

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

**KISA BARSAK SENDROMUNDA BARSAK
ADAPTASYONU ÜZERİNE MELATONİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MAKBULE MERAL GÜÇLÜ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BİLLUR DEMİROĞULLARI

ANKARA-2006

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Embriyoloji.....	3
Anatomi.....	4
Fizyoloji.....	6
Patofizyoloji.....	7
Kısa Barsak Sendromu.....	10
Barsak Adaptasyonu.....	11
Apopitozis ve KBS.....	15
Klinik Değerlendirme ve Tedavi.....	15
KBS ve Cerrahi Tedavi.....	18
Melatonin.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	42
SONUÇLAR.....	46
ÖZET.....	47
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	48
KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

µg: mikrogram

CCK: kolesistokinin

cm: santimetre

DNA: deoksiribonükleik asit

EGF: epidermal büyüme faktörü

EK: enterokromaffin

g: gram

GH: büyüme hormonu

GIP: gastrik inhibitör peptid

GLP-II: glukagon benzeri peptid-II

HE: hematoksilen eozin

HGF: hepatosit büyüme faktörü

IGF-I: insülin benzeri büyüme faktörü

İÇK: ileoçekal kapak

KBS: kısa barsak sendromu

KGF: keratinosit büyüme faktörü

mg: miligram

ML-1: melatonin-1 reseptörü

ML-2: melatonin-2 reseptörü

ML-3: melatonin-3 reseptörü

ml: mililitre

PBS: fosfat tamponlu tuz

RNA: ribonükleik asit

SMA: süperior mezenterik arter

TPN: total parenteral beslenme

VİP: vazoaktif intestinal peptid

GİRİŞ

Kısa barsak sendromu (KBS), ince barsağın büyük bir kısmının çıkarılarak geçiş zamanının kısalması ya da emilim fonksiyonunun bozulması sonucu oluşan klinik bir durumdur. Yenidoğan döneminde volvulus, gastroşizis, nekrotizan enterokolit ve ince barsak atrezileri nedeniyle oluşurken; daha ileri yaş grubundaki çocuklarda, Crohn hastalığı, ince barsağın beslenmesinin bozulması veya malabsorpsiyon sendromlarında görülebilmektedir (17, 85, 114).

Günümüzde, total parenteral beslenme (TPN), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri hasta desteği ve organ nakli gibi modern cerrahi tekniklere rağmen, hala KBS'nin çocuklardaki morbidite ve mortalitesi yüksektir (27).

KBS'nin seyrini geride kalan barsağın uzunluğu ve niteliği, ileoçekal kapağın (İÇK) varlığı, sepsis ve TPN'ye bağlı komplikasyonlar belirler (95, 109). İÇK ile birlikte en az 15 cm ince barsak ya da İÇK olmadan en az 40 cm ince barsağı olan hastalarda yaşam şansı yüksek olduğu bildirilirken (114), İÇK yoksa ince barsak uzunluğun %10'unun, İÇK varsa %5'inin adaptasyon için yeterli olduğunu bildirenler de vardır (98).

KBS'li hastalarda; ishal, steatore, mide asiditesinde artış, malabsorpsiyon, vazoaktif intestinal peptid (VIP), kolesistokinin (CCK) gibi sindirim sistemi hormonlarının kaybı, safra kesesinde taş oluşumu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve böbrekte okzalat taşı oluşumu görülmektedir. Bu hastaların hemen hepsinde barsak adaptasyonu gelişene kadar TPN verilmesi bir zorunluluktur, bu da uzun süreli TPN'ye bağlı kolestazis ve karaciğer fonksiyon kaybına zemin hazırlamaktadır (33, 46).

Melatonin; omurgalı canlılarda, ilk başta epifiz bezinde yapıldığı ve salındığı, ancak daha sonra bir çok organda da olduğu anlaşılan bir maddedir (16). Örneğin, sindirim kanalında bulunan melatonin miktarı kan plazma düzeyinden 10 ile 100 kat,

epifiz bezindekinden ise en az 400 kat daha fazladır. Bu nedenle, özellikle gündüzleri melatoninin kan dolaşımı miktarına sindirim kanalı tarafından önemli bir destek sağlanmaktadır (15, 48).

Uzun süre TPN alan KBS'li hastalarda, enteral beslenme ile birlikte enteroglukagon, gastrin, büyüme hormonu (GH), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), poliaminler, glutamin ve lif içeren diyetlerin uygulanmasının ince barsak adaptasyonunu daha çabuklaştırdığına dair çalışmalar vardır (18, 101). Melatoninin de sindirim sistemi üzerindeki trofik, immünolojik ve mitojenik etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır (16, 37, 67, 118).

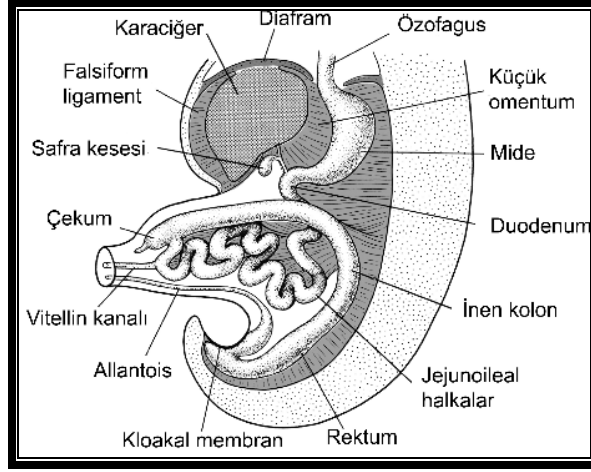
Bu çalışmada, sahip olduğu fonksiyonlardan yola çıkarak, sıçanlarda %75 ince barsak rezeksiyonu ile oluşturulan KBS modelinde, melatoninin adaptasyon üzerine etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Embriyoloji

Sindirim sisteminin epiteli endodermden köken alırken diğer tabakaları viseral mezodermden gelişir (6).

Embriyonun baş, kuyruk ve yanlardan içe doğru katlanmaya başlamasıyla, endoderm döşeli boşluktan sindirim kanalı, yolk kesesi ve allantois gelişir. İntrauterin yaşamın 4. haftasında “orta barsak”, karın arka duvarına süperior mezenterik arterle (SMA) tutunan, düz tübüler bir yapı halindedir. Orta barsak halkasının üst kolundan duodenumun distal parçası, jejunum ve ileumun proksimal kısmı gelişirken alt kolundan da distal ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal parçası oluşur (6, 61). Barsak halkasının gelişimi, özellikle üst kolundaki hızlı uzama ile karakterizedir. Barsak boyunun hızlı bir şekilde uzaması ve aynı zamanda karaciğerin de büyük bir hacime ulaşması sonucu, karın boşluğu barsakların tümünü birden içinde barındıramaz ve bu nedenle barsak halkaları geçici bir süre için göbek kordonu içindeki ekstra-embriyonik kölom boşluğuna çıkar (fizyolojik umblikal herniasyon) (Şekil 1). Orta barsak, hem boyu uzarken hem de karın içine geri dönerken aynı zamanda SMA’nın eksenini etrafında saatin aksi yönünde 270 derecelik bir dönüş de yapar. Bu dönüşün ilk 90 derecesi fizyolojik herniasyon, geri kalan 180 derecesi ise barsakların karın içine geri geliş sırasında gerçekleşir (61, 79).



Şekil 1: 8 haftalık embriyoda barsakların fizyolojik herniasyonu (8)

Anatomi

İnce barsaklar, Treitz bağı ile İÇK arasında yer alır ve bu uzunluğun 2/5 üst kısmını jejunum, 3/5 alt kısmını ise ileum oluşturur. Jejunumun duvarı ileuma göre daha kalın ve çapı da daha geniştir. İç yüzünü döşeyen mukozadaki “sirküler plikalar” daha büyük ve kalındır. Tüm ince barsakların arteriyel kanlanması SMA, venöz dönüş ise süperior mezenterik ven ile sağlanır. Jejunum ve ileumun lenfatik damarları önce barsak mezenterinde yerleşmiş olan lenf düğümlerine gider, oradan da SMA’nın çıkış yerindeki lenf düğümlerine dökülür. İnce barsaklar, torakal 9, 10 ve 11’den gelen otonomik sinir lifleri ile uyarılır (41, 89).

Erişkinlerde ince barsak uzunluğu ortalama 600 cm, yüzey alanı ise 7500 cm² dir (63). Bebek ve çocuklarda ise bu ölçüleri vermek kolay değildir. Yenidoğanlarda ortalama ince barsak uzunluğu 250 cm, yüzey alanı 950 cm² olarak bildirilmekle birlikte (85) yaşa ve boya göre değişen daha detaylı ölçümler de bulunmaktadır (Tablo I ve II).

Tablo I. Erken doğan bebeklerin farklı gebelik yaşlarındaki ince barsak uzunlukları (98)

Gestasyonel yaş (hafta)	Jejunoileal uzunluk (cm)
19-27	114.8 ± 21
27-35	172.1 ± 29
>35	248 ± 40

Tablo II. Çocuklarda boylara göre değişen normal ince barsak uzunlukları (85)

Tepe-topuk uzunluğu (cm)	Jejunoileal uzunluk (cm)
40-70	Boy x 4-5.5
70-100	Boy x 3-4
100-140	420

Anne karnında, ince barsaklar son üç ay içerisinde daha hızlı bir şekilde uzarlar. Ondokuz ile 26. haftalar arasındaki ince barsak uzunluğu 36. haftadan sonra birden iki katına çıkar. Bu nedenle erken doğan bir bebekte KBS olsa bile ince barsak adaptasyon kapasitesi daha yüksektir. Doğum sonrasında ince barsakların uzaması üç yaşına kadar devam etmektedir (98, 114).

Fizyoloji

Barsak mukozası villus ve kript yapıları, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Barsak mukozasına kadife benzeri görünüm veren çıkıntılı villus yapıları, bu sayede barsak yüzey alanının önemli derecede artmasına katkıda bulunur. Mukozanın barsak lümenine bakan yüzeyi tek tabaka kolumnar epitel hücrelerle döşelidir. Bu hücrelerin %96'sını enterositler, geri kalan %4'ünü ise goblet, enteroendokrin ve paneth hücreleri oluşturur. Bahsi geçen hücrelerin hepsi de kript tabanında yer alan multipotent kök hücrelerden gelişmektedir. Kök hücrelerden farklı olan barsak epitel hücreleri bir taraftan olgunlaşırken diğer taraftan da villus yüzeyine doğru kayarlar (11, 23, 68).

Enterositler arasındaki goblet hücrelerinden ise mukus salınarak mukozaya temas eden besinler hapsedilip emilime hazır hale getirilir. Her bir enterosit, barsak lümenine doğru uzanmış mikrovillus denen çıkıntılara sahiptir. Mikrovilluslar da, protein ve karbonhidrat sindirimini sağlayan enzimler bulunmaktadır (84).

Karbonhidratlar, tükürük ve pankreastan gelen amilazlarla barsak lümeninde disakkarit ve monosakkaritlere parçalandıktan sonra jejunumdaki enterositler tarafından alınırlar. Disakkaridler daha sonra enterosit içindeki disakkaridazlarla basit şekerlere parçalanmaya devam ederler. Karbonhidrat emilimi, oluşan basit şekerlerin portal dolaşıma geçmesi ile tamamlanır (13, 78).

Pankreastan salınan peptidaz, elastinaz, tripsin ve kimotripsin ile proteinler barsak lümeninde parçalanırlar. Parçalanmış proteinler enterositler tarafından daha çok dipeptid ve tripeptid şeklinde emilerek portal dolaşıma karışırlar (13, 78).

Süt çocuklarında yağ sindirimi ağızda başlar. Tükürükte bulunan “lingual lipaz”, anne sütündeki kısa ve orta zincirli yağ asitlerini parçalar. Ayrıca bebeklerde mide pH'ı yüksek olduğu için tükürük lipazının etkisi aşağıda da devam eder. Daha büyük çocuklar ve

erişkinlerde ise böyle bir özellik yoktur (90). Duodenumda pankreatik lipazın etkisi başlar. Lipazın etki edebilmesi için yüzey genişletilerek miçel yapıları oluşturulur. Miçeller tek katlı, polar kısımları dışta, non-polar kısımları içte olan moleküllerdir. Barsağın çalkalama hareketi de miçel oluşumuna katkıda bulunur. Sonuçta lipazın etkisiyle barsak lümeninde oluşan kısa ve orta zincirli yağ asitleri direk enterositlerle emilerek portal sisteme verilir. Uzun zincirli yağ asitleri ve kolesterol ise enterositlerde basit yağlara dönüştürülerek şilomikron şeklinde lenfatik sisteme verilir (78).

Patofizyoloji

Jejunum

Bu bölgede, yoğun enzim ve taşıyıcı proteinler sayesinde yüksek sindirim kapasitesi; uzun ve çok sayıdaki villus yapıları sayesinde de geniş bir emilim yüzeyi oluşturulur. Jejunumdan başlıca karbonhidrat, protein, yağ, kalsiyum, magnezyum, folat, demir, tiamin ve vitamin C emilimi olur. Jejunum kısmen gözenekli bir epitel yapıyla karakterizedir. Bu sayede, ozmotik dengelere bağlı olarak damar içinden barsak lümenine sıvı ve elektrolit geçişi olur. Ayrıca, jejunumdan CCK, sekretin, VİP ve gastrik inhibitör peptid (GİP) gibi hormonlar da üretilip salınmaktadır (9, 102).

