

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

132532

**GLUTAMİNİN
SIÇANLARDA OLUŞTURULAN
KISA BARSAK SENDROMUNDA
İNTESTİNAL ADAPTASYONA ETKİSİ**

132532

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET DENİZ UÇAR

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: DOÇ. DR. MEHMET ALİ KOÇDOR

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Bu tezin hazırlanmasında emeği geçen aynı zamanda danışman hocam Dr. M. Ali Kodor'a; Biokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Hilal Kodor'a; Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Ali K pelioglu ve Dr. ř. Mehtat  nl ye; Deneysel Araştırma Bölümü'nden Dr. Osman Yılmaz'a; Medikal Onkoloji Bilim Dalı'ndan Dr. R ksan ehreli'ye; Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Dr. Emre A. Canda'ya teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince destek aldığım, sabır sınırlarını zorladığım hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, aileme, çoğu kez ihmal etmek zorunda kaldığım eşim ve kızıma teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Deniz UÇAR

Kasım 2003

İzmir

İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİLLER.....	2
KISALTMALAR.....	3
ÖZET.....	4
SHORT HEAD AND SUMMARY.....	5
GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
GENEL BİLGİLER.....	7
1) Embryoloji	7
2) Anatomi	8
3) Histoloji	9
4) Fizyoloji	10
KISA BARSAK SENDROMU.....	13
1) Etiyoloji	12
2) Klinik Sendromlar	13
3) İnce Barsak Rezeksiyonuna Yanıt (Adaptasyon)	16
4) Kısa Barsak Sendromunda Tedavi	21
A) Medikal Tedavi	21
B) Enteral Beslenme	23
C) Özel Besinler	23
D) Diet Önerileri	26
E) Parenteral Beslenme	27
F) Vitamin ve Mineral Desteği	29
G) Glutamin	29
5) Cerrahi Seçenekler	31
6) Kısa Barsak Sendromunda Prognoz	33
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
1) Cerrahi Yöntem	34
2) Morfometrik Ölçümler	35
3) Biokimyasal Ölçümler	36
4) İstatistik	36
BULGULAR.....	39
1) Adaptasyon Parametreleri	39
A) Goblet Hücre Sayısı	39
B) Kript Derinliği	39
C) Mukoza Kalınlığı	40
D) Villus Yüksekliği	40
2) Ağırlık.....	41
3) Kollajen Düzeyi	41
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	68

TABLO ve ŞEKİLLER

Tablo I	11
Tablo II	13
Tablo III	14
Tablo IV	16
Tablo V	18
Tablo VI	19
Tablo VII	21
Tablo VIII	24
Tablo IX	25
Tablo X	25
Tablo XI	27
Tablo XII	31
Tablo XIII	33
Tablo XIV	33
Şekil I	7
Şekil II	8
Şekil III	8
Şekil IV	9
Şekil V	9
Şekil VI	10
Şekil VII	10
Şekil VIII	11
Şekil IX	12
Şekil X	32
Şekil XI	32
Şekil XII	34

KISALTMALAR

Kısaltma	İngilizce Karşılığı	Türkçe Karşılığı
µg	Microgram	Mikrogram
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
cm	Centimeter	Santimetre
DEÜTF	Dokuz Eylül University School of Medicine	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DNA	Deoxyribonucleicacid	Deoksiribonükleik asit
EGF	Epidermal Growth Factor	Epidermal Büyüme Faktörü
g	Gram	Gram
GH	Growth Hormone	Büyüme Hormonu
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GLP-2	Glucagon Like-Peptide – 2	Glukagon Benzeri Peptit - 2
H-E	Hematoxylin-Eosin	Hematoksilin-Eozin
HIV	Human Immunodeficiency Virus	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
I-GF	Insulin-like Growth Factor	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-11	Interleukin – 11	İnterlökin - 11
KGF	Keratinocyte Growth Factor	Keratinosit Büyüme Faktörü
KBS	Short Bowel Syndrome	Kısa Barsak Sendromu
L	Liter	Litre
mg	Miligram	Miligram
mL	Mililiter	Mililitre
mRNA	Messenger RNA	Haberci RNA
rhGH	Recombinant Human Growth Hormone	Rekombinant İnsan Büyüme Hormonu
PYY	Peptide Tyrosine Tyrosine	Peptit Tirozin Tirozin
RNA	Ribonucleicacid	Ribonükleik asit
SCFA	Short Chain Fatty Acids	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SBS	Short Bowel Syndrome	Kısa Barsak Sendromu
SEM	Standart Error of Mean	Ortalamanın Standart Hatası
TGF-α	Transforming Growth Factor- α	Transforme Edici Büyüme Faktörü- α
TPN	Total Parenteral Nutrition	Total Parenteral Beslenme
WHO	World Health Organisation	Dünya Sağlık Örgütü
U	Unit	Ünite

ÖZET

GLUTAMİNİN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KISA BARSAK SENDROMUNDA İNTESTİNAL ADAPTASYONA ETKİSİ

Dr. Ahmet Deniz UÇAR

DEÜTF Genel Cerrahi AD. İnciraltı - İZMİR

Kısa Barsak Sendromu, her hangi bir nedenle önemli miktarda ince barsağın çıkartılması sonrasında vücutta görülen, malnütrisyon, ishal ve kilo kaybı ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Bu kayıp sonucunda kalan ince barsak dokusunda metabolizmanın ihtiyacını karşılamak üzere, makroskopik ve mikroskopik değişiklikler ile belirginleşen adaptasyon süreci ortaya çıkmaktadır. Adaptasyonun yetersiz kalması, KBS'lu hastalarda uzun bir süre, hatta yaşam boyu parenteral beslenme desteğini zorunlu kılmaktadır. Uzun süre TPN kullanımı, artan sayıda yan etki ve maliyet artışını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle intestinal adaptasyonu hızlandırmak ve güçlendirmek KBS'lu hastaların tedavisinde umut veren seçeneklerden biri konumuna gelmiştir. Özellikle ince barsak mukoza hücreleri için temel besin kaynağı olması ve metabolik stres halinde üretiminin artan ihtiyacı karşılayamaması nedeni ile tek başına ya da başka maddelerle birlikte kullanılan glutamin, KBS tedavisinde üzerinde en çok çalışılan maddedir. Parenteral formüllerinin piyasaya sürülmesi ile rutin kullanıma da giren glutamin, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda ilk başlarda KBS tedavisinde faydalı etkiler göstermişse de daha sonra yapılan benzer çalışmalarda aynı sonuçlara ulaşamamıştır. Sıçanlarda oluşturulan kısa barsak sendromunda parenteral glutamin kullanımının intestinal kollajen metabolizması ve intestinal adaptasyona etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada amaçlanan, yapılmış klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konulan çelişkili sonuçlara ışık tutmaktır.

Ortalama ağırlıkları 187 g (171-205 g) olan 14 erkek Wistar albino sıçanlar iki gruba ayrıldı ve tümüne %75 ince barsak rezeksiyonu yapılarak KBS oluşturuldu. Deney grubuna 2 hafta süre ile 0,30 mg/kg/gün glutamin, kontrol grubuna ise aynı süre ve hacimde %0,9 NaCl sudaki solusyonu parenteral yoldan uygulandı. Deney süresince tüm hayvanların ağırlık değişimleri kaydedildi. Ondördüncü gün sonunda alınan ince barsak dokusunda intestinal adaptasyonun bilinen parametreleri olan mukoza kalınlığı, kript derinliği, goblet hücre sayısı, villus yükseklikleri karşılaştırıldı. Ayrıca her iki gruptan alınan anastomoz bölgesindeki dokularda yara iyileşmesinin bir göstergesi olan yeni sentezlenmiş (asitte ve tuzda çözünür) kollajen miktarları karşılaştırıldı. İntestinal adaptasyon parametreleri ve kollajen düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Parenteral glutamin kullanımı intestinal adaptasyonu hızlandırıcı etki göstermemekte ve anastomoz bölgesinde yara iyileşmesine katkıda bulunmadığı sonucuna varıldı. Başka bir deyişle, glutaminin KBS'lu hastalarda kullanım indikasyonu bulunmadığı ve beslenme formülasyonundaki varlığının gereksiz maliyet artışına yol açtığı düşünüldü.

SHORT HEAD AND SUMMARY

THE EFFECT OF GLUTAMINE ON INTESTINAL ADAPTATION IN THE SHORT BOWEL SYNDROME OF RATS

Dr. Ahmet Deniz UÇAR
DEÜTF Genel Cerrahi AD. Inciraltı - İZMİR

Short Bowel Syndrome is a phenomenon mainly characterized by malnutrition, diarrhea and weight loss after significant length of small intestinal resection with different indications. An adaptation process characterized by gross and microscopic changes starts in the remaining small intestinal tissue soon after resection. If this process fails to progress well enough to meet the demands of the organism, patients will become partially or even totally dependent to total parenteral nutritional support. If this happens, numbers of life threatening complications and increased costs will develop afterwards. For this reason, lots of medical and surgical investigations have been performing to augment and fasten the adaptation process and to avoid from the complications. As a primary energy source for enterocytes and because endogenous production during stressful condition is not enough to meet the metabolic demand, glutamin is one of the most promising nutrient as a medical management of SBS and mostly studied one alone or in combination with other therapeutic agents. Glutamine is introduced as a nutritional component into the to the treatment of SBS especially after commercial formulations have become available, but beside of prior experimental and clinical trials showing the beneficial effects with the combination with other therapeutical agents, latter studies unfortunately have not shown the same effects. Parenteral glutamine administration in the SBS of rats were evaluated in this study to make a review of conflicting results on SBS treatment and anastomotic wound healing.

Average weight of 187 g (171-205 g) 14 male Wistar albino rats were divided in to two groups. After 75% of small bowel resection which is shown to be enough to create SBS, subcutaneous glutamine and the same volume of 0,9% NaCl solution was given to the study and control groups respectively for 14 consecutive days. During the procedure, weight changes were recorded and at the end of 14th day remnant small bowel tissues were examined for adaptation parameters which are mucosal thickness, crypt depth, goblet cell count, villus height. Newly synthesized collagen (acid-soluable and salt-soluable fractions) were calculated as an indicator of wound healing at the anastomotic site. Results have shown that parenteral glutamin does not enhance intestinal adaptation and wound healing in SBS. In another words, using parenteral glutamin in the treatment of SBS is not indicated and not cost effective.

