



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KISA BAĞIRSAK SENDROMU SIÇAN MODELİNDE
JEJENUM VE TERMİNAL İLEUM ADAPTASYONUNDA
ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİN VE
DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin URAL

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KISA BAĞIRSAK SENDROMU SIÇAN MODELİNDE
JEJENUM VE TERMİNAL İLEUM ADAPTASYONUNDA
ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİN VE
DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin URAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güngör KARAGÜZEL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca her konuda örnek teşkil eden, bana her konuda bilgi, deneyim ve görüşleriyle yol gösteren, sevgi ve şefkatini ekibimizden de hastalarından da esirgemeyen, her zaman örnek aldığım tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Güngör KARAGÜZEL'e,

Aldığım eğitim süresince mesleki etik kurallarımı şekillendirmeme öncü olan çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa MELİKOĞLU'na,

Muazzam bilgi birikimi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim sayın Prof. Dr. Abdurrahman KARAMAN'a,

Cerrahi eğitiminde birçok önemli ilki deneyimlemem için bilgisini ve eğitimcilik deneyimini benimle ve asistan arkadaşlarımla paylaşan, cerrahi dışında tutkuları ile örnek aldığım çok sevgili hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Cem BONEVAL'e,

Uzmanlık eğitimimin sonlarında beraber çalışma fırsatı bulduğumuz ve bana kısa zamanda, tüm uzmanlık yaklaşımımı şekillendirecek öğretiler bırakmayı başaran, abilik yapan çok sevgili ve değerli Dr. Öğr. Görevlisi Kutay BAHADIR'a,

Çalışmamın histolojik değerlendirmelerinin yanı sıra hayatımda da çok değerli katkıları olan, benden neşesini ve emeğini esirgemeyen Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan çok değerli sayın Dr. (PhD) Esmâ KIRIMLIOĞLU'na,

Deney modelimi başarıyla gerçekleştirebilmem için tüm imkanlarını seferber eden çok değerli Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimi beraber geçirdiğim, uzmanlık tezim süresinde bana çalışmam için imkân yaratan çok değerli ve sevgili asistan arkadaşlarıma, desteklerini esirgemeyen ve aile gibi sevgiyle beraber çalıştığımız hemşire, personel ve sekreterlerimize,

Hayatım boyunca bana her adımda desteğim olan, bugünlere gelmemi sağladıkları için minnet duyduğum, hayatımın en büyük şansı olan sevgili annem Aylin URAL ve babam Seyhun URAL'a,

Uzun çalışma saatlerim boyunca en büyük destekçilerimden olan, hayatımı güzelleştirdiği kadar çalışma sürecimi de güzelleştiren müstakbel eşim Ahmet TEMEL'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gastrointestinal sistem	3
2.1.1 Embriyoloji	3
2.1.2 Anatomi	4
2.1.3 Histoloji	5
2.1.4 Fizyoloji	6
2.2 Kısa Bağırsak Sendromu	9
2.2.1 Tanımı	9
2.2.2 Etyolojisi	10
2.2.3 Anatomik Sınıflama	10
2.2.4 Histopatolojik Değişiklikler	11
2.2.5 Patofizyolojisi	12
2.2.6 Bağırsak Adaptasyonu	14
2.2.7 Tanı	17
2.2.8 Tedavi	18
2.2.9 Komplikasyonlar	20
2.2.10 Prognoz	23
2.3 Masif Bağırsak Rezeksiyonu Modelleri	24
2.3.1 Tavşan	24
2.3.2 Domuz	25
2.3.3 Fare	25
2.3.4 Sıçan	25
2.4 Endoplazmik Retikulum Stresi (ERS)	26
2.4.1 Endoplazmik Retikulumun Yapısı (ERS) ve Fonksiyonu	26
2.4.2 Endoplazmik Retikulum Stresi (ERS)	27
2.4.3 Endoplazmik Retikulum Stres (ERS) Yanıt Yolakları	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Deney Hayvanları	32
3.2 Grupları	32
3.3 Anestezi ve Cerrahi İşlemler	33
3.4 Makroskopik/Morfolojik Değerlendirme Yöntemi	37
3.5 H&E Boyama ile Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi	38
3.6 İmmünohistokimyasal Boyama ile Değerlendirme Yöntemi	38
3.7 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
4.1 Makroskopik/Morfolojik Bulgular	41
4.2 Işık Mikroskopi Bulguları	46
4.2.1 Villus Uzunlukları	46
4.2.2 Kript Derinlikleri	48
4.2.3 Kas Kalınlıkları	49
4.3 İmmünohistokimyasal Bulgular	50
4.3.1 GRP78 Ekspresyonu	50
4.3.2 CHOP Ekspresyonu	52
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. ÖZET	64
8. ABSTRACT	66
9. KAYNAKLAR	68
10. EKLER	77

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATF4	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4
ATF6	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü
BAÇ	Bakteriyel Aşırı Çoğalma
BY	Bağırsak Yetmezliği
BYİKH	Bağırsak Yetmezliğine İkincil Karaciğer Hastalığı
CFU	Colony Forming Unit
CHOP	C/EBP Homolog Proteini
EGF	Epidermal Growth Factor
eIF2	Eukaryotic Translation Initiation Factor
ER	Endoplazmik Retikulum
ERAD	Endoplasmic Reticulum Associated Degradation
ERS	Endoplazmik Retikulum Stresi
ERO1α	Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1
GRP78	Glucose Regulated Peptide 78
GADD34	Growth-Arrest And DNA-Damage Inducible 34
GADD153	Growth Arrest And DNA-Damage-Inducible Protein 153
BH	Büyüme Hormonu
GİP	Gastrik İnhibitör Peptit
GİS	Gastrointestinal Sistem
GLP-1	Glukagon-Like-Peptide-1
GLP-2	Glukagon-Like-Peptide-2
g	Gram
İÇB	İleoçekal Bileşke
IRE1	Inositol Requiring Enzyme 1
İVB	İntravenöz Beslenme
KBS	Kısa Bağırsak Sendromu
L	Litre
MİBR	Masif İnce Bağırsak Rezeksiyonu
ml	Mililitre

mm	Milimetre
mmol	Milimol
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PERK	Preotein Kinase RNA-Like ER Kinase
PYY	Peptit YY
ROS	Reactive Oxygen Species
SGLT1	Sodyum/Glukoz Ko-Transporter
TPN	Total Parenteral Nütrisyon
UPR	Unfolded Protein Response
VİP	Vazoaktif İntestinal Peptit
XBP1	X-Box Bağlayıcı Protein 1



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. KBS'nin anatomik sınıflaması.	
Şekil 3.1. Ameliyat öncesi cerrahi alanın hazırlık görüntüleri.	
Şekil 3.2. Lapatoromi yapılan bir sıçanın görüntüleri.	
Şekil 3.3. S grubuna ait bir sıçanda ileum transeksiyonu ve anastomozun görüntüleri.	
Şekil 3.4. R grubuna ait bir sıçanda bağırsak rezeksiyonu ve anastomozun görüntüleri.	
Şekil 3.5. Laparotomi insizyonunun kapatılması.	
Şekil 3.6. R grubundan bir sıçanın jejunum, ileum, çekum ve kolon yapıları.	
Şekil 4.1. MİBR yapılan ve yapılmayan grupların 3,9 ve 15. günlerde ağırlıklarının karşılaştırılması.	
Şekil 4.2. Tüm gruplar arasında bağırsakların bölümlerine ait uzunluk ve çap karşılaştırmaları.	
Şekil 4.3. S3 grubuna ait bir sıçanın H&E ile boyanmış jejunum kesitinin ışık mikroskopide görüntüsü	
Şekil 4.4. Villus uzunluklarının karşılaştırmalı grafikleri.	
Şekil 4.5. Kript derinliklerinin karşılaştırmalı grafikleri.	
Şekil 4.6. Kas kalınlıklarının karşılaştırmalı grafikleri.	
Şekil 4.7. Her bir grubun jejunum örneklerinde görülen GRP78 ekspresyonları.	
Şekil 4.8. Her bir grubunda ileum örneklerinde görülen GRP78 ekspresyonları.	
Şekil 4.9. Jejunum ve ileumda GRP78 ekspresyonlarına ait grafikler.	
Şekil 4.10. Her bir gruba ait jejunum örneklerinde görülen CHOP ekspresyonları.	
Şekil 4.11. Her bir gruba ait ileum örneklerinde görülen CHOP ekspresyonları.	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge

Sayfa

Çizelge 4.1. Grupların başlangıçtaki ağırlıklarının ortalamaları ve karşılaştırılması.

Çizelge 4.2. Grupların ortalama başlangıç ağırlıkları; başlangıç ağırlıklarına göre 3, 9 ve 15. günlerdeki % olarak ağırlık değişimleri

Çizelge 4.3. R gruplarının MİBR yapılması sırasında çıkarılan ince bağırsaklarının uzunlukları ve ağırlıkları.

Çizelge 4.4. Hayvanların jejunum, ileum, çekum ve kolon uzunluklarının karşılaştırılması.

Çizelge 4.5. Hayvanların jejunum, ileum, çekum ve kolon çapları karşılaştırılması.

Çizelge 4.6. Tüm grupların jejunumlarındaki villus uzunlukları, kript derinlikleri ve kas kalınlıklarının rakamsal ortalamaları.

Çizelge 4.7. Tüm grupların ileumlarındaki villus uzunlukları, kript Derinlikleri ve kas kalınlıklarının rakamsal ortalamaları.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kısa bağırsak sendromu (KBS), literatürde farklı şekillerde tanımlanmakla birlikte *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*'e (ESPEN) göre tarafından “Yaşa göre beklenen ince bağırsak uzunluğunun %25’inden daha kısa bir fonksiyonel bağırsak dokusu olması durumudur” şeklinde tanımlanmaktadır (1). Çocuklarda nekrotizan enterokolit (NEK), intestinal atrezi, gastroşizis ve volvulus gibi nedenlerle yapılan masif ince bağırsak rezeksiyonu (MİBR) KBS’nin en sık nedenidir (1,2). KBS, malabsorbsiyon, dışkı ile yağ, sıvı ve elektrolit kaybı, ishal ve büyüme gelişme geriliği olduğu kompleks bir klinik tabloya neden olur (1,3). MİBR sonrasında bağırsak fonksiyonunu arttıracak birtakım adaptasyonlar meydana gelmesine rağmen, bu adaptasyon yeterli olmazsa kronik bağırsak yetmezliği (BY) ile sonuçlanmaktadır (1). BY; bağırsak fonksiyonunun, sağlığı ve/veya büyümeyi sağlamak için gereken minimum makronutrient ve/veya su-elektrolit emiliminin altında kalması nedeniyle intravenöz sıvı/besin gereksinimi olmasıdır. Erişkinlerin %66’sında, çocukların ise %85’inde BY’nin nedeni KBS’dir (1,3). KBS insidansı yaklaşık her 100.000 doğumda 24,5 olarak bildirilmektedir (3,4). Mortalitesi yıllar içinde azalmış olsa da özellikle neonatal dönemde %37,5 olup çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (3–5).

MİBR sonrasında adaptasyon süreci, rezeksiyondan itibaren başlar. Ancak akut faz, erken adaptif faz ve idame fazlarından geçerek tamamlanması insanlarda yıllarca sürebilir (2,3,6). KBS tedavisinde erken dönemde, eksik kalan enerji, nutrient ve sıvı sağlanması amaçlı intravenöz beslenme (İVB) uygulamaları ağırlıklıdır. Tedavinin uzun dönemdeki amacı ise intestinal adaptasyonun mümkün olan en yüksek düzeyde gerçekleşerek enteral otonominin sağlanmasıdır (7). Çıkarılan bağırsakların uzunluğu ve yeri, oluşan semptomları ve şiddetini etkilerken, sağlam kalan bağırsakların özellikleri de adaptasyon kapasitesini etkilemektedir (3,7). Kalan bağırsakta ise homeostazı sağlamak için villus hipertrofisi, kript derinleşmesi, enterosit proliferasyonu ve apoptozunda artış gibi adaptif değişiklikler başladığı bilinmektedir (8). KBS hastalarında bağırsak adaptasyonun mekanizmaları, mediatörleri ve tedavilerin etkinliklerini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır ve insandaki uzun

adaptasyon süresi nedeniyle hayvan modelleri sık kullanılmaktadır (2,7,9). Düşük maliyet, temin kolaylığı ve hayvanların dayanıklılığı ve 14 günde adaptasyonun tamamlanması sıçanlardaki KBS modellerinin bilinen avantajlarıdır (2,9).

Endoplazmik retikulum (ER) protein üretimi, kalite kontrolü ve katlanmasında, lipid sentezinde, kalsiyumun hücrede depolanması ve regülasyonunda rol alan ve hücre homeostazını sağlayan önemli bir intraselüler organeldir (10). ER'nin protein katlama kapasitesi aşıldığında, hücrede ER stresi (ERS) oluşur ve *unfolded protein response* (UPR) gibi adaptif sinyal yolları ile hücrede homeostaz yeniden sağlanmaya çalışılır (10). ERS'de; UPR, protein sentezini yavaşlatarak, ER'nin protein katlama kapasitesini artırarak veya katlanmamış/yanlış katlanmış proteinlerin yıkımını arttırarak stresin ortadan kaldırılmasını sağlar (10). Ancak homeostaz sağlanamaz ve ERS devam ederse apoptoz yolları aktive olur ve planlı hücre ölümü sağlanır (10). UPR yollarında görev alan *glucose regulated protein 78* (GRP78) ve C/EBP homolog proteini (CHOP) proteinleri ERS varlığını gösteren belirteçlerdir (10–12).

ERS ilişkili yanıt mekanizmaları apoptoz veya proliferasyon lehine modifiye olduğunda gelişen apoptoz-proliferasyon dengesizlikleri enflamatuvar bağırsak hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, tümörler gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (10). Ancak günümüze kadar MİBR sonrasında bağırsakların adaptasyon sürecinde ERS'nin rolü araştırılmamıştır. Bu literatür bilgilerine dayanarak MİBR ile gelişen KBS sonrası kalan bağırsaklardaki adaptasyonda ERS'nin rolü olabileceği hipotezi tarafımızca ortaya konmuştur. Bu hipotezi doğrulamak için sıçanlarda oluşturulan KBS modeli üzerinden intestinal adaptasyonun farklı evrelerinde ERS'nin rolünün GRP78 ve CHOP üzerinden araştırılması planlanmıştır. ERS'nin jejunum ve ileumdaki seyrinin adaptasyon evreleri boyunca değerlendirilmesi ve kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gastrointestinal Sistem

2.1.1 Embriyoloji

İnsan vücudunun en geniş yüzey alanına sahip organlarını içeren gastrointestinal sistem (GİS), gelişimi gestasyonun üçüncü haftasında gastrulasyonla birlikte başlar (13,14). GİS üç germ yaprağından da köken alır (15).

Endoderm: İntestinal sistemin tüm epitelyal yüzeyleri, karaciğer, safra kesesi ve pankreası oluşturur (15).

Mezoderm: Muskularis mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza olmak üzere bağ dokularını oluşturur (15).

Ektoderm: Enterik sinir sistemini oluşturur (15).

Gestasyonun 3. Haftasında sindirim yolu farklılaşmaya başlar (14,15). Özellikle endoderm ve mezodermin Hox sinyal yolları ile etkileşimi sonucunda iki ucu kapalı bir tüp meydana getirir (14,15). Bu tüpün kranial kısmı ön bağırsak, kaudal arka bağırsak ve çoğunlukla yolk kesesine açılan bir orta bağırsak olarak gelişmeye devam edecektir (14). Gestasyonun 6. haftasında orta bağırsak umbilikal kanaldan peritoneal boşluğun dışına herniye olarak saat yönünün tersine 90° rotasyona uğrar ve tekrar 180° daha rotasyona uğrayarak peritoneal boşluğa yeniden yerleşmesini 11. haftaya kadar tamamlar (15). On birinci haftada ince bağırsak gelişmeye devam ederek villuslar, kript yapıları ve goblet hücrelerinin farklılaşması gerçekleşir (14). On ikinci haftada intestinal enzimler salgılanmaya başlar. 13. haftada enterik sinir sisteminin gelişimi ve enterik vagal ganglion innervasyonu tamamlanır (14). Yirminci haftada Peyer plakları oluşmaya başlar (14). Gelişimi devam ettikçe bağırsakların 3 bölümü kendilerine ait farklı kanlanmaları olan aşağıdaki yapılara dönüşür (15).

Ön Bağırsak: Orofarenks, mide, duodenumun birinci kısmına farklılaşır ve çölyak arter tarafından kanlanması sağlanır.

Orta Bağırsak: Duodenumun ikinci ve üçüncü kısmı, jejunum, ileum, çekum, çıkan kolon, transvers kolonun proksimal 2/3'lük kısmını oluşturur ve superior mezenterik arter tarafından kanlanması sağlanır.

Arka Bağırsak: Transvers kolonun distal 1/3'lük kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum, anüsün üst kesimine kadarki kısmını oluşturur ve inferior mezenterik arter ile kanlanır (13,16).

2.1.2 Anatomi

i. Duodenum: Pilonun devamında seyreden, "C" şeklinde, erişkinde yaklaşık 25 cm uzunluğunda olan ince bağırsakların en kısa ve en kalın olan ilk kısmıdır (17,18). Pars superior, descendens, horizontalis (inferior) ve ascendens olmak üzere dört bölümde incelenir (2,17). İlk kısmı intraperitonealdir, diğer kısımları sekonder retroperitoneal olup karın arka duvarına yapışıktır (17). Duodenumun 1. kısmının iç yüzü düzdür, 2. kısımda düzensiz plikalar görülürken 3. ve 4. kısımdan itibaren diğer ince bağırsak kısımlarına benzer şekilde *plicae circulares* ve *villi intestinales* vardır (17). Karaciğerden, safra kesesinden ve pankreastan gelen safra ve sindirim enzimleri koledok yoluyla duodenumun ikinci kısmına dökülerek *papilla vateri* olarak adlandırılan çıkıntıyı meydana getirir (17,18).

ii. Jejunum: Jejunum erişkinde yaklaşık 250 cm uzunlukta olup duodenumun sonlanımından başlar, ince bağırsakların ilk 2/3'lük kısmında seyreder ve ileumda sonlanır (19,20). Tamamen peritonla kaplıdır ve mezenter ile karın arka duvarına asılıdır (17). Mukozasındaki *plicae circulares* görünimleri ileuma kıyasla daha büyük ve geniştir (17,19).

iii. İleum: Jejunumun sonlanımından ileoçekal bileşke (İÇB) seviyesine kadar uzanan, erişkinde yaklaşık 300 cm uzunluğundaki ince bağırsak segmentidir (20). Temel fonksiyonu emilimdir ve en önemli fonksiyonel kısım terminal ileumdur (6).

iv. Kolon: Kalın bağırsaklar çekum, kolon, rektum kısımlarından oluşur ve erişkinlerde yaklaşık 150 cm uzunluğuna ulaşır (21). İnce bağırsaklardan daha geniştir, büyük kısmı sekonder retroperitoneal olup karın arka duvarına yapışıktır (17). *Taenia coli* olarak adlandırılan 3 adet uzunlamasına kas lifleri ile oluşan *haustra coli* olarak adlandırılan keselenmeleri kolon yapısı için tipiktir (17).

Weaver ve ark. 1991'de (22) geniş seri nekropsi verilerinde konsepsiyondan erişkinliğe kadar ince bağırsakların uzunluğunu incelemiştir, ince bağırsakların gebeliğin 2. yarısında bir hızlı büyüme evresine girdiğini, term bebekte yaklaşık 275 cm'e ulaştığını göstermiştir (13,19,22). İnce bağırsaklar yaşamın ilk bir yılında hızlı bir büyüme göstererek ortalama 380 cm'e ulaşır (19,22). Büyüme yavaşlayarak devam eder ve erişkinlerde ince bağırsaklar 600-700 cm uzunluğa ulaşır (2,14). Kalın bağırsak ise term bebekte yaklaşık 60 cm olup erişkinlikte yaklaşık 150 cm uzunluğa ulaşmaktadır (13).

2.1.3 Histoloji

İnce bağırsakların duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşur (20).

İnce bağırsakların mukozasında lümene uzanan, villus olarak adlandırılan parmaklı çıkıntılar bulunur. Bu villuslar ince bağırsakların emilim yüzeyini belirgin olarak genişletirler (2,19). Villusların merkezinde düz kas hücreleri, fibroblastlar, lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, makrofajlar ve kan kapillerleri içeren lamina propria bulunur. Jejunum mukozasında bulundaki sıkı bağlantılar (*tight junctionlar*) ileuma göre daha gevşektir bu nedenle jejunum daha yüksek emilim kapasitesine sahiptir. Jejunumda daha büyük villuslar ile daha büyük ve geniş plikalar (*plicae circulares*) bulunur (1,17,19). Morfolojik özellikleri, distale ilerledikçe ileuma dönüşmek üzere değişir, arada keskin bir sınır bulunmaz (23).

İnce bağırsak epitelinde enterositler, goblet hücreleri, Paneth hücreleri, mikro katlantı hücreleri (M-hücreleri) ve enteroendokrin hücreler bulunur (19). Enterositler bağırsak yüzeyini tamamen döşeyen, lümendeki maddeleri dolaşım sistemine taşımak için özelleşmiş hücrelerdir. Apikal yüzeylerinde bulunan mikrovilluslar nedeniyle epitelde çift çizgi görünümü oluştururlar bu nedenle ince bağırsak epiteli çizgili kenarlı epitel (prizmatik epitel) olarak adlandırılır. Mikrovilluslar karbonhidrat ve protein sentezinde, barındırdıkları enzimler aracılığıyla sindirimde rol oynar (23). Goblet hücreleri tek hücreli müsin salgılayan bezlerdir. İnce bağırsaklarda, duodenumdan ileuma doğru gidildikçe goblet hücreleri artış gösterir. Enterositler ve goblet hücreleri kök hücrelerden farklı olarak

fonksiyonel hale gelir ve 5 günün sonunda dökülürler. Endokrin hücrelerde bu süre daha uzundur (23).

Villusların tabanından bağırsak lümenine açılan tübüler yapılar olan kriptler (Lieberkühn kriptaları ya da bağırsak bezleri olarak adlandırılır) lamina propria boyunca uzanmaktadır. Villuslardaki enterositler, kriptlerde de devamlılık gösterir. Kriptlerin bazalinde yerleşim gösteren Paneth hücreleri antimikrobiyal salgılar salgılayarak mukozal bağışıklıkta görev alan hücrelerdir. Paneth hücreleri bazofilik sitoplazma içinde yoğun eozinofilik vezikülleri olan bir hücredir. Özellikle muskularis mukozaya yakın kriptlerde, kök hücre olan ara hücreler bulunur (23).

İnce bağırsakların lamina propriasında bağırsak ilişkili lenfoid doku bulunur ve tüm gastrointestinal sistemde immünolojik bir bariyer olarak görev alır (23). Submukozada sıkı bağ dokusu ve adipoz dokudan oluşan alanlar bulunur. Duodenum submukozasında ayırt edici olarak, muskularis mukozaya uzanan, zimojen ve mukus salgılayan Brunner bezleri vardır (17,23). Muskularis mukoza; içte sirküler, dışta boyuna uzanan düz kas hücrelerinden oluşur ve peristaltizmi sağlar. Myenterik plexus (Auerbach plexusu) iki kas tabakasının arasında yer alır (23).

Kolonda ise plika sirkularis veya villus bulunmaz. Mukozada, muskularis mukozadan bağırsak lümenine kadar tübüler şekilde uzanan kriptler bulunur. Epitel kolonda da ince bağırsakla aynı devam eder. Goblet hücreleri kolonda, ince bağırsaktakinden daha fazladır. Salgılanan müsin sayesinde katı forma dönüşen sindirim içeriğinin ilerlemesi kolaylaştırılır. Kolonda ince bağırsağa göre bir diğer farklılık ise Paneth hücresi bulunmayışıdır.

2.1.4 Fizyoloji

i. Duodenum: Koledok, duodenumun 2. kısmına açılarak safra ve sindirim enzimleri ile midede oluşan kimusun karışması sayesinde sindirimin devamlılığını sağlar (17,18). Duodenumda karbonhidrat ve proteinlerin sindirim ve emilimi yoğundur ayrıca lipidler de duodenumda safra asitleri ile emülsifiye olarak pankreatik lipazla tamamen burada hidrolize olur (2,20). Karbonhidrat emilimi

ağızda başlasa da duodenumda salınan pankreatik amilaz emilimin çoğundan sorumludur. Protein emilimi de midede başlar ama çoğunlukla duodenum ve jejunumda gerçekleşir (20). GİS'te kalsiyumun büyük kısmı ile bir miktar demir duodenumdan emilir (20). Ayrıca mideden boşalan içeriklere göre salgılanan kolesistokinin, gastrin, sekretin, gastrik inhibitör peptit (GİP) üzerinden endokrin fonksiyon gösterir (2).

Gastrin: G hücreleri tarafından üretilerek gastrik asit sekresyonunu düzenler, gastrik epitel proliferasyonunu uyarır (19).

Sekretin: Duodenum pH'ı düştüğünde duodenum mukozasında bikarbonat ve su sekresyonunu uyararak pH'ı yeniden normal aralığa getirilmesini, pankreatik amilaz ve lipazın normal fonksiyon göstermesini sağlar (2).

Kolesistokinin: Duodenumda yağ asitleri ve aminoasitler bulunduğunda mide boşlamasını inhibe ederken, safra kesesinin kasılmasını ve oddi sfinkterinin gevşemesini sağlar (2,19).

Gastrik İnhibitör Peptit (GİP): Gastrik sekresyon ve motiliteyi azaltır. Hiperglisemiye yanıt olarak pankreas B hücrelerinden insülin salgılanmasına neden olur (19).

Motilin: Mide ve ince bağırsak motilitesini ayrıca pepsin üretimini uyarıcı etki yapar (19).

Ghrelin: Duodenumda ve gastrik fundusta açlık ile uyarılarak salgılanır, gastrik boşalmayı hızlandırır, iştahı ve büyüme hormonunu uyarır. Bağırsak hücrelerinin proliferasyonunu uyararak anabolik etki yaratır.

ii. Jejunum: Jejunumda su ve soydum emiliminde önemli rolü olan sıkı bağlantılar daha zayıftır bu nedenle mukozal geçirgenlik ileuma kıyasla daha fazladır (1). Jejunumda sodyum/glukoz ko-transporter 1 (SGLT1) üzerinden aktif transportla glukoz ve sodyum konsantrasyon gradiente karşı emilirken su ise oluşan ozmotik gradientle emilmektedir (1). Motilin duodenumla birlikte jejunumda da salgılanmaktadır (19).

iii. İleum: Yüzey alanı jejunumdan daha küçük olsa da transit zamanı daha uzun olduğu için emilimin daha büyük kısmından ileum sorumludur (19). Özellikle ileumun son 100 cm'lik kısmı emilim açısından en kritik kısımdır ve B12 vitamini ile safra asitlerinin emilimi bu kısımda gerçekleşir (1). Magnezyumun da yine büyük kısmı terminal ileumdan emilir (1).

Ayrıca ince bağırsaklar ile kolon arasında bulunan sfinkter özelliği gösteren İÇB mekanik bir fren mekanizması oluşturarak kimusun kolona geçişini regüle ederken hem kolon florasının ileuma geçişine de engel olur hem de ileal içeriğin kolona kontrollü şekilde boşalarak kapasitesini aşmamasını sağlar (1,6,19,21). Alfa adrenerjik agonistler ve kolinergik agonistler İÇB'yi kontrakte eder (21).

Terminal ileumun önemli enteroendokrin fonksiyonları bulunmaktadır. Duodenumda salgılanan kolesistokinin, gastrik inhibitör peptid hormonları ileumda da salgılanır (19). Ayrıca beslenme sonrasında salgılanan peptid YY (PYY), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ve *glucagon-like peptide-2* (GLP-2) ile sindirim sisteminin regülasyonunda önemli rol oynar (1,19).

Peptid YY: İleum ve kolondan, lümendeki yağ ve karbonhidratın uyarısı üzerine salgılanır. Pankreatik salgıları ve gastrik asit sekresyonunu baskılar, intestinal transiti yavaşlatır ve tokluğu uyarır (19).

Glucagon-Like Peptide-1 ve -2 (GLP-1 ve GLP-2): Terminal ileumda ve çıkan kolonda bulunan enteroendokrin L hücreleri tarafından intralümenal yağlar (özellikle uzun zincirli yağ asitleri) ve karbonhidrat uyarısıyla salgılanan bir enterohormondur (3,8,19). Enteroendokrin hücreler, enterik nörolar ve subepitelyal miyofibroblastlarda bulunan GLP-2 reseptörleri ile etki gösterir (8). Tüm bağırsaklarda trofik etkiyi uyarır, gastrik asit salgısını azaltır ayrıca gastrik boşalmayı yavaşlatarak transit süresini uzatır ki bu yolla ileokolik fren mekanizmasının önemli bir parçasını oluşturur (1,3,19).

Nörotensin: Düz kas kasılmasını ve histamin salınımını uyarır (19).

iv. Kolon: Kolonun başlıca fonksiyonu intestinal içerikteki su ve elektrolit emilimidir, bu kısım magnezyum emilimine de katkıda bulunur (1,17). Ayrıca kolonun florası tarafından üretilen B ve K vitaminlerinin emilimi ve dışkının

rektuma ilerletilmesi ile eliminasyonu görevi vardır (21). Çıkan kolonda su emilimiyle dışkının sertleşmesi, inen kolonda dışkının kısmen depolanması, sigmoid kolonda dışkının rektuma itilmesi, rektumda da dışkı için rezerv oluşturma fonksiyonları ön plandadır (21). Sağlıklı bireyde kolondan sodyum 200 mmol, su ise 2 L günlük olarak emilebilmektedir (24). Ayrıca kolon proksimalinin de terminal ileumla birlikte PYY, GLP-1 ve -2 ile nörotensin sentezinde görev alır (1,19).

Kolona boşalan bağırsak içeriğindeki emilmeyen karbonhidratlar, özellikle de çözülebilen lif içeriğinin mikrobiyota tarafından fermente edilmesi ile kısa zincirli yağ asitleri üretilir (1). Üretilen bu yağ asitlerinin yine kolonda emilmesi sonucunda sağlıklı bireylerde yaklaşık 150 kcal/gün enerjiye eşdeğer emilim sağlar ve ince bağırsak kayıplarında gelişen adaptasyonla çok daha yüksek emilim gerçekleşebilir (1,25).

2.2 Kısa Bağırsak Sendromu

2.2.1 Tanımı

KBS, ESPEN'e göre; "Erişkinlerde Treitz ligamentinden itibaren 200 cm den kısa ince bağırsakla GİS devamlılığının sağlandığı, kolonun olduğu veya olmadığı; 18 yaşın altındaki çocuklarda ise yaşa göre ince bağırsak uzunluğunun %25'inden azının korunduğu klinik tablodur." şeklinde tanımlanmaktadır (1). Bu klinik tablo malabsorbsiyon, ishal, yağlı dışkılama, malnütrisyon, dehidratasyon olabilmektedir (1). Bu kompleks klinik tabloda Metabolik olarak stabil hastada sağlığı ve/veya büyümeyi sağlamak için gerekli olan minimum düzeydeki makronutrient ve/veya sıvı-elektrolit emilim fonksiyonun altında bağırsak fonksiyonu görülmesi nedeniyle İVB gereksinimi olması hali BY olarak tanımlanmaktadır (1,3,24,26–28). İnce bağırsak uzunluğu 100 cm'den az kalan erişkin olgularda kalıcı BY olması beklenmektedir (29). İVB gerekmeyen KBS için *intestinal insufficiency/deficiency* anlamına gelen bağırsak fonksiyon eksikliği tanımlaması kullanılmaktadır (1). Bazen 200 cm'den uzun ince bağırsak kalmasına karşın KBS'ye ait semptomlar görülebilir, bu durum ise "fonksiyonel KBS" olarak tanımlanmaktadır (1). KBS tanısı koyarken beklenen bağırsak uzunluğunun

hesaplanması için çeşitli formüller kullanılabilir. Rezeksiyon yapılan cerrahi anındaki boy en iyi belirteçlerden biri olarak bildirilmiştir. İnce bağırsak uzunluğu=6,741-80,409/boy; Kolon uzunluğu=0,111xboy^{1,521} formülleri ile hesaplanabilir (30).

2.2.2 Etiyoloji

Çocuklarda sindirim sisteminin konjenital ya da edinilmiş hastalıklarına sekonder KBS gelişebilmektedir (3). Küçük çocuklarda en sık sırasıyla; nekrotizan enterokolit, gastroşizis, intestinal atrezi, midgut volvulus; daha büyük çocuklarda Crohn hastalığı, travma nedenli kayıplar sonucunda gelişir (27,31). Nekrotizan enterokolitin neden olduğu iskemik hasar sonucunda rezeksiyon yapılan çocuklarda kısa bağırsak sendromu gelişebilmektedir bu nedenle de infantlar, KBS hastaları içinden en geniş hasta grubu oluşturur (9,27). Konjenital intestinal atrezi nedeniyle, gastroşiziste iskemi ya da intestinal hasar oluşmasıyla veya Hirschsprung hastalığında kolonla birlikte ince bağırsakların da etkilendiği durumlarda KBS kliniği görülebilir (27). Genellikle malrotasyon olan çocuklarda görülen, bazen tümörlere sekonder oluşabilen midgut volvulus nedeniyle geniş bağırsak rezeksiyonu gereken çocuklarda da KBS gelişebilmektedir (27).

Her KBS’de BY gelişmediği gibi BY’nin tek nedeni de KBS değildir (1,3). KBS’nin yanı sıra malabsorbsiyon sendromları (mikrovillus inklüzyon hastalığı, konjenital thufing enteropati vb.) ve motilite bozuklukları (Hirschsprung hastalığı, intestinal psödo obstrüksiyon sendromu, gastroşizis, nekrotizan enterokolit, vb.) da BY’ye neden olabilir (3). Bazı hastalıklar birden fazla mekanizma üzerinden BY gelişimine neden olabilmektedir (3,27). Tüm popülasyonlarda BY’nin en sık nedenini KBS oluşturmaktadır ancak çocuklarda BY’nin %66-85’inin nedeni KBS’dir (1,3).

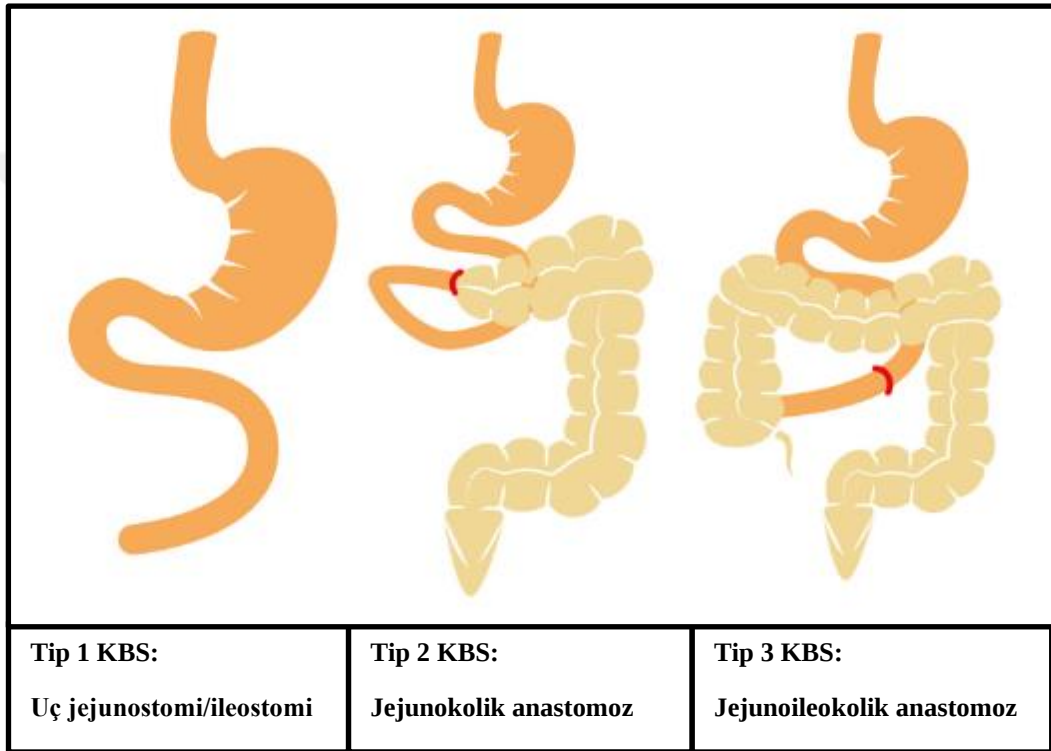
2.2.3 Anatomik Sınıflama

KBS’nin anatomik olarak sınıflandırılması, bütünlüğü korunabilen bağırsakların anatomisine göre 3 tip olarak tanımlanmaktadır (1). (Şekil 2.1)

Tip 1 KBS: Uç jejunostomi veya ileostomi yapılan hastalardır. BY hastalarının %38,6'sını oluşturmaktadır (32).

Tip 2 KBS: Jejunokolik anastomozu olan hastalar. Genelde bu hastalarda kolonun bir kısmı da çıkarılmıştır. Bu gruptaki hastalar tüm BY hastalarının %19,9'unu oluşturmaktadır (32).

Tip 3 KBS: Jejunoleokolik anastomoz olup İÇB'nin ve kolonun korunduğu hastalardır. Tüm BY hastalarının %5,9'unu bu gruptan hastalar oluşturur (32).



Şekil 2.1: KBS'nin anatomik sınıflaması, Pironi'nin 2023 (1).

2.2.4 Histopatolojik Değişiklikler

KBS'li hastaların bağırsaklarında MİBR sonrasında gelişen adaptasyon süreci villusların uzaması, Lieberkühn kriptalarının derinliğinin artması ve kas doku kalınlığı artış ile karakterizedir (2,8,33,34). Çalışmalar enterosit proliferasyonunun ve apoptozun arttığını da göstermektedir (8).

2.2.5 Patofizyolojisi

Patofizyolojik olarak KBS hastalarının sınıflandırılması kolonla devamlılığı olan (Tip 2 ve Tip 3 KBS) ve kolon devamlılığı olmayan (Tip 1 KBS) olarak ikiye ayrılır (1). Bu iki grubun bağırsak fonksiyonu su ve sodyum emilimi, gastrointestinal hormon salgılanması ve kolon mikrobiyotası tarafından sentezlenen kısa zincirli yağ asitleri olmak üzere üç temel parametrede farklılık gösterir (1).

İnce bağırsakta su ve sodyum emilimi enterositlerdeki sodyum transport mekanizması, bağırsak lümenindeki osmolarite ve enterositlerdeki sıkı bağlantıların sağladığı mukozal geçirgenliğe bağlı olarak yönetilir. İnce bağırsakta SGLT1 üzerinden sodyum ile glukoz aktif olarak, su ise pasif olarak emilir (3). Jejunumda sıkı bağlantılar daha gevşek ve mukoza daha geçirgen olması nedeniyle hipertonic sıvılar alındığında lümendeki ozmotik basıncın düşüklüğü nedeniyle bağırsak lümenine su geçerek su kaybına neden olurken, hipotonik ve düşük sodyum içerikli sıvılar jejunum lümenine su ve sodyum sekresyonuna neden olmaktadır (1,3). Özellikle <100 cm jejunum kalan hastalar sıvı kaybı açısından risk altındadır (1).

Terminal ileum ve proksimal kolondaki endokrin fonksiyonların KBS tip 1’de kaybedilmesi veya çok zayıflaması sonucunda klinik olarak rezeksiyon sonrası adaptasyonun çok zayıfladığı, mide boşalma süresinin özellikle sıvı içerikleri için çok kısaldığı bildirilmiştir (3).

KBS kliniğinde kaybedilen bağırsak miktarı ve bu bağırsağın lokalizasyonu ile fonksiyonu da klinik tabloyu belirlemede önemlidir.

i. Duodenum: Duodenum rezeksiyonu tek başına KBS nedeni olmaz ancak “*dumping sendromu*”na neden olarak konsantre şekerlerin ve laktozun sindiriminde ve kalsiyum, demir ve folik asit sindiriminde bozukluklar meydana getirir (6).

ii. Jejunum: Jejunum rezeksiyonu halinde, karbonhidrat, protein, yağ, vitamin ve minerallerin emilimi azalsa da distal ileum tarafından kompanse edilebilmektedir (6). Ancak jejunumdan salgılanan GİP ve vazoaaktif intestinal peptit (VİP) azalması gastrik hipersekresyona neden olur (6). Duodenal pH düşüklüğüne neden olarak pankreatik enzimlerin etkinliğini değiştirir ve protein ile

lipid sindirimini etkiler, bağırsak mukozasında asidite hasarına neden olabilir ve peristaltizmi hızlandırır (6). Kolesistokinin ve sekretinin azalması ise safra kesesi kasılması ile pankreas salgısı azalmasına yol açabilmektedir (6).

iii. İleum: İleumun geniş rezeksiyonlarında su, safra asidi, yağda çözünen vitaminler ve B12 eksikliği kaçınılmazdır (19). İleumun son 100 cm'lik kısmı korunduysa safra asitlerinin tamamı geri emilebilir olarak kabul edilir (19). İleumun bir kısmı korunarak büyük bölümü kaybedildiyse kaybedilen safra tuzları karşısında hepatik üretimin yetersiz kalması ve buna bağlı steatore gelişmesi söz konusudur (19). Ancak rezeksiyonlarla ileumun tamamen kaybedilmesi durumunda steatoresiz sulu diyare (koloreik diyare) gelişir, bunun nedeni de safra tuzlarının kolonda hem iyon ve su emilimini bozması hem de burada sekretuvar etki oluşturmastır (19). Ayrıca GLP-1 ve 2, nörotensin, PYY üzerinden lümenal karbonhidrat ve yağ varlığında salınarak gastrik boşalmayı geciktirir, gastrik asit salınımını azaltır, intestinal transit zamanını uzatarak ileal fren mekanizması oluşturur (19).

iv. İleoçekal Bileşke (İÇB): İÇB'nin korunması terminal ileumun varlığının da bir belirteci olarak iyi prognozla ilişkilendirilir (35). Çalışmalar İÇB varlığı ile TPN'den ayrılma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak son çalışmalar İÇB'nin tek başına belirleyici olmadığını, prognostik farkın genelde İÇB ile beraber kaybedilen terminal ileum ve/veya kolon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (30). Terminal ileum ve proksimal kolon kaybında PYY, GLP-1 ve GLP-2 kaybı/azalmasına bağlı bağırsakların trofik adaptasyonu görülmez ya da çok az olur. Yine bu mekanizma üzerinden sıvıların gastrik boşalması hızlanır (1).

v. Kolon: Kolonun korunduğu KBS olgularında daha fazla kalorik emilim sağlanır ancak fazla okzalat emilimi nedeniyle renal taş oluşumu da görülebilmektedir (19,24) . Çocuklarda kolonun korunmasının daha fazla ince bağırsak kalan olgulara benzer emilim fonksiyonu sağlar (19). Bu emilim 3 mekanizma ile gerçekleşir:

Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin Emilimi: Gıdalarla alınan ve nişasta ile diğer polisakkaritlerin kolon mikrobiyomu tarafından fermentasyona uğramasıyla ortaya çıkan suda çözünen orta zincirli yağ asitleri kolondan emilebilir. Tüm enerji

ihtiyacının %5-10'u karşılanır. Bu fonksiyonu KBS'de adaptasyonla 1000 kcal/gün'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir (1,19,25).

GLP-2 Sekresyonu: distal ileumda ve kolonda GLP-2 sekresyonu ile transit süresini uzatıcı etki yaratır (19). Kolon kaybında ayrıca fekal sodyum atılımı daha yüksektir (19).

2.2.6 Bağırsak Adaptasyonu

Kısa bağırsak sendromunda sağlam kalan bağırsaklarda saatler içinde başlayan ve yıllar içinde tamamlanan bir adaptasyon süreci izlenir (2,3,6,8). Tam adaptasyon, herhangi bir parenteral takviye gerekmeksizin yaşamın, sağlığın ve büyüme gereksinimini enteral beslenmeyle sağlanabilmesi olarak tanımlanır (8). MİBR sonrasında bağırsaklarda mikroskobik olarak sindirim ve emilim yüzeyini arttıracak şekilde villuslarda uzama ve kriptlerde derinleşme, kas tabakasında kalınlaşma, enterositlerin proliferasyon ve apoptozunda artış; makroskobik olarak ise bağırsaklarda uzama ve genişleme karakteristiktir (3,6,26). Adaptasyon kapasitesi çocuklarda, erişkinlere göre daha yüksektir (7). Kolonu korunan kısa bağırsak hastalarında kolonda villusların %70-75 uzadığı ve kriptlerin %35 derinleştiği bildirilmektedir (29). Bununla beraber bağırsak motilitesinin yavaşlaması ve enterositlerde su ve sodyum emiliminin upregülasyonu ile emilim arttırılır (3). KBS'de bağırsak rezeksiyonunu takiben adaptasyon 3 evrede incelenir: akut faz, erken adaptif faz ve idame faz olarak sınıflandırılabilir (6,24).

Akut Faz: Erken postoperatif dönemde gerçekleşir. İnsanlarda ilk 1-3 ay arasında tüm besinlerin emiliminin bozulduğu evredir (6).

Erken Adaptif Faz: Rezeksiyondan 24-48 saat sonra başlar ve 1-2 yıla kadar sürebilir. Bu evrede barsak adaptasyonunun yaklaşık %90'ı meydana gelir; mide, pankreas ve kolonda da adaptif değişiklikler gerçekleşir. Bu evrede büyüme hormonu (BH), glutamin, *insulin-like growth factor 1*, *epidermal growth factor* (EGF), prostaglandin E2, insülin, nörotensin, enteroglukagon, testosteron gibi trofik faktörlerin etkisi olmaktadır (2,6).

İdame Fazı: Sindirim sisteminin emilim kapasitesi maksimuma ulaşır (2,28).

Adaptasyonu intralüminal besinler, gastrointestinal salgılar ve hormonların etkileriyle multifaktöriyeldir olarak yönetilir (8).

İntralüminal Besinler: Bağırsak lümenindeki besinlerin kompozisyonlarına göre trofik faktörler, gastrointestinal salgılar ve enterositlerde direkt temas etmeleri ile adaptasyonu uyarılmaktadır (8,36). Bunun en önemli kanıtlarından birinin, uzun süren açlık hallerinde bağırsaklarda gözlenen mukozal atrofi ve yeniden beslenme ile atrofının geri dönüşü olduğu savunulmaktadır (8). KBS hastalarında TPN tedavide çok önemli rol oynasa da adaptasyon açısından dezavantaj oluşturabileceği tartışılmaktadır, buna karşın enteral beslenme, adaptasyon için gösterilen en etkin uyarandır (9). Kompleks besinlerin enterositler üzerinde artmış sindirim yükü oluşturarak daha yüksek adaptif yanıt meydana getirdiği düşünülmektedir. Yağlar en yüksek adaptif yanıtı neden olan besinlerdir (8).

Gastrointestinal Sekresyonlar: Safra ve pankreatik enzimlerin trofik etkileri bulunur (8). Yine MİBR sonrasında uygulanan somatostatinin, bilinen gastrointestinal salgıları azaltıcı etkisinin yanı sıra bağırsaklardaki trofik etkiyi de azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37).

Hormonlar: 1978 yılında Williamson ve ark. (38) tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı sıçanlar ile transeksiyon veya rezeksiyon yaptıkları sıçanları 24 saatlik vasküler parabiyozişte izlediklerinde, daha zayıf olmakla beraber trofik etkilerin opere edilmemiş parabiyozişte de gerçekleştiğini tespit etmişlerdir ve humoral faktörlerin adaptasyondaki etkinliği tartışılmaya başlamıştır. Kolesistokinin, GİP, VIP, sekretin, motilin, somatostatin, GLP-1, nörotensin, PYY ince bağırsaklardan salınan hormonlardır. Ayrıca KBS olgularında gastrin, ghrelin, BH, EGF, GLP-1 ve 2, PYY önemli anabolik hormonlardır (19).

i. BH: BH vücutta birçok farklı dokuda çok yaygın reseptör bulundurduğu gibi bağırsaklarda da tüm tabakalarda reseptöre sahiptir (8). Memelilerde postnatal büyümenin ana regülatör hormonu olmanın yanı sıra lipid ve karbonhidrat metabolizmasında da etkindir (8). IGF-1'in ana stimülatörlerinden olması nedeniyle de enterik sistemde etkileri bulunmaktadır (8). Çalışmalar KBS hastalarında BH uygulamasının özellikle glutaminle birlikte uygulandığında

olumlu sonuçlar gösterebildiğini ancak tedavinin kesilmesi durumunda bu etkilerin geri dönüşümlü olduğunu bildirmektedir (8,39).

ii. IGF-1: Ağırlıklı olarak karaciğerde, az miktarda da sindirim kanalından sentezlenen bir enterohormondur (8). MİBR sonrasında enterosit proliferasyonunu uyarır (8). Ayrıca bağırsak düz kaslarında güçlü bir trofik etki ile 2 kata kadar bir uzama meydana getirebilmektedir (8). Bu veriler üzerine enterosit proliferasyonunun kas ve bağ dokuların büyümesine sekonder bir uyarı olabileceği düşünülmektedir (8).

iii. GLP-2: İntestinal mukozal büyüme, villus uzaması, kript derinleşmesi, artmış proliferasyon ve apoptoza neden olur (7,8). Gastrik motiliteyi ve gastrik asit sekresyonunu azaltırken mezenterik akımında artışa neden olur (8). Günümüzde de GLP-2 analogu olan teduglutid KBS tedavisinde yakın zamanda onaylanan bir ajan olarak kullanılmaktadır (7).

iv. EGF: İnsanlarda anne sütü ve tükürük dahil birçok salgıda bulunan EGF cilt, akciğerler, gastrointestinal sisteme ait epitel yüzeyinde büyümeyi uyarır (8).

Anjiyogenez: MİBR sonrasında hipertrofiye giden villuslarda kapiller büyüme gösterilmiştir (2,8). Anjiyogenezin enterosit proliferasyonunu bir uyarı mı sonucu mu olduğu net değildir (8). Endotelial CXCL-5, EGF tarafından uyarılır ve anjiyogenezi uyarı bir kemokindir (8). CXCL-5 *knockout* farelerde anjiyogenez olmadan villus uzaması gerçekleştiğini ama yağ emiliminin bozuk kaldığı görülmüştür (40). Adaptasyonda anjiyogenez, bağırsak fonksiyonu açısından yapısal değişikliklerden daha önemli olduğu düşünülmektedir (8).

Bağırsak Mikrobiyomu: İnce bağırsak bakteriyel aşırı büyümesi genişlemiş ve peristaltizmi bozulmuş bağırsaktan kaynaklanan, BY hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Yapısal olarak bozulan bağırsağın neden olduğu pasaj duraksaması ile flora değişir, sekretuar ishal, malabsorbsiyon, mukozal inflamasyon, laktik asit üretimi ile enterik bakterilerin portal sirkülasyona veya mezenterik lenf nodlarına translokasyonu gerçekleşir (8). KBS hastalarında TPN bağımlı gruplarda proteobakterilerin, TPN'den ayrılan grupta yoğun laktobasillus içeriği olduğu, karaciğer hasarı gelişenlerde proteobakterilerin ağırlıklı olması,

mikrobiyomun hastalardaki seyri ve komplikasyonları ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (8). Yine laktik asidozla seyreden bir BY olgusunun fekal transplantasyon ile tedavi edilmiş olması bunu desteklemektedir (41).

Kalan Bağırsakların Adaptif Kapasitesi: KBS’de kalan bağırsakların bölümleri kendi içlerinde farklı adaptif kapasitelere sahiptir (19). Jejunum rezeksiyonlarında adaptasyonda villus hipertrofisi daha belirginken kript derinliği ve bağırsak genişliği anlamında ileumdan daha zayıftır. Jejunumun adaptif kapasitesi ileumdan daha düşüktür (19). Terminal ileum ve proksimal kolon kaybında da PYY, GLP-1 ve GLP-2 kaybı/azalmasına bağlı bağırsakların trofik adaptasyonu görülmez ya da çok az gerçekleşir (1). Kolonun korunduğu KBS tip 2 ve 3’te kaybedilen ince bağırsak uzunluğuna bağlı sıvı ve elektrolit emilim bozukluğunu kompanse etme konusundan sağlam kalan kolonun adaptasyonu oldukça yüksektir. Normaldeki sıvı emilim kapasitesinin 3 katına, elektrolit emiliminin ise 4 katına kadar çıkabilmektedir (1).

2.2.7 Tanı

Genelde hastaların anamnezinde bağırsak kaybı olduğu tespit edilir. Eşlik eden klasik semptom ve bulgular malnütrisyon, kilo kaybı, ishal, yağlı dışkılama, vitamin eksiklikleri ve elektrolit düzensizlikleridir (42). Hastalar tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı analizi ve kanama diyatezi açısından değerlendirilmelidir (19).

Kısa bağırsak sendromu tanısı koyabilmek için bağırsaklardan ne kadar rezeksiyon yapıldığı, hangi hastalık nedeniyle yapıldığı ve hangi kısımların çıkarıldığını bilmek önemlidir (2). Bu durum başka merkezlerde opere edilmiş hastaların tanı ve tedavi sürecinde gecikmelere neden olabilir. Bu hastalarda operasyonun detaylarının öğrenilmesi önem taşımaktadır (2).

KBS’de görülen bağırsak genişlemeleri hem peristaltizmin bozularak bakteriyel translokasyon riski taşınması açısından hem de genişlemiş bağırsakların cerrahi gereksinimler için değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Cerrahi öncesinde değerlendirilmesi için radyolojik tetkikler kullanılmaktadır (42). Radyolojik tetkiklerle bağırsak uzunluğunu ve dilatasyon varlığını, transit

zamanını, tıkanıklıkları ve distal bağırsakların çap ve fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Opaklı alt ve üst GİS graflerinden bunun için faydalanılabilmektedir (19). Transit zamanının ölçülmesi için işaretleyici olarak *charcoal* veya *carmine* kırmızısı kullanılabilir (2).

2.2.8 Tedavi

KBS tedavisi temelde, enteral otonomiye ulaşılan kadar adaptasyon için zaman kazanacak şekilde komplikasyonları yönetme stratejilerini içerir (43). Bu stratejileri yönetmek için dünya çapında KBS'li çocukların tedavilerini üstlenen, multidisipliner yaklaşımı benimseyen bağırsak rehabilitasyon merkezlerinin kurularak mortalite ve morbiditede önemli gelişmeler kaydedilmiştir ancak ülkemizde yaygınlaşmamıştır. (43,44). Uzun yıllardır komplikasyon yönetimi ağırlıklı olan KBS tedavisinde ise günümüzde bağırsak adaptasyon mekanizmaları üzerinden etki göstererek enteral otonomiye sağlamaya yönelik yeni farmakolojik tedaviler gündemdedir (43).

i. Cerrahi Dışı Tedaviler:

Antiasit: Yaygın rezeksiyonlar sonrası gelişen gastrik hiper sekresyon için kullanılmaktadır (19).

İVB: Özellikle İVB'nin bir alt grubu olarak tanımlanabilecek TPN'nin bulunması ve geliştirilmesi KBS hastalarının tedavisinin en önemli yapıtaşlarından birini oluşturmuştur (44). Bu hastaların, adaptasyonun tüm evrelerinde ihtiyaç duyabilecekleri özgün beslenme desteklerinin sağlanması olanağı sunmasına rağmen tekrarlayan sepsis, karaciğer hastalığı, kateter ilişkili komplikasyonlar gibi birçok komplikasyonu da beraberinde getirir (44).

Teduglutid: 2019 yılında Amerika ve Avrupa'da 1 yaşın üzerinde KBS tanısı alan çocukların tedavisinde kullanılmak üzere onay alan subkütan uygulanan bir GLP-2 analogudur (43). 0.025- 0.05 mg/kg/gün dozda Teduglutid tedavisi alan KBS hastası çocuklarda TPN ihtiyacında azalma, TPN miktarının azaltılması veya kesilmesi, plazma sitrülün düzeylerinin artması etkileri çalışmalarda gösterilmiştir (43,45). Tedavi kesildikten sonra da olumlu etkilerde geriye dönüş olmamıştır (43).

İlaç yan etkiler konusunda iyi tolere edilmiş ve çocuklarda yetişkinlere göre daha iyi sonuç vermiştir (43,46).

Diğer: Oktreotid, büyüme hormonu, glutamin ve oral insülin potansiyel KBS tedavisi olarak değerlendirilmiştir ancak çalışmalarda anlamlı başarı elde edilememiştir (43).

ii. Cerrahi Tedaviler: Cerrahinin KBS hastalarındaki rolü son derece kritiktir, KBS gelişmesine neden olacak ilk cerrahi girişimden itibaren başlar. İlk cerrahide korunabilen bağırsak uzunluğu ve kısımları hastalığın tüm seyrinde belirleyici rol oynamaktadır (3). Bununla beraber ilk cerrahinin dokümantasyonunun titizlikle yapılması hastanın kalan bağırsak miktarının bilinerek yaşa göre beklenen bağırsak yüzdesinin belirlenmesi ile tedavi planlaması açısından da kritiktir (3). İlk cerrahiden sonraki süreçte de kalan bağırsaktaki emilim yüzeyinin artırılması, oluşan dismotilitenin düzeltilmesi, fonksiyonların iyileştirilmesi ve enteral otonominin sağlanması doğrultusunda girişimler planlanabilir (19).

i. Transit Süresini Uzatan Cerrahi Uygulamalar: Jejunal/ileal anizoperistaltik segment interpozisyonunda İÇB rezeksiyonu yapılan çocuklarda 3 cm, erişkinlerde 10 cm'lik ince bağırsağın anizoperistaltik interpozisyonu ile transit süresi uzatılır. Kolonik anizoperistaltik segment interpozisyonunda prejejunal veya preileal seviyeye taşınan yaklaşık 10 cm'lik kolonun interpozisyonu yapılarak transit süresi uzatılır ve ince bağırsaklardaki sıvı içeriği azaltılır. Sfinkter/valf oluşturulması ile İÇB'nin çıkarıldığı olgularda çeşitli tekniklerle benzer bir mekanizma oluşturularak transit süresini uzatmak amaçlanır (19).

ii. Tekrar Dolaştırıcı Loop: Hem geçiş zamanını uzatmak ve besinleri mukozayla ikinci defa temas ettirerek emilimi arttırmayı amaçlar. Komplikasyonları yüksektir (19).

iii. Dilate Bağırsakta Motiliteyi Düzenleyici Uygulamalar: Tapering ile yeterli bağırsak uzunluğu olan olgularda genişlemiş ve fonksiyonu bozulmuş bağırsaklar daraltılabilir (19).

iv. Bağırsak Uzatma: Komplike seyreden KBS olgularında tercih edilebilmektedir. *Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring (LILT)* dilate

bağırsağı longitudinal olarak iki parçaya ayırarak tübülerize edilmesi ve uç uca eklenmesiyle bağırsakta uzama sağlanır. Tekniğin birçok varyasyonu tanımlanmıştır. Kimura operasyonu ile iki aşamalı bağırsak uzatmasında seromüsküler tabakada longitudinal şerit şeklinde eksizyon yaparak submukozal alanların birbirlerine dikilmesi ile bağırsaklarda uzama sağlandığı bildirilmiştir. Seri transvers enteroplasti (STEP) ile bir dizi karşılıklı stapler uygulamaları ile zikzak oluşturarak bağırsaklarda uzama sağlayan bir yöntemdir. Literatürde çok sayıda farklı cerrahi teknik tanımlanmıştır (19).

Transplantasyon: İlerlemiş kolestaz, 6 haftalık lipid düzenlemesine rağmen dirençli yüksek seyreden konjuge bilirubin düzeyleri, 3'ten fazla santral venöz alanın kaybedilmesi ve 2'den fazla septik atak geçirmesi, 2 veya daha fazla yoğun bakım yatışında endikedir (30).

2.2.9 Komplikasyonlar

KBS hastalarında tedavi süresince görülen komplikasyonları primer hastalık ve rezeksiyonla veya İVB ile ilişkili komplikasyonlar olabildiği gibi bazen multifaktöriyeldir (19).

Bağırsak Yetmezliğine İkincil Karaciğer Hastalığı (BYİKH): BY'nin kendisi ve/veya uzun süre TPN kullanımı ve/veya altta yatan hastalık ile ilişkili bir uzun dönem komplikasyonu olup en önemli mortalite nedenlerindendir (24). KBS'nin en önemli mortalite nedenlerinden biridir (3). TPN bağımlı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma %5-85 arasında raporlanmıştır. Çocuklarda daha siktir. Kolestaz, steatoz, steatohepatit, portal fibrozis görülebilir. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde steatoz daha siktir ancak karaciğer yetmezliği yavaş gelişir ve BYİKH ilişkili ölüm %4 olarak bildirilmektedir. 6 aydan küçük infantlarda ise kolestaz daha siktir, hastalık progresyonu hızlı ve BYİKH ilişkili ölüm %16-60'tır (24). TPN'lerdeki soya bazlı yağ asitlerinin balık yağları ile değiştirilmesi, açlık sürelerinin kısa tutulması ve santral kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesi BYİKH'yi azaltmaktadır (3).

Bakteriyel Aşırı Çoğalma (BAÇ): KBS'de anatominin bozulması, İÇB kaybında ince bağırsak-kolon bariyerinin ortadan kalkması, antibiyotik kullanımı, beslenme

düzensizlikler ve proton pompa inhibitörleri kullanımı nedeniyle bakteriyel floranın bozulduğu bilinmektedir (3). BAÇ, ince bağırsakta $>10^5$ CFU/ml bakteri olması veya normalde kolon florasında bulunan bakterilerin ince bağırsakta $>10^3$ CFU/ml bulunmasıdır (19). Flora bozulması, genişlemiş ve motilitesi bozulmuş bağırsak segmentleri BAÇ'a neden olarak mukozal inflamasyon, bakteriyel translokasyon, malabsorbsiyon, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, karın ağrısı, distansiyon, kötü kokulu gaz ve ishal, kilo kaybı, tekrarlayan sepsis ataklarına neden olarak enteral beslenme intoleransına neden olabilmektedir (3).

Kronik Gastrointestinal Enflamasyon: KBS hastalarında ince bağırsak obstrüksiyonları, peptik ülser ve alerjiler gibi nedenlerle kronik gastrointestinal enflamasyon gelişerek ishal, hematokezya, dışkıda mikroskobik kan kaybı, bulantı ve kusma kliniği görülebilir (19).

Safra Taşları: KBS'de özellikle uzamış açlık süreleri ve bazı ilaç tedavileri kolesistokinin salgısında araza neden olarak enterohepatik safra tuzlarının sirkülasyonunu bozar ve taş oluşumuna neden olur. Safra taşları sıklıkla kalsiyum bilirubinat taşlarıdır. KBS'de insidansı %31-45 oranında bildirilmektedir. <180 cm ince bağırsak varlığı ve İVB yokluğu ilişkilendirilmiş risk faktörleridir (24).

Böbrek Hastalığı ve Böbrek Taşları: Özellikle stoma kaybı yüksek olan ve ağır dehidratasyon ile mücadele edilen hastalarda yaşla birlikte glomerüler filtrasyon hızının azalarak kronik böbrek yetmezliği tablosuna neden olabilmektedir (3,24). Bakteriyemi atakları, TPN bağımlılığının süresi ve bağırsak transplantasyonu KBY için risk faktörleridir. KBS'de kolonda artan yağ asitleri içeriği kalsiyum-oksalat birleşimine engele olur ve oksalatın kolondan emiliminin artmasına neden olur. Kalsiyum oksalat taşları kolonu korunan KBS hastalarının %25'inde uzun dönem takipte görülmektedir (24).

Dehidratasyon ve Elektrolit Bozuklukları: Özellikle rezeksiyonu takip eden ilk 6 ayda gastrik hiper sekresyonun da katkısı nedeniyle hastalar daha yüksek risk altındadır ancak KBS olan tüm hastalarda herhangi bir zamanda görülebilir. Jejunum kaybı ve proksimal stoma varlığı ilişkili risk faktörleridir. Hastalar hipotonik sıvılar tükettiklerinde bağırsaktan sodyum kaybı nedeniyle, hipertonic sıvılar tükettiklerinde ise lümene sıvı sekresyonu uyarılır. Dehidratasyon

tedavisinde oral alım kısa süreli kesilerek rehidrasyon sıvılarının kontrollü tüketimi uygulanabilir. KBS’de en sık görülen elektrolit bozukluğu hiponatremidir özellikle jejunostomili hastalarda sodyum kaybı çok yüksektir. Hipopotasemi de sık görülür ancak çoğunlukla nedeni kayıp değil, dehidratasyon ve hiponatreminin uyardığı sekonder hiperaldosteronizmdir veya hipomagnezemi nedeniyledir. Hipomagnezemi KBS’de malabsorbsiyon nedeniyle siktir. Terminal ileum ve çıkan kolon kaybı ile kolonda yağ asitleriyle magnezyumun şelat oluşturması Emilimi bozmaktadır. Tedavide oral magnezyum replasmanı ile yağsız diyet uygulanabilir (24).

D-laktik Asidoz: Özellikle kolonun korunduğu KBS hastalarında, Emilimi bozulan karbonhidratlar bağırsakta mikroorganizmalar tarafından fermente edildiğinde L- ve D-laktik asit ile kısa zincirli yağ asitleri meydana gelir. Bu hastalarda serumda L-laktik asit normalken yükselen D-laktik asit nedeniyle artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve ilişkili nörolojik semptomlar görülür. KBS hastalarında bazı antibiyotiklerin kullanımı, özellikle basit şekerden zengin yüksek karbonhidrat içerikli gıda tüketimi D-laktik asit üretimini arttırır (24,44).

Nöro Kognitif Bozukluklar: D-laktik asidoz, tiamin ve magnezyum eksiklikleri ile hiperamonyemi KBS hastalarında konfüzyona neden olabilmektedir (24).

Mikro Besin Eksiklikleri: Her bireyin vitamin ve mineral ihtiyacı yaş, cinsiyet, ek hastalıklar ve metabolik durum gibi parametrelerle farklılık gösterir. Özellikle çocuklarda büyümenin getirdiği metabolik yük, ihtiyaçlarını etkilemektedir. KBS’de emilim ve fonksiyonel kaybı da düşünüldüğünde TPN bağımlı çocuklarda TPN içeriğini ihtiyaca göre ayarlamadaki kısıtlılıklar vitamin ve mineral eksikliklerine neden olmaktadır. TPN’den ayrılarak enteral otonomi kazanan hastalarda dahi kaybedilen bağırsağa göre bu parametrelerde yetmezlikle hastalığın herhangi bir evresinde karşımıza çıkarak büyüme gelişme geriliği, bağışıklık sistemi değişiklikleri, anemi, metabolik kemik hastalığı gibi dramatik sonuçlar doğurabilmektedir (3).

Metabolik Kemik Hastalığı: BY gelişen ve İVB bağımlı nerdeyse tüm hastalarda osteopeni, osteoporoz ve osteomalazi ile karakterize metabolik kemik hastalığı gelişmektedir (24). Kalsiyum, magnezyum, fosfor emilimlerinin bozulması, D

vitamini eksikliği ve TPN'lerin alüminyum ile kontaminasyonu nedenleriyle gelişir (3).

Kateter İlişkili Komplikasyonlar: KBS'de oluşan kayıpların oluşturduğu parenteral nütrisyon ihtiyacı ve adaptasyonun gerçekleşerek mümkünse enteral otonomi sağlanana kadar gereken sürenin uzun olması nedeniyle santral venöz kateter uygulamaları hastalar için oldukça kritiktir. Katater enfeksiyonları ve neden oldukları sepsis, kateter kopmaları, trombüs oluşumlar, vasküler trombozlar hastalarda ciddi morbidite nedenidir (3,24,44).

Sepsis: KBS hastalarında sepsis prognozu olumsuz etkileyen, özellikle karaciğer fonksiyonlarında kayıpla ilişkilendirilen bir komplikasyondur. Kateter kaynaklı sepsis yanı sıra BAÇ'ta görülen bakteriyal translokasyon nedeniyle sepsis atakları izlenebilmektedir (3,42).

Oral Beslenmekten Kaçınma: MİBR sonrasındaki süreçte ağızdan beslenme aşamasına geçilemeyen infantlar, oral beslenme becerisini kazanacakları uygun aralığı kaçırdıklarında, normal beslenme alışkanlıkları geliştirerek püre ve katılarla beslenme evresine geçmeleri çok zor ve çoğunlukla gecikmiş olmaktadır. Bu durum TPN'den ayrılmayı geciktirebilmektedir (3).

2.2.10 Prognoz

Mortalite oranları çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir ve %5-50 arasında bildirilmektedir (44). Ancak KBS'nin yıllar içinde multidisipliner bağırsak rehabilitasyon programları, İVB uygulamalarındaki gelişmeler asepsi, antisepsi ve kateter bakımı uygulamalarındaki gelişmeler sayesinde mortalitesinde ciddi azalmalar olduğu bildirilmektedir (3,5,30,44). Yine de KBS çocuklarda halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (3,5). KBS hastalarında en çok ölüm nedeni ise sepsis ve son dönem karaciğer hastalığıdır (19,30,47).

KBS'nin ciddiyetini belirleyen en önemli faktörler olarak; rezeksiyon miktarı, (bağırsağın %80'inden fazla rezeksiyon kötü prognoz göstergesidir), rezeksiyon yeri (ileum ve ileoçekal bileşke rezeksiyonu kötü prognozla ilişkilidir), kalan bağırsağın özellikleri, primer GİS hastalığı varlığı, KBS gelişen yaş (>1 yaş

kötü prognozla ilişkilidir), kalan gastrointestinal sistem bileşenlerinin anatomisi (sağlıklı kolon ve ileoçekal valf varlığı iyi prognostik belirteçken gastrik ve kolonik rezeksiyonlar kötü prognozla ilişkilendirilmektedir) önemli prognostik belirteçlerdir (44,47).

Çocuklarda bağırsak uzunluğu yaş ile değişkenlik gösterdiği için yalnızca uzunlukla ifade edilmesi yetersiz tanımlama olmaktadır. Bu nedenle günümüzde en önemli belirteç rezidü bağırsağın toplam bağırsak uzunluğuna veya rezeksiyon yapıldığı yaşta beklenen ince bağırsak uzunluğunun oranı olarak tanımlanır (44).

Kalan bağırsağın özellikleri adaptasyon potansiyeli, fonksiyonu, stenoz veya anormal dilatasyonlar gibi faktörler de prognozu etkiler. İÇB'nin prognoza etkisi ise tartışmalıdır. İÇB'nin korunması terminal ileumun ve kolonunda kısmen de olsa korunduğu anlamına geldiği için iyi prognozla ilişkili olabilir. Ancak İÇB'nin transit süresini geçirme ve kolon ile ince bağırsak florası arasında bariyer görevi görme gibi önemli fonksiyonları olduğu da bilinmektedir (44).

2.3 Masif Bağırsak Rezeksiyon Modelleri

KBS üzerine yapılan çalışmalarda özellikle pediatrik yaş grubundaki etik sorunlar, adaptasyon süresinin insanlarda 2 yıl sürebilmesi, doku ve hücrelere hastalardan erişimin zorlukları nedeniyle uzun yıllardır KBS'ye yönelik çalışmalar için hayvan modelleri kullanılmıştır. Modeller, çalışmaya konu olan sorunlar hedefte tutularak oluşturulmuştur. Bu nedenle tavşan, domuz, fare ve sıçanlarda oluşturulan farklı modeller insan KBS modeline yakınlık açısından, farklı avantaj ve dezavantajlara sahiptir (2,9,48).

2.3.1 Tavşan

KBS'nin fizyolojik etkilerini incelemek için oluşturulan tavşan ince bağırsak modellerinde hayvanların boyutu nedeniyle teknik olarak kolay olsa da rezeksiyon sonrası mortalite ve morbiditenin yüksekliği nedeniyle çok tercih edilmemektedir (2).

2.3.2 Domuz

Domuzların büyük boyutu, kateterizasyon ve İVB uygulamasının göreceli kolaylığı, enteral beslenme tekniklerinin çalışılması ve cerrahi teknikler geliştirilmesi için uygun modeller oluşturulabilmesini sağlar (9). Özellikle annesinden emen yavru domuzlarda yapılan modeller, insan yenidoğanlarda tam gelişmemiş bağırsak sistemini taklit etmek açısından başarılı kabul edildiği için tercih edilir. Temin güçlüğü, ekonomik maliyetinin yüksek olması, yenidoğan domuzların kullanılmasının oluşturduğu etik problemler ayrıca uzun dönem takipte daha da yüksek maliyet domuz modellerin en belirgin dezavantajlarıdır (2,9).

2.3.3 Fare

KBS modelleri oluşturmak için düşük maliyetli, kolay üretilebilir ve genetik manipülasyonlara açık olması avantajları vardır (2,9). Küçük boyutları nedeniyle İVB uygulamaları gerektiren BY çalışmalarında tercih edilmezler ve erişkin fareler kullanılır ki bu insanlarda genellikle çocuklarda görülen KBS'yi taklit etmekte dezavantajdır (9). Jejunioileal intestinal rezeksiyon teknik olarak zordur ve %50 proksimal ince bağırsak rezeksiyonu ile adaptasyon uyarılırken daha fazla rezeksiyon yapıldığında mortalite ve morbiditede ciddi artışlar olmaktadır (9). Distal ileumla beraber ileoçekal valf çıkarılan bir diğer fare modeli ise insanlardaki KBS anatomisine daha yakın kabul edilir. Bu dezavantajlarına rağmen farelerin genetik modelleme esnekliği adaptasyon mediatörü moleküllerin spesifik olarak tanımlanmasında ciddi avantaj sağlamaktadır (2,9).

2.3.4 Sıçan

Fareler gibi düşük maliyetli, kolay üretilebilir ve cerrahiye dirençli olmaları açısından avantajlıdır. Çalışmalarda genelde genç erişkin sıçanlar kullanılmıştır ancak süttten kesilmekte olan sıçan yavrularında tanımlanan modeller de mevcuttur (2,9,49). Wistar-Albino veya Sprague-Dawney cinsi sıçanlar sıklıkla tercih edilir. Anatomik olarak kolonun korunduğu %30-90 ince bağırsak rezeksiyonu yapılan modeller ile ileoçekal rezeksiyonun eşlik ettiği %50-60'lık ince bağırsak rezeksiyonu yapılan modeller tanımlanmıştır (9). İnce bağırsak rezeksiyonu

modelleri KBS kliniği oluştururken enteral beslenmeyi tolere eder ve beslenme düzenlemeleri ile uzun dönem takip ve adaptasyon çalışmaların uygundur (9). Ancak İ B rezeksiyonu yapılan jejunokolik anastomoz modeli enteral beslenmeyi tolere etmediği için uzun dönem takip mümkün değildir (9). Bu bağlamda İ B'nin 5 cm proksimalinden Treitz ligamanının 5 cm distaline kadar yapılan rezeksiyon (50); İ B'nin 10 cm proksimalinden Treitz ligamanının 5 cm distaline kadar yapılan rezeksiyon (2,34,48); İ B'nin 10 cm proksimalinden Treitz ligamanının 10 cm distaline kadar yapılan rezeksiyon (51) olmak üzere farklı anatomik yapıda KBS modelleri tanımlanmıştır.

2.4 Endoplazmik Retikulum Stresi (ERS)

2.4.1 Endoplazmik Retikulumun (ER) Yapısı ve Fonksiyonu

Endoplazmik retikulum (ER) intraselüler, pleomorfik şekilli, birbiriyle bağlantılı alt bölgelerden oluşan membranöz bir organeldir (10,52). 1945 yılında ilk gözlemlendiğinde “sitoplazma boyunca ince örülmüş dantel-işleme” olarak tarif edilmiştir (53). Fonksiyonlarını gerçekleştirmek için çok geniş membran yüzeyine ihtiyaç duymaktadır ve bunu sağlayabilmek için bulunduğu hücrenin işlevine göre farklı dağılım ve yoğunluklarda katlanmalar göstererek sitoplazmayı aç gibi  rer (10,52). ER'nin sitoplazmik ağı, çok sayıda organelle bağlantı halinde bulunarak hücre içi ve hücre dışı faktörlerle devamlı bir iletişim sağlamaktadır (10,52). Klasik olarak, membranının sitozolik yüzünde granül bulunup bulunmamasına göre, granüllü ER ve granülsüz ER olarak ikiye ayrılmaktadır (52,54). Ancak yakın zamanda bir fonksiyon göstergesi olarak, membran yapısındaki kıvrımların yoğunluğuna göre sınıflandırılması önerilmiştir (10).

ER, hücredeki enerji dalgalanmalarını metabolik yeniden programlama yanıtları ile koordine ederek, dinamik bir “besin sensörü” görevi üstlenir (10). ER, hücrede çok çeşitli fonksiyonları yöneten, hücrenin metabolizmasını ve ölüm ile yaşam kaderinin belirleyen organelidir (10).

v. Protein Katlanması ve Kalite Kontrolü: ER, salgılama fonksiyonunun ilk kompartmanıdır (10,54). Ökaryot hücrelerde, hücresel proteinlerin yaklaşık üçte birinin üretiminde ve %30'unun posttranslasyonel modifikasyonunda rol

oyunmaktadır bu nedenle hücresel homeostasi sağlanmasında kritiktir (10,55,56). ER, sekretuar transmembran protein sentezi, katlanması, olgunlaşması, kalite kontrolü ve degradasyonunda görev alarak yalnızca doğru katlanmış proteinlerin etkinlik alanına teslim edilmesini sağlar (10,55). Kalite kontrol mekanizmaları ile hatalı katlanmaların düzeltilmesini, düzeltilemiyorsa hatalı proteinlerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Hatalı proteinlerin ortadan kaldırılması ER ilişkili yıkım (ERAD: *endoplasmic reticulum associated degradation*) olarak adlandırılmaktadır (10,57) .

ii. Lipid Sentezi: ER, hücre membranının yapımında, lipid veziküllerinin oluşturulmasında ve enerji depolanması için yağ birikiminde rol oynamaktadır (10,58). Sterol, sfingolipid ve fosfolipid sentezini katalizleyerek hücre membran yapısı, ER membran yapısı, safra asitleri gibi maddelerin sentezini sağlar (10).

iii. ER Eksportu: ER’de sentezlenen çoğu protein ve lipidin diğer hücresel yapılara taşınması gerekir (10,59). Bunun için ER, COPII transport vezikülleri veya veziküler olmayan lipoprotein paketleri ile hedef bölgelere taşınmayı sağlar (10,59). Hücrelerin eksport ve sekresyon fonksiyonlarındaki bozuklukların sıkı şekilde denetlenmesi gerekmektedir, aksi takdirde ER için ciddi yapısal ve fonksiyonel sonuçlar oluşabilmektedir (10,59).

iv. Kalsiyum (Ca^{+2}) Homeostazı: Ca^{+2} ; gen ekspresyonu, protein sentezi ve taşınması, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, metabolizma veya apoptoz gibi intraselüler ve ekstraselüler sinyal ağlarının büyük bölümünde ikincil haberci olarak rol oynamaktadır (10,60). ER ise hücrenin ana Ca^{+2} deposudur (60). Ayrıca Ca^{+2} düzeylerinin hücredeki ana regülatörü olarak Ca^{+2} homeostazının birincil organelidir (60).

2.4.2 Endoplazmik Retikulum Stresi (ERS)

Hücrenin homeostazını bozan hipoksi, açlık, enfeksiyon, sekretuar ihtiyaçların değişmesi gibi etkenlerin hücrede ve ER’de düzeni yeniden sağlamaya yönelik değişiklikleri uyardığı duruma ERS denilir (61). ERS oluştuğunda homeostazı sağlamak üzere çeşitli mekanizmalar aktive olur ancak düzen yeniden sağlanamazsa apoptoz başlatılır (10). Uzun ERS sonucunda hücre ölümü;

mitokondriyal intrinsek apoptoz, ekstrinsik yolak aracılı apoptoz, nekroz/nekroptoz ve otofaji ile hücre ölümü olmak üzere çeşitli yollardan gerçekleşebilir (10,62).

ERS'ye verilen yanıt; intrinsek ve ekstrinsek stres etkenlerine, bunların şiddetine ve süresine bağlıdır. Nörodejenerasyon, inme, kanser, metabolik hastalıklar ve inflamasyonda ERS'nin önemli rolü olması nedeniyle bu mekanizmaları ilgilendiren birçok patolojide ERS ortak bir unsurdur (12,61,63–65).

i. İntrensek ER Stresörleri: Malignitelerde, nörodejeneratif hastalıklarda, diyabette olduğu gibi hücrenin otonom mekanizmaları üzerinden ERS oluşarak hücrelerin proliferasyonunu, sekretuar fonksiyonunu uyarılabilir, apoptoz yolaklarını engelleyebilir ya da uyarılabilir (10).

ii. Ekstresek ER stresörleri: Tümörlerde görülen hızlı proliferasyon, çevre dokulardaki besinlerin ve oksijenin yoğun tüketimine neden olarak mikro çevrede hipoksi, açlık ve asidoz oluşturur (10). Bu durum ERS'yi uyararak protein ve lipid sentezini bozabilmektedir (10). Tunikamisin, 2-deoksiglukoz gibi bazı moleküllere maruziyet ERS'ye neden olurken, 4-fenil-bütiirik asit ve tauroursodeoksikolik asit gibi moleküllerin ise ERS'yi azaltarak homeostazı sağlamaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (10,66,67). Hipertermi, protein agregasyonuna ve denatürasyonuna neden olarak ERS oluştururken, ılımlı hipotermi aşırı ERS oluşumundan koruyucu olduğu bilinmektedir (68–70). Serbest oksijen türlerinin (ROS, *reactive oxygen species*) artışı ER'nin antioksidan kapasitesini aşması durumunda ER homeostazı bozulur (10).

2.4.3 Endoplazmik Retikulum Stresinin (ERS) Yanıt Yolakları

Hücre ERS ile karşılaştığında birtakım sensörlerin aktivasyonu hücrede homeostazı sağlamaya yönelik ardışık yanıtlar oluşur (61). Stresörlerin neden olduğu protein katlanmasındaki bozulmalar nedeniyle UPR olarak adlandırılan bir dizi sinyal aktive olarak oluşan sorunu ortadan kaldıracak işleve sahip olan bazı proteinlerin sentezine uyarırken diğer proteinlerin sentezinin azalmasına neden olur (61). UPR, protein sentezini kısıtlayarak, katlanmamış/hatalı katlanmış proteinlerin

ERAD ile temizlenmesi ve ER'nin protein katlama kapasitesini arttırarak, otofaji olarak adlandırılan hücre içi protein degradasyonunu uyararak hücrelerin ERS ile başa çıkabilmesini sağlar (10,61). UPR'nin merkezinde bulunan üç sensör protein olan PERK, IRE1) ve ATF6 süreci yönetirler (61). Sensörlerin başlattığı ardışık etkileşimler sonucunda oluşan XBP1, ATF4 ve CHOP transkripsiyon faktörlerinin etkisiyle hücrede homeostaz yeniden sağlanmaya çalışılır (56,61).

ERS sensörlerinin lüminal kısımlarında GRP78 olarak bilinen bir ER şaperonu bağlı bulunarak sensörlerin inaktif halde tutar (10,63). ER lümeninde biriken katlanmamış proteinler GRP78 ile etkileşime girerek sensörlerin serbest kalmasına neden olur (10). Güncel çalışmalar UPR'nin protein katlanmasının oluşturduğu stresin dışında, doğal bağışıklık, metabolizma ve hücre farklanması ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (56).

i. IRE-1 sinyali: Katlanmamış protein yükünün artması GRP78'in IRE1'den ayrılmasına neden olur. GRP78'den ayrılan IRE1'in oligomerizasyonu gerçekleşir ve IRE1'in sitozolik kinaz bölgesi aktifleşir (10). IRE1'in insanlarda α ve β olmak üzere iki paraloğu bulunmaktadır. IRE1- α vücutta her yerde eksprese edilebilirken, IRE1- β gastrointestinal sistemde ve solunum yollarının mukozasında eksprese edilir ve bu iki form birbirinden farklı fonksiyon gösterir (10,71,72).

IRE1- α 'nın sitozolik RNaz aktivitesi ile 1) JNK yolağı etkinleştirilerek apoptoz uyarılır (10,61,71) 2) UPR dışında bir diğer yanıt yolağı olan ERAD yolağı bileşenlerinin, şaperonların ve foldazların ekspresyonunu sağlar (73) 3) *Regulated IRE1 dependent decay* mekanizmalarının ERS artışıyla birlikte artmasına neden olur (10).

IRE1- β aktivasyonunda 28S ribozomal RNA'nın bölünmesiyle protein translasyonunun baskılanmasına neden olduğu düşünülmektedir (10,72). Ayrıca IRE1- β aşırı ekspresyonu JNK yolağı üzerinden hücre apoptozunu aktive edebilmektedir (71). IRE1- β knockout sıçanlarda yoğun şiddetli kolit geliştiği gösterilmiş (10,71).

ii. PERK sinyali: PERK ilk defa Shi ve ark. (65) tarafından sıçan pankreas adacık hücrelerinde tanımlanan, tüm vücutta eksprese edilebilen, ER'de bulunan tip

1 membran proteinidir bir serin/treonin kinazdır (65,74). UPR'de protein translasyonunu durdurmak ve oksidatif stresi yönetmek üzere çalışır (61). GRP78, PERK'in lüminal kısmına bağlıyken PERK inaktiftir (65). Katlanmamış protein yükü altındayken GRP78 ayrılarak PERK'i aktiveleştirir (65,74). Görevi protein translasyonunu başlatmak olan *eukaryotic translation initiation factor* (eIF2)'e ait α alt ünitesi PERK tarafından fosforilasyona uğrar (61,65). Fosforilasyona uğrayan eIF2 α protein sentezinin başlamasına engel olarak hücrede protein sentezi durdurulur (61,65). Ancak internal ribozomal giriş bölgesi bulunduğu için, mRNA'nın 5' bölgesine tabi olmadan transkripsiyona uğrayan mRNA'ların translasyonu devam eder (61). ATF4, bu şekilde PERK aktivasyonunda daha etkin translasyona uğrayan bir transkripsiyon faktörüdür (10,61).

ATF4, protein sentezi, sekresyonu ve transportu ile antioksidan stres yanıtında etkin rol oynar (61). ATF4, ikincil bir transkripsiyon faktörü olarak CHOP ekspresyonunu da artırır ve beraber hem protein sentez yollarını hem UPR yollarını etkinleştirirler (10). CHOP kendi transkripsiyonunu önleyici etki göstermenin yanı sıra artan protein sentezi ile ATP tüketimine neden olarak oksidatif stres de oluşturur. Oksidatif stres sonucunda ROS üzerinden kontrol edildiği düşünülen apoptotik veya nekrotik hücre ölümü uyarılır (10,61,75). CHOP *endoplasmic reticulum oxidoreductin 1* (ERO1 α)'i uyararak ER ortamını hiperokside hale getirir (76). Detaylıca tanımlanmış bu eIF2 α /ATF4/CHOP yanıtı bütünlüştürmüş stres yanıtı olarak adlandırılmaktadır (61).

Ayrıca PERK aktivasyonu *growth-arrest and DNA-damage inducible 34* (GADD34) transkripsiyonunu artırır ve bu artış ATF ve CHOP ile desteklenir (10). GADD34, eIF2 α 'yı defosforile ederek eIF2 α aracılı translasyon inhibisyonu üzerinde gecikmiş bir negatif feedback mekanizması oluşturur ve protein sentezinin yeniden artmasını sağlar (77).

PERK, endoplazmik retikulumun mitokondriyal membranla ilişkili yüzeylerinde daha yoğun olarak bulunur ve çeşitli yollar üzerinden ERS'ye maruz kalan hücrede mitokondriyal metabolizma üzerinde değişikliklere neden olarak hücresel stresin mitokondriyal boyutunun yönetiminde etkin rol oynar (78,79)

PERK aktivasyonu ile tetiklenen GADD34, ATF4 ve CHOP proteinleri hücrelerin ERS ile baş etmesini sağlarken ve devam eden ERS altında apoptozu başlatarak hücrelerin sağkalımı veya ölümü üzerinde belirleyici rol oynar (65,77,80).

iii. ATF6 sinyali: ATF6, lörin fermuar protein ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür (10). ATF6, ER'de aktive olduktan sonra golgi cisimciğine taşınır ve burada parçalanır (81,82). ATF6'nın açığa çıkan sitozolik N-terminal parçası nükleusta UPR genlerinin ekspresyonunu uyarır (82). İnsanlarda, ATF6 α ve ATF6 β olmak üzere birbirine yakın homolojide iki paralog bulunur ve bu paraloglar birbirine ters etki gösterirler (10,82). UPR genlerinin güçlü bir uyarıcı olan ATF6 α ERS'ye yanıt olarak hızlı ama geçici olarak uyarılır (82). ATF6 β ise homoloğu olduğu ATF6 α ile heterodimer oluşturarak UPR üzerinde inhibitör etki göstermektedir (10,82). ATF6 α ile uyarılan UPR yolakları ERS'yi ortadan kaldırmak için yeterli olmazsa takip eden süreçte IRE1 ve PERK yolaklarıyla paralel etki göstererek XBP-1 ve CHOP ekspresyonuna neden olarak ERS yanıt genlerinin aktivasyonu sağlar ve yanlış katlanmış protein yıkımını sağlayan genlerin ekspresyonlarını artırır (10,82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 09.03.2023 tarihli ve 33 sayılı onayı (Ek 1) alındıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 15.08.2023-06.01.2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Uygulanacak cerrahi işlemleri ve postoperatif bakımı standardize etmek ve sonrasında morbidite/mortaliteyi değerlendirmek için öncelikle bir pilot çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada; özellikle preoperatif antibiyotik ve anestezi uygulamaları, rezeksiyon yöntemi, anastomoz tekniği, sütür materyalleri, postoperatif beslenme/hidrasyon ve analjezik kullanımları optimize edilmiş ve sıçanların deney süresince sağ kalımları test edilmiştir. Bunlarla ilgili olumlu bulguların elde edilmesinden sonra aşağıda ayrıntılı olarak açıklandığı şekilde çalışma gerçekleştirilmiştir.

Işık mikroskopik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı bünyesinde yapılmıştır.

3.1 Deney Hayvanları

Çalışmaya deney hayvanı olarak, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen 70 adet Wistar-Albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Pilot çalışmanın sonuçları doğrultusunda sıçanlar 8-10 haftalık genç erişkin erkek olarak seçilmiştir. Deney süresince sıçanlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olan standart laboratuvar koşullarında barındırılmıştır. Deney hayvanları cerrahi işlemler öncesinde dörderli gruplar halinde kafeslere yerleştirilmiş olup su ve standart yem ile beslenmiştir. Preoperatif açlık süreleri 8-12 saat olarak ayarlanmış olup postoperatif dönemde ise her kafeste 1 sıçan olacak şekilde bir barınma düzeni sağlanmıştır.

3.2 Gruplar

Bu çalışmada, deney hayvanları kontrol grubunda ve her alt grupta 10'ar sıçan olacak şekilde gruplara ayrılmıştır (gruplardaki hayvan sayısı üniversitemiz

İstatistik Danışmanlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin önerisi dikkate alınarak belirlenmiştir).

Kontrol (K) Grubu (n=10): Sakrifikasyon öncesi sedoanaljezi uygulanması dışında herhangi bir farmakoterapi veya cerrahi işlem yapılmamıştır.

Sham (S) Grubu (n=30): Laparotomi yapılarak terminal ileum, düzeyinde bağırsak transekte edildikten sonra bağırsak rezeksiyonu yapılmadan anastomoz yapılan gruptur. Sıçanlar üç alt gruba ayrılmıştır.

- **Sham-3 (S3) Grubu (n=10):** Sıçanlar postoperatif 3. günde sakrifiye edilerek doku örnekleri alınmıştır.
- **Sham-9 (S9) Grubu (n=10):** Sıçanlar postoperatif 9. günde sakrifiye edilerek doku örnekleri alınmıştır.
- **Sham-15 (S15) Grubu (n=10):** Sıçanlar postoperatif 15. günde sakrifiye edilerek doku örnekleri alınmıştır.

Rezeksiyon (R) Grubu (n=30): Laparotomi ile MİBR yapılan gruptur. Sıçanlar üç alt gruba ayrılmıştır.

- **Rezeksiyon-3 (R3) Grubu (n=10):** Sıçanlar postoperatif 3. günde sakrifiye edilerek doku örnekleri alınmıştır.
- **Rezeksiyon-9 (R9) Grubu (n=10):** Sıçanlar postoperatif 9. günde sakrifiye edilerek doku örnekleri alınmıştır.
- **Rezeksiyon-15 (R15) Grubu (n=10):** Sıçanlar postoperatif 15. günde edilerek doku örnekleri alınmıştır.

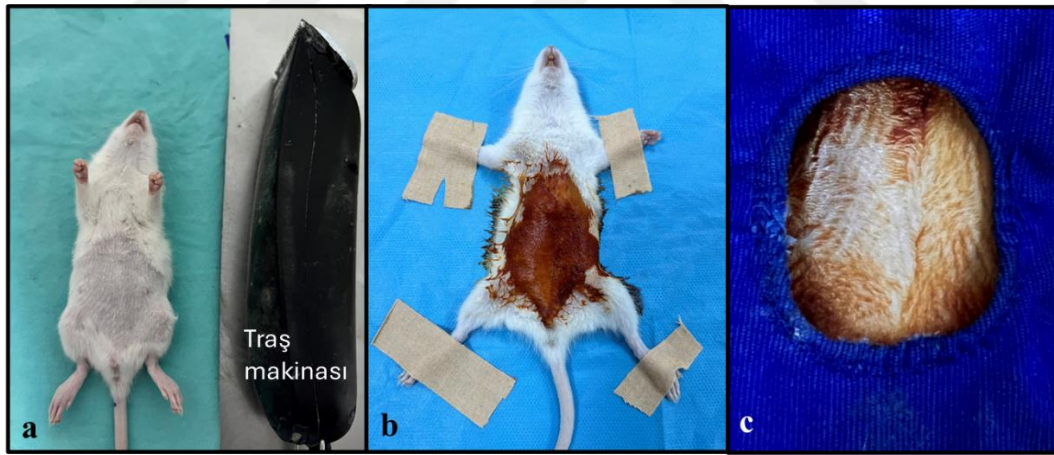
3.3 Cerrahi İşlemler

Ameliyat edilecek tüm sıçanlar 1 gece önceden aç bırakılmış ve yalnızca su verilmiştir. Tüm cerrahi işlemler intraperitoneal ketamin hidroklorür (50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (10 mg/kg) enjeksiyonuyla sağlanan anestezisiyle gerçekleştirilmiştir. Tüm sıçanlara kuyruk veninden 5 mg/kg amikasin tek doz, cerrahi profilaksi olarak uygulanmıştır. Ameliyat öncesinde cerrahi alan tıraşlandıktan sonra antiseptik solüsyon (%10'luk povidon iyot) ile temizlenerek steril koşullarda cerrahi işlemler gerçekleştirilmiştir. (Şekil 3.1.) Yaklaşık 2 cm

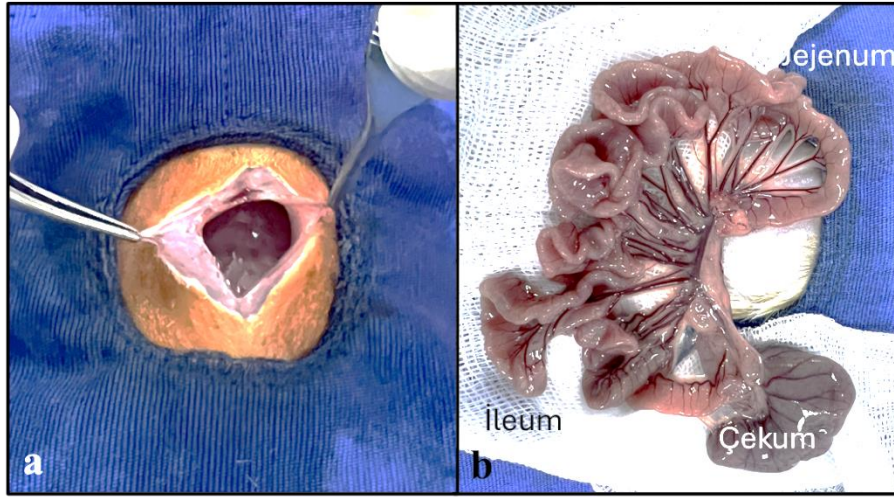
insizyon kullanılarak orta hat laparotomi yapılarak, bağırsaklar karın dışına alınmış ve cerrahi mikroskop (Zeiss Opmi Surgical Microscope F170) altında aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir. (Şekil 3.2)

S Gruplarında, laparotomiyi takiben, ileoçekal valfin 10 cm proksimalinden ileum transekte edilmiş ve rezeksiyon yapılmaksızın her iki uç 5-0 poliglikolik asit türevi dikiş materyali kullanılarak (6 adet, tek tek dikiş konularak) uç-uca anastomoz yapılmıştır. (Şekil 3.3)

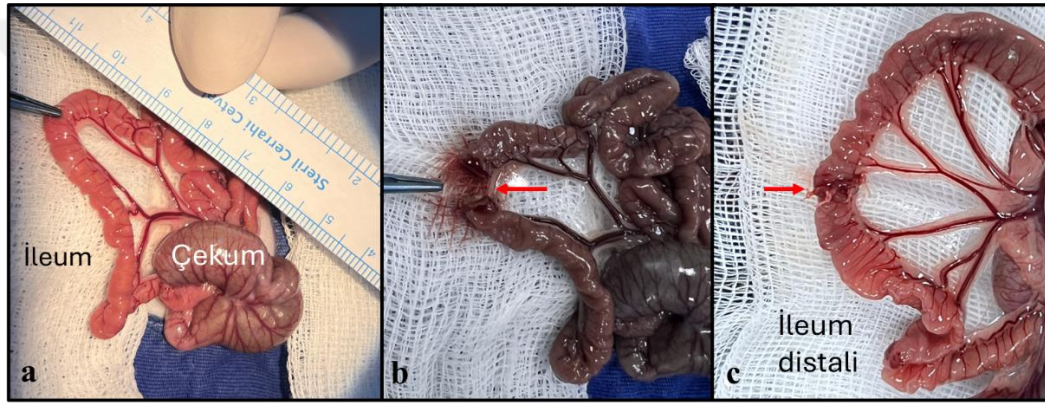
R Gruplarında, laparotomiyi takiben Treitz ligamentinin 5 cm distali ile ileoçekal valfin 10 cm proksimali arasında kalan bağırsak dokusu rezeke edilecek şekilde mezosu 4-0 ipek sütür ile bağlanmıştır. Oluşan demarkasyon hattından ince bağırsaklar rezeke edilerek uçlar arasında 5-0 poliglikolik asit türevi dikiş materyali ile (6 adet, tek tek dikiş konularak) uç-uca anastomoz yapılmıştır. (Şekil 3.4.) R gruplarında cerrahi rezeksiyon sırasında çıkarılan bağırsakların uzunlukları (hassas mezürle) ve ağırlıkları (Mettler Toledo PG503-S DeltaRange ile, 0.001 g hassasiyet) ölçülüp kaydedilmiştir.



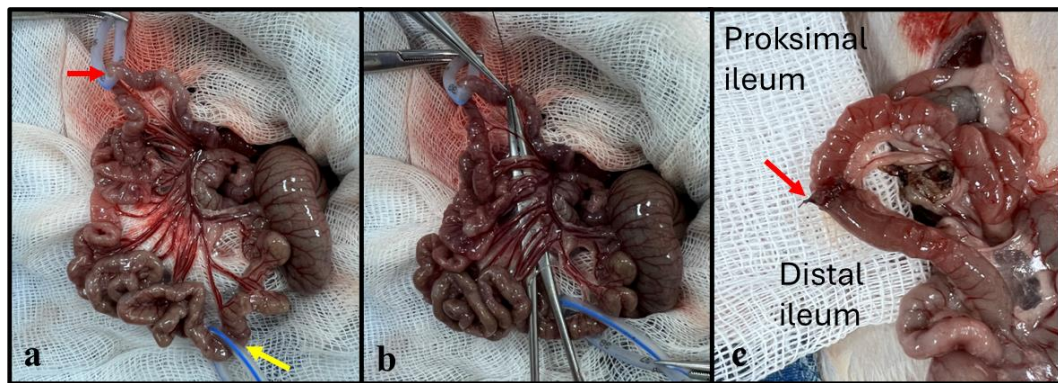
Şekil 3.1. Ameliyat öncesi cerrahi alanın hazırlık görüntüleri. **a)** Ameliyat öncesinde tıraşlanmış cerrahi alan ve kullanılan tıraş makinası. **b)** Sıçana pozisyon verildikten sonra cerrahi alan povidon iyotla boyanmıştır. **c)** Cerrahi alan steril şekilde örtülmüştür.



Şekil 3.2. Laparotomi yapılan bir sıçanın görüntüleri. **a)** Orta hat laparotomi insizyonu. **b)** Bağırsakların karın dışına alınması.



Şekil 3.3. S grubuna ait bir sıçanda ileum transeksiyonu ve anastomozun görüntüleri. **a)** İleumda İÇB'nin 10 cm proksimalinin ölçülerek belirlenmesi. **b)** İşaretlenen seviyeden transekte edilmiş terminal ileum segmenti (kırmızı ok). **c)** İleoileal anastomozun görüntüsü (kırmızı ok).



Şekil 3.4. R grubuna ait bir sıçanda bağırsak rezeksiyonu ve anastomozun görüntüleri. **a)** Jejunum, Treitz ligamentinin 5 cm distalinden askıya alınmıştır (kırmızı ok). İleum, İÇB'nin 10 cm proksimalinden askıya alınmıştır (yeşil ok). **b)** Askıların arasında kalan bağırsak mezosunun bağlanmak üzere hazırlanması. **c)** Rezeksiyon sonrası jejunoleal anastomozun görüntüsü (kırmızı ok).

Tüm cerrahi işlemlerin ardından karın içine 10 ml %0,9 NaCl verilerek, bağırsaklar karın içine yerleştirildikten sonra, karın kasları/fasyaları tek tabaka kontinü olarak 4-0 poliglikolik asit suturele, deri insizyonu ise kontinü olarak 4-0 ipek suturele kapatılmıştır (Şekil 3.5). Ardından sıçanlar izole kafeslerine alınarak 20-60 dk ısıtıcı altında tutulmuştur. Postoperatif analjezi için subkütan ketoprofen (5 mg/kg/gün, tek doz) olarak verilmiştir toplam 3 gün süre ile analjezi uygulaması aynı dozdan devam etmiştir.



Şekil 3.5. Laparotomi insizyonunun kapatılması. a) Karın kasları/fasyaları tek tabaka kontinü kapatılması. b) Karın cildinin tek tabaka kontinü kapatılması.

Sıçanlar anesteziden uyandıktan itibaren beslenme başlayana kadar *ad libitum* şekerli su (8-10 g sakkaroz, 500 ml su içerisinde çözündürülmüştür) verilmiştir. Postoperatif 1. gününde hidrasyon için 3 ml %0,9'lık NaCl analjezik ile birlikte subkütan olarak uygulanmıştır. Postoperatif 2. günde 1 ml sıvı formula (Nestle peptamen, muzlu, 1,5 kcal/ ml) ile beslenme başlanmıştır ve su şekerli olarak sağlanmaya başlanmıştır. 24 saat içinde her 4 saatte beslenerek, 5ml/beslenme hacme ulaşacak şekilde tedrici olarak beslenmeler arttırılmıştır. 3. günde *ad libitum* sıvı formula mama ile beslenme devam edilmiştir. Postoperatif 4. günden deney sürelerinin sonuna kadar standart pellet yem ve *ad libitum* su ile beslenme sağlanmıştır. Tüm sıçanların günlük genel durumları, dışkılama özellikleri, insizyon yerleri, abdominal distansiyon durumları ve ağırlık takipleri yapılmıştır.

Deney süresinin sonuna gelen tüm sıçanlar intraperitoneal ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) anestezisiyle uyutulduktan sonra kardiyak perfüzyon yapılarak sakrifiye edilmiştir.

3.4 Makroskobik/Morfolojik Değerlendirme Yöntemi

Proksimal jejunum, terminal ileum, çekum ve kolon segmentleri çıkartılarak cerrahi mezür kullanılarak uzunlukları, hassas terazi (Mettler Toledo PG503-S DeltaRange, 0.001 g hassasiyet) kullanılarak ağırlıkları ölçüldü. Tüm gruplara sakrifikasyon sonrasında bağırsakların morfometrik ölçümleri yapıldı. K grubunda sınır bulunmadığı için ileum ve jejunumun uzunluk ölçümleri yapılmadı. S gruplarında sınır bulunmadığı için jejunum uzunluk ölçümü yapılmadı. İleumda İÇB'den anastomoz hattına kadar olan mesafe ölçüldü. R gruplarında jejunum uzunluğu için Treitz ligamentinden anastomoz hattına kadar olan mesafe ve çap, ileum için İÇB'den anastomoz hattına kadar olan mesafe ve çap ölçüldü. Tüm gruplarda çekuma ve kolona ait uzunluk ve çaplar ölçüldü. Bağırsaklarda yapılan çap ölçümü her bağırsak kesimi için proksimal, orta ve distalden olmak üzere 3 ayrı yerden ölçüldü. (Şekil 3.6)

Histopatolojik inceleme için; K grubunda jejunumdan ve terminal ileumdan, S ve R gruplarında anastomoz hattının proksimalinden ve distalinden 2'er cm uzunluklarında örnekler (anastomoz hattını içermeyecek şekilde) alınıp histopatolojik incelemeler için uygun koşullarda doku takibine alındı.



Şekil 3.6. R grubundan bir sıçanın jejunum, ileum, çekum ve kolon yapıları.

3.5 H&E Boyama ile Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi

Alınan bağırsak dokuları yıkanıp, %10 Formaldehit fiksatif ile histolojik inceleme için, %4 paraformaldehit fiksatif ile immünohistokimyasal inceleme için dokuların fiksasyonları yapıldı ve doku kasetleri içerisinde artan alkol serilerinden geçirildikten sonra xylol ile şeffaflaştırılıp, ardından parafine alındı ve en son parafin içerisinde bloklandı. Histolojik ve immünohistokimyasal inceleme için ayrı ayrı takipleri yapılan bağırsak dokularının gömülü olduğu parafin bloklardan mikrotom aracılığıyla 5 mikrometrelilik kesitler alındı.

Histopatolojik değerlendirme için doku kesitlerinin bulunduğu slaytlara H&E boyanma protokolü uygulanmıştır. Lamlara alınmış olan 5 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler 1 gece boyunca 56°C’de etüvde tutuldu. Deparafinizasyon için parafin kesitler 2 defa 10’ar dakika ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi giderek azalan alkol serilerinin (%100, %90, %80, %70) her birinde 5’er dakika bekletildi. Distile su ile 5 dakika muamele edildi. Hematoksilen’de 1,5 dk bekledikten sonra yıkandı. Eozin’de 1-2 saniye bekletilip tekrar yıkandı. Daha sonra kesitler distile suya alınıp derecesi giderek artan alkol serilerinin (%70, %80, %90, %100) her birinde 5’er dakika bekletildi ve daha sonra 2 defa 10’ar dakika ksilolden geçirildikten sonra entellan ile kapatıldı. H&E boyanan preparatlarda histopatolojilerin varlığı villuslarda hiperplazi, kript derinliklerinde artış, kas kalınlığında artış açısından mikroskopta ölçümleri alınarak değerlendirildi.

3.6 İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Bağırsak bloklarında ERS’yi göstermek için GRP78, ERS aracılı apoptozun varlığının tespiti için CHOP protein immüno lokalizasyonlarına bakıldı. Bunun için aşağıdaki protokol uygulandı:

Superfrost plus lamlara alınan 5 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler 4 saat boyunca 56°C’de etüvde tutuldu. Deparafinizasyon için parafin kesitler 2 defa 10’ar dakika ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi giderek azalan alkol serilerinin (%100, %90, %80, %70) her birinde 5’er dakika bekletildi. Distile su ile 5 dakika muamele edildi. Dokudaki antijenik maskelenmenin ortadan kaldırılması için kesitler, 200 ml sitrat tamponu (pH:6.0; 1000 ml distile suda 3,57 g sodyum

sitrat (10mM)) içine alındı ve mikrodalga fırında (750 watt) üç defa 5'er dakika tutuldu. Bu işlemten sonra sodyum sitrat solüsyonu içerisinde 20 dakika boyunca oda ısısında bekletildi. Dokuların çevresi hidrofobik kalemle çizildikten sonra 3 defa 5'er dakika PBS'den geçirildi. Bir sonraki basamakta dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini doyurmak için kesitler 20 dakika boyunca %3 hidrojen peroksit solüsyonu ile muamele edildi. Kesitler 3 defa 5'er dakika TBS'te yıkandıktan sonra dokulardaki özgül olmayan antikor bağlanmasını önlemek amacıyla oda sıcaklığında sekonder antikorun elde edildiği hayvan türünün serumundan oluşan bloklama solüsyonu ile 7 dakika muamele edildi. Hemen sonrasında, serum kesitler üzerinden uzaklaştırıldı ve dokular CHOP ve GRP78 ile +4°C'de gece boyu inkübe edildi. Kontrol kesitlerine antikor yerine serum uygulandı. Kesitler primer antikorlar ile inkübasyondan sonra, 3 defa 5'er dakika TBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler, biyotinle işaretlenmiş sekonder antikor ile 30 dakika ve streptavidin ile 30 dakika inkübe edildi. Her iki uygulama sonrasında da TBS ile 3 defa 5'er dakika yıkama yapıldı. Sekonder antikor ile birleştirilmiş peroksidaz enzimi için substrat olan DAB kromojeni ile dokular 3 dakika muamele edildi. Enzim substrat etkileşimi sonucunda oluşan ürün renk olarak mikroskopta gözlemlendi ve hematoksin ile 5-6 saniye zıt boyama yapılarak akar musluk suyunda yıkandı. Daha sonra kesitler distile suya alınıp derecesi giderek artan alkol serilerinin her birinde 5'er dakika (%70, %80, %90, %100) bekletildi ve daha sonra 2 defa 10'ar dakika ksilolden geçirildi ve slaytlar entellan ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyamalar tamamlandıktan sonra alınan tüm kesitlerde hem kalitatif/vizüel hem de görüntü analizörü (ImageJ 1.54f) kullanılarak ekspresyon alanları semikantitatif olarak değerlendirildi.

3.7 İstatistiksel Analiz

Kontrol, sham ve deney gruplarından bağımsız olarak elde edilen bir devamlı yanıt değişkeni çalışılmıştır. Daha önce bağırsak dokusunda immünohistokimyasal olarak GRP78 ve CHOP'un KBS modelinde böyle bir örnek çalışma olmadığı için dokuların boyama skorlarına ait bir standart bulunmamaktadır. Bu nedenle Cohen'in d etki boyutu kullanılarak örneklem sayısı hesaplanmıştır, gruplar arası ortalama fark Cohen's $d = 0,5$ kabul edilmiştir. Bu hesaplama ile her grupta 7 denek ile %80 güç ile çalışma planlandı. Tip 1 hata

olasılığı null hipotezine göre hesaplandığında 0,05 olarak bulundu. Bu doğrultuda cerrahi komplikasyonlara bağlı kayıplar da göz önünde bulundurulduğunda her gruba 10 sıçan ile çalışmanın yapılması planlandı.

Makroskopik/Morfolojik Verilerin Analizi İçin: Saptanan verilerden bir veri bankası oluşturuldu. Veriler arasındaki analizde SPSS 21 (IBM) ve Prism (GraphPad-version 10) programları kullanıldı. Verilerin analizi öncesinde veri tiplerinde tanımlama yapıldı. Kategorik verilerin tanımlamasında yüzdelik ve frekans değerleri kullanılırken, numerik verilerin dağılım analizi gerçekleştirildi. Normal dağılıma uyan numerik veriler ortalama±standart deviasyon şeklinde tanımlandı. Normal dağılıma uymayan veriler ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) şeklinde tanımlandı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi ve *Monte Carlo Exact* test modeli uygulandı. Numerik verilerin analizinde t-test ve ANOVA kullanıldı. ANOVA testi sonrasında posthoc analiz olarak Tukey yapıldı ve alt gruplar arasında karşılaştırma gerçekleştirildi. Saptanan sonuçlardan p değeri 0,05'in altında olanlar anlamlı bulgu olarak kabul edildi

Işık Mikroskopi ve IHC Verilerinin Analizi İçin: GRP78 ve CHOP proteinlerinin ekspresyonlarını belirlemek için Image J Fiji ile boyanan alanlar hesaplandı. Villus uzunlukları, kript derinlikleri, kas kalınlıkları, GRP78 ve CHOP proteinlerinin ekspresyon düzeylerine ait sayısal değerler, Prism (GraphPad-version 10) programına aktararak istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. Analizlerde grupların verilerinin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için *Kolmogorov-Smirnov* Testi kullanıldı. Verilerin analizi için non parametrik ANOVA testi uygulandı. $P < 0.05$ olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca veri ortalamaları arasındaki farkları ve ortalamanın güvenilirliğini göstermek için veriler ortalama±standart hata (SEM) olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmamızda ameliyat edilen 60 hayvandan 5'i kaybedilmiş olup modelimizde mortalite oranı %8.3'tür. S3 grubundan 1, R3 ve R15 gruplarından 2'ser hayvan deneyi tamamlayamadan ölmüştür. Bu kayıpları karşılamak üzere, kontrol grubundan 3 hayvan alınarak S3, R3 ve R15 gruplarına ilave edilmiştir. Deney, toplam 65 hayvanla tamamlanmıştır (K grubu, n=7; S3 grubu, n=10; S9 grubu, n=10; S15 n=10; R3 grubu, n=9; R9 grubu, n=10; R15 grubu, n=9)

4.1 Makroskobik/ Morfolojik Bulgular

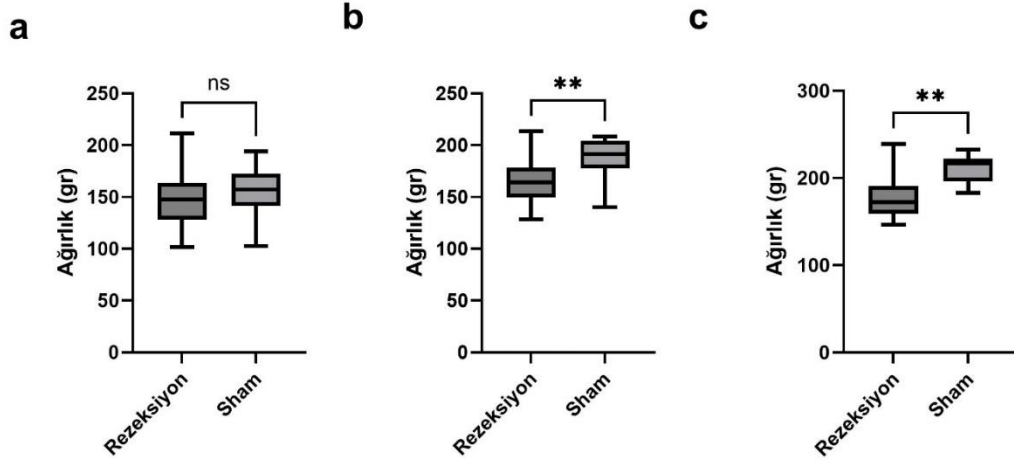
Tüm grupların başlangıç ağırlıkları Çizelge 4.1'de listelenmiş olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,315$).

Çizelge 4.1. Grupların başlangıçtaki ağırlıklarının ortalamaları ve karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün Ağırlık (g) (ortalama $\pm$ SD)
K	177,1 $\pm$ 41,1
S3	173,3 $\pm$ 28,2
R3	160,6 $\pm$ 32,3
S9	187,7 $\pm$ 15,7
R9	177,6 $\pm$ 32,3
S15	174,3 $\pm$ 17,4
R15	189,8 $\pm$ 31,1
P Değeri	0,315

S ile R gruplarının 3, 9 ve 15. günlerde: ağırlıkları karşılaştırıldı (Şekil 4.1), % olarak ağırlık değişimlerinin ortalamaları Çizelge 4.2'de listelendi. Grupların günlere göre ağırlık değişimleri, 3. günde R grubunun ortalama ağırlığı 146,6 $\pm$ 26,03 g iken S grubunun ortalama ağırlığı 155,7 $\pm$ 21,85 g olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,164$). 3. günde deney başlangıcına göre, R gruplarında %16.7; S gruplarında %11.9 ağırlık kaybı görülmüştür. 9. günde R grubunun ortalama ağırlığı 166,2 $\pm$ 19,57 g iken S grubunun ortalama ağırlığı 186,2 $\pm$ 21,58 olarak saptandı ve S grubunun anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,011$). 9. günde deney başlangıcına göre, R gruplarında %9.2 ağırlık

kaybı, S gruplarında %3.4 ağırlık artışı izlenmiştir. 15. günde yapılan karşılaştırmada, R grubunun ortalama ağırlığı $178,3 \pm 27,2$ g iken S grubunun ortalama ağırlığı $210,7 \pm 15,65$ g olarak saptandı ve S grubunun ağırlığı anlamlı ölçüde yüksek gözlemlendi ($p=0,005$). 15. günde deney başlangıcına göre, R gruplarında %5.2 ağırlık kaybı; S gruplarında %20.9 ağırlık artışı görülmüştür.



Şekil 4.1. MİBR yapılan ve yapılmayan grupların 3,9 ve 15. günlerde ağırlıklarının karşılaştırılması

Çizelge 4.2. Grupların ortalama başlangıç ağırlıkları; başlangıç ağırlıklarına göre 3, 9 ve 15. günlerdeki % olarak ağırlık değişimleri (0. güne göre)

	0. Gün Ağırlık (g)	3. Günde Ağırlık Değişimi (%)	9. Günde Ağırlık Değişimi (%)	15. Günde Ağırlık Değişimi (%)
K	177,1	-	-	-
S3	173,2	- 16	-	-
R3	160,1	- 19,3	-	-
S9	188,7	- 11,7	- 2,8	-
R9	177,4	- 15,9	- 8,8	-
S15	174,3	- 8,1	+ 8,7	+ 21
R15	189,8	- 15,7	- 9,9	- 5,2

R gruplarında ilk cerrahi işlem sırasında çıkarılan bağırsak dokularının bağırsak uzunluğu/hayvanın ağırlığı ve bağırsak ağırlığı/hayvan ağırlığı oranları Çizelge 4.3'te verilmiştir. Hayvanların toplam bağırsak uzunluğu, deneyin sonlanımında ölçülen ince bağırsaklar ile MİBR yapılması sırasında çıkarılan bağırsak uzunluklarının toplamı ile elde edilmiştir. R3, R9, R15 gruplarının karşılaştırılmıştır. Rezeksiyon gruplarından R3 için ortalama uzunluk $511,1 \pm 76,5$ mm, R9 için ortalama uzunluk $519,4 \pm 96,8$ mm ve R15 için ortalama uzunluk $559,4 \pm 84,8$ mm olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,45$). Rezeksiyon grubunda yapılan operasyon sonrasında R3 için ortalama ağırlık $4,29 \pm 0,97$ g, R9 için ortalama ağırlık $4,28 \pm 0,68$ g ve R15 için ortalama ağırlık $4,32 \pm 1,40$ g olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,99$).

Çizelge 4.3. R gruplarının MİBR yapılması sırasında çıkarılan ince bağırsaklarının uzunlukları ve ağırlıkları.

	Ağırlık (A) (g)	Rezeksiyon Uzunluğu (RU) (mm)	Rezeksiyon Ağırlığı (RA) (g)	Toplam Bağırsak Uzunluğu (mm)	RU/ Toplam Bağırsak Uzunluğu (%)	RA/A (%)
R3	160,1	646,3	4,3	186,3	72,2	2,7
R9	177,4	717,1	4,3	249,5	78,9	2,4
R15	189,8	785,4	4,5	261,2	71,8	2,4

Deneyi tamamlayan S ve R grupları ile K grubundaki hayvanlardan alınan jejunum, ileum, çekum ve kolon materyallerinin uzunluk ve genişliklerinin ortalamaları Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'te; karşılaştırmaları ise Şekil 4.2'de verilmiştir. Jejunum çapları tüm R gruplarında anlamlı şekilde artmıştır (R3, $p<0,05$; R9, $p<0,0001$; R15, $p<0,0001$), S gruplarında ise anlamlı değişim izlenmemiştir. R gruplarında takip günleri boyunca kendi içinde de istatistiksel olarak anlamlı çap artışı göstermiştir (R3:R9, $p<0,01$; R3:R15, $p<0,0001$; R9:R15, $p<0,01$) olup 9. günden itibaren takibinin aynı gündeki S gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde çap artışı izlenmiştir (S9:R9, $p<0,0001$; S15:R15, $p<0,0001$). Jejunum uzunlukları hiçbir grupta anlamlı değişim göstermemiştir.

İleumda K grubuna göre S9 ($p<0,01$), S15 ($p<0,01$), R3 ($p<0,01$), R9 ($p<0,0001$) ve R15 ($p<0,0001$) gruplarında çap artışı izlendi. R gruplarında, aynı gündeki S gruplarına göre (S3:R3, $p<0,01$, S9:R9, $p<0,01$, S15:R15, $p<0,01$) ileum çapı artmıştır. İleumda S9 grubunda S3'e göre çap artışı izlenmiştir ($p<0,01$). İleum uzunlukları hiçbir grupta K grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermemiştir. R3'e göre R9 ($p<0,05$) ve R15 ($p<0,01$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı çap artışı izlenmiştir.

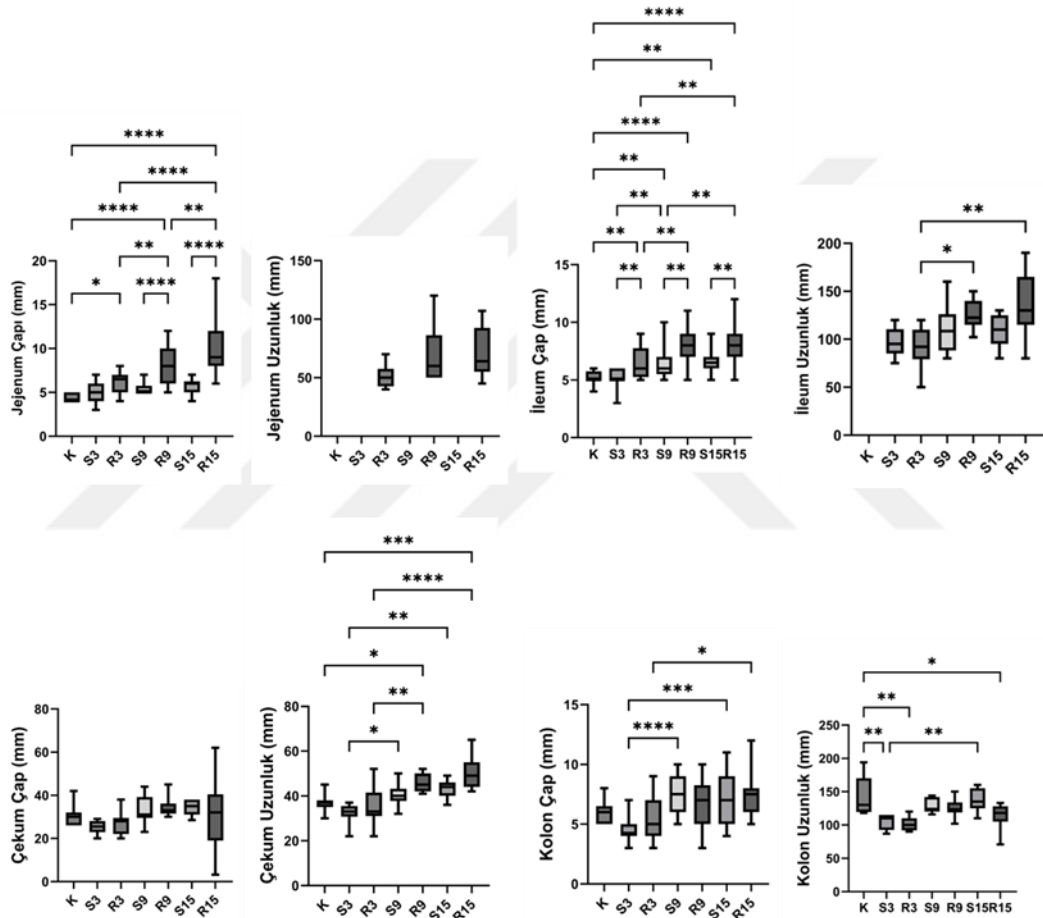
Çekum çapları gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir. Çekum uzunlukları K grubuna göre R9 ($p<0,05$) ve R15 ($p<0,001$) gruplarında artmıştır. S3 grubuna göre S9 ($p<0,05$) ve S15 ($p<0,01$) gruplarında; R3 grubuna göre R9 ($p<0,01$) ve R15 ($p<0,0001$) gruplarında uzunluk artışı izlenmiştir. Aynı takip günündeki S ve R grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kolon çapları K grubuna göre hiçbir grupta anlamlı fark göstermemiştir. S3 grubuna göre S9 ($p<0,0001$) ve S15 ($p<0,001$); R3'e göre R15 grubunda ($p<0,05$) kolon çapında artış izlenmiştir. Kolon uzunlukları gruplarda kontrol grubuna göre rakamsal azalma göstermektedir. K grubuna göre S3 ($p<0,01$), R3 ($p<0,01$) ve R15 ($p<0,05$) gruplarında kolon uzunluğunda azalma görülmüştür. S15 grubunda S3 grubuna göre anlamlı artı ($p<0,01$) izlenmiştir.

Çizelge 4.4. Hayvanların jejunum, ileum, çekum ve kolon uzunluklarının karşılaştırılması.

Uzunluk (mm)				
Gruplar	Jejunum	İleum	Çekum	Kolon
K			36,71±4,49	142,3±29,84
S3		96,38±15,11	32,3±4,64	104,7±11,17
R3	50,89±10,29	92,56±21,99	35,44±8,57	101,4±10,67
S9		110,4±25,75	40,3±4,78	128,8±11,36
R9	70,5±27,23	125,4±14,59	45,9±4,01	125,4±13,89
S15		109,3±17,66	43,11±4,07	138,3±17,81
R15	72,89±22,09	138±34,44	49,89±7,40	112,9±20,94
p-Değeri	0,734	0,001	<0,001	<0,001

Çizelge 4.5. Hayvanların jejunum, ileum, çekum ve kolon çapları karşılaştırılması.

Çap (mm)				
Gruplar	Jejunum	İleum	Çekum	Kolon
K	4,46±0,51	5,06±0,68	30,29±5,70	5,94±1,02
S3	5,20±1,04	5,12±0,82	25,25±2,80	4,67±1,15
R3	6,25±1,25	6,54±1,35	27,22±5,49	5,52±1,87
S9	5,33±0,65	6,58±1,41	33±6,58	7,54±1,65
R9	8,21±2,04	7,93±1,43	34,5±4,69	6,86±2,06
S15	5,73±0,86	6,59±1,05	34,17±3,65	7,05±2,12
R15	10,2±3,06	8,04±1,55	31,69±17,9	7,5±2,00
p-Değeri	<0,001	<0,001	0,113	<0,001



Şekil 4.2. Tüm gruplar arasında bağırsakların bölümlerine ait uzunluk ve çap karşılaştırmaları. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilmiştir. (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001)

4.2 Işık Mikroskopi Bulguları

Tüm gruplarda jejunum ve ileuma ait H&E ile boyalı kesitleri villus uzunlukları, kript derinlikleri ve kas kalınlıkları Şekil 4.3'te işaretlendiği şekilde tüm grupların dokularında ölçülmüştür.



Şekil 4.3. S3 grubuna ait bir sıçanın H&E ile boyanmış jejunum kesiti nin ışık mikroskopide görüntüsü. a: Villus uzunluğu ölçümü. b: kript derinliği ölçümü. c: kas kalınlığı ölçümü, V: Villus, K: Kript, M: Tunika Muskularis, kesikli çizgiler villuslar ile kriptler arasındaki hayali çizgiyi temsil etmektedir.

4.2.1 Villus Uzunlukları

Jejunum örneklerine ait H&E boyalı preparatların değerlendirilmesinde villuslar K grubuna göre S gruplarında benzer uzunlukta, R3 ($p < 0,0001$), R9 ($p < 0,0001$) ve R15 ($p < 0,0001$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı uzunluk artışı izlendi. S9 grubu S3'e göre artmıştır ($p < 0,05$), S15 grubu ile S3 ve S9 grupları arasında ise anlamlı farklılık yoktur. R9 grubunda R3'e göre ($p < 0,0001$), R15 grubunda R3'e göre uzunluk artışı ($p < 0,001$) görülürken R15 ile R9 grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm R gruplarının villus uzunluklarında kendi S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (tüm gruplar için $p < 0,0001$). (Çizelge 4.6, Şekil 4.4)

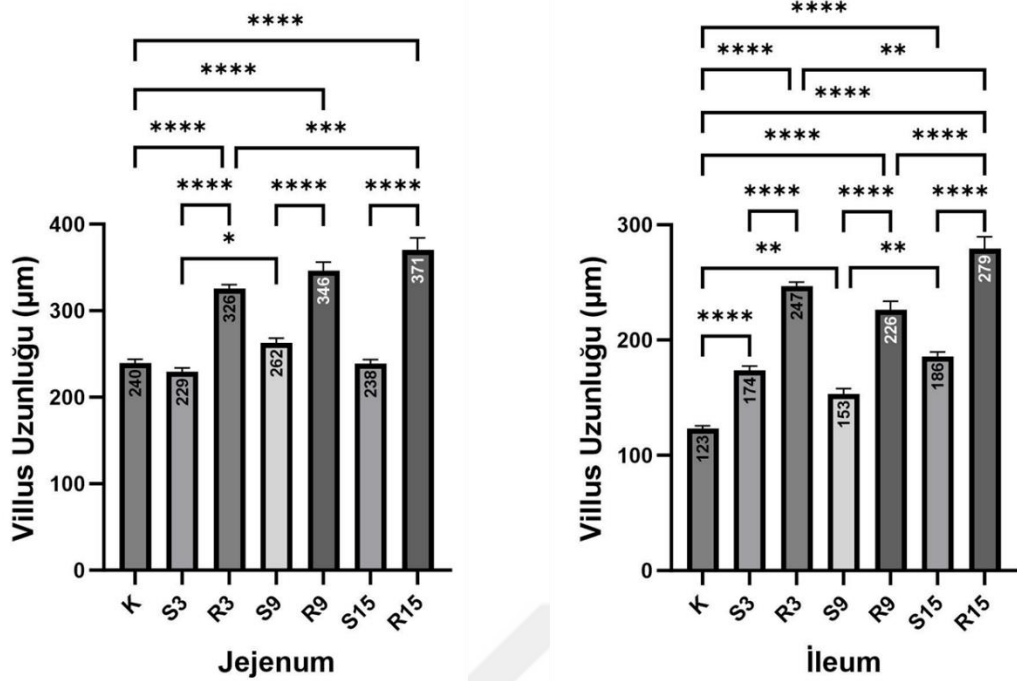
İleumda villuslarda K grubuna göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı uzunluk artışı izlendi. S3 ile S9 grupları arasında anlamlı fark izlenmezken S15 grubunda S9'a göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p<0,001$). R3 ile R9 grupları arasında fark izlenmedi, R15 grubunda R9'a göre anlamlı uzunluk artışı izlendi ($p<0,0001$). R3 grubunda S3 grubunda göre ($p<0,0001$), R9 grubunda S9'a göre ($p<0,0001$) ve R15 grubunda S15'e göre ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı uzunluk artışı görüldü. (Çizelge 4.7, Şekil 4.4)

Çizelge 4.6. Tüm grupların jejunumlarındaki villus uzunlukları, kript derinlikleri ve kas kalınlıklarının rakamsal ortalamaları.

Jejunum	Villus Uzunluğu (μm)	Kript Derinliği (μm)	Kas Kalınlığı (μm)
K	239,60	84,50	32,28
S3	229,29	84,88	40,27
S9	262,48	97,45	31,74
S15	238,34	102,07	39,24
R3	325,55	110,52	50,93
R9	346,15	157,04	65,23
R15	370,58	186,05	126,03

Çizelge 4.7. Tüm grupların ileumlarındaki villus uzunlukları, kript derinlikleri ve kas kalınlıklarının rakamsal ortalamaları.

İleum	Villus Uzunluğu (μm)	Kript Derinliği (μm)	Kas Kalınlığı (μm)
K	123,07	61,51	35,67
S3	173,60	85,17	41,73
S9	153,05	80,95	32,12
S15	185,85	131,40	62,06
R3	246,83	88,24	45,34
R9	226,05	116,30	44,48
R15	279,27	114,55	54,76

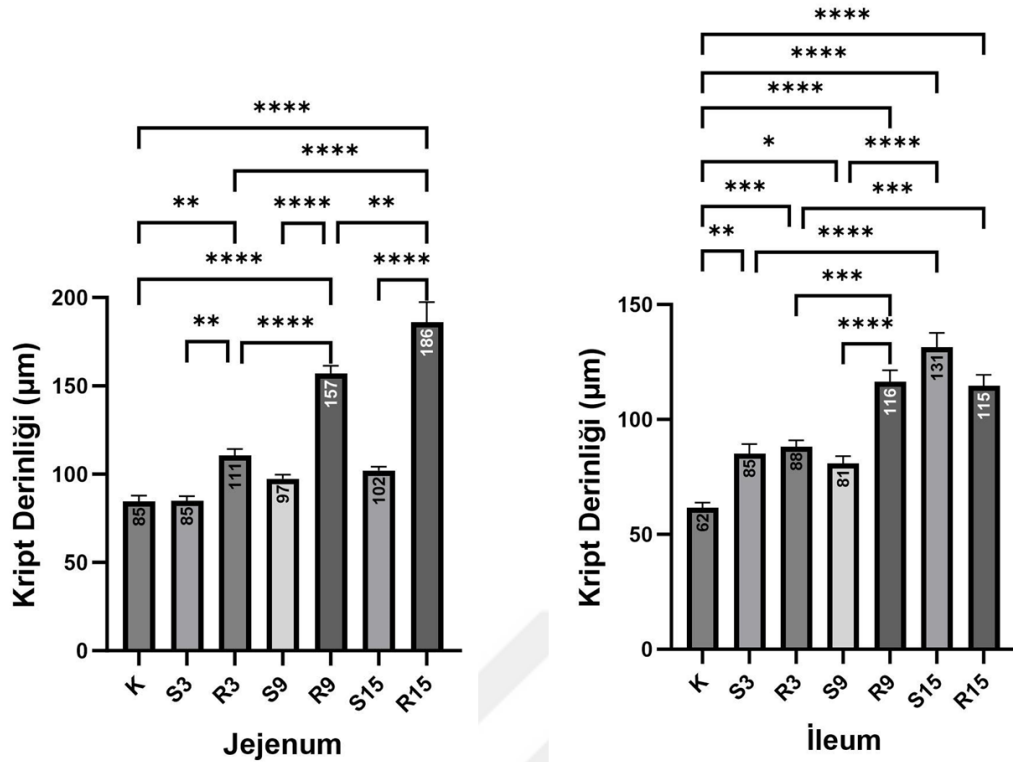


Şekil 4.4. Villus uzunluklarının karşılaştırmalı grafikleri. Veriler ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. (*p<0,5, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001).

4.2.2 Kript Derinlikleri

Jejunumda kript derinlikleri K grubuna göre S grupları ile anlamlı farklılık izlenmedi, tüm R gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış (R3: p<0,01; R9: p<0,0001, R15: p<0,0001) izlendi. S gruplarında kendi aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. R9 grubu R3 ve R15 ile benzer kript derinliklerine sahipti. R15'te ise kript derinlikleri R3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı p<0,001). R3 grubunda S3'e göre (p<0,01), R9 grubunda S9'a göre (p<0,0001), R15 grubunda S15'e göre (p<0,0001) istatistiksel olarak anlamlı derinlik artışı görüldü.

İleumda ise kript derinliğinin K grubuna kıyasla tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (S3, p<0,01, S9, p<0,05, S15, p<0,0001; R3, p<0,0001, R9, p<0,0001; R15, p<0,0001). S3 ile S9 benzer değerlerde izlenirken S15 grubunda S3 (p<0,0001) ve S9'a göre (p<0,0001) anlamlı artış izlendi. R3 grubuna göre R9 (p<0,0001) ve R15'te (p<0,0001) istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken R9 ile R15 grupları arasında anlamlı fark görülmedi. S3 ile R3 grupları arasında ve S15 ile R15 grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. S9 grubunda göre R9'da artış (p<0,0001) izlendi. (Şekil 4.5)

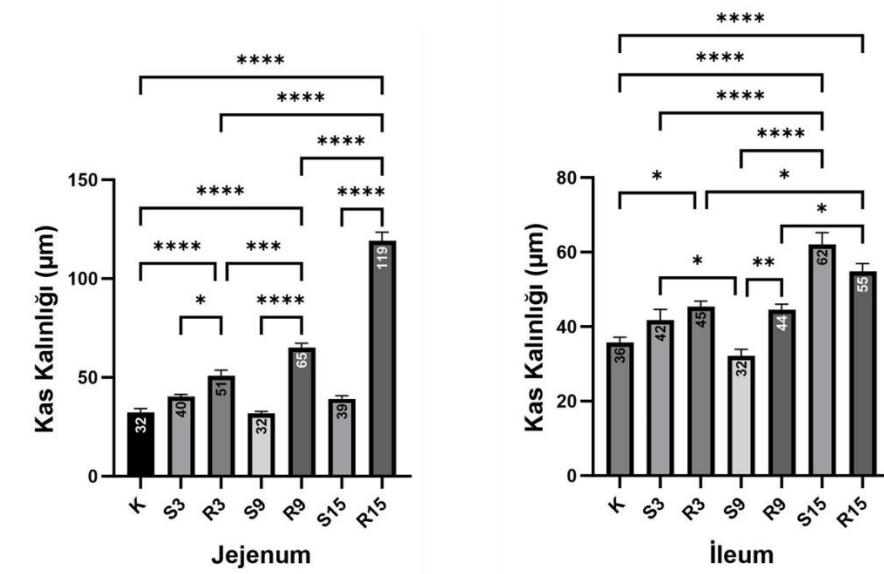


Şekil 4.5. Kript derinliklerinin karşılaştırmalı grafikleri. Veriler ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001).

4.2.3 Kas Kalınlıkları

Jejunumda K grubuna göre R3 ($p<0,0001$), R9 ($p<0,0001$) ve R15 ($p<0,0001$) gruplarında anlamlı artış izlendi, S gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı. S gruplarında kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. R9 grubunda R3'e göre ($p<0,001$), R15 grubunda R3 ($p<0,0001$) ve R9'a göre ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı kalınlaşma görüldü. R3 grubunda S3'e göre ($p<0,05$), R9 grubunda S9'a göre ($p<0,0001$) ve R15 grubunda S15'e göre ($p<0,0001$) anlamlı kalınlaşma saptandı.

İleumda K grubuna göre R3 ($p<0,05$), S15 ($p<0,0001$) ve R15 ($p<0,0001$) gruplarında kalınlık artışı izlenir, S3, S9 ve R9 gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı. S9 grubunda S3'e göre incelmeye ($p<0,05$), S15 grubunda S3 ($p<0,0001$) ve S9 grubuna göre ($p<0,0001$) kas kalınlaşması izlendi. R9 grubu S9'a göre daha kalın kas tabakasına sahipken S3 ile R3 grupları ve S15 ile R15 grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (Şekil 4.6)



Şekil 4.6. Kas kalınlıklarının karşılaştırmalı grafikleri. Veriler ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir (*p<0,5, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001).

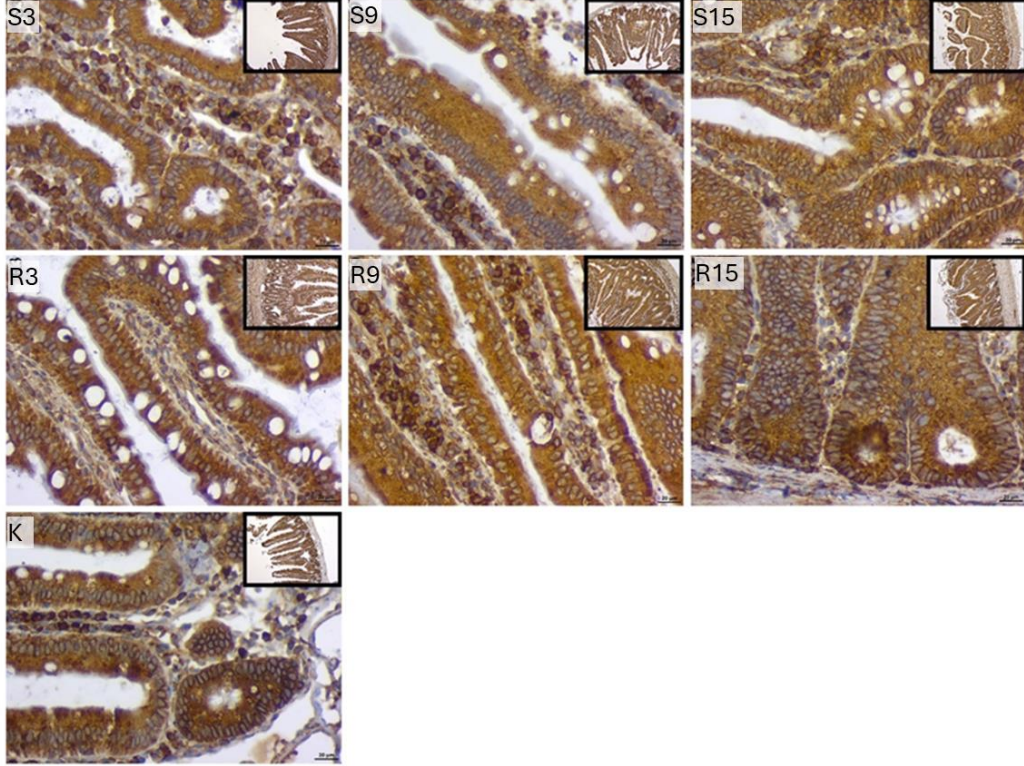
4.3 İmmünohistokimyasal Bulgular

4.3.1 GRP78 Ekspresyonu

GRP78 immüno lokalizasyonuna bakıldığında hem jejunum hem ileumda, tüm gruplarda enterositlerin ve immün benzeri hücrelerin sitoplazmalarında eksprese edildiği gözlemlendi. İmmün benzeri hücrelerden özellikle büyük mononükleer nükleusu ve zayıf sitoplazmasıyla lenfosit olduğu anlaşılan hücrelerin sitoplazmalarında ekspresyon oldukça kuvvetliydi. (Şekil 4.7, Şekil 4.8)

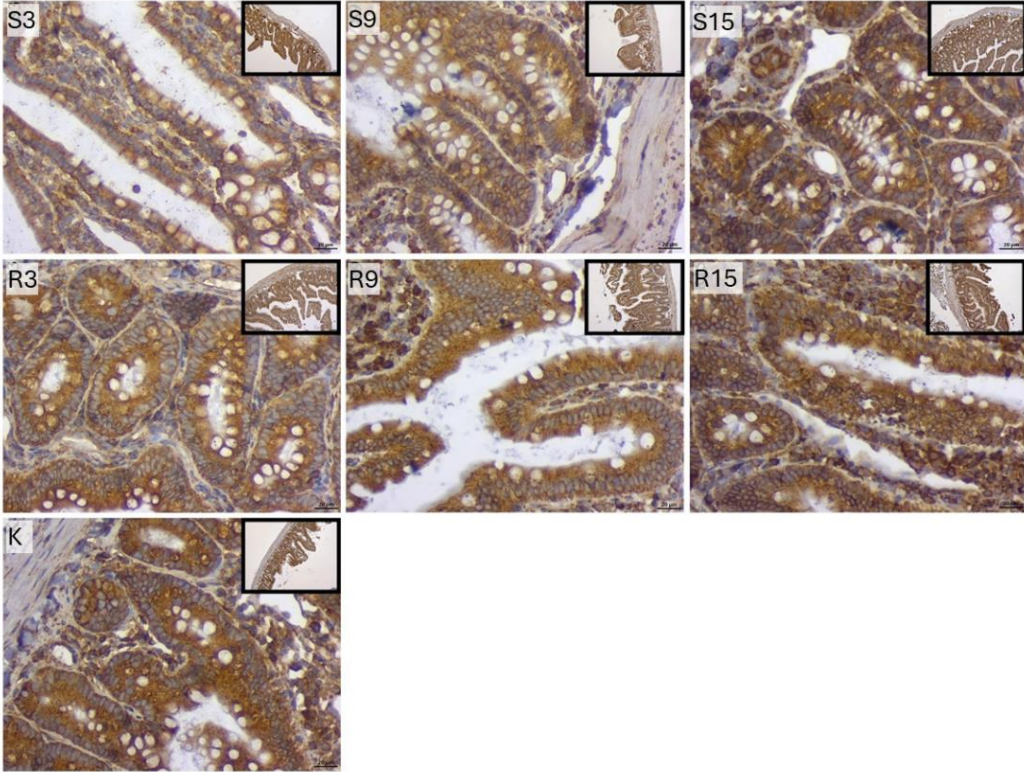
Jejunum dokularında GRP78 ekspresyonu K grubuna göre S3 (p <0,0001), R3 (p <0,0001), S9 (p <0,01), R9 (p <0,0001) ve R15 (p <0,0001) gruplarında artmışken S15 grubunda benzerdir. S9 grubunda S3'e göre (p <0,001), S15 grubunda S3'e göre (p<0,01) anlamlı düzeyde artmış ekspresyon görülürken S15 grubunda S9'a göre (p<0,05) anlamlı ekspresyon azalması izlendi. R9 grubunda (p<0,001) ve R15 grubunda (p <0,001) R3'e göre anlamlı ekspresyon artışı izlendi. R3 ile R15 arasında benzer ekspresyon görüldü. Takip günlerine göre S ve R gruplarının kendi içlerinde anlamlı ekspresyon farklılığı izlenmedi.

JEJENUM- Grp78



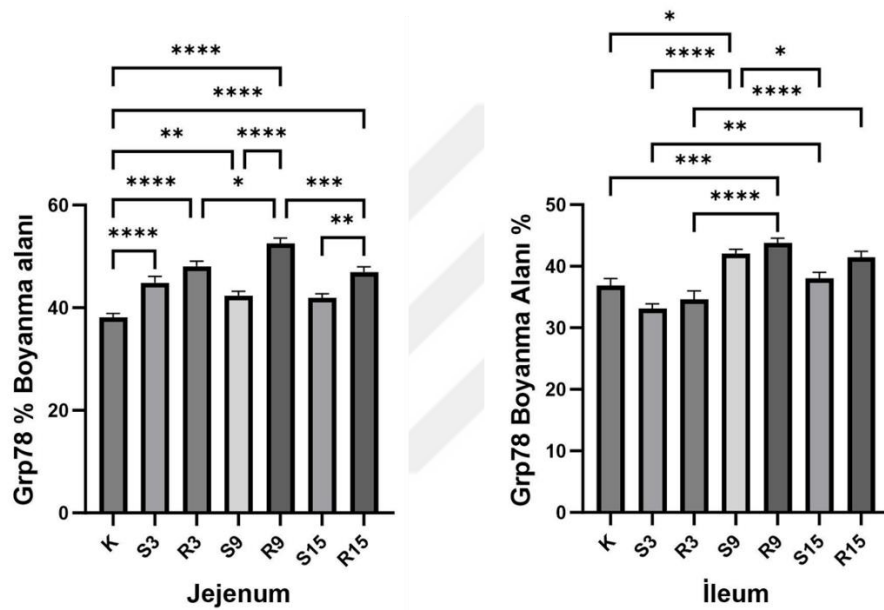
Şekil 4.7. Her bir grubun jejunum örneklerinde görülen GRP78 ekspresyonları.

İLEUM- Grp78



Şekil 4.8. Her bir grubun ileum örneklerinde görülen GRP78 ekspresyonları.

İleumda K grubuna göre S9 ($p<0,05$) ve R9 ($p<0,001$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon artışı izlendi, diğer gruplarda anlamlı değişiklik görülmedi. S9 grubunda S3'e göre ($p<0,001$), S15 grubunda S3'e göre ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı artış, S15 grubunda S9'a göre ise ekspresyonda azalma ($p<0,05$) izlendi. R9 grubunda R3'e göre ($p<0,001$), R15 grubunda R3'e göre ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon artışı izlendi, R9 ile R15 arasında anlamlı ekspresyon farkı saptanmadı. İleumda da takip günlerine göre S ve R gruplarının kendi içlerinde istatistiksel anlam taşıyan ekspresyon farklılığı saptanmadı. (Şekil 4.9)

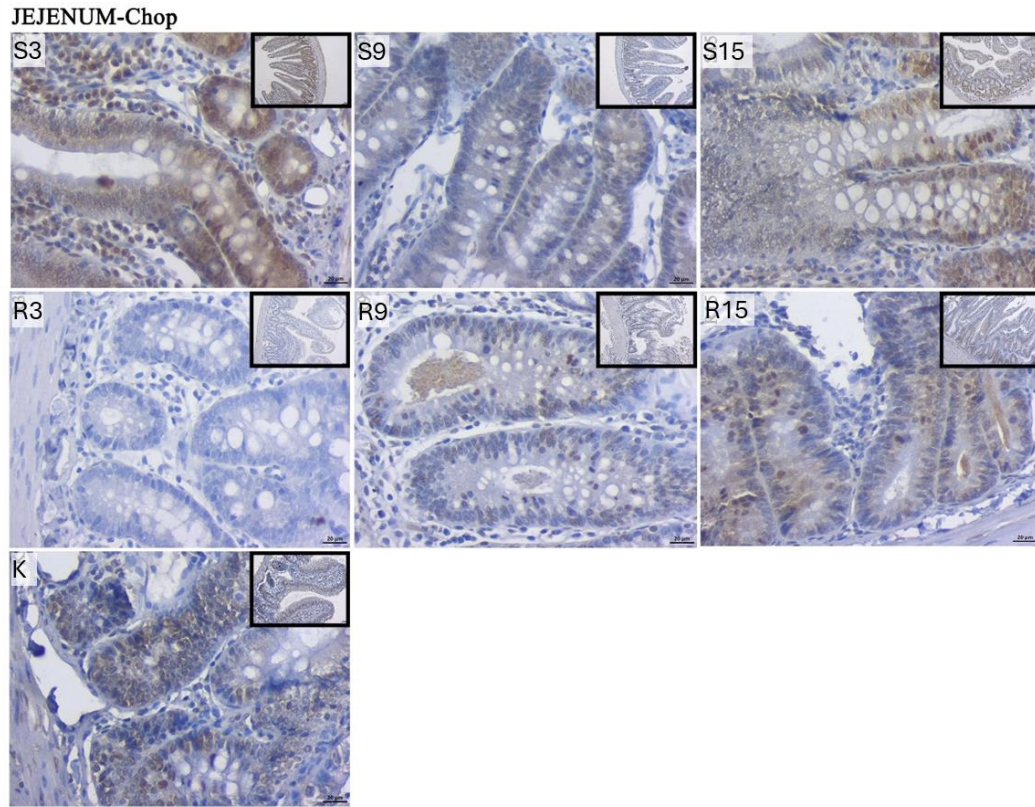


Şekil 4.9. Jejunum ve ileumda GRP78 ekspresyonlarına ait grafikler. Veriler ortalama±SEM olarak grafiklerle ifade edilmiştir (* $p<0,5$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$).

4.3.2 CHOP Ekspresyonu

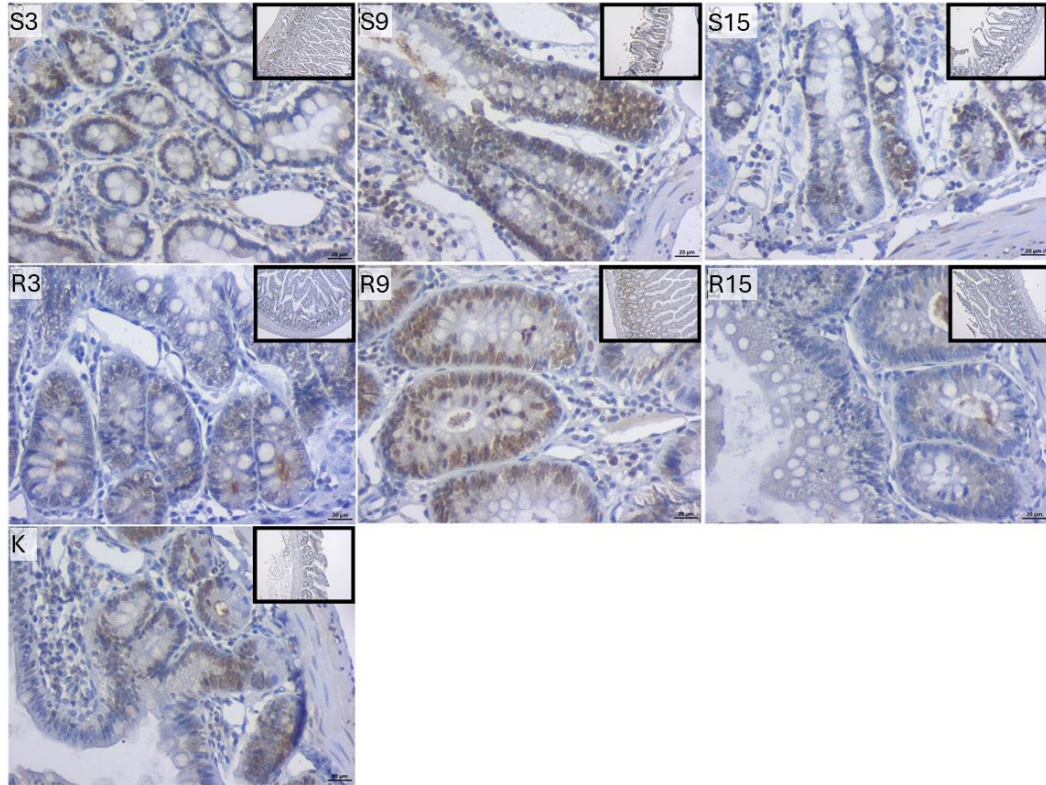
CHOP ekspresyonlarının görüldüğü, tüm gruplara ait doku kesitleri Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Jejunumda CHOP ekspresyonun K grubuna göre S3 ($p<0,0001$) ve S9 ($p<0,0001$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş, R3, R9, S15 ve R15 grupları ile anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ekspresyonun, S9 grubunda S3'e göre ($p<0,01$), S15 grubunda S3 ($p<0,0001$) ve S9 ($p<0,0001$) gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. R grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). S3 grubunda R3'e göre ($p<0,0001$),

S9 grubunda R9'a göre ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı artmış ekspresyon izlenirken S15 ile R15 grupları arasında benzer düzeydeydi ($p>0,05$). İleumda K grubuna göre S3 ($p<0,001$), S9 ($p<0,01$) ve R9 ($p<0,001$) gruplarına göre CHOP ekspresyonu artmış, R3 grubunda azalmış ($p<0,01$), S15 ve R15 gruplarında ise anlamlı farklılık göstermemişti ($p>0,05$). S15'e göre S3 ($p<0,0001$) ve S9 ($p<0,001$) gruplarında anlamlı ekspresyon artışı varken, S3 ile S9 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). R9 grubunda R3'e göre ($p<0,0001$) ve R15'e göre ($p<0,0001$) anlamlı düzeyde artmış, R3 ile R15 grupları arasında benzer ($p>0,05$) düzeyde ekspresyon izlenmiştir. S3 grubunda R3'e göre ($p<0,0001$), S9 grubunda R9'a göre ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken S15 ve R15 grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 4.13)

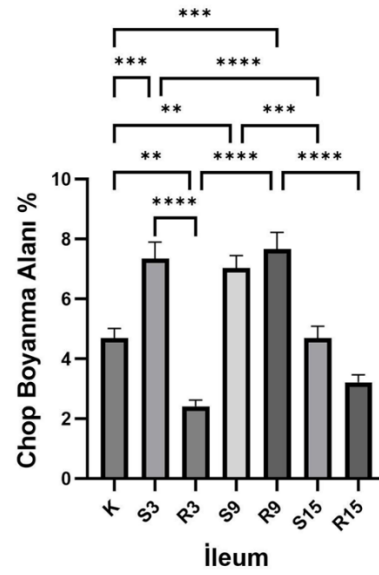
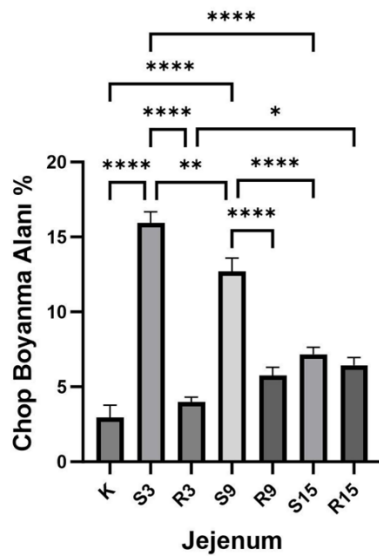


Şekil 4.10. Her bir gruba ait jejunum örneklerinde görülen CHOP ekspresyonları.

İLEUM-Chop



Şekil 4.11. Her bir gruba ait ileum örneklerinde görülen CHOP ekspresyonları.



Şekil 4.13. Jejunum ve ileum örneklerinde görülen CHOP ekspresyonlarına ait grafikler. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir (*p<0,5, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001).

5. TARTIŞMA

KBS, her hastaya özgü olarak hesaplanan beklenen normal ince bağırsak uzunluğunun %25'inden daha kısa bir fonksiyonel ince bağırsak segmentinin kalması sonucunda sindirim ve emilim fonksiyonlarında oluşan bozukluklara bağlı kompleks bir klinik tablodur (2,24). En sık nedeni gastroşizis, volvulus, NEK gibi hastalıklara ikincil yapılan MİBR olması nedeniyle insidansı çocuklarda daha yüksektir (3,9,24). KBS, neden olduğu fonksiyonel bağırsak kaybı ile malabsorbsiyon, ishal, makro/mikro besinlerin kaybedilmesi ve oluşabilen TPN bağımlılığı sebebiyle oldukça ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir (3,4,24). MİBR, kalan bağırsakta fonksiyonu arttıracak birtakım değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, insanlarda rezeksiyondan itibaren başlayarak akut, erken adaptif ve idame fazlarında gerçekleşir ve bağırsak adaptasyonu sürecini uyararak yıllar içinde tamamlanır (2,3,6,8). Bağırsak adaptasyonunun enteral otonomiye sağlayacak düzeyde gerçekleşmesi, KBS'nin komplikasyonlarını önleyebileceği için bağırsak adaptasyonu kapasitesi önem taşır (3,24). KBS'de çıkarılan bağırsakların uzunluğu ve segmenti, oluşan semptomları ve şiddetini etkilerken, sağlam kalan bağırsakların özellikleri de adaptasyon kapasitesini etkilemektedir. Çalışmalar ileumun adaptif kapasitesinin jejenumdan daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (3,7,83). KBS tedavisi, uzun yıllar adaptasyon için gereken süreyi kazanmak için komplikasyonları yönetmek üzerine şekillenmiştir. Ancak günümüzde, bir GLP-2 analogu olan teduglutid, bağırsak adaptasyonunu manipüle ederek hastalarda klinik iyileşme sağlayan yeni bir tedavi olarak KBS hastalarında uygulanmaktadır (43). Bağırsak adaptasyonun mekanizmaları ve mediatörleri ile tedavilerin etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Araştırmalar devam etmekte ve insanlardaki uzun adaptasyon süresi nedeniyle de hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır (7,9,43).

Adaptasyonun 14 gün gibi kısa sürede tamamlanması, hayvan temininin kolaylığı, düşük maliyet ve cerrahi işlemlere dayanıklılık nedeniyle KBS için sıklıkla sıçanların kullanıldığı deney modelleri tercih edilmektedir (2,9). Sıçanlarda adaptif değişiklikler %50'nin üzerindeki jejunoileal rezeksiyonlarda gözlenmektedir. Değişik cinsten sıçanlarda bu koşulları sağlayan farklı oranlarda jejunoileal rezeksiyon modelleri oluşturulmuştur (2,9,33,48,84). Wistar-Albino

cinsi sıçanlarda İÇB'nin 10 cm proksimali ile Treitz ligamentinin 5 cm distali arasındaki segmentin rezeksiyonunun, %75'lik bir MİBR oluşturarak deneysel çalışmalarda KBS modeli olarak kullanıldığı bildirilmiştir (2,34,48). Bu model, oral beslenmenin iyi tolere edilmesi, uzun dönem izleme olanak sağlaması, %75 MİBR ile oluşan adaptif uyarının yüksek olması ve daha önce tarafımızca başarıyla uygulanmış bir model olması nedeniyle çalışmamızda tercih edilmiştir (2,9,84). Deney modelinin standardizasyonu, preoperatif antibiyotik ve anestezi uygulamaları, cerrahi sonrası bakım ve beslenme protokollerinin belirlenmesi pilot çalışma ile yapılmıştır. Yaptığımız pilot çalışmada dişi sıçanlarda mortalitenin yüksek olması nedeniyle çalışma grubu erkek sıçanlardan oluşturulmuştur. Bu durum, insanlarda KBS hastaları arasında erkek ya da dişi cinsiyet baskınlığı açısından belirgin fark olmadığı düşünüldüğünde demografik açıdan kısıtlayıcı bir etmen olarak yorumlanabilir.

Hücrede katlanmamış protein yükü, ERS'ye neden olarak hücrelerde PERK, IRE1 ve ATF6 sensörleri ile yönetilen UPR yolaklarını başlatır. UPR'ye rağmen ERS giderilemez ve devam ederse hücrede çeşitli apoptoz yolakları aktive olur (10,61). Homeostazdaki hücrede GRP78, UPR sensörlerine bağlı bulunarak onları inaktif halde tutar. ERS'ye maruz kalan hücrede GRP78, sensörlerden ayrılarak UPR'yi başlatır, UPR'nin bir sonucu olarak GRP78 ekspresyonunda artış uyarılır. UPR yolaklarında uyarılan bir diğer ERS proteini ise CHOP'tur. CHOP'un fazla ekspresyonu apoptoz yolaklarını aktiveleştirir. Bu bağlamda GRP78, ERS'nin tüm yolaklarında etkinlik gösteren genel bir ERS belirteci iken, CHOP proapoptotik bir ERS belirteci olarak kabul edilmektedir (10,56,61,71,73).

Ancak ERS'nin KBS'de görülen bağırsak adaptasyonundaki etkisini araştıran çalışmalar güncel literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada Wistar-Albino cinsi sıçanlarda MİBR yaparak oluşturduğumuz KBS modelinde, öncelikle deney modelinin doğrulanması için morfometrik ve histopatolojik değişiklikler incelenmiş, sonrasında ise çalışmamızın özgünlüğünü sağlayan adaptasyonun akut, erken adaptif ve idame fazlarında GRP78 ve CHOP ilişkili ERS araştırılmıştır.

Kokorina ve ark (85) sıçanlarda %70 MİBR ile oluşturdukları deneysel KBS modelinde kilo kaybının belirgin olduğunu ve 10. günden itibaren ağırlık artışının başladığını bildirmektedir. Sangild ve ark (9) sıçanlarda İÇB korunarak yapılan

%75'lik MİBR ile oluşturdıkları KBS modelinde, sıçanların enteral beslenmeyi iyi tolere ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda, MİBR sonrası enteral beslenme ile izlenen sıçanlarda %8,3 mortalite ile deneyimiz tamamlanmıştır. Grupların başlangıç ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, homojen ağırlık dağılımını göstermiştir. MİBR'de görülen ağırlık kaybı 9. günden itibaren S gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır. S grubunda 3. günde görülen ağırlık kaybı geri dönüşümlü olmuştur. Ancak MİBR grubunda erken adaptif fazdan itibaren ağırlık artışı meydana geldiği görülsede, sıçanlar, idame fazda halen başlangıç kilolarına ulaşamamıştır. İstatistiksel olarak da anlamlı olan bu bulgular, deneysel modelimizde MİBR'nin, adaptasyon süreci boyunca büyümeyi olumsuz yönde etkilediğini ve beklenen KBS kliniğinin oluştuğunu desteklemektedir.

Williamson ve ark. (36), çalışmalarında rezeksiyon yapılmadan cerrahi yapılan hayvanların ince bağırsaklarında mukozal hipertrofi tespit etmiştir. Aynı çalışmada rezeksiyon yapılan ve yapılmayan 2 sıçanı damarsal parabiyosis ile bağlayarak, rezeksiyon yapılmayan hayvanların ince bağırsaklarında da postrezeksiyonel adaptif değişiklikler görüldüğünü raporlamıştır. Çalışmada adaptasyonda hem humoral hem lokal mekanizmaların etkin olduğu belirlenmiştir. KBS hastalarının kolonunda görülen genişleme literatürde yaygın bir durum olarak raporlanmaktadır (42). Hukkinen ve ark. (86) KBS tanılı çocuklarda tipik ince bağırsak dilatasyonunu mukozal hasar ve sık sistemik enfeksiyonlarla ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda MİBR'nin jejunumda ve ileumda anlamlı çap artışına neden olduğu görülmüştür. Bununla beraber 9. günden itibaren S gruplarının ileumunda da çap artışı izlenmiştir, ancak bu artış R grubundan anlamlı olarak daha azdır.

Literatürde çok sayıda çalışmada villusların uzaması, Lieberkühn kriptalarının derinliğinin artması ve kas doku kalınlığı artışının ince bağırsak adaptasyonu için karakteristik olduğu bildirilmiştir (2,8,33,34). Dahly ve ark. (33) sıçanlarda oluşturdıkları KBS modelinde lümenal besinlerin villus uzamasını, kript derinleşmesini ve endojen plazma GLP-2 düzeylerini arttırdığını, TPN ile beslenmenin bu yanıtı oluşturmadığını bildirmiştir. Williamson ve ark (36), rezeksiyon yapmaksızın jejunojejunal anastomoz yaptıkları sıçanlarda 48. saatte

orta ve distal ince bağırsakta oluşan mukozal hipertrofi bulgularını sunmuştur ancak jejunumdaki değişiklikleri detaylı olarak tanımlamamışlardır. Mussolino ve ark. (83) oluşturdukları MİBR fare modelinde, 21 günlük adaptasyon sonucunda jejunumu korunan hayvanların jejunal villus uzamasının, ileumu korunan hayvanlardaki ileal villus uzamasından daha belirgin olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki MİBR, jejunumdaki villus uzunluklarını ve kript derinliklerini anlamlı olarak uyarmıştır; kas kalınlıkları ise yalnızca 9. günde anlamlı farklılık göstermiştir. S gruplarında ise jejunumda her üç parametre de kontrol grubu ile benzer özellikler taşırken, ileumda villus uzunlukları ve kript derinlikleri tüm gruplarda artmıştır (kas grubundaki artış yalnızca R3, R15 ve S15 gruplarındadır). Bu histopatolojik verilerimiz güncel literatür ile uyumlu olup deneysel modelimizde KBS oluşturulduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca S gruplarının ileumunda villus uzunlukları ve kript derinlikleri 3. günden itibaren artmış olarak görülmektedir. Bu değişiklikler S grubunun jejunumunda izlenmemiştir. S gruplarının ileumundaki değişiklikler, anastomozun iyileşme sürecine ikincil olarak (ödem, parsiyel obstrüksiyon, peristaltizm bozuklukları gibi) ileuma geçen intestinal sekresyon ve gıdaların volümü ve hızının etkilenmesiyle ilişkili olabilir. S gruplarının jejunumunda anlamlı histopatolojik değişikliklerin görülmemiş olması, jejunumun, terminal ileumdaki anastomozun etkilerinden bağımsız olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak çalışmamızın kapsamı bu varsayımları doğrulamak için yeterli değildir ve bunları belirlemek için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede incelediğimiz ilk protein UPR'de öncü bir molekül olan GRP78'dir. Wu ve ark (87) fare inflamatuvar bağırsak hastalığı modellerinde ERS ve *toll like reseptör* ilişkisini incelemiş, hasta farelerde bağırsak dokularında GRP78'de anlamlı artış göstermiştir. Tawiah ve ark (88) Crohn hastalığında görülen, MUC2 müsin salgısında yapısal bozulmaya eşlik eden kalın müsin tabakası ve artmış goblet salgı fonksiyonuna dikkat çekerek goblet hücrelerinde yara iyileşmesinde ERS'nin rolünü incelemiştir. Çalışmada normalden fazla salgı üreten goblet hücrelerinde GRP78 ekspresyonunun normal hücrelere göre arttığı ve FGF'nin de azaldığı gösterilmiştir. Fazla müsin üreten goblet hücrelerinin FGF2 ile muamele edilmesi GRP78 ekspresyonunu azaltmış ve yara

iyileşmesini normale getirdiği gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere bakıldığında GRP78 ekspresyonunun MİBR yapılan hayvanların hem jejunum hem ileum dokularında arttığını ve bu artışların çoğunlukla S grubuna benzer olduğunu görmekteyiz. Yalnızca jejunumda 9. günden itibaren MİBR'nin etkisi ile GRP78 ekspresyonunda artış gerçekleşmiştir. İleumda 3. günde görülen villus uzaması ve kript derinleşmesine rağmen GRP78 ekspresyonunun artmaması farklı bir mekanizmanın etkinliğine işaret ediyor olabilir.

İmmünohistokimyasal olarak incelediğimiz ikinci protein proapoptotik bir ERS belirteci olan CHOP'tur. Steinberger ve ark. farelerde gerçekleştirdikleri KBS modelinde oluşan karaciğer hasarı ve fibroziste UPR yolaklarının etkinliğini araştırmış ve KBS'de karaciğer hasarının artmış CHOP ve azalmış ATF4 proteinleri ile karakterize olduğunu tespit etmiştir (89). Wikstrom ve ark (90) kronik bacak ülseri hastalarından aldıkları örneklerle akut yara örneklerini karşılaştırdığında kronik yaralarda artmış CHOP ekspresyonu ile beraber ERS ilişkili CHOP bağımlı apoptozda rol oynayan ER oksiredüktazın belirgin arttığını göstermiştir. Çalışmamızda CHOP, S gruplarının hem jejunumun hem ileumunda 3 ve 9. günlerde belirgin artmış ekspresyon göstermiştir. Ancak R grubunun jejunum ve ileumunda CHOP ekspresyon düzeyleri K grubuna benzer düzeyde seyretmiştir. S gruplarındaki CHOP ekspresyon artışının MİBR durumunda görülmemesi, MİBR'nin CHOP ekspresyonunu adaptasyonun akut ve erken adaptif fazlarında baskıladığını düşündürmüştür. Tüm gruplarda her iki dokuda da 15. günde ekspresyonların normale dönmesi idame fazında CHOP üzerinden işleyen proapoptotik sürecin durduğunu desteklemektedir.

Çalışmamız KBS modelinde görülen adaptif değişikliklerin farklı fazlarında, başta GRP78 olmak üzere proapoptotik CHOP molekülünün ekspresyon düzeylerinde de anlamlı değişiklikler ortaya koymuştur. Biz modelimizde semikantitatif immünohistokimyasal yöntemler kullandığımızdan, ERS'nin MİBR sonrasında gelişen adaptasyondaki rolünü daha açık şekilde ortaya koyabilmek için RT-PCR gibi tam kantitatif yöntemlerle sonuçlarımızın test edilmesi gereklidir. Ayrıca çalışmamızın başlangıcında, apoptoz belirteci olarak cleaved-caspase-3 çalışılması planlanmış fakat ödenek yetersizliği nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. KBS'nun adaptasyon sürecinde bağırsaklarda gelişen apoptotik ve non-apoptotik

(antiapoptotik/proliferatif/enflamatuar) süreçlerin bunun gibi uygun belirteç ve transkripsiyon faktörleri kullanılarak değerlendirilmesi, ERS ile ilişkili değişikliklerin daha etkin bir şekilde belirlenmesine olanak sağlayacaktır. Diğer yandan, çalışmamızda jejunum ve ileumda farklı adaptasyon fazlarında GRP78 ile CHOP arasındaki etkileşimin nasıl olduğunu belirlemeye yönelik korelasyon/regresyon analizlerinin yapılmamış olması da kısıtlayıcı faktörler arasında yer almaktadır.

Bu çalışma, KBS hastalarında görülen adaptif değişiklikleri, MİBR'na dayanan bir sıçan modeli üzerinde taklit ederek, literatürde ilk defa ERS'nin varlığını incelemiştir. Bu bağlamda öncü olan çalışmamızın ileride yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesi anlamlı olacaktır. ERS mekanizmalarının aydınlatılması, bağırsakların adaptasyon süreleri, adaptif kapasiteleri ve meydana gelen birtakım patolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına, belki de bu süreçlerin çeşitli farmakolojik müdahalelerle iyileştirilmesine olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Sıçanlarda MİBR yaparak gerçekleştirdiğimiz deneysel KBS modelinde, jejunum ve ileum örneklerinde ERS'nin araştırılmış olduğu bu çalışmamızda elde edilen bulgular ile literatür karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Çalışmamıza başlamadan önce deneysel modelin standardizasyonu için bir pilot çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma; sıçanların yaşlarının ve cinsiyetlerinin, beslenme protokolünün, kullanılan ilaçların, cerrahi tekniklerin ve malzemelerin belirlenmesine ciddi katkıda bulunmuştur.
2. Uyguladığımız KBS modelinde standardize bir cerrahi yöntem ile yaklaşık %75'lik MİBR gerçekleştirilmiştir. Hayvanların 15 güne kadar olan uzun dönem takipleri TPN gerekmeksizin mümkün olmuş ve %8,3 mortalite oranı ile çalışma başarıyla tamamlanmıştır.
3. Çalışmamız, gruplarda bulun hayvanların başlangıç ağırlıkları açısından homojen bir örnekleme gerçekleştirilmiştir. MİBR'de görülen ağırlık kaybı 9. günden itibaren S gruplarından anlamlı farklılık göstermiştir. MİBR, adaptasyon süreci boyunca anlamlı bir büyüme geriliğine yol açmıştır.
4. Makroskopik/morfolojik değerlendirmede, K ve S gruplarına kıyasla R grubunda (MİBR yapılan hayvanlarda) jejunum çapları 9. günden itibaren, ileum çapları da 3. günden itibaren anlamlı olarak artmıştır.
5. R gruplarında S gruplarına göre hem jejunumda hem ileumda, adaptasyonun 3. gününden başlayarak villus uzunlukları ve kript derinliklerini anlamlı olarak arttırmıştır. Kas kalınlıkları da R grubunda, S grubuna göre jejunumda artarken ileumda görülen değişiklikler daha heterojen olmuştur.
6. S grubunun ileumunda 3. günden itibaren hem villus uzaması hem de kript derinleşmesinde ve 15. günde kas kalınlaşmasında anlamlı artış görülmüştür. Literatürde cerrahi müdahale sonrası intestinal mukozada hipertrofi bulguları bildirilmiştir. S gruplarının ileumundaki değişiklikler, sham ameliyatına ikincil nedenlere bağlı olarak ileuma geçen intestinal içeriklerin (sekresyon ve gıdaların volümü ve hızı) özellikleriyle ilişkili olabilir. S gruplarının jejunumunda ise sham ameliyatının ikincil etkilerinden bağımsız bir histopatolojik sürecin olduğu düşünülmüştür.

7. Yukarıda açıklanan tüm morfolojik ve histopatolojik göstergeler bütüncül olarak değerlendirildiğinde, bunların KBS’de görülen değişikliklerle uyumlu olduğu ve modelimizin etkinliğini doğruladığı görülmektedir.
8. S gruplarının jejenumunda GRP78 ekspresyonu K grubuna göre 3 ve 9. günlerde anlamlı düzeyde artmıştır. R grubunun jejenumlarındaki GRP78 ekspresyonu K grubuna göre 3. günde S grubuna benzer düzeyde artış göstermiştir. R gruplarının jejenumlarında GRP78 ekspresyonu S gruplarına kıyasla 9. günden itibaren ise anlamlı şekilde artmıştır. Dolayısıyla sham ameliyatının kendisi de akut ve erken adaptif fazlarda jejunal ERS’ye yol açmakla birlikte; MİBR, jejenumda özellikle erken adaptif ve idame fazlarında daha ciddi bir GRP78 ilişkili ERS ile sonuçlanmaktadır.
9. R gruplarının ileumlarında GRP78 ekspresyonu açısından S gruplarına kıyasla adaptasyonun hiçbir evresinde anlamlı fark görülmemiştir. K grubuna kıyasla R ve S gruplarında yalnızca 9. günde, benzer düzeyde ekspresyon artışı görülmüştür. Bu bulgular, sham ameliyatı ve MİBR’nin ileumdaki GRP78 ilişkili ERS stresi üzerine yalnızca erken adaptif fazda ve benzer şekilde rol oynadığını ve ERS’nin idame fazında ortadan kalktığını desteklemektedir.
10. R gruplarının jejenumunda S gruplarına kıyasla CHOP ekspresyonu 3 ve 9. günlerde azalmış olup tüm günlerde K grubu ile benzer düzeyde izlenmiştir. Bu bulgular; MİBR’nin, jejenumda CHOP üzerinden işleyen bir proapoptotik sürece yol açmadığını, ya da apoptoz artışının engellendiği bir jejunal adaptasyon süreci olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bulgularımız sham ameliyatını takip eden akut ve erken adaptif fazlarda söz konusu sürecin rol oynadığını desteklemektedir.
11. R gruplarının ileumunda S gruplarına kıyasla CHOP ekspresyonu 3. günde anlamlı olarak azalmıştır. R gruplarında, K grubuna göre ise yalnızca 9. günde CHOP ekspresyonu artmış olup bu artış S grubundaki ekspresyon düzeyleri ile benzerdir. Bu bulgular; MİBR sonrası akut fazda CHOP üzerinden işleyen proapoptotik sürecin baskılandığını, ancak erken adaptif fazda sham ameliyatı ile benzer değişim göstererek etkinleştiğini ve idame fazında kontrol düzeyine geldiğini desteklemektedir.

12. Sonuç olarak çalışmamız KBS sıçan modelinde bağırsak adaptasyon sürecinde ERS varlığının yalnızca semikantitatif bir immünohistokimyasal inceleme ile araştırılmış olduğu öncü bir çalışmadır. Bununla ilgili yukarıda açıklanan birçok özgün bulgu da elde edilmiştir. Ancak, bulgularımızın tam kantitatif yöntemler kullanılarak pür apoptotik/proliferatif süreçleri de içerecek şekilde doğrulanmasına gereksinim vardır.



7. ÖZET

Amaç: ERS birçok farklı hastalıkla ilişkilendirilmiş olup üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak, MİBR sonrasında görülen bağırsak adaptasyonunda ERS'nin rolü araştırılmamıştır. Bu çalışmada, MİBR yapılan sıçanların jejunum ve ileumlarındaki adaptasyon süreci ile ERS arasındaki ilişkinin immünohistokimyasal yöntem kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 8-10 haftalık toplam 70 Wistar sıçan; kontrol (K) grubu (n=10), Sham (S) grubu (n=30) ve Rezeksiyon (R) grubu (n=30) olmak üzere 3 ana gruba bölündü. S ve R grupları ayrıca adaptasyon sürecinin fazları (akut faz: 0-3. günler; erken adaptif faz: 4-9. günler; idame fazı: 10-15. günler) dikkate alınarak ve bu fazların sonunda kurban edilecek şekilde her biri 10 sıçan içeren üç alt gruba ayrıldı. K grubunda cerrahi işlem uygulanmadı. S grubunda terminal ileum transekte edildi ve rezeksiyon yapılmaksızın anastomoz yapıldı. R grubunda %75'lik MİBR yapılarak KBS modeli oluşturuldu. Cerrahi sonrasında hayvanlara günlük ağırlık takibi yapıldı. Takip süreleri sonunda kurban edilen hayvanların ince ve kalın bağırsaklarının makroskopik/morfolojik ölçümleri yapıldı. Jejunum ve ileum dokuları ışık mikroskopik olarak villus uzunlukları, kripta derinlikleri ve kas kalınlıkları açısından değerlendirildi. ERS belirteci olan GRP78 ve proapoptotik CHOP ekspresyonları immünohistokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmanın mortalitesi %8,3 olup deney 65 hayvanla tamamlandı. R gruplarında vücut ağırlıklarında anlamlı azalma saptandı. R grubunda jejunum ve ileumda çap artışı anlamlı olarak farklıydı. S grubunda, ileumdaki histopatolojik değişiklikler kısmen heterojen özellik gösterirken, R grubunda adaptasyonun akut fazından itibaren hem jejunum hem de ileumun villus uzunluklarında, kripta derinliklerinde ve kas kalınlıklarında S ve K gruplarına göre anlamlı artış saptandı.

R gruplarına ait jejunal GRP78 ekspresyonları tüm adaptasyon fazlarında K ve S gruplarına göre anlamlı olarak arttı. S grubunda ise 3. ve 9. günlerdeki jejunal GRP78 ekspresyonları K grubuna kıyasla anlamlı olarak artarken 9. günde R grubuna göre anlamlı şekilde düşük kaldı. R gruplarının ileal GRP78 ekspresyonlarında, 9. günde K grubu hariç adaptasyonun hiçbir fazında K ve S gruplarına kıyasla anlamlı bir farklılık görülmedi.

R gruplarının jejunal CHOP ekspresyonlarının ise K gruplarına kıyasla anlamlı farklılık göstermediği, ancak S grubunda 3 ve 9. günlerde K ve R gruplarına kıyasla anlamlı olarak arttığı görüldü. R gruplarının ileal CHOP ekspresyonlarında K ve S gruplarına kıyasla 3. günde anlamlı bir baskılanma olmasına karşın, 9. günde S ve R gruplarında K grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış CHOP ekspresyonları görüldü.

Sonuçlar: Morfometrik ve histopatolojik verilerimiz MİBR temeline dayanan deneysel modelimizin KBS oluşturduğunu desteklemiştir. GRP78 özellikle jejunumda gerçekleşen adaptasyon süreci ile daha homojen bir etkileşime sahipken, CHOP ise ileumda gerçekleşen adaptasyon süreci ile heterojen özellikte bir etkileşim göstermiştir. Ayrıca S gruplarının adaptasyon sürecinde de hem GRP78 hem de CHOP ile ilişkili bulguların olduğu görülmüştür. Dolayısıyla ERS'nin jejunum ve ileumdaki adaptasyon süreci ile etkileşimi oldukça kompleks özellikler taşımaktadır. Bu nedenle KBS'de ince bağırsakların adaptasyon sürecinde ERS'nin rolünü daha ayrıntılı olarak irdelenecek çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: kısa bağırsak sendromu, masif ince bağırsak rezeksiyonu, endoplazmik retikulum stresi, GRP78, CHOP



8. ABSTRACT

Aim: There are a lot of studies on endoplasmic reticulum stress (ERS) which has been associated with various diseases. However, in the intestinal adaptation induced by massive small bowel resection (MSBR), the role of ERS has not been investigated in the literature. In this study, it was aimed to determine the relationship between ERS and the adaptation process in the jejunum and ileum of rats undergoing MSBR using immunohistochemical method.

Material and Method: In this study, a total of 70 Wistar rats, aged 8-10 weeks, were divided into 3 main groups: Control (C) group (n=10), Sham (S) group (n=30) and Resection (R) group (n=30). S and R groups were divided into subgroups with 10 rats each according to the phases of adaptation process to be sacrificed at the end of the phases (acute phase: 0-3 days, early adaptive phase: 4-9 days, maintenance phase: 10-15 days). No surgical procedure was performed in the C group. In group S, the terminal ileum was transected and anastomosis was performed. In the R group, 75% MSBR was performed and SBS model was achieved. After surgery, the animals were monitored daily for weight changes. At the end of the follow-up period, macroscopic/morphological measurements of the small and large intestines of the sacrificed animals were taken. Jejunum and ileum tissues were evaluated by light microscopy in terms of villus lengths, crypt depths and muscle thicknesses. The expressions of GRP78 as an ERS marker, and CHOP as a pro-apoptotic ERS marker were immunohistochemically evaluated.

Result: The mortality of the study was 8.3% and the experiment was completed with 65 animals. A significant weight loss was observed in the R group. In group S, histopathological changes in the ileum showed complex features. In the R group, elongation of villi, increase in crypt depth and muscle thickness in the jejunum and ileum were observed starting from the acute phase of adaptation compared to the C and S groups.

In the jejunum tissues of R groups GRP78 expression was significantly higher in all adaptation phases compared to the S and K groups. In the S groups, GRP78 expression was increased compared to the C group on days 3 and 9 while it was significantly weaker than in the R group on day 9. In the ileum of R group, GRP78 expression showed no significant difference compared to the S group but showed a significant increase on the 9th day compared to the C group.

In the jejunum tissues of the R groups, CHOP expressions did not differ significantly compared to the C group but in the S groups showed significant increase compared to the C and R groups on days 3 and 9. The CHOP expressions in the ileal tissues of R groups showed significant suppression on day 3, while on day 9 the S and R groups showed a significantly increased expression compared to the C group .

Conclusion: Our morphometric and histopathological data support that our experimental model based on MSBR constitutes SBS. While GRP78 had a more homogeneous interaction with the adaptation process, especially in the jejunum, CHOP showed a heterogeneous interaction with the adaptation process in the ileum. Additionally, it was observed that there were findings related to both GRP78 and CHOP during the adaptation process of S groups. Therefore, the interaction of ERS with the adaptation process in the jejunum and ileum has quite complex features. Therefore, there is a need for studies that will examine in more detail the role of ERS in the adaptation process of the small intestines in CBS.

Key Words: short bowel syndrome, massive small bowel resection, endoplasmic reticulum stress, GRP78, CHOP

9. KAYNAKLAR

1. Pironi L. Definition, classification, and causes of short bowel syndrome. *Nutrition in Clinical Practice* 2023; 38(S1), S9-16.
2. Biyikli A. Masif Barsak Rezeksiyonu Sonrası Terminal İleumdaki Ultrastrüktürel Değişiklikler, Uzmanlık Tezi. Ankara; 2017.
3. Belza C, Wales PW. Management of pediatric intestinal failure related to short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surgery* 2022; 31(3).
4. Wales PW, De Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal Short Bowel Syndrome: Population-Based Estimates of Incidence and Mortality Rates. *İçinde: Journal of Pediatric Surgery* 2004; 690-5.
5. Stanger JD, Oliveira C, Blackmore C, Avitzur Y, Wales PW. The impact of multi-disciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 2013; 48(5): 983-92.
6. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Clinical Reviews The Small Intestine and Nutrition Nutritional Management of Short Bowel Syndrome in Adults. 2002; 34(3); 207-220.
7. Tappenden KA. Anatomical and physiological considerations in short bowel syndrome: Emphasis on intestinal adaptation and the role of enterohormones. C. 38, *Nutrition in Clinical Practice*. John Wiley and Sons Inc; 2023; 38(S1); 27-34.
8. Brad W. Warner. Pathogenesis or Resection-Associated Intestinal Adaptation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(4):429-38.
9. Sangild PT, Ney DM, Sigalet DL, Vegge A, Burrin D. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of infant short bowel syndrome: translational relevance and challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307: 1147-68.
10. Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultzinos D, Leuzzi B, vd. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. C. 286, *FEBS Journal* 2019; s. 241-78.
11. Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, Alnemri D, Cingolani G, Alnemri ES. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates

- progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nat Commun.* 2017;8.
12. Bilen M, T. Tek Taraflı Parsiyel ve Komplet Üreteral Obstrüksiyon Oluşturulan Sıçanlarda İpsilateral Ve Kontralateral Böbreklerde Endoplazmik Retikulum Stresinin Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021, Akdeniz Üniversitesi, Antalya.
 13. Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, Marchese F, Martini S, Salatto A. ve ark. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review, *Nutrients* 2022; (14) 1405.
 14. Volk N, Lacy B. Anatomy and Physiology of the Small Bowel Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017; (27) 1-13.
 15. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal, NCBI Bookshelf 2024.
 17. Kaplan Arıncı, Alaittin Elhan. Anatomi. 4. bs. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006 (1).
 18. Lopez PP, Gogna S, Khorasani-Zadeh A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Duodenum, NCBI Bookshelf 2023.
 19. Çelik A. Çocuklarda Kısa Bağırsak Cerrahi Tedavisi. US Akademi Basım Yayın Dağıtım San Tic Ltd Şti; 2021.
 20. Collins JT, Nguyen A, Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine, NCBI Bookshelf 2023:
 21. Azzouz LL, Sharma S. Physiology, Large Intestine NCBI Bookshelf 2024.
 22. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: A factor essential for gut adaptation. *Gut.* 1991;32(11):1321-3.
 23. Ross Michael H., Pawlina Wojciech. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6. bs. Barış Baykal, editör. Ankara: Palme; 2014; (1) 1-973 s.
 24. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* 2016; (30) 173-85.
 25. Nordgaard I, Hansen B, Mortensen P. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr.* Ağustos 1996;64(2):222-31.

26. Thompson JS, Rochling FA, Weseman RA, Mercer DF. Current Management of Short Bowel Syndrome. *Curr Probl Surg.* 2012;49(2):52-115.
27. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *İçinde: Gastroenterology.* W.B. Saunders; 2006.
28. Sulkowski JP, Minneci PC. Management of short bowel syndrome. *Pathophysiology.* 2014;21(1):111-8.
29. Joly F, Mayeur C, Messing B, Lavergne-Slove A, Cazals-Hatem D, Noordine ML, ve ark. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:116-23.
30. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(4):209-17.
31. George W. Holcomb III, J. Patrick Murphy, Shawn D. St. Peter. *Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery.* 7. bs. Elsevier; 2020.
32. Pironi L, Konrad D, Brandt C, Joly F, Wanten G, Agostini F, vd. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clinical Nutrition* 2018;37(2):728-38.
33. Dahly EM, Gillingham MB, Guo Z, Murali SG, Nelson DW, Holst JJ, vd. Role of luminal nutrients and endogenous GLP-2 in intestinal adaptation to mid-small bowel resection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:670-82.
34. Chen J, Wen J, Cai W. Smooth muscle adaptation and recovery of contractility after massive small bowel resection in rats. *Exp Biol Med.* 2012;237(5):578-84.
35. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, vd. Pediatric short bowel syndrome: Redefining predictors of success. *İçinde: Annals of Surgery.* 2005: 403-12.
36. Williamson R.C.N. *Intestinal Adaptation.* Medical Progress. 1978.
37. Bass BL, Fischer BA, Richardson C, Harmon JW, Dc W. Somatostatin Analogue Treatment Inhibits Post-Resectional Adaptation of the Small Bowel in Rats. *The American Journal of Surgery* 1991; (161) 107-112

38. Williamson RC, Buchholtz TW, Malt RA. Humoral stimulation of cell proliferation in small bowel after transection and resection in rats. *Gastroenterology*. Agosto 1978;75(2):249-54.
39. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.
40. Rowland KJ, Diaz-Miron J, Guo J, Erwin CR, Mei J, Worthen GS, vd. CXCL5 is required for angiogenesis, but not structural adaptation after small bowel resection. *J Pediatr Surg*. 2014;49(6):976-80.
41. Davidovics ZH, Vance K, Etienne N, Hyams JS. Fecal Transplantation Successfully Treats Recurrent D-Lactic Acidosis in a Child with Short Bowel Syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;41(5):896-7.
42. Nieminen O, Hukkinen M, Kivisaari R, Mutanen A, Merras-Salmio L, Pakarinen MP. Cutoffs and Characteristics of Abnormal Bowel Dilatation in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):720-5.
43. Rosete BE, Wendel D, Horslen SP. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(7):727-33.
44. Caporilli C, Gianni G, Grassi F, Esposito S. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients* 202; (15) 2341.
45. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, ve ark.. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr*. 2017;181:102-111.e5.
46. Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Manrique Moral O, García Romero R, Irastorza Terradillos I, Nuñez Ramos R, vd. Experience With Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(6):734-9.
47. Rambeau JL, Rolandelli RH. Enteral and Parenteral Nutrition in Patients with Enteric Fistulas and Short Bowel Syndrome. *Surgical Clinics of North America*. 1987;67(3):551-71.

48. Yağmurlu A. Kısa Bağırsak Sendromu Deneysel Modelleri. İçinde: Çakmak MA, Karagüzel G, editörler. Çocuk Cerrahisinde Deneysel Araştırmalar. Ankara: Palme Yayınevi; 2009: 95-102.
49. Barros GG, Tannuri ACA, Rotondo ÍG, Vaisberg V Van, Sarmento LS, Neto CM, ve ark. Is maintenance of the ileocecal valve important to the intestinal adaptation mechanisms in a weaning rat model of short bowel? *Pediatr Surg Int.* 2018;34(11):1215-24.
50. Machigashira S, Kaji T, Onishi S, Yamada W, Yano K, Yamada K, ve ark. The protective effect of fish oil lipid emulsions on intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short-bowel syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(2):203-9.
51. Shyntum Y, Iyer SS, Tian J, Hao L, Mannery YO, Jones DP, ve ark. Dietary Sulfur Amino Acid Supplementation Reduces Small Bowel Thiol/Disulfide Redox State and Stimulates Ileal Mucosal Growth after Massive Small Bowel Resection in Rats. *J Nutr.* 2009;139(12):2272-8.
52. Borgese N, Francolini M, Snapp E. Endoplasmic reticulum architecture: structures in flux. C. 18, *Current Opinion in Cell Biology.* 2006; 358-64.
53. Porter KR, Claude A, Fullam EF. A Study Of Tissue Culture Cells By Electron Microscopy. *Journal of Experimental Medicine.* 1945;81(3):233-46.
54. Bilen M, Tek Taraflı Parsiyel ve Komplet Üreteral Obstrüksiyon Oluşturulan Sıçanlarda İpsilateral Ve Kontralateral Böbreklerde Endoplazmik Retikulum Stresinin Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021, Akdeniz Üniversitesi, Antalya.
55. Braakman I, Bulleid NJ. Protein Folding and Modification in the Mammalian Endoplasmic Reticulum. *Annu Rev Biochem.* 2011;80(1):71-99.
56. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(2):89-102.
57. Meusser B, Hirsch C, Jarosch E, Sommer T. ERAD: the long road to destruction. *Nat Cell Biol.* 2005;7(8):766-72.

58. Brown MS, Goldstein JL. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 28 Eylül 1999;96(20):11041-8.
59. Barlowe C. COPII: A membrane coat formed by Sec proteins that drive vesicle budding from the endoplasmic reticulum. *Cell*. 1994;77(6):895-907.
60. Clapham DE. Calcium Signaling. *Cell*. 2007;131(6):1047-58.
61. Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *FEBS Journal* 2016; 2640-52.
62. Saveljeva S, Mc Laughlin SL, Vandenabeele P, Samali A, Bertrand MJM. Endoplasmic reticulum stress induces ligand-independent TNF α -mediated necroptosis in L929 cells. *Cell Death Dis*. 2015;6(1).
63. Gorbatyuk MS, Gorbatyuk OS. The Molecular Chaperone GRP78/BiP as a Therapeutic Target for Neurodegenerative Disorders: A Mini Review. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013;04(02).
64. Hooper KM, Barlow PG, Henderson P, Stevens C. Interactions between autophagy and the unfolded protein response: Implications for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2019; (25) 661-71.
65. Shi Y, Jiang B, Zhao J. Induction mechanisms of autophagy and endoplasmic reticulum stress in intestinal ischemia-reperfusion injury, inflammatory bowel disease, and colorectal cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2024 (170)
66. Schultz AM, Oroszlan S. Tunicamycin inhibits glycosylation of precursor polyprotein encoded by env gene of Rauscher murine leukemia virus. *Biochem Biophys Res Commun*. 1979;86(4):1206-13.
67. Lee YY, Hong SH, Lee YJ, Chung SS, Jung HS, Park SG, vd. Tauroursodeoxycholate (TUDCA), chemical chaperone, enhances function of islets by reducing ER stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397(4):735-9.
68. Mollereau B. Cooling-Induced ER Stress is Good for Your Brain. *EBioMedicine*. 2015;2(6):482-3.
69. Liu X, Wang M, Chen H, Guo Y, Ma F, Shi F, vd. Hypothermia Protects the Brain from Transient Global Ischemia/Reperfusion by Attenuating

- Endoplasmic Reticulum Response-Induced Apoptosis through CHOP. PLoS One. 2013;8(1):e53431.
70. Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? International Journal of Hyperthermia 2005;21(8):681-7.
 71. Urano Fumihiko, Wang XiaoZhong, Bertolotti Anne, Zhang Yuhong, Chung Peter, Harding Heather P., vd. Coupling of Stress in the ER to Activation of JNK Protein Kinases by Transmembrane Protein Kinase IRE1. Science Mag. 2000.
 72. Iwawaki T, Hosoda A, Okuda T, Kamigori Y, Nomura-Furuwatari C, Kimata Y, vd. Translational control by the ER transmembrane kinase/ribonuclease IRE1 under ER stress Nature Cell Biology. 2001 (3) 158.
 73. Brodsky and, Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, Lockhart DJ, Weissman JS, vd. Functional and Genomic Analyses Reveal an Essential Coordination between the Unfolded Protein Response and ER-Associated Degradation ERAD requires a number of dedicated ER-resident factors, including the proteins Der1p, Der3p/Hrd1p, and Hrd3p. Cell. 2000 (101) 249-258.
 74. Shi Y, Vatter KM, Sood R, An J, Liang J, Stramm L, vd. Identification and Characterization of Pancreatic Eukaryotic Initiation Factor 2 α -Subunit Kinase, PEK, Involved in Translational Control. Mol Cell Biol. 1998;18(12):7499-509.
 75. Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP Homologous Protein (CHOP) Transcription Factor Functions in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Microbial Infection. Front Immunol. 2019;9.
 76. Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calton M, vd. An Integrated Stress Response Regulates Amino Acid Metabolism and Resistance to Oxidative Stress. Mol Cell. 2003;11(3):619-33.
 77. Ma Y, Hendershot LM. Delineation of a Negative Feedback Regulatory Loop That Controls Protein Translation during Endoplasmic Reticulum Stress. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(37):34864-73.
 78. Almeida LM, Pinho BR, Duchon MR, Oliveira JMA. The PERKs of mitochondria protection during stress: insights for PERK modulation in

- neurodegenerative and metabolic diseases. *Biological Reviews*. 2022;97(5):1737-48.
79. Verfaillie T, Rubio N, Garg AD, Bultynck G, Rizzuto R, Decuyper JP, ve ark. PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress. *Cell Death Differ*. Kasım 2012;19(11):1880-91.
 80. Marciniak SJ, Yun CY, Oyadomari S, Novoa I, Zhang Y, Jungreis R, ve ark. CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev*. 2004;18(24):3066-77.
 81. Shen Jingshi, Chen Xi, Hendershot Linda, Prywes Ron. ER Stress Regulation of ATF6 Localization by Dissociation of BiP/GRP78 Binding and Unmasking of Golgi Localization Signals. *Developmental Cell* 2002; 100-111.
 82. Thuerauf DJ, Morrison L, Glembotski CC. Opposing roles for ATF6 α and ATF6 β in endoplasmic reticulum stress response gene induction. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279(20):21078-84.
 83. Mussolino AFJ, Tannuri ACA, Gonçalves J de O, Serafini S, Tannuri U. Adaptation Processes of the Remaining Jejunum or Ileum after Extensive Intestinal Resection. *Journal of Investigative Surgery* 2022;35(4):793-800.
 84. Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 1998;275(5):G911-21.
 85. Kokorina AA, Mikhailova E V., Krylova SA, Kriventsov A V., Kromsky S V., Sakhovsky ES, ve ark. A Model of Short Bowel Syndrome in Rodents in a Long-Term Experiment. *Bull Exp Biol Med* 2022;172(6):779-84.
 86. Hukkinen M, Mutanen A, Pakarinen MP. Small bowel dilation in children with short bowel syndrome is associated with mucosal damage, bowel-derived bloodstream infections, and hepatic injury. *Surgery* 2017;162(3):670-9.
 87. Wu W, Zhao Y, Hu T, Long Y, Zeng Y, Li M, ve ark. Endoplasmic reticulum stress is upregulated in inflammatory bowel disease and contributed TLR2 pathway-mediated inflammatory response. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2024;46(2):192-8.

88. Tawiah A, Moreau F, Kumar M, Tiwari S, Falguera J, Chadee K. High MUC2 Mucin Biosynthesis in Goblet Cells Impedes Restitution and Wound Healing by Elevating Endoplasmic Reticulum Stress and Altered Production of Growth Factors. *American Journal of Pathology* 2018;188(9):2025-41.
89. Steinberger AE, Tecos ME, Phelps HM, Rubin DC, Davidson NO, Guo J, et al. A novel maladaptive unfolded protein response as a mechanism for small bowel resection-induced liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2022;323(3):G165-76.
90. Bachar-Wikstrom E, Manchanda M, Bansal R, Karlsson M, Kelly-Pettersson P, Sköldenberg O, et al. Endoplasmic reticulum stress in human chronic wound healing: Rescue by 4-phenylbutyrate. *Int Wound J* 2021;18(1):49-61.