Jejunum çıkarıldığında; eğer geride yeteri miktarda ileum ve kalın barsak kalıyorsa besinlerin emiliminde belirgin ama geçici bir azalma olur. Emilimi azalan besinlerin barsak lümeninde yarattığı ozmolar artış sonucunda oluşan sıvı kaybı, ileum ve kalın barsak tarafından dengelenir. Ancak geride kalan ileum yetersiz ise kalın barsak tek başına sıvı kaybını engelleyemez (102). Jejunumun yokluğunda yağ emilimi bozularak steatore gelişir. Ayrıca, karbonhidrat emilimi de bozulduğundan kalın barsağa yüksek yoğunlukta şeker geçişi olur, bu da bakteriler için iyi bir besin kaynağıdır. Bakteri ve karbonhidratların etkileşimi

(fermentasyonu) sonucunda laktik asit oluşur. Laktik asidin, kalın barsaktan yüksek miktarda emilimi laktik asidozise yol açar (104).

VİP ve GİP eksikliğinde; gastrin salınımı bu hormonlar tarafından inhibe edilemediğinden miktarında artış olur. KBS'li hastalarda erken dönemde hipergastrinemiye sık rastlanır. Ancak bu durum sıklıkla geçicidir ve zamanla düzelir (78, 102).

İleum

Bu bölgenin besinleri sindirme ve emme kapasitesi jejunuma göre daha azdır, fakat aynı zamanda jejunumun yokluğunda mevcut kapasitesini dört katına çıkarma kabiliyetine sahiptir (4). Başlıca, vitamin B12 ve yağda eriyen A,D,E ve K vitaminleri, safra asitleri ve konjuge safra tuzları, fosfor ve çinko buradan emilmektedir. Ayrıca, sodyum kloridin aktif transportu, ileumdan da kalın barsaklar gibi sıvı emilimine izin vermektedir. İleumun yokluğundaki kayıplar ne jejunum ne de kalın barsaklar tarafından yerine konulamamaktadır. Bu nedenle KBS'li hastalarda ishal gelişir ve safra asidi, vitamin B12 ile birlikte yağda eriyen vitaminlerin de yetmezliği görülür. Az da olsa, ileumdan emilemeyen karbonhidratlar, ozmotik yükü artırarak ishale ve laktik asidoza katkıda bulunur (78, 104).

İleum ve kalın barsakların başlangıcından salınan enteroglukagon, nörotensin ve peptid YY gibi hormonlar barsak hareketlerini yavaşlatmaktadırlar. Bu hormonların salınımı barsak lümenindeki yağ miktarı ile ayarlanmaktadır ve bu sayede KBS'li hastalarda fazla miktarda yağ kaybı için doğal bir frenleme mekanizması oluşur (64, 72).

İleoçekal Kapak

İÇK'nın en önemli fonksiyonları barsak geçiş zamanını uzatmak ve kalın barsaklardan ince barsaklara bakteri girişini engellemektir. Bu nedenle, İÇK çıkarıldığında, hem barsak

geçiş zamanı hızlanır hem de ince barsaklardaki bakteri miktarında artış olur ve ince barsak lümeninde artan bakteriler ortamdaki besinler için enterositlerle yarışır (21). KBS'li bir hastada İÇK'nın korunması gerideki ince barsağın adaptasyon kabiliyetini iki katına çıkarmasına katkıda bulunur. Ancak İÇK tek başına yeterli değildir, geriye kalan ince barsağın tipi daha önemlidir (34).

Kalın barsak

Kalın barsaklarda, esas olarak sıvı ve sodyum emilirken, potasyum ve bikarbonat salınır. Kalın barsakların çıkarılması durumunda sindirim ve emilimde çok az etkileneceğine karşın aşırı miktarda sıvı kaybı görülür. KBS'li hastalarda kalın barsaklar korunmuşsa, zamanla sıvı ve elektrolitler için emilim yüzeyi artacağından ishal azalır. Ancak bununla birlikte, kalın barsakların varlığında bazı sorunlar da çıkmaktadır; (78)

1. Kalın barsaktaki bakteriler, ince barsaklardaki kolonizasyon için potansiyel oluşturmaktadır.
2. Yüksek miktardaki safra asitleri ve yağlar kalın barsağa ulaştığında, kalın barsak mukozasında aşırı reaksiyon oluşması sonucunda kolayca zedelenme görülür.
3. Ortamda anormal üretilen okzalat, kalın barsaklardan kolayca emilerek böbreklerden atılırken böbrek taşına zemin hazırlar.
4. Kalın barsaklarda oluşan fazla miktardaki laktik asit sonucunda laktik asidozis gelişir.

Kalın barsak mukozasındaki değişiklikler, ileum çıkarıldığında kalıcı, jejunum çıkarıldığında ise geçici olur. Bazen, kalın barsak mukozası, kısa zincirli yağ asitlerini emebilecek hale de gelebilir (28, 29).

Kısa Barsak Sendromu

Tanım (38, 40, 80, 86, 102)

- Barsak uzunluğunun yetersizliğinden kaynaklanan bir beslenme bozukluğu gelişmesi
- Barsak rezeksiyonu sonrasında hastaya bir ile üç aydan daha uzun süreyle TPN verilmesi
- Otuzbeş haftadan küçük bebeklerde 50 cm'den, 35 haftadan büyüklerde ise 72 cm'den daha az geride barsak kalması
- Altı haftadan daha fazla TPN alan ve geride gestasyonel yaş için olması gerekenin %25'inden daha az barsak kalması
- Barsağın uzunluğu ne olursa olsun kısa imiş gibi davranması

Sıklık ve Nedenler

KBS görülme sıklığı hakkında bildirilmiş kesin veriler yoktur. Hastalar sayılarak yapılan yayınlara göre; genel olarak Avrupa'da 12.7 / milyon / yıl, Kanada'da 4.8 / milyon / yıl olarak bildirilmiştir (86) .

KBS gelişiminin nedenleri üç ana grupta toplanmıştır; (Tablo III)

Tablo III. Kısa barsak sendromunun nedenleri (36)

Barsak kaybı
orta barsak volvulusu
multipl ince barsak atrezileri
mekonyum İleusu
total kolonik aganglionezis
Omfalosel
Gastroşizis
travmatik devaskularizasyon
mezenterik venöz ve arteriyel oklüzyon
Ehler-Danlos sendromu
konjenital kısa barsak
inflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle yapılan rezeksiyonlar
Mukozal emilim bozuklukları
nekrotizan enterokolite bağlı mukoza zedelenmeleri
regional enterit
radyasyon enteriti
kistik fibrozis
süt alerjisi
malrotasyon veya barsak yapışıklıklarına ve konjenital bantlara bağlı kronik volvulus
barsak stenozları
intestinal lenfanjektazi
İşlevsel kısa barsak
proksimal enterostomi
kloakal ekstrofi
intestinal psödoobstrüksiyon

Barsak Adaptasyonu

Adaptasyon, ince barsağın emici yüzey alanı ve işlevsel yeteneğini artırmak için ilerleyici bir iyileşme sürecine girmesidir. İnsanlarda, sindirim kanalında adaptasyon rezeksiyonun 24-48. saatinde başlar ve yaklaşık iki yıl sürer. Altı aydan daha uzun bir süre içinde eğer barsak adaptasyonu gelişmezse “refrakter KBS” denir (39, 86).

Adaptasyon için barsaklarda görülen değişiklikler başlıca yapısal veya fonksiyonel olarak gelişir. Bu değişiklikler özellikle anastomozlara yakın bölgelerde en yüksek derecede iken uzaklaştıkça azalır (93,113).

Yapısal adaptasyon

1) *Makroskopik:* (32, 76, 114)

- Hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle barsak duvarı kalınlaşır. Hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein içeriğinde artış vardır. Barsağın çapı genişleyerek 5-6 cm'e kadar artar. Bu durum bakteri stazı ve translokasyonuna zemin hazırlar.
- Barsağın boyu uzar. Hastanın yaşı barsağın ne kadar uzayacağı konusunda belirleyicidir.

2) *Mikroskopik:* (38, 40, 86, 102)

- Villus ve kript sayısı değişmez.
- Villus ve kript başına düşen epitel hücrelerinin sayısı artar.

Fonksiyonel adaptasyon

1) *Sindirim ve emilim:* (22, 83)

- Özellikle su ve sodyum emilim kapasitesi artırılır. Bu amaçla sodyum / glukoz reseptörleri daha etkin çalışır ve böylece su emilimi 2.5 katına çıkarılabilir.
- Disakkaridaz ve dipeptidaz aktiviteleri üç hafta içinde iki katı artmaktadır.

2) *Barsak geçirgenliği:* (3, 66)

- Direkt geçirgenlik artışı olduğu henüz gösterilememiştir.
- Rezeksiyon yapılan ve TPN alan olgularda bakteriyel translokasyon fazla bulunmuştur.
- Uzun süreli santral kateter nedeniyle KBS'li hastalarda sepsis oranı yüksektir. Bu durum da barsak geçirgenliğinin artışı gösteren indirekt bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

Barsak adaptasyonunu artıran faktörler

1) *Intralüüminal besinler:* (93, 102, 112)

- Atrofiye uğrayan barsak mukozasının yeniden besin maddeleriyle karşılaşınca düzelmesi
- Sindirim kanalının üst kısımlarında emilim kapasitesi daha fazladır. İleum da rezeksiyon nedeniyle yukarıya kaydığı zaman emilim kapasitesi artmakta, yani “jejunalize” olmaktadır.
- Daha kompleks yapıdaki besin maddeleri sindirim ve emilimi için daha fazla metabolik enerji gerektirir. Bunun sonucunda da daha güçlü bir adaptasyon gelişir. Barsak adaptasyonunu en fazla uyaran besin maddesi uzun zincirli doymamış yağ asitleridir.

2) *Sindirim kanalı salgıları:* (2, 92, 102)

- Ampulla vateri gibi pankreatobiliyer sıvıların salgılanma bölgelerine yakın olan barsak mukozasında emilim daha fazladır. Bu nedenle ileumun “jejunalize” olması emilim kapasitesini artırır.
- Ancak somatostatinin barsak adaptasyonunu azalttığı bildirilmiştir.

3) *Hüümorale faktörler:* (9, 53, 111)

- Bazı hormon, büyüme faktörleri ve sitokinlerin serum ve doku düzeyleri artar.
- Bu tür maddeler dışarıdan verildiğinde barsak adaptasyonunun arttığı gösterilmiştir.

Şimdiye kadar deneysel KBS çalışmalarında barsak adaptasyonunu artırdığı gösterilen faktörler (Tablo IV) de gösterilmiştir.

Tablo IV. Adaptasyonu etkileyen faktörler (111)

Faktörler	Adaptasyona etkileri
GH	IGF-I üretimini karaciğerde ve lokal olarak barsaklarda uyarır. Etkilerini muhtemelen IGF-I ile gösterir ve barsağın her parçası boyunca uzunluğunu ve fonksiyonunu artırır
IGF-I	Kript hücreleri ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını sağlar. Bu etkisini insülin bağlayıcı protein 5'e bağlanarak yapmaktadır.
EGF	Enterosit çoğalmasını artırır, apoptozisi azaltır.
GLP-II	Barsak sinir sistemi aracılığıyla kript hücre çoğalmasını artırır.
HGF	Kalan barsağın fonksiyonunu ve DNA içeriğini artırır.
KGF	Epitel hücrelerini çoğaltır, apoptoziste azalmaya neden olur.
Nörotensin	Proglukagondan türeyen peptidler aracılığıyla villus yüksekliğini artırır.

Yukarıdaki maddelerden sadece GH ve glukagon benzeri peptid-II (GLP-II) insanlarda kullanılmıştır. GH'nın insanlarda düşük dozlarda kullanımı kısa süreli bir dönem için yararlı bulunmuştur. GLP-II kullanımının ise kalın barsağı olmayan hastalarda karbonhidrat emilimini düzelterek vücut ağırlığını artırdığı bildirilmiştir (111).

Deneyisel çalışmalarda glutamin destekli TPN'nin immün sisteme katkıda bulunarak sepsis riskini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, poliamin verilen deneyel KBS'de bir miktar adaptasyonun düzeldiği gösterilmiştir. Ancak, insanlarda GH ve glutaminin birlikte verilmesinin ya da değişik diyet uygulamalarının belirgin bir faydası görülmemiştir (60).

Ghrelin, başta mide olmak üzere sindirim sisteminin diğer kısımlarından da salınan bir hormondur. Bu hormon, büyüme hormonunun salınımını düzenleyerek yiyecek alımının artmasını sağlar. Son dönemde KBS'li hastalarda ghrelinin azalmasına bağlı olarak beslenme bozukluğuna yol açtığı ve barsak adaptasyonunu azalttığı bildirilmiştir (53).

Apoptozis ve KBS

Apoptozis, programlı hücre ölümü olup, genetik olarak kontrol altındadır. Vücudun hasarlı hücrelere karşı korunmasını sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Rastlantısal bir ölüm süreci olan “nekroza” karşın apoptoziste ileri derecede düzen vardır. Apoptozis, pro-apoptotik genler (bax, bik, bak, bcl-xs, bad, p53, c-jun, hrk) ve anti-apoptotik genler (bcl-2, bcl-xL, rb, mcl-1, al, brag-1, bfl-1) tarafından düzenlenir (35).

Son dönemde yapılan çoğu çalışmada KBS’de apoptozisin arttığı gösterilmiştir. Rezeksiyon sonrası enterositlerde apoptozisin artışı, barsak adaptasyonu sırasında enterosit çoğalmasına karşı bir denge oluşturulmasına bağlanmıştır. Ancak KBS’de apoptozisin artmasının barsak adaptasyonu üzerine olan etkisi konusunda şüpheli sonuçlar vardır. Tam tersi, bazı deneysel çalışmalarda anti-apoptotik genlerin arttığı bildirilmiştir (62, 70).

Klinik Değerlendirme ve Tedavi

KBS’li hastaların kliniği; altta yatan hastalığa, hastanın yaşına, çıkarılan barsağın uzunluğuna, İÇK olup olmamasına, geride kalan barsağın tipine ve adaptasyon kapasitesine bağlıdır (104). Klinik olarak üç ayrı evreye ayrılan KBS’nin tedavisinde başlıca yapılması gerekenler; sıvı, elektrolit ve metabolik bozuklukların giderilmesi, beslenmenin sağlanması, ishalin kontrol altına alınması, barsak adaptasyonunun desteklenmesi ve gelişen komplikasyonlarla mücadele edilmesidir.

Evre I

Barsak rezeksiyonundan sonraki ilk 1-2 aylık dönemi içerir. Kalan ince barsak yüzeyinden sindirim ve emilim yetersiz olduğu için öncelikle hastanın kayıpları yerine konulmalıdır. Daha adaptasyon gelişmediği için barsak motilitesi bozuk, mide asit salınımı

fazladır (84). Erken dönemde nazogastrik yolla antasit ve sükralfat verilerek peptik ülser riskine karşı mukoza korunmaya çalışılır. Hastalara bir taraftan damariçi sıvı ve TPN desteği yapılırken diğer taraftan da barsak mukozasından aşırı salgı kayıpları ilaçlarla engellenmelidir. H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri bu amaçla kullanılabilir (54, 74). Sindirim salgılarını etkin biçimde azaltan oktreotid, jejunostomi gibi kaybı çok yüksek olan seçilmiş bazı olgularda kullanılabilir. Bazı deneysel çalışmalarda adaptasyonu azalttığı ve kolelitiazis riskini artırdığı saptandığı için özellikle erken dönemde temkinli kullanılması önerilmektedir (91).

Hastaların bu dönemdeki en önemli besin kaynağı TPN olmasına rağmen, 1-2 hafta içinde enteral beslenmeye başlanmalıdır. Enteral beslenmeye başlamadaki amaç barsak adaptasyonunun bir an önce uyarılması ve aynı zamanda TPN ile gelişebilecek kolestazın engellenmesidir (81).

Evre II

Rezeksiyon sonrasındaki ilk bir yılı içeren dönemdir. Bu dönemdeki temel amaç hastanın tamamen enteral yolla beslenmesinin sağlanmasıdır. Başlarda TPN desteğiyle enteral beslenme yapılırken, barsağın adaptasyonu arttıkça enteral beslenme ön plana çıkar. Enteral beslenmeye ringer laktat, %5 dekstroze veya Pedialyte gibi izoozmolar sıvılardan oluşan elementer diyet verilerek başlanır. Geride sadece jejunum kalan olgularda oral rehidratasyon sıvılarının da yararlı olduğu bildirilmiştir. Elementer diyet, nazogastrik sondadan 1ml/kg/saat miktarda devamlı infüzyon şeklinde verildiğinde daha etkili olmaktadır. Hasta bu tedaviye yanıt verdiğinde zamanla elementer mamalara geçilmelidir. Bu amaçla, Tolerex, Pregestimil, Portagen, Alimentum, Nutramigen gibi geliştirilmiş hazır mamalar kullanılır. Bu mamaların daha iyi emilmesini sağlayan; düşük ozmolaritede ve içerisindeki proteinlerin amino asit,

yağların orta zincirli, karbonhidratların ise laktoz dışı kaynaklı olmasıdır (33, 103). Karbonhidrat olarak laktoz verilirse kalın barsaktaki laktobasillus ve streptokoklarla fermente olarak laktik aside dönüşür. Fazla miktarda laktik asidin emilmesiyle laktik asidozis ve buna bağlı nonhepatik ensefalopati, ataksi, dizartri ve şiddetli metabolik asidoz gibi bulgular gelişebilir. Karbonhidratların uygun şekilde verilmemesi hem barsak lümenindeki ozmotik yükü hem de bakteri çoğalmasını artırır (119).

Enteral beslenmede yağın fazla olması steatore tablosuna yol açar. Ancak, steatore klinik olarak önemli bir soruna yol açmaz. Steatore nedeniyle daha fazla kalori sağlayan ve barsak geçiş zamanını yavaşlatan yağların miktarının azaltılması önerilmemektedir (100).

KBS'li bebeklere anne sütünün verilmesinin de oldukça faydası vardır. Tek başına olmasa da, eşsiz içeriğiyle anne sütü, bebeğin büyümesine, immün sistemine ve barsağın adaptasyonuna katkıda bulunur. Tüm enteral mamalar başlangıçta seyreltilerek verilmeli, hasta kabul ettikçe yoğunluğu artırılmalıdır. Enteral yolla glutamin, pektin, soya fasülyesi gibi maddelerin verilmesinin de barsak adaptasyonunu artırdığı yönünde çalışmalar vardır (30, 102).

Bu hastalara ek olarak vitamin ve mineral desteği de yapılmalıdır. Barsak geçiş zamanının loperamid gibi ilaçlarla yavaşlatılması hem barsağın emilim gücüne yardımcı olur hem de kayıpları azaltır. Barsaktan fazla miktarda kaybedilen safra tuzları kolestiramin verilerek bağlanır. Aynı zamanda okzalat emilimini de azaltarak böbrek taş oluşumunu engeller (102).

Evre III

Hastaların bir yıldan sonraki dönemidir. Bu dönemde barsak adaptasyonu en yüksek düzeyine erişmiştir. Amaç artık tamamen hastaların enteral yolla beslenmesidir. Elementer

beslenmeye uyum sağlayan hastalara normal gıdalar verilmeye başlanır. Barsaklardan en iyi emilimi olan ve aynı zamanda vücudun karbonhidrat ve yağ ihtiyacını da karşılayan gıda maddesi ettir. Karışık şekildeki beslenmeyi kabul eden hastalara en son olarak meyve ve çiğ sebze verilebilir. Bu süreçte boy ve kilo değişimi yakından takip edilmelidir (103).

Kalın barsağı olan hastalar böbrek okzalat taşlarının gelişimi yönünden değerlendirilmelidir ve yüksek okzalatlı diyetten sakınılmalıdır. Uzun süreli süt ve süt ürünlerinin kısıtlanması ve hele albumin düşüklüğü de varsa KBS’li hastalarda zamanla “prematür osteoporozis” gelişme riski artar (26, 49).

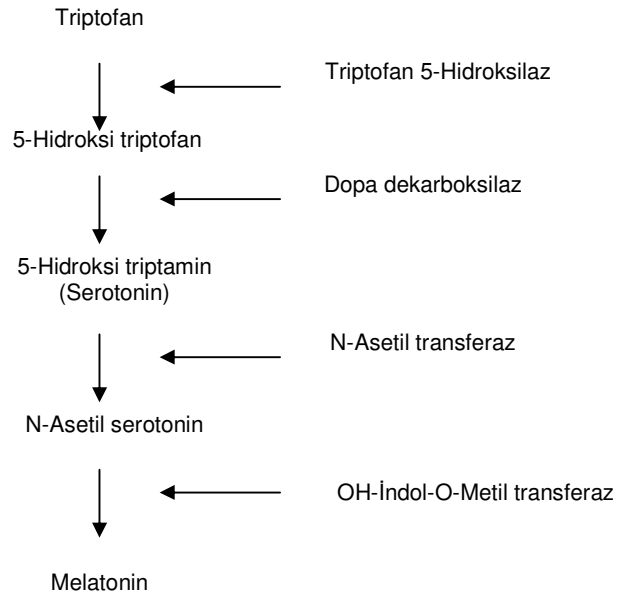
KBS’li hastalarda geç dönemdeki sorunlar ve kayıplar uzun süreli TPN kullanımına bağılı komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (26).

KBS ve Cerrahi Tedavi

Kısmi barsak tıkanıklığı, motilite bozukluğu, geride kalan barsağın çok kısa olması veya adaptasyonun yetersiz kalması gibi nedenlerle tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı olgularda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. KBS’de uygulanan cerrahi yöntemler; sfinkter ve valf oluşturulması, antiperistaltik segment oluşturulması, resirküle olan barsak, kolon interpozisyonu, elektriksel uyarım/ denervasyon, plikasyon ve tapering, Bianchi operasyonu, Kimura operasyonu, seri transvers enteroplasti, neomukoza, barsak transplantasyonu, vagatomi ve piloropilastidir (10, 20, 31, 42, 52, 59, 75, 82, 96, 97, 107, 110, 116). Genel olarak cerrahi tedaviler KBS’nin geç dönemlerinde uygulansa da, hastalarda uzamış ishali kontrol etmek ve şiddetli perianal irritasyonu engellemek amacıyla erken dönemde adaptasyon gelişene kadar ostomi açılması da önerilmektedir (106).

Melatonin

Melatonin (5-metoksi-N-asetiltriptamin), serotoninin (5- hidroksitriptamin) yakın bir türeği olup, ilk Aaron Lerner tarafından sığır dokusundan elde edilmiştir (58). Daha sonra yapılan çalışmalarda melatoninin bir serotonin antagonisti olarak çalıştığı ortaya çıkarılmıştır (14).



Şekil 2: Tryptofandan melatonin sentezi (65)

Melatonin, omurgalı canlılarda, epifiz bezinden özellikle karanlık ortamda salgılanan, uyku-uyanıklık döngüsünü ayarlayan, aynı zamanda mevsimsel salınma özelliği de olan bir maddedir. Esas olarak melatonin sentez miktarını ayarlayan enzim, N-Asetil transferazdır (Şekil 2). Melatonin epifiz bezinde sentezlendikten sonra depolanmadan hızla dolaşıma verilir ve beyin omurilik sıvısı, tükürük, safra gibi vücut sıvılarına geçer. Bu sıvılarda serum düzeylerinden bir kaç kat daha yüksek bulunur. Dolaşımdaki melatoninin, %50-75'i geri dönüşümlü olarak albumin veya alfa-asid glikoproteine bağlanır, yarı ömrü 30 ile 60 dakikadır (69, 73, 77, 94, 99). Dışarıdan verilen melatonin de endojen melatonin gibi aynı

yolları kullanarak metabolize olur. Dışarıdan verilen melatoninin yarılanma ömrü 12 ile 48 dakika arasındadır (1).

Daha sonraları epifiz bezi dışında retina ve sindirim kanalından da melatonin salındığı saptanmıştır. İlk olarak 1974 yılında, sindirim kanalında melatonin bulunduğu Raikhlin ve Kvetnoy tarafından saptandıktan sonra, hem etkilerinin anlaşılması hem de klinik kullanımı hakkında büyük ilerlemeler kat edilmiştir (71). Sindirim kanalındaki melatonin kaynakları başta entrokromaffin (EK) hücreler olmak üzere barsak lümenindeki safra, besin maddeleri ve mikroorganizmalardır. Ayrıca, epifiz bezi kaynaklı melatonin de sindirim kanalı tarafından kullanılmaktadır. Bu nedenle sindirim kanalındaki dokularda melatonin düzeyi plazmanınkinden çok daha fazladır (15, 48).

Melatonin salınımı geceleri epifiz bezinden olurken, gündüzleri sindirim kanalından özellikle beslenme sonrası gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda epifiz bezi çıkarılsa bile portal vendeki melatonin seviyesinin etkilenmediği gösterilmiştir (47). Ancak, sindirim kanalındaki melatoninin sentez mekanizmaları epifiz bezindeki kadar anlaşılamamıştır. Ayrıca heriki bölgeden salınan melatonin arasında işleyiş açısından da fark vardır (Tablo V).

Tablo V. Epifiz bezi ve sindirim kanalı melatoninin karşılaştırılması (16)

Melatonin	Epifiz bezi	Sindirim kanalı
üretim yeri	pinealositler	enterokromaffin hücreler
sekresyon şekli	sirkadiyen	sabit veya epizodlarla
etki şekli	endokrin	endokrin, parakrin veya lüminal
salınım şekli	doğrudan	dolaylı (örneğin yiyecek alımı)
kronik yetersiz beslenme	azalma	artma
yiyecek alımına yanıt	yanıt yok	artma

Melatoninin sindirim kanalı üzerine direkt ve indirekt etkileri vardır. Direkt etkileri olarak; serotonin tarafından uyarılan kasılmaları azaltması, mukozal dolaşımı artırması, su ve HCl salınımını azaltması, antioksidan etkiyle ülser oluşumunu önlemesi ve epitel yenilenmesini desteklemesi sayılabilir. Melatoninin sindirim kanalına indirekt etkisi merkezi sinir sistemi ve otonom sinir sistemi aracılığı ile olmaktadır. Bu sinir sistemlerini etkileyerek myenterik plexus aracılığı ile barsak motilitesinde değişiklik yapmaktadır. Bu etkinin, nikotinik reseptörler aracılığı ile olduğu ileri sürülmektedir (7, 14, 16, 43, 44, 51).

Sindirim kanalındaki melatonin en çok villus yapılarındaki mukoza hücrelerinde bulunurken submukoza ve kas tabakasında az miktardadır. Melatonin, mukozadaki EK hücrelerinde yapılsa da parakrin bir hormon gibi davranarak diğer tabakaları da etkilemektedir (24). Melatonin reseptörlerinin sindirim kanalındaki dağılımı sırasıyla ileum ve jejunum > duodenum ve kalın barsaklar > çekum > özofagus şeklindedir (57). Hücre içi melatonin bağlanma bölgeleri ise sırasıyla nükleus > mikrozom > mitokondri > sitoplazma parçacıkları şeklindedir (56).

Melatonine ait reseptörler hücre zarında bulunur ve bünyesinde guanozin trifosfat bağlayan proteinler içerir. Melatonin reseptörlerinden biri pertusis (boğmaca) toksinine duyarlı, diğeri kolera toksinine duyarlı olmak üzere iki çeşit G proteini vardır. Ayrıca, melatonine ait melatonin-1 (ML-1), melatonin-2 (ML-2) ve melatonin-3 (ML-3) olarak sınıflandırılan üç adet alt tip reseptör olduğu saptanmıştır. Memelilerde bu alt tiplerden ML-1 ve ML-2 bulunurken ML-3'ün varlığı henüz gösterilememiştir. Melatoninin hücre içindeki etkileri tam olarak anlaşılamamakla birlikte hangi sitoplazmik iletim yollarını kullandığı ortaya çıkarılmıştır. Bu yollar siklik adenosin monofosfat, siklik guanozin monofosfat, diaçilgliserol, inozitol trifosfat, araşidonik asit ve kalsiyumdur. Melatonin bu yolları kullanarak esas olarak hücre üzerine inhibitör etki yapar. Ancak bu inhibitör etkinin ortaya

çıkabilmesi için önceden başka bir madde ile uyarılması şartı vardır. Melatonin inhibitör etkisini en çok birbirine paralel giden adenilat siklaz ve fosfolipid-kalsiyum yolları üzerinden gerçekleştirmektedir. Melatonin, ayrıca transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesini de etkilemektedir (88, 105).

Melatonin reseptörlerine başta mukozada olmak üzere tüm sindirim kanalı boyunca yaygın olarak rastlanmaktadır. Melatonin sindirim kanalı üzerine etkilerinin doza bağımlı olması ilginçtir. Sıçan başına 1-10 µg gibi düşük dozlarda jejunum epitelinde mitozu azaltıp, barsağın kasılmasını uyarak boyunu kısaltırken, 100 µg gibi yüksek dozlarda tam tersi mitozu artırıp, barsağın gevşemesini ve boyunun uzamasını sağlamaktadır. Özellikle yüksek dozda kullanıldığında serotonine karşı olan antagonist etki daha ön plandadır (51, 118).

Melatonin, motilite ve mitotik etkileri dışında, güçlü antioksidan özelliğe sahip olması sayesinde sindirim kanalındaki iskemi reperfüzyon hasarını önlemekte ve beraberinde bakteriyel translokasyona karşı da barsağı korumaktadır (87). Melatoninin, serbest oksijen radikallerini güçlü şekilde yakalaması, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimleri uyarması ve lipid peroksidasyonunu vitamin C ve E'den daha fazla azaltması sayesinde bahsedilen antioksidan etkileri yapar. Yapılan çalışmalarda, melatonin metabolitlerinin de (N-asetil-N-formil-5-metoksikinuramin, N-asetil-5-metoksikinuramin) mitokondrideki siklooksijenaz 2 aktivitesini düşürerek hücreleri oksidatif dejenerasyona karşı güçlü kıldırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini engellemek için faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (43).

Melatonin klinikte; jet lag, gece vardiyası ve diğer uyku bozuklukları, Parkinson hastalığı, kemoterapi yan etkileri, kalp-damar hastalıkları, epilepsi, migren, ameliyat öncesi sedasyon, ultraviyole ışınlarına karşı cildi koruma, glokom, kolik ve kolit, peptik ülser gibi birçok değişik nedenle kullanılmaktadır (16, 65). Bilinen etkilerinin dışında in vitro

alışmalar ve deneysel modellerde melatoninin apopitozisi artırarak veya metafaz döneminde mitozu engelleyerek bazı kanser türlerinin gelişimini durdurduğu, hatta metastatik aktivitelerini azalttığı gösterilmiştir (12). Kanser üzerine olan bu etkilerinin doza bağımlı olmadığı ileri sürülmektedir. Değişik melatonin dozlarının farklı kanser türlerinde apopitozis üzerine farklı etkiler yaptığı bildirilmiştir (115).

Bunların dışında inflamasyonla ilgili sitokinleri azaltarak, nitrik oksid ve malondialdehid üretimini engelleyerek anti-inflamatuar etki, prostoglandin yolu üzerinden mide mukozasını koruyucu etki ve Gamma amino bütirik asit salınımını değiştirerek antikonvülzan etki yine melatoninin sahip olduğu özellikler arasında yer almaktadır (19, 108).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada, ağırlıkları 220-270 g arasında değişen 32 adet Wistar-albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanın denek olarak seçilmesinin nedeni; kolay temin edilmeleri, ucuz olmaları ve deney koşullarına dayanıklı olmalarıydı. Sıçanlar, deney öncesi uygun ortam ve kafeslerde, şehir suyu ve standart yem ile beslendi.

Melatonin Hazırlanması

Orijinal ambalajı içinde toz halinde bulunan melatonin (Sigma, St Louis, MO, USA), 10ml etanolde 30 mg olacak şekilde çözülerek stok solüsyon hazırlandı. Günlük uygulamalarda kullanılacak miktarlarda stok solüsyon eppendorf tüpler içine konulduktan sonra uygulama anına kadar -25°C'de saklandı. Uygulama anında, stok solüsyona içindeki etanolün konsantrasyonu %5 olacak şekilde serum fizyolojik katıldı. Hazırlanmış olan yeni solüsyon, her deneğe 2 ml olacak şekilde periton içi verildi.

Gruplar

Denekler her grupta 8 sıçan olacak şekilde rastgele dört gruba ayrıldı:

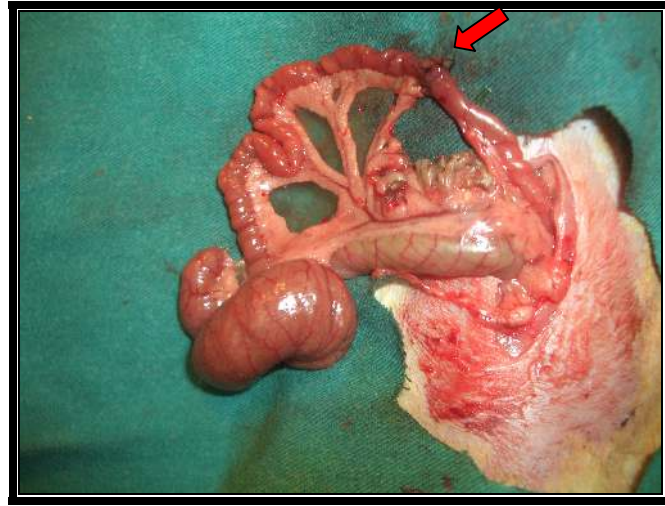
- Sham grubu (S): Sadece ince barsak kesilip primer anastomoz yapıldı.
- Etanol grubu (KBS-E): %75 ince barsak rezeksiyonu + %5 etanol/gün periton içi (2ml) verildi.
- Kontrol grubu (KBS): Sadece %75 ince barsak rezeksiyonu yapıldı.
- Tedavi grubu (KBS-M): %75 ince barsak rezeksiyonu + 300µg/kg/gün melatonin periton içi (2ml) verildi.

Cerrahi işlem

Denekler, 50mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) kas içine verilerek uyutuldu. Uygun ortam ısısı ve saha temizliğini takiben orta hat kesi ile karna girildi, tüm ince barsaklar dışarı alındı. İÇK'nın 15 cm proksimali ile Treitz bağının 5cm distali işaretlenerek KBS-E, KBS, ve KBS-M gruplarında aradaki ince barsaklar çıkarılarak %75 oranında KBS modeli oluşturuldu (Resim 1 ve 2).



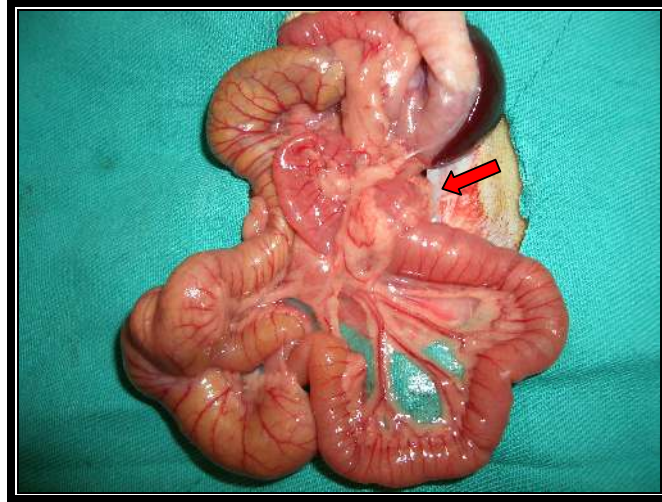
Resim 1: %75 rezeksiyon sırasında çıkarılan ince barsak segmenti



Resim 2: %75 ince barsak rezeksiyon sonrası jejunioileal anastomoz

S grubunda, ince barsaklar çıkarılmadan İÇK'nın 15 cm proksimalindeki barsağa kesi yapılarak tekrar dikildi. Tüm gruplardaki barsak anastomozları 6/0 prolon kullanılarak uçuca, tek tabaka olacak şekilde yapıldı. KBS yapılan deneklerde oluşan mezo defektleri 6/0 vicryl ile kapatıldı. Tüm deneklerde içeriye 5 ml serum fizyolojik verilerek 4/0 ipekle karın kapatıldı. Ayı ayrı kafeslere yerleştirilen deneklerin işlemiden bir saat sonra su içmesine, 24 saat sonra normal beslenmesine izin verildi.

İlk işlemiden 15 gün sonra tüm denekler aynı şekilde uyutularak tekrar karına girildi. S grubunda ve tüm KBS yapılan gruplarda geride kalan ince barsaklar İÇK'dan başlayarak Treitz bağına kadar çıkarıldı (Resim 3).



Resim 3: %75 ince barsak rezeksiyonundan 2 hafta sonra barsakların görünümü

Çıkarılan ince barsakların mezosu temizlenerek anastomoz hattının proksimalindeki jejunum ve distalindeki ileumun uzunlukları da ayrı ayrı ölçüldü, tartıldı ve kaydedildi. Histopatolojik değerlendirme için anastomoz hattının uzağından olacak şekilde jejunum ve ileumdan 1cm uzunluğunda biyopsi parçası alınarak %10 formol içinde korundu.

Biyokimyasal alışmalar için, geriye kalan barsakların mukozası lam ile soyularak ayrıldı ve tartıldı, daha sonra alüminyum folyeye sarılarak -80°C’de saklandı. En sonunda ölçülen bütün barsak ve mukoza ağırlıkları; “Ağırlık (mg) / Uzunluk (cm) / En son vücut ağırlığı (her 100 g için)” olacak şekilde hesaplandı.

S grubu için yapılan tüm ölçümler, Treitz’in 5cm distali ve İK’nın 15 cm proksimali dikkate alınarak yapıldı.

Deneklerin vücut ağırlığı takibi

Tüm denekler ilk olarak cerrahi işlem öncesi ve hemen sonrasında tartıldı. Daha sonraki günlerde 3 gün ara ile tartma işlemi devam etti.

Histopatolojik değerlendirme

Her doku biyopsisinden barsağın lümenini uzunlamasına gösteren birer parça örnek alındı. Dokular parafin bloklara dik olarak gömüldü. 5µm kalınlığında kesitler alınarak deparafinize edildikten sonra rutin Hematoksilen Eozin ile boyandı. Hazırlanan örnekler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda dokunun hangi gruba ait olduğunu bilmeyen tek bir kişi tarafından değerlendirildi. Bu kesitlerdeki villus yüksekliği ve kript derinliği Olympus marka ışık mikroskobu ile oküler mikrometre kullanılarak X100 büyütmede 10 villus ve 10 kript ölçülerek ortalamaları alındı. X400 büyütmede, her 100 kript hücresindeki mitotik aktivite görülen kript hücresi değerlendirmeye alınarak mitoz sayısı saptandı.

Apopitotik hücreleri değerlendirmek için uygulanan TUNEL metodu için In situ Cell detection Kit (Roche Diagnostics, Brussels, Belgium) kullanıldı. Parafine gömülü dokulardan polizinli camlara 5µm kalınlığında kesitler alındı. 56°C etüvde 1 gece bekletildi. 30 dakika

ksilen sonrası 15 dakika %96'lık etil alkolde bekletildi. 5 dakika süreyle fosfat tamponlu tuz (PBS) ile yıkanan kesitler proteinaz K'da oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. PBS ile 3 kez yıkama sonrası yeni hazırlanmış enzim karışımında (50µl enzim solusyonu ve 450 µl label solusyonu, vortexle karıştırılarak elde edilen) 37°C'de 60 dakika bekletildi. Takiben 3 kez PBS ile yıkandı. Converter-POD damlatılarak 37°C'de 30 dakika bekletildi ve takiben PBS ile tekrar 3 kez yıkandı. DAB-substrat (Zymed laboratuvar) ile 3-5 dakika bekletildi, distile su ile yıkandı. %1 lik light green solüsyonunda 5 dakika bekletildi. %96 alkol ve sonrasında 1 dakika ksilende bekletilip kapama solusyonu ile kapatıldı. Apopitotik indeks X400 büyütmede; “her 500 kript hücreindeki pozitif boyalı hücrelerin yüzdesi” olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal değerlendirme

Alınan mukoza örneklerinin DNA ve protein konsantrasyonlarının ölçümü Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Anabilim Dalı'nda hangi deneğin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen tek bir kişi tarafından yapıldı. Chomczynski'nin bildirdiği RNA izolasyon protokolünde olduğu gibi mukozadan hazırlanan homojenatların interfaz ve fenol fazında DNA'ları ayrıldı. Elde edilen DNA çökeltisi, bir seri yıkamayı takiben 8nM NaOH solüsyonuyla nötralize edildi. TRIzol ajanı (Sigma, St Louis, MO, USA) kullanılarak jejunum ve ileum mukozasındaki DNA ve protein içeriği elde edildi. Spektrofotometrik yöntem kullanılarak DNA ve protein konsantrasyonu ölçüldü (24). En sonunda ölçülen miktarlar; “DNA (µg/g yaş doku) / protein (mg/g yaş doku)” şeklinde oranlandı.

İstatistiksel değerlendirme

Bağımsız grupların değerlendirilmesinde Kruskal Wallis ve Mann Whitney-U testleri, bağımlı grupların değerlendirilmesinde ise Friedman ve Wilcoxon testleri kullanıldı. ($P < 0.05$) olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

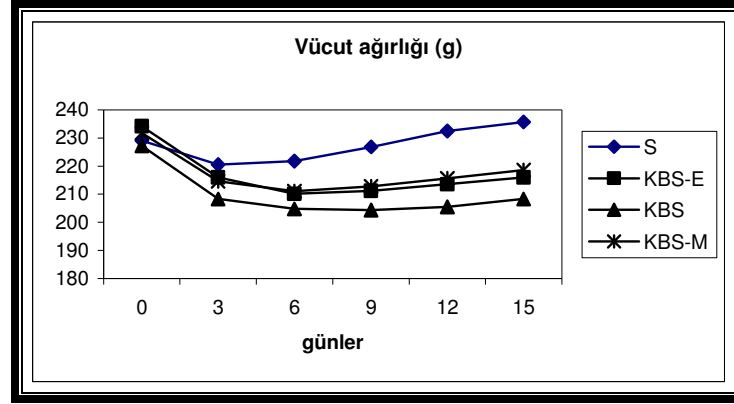
BULGULAR

Vücut ağırlığı takibi

İlk bir hafta içinde gruplar arasında fark yoktu. Birinci haftanın sonundan itibaren KBS yapılan gruplarda S'ye göre daha fazla kilo kaybı olduğu saptandı ($p<0.05$). KBS yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen en fazla kilo kaybı KBS grubunda, en az kilo kaybı ise KBS-M grubunda izlendi (Tablo VI, Grafik 1).

TabloVI. Tüm grupların onbeş günlük sürede kilolarının gram olarak değerleri

Denekler	0. gün	3. gün	6. gün	9. gün	12. gün	15. gün
S						
1	220	216	217	223	225	227
2	220	207	208	215	218	222
3	220	214	210	216	223	225
4	260	255	254	258	259	269
5	224	211	217	222	238	239
6	244	236	236	238	245	249
7	225	220	222	224	228	230
8	220	205	211	219	224	225
KBS-E						
1	223	214	212	214	218	218
2	225	216	214	214	216,	218
3	220	198	199	200	202	203
4	230	215	209	210	212	215
5	268	243	240	239	241	245
6	220	199	198	200	202	205
7	248	238	211	215	218	222
8	240	205	198	198	199	202
KBS						
1	220	198	196	196	197	200
2	235	212	210	213	213	216
3	240	223	225	223	225	227
4	225	211	205	205	206	209
5	220	205	200	201	202	205
6	220	200	188	185	185	189
7	223	208	205	203	205	207
8	235	210	210	209	211	214
KBS-M						
1	250	237	235	238	239	241
2	222	210	209	208	210	212
3	220	193	192	196	201	203
4	222	200	196	197	201	205
5	250	240	236	239	240	243
6	220	211	197	200	205	207
7	243	211	211	210	213	216
8	227	215	213	215	217	222



Grafik 1: Günlere göre vücut ağırlığındaki değişiklikler

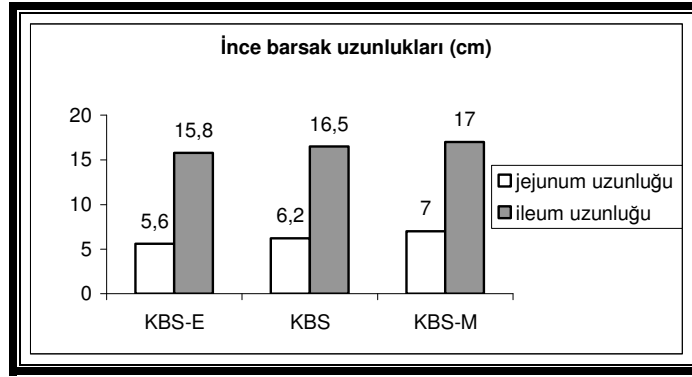
KBS yapılan gruplarda barsak uzunluğu (Tablo VII, Grafik 2)

Jejunum: KBS yapılan tüm gruplar arasında jejunum uzunluğu açısından istatistiksel olarak fark vardı. Buna göre jejunum boyunda en fazla uzama KBS-M grubunda görülürken en az uzama KBS-E grubunda görüldü ($p < 0.05$).

İleum: KBS yapılan tüm gruplar arasında ileum uzunluğu açısından istatistiksel olarak fark vardı. Buna göre ileum boyunda en fazla uzama KBS-M grubunda görülürken en az uzama KBS-E grubunda görüldü ($p < 0.05$).

Tablo VII. Jejunum ve ileum uzunlukları (cm)

KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum		
5,3	5,8	6,9
5,3	6,9	7,5
5,9	6,4	7,1
5,8	6,1	6,8
5,6	6,7	7,1
5,6	6,1	7,2
5,7	6	6,2
6,1	6	7,2
İleum		
15,6	16,8	17,2
15,2	17,1	17,8
16,2	16,5	17,2
15,9	16,7	17,2
16,3	16,8	16,9
15	16,3	17,3
16,4	16	15,8
15,8	15,9	17,1



Grafik 2: Jejunum ve ileum uzunluğundaki değişiklikler

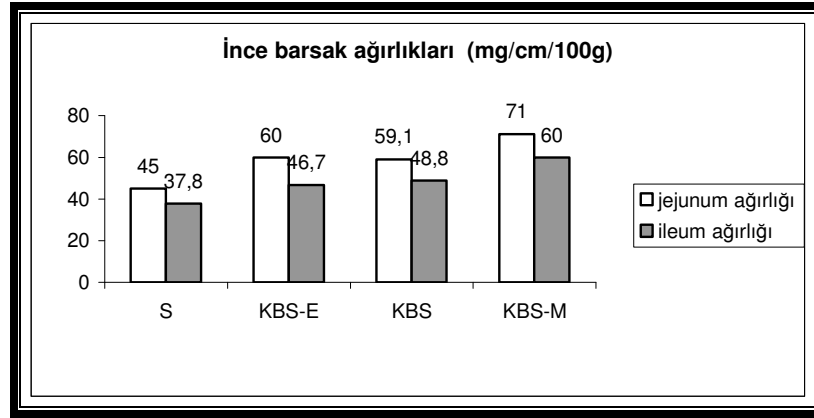
Barsak ağırlığı (Tablo VIII, Grafik 3)

Jejunum: S'ye göre KBS yapılan grupların jejunum barsak ağırlığında anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). KBS yapılan grupların kendi aralarında ise barsak ağırlığı artışı en fazla KBS-M grubunda oldu ($p<0.05$).

İleum: S'ye göre KBS yapılan grupların ileum barsak ağırlığında anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). KBS yapılan grupların kendi aralarında ise barsak ağırlığı artışı en fazla KBS-M grubunda oldu ($p<0.05$).

Tablo VIII. Jejunum ve ileum ağırlıkları (mg/cm/100 g)

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
57	55	75	72
53	71	48	59
37	64	61	78
34	60	59	74
41	49	52	79
40	61	67	68
54	55	49	76
44	65	62	62
İleum			
38	48	53	59
34	44	35	59
31	62	47	68
31	39	70	63
33	48	45	61
60	38	42	56
42	47	44	61
34	48	55	53



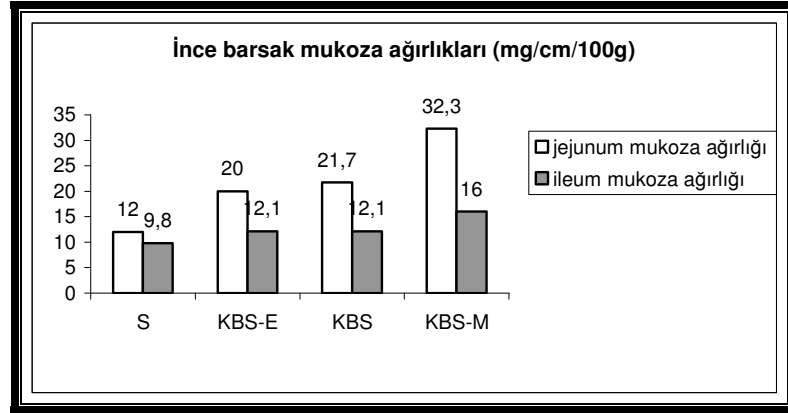
Grafik 3: İnce barsak ağırlığındaki değişiklikler

Mukoza ağırlığı (Tablo IX, Grafik 4)

KBS-M grubunda hem jejunum hem de ileum mukoza ağırlıkları diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha fazla artmış olarak bulundu ($p < 0.05$).

Tablo IX. Jejunum ve ileum mukoza ağırlıkları (mg/cm/100 g)

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
10	15	30	34
13	20	19	32
8	26	30	36
10	24	23	29
11	14	21	25
15	10	13	35
13	25	16	33
16	26	22	35
Ileum			
9	13	13	15
8	15	11	14
8	12	14	16
15	17	10	13
10	12	15	16
12	5	12	18
8	11	8	19
9	12	14	17



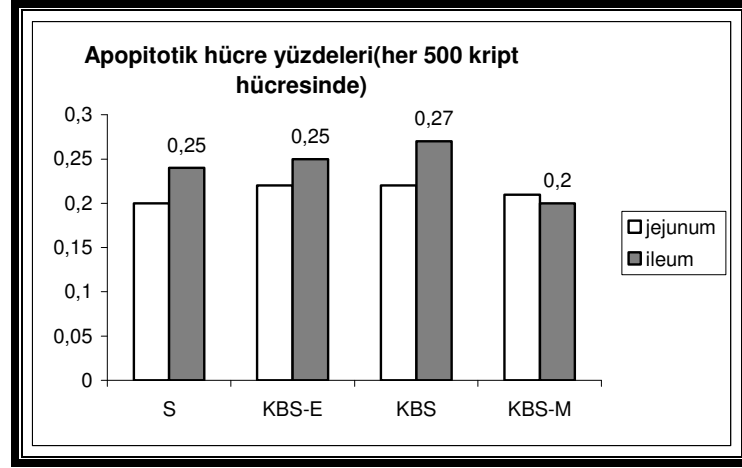
Grafik 4: İnce barsak mukoza ağırlığındaki değişiklikler

Apoptozis (Tablo X, Grafik 5, Resim 4)

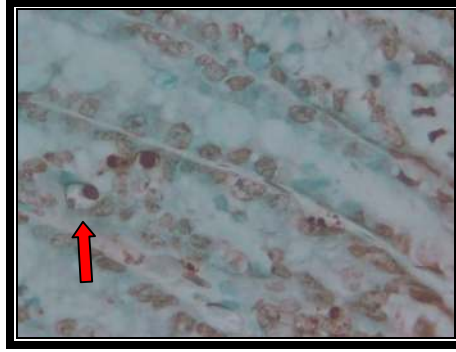
Gruplar arasında jejunum ve ileumdaki apoptotik hücre yüzdesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen ileumdaki en düşük apoptozis KBS-M grubunda, en yüksek değer ise KBS grubunda saptandı.

Tablo X. Jejunum ve ileum apoptotik hücre yüzdeleri

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
0,2	0,2	0,2	0,2
0,1	0,2	0,1	0,2
0,2	0,1	0,2	0,3
0,3	0,4	0,4	0,1
0,1	0,4	0,4	0,3
0,4	0,1	0,1	0,2
0,1	0,3	0,3	0,3
0,2	0,1	0,1	0,1
Ileum			
0,2	0,2	0,1	0,1
0,1	0,1	0,2	0,2
0,4	0,3	0,6	0,3
0,4	0,2	0,3	0,2
0,3	0,2	0,2	0,1
0,1	0,4	0,4	0,2
0,2	0,5	0,2	0,3
0,3	0,1	0,2	0,1



Grafik 5: İnce barsaktaki apoptotik hücre yüzdeleri



Resim 4: İnce barsak kriptlerindeki apoptotik cisim (İmmersiyon yağı X 400)

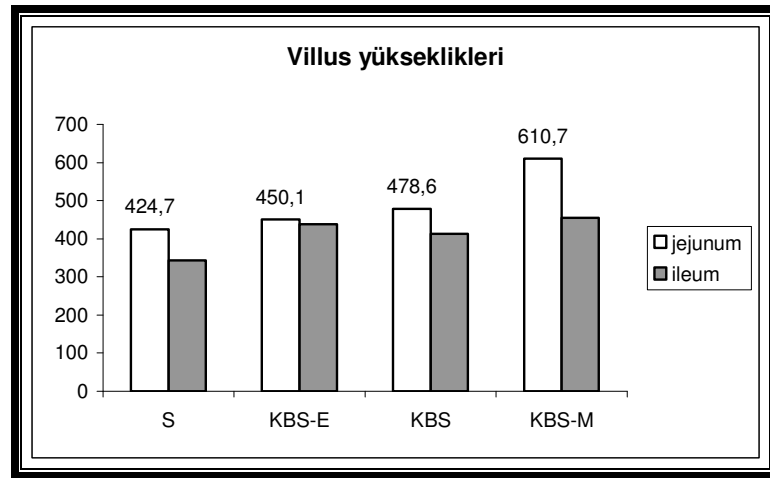
Villus Yüksekliği (TabloXI, Grafik 6)

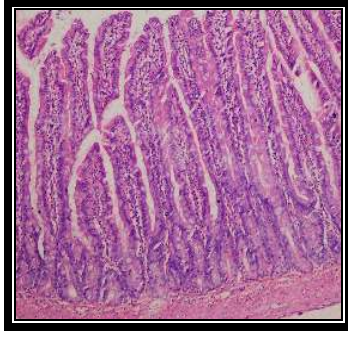
Jejunum: S'ye göre KBS yapılan grupların jejunum villus yüksekliğinde anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$). KBS yapılan grupların kendi aralarında ise villus yüksekliği artışı en fazla KBS-M grubunda oldu ($p < 0.05$) (Resim 5,6,7,8).

İleum: S'ye göre KBS yapılan grupların ileum villus yüksekliğinde anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$). Ancak, KBS yapılan grupların kendi aralarında ise herhangi bir fark yoktu.

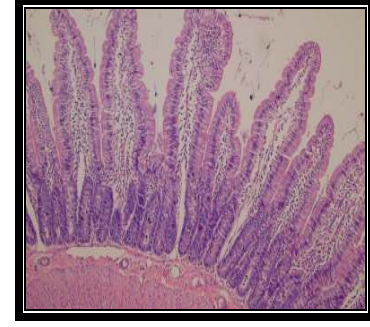
Tablo XI. Jejunum ve ileum villus yükseklikleri (μm)

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
434	410	450	567
350	459	458	598
389	405	425	566
450	492	602	641
425	502	503	632
456	479	400	647
398	397	542	652
496	457	449	583
İleum			
311	424	259	468
240	387	354	409
435	256	435	403
394	558	591	512
304	456	458	502
316	463	514	532
314	506	347	388
429	455	351	426

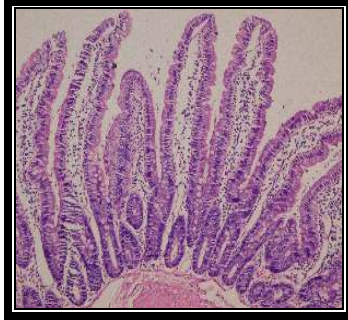
**Grafik 6:** İnce barsaktaki villus yükseklikleri (μm)



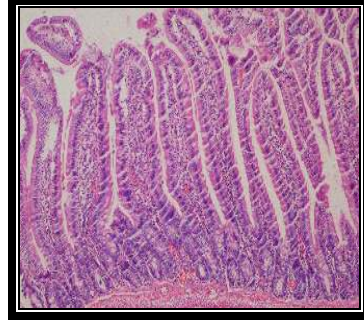
Resim 5: S grubunun histopatolojik görüntüsü (HE X100)



Resim 6: KBS-E grubunun histopatolojik görüntüsü (HE X100)



Resim 7: KBS grubunun histopatolojik görüntüsü (HE X100)



Resim 8: KBS-M grubunun histopatolojik görüntüsü (HE X100)

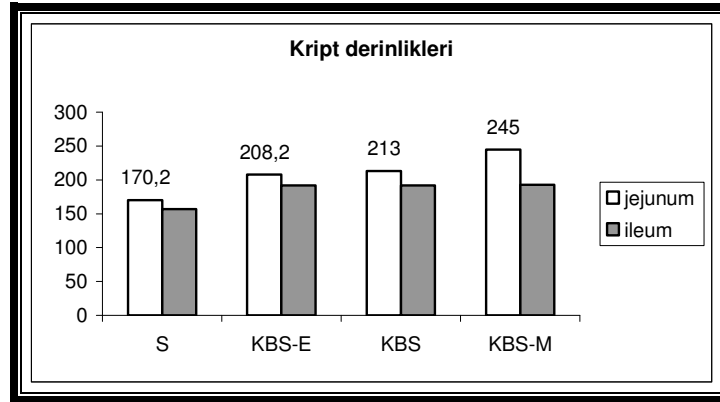
Kript derinliği (Tablo XII, Grafik 7)

Jejunum: S'ye göre KBS yapılan grupların jejunum kript derinliğinde anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). KBS yapılan grupların kendi aralarında ise artış en fazla KBS-M grubunda oldu ($p<0.05$) (Resim 5, 6, 7, 8).

İleum: S'ye göre KBS yapılan grupların ileum kript derinliğinde anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). Ancak, KBS yapılan grupların kendi aralarında ise herhangi bir fark yoktu.

Tablo XII. Jejunum ve ileum kript derinlikleri (μm)

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
149	192	204	242
156	229	215	210
150	190	210	340
200	267	258	208
135	222	202	251
206	178	206	236
191	198	217	244
175	190	192	229
İleum			
164	184	184	159
136	173	170	190
142	150	171	191
163	245	237	253
166	167	172	203
168	252	229	180
162	186	199	181
155	180	173	187

**Grafik 7:** İnce barsaktaki kript derinlikleri (μm)

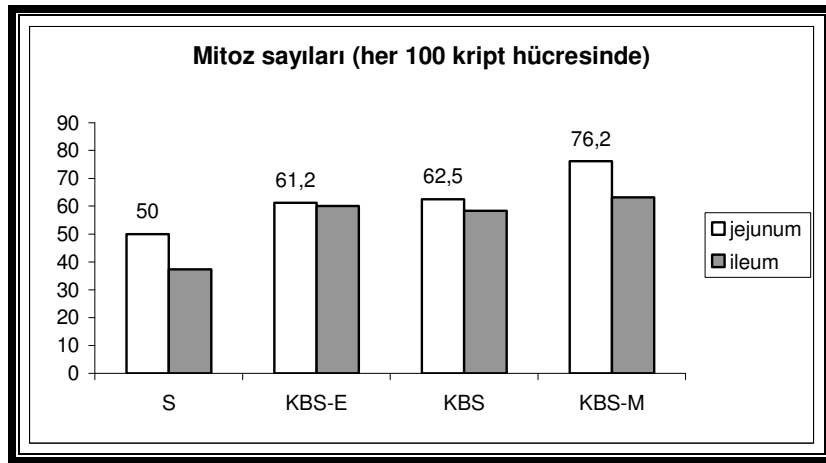
Mitoz sayısı (Tablo XIII, Grafik 8, Resim 9)

Jejunum: S'ye göre KBS yapılan grupların jejunum mitoz sayısında anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$). KBS yapılan grupların kendi aralarında ise artış en fazla KBS-M grubunda oldu ($p < 0.05$).

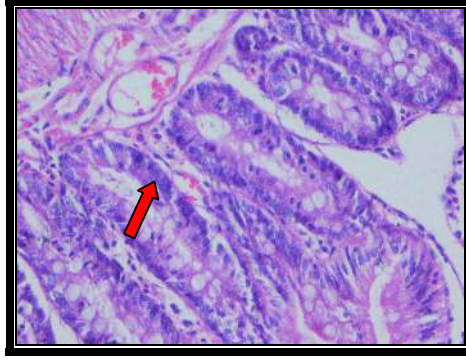
İleum: S'ye göre KBS yapılan gruplarda ileum mitoz sayısında anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). Ancak, KBS yapılan grupların kendi aralarında ise herhangi bir fark yoktu.

Tablo XIII. Jejunum ve ileum mitoz sayıları (her 100 kript hücresinde)

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
30	60	70	100
30	70	80	70
50	50	70	50
70	60	50	70
60	30	50	80
30	80	70	50
50	50	50	100
80	90	60	90
İleum			
50	20	70	40
20	50	90	90
30	40	50	60
50	90	60	70
40	60	40	50
20	100	50	80
40	90	30	50
50	30	80	70



Grafik 8: İnce barsaktaki mitoz sayıları



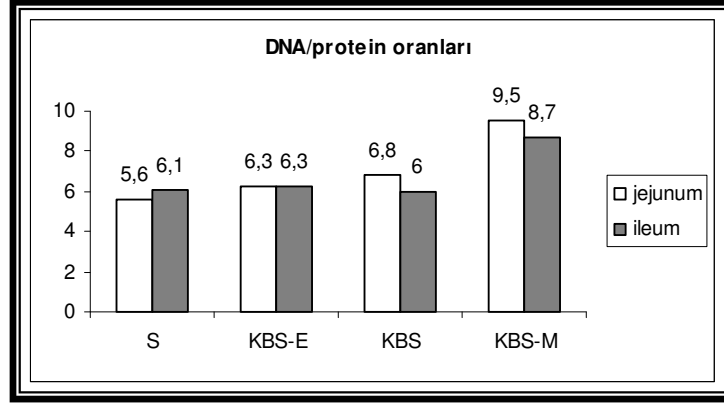
Resim 9: İnce barsak kript hücrelerindeki mitotik aktivite (HE X400)

DNA/protein oranı (Tablo XIV, Grafik 9)

KBS-M grubunda hem jejunum hem de ileumdaki DNA/protein oranlarında diğer gruplara göre istatistiksel olarak belirgin biçimde artış saptandı ($p<0.05$). Diğer grupların kendi aralarında ise fark yoktu.

Tablo XIV. Jejunum ve ileum DNA/protein oranları ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)
(mg/g yaş doku)

S	KBS-E	KBS	KBS-M
Jejunum			
4,4	5,06	4,81	11,71
4,95	6,21	7,61	6,69
3,29	4,99	10,13	9,34
5,51	7,24	8,72	10,52
9,77	7,53	8,67	9,12
4,87	4,27	2,36	8,33
4,15	7,15	7,79	10,16
7,86	7,95	4,31	10,15
İleum			
5,15	5,18	5,24	11,03
4,74	7,78	5,48	10,02
4,74	6,59	7,54	7,01
7,59	6,29	4,05	6,06
7,65	6,20	6,58	6,29
7,71	7,90	4,58	5,86
6,27	6,76	4,69	10,02
4,95	3,70	9,84	13,31



Grafik 9: İnce barsaktaki DNA/protein oranları ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)
(mg/g yaş doku)

TARTIŞMA

Takip ve tedavisi oldukça güç olan KBS'li hastaların yaşam süreleri geride kalan barsakların adaptasyon kabiliyetiyle yakından ilişkilidir. Şimdiye kadar, değişik maddeler kullanılarak KBS'deki barsak adaptasyonunu artırmaya yönelik çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Ancak bu maddelerden az bir kısmı klinik olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, halen klinik kullanım için yeni maddelerin araştırılması ihtiyacı devam etmektedir.

Melatonin, klinik olarak çok değişik hastalıkların tedavisinde kullanılan ve aynı zamanda sindirim kanalı üzerine olan etkileri gösterilmiş bir maddedir (16, 65). Antioksidan etkiyle barsak iskemi reperfüzyon hasarını azaltması ve bakteriyel translokasyonu engellemesi, mitojenik etkiyle epitel yenilenmesini artırması, serotonin antagonisti olarak düz kasları gevşetmesi ve barsak boyunu uzatması, myenterik plexus üzerinden barsak motilitesini değiştirmesi melatoninin sindirim kanalı üzerine olan etkilerinden sadece bazılarıdır (5, 7, 14, 87). Vücudun en fazla melatonin depolarından biri olan sindirim kanalında bu kadar değişik sonuçların elde edilmesi, melatoninin ML-1 ve ML-2 reseptörleri üzerinden hücre içinde çok farklı mekanizmalarla etki göstermesinden kaynaklanmaktadır. Melatoninle ilgili çalışmalarda diğer bilinmesi gereken nokta, melatoninin bu etkilerinin doza göre değişmesidir. Daha önce bahsi geçtiği gibi (bkz. Melatonin bölümü) yüksek dozlardaki melatoninin sindirim kanalı adaptasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada daha önce KBS'de denenmiş olan melatonin dozundan daha fazlası kullanılmıştır. Şimdiye kadar melatoninin KBS üzerine etkisini araştıran tek çalışma olan Öztürk ve ark.'nın çalışmasında %90 oranında ince barsak rezeksiyonu yapılmıştır. Bu yazarlar, üçüncü haftanın sonunda melatonin ile tedavinin ileumda villus yüksekliğini, total mukoza kalınlığı ve mitoz sayısını artırdığını ve böylece KBS'de faydalı etkileri olabileceğini bildirmişlerdir (67). Bizim

yaptığımız bu çalışmada ise KBS'deki melatonin etkisi daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Fiziksel değerlendirme ve klasik histopatolojik çalışmaların yanısıra apoptotik değişiklikler ve biyokimyasal incelemeler de yapılmıştır. Ayrıca, melatonin etanol içinde çözülerek verildiği için etanolün barsak adaptasyonunu etkileyip etkilemediği ayrı bir çalışma grubu oluşturularak değerlendirilmiştir.

Sıçanlarda masif barsak rezeksiyonu sonrası kalan barsaktaki değişiklikler 24-48 saat içinde başladığı ve 12. günde en üst seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (55, 91, 92). Buradan yola çıkılarak bu çalışmada histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler ikinci haftanın sonunda yapılmıştır.

Ağırlık takibi, KBS modeli oluşturulan tüm çalışmalarda basit ve güvenli bir izleme yöntemidir. Bu çalışmada, %75 rezeksiyon yapılarak KBS modeli oluşturulduktan sonraki ilk hafta deneklerin kilo değişimleri “S” grubundakilerden farklı bulunmadı. Ancak, ikinci hafta “S” grubuyla KBS grupları arasındaki kilo farkının giderek açıldığı, buna rağmen melatonin verilen deneklerin diğerlerine göre kilolarının daha iyi olduğu gözlemlendi. Bunun sebebi, melatoninin barsak mukozasından bakteriyel translokasyonu engellemesi (87), peyer plaklarını uyararak (117) immün sisteme katkıda bulunması ve bunlara bağlı olarak enfeksiyon riski azalan deneklerin beslenme durumunun bozulmaması şeklinde açıklanabilir.

Çalışmamızın sonunda, melatonin verilen deneklerde hem jejunum hem de ileum boyunun daha fazla uzadığı görülmüştür (*sırasıyla 7cm ve 17cm*, $p<0.05$). Bu sonuç, melatoninin genel etki mekanizmalarından yola çıkarak düz kas hücresinde kalsiyum birikimini azaltarak barsak boyunu gevşetici etkisine bağlanabilir.

KBS sonrası barsak adaptasyonunun diğer göstergeleri; barsak ve mukoza ağırlığında, villus uzunluğu ve kript derinliğinde artış olarak kabul edilmektedir (86, 93). Bu çalışmada, melatonin, jejunum ve ileumun hem barsak ağırlığını (*sırasıyla 71 ve 60 mg/cm/100 g*) hem

de mukoza ağırlığını (32,3 ve 16 mg/cm/100g) artırırken, sadece jejunumdaki villus yüksekliği (610,7 μ m) ve kript derinliğini (245 μ m) artırmıştır (p<0.05). Bununla paralel olarak da melatonin verilen deneklerde jejunumdaki mitoz sayısı (76,2; her 100 kript hücresinde) ileuma (63,7; her 100 kript hücresinde) göre daha yüksek bulunmuştur. Buradan da melatoninin jejunum üzerine daha etkili olduğu şeklinde bir sonuç çıkmaktadır. Öte yandan sindirim kanalındaki melatonin reseptörleri en fazla jejunum ve ileumda olduğu (57) için melatoninin daha sonraki günlerde ileum üzerine de aynı etkileri yapabileceği düşünülebilir. Bunun bir diğer göstergesi de hem jejunum (9,5 [μ g/g yaş doku] / [mg/g yaş doku]) hem de ileumda (8,7 [μ g/g yaş doku] / [mg/g yaş doku]) melatonin etkisiyle DNA/protein oranının artmış olmasıdır (p<0.05). Melatoninin hücre içindeki en fazla bağlanma bölgesinin nükleusta bulunduğu hatırlanacak olursa (56), barsak mukoza hücrelerinde transkripsiyona eğilimin artışıyla mitotik aktivitenin de artması beklenebilir. Diğer çalışmalarda DNA ve protein miktarı ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Ancak her ikisindeki değişiklikler birbiriyle paralel olduğu için bu çalışmada farklı olarak DNA/protein oranı şeklinde verilmiştir ve elde edilen sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (92, 93).

KBS'de yapılan apoptozis çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Birçok çalışmada apoptozis barsak kaybına yanıt olarak artmış bulunmakta, verilen etken maddelerle bu apoptozisin azaldığı gösterilmektedir. Verilen maddelere göre apoptozisin jejunum ve ileumdaki azalması birbirinden değişken olmaktadır (92, 93). Juno ve ark. apoptozis geni olan ve olmayan iki ayrı fare grubunda barsak adaptasyonunun eşit oranda arttığını bulmuşlardır (50). Haxhija ve ark. ise ileumda apoptozis oranlarının jejunumdan 2.5 kat yüksek olduğunu, proksimal rezeksiyon yapılan grupta bax geninin önemli derecede arttığını ve bunun barsak adaptasyonunu artırdığını bildirmişlerdir (45). Çalışmamızda ise genel olarak gruplar arasında apoptotik aktivite yönünden bir fark saptanmadı (p>0.05). Ancak,

istatistiksel bir fark olmasa da melatonin verilen deneklerin ileumlarında apoptotik aktivite en düşük (0,2; *her 500 kript hücresinde*), sadece KBS yapılan grupta ise en yüksek bulunmuştur (0,27; *her 500 kript hücresinde*). Melatoninde KBS'den iki hafta sonra yapılan değerlendirmede adaptasyon daha çok jejunumda bulunmasına rağmen ileumdaki bu değişikliğin anlamlı olup olmadığını açıklamak zordur. Bu nedenle daha geç döneme ait çalışmalar yapılması açıklayıcı olabilir.

Sonuç olarak; melatonin, KBS oluşturulan bu deneysel çalışmanın ikinci haftasında jejunum başta olmak üzere ince barsak adaptasyonunu artırmıştır. Melatonin verilmesinin apoptozis üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir. Ayrıca, melatonin ile beraber verilen etanolün de barsak adaptasyonuna önemli bir etkisi saptanmamıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, %75 KBS oluşturulan sıçanlarda, melatoninin barsak adaptasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Buna göre:

- Melatonin verilen KBS grubundaki deneklerde, kilo kaybı diğer iki KBS grubuna göre daha az olmuştur. Tüm grupların başlangıç ve iki haftanın sonundaki ortalama vücut ağırlıkları sırasıyla: S; (229,1 ve 235,7 g), KBS-E; (234,2 ve 216 g), KBS; (227,2 ve 208,3 g), KBS-M; (231,7 ve 218,6 g) şeklindedir.
- Melatonin verilen KBS grubunda, jejunum ve ileum boyundaki uzamanın daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla 7cm ve 17cm, $p<0.05$).
- Melatonin verilen KBS grubunda, jejunum ve ileumdaki hem barsak ağırlığında (sırasıyla 71 ve 60 mg/cm/100 g) hemde mukoza ağırlığında (32,3 ve 16 mg/cm/100 g) daha fazla artış saptanmıştır ($P<0.05$).
- Melatonin verilen KBS grubunda, jejunumdaki villus yüksekliği (610,7 μ m), kript derinliği (245 μ m) ve mitoz sayısı artışı (76,2; her 100 kript hücresinde) ileuma göre daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$).
- Melatonin verilen KBS grubunda, jejunum ve ileumdaki DNA/protein oranında daha fazla artış olduğu saptanmıştır (sırasıyla 9,5 ve 8,7 [μ g/g yaş doku] / [mg/g yaş doku] $p<0.05$).
- KBS yapılan gruplar arasında apoptotik aktivite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Melatonin, deneysel oluşturulan KBS modelinde başta jejunum olmak üzere barsak adaptasyonunu artırmaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada, %75 ince barsak rezeksiyonu yapılarak kısa barsak sendromu (KBS) oluşturulan sıçanlarda barsak adaptasyonu üzerine melatoninin etkisi araştırıldı.

Her grupta 8 sıçan olacak şekilde dört grup oluşturuldu; sham (S), kontrol (KBS), KBS-E ve KBS-M. “S” grubundaki sıçanlarda sadece ileoçekal kapağın 15 cm proksimalinden ince barsak kesilip primer anastomoz yapıldı. Diğer 3 gruptaki sıçanlarda Treitz’in 5 cm distali ile ileoçekal kapağın 15 cm proksimali arasında kalan ince barsağın %75’lik kısmı rezeke edilerek KBS oluşturuldu. İki hafta boyunca, KBS-E grubuna 2ml %5 etanol/gün, KBS-M grubuna ise, 2ml solusyon olacak şekilde 300µg/kg/gün melatonin periton içine verildi. Bütün gruplardaki sıçanlar üç günde bir tartıldı. İki haftanın sonunda, geride kalan barsaklar çıkarılarak barsak uzunluğu ve ağırlığı ölçüldü. Histopatolojik değerlendirme için biyopsi alındıktan sonra mukoza soyularak tartıldı ve biyokimyasal değerlendirme için 80°C ‘de saklandı.

Melatonin verilen KBS grubunda, kilo kaybı diğer gruplara göre daha az oldu. Yine melatonin verilen KBS grubunda, barsak uzunluğunda ve ağırlığında, barsak mukoza ağırlığında ve DNA/protein oranında diğer gruplara göre daha fazla artış saptandı. En fazla villus yüksekliği, kript derinliği ve mitoz sayısında artış, melatonin verilen KBS grubundaki deneklerin jejunumunda görüldü. Apoptotik aktivite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu çalışmada, %75 ince barsak rezeksiyonu ile oluşturulan KBS modelinde, melatoninin, barsak adaptasyonuna jejunum başta olmak üzere olumlu yönde etkilediği görülmüştür.

SUMMARY

In this study we evaluated the effects of melatonin on the intestinal adaptation in the rats with short bowel syndrome (SBS).

The rats were randomly allocated into four groups (n=8) as; sham (S), control(SBS), SBS-E and SBS-M. In the sham group the bowel was transected and re-anastomosis was performed without bowel resection at the point approximately 15 cm proximal to the ileocecal valve. In the other groups, approximately 75% of the intestine (from 5 cm distal to the Treitz to 15 cm proximal to the ileocecal valve) was resected in order to create short gut. In SBS-E group 2 ml of 5% ethanol and in SBS-M group 300µg/kg/day melatonin in a 2ml solution were administer intraperitoneally for two weeks. The rats were weighted in every three day and the values were recorded. At the end of the second week the rats were sacrificed and after measuring the remaining small intestinal length, the small intestine was harvested. After weighing the intestine, intestinal biopsy was taken for histopathological evaluation. Then mucosa was removed, weighed, kept in -80°C for biochemical evaluation.

The least body weight loss in rats was seen in the SBS-M group than the other SBS groups. The bowel and mucosal weight, small intestinal length and DNA/protein ration were found significantly higher SBS-M group than the other SBS groups. The highest villus height, the deepest crypt depth and most increased mitotic activity were observed in the jejunum of SBS-M group. No difference was found between the groups in terms of apoptotic activity.

In conclusion, our date showed the favorable effect of melatonin on intestinal adaptation, especially jejunal adaptation, in short gut.

KAYNAKLAR

1. Aldhous M, Franey C, Wright J, Arendt J: Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. *Br J Clin Pharmacol*,19:517-521,1985
2. Altmann GG, Leblond CP: Factors influencing villus size in the small intestine of adult rats as revealed by transposition of intestinal segments. *Am J Anat*, 127:15-36, 1970
3. Alverdy JC, Aoys E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery*,104:185-190,1988
4. Ansley-Green A, Lucas A and Bloom SR: The control of the adaptation of the human neonate to postnatal nutrition. *Acta Chir Scand*, 507:269-281, 1980
5. Antolin I, Rodriguez C, Sainz RM, Mayo JC, Uria H, Kotler ML, Rodriguez-Colunga MJ, Tolivia D, Menendez-Pelaez A: Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes. *FASEB J*, 10:882-890, 1996
6. Apelqvist A, Ahlgren U, Edlund H: Sonic hedgehog directs specialized mesoderm differentiation in the intestine and pancreas. *Curr Biol*, 7: 801-804,1997
7. Barajas Lopez C, Peres AL, Espinosa-Luna R, Reyes-Vazquez C, Prieto-Gomez B: Melatonin modulates cholinergic transmission by blocking nicotinic channels in the guinea-pig submucous plexus. *Eur J Pharmacol*, 3;312:319-325, 1996
8. Başaklar AC: Konjenital barsak tıkanıklıklarında genel prensipler: Yenidoğann cerrahi hastalıkları, Birinci baskı. Palme Yayıncılık, Ankara,1994, S: 151-161

9. Besterman HS, Adrian TE, Mallinson CN, Christofides ND, Sarson DL, Pera A, Lombardo L, Modigliani R, Bloom SR: Gut hormone release after intestinal resection. *Gut*, 23:854-861, 1982.
10. Bianchi A: Intestinal loop lengthening a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*, 15:145-151, 1980
11. Bjerknes M, Cheng H: Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci*, 98:12497-12502, 2001
12. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT: Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*, 2:113-132, 2002
13. Bristol JB, Williamson RC: Nutrition, operations, and intestinal adaptation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 12:299-309, 1988
14. Bubenik GA, Pang SF: The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin-melatonin feedback, *J Pineal Res*, 16:91-99, 1994
15. Bubenik GA, Brown GM: Pinealectomy reduces melatonin levels in the serum but not in the gastrointestinal tract of rats. *Biol Signals*, 6:40-44, 1997
16. Bubenik GA: Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci*, 47:2336-2348, 2002
17. Buchman AL: The medical and surgical management of short bowel syndrome. *MedGenMed*, 6:12. , 2004
18. Byne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW: A new treatment for patients with short-bowel syndrome. *Ann Surg*, 222:243-255, 1995

19. Cabeza J, Alarcon-de-la-Lastra C, Jimenez D, Martin MJ, Motilva V: Melatonin modulates the effects of gastric injury in rats: role of prostaglandins and nitric oxide. *Neurosignals*, 12:71-77, 2003
20. Camprodon R, Guerrero JA, Savla JA, Jornet J: Shortened small bowel syndrome. Mackby's operation. *Am J Surg*, 129:585-586, 1975
21. Chaet MS, Farrell MK, Ziegler MM, Warner BW: Intensive nutritional support and remedial surgical intervention for extreme short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 19:295-298, 1994
22. Chaves M, Smith MW, Williamson RC: Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to proximal small bowel resection. *Gut*, 28:981-987, 1987
23. Cheng H, Leblond CP: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. III. Entero-endocrine cells. *Am J Anat*, 141:503-519, 1974
24. Chomczynski P: A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Bio Techniques*, 15:532-537, 1993
25. Chow PH, Lee PP, Poon AMS, Shiu SYW, Pang SF: The gastrointestinal system: A site of melatonin paracrine action. *21*:123-132, 1996
26. Cooper A, Floyd TF, Ross AJ 3rd, Bishop HC, Templeton JM Jr, Ziegler MM: Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy. an update. *J Pediatr Surg*, 19:711-718, 1984
27. Coran AG, Spivak D, Teitelbaum DH: An analysis of the morbidity and mortality of short bowel syndrome in the pediatric age group. *Eur J Pediatr Surg*, 9: 228-230, 1999
28. Cummings JH, James WP, Wiggins HS: Role of the colon in ileal resection diarrhea. *Lancet*, 17:344-347, 1973

29. Cummings JH: Short chain fatty acids in the human colon. *Gut*, 22:763-779, 1981
30. Cummins AG, Thompson FM: Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut*, 51:748-754, 2002
31. de Lorimier AA, Harrison MR: Intestinal plication in the treatment of atresia. *Pediatr Surg*, 18:734-737, 1983
32. Dowling RH, Both CC: Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci*, 32:139-149, 1967
33. Dudrick SJ, Latifi R, Fosnocht DE: Management of the short-bowel syndrome. *Surg Clin North Am*, 71:625-643, 1991
34. Falcone RA, Warner BW: Short bowel syndrome: Operative Pediatric Surgery. In Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds) McGraw-Hill, 2003, S: 699-712
35. Fan XQ, Guo YJ: Apoptosis in oncology. *Cell Res*, 11:1-7, 2001
36. Fowler CL, Pokorny WJ: The Short Bowel Syndrome: Abdominal Surgery of Infancy and Childhood. Donnellan WL(ed). Harwood Academic publishers, Luxembourg, 2001, S: 44/1-44/25
37. Fraschini F, Demartini G, Esposti D, Scaglione F: Melatonin involvement in immunity and cancer. *Biol Signals Recept*, 7:61-72, 1998
38. Galea MH, Holliday H, Carachi L, Kapila L: Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg*, 27:592-596, 1992
39. Georgeson K, Halpin D, Figueroa R, Vincente Y, Hardin W Jr: Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*, 29:316-320, 1994
40. Georgeson KE, Breaux CW JR: Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg*, 27:344-350, 1992

41. Georgeson KE: Short bowel syndrome. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL(eds):
Pediatric Surgery, Mosby, St. Louis, 1998, S: 1223-1232
42. Gladen H, Kelly KA: Electrical pacing for short bowel syndrome. Surg Gynecol
Obstet, 153:697-700, 1981
43. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP: Melatonin. Int J Biochem Cell Biol,
38:313-316, 2006
44. Harlow HJ, Weckly BL: Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions
of in vitro rat small and large intestine. J Pineal Res, 3:277-284, 1986
45. Haxhija EQ, Yang H, Spencer AU, Sun X, Teitelbaum DH: Influence of the site of
small bowel resection on intestinal epithelial cell apoptosis. Pediatr Surg Int, 22:37-42,
2006
46. Howard L, Heaphey L, Fleming CR, Lininger L, Steigner E: Four years of North
American registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for
patient management. J Parenter Enteral Nutr, 15:384-393, 1991
47. Huether G, Poeggeller B, Reimer A, George A: Effect of tryptophan administration on
circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin
synthesis and release in the gastrointestinal tract. Life Sci, 51:945-953, 1992
48. Huether G: The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating
melatonin levels in higher vertebrates. Experientia, 49:665-70, 1993
49. Infante D, Tormo R: Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving
long-term suppression of dairy products. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 30:310-313,
2000

50. Juno RJ, Knott AW, Profitt SA, Jarboe MD, Zhang Y, Erwin CR, Warner BW:
Preventing enterocyte apoptosis after massive small bowel resection does not enhance
adaptation of the intestinal mucosa. *J Pediatr Surg*, 39:907-911, 2004
51. Kachi T, Suzuki T, Yanagisawa M, Kimura N, Irie T: Pineal-gut relations. 51.
baski.Hirosaki Med 1999, S: 209-213
52. Kimura K, Soper RT: A new bowel elongation technique for the short-bowel
syndrome using the isolated bowel segment Iowa models. *J Pediatr Surg*, 28:792-794,
1993
53. Krsek M, Rosicka M, Haluzik M, Svobodova J, Kotrlikova E, Justova V, Lacinova Z,
Jarkovska Z: Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr
Res*, 28:27-33, 2002
54. Lake AM: Parenteral nutrition in infancy and childhood. In *Clinical Nutrition*, DM
Paige, ed. ST Louis, CV Mosby Co, 1988 Ch 32, S: 504-511
55. Lawrence JP, Dunn SP, Billmire DF, Falkenstein K, Vinocur CD, Weintraub WH:
Isolated liver transplantation for liver failure in patients with short bowel syndrome. *J
Pediatr Surg*, 29:751-753,1994
56. Lee PP, Pang SF: Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract. *Biol Signals*,
2:181-193,1993
57. Lee PP, Shiu SY, Chow PH, Pang SF: Regional and diurnal studies of melatonin and
melatonin binding sites in the duck gastro-intestinal tract. *Biol Signals*, 4:212-224,
1995
58. Lerner AB, Case JD, Lee TH, Mori W: Isolation of melatonin, the pineal factor that
lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*, 80:2587,1958

59. Lillehei RC, Manax WG, Lyons GW, Dietzman RH: Transplantation of gastrointestinal organs, including small intestine and stomach. *Gastroenterology*, 51:936-48, 1966
60. Lin MT, Saito H, Furukawa S, Fukushima R, Kazuhiko F, Lee PH, Chang KJ, Chen WJ: Alanyl-glutamine enriched total parenteral nutrition improves local, systemic, and remote organ responses to intraperitoneal bacterial challenge. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 25:346-351, 2001
61. Lister J: Intestinal obstruction: General considerations: "Neonatal Surgery". Üçüncü baskı. In Lister J and Irving IM (eds), London, Butterworth & Co Ltd, 1990, S: 421-423
62. Majno G, Joris I: Apoptosis, oncosis and necrosis. *Am J Pathol*, 146:3-15, 1995
63. Nightingale JM, Lennard-Jones JE: Adult patients with short bowel due to Crohn's disease often start with a short normal bowel. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7:989-991, 1995
64. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE: Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome: Peptide YY may be the colonic brake to gastric emptying. *Gut*, 39:267-272, 1996
65. No authors listed: Melatonin. Monograph. *Altern Med Rev*, 10:326-336, 2005
66. O'Brien DP, Nelson LA, Kemp CJ, Williams JL, Wang Q, Erwin CR, Hasselgren PO, Warner BW: Intestinal permeability and bacterial translocation are uncoupled after small bowel resection. *J Pediatr Surg*, 37:390-394, 2002
67. Ozturk H^x, Ozturk H, Yagmur Y, Uzunlar AK. Effects of melatonin administration on intestinal adaptive response after massive bowel resection in rats. *Dig Dis Sci*, 51:333-337, 2006

68. Pander BA, Schimdt GH, Wilkinson MM, Wood MJ, Monk M, Reid A: Derivation of mouse intestinal crypts from single progenitor cells. *Nature*, 313:689-691, 1985
69. Pardridge WM, Mietus LJ: Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem*, 34:1761-1763, 1980
70. Que FG, Gores GJ: Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist. *Gastroenterology*, 110:1238-1243, 1996
71. Raikhlin NT, Kvetnoy IM: Melatonin synthesis in enterochromaffin cells. *Arkh Patol*, 38:21-25, 1976
72. Rao SS, Kavelock R, Beaty J, Ackerson K, Stumbo P: Effects of fat and carbohydrate meals on colonic motor response. *Gut*, 46:205-211, 2000
73. Reiter RJ: Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*, 12:151-180, 1991
74. Ricketts RR: Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol*, 21:365-387, 1994
75. Ricotta J, Zuidema GD, Gadacz TR, Sadri D: Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet*, 152:310-314, 1981
76. Robinson MK, Ziegler TR, Wilmore DW: Overview of intestinal adaptation and its stimulation. *Eur J Pediatr Surg*, 9:200-206, 1999
77. Rousseau A, Petren S, Plannthin J, Eklundh T, Nordin C: Serum and cerebrospinal fluid concentrations of melatonin: a pilot study in healthy male volunteers. *J Neural Transm*, 106:883-888, 1999
78. Rowe MI: Short-Bowel Syndrome: Essentials of Pediatric Surgery, Mosby, St. Louis, 1995, S: 536-541

79. Sadler TW: Sindirim Sistemi: Langman's Medikal Embriyoloji. Dokuzuncu baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 2005, S: 277-312
80. Schalamon J, Schober PH, Gallipi P, Matthysen L, Holwarth ME: Congenital short bowel: a case study and of the literature. Eur J Pediatr Surg, 9:248-250, 1999
81. Schmidt J: Pediatric Gastrointestinal Disease: W. Walker, P. Durie, J. Hamilton, J. Walker-Smith, J. Watkins (eds). B.C. Decker, Inc, Philadelphia, 1991, S: 79-89
82. Schraut WH: Current status of small-bowel transplantation. Gastroenterology, 94:525-538, 1988
83. Schulzke JD, Fromm M, Bentzel CJ, Zeitz M, Menge H, Riecken EO: Ion transport in the experimental short bowel syndrome of the rat. Gastroenterology, 102:497-504, 1992
84. Shanbhogue LK, Molenaar JC: Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. Br J Surg, 81:486-499, 1994
85. Siebert JR: Small intestinal length in infants and children. Am J Dis Child, 134:593-595, 1980
86. Sigalet DL: Short bowel syndrome in infants and children: an overview. Semin Pediatr Surg, 10:49-55, 2001
87. Sileri P, Sica GS, Gentileschi P, Venza M, Benavoli D, Jarzembowski T, Anzelli A, Gaspari AL. Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury. Transplant Proc, 36:2944-2946, 2004
88. Sjöblom M, Flemström G: Central nervous stimuli increase duodenal bicarbonate secretion by release of mucosal melatonin. J Physiol Pharmacol, 52:671-678, 2001
89. Skandalakis JE: Surgical Anatomy: The embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery-2 Volumes: Androulakis JA, Skandalakis LJ, Kingsnorth AN, Colborn GL,

- Weidman TA, Richardson DD, Skandalakis JE, Skandalakis PN (eds), "Small Intestine", Ondördüncü baskı. Greece, 2004, S: 789-839
90. Smith LJ, Kaminsky S, D'Souza SW: Neonatal fat digestion and lingual lipase. *Acta Paediatr Scand*, 75:913-918, 1986
 91. Sukhotnik I, Khateeb K, Krausz MM, Sabo E, Siplovich L, Coran AG, Shiloni E: Sandostatin impairs postresection intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 47:2095-2102, 2002
 92. Sukhotnik I, Yakirevich E, Coran AG, Siplovich L, Krausz M, Hirsh M, Sabo E, Shiloni E: Effect of transforming growth factor-alpha on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *J Surg Res*, 108:235-242, 2002
 93. Sukhotnik I, Shehadeh N, Shamir R, Bejar J, Bernshteyn A, Mogilner JG: Oral insulin enhances intestinal regrowth following massive small bowel resection in rat. *Dig Dis Sci*, 50:2379-2385, 2005
 94. Tan D, Manchester LC, Reiter RJ, Qui W, Hanes MA, Farley NJ: High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life Sci*, 29:2523-2529, 1999
 95. Teitelbaum DH: Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Pediatr*, 9:270-275, 1997
 96. Thomas CG, Carter JM: Small intestinal atresia: the critical role of a functioning anastomosis. *Ann Surg*, 179:663-670, 1974
 97. Thompson JS, Langnas AN: Surgical approaches to improving intestinal function in the short-bowel syndrome. *Arch Surg*, 134:706-709, 1999
 98. Touloukian RJ, Walker-Smith GJ: Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg*, 18:720, 1983

99. Vakkuri O: Diurnal rhythm of melatonin in human saliva. *Acta Physiol Scand*, 124:409-412,1985
100. Vanderhoof JA, Park JH, Herrington MK, Adrian TE: Effects of dietary menhaden oil on mucosal adaptation after small bowel resection in rats. *Gastroenterology*, 106:94-99, 1994
101. Vanderhoof JA: Short bowel syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*, 7:560-568, 1995
102. Vanderhoof JA, Langnas AN: Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology*. Nov;113:1767-1778,1997
103. Vanderhoof JA, Young RJ: Enteral nutrition in short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*, 10:65-71, 2001
104. Vanderhoof JA,Young RJ: Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17:997-1015, 2003
105. Vanecek J: Cellular mechanisms of melatonin action.*Physiol Rev*, 78:687-721, 1998
106. Vernon AH, Georgeson KE: Surgical options for short bowel syndrome.*Semin Pediatr Surg*,10:91-98,2001
107. Waddell WR, Kern F, Halgrimson CG, Woodborry JJ: A simple jejunocolic "valve". For relief of rapid transit and the short bowel syndrome. *Arch Surg*,100:438-444, 1970
108. Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA(A) receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 74:573-578, 2003
109. Warner BW, Ziegler MM: Management of the short bowel syndrome in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am*, 40:1335-1350, 1993

110. Watson LC, Friedman HI, Griffin DG, Norton LW, Mellick PW: Small bowel neomucosa. *J Surg Res*, 28:280-291, 1980
111. Weale AR, Edwards AG, Bailey M, Lear PA: Intestinal adaptation after massive intestinal resection. *Postgrad Med J*, 81:178-184, 2005
112. Weser E, Babbitt J, Hoban M, Vandeventer A: Intestinal adaptation. Different growth responses to disaccharides compared with monosaccharides in rat small bowel. *Gastroenterology*, 91:1521-1527, 1986
113. Williamson RCN: Intestinal adaptation II: Mechanism of control. *N Eng J Med*, 298:1444-1450, 1978
114. Wilmore DW: Factors correlating with a succesful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr*, 80:88-95, 1972
115. Winczyk K, Pawlikowski M, Karasek M: Melatonin and RZR/ROR receptor ligand CGP 52608 induce apoptosis in the murine colonic cancer. *J Pineal Res*, 31:179-182, 2001
116. Wolf SA, Telander RL, Go WLW, Dozois RR: Effect of proximal gastric vagotomy and truncal vagotomy and pyloroplasty on gastric functions and growth in puppies after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg*, 14:441-445, 1979
117. Yanagisawa M, Kachi T: Effects of the pineal hormon on Payer's patches in the small intestine. *Acta Anat Nippon*, 69: 522-527, 1994
118. Zerek –Melen G, Lewinski A, Kulak J: The opposite effect of high and low doses of melatonin upon mitotic activity of the mouse intestinal epithelium. *Endokrynol Pol*, 38:317-323, 1987
119. Zhang DL, Jiang ZW, Jiang J, Cao B, Li JS: D-lactic acidosis secondary to short bowel syndrome. *Postgrad Med J*, 79:110-112, 2003