GİRİŞ VE AMAÇ

Önemli bir uzunlukta ince barsak rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkan klinik bir tablo olarak tanımlanan KBS, daha çok önlenemeyen ishal, steatore, kilo kaybı, dehidratasyon, malnütrisyon, yağ, vitamin ve diğer besinlerin emilememesi ile kendini belli eden belirti ve bulguların toplamı şeklinde özetlenebilir. Kısa barsak mukozal alanının kaybı erişkin ve çocuklarda sanılanın aksine nadir karşılaşılan bir klinik durum değildir. KBS'nun en sık karşılaşılan nedenleri arasında mezenterik iskemik, travma, inflamatuvar barsak hastalıkları, nekrotizan enterokolit ve volvulus sayılabilir. İnce barsak rezeksiyonu sonrasında kalan barsak dokusu, işlevsel kapasitesini ve emilim alanını arttırarak oluşan doku kaybını karşılamaya yönelik bir adaptasyon sürecine girmektedir. Bu süreçte ince barsak boy, çap ve kalınlığında artış olmakta, tüm intestinal tabakalarda hiperplazi ve/veya hipertrofi gelişmekte, bu şekilde emilim ve sindirim işlevi güçlendirilmeye çalışılmaktadır. Bununla birlikte gelişen adaptasyonun organizmanın ihtiyacını karşılamaya yetecek derecede olmaması ve neticesince kişinin çok uzun süre ve hatta bazen hayat boyu parenteral beslenme destek tedavisine bağımlı kalması söz konusu olabilmektedir. Bu durum ise KBS'lu hastalarda kısa ya da uzun dönemde hayatı tehdit edebilen bir dizi komplikasyona ve tedavi maliyetinde önemli bir artışa yol açmaktadır. Bu hastalarda parenteral tedavi bağımlılığını kaldırmak ya da önemli bir oranda azaltmak hayat kurtarıcı olabilmektedir. Barsak rezeksiyonu sonrası gelişen intestinal adaptasyon üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda gündeme gelmiş ve bu süreç, makroskopik ve mikroskopik seviyeden biokimyasal ve genetik yönlerine dek incelenmeye başlanmıştır. Mukozal yüzey ve emilim kapasitesini arttırmak amacı ile çeşitli büyüme hormonları (GH, EGF, TGF- α , GLP-2), makro ve mikronütrientler ve daha az oranda da cerrahi yöntemler deneme aşamasındadır.

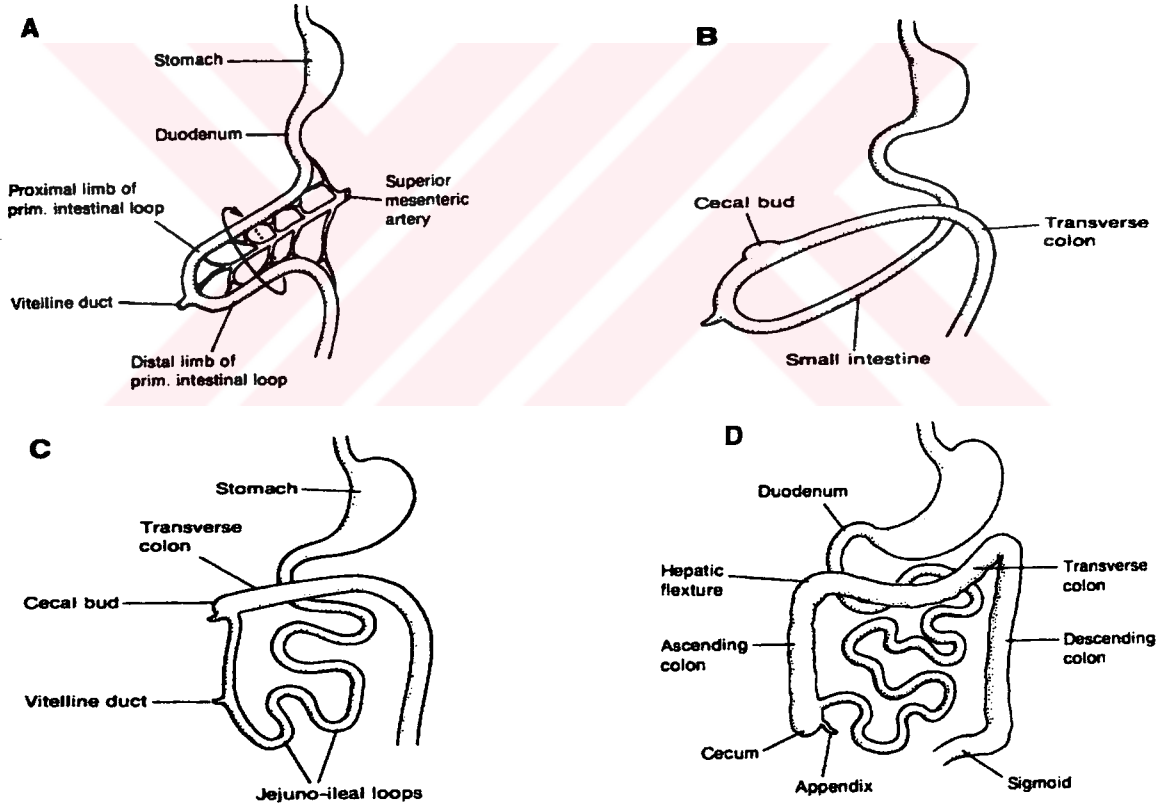
Glutamin, vücutta en çok bulunan ve metabolik stres durumunda üretimi metabolizmanın ihtiyacını tam anlamıyla karşılayacak kadar hızlanamadığı gösterilmiş bir amino asittir. İnce barsak mukoza hücreleri başta olmak üzere hızlı bölünen hücreler için temel besin kaynağıdır. İçinde KBS da bulunan bir çok hastalıkta kullanım indikasyonu bulan glutamin, son yıllarda hemen hemen tüm parenteral beslenme formülasyonları içine de dahil edilmeye başlanmıştır. Özellikle pek çok çalışmada glutamin başka intestinotrofik ajanlarla beraber kullanılmış ve istatistiksel olarak elde edilen anlamlı sonuçlar glutaminin tek başına kullanıldığı gruplardan çok başka ajanlarla kullanıldığı gruplarda elde edilmiş; bu durum glutaminin bağımsız bir faktör olarak KBS'unda intestinal adaptasyonu güçlendirici/hızlandırıcı etkisinin varlığını gölgelemiştir. Buna rağmen glutamin, parenteral formüllerinin de piyasaya sürülmesi ile klinik kullanıma daha yaygın bir şekilde girmiştir. Klinik ve deneysel çalışmalarda KBS tedavisinde glutamin kullanımını üzerine elde edilen çelişkili sonuçlara rağmen TPN tedavisindeki bu değişiklik, zaten yüksek olan tedavi maliyetini daha da arttırmakta ayrıca gereksiz ilaç kullanımını anlamına da gelmiştir.

Bu çalışmada temel amaç, glutaminin KBS oluşturulan sıçanlarda iddia edilen yararlarını standart adaptasyon parametreleri ile sınamak, kullanım indikasyonlarını yeniden gözden geçirmektir.

GENEL BİLGİLER

1) Embryoloji

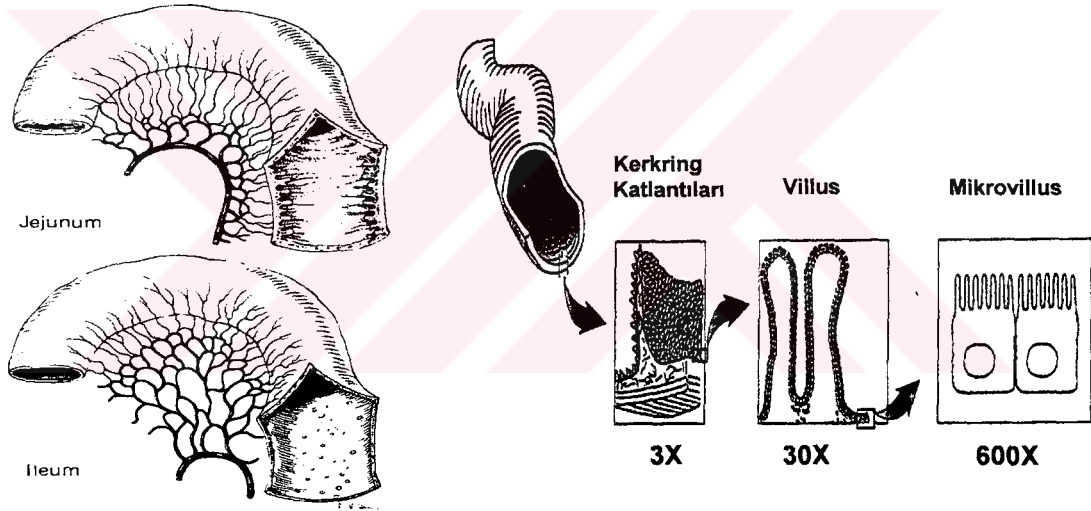
Epitel ve salgı bezlerinin büyük bir kısmının endodermden köken aldığı ilkel sindirim sistemi insanda fetal gelişimin 4. haftasında başlamaktadır. Endodermi saran splanknik mesoderm ise sindirim kanalının kas tabakası ile duvarı oluşturan diğer katmanlarını oluşturmaktadır. İnce barsağın bir bölümü olan duodenum fetal hayatın 4. haftasında *foregut*'un son ve *midgut*'un baş kısmından gelişmektedir. Kalan ince barsak dokusu ise *midgut*'tan köken almaktadır. 5. haftada fetal sindirim sistemi hızla uzamakta ve göbek deliğinden herniye olmaktadır. Bu esnada sindirim kanalı superior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersi istikamette 90 derece dönmekte, karın boşluğuna tekrar girdiği 10. haftada 180 derece daha dönerek toplam 270 derecelik bir dönüş yapmaktadır. Proksimal jejunum karın boşluğuna giren ilk ve sola yerleşen, daha sonraki kangallarının gelişimi ile biraz sağa doğru kayan bölümdür. Çekum karın boşluğuna en son giren, ilk başlarda sağ üst bölümde yerleşen fakat 3-4. aylarda sağ alt bölümde yerleşen bölümdür (Şekil I).



Şekil I: İnsan sindirim kanalının embriyolojik gelişiminin seyri

2) Anatomi

İnce barsaklar sindirim kanalının pilor ile çekum arasında kalan bölümüdür. Yayınların büyük çoğunluğunda erişkinlerde ince barsak uzunluğunun Treitz Ligamenti'nden ileoçekal bileşkeye kadar 400-600 cm arasında değiştiği bildirilmektedir. Yayınlardaki değişikliklerin sebebi ise sağlam, çıkartılan ve kalan ince barsakların ameliyat esnasında ölçümüne dayandırılmaktadır. Bu ölçümlerin hepsi barsağın o andaki kasılma ve/veya gevşeme durumuna bağlıdır ve dolayısı ile kesin değildir. Duodenum pilordan başlayıp Treitz Ligamenti'ne kadar olan kısımdır. Bu noktadan başlayan jejunum daha sonra ileum dokusuna dönüşmekte ve ileoçekal bileşkede ileum ve dolayısı ile ince barsak sonlanmaktadır. Dikkatli bir ölçüm ile duodenumun 20 cm., jejunumun 100-110 cm. ve ileumun 150-160 cm. olduğu söylenebilse de ince barsakların kabaca üst 2/5'inin jejunum ve alt 3/5'inin ileum olduğu ve her iki bölüm arasında gözle görülebilir kesin bir sınır olmadığı bir gerçektir. Bununla birlikte ince barsakta proksimalinden distale doğru gidildikçe lümenin daraldığı, mezenterik vasküler ağın daha sık bir hal aldığı ve dairesel mukozal katlantıların boy ve sayıca kısaldığı görülmektedir (Şekil II). Özel bir yapıya sahip olan ince barsağın iç yüzey alanı, eşdeğer uzunlukta basit bir silindire göre karşılaştırıldığında anatomik ve histolojik özellikleri sayesinde 600 kez daha büyük olabilmektedir (Şekil III).



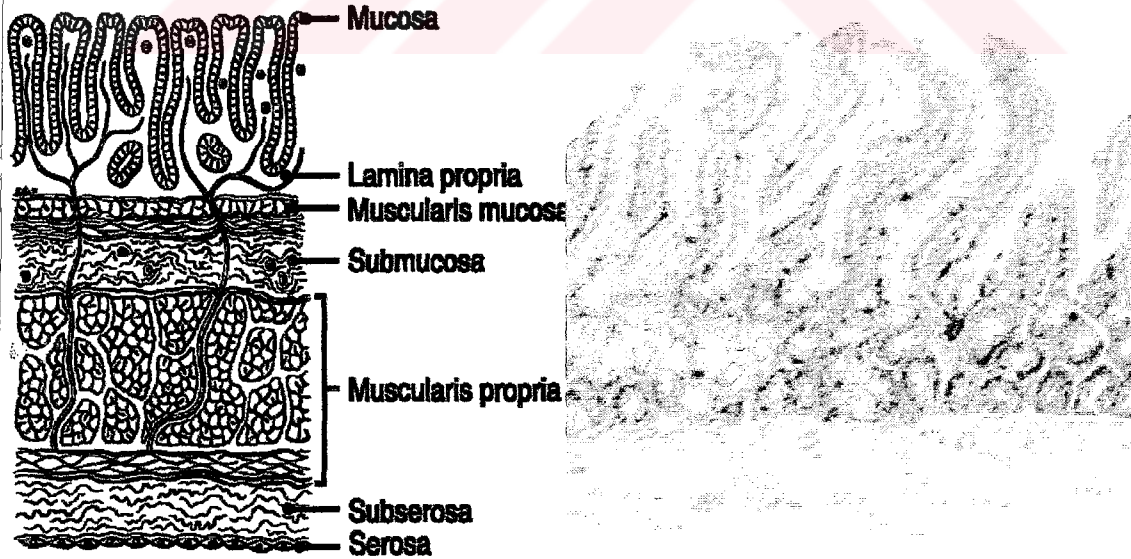
Şekil II-III: Jejunum ve ileumun anatomik farklılıkları ve ince barsak iç yüzeyinin basit bir silindire göre 600 kez büyümesi

Proksimal duodenum arteriyel kanlanmasını çölyak akstan alırken diğer tüm ince barsak süperior mezenterik arter ile beslenmektedir. İnce barsak mezenterik arkusunda zengin kollateral damarlanma olsa da süperior mezenterik arter ana dallarındaki tıkanıklıklar bölgesel infarklar ile sonuçlanabilmektedir. Venöz dönüş süperior mezenterik ven aracılığı ile portal vene olmaktadır. Yaklaşık 2 cm boyutunda eliptik lenfoid dokular olan peyer plakları, distal ileum boyunca antimezenterik bölgede bulunmaktadır. Daha küçük boyuttaki lenfoid dokular tüm ince barsak boyunca bulunmakta, lenfatik drenaj *Cysterna Chyli*'ye yönelmektedir. İnce barsak sempatik ve parasempatik

sinirler ile uyarılmaktadır. Parasempatik uyarı vagus siniri ve transvers çölyak ganglion aracılığı ile olmakta, bu uyarı salgı ve motiliteyi düzenlemektedir. Vagal afferent sinir lifleri olsa da bunlar ağrı hissini taşımamaktadır. Sempatik sinirler splanknik sinirlerden üç demet halinde gelmektedir ve ganglionları süperior mezenterik arter çıkışındadır. Bu sinirlerin motor uyarıları kan damarlarını tonusunu ile barsak salgı ve motilitesini düzenlemektedir. İnce barsaklarda ağrı hissi sempatik sistemin genel viseral afferent sinirleri aracılığı ile taşınmaktadır.

3) Histoloji

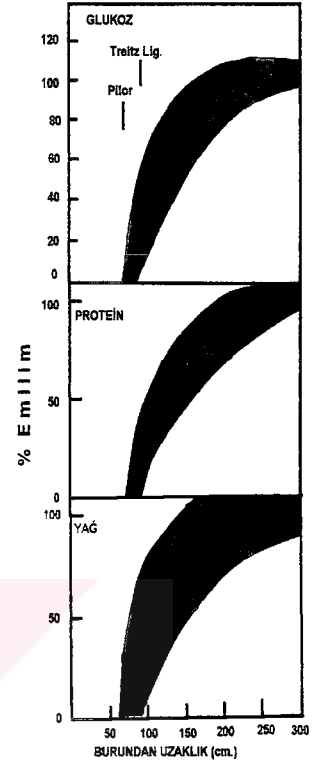
İnce barsak duvarı dıştan seroza, musküler tabaka, submukoza ve en içte mukozadan oluşmaktadır (Şekil IV-V). Seroza, jejunum, ileum ve duodenumun ön yüzeyini örten tek katlı düzleşmiş mesotelial hücre tabakasıdır. Musküler tabaka dışta ince longitudinal, içte kalın sirküler düz kas tabakasıdır. *Gap junction* denilen özelleşmiş hücreler arası bileşke yapıları, kendisine komşu düz kas hücrelerinin bir çift oluşturmasını ve peristaltik hareketlerin etkili ve düzenli bir şekilde oluşmasından sorumludur. Ganglion hücreleri ve Auerbach myenterik pleksusları tabakalar ve hücreler arasında iletişimi sağlar. Submukoza, içerisinde fibroblast, mast hücreleri, lenfosit, makrofaj, eozinofil ve plazma hücreleri gibi çok çeşitli hücreler bulunan sıkı bir bağ dokusu tabakasıdır. Submukoza, en sağlam tabaka olması nedeni ile anastomoz dikişlerinin yerleşimi açısından akılda tutulması gereken bir yapıdır. Arterioller, lenfatikler, venöz pleksus ve sinirler bu tabakadadır. Mukoza, villus yapısı ile potansiyel emilim alanını 30 kat arttıran bir tabaka yer alır. Üç tabakaya ayrılır; ince bir düz kas tabakasından oluşan müskülaris mukoza, kripta tabanından villus gövdesine kadar uzanan bağ dokusu içeren lamina propria ve en içte bir çok hücre tipi içeren kolumnar hücre tabakası (Şekil VI-VII).



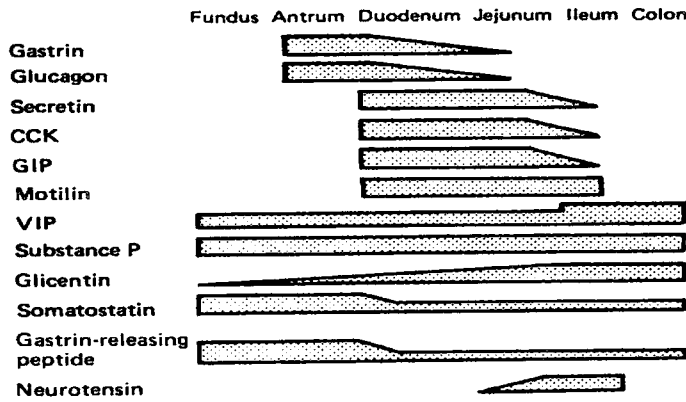
Şekil IV-V: İnce barsak duvarının şematik ve histolojik görünümü (HE 4X)

Tablo I: Maddelerin Ana Emilim Yerleri

Bölge	Emilen Madde	Bozulduğu Durumlar
Proksimal ince barsak:	Demir	Billroth II gastrektomi
	Kalsiyum	Afferent loop sendromu
	Yağlar	Jejunal rezeksiyon
	Şekerler	Nontropikal sprue
	Aminoasitler	Tropikal sprue
	Yağda çözünen vitaminler	
Orta ince barsak:	Folik asit	
	Şekerler	Masif intestinal rezeksiyonlar
Distal ince barsak:	Aminoasitler	
	Safra tuzları	İleal rezeksiyon
Kalın barsak:	Vitamin B12	İleal hastalıklar (Rejyonel enterit)
	Su	Tropikal sprue
	Kısa zincirli yağ asitleri	Lenfoma)



Gastrointestinal mukozada sekresyon ve motiliteyi düzenleyen fizyolojik etkileri açısından farklılıklar gösteren çok çeşitli hormonal aktif polipeptidler bulunmaktadır (Şekil VIII).

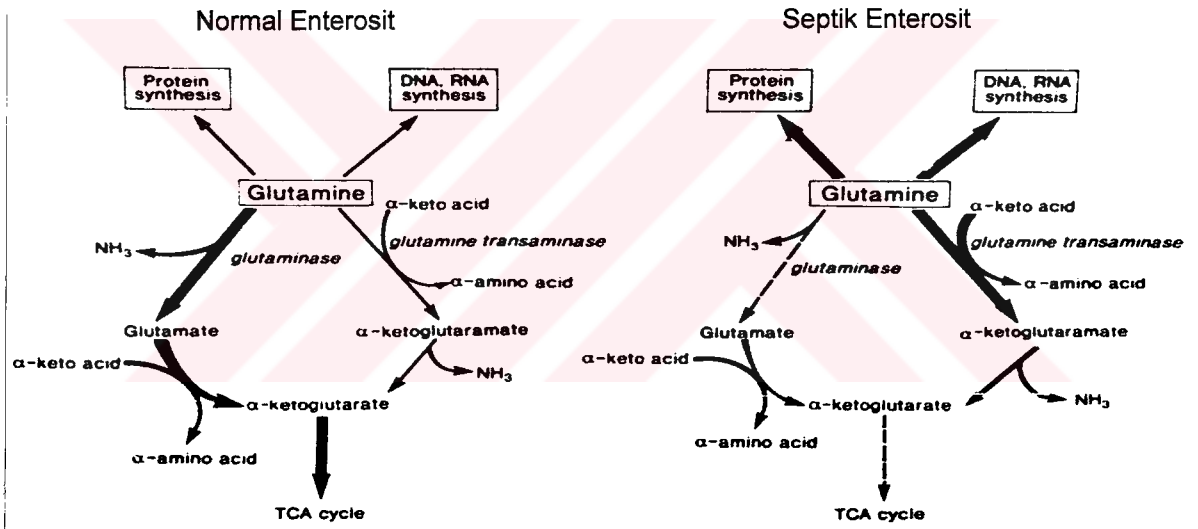


Şeki VIII: Sindirim kanalı boyunca hormonların konsantrasyonları

Kalsiyum, demir, magnezyum, folik Asit, B kompleks vitaminleri ve C vitamini proksimal ince barsaktan emilmektedir. Magnezyum tüm barsak boyunca pasif olarak emilmektedir. Yağda çözünen vitaminler de (A,D,E ve K vitaminleri) ince barsaklardan emilmektedirler.

İleum safra tuzları ve B12 vitamininin emildiği bölgedir. İleumda safra tuzlarının emilimi için pasif diffüzyon ve aktif transport mekanizmalarının her ikisinde vardır. Orta derecedeki ileal rezeksiyonlar (≥ 50 cm) safra asitlerinin emilimini bozarken dolaşan toplam safra havuzunda ya da proksimal intestinal lümene karaciğer tarafından salgılanan konjuge safra tuzu miktarında bozulmaya yol açmamaktadır. İleumda 90 cm veya daha fazla rezeksiyon, dolaşan safra havuzunda azalma ve artmış karaciğer konjuge safra tuzu üretimine rağmen karşılanamayan intestinal kayıp ile sonuçlanmaktadır. Vitamin B12 tamamen ileumdan emilmektedir.

İnce barsak hücreleri için temel besin kaynağı olduğu bilinen glutamin hücre içinde kritik biyokimyasal reaksiyonlarda rol almaktadır. Esansiyel olmayan bir amino asit olan glutaminin başlıca üretim yerleri iskelet kasları ve beyindir. Büyük oranda kaslarda depolanan glutaminin ana yıkım yerleri ise barsaklar ve böbreklerdir. Karaciğerde hem yapımı hem de yıkımı söz konusudur. İleride daha ayrıntılı bahsedileceği gibi glutamin, metabolizmanın stress halinde (sepsis, ince barsak iskemi ve rezeksiyonu vb.) esansiyel amino asit olarak kabul edilmekte ve hücre içindeki metabolizması değişiklikler göstermektedir (Şekil IX)



Şekil IX: İnce barsak epitelinde glutaminin metabolik yolları (Okların koyuluğu enzim aktivitesi ile orantılıdır; kesik çizgiler azalmış aktiviteye işaret eder) (3).

KISA BARSAK SENDROMU

1) Etiyoloji

Kısa Barsak Sendromu, ince barsakların önemli bir bölümünün çıkartılması sonrası gelişen klinik sonuçların toplamı şeklinde özetlenebilir. Erişkinlerdeki en önemli nedenleri arasında tekrarlayan barsak rezeksiyonlarının gerekli olduğu Crohn Hastalığı ve mezenterik vasküler olaylar gelmektedir (4). Crohn'da ince barsaklarda gelişen inflamasyon ileride normal işlev gören barsak dokusunda da azalmaya yol açabilir. Mezenterik vasküler tıkanıklıklarda ise antitrombin III eksikliği, protein C veya S eksikliği, antifosfolipid antikor sendromu veya trombositemi gibi altta yatan barsak hastalığı ya da vasküler tıkanıklığa yol açan faktörler kalan barsak dokusunda yeni dolaşım bozukluklarına neden olabilir. İleride, kalan barsak dokusuna zarar verebilecek böyle faktörlerin saptanması doğru tanı ve etkili profilaksinin oluşturulmasını kolaylaştırır. Geniş barsak rezeksiyonu ya da by-pass işlemlerinin gerekli olduğu diğer nedenlerin arasında travma, radyasyon enteriti, erişkinlerde neoplazmlar, çocuklarda nekrotizan enterit, volvulus ve intestinal atreziler gelmektedir (Tablo II) (5).

Tablo II: Kısa Barsak Sendromunun Nedenleri

• Erişkin

Mezenter vasküler olaylar
Crohn hastalığı
Volvulus
Radyasyon enteriti
Travma
Neoplazm

• Çocuk

Nekrotizan enterokolit
İntestinal atrezi
Malrotasyona bağlı volvulus

2) Klinik Sendromlar

Aşırı ince barsak rezeksiyonu sonrası gelişen klinik tablolar, içerisinde rezeksiyonun tipi ve büyüklüğü, kalan barsağın, pankreasın ve karaciğerin durumu, kalan barsağın adaptasyon derecesi, ileoçekal bileşkenin varlığı, kalın barsak devamlılığın bulunması, yandaş hastalığın varlığı ve şiddeti gibi bir çok faktörden etkilenmektedir. İshal genellikle klinik tabloda en belirgin sorundur ve birden çok nedene bağlıdır. Lüminal içeriğin geçiş zamanında azalma, motilite bozuklukları, yağ, karbonhidrat ve protein malabsorpsiyonu ishal gelişiminde anahtar role sahip faktörlerdir. Öte yandan laktaz, azaldığı net bir şekilde gösterilmiş intestinal disakkaridazdır ve sonuçta luminal hiperozmolarite gelişir. Laktozun kalın barsakta ya da sekonder bakteriyel aşırı çoğalma neticesinde ince barsaklarda fermantasyonu, ozmotik ishali daha da şiddetlendiren yüksek miktarlarda laktik asit üretimine neden olur (6). İnce barsakların %50'sine kadar olan kısmının rezeksiyonu yeterli beslenme durumunu koruma yeteneğinde azalmaya yol açmaz fakat %75'den fazla barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda belirli bir oranda malabsorpsiyon gelişmektedir (6).

Kısa barsak sendromunun başlıca özellikleri ishal, hipovolemi, dehidratasyon, metabolik asidoz ile sonuçlanabilen malabsorpsiyon, kilo kaybı, hipoalbuminemi ile belirginleşen malnütrisyon, potasyum, kalsiyum, çinko, magnezyum, bakır, yağda çözünen vitaminler, folik asit ve vitamin B12 eksikliğidir (Tablo III). 400-500 cm ince barsağın %75'inin çıkartılması ya da 120 cm veya daha az sağlam ince barsak bırakılması durumunda bu bulgular en azından bir süre oluşmaktadır.

Tablo III: Kısa Barsak Sendromunun Klinik Sonuçları

- Dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları
- İshal ve steatore
- Besin eksikliği (malnütrisyon, çocuklarda büyüme-gelişme geriliği)
- Mineral eksiklikleri (kalsiyum, magnezyum, çinko, demir)
- Vitamin eksiklikleri [B12, yağda çözünen vitaminler (A,D,E,K) en sık]
- Gastrik hipersekresyon ve komplikasyonları (peptik ülser)
- Hiperokzaluri veya nefrolithiazis
- Kolelithiazis
- Bakteriyel aşırı çoğalma

Kalan ince barsak miktarı dışında klinik sonucu etkileyen diğer faktörler ise çıkartılan barsağın yeri, ince barsak çıkarılmasını gerektiren nedenler, kalan ince barsağın yapı ve işlev olarak normal ve adaptasyona uygun olması, mide, pankreas, safra ağacı ve kalın barsağın işlevsel durumu, ve çıkartılan bölgenin ileoçekal bileşkeyi kapsayıp kapsamadığıdır (2). Her ne kadar etkileyen faktörler tam olarak tanımlanamamışsa da kalan barsak dokusunun adaptasyonu aylar hatta yıllarca sürmektedir. Ambulatuvar TPN üzerindeki 25 yıl önce başlayan gelişmeler, KBS'lu hastaların seyrini önemli derecede iyileştirmiştir.

İshalin şiddetini belirleyen önemli faktörlerden birisi de çıkartılan ince barsak dokusunun yeridir. İnce barsağın proksimal kısmı rezeke edildiğinde sekretin ve kolesistokinin salgısındaki azalmaya bağlı olarak pankreatik ve biliyer salgılarda da azalma olacağından malabsorpsiyon şiddetlenecektir. İleal rezeksiyonlar, vitamin B12 ve safra tuzlarının emiliminin etkilenmesi ve barsakların distal kesimlerine kıyasla jejunumun daha kısıtlı adaptasyon kabiliyeti nedeni ile daha kötü sonuçların gelişeceği anlamına gelir. İleumun 100 cm'ye kadar olan rezeksiyonları safra tuzlarının enterohepatik dolaşımında bozulmaya, fazla miktarda safra tuzunun kolon lümenine ulaşmasına ve bu da su ve elektrolit sekresyonunun uyarılması sonucunda kolereik ishale neden olmaktadır. İleumun 100 cm'den fazla rezeksiyonunda ise steatore, takip eden artmış hepatik üretimine rağmen safra tuzu havuzunda azalma ve sonucunda yağda çözünen vitamin malabsorpsiyonuna yol açmaktadır.

Kalın barsağa ulaşan luminal içerik miktarı arttıkça kalın barsağın emebilme kapasitesi 3 ila 5 kat artmaktadır (6). Her ne kadar aşırı ince barsak rezeksiyonu sonrasında sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasında kalın barsak önemli bir rol oynasa da, bu durum böbreklerde okzalat taşlarının oluşması gibi bazı komplikasyonlara yol açabilir. Diet ile alınan okzalat lümen içinde kalsiyuma

bağlanarak erimeyen kompleks oluşturmaktadır. KBS'nda ve ishalde lümen içindeki kalsiyum emilmemiş yağ asitlerine bağlanma eğiliminde olacağından bu durum kalan ince ve kalın barsak mukozasının safra tuzları ve yağ asitlerine aşırı maruz kalması nedeni ile artmış mukozal geçirgenlik, diet ile alınan okzalat emiliminde artışa yol açar. Ortaya çıkan hiperokzaluri ve genellikle bu hastalara görülen azalmış idrar miktarı böbrek taşı gelişimi riskini yaratır (6). Kalsiyum malabsorpsiyonu ciddi osteoporoza yol açabilmektedir (7).

KBS hastalarında, dışlanan segmentteki staz (ör. ileojejunal by-pass hastaları, ileostomivarlığı), kısalmış barsak, ileoçekal bileşkenin kaybı ve motilite bozuklukları bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olur. Bu durum yağ ve vitamin B12 emilimini daha da bozar (8).

Vazoaktif intestinal polipeptid ve gastrik inhibitör peptid gibi inhibitör hormonların, jejunum kaybı nedeni ile azalmasına bağlı olarak rezeksiyon sonrası gastrin seviyesi artar ve gastrik hipersekresyon ile sonuçlanır (9). Aşırı barsak rezeksiyonundan sonraki 24 saat içinde asit hipersekresyonu saptanmakta, bu ise peptik ülser hastalığına yol açmaktadır. H2 reseptör antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri tedavinin önemli bir bileşenidir. Pankreatik enzim inaktivasyonu, mukozal hasar ve artmış salgı miktarı ishali şiddetlendirmektedir. Neyse ki bu durum her zaman geçicidir ve genellikle 1 yıl içinde sonlanır.

Özellikle büyük boyuttaki rezeksiyonlar olmak üzere ileal rezeksiyonlarda safra kesesinde taş oluşma riski 3 kat artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 80 cm'den az ince barsağı olan 50 yetişkin hasta 15 yıl boyunca takip edilmiş, yarısından fazlası semptomatik olan 16 hastada (%31) biliyer hastalık geliştiği görülmüştür (10). Safra kesesi taşı gelişimi için risk faktörleri arasında kalan ince barsak dokusunun 120 cm'den kısa olması, ileoçekal bileşkenin olmaması, uzun süre TPN uygulanması ve Crohn Hastalığı gelmektedir. Bu hastalarda profilaktik kolesistektomi önerilebilmektedir. Böbrek taşı gelişiminden farklı olarak KBS'lu hastalarda sağlam kalın barsak olması ya da olmamasının safra kesesi taşı gelişimine etkisi olmamaktadır (11). Daha önce yapılmış insan çalışmalarında artmış safra taşı oluşum sıklığına neden olarak safra asiti malabsorpsiyonu ve buna ikincil kolesterol saturasyon artışı gösterilmiş ise de daha sonraki çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu bulguları desteklememektedir (12,13). İleal rezeksiyonlardan sonra kolesterol taşı oluşumunun yanında artmış pigment taşı oluşumu da bozulmuş bilirübin metabolizmasını işaret etmektedir (12). Bu sürecin oluşumunu daha net bir şekilde açıklayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Duodenum, terminal ileum ve ileoçekal bileşkenin korunduğu halde %50'ye kadar olan rezeksiyonlar sorunsuz bir şekilde tolere edilebilmektedir. Rezeksiyonun %75'i geçtiği, 125 cm'den az ince barsak dokusunun kaldığı durumlarda ise ciddi sonuçlar ortaya çıkmaktadır (14). Bir başka görüşe göre KBS gelişiminin önüne geçmek için kişinin 50-70 cm (1 cm/kg) jejunum veya ileum ile sağlam kalın barsağa ihtiyaç duymaktadır (15).

Hastalığın seyrini etkileyen bir başka etmen de çıkartılan barsağın yeri ve uzunluğunun yanında hastada anastomoz veya stoma oluşturulmuş olup olmadığıdır. Nightingale (16) KBS'lu hastaları primer jejunokolik anastomozu olan veya jejunostomisi olanlar olarak iki gruba ayırmaktadır. Stoması olan hastalarda su, sodyum ve magnezyum gibi divalent katyonların kaybı ana sorun iken anastomozu olan hastalarda bu sorunlara aynı sıklık ve şiddette rastlanmamaktadır. Jejunostomiden

yüksek miktarlarda sıvı kaybı durumunda ağızdan alınan sıvı kısıtlaması, tuz eklenmiş yüksek enerjili izo-ozmolar diet, motiliteyi azaltıcı (loperamid, kodein fosfat gibi) ve intestinal salgıları azaltıcı (proton pompa inhibitörleri, oktreatid gibi) ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle 100 cm'den kısa jejunumu ve jejunostomiden ağızdan alınandan fazla sıvı kaybı olan bu tip hastalar, antisekretuar ilaçlardan en çok fayda gören grubunu oluşturmaktadır. Bu hasta grubu ağızdan aldığından (sekresyonları uyaran) daha fazlasını jejunostomiden kaybeden ve uzun dönem TPN tedavisine daha çok ihtiyaç duyan gruptur. Oktreatid, ince barsaklarda besin taşınımını azalttığı, işlevsel besin taşıyıcılarını sayısını azalttığı ve adaptasyonu yavaşlattığı için tüm KBS hastalarında önerilmemektedir. Kalın barsak devamlılığını korumak sıvı, enerji ve karbonhidrat kaybını azaltacağından sağlanmaya çalışılmalıdır fakat cerrah, anastomoz ayrılmasından çekiniyor ise 2-3 ay sonra kapatılacak bir stoma açılabilir. Bu tercih bir miktar sindirim kanalını (kalın barsağı) devre dışı bırakacak, bu durum bakteriyel translokasyon, tekrarlayan sepsis ve mukozal atrofiye neden olacaktır.

3) İnce Barsak Rezeksiyonuna Yanıt (Adaptasyon)

Rezeksiyon sonrası kalan ince barsak dokusunun adaptasyonu karmaşık ve tam olarak anlaşılmalı bir süreç değildir. İntestinal adaptasyon üzerine var olan bilgilerin büyük çoğunluğu hayvan deneylerinden gelmektedir ve sınırlı sayıda insan çalışması vardır. Bu çalışmalara göre, rezeksiyondan sonra barsakta görülen değişiklikler sadece mukozada sınırlı değildir. Kompensatuar değişiklikler barsağın tüm tabakalarında görülmektedir ve kalan ince barsakta uzama, genişleme ve kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar (6). En erken değişiklik, villöz hiperplazi ile sonuçlanan, hızlı bir şekilde villuslara doğru göç eden proliferatif zondaki kriplerde artmış enterosit sayısıdır. Adaptasyonel değişikliğin derecesi distal bölgelere nazaran proksimal bölgelerdeki rezeksiyonlarda daha belirgindir ve anastomozun hemen distalinde en yüksek seviyeye ulaşır (17). Yapılan hayvan deneylerinde jejunektomiden 48 saat sonra ölçülen RNA, DNA ve radyoaktif timindin alım düzeyleri daha sonra aylarca sebat eden belirgin ileal hiperplaziyi göstermektedir (18). İleal rezeksiyon sonrası jejunumda da morfolojik değişiklikler görülmekle birlikte şiddeti daha azdır (19). Ukleja ve arkadaşları (20, 21) intestinal adaptasyonun bileşenleri olarak şunları saptamışlardır;

Tablo IV: İntestinal adaptasyonun parametreleri

- Villus hücre hiperplazisi
- Artmış kript derinliği
- Kalın barsaklarda genişleme
- Artmış sindirim kanalı geçiş zamanı
- Artmış mukozal enzim aktivitesi

İşlevsel olarak bu değişikliklerin sonucu absorpsiyon için daha fazla yüzey ve artmış toplam mikrovillus enzim aktivitesidir (22). Bununla birlikte, fonksiyonel adaptasyon her bir hücrenin hipertrofisinden çok epitelyal hücre sayısında artış şeklinde olduğundan, hücrelerin boyut olarak küçük ve immatür olmaları nedeni ile disakkaridaz ve transport aktiviteleri gerçekte daha az olabilir (23). İnce barsak rezeksiyonu sonrası glukoz, sükroz, maltoz, safra asitleri, yağ, vitamin B12 ve kalsiyum için artmış absorpsiyon oranları gösterilmiştir (6). Adaptasyonel değişikliklerin derecesi çıkartılan ince barsak uzunluğu ve cerrahi üzerinden geçen süre ile orantılıdır ve değişim 2 yıl sürebilmektedir (18,24).

Her ne kadar genişleme, uzama ve mukozal proliferasyon gösterilmişse de KBS'nda kalın barsaktaki adaptasyonel değişiklikler hakkında çok şey bilinmemektedir (25). İzoperistaltik kalın barsak interpozisyonları üzerine yapılan bir çalışmada belirgin oranda artmış maltaz aktivitesi (normal ileumda var olan seviyeye kadar) saptanmıştır (26). Kalın barsak adaptasyonun belki de en faydalı özelliği kendisine gelen absorbe edilemeyen karbon hidratları absorbe edilebilen kısa zincirli yağ asitlerine çevirerek kalori kazanımı sağlamasıdır (27). Kalın barsak devamlılığı olan 11 KBS'lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, fekal bakteriyel kitle miktarında ve laktüloz fermentasyon kapasitesine artma ve kısa zincirli yağ asiti atılım miktarında azalma saptanmıştır (28). İlginç bir şekilde barsak rezeksiyonu sonrası saptanan "hiperfermantasyon", hastadan çok bakteriyel adaptasyonu göstermektedir.

İntestinal adaptasyonun uyarıcıları olduğu öne sürülen etkenler, kalan barsak dokusuna daha fazla intralüminal besin, biliyer ve pankreatik salgı gelişi, trofik hormonlar, poliaminler ve nöronal faktörler olarak sıralanabilir. İntestinal mukozaya, barsaklar üzerinde trofik etki gösteren bir çok peptid salgılamaktadır (Tablo V). İnce barsak rezeksiyonu sonrası kaybolan dokunun yerini doldurmak için kalan mukozadan bu peptidlerin salgılanmasında artış olmaktadır. İntestinal adaptasyonda son zamanlarda GLP-2'nin etkileri üzerine de çalışılmaktadır (29, 30).

Enteral beslenme olmaksızın adaptasyonun gelişmediği, hatta hipoplazi bile gelişebileceği üzerine bulguların ortaya konması, luminal besinlerin rolünü desteklemektedir (31). Enteral besinlerin kendisi de adaptasyonu uyaran bir faktör olarak kabul edilmektedir. Uzun zincirli trigliseritler ise protein, nişasta ya da orta zincirli trigliseritlere nazaran daha güçlü bir trofik uyarandır (32,33). Kısa zincirli yağ asitlerinin adaptasyon sürecine katkısı olduğu gösterilmiş ise de bu etkinin sistemik mi ya da lokal mi olduğu konusu netlik kazanmamıştır (34,35). Glukoz ve özellikle glutamin olmak üzere aminoasitlerin aktif emiliminin mukozal büyümede önemli rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (36). KBS'nda glutaminin tek başına kullanımının ince barsaklarda gösterdiği etki ve bunun klinik yansımaları üzerine yapılan çalışmalar önceleri glutamin lehine ise de bu durum daha sonra yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Ancak uzamış TPN, radyasyon enteriti ve enterokolit hayvan modellerinde glutaminin yararlı etkileri olduğunu gösteren yeni çalışmalar vardır. Ayrıca başta pektin olmak üzere liflerin hayvan modellerinde intestinal adaptasyonu arttırdığını gösteren bir kaç çalışma yayınlanmıştır (32,37).

Tablo V: İnce barsak rezeksiyonunun enterohormon ve trofik faktörlere etkisi

FAKTÖR	KAYNAK	İNCE BARSAK REZEKSİYONUNUN ETKİSİ
EGF	Tükrük bezleri ve jejunumda yerleşik Brunner bezleri	Sıçanlarda rezeksiyondan 3 gün sonra tükrükte EGF seviyesi artma, idrarda azalma (38)
Enteroglukagon	İleum ve kolonda yerleşik L hücreleri	Sıçanlarda %75 ince barsak rezeksiyonundan 12 gün sonra plazma enteroglukagon seviyesinde belirgin artış (39)
GLP-2	İleum ve kalın barsakta yerleşik L hücreleri	Sıçanlarda ince barsak rezeksiyonu sonrası ileumda GLP-2 mRNA üretiminde artış (40)
		Sıçanlarda ince barsak rezeksiyonu sonrası ileumda GLP-2 inaktivasyonuna yol açan dipeptidyl dipeptidaz IV mRNA üretiminde azalma (41)
IGF-1	İnce barsak hücreleri	Sıçanlarda %80 ince barsak rezeksiyonu sonrası jejunum ve ileumda sırası ile %183 ve %249 IGF-1 mRNA üretiminde artma (42)
PYY	İleumda yerleşik L hücreleri	Sıçanlarda %70 ince barsak rezeksiyonu sonrası plazma PYY seviyesi en az 2 hafta boyunca yüksek ve rezeksiyondan 6 saat sonra ileum ve kalın barsakta PYY mRNA seviyesinde 6-8 kat artma (41)
Nörotensin	Jejunum ve ileumda yerleşik mukozal endokrin hücreleri (N hücreleri)	Köpeklerde %50 distal ince barsak rezeksiyonu sonrası nörotensin seviyesinde geçici yükselme (43)

Biliyer ve pankreatik salgıları içermesi ve bunların salınımını tetiklemesi nedeniyle lüminal içeriğin adaptif değişiklikler üzerine en azından kısmen katkıda bulunduğu söylenebilir. Safra ve pankreas kanallarının bir ileal segmente implante edildiği hayvan modelinde, yeni oluşturulan duktoileostomi etrafında belirgin mukozal büyüme saptanmıştır (6). Bununla birlikte safra ve pankreatik salgıların kendilerinin de bir çok besin ögesi taşıdığı akla getirilir ise bu salgıların rollerini kesin olarak ortaya koymanın güç olduğu söylenebilir.

Adaptasyon sürecine katkıda bulunduğu iddia edilen bir çok hormon vardır (Tablo VI). Kolesistokinin ve sekretinin, çalışma sonuçlarında çelişkili olmakla birlikte adaptasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmişse de bu etki, pankreatobiliyer salgıları uyarmasının bir sonucu olabilir. Her ne kadar gastrin bir trofik hormon olarak çok dikkat çekmekteyse de adaptasyonel etkisi duodenumdan sonraki ince barsak bölgelerinde gösterilememiştir (6). Gastrinin kalın barsak mukozası üzerinde uyarıcı etkisi vardır fakat, bunun adaptasyon sürecindeki rolü net değildir (44).

Yüksek moleküler ağırlıklı, stabil olmayan, karbonhidrat ve lipidlerin lümene ulaşması ile ince barsak tarafından salgılanan bir hormon olan enteroglukagonun da adaptasyonda rolü vardır (45). Bu fikri destekleyen sonuçlar ratlarda kronik glukagon uygulaması ile aminoasitlerin ve şekerin jejunal emiliminde artma şeklinde ortaya çıkmaktadır ki bu durum glukagon antiserumu ile durdurulabilmektedir (46). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise ratlarda enteroglukagon eklenmesi ile intestinal epiteliyal hücre proliferasyonunda azalma saptanmıştır (47) ve eğer var ise rolü

kurgulanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise gastrointestinal sistem kaynaklı GLP-2'nin mukozal büyüme ile adaptasyon hızında artmaya yol açtığı gösterilmiştir (48).

Tablo VI: İntestinal adaptasyonu düzenleyen belli başlı moleküller

MOLEKÜL	İNTESTİNAL ADAPTASYONA ETKİSİ
GLP-2	%75 orta ince barsak rezeksiyonu sonrası 0,1g/g GLP-2'nin günde 2 kez 21 günlük uygulanması proksimal jejunumda -fakat terminal ileumda değil- mukozal hiperplaziye yol açmakta ve intestinal absorptif kapasitede belirgin artış ile sonuçlanmaktadır (48)
IL-11	Sıçanlarda %90 ince barsak rezeksiyonu sonrası 125g/g IL-11 tedavisi villus yüksekliğinde ve kriplerdeki mitotik indekste belirgin artışa yol açmaktadır (49)
KGF	Sıçanlarda %75 ince barsak rezeksiyonu sonrası 3mg/kg/gün KGF tedavisi duodenal, jejunal ve ileal segmentlerdeki mukozal hücre miktarı ve biokimyasal aktivite artışı ile de gösterildiği üzere intestinal adaptasyonu hızlandırmaktadır (50)
TGF- α	Sıçanlarda %50 ince barsak rezeksiyonu sonrası intraperitoneal TGF- α uygulaması intestinal adaptasyonu hızlandırmaktadır (51)
GH	Sıçanlarda %75 ince barsak rezeksiyonu sonrası 0,1mg/kg 28 gün günde iki kez tedavi ile mukozal ağırlık ölçümleri ile de gösterildiği gibi ileal adaptasyon hızlanmaktadır. GH tedavisi, ileal mukozal DNA ve IGF-1 miktarında değişikliğe yol açmamaktadır (52)
	Sıçanlarda %80 jejunoleal ince barsak rezeksiyonu sonrası 14 günlük sentetik GH tedavisi ileal adaptasyonu hızlandırmamaktadır (53)
	25 cm. jejunum, 2 cm. ileum ve ileoçekal bileşkesi olan bir çocukta 4 hafta boyunca 0,5U/kg GH tedavisi TPN'den kurtulmaya olanak tanımıştır (54)
IGF-1	Kısa barsak sendromu olan 10 hastanın en az 12 hafta takip edildiği bir çarpaz klinik çalışmada cilt altı yoldan 0,024mg/kg/gün rhGH veya 8 hafta plasebo uygulanmış; Düşük doz rhGH serum IGF-1 seviyesini iki kat, vücut ağırlığını ve kuru vücut kütlesini artırmış fakat su, enerji ve protein emiliminde anlamlı değişiklik göstermemiştir (55)
	Sıçanlarda %70 ve %80 jejunoleal ince barsak rezeksiyonu sonrası IGF-1 ve analogları ile tedavi yağ malabsorpsiyonunu belirgin bir şekilde azaltmış ve mide ile proksimal barsaklarda ağırlık artışına yol açmıştır (56)
	Gastrostomi ile beslenen sıçanlara %80 jejunoleal ince barsak rezeksiyonu sonrası 7 gün boyunca 2,4mg/kg/gün IGF-1 infüzyonu yapılmış; jejunumda gözlenmeyen fakat ileumda orta derecede gözlenen büyümeye yol açmıştır (42)
EGF	%60 jejunoleal ince barsak rezeksiyonu yapılan TPN ile beslenen sıçanlara 7 gün IGF-1 tedavisi uygulanmış, jejunal kitle, enterosit proliferasyonu ve migrasyon oranında artış sağlanmış fakat kalın barsak yapısında oldukça düşük sonuçlar alınmıştır (57)
	2/3 proksimal ince barsak rezeksiyonu yapılan tavşanlarda 5 gün 40g/kg/gün oral EGF tedavisi, maltaz aktivitesinde ve glukoz taşıma ve <i>phlorizin</i> bağlanma kapasitesinde 3-4 kat artışa yol açmıştır (58)
	%50-%60 ince barsak rezeksiyonu yapılan tavşanlarda 7 gün 0,3g/kg/saat EGF tedavisi, rezeksiyondan 3 hafta sonra kuru mukoza ağırlığında 4 kat artış ile sonuçlanmıştır (59)
Nörotensin	Sıçanlarda %75 ince barsak rezeksiyonu sonrası 6,25g/kg/saat EGF tedavisi rezeksiyondan 28 gün sonra mukozal kalınlıkta anlamlı bir artışa neden olmuştur(60)
	Sıçanlarda %75 ince barsak rezeksiyonu sonrası 600 g/kg/gün tedavi sonrası mukozal proliferasyonda artış sağlanmıştır (61)

Büyüme ile ilgili poliaminler, pütresin, spermidin ve spermin, büyüme ve adaptasyonu ile ilgili olarak faktörler olarak artan oranda ilgi görmektedirler. Bu maddelerin hücresele düzeyde hiperplazi ile sonuçlanan RNA ve DNA sentez artışına yol açtığı bilinmektedir. Hayvanlarda jejunektomi sonrası görülen ileal adaptif değişiklikler poliamin sentezinde hız belirleyici enzim olan ornitin dekarboksilaz inhibisyonu ile önlenmektedir (62). Her ne kadar her bir maddenin rolünü destekleyen kanıtlar kesinleşmemiş olsa da prostaglandinler, IL-11 (63), EGF, I-GF (64), GHRH ve kortikosteroidlerin intestinal epitelial hücre çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Hümorale faktörlerin yanı sıra intestinal innervasyon, kan akımı ve motilitedeki değişikliklerin de adaptasyonda rol oynadığı söylenebilir (28,65,66)

Rezeksiyon sonrası adaptasyonel değişikliklerin ince barsağın sadece epitel tabakasında olmadığı, tüm tabakalarda hipertrofi ve hiperplazinin geliştiği bilinmektedir (6). Barsağın diğer katmanlarında gelişen adaptasyonel değişiklikler, KBS'na yol açan cerrahi işlem sırasında planlanan anastomoz bölgesi yara iyileşmesi açısından önem taşımaktadır. İnce barsak anastomozu sonrası dikişlerin yük taşıma gücünün ilk 3 gün boyunca azaldığı (inflamatuar dönem), fakat takip eden 7 . güne doğru (fibroplazi dönemi) bu gücün arttığı, bu durumun ileum ve jejunum duvarındaki kollajen miktarı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (67). Yine başka bir çalışmada ise oral glutamin tedavisinin anastomoz patlama basıncında artışa ve anastomoz bölgesinde birim alandaki kollajen miktarında artışa yol açtığı bildirilmiş, anastomoz bölgesi kollajen miktarı ile anastomoz patlama basıncı arasında bağlantı kurulmuştur (68). Cerrahi girişim sonrası sadece anastomoz bölgesinde değil, tüm ince barsak, mide ve kalın barsakta da kollajen sentezinde artış olmaktadır. Kollajen üretim artışının ileumda bir süre daha devam etmesine rağmen ameliyattan 4 gün sonra bu durumun daha çok anastomoz bölgesine yerleştiği bilinmektedir (69). Kollajen sentezinde ilk günlerde görülen genel artış, travmaya yanıtın bir parçası olarak değerlendirilebilirse de daha sonra kollajen üretim artışının anastomoz bölgesinde yoğunlaşması, anastomoz iyileşmesinin bir göstergesidir. İlk dönemlerde kollajen miktarında artış olmakla birlikte dokudaki kollajen dışı maddelerin üretimindeki artış nedeni ile bu durum kollajen konsantrasyonunda artış anlamına gelmemektedir. Çalışmalarda tüm ince barsak dokusunda erken dönemlerde belirgin protein üretimi olduğu da gösterilmiştir (70). Fakat kollajen ve protein üretiminin yerleşim ve süreci farklılıklar göstermektedir. Fibroplazi döneminde (cerrahiden 4 gün sonra) kollajen sentezi özellikle anastomoz bölgesinde belirginleşmektedir. Bununla birlikte kollajen üretim ve birikimi sadece anastomoz bölgesi ile sınırlı kalmamakta, 3 cm'den daha uzakta bile gözlenmektedir. Geniş bir alanda gözlenen kollajen sentez artışı, kalın barsak anastomozu sonrası patlama basıncı ve kollajen sentez artışı arasında bağlantı olduğunu öne süren çalışmalara da dayanak teşkil etmiştir (71). Bu görüşe karşı olan, kollajen üretim ve miktarının 2 cm'yi geçmediğini öne süren çalışmalar da yayınlanmıştır (70,72). İnce barsakta ilk dönemlerde dikiş taşıma kapasitesindeki azalışın kollajen miktarındaki azalışa bağlı olmadığı, aksine kollajen miktarında bu dönemde bir artış söz konusu olduğu gösterilmiştir (70). Bu durumun ilk dönemlerde yeni üretilmiş kollajen miktarındaki artışın sonucu olduğu söylenebilir. Özellikle üçüncü günden sonra görülen dikiş taşıma kapasitesindeki artışın üretilen kollajenin miktarındaki artışın yanında kollajenin olgunlaşması ile de bağlantılı olduğu bildirilmektedir.

4) Kısa Barsak Sendromunda Tedavi

KBS'nun tedavisinde hedef metabolik ve nütrisyonel ihtiyaçları titizlikle saptayıp gidermek, en kısa sürede olabildiğince fizyolojik enteral gıda alımı sağlamak ve parenteral beslenmeden kurtulmaktır. Bunun içinde medikal tedavi ve/veya enteral ya da parenteral özel besin desteği ve bazı hastalarda cerrahi girişim ihtiya ı bulunmaktadır. Primer patofizyolojik bozuklukların ve uzun dönem TPN gibi tedavi komplikasyonlarından kaçınmak için özel dikkat sarfetmek gerekmektedir.

KBS'nun geleneksel olarak postoperatif üç farklı tedavi evresine sahip olduğu söylenir (Tablo VII). 1. evre erken postoperatif dönemden 1 veya 2. aya kadar olan dönemdir. Bu dönemde özellikle ishalle birlikte ciddi sıvı ve elektrolit kaybı gözlenmektedir. Bu dönemde tedavinin ana hedefi büyük cerrahi geçiren her hangi bir hastada olduğu gibi kayıpların saptanıp yerine konmasına yöneliktir. Barsak adaptasyon dönemi de denilen 2. evrede ise yukarıda anlatılan süreçler sonrasında ilerleyen adaptasyon ile ishalin azalması gözlenir. Oral alıma bu dönemde başlanır ve hasta tolere ettikçe devam edilir; bu esnada absorptif eksikliğin devam ettiği saptanabilir. Maksimum adaptasyon 2 yıla kadar sürebilmektedir ve bu dönemin süresinin belirleyicisidir.   nc  evre maksimum adaptasyonun gelişiminden sonra uzun dönem tedavi dönemdir. Her ne kadar hastaların bir çoğu sadece oral alım ile yeterli beslenme ve metabolik dengeyi sağlayabilse de diğerleri hayat boyunca destek tedavisine ve hatta TPN'a ihtiyaç duyabilirler. Sayılan bu dönemler her ne kadar yapay kurgulama olarak görünse de bu dönemlerin kavranması ile kompleks bir seyir izleyen KBS'nun tedavisinin farklı yönlerini tartışmak için güzel bir çatı oluşturmaktadır.

Tablo VII: Kısa Barsak Sendromunun Klinik Evreleri

Evre 1: Erken dönem (0-2 ay)	Evre 2: Barsak adaptasyonu (2-24 ay)	Evre 3: Uzun dönem tedavi periyodu (2. yıl)
<ul style="list-style-type: none">• Dikkatli sıvı ve elektrolit takibi• ve takviyesi• Antisekretuar tedavi• Antimotilite tedavisi• TPN	<ul style="list-style-type: none">• Oral alıma geçiş• Parenteral destekleme• Antisekretuar tedavi• Antimotilite tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Tolere edilen rejimlerle oral alımın en üst düzeye çekilmeye çalışılması• Parenteral destek tedavisi (?)• Gerektikçe antimotilite tedavisi• Gerektikçe vitamin ve mineral desteği• Cerrahi girişim (?)

A) Medikal tedavi

Gastrik hipersekresyon ve takip eden peptik ülserasyon, pankreatik enzim inhibisyonu, anastomotik ayrılma, mukozal hasarlanma ve artmış sekresyon hacmi erken asit antisekretuar tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Gastrik hipersekresyonun cerrahiye takiben ilk 24 saatte ortaya çıkabildiği gösterildiğinden (73), erken intravenöz H2 reseptör antagonist tedavisi önemlidir. Simetidin'in etkinliği gösterilmiştir (74) fakat bütün H2 reseptör antagonistlerinin hemen hemen aynı oranda etkin olduğu söylenebilir. Gastrik hipersekresyonun 1 yıl içinde normale dönmesinin beklendiğinden oral veya

intravenöz tedavi bir kaç ay devam ettirilmelidir. Simetidin, KBS'lu hastalarda besin emilimini iyileştirdiği (75), köpeklerde %80 ince barsak rezeksiyonu sonrası adaptasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir (76). Omeprazol de KBS'lu hastalarda asit salgısını azaltmada etkin bir ajandır (77) ve son zamanlarda farklı intravenöz formları kullanıma girmiştir.

Sıvı kaybını en aza indirmek, besinlerin mukoza ile temas süresini uzatmak ve nihayetinde oral alımı garantiye almak ve absorpsiyonu geliştirmek için ishalin önüne geçmek büyük öneme sahiptir. Bu açıdan narkotik ve opiat türevleri en etkili ajanlardır. Periferik etkisi olan loperamidaz minimal bağımlılık özelliği ile, absorpsiyonu uyarabilir ve lümen içeriğinin barsaktan geçiş süresini uzatabilir fakat tedavide tek başına kullanımı bir çok hastada yetersiz kalabilir. Erken postoperatif dönemde intravenöz ve sonra oral yoldan codein kullanılabilir. Difenoksilat da yararlı olabilir. Kapsül formların etkisiz kalma ihtimali olduğundan mümkün ise sıvı formülasyonlar her zaman tercih edilmelidir. Opium eriyiğine bazı vakalarda ihtiyaç duyulabilir ve damlalar şeklinde titrasyonu kolaydır. Somatostatin ve onun uzun etkili analogu octreotid kullanımı, KBS'lu hastalarda şiddetli ishal tedavisinde tartışılmış (14); transit zamanını kısaltıcı, sekresyonları (gastrik sekresyonlar) azaltıcı etkisinden faydalanılmaya çalışılmıştır. Fakat safra kesesi taşı gelişimi (78), pankreatik ekzokrin sekresyonların önlenmesine bağlı steatorenin daha da kötüleşmesi gibi yan etkiler kullanımını sınırlamıştır. Somatostatin kullanımının hayvanlarda intestinal adaptasyonu önlediği gösterilmiş (79,80), bu durum kullanımını çok gerekli ise erken postop dönemle sınırlamıştır.

Uzunluğu 100 cm'den daha az ileal rezeksiyon yapılmış ve kolonik devamlılığı olan hastalarda, kolon lümenine ulaşan emilememiş safra asitlerinin yol açtığı aşırı kalın barsak sekresyonu nedeni ile kolereik ishal görülebilir. Bu tip hastalarda kolestimamin kullanımı faydalı olabilir ki bu tedavinin, diet ile alınan okzalatlarla bağlanıp okzaluriyi azaltıcı etkisi de vardır. Daha geniş rezeksiyonlarda safra havuzu azalmakta, steatore belirginleşmektedir. Bu durumda kolestimamin yağ malabsorpsiyonunu daha da bozup ishali şiddetlendirebilmektedir.

Aşırı proksimal ince barsak rezeksiyonları sekretin ve kolesistokinin salgısını körleştirebilmekte, pankreatik salgıyı bir ölçüde azaltmakta ve belirli bir derecede fonksiyonel pankreatik yetmezliğe neden olmaktadır (73). Her ne kadar hastaların çoğunluğunda gerekmede de seçilmiş vakalarda pankreatik enzim takviyesi fayda sağlayabilmektedir.

Bakteriyel aşırı çoğalma için medikal tedavi, KBS'lu hastaların tedavisinde önemli bir konudur. Fistül veya darlık gelişen hastalar intestinal staz ve bakteriyel proliferasyona adaydırlar. İleoçekal bileşke kaybı da daha fazla miktarda bakterinin ince barsaklara geçmesine zemin hazırlar. Standart noninvaziv testlerle bakteriyel aşırı çoğalma saptanması (ör. Safra asiti soluma testi, Schilling testi), ileal rezeksiyon yapılmış hastalarda bir anlam ifade etmeyebilir. Artmış serum folik asit düzeyi bu durumun habercisidir. Özellikle kalan barsak dokusunda altta yatan hastalığın devam ettiği hastalarda (ör. Crohn Hastalığı, radyasyon enteriti) ve daha önce klinik olarak stabil olan ve sonradan genel durumunda kötüleşme olan hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma şüphesine karşı ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

B) Enteral Beslenme

Erken enteral beslenmeyi başlatmak için eğer ilk ameliyatta gerçekleşmemiş ise cerrahlar postoperatif daha sonraki bir karın ameliyatında genellikle perkütan gastrostomi tüpü yerleştirme eğilimi içindedirler. Hastaların bir kısmı özellikle gece verilen yavaş enteral beslenmeden fayda görmektedirler. Enteral beslenmenin adaptasyonu hızlandırdığı iyi dökümente edilmiş bir gerçektir (6,73) ve burada üzerinde ayrıntılı durulmayacaktır. Yine de mümkün olan en kısa sürede her ne kadar kalori ve besin ihtiyacının büyük bir kısmı parenteral sağlansa da, sınırlı da olsa enteral beslenmeye başlanması önemlidir. İlk olarak hipozozmalar şeker ve tuz solüsyonları ile başlanan enteral beslenme tolere edildiği oranda artırılmalıdır.

Ticari veya evde yapılmış oral rehidrasyon solüsyonları kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada standart Dünya Sağlık Örgütü (WHO) solüsyonuna nazaran daha yüksek sodyum konsantrasyonuna sahip solüsyonların kullanılması halinde KBS'lu hastalarda sodyum absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir (81). Elementer dietlerin (monogliserid, serbest aminoasit, dipeptit ve tripeptit, bazen orta zincirli triaçilgliserol içeren) kullanımı tartışmalıdır. Elementer dietler jejunumun ilk 100 cm'sinden etkin bir şekilde emilmekte ve sindirme çok az ihtiyaç göstermektedir. Bunların adaptasyonu hızlandırdığı ve proksimal ince barsak kütlesini koruduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte elementer dietlerin oral alımı çok zordur ve genellikle bir çok hastada doğrudan mide boşluğuna verilmesi tercih edilmektedir. Ayrıca bu solüsyonlar sıklıkla hafif hiperozmolardır ve hızlıca verilmeleri ishali şiddetlendirebilir. Polimerik dietler elementer dietlere nazaran daha ucuz, oral alımı daha kolay ve daha düşük ozmolariteye sahiptirler.

Klinisyenlerin bir kısmı başlangıçta polimerik formülleri tercih etmekte, elementer formülasyonları ise polimerik diet alamayan ya da yavaş perkütan gastrostomi veya nazogastrik tüp infüzyonu gerektiren hastalarda kullanılmaktadır. Elementer ve polimerik dietlerin karşılaştırıldığı, 150 cm'den az jejunumu kalmış ve yüksek jejunostomisi olan 7 hasta üzerine yapılmış bir çalışmada kalori, nitrojen ya da yağ emiliminde, her iki diet arasında bir fark saptanmamış ve bu hasta grubunda elementer dietin bir üstünlüğünün olmadığı sonucuna varılmıştır (82). Bu çalışma daha sonra 62 hastalık başka bir çalışma ile desteklenmiştir (83).

C) Özel Besinler

Intestinal adaptasyonu hızlandırdığı gösterilmiş bir çok besin maddesi vardır (Tablo VIII). Enteral formülasyonlara rutin olarak eklenmeyen adaptasyonu hızlandırdığı belirtilen özel besinlerin rolü gözden geçirildiğinde (32), oral pektin, glutamin ve kısa zincirli trigliseritlerin adaptasyonu hızlandırdığına dair umut verici hayvan deneyleri olsa da insan çalışmaları sınırlıdır. Ortalama 6 yıl TPN bağımlı 47 erişkin KBS'lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada cesaretlendirici sonuçlar bulunmuştur (84). Hastalar klinik araştırma merkezine 4 haftalık periyotlarla kontrole gelmişler, bu süre içinde yüksek karbonhidrat, düşük yağ, glutamin, ya da rekombinant büyüme hormonunu tek başına ya da kombinasyon şeklinde almışlardır. Kombine tedavi istatistiksel olarak anlamlı oranda protein absorpsiyon artışı ve gayta miktarında azalma ile sonuçlanmıştır. Ortalama 1 yıllık takibin sonunda hastaların %40'ı TPN'dan uzaklaştırılmıştır.

Tablo VIII: İntestinal adaptasyonu etkileyen besinler

BESİN	İNTESTİNAL ADAPTASYONA ETKİSİ
Çözünebilir lif ve SCFA	Sıçanlarda %80 ince barsak rezeksiyonu sonrasında SCFA ile desteklenmiş parenteral beslenme ileumda D-glukoz emiliminde artış sağlamaktadır (85)
	Sıçanlarda %80 ince barsak rezeksiyonu sonrasında %2 pektin ile zenginleştirilmiş elementer diet intestinal ağırlık, mukozal protein miktarı, ve mukozal DNA miktarında belirgin artışa yol açmaktadır (86)
Trigliseritler	Sıçanları %60 rezeksiyon sonrası %60 uzun zincirli trigliserit içeren elementer diet ile besleme, uzun zincirli trigliserit ile besleme ile karşılaştırıldığında daha iyi intesinal adaptasyon ile sonuçlanmıştır (87)
Ornitin α-ketoglutarat	2 g/kg/gün ornitin α -ketoglutarat içerecek şekilde hazırlanan elementer diet, jejunum kript derinliği oranında ve anterior tibialis kası glutamin miktarında belirgin artışa yol açmaktadır (88)
	1 g/kg/gün ornitin α -ketoglutarat içerecek şekilde hazırlanan elementer diet, ileal villus yüksekliğinde ve ornitin dekarboksilaz mRNA üretiminde belirgin artışa yol açmaktadır (89)
Glutamin	Sıçanlarda %85 ince barsak rezeksiyonu sonrası %2 glutamin ile zenginleştirilmiş TPN ile besleme mukozal villus yüksekliği ve mukozal DNA miktarı ile de teyit edilen intesinal adaptasyon hızında artışa yol açmaktadır (90)
	Sıçanlarda %80 ince barsak rezeksiyonu sonrası glutamin ile zenginleştirilmiş diet ileal hiperplaziyi hızlandırmaktadır (91)
	Sıçanlarda %70 ince barsak rezeksiyonu sonrası %5 glutamin ile zenginleştirilmiş sıçan besini ile besleme, Duodenal protein miktarı ve ileal DNA miktarı ile de teyit edilen intesinal adaptasyon inhibisyonuna yol açmaktadır (92)
	Sıçanlarda aşırı ince barsak rezeksiyonu sonrası %2 glutamin ile zenginleştirilmiş elementer diet intesinal adaptasyon göstergelerinde belirgin bir değişikliğe yol açmamaktadır (93)
	Sıçanlarda rezeksiyon sonrası %4 glutamin ile zenginleştirilmiş diet ile besleme intesinal adaptasyona belirgin bir etki göstermemektedir (94)

Büyüme hormonu ve glutaminin kombine kullanımının getirdiği yararlı sonuçlar, uygulanan hastaların dikkatli bir şekilde ve yetişmiş personel tarafından takip edilmiş olmaları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Ayrıca 47 hastanın 43'ünde kalın barsak devamlılığın bulunduğunu, bu hastaların arttırılmış karbonhidrat ile ince barsaklarda emilemeyen karbonhidratların kalın barsakta kısa zincirli yağ asitleri şeklinde emileceği, azaltılmış diet yağ miktarı ile steatorenin azaltılabileceği uygun diet tedavisinden de fayda görmelerinin kuvvetle muhtemel olduğunu belirtmek gerekir.

İntestinal adaptasyonu hızlandırma amaçlı hormonal ajanlar (özellikle GH), özel beslenme dietleri ve bu dietler içine bazı özel katkıları (özellikle glutamin) içeren tedavilerin denendiği belli başlı çalışmalar Tablo IX ve X'de özetlenmiştir.

Tablo IX: Intestinal adaptasyonda glutamin ve GH tedavisi üzerine yapılan deneysel çalışmalar

Çalışma	Denekler	Çıkarım
Tamada ve ark., 1993	%85 rezeksiyon yapılmış 74 erkek Sprague- Dawley sıçanları	Alanil glutamin ile zenginleştirilmiş TPN, kalan ileum ve jejunumda adaptasyonu hızlandırabilir.
Liu ve ark., 1997	60% rezeksiyon yapılmış Wistar sıçanları	Glutamin-dipeptid ile zenginleştirilmiş parenteral beslenme intestinal adaptasyon ve sindirim kanalı bariyer görevini sürdürmede yardımcıdır.
Michail ve ark., 1995	80% rezeksiyon yapılmış erkek Sprague- Dawley sıçanları	Elementer diete glutamin eklenmesinin barsak rezeksiyonu sonrası intestinal adaptasyona etkisi yok
Wiren ve ark., 1996	60% rezeksiyon yapılmış 123 Sprague- Dawley sıçanı	Glutamin ile güçlendirilmiş diet büyüme etkilemiyor fakat geçici proliferatif etki gösteriyor
Zieger ve ark., 1996	80% rezeksiyon yapılan sıçanlar	Parenteral IGF-I ve enteral glutamin, ince barsak rezeksiyonu sonrası ileal adaptasyon üzerinde tek başlarına ve sinerjistik etki gösteriyorlar
Vanderhoof ve ark., 1997	70% rezeksiyon yapılan 34 erkek sıçan	Glutamin ve GH'un birlikte kullanımının KBS'u üzerinde olumlu etkisi yok
Alavi ve ark., 1998	80% rezeksiyon yapılmış 20 Sprague- Dawley sıçanı	Glutaminin tek başına intestinal işlev üzerinde etkisi yok. GH ile birlikte kullanımının ise sinerjistik etki göstermesi söz konusu değil.
Waitzberg ve ark., 1999	95% rezeksiyon yapılmış 80 Wistar sıçanı	Glutamin diyeti ve GH'nun, barsak rezeksiyonu sonrası nitrojen balansını ve barsak büyümesini iyileştiriyor fakat hücre çoğalımı üzerine etkisi yok.

Tablo X: Glutamin, GH ve düşük yağ/yüksek karbonhidrat içeren diet tedavisi üzerine KBS'lu hastalarda yapılan klinik çalışmalar

Çalışma	Çalışma Tipi	Denekler	Çıkarım
Byrne ve ark., 1995	Kontrollü Çalışma	Ort. 37 (8-90) cm ince barsağı olan 10 hasta	Pozitif
Byrne ve ark., 1995 (84)	1) Kontrollü çalışma 2) Vaka serisi	1) 15 hasta 2) 47 hasta (ort. İnce barsak uzunluğu 50±7 cm n=43)	Pozitif
Wilmore ve ark., 1997	Vaka serisi	TPN bağımlı 45 hasta	Pozitif
Scolapio ve ark., 1997 (95)	Randomize kontrollü çift kör çarpaz çalışma	Ort 71 (55-120) cm ince barsağı olan 8 hasta	Negatif
Scolapio, 1999 (96)	Randomize kontrollü çift kör çarpaz çalışma	KBS'u olan 8 hasta (yukarıdaki gibi)	Negatif Sonuçlar muhtemel ödemi göstermekte
Szkudlarek ve ark., 2000 (97)	Randomize kontrollü çift kör çarpaz çalışma	Ort 104 (30-150) cm ince barsağı olan 8 hasta	Negatif
Ellegaard ve ark., 1997	Randomize kontrollü çift kör çarpaz çalışma	Ort 130 (90-170) cm ince barsağı olan 10 hasta	Düşük doz GH kabul edilebilir
Seguy ve ark., 1999	Randomize kontrollü çift kör çarpaz çalışma	Ort. 38 (0-140) cm ince barsağı olan 12 hasta	Pozitif

D) Diet Önerileri

Serbest oral alım zamanla sık ve küçük miktarlarla olabilecek ama tamamen normal gıdalara doğru yönlendirilmelidir. Hasta tarafından tercih edilen ve hazırlanan gıdalar bu şekildeki besin tedavisinde yararlı bir yöntemdir. Araştırmacıların büyük çoğunluğu yüksek karbonhidrat, yüksek kalori, ve yüksek protein dietlerinin optimal diet olduğu konusunda hemfikirdir fakat verilenlerin tamamının hasta tarafından absorbe edileceği anlamına gelmemektedir. Tahmini hedef normal alımdan %50-%100 daha fazlasını almaktır.

Diette bulunması gereken yağ miktarı konusunda tartışmalar vardır. Önceleri önerilen dietteki yağ miktarının azaltılması, bazı yazarlara göre 25 g/günü geçmemesi şeklinde idi. Bu yaklaşıma gerekçe ise absorbe edilememiş yağ asitlerinin kalın barsağa fazla miktarda geçmesi sonucu kalın barsak sekresyonlarında artma ile beliren ishalin steatore ile daha da şiddetlenmesinin ve yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonunun önlenmesi; okzalat emilimindeki artışın önlenmesi ve gaytada yağ asitlerine bağlanan divalent katyon kaybının önlenmesidir. Bu yaklaşım okzalat absorpsiyonu ve yağ asitleri tarafından artırılmış kalın barsak sekresyonun söz konusu olmadığı, özellikle kalın barsak devamlılığı olmayan hastalarda soru işaretleri taşımaktadır. Ayrıca yüksek yağ içeren dietler daha lezzetli ve daha yüksek kalori içermesinin yanısıra motiliteyi azaltıcı, absorpsiyonu artırıcı etkisi olan intestinal hormