

T1253

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ENDOJEN EPİDERMAL GROWTH
FAKTÖRÜN DENEYSEL BİR KISA BARSAK
MODELİNDE İNTESTİNAL ADAPTASYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

T1253 /1-1

Dr. Ersin ARIĞOĞLU

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Kütüphane

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 97.01.0103.03 Proje No ile Desteklenmiştir.

Antalya, 2000

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Giriş ve amaç.....	1 - 3
Genel bilgiler.....	4 - 30
Gereç ve yöntemler.....	31 - 35
Bulgular.....	36 - 43
Tartışma.....	44 - 50
Sonuçlar.....	51 - 52
Özet.....	53 - 55
Kaynaklar.....	55 -

GİRİŞ VE AMAÇ

Kısa barsak sendromu (KBS) çoğunlukla masif ince barsak rezeksiyonu sonrası oluşan malabsorbsiyon durumunu tanımlamaktadır.^{16,38} Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaşam oranının artışı ile birlikte bu sendrom daha sık görülmektedir.^{24,59}

İnce barsak rezeksiyonu gerektiren nekrotizan enterokolit ve midgut volvulus çocukluk yaş grubunda KBS'nun en sık nedenleri olmakla birlikte intestinal atrezi, Hirschsprung hastalığı, konjenital karın duvarı defekti olan hastalarda da görülmektedir. KBS'nda fizyopatoloji kalan barsağın anatomik yerleşimi, uzunluğu, emilim fonksiyonu ile ileoçekal valvin ve kolonun varolup olmadığına bağlıdır.^{38,59} Barsak rezeksiyonu sonrası azalan emilim yüzeyi ve hızlanan barsak geçiş zamanı, malabsorbsiyona yol açmakta ve morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

KBS'lu olgularda normal metabolik gereksinimlerinin karşılanması için parenteral beslenme zorunludur. Total parenteral beslenme bu olguların yaşam

kalitesini önemli bir biçimde iyileştirmiştir. Ancak bu tür beslenmenin yüksek komplikasyon oranı ve maliyeti uygulanmasını kısıtlamaktadır.^{41,50,53}

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra kalan barsakta olgunun beslenme yönünden otonomi kazanmasına yönelik intestinal adaptasyon olarak tanımlanan anatomik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır.^{36,38,40,41} Bu değişimler, villus yüksekliği, kript derinliği, hücre proliferasyonu, barsak çap ve duvar kalınlığında artış ile karakterizedir. İntestinal adaptasyon ile KBS'lu olguların bir kısmı normal duruma gelebilmektedir.

KBS tedavisi için yapılan çalışmaların temel amacı azalan emilim yüzeyini ve emilim kapasitesini arttırmaktır. Buna yönelik olarak son dönemlerde intestinal adaptasyon sürecini hızlandıran ve güçlendiren bir çok faktör üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda intestinal adaptasyonun temel uyarıcısının luminal besinler olduğu görülmüş ve çok sayıda faktörün bu sürece katıldığı saptanmıştır. Epidermal growth faktör (EGF) bu maddeler içinde üzerinde en çok çalışma yapılanıdır. EGF polipeptid yapıda bir madde olup tükürük bezlerinden ve intestinal mukozadan salgılanmaktadır.^{31,37,38} EGF, bir çok dokuda güçlü mitojenik etki göstermektedir. Yara iyileşmesinde ve gastrointestinal mukozada oluşan yüzeyel hasarların onarımında da bu faktör rol almaktadır.^{20,29,63} İntrauterin dönemde fetal barsakların ve akciğerlerin gelişiminde rol aldığı saptanmıştır.^{6,32} Eksojen olarak verilen EGF intestinal mukozada trofik ve matüre edici etkilere sahiptir. EGF, intestinal mukozada DNA sentezini arttırmakta, kriptlerde hücre artışı ve villus hiperplazisine yol açmaktadır.^{37,38,40,41} Ayrıca

mukozal enzim aktivitelerini arttırmaktadır. Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra eksojen olarak verilen EGF, barsak uzunluğunu ve ağırlığını arttırmış, sukraz, maltaz ve aminooligopeptidaz aktivitesini yükseltmiştir.^{8,15 17,28,43,46}

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda masif ince barsak rezeksiyonundan sonra eksojen olarak verilen EGF'ün intestinal adaptasyon yanıtını güçlendirdiği gösterilmişse de, bu çalışmalar endojen olarak üretilen EGF'ün bu adaptasyon işlemindeki rolünü göstermemektedir. Endojen EGF'ün rolü konusunda mevcut az sayıdaki çalışmalarda ise endojen EGF'ün etkisi tükrük bezlerinin eksizyonu ya da reseptörlerdeki genetik bozukluk kullanılarak gösterilmeye çalışılmıştır.^{18,19} Bu bağlamda, endojen EGF'ün intestinal adaptasyondaki rolünün bilinmesi potansiyel tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır. Bu deneysel çalışmada bir EGF reseptör inhibitörü kullanılarak endojen EGF'ün masif ince barsak rezeksiyonundan sonra gelişen intestinal adaptasyon sürecine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Bu başlık altında öncelikle KBS açıklanacak, daha sonra masif ince barsak rezeksiyonu sonrasında gelişen intestinal adaptasyon süreci, bu süreçte EGF'ün rolü ve bir EGF reseptör inhibitörü olan tyrphostin hakkında bilgi verilecektir.

KISA BARSAK SENDROMU (KBS)

TANIMLAMA

Çocuklarda KBS; hayatın devamı, normal büyüme ve gelişim için gerekli besin maddelerinin yetersiz sindirim ve absorpsiyonu sonucu ortaya çıkan bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.^{16,38} Bu yetersizlik çoğunlukla intestinal mukoza alanının azalması sonucunda gelişmekle birlikte, intestinal emilim ve motilite bozuklukları gibi fonksiyonel nedenlerle de oluşabilmektedir.^{16,26,38,50,59}

Klinik uygulamada KBS genellikle masif intestinal rezeksiyon sonrası oluşan belirti ve bulgular ile metabolik ve nutrisyonel bozuklukları tanımlamak için kullanılan bir terimdir.^{16,38,40,59} Bu bulgular kalan barsağın uzunluğu ve

fonksiyonel durumu, olgunun yaşı, ileoçekal valv ve kolonun varlığı gibi faktörlerden etkilenmektedir.^{16,38}

ETYOLOJİ

Çocuklarda KBS'nun etyolojisi son yıllarda değişiklik göstermiştir. 1970'li yıllarda KBS'nun en sık nedeni midgut volvulus ve intestinal atreziler olarak bildirilmiştir.⁵⁹ Bu çalışmalarda genelde nekrotizan enterokolit (NEK)'li olgular dikkate alınmamıştır. Prematür olguların artan yaşam oranı ile birlikte NEK görülme sıklığı artmış ve sonuçta KBS'nun en sık nedeni NEK haline gelmiştir.^{24,59}

KBS'nun diğer nedenleri ise intestinal volvulus, multipl intestinal atreziler, karın duvarı defektleri, Hirschsprung hastalığı ve konjenital kısa barsak olarak sayılabilir.^{24,59} Ancak bu hastalıkların sıklığı yönünden çeşitli çalışmalarda değişik oranlar verilmektedir. Kaufman ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada NEK'in %41, atrezilerin %25, karın duvarı defektlerinin %18 ve volvulusun %16 oranında sorumlu olduğu bulunmuştur.²⁴ Diğer bir çalışmada ise NEK oranı %17 iken volvulus oranı %47 olarak bildirilmiştir.⁵⁹ Ayrıca invaziv aortik girişimler, neonatal aortik tromboz, kardiyojenik emboli, hipovolemik şok, sepsis ve vazokonstriktif ajanların kullanımı gibi mezenterik kan akımının azaldığı durumlarda da masif barsak kaybı oluşabilir.⁵⁹

Büyük çocuklarda ise KBS; Crohn hastalığı, travma, cerrahi girişimler, mezenter kan akımı bozuklukları ve tümörlere bağlı gelişmektedir.^{16,24,56,59}

FİZYOPATOLOJİ

Besin maddelerinin primer olarak emilim yeri ince barsak mukozasıdır. Normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak yeterli emilim ince barsaktaki mukozal alanın büyüklüğüne bağlıdır.^{16,38,59}

İnce barsak uzunluğu ikinci trimestirde yaklaşık 114 cm iken üçüncü trimestirde hızla büyüyerek doğumda ortalama 248 cm'ye ulaşır.^{16,40,41,59} Doğum sonrasında da barsaklar büyümeye devam eder ve erişkinde uzunluk 600 cm'ye ulaşır. Histolojik olarak ince barsak temelde dört tabakadan oluşur. En dışta seroza yer alır, müsküler tabaka ise dışta longitudinal ve içte sirküler sıralanmış liflerden oluşan iki tabaka halindedir. Submukoza bağ dokusundan oluşan bir tabaka olup kan damarları, lenfatikler, ganglion hücreleri ve sinir lifleri içermektedir. En içte ise alınan besin maddeleri ile doğrudan temas halinde olan mukoza tabakası yer alır. İnce barsak mukozasının üç özelliği toplam mukozal yüzey alanını basit bir silindirin alanına göre oldukça arttırmaktadır.^{16,26} Bunlardan plika sirkülarisler mukoza alanını üç kata, villuslar 30 kata ve enterositlerin lümene bakan yüzeyinde yer alan mikrovilluslar ise toplam 600 kata çıkarmaktadır. Term bebekte intestinal mukoza alanı 950 cm^2 iken yetişkin dönemde 7500 cm^2 'ye ulaşır.¹⁶

İnce barsak mukozası lümen içine alınan ve parçalanmış besin maddeleri ile gastrointestinal sistem salgılarını absorbe eder. Bu emilim işlevi mukozada gerçekleşir ve mukoza temel ünite olan villuslardan oluşmaktadır. Villuslar lümene doğru uzanan çıkıntılar olup bu yapılar nedeniyle absorptif mukozal

yüzey belirgin olarak artar. Farklılaşmamış mukoza hücreleri kriptlerde üretilir ve sonra villusun ucuna doğru göç eder. Göç sırasında matür absortif hücreye dönüşen bu hücreler villusun lümenine komşu yüzüne yerleşir. Villus yüksekliği ve kript derinliği proksimal ince barsakta daha fazla olup distale doğru azalmaktadır. Mukoza yüksek hücre dönüşüm hızına sahip bir tabakadır. Hücre dönüşüm hızı artışı mukozal atrofi, azalması ise mukozal büyüme ile sonuçlanır.²⁶ Mukozal büyüme temelde lümen içindeki besin maddeleri tarafından doğrudan uyarılmakla birlikte çeşitli hormon ve büyüme faktörlerinin de dolaylı etkileri vardır. Mukozal hücreler emilim işlemine ek olarak enzim salgılama yeteneğine de sahiptir. Ayrıca mukus sekresyonu kriptlerdeki farklılaşmamış hücrelerin farklılaşması ile oluşan mukozal goblet hücrelerinden yapılır. Mukus, besin maddelerinin villus hücrelerine yapışmasını sağlar.^{16,40}

Besin alımına yanıt olarak tükrük bezleri, karaciğer, pankreas ve gastrointestinal mukozal hücrelerden enzimler salgılanır.^{16,26} Alınan her besin ögesinin mukozadan emilimi değişiklik göstermektedir. Su emilimi pasif bir işlem olup genelde lümendeki osmotik yük ile ilişkilidir. Suyun büyük bir kısmı proksimal barsaktan absorbe edilebilir. Ancak alınan besinlerin barsak lümenindeki osmotik etkisine bağlı olarak suyun jejunumdan lümenine geçmesi gerekli olabilir. Böylece alınan besinler ileoçekal valve kadar izotonik hale getirilir. Alınan yağlar, pankreatik lipaz ile monogliserid ve digliseridlere hidroliz edilir. Barsak lümeninde safra asitlerinin varlığında intestinal lenfatikler yolu ile sistemik dolaşıma geçer. Karbonhidratlar, tükrük bezlerinden ve pankreastan

salınan amilaz ve mukoza hücrelerinden salgılanan disakkaridazlar ile basit şekerlere ayrılarak portal dolaşım yolu ile karaciğere geçer. Mukozal disakkaridazlar proksimal barsakta daha yoğundur ve ileum seviyesinde daha azdır. Karbonhidratların sindirimi ile oluşan son ürünlerden glukoz ve galaktoz aktif transport ile fruktoz ise kolaylaştırılmış difüzyon ile absorbe edilir. Proteinler pankreatik tripsin ile dipeptid ve monopeptidlere sindirilip intestinal mukoza yolu ile portal dolaşıma katılır.

İnce barsaklardaki kontraktıl aktivite üç şekilde oluşur. Ritmik segmentasyonlar, besinler ile barsak sekresyonlarının karışmasını sağlayan kasılmalar olup proksimal barsakta daha sık oluşmaktadır. Peristaltik kontraksiyonlar, sirküler kasta oluşan kasılma ve bunun önündeki segmentte gevşeme şeklinde gerçekleşen ve lümendeki içeriği ileri doğru hareket ettiren koordine kasılmalardır. Tonik kontraksiyonlar ise ileri hareket eden içeriğin geri dönmesini engelleyen ve segmentler arasındaki geçişleri düzenleyen kasılmalardır. Bunlar dışında sindirim periyodları arasında barsak lümenini temizleyen ve florayı düzenleyen barsak uzunluğu boyunca oluşan koordine kasılmalar da mevcuttur.²⁶

KBS'unda en önemli anatomik defekt yetersiz intestinal mukozal emilim yüzeyidir ve gastrointestinal sistemin fonksiyonları kalan barsağın yapısı ile uzunluğuna bağlıdır.^{16,40,41} Mide, jejunum ve kolonun rezeksiyonu ileal rezeksiyonlara göre daha iyi tolere edilmektedir. Mide HCl ve pepsin ile besin sindirimine katılmakta ve intrinsik faktör üretimi ile vitamin B₁₂ emilimini

sağlamaktadır. Midenin çıkartılması intrinsik faktörün yokluğu nedeniyle vitamin B₁₂ eksikliğine yola açmaktadır fakat diğer besin öğelerinin uygun sindirim ve emilimi normal şekilde devam etmektedir. Mide içeriğinin pilordan duodenuma geçişi midedeki bazı mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Gastrektomi sonrası besin maddeleri ve sıvının ince barsaklara hızlı geçişi diyareye neden olmaktadır. Mide masif barsak rezeksiyonuna yüksek miktarda HCl ve sıvı sekresyonu ile yanıt vermektedir.^{38,40,41,50}

Jejunum uzun villuslar, yüksek emilim kapasitesi, yoğun sindirim enzim konsantrasyonu ve bir çok taşıyıcı protein içermektedir.^{40,41,50} Birçok besin ögesi ile magnezyum, kalsiyum ve demir gibi bazı minerallerin ana emilim yeri jejunumdur. Kolesistokinin ve sekretin jejunumda üretilerek pankreatobilier sekresyonları uyarmaktadır. Jejunumun çıkartılması ile jejunal fırçamsı kenar enzimlerinin kaybı, karbonhidrat sindirimi ve emilimini azaltmaktadır. Karbonhidratların yüksek konsantrasyonda bulunmaları bakteriyel üreme için bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca karbonhidratların bakteriler tarafından fermentasyonu laktik asit üretimini arttırmakta ve bu maddenin kolondan emilimi sonucu laktik asidoz oluşmaktadır. Jejunal rezeksiyondan sonra sekretin ve kolesistokinin üretimi azaldığından pankreatobilier sekresyonlar azalmakta ve yağ ve protein sindirimi etkilenmektedir. Jejunum, mide sekresyonlarını inhibe eden kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid, serotonin gibi hormonal maddelerin üretim yeridir. Bu nedenle jejunum kaybindan serum gastrin seviyesinde ve mide sekresyonlarındaki artış daha belirgindir.^{24,40,41,50} Ayrıca

magnezyum ve kalsiyum kayıpları artmaktadır ve osteopeni gelişmektedir. Ancak bütün bunlar ile birlikte jejunal rezeksiyondan sonra yeterli bir ileum varsa jejunum kaybı iyi tolere edilmektedir.

Karbonhidratlar, proteinler, sıvı ve elektrolitler ileumdan emilmektedir. İleum safra asitleri, vitamin B₁₂ ve yağda eriyen A, D, E ve K vitaminlerinin emildiği ana yerdir.^{26,40,41,50} İleumun çıkartılması bu vitaminlerin eksiklikleri ve diyare ile sonuçlanmaktadır. Burada diyare üç nedene bağlıdır.^{38,41} Birincisi, azalmış geçiş zamanı ve emilim yüzeyi nedeniyle kolona çok miktarlarda sıvının geçişidir. Besin maddeleri, toplam geçiş zamanının üçte birinde barsakların ilk yarısını geçerken kalan yarısının geçişini ise toplam zamanın üçte ikisinde tamamlamaktadırlar. İleumun çıkartılması barsak geçiş hızının artışına neden olmaktadır. Lümende bulunan yüksek osmolaritedeki besin içeriğine yanıt olarak jejunumdan büyük miktarlarda sıvı ve elektrolit sekresyonu oluşur. Osmotik farka bağlı olarak gelişen bu sıvı ve elektrolit sekresyonu ileum tarafından geri emilir. İleum çıkartıldığında bolus şeklindeki beslenme ciddi miktarlarda sıvı ve elektrolit kaybına neden olmaktadır. İkinci olarak, emilemeyen safra tuzları kolona geçerek burada su ve elektrolit emilimini engellemekte ve kolonik mukozal sekresyonları arttırmaktadır. Üçüncüsü ise relatif safra tuzu eksikliğidir. İntestinal sekresyonlar ile fazla miktarda safra tuzu kaybedilmesi karaciğerde üretilen safra tuzu ile karşılanamamaktadır. Bu nedenle yağ emilimi bozulmakta, kalan ince barsak ve kolondaki fazla yağ yükü steatoreye neden olmaktadır.

İleoçekal valvin temel fonksiyonu ileum ile kolon arasındaki basınç farkını arttırmaktır.^{38,40,50} Böylece ince barsaktan besin maddelerinin geçiş zamanı artar ve besin öğelerinin barsaktaki emilim yüzeyi ile temas süresi uzar. Ayrıca valvin diğer bir fonksiyonu ise kolonik bakterilerin ileuma geçişini ve böylece ince barsaklarda bakteriyel çoğalmayı engellemesidir.^{13,41,50} İleoçekal valvin çıkarılması KBS tablosunu ağırlaştırır ve barsak geçiş zamanını kısaltır. Buna bağlı olarak diyare ve besin eksiklikleri görülür. İleoçekal valvin olmaması kolonik bakterilerin ince barsağa geçişine ve burada aşırı çoğalmalarına yol açmaktadır. Bu durum ince barsaklarda oluşan dilatasyon ile birleştirildiğinde bakteriyel translokasyon ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır.

İnce barsak rezeksiyonu olmaksızın tek başına kolonun çıkartılması sindirim ve emilim fonksiyonları üzerine önemli etki oluşturmamaktadır.^{38,41} Ancak KBS'nda kolonun var olup olmaması önem kazanmaktadır. Kolon sıvı ve elektrolitlerin emilimi için yüzey oluşturmakta ve diyareyi azaltmaktadır. Kolonda emilmemiş safra asitleri ve yağların varlığı mukozayı uyarak sıvı ve elektrolit sekresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca kolonda emilim yüzeyinin varlığı nedeniyle oksalat ve laktik asit gibi patolojik ürünlerin emilimi artmaktadır. Oksalat böbrekler yolu ile atılır ve bu nedenle KBS'lu olgularda renal oksalat taşlarının gelişimi daha sık görülür.^{38,40,41,50} Laktik asit emilimi ile hayatı tehditlen laktik asidoz gelişebilmektedir.

TEDAVİ

KBS'nda tedavi, her olgunun yanıtına göre değişiklik gösteren çok aşamalı bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaklaşım, ilk aşamada parenteral beslenme ile gereksinimlerin karşılanması daha sonra da giderek artan şekilde enteral beslenme ile normal beslenme durumuna geçilmesini içermektedir.^{40,41,50,53} Bu süreç içinde hayatı tehdit edici sepsis, besin eksiklikleri, karaciğer yetmezliği ve nefrolitiazis gibi komplikasyonlar gelişebilmekte ve bunlar tedaviyi güçleştirmektedir.^{16,38,40,50}

1. Parenteral beslenme

KBS tedavisinde ilk adım parenteral beslenmenin erken dönemde başlanmasını içermektedir. Uzun dönem kullanılabilen santral venöz kateter gerekirse ameliyat sırasında yerleştirilmeli ve olgunun sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır.^{40,50,53} Ameliyat sonrası erken dönemde sıvı ve elektrolit bozuklukları ana problemi oluşturmaktadır. Erken evrede barsak peristaltizminin olmaması ile nazogastrik dekompresyon ile oluşan kayıplar ve barsak hareketlerinin başlamasından sonra ostomilerden kaybedilen sıvı ve elektrolitler büyük boyutlara ulaşmaktadır.^{41,50,53} Parenteral beslenme ile olgunun günlük enerji, protein, sıvı ve elektrolit gereksinimleri karşılanır iken nazogastrik tüp, enterostomi ve diyare ile kaybedilen sıvı ve elektrolitler ayrı bir solüsyon ile 2-4 saat aralıklarla karşılanmalıdır. Kaybedilen bu sıvıların elektrolit içeriği laboratuvar testleri ile saptanmalı ve verilen miktarlar kayıplar kadar olmalıdır. Enterostomilerden özellikle sodyum kaybı fazladır ve ortalama 80-100 mEq/L

arasındadır^{40,53} Diyareyi önlemek amacıyla bazı olgularda somatostatin analogları kullanılmış ve başarılı olmuştur.

2. Enteral beslenme

Barsak peristaltizmi normale döndüğünde sürekli enteral infüzyon şeklinde enteral beslenme başlanmalıdır^{1,40,41,53} İnfüzyona düşük hacim ve konsantrasyonda başlanır ve konsantrasyon yavaşça arttırılarak infatlarda 0,67 kcal/ml, çocuklarda ise 1 kcal/ml oranına çıkartılır Buna paralel olarak verilen hacim aşamalı olarak arttırılır ve parenteral beslenme azaltılır.

Enteral beslenme bazı parametreler değerlendirilerek arttırılmalıdır. Dışkı hacmindeki artış %50'den fazla veya ostomiden gelen miktar 40-50 ml/kg/gün'den çok ise artış yapılmamalıdır^{40,53} Kolonu mevcut olan olgularda dışkı pH'sı 5,5'den az ise ve redüktan madde var ise karbonhidrat malabsorpsiyonu düşünülmelidir^{1,16,38,40,53} Bu durumda enteral beslenmede yapılacak artışlar osmotik diyare ve mukozal hasar oluşturacaktır.

Sürekli enteral beslenme bolus beslenmeye göre bazı avantajlar içermektedir. Beslenme daha iyi tolere edilmekte ve besin emilimi parenteral beslenmeye yakın oranda olmaktadır^{1,40,53} Sürekli besin infüzyonu barsak mukozasında bulunan taşıyıcı protein ve sindirim enzimlerini sürekli yüksek konsantrasyonda tutarak adaptasyon işlemine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca mide distansiyonu ve kusma önlenmektedir. Bu yöntem ile parenteral beslenmeden ayrılma daha kolay ve hızlı sağlanarak parenteral beslenme komplikasyonları azalmaktadır.

KBS'lu olgularda enteral beslenme için genellikle gastrostomi tercih edilir.^{1,40,53} Bu yöntem ile sürekli infüzyon şeklinde beslenme yapılabilir ve mide kapasitesi kullanılarak besinlerin barsaklara geçişi yavaşlatılır

Enteral beslenme başlangıçta elemental formüller olarak tanımlanan protein kaynağı aminoasit, karbonhidrat kaynağı glukoz polimerleri olan ve orta zincirli yağ asitleri ve trigliseridler içeren formüller ile yapılmalıdır.^{16,40,50 53} Ancak son çalışmalarda dipeptid ve tripeptid şeklindeki proteinlerin aminoasitlere göre daha iyi absorbe edildiği bildirilmiştir.⁶⁰ Ayrıca kompleks yapıdaki besinlerin intestinal adaptasyonu daha güçlü uyardığı da saptanmıştır.^{50,53} Bununla birlikte aminoasitlerin protein allerjisi oluşturunca etkileri daha düşüktür ve bu faktör infantlar için önem taşımaktadır. Yüksek oranda karbonhidrat içeren formüller barsak lümeninde oluşturdıkları osmotik yük nedeniyle diyareyi arttırırlar ve KBS'lu olgularda uygun değildirler. Verilen formülde yağ içeriğindeki orta zincirli trigliserid oranının fazla olması istenir.⁵⁰ Orta zincirli trigliseridler suda daha fazla çözünür ve daha iyi absorbe edilir. Ancak bu maddelerin enerji içeriği daha azdır ve osmotik yükleri daha fazladır. Uzun zincirli yağ asitleri adaptasyonun uyarılmasında daha etkili olup enerji içerikleri fazladır. Bu nedenler ile uzun ve orta zincirli trigliseridlerin uygun orandaki karışımları yağ malabsorbsiyonunu engelleyeceği gibi intestinal adaptasyonun da uyarılmasını sağlayacaktır.

Enteral beslenme arttırılırken parenteral beslenme azaltılır ve aralıklı parenteral beslenmeye geçilir. Parenteral beslenme süresi ilk aşamada günde 16

saate indirilir ve enteral beslenme ile alınan besin oranı arttıkça daha da kısaltılır⁴⁰ Olguların bir kısmında uzun süre parenteral beslenme desteğine gereksinim duyulur. Besin gereksinimlerini enteral yol ile karşılayamayan yenidoğan ve infatlarda parenteral beslenme sürekli devam ettirilmelidir. Ancak daha büyük çocuklarda ise parenteral beslenmede infüzyon süresi aşamalı olarak günde 8-12 saate kadar azaltılabilir. Böylece KBS'lu olgular parenteral beslenme infüzyonlardan bağımsız hale gelebilir.

Sürekli infüzyon şeklinde enteral beslenen olgularda yeterli besin girişi sağlandıktan sonra oral beslenme denemelerine başlanmalıdır. Oral beslenme günde iki yada üç kez olarak başlanıp daha sonra arttırılır. Bu işlem özellikle infantlarda emme ve yutma fonksiyonlarının unutulmamasını sağlamaktadır.⁵⁰ Bu çocuklarda 6-12 aydan sonra oral beslenmeye geçiş yutma fonksiyonlarının gelişmemesi nedeniyle zor olmaktadır.

3. İlaçlar

Genel olarak barsak rezeksiyonu yapılan olgularda serum gastrin seviyeleri artış gösterdiğinden bu olgularda mide sekresyonları ve asit üretimi önemli oranda artmaktadır. Bu artışı önlemek amacıyla H_2 reseptör blokörleri kullanılmaktadır.^{16,36,40} Bu ilaçların besin emilimini arttırdığı, dışkı hacmini azalttığı ve intestinal sodyum ve potasyum kayıplarını azalttığı gösterilmiştir. Masif intestinal rezeksiyon sonrası uygulanan simetidin tedavisinin villus sayısını, yüksekliğini ve kript derinliğini arttırdığı ve fekal yağ atılımını azalttığı saptanmıştır.^{38,59} Omeprazol gibi proton pompa inhibitörleri mide sekresyonlarını

kontrol altına almada faydalı olabilir.²² Bu ilaçlar ile mide sekresyonları azaltılabilir ve parenteral verilmesi gereken elektrolit miktarı azalır. Mide sekresyonlarındaki ve asit üretimindeki artış barsak rezeksiyonundan 6-12 ay sonra azalmaktadır.^{40,53}

Barsak geçiş hızının azaltılması besin emilimini arttırmakta ve parenteral beslenme desteğinin azalmasını sağlamaktadır. Bu amaçla genellikle opioid türevleri olan kodein, difenoksilat ve loperamid kullanılmaktadır.^{38,59} Ancak bu ilaçların özellikle sinir sistemi üzerinde yan etkileri vardır. Pediatrik hasta grubunda loperamid klinik çalışmalarda kullanılmış olup güvenlik ve etki yönünden başarılı bulunmuştur.^{38,41,50}

Oktreotid gibi somatostatin analogları ekzokrin ve endokrin gastrointestinal ve pankreas sekresyonlarını azaltmaktadır. KBS'lu olgularda somatostatin analoglarının kullanımı sekresyonlar ile kaybedilen elektrolit ve sıvı miktarını azaltmakta ve böylece dışarıdan verilen elektrolit gereksinimi minimelemektedir.^{39,50} Ancak pankreatobilier sekresyonların azalması intestinal adaptasyon yanıtını azaltmaktadır. Ayrıca somatostatin analoglarının büyüme hormonu seviyelerini de azaltarak adaptasyonu yavaşlattığı ileri sürülmüştür.

Ileumun yokluğunda emilemeyen safra asitleri kolona geçerek diyareyi arttırmaktadır. Kolestiramin safra tuzlarını bağlayarak diyareyi azaltabilir.^{38,59} Ayrıca oksalat emilimi azalır. Ancak safra tuzlarının bağlanması yağ emilimini azaltarak steatoreye neden olur. Bu nedenle kolestiramin kullanımı tartışmalıdır.

4. Cerrahi Tedavi

KBS'lu olguların ortalama dörtte üçünde cerrahi tedavi gerekmeden yeterli intestinal adaptasyon yanıtı oluşur.^{40,41,49,50,59} KBS'da yapılan cerrahi girişimlerin temel amacı barsak geçiş zamanını azaltmak, mukozal yüzey alanını ve sonuçta emilimi arttırmaktır. Cerrahi girişim için zamanlama konusundaki genel yaklaşım intestinal adaptasyon yanıtının bir yıl kadar beklenmesidir.^{40,41} Bu süre sonunda enteral beslenmede ilerleme sağlanamazsa cerrahi yaklaşımlar düşünülür. Bunun dışında parenteral beslenmeye bağlı kateter sepsisleri, damar yolu sorunları ve hepatotoksisite gibi komplikasyonların varlığında daha erken cerrahi girişimler uygulanabilir.

a. Revers intestinal segment: Barsak geçiş zamanını uzatmak için kullanılmış bir yöntemdir.^{45,49} Barsaktan 2-3 cm uzunluğunda bir segment izole edilir. Bu segment ters çevrilip tekrar barsağa anastomoze edilir. 3 cm'den uzun segmentler intestinal obstrüksiyona yol açabilir. Ayrıca bu segmentte bakteriyel aşırı çoğalma görülmektedir. Çok kısa barsağa sahip olgularda barsak yüzey alanını azaltacağından kullanımı sınırlıdır.^{16,38}

b. Kolon interpozisyonu: İki ince barsak parçası arasına kolon segmentinin getirilmesi barsak geçiş zamanını azaltmaktadır. Bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber kolon segmentindeki peristaltik kontraksiyonların geçişi yavaşlattığı düşünülmektedir.^{45,49} Araya getirilen kolon segmentinin sıvı, elektrolit ve bazı besin maddelerini absorbe ettiği de gösterilmiştir.

c. Sfinkter ve valvler: KBS'lu olgularda ileoçekal valvin önemi gösterilmiştir ve ileoçekal valve sahip olgularda yaşam için gerekli en kısa barsağın 15 cm olduğu bildirilmiştir^{16 36,38,41 50} İleoçekal valv yokluğunda ise gerekli barsak uzunluğu en az 30-40 cm'dir. Bu nedenle ileoçekal valvin korunabilmesi ana amaçlardan biri olmuştur. Sonradan ileoçekal valv benzeri yapılar oluşturulması için bir çok teknik tanımlanmıştır. Bu tekniklerden bazıları longitudinal kas insizyonları, barsağa prostetik materyal koyarak valv oluşturulması ve ince barsakta bir invajinasyon oluşturulmasıdır.^{38 45,49} Bu tekniklerin amacı geçiş zamanını uzatmaktır. Valvler parsiyel obstrüksiyon oluşturarak, peristaltik aktiviteyi bölerek geçiş zamanını yavaşlatabilirler. Ayrıca kolondan geri kaçıışı engelleyebilirler. Bu yararları ile birlikte proksimal barsakta dilatasyon, tam obstrüksiyon oluşumu ve valvin nekrozu gibi komplikasyonlar oluşturabilirler. Ancak bu konuda az sayıda klinik çalışma vardır. Bu çalışmalarda ise proksimal barsak dilatasyonu ana sorun olarak bildirilmektedir. İntestinal valv oluşturulan olguların %60 kadarında klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir^{45 49}

d. İntestinal tapering: Dilate barsak segmentlerinin fonksiyonel obstrüksiyona neden olduğu bilinmektedir. Bu obstrüksiyonun nedeni barsak duvarının peristaltik hareketlere tam katılamamasıdır.^{38,45,48,49} Barsak segmentinde dilatasyon olması ile bakteriyel aşırı çoğalma, toksin üretiminde artış ve malabsorbsiyon oluşmaktadır. Dilate barsak çapının azaltılması ile barsak uzunluğunda değişiklik olmadan bu olaylar önlenabilmektedir.

e. İntestinal uzatma girişimleri: İnce barsak uzunluğunu belirgin olarak uzatabilen ilk işlemi 1980'de Bianchi tanımlamıştır.⁴ Bu teknik mezenterik kan akımının anatomik özelliklerine dayanmaktadır. Mezenterik damarlar barsak kenarına gelmeden önce ikiye ayrılarak barsağın bir yüzünü kanlandırırlar. Bu nedenle mezenter longitudinal olarak iki parçaya ayrılabilir. Barsak damarlara uygun şekilde ikiye ayrıldığında orijinal kan akımı korunmaktadır. İkiye ayrılmış barsaklar arasında izoperistaltik olarak uç uca anastomoz yapıldığında yaklaşık olarak iki kat uzunluk artışı sağlanmaktadır.^{5,38} Bu işlem ile barsak çapı azalmakta, peristaltik fonksiyonlar iyileşmekte ve bakteriyel aşırı çoğalma önlenmektedir. KBS'lu 20 yenidoğanı içeren bir çalışmada 40 cm'den daha az barsağı kalan olgularda erken dönemde uzatma girişimlerinin yapılması ile komplikasyonların önlenebileceği bildirilmiştir.⁵

f. İntestinal pacing: Barsak geçiş zamanını uzatmak için distal barsağa elektrik uyarısı yapılması ile peristaltizmin azaltılabileceği gösterilmiştir. Böylece absorpsiyon fonksiyonlarının arttığı saptanmıştır.^{45,49} Bu teknik ile yapılmış klinik çalışma henüz yoktur.

g. Neomukoza oluşturulması: İnce barsak mukozası normal barsak dokusu dışında da büyüyebilir. Bu teknik ile total emilim yüzeyi arttırılmış olur. İnce barsakta oluşturulan bir defekte kolon serozası ya da karın duvarından bir yama yerleştirildiğinde mukoza bu yama üzerine doğru ilerler. Oluşan yeni mukozanın glukoz, aminoasit ve safra tuzlarını absorbe edebildiği gösterilmiştir.²⁵ Ancak

zamanla yamaların kontrakte olduğu ve yeni mukoza alanının küçüldüğü saptanmıştır. Bu teknik insanlarda kullanılmamıştır

h. İnce barsak transplantasyonu: KBS'lu olgularda ince barsak transplantasyonu endikasyonları; yetersiz adaptasyon, enteral beslenmenin uygulanamaması, uzun süre total parenteral beslenmeye bağı karaciğer yetmezliğı ve santral katetere bağı komplikasyonlar olarak bildirilmiştir.^{16,38,40,49} Siklosporin kullanımından önce ince barsak transplantasyonları başarı olamamıştır. Siklosporin ile birlikte azothiopurine ve steroid tedavisinin immünosüpresif olarak uygulanması ile başarı oranı artmıştır. Daha sonra FK 506'nın tedaviye girmesi ile bakteriyel komplikasyonlar azalmış ve kombine karaciğer ince barsak transplantasyonları ile multivisseral transplantasyonlar yapılmıştır

Yapılan klinik çalışmalarda izole intestinal transplantasyonda greft yaşam oranı %50 iken yeni immünosüpresif ilaçların kullanımı ve karaciğer-barsak kombine ve multivisseral transplantasyonlarda başarı oranı ilk yıl için %90 seviyesine çıkmıştır. Ancak uzun dönemde elde edilen sonuçlar diğer organ transplantasyonlarına göre daha düşüktür.^{21,47}

PROGNOZ

KBS'lu olguların prognozu intestinal adaptasyon yanıtına bağıdır. Bu sendromda mortalite ve morbidite kalan barsağın uzunluğuna, ileoçekal valvin varlığına, enteral ve parenteral beslenmenin komplikasyonlarına bağıdır. Çocuklarda KBS'nda ortalama yaşam oranı %77 olarak bildirilmiştir.⁹ En sık

mortalite nedenleri ise kateter sepsisi ve parenteral beslenmeye bağı karaciğer yetmezliğidir.

İNTESTİNAL ADAPTASYON

İntestinal adaptasyon masif barsak rezeksiyonu yapılmış olgularda kalan barsakta besin, elektrolit, sıvı absorpsiyonunu artış ve sonuçta KBS'lu olgularda ileride beslenme açısından otonomi kazanmaya yönelik bir süreçtir^{36,59} Adaptasyon süreci intestinal mukozada oldukça kompleks morfolojik ve fonksiyonel değişimler ile gerçekleşir ve KBS'nun tedavisi için bu değişimlerin iyi anlaşılması gereklidir

ADAPTASYONA YÖNELİK DEĞİŞİMLER

1. Morfolojik değişimler

Masif barsak rezeksiyonundan sonra kalan barsakta adaptif değişimler ilk 24-48 saat arasında başlamakta ve bir yıldan daha uzun bir süre devam etmektedir.^{26,38,40,41,59} Adaptasyon işlemine barsağın tüm tabakaları katılmakla birlikte temel morfolojik değişimler mukozada oluşmaktadır^{38 40 41} Mukoza kript hücre proliferasyonu, kript derinliğinde ve villus boyunda artış ile hiperplastik hale gelmektedir.^{38,40,41,53} Birim mukoza alanına düşen besin emilimi artmaktadır.^{16 38 59} Daha sonraları barsakta dilatasyon, uzama ve intestinal geçiş

zamanında artış oluşur.^{36,53,59} Barsakta sirküler ve longitudinal kas tabakalarında hipertrofi meydana gelir.^{36,40,41}

2. Fonksiyonel değişimler

Masif barsak rezeksiyonundan sonra oluşan mukozal kitle artışına paralel olarak emilim fonksiyonları da artar. Birim mukozal alan başına düşen emilim fonksiyonu artış gösterir.^{38,40,52,58} Mukozal DNA ve RNA miktarları yükselir. Disakkaridaz ve dipeptidaz aktiviteleri erken dönemde immatür hiperplastik epitelyal mukoza nedeniyle azalmakla beraber ilerleyen dönemlerde artış gösterir.^{36,41,50} Ayrıca morfolojik olarak uzayan ve kalınlığı artan barsaklarda transport zamanı yavaşlar.^{36,40,58}

ADAPTASYONDA ROL ALAN FAKTÖRLER

Adaptasyon işlemi temel olarak üç faktöre bağlıdır: Bunlar intraluminal besinler, gastrointestinal sistem sekresyonları ile hormon ve mediatörler olarak sıralanmaktadır.^{16,36,40,59}

1. Intraluminal besinler

Intraluminal besinlerin varlığı mukozal hiperplazi için gereklidir.^{16,36,40,53}

İnsan ve hayvan çalışmalarında KBS'lu olgularda parenteral beslenmeye bağlı mukozal atrofinin enteral beslenme başladıktan sonra geriye döndüğü ve mukozanın hiperplastik hale geldiği saptanmıştır. Beslenme ile alınan karbonhidrat, yağ asitleri ve proteinlerin intestinal mukoza üzerine direkt uyarıcı etkileri vardır.^{1,36,38,50,53} Glukoz, fruktoz ve mannoz gibi karbonhidratların

mukozal büyüme üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Serbest yağ asitleri ve trigliseridler intestinal mukoza üzerinde güçlü uyarıcı etkiye sahiptir.^{37,41,50}

Intraluminal besinlerin adaptasyondaki etkisi birkaç mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bir çok çalışmada ince barsak lümeninde bulunan besinlerin bazı trofik faktörlerin salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir.^{36,37,53} Enteral beslenme karaciğer, pankreas ve barsaktan salgılanan sindirim ile ilgili enzim sistemlerini uyarak fonksiyonel adaptasyonu sağlamaktadır. Ayrıca enteral besinler enterositler için de direkt besin kaynağı oluşturmaktadır.

2. Pankreatobiliyer sekresyonlar

KBS'nda barsak birim alanına düşen besin yükündeki artış sindirim sıvılarının salgılanmasını arttırmaktadır. Pankreatobilier sekresyonların distal barsağa geçişi engellendiğinde proksimal barsakta hiperplazi ve distalde atrofi saptanmıştır.^{38,41} Intraluminal besinlerin varlığı pankreas ve safra salgılarının trofik etkilerini arttırmaktadır. Enteral beslenme yapılamadığında bu sekresyonlar azalmaktadır. Bu durum TPN sırasında görülen mukozal atrofiye katkıda bulunan faktörlerden biridir.^{36,40,50,52}

3. Gastrin

Barsak rezeksiyonundan sonra serum gastrin seviyesi yükselmektedir.^{16,41,50} Mide ve proksimal barsakta gastrin trofik etkilere sahiptir.⁴¹ Bununla birlikte gastrinin distal barsakta oluşturduğu adaptif değişimler sınırlıdır.

4. Enteroglukagon

Bu hormon yüksek molekül ağırlıklı olup stabil değildir^{40,41,50}

Enteroglukagon üreten hücreler çoğunlukla terminal ileumda yer alır. Bu hücreler karbonhidrat ve trigliseridler ile uyarılarak enteroglukagon salgılar. Enteroglukagon hücre büyümesinde etkili olan poliaminlerin sentezini uyarır.^{10,40,41,57} Böylece mukozal hiperplazi gelişir. Ancak son zamanlarda enteroglukagon öncüsü bazı peptidlerin bu etkilerden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{11,41,50} Barsak rezeksiyonundan sonra ileal proglukagon mRNA seviyesi artmaktadır. Ayrıca glukagon-like peptid-2 hayvan modelinde belirgin villus hiperplazisi oluşturmuştur.¹¹

5. Somatostatin

Somatostatin genel olarak inhibitör etki gösterir. Rezeksiyondan sonra kript hücre bölünmesini ve mukoza hiperplazisini azaltır.^{38,41,50} İntestinal geçiş zamanını uzatır ve gastrik, pankreatik ve bilier sekresyonları azaltır. Böylece diyare ve sıvı-elektrolit kaybı azalır. Yapılan klinik çalışmalarda yetişkinlerde somatostatinin enteral glutamin ile birlikte verilmesinin protein emilimini arttırdığı, TPN gereksinimini azalttığı bulunmuştur.^{39,60}

6. Epidermal growth faktör (EGF)

Masif barsak rezeksiyonundan sonra oluşan intestinal adaptasyonda EGF'nin temel maddelerden biri olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda bu maddenin rezeksiyon sonrasında verilmesi ile adaptasyona yönelik olarak

oluşan değişimlerin güçlendiği saptanmıştır. Bu konu ile ilgili geniş bilgi KBS ve EGF başlığı altında verilmiştir.

7. Prostaglandinler

Prostaglandinlerin intestinal hücre proliferasyonunu uyardığı saptanmıştır. Prostaglandin sentezinin inhibe edildiğinde adaptasyona yönelik değişimlerin azaldığı gösterilmiştir.^{41,55} Özellikle prostaglandin E₂ ince barsak, çekum ve kolonda güçlü trofik etki göstermiştir.⁵¹

8. İnsülin-like growth faktör-1

İnsülin-like growth faktör-1 (IGF-1) proinsüline benzer yapısal ve biyolojik özellikler gösteren polipeptid bir hormondur.^{28,37,54} Ana üretim yeri karaciğer olmakla beraber barsaklar ve diğer bir çok dokuda üretilmektedir. IGF-1 hücre büyümesi, bölünmesi ve farklılaşmasında ana mediatörlerinden biridir.^{3,37} Reseptörleri ince ve kalın barsaklarda yoğun olarak bulunmaktadır. IGF-1'in barsak rezeksiyonlarından sonra mukozal hiperplazi oluşumunda da önemli bir madde olduğu bildirilmiştir.^{3,62}

9. Glutamin

Glutamin vücutta en çok bulunan aminoasitlerden biridir ve intestinal hücreler için ana enerji kaynağıdır.^{37,40} Temel olarak iskelet kasından serbestleşen proteinden üretilir. Ancak metabolik bozukluk ve enfeksiyon gibi durumlarda üretimi oldukça azalır.^{37,41,50} Bu gibi durumlarda glutamin dışarıdan verilmelidir. Standart parenteral beslenme ürünleri glutamin içermemektedir. Uzun süre parenteral beslenen olgularda ortalama iki hafta sonra glutamin üretimi %40

oranında azalır. Glutamin purin ve primidinlerin üretiminde nitrojen kaynağıdır ve nükleik asit sentezi ve hücre proliferasyonu için gerekli ana maddelerden biridir.^{37,40,60} İntestinal rezeksiyonlardan sonra parenteral beslenme solüsyonlarına glutamin eklenen ratlarda intestinal mukozal atrofinin önlendiği ve intestinal mukozada DNA ve RNA sentezinin arttığı saptanmıştır.²⁷ Ayrıca mukozal bütünlüğün korunduğu, bakteriyel translokasyonun azaldığı, emilim kapasitesinin arttığı bildirilmiştir. Glutaminin bu etkileri oluşturmasında intestinal kan akımını arttırmasının etkisi olduğu düşünülmektedir. Hücre proliferasyonunun arttığı durumlarda glutamin ya intestinal lümene verilerek ya da dolaşım yolu ile intestinal hücrelere ulaştırılmalıdır.

10. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Kısa zincirli yağ asitleri normal durumda diyetle alınan lifler ve karbonhidratların kolonda fermentasyonu ile üretilir. Asetat, bütirat ve propionat insanda üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin %80'ini oluşturur. Temel olarak kolonositler tarafından kullanılır ve kolonik bakteriler için bir enerji kaynağıdır.^{27,37,41,50} Vazodilatatör etkileri ile intestinal kan akımını arttırır. Ayrıca barsak hormon üretimini, kolondan su ve elektrolit emilimini arttırır. Diyetle alınan lifler azaldığında mukoza bariyerinde bozulma, immün fonksiyonda azalma saptanmıştır.^{27,37,56} Kısa zincirli yağ asitleri enteroglukagon ve peptid YY gibi hormonların salgılanmasını arttırarak hücre proliferasyonunu arttırmaktadır.^{27 37,41,53}

KISA BARSAK SENDROMU VE EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR

EGF 53 aminoasit içeren bir polipeptid olup ilk olarak fare tükük bezlerinden izole edilmiştir.^{31,37,38} EGF normalde tükük bezleri, duodenumda Brunner bezleri ve ince barsak hücrelerinde üretilir.^{37,38,40} Barsak mukoza hasarı olduğunda üretimi artmaktadır. Gastrointestinal sekresyonlarda EGF saptanmıştır. Isıya ve aside dayanıklı olup serum ve idrarda da bulunmaktadır.^{37,41,44}

EGF tirozin kinaz yolu ile etki göstererek hücre replikasyonunu, DNA ve RNA sentezini arttırmaktadır.^{7,37} EGF reseptörleri birçok dokuda mevcuttur. Özellikle gastrointestinal sistem mukozası ve deride yoğundur.^{7,61} Ayrıca bazı ektodermal kaynaklı tümörlerde EGF reseptörlerine rastlanmıştır.³³ EGF ektodermal ve mezodermal kaynaklı keratinositler, düz kas, barsak mukozası, karaciğer gibi bir çok dokuda güçlü mitojenik etki gösterir.

EGF'ün barsak lümenine verilmesi ile proksimal barsaktaki etkiler daha belirgin olmaktadır.³⁰ Bu EGF'ün proksimal barsakta enzimatik olarak parçalanması ve distalde daha düşük miktarlarda bulunması ile açıklanmaktadır. EGF enzim inhibitörü ile verildiğinde proksimal ve distal barsaktaki etkiler birbirine benzemektedir. Proteolitik enzimlerin inhibe edilmesi ile EGF barsak mukozasında daha etkili olmaktadır.

EGF'ün ratlara subkutan olarak verilmesi ile intestinal ağırlık ve yüzey alanı artmıştır. TPN alan ratlara EGF verildiğinde barsak mukozasında DNA ve protein içeriğinin arttığı saptanmıştır.⁵⁸ EGF'ün mukoza proliferasyonunu artırıcı etkisi enteroglukagon ve gastrin gibi gastrointestinal hormonların yüksek konsantrasyonlarda varlığında daha belirgin olmaktadır.

Mukozal bütünlüğün bozulduğu durumlarda EGF'ün önemli tedavi edici etkileri vardır. Metotreksat ile oluşturulan mukoza hasarından sonra intraperitoneal olarak verilen EGF ile bozulan mukozal bütünlük ve enzim aktivitesi kontrollere göre daha hızlı normale dönmüştür.²⁰ Oral yol ile verilen EGF'ünde barsak mukoza hasarında benzer onarıcı etkileri saptanmıştır.³⁴ Rotavirus ile enfekte edilen yenidoğan domuzlarda şiddetli diyare, mukozal villus boylarında, laktaz ve aminopeptidaz aktivitesinde azalma saptanmış ve bu etkiler farmakolojik dozda EGF ile geriye dönmüştür.⁶³ EGF, intestinal mukozada DNA sentezini artırır, kript hücre ve villus hiperplazisine yol açar.^{36,37,53} Kalsiyum, glukoz, galaktoz ve glisin Emilimi yükselir. Disakkaridaz enzim aktivitesi artar. Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra eksojen olarak verilen EGF, barsak uzunluğunu ve ağırlığını arttırmış, sukraz, maltaz ve aminooligopeptidaz aktivitesini yükseltmiş ve glutamin Emilimini arttırmıştır.^{8 12 15,17 43,46} İntrauterin gelişimde fetal barsakların ve akciğerlerin gelişiminde rol aldığı saptanmıştır.^{6,32} İntraamniotik olarak verilen EGF'ün fetal barsaklarda matürasyona yol açtığı, fırçamsı kenar enzim aktivitelerini arttırdığı saptanmıştır.⁶

EGF'ün barsak üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışma henüz yoktur. Ancak bazı bilgiler EGF'ün insanlarda barsak gelişimini ve büyümesini arttırdığını düşündürmektedir. İnsan amnion sıvısında ve anne sütünde yüksek miktarlarda EGF bulunduğu bilinmektedir. Fetal barsaklarda yoğun olarak EGF reseptörleri bulunmaktadır.³² Prematür infantların anne sütünde daha yüksek miktarlarda EGF bulunmasının bu bebeklerde daha hızlı barsak büyümesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.^{35,37} Ayrıca insan fetal jejunum kültürlerine eklenen EGF laktaz aktivitesini arttırmıştır.³²

TYRPHOSTİN

Tyrphostinler, EGF reseptörlerine bağlı tirozin kinazın aktivasyonunu engellemek suretiyle EGF'ün etkilerini bloke etmede kullanılan bir grup maddedir. Bu çalışmada kullanılan tyrphostin-51 kimyasal olarak 2-amino-1,1,3-tricyano-4-(3',4',5'-trihydroxyphenyl) butadiene olup formülü $C_{13}H_8N_4O_3$ 'dür. Yapılan bir çalışmada mide ve barsakta mukozal hasarı olan ratlarda EGF reseptörüne bağlı tirozin kinaz tyrphostin ile inhibe edilerek mukozal rejenerasyon yavaşlatılmıştır.²⁹ Yapılan diğer bir deneysel çalışmada tyrphostinlerin EGF tarafından indüklenen renal ve mesane karsinomları ile over karsinomlarında hücre proliferasyonunu doza bağlı olarak totale yakın olarak inhibe ettiği görülmüştür.⁴² Bu çalışmalarda ratlarda 0.65 mg/kg dozunda kullanılan tyrphostinin EGF inhibisyonu için yeterli olacağı bildirilmektedir

Ancak tryphostinin masif ince barsak rezeksiyonu sonrası intestinal adaptasyon sürecini nasıl etkilediği konusunda literatürde herhangi bir bilgi bulunamamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada ağırlıkları 210-240 gram arasında değişen 20 adet erişkin albino rat kullanılmış ve çalışmada uygulanan işlemler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Bakım ve Kullanım Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır. Ratlar iki gruba ayrılmış olup çalışma sırasında ölen 4 rat çalışmadan çıkartılmıştır.

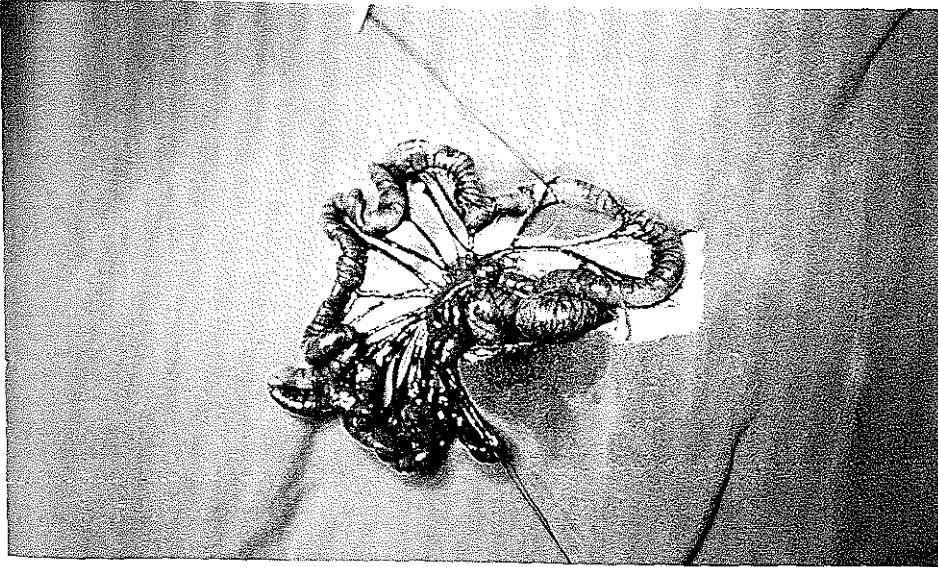
GRUPLAR

Grup 1 (kontrol, n=8): Bu grupta yer alan ratlara laparotomi yapılarak %70 oranında ince barsak rezeksiyonu yapılmış ve operasyon sonrası birinci günden itibaren 7 gün boyunca hergün 1 ml plasebo (serum fizyolojik) intraperitoneal olarak verilmiştir.

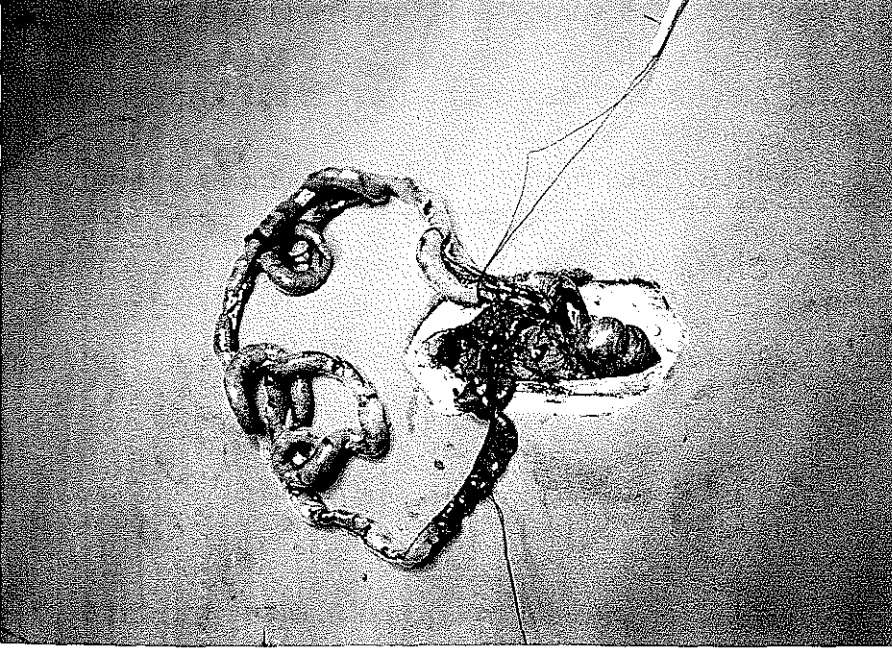
Grup 2 (deney, n=8): Bu gruptaki ratlara kontrol grubunda yapılan cerrahi işlemler aynen uygulanmış ancak operasyon sonrası birinci günden itibaren 7 gün boyunca her gün 1 ml serum fizyolojik içinde eritilmiş EGF inhibitörü (typhostin-51 0.65 mg/kg dozunda) intraperitoneal olarak verilmiştir.

CERRAHİ İŞLEMLER

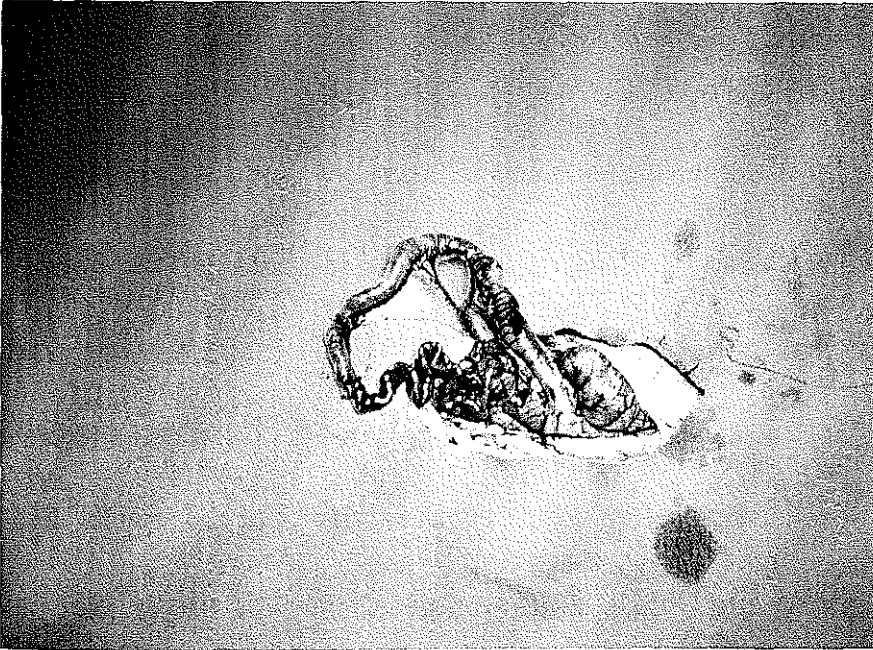
Bu deneysel çalışmada her bir rata eter anestezisi altında steril koşullar sağlanarak bir hafta ara ile iki cerrahi girişim uygulanmıştır. İlk cerrahi girişimde orta hat laparotomi yapıp barsaklar dışarı alınmış, barsak uzunluğu antimezenterik kenar boyunca ölçülmüş ve Treitz ligamentinin 10 cm distalinden başlayarak ince barsak uzunluğunun %70'i olacak şekilde askı sütürleri ile rezeksiyon alanı işaretlenmiştir (Şekil 1) Daha sonra ince barsak mezosundan ayrılıp rezeksiyona hazır hale getirilmiştir (Şekil 2) Rezeksiyon uygulandıktan sonra barsak devamlılığı 6/0 ipek ile yapılan uç uca anastomoz ile sağlanmıştır (Şekil 3) Rezeke edilen barsağın ileal ucundan biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme için örnek alınmıştır Daha sonra karın 4/0 ipek sütürler ile iki tabakada kapatılmıştır.



Şekil 1. Laparotomi sonrasında açığa çıkarılmış ve %70 rezeksiyon yapılacak şekilde askı sütürü ile işaretlenmiş ince barsaklar



Şekil 2. Mezosundan ayrılıp rezeksiyon için hazırlanmış ince barsak segmenti



Şekil 3. Rezeksiyon ve uç uca anastomoz sonrası kalan ince barsak

İlk cerrahi girişimden sonraki 8. günde ikinci cerrahi girişim uygulanmıştır. Bu ameliyatta orta hattaki eski insizyon kullanılarak laparotomi yapılmış ve barsak uzunluğu antimezenterik kenar boyunca ölçülmüştür. Biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalar için anastomoz distalinden örnek alınarak deney sonlandırılmıştır. Ratlar yüksek doz eter anestezisi ile kurban edilmişlerdir.

BIYOKİMYASAL İNCELEMELER

1. Mukozal protein içeriğinin ölçümü

Birinci ve ikinci cerrahi girişimlerde alınan ileum örnekleri -20°C 'de saklandı. Mukozal protein içeriği ölçümleri için örnekler çözüldü ve mukoza tabakaları ayrıldı. Mukoza distile su ile homojenize edildi ve sonra tüp içinde siğir serum albumin ile karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma %2 Na_2CO_3 , %1 NaK tartrate ve %0,5 CuSO_4 eklenip 10 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra folin-fenol solusyonu eklenerek karıştırıldı. Oda ısısında 30 dakikalık inkübasyondan sonra örnekler 600 nm'de spektrofotometrik (Beckman, model 26) olarak değerlendirildi.² Sonuçlar mg/ g doku olarak belirtildi

2. Disakkaridaz enzim aktivitesinin ölçümü

Mukoza distile su ile homojenize edildikten sonra substrat solusyonu eklenerek oluşan karışım 37°C 'de 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra distile su karışıma eklendi ve su banyosunda soğutuldu. Soğutulduktan sonra glukoz oksidaz eklenerek karışım 37°C 'de 60 dakika inkübe edildi. Spektrofotometrik standart absorbans bu karışımın 430 nm'de ölçümü ile belirlendi. Bu karışıma

disakkaridler eklenerek tekrar spektrofotometrik (Beckman, model 26) ölçüm yapılarak enzim aktivite değerleri belirlendi² Sonuçlar ünite(u)/mg protein olarak belirlendi.

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Her iki cerrahi girişim sırasında alınan ileum örneklerinin tamamı %10'luk tamponlu nötral formaldehit ile tespit edilerek rutin doku takibi işlemlerinden geçirilmiştir. Elde edilen parafin bloklarından hazırlanan 5 µm'lik kesitler Hematoksilen-Eozin ve periodik asit shift (PAS) boyaarı ile boyanıp ışık mikroskobunda incelenmiştir. Her ileum örneğinde 8 adet villus boyu ölçülmüş ve 25 kriptteki mitoz sayısı belirlenmiştir. Villus boyları objektife adapte edilen bir mikrometre kullanılarak ölçülmüştür.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmadaki bütün ölçümler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. İki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde t testi kullanılmış ve p değeri 0,05'ten küçük olduğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Her iki grup arasında ratların ağırlıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında birinci cerrahi girişim sırasında ölçülen barsak uzunlukları arasında anlamlı fark yoktu (kontrol: $72,75 \pm 3,03$ cm, deney: $71,37 \pm 2,82$ cm, $p>0,05$). İkinci cerrahi girişim sırasında ölçülen barsak uzunluğu kontrol grubunda $25,37 \pm 2,54$ cm, deney grubunda $23,50 \pm 1,73$ cm olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 1, $p>0,05$).

Tablo 1. Ratlardaki ince barsak uzunluklarının (cm) gruplara göre dağılımı

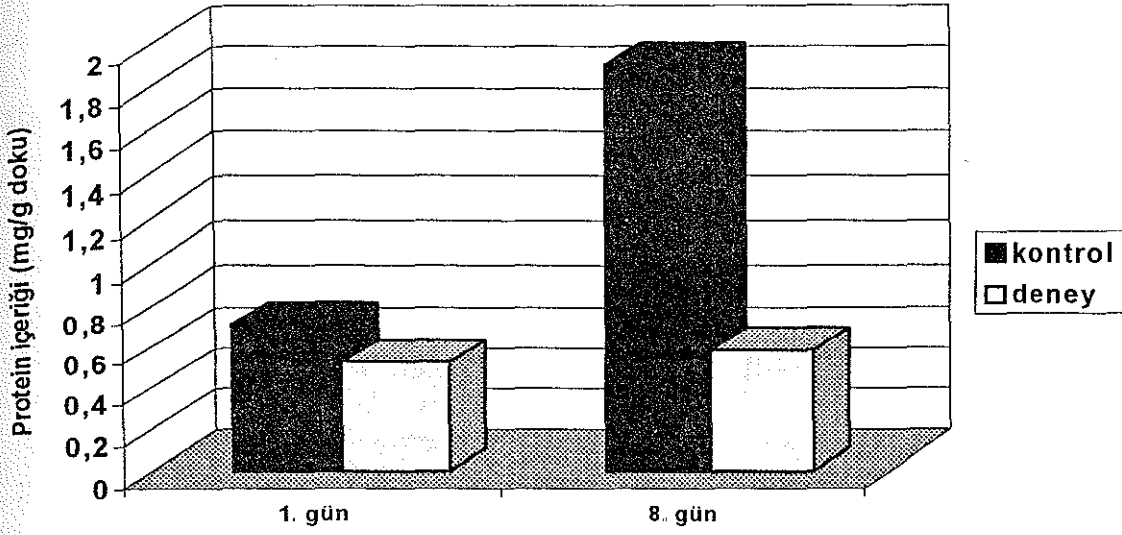
KONTROL GRUBU			DENEY GRUBU		
Rat	Rezeksiyon öncesi	8. gün	Rat	Rezeksiyon öncesi	8 gün
K1	74	23	D1	70	22
K2	70	28	D2	68	24
K3	78	26	D3	74	23
K4	76	29	D4	75	27
K5	70	23	D5	72	23
K6	71	28	D6	69	21
K7	74	24	D7	75	25
K8	69	22	D8	68	23
Ort.±SS	72,75 ± 3,03	25,37 ± 2,54	Ort.±SS	71,37 ± 2,82	23,50 ± 1,73

MUKOZAL PROTEİN İÇERİKLERİ

Ortalama mukozal protein içeriği masif barsak rezeksiyonundan sonra kontrol grubunda anlamlı olarak artmıştı (1. gün: $0,718 \pm 0,403$, 8. gün: $1,920 \pm 0,746$ mg/g doku, $p < 0,05$) (Tablo 2, şekil 4). Deney grubunda ise birinci ve ikinci cerrahi girişimlerde alınan örneklerde saptanan ortalama mukozal protein içeriği değerleri arasında anlamlı fark yoktu (1. gün: $0,526 \pm 0,760$, 8. gün: $0,586 \pm 0,292$ mg/g doku, $p > 0,05$). Masif barsak rezeksiyonu sonrası saptanan protein içeriği deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 2. Ratlardaki mukozal protein düzeylerinin (mg/g doku) gruplara göre dağılımı

KONTROL GRUBU			DENEY GRUBU		
Rat	1. gün	8. gün	Rat	1. gün	8 gün
K1	1,615	2,780	D1	0,077	0,511
K2	0,760	1,277	D2	0,136	0,178
K3	0,448	0,470	D3	0,088	0,155
K4	0,716	1,824	D4	1,083	0,879
K5	0,795	1,172	D5	0,449	0,662
K6	0,721	2,400	D6	0,603	0,432
K7	0,336	2,129	D7	0,861	0,781
K8	0,390	2,017	D8	2,351	0,888
K1	1,615	2,780	D1	0,077	0,511
Ort.±SS*	$0,718 \pm 0,403$	$1,920 \pm 0,746$	Ort.±SS**	$0,526 \pm 0,760$	$0,586 \pm 0,292$
p<0.05			p>0.05		



Şekil 4. Grupların ortalama mukozal protein içerikleri

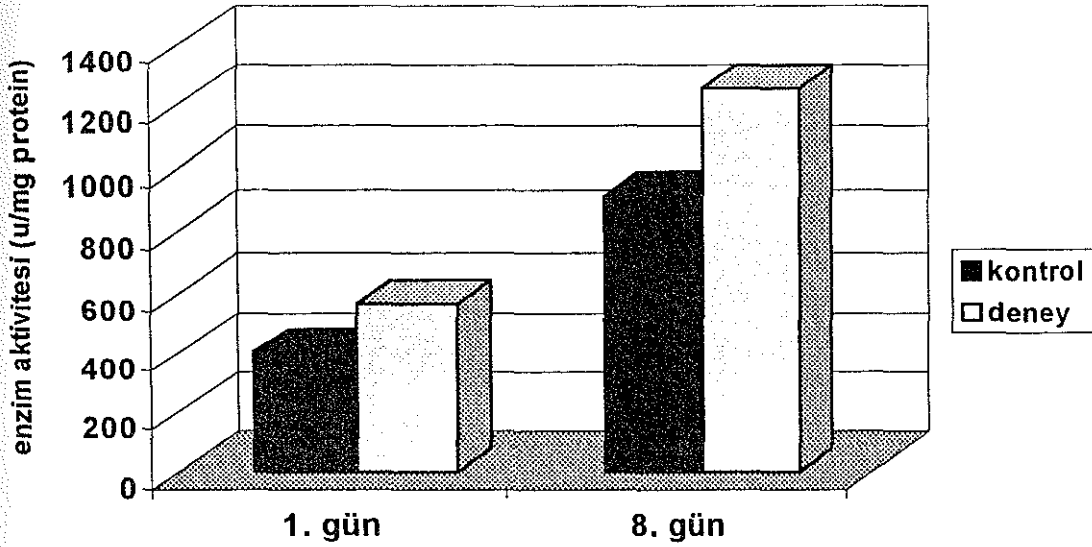
DİSAKKARİDAZ ENZİM AKTİVİTELERİ

Gruplardaki ortalama mukozal disakkaridaz enzim aktivitesinde masif ince barsak rezeksiyonundan sonra anlamlı artış saptanmıştır (kontrol grubu: $404,88 \pm 173,04$ ve $914,01 \pm 460,88$, deney grubu: $567,87 \pm 374,63$ ve $1257,70 \pm 805,91$ u/mg protein). İki grup arasında rezeksiyon sonrası disakkaridaz enzim aktivitesi ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3, Şekil 5)

Tablo 3. Ratlardaki barsak mukozal disakkaridaz enzim aktivitelerinin (ünite/mg protein) gruplara göre dağılımı

<u>KONTROL GRUBU</u>			<u>DENEY GRUBU</u>		
Rat	1. gün	8. gün	Rat	1. gün	8 gün
K1	211,91	342,03	D1	712,06	1138,48
K2	372,79	807,72	D2	1396,36	2006,71
K3	487,31	1319,79	D3	160,52	3042,30
K4	328,45	859,98	D4	548,79	694,95
K5	482,45	811,15	D5	599,31	815,53
K6	793,89	200,75	D6	239,41	1204,97
K7	262,99	1588,09	D7	209,43	561,13
K8	299,25	1382,61	D8	677,04	597,56
Ort.±SS*	404,88±173,04	914,01±460,88	Ort.±SS*	567,87±374,63	1257,70±805,91

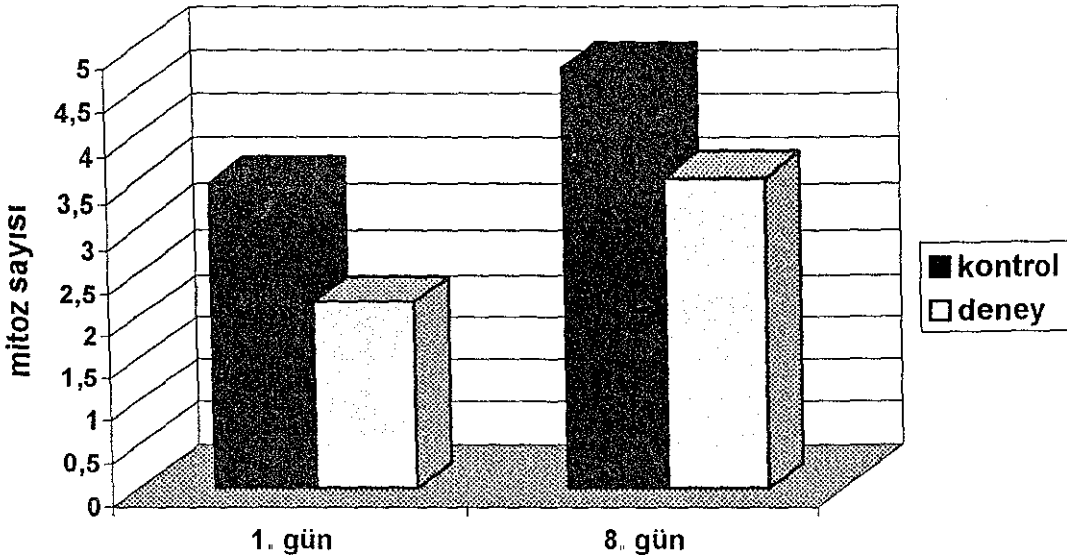
* p<0,05



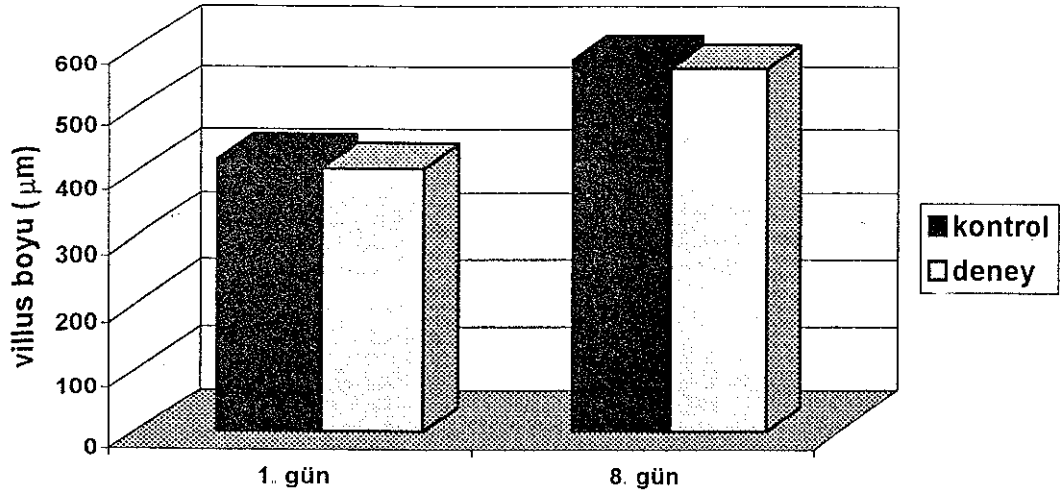
Şekil 5. Grupların ortalama disakkaridaz enzim aktiviteleri

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

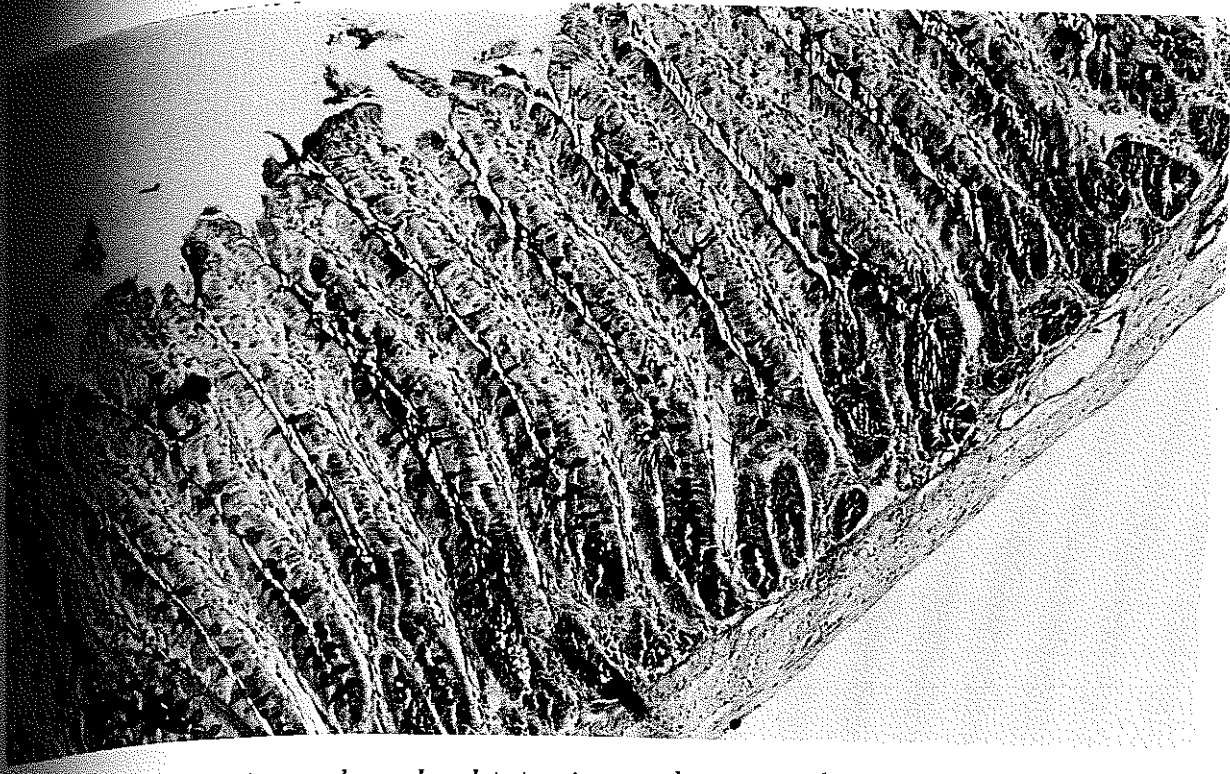
Makroskobik incelemede kontrol ve deney gruplarına ait ratların barsakları rezeksiyon öncesine göre bir miktar kalınlaşmış olup başka bir değişiklik saptanmamıştır. Mikroskobik olarak ölçülen mitoz sayısı ve villus boyu değerlendirildiğinde her grup içinde masif barsak rezeksiyonu sonrası anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 6,7). Bununla birlikte gruplar arasında masif barsak rezeksiyonu sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Her bir gruba ait mikroskobik fotoğraflar Şekil 9-11'de gösterilmiştir.



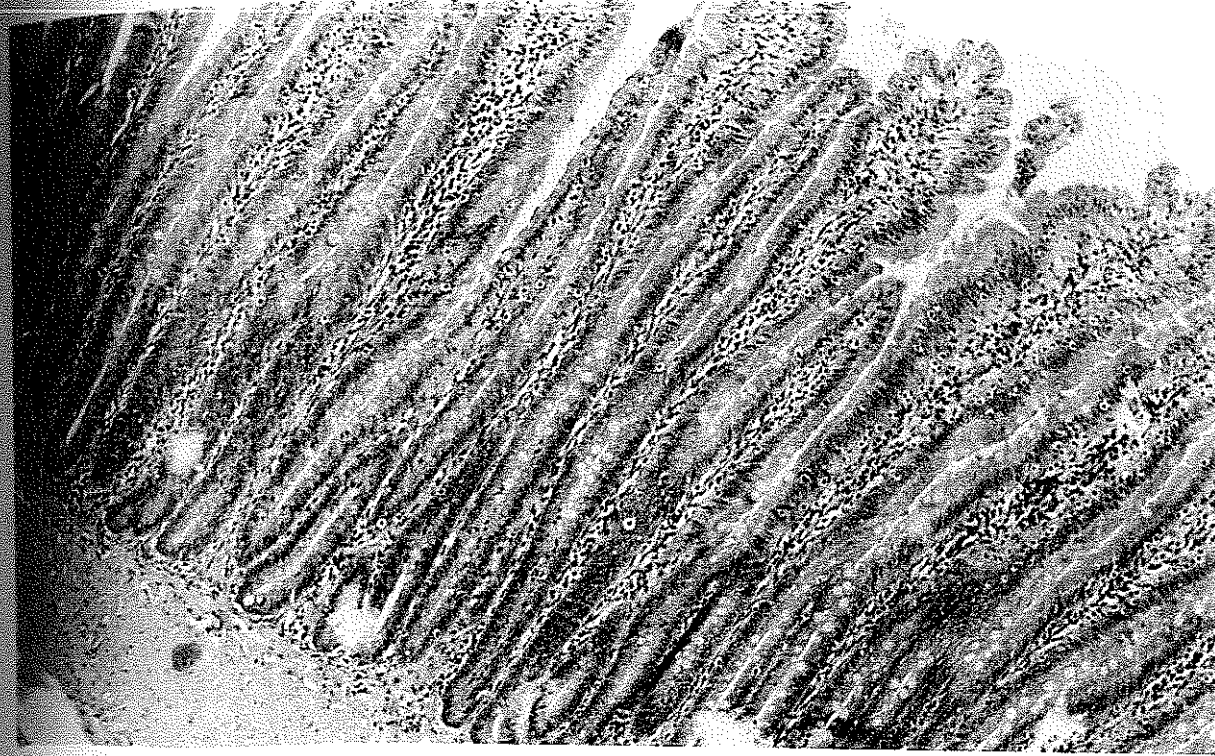
Şekil 6. Gruplarda saptanan ortalama mitoz sayıları



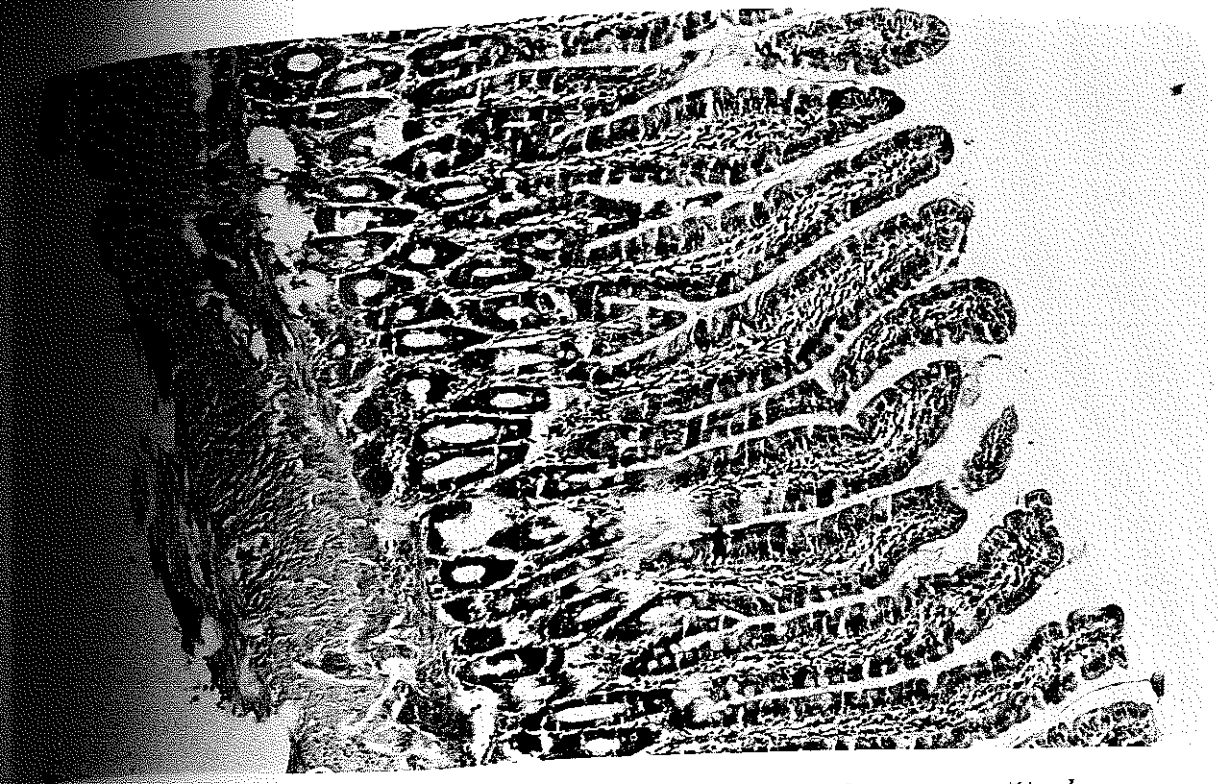
Şekil 7. Gruplarda saptanan ortalama villus boyları



Şekil 8. Kontrol grubunda birinci ameliyatta alınan ileum örneğinde normal mukoza görünümü (PAS, x 10)



Şekil 9 Kontrol grubunda ikinci ameliyatta alınan ileum örneğinde artmış villus boyu ve mitoz sayısı (PAS x 10)



Şekil 10. Deney grubunda birinci ameliyatta alınan ileum örneğinde normal mukoza görünümü (PAS, x10)



Şekil 11. Deney grubunda ikinci ameliyatta alınan ileum örneğinde artmış mitotik aktivite ve villus boyu (PAS, x 10)

TARTIŞMA

KBS, masif barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda emilim yüzeyinin azalması sonucu gastrointestinal sistemin hayatı devam ettirecek şekilde normal peristaltizm, sindirim ve emilim fonksiyonlarını gerçekleştirememesidir.^{16,26 38 52,59} Yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişimi ve bu dönemde cerrahi girişimlerin artan başarısı KBS'nun sıklığını arttırmaktadır. Bu sendromun midgut volvulus, multipl intestinal atreziler, abdominal duvar defektleri ve travma gibi konjenital veya kazanılmış çeşitli nedenleri olmakla beraber çocuklardaki en sık neden NEK'tir.^{24,59} KBS'na sahip olgular yaşamlarının devamı ve normal metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için erken dönemde total parenteral beslenmeye ihtiyaç duyarlar. Ancak total parenteral beslenme, bu hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde iyileştirmekle beraber yüksek mortalite ve morbiditeye sahip kateter sepsisi, metabolik bozukluklar, kolestaz, siroz, depresif reaksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.^{41,50,53,59} Bunlara ek olarak bu tedavinin ekonomik maliyeti kullanımını zorlaştırmaktadır.

intestinal transplantasyon ise son dönemlerde uygulanan bir yöntem olmakla beraber henüz yeterli etkinlikte değildir. KBS'nda başarılı sonuç hastanın enteral yol ile metabolik gereksinimlerini karşılayabilir duruma gelmesidir ve bu intestinal adaptasyona bağlıdır. Bir çok kısa barsak sendromlu olgu zamana bağlı olarak parenteral beslenmeye ihtiyaç duymadan normal duruma gelebilir. Bu durum, rezeksiyondan sonra adaptasyona yönelik olarak oluşan anatomik ve fizyolojik değişimler sonucu gerçekleşir.³⁶ Bu nedenle tedavide kullanılacak diğer yöntemlerin geliştirilerek adaptif yanıtın hızlandırılması ve yeterli hale getirilmesi önem kazanmaktadır. Özellikle son dönemlerde intestinal mukoza üzerine trofik faktörleri olan büyüme faktörleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılması yukarıda belirtilen düşüncelerin bir sonucudur.

KBS ve intestinal adaptasyon konusundaki deneysel çalışmalar daha çok fare, rat, kobay, tavşan gibi hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda rezeke edilen ince barsağın uzunluğu tüm ince barsakların %50 ile 90'ı arasında değişmiş olmakla beraber çoğunlukla %60-70 arasında rezeksiyonun yapıldığı modeller kullanılmıştır.^{8,11,14,15,17,19} Bu modellerde yine ortak bir özellik olarak az bir miktarda jejunum ve ileum bırakılmış olup fonksiyonel ve morfolojik çalışmalar genellikle ileum üzerinde yapılmıştır. KBS'unda bakteriyel translokasyon üzerine yapılan çalışmalarda ise ince barsak rezeksiyonuna ek olarak ileoçekal valv rezeksiyonu yapılmıştır. Çalışmamızda Chaet ve arkadaşları tarafından ratlarda tanımlanan ve ileoçekal valvin korunmuş olduğu model modifiye edilerek kullanılmıştır.⁸

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra kalan barsakta adaptasyona bağı olarak mukozal protein ve DNA içeriği artmaktadır. Dışarıdan oral, intraperitoneal ya da subkutanöz olarak verilen EGF'ün bu artışı güçlendirdiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.^{8,37,43,44,46,50} İntestinal protein içeriğindeki artış, hücre kitlesinde ve enzim aktivitesindeki artış ile ilişkili olduğundan adaptasyon işleminin temel göstergelerinden biridir. Ayrıca barsak duvarında oluşan kalınlaşma ve dilatasyon, buna yol açan bağ dokusu, kas ve vasküler yapılarıdaki hipertrofiyi de göstermektedir. Çalışmamızda endojen EGF inhibe edildiğinde barsak rezeksiyonundan sonra protein içeriği kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Helmrath tarafından yapılan çalışmada submandibular tükürük bezlerinin çıkartılması ile barsak rezeksiyonundan sonra oluşan adaptif değişimlerin yavaşladığı, eksojen EGF verilmesi ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir.¹⁹ Başka bir çalışmada EGF reseptörü defektif olan farelerde yapılan çalışmalarda barsak rezeksiyonundan sonra intestinal adaptasyon işleminin belirgin olarak etkilendiği bildirilmiştir.¹⁸ Bu çalışmada EGF reseptörü defektif olan farelerde rezeksiyon sonrası kalan barsakta mukozal protein ve DNA içeriği normal farelerden daha düşük bulunmuştur. Ancak mukozal hücre proliferasyon oranında ve villus boyunda oluşan artış açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda EGF inhibitörü uygulandıktan sonra mukozal protein düzeyinin azalması yukarıdaki bulguları desteklemektedir. Dolayısıyla masif barsak rezeksiyonundan sonra oluşan adaptasyon sürecinde endojen EGF'ün mukozal kitle ve hücre proliferasyonundaki artışı oluşturan etkili

bir faktör olduğu düşünülebilir. Ancak buradaki protein artışının yalnızca endojen EGF kaynaklı olup olmadığı spekülasyona açıktır. Burada endojen EGF'nün bu artışa katkısı kesin olmakla beraber bu katkının ne düzeyde olduğu bilinmemektedir. Tyrphostinin daha çok hücre içi protein sentezi üzerindeki etkisi nedeniyle mukozal protein içeriğinde oluşan azalmaya intersellüler mesafedeki komponentlerin çok katkısı olmadığı ileri sürülebilir. Bu sonuçlardan farklı olarak Falcone ve arkadaşlarınca EGF'nün etkisini oluşturan tirozin kinaz enzim grubundan c-src aktivitesi genetik olarak eksik olan farelerde yapılan bir çalışmada barsak rezeksiyonundan sonra adaptasyon yanıtının korunduğu, intestinal protein ve DNA içeriği ile proliferasyon oranının normal fareler ile aynı olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Bu durum intestinal rezeksiyondan sonra IGF-1, TGF, somatotatin gibi diğer faktörlerin etkin olmasına bağlanmıştır. Bir başka çalışmada ise barsak rezeksiyonu sonrası oluşan adaptasyon sürecinin EGF reseptörlerinin artışından bağımsız olduğu saptanmıştır.¹⁸

Enzim aktivitelerinin ölçümü intestinal mukozada besinlerin sindirim ve absorpsiyon fonksiyonlarını göstermede kullanılan yöntemlerden biridir. Bu amaçla disakkaridaz, peptidaz, lipaz aktivite ölçümleri kullanılmakla beraber intestinal sindirim fonksiyonunu belirlemede en sık disakkaridaz enzim aktivite ölçümleri kullanılmaktadır. Masif barsak rezeksiyonundan sonra subkutan olarak verilen EGF maltaz ve aminooligopeptidaz aktivitesini anlamlı olarak arttırmıştır.^{12,43,44} EGF verildiğinde oluşan enzim aktivitesindeki artış mukozal kitle artışından daha fazla olmuştur. Tükrük bezi çıkarılan farelerde intestinal

disakkaridaz aktivitesinin azaldığı ve dışarıdan EGF verildiğinde enzim aktivitesinin normale döndüğü gösterilmiştir.¹⁹ Çalışmamızdaki bulgulara göre EGF'nin inhibe edilmesi masif barsak rezeksiyonundan sonra mukozal disakkaridaz enzim aktivitesinde oluşan artışı engellememektedir. Bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte IGF-1, somatotatin ve glutaminin barsakta mukozal enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.^{37,41,53} Ayrıca enteral beslenmenin mukozal enzim aktivitesini belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, disakkaridaz enzim aktivitesindeki adaptasyona yönelik artış oluşumunda endojen EGF'nin etkili olmadığını göstermektedir. Disakkaridaz enzim sistemindeki adaptasyonun endojen EGF dışındaki diğer faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür.

Masif barsak rezeksiyonundan sonra kalan barsakta adaptasyona yönelik olarak villus yüksekliği, kript derinliği ve hücre proliferasyonunda artış ile karakterize morfolojik değişimler oluşmaktadır. Rezeksiyon sonrası verilen EGF'nin bu tip adaptif değişiklikleri güçlendirdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir.^{8,37,43,44,46,50} Bu faktör dışında somatostatin, IGF-1, IL-11, HGF, TGF, GLP-2 gibi birçok büyüme faktörünün bu morfolojik değişimleri arttırdığı gösterilmiştir.^{11,15,23,28,37,41,50,54} Ancak endojen EGF inhibe edildiğinde oluşan değişimlerin ne olduğu konusundaki çalışmalar azdır. Submandibular tükrük bezleri çıkarılan farelerde yapılan çalışmada ileal villus yüksekliği ve mitoz oranının azaldığı bulunmuştur.¹⁹ Genetik olarak EGF reseptörü defektif olan farelerde barsak rezeksiyonu sonrası görülen adaptif değişimlerin yavaşladığı ve

villus yüksekliği ve kript hücre proliferasyonunun azaldığı görölmüştür.¹⁸ Tirozin kinaz eksikliği olan farelerde ise barsak rezeksiyonu sonrası oluşan adaptif değışiklerin normal fareler ile benzer olduğu ve villus yüksekliği, proliferasyon oranı ve kript derinliğinde belirgin farklılık oluşmadığı bildirilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda EGF reseptörü inhibe edildiğinde barsak rezeksiyonu sonrası oluşan villus boyu ve mitoz sayısındaki artışın kontrollerden farklı olmadığı bulunmuştur. Bu bulgular, masif ince barsak rezeksiyonundan sonra oluşan intestinal adaptasyona yönelik morfolojik değışimlerin endojen EGF'den bağımsız olduğunu göstermektedir. İntestinal adaptasyon birçok faktörden etkilenen bir işlemdir ancak bu faktörlerin her birinin net etkisi ve sonuçta ortaya çıkan kombine etkileşim konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. İntestinal adaptasyonda histopatolojik açıdan etkin olan bu faktörlerin saptanması için daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir.

İntestinal adaptasyon işlemi kısa barsak sendromlu olguların beslenme yönünden otonomi kazanmasını sağlayan, morfolojik ve fonksiyonel değışimlerden oluşan kompleks bir işlemdir. Bu değışimler EGF gibi büyüme faktörleri, büyüme hormonu gibi endokrin maddeler, glutamin gibi aminoasitler interleokinin gibi sitokinlerden ve diğer birçok faktörden etkilenmektedir. EGF bu maddeler içinde en çok araştırılan faktörlerden biridir ve KBS'lu olgularda tedavi yöntemi olarak uygulanması öngörülmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre endojen EGF mukozal protein içeriğini arttırmaktadır. Ancak endojen EGF disakkaridaz enzim aktivitesindeki artışı etkilememiştir. Bunlara göre barsak

rezeksiyonundan sonra erken dönemde endojen EGF'den kısmen bağımsız bir morfolojik ve fonksiyonel adaptasyon süreci gerçekleşmektedir. İntestinal adaptasyon mekanizmasının daha iyi belirlenebilmesi için bu süreçte rol alan diğer faktörlerin de ayrı ayrı araştırılıp her birinin adaptif fonksiyonlara spesifik katkısının belirlenmesi gereklidir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada elde edilen bulgular literatürdeki bilgiler ile birlikte değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Masif barsak rezeksiyonundan sonra endojen EGF'ün inhibe edilmesinin, mukozal hücrelerin temel yapısını oluşturan protein içeriğindeki artışı engellediği saptanmıştır. Dolayısıyla bu engelleme, endojen EGF'ün intestinal adaptasyon sürecinde mukozal kitleyi arttıran en önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir.
2. Masif barsak rezeksiyonundan sonra disakkaridaz enzim aktivitesindeki artış, endojen EGF inhibisyonu ile engellenememiştir. Bu sonuç, karbonhidrat sindiriminde ana faktörlerden birisi olan disakkaridaz enzim sistemlerinin aktivasyonunda endojen EGF'ün erken dönemde ciddi bir rolü olmadığını desteklemektedir.

3. Histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede, endojen EGF inhibisyonunun villus boyu ve mitoz sayısındaki artış üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla endojen EGF'ün rezeksiyon sonrası ilk bir hafta içinde intestinal adaptasyonun morfolojik komponentine olan katkısı oldukça tartışmalıdır.
4. Bu sonuçlar masif barsak rezeksiyonundan sonra görülen erken dönemdeki adaptasyon sürecinde endojen EGF'den bağımsız bir karbonhidrat sindirim fonksiyonu ve yine endojen EGF'den bağımsız bir morfolojik adaptasyonun olduğunu göstermiştir. İntestinal adaptasyonda aktif rol oynayan komponentlerin neler olduğu daha ileri çalışmalar ile aydınlatılmalıdır.

ÖZET

Kısa barsak sendromu (KBS)'nin gittikçe daha sık görülmesi, tedavi maliyetlerinin artması ve yüksek morbidite-mortaliteye sahip olması yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Bu araştırmaların başında çeşitli growth (büyüme) faktörlerin kullanımı gelmektedir ve bunların arasında epidermal growth faktör (EGF) üzerinde en çok çalışılan maddelerden biridir. Kısa barsak sendromunda dışarıdan verilen EGF'nin gastrointestinal adaptif değişiklikleri güçlendirdiği gösterilmiştir. Ancak endojen olarak üretilen EGF'in intestinal adaptasyondaki etkisi konusunda ise az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, bir EGF reseptör inhibitörü kullanılarak endojen EGF'in masif ince barsak rezeksiyonundan sonra gelişen intestinal adaptasyondaki etkisini deneysel olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda erişkin albino ratlar kullanılmış olup bunlar kontrol (n=8) ve deney (n=8) grubu olarak ikiye ayrılmışlardır. Ratlara ilk ameliyatta %70 oranında barsak rezeksiyonu yapılmış ve bazal değerleri belirlemek için ileum

örnekleri alınmıştır. Operasyondan sonra kontrol grubuna intraperitoneal olarak placebo (% 0,9 NaCl), deney grubuna ise EGF reseptör inhibitörü (tyrphostin-51) verilmiştir. Tüm ratlar ilk operasyondan sonraki 8. günde ileum örneği alınmak üzere tekrar opere edilmiştir. İlk ve ikinci operasyonda alınan ileum örneklerinde protein içeriği ve disakkaridaz enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Ayrıca örnekler histopatolojik olarak villus boyu ve mitoz sayısı yönünden incelenmiştir.

Kontrol grubunda ince barsak rezeksiyonundan sonra mukozal protein içeriği, bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermiştir ($p<0,05$). Deney grubunda ise bu değerlerde anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p>0,05$). Deney grubu ve kontrol grubu arasında bazal protein düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0,05$), masif ince barsak rezeksiyonu sonrası saptanan protein düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Disakkaridaz enzim aktivitesi, her iki grupta rezeksiyon sonrası değerler bazal değerlerle kıyaslandığında anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0,05$). Ancak iki gruptaki bazal ve masif ince barsak rezeksiyonu sonrası disakkaridaz enzim aktiviteleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Histopatolojik değerlendirmede, her iki grupta masif ince barsak rezeksiyonu sonrasında ölçülen villus boyları ve mitoz sayıları bazal değerlere göre anlamlı olarak artmakla beraber ($p<0,05$) iki grup arasında bazal ve masif ince barsak rezeksiyonundan sonra elde edilen değerler yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra EGF inhibe edildiğinde mukozal protein içeriğinin kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük kalması, endojen

EGF'ün mitojenik etkisi ile mukozal protein kitlesini arttırarak adaptasyona katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Ancak disakkaridaz enzim aktivitesinde anlamlı bir değişiklik olmaması da endojen EGF'ün karbonhidrat sindirimi konusundaki adaptif değişikliklere katkısının şüpheli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle endojen EGF, erken dönemde adaptasyona daha çok disakkaridaz dışı protein içeriğini arttırarak katkıda bulunmaktadır. Ayrıca mitoz sayısında ve villus boylarında iki grup arasında farklılık olmaması, ilk bir hafta içinde intestinal adaptasyonda histopatolojik açıdan endojen EGF'den bağımsız mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Allard JP, Jeejeebhoy KN: Nutritional support and therapy in the short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 18:589-601, 1989
2. Auricchio S, Rubino A: Intestinal mucosa. in Curtis H. and Roth M.(eds): *Clinical biochemistry principles and methods*. vol 2, pp 160-1274, 1974.
3. Barksdale EM, Koehler AN, Yaworski JA, et al: Insulin-like growth factor-1 and Insulin-like growth factor-3: indices of intestinal failure in children. *J Pediatr Surg* 35:655-662, 1999
4. Bianchi A: Intestinal loop lengthening-a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 15: 145-148, 1980
5. Bianchi A: Experience with longitudinal intestinal lengthening and tailoring. *Eur J Pediatr Surg* 9: 256-259, 1999
6. Buchmiller TL, Shaw KS, et al: Effect of transamniotic administration of epidermal growth factor on fetal small intestinal nutrient transport and disaccharidase development. *J Pediatr Surg* 28:1239-1244, 1993
7. Carpenter G, Cohen S : Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 265: 7709-7712, 1990

8. Chaet MS, Arya G, Ziegler MM, Warner BW.: Epidermal growth factor enhances intestinal adaptation after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 29:1035-1039, 1994
9. Coran AG, Spivak D, Teitelbaum DH: An analysis of the morbidity and mortality of short bowel syndrome in pediatric age group. *Eur J Pediatr Surg* 9: 228-230, 1999
10. Dowling RH: Polyamines in intestinal adaptation and disease [Review]. *Digestion* 2(suppl 46):331-344, 1990
11. Drucker DJ, DeForest L, Brubaker PL: Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human glukagon like peptid 2. *Am J Physiol* 273: G1252-1262, 1997
12. Dyduch A: Effect of epidermal growth factor on disaccharidase activity in intestinal epithelial cells of mice. *Digestion* 48: 157-162, 1991
13. Eizaguirre I, Aldazabal P, Barrena MJ, et al: Bacterial translocation is favored by the preservation of ileocecal valv in experimental short bowel with total parenteral nutrition. *Eur J Pediatr Surg* 9:220-223, 1999
14. Falcone RA Jr, Shin CE, Erwin RC et al: The adaptive intestinal response to massive enterectomy is preserved in c-SRC-deficient mice. *J Pediatr Surg* 34: 800-804, 1999
15. Fiore NF, Ledniczky G, Qi L, et al: Comparison of interleukin-11 and epidermal growth factor on residual small intestine after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 33: 24-29, 1998
16. Georgeson KE: Short bowel syndrome. in *Pediatric Surgery*, O'Neill, Rowe MI, Grosfeld J, Fonkalsrud E, Coran AG (eds). Mosby Year Book, pp 536-541, 1995
17. Goodlad RA: Effects of urogastrone- epidermal growth factor on intestinal brush border enzymes and mitotik activity. *Gut* 32: 994-998, 1991
18. Helmrath MA, Erwin CR, Warner BW: A defective EGF-receptor in waved-2 mice attenuates intestinal adaptation. *J Surg Res* 69: 76-80, 1997

19. Helmrich MA, Shin CE, Fox JW et al: Adaptation after small bowel resection is attenuated by sialoadenectomy: the role for endogenous epidermal growth factor. *Surgery* 124: 848-854, 1998
20. Hirano M, Iwakiri R, Fujimoto K, et al: Epidermal growth factor enhances repair of rat intestinal mucosa damaged by oral administration of methotrexate. *J Gastroenterol* 30:169-176, 1995
21. Jan D, Michel JL, Goulet O, et al: Up to date evolution of small bowel transplantation in children with intestinal failure. *J Pediatr Surg* 34:841-844, 1999
22. Jeppessen PB, Tjellesen L, Mortensen PB, et al: A randomized double-blind cross-over study of the effect of omeprazole versus ranitidine intravenously on energy absorption and intestinal output in patients with short bowel syndrome. *Gastroenterology* 112:882, 1997
23. Kato Y, Yu D, Schwartz MZ: Hepatocyte growth factor up-regulates SGLT-1 and GLUT-5 gene expression after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 33: 13-15, 1998
24. Kaufman SS, Loseke AC, Lupo JV, et al: Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 131: 356-361, 1997
25. Kawaguchi AL, Dunn JCY, Fonkalsrud EW: In vivo growth of transplanted genetically altered intestinal stem cell. *J Pediatr Surg* 33: 559-563, 1998
26. Kvetys PR: Intestinal physiology relevant to short bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 9:196-199, 1999
27. Leleiko NS, Walsh MJ: The role of glutamine short chain fatty acids and nucleotides in intestinal adaptation to gastrointestinal disease. *Pediatr Clin North Am* 43: 452-489, 1996
28. Lukish J, Schwartz MZ, Rushin JM, et al: A comparison of effect of growth factors on intestinal function and structure in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 32: 1652-1655, 1997

29. Majumdar AP, Fligiel SE, Jaszewski R, et al: Inhibition of gastric mucosal regeneration by tyrphostin: evaluation of the role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *J Lab Clin Med* 128: 173-180, 1996
30. Marchbank TL, Goodlad RA, Lee CY, et al: Luminal epidermal growth factor is trophic to the small intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci* 89:117-129, 1995
31. Marti U, Burwen SJ, Jones AL: Biological effects of epidermal growth factor with emphasis on gastrointestinal tract and liver: An Update. *Hepatology* 9:126-138, 1989
32. Menard D, Arsenault P, Potheir P: Biologic effects of epidermal growth factor in human fetal jejunum. *Gastroenterology* 94:656-663, 1988
33. Moscatello DK, Holgado-Madruga M, Godwin AK, et al: Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multipl human tumors. *Cancer Res* 55: 5536-5539, 1995
34. Petschow BW, Carter DL, Hutton GD: Influence of orally administered epidermal growth factor on normal and damaged intestinal mucosa in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17:49-58, 1993
35. Read LC, Ford WD, Filsell OH, et al: Is orally derived epidermal growth factor beneficial following premature birth or intestinal resection. *Endocrinol Exp* 20: 199-207, 1986
36. Robinson MK, Ziegler TR, Wilmore DW: Overview of intestinal adaptation and its stimulation. *Eur J Pediatr Surg* 9:200-206, 1999
37. Rothstein RD, Rombeau JL: Nutrient pharmacotherapy for gut mucosal disease. *Gastroenterology Clinics* 27: 512-523
38. Rowe MI, Coran AG, Grosfeld J, et al: Short bowel syndrome, in *Essentials of Pediatric Surgery*, pp 536-541, 1995

39. Scolapio JS, Fleming CR, Camilleri MC: Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short bowel syndrome: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 113:1074-1081, 1997
40. Scolapio JS, Fleming CR: Short bowel syndrome. *Gastroenterology Clinics* 27: 467-478, 1998
41. Shanbhogue LER, Molenaar M: Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg* 81: 486-499, 1994
42. Sion Vardy N, Vardy D, Rodeck U, et al: Antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitors (tyrphostins) on human bladder and renal carcinoma cells. *J Surg Res* 59: 675-680, 1995
43. Swaniker F: The effect of epidermal growth factor on mucosal function after ileal resection. *J Surg Res* 58: 565-569, 1995
44. Swaniker F, Guo W, Fonkalsrud E, et al: Delayed effects of epidermal growth factor after extensive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 31:56-60, 1996
45. Thompson JS, Langnas AN, Pinch LW, et al: Surgical approach to short bowel syndrome: Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 222:600-607, 1995
46. Thompson JS: Epidermal growth factor and short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 23: 113-116, 1999
47. Thompson JS: Intestinal transplantation. Experience in the United States. *Eur J Pediatr Surg* 9: 271-273, 1999
48. Thompson JS: Reoperation in patients with the short bowel syndrome. *Am J Surg* 164:453-457, 1992
49. Thompson JS: Surgical approach to the small bowel syndrome: procedures to slow intestinal transit. *Eur J Pediatr Surg* 9: 263-266, 1999

50. Vandehoof JA, Langnas AN: Short bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 113: 1767-1778, 1997
51. Vanderhoof JA, Grandjean CJ, Baylor JM, et al: Morphological and functional effects of 16,16-dimethyl-prostaglandin-E2 on mucosal adaptation after massive distal small bowel resection in the rat. *Gut* 29:802-808, 1988
52. Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, et al: Invited review: short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 14:359-370, 1992
53. Vanderhoof JA, Matya SM: Enteral and parenteral nutrition in patients short bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 9:214-219, 1999
54. Vanderhoof JA, McCusker RH, Clark R, et al: Truncated and native insulin-like growth factor I enhance mucosal adaptation after jejunoileal resection. *Gastroenterology* 102:1949-1956, 1992
55. Vanderhoof JA, Park JH, Grandjean CJ: Reduced mucosal prostaglandin synthesis after massive small bowel resection. *Am J Physiol* 254:G373-G377, 1988
56. Vanderhoof JA, Park JHY, Herrington MK, et al: Effects of dietary menhaden oil on mucosal adaptation after small bowel resection in rats. *Gastroenterology* 106:94-99, 1994
57. Vanderhoof JA: Short bowel syndrome in children and small intestinal transplantation. *Ped Clin North America* 43: 565-590, 1996
58. Wang JY, Zhang LH, Song WL: Epidermal growth factor regulates intestinal glutamin uptake during total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 15: 21-23, 1996
59. Warner BW, Ziegler MM: Management of the short bowel syndrome in the pediatric population. *Ped Clin North America* 40: 1335-1350, 1993
60. Wilmore DW, Byrne TA, Persinger RL, et al: A new treatment for patients with the short bowel syndrome: growth hormone, glutamine and a modified diet. *Ann Surg* 22:243-255, 1995

61. Wong WM, Wriath NA: Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptors, and adaptation. *J Parenter Enteral Nutr* 23: s83-88, 1999
62. Ziegler TR, Mantell MP, Chow JC, et al: Gut adaptation and the insulin like growth factor system: Regulation by glutamin and IGF-1 administration. *Am J Physiol* 271: G866-G875, 1996
63. Zijlstra RT, Odle J, Hall WF, et al: Effect of orally administered epidermal growth factor on intestinal recovery of neonatal pigs infected with rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19:382-390, 1994

AKOEN L. L. POTESI
Michele POTESI