite ve mortalitesi hala yüksektir (24). KBS'nin seyrini geride kalan bağırsağın uzunluğu ve niteliği, ileoçekal valv varlığı, sepsis ve TPB'ye bağlı komplikasyonlar belirler (2,27,28). KBS'li hastalarda ölümün en önemli sebebi sepsis ve karaciğer yetmezliğidir. Bu komplikasyonlar mortalitenin en önemli kaynağıdır (29). Karaciğer yetmezliğinin parenteral beslenmeye bağlı geliştiğini öne süren yayınlar olmakla birlikte; bağırsak pasajının adaptasyona ikincil yavaşlamasıyla gelişen intestinal staz sonucu bakteriyel aşırı çoğalma, translokasyon ve portal venöz endotoksemiye bağlı olarak karaciğer yetmezliği geliştiği görüşü de bulunmaktadır (29-31). Çoğu KBS'li hasta TPB'ye ihtiyaç duyduğundan sepsis ataklarının büyük kısmı kateterle ilişkilendirilmekle beraber bağırsak bariyerindeki yetersizlik ve bakteriyel translokasyonun masif bağırsak rezeksiyonunu takiben oluşan sepsiste önemli bir rol oynadığını gösterir yöndeki veriler giderek artmaktadır (32-34). Karmaşık bazı immünolojik ve immünolojik olmayan süreçler bağırsak bariyer fonksiyonunun sürdürülmesini sağlar. Değişik deneysel modellerde yapılmış kapsamlı çalışmalar göstermiştir ki gastrointestinal mukozanın bütünlüğü bağırsak bariyer fonksiyonlarının sürdürülmesinde anahtar bir noktadır. KBS'li hastalarda bağırsak bariyer fonksiyon mekanizmasının nasıl bozulduğu yeteri kadar anlaşılamamıştır. Bakteriyel aşırı büyümeye sebep olan azalmış intestinal motilite, bağırsak rezeksiyonuna bağlı GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)'ta azalma, intravenöz TPB'ye bağlı ince bağırsak mukozal immünitesinin inhibisyonu (31) ve makromoleküllere intestinal geçirgenlikteki değişiklikler bunlardan bazılarıdır. Gastrointestinal traktın mukozal bütünlüğünü koruyan bu faktörlerin bulunması bağırsak bariyer fonksiyonlarının artırması için yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. İntestinal bakteriyel içeriği azaltmaya yönelik geliştirilecek ajanlar bakteriyel translokasyonu da azaltarak KBS'li hastaların sağkalımını artıracaktır.

KBS’de hedeflenen sonuç hastanın enteral yol ile metabolik gereksinimlerini karşılayabilir duruma gelmesidir ve bunun yapılabilirliği intestinal adaptasyona bağlıdır. Birçok KBS’li olgu zamanla parenteral beslenmeye ihtiyaç duymadan normal duruma gelebilir. Bu durum çeşitli mekanizmalarla gelişen adaptasyon sonucu gerçekleşir (26,35,36). İntestinal adaptasyon ratlarda 24-48 saatte başlar ve on beşinci günde tamamlanır (12,37). İnsanlarda ise bu süreç bir yıldan daha uzun sürebilir. Bu nedenle tedavide kullanılacak yöntemlerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

İlk başarılı ince bağırsak rezeksiyonu 1880 yılında Koberle tarafından yapılmıştır. 1888’de Senn geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonucunda 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 (14,23,38,39,40). Kısa bağırsak sendromu tablosu erişkinlerde 200 cm’den az ince bağırsak 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 değişir. Fonksiyonel kolon varlığında TPB’den bağımsız 100 cm rezidü bağırsak tolere edilebilirken TPB ile bu sınır 60 cm’ye kadar düşmüştür (14,23,41).

2.2.1. İnsidans

Kısa bağırsak sendromu görülme sıklığı hakkında bildirilmiş kesin veriler yoktur. Genel olarak Avrupa’da 12,7 milyon/yıl, Kanada’da 4,8 milyon/yıl olarak bildirilmiştir. ABD’de 2 milyonun üzerinde hastayı kapsamaktadır. 40.000 üzerinde hasta da evde kronik TPB’ye bağımlı olarak yaşamaktadır (24,27,42).

2.2.2. Etiyoloji

Yetişkinlerde KBS’nin başta gelen sebepleri arasında mezenterik damar tıkanıklığı gelir. Bu hastaların çoğunda prognoz kötü olduğundan, az bir kısmı KBS tedavisi yapılabilecek kadar yaşayabilir. Gençlerde KBS’nin en sık nedenlerinden biri Crohn hastalığı nedeniyle yapılan tekrarlayıcı rezeksiyonlardır (14,23,24,41). Morbid obezite cerrahisinin gelişimi sırasında birçok hastaya iatrojenik KBS oluşturularak tedavi edilmeye çalışılmıştır (40,43,44).

Yetişkinlerde KBS nedenleri

1. İnce bağırsağın vasküler yaralanmaları:

- Süperior mezenterik ven trombozu,
- Süperior mezenterik arter embolisi veya trombozu,
- İnce bağırsak volvulusu,
- Strangüle fitiklar.

2. Cerrahi sonrası:

- Obezite için uygulanan jejunoileal by-pass,
- Bağırsak rezeksiyonlu abdominal travmalar.

3. Diğer:

- Crohn hastalığına bağlı multiple rezeksiyonlar,
- Radyasyon enteropatisi,
- Bağırsağı tutan primer ve sekonder neoplaziler,
- Refrakter sprue hastalığı,
- Skleroderma vb. konnektif doku hastalığı.

2.2.3. Patofizyoloji

Kısa bağırsak sendromundaki patofizyolojik değişiklikler bağırsak absorpsiyon yüzeyinin kaybına ve besinlerin bağırsağa daha hızlı geçişine bağlı ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak malabsorpsiyon, malnütrisyon, kilo kaybı, ishal, yağlı dışkılama, vitamin eksikliği ve elektrolit dengesizliği ortaya çıkar. Diğer spesifik komplikasyonlar ise hiperoksalüriye bağlı nefrolitiazisde artma, değişen safra tuzları ve bilirubin metabolizmasına bağlı kolelitiazis ve gastrik hipersekresyondur. Mekanik tıkanıklık ya da primer motor anormalliklere bağlı olarak bakteriyel çoğalma oluşur. Klinik bulgular %50-80 bağırsak rezeksiyonundan sonra ortaya çıkarken duodenum, proksimal jejunum, terminal ileum ve ileoçekal valvin korunması halinde ince bağırsakların yarısının çıkarılması önemli bir sorun yaratmaz. Terminal ileum ve ileoçekal valvin de çıkarıldığı %25'lik bir ince bağırsak rezeksiyonu bile önemli malabsorpsiyon ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilir (27,45).

KBS'li hastalar rezeksiyonun yerine ve ostominin tipine göre genel olarak 3 grup altında sınıflandırılabilir (40,45).

Jejunum-ileum grubu: Sınırlı ileal ve/veya jejunal rezeksiyon yapılan gruptur. Sıklıkla Crohn hastalığı için yapılan rezeksiyonlar bu grubu oluşturur. Devamlılık jejunoileal anastomozla veya terminal ileumu, çekumu da çıkartılmış hastalarda ileokolik anastomozla sağlanır.

Jejunum-kolon grubu: Geniş ileal rezeksiyon yapılan gruptur. Genellikle İleoçekal valv de çıkartılmıştır. Devamlılık jejunokolonik anastomozla sağlanır. Bu gruba giren hastalardaki en sık etyoloji mezenterik vasküler hastalıklardır.

Jejunostomi grubu: Total kolektomi ile birlikte geniş ince bağırsak rezeksiyonu ve uç jejunostomi yapılan hastalar bu gruptadır. En kötü prognoza sahip olan gruptur.

2.2.4. Prognoz

Günümüzde TPB, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri hasta desteği ve organ nakli gibi modern cerrahi tekniklerle yaşam süresi ve kalitesi artırılmış olsa da, KBS'nin morbidite ve mortalitesi halen yüksektir (24). KBS'nin seyrini geride kalan bağırsağın uzunluğu ve niteliği, ileoçekal valv varlığı, sepsis ve TPB'ye bağlı komplikasyonlar belirler (2,27,28).

KBS'li 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 faktör vardır. Bunlar; kalan bağırsağın uzunluğu, rezeke edilen bağırsak kısmı ve hastanın ameliyat öncesi genel durumudur (27).

Kalan Bağırsağın Uzunluğu:

Desteksiz yaşam için Treitz'dan itibaren 150 cm'nin üzerinde jejunum gereklidir. Sağlam bir kolon varlığında ise 50-70 cm jejuno-ileal uzunluk intestinal fonksiyonların sağlanması için yeterlidir (14,23,39). 180 cm'den fazla bağırsak segmenti kalanların çoğu parenteral beslenmeye ihtiyaç duymazlar. 90 cm'den fazla bağırsak segmenti kalanlara ise 1 yıldan daha az parenteral beslenme verilirken, 60 cm'den daha az bağırsak segmenti kalanlar kalıcı parenteral beslenmeye gerek duyarlar.

Rezeke Edilen Bağırsak Kısımlarının Önemi:

1-Jejunum: Normal bir bireyde sindirim ve besinlerin absorpsiyonunun %90'ı jejunumun ilk 100 cm'lik kısmında tamamlanmaktadır. Proksimal ince bağırsaklarda villuslar daha uzun, kriptler daha derindir. Mikrovillus enzim aktivitesi ve besin absorpsiyon kapasitesi distale göre birkaç kat daha fazladır. Buna rağmen jejunumun çıkartılmasının makronutrientler, elektrolitler ve su absorpsiyonu 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 (39). Jejunum rezeksiyonlarından sonra buradan salınan kolesistokinin ve sekretin salınımı azalır. Bunun sonucu olarak safra ve ekzokrin pankreas sekresyonları azalır. Besinlerin absorpsiyon kapasitesinde düşme meydana gelir. Ayrıca jejunum rezeksiyonlarından sonra kolesistokinin, vasoaktif intestinal peptid, gastrik inhibitör peptid ve serotonin salınımındaki azalma serum gastrin seviyesinde artma ile beraber gastrik hipersekresyona yol açar (46). Jejunumun rezeksiyonu, jejunal fırçamsı kenarlardan salınan karbonhidrat enzimlerinin kaybına ve dolayısı ile karbonhidrat sindirim ve absorpsiyonunun 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 absorpsiyonu da laktik asidoza neden olur (43).

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 açısından 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 malabsorpsiyonu safra asidi sentezini azaltır. Bu durum yağların miçel oluşturmada 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 (46).

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 absorpsiyonudur. İleum ve kolonun beraber rezeksiyonu ciddi dehidratasyona, hipokalsemi ve hipomagnezemiye yol açar. Majör ince bağırsak rezeksiyonlarından sonra kolonun korunması, absorpsiyon yüzeyini artırarak ve erken gastrik boşalmaya engel olarak KBS'nin şiddetini azaltır. Kolonu korunmuş olan hastalar çok kısa jejunuma sahip olsalar bile parantral 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 (2,41,42,47).

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 absorpsiyona olanak sağlar. Ayrıca ileoçekal valv kolonik mikroorganizmaların distal ince bağırsağa reflüsüne engel olan bir bariyer görevi görür (27,42). 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 uyarak diyareyi artırır. Son olarak bu bakteriler intestinal lümendeki vitamin B12'yi

kullanılır ve bu vitaminin malabsorpsiyonunu daha da artırır (42). 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 (42,46).

2.2.5. KBS'da karşılaşılan sorunlar

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

2.2.6. KBS'da tedavi yönetimi

KBS klinik tablosunun ortaya çıkmadan önlenmesi 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 rezeksiyon şeklinde olmalıdır (27,45). KBS tedavisi hastadan hastaya değişir. Tedavi klinik evrelere göre düzenlenmelidir (2,27,45,49).

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 diyardir. Bu dönem boyunca sıvı-elektrolit ve besin ihtiyacı parenteral yolla karşılanmalıdır. Oral alım gastrik hipersekresyonu artırmak suretiyle sıvı ve elektrolit kayıplarını artırır. 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 (27,45,49).

2. Evre (adaptasyon dönemi): Adaptasyon ile diyarenin azaldığı dönemdir. Hastalar yemek yedikçe diyaresi başlar oral almadıkça rahat olurlar. Ancak enteral beslenme intestinal adaptasyon için şart olduğundan uygun şartlar oluştuğunda oral gıdalara geçilmelidir (49). 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 diyetle ek olarak demir, B12 vitamini, folat, magnezyum, D vitamini verilmelidir.

Beslenme Desteği:

KBS’de 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 (postoperatif 2. ya da 3. günde) 35 kcal/kg/gün ve 1,0- 1,5 g/protein/kg/gün başlanmalıdır (48). Bu hastaların kiloları, fekal-stomal ve üriner sıvı-elektrolit kayıpları yakından izlenerek en uygun sıvı-elektrolit balansı sağlanmalıdır. Gastrik hipersekresyonu azaltmak için erken dönemde H₂ reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü başlanmalıdır (27).

Somatostatin ve uzun etkili analogu octreotid kullanımı, KBS’li 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 erken postoperatif dönemle sınırlamıştır (2,24,45). Erken postoperatif dönem geçtikten sonra tedavi planı rezeksiyon tipine göre şekillendirilir (41):

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 artırarak malabsorpsiyonu artırır (41). Orta zincirli trigliseritler KBS'de 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 artırır ve esansiyel yağ asidi içermezler (50). Bu grupta yer alan hastalara vitamin B12, yağda eriyen vitaminler, kalsiyum ve magnezyum desteği gereklidir (41).

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 absorpsiyon yüzeyi kaybı daha fazladır. Malabsorpsiyon görülme sıklığı daha yüksektir. İleoçekal valvin kaybı ince bağırsaklarda bakterilerin çoğalmasına neden olarak malabsorpsiyonu daha da artırır (41). Ameliyat sonrası erken dönem geçtikten ve gaita miktarı günde 2 litrenin altına indikten sonra oral dengeli solüsyonlarla tedaviye başlanır. Bu solüsyonlar izosmotik sodyum ve glukoz içermelidir. Böylece ince bağırsaktaki sodyum-glukoz kotransport mekanizması için optimum şartlar sağlanarak su ve elektrolit absorpsiyonu artırılabilir. 60-80 cm'den fazla ince bağırsağı bulunan hastalarda oral beslenme yavaş yavaş artırılmalıdır. Geç postoperatif safhada gastrik boşalmayı yavaşlattığı için kuru ve katı yiyecekler tercih edilmelidir. Yemekten bir saat sonra izotonik sıvıların verilmesi besin absorpsiyonunu artırmaktadır. Bu gruptaki hastalar içinde en uygun diyet karbonhidrattan zengin, yağdan fakir diyetdir. Kısa bağırsak sendromunda 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 (41,50).

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 nutrisyona 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 absorpsiyon 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 absorpsiyonunu artırır. 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 artırır. Bu yüzden yavaş ve kontrollü infüzyon şeklinde verilmelidir (41,50). 100 cm'in üzerinde jejunumu bulunan hastalara oral glukoz-sodyum solüsyonları ile tedaviye başlanır. Stomadan olan sıvı-elektrolit kaybını en aza indirmek için H₂ reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörlerine ek olarak somatostatin analogları kullanılabilir. Bu grupta da yağdan fakir, karbonhidrattan zengin diyet en uygundur. Yağ absorpsiyonunu artırmak için oral safra asitleri yemeklerle birlikte verilebilir. Vitamin ve eser elementlerin TPB ile birlikte intravenöz verilmesi gereklidir (41). 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'li 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 prebiyotik tedavisi önerilmektedir (48).

Diyarenin Kontrolü:

KBS’de diyarenin kontrolünde en sık kullanılan ilaçlar sentetik opiatlar olup kodein, difenoksilat ve loperamid intestinal motiliteyi azaltarak absorpsiyonu artırır ve intestinal sekresyonu azaltır. Alfa-2-adrenerjik agonistler intestinal absorpsiyonun potent stimülatörleridir. Klonidin, ince bağırsaklar ve kolonda sodyum ve klor absorpsiyonunu artırır. Fakat hipotansif ve sedatif etkileri kullanımını kısıtlar. Somatostatin analogları KBS’de diğer ilaçlara dirençli diyarenin tedavisinde kullanılabilirler fakat karbonhidrat ve yağ absorpsiyonunu azaltmaktadırlar (45,46).

Hormonal Tedavi:

KBS’de intestinal adaptasyonu artırmak 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’li 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 (25,51-55). Klinik deneylerde kullanılan diğer bir büyüme faktörü GLP-2 (Glukagon Benzeri Peptid-2)’dir (51). Bu faktörün terapötik dozlarda enerji absorpsiyonunu artırdığı, gastrik asit sekresyonunu azalttığı ve gastrik boşalma süresini uzattığı gösterilmiştir. Fakat henüz klinik olarak etkinliği kanıtlanmış standart bir hormonal tedavi yoktur.

Cerrahi Tedavi:

Önemli olan KBS’nin 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’li ve birinci yılında hastalarda bağırsak dismotilitesi, bakteriyel aşırı çoğalma, yetersiz adaptasyon ve çok kısa bağırsak uzunluğu nedeniyle TPB’a bağımlıdırlar. Bu grup hastalar cerrahi prosedürlerden yarar görebilirler. Kalan bağırsak segmentlerinin kapasitesini artırmak için intestinal transiti yavaşlatan ve emilim alanını artıran teknikler uygulanır:

1. İntestinal transitı yavaşlatan teknikler: Transit zamanı oldukça kısalmış olan hastalar için kullanılan tekniklerdir (50,56,57).

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.

b. Kolon interpozisyonu: Bir kolon segmentinin distal ince bağırsağa izoperistaltik olarak yerleştirilmesidir.

c. İntestinal valv oluşturulması: Sıklıkla bağırsak segmentlerinin birbiri içine teleskopik olarak itilmesi ile oluşturulur.

d. Retrograd elektriksel uyarı ve 'recycling' lup uygulamaları: İnsanlardaki kullanımı kısıtlı olan transit yavaşlatma teknikleridir.

2. Emilim alanını artıran teknikler: Kısa bağırsak sendromunda 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 (56).

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

3. Transplantasyon: KBS'nin 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 artırmaktadır.

2.3. İntestinal Adaptasyon

Adaptasyon, masif bağırsak rezeksiyonu sonrası ani mukozal yüzey alanı azalmasına verilen kompensatuar bir cevaptır (47). İnsanlarda masif ince bağırsak rezeksiyonlarından sonra kalan bağırsak kısımlarında adaptif değişiklikler 24-48 saat içinde başlar ve 1 ila 2 yıl kadar sürer (45,58,59). Altı aydan daha uzun bir süre içinde eğer bağırsak adaptasyonu gelişmezse “refrakter KBS” denir. Kompensatuar değişiklikler bağırsağın tüm tabakalarında görülmektedir ve kalan ince bağırsakta uzama, genişleme ve kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar (60). En erken değişiklik proliferatif zondaki kriptlerde hızlı bir şekilde villuslara doğru göç eden enterosit sayısının artmasıyla sonuçlanan villus hiperplazisidir. Adaptasyon değişikliğinin derecesi distal bölgelere nazaran proksimal bölgelerdeki rezeksiyonlarda daha belirgindir. Adaptasyon, rezeksiyonun yeri ve miktarına, ileoçekal valv varlığı ya da yokluğuna, altta yatan primer hastalığa ve ek cerrahi veya medikal tedaviye göre değişebilir. Bağırsak kaybı ne kadar fazla ise, bu villusların hipertrofisi o oranda fazla olur. Jejunum rezeksiyonu sonrası ileum daha uzun villuslara ve daha derin kriptlere sahip olarak jejunum benzeri morfoloji ve fonksiyona ulaşır (40).

İntestinal adaptasyonun parametreleri

1. Villus hücre hiperplazisi
2. Artmış kript derinliği
3. Kalan bağırsaklarda genişleme
4. Artmış sindirim kanalı geçiş zamanı
5. Artmış mukozal enzim aktivitesi

A. Yapısal adaptasyon

1. Makroskopik: (61)

a. Hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle bağırsak duvarı kalınlaşır. Bağırsağın çapı genişleyerek 5- 6 cm’e kadar artar. Bu durum bakteri stazı ve translokasyonuna zemin hazırlar.

b. Bağırsağın boyu uzar. Hastanın yaşı bağırsağın ne kadar uzayacağı konusunda belirleyicidir.

2. Mikroskopik: (46,62)

- a. Villus ve kript sayısı değişmez.
- b. Villus ve kript basına düşen epitel hücrelerinin sayısı artar. Dolayısıyla villus boyları ve kript derinlikleri artar.

B. Fonksiyonel adaptasyon

1. Sindirim ve emilim: (63,64)

- a. Özellikle su ve sodyum emilim kapasitesi artırılır. Bu amaçla sodyum/glukoz reseptörleri daha etkin çalışır ve böylece su emilimi 2,5 katına kadar çıkarılabilir.
- b. Disakkaridaz ve dipeptidaz aktiviteleri üç hafta içinde iki katı artar.

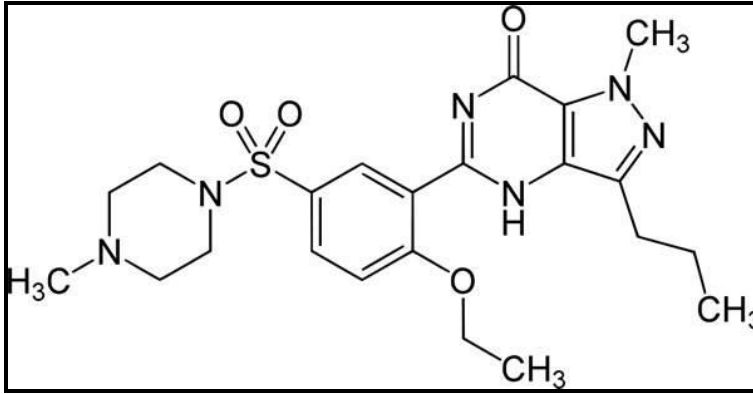
2. Bağırsak geçirgenliği: (65)

- a. Direkt geçirgenlik artışı olduğu henüz gösterilememiştir.
- b. Rezeksiyon yapılan ve TPB alan olgularda bakteriyel translokasyon fazla bulunmuştur.

Enteral beslenme ise bağırsak geçirgenliğine olumlu yönde etki eder. Enteral beslenmeyle verilen karbonhidratların bakteriler tarafından fermentasyonu sonucunda kısa zincirli yağ asitleri üretilirler. Kolonda epitel hücreleri tarafından metabolize edilirler ve enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Masif rezeksiyon sonrasında mukozal atrofiyi engelleyerek adaptasyonu hızlandırmaktadırlar (46,66). Enteral besinlerin adaptasyonu artırdığı düşündüren diğer bir mekanizma pankreas ve safra sekresyonudur. İleal mukoza içerisinde pankreas ve biliyer sekresyonların normalden yüksek konsantrasyonda bulunması mukozal hiperplaziyi artırmaktadır (67,68). Enteral beslenme ayrıca bağırsak nöronal aktivitesini, peristaltizmini ve splanknik kan akımını artırarak adaptasyona katkıda bulunmaktadır (69). Kalan ince bağırsak dokusunda metabolizmanın ihtiyacını karşılamak üzere, makroskopik ve mikroskopik değişiklikler ile belirginleşen adaptasyon süreci ortaya çıkmaktadır. Geniş rezeksiyon sonrası intestinal permeabilite artmakta, bu da bakteriyel translokasyon ve sepsise zemin hazırlamaktadır. Adaptasyonun bu faktörlere bağlı yetersiz kalması, KBS'li hastalarda uzun bir süre, hatta yaşam boyu parenteral beslenme desteğini zorunlu kılmaktadır. Uzun süre TPB kullanımı, artan sayıda yan etki ve maliyet artışını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle intestinal adaptasyonu hızlandırmak ve güçlendirmek KBS'li hastaların tedavisinde umut veren seçeneklerden biri konumuna gelmiştir.

2.4. Sildenafil

Sildenafil sitrat selektif bir fosfodiesteraz (PDE) tip V inhibitörüdür (70). Tüm dünyada erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan etkin olarak kullanılan bir ilaçtır (71). PDE tip V enzimi ayrıca akciğerler, trombositler, böbrek, dalak ve değişik vasküler ve visseral düz kaslarda izole edilmiş ancak kalp kasında saptanmamıştır. İnsan mezenterik arterinde PDE'nin 1, 2, 3, 4 ve 5'inci tipleri mevcuttur. İnsan plateletlerinin sildenafil ile %50 oranında inhibe edilen PDE tip V taşıdığı tespit edilmiştir. Sildenafil tek başına platelet fonksiyonları üzerine doğrudan etkiye sahip değildir. Ancak sodyum nitroprusid'in tavşan ve insan plateletindeki invitro antiagregatuar aktivitesini potansiyelize eder (72). PDE enziminin 11 alt tipi vardır. PDE-5,6,9 alt tipleri cGMP için spesifiktir. PDE 1,2,3,10,11 alt tipleri ise hem cAMP, hem de cGMP için spesifiktir. PDE 4,7,8 cAMP için spesifiktir (73). Sildenafil'in fosfodiesteraz tip V'e affinitesi diğer fosfodiesteraz izoformlarına göre 80-8500 kat daha yüksektir. Bununla birlikte yüksek dozlarda diğer fosfodiesteraz formlara da etki ederek, sistemik etki gösterir (örn. hipotansiyon yapması vb.). PDE tip V mezenterik arter, pulmoner arter ve diğer vasküler yapılarda bulunur (74). Sildenafil sitrat yapısal olarak bronkodilatör olan zaprinast'a benzeyen bir pirazolomidion derivativesidir. Ancak mevcut vazodilatatörlerle ilişkili değildir. Zaprinast ve sildenafil PDE tip V'in selektif inhibitörleridir. Kimyasal formülü şekil 2.2'de gösterilmiştir. Sildenafil'in pirazolopirimidion nükleusu PDE tip V izoenziminin endojen ligandı olan cGMP'nin guanozin bazına çok benzer. Sildenafil'in pirazoloprimidion nükleusundaki propil, metil ve etoksil grupları molekülün PDE tip V spesifitesini sağlar. PDE tip V enzimi kavernoza cisim düz kas hücrelerinde bulunan protein yapıda bir enzim olup, aktif siklik guanozin monofosfatı (cGMP), inaktif guanozin monofosfatı (GMP) dönüşümünü katalize ederek, kavernoza cisim düz kas hücresindeki iyonize kalsiyum (Ca^{++}) miktarını artırır. Bu duruma bağlı olarak kavernoza cisim düz kas hücresi relaksasyon sürecinden çıkarak kontraksiyon sürecine girer (71). Seksüel stimulusla nonadrenerjik ve nonkolinerjik terminal sinir uçlarından ve endotel hücrelerinden salınan NO kavernoza hücrelere diffüzyonla geçerek guanilat siklaz enzimini aktive eder ve cGMP düzeyini artırır (75,76).



Şekil 2.2. Sildenafilin kimyasal yapısı

Spesifik PDE tip V inhibitörleri cGMP'yi metabolize eden PDE'leri inaktive eder. Buna bağlı olarak, cGMP'nin birikimi düz kas relaksasyonunun artmasına ve hedef dokuda kan akımı artışına neden olur. PDE tip V inhibisyonu ile sildenafil değişik dokularda cGMP akümülyasyonuna neden olur. cGMP'nin rolü sinyal iletimi işlemlerinde cAMP modülyasyonudur. cGMP ayrıca nitrik oksid ve atrial natriüretik ile düzenlenen tonusun G protein bağlantılı reseptörlerine ikincil mesajcıdır. Vasküler endotelde nitrik oksid sentezi ve salınımı ve non-adrenerjik, non-kolinerjik sinirler periferel dokuda vazodilatör tonustan sorumludur. Nitrik oksid aynı zamanda trombosit agregasyonu ve kan akımının düzenlenmesinde rol oynar. Sildenafil cGMP hidrolizini inhibe ederek NO miktarını artırır (77-80). Bu da vazodilatasyona neden olur. Sildenafilin istenmeyen özelliklerinin büyük çoğunluğundan bu vazodilatatör etkileri sorumludur. Sildenafilin yaygın yan etkileri vazodilatasyona bağlı semptomlardır. Örneğin flushing, başağrısı, nazal konjesyon gibi. Trombüsler de PDE tip V içerdikleri için bu hücrelere ait fonksiyonları etkileyebilmektedir. Sildenafilin platelet agregasyonunu değiştirebileceği fakat kanama zamanı ve mikrosirkülatuvar dağılım üzerine etkilerinin olmadığı literatürde belirtilmiştir (86).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun onayı alınarak Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada, ağırlıkları 231-390 gr (ortalama 320 gr) arasında değişen 48 adet Wistar-albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratların denek olarak seçilmesinin nedeni; kolay temin edilmeleri, ucuz olmaları ve deney koşullarına dayanıklı olmalarıydı. Ratlar, deney öncesi uygun ortam ve kafeslerde, şehir suyu ve standart yem ile beslendi. Hayvanlar deneyde kullanılmadan 10 gün önce tek tek kafeslerde su kısıtlaması olmadan, standart yem ile beslenip ortam koşullarına uyum göstermeleri sağlandı. Ratlar sabit ısıda, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık ortamda barındırıldı. Hayvanlar rastgele her birinde 12 tane rat olan 4 deney grubuna ayrılarak her bir kafeste bir rat olacak şekilde yerleştirildi. Ratlar sabit ısıda barındırıldı.

3.1. Sildenafil Hazırlanması

Orijinal ambalajı içinde toz halinde parenteral uygulamaya müsait formu edinilen sildenafil citrate (VIAGRA, Pfizer, New York, NY, USA) 60mg/kg/rat dozunda kullanılacak şekilde serum fizyolojik solüsyonuyla çözelti haline getirilerek hazırlandı.

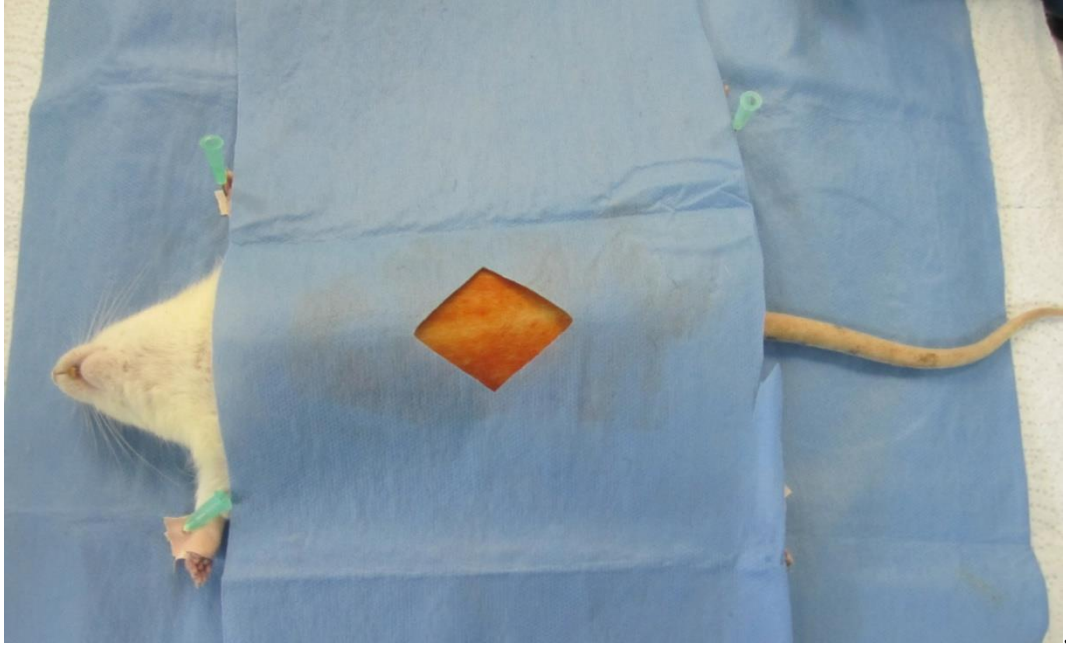
3.2. Gruplar

Grup 1 (Kontrol grubu)	: İleal transeksiyon + anastomoz
Grup 2 (Sildenafil grubu)	: İleal transeksiyon + anastomoz + Sildenafil
Grup 3 (KBS grubu)	: %75 İnce bağırsak rezeksiyonu + anastomoz
Grup 4 (KBS + Sildenafil grubu)	: %75 İnce bağırsak rezeksiyonu + anastomoz + Sildenafil

3.3. Cerrahi İşlem

Ratlar operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı ancak su alımları kısıtlanmadı. Deneklere eter ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Ardından uzun süreli anestezi ve analjezi için 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar[®], Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg Xylazine HCl (Alfazyne[®] %2, 20 mg/ml, 30 ml, Alfasan Int BV. Hollanda) kas içine enjekte edildi.

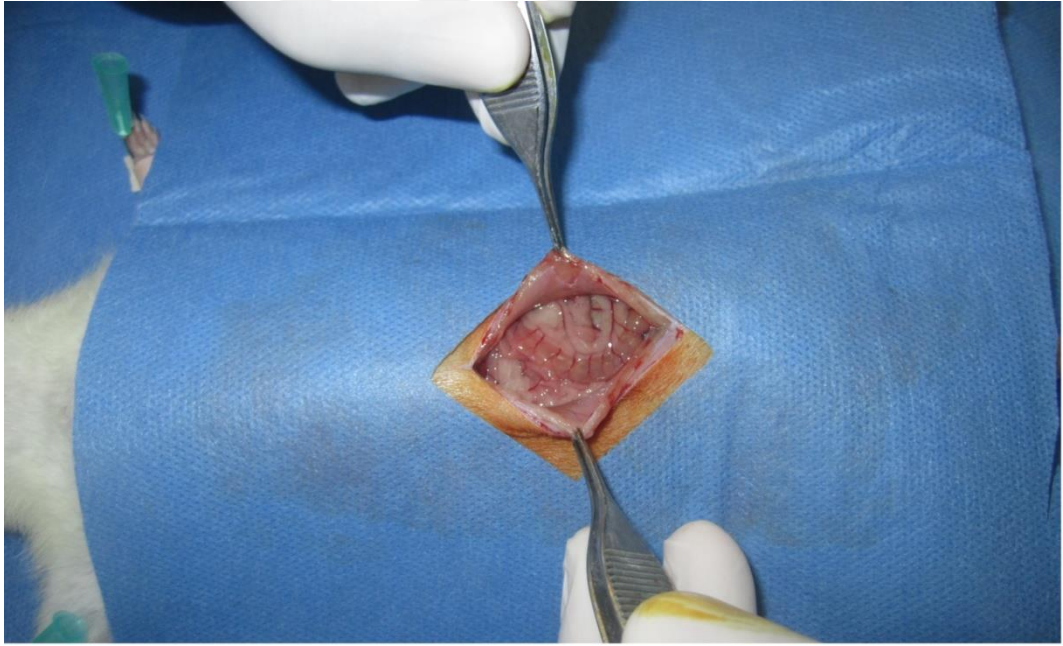
Ratların karın orta hat tüy temizliği yapılarak %10'luk Povidon İyodür (Batticon[®] solüsyon, Adeka, Türkiye) ile cilt antisepsiyonu sağlandı. Steril örtümü takiben karın orta hattan 3 cm'lik kesi ile intraabdominal kaviteye girildi. Tüm ince bağırsaklar dışarı alındı (Resim 3.1, 3.2, 3.3 ve Resim 3.4).



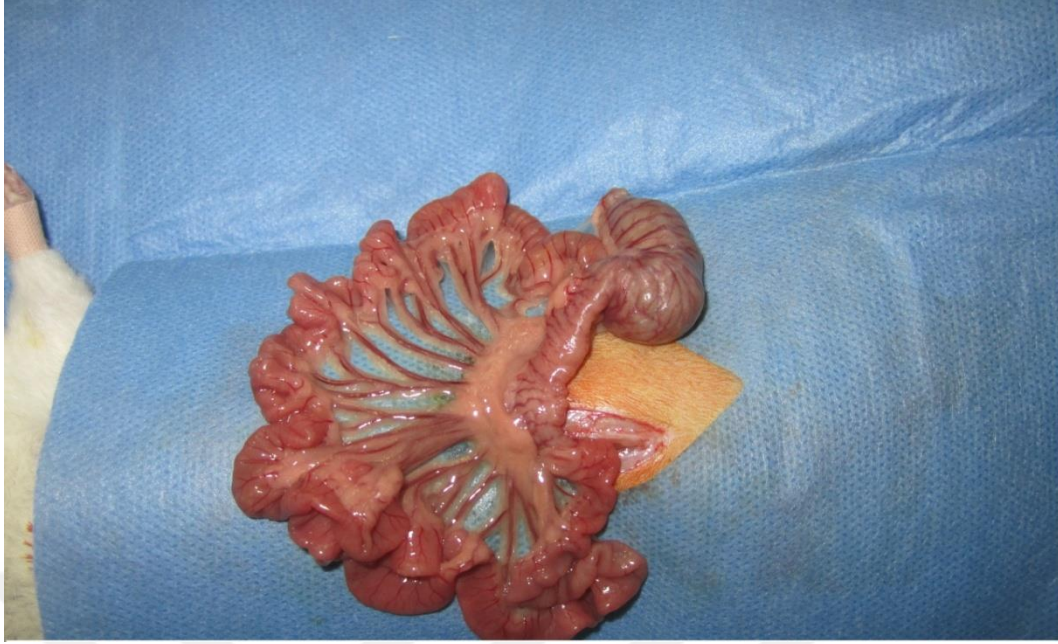
Resim 3.1. Tüy temizliği ve cilt antisepsiyonu.



Resim 3.2. Orta hat insizyonu.



Resim 3.3. Orta hat insizyonu.



Resim 3.4. Eksplorasyon.

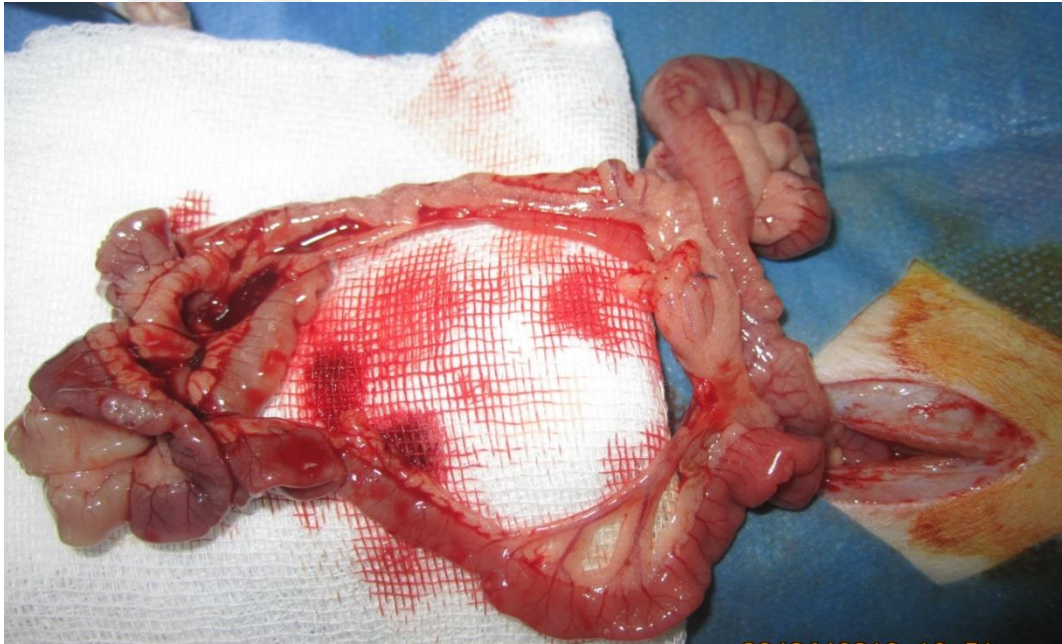
KBS oluşturulacak hayvanlarda (Grup 3 ve 4) ince bağırsak mezosu 3/0 poliglaktin (Vicryl®, Ethicon) ile bağlanıp hazırlandıktan sonra Treitz ligamanının 5 cm distalinden ve ileoçekal valvin 10 cm proksimalinden bağırsak transeksiyonu yapılarak %75 ince bağırsak rezeksiyonu sağlandı (Resim 3.5, 3.6, 3.7 ve Resim 3.8).



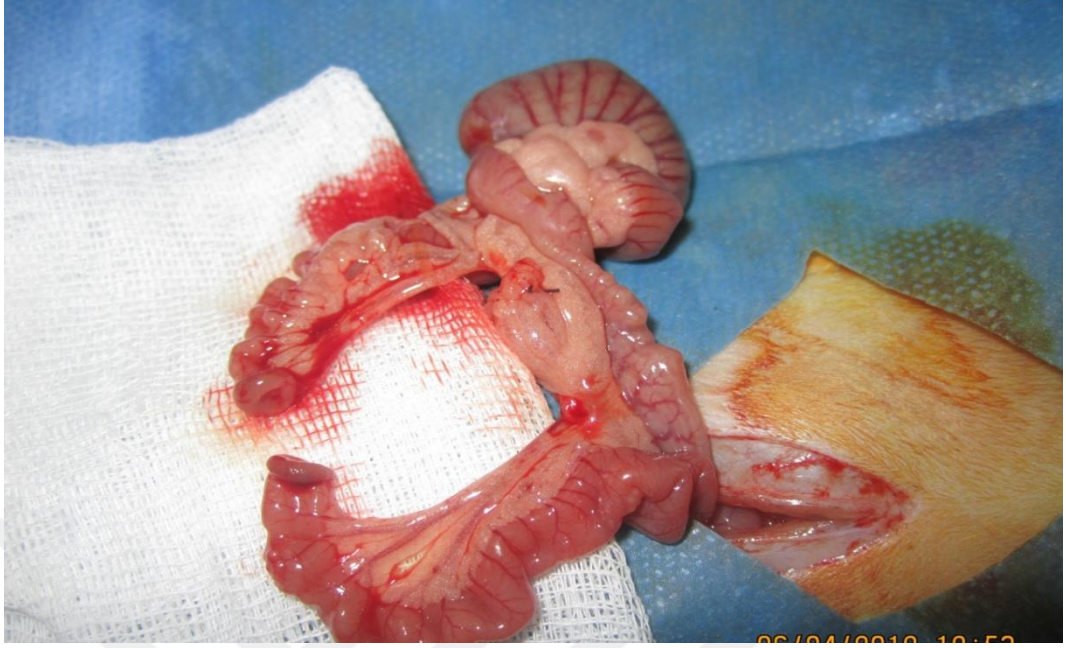
Resim 3.5. Rezeksiyon için ince bağırsak mezosunun hazırlanması.



Resim 3.6. Rezeksiyon için ince bağırsak mezosunun bağlanması.

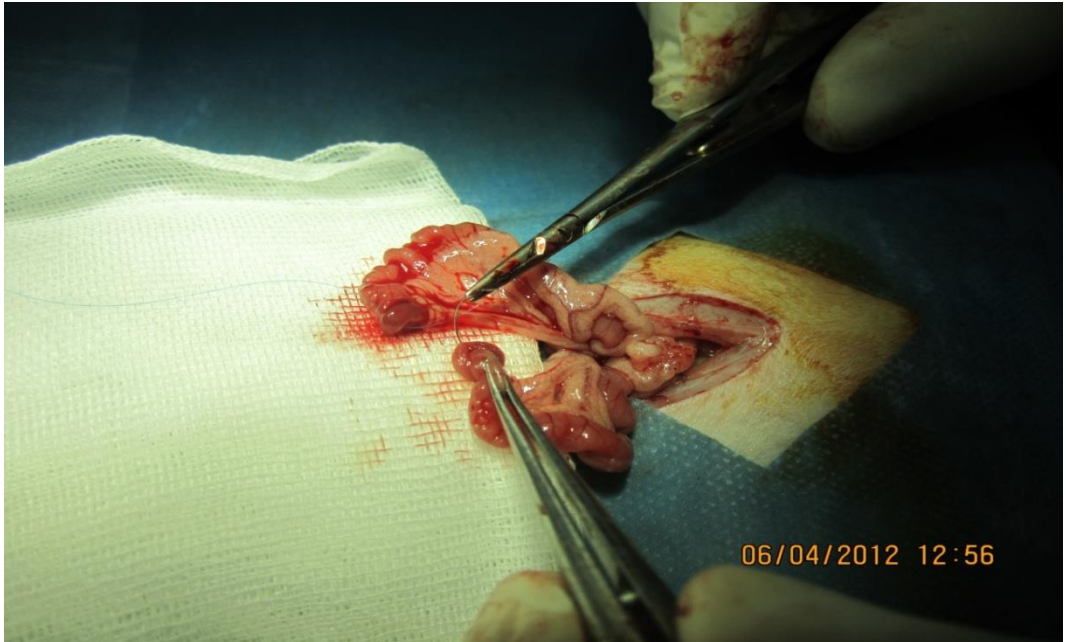


Resim 3.7. Rezeksiyon için ince bağırsak mezosunun bağlanması.

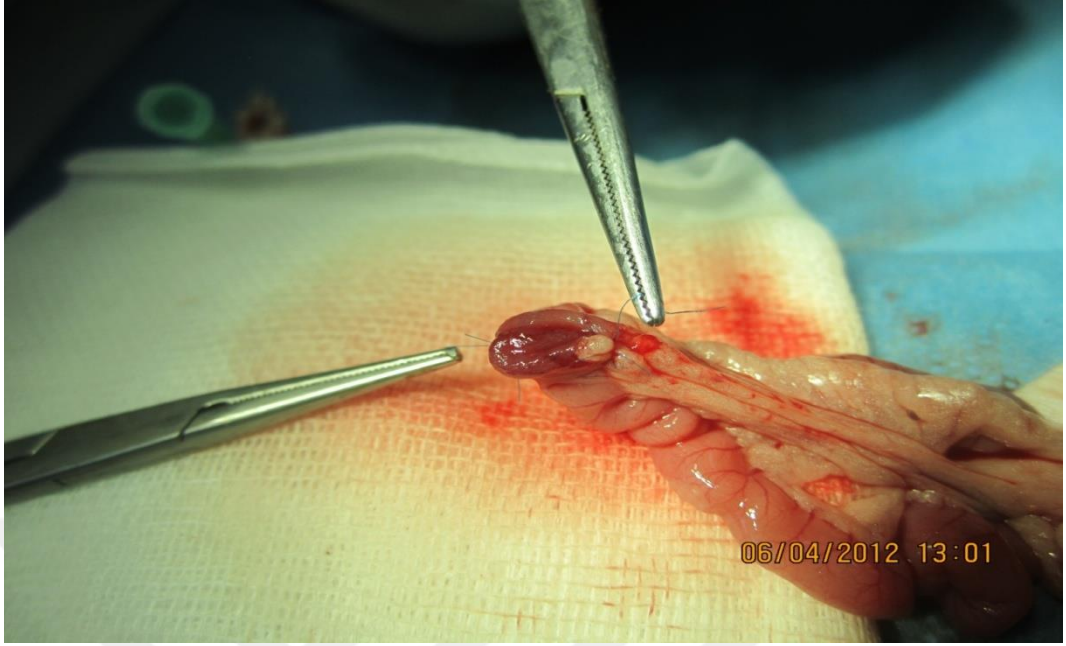


Resim 3.8. Anastomoz için ince bağırsak uçlarının hazırlanması.

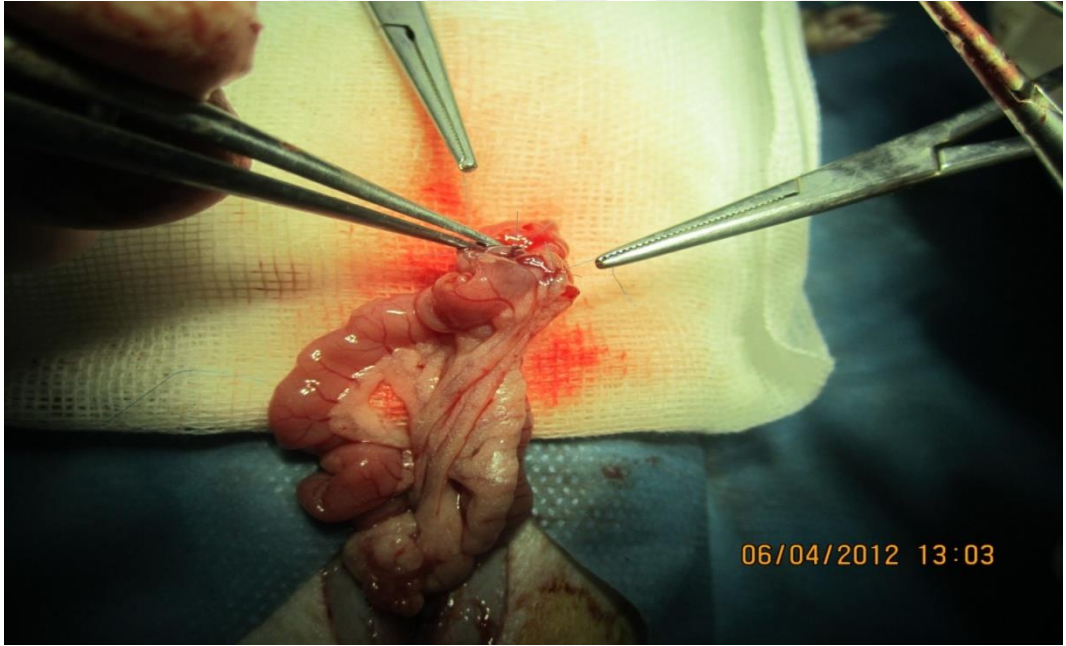
Anastomoz devamlılığı 6/0 polipropilen (Prolene® Ethicon) ile tek tek primer suture edilerek sağlandı (Resim 3.9, 3.10, 3.11, 3.12 ve Resim 3.13).



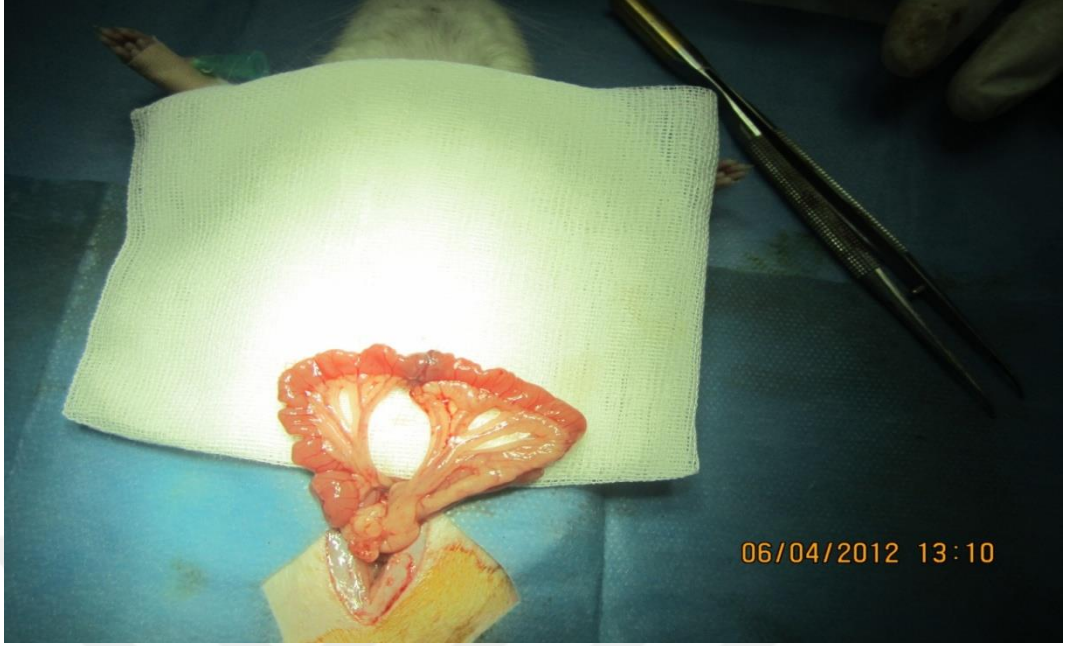
Resim 3.9. Anastomoz için askı suturelerinin geçilmesi.



Resim 3.10. Mezenterik ve antimezenterik köşelerin askıya alınması.



Resim 3.11. Anastomozun ön yüz dikişlerinin tamamlanmış hali.

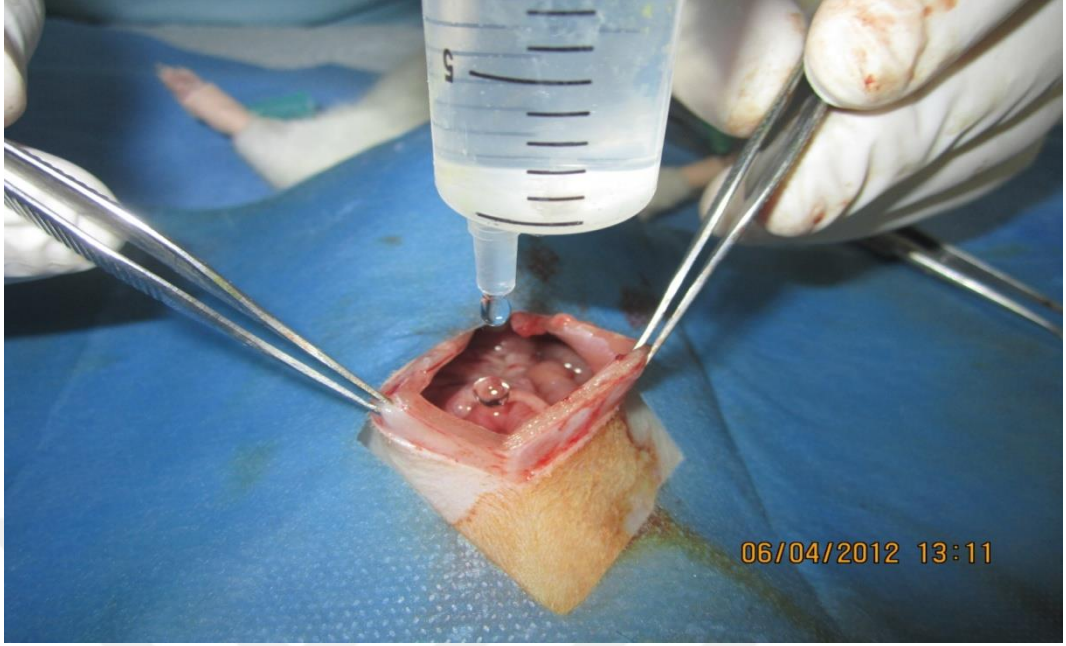


Resim 3.12. Anastomozun tamamlanmış hali.



Resim 3.13. Anastomozun tamamlanmış hali.

Karın kapatılmadan önce abdominal kaviteye 10 ml serum fizyolojik (Eczacıbaşı-Baxter®) enjekte edildi. Karın 3/0 polipropilen (Prolene® Ethicon) suture ile kapatıldı (Resim 3.14 ve Resim 3.15).



Resim 3.14. Abdominal kavitenin SF ile yıkanması.



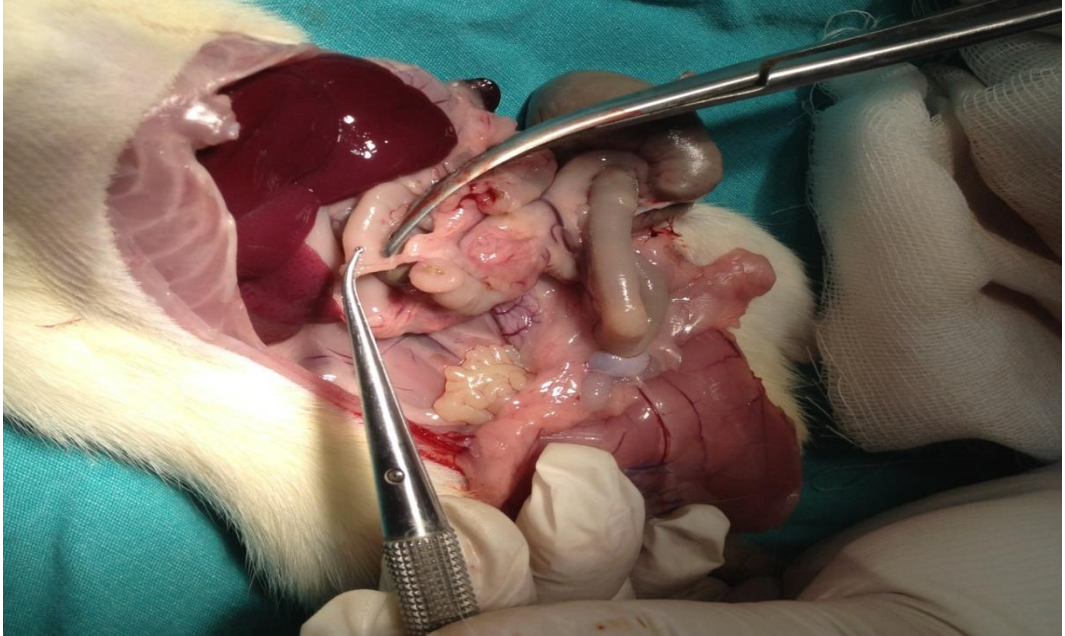
Resim 3.15. Kesinin suture edilmesi.

Postoperatif dönemde ratlara 1. günde su ve standart yem başlandı. Sildenafil gruplarındaki (grup 2 ve 4) ratlara eş zamanlı olarak postoperatif 3. günden itibaren hergün 60 mg/kg/gün dozunda hazırlanan sildenafil subkutan yolla enjekte edildi.

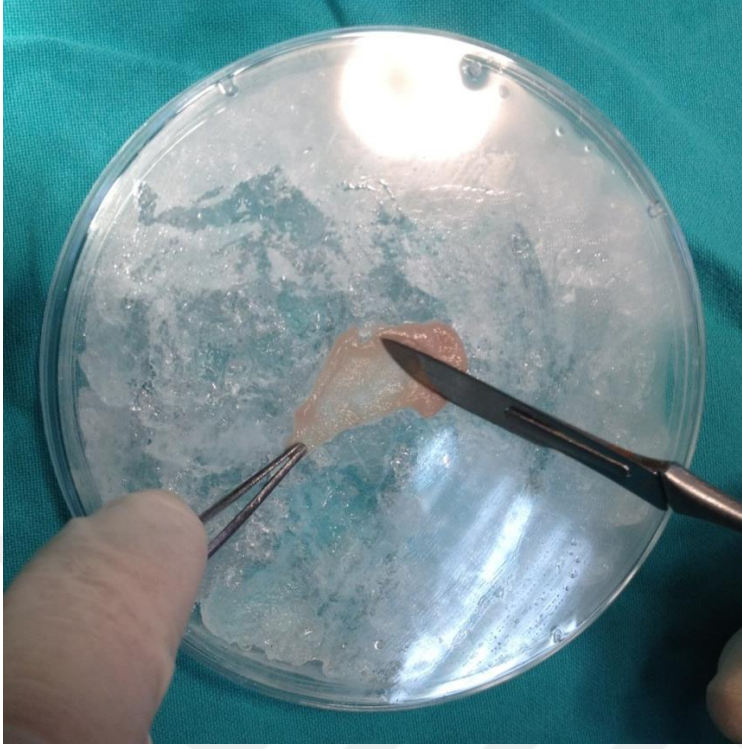
Bağırsak rezeksiyonu yapılmayan grup 1 ve 2'deki ratlarda, ileoçekal bileşkenin 10 cm proksimalinden ileum transeksiyonu yapıp sonrasında 6/0 polipropilen (Prolene® Ethicon) ile tek tek sütürler ile anastomoz yapıldı.

Relaparotomi

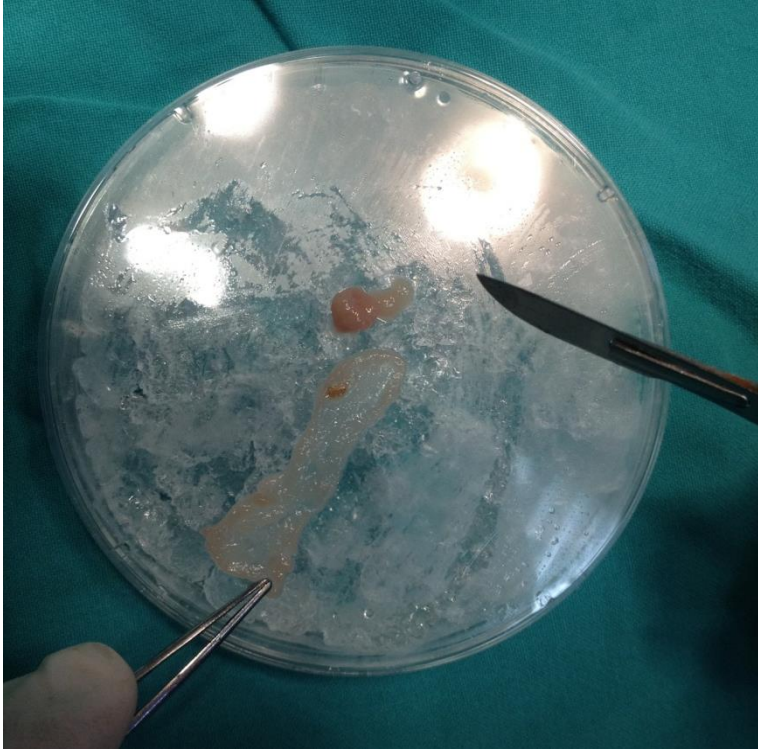
Cerrahi prosedürden 21 gün sonra tüm denekler 50 mg/kg Ketamin HCl ve 10 mg/kg Xylazine HCl kas içine enjekte edilerek uyutuldu. Gruplarda geride kalan ince bağırsakların tümü ileoçekal valv'den başlayarak Treitz bağına kadar çıkarıldı (Resim 3.16). Histopatolojik değerlendirme için anastomoz hattı ortada olacak şekilde jejunum ve ileumdan 1 cm uzunluğunda biyopsi parçası alınarak %10 formol içinde korundu (Resim 3.17, 3.18 ve Resim 3.19).



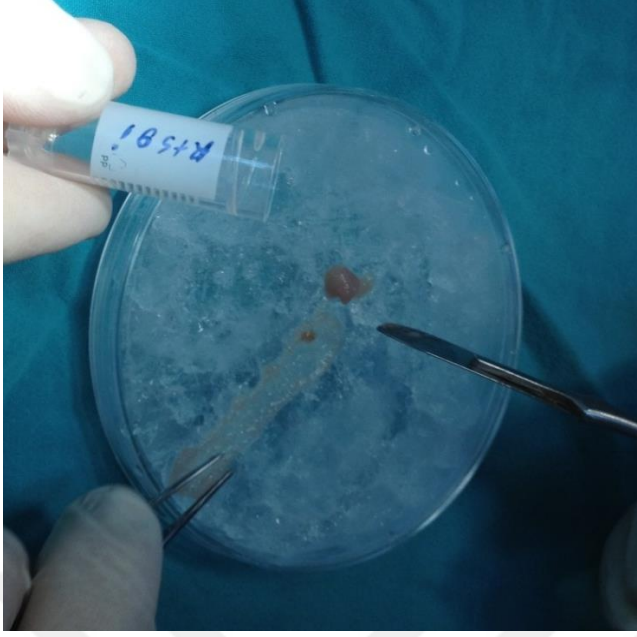
Resim 3.16. İnce bağırsaktan histopatolojik inceleme için örnek alınması.



Resim 3.17. Mukozal stripping.



Resim 3.18. Biyokimyasal parametreler için mukozal örnekleme.



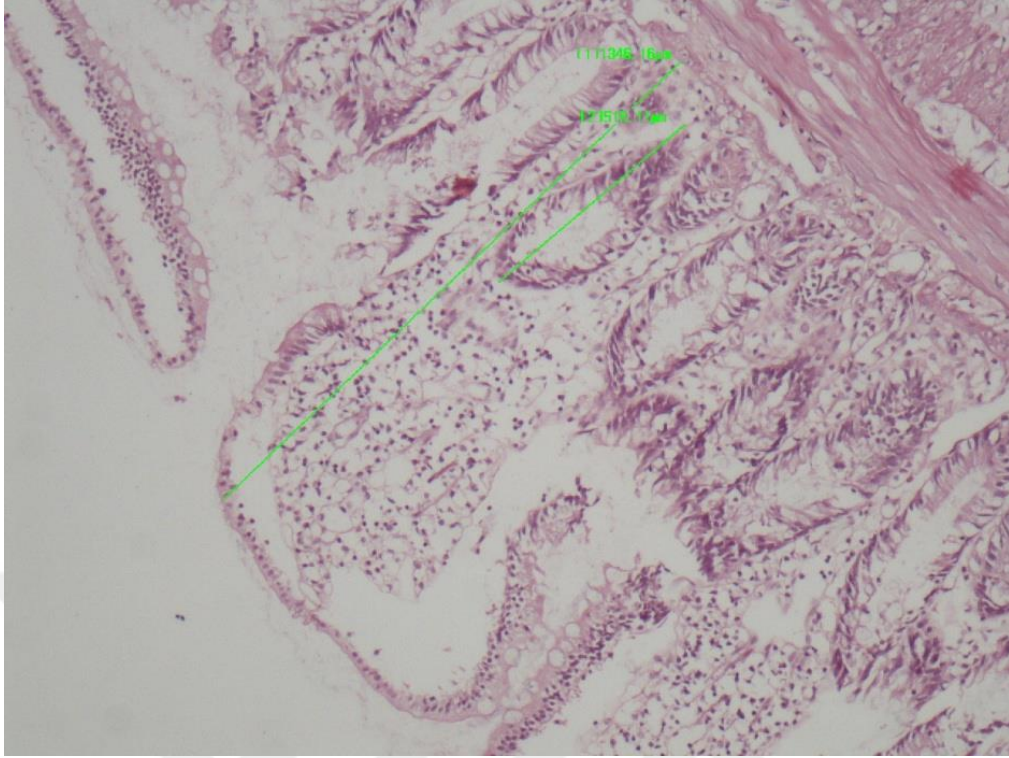
Resim 3.19. Örneklerin numaralandırılması.

3.4. Deneklerin Vücut Ağırlığı Takibi

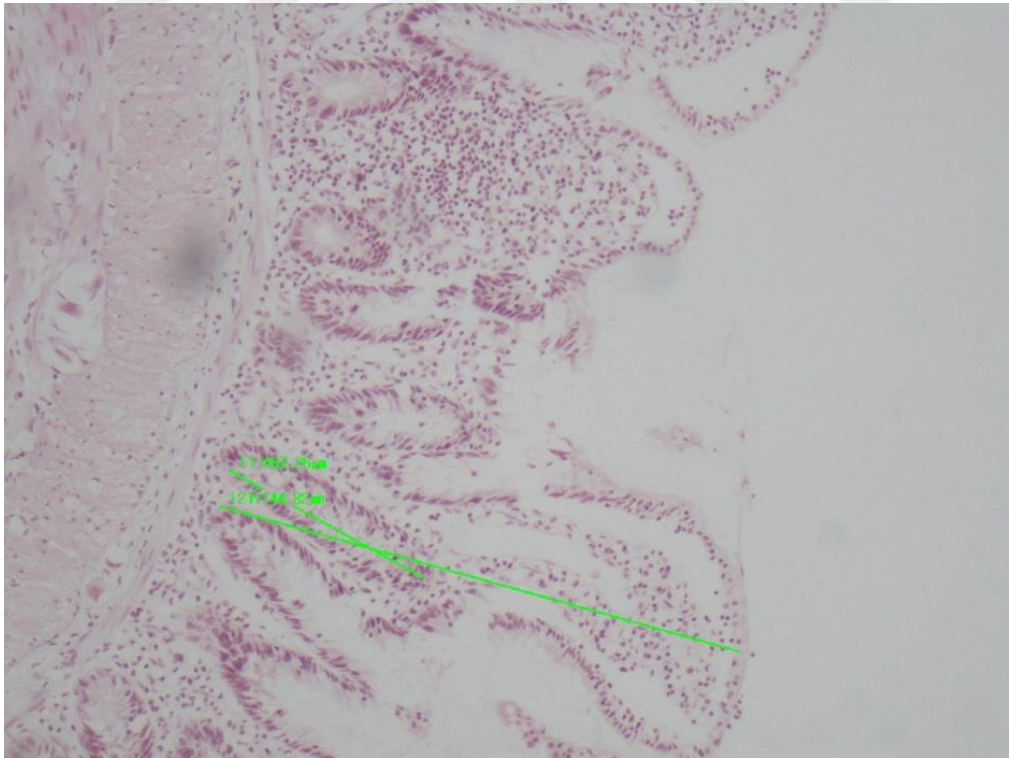
Tüm denekler ilk olarak cerrahi işleminden 10 gün önce daha sonra ameliyat günü tartıldı. Ameliyattan sonraki günlerde 2 gün ara ile aynı saatte (08:00) aynı hassas terazi (Precisa XB 3200C Swiss made) ile tartma işlemi devam etti.

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Her doku biyopsisinden bağırsağın lümenini uzunlamasına gösteren üçer parça örnek alındı. Dokular parafin bloklara dik olarak gömüldü. 5 µm kalınlığında kesitler alınarak deparafinize edildikten sonra rutin Hematoksilen&Eozin ile boyandı. Hazırlanan örnekler, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde dokunun hangi gruba ait olduğunu bilmeyen tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Bu kesitlerdeki villus yüksekliği ve kript derinliği Olympus CX 41 marka ışık mikroskobu ile oküler mikrometre kullanılarak X100 büyütmede 10 villus ve 10 kript ölçülerek ortalamaları alındı (Şekil 3.20 ve 3.21). Olympus CX 41 marka ışık mikroskobuna bağlı Olympus DP 20 (CCD, 1600 x 1200 UXGA high-definition) fotoğraf alıcısı ile görüntüler değerlendirildi.



Resim 3.20. Villus ve kript boylarının ölçümleri.



Resim 3.21. Villus ve kript boylarının ölçümleri.

3.6. Biyokimyasal Değerlendirme

Bağırsak mukoza örneklerinde DNA'nın izole edilmesi:

Alınan mukoza örneklerinin DNA ve protein konsantrasyonlarının ölçümü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, Moleküler Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Bağırsak mukozasından DNA izolasyonu AxyPrep Multisource Genomic DNA Miniprep kiti kullanılarak yapıldı (Katalog No: AP-MN-MS-GDNA-50; Axygen Biosciences, CA, USA). Donmuş olarak saklanan 20 mg bağırsak dokusuna 350 µl PBS ve 0.9 µl RNase A ilave edildi ve teflon homojenizatör ile hızlıca homojenize edildi. Elde edilen homojenat 2 ml'lik ependorf tüpüne aktarıldı. 20 µl Proteinaz K ve 150 µl tampon C-L ilave edilerek 1 dakika vortekslendi. 56°C'da 15 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra 350 µl tampon P-D ilave edilerek örnek vortekslendi. Sonrasında, 12,000 x g'de 10 dk 24°C'de santrifüj işlemi gerçekleştirildi ve kit ile gelen miniprep kolonlar kullanılarak DNA ayrımı gerçekleştirildi.

Bağırsak mukoza örneklerinde DNA'nın konsantrasyonunun belirlenmesi:

Ayrılan DNA solüsyonundan 10 µl alınarak 990 µl TE tamponu [TE tamponu: 10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM EDTA] ilave edildi (1:100 dilüsyon sağlanır). Dilüe edilen DNA örneği TE tamponu ile körlenerek 260 ve 280 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okundu. 260 nm'de 1 Absorbans okuması 50 µg/ml çift sarmallı DNA'ya veya 150 µM nükleotide karşılık gelir. Bağırsak mukozasında DNA miktarı; DNA (µg/g yaş doku)/protein (mg/g yaş doku) şeklinde rapor edildi.

Bağırsak mukoza örneklerinde protein konsantrasyonlarının ölçümü:

Bağırsak dokuları 200 µl PBS ile homojenize edildikten sonra homojenatlar 15,000 x g'de 15 dk, 4°C'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlarda protein konsantrasyonu 595 nm'de Coomassie reaktifi kullanılarak protein ölçüm kiti (Pierce, katalog No: 23236) ile spektrofotometrik olarak belirlendi. Bu ölçümde bovin serum albumini de standard olarak kullanıldı.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına Kolmogorov Simirnov test ile bakıldı. Niceliksel verilerin analizinde ANOVA alt analizlerinde Tukey test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerinde eşleştirilmiş örneklem t test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

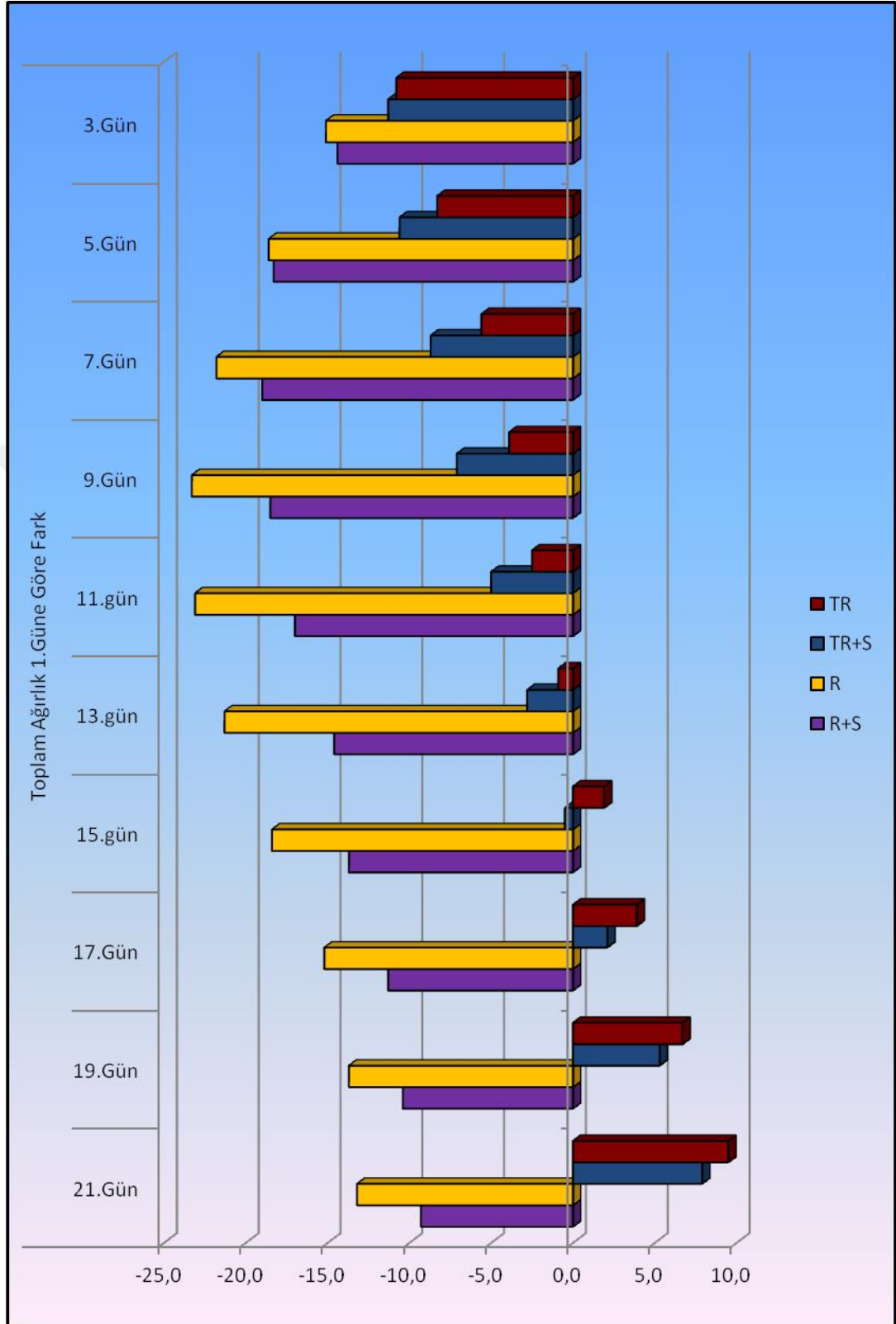
Vücut ağırlığı takibi

TR grubunda 1.ve 2. günde toplam ağırlık TR+S ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. TR grubunda 5, 7, 9, 13, 15, 17, 19 ve 21. günde toplam ağırlık TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. 1, 2, 5, 7, 9, 13, 15, 17, 19 ve 21. günde toplam ağırlık TR+S, R ve R+S grupları arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların toplam ağırlıklarının günlere göre karşılaştırılması.

		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Toplam Ağırlık	1.Gün	347,5 ± 26,2	301,9 ± 21,2 *	321,7 ± 25,9	309,2 ± 36,3 *	0,005
	3.Gün	336,7 ± 28,7	290,6 ± 20,2 *	306,6 ± 23,2	294,8 ± 35,0 *	0,002
	5.Gün	339,2 ± 26,7	291,3 ± 21,0 *	303,1 ± 22,9 *	290,9 ± 34,3 *	0,001
	7.Gün	341,9 ± 26,2	293,2 ± 20,9 *	299,9 ± 22,6 *	290,2 ± 35,0 *	0,000
	9.Gün	343,6 ± 26,9	294,8 ± 20,7 *	298,4 ± 25,1 *	290,7 ± 36,4 *	0,000
	11.gün	345,0 ± 26,5	296,9 ± 20,7 *	298,6 ± 24,8 *	292,2 ± 35,3 *	0,000
	13.gün	346,6 ± 27,2	299,1 ± 20,6 *	300,4 ± 24,6 *	294,6 ± 34,9 *	0,000
	15.gün	349,4 ± 27,3	301,4 ± 20,3 *	303,3 ± 25,7 *	295,5 ± 35,0 *	0,000
	17.Gün	351,4 ± 27,6	304,0 ± 21,0 *	306,5 ± 26,1 *	297,9 ± 34,3 *	0,000
	19.Gün	354,2 ± 27,7	307,2 ± 20,8 *	308,0 ± 26,5 *	298,8 ± 34,1 *	0,000
	21.Gün	357,0 ± 28,2	309,8 ± 20,7 *	308,5 ± 25,9 *	299,9 ± 34,9 *	0,000

ANOVA (Tukey test) * $p < 0,05$ Grup TR ile fark



Şekil 4.1. Grupların toplam ağırlıklarının 1. güne göre farkları.

TR grubunda toplam ağırlık 3, 5, 7, 9. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR grubunda toplam ağırlık 11, 13, 15. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değildi. TR grubunda toplam ağırlık 17, 19, 21. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

TR+S grubunda toplam ağırlık 3, 5, 7, 9, 11. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda toplam ağırlık 13, 15, 17. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değildi. TR+S grubunda toplam ağırlık 19, 21. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

R grubunda toplam ağırlık 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.2).

R+S grubunda toplam ağırlık 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21. günde 1. güne göre kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların toplam ağırlıklarının 1. güne göre farkları.

		TR	TR+S	R	R+S
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.
Toplam ağırlık 1. Güne göre fark	3.Gün	-10,8 ± 4,1	-11,3 ± 4,0	-15,1 ± 6,8	-14,4 ± 4,8
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
	5.Gün	-8,3 ± 3,8	-10,6 ± 4,9	-18,6 ± 5,9	-18,3 ± 6,1
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
	7.Gün	-5,6 ± 4,6	-8,7 ± 4,9	-21,8 ± 6,3	-19,0 ± 6,1
	p	0,004	0,000	0,000	0,000
	9.Gün	-3,9 ± 5,3	-7,1 ± 4,3	-23,3 ± 6,2	-18,5 ± 5,1
	p	0,045	0,001	0,000	0,000
	11.gün	-2,5 ± 4,9	-5,0 ± 4,1	-23,1 ± 6,1	-17,0 ± 5,2
	p	0,145	0,004	0,000	0,000
	13.gün	-0,9 ± 5,0	-2,8 ± 4,4	-21,3 ± 6,3	-14,6 ± 4,9
	p	0,583	0,075	0,000	0,000
	15.gün	1,9 ± 5,2	-0,5 ± 4,8	-18,4 ± 6,2	-13,7 ± 5,7
	p	0,275	0,750	0,000	0,000
	17.Gün	3,9 ± 4,4	2,1 ± 5,2	-15,2 ± 4,8	-11,3 ± 6,5
	p	0,021	0,230	0,000	0,000
	19.Gün	6,7 ± 4,5	5,3 ± 3,8	-13,7 ± 4,4	-10,4 ± 6,8
	p	0,001	0,002	0,000	0,001
	21.Gün	9,5 ± 4,1	7,9 ± 4,3	-13,2 ± 4,6	-9,3 ± 6,7
	p	0,000	0,000	0,000	0,002

Eşleştirilmiş örneklem t test

TR grubunda 3. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşmüştü. TR grubunda 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak artmıştı (Tablo 4.3).

TR+S grubunda 3.günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşmüştü. TR+S grubunda toplam ağırlık 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21. günde bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak artmıştı (Tablo 4.3).

R grubunda 3, 5, 7. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşmüştü. R grubunda 9, 11, 21. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. R grubunda 13, 15, 17, 19. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak artmıştı (Tablo 4.3).

R+S grubunda 3, 5. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşmüştü. R grubunda 7, 9, 15, 19. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. R grubunda 11, 13, 17, 21. günde toplam ağırlık bir önceki ölçüme kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) olarak artmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların toplam ağırlıklarının bir önceki ölçüme göre farklılıkları

		TR	TR+S	R	R+S
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.
Toplam ağırlık bir önceki ölçüme göre fark	3.Gün	-10,8 ± 4,1	-11,3 ± 4,0	-15,1 ± 6,8	-14,4 ± 4,8
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
	5.Gün	2,5 ± 3,4	0,7 ± 1,9	-3,5 ± 2,2	-3,9 ± 2,0
	p	0,045	0,285	0,001	0,000
	7.Gün	2,7 ± 2,1	1,9 ± 1,2	-3,2 ± 1,1	-0,7 ± 1,6
	p	0,003	0,001	0,000	0,209
	9.Gün	1,7 ± 1,6	1,6 ± 1,3	-1,5 ± 3,6	0,5 ± 2,6
	p	0,008	0,003	0,216	0,557
	11.gün	1,4 ± 1,0	2,1 ± 0,9	0,2 ± 3,0	1,5 ± 2,0
	p	0,001	0,000	0,840	0,038
	13.gün	1,6 ± 1,2	2,2 ± 0,6	1,8 ± 1,8	2,4 ± 1,1
	p	0,002	0,000	0,010	0,000
	15.gün	2,8 ± 0,8	2,3 ± 1,3	2,9 ± 1,9	0,9 ± 1,9
	p	0,000	0,000	0,001	0,171
	17.Gün	2,0 ± 1,9	2,6 ± 1,3	3,2 ± 3,6	2,4 ± 1,7
	p	0,008	0,000	0,019	0,002
	19.Gün	2,8 ± 1,6	3,2 ± 1,9	1,5 ± 1,3	0,9 ± 1,5
	p	0,000	0,001	0,005	0,095
	21.Gün	2,8 ± 1,5	2,6 ± 1,4	0,5 ± 0,8	1,1 ± 1,1
	p	0,000	0,000	0,096	0,012

Eşleştirilmiş örneklem t test

Bağırsak ağırlığı

TR grubunda ileum ağırlığı TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda ileum ağırlığı R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R ve R+S gruplarında ileum ağırlığı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.4 ve Şekil 4.2).

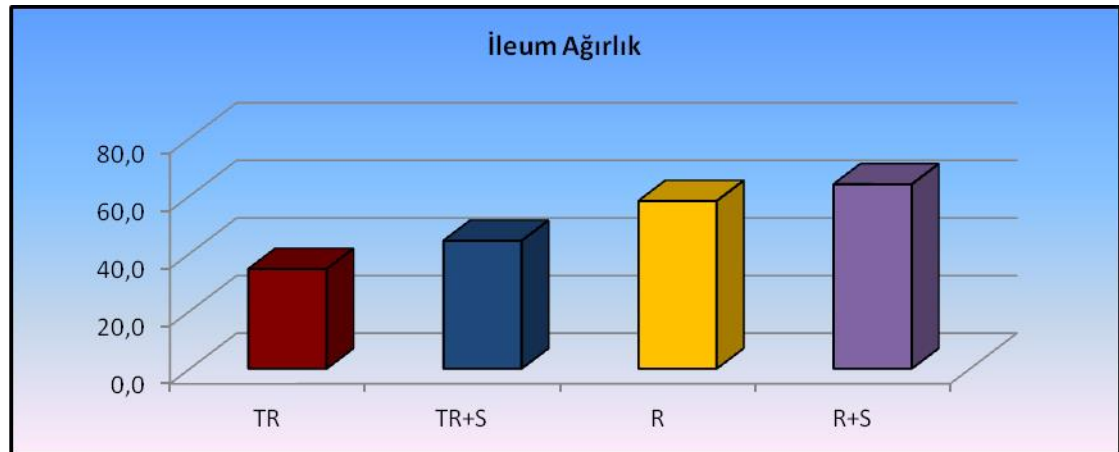
TR grubunda jejunum ağırlığı R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda jejunum ağırlığı R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR ve TR+S gruplarında jejunum ağırlığı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. R ve R+S gruplarında jejunum ağırlığı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.4 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Grupların jejunum ve ileum ağırlıklarının karşılaştırılması (mg/cm/100 g).

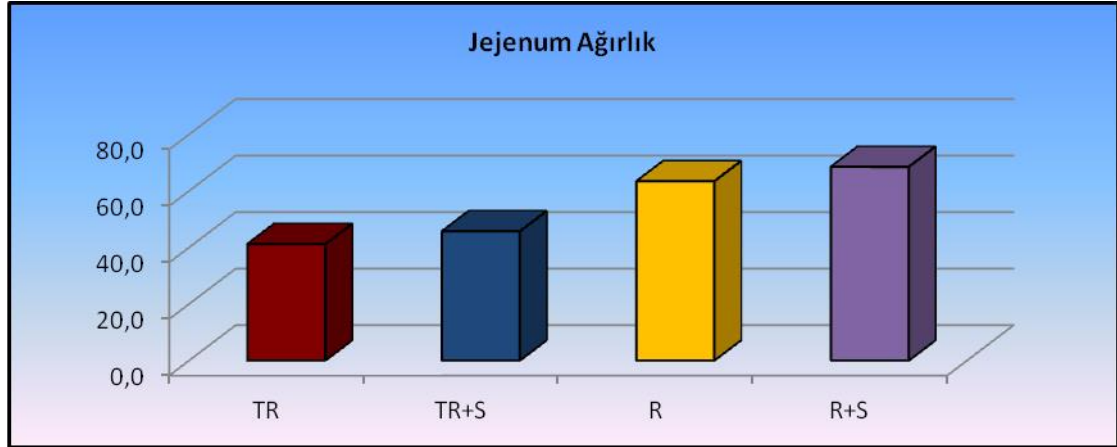
		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Ağırlık	İleum	34,6 ± 3,2	44,4 ± 5,6 *	58,2 ± 8,1 *†	64,0 ± 5,3 *†	0,000
	Jejunum	41,2 ± 6,5	45,7 ± 4,5	63,4 ± 4,7 *†	68,5 ± 4,6 *†	0,000

ANOVA (Tukey test)

* $p < 0,05$ Grup TR ile fark / † $p < 0,05$ Grup TR ile fark



Şekil 4.2. Grupların ileum ağırlıklarının karşılaştırılması.



Şekil 4.3. Grupların jejunum ağırlıklarının karşılaştırılması.

Mukoza ağırlığı

TR grubunda ileum mukoza TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda ileum mukoza R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R grubunda ileum mukoza R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S ve R grupları arasında ileum mukoza anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.5 ve Şekil 4.4).

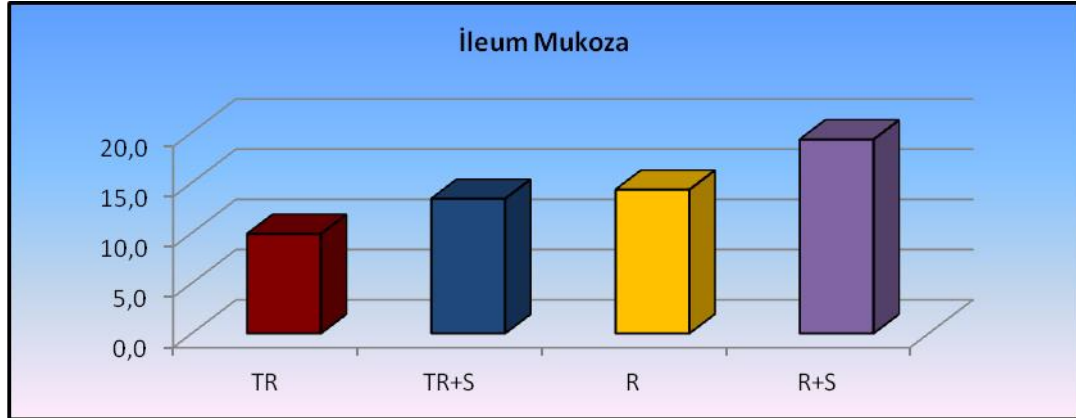
TR grubunda Jejunum mukoza TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda jejunum mukoza R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R grubunda jejunum mukoza R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S ve R grupları arasında jejunum mukoza anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.5 ve Şekil 4.5).

Tablo 4.5. Grupların jejunum ve ileum mukoza ağırlıklarının karşılaştırılması (mg/cm/100 g).

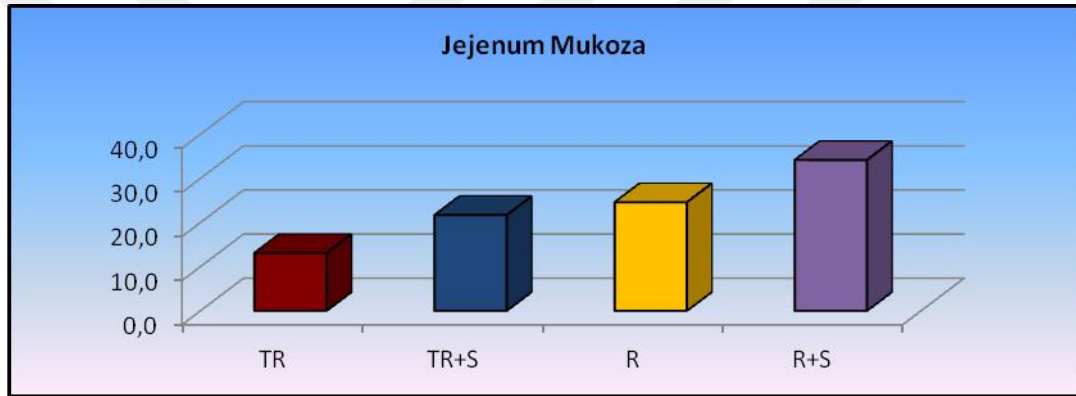
		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Mukoza	İleum	9,9 ± 1,7	13,4 ± 3,2 *	14,3 ± 3,4 *	19,3 ± 2,4 *††	0,000
	Jejunum	13,1 ± 2,3	21,7 ± 3,2 *	24,6 ± 3,2 *	34,2 ± 2,5 *††	0,000

ANOVA (Tukey test)

* $p < 0,05$ Grup TR ile fark / † $p < 0,05$ Grup TR ile fark / †† $p < 0,05$ Grup TR ile fark



Şekil 4.4. Grupların ileum mukoza ağırlıklarının karşılaştırılması.



Şekil 4.5. Grupların jejunum mukoza ağırlıklarının karşılaştırılması.

Villus uzunluğu

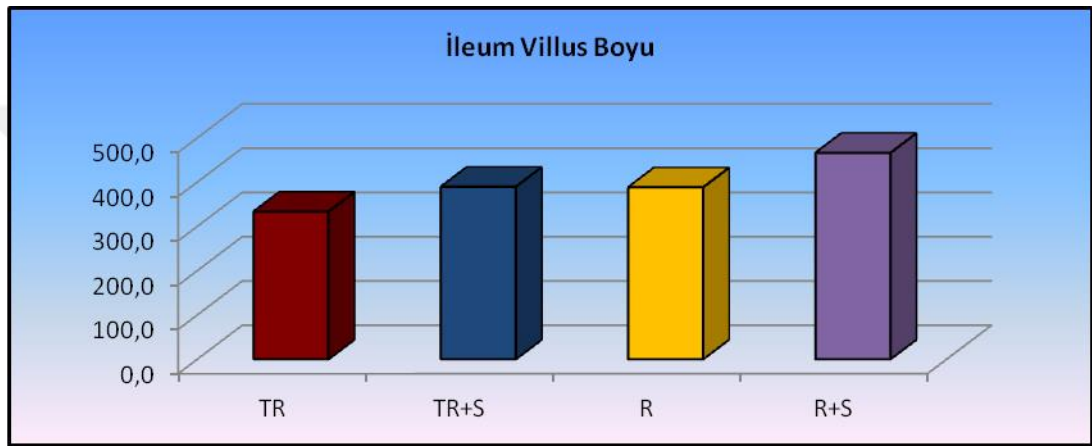
TR grubunda ileum villus boyu TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda ileum villus boyu R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R grubunda ileum villus boyu R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S ve R grupları arasında ileum villus boyu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.6 ve Şekil 4.6).

TR grubunda Jejunum villus boyu TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda Jejunum villus boyu R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R grubunda jejunum villus boyu R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.6 ve Şekil 4.7).

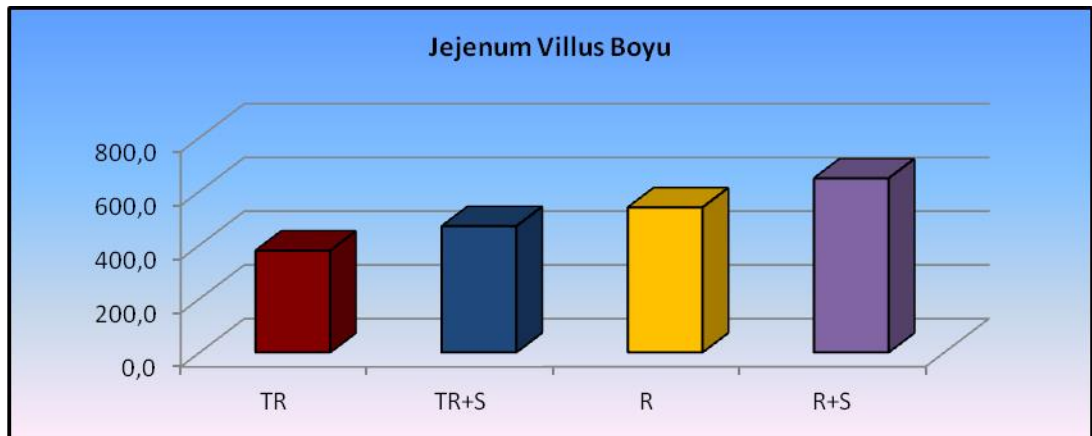
Tablo 4.6. Grupların jejunum ve ileum villus boylarının karşılaştırılması (µm)

		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Villus Boyu	İleum	333,4 ± 44,2	389,5 ± 50,3 *	388,2 ± 34,5 *	466,1 ± 38,6 *††	0,000
	Jejunum	378,9 ± 42,3	469,8 ± 47,1 *	539,8 ± 41,7 *†	648,1 ± 65,7 *††	0,000

ANOVA (Tukey test)
* p < 0,05 Grup TR ile fark / † p < 0,05 Grup TR ile fark / †† p < 0,05 Grup TR ile fark



Şekil 4.6. Grupların ileum villus boylarının karşılaştırılması.



Şekil 4.7. Grupların jejunum villus boylarının karşılaştırılması.

Kript Derinliği

4 grupta ileum kript değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7 ve Şekil 4.8).

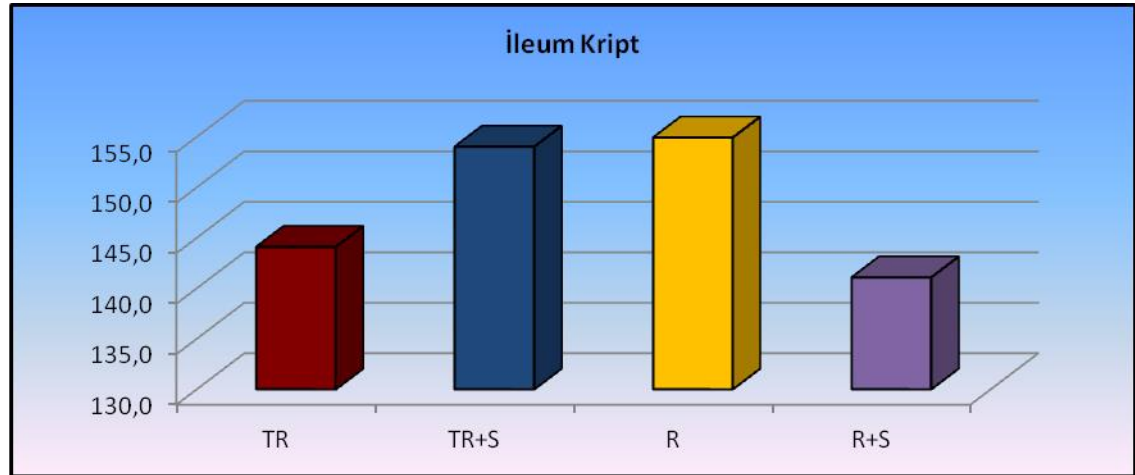
TR grubunda jejunum kript TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda jejunum kript R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R grubunda jejunum kript R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S ve R grupları arasında jejunum kript anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7 ve Şekil 4.9).

Tablo 4.7. Grupların ileum ve jejunum kript derinliklerinin karşılaştırılması (μm).

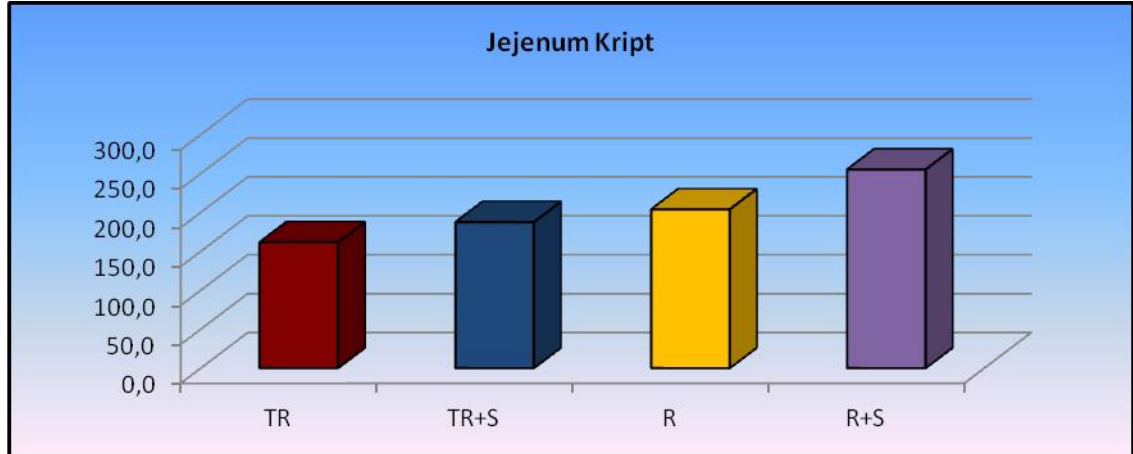
		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort. $\pm$ s.s.	Ort. $\pm$ s.s.	Ort. $\pm$ s.s.	Ort. $\pm$ s.s.	
Kript	İleum	144,1 $\pm$ 19,6	154,0 $\pm$ 9,8	154,9 $\pm$ 8,9	141,1 $\pm$ 7,5	0,051
	Jejunum	161,6 $\pm$ 17,8	187,5 $\pm$ 28,6 *	203,9 $\pm$ 15,1 *	255,1 $\pm$ 21,9 *†‡	0,000

ANOVA (Tukey test)

* $p < 0,05$ Grup TR ile fark / † $p < 0,05$ Grup TR ile fark / ‡ $p < 0,05$ Grup TR ile fark



Şekil 4.8. Grupların ileum kript derinliklerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.9. Grupların jejunum kript derinliklerinin karşılaştırılması.

Protein miktarı

TR grubunda ileum protein değeri R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda ileum protein değeri R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR, TR+S ve R grupları arasında ileum protein değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. R ve R+S grupları arasında ileum protein değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.8 ve Şekil 4.10).

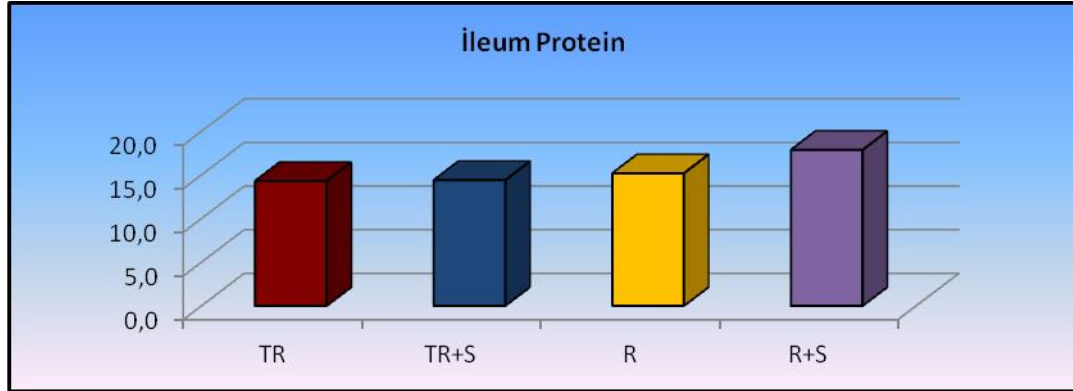
TR grubunda jejunum protein değeri TR+S, R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda jejunum protein değeri R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. R grubunda jejunum protein değeri R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S ve R grupları arasında jejunum protein değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.8 ve Şekil 4.11).

Tablo 4.8. Grupların ileum ve jejunum protein miktarı (mg/ml)/gr doku ağırlığı.

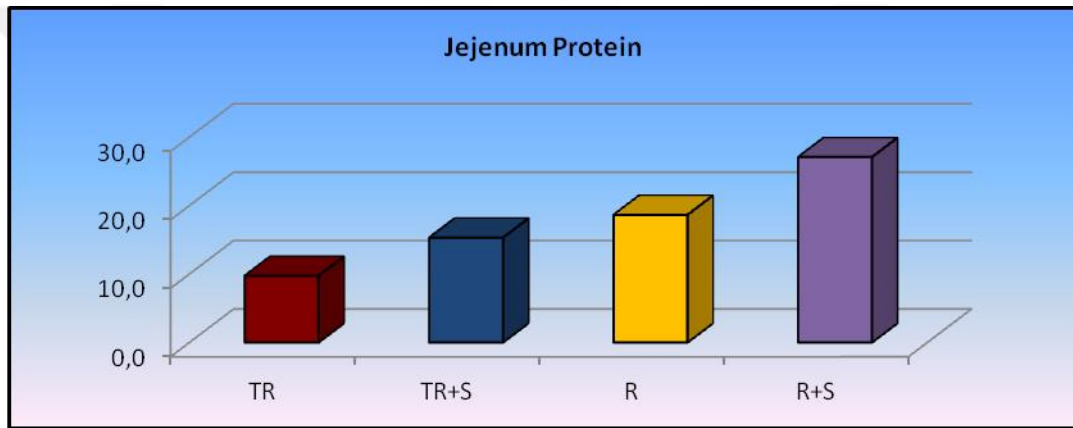
		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Protein	İleum	14,3 ± 3,1	14,4 ± 3,6	15,2 ± 2,4	17,9 ± 1,7	*† 0,022
	Jejunum	9,7 ± 2,8	15,3 ± 2,9	18,7 ± 4,0	27,1 ± 4,6	*†‡ 0,000

ANOVA (Tukey test)

* $p < 0,05$ Grup TR ile fark / † $p < 0,05$ Grup TR ile fark / ‡ $p < 0,05$ Grup TR ile fark



Şekil 4.10. Grupların ileum protein miktarlarının karşılaştırılması.



Şekil 4.11. Grupların jejunum protein miktarlarının karşılaştırılması.

DNA miktarı

TR+S grubunda ileum DNA değeri TR ve R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. TR, R+S ve R grupları arasında ileum DNA değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. R ve TR+S grupları arasında ileum DNA değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.9 ve Şekil 4.12).

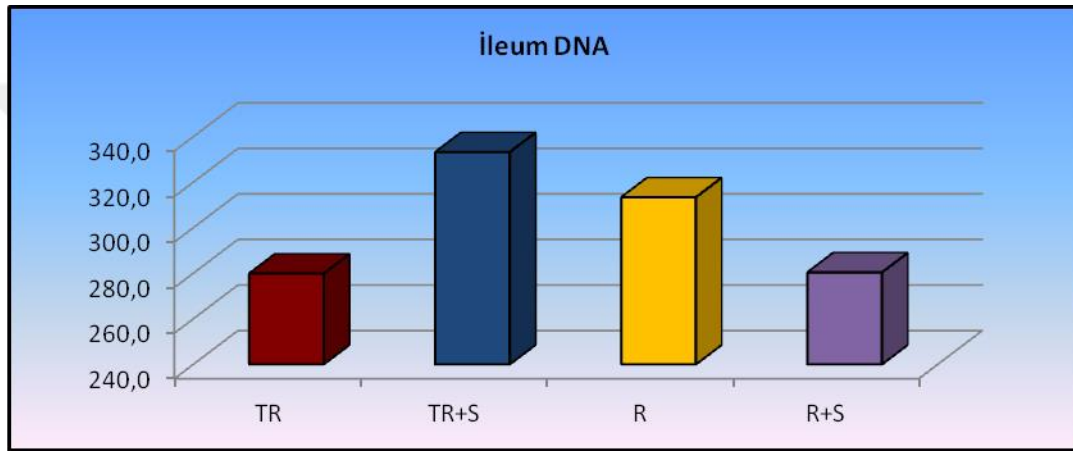
TR grubunda jejunum DNA değeri R ve R+S gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S grubunda jejunum DNA değeri R+S grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. TR+S ve TR grupları arasında jejunum DNA değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. R grubunda jejunum DNA değeri TR+S ve R+S gruplarından anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değildi (Tablo 4.9 ve Şekil 4.13).

Tablo 4.9. Grupların ileum ve jejunum DNA miktarlarının karşılaştırılması (ug/ml)/mg doku ağırlığı.

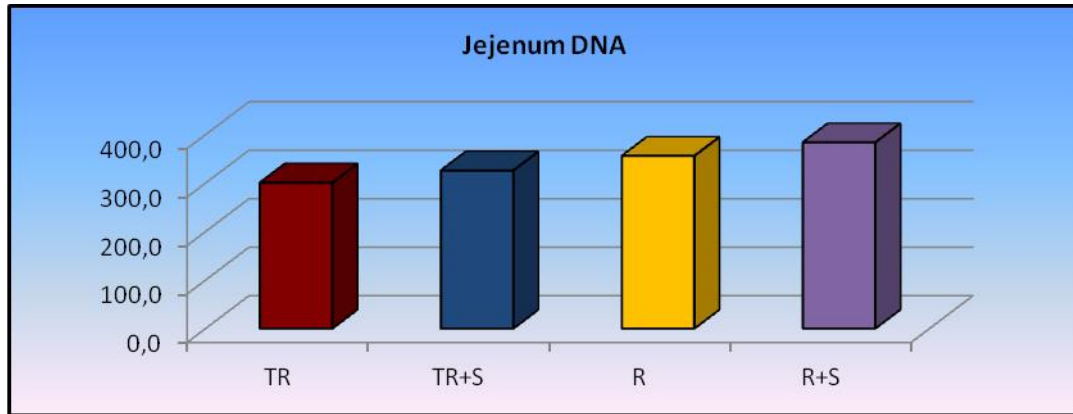
		TR	TR+S	R	R+S	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
DNA	İleum	279,9 ± 19,0	333,2 ± 59,1 *	313,3 ± 35,7	280,4 ± 23,8 †	0,006
	Jejunum	300,8 ± 43,3	325,9 ± 47,7	356,0 ± 36,4 *	383,9 ± 30,3 *†	0,000

ANOVA (Tukey test)

* p < 0,05 Grup TR ile fark / † p < 0,05 Grup TR ile fark / ‡ p < 0,05 Grup TR ile fark



Şekil 4.12. Grupların ileum DNA miktarlarının karşılaştırılması.



Şekil 4.13. Grupların jejunum DNA miktarlarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Takip ve tedavisi oldukça güç olan KBS'li hastaların yaşam süreleri geride kalan bağırsakların adaptasyon kabiliyetiyle yakından ilişkilidir. Şimdiye kadar, değişik maddeler kullanılarak KBS'deki bağırsak adaptasyonunu artırmaya yönelik çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Ancak bu maddelerin çoğu klinik olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle, halen klinik kullanım için yeni maddelerin araştırılması ihtiyacı devam etmektedir. Sildenafil daha önce gastrointestinal sistem üzerine etkilerini ortaya koyan birçok deneysel çalışma vardır. Graça ve ark. tüp ile duodenuma verilen sildenafilin ortalama arteriyel basıncını düşürdüğünü, sıvı gıdaların intestinal transit zamanını geciktirdiğini tespit etmişlerdir (87). Rosalmeida ve ark. uyanık ratlarda yaptığı çalışmada intravenöz olarak verilen sildenafilin gastrik boşalma ve gastrointestinal geçişi geciktirdiği tespit edilmiştir (88).

Zhang ve ark. kediler üzerinde yaptıkları çalışmada intravenöz verilen sildenafilin özefagus motilitesi ve alt özefagus sfinkter tonusunu azalttığını göstermişlerdir (84). Araujo ve ark. yaptıkları çalışmada sildenafilin in vitro olarak rat duodenumu üzerinde myorelaksan ve antispazmotik etkisi olduğunu ortaya koymuşlar (85). Xiaohong Xu ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada sildenafilin ince bağırsak motilitesi ve myoelektiriksel aktivitesi üzerine inhibitör etkisini olduğunu tespit etmişlerdir (86).

Biz çalışmamızda sildenafilin özellikle KBS'nin adaptasyon sürecinde ince bağırsakların trofik özellikleri değerlendirilerek ne derece etkili olduğunu dökümente etmeyi amaçladık. Bu nedenle ratlarda kilo takibi, bağırsak ağırlık ölçümleri, villus uzunlukları, kript derinlik ölçümleri, mukozal DNA ve protein miktarını inceledik.

Ağırlık takibi, KBS modeli oluşturulan tüm çalışmalarda basit ve güvenli bir izleme yöntemidir. Bunun dışında akut dönemdeki dehidratasyon ve elektrolit dengesizliklerindeki düzelmede klinik tabloya yansımaktadır. Uzun dönemde ise kilo alımı, sadece KBS değil tüm hastalıklarda klinik tablonun düzelmeye başladığının kabul edilen göstergesidir. Yapılan çalışmalarda, çalışma sürelerine göre değişmekle beraber kilo kayıpları %5,7- 30 arasında değişmektedir. Naohiro ve arkadaşları GH ve GLP- 2 üzerine yaptıkları çalışmada KBS oluşturdukları ratlarda 14 günlük takiplerinde %10,8, Deborah ve arkadaşları ise vitamin A eksikliğinin KBS üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında %10-20 arasında kilo kaybı tespit etmişlerdir (51,87). Koruda ve ark. KBS'de yağ asitleri ile beslenmenin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında bir haftalık

süreçte 12,7 gram (%5,7) tartı kaybı bildirmişlerdir (68). Bizim çalışmamızda 3 haftalık süreçte KBS oluşturulan ratlarda Grup 3'te %4.1, Grup 4'te %3 kilo kaybı saptanmıştır. Bu iki gruplar arasında kilo kaybı oranı sildenafil alanlarda daha az olarak görülse de sildenafil almayan grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bağırsak ve mukoza ağırlığı ölçümü KBS'de bağırsak adaptasyonunu değerlendirmek için kullanılan başka bir ölçümdür. Sukhotnik ve ark. KBS'de subkütan insulin intestinal adaptasyona etkilerini araştırdığı çalışmasında kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplarda kontrol grubuna kıyasla ileum ve jejunum bağırsak ve mukoza ağırlıklarının arttığını ve istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında insulin uygulanan grupta istatistiksel olarak hem bağırsak, hem de mukozal ağırlığın daha anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da bağırsak ağırlıkları ve mukozal ağırlıklar dikkate alındığında kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplarda hem ileum, hem de jejunum kıyaslandığında istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir. Ancak kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında sildenafilin ileum ve jejunum ağırlığına etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Fakat mukoza ağırlığı değerlendirildiğinde hem rezeksiyon yapılan, hem de rezeksiyon yapılmayan gruplarda sildenafil verilenlerde jejunum ve ileum mukoza ağırlığı sildenafil verilmeyenlere göre artmış olarak bulunmuştur.

Kısa bağırsak sendromunda bağırsak adaptasyonunu değerlendirmek için birçok çalışmada villus uzunluğu ve kript derinliği değişiklikleri de araştırılmıştır (29,44,68,87,89). Çalışmamızda ince bağırsak rezeksiyonu yapılan gruplar villus uzunluğu açısından kıyaslandığında sildenafil verilen grupta jejunum ve ileum villus yüksekliği sildenafil verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak artmış olarak bulunmuştur. Sildenafil tedavisinin kontrol gruplarında da hem jejunum, hem de ileum villus uzunluğunu istatistiksel olarak düzeyde arttırdığı bulunmuştur.

Kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplar kript derinliği açısından incelendiğinde sildenafil verilen grupta jejunum kript derinliği sildenafil verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak artmış olarak bulunmuştur. Sildenafil tedavisinin kontrol gruplarında da gruplarında jejunum villus uzunluğunu istatistiksel olarak artırdığı bulunmuştur. Ancak 4 grupta ileum kript derinliği açısından incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Perez ve arkadaşları, deneysel kısa bağırsak modeli üzerinde yaptığı bir çalışmada, jejunumun adaptif kapasitesini ölçmek için villus ve

kript derinliğini ölçmüşler, sonuç olarak masif ince bağırsak rezeksiyonu sonrası kalan bağırsakta hipertrofi olduğunu göstermişlerdir (44). Bizim çalışmamızda da, rezeksiyon sonrası hipertrofinin olduğu ve özellikle kript derinliği açısından jejunumda belirgin olduğunu tespit ettik.

Adaptasyonel belirteçlerden bir diğeri de mukozal DNA ve protein miktarıdır. Sukhotnik ve ark. KBS'de subkütan insulinin intestinal adaptasyona etkilerini araştırdıkları çalışmada kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplarda kontrol grubuna kıyasla mukozal DNA miktarının hem jejunum, hem de ileumda istatistiksel olarak anlamlı arttığını belirtmiştir. Mukozal protein miktarının ise jejunumda kısa bağırsak sendromu oluşturulan gruplarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı arttığı belirtilmiştir (88). Sukhotnik ve ark. yapmış olduğu bir diğer çalışmada NO prekürsörü arjinin verilen ratlarda on beşinci günde apoptozisin arttığını ancak intestinal mukozal ağırlığın ve DNA içeriğinin azaldığını belirtmiştir (90).

Bizim çalışmamızda bağırsaktaki protein miktarının sadece jejunumda hem rezeksiyon yapılan hem de rezeksiyon yapılmayan gruplarda sildenafil verilenlerde verilmeyenlere göre artmış olduğu izlenmiştir. İleumda da protein artışı izlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı derecede değil idi. DNA miktarı ise sadece ileumda rezeksiyon yapılmayan gruplar arasında sildenafil verilenlerde yüksek bulunmuş, rezeksiyon yapılanlarda fark gözlenmemiştir. Jejunumda da DNA miktarı sildenafil verilmesi ile değişmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada düz kaslar üzerine myorelaksan etkisi olan sildenafilin KBS'ye bağırsak adaptasyonundaki etkisi araştırıldı. Daha önce benzeri bir etkisi araştırılmamış olan sildenafilin yaptığımız deneysel çalışma sonucunda bağırsak protein ve DNA miktarında değişiklikler yaptığı, villus uzunluğu ve kript derinliklerinde adaptasyon anlamında olumlu değişiklikler yaptığı, bu etkilerin özellikle jejunumda daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Etkilerin jejunumda daha belirgin olması elimizdeki verilerle açıklanamamakla birlikte PDE V'in dokulardaki farklı dağılımı ile ilgili olabileceği ve bunun ayrı bir çalışmada araştırılabileceği düşünülmektedir. Sildenafilin KBS oluşturulan deneysel hayvan modelinde olumlu etkilerinin gösterilmesi ve klinik kullanım için uygun olması sebebiyle yapılacak klinik çalışmalarla birlikte, KBS'li hastalarda bağırsak adaptasyonunu artırmaya yönelik medikal tedaviler içinde yer alabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Ratlar üzerinde yapılan bu çalışmada sildenafilin kısa bağırsak sendromunda intestinal adaptasyon parametrelerine etkisi araştırıldı.

Çalışmada 48 rat kullanıldı. Ratlar transseksiyon grubu, transseksiyon+sildenafil grubu, kısa bağırsak grubu, kısa bağırsak+sildenafil grubu olarak dörde ayrıldı.

Sonuç olarak;

- Sildenafil bağırsak mukozal protein miktarını jejunumda anlamlı oranda arttırmıştır.
- Sildenafil bağırsak mukozal DNA miktarını ileumda anlamlı oranda arttırmıştır.
- Sildenafil bağırsak villus uzunluğunu jejunum ve ileumda anlamlı olarak arttırmıştır.
- Sildenafil bağırsak kript derinliklerinde jejunumda anlamlı artış sağlamıştır.
- Sildenafil bağırsak mukozal ağırlığı hem jejunum hem de ileumda anlamlı olarak arttırmıştır.
- Sildenafilin kısa bağırsak sendromu oluşturulan deneysel hayvan modelinde olumlu etkilerinin gösterilmesi ve klinik kullanım için uygun olması sebebiyle yapılacak klinik çalışmalarla birlikte, KBS'li hastalarda bağırsak adaptasyonunu artırmaya yönelik medikal tedaviler içinde yer alabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Biller JA. Short bowel syndrome. In: Grand I, Sutphen JL, Dietz WH (eds) Pediatric nutrition. Theory and practice. Butterworth, Stoneham, pp 481-487/Booth JW, Lander AD. Short bowel syndrome. Bailliere's Clin Gastroenterol 1998; 12: 739-72.
2. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional Management of Short Bowel Syndrome in Adults. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 207-20.
3. Donothoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. Surgeon 2010; 8(5): 270-9.
4. Sukhotnik I, Shaoul R, Lieber M, Coran AG, Abassi Z, Shiloni E, Mogilner JG. Bilirubin impairs intestinal regrowth following massive small bowel resection in a rat model. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 16-22.
5. Seetharam P, Rodrigues G. Short bowel syndrome: review of management options. Saudi J Gastroenterol 2011; 17(4): 229-35.
6. Wallace JL, Ferraz JGP. New pharmacologic therapies in gastrointestinal diseases. Gastroenterol Clin N Am 2010; 39: 709-20.
7. Sukhotnik I, Lerner A, Sabo E, Krausz MM, Siplovich L, Coran AG, Mogilner J, Shiloni E. Effects of enteral arginine supplementation on the structural intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. Dig Dis Sci 2003; 48(7): 1346-51.
8. O'Brien DP, Nelson LA, Huang FS, Warner BW. Intestinal adaptation: structure, function and regulation. Semin Pediatr Surg 2001; 10: 56-64.
9. Aslan A, Izgut-Uysal N, Boneval C, Melikoglu M. Does massive proximal small bowel resection influence prostaglandin E2 synthesis in the stomach and ileum during adaptive process in rats? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 71: 111-16.

10. 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.
11. Russel JJ, Andrew WK, Sherri AP. Preventing enterocyte apoptosis after massive small bowel resection does not enhance adaptation of the intestinal mucosa. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39: 907-11.
12. Sigalet DL, Martin GR, Sabo E. Mechanisms underlying intestinal adaptation after massive intestinal resection in the rat. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 889-92.
13. Sukhotnik I, Mogilner JG, Lerner A, Coran AG, Lurie M, Miselevich I, Shiloni E. Parenteral arginine impairs intestinal adaptation following massive small bowel resection in a rat model. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 460-5.
14. Wilmore DW, Robinson MK. Short bowel syndrome. *World J Surg* 2000; 24: 1486-92.
15. Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. *Principles of Surgery, Seventh Edition*, Geçim Eİ (çeviri editörü). Antıp 2004; 25: 1235-82.
16. Sadler TW. *Langmans's Medikal Embriyoloji*, Başaklar C. (çeviri editörü), 1993; 14: 224-44.
17. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley OR. *Basic Histology*, Aytekin Y (çeviri editörü), Barış Kitapevi 1993; 15: 336-70.
18. Özkuş K, Demirci S, Barlas B. İnce Bağırsak Anatomisi, Türkiye Klinikleri, *J Surg Med Sci* 2005, 1(8): 1-2.
19. Snell RS. *Clinical Anatomy*, Yıldırım M (çeviri editörü), Klinik Anatomi 2004, Nobel Tıp kitapevi, 6. Baskı, Bölüm 5: 191-283.
20. Moore KL, Dalley AF. *Clinical Anatomy*, Şahinoğlu K (çeviri editörü), Nobel Tıp Kitapevleri, 2007, Bölüm 2: 174-330 (244).

21. Kalaycı G, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi 2002, Bölüm 123: 1299-377.
22. Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. Manual of Principles of Surgery, Özçelik MF (çeviri editörü), 2002, Nobel Tıp Kitabevi, Prof.Dr. Ersan Y 25: 619-31.
23. Koffeman GI, Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Clasification, epidemiology and etiology. Best Prac Res Clin Gastroenterol 2003; 17: 879-93.
24. Ege B, Ersoy E. Short-Bowel Syndrome Türkiye Klinikleri 2005; 1: 54-6.
25. Jeppesen PB. Growth Factors in Short-bowel syndrome patients. Gastroenterol Clin N Am 2007; 36: 109-21.
26. Rowe MI, Coran AG, Grosfeld J. Short bowel syndrome, in Essentials of Pediatric Surgery, Mosby Year Book 1995; 536-41.
27. Abbasoğlu O, Sayek İ. Kısa bağırsak sendromu. In: Sayek İ ed. Temel Cerrahi 3rd Ankara, Güneş Kitabevi 2004; 176-9.
28. Thompson JS. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. Surgery 2004; 135: 465-70.
29. Foligne B, Sénagas-Balas F, Antoine J M, Cayuela C, Rolf-Pedersen N, Balas D. Trophic status of the small intestine in young and aged rats: modulation by a yogurt-supplemented diet. Dig Dis Sci 2004; 49: 1291-301.
30. Wales PW. Surgical therapy for short bowel syndrome Pediatr Surg Int 2004; 20: 647-57.
31. 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 2005; 4: 2. 11. Salminen SJ, Gueimonde.
32. Lichtman SM. Bacterial translocation in humans. J Ped Gastroenterol Nutr 2001; 33: 1-10.

33. Reed LL, Martin M, Manglano R, Newson B, Kocka F, Barrett J. Bacterial translocation following abdominal trauma in humans. *Circ Shock* 1994; 42: 1-6.
34. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(4): 658-72.
35. Carlo FM, Cornelis HC. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. *Journal of Surgery* 2002; 72: 229–36.
36. Georgeson KE, O'Neill, Rowe MI, Grosfeld J, Fonkalsrud E, Coran AG. Short bowel syndrome in Pediatric Surgery. *Mosby Year Book* 1995; 536-41.
37. Sukhotnik I, Yakirevich E, Coran AG. Lipopolisaccharide endotoxemia reduces cell proliferation and decreases enterocyte apoptosis during intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 615-9.
38. 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: 379-90.
39. Atalay F, Özçay N, Gündoğdu H, Oruç T, Güngör A, Akoğlu M. Evaluation of the outcome of short bowel syndrome and indications for intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 3054-6.
40. Lennard-Jones JE. Historical overview In: Nightingale J ed. *Intestinal Failure* 1st ed. London, Greenwich Medical Media Limited 2001; 5-13.
41. Nightingale J. The short bowel. In: Nightingale J ed. *Intestinal Failure* 1st ed. London, Greenwich Medical Media Limited 2001; 179-98.
42. Fedorak RN. Short bowel syndrome. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW eds. *Textbook of Gastroenterology Vol:2* 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins 1999; 1704-21.

43. Ku WH, Lau DCY, Huen KF. Probiotics provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *HK J Paediatr* 2006; 11: 246-54.
44. 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.
45. 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; 2257-75.
46. Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 997-1015.
47. Di Baise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1386-95.
48. Thompson JS. Management of short bowel syndrome, In: John L. Cameron ed. *Current Surgical Therapy* 9th ed. Philadelphia, Mosby 2008; 145-68.
49. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991; 32: 1482-7.
50. Booth IW. Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. *Gut* 1994; 1: 69-72.
51. Washizawa N, Gu LH, Gu L, Openo KP, Jones DP, Ziegler TR. 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.
52. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 399-405. Review.

53. Iannoli P, Miller JH, Ryan CK, Gu LH. Human growth hormone induces system B transport in short bowel syndrome. *J Surg Res* 1997; 69: 150-8.
54. Gu Y, Wu ZH, Xie JX, Jin DY, Zhuo HC. Effects of growth hormone and glutamine supplemented parenteral nutrition on intestinal adaptation in short bowel rats. *Clin Nutrition* 2001; 20: 159-66.
55. Evans ME, Tian J, Gu LH, Jones DP, Ziegler TR. 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: 315-21.
56. Thompson JS. Surgery for patients with a short bowel In: Nightingale J ed. *Intestinal Failure* 1st ed. London, Greenwich Medical Media Ltd 2001; 517-27.
57. Burlington JD. Surgery after massive small bowel resection. *Am J Surg* 1971; 121: 213-4.
58. Piena-Spoel M, Sharman-Koendjibiharie M, Yamanouchi T, Tibboel D. 'Gut-feeling' or evidence-based approaches in the evaluation and treatment of human short-bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 155-64.
59. Welters CF, Dejong CH, Deutz NE, Heineman E. Intestinal function and metabolism in the early adaptive phase after massive small bowel resection in the rat. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1746-51.
60. Shanbhogue LK, Molenaar JC. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg* 1994; 81: 486-99.
61. Shen TY, Qin HL, Gao ZG, Fan XB, Hang XM, Jiang YQ. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4352-8.
62. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 49-55.

63. Schulzke JD, Fromm M, Bentzel CJ, Zeitz M, Menge H, Riecken EO. Ion transport in the experimental short bowel syndrome of the rat. *Gastroenterol* 1992; 102: 497-504.
64. Chaves M, Smith MW, Williamson RC. Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to proximal small bowel resection. *Gut* 1987; 28: 981-7.
65. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104: 185-90.
66. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *JPGN* 2004; 38: 250-69.
67. Vanderhoof JA, Lagnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterol* 1997; 113: 1767-78.
68. Koruda MJ, Rolandelli RH, Settle G, Zimmaro DM, Rombeau JL. Effect of parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids on adaptation to massive small bowel resection. *Gastroenterol* 1988; 95: 715-20.
69. Sukhotnik I, Siplovich L, Shiloni E, Mor-Vaknin N, Harmon CM, Coran AG. Intestinal adaptation in short bowel syndrome in infants and children: a collective review. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 258-63.
70. Colle I, De Vriese, Van Vlierberghe H, Lameire NH, De Vos M. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for arisk in cirrhotic patients. *Liver International* 2004; 24: 63-8.
71. Raifer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation the corpu cavernosum in response to adrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326(2): 90-4.
72. Gudmundsdóttir IJ, McRobbie SJ, Robinson SD, Newby DE, Megson IL. Sildenafil potentiates nitric oxide mediated inhibition of human platelet

- aggregation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 337: 382-5.
73. Kukreja RC, Salloum F, Das A, Ockaili R, Yin C, Bremer YA, et al. Pharmacological preconditioning with sildenafil: Basic mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology* 2005; 42: 219-32.
 74. Colle I, De Vriese AS, Van Vlierberghe H, Lameire NH, DeVos M. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrhotic patients. *Liver International* 2004; 24: 63-8.
 75. Waldman SA, Murad F. Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: the guanylate cyclase-cyclic GMP system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 115-8.
 76. Jackie D, Corbin H, Sharron H. Cyclic GMP Phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *J Biol Chem* 1992; 274: 13729-32.
 77. Shukla N, Jones R, Persad R, Angelini AD, Jeremy JY. Effect of sildenafil citrate and a nitric oxide donating sildenafil derivate, NCX911, on cavernosal relaxation and superoxide formation in hypercholesterolaemic rabbits. *Europ J Pharm* 2005; 517: 224-31.
 78. Tsai BM, Turrentine MW, Sheridan BC, Wang M, Fiore AC, Brown JW, Meldrum DR. Differential effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 272-88.
 79. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase amilies and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, paltelet function, and the contractile responses of trabeculae carnea and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* 1999; 83: 3-12.
 80. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human dynamics. *Am J Cardiol* 1999; 83: 13-20.

81. Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *The British Association of Plastic Surgeons* 2004; 57: 769-72.
82. Graça JR, Macedo GM, Palheta RC Jr, Gondim Fde A, Nogueira RO, Correia JM, et al. Sildenafil delays the intestinal transit of a liquid meal in awake rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2008; 41: 78-81.
83. de Rosalmeida MC, Saraiva LD, da Graça JR, Ivo BB, da Nóbrega MV, Gondim FA, Rola FH, dos Santos AA. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Dig Dis Sci* 2003; 48(10): 2064-8.
84. Zhang X, Tack J, Janssens J, Sifrim DA. Effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on oesophageal peristalsis and lower oesophageal sphincter function in cats. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 325-31.
85. Araujo PV, Clemente CM, da Graça JR, Rola FH, de Oliveira RB, dos Santos AA, et al. Inhibitory effect of sildenafil on rat duodenal contractility in vitro: putative cGMP involvement. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 191-5.
86. Xu X, Chen JD. Inhibitory effects of sildenafil on small intestinal motility and myoelectrical activity in dogs. *Dig Dis Sci* 2006; 51(4): 671-6.
87. Swartz-Basile DA, Wang L, Tang Y, Pitt HA, Rubin DC, Levin MS. Vitamin A deficiency inhibits intestinal adaptation by modulating apoptosis, proliferation, and enterocyte migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: 424-32.
88. Sukhotnik I, Mogilner J, Shamir R, Shehadeh N, Bejar J, Hirsh M, Arnold G. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Coran Pediatric Surgery International* 2005; 21: 132.

89. Thiesen A, Drozdowski L, Iordache C, Neo C. Adaptation following intestinal resection: mechanisms and signals. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 981-95.
90. Sukhotnik I, Mogilner JG, Lerner A, Coran AG, Lurie M, Miselevich I, et al. Parenteral arginine impairs intestinal adaptation following massive small bowel resection in a rat model. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 460-5.

