



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL MEKANİK İNCEBAĞIRSAK
OBSTRÜKSİYONUNDA BAKTERİYEL TRANSLOKASYON VE
İNFLAMATUVAR CEVAP DEĞİŞİKLİKLERİNİN
SPLENEKTOMİZE RATLARDA ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.TARIK SIRÇA

**TEZ YÖNETİCİSİ
YRD. DOÇ. DR.AKIN ÖNDER**

DİYARBAKIR - 2011



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL MEKANİK İNCEBAĞIRSAK
OBSTRÜKSİYONUNDA BAKTERİYEL TRANSLOKASYON VE
İNFLAMATUVAR CEVAP DEĞİŞİKLİKLERİNİN
SPLENEKTOMİZE RATLARDA ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.TARIK SIRÇA

**TEZ YÖNETİCİSİ
YRD. DOÇ. DR.AKIN ÖNDER**

DİYARBAKIR - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr Celalettin Keleş, Prof.Dr. Bilsel Baç, Prof.Dr. İbrahim Halil Taçyıldız, Prof. Dr. Mustafa Aldemir, Yrd. Doç.Dr. H. Gülşen Yılmaz, Doç.Dr. Sadullah Girgin ve Doç.Dr. Ercan Gedik'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında ve yazımında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç.Dr. Akın Önder ve Yrd. Doç.Dr. Murat Kapan'a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Metehan Gümüş, Yrd.Doç.Dr. Abdullah Büyük, Yrd.Doç.Dr. İbrahim Aliosmanoğlu, Yrd.Doç.Dr. Fatih Taşkesen, Yrd.Doç.Dr.Zülfü Arıkanoglu ve Yrd.Doç.Dr. Mesut Gül'e,

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Patoloji A.B'den Yrd. Doç. Dr. Uğur Fırat'a, Biyokimya A.B'den Yrd.Doç.Dr. Osman Evliyaoğlu, Mikrobiyoloji A.B.'den Yrd.Doç.Dr.Recep Tekin'ne,

Asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve her türle emeği veren anneme ve çok özlediğim babama,

Hayatımda çok önemli yerleri olan eşim ve kızıma çok teşekkür ederim.

DR.TARIK SIRÇA
Diyarbakır, 2011

ÖZET

Giriş ve Amaç

İntestinal obstrüksiyon sonucu ortaya çıkan mukoza hasarı ve akut inflamatuvar yanıt bağırsak bariyerinin hasarına ve bakteriyel translokasyona yol açar. Splenektominin ise biomateryallere karşı makrofaj cevabında gecikmeye neden olarak bakterial translokasyonu azaltabileceğine inanılmaktadır. Bu çalışmada splenektomize ratlarda incebağırsak obstrüksiyonuna bağlı ortaya çıkan bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar reaksiyon etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 24 rat kullanıldı. Ratlar; grup 1, sham; grup 2, intestinal obstrüksiyon ve grup 3, splenektomi + intestinal obstrüksiyon olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ratlara uygulanan ilk laparatomiyi takiben, 24 saat sonra intrakardiyak bölgeden kan alınarak sakrifiye edildi ve hızlıca laparotomi uygulandı. Periton sürüntüsü, mezenterik lenf nodu, karaciğer ve ileal dokular steril koşullarda alındı. Alınan örnekler mikrobiyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular

Sham ve intestinal obstrüksiyon karşılaştırıldığında; intestinal obstrüksiyona bağlı olarak kan, periton sürüntüsü, mezenterik lenf nodları ve karaciğer dokusunda bakteriyel translokasyon açısından anlamlı farklılık izlendi. Ayrıca ileal mukoza hasarı ile ileum, mezenterik lenf nodu ve karaciğerde inflamatuvar değişiklikler açısından da farklılık izlendi. İnflamatuvar cevabın biyokimyasal olarak analizinde paroksanaz, Total oksidan kapasite, tümör nekroz faktör- α , interlökin-6, interlökin-1 β ve C-reaktif protein açısından anlamlı farklılık izlenirken, Total antioksidan status ve Asimetrik dimetil arginin sonuçları benzerdi. İntestinal obstrüksiyon ve intestinal obstrüksiyon + splenektomi grubu karşılaştırıldığında mikrobiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal sonuçların benzer olduğu görüldü.

Sonuç

İntestinal obstrüksiyon sonucu artan inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres sonucu ortaya çıkan intestinal mukozal hasar bakteriyel translokasyonu artırmakta ve ileummezenterik lenf nodları ve karaciğerde de inflamatuvar

değişikliklere yol açmaktadır. Splenektominin bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar değişiklikler üzerine herhangi bir etkisi mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler: intestinal obstrüksiyon, splenektomi, bakteriyel translokasyon

ABSTRACT

The investigation of bacterial translocation and inflammatory changes in an experimental intestinal obstruction model in splenectomized rats

Introduction and aim.

Intestinal mucosal injury and acute inflammatory response, as a result of intestinal obstruction, cause the damage of intestinal barrier and bacterial translocation. It is believed that splenectomy can reduce the bacterial translocation with delaying the response of macrophage to the biomaterials. In this study, we aimed to investigate the effects of intestinal obstruction on bacterial translocation and inflammatory response in splenectomized rats.

Materials and Methods

In our study, 24 rats were used. Rats were divided into 3 groups, as follows; group 1 sham; group 2, intestinal obstruction; group 3, intestinal obstruction and splenectomy. 24 hours after the initial laparotomy, rats were sacrificed with intra-cardiac blood taken and immediately underwent laparotomy. Peritoneal swap, mesenteric lymph node, liver and ileal specimens were taken in steril conditions. Samples were examined microbiologically, biochemically and histopathologically.

Results

Compared with the sham and intestinal obstruction, there were significant differences in terms of bacterial translocation on peritoneal swap, mesenteric lymph node and liver tissue. In addition we observed significant differences in terms of ileal mucosa damage and the inflammatory changes of ileum, mesenteric lymph nodes and liver. We observed significant differences in terms of biochemical analysis of the inflammatory response, as follows; peroxidase, total oxidant status, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-1 β , and C-reactive protein, but total antioxidant status and asymmetric dimethyl arginine were similar when compared the groups. Compared with intestinal obstruction and intestinal obstruction + splenectomy groups, the microbiological, histopathological and biochemical results were similar.

Conclusion

Intestinal mucosal injury, as a result of increased inflammatory cytokines and oxidative stress caused by intestinal obstruction, led to increased bacterial translocation and inflammatory changes in ileum, mesenteric lymph nodes and liver. Splenectomy had no effects on bacterial translocation and inflammatory changes

Key words; intestinal obstruction, splenectomy, bacterial translocation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Dalağın Embriyolojisi	3
2.2. Dalağın Anatomisi	3
2.3. Dalağın Histolojisi	4
2.4. Dalağın Fonksiyonları	6
2.4.1.Dalağın immunolojik fonksiyonları	6
2.4.2.Dalağın filtrasyon fonksiyonu	7
2.5. İnce Bağırsağın Embriyolojisi	8
2.6. İnce Bağırsağın Anatomisi	8
2.7. İnce Bağırsağın Histoloji	10
2.8. İnce Bağırsak Florası	11
2.9. Bağırsak Duvar Bariyeri	12
2.10. İnce Bağırsak Obstruksiyonları	13
2.11. Bakteriyel Translokasyonu	14
2.11.1.Bakteri translokasyonuna karşı vücut savunma mekanizmaları	16
2.11.2.Bakteri translokasyonunu etkileyen başlıca faktörler	17
2.12. Sitokinler	18
2.13. C-Reaktif Protein	18
2.14. Asimetrik dimetil arginin	19
2.15. Paroksanaz	19
2.16. Total oksidan ve antioksidan kapasite	19
3. MATERYAL ve METOD	20
3.1.Deney Hayvanları	20
3.2.Deneysel Çalışmalar	20
3.3.Deney Grupları	21
3.4.Mikrobiyolojik İncelemeler	24
3.5. Biyokimyasal incelemeler	24
3.6.Histopatolojik Değerlendirmeler	25
3.7. İstatistiksel Değerlendirmeler	25
4. BULGULAR	26

4.1.Bakteriyel Translokasyon	26
4.2.Biyokimyasalsonular	26
4.3.Histopatolojik sonuçlar	27
5. TARTIşMA	29
6. SONUÇLAR	32
7. KAYNAKLAR	33

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa No
Resim 1. Dalağın histolojik ve fonksiyonel yapısı	6
Resim 2. İnce bağırsak duvar yapısı	10
Resim 3. Karın traşı yapılarak,insizyon bölgesinin povidon iyot ile temizliği ve steril olarak örtülmesi	22
Resim 4. Median laparotomi ile exsplorasyonda ileoçekal bölgenin görülmesi	22
Resim 5. İleoçekal bölgeden yaklaşık 1 cm proksimalinde intestinal obstrüksiyon oluşturulması	23
Resim 6. Splenektomi sonrası intestinal obstrüksiyon yapılması	23
Resim 7. İntestinal obstrüksiyon sonrası ileal mukoza hasarı	28

TABLolar DİZİNİ		Sayfa No
Tablo 1.	Normal bağırsak florasında bulunan anaerop bakteriler	12
Tablo 2.	Gruplara ait mikrobiyolojik değerlendirme sonuçları	27
Tablo 3.	Gruplara ait biyokimyasal parametre sonuçları	27
Tablo 4.	Gruplara ait histopatolojik değerlendirme sonuçları	28

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik dimetil arginin
CRP	C-Reaktif Protein
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
LPS	Lipopolisakkarit
İBO	İnce bağırsak obstrüksiyonu
MOD	Multiorgan disfonksiyonu
PON	Paraoksenaz
S	Sham
SP	Splenektomi
TAS	Total antioksidan kapasite
TOS	Total oksidan kapasite
TNF	Tümör Nekroz Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnce bağırsakların sindirim ve absorpsiyon yanında en önemli görevi; antijenler, toksinler ve mikroorganizmalar için fonksiyonel ve mekanik bir bariyer oluşturmaktır (1). İnce bağırsaklarda meydana gelen mekanik obstrüksiyonlar proksimalde sıvı ve gaz birikimi ile distansiyona neden olurlar. Obstrüksiyonun proksimalinde artan bağırsak hareketleri ve ödem refleksi mekanizmalar ile distalinde kalan bağırsak hareketlerinde azalmaya neden olur (2). İntestinal permeabilite, küçük moleküllerin bağırsak mukozasında geçme kabiliyeti olup, birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (1). İnflamasyon sürecinde prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanlar rol almaktadırlar. Normal şartlarda ince bağırsaklar çok az bakteri içerirler. Ancak obstrüksiyonlarda mikrobiyolojik ekolojik denge bozulur (2). Normal ekolojik dengenin bozulması sonucu bakteriyel çoğalma, pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin dengesinin bozulmasına bağlı gelişen immundisfonksiyon ve oksidanların salınmasına neden olan mukozal bariyer disfonksiyonu bakteriyel translokasyonun gelişmesini hızlandırır (3). Artmış intestinal permeabilite; normalde steril olan peritoneal alan, mezenterik lenf nodları, karaciğer, dalak ve sistemik dolaşıma bakteri ve ürünlerinin translokasyonunu artırarak sistemik inflamatuvar cevap, enfeksiyon, sepsis ve multipl organ yetmezliği ile sonuçlanır(1). Oksidatif ve inflamatuvar stres sonrası indüklenen pro-inflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6 konsantrasyon düzeyi inflamatuvar hasarın belirlenmesinde önemli parametredir(4). Diğer inflamatuvar cevabın diğer önemli bir belirteci de TNF- α dır (5). Ayrıca CRP hem akut faz reaktanı, hem de sistemik inflamatuvar yanıtın önemli bir belirtecidir (6).

Dalak enfeksiyona karşı defansta önemli rol oynamaktadır. Klinik olarak asplenik hastaların enkapsüle mikroorganizmalarla letal sepsise duyarlılığı artar. Bunun nedeni büyük oranda dalağın filtre fonksiyonunun kaybıdır. Dalak diğer organlardaki immün hücrelerin regülasyonunu düzenleyebilecek mediatörler oluşturabilmektedir. Bu düşünce splenektominin immün hücre popülasyonlarındaki hücrelerin değişiklikleriyle desteklenmektedir. Bu

durumda mitojen aktivite sonucunda T hücrelerinde çoğalma olur ve serumda tufsinin seviyesi azalır (7). Böylece biomateryallere karşı makrofaj cevabında gecikme veya bioaktif mediatörlerin salınmasındaki azalmayla, splenektominin biomateryellerin bağırsaktan bakterial translokasyon indüklemeye insidansını azalabileceğine inanılmaktadır (8,9).

Bu çalışmada; splenektomize ratlarda mekanik incebağırsak obstruksiyonuna bağlı ortaya çıkan bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar reaksiyon üzerine etkilerinin mikrobiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Dalağın Embriyolojisi

Dalak, ilk embriyonel aydan sonra, primordiyal mezenkim hücrelerin oluşturduğu adacıkların, zamanla kaynaşmasıyla oluşur. Dalak 8 mm'lik embriyoda, dorsal mezogastriumun sol yarısının mezenkimal farklılaşmasından oluşmaktadır. Dalağın anteriorunda kalan dorsal mezenterin bu segmenti gastrosplenik ligaman olarak kalırken, dalağın dorsalinde kalan dorsal mezenter splenorenal ligamanı oluşturur. Splenik arter dalak hilusuna ulaşabilmek için splenorenal ligaman içinde yol alır ve mideye gastrosplenik ligaman içinde kısa gastrikler ve gastroepiploicalar dallarını gönderir. İleri fetal derivelerde kan yapıcı merkez olarak vazife görür (7,10,11,12). Dalak, hamileliğin 5. haftasında belirginleşir, 8-9. haftalar arasında ince kan damarları gelişir. Dördüncü ayda beyaz ve kırmızı pulpa teşekkül eder. Altı aydan sonra immunglobulin (Ig) M ve IgG antikorlarının oluştuğuna inanılmaktadır. Buna karşın fetal hayat boyunca IgA ve IgE sentezi yoktur(7).

2.2. Dalağın Anatomisi

İnsanda, sol hipokondriumda ve kısmen arka ucu epigastrik bölgede bulunan dalak, mide fundusu, pankreas, sol böbrek, diyafragma ve kolonun sol fleksurası ile komşuluk gösterir. 9. ve 11. kot arasında uzanan dalak, tamamen intraperitoneal bir organ olup, normalde klinik muayenede ele gelmez. Dalak, lenfoit sistemin en büyük organıdır. Gastrosplenik ve splenorenal ligamanlara majör ligamanlar denir. Splenofrenik ve splenolik ligamanlar ise minör ligamanlar olarak adlandırılır(7,11). Splenik arter ve ven, splenorenal ligamanın içindedir. Midenin büyük kurvaturu ile dalağın medial yüzü arasında bulunan gastrosplenik ligaman içinde kısa gastrik arterler ve gastroepiploik arter bulunur. Splenorenal ligaman ayrıca pankreas kuyruğunu sarmaktadır.

Dalak, çöliyak trunkusun en büyük dalı olan splenik arterle beslenir. Ayrıca kısa gastrik arterlerden de beslenir ve buna dalağın kolleteral dolaşımı denir. Splenik arter, trabeküler arterler ile dallara ayrılır. Trabeküllere ayrılan dallar daha sonra periarteryel lenfatik kılıflar içine girerler ve santral arterler

adını alırlar. Burada çok ufak arter dallarına ayrılırlar, bazıları lenfatik nodülleri beslerler. Santral arter kırmızı pulpaya kadar gider ve kordlarda sonlanır. Kırmızı pulpada ve marjinal bölgede kan splenik sinüslere ulaşır ve bu bölgede pulpanın venleri ile bağlantı kurulmuş olur. Hilusta trabeküler venler dalak venleri şeklinde devam ederek organın dışına çıkmaktadır(13). Dalak içindeki venler segmenter arteriyal anotomiye takip etmezler. Splenik ven, splenorenal ligaman içinde, pankreasın arkasında ve %54 sıklıkla splenik arterin hemen altında uzanır. Bu arada 5 adet ven splenik vene katılır. Bunlar

1)Kısa gastrik ven,

2)Gastroepiploik ven ve omental ven(birlikte yada tek tek splenik vene girebilir)

3)Bazen Pankreatik ven,

4)İnferior Mezenterik ven

5)Sol Gastrik vendir.

Splenik ven pankreas boynunun arkasında süperior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturur. Dalağın kapsül ve içindeki lenfatikleri, hilustaki lenf nodlarına drene olur. Bu lenf nodlarına sıklıkla distal pankreas ve mide büyük kurvatur lenfide drene olur. Lenf akımı, hiler nodlardan sonra splenik arter trasesindeki nodları izleyerek çölyak lenf nodlarına ulaşır. Dalağın sinirleri çölyak pleksustan çıkar ve splenik artere eşlik ederek dalağa ulaşırlar(13).

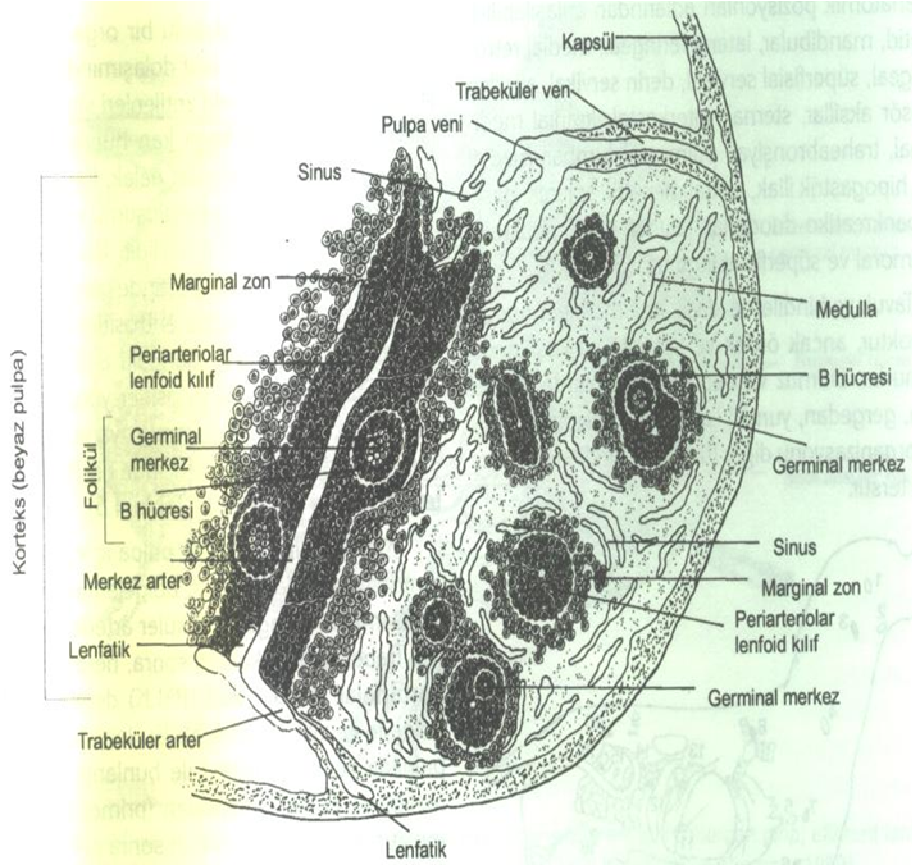
Dalaktaki lenf akımı, kan akımının ters yönünde olmaktadır. Kırmızı pulpanın venüler ucundan başlayan sıvı akımı, kırmızı pulpanın içinden geçer, marjinal bölge ve beyaz pulpayı geçerek lenfatik damarlara girer. Dalaktaki lenfatik damarlar santral arterler, trabeküllerin proksimal kısımlarında ve beyaz pulpa içinde yer alırlar(13).

2.3. Dalağın Histolojisi

Dalağı örten periton altında fibroelastik yapıda, 1-2 mm kalınlığında oldukça ince ve gergin bir kapsül bulunur. Kapsül, organ içinde trabekülalara ayrılır. Damar dalları ile birlikte trabekülalar, alt dallara ayrılırlar ve organın çatısını oluştururlar. Oluşturulan iskeletin içini dalak pulpası doldurur.

Pulpanın büyük bir kısmı kan damarları ile zengin olduğu için kırmızı görünür ve kırmızı pulpa adını alır. Kırmızı pulpa retiküler, süngerimsi bir ağ şeklindeki yapı içinde, anastomozlar yapan arter ve vasküler sinüsler sistemidir. Kırmızı pulpada iki yapı görülmektedir; birincisi dalak sinüsleri adı verilen ve büyük dallara ayrılan ince duvarlı kan damarlarıdır. İkincisi, sinüsler arasında yer alan ve hücrel dokuları birbirinden ayıran splenik kordlardır. Yaşlanan ve sekesterasyona uğrayacak kan hücreleri, kordonlarda fagosit edilerek dolaşımdan uzaklaştırılırlar(13). Bu kordonların içinde eritrositler, makrofajlar, trombositler, plazma hücreleri ve bazı gronüositler bulunur. Makrofajlar bu bölgede en çok bulunan hücrelerdir(13).

Dalak pulpası içinde, etrafı kırmızı pulpa ile çevrili lenfosit grupları gri-beyaz görünümüleri nedeniyle beyaz pulpa olarak isimlendirilirler. Beyaz pulpanın bir kısmı dalak pulpası içinde, büyük arter dalları etrafında silindirik bir biçimde yerleşim gösterir ve bunlara periarteriyel lenfatik kılıflar adı verilir. İçerdiği lenfositlerin çoğu T- hücreleridir. Periarteriyel lenfatik kılıfların içinde yer alan küresel veya oval lenfosit kümelerine ise lenfatik nodüller adı verilir. Lenfatik nodüllerde B lenfositleri çok yoğun bir şekilde bulunur, lenf bezlerindeki yapıya benzer olarak germinal merkezler içerebilirler. Dalağın kesit yüzeyinde gözle görülebilen birkaç milimetre büyüklüğündeki nodüllere Malpighi cisimcikleri adı verilir. Dalaktaki immün cevap, beyaz pulpadaki hücreler tarafından başlatılmaktadır. Dalakta beyaz pulpa ile kırmızı pulpanın birleşim yerine marjinal bölge adı verilmektedir. Filtrasyon ile hücre ayırımının büyük kısmı bu bölgede olur(5,6).



Resim 1. Dalağın histolojik ve fonksiyonel yapısı

2.4. Dalağın Fonksiyonları

2.4.1. Dalağın immunolojik fonksiyonları

Dalak çok etkin bir immunolojik organdır. Dalaktaki hücreler ve yapının özellikleri nedeniyle antijeni kabul ederek belirli işlemlere tabi tutar ve beyaz pulpada antijenleri yoğunlaştırır. Bu bölgede T ve B Lenfositlerin fazla sayıda bulunması, antijene karşı antikor oluşumu ile primer ve sekonder immün cevabın gelişmesini sağlamaktadır. Dalakta bulunan makrofajlar fagositozla yabancı antijenleri ve immün kompleksleri ortamdaki uzaklaştırmaktadır(13). Daha çok humoral bağışıklıkta rol oynayan dalak, hücresel bağışıklıkta da rol alır. Kan dolaşımındaki bakterilere karşı spesifik antikor yapılması(kapsüllü yada kapsülsüz bakteriler özellikle IgM (daha az olarak IgA veG) T ve B

lenfositlerinin olgunlaştırılması, antikorla işaretli hücrelerin fagositozu, tuftsın ve properdin yapımı gibi immünolojik fonksiyonları vardır. Dalaktaki makrofaj ve histiyositler, antikor yada opsonik proteinle işaretli bakterileri fagosite ederek ortadan kaldırırlar(7). B lenfositleri yüzeylerinde özellikle C3 için reseptör taşıyorlarsa splenik folliküllere yerleşirler. Reseptörler bloke edildiğinde B hücreleri splenik retiküler ve endotelial hücrelerle uygun bağlantıyı kuramaz ve doğru yere yerleşemezler. T hücreleri bundan etkilenmez ve dalakta doğru şekilde yerleşirler. Asplenik bireylerde belirli antijenlere karşı gelişen antikorların düzeyinin sağlıklı bireylerdekinin onda biri kadar olması dalağın, bağışık yanıtta etkin lenfositlerin önemli bir yerleşim yeri olduğunu göstermektedir(7). Dolaşımdaki CD4+ hücre topluluğu dalağın bulunmasına bağlıdır. Yeni karşılaşılan antijenlere özellikle de polisakkaritlere karşı antikor yanıtı CD4+ hücre işlevleri arasında yer aldığından, aspleni veya hipospleni durumunda bu yanıt bozulmaktadır(7). Etkili bir fagositoz, dalaktaki makrofajlar ile birlikte opsonin, properdin ve bir tetrapeptit olan tuftsın gibi dalaktan salgılanan maddelerle sağlanır. Asplenik hayvanlarda makrofaj ve nötrofillerin fagositozunu güçlendiren büyük bir glikoprotein olan fibronektinin düzeyi düşüktür(7). Splenektomili hastalarda hem makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisinin, hem de nötrofillerin fagosite ettiği bakterilerin inaktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir(11,12).

2.4.2.Dalağın filtrasyon fonksiyonu

Dalak kordonların iç yüzeyindeki makrofajlar yabancı maddeleri, partikül ve cisimleri filtre eder ve bunları dolaşımdan temizler. Özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterileri olmak üzere, çok sayıda bakteriyel partikülleri filtre eder. Bu nedenle splenektomi yapılan hastalarda pnömokok sepsisleri çok ağır seyredebilir(13). İntrinsik (membran, hemoglobin, enzim bozuklukları) veya ekstrinsik(antikorlu yada antikorsuz hasar) faktörlerle değişime uğramış eritrositler(sferositler, orak hücreler, rijit hemoglobin C'li hücreler), granülositler ve trombositler fagositozla ortamdan uzaklaştırılırlar. Dalak aynı zamanda antikor ile kaplı eritrositleri veya oksidan ilaçlar ile metabolik olarak zedelenmiş hücreleri de dolaşımdan çıkarmaktadır.

2.5.İnce bağırsak Embriyolojisi

Primitif bağırsak intrauterin hayatın 3. haftasında embriyoda, ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), ve arka bağırsak (hindgut) olarak farklılaşır. Mide, embriyonel 4. haftada "foregut" distal bölümünde fuziform bir genişleme şeklinde belirir. "Midgut" duodenum distal bölümünü, ince bağırsaklar ve kolonun sağ yarısını meydana getirir."Midgut" ventralde geniş olarak yolc sac'a açılır. Üçüncü ve 4. haftada embriyo hızla gelişir. Dördüncü haftadan sonra kölom boşluğuna sığamayan bağırsaklar, göbek bağının içinen girer. Ve bağırsak segmenti süperior mezenterik arter ekseninde saatin ters yönüne 90 lik bir yer değişikliği yapar ve duodenojejunal bölüm sağ, çekokolik bölüm ise sol yana yerleşir. Onuncu haftanın bitiminde kölom boşluğu yeterince gelişmiştir. Bağırsaklar, karına dönerken superior mezenterik arter ekseninde aynı yönde 90 lik ikinci bir yer değişikliği yapar, duodenojejunal segment superior mezenterik arterin arkasından, çekokolik bölümde önünden geçerler. Yer değişikliğinin üçüncü ve son 90 lik evresi karında olur. Çekum, doğuma kadar azar azar inerek, gerçek yeri olan sağ iliyak boşluğa yerleşir(14). Primitif bağırsak kanalından transvers kolonun üçte bir kısmı, inen kolon 1/3 kısmı ve sigmoid kolon gelişir. Rektum ile anüsün iç kısmı ise kloakanın dorsal parçasından gelişir(15).

2.6. İnce bağırsak Anatomisi

İnce bağırsaklar duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere anatomik olarak 3 bölümdür. Duodenum ince barsağın mideden sonraki ilk parçasıdır. Pilordan başlar, 1-2. lomber vertebra seviyesinde fleksura duodenojejunaliste sonlanır. İnce bağırsakların en geniş, en kısa ve aynı zamanda en stabil bölümüdür. Duodenumun dört parçası vardır. Duodenumun mezenteri yoktur. Sadece birinci parçasının ön ve arka yüzü peritonla örtülü olup mobildir. Periton bulbus hariç duodenumun diğer kısımlarını, yalnız ön yüzlerini örterek karın arka duvarına yapıştırır. Bu yüzden duodenumun bu parçaları hareket edemez. Sadece karın arka duvarı ile kendisinin arka yüzü arasında bulunan gevşek bağ dokusu çok az olarak yerinde

oynatılabilmesine izin verir(14). Fleksura duodenojejunalisten ileoçekal valvüle kadar uzanan ince barsağın 2/5 proksimal bölümünü jejunum, 3/5 distal bölümünü ileum oluşturur. Jejunum karın ön boşluğunun sol üst yarısında, ileum ise sağ alt yarısında yer alır. İleumun distal bölümü pelvis içindedir. Terminal ileum ise sağa, yukarı doğru giderek çekumda sonlanır. Jejunumla ileum arasında belli bir sınır olmamakla beraber görünüş ve yapı bakımından bazı farklar vardır. Jejunumun çapı ve duvar kalınlığı ve plika sirkülarisler sayısı ileuma nazaran daha yüksek ve daha sıktır. Jejunumundaki a.rekti dalları daha uzun ve sayıları daha fazladır. Jejunuma ait mezenterin iki yaprağı arasında bulunan yağ dokusu ileuma göre daha azdır. Ayrıca ileum jejenuma göre peyer plakları yönünden zengindir.

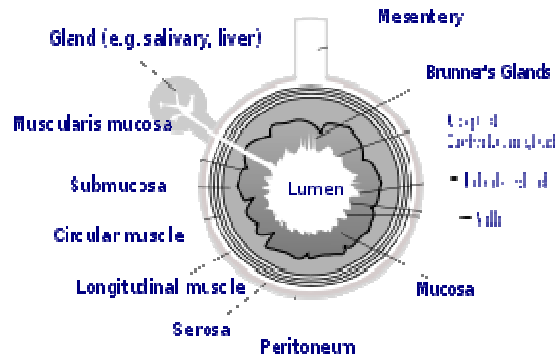
Jejunum ve ileumun her tarafı periton ile örtülmüştür. Bu periton yaprakları barsağın arka kenarında sırt sırta gelerek mezenter adı verilen periton plikasını oluştururlar ve jejunumla ileumu karın boşluğu arka duvarına asarlar. Bu nedenle jejunum ve ileum karın boşluğu içinde çok mobildir(16). İnce bağırsaklar superior mezenterik arterden gelen dallar ile beslenir. Sayıları 20 kadar olan bu dalların ilk 8 -10 tanesi de ileuma gidip a.iliaka adını alır. Bu 20 kadar dalın hepsi a.mezenterika superiordan çıktıktan az sonra mezenter içinde iki uç dala ayrılır. Bu uç dallar kendilerine komşu olan diğer uç dallarla kavis biçiminde anastomozlar yaparlar. Bu kavislerin konveks taraflarından tekrar dallar çıkar. Bunlar da uç dallara ayrılarak kendi aralarında anastomozlar yaparak ikinci bir kavis meydana getirirler. Böylece iki ile beş sıra halinde anastomozlardan oluşan arter kavisleri meydana gelir. İleumda arter kavisleri daha fazla sayıda olup daha kompleks bir yapıya sahiptirler. Son arter kavislerinden çıkan vasa rektalar birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Düz ve dik bir şekilde ilerleyerek mezenterde, jejenumda ve ileumda dağılırlar.

İnce bağırsaktan dönen venöz kan v. mezenterika superior yolu ile vena portaya dökülür. İnce bağırsaklardaki lenf sisteminin başlangıcı villusların ortasındaki santral lenf aralıklarıdır. Bunlar villusların dibinde ve submukozada bulunan lenf damar ağı ile birleşirler. Bu ağlardan çıkan lenf damarları mezenterin iki yaprağı arasındaki lenf ganglionlarına ulaşırlar (14).

Bu ganglionlardan çıkan lenf damarları birleşerek trunkus intestinalisi yaparlar ve 1. lomber vertebra hizasında sisterna siliye dökülürler.

Sempatik lifler superior mezenterik gangliondan, parasempatik lifler ise çölyak ganglion aracılığı ile n. vagustan gelir. İnce bağırsak cidarına gelen bu sinir lifleri önce tunika muskularis tabakasında longitudinal ve sirküler kaslar arasında myenterik pleksusu (Auerbach), daha sonra submukoza tabakasında submukozal (Meissner) pleksusu meydana getirirler. Myenterik pleksus barsağın peristaltik hareketlerini, Meissner pleksusu ise ince barsağın salgı fonksiyonunu idare eder.

İnce barsağın ağrı duyusunu taşıyan afferent lifler, sempatik sinir lifleri ile birlikte medulla spinaliste 10-11-12. torakal ve 1 nci lomber segmentlere gider. Bu nedenle ince bağırsaklardan gelen ağrılar 10-11-12. torakal, 1 lomber spinal sinirlerin yayıldığı ve özellikle göbek çevresi ile lomber bölgede hissedilir.



Resim 2: İnce bağırsak duvar yapısı

2.7. İnce Bağırsağın Histoloji

İnce bağırsaklar dıştan içe doğru dört tabakadan oluşur.

1.Tunika Seroza; peritondan yapılmıştır. Duodenumun retroperitoneal bölümü haricinde ince bağırsaklar periton yaprakları çevreler. Mezenter jejunum ve ileum kurvelerini karın arka duvarına asan periton plikasıdır. Solda L2 vertebra seviyesinden başlayıp çekumun iç yanına kadar uzanır. Bu seroza yaprakları arasında ince bağırsakların damar ve sinirleri, lenf

damarları, ganglionları ve değişik miktarda yağ bulunur. Subseroza ise gevşek bağ dokusundan oluşmuştur.

2.Tunika muskularis; bu tabaka düz kas liflerinden yapılmıştır. Dışta longitudinal, içte sirküler kaslar bulunur. Longitudinal liflerin kasılması ile ince bağırsaklar kısalır ve genişler. Sirküler liflerin kasılması ile uzar ve daralır.

3.Tunika Submukoza; gevşek bağ dokusundan yapılmış bu tabakada damar ve sinir pleksusları, ganglion hücreleri bulunur. Muskuler tabakanın mukoza üzerinde kolayca hareketine imkan verir(13).

4. Tunika Mukoza; üç tabakadan oluşur. En içteki epitelyal tabaka, tek sıralı silindirik epitelyum hücrelerinden oluşur. Absorpsiyonu sağlayan bu hücrelerin arasında mukus salgılayan goblet hücreleri de bulunur. Mukozanın ikinci tabakasını gevşek bağ dokusundan oluşmuş lamina propria yapar. Bu tabaka içerisinde kan damarları, lenfatik kapillerler, sinir lifleri, Lieberkühn bezleri, lenf folikülleri vardır. Lenf folikülleri bağırsak eksenine paralel olarak ve bağırsak cidarına mezenterin yapışmadığı serbest kenarında bulunur. Kümeler yaptıklarında peyer plakları adını alır. Mukozanın en dışında düz kas liflerinden yapılmış muskuler tabaka bulunur. İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelir. İnce bağırsakların mukozası düz yüzeyli değildir. Bağırsakların emilim yüzeyini arttırmak için mukozanın iç yüzünde bağırsak eksenine göre dikey durumda olan ve plika sirkularis adını alan mukozal kıvrımlar vardır. Uzunlukları ve sayıları jejunumda daha fazladır. Bu mukozal kıvrımların yüzeyinde villus adı verilen oluşumlar vardır. Bunlar lamina propria ve epitel tabakasının lümen içine uzanmaları ile oluşur. Villuslerin ortasında santral lenfatik kapiller (lakteal) bulunur ve submuközadaki lenfatik damarlara açılır. Ayrıca ince barsağın iç yüzeyini döşeyen silindirik epitelden lümene doğru uzanan ipliksi çıkıntılar (mikrovillusler) vardır(17).

2.8. İnce bağırsak florası

Normal bağırsak florası ve vücudun herhangi bir bölümündeki normal flora, patojen mikroorganizmaların yerleşmesine ve yayılımına karşı koruyucu

rol oynar. Normal bağırsak florasında sayıları 100-400 arasında değişen anaerop bakteri türü bulunduğu bildirilmiştir (Tablo-1),(18).

Bağırsak florasındaki aerop mikroorganizmaların anaeroplara oranı 1/1000'dir. Bağırsak normal florasında bulunan anaerop bakterilerin içinde patojen olmayanların yanısıra insanda hastalık etkeni olabilecek anaerop türleri de vardır. Jejunumda az sayıda anaerop çomak şeklindeki bakteriler bulunursa da, bu bölgenin florasını maya, laktobasil, alfa-hemolitik streptokok gibi fakültatif anaerop gram(+) mikroorganizmalar oluşturur. Jejunumdan ileuma doğru ilerledikçe mikroorganizmaların tür ve sayılarında artış görülür. İleumun başlangıcında anaerop ve aerop organizmalar eşit sayıdadır. Normal bağırsak florasının % 99'undan fazlasını anaerop bakteriler oluşturmaktadır(18).

Tablo 1. Normal bağırsak florasında bulunan anaerop bakteriler(18)

GRAM (+)	GRAM(-)
Bifidobacterium longum	Bacteroides vulgatus
Bifidobacterium adolescentis	B. thetaiotaomicron
Peptostreptococcus sp	B. fragilis
Peptococcus sp	B. distasonis
Coprococcus sp	B. variabilis
Ruminococcus sp	B. uniformis
Eubacterium sp	B. melaninogenicus
Clostridium perfringens	B. asaccharolyticus
Propionibacterium acnes	B. splanchnicus
Lactobacillus sp	Bacteroides sp
Campylobacter sp	Fusobacterium freundii

2.9.İnce bağırsak duvar bariyeri

Patojen mikroorganizmalara ve toksik ürünlere karşı önemli bir savunma görevi yapar. Barsağın hücresel bariyerini kolumnar epitel

hücrelerinin oluşturduğu tabaka ve bunların arasına serpiştirilmiş goblet hücreleri, lenfositler ve M hücreleri gibi özel hücreler oluşturur. Normal epitel hücrelerinin yapı ve fonksiyonunun ve sıkı junctionların korunması bakterilerin transepitelyal ve transsellüler göçünü önler. Peyer plakları, lenf folikülleri, lamina propria lenfositleri, mezenterik lenfoid hücreler ve IgA'dan oluşur. Antijenik uyarı sonrasında, oluşan T ve B lenfositleri peyer plaklarından ayrılarak, mezenter lenf düğümlerine oradan da lenfatikler yoluyla vücudun çeşitli bölgelerine giderler (19).

2.10. İnce bağırsak obstrüksiyonları

İnce bağırsak tıkanmalarında, bağırsak içi kapsamının distale doğru gidişi bozulmuştur. Bu olay bağırsak lümenini tıkayan bir nedene bağlı ise mekanik tipte intestinal obstrüksiyon vardır. İntramural, mural ve ektramural nedenlere bağlı olarak bağırsak tıkanmaları üç grupta incelenebilir(20). Gelişmiş ülkelerde, ince bağırsak obstrüksiyonlarının % 75-80'ini elektif cerrahi insidansındaki yüksekliğe bağlı olarak, daha önce geçirilmiş cerrahiye bağlı gelişen adhezyonlar oluşturur. Bir zamanlar en sık neden olarak sayılan strangüle herniler, geri kalmış ülkelerde hala ilk sıralarda olmasına rağmen %8 gibi bir yer tutarlar(20).

Oluş mekanizmalarına göre ince bağırsak tipi obstrüksiyonlar ekstrinsik, intrinsik ve intraluminal olmak üzere üç gruba ayrılır. Ekstrinsik nedenler; kapalı loop, adhezyonlar, herni, strangulasyon gibi ekstrinsik nedenlerdir. İntrinsik nedenler ise; tümör, crohn hastalığı, tüberküloz, radyasyon enteropatisi, intramural kanama ve intussepsiyondur. Intraluminal nedenler arasında bezoarlar ve safra taşı ileusu sayılabilir (21). İnce bağırsaklarda meydana gelen mekanik obstrüksiyonlar sonucunda barsağın proksimalinde sıvı ve gaz birikimi gelişerek bağırsakta distansiyona neden olurlar. Obstrüksiyonun proksimalinde artan bağırsak peristaltizmi intestinal dokuda ödem oluşmasına yol acar. Proksimal bağırsakta artan ödem, refleks mekanizmalar ile distal bağırsak hareketlerinde de azalmaya neden olur. Mekanik obstrüksiyonlarda temel sorunun sıvı ve elektrolit kaybı olduğu giderek daha da iyi anlaşılmaktadır (2).

Mekanik bağırsak obstruksiyonları 7–8 litreye varan sıvı kaybına neden olarak ciddi dehidratasyona yol açabilirler. İnflamasyon sürecinde prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanlar rol almaktadırlar (2). Sıvı ve elektrolit kaybının büyük bir bölümü bağırsak lümeni içerisine ve ödemli bağırsak duvarına olmaktadır. Serozal yüzden sıvı akışı da serbest peritoneal sıvı birikimine neden olur.

Mekanik ince bağırsak tipi obstruksiyonlarda ortaya çıkış sırası ve şiddeti obstruksiyonun türü, seviyesi ve derecesine göre değişen dört ana kardinal belirti vardır. Bunlar; karın ağrısı, kusma, abdominal distansiyon ve gaz-gaita çıkaramama belirtileridir. Mekanik bağırsak tıkanmalarında tıkayıcı olay komplet veya parsiyel olabilir. Tıkanmış olan bağırsak segmentinin kan dolaşımı da bozulabilir. Bu durum bağırsak tıkanmasına yol açan olaylara (volvulus, fıtık kesesi içindeki sıkışmalar) sekonder olarak gelişebileceği gibi her ikisine bağlı olabilecek mezenterik damar tıkanmaları sonucunda da gelişebilir. İntestinal obstruksiyonlar acil cerrahi hastalıkların yaklaşık %20'sini oluşturduğundan cerrahlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler(2). Günümüzde antibiotik tedavileri, intravenöz sıvı replasmanı ve intestinal dekompresyon şeklinde tedavi planlarının yerleşmesi ile mekanik intestinal obstruksiyonlara ait mortalite giderek azalsa da halen %5–20 arasındadır(2). Özellikle karın içi yapışıklıklar nedeni ile ortaya çıkan tablolarda, cerrahi için uygun zamanı belirlemek ve gereksiz girişimleri engellemek son derece önemlidir.

Normal şartlarda ince bağırsaklar çok az bakteri içerirler, ancak obstruksiyonlarda bakteriler hızla çoğalırlar (2). Mekanik ince bağırsak obstruksiyonlarında bir noktadan sonra bağırsak duvarının (intestinal mukoza) bakterilere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması, bakteriyel translokasyonla sonuçlanır(3).

2.11.Bakteriyel Translokasyon

Bakteriyel translokasyon canlı mikroorganizmaların yanı sıra cansız mikroorganizmalar ve endotoksinlerin bağırsak epitel mukozasını aşarak karaciğer, dalak ve mezenterik lenf nodlarına geçişidir (22). Bu geçiş normal

şartlarda gerçekleşmemektedir. Yanık, açlık, mekanik intestinal obstrüksiyon, cerrahi travma, safra yolu tıkanıklığı, şok gibi durumlarda bağırsak bariyer fonksiyonunun ve mukozal bütünlüğünün bozulması, bakterilerin absorpsiyonunu artırarak bağırsak dışına çıkmasına, başka organlara bakteriyel translokasyonuna neden olmaktadır(19). Bağırsak mikroflorasının aşırı çoğalması, mukoza bariyerinin bozulması ve konağın immünolojik durumu bakteri translokasyonu mekanizmasındaki başlıca etkileyici faktörlerdir. Normal bağırsak florası-anaerobik mikroflora, patojen mikroorganizmaların bağırsakta kolonizasyonunu ve translokasyonunu kontrol eder. Bu olaya kolonizasyon direnci de denilmektedir. Epitelin apikal yüzündeki villuslar anaerobik bakterilerden oluşan biofilm ile örtülü mukus tabakası ile çevrelenmiştir. Bu başlıca enterobakterler olmak üzere aerobik gram (-) enterik basillerin aşırı çoğalmasını sınırlar ve enterositlere yapışmayı önler. Enterik aerobik gram (-) bakterilerin artışı veya anaerobik mikrofloranın azalması bakteriyel translokasyona eğilimi artırır(23). Gastrik asidite, pankreatobiliyer sekresyon, intestinal immünolojik faktörler ve başlıca intestinal peristaltizm barsağın mikrobiyolojik dengesini koruyan endojen faktörlerdir(24). E.coli, K.pneumonia ve diğer enterobakterler, P.aeroginoza, enterokok, laktobasiller, stafilokok cinsi bakteriler en sık translokasyona uğrayan bakterilerdir. Translokasyona uğrayan bakteriler intrasellüler patojenlerdir. Fagositoza direnç gösterirler. Lökositlerin içinde çoğalabilirler ve lökositlerin dışında da canlı kalabilirler. Anaerob bakteriler nadiren translokasyona neden olurlar. Bu anaerobların mukozada kolonize olarak epitelyuma bağlanmaması ya da epitele bağlansalar bile fagositoza daha dirençli olmaları ile açıklanmaktadır (25).

Bakteriyel translokasyonun oluşması için çeşitli fizyolojik mekanizmaların zarara uğraması gerekmektedir:

1. Barsağın patojen olmayan anaerobik mikroorganizmalarca kolonizasyonu diğer bakterilerin mukozaya bağlanmasını önler ve bakteriyel çoğalmayı azaltır. Antibiyotik kullanımı, intestinal staz ve beslenme değişikliği sonucu bağırsak florasının içeriğinde değişiklikler olur ve translokasyon ile sonuçlanır (26).

2. Bağırsak mukoza ve mukus tabakası normalde bariyer olarak yeterlidir. Enterositlere direkt hasar veya intestinal kan akımının azalması, hemorajik şok ve termal yaralanma ya da total parenteral nütrisyon esnasında bağırsak mukozasında atrofi oluşması durumlarında bu bariyer geçirgen hale gelebilir. Müsin, goblet hücrelerinden salgılanan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (27). Müköz tabaka, submukozal plazma hücrelerinden salgılanan IgA'yı (Sekretuar IgA: slgA) da içeren bir grup koruyucu ihtiva eder. Müköz tabaka anaerob mikroorganizmaların üreyebilmesi için uygun bir ortam hazırlar ve bu da potansiyel patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engeller (28). Müköz tabakadaki değişiklikler, patojenik bakterilerin sayılarının artmasına ve potansiyel patojenik bakterilerin epitel hücre yüzeyine tutunmasına neden olur. Bunun tersine IgG ve IgM fagositoya yol açarak bakteri translokasyonunu hızlandırmaktadır.
3. İmmun sistemin deprese olduğu durumlarda bakteriler fagositozdan kaçarak transloke olabilirler (29).
4. İnce bağırsakların yüzeyindeki kolumnar epitel hücreleri de (enterosit) bariyer oluşturur. Enterositler besin kaynağı olarak glutamine, proliferasyon için epidermal ve transforming growth faktörlere ihtiyaç gösteren kompleks hücrelerdir. Enterositler birbirlerine desmozomlar ile ve zayıf bağlar ile bağlanırlar ve bu bağlar küçük moleküllerin geçişine izin verirlerken bakterilerin ve büyük moleküllerin geçişini engellerler (30).
- 5.Çeşitli kemoterapötik ilaçlar ve steroidler translokasyonu artırır. Atimik farelerde mezenter lenf düğümüne %50 translokasyon olduğu gösterilmiştir. Bu da T lenfositlerin translokasyonda rol aldığını göstermektedir(23).

2.11.1. Bakteri translokasyonuna karşı vücut savunma mekanizmaları

1- Fiziksel savunma mekanizması

a-Epitel tabakası

b-İntestinal peristaltizm

2-Sekretuar savunma mekanizması

a-Mide asiditesi

- b-Safra asitleri ve safra tuzları
- c-Mukus yapımı
- d-Proteolitik enzimler

3-Bakteriyel savunma mekanizmaları

- a-Bakteriyel antagonizma
- b-Kolonizasyon rezistansı

4-İmmunolojik savunma mekanizmaları

- a-Sekretuar Ig' ler
- b-Makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler

2.11.2. Bakteri translokasyonunu etkileyen başlıca faktörler (31)

Artıranlar	Azaltanlar
İmmüsupresif ilaçlar	Splenektomi
İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma	Mezenterik lenfadenektomi
Yanık	Bombesin
Endotoksin	Prostaglandin E1
Parenteral beslenme	Ksantin oksidaz inhibisyonu
İntestinal obstrüksiyon	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
İntestinal motilite bozuklukları	Hipertonik NaCl infüzyonu (hemorajik şokta)
Biliyer obstrüksiyon	Heparin
Radyasyon	Epidermal büyüme faktörü
Travma	Enteral beslenme
İntraabdominal yabancı cisimler	Oral fosfolipitler
Hemorajik şok	Enalapril
Tümörler	Tromboksan A2 inhibisyon
Risinoik asit	
Zimozan	
Karaciğer rezeksiyonu	
İntestinal iskemi-reperfüzyon	
Nötropeni	
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
Kolorektal karsinom	

2.12.Sitokinler

Sitokinler nonspesifik immün sistemin temel haberleşmesini sağlayan protein veya glikoprotein yapıda maddelerdir. Hücre büyümesi ve değişimi, doku tamiri ve yeniden yapılanması, immün cevabın düzenlenmesi, hücreler arasında kimyasal haberleşmesini sağlarlar. Doğal immünitede sitokinler, mononükleer fagositler ve doğal öldürücü hücreler (natural killer) tarafından üretilirler. IL-1 beta, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar. Kazanılmış immünitede ise T hücreleri tarafından üretilirler. TNF- α , IL-1, IL-6 doğal immün cevapta en önemli sitokinlerdir (32).

Sitokinler, etki mekanizmasına göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak adlandırılır. Proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar. İmmün cevabın başlaması ve sürdürülmesi için gereklidir. İnsan immün cevabında temel proinflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-1' dir. Bunlara yardımcı sitokinler ise IL-6 ve IL-8' dir(32,33).

TNF- α nötrofil birikiminde, granülom oluşumunun indüksiyonunda, adezyon moleküllerinin endotel hücrelerine etkilerinde ve intestinal permeabilite artışına neden olan bir maddedir. Etkisini IL-6' yı arttırarak gösterir. TNF- α , gram negatif bakterilere konak yanıtının temel mediatörüdür(34). Yüksek konsantrasyonlu lipopolisakkarit (LPS)' e bağlı doku hasarında, damar duvar içi pıhtılaşmada ve septik şokta temel mediatördür. TNF- α ' nın temel kaynağı LPS'nin uyardığı mononükleer fagositlerdir. İnflamasyonun patogenezinde ilk suçlanan sitokindir (35).

2.13. C-Reaktif Protein

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, sistemik enflamasyonun göstergesi olan akut faz serum proteinidir (36). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler, serebrovasküler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır (37). CRP düzeyi enflamasyon

ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden enflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. Bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir (38).

2.14. Asimetrik dimetil arginin

Asimetrik dimetil arginin(ADMA) proteinlerde arjinin rezidülerine, metil gruplarının eklenmesi sonucu oluşur. ADMA nitrik oksit sentatazin endojen inhibitörüdür (39). ADMA renal ve kardiyovasküler hastalıklar dışında insülin rezistans sendromu, Tip 2 diyabet, karaciğer hastalıklarıyla da ilişkilidir (40,41).

2.15. Paraoksenaz

Paraoksenaz(PON) Ca^{+2} bağlı bir glikoprotein yapısında yüksek dansiteli lipoproteinlerle(HDL) ilişkili bir ester hidrolazıdır (42). PON antiaterojenik ve peroksidatif hasara karşı antioksidan özelliklere sahiptir. Oksidatif hasara bağlı olarak dislipidemi, diabetes mellitus, ileri yaş, ve sigara iimine bağlı olarak serum seviyeleri düşer(43).

2.16. Total oksidan ve antioksidan kapasite

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir(44).

Lipid hidroperoksidlerin yıkımıyla oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehidler ya hücre düzeyinde metabolize olurlar ya da başlangıçtaki etki alanlarında difüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarak, sekonder bozuklukların göstergesi olabilirler(45).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik etik kurulu (DUHADEK) 29.03.2011 tarih ve 2011/17 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak 'Guidelines in the use and case of laboratory animals' kurallarına çerçevesinde yapılmıştır (46).

3.1. Deney Hayvanları

Ağırlıkları 200-280 gram arasında değişen 24 adet Wistar Albino rat çalışmaya alındı. Tüm ratlar kafeslerde 12 saat gece 12 saat gündüz olmak üzere 20-26 °C sıcaklıkta olacak şekilde tutularak standart rat yemi ve musluk suyuyla beslendi.

3.2. Deneysel Çalışma

Operasyon öncesi akşamdan sonra aç bırakılan hayvanlara intramuskuler yoldan 50 mg/kg Ketamin hidroklorür(Ketalar®; Parke Davis, Pfizer,İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg Xylazine (Rompun®; Bayer AG, Leverkusen, Germany). enjekte edilerek anestezi sağlandı.

Toraks ve karın traşı yapıldı. % 10'luk povidoneiodine solusyonu (Betadine®) ile cilt temizliği yapıldı (Resim 3). Steril koşullarda ratların karın kısmına orta hattan yapılan 4cm'lik insizyon ile karın açıldı. ileçekal bileşke ortaya konuldu (Resim 4). Çekumun yaklaşık 1 cm proksimalinden ileum 4.0 serbest ipek suture ile ligate edilerek mekanik obstruksiyon oluşturuldu (Resim 5). Dalak serbestleştirildikten sonra pedikülü 3/0 ipek ile bağlandı. Pankreasın korunmasına özen gösterilerek splenektomi gerçekleştirildi (Resim 6). 2 ml serum fizyolojik peritoneal alana verilerek insizyon çift kat olarak kapatıldı. 24 saat sonra yeniden intramuskuler yoldan 50 mg/kg Ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg Xylazine enjekte edilerek anestezi sağlandı ve %10'luk povidone iodine solusyonu ile cilt temizliği yapılarak steril koşullarda intrakardiyak kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Daha sonra torakoabdominal insizyon ile karın tekrar açılarak intraperitoneal alandan sürüntü yoluyla kültür alındıktan sonra, V.cava inferiorından kan alındı. Ayrıca

mezenterik lenf nodları ve karaciğer histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme için çıkarıldı.

Son olarak ileal içerik mikrobiyolojik inceleme için alındı, ligasyon uygulanan segmentin üzerinden yaklaşık 5 cm'lik ileal segment ileal mukozal bütünlük, ödem ve İnflamasyon açısından histopatolojik olarak değerlendirilmek üzere çıkarıldı.

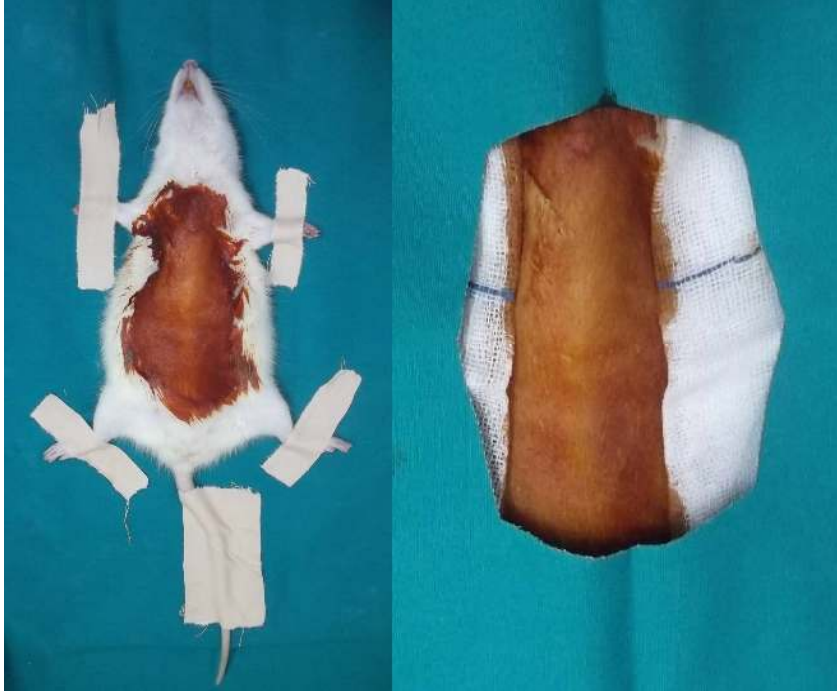
3.3. Deney Grupları:

Çalışmaya randomize olarak her grupta 8 adet olacak şekilde toplam 24 adet Wistar Albino dişi rat alındı.

Grup I (S): Karın açılarak ileoçekal bileşke ortaya konuldu ve herhangi bir işlem yapmadan peritoneal alana 2 ml serum fizyolojik verilerek insizyon kapatıldı.

Grup II (İBO): Laparotomi sonrası ileoçekal bileşke ortaya konuldu ve çekumun 1 cm proksimalinden ileum 4.0 ipek suture ile ligate edilerek mekanik ince bağırsak obstruksiyonu oluşturuldu. Peritoneal alana 2 ml serum fizyolojik verilerek insizyon kapatıldı.

Grup III (İBO + SP): Karın açılarak splenektomi yapıldı. Ardından ileoçekal bileşke ortaya kondu ve çekumun 1 cm proksimalinden ileum 4.0 ipek suture ile ligate edilerek mekanik ince bağırsak obstruksiyonu oluşturuldu. Peritoneal alana 2 ml serum fizyolojik verilerek insizyon kapatıldı.



Resim 3. Karın tıraşı yapılarak, insizyon bölgesinin povidon iyot ile temizliği ve steril olarak örtülmesi



Resim 4. Median laparotomi ile explorasyonda ileoçekal bölgenin görülmesi



Resim 5. İleoçekal bölgeden yaklaşık 1cm proksimalinde intestinal obstruksiyon oluşturulması



Resim 6. Splenektomi sonrası intestinal obstrüksiyon yapılması

3.4. Mikrobiyolojik İnceleme

Peritoneal sürüntü, mezenterik lenf nodları, karaciğer ve dalak doku örnekleri ve alınan kan örnekleri mikrobiyolojik inceleme için alındı. Ratlara steril bir şekilde laparotomi yapılarak ilk olarak her bir hayvandan 1 ml kan örneği alınarak Brain heart infüzyon (BHI) besiyeri içeren bifazik kan kültürü vasatlarına inoküle edilerek ve aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı. Luminal içeriği steril izotonik serum fizyolojik içinde homojenize edilerek McConkay ve kanlı agara ekim yapıldı. Peritoneal sürüntü örneği ile McConkay ve kanlı agara ekim yapıldı.

Ardından mezenter lenf nodu, karaciğer doku biyopsi örnekleri alınarak steril cam homojenizatörlerde 2 ml BHI besiyeri içerisinde homojenize edildi. Homojenize edilen doku örneklerinden 0.1 ml alınarak kanlı agar ve Mc Concey agara inoküle edildi. Tüm besiyerleri 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılarak bakterilerin üremesi gözlemlendi. Üreme olan kültürlerdeki bakterilerin identifikasyonları standart mikrobiyolojik yöntemler ve gram boyama ile yapıldı.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Her grupta deneysel işlemlerin sonunda, biokimyasal tetkikler için intrakardiyak yolla alınan kanın 1 ml'si mikrobiyolojik inceleme için ayrıldıktan sonra süratle santrifüjlenerek elde edilen numune biyokimyasal analizler için plastik endorf kapaklı tüplere transfer edilerek -80 °C derin dondurucuda saklandı. İnflamatuvar cevabın göstergesi olarak TNF α , IL1 β , IL6, ve olmak üzere biyokimyasal parametrelerin analitik uygulama, hesaplama ve birim dönüşümleri gerçekleştirildi. CRP ölçümü nefelometrik olarak ölçüldü. TNF α , IL1 β , IL6 serum düzeyi ticari kemilüminesan immün assay kitleri kullanılarak ölçüldü. ADMA enzyme bağlı immunosorbent assay yöntemi kullanılarak ölçüldü(47). Serum paraoksanase seviyeleri modifiye Eckerson yöntemi ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Toplam oksidan kapasite seviyeleri Erel yöntemleri ile ölçüldü (48).

3.6. Histopatolojik Değerlendirme

Ileal segmentler mukozal hasar skoru açısından incelendi. Ileal segment, mezenterik lenf nodları ve karaciğer örnekleri inflamatuvar hücre infiltrasyonu derecesi açısından değerlendirildi. Ratlardan alınan doku örnekleri % 10'luk formaldehid solüsyonu içerisine konup 24 saat tesbit yapıldıktan sonra rutin histolojik doku takibinden geçirilerek parafin bloklara yerleştirildi ve mikrotom yardımıyla 4-5 µm'lik kesitler hazırlandı. Elde edilen doku kesitleri hematoxylin-eosin (H&E) ile boyanarak standart protokol uygulandı. Hazırlanan preparatlar belirli uzman bir patolog tarafından ışık mikroskobu (Nikon ECLIPSE 80i) altında ileal doku örneklerinde mukozal inflamasyon ve ödem bulguları, mezenterik lenf nodlarında ve karaciğer örneklerinde parankimal inflamasyon ve ödem bulguları değerlendirildi. İnflamatuvar değişiklikler yönünden değişiklik yok (0), hafif derecede değişiklikler (1), orta derecede değişiklikler (2) ve belirgin değişiklikler (3) olmak üzere skorlanarak kaydedildi. Ayrıca bakteriyel translokasyon değerlendirilmesi için tüm doku örnekleri Giemsa boyasıyla boyanarak aynı ışık mikroskobunda incelendi

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı farklılık tespit edilen parameterlerde gruplar arası değerlendirmede Mann Whitney U test kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

“Deneyisel mekanik incebağırsak obstrüksiyonunda bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar cevap değişikliklerinin splenektomize ratlarda araştırılması” adlı deneyisel çalışma esnasında ratlarda mortalite gelişmedi.

4.1.Bakteri Translokasyonu

Gruplar karşılaştırıldığında kan, karaciğer, mezenterik lenf nodu ve periton kültürlerinde üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.003$, $p=0.047$, $p=0.035$). Sham (S) ve İBO grubu karşılaştırıldığında; incebağırsak obstrüksiyonu sonrası kan, karaciğer, mezenter ve periton kültürlerinde üreme açısından anlamlı değişiklikler olduğu (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.002$, $p=0.038$ ve $p=0.038$) görüldü. İBO ve İBO+SP karşılaştırıldığında; her iki grupta benzer değişikliklerin olduğu görüldü ($p>0.05$) (Tablo 2)

4.2. Biyokimyasal sonuçlar

Gruplara ait biyokimyasal sonuçlar tablo 3’de gösterildi. Gruplar karşılaştırıldığında paroksanaz, TOS, $TNF\alpha$, IL6, IL1 β ve CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Anlamlı farklılık olan parametrelerde gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında; S ve İBO karşılaştırıldığında; mekanik bağırsak obstrüksiyonu uygulanan grupta ilgili parametreler açısından anlamlı fark izlendi.($p= p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.005, p=0.001$ ve $p=0.001$). S ve İBO+SP karşılaştırıldığında ise paroksanaz, TOS, $TNF\alpha$, IL6, IL1 β ve CRP açısından anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p=0.021$, $p=0.028$, $p<0.001$, $p=0.015$, $P<0.001$ ve $p<0.001$). İBO ve İBO+SP karşılaştırıldığında tüm biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 2. Gruplara ait mikrobiyolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	Kan Kültürü (N=) ^a	Karaciğer Kültürü (N=) ^a	Mezenter Kültürü (N=) ^a	Periton Kültürü (N=) ^a
S	0/8	0/8	2/8	2/8
İBO	6/8 ^b	7/8 ^b	7/8 ^a	7/8 ^b
İBO + SP	2/8	4/8 ^b	4/8	3/8

S=Sham, İBO=İnce barsak obstruksiyonu, İBO+SP=İnce barsak obstruksiyonu + Splenektomi, SD=Standart Deviasyon, ^a Pozitif kültür sayısı/Grupta yer alan toplam rat sayısı, ^bSham grubundan anlamlı olarak farklı (p<0.05)

Tablo 3. Gruplara ait biyokimyasal parametre sonuçları

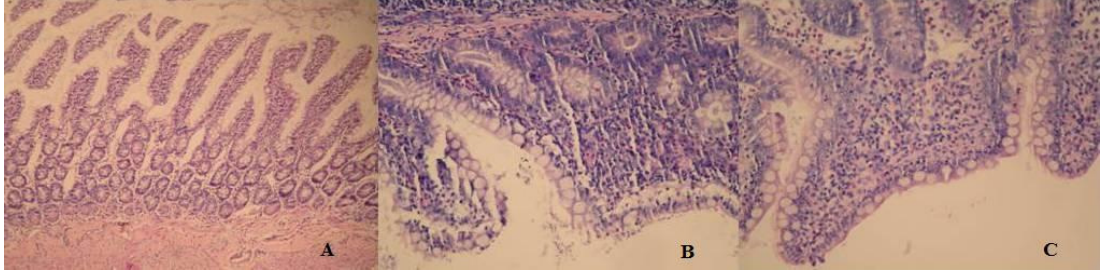
Gruplar	PON (Ortalama ± SD)	TAS (Ortalama ± SD)	TOS (Ortalama ± SD)	ADMA (Ortalama ± SD)	TNF-α (Ortalama ± SD)	IL6 (Ortalama ± SD)	IL1β (Ortalama ± SD)	CRP (Ortalama ± SD)
S	35,60 ± 9,66	0,72 ± 0,07	12,10 ± 1,36	2,36 ± 0,91	1,95 ± 0,97	31,53 ± 9,53	0,47 ± 0,12	30,63 ± 5,22
İBO	18,87 ± 4,78	0,71 ± 0,10	33,68 ± 11,99	2,34 ± 1,08	7,66 ± 1,93	65,41 ± 23,13	1,65 ± 0,67	164,11 ± 46,37
İBO + SP	23,73 ± 7,06	0,69 ± 0,10	35,46 ± 23,72	1,62 ± 1,02	6,40 ± 2,09	50,98 ± 18,87	1,70 ± 0,54	145,04 ± 25,90

S=Sham, İBO=İnce bağırsak obstruksiyonu, İBO+SP=İnce bağırsak obstruksiyonu + Splenektomi, PON=Paraoksanaz, TAS= Total Antioksidan Status, TOS= Total Oksidatif Status, ADMA=Asimetrik dimetil arginin, TNF-α=Tümör Nekroz Faktör-alfa, IL6=İnterlökin-6, IL1β=İnterlökin-1 β, CRP= C-Reaktif Protein, SD=Standart Deviasyon

4.3.Histopatolojik sonuçlar

Gruplara ait histopatolojik sonuçlar tablo 4’de gösterildi. Gruplar karşılaştırıldığında Karaciğer ve incebağırsak inflamasyon derecesi ve incebağırsak mukozal hasarı açısından anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla p=0.023,p=0.04 ve p=0.013). Sham ve İBO grubu karşılaştırıldığında; incebağırsak obstruksiyonu sonrası karaciğer ve ileumda inflamasyon (sırasıyla p=0.028 ve p=0.005) ve ileumda mukozal doku hasarı (p=0.01) açısından incebağırsak obstruksiyonu sonrası anlamlı artış görüldü. İBO ve İBO+SP karşılaştırıldığında; her iki grupta benzer değişikliklerin olduğu,

yalnızca ileumda ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler açısından İBO grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.05$) (Tablo 4) .



Resim 7. İntestinal obstruksiyon sonrası ileal mukoza hasarı. A - S grubu: Minimal mukozal inflamasyon (H&E stain, x100) B - İBO grubu ve C- İBO + SP grubu: Subtotal villus atrofi ve şiddetli ödem ve inflamasyonun eşlik ettiği ılımlı dejeneratif epitelyal değişiklikler (H&E stain, x200).

Tablo 4. Gruplara ait histopatolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	Karaciğer inflamasyon skoru (Ortalama $\pm$ SD)	Mezenterik Lenf Nod çapı (mm) (Ortalama $\pm$ SD)	İleum inflamasyon skoru (Ortalama $\pm$ SD)	İleum mukozal hasar skoru (Ortalama $\pm$ SD)
S	0,13 $\pm$ 0,35	0,20 $\pm$ 0,09	1,13 $\pm$ 0,35	0,00 $\pm$ 0,00
İBO	0,88 $\pm$ 0,64 ^a	0,26 $\pm$ 0,09	2,38 $\pm$ 0,74 ^a	1,00 $\pm$ 0,76 ^a
İBO + SP	0,25 $\pm$ 0,46	0,17 $\pm$ 0,08	2,25 $\pm$ 0,71 ^a	0,50 $\pm$ 0,76

S=Sham, İBO=İnce bağırsak obstruksiyonu, İBO+SP=İnce bağırsak obstruksiyonu + Splenektomi, SD=Standart Deviasyon, ^aSham grubundan anlamlı olarak farklı ($p<0.05$)

5.TARTIŞMA

İntestinal obstrüksiyonlar acil cerrahi hastalıkların yaklaşık %20'sini oluşturduğundan cerrahlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler (49).

Günümüzde antibiotik tedavileri, intravenöz sıvı replasmanı ve İntestinal dekompresyon şeklinde tedavi planlarının yerleşmesi ile mekanik intestinal obstrüksiyonlara ait mortalite giderek azalsa da, halen %5- 20 arasındadır (50,51). İntestinal obstrüksiyonda bakterilerin aşırı üremesi nedeniyle bakteriyel proteazların spesifik mikrovillus membran proteinlerine etkisi ile besinlerin malabsorbsiyonu ile monosakkarit transportu bozulur. Bakteri veya ürünlerinin etkisi ile fırçamsı yüzeyel aktivitede kayıp bakteriyel translokasyona yol açar (52).

Bakteriyel translokasyonunda bağırsak duvarını geçen enterik bakterilerin lenfatik-sistemik veya portal-sistemik yol ile sistemik dolaşıma geçtiği düşünülmektedir (53,54,55). Bakteriler translokasyon sonucu 24–48 saat içinde sistemik dolaşıma katılırlar (56,57).

Bakteriyel translokasyonda etyolojik faktörler: İyonize radyasyon, endotoksin, travma, nutrisyonel stres, peritoneal inflamasyon, böbrek yetmezliği, mikroflora değişiklikleri, obstrüksiyon, hemorajik şok, hücrel immünite bozuklukları, IgA defektleri, fagositik hücre defektleri, total parenteral beslenme, sinerjistik etkileşimler, antibiyotikler ve immünsupresyon, protein malnütrisyonu ve endotoksin, termal yaralanma ve bakteriyel aşırı gelişme, termal yaralanma ve anerji, termal yaralanma ve travma olarak sıralanabilir (58,59).

Bakteriyel translokasyonda sıklıkla Escherichia coli, pseudomonas ve proteus gibi anaerobik basiller ve enterococcus, staphylococcus gibi aerobik gram pozitif bakteriler saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da en sık bakteriyel translokasyon sonucu kültürlerde Escherichia Coli saptandı.

Dalak enfeksiyona karşı defansta önemli rol oynamaktadır.

Klinik olarak asplenik hastaların enkapsüle mikroorganizmalarla letal sepsise duyarlılığı artar. Bunun nedeni büyük oranda dalağın filtre fonksiyonunun kaybıdır. Asplenik konakta sadece dolaşımdaki bakterinin

temizlenmesi azalmamıştır, var olan splenik doku miktarı ve kan kaynaklı streptokokus pnömoninin konak tarafından temizleme yeteneği arasında da ilişki vardır (60,61,62).

Spaeth ve arkadaşları (62) endotoksin kullanarak oluşturulan bakteri translokasyonu modelinde splenektomili hayvanların mezenter lenf düğümlerinde %5, karaciğerlerinde %13 oranında bakteri translokasyonu saptamışlar, bu oranların kontrol ve sham-splenektomili hayvanlardan istatistiksel olarak farklı olmadığını tespit etmişlerdir. Endotoksin enjekte edilmiş sham splenektomili farelerin mezenter lenf düğümlerine bakteri translokasyonu insidansı %59, opere olmamış endotoksin enjekte edilmiş kontrol grubunda ise %73 ile birbirine benzer bulmuşlardır. Endotoksin yapılmış splenektomili hayvanlarda ise %23 bulmuşlardır, böylece splenektomili farelerde bakteri translokasyonu oluşmadığını ve splenektominin endotoksinle oluşmuş bakteri translokasyonunu da azalttığını bildirmişlerdir.

Baykal ve arkadaşları (60) yaptıkları bir çalışmada splenektominin ve parsiyel splenektominin bakteri translokasyonuna olan etkilerini incelemişler. Splenektomi veya parsiyel splenektominin tek başına artmış bakteri translokasyonuna yol açmadığını göstermişlerdir. Splenektomili farelerle sham-splenektomili fareler karşılaştırıldığında, splenektomili farelerin daha düşük bakteri translokasyonu oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu farelere yanık travması eklendiğinde ise splenektomili farelerde bakteri translokasyonunun sham-splenektomili gruba göre daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Sarı ve arkadaşlarının (63) çalışmasında ise splenektomili femur fraktüründe bakteri translokasyonun splenektomi uygulanmayan hepatektomi ve femur fraktürü grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise S grubuna oranla intestinal obstruksiyonu yapılan grupta belirgin olarak bakteriyel translokasyonun arttığı, splenektomize ratlar ile normal ratlar arasından intestinal obstruksiyon sonrası anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TNF- α multipl organ yetmezlik sendromunda ve sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromunda önemli bir mediatör olarak bilinmektedir (64). Klinikte

serumda yüksek seviyelerde bulunması muhtemelen enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır (65). Deneysel çalışmalarda; intravenöz olarak verilen endotoksin ve canlı bakterilerin TNF- α 'nın yükselmesiyle sonuçlanmaktadır. Lokalize yaralanmalarda da sirkulasyonda bol miktarda sitokinler, TNF ve İL6 bulunduğu tespit edilmiştir (66). İntestinal obstrüksiyonda endotoksinlerin absorpsiyonu TNF- α seviyelerinin artışına yol açar. TNF- α sekresyonunun bir sonucu olarak intestinal ve vasküler endotelyum üzerinde nekrotizan etkileri meydana gelmektedir (67,68). IL-1 beta ve IL-6 gibi sitokinler, proinflamatuvar inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar(69).Cerrahiden sonra ince bağırsak kaslarında proinflamatuvar sitokinlerde yükselme tespit etmişlerdir(70) CRP klasik bir akut faz reaktanı olup; enfeksiyon, iske mi, travma, yanık ve enflamatur olaylarda 1000 katına kadar çıkabilmektedir (71). CRP doku yaralanması veya enflamasyonun şiddetine paralel olarak yükselir(72). Çevikel ve arkadaşlarının (6) intestinal obstrüksiyona bağlı bakteriyel translokasyon çalışmasında CRP'nin bakteriyel translokasyonla ilişkili olduğu, intestinal obstrüksiyonda bakteriyel translokasyonun şiddetini tayininde faydalı olabileceğini bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda intestinal obstrüksiyon sonrası İBO grubunda S grubuna göre anlamlı olarak inflamatuvar sitokinler belirgin artış olduğu görüldü ve intestinal obstrüksiyon sonrası bakteriyel translokasyon için bir belirteç olduğu düşünüldü.

İBO + SP ve İBO gruplarının sonuçlarının benzer olması, splenektominin inflamatuvar sitokinler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterdi. CRP'de İBO grubunda belirgin farklılık ortaya çıkması literatürle uyumlu olarak bakteriyel translokasyon şiddetinin bir göstergesiydi.

Son dönemlerde ADMA konsantrasyon-bağımlı olarak multiorgan disfonksiyonu (MOD), karaciğer yetmezliği ve yoğun bakım ölümlerinin şiddeti ve insidansı ile ilişkili olduğu, ayrıca MOD ile direkt ilişkili veya göstergesi yeni ve önemli bir parametre olduğu bildirilmektedir.(73)

Bu nedenle ADMA'nın bir prognostik belirteç olarak bakteriyel translokasyonda da bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

rağmen, intestinal obstrüksiyon sonrası ADMA değerlerinde bir farklılık gözlenmedi.

PON ise peroksidatif hasara karşı antioksidan özelliklere sahip bir glikoproteindir (43). Yapılan çalışmalarda TAS ve TOS ile ilgili çalışmalarda oksidatif strese faydalı oldukları tespit edilmiştir (74). İnce barsak obstrüksiyonlarında artan lümen içi basınç dokudan venöz sisteme yansımaya başlar. Kapiller hidrostatik basıncın yükselmesi dokuda ödemin artmasına ve arteriyel kan akımının da etkilenmesine neden olur (75,76). İntestinal obstrüksiyonun fizyopatolojisinde, intestinal dokuda ortaya çıkan inflamasyonun önemli rol oynadığı bildirilmektedir (77,78). Akcay ve arkadaşları (55) intestinal obstrüksiyonlarda ince barsak dokusunda iltihabi infiltrasyon, ödem ve hipereminin anlamlı olarak arttığını, İntestinal villus boyları da kısalmakta ve yapıları bozulduğunu bildirmektedirler. Çevikel ve arkadaşlarının (6) basit obstrüksiyonda sadece barsakta ödem gözlenirken, strangülasyon uygulanan grupta ödem, kanama ve nekroz saptadıklarını bildirmişlerdir. Demircan ve arkadaşları(79) splenektomize ratlarda İntestinal obstrüksiyon sonrası endotoksin ile bakteriyel translokasyon çalışmasında karaciğer ve mezenter lenf nodlarında tutulum saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da incebarsak obstrüksiyonu sonrası incebarsakta mukozal hasarın belirgin olarak arttığı; ileum, mezenterik lenf nodları ve karaciğer dokusunda inflamatuvar değişikliklerin olduğu görüldü. Splenektomi ise bu değişiklikler üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadi.

6. SONUÇ

İntestinal obstrüksiyon sonucu artan inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres sonucu ortaya çıkan intestinal mukozal hasar bakteriyel translokasyonu artırmakta, mezenterik lenf nodları ve karaciğerde de inflamatuvar değişikliklere yol açmaktadır. Splenektominin ise bakteriyel translokasyon üzerine herhangi bir etkisi mevcut değildi. Bu nedenle splenektomili hastalarda gelişecek intestinal obstrüksiyonlarda bakteriyel translokasyonun engellenmesi için normal populasyondan farklı bir tedaviye ihtiyaç yoktur. Translokasyonu artırmadığı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Theodorou D, Geli P, Makrkogiannakis H, Archontovasilis F, Kastanidou O, Burnetas A, Xiromeritou V, Katsaragakis S. Protection of Intestinal Permeability in the Perioperative Period. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43; 500
2. Demirkan A, Aksoy M, Kuzu MA, Toruner A. Deneysel ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2006; 59;119- 127.
3. El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, Ragab M, ElnadyG. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 2009;24; 98–106.
4. Van Hoorn EC, Van Middelaar-Voskuilen MC, Van Limpt CJP, Lamb KJ, Bouritiusa H, Vriesema AJM, Van Leeuwen PAM, Van Norren K. Preoperative supplementation with a carbohydrate mixture decreases organ dysfunction-associated risk factors. *Clinical Nutrition.* 2005;24;114–123.
5. Mori S, Sawada T, Okada T, Kubota K. Erythropoietin and its derivative protect the intestine from severe ischemia/reperfusion injury in the rat. *Surgery.* 2008;143;556–565.
6. Çevikel MH, Özgün H, Boylu S, Demirkıran AE, Aydın N, Sarı C, Erkuş M. C-Reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *Anz J. Surg.* 2004; 74;900–904.
7. Engin A. Genel Cerrahi Tanı ve Tedavi İlkeleri. *Atlas Kitapçılık.* 2000; 671-684.
8. Guo W, Andersson R, Willén R, Ljungh A, Wang X, Liu X, Bengmark S. Bacterial translocation after intraperitoneal implantation of rubber fragments in the splenectomized rat. *J Surg Res.* 1994; 57; 408
9. Basoglu M, Yıldırğan MI, Polat KY, Gundogdu C, Kavak İ, Çelebi S. Bacterial Translocation after Intraperitoneal drain In the splenectomized rats. *T Klin Tıp Bilimleri.* 1998;18;190–195.

10. Sima H, Gavin W. Glenney, Timothy J. Welch, Jeffrey T. Silverstein and Gregory D. Wiens Spleen Size Predicts Resistance of Rainbow Trout to Flavobacterium Psychrophilum Challenge. The Journal of Immunology. 2008; 180; 4156 -4165.
11. Savalgi R, Ellis H. Clinical anatomy for laparoscopic and thoracoscopic surgery. Türkçe çev. Özmen MM. Laparoskopik ve Torakoskopik Cerrahi Anatomi. Çağdaş Medikal Kitapevi. 1998; 99-107.
12. Sayek İ. Dalak yapı ve foksasyonları. Temelcerrahi. 1994; 1439- 1450.
13. Sayek İ. Gastrointestinal sistem anatomisi. Temelcerrahi. 1994; 1015-1038.
14. Meral AK. Bağırsak obstruksiyonlarında Helikal BT'nin yeri. Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
15. Welch JP. General consideration and mortality in bowel obstruction. In: Welch JP ED: Bowel obstruction differential diagnosis and clinical management. Saunders, Philadelphia, USA, 1990; 59-55.
16. Schmutz G, Benko A, Fournier L, Peron JM, Morel E, Chiche L . Small bowel obstruction role and contribution of sonography.1997 ; 7: 1054–1058
17. Frimann D. On strangulating obstruction of small bowel with special reference to cases with poor roentgen findings. Acta radiol. 194; 194-196.
18. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet. 2003; 361; 512-519.
19. Abasıyanık A, Dilsiz A, Kaymakçı A ve ark. Soğuk sıvı ile intraperitoneal irrigasyonun bakteriyel translokasyona etkisi. Klin Den Cerr Derg. 1996; 4; 125-128.
20. Balthazar EJ, Birnbaum BA, Megibow AJ, Gordan RB, Whelan CA, Hulnick DH. Closed loop and strangulating intestinal obstruction. CT signs. Radiology. Çağdaş Medikal Kitapevi. 1998; 9-107.
21. Makanjoula D. Computed tomography compared with small bowel enema in clinically equivocal intestinal obstruction. Clin Rad.1998; 203.

22. Mirella I, Viana RD. Pretreatment with arginine preserves intestinal barrier integrity and reduces bacterial translocation in mice. *Nutrition* 26. 2010; 218-223.
23. Kennedy JA, Parks RW, Clements WDB, Rowlands BJ. Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice. Association with bacterial translocation. *Br J Surg.*1995; 82; 1433.
24. Nieuwenhuijs VB, Van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion.* 2000; 62(4); 255.
25. Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr.* 2000; 130; 432-436.
26. Albillos A, Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepat.* 2002;37; 523-521.
27. Allen A, Cunliffe WJ, Pearson JP. Studies on gastrointestinal mucus. *Gastroenterol.* 1984; 93; 101.
28. Roozee KR, Cooper D, Lam K. Costerton JW. Microbial flora of the mouse ileum mucus layer and epithelial cell surface. *Ap Environ Micro.* 1982;43; 1451.
29. Kirnmings AN, Deventer SJH, Obertop H, Rauws EA, Gouma DJ. Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: Pathogenesis and treatment. *J Am Coll Surg.* 1995; 181;567- 581.
30. Ko TC, Beauchamp RD, Townsend CM Jr, Thompson JC. Glutamine is essential for epidermal growth factor stimulated intestinal cell proliferation. *Surgery.*1993; 114;147.
31. Baykal A. Agalar F. Bakteriyel translokasyon. Sayek İ. Çoker A. Sökmen S. *Cerrahi Enfeksiyon Güneş Kitapevi.* 2001;74-82.
32. Oberhalzer A, Oberhalzer C, Moldower LL. Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med.* 2000 ;28; 3-12.

33. Akhorfy KM, Kellum JA, Matzke GR. Unintended immunomodulation. Part II. Effects of pharmacological agents on cytokine activity. *Shock* 2000;13: 346-60.
34. Murch SH, Camkin VA, Savaga MO. et al. Serum concentrations of related tumor necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991;32: 913-17.
35. Beutler B, Caroni A, Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N. Engl. J. Med.* 1987;316: 379-85.
36. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-6.
37. Liuzzo G, Rizzello V. C-reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clin. Chim. Acta* 2001; 311: 45–8.
38. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93.
39. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1557–64.
40. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88:1201–3.
41. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Klein G, Graf S, Haller H, Fliser D. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors and renal perfusion in patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:370–5.
42. Mackness MI 1989. Possible medical significance of human serum paraoxonase. In: Reiner E, Aldridge WN, Hoskin FCG, eds. *Enzymes hydrolysing organophosphorus compounds*. Chichester, UK: Ellis-Horwood;:202–213
43. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med* 2003; 81:766-79.

44. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res.* 2001; 61: 4365-70.
45. Swierczynski J, Kochan Z, Mayer D. Dietary alpha-tocopherol prevents dehydroepiandrosterone-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes and mitochondria. *Toxicol Lett.* 1997; 91: 129-36
46. Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA. Guide to the care and use of experimental animals. 1-298, Canada, Canadian Council on Animal Care. 1993.
47. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1993;35:214-27.
48. O. Erel, A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem* 37 (2004), pp. 112–119)
49. Welch JP. General consideration and mortality in bowel obstruction. In: Welch JP, editor. *Bowel obstruction: differential diagnosis and clinical management*. Philadelphia: Saunders Company; 1990; 59-95.
50. Daly JM, Adams JT, Fantini GA, et al. Manifestations of gastrointestinal disease. In: Schwartz SI, editor. *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Book Co.; 1999; 1054-1061.
51. Maglinte DD, Kelvin FM, Rowe MG, et al. Small-bowel obstruction: Optimizing radiologic investigation and nonsurgical management. *Radiology* 2001; 218:39-46.
52. Wang X, Guo VD, Wang Q. et al. The association between enteric bacterial overgrowth and gastrointestinal motility after subtotal liver resection or portal vein obstruction in rats. *Eur J Surg.* 160:153-160, 1994
53. Wang X, Andersson R, Soltesz V, Bengmark S. Bacterial translocation after hepatectomy in patients and rats. *Arch Surg.* 127:1101-1106, 1992
54. Antequera R, Bretana A, Cirac A et al. Disruption of the intestinal barrier and bacterial translocation in an experimental model of intestinal obstruction. *Acta Cient. Venez.* 2000; 51: 18–26.

55. Akcay MN, Capan MY, Gundogdu C et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *J. Int. Med. Res.* 1996; 24: 17–26.
56. Sagar PM, Macfie J, Sedman P, et al. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:640-644.
57. Edwin AD, William MB, Jing WM, et al. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. *Am J Surg* 1990; 159:394-401
58. Edmiston CE Jr, Condon RE. Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet.* 173:73-83, 1991
59. Barber AE, Jones WG, Minei JP, Fahey TJ, Lowry SF, Shires GT. Bacterial overgrowth and intestinal atrophy in the etiology of gut barrier failure in the rat. *Am J Surg.* 161:300-304, 1991
60. Baykal A, Aydın C, Hasçelik G, Ayhan A, Korkmaz A, Sayek İ. Experimental study of the effects of splenectomy on bacterial translocation. *The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care.* 1999;46:1096-1099,
61. Paksoy M, İpek T, Oral C, Polat E, Doğusoy G. The effect of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on bacterial translocation in the splenectomized rat. *Hepato-Gastroenterology.* 1997;44:411-416.
62. Barber AE, Jones WG, Minei JP, Fahey TJ, Lowry SF, Shires GT. Bacterial overgrowth and intestinal atrophy in the etiology of gut barrier failure in the rat. *Am J Surg.* 1991;61:300-304.
63. Sarı M, Eroglu E, Agalar F, Sarı A, Agalar C, Bulbul M, Aydınuraz K. The Effect Of Splenectomy And Femur Fracture On Bacterial Translocation And Liver Regeneration In Mice In An Experimental Two Hit Trauma Model. *Süleyman Demirel Üniversitesi Yaşam Dergisi* 2010;2:1-6
64. Bazzoni F, Beutler B: The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717–1725
65. Fink M: Another negative clinical trial of a new agent for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 989–991
66. Breese E, Michie C, Nicholls S, et al: Tumor necrosis factor α -producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 1455–1466

67. Bathe OF, Chow AW, Phang PT: Splanchnic origin of cytokines in a porcine model of mesenteric ischemia-reperfusion. *Surgery* 1998; 123: 79–88
68. Bathe OF, Rudston-Brown B, Chow AW, et al: Liver as a focus of impaired oxygenation and cytokine production in a porcine model of endotoxemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1698–1706
69. Bethea JR, Chung IY, Sparacio SM, Gillespie GY, Beneveniste EN Interleukin -1s induction of tumor necrosis factor -alpha gene expression in human astrogloma cells. *J Neuroimmunol* 1992; 36:179 -19
70. Wehner S, Schwarz NT, Hundsdoerfer R, et al. Induction of IL-6 within the rodent intestinal muscularis after intestinal surgical stress. *Surgery* 2005;137:436–46.
71. Westhuyzen J, Healy H. Review. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2000; 30: 133–43.
72. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 1999; 32: 73–82.
73. Van Hoorn EC, Van Middelaar-Voskuilen MC, Van Limpt CJP, Lamb KJ, Bouritiusa H, Vriesema AJM, Van Leeuwen PAM, Van Norren K. Preoperative supplementation with a carbohydrate mixture decreases organ dysfunction-associated risk factors. *Clinical Nutrition* 2005;24:114-123.
74. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:431-444.
75. Dabareiner RM, Sullins KE, Snyder JR. Evaluation of the microcirculation of the equine small intestine after intraluminal distention and subsequent decompression. *Am J Vet Res* 1993; 54:1673-1682.
76. Snyder JR. The pathophysiology of intestinal damage: effects of luminal distention and ischemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1989; 5:247-70.
77. Quioque T, Glick SN. Inflammatory changes proximal to obstructing lesions in the small intestine. *Gastrointest Radiol* 1985; 10:157-160.

78. Nellgard P, Jonsson A, Bojo L, et al. Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:287-292.
79. Demircan O, Köksal F, Gönlüşen G, Erkoçak EU, Öztürk C, Ergin M. Splenektomi yapılan sıçanlarda endotoksinle uyarılan bakteriyel translokasyon. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1998;23:4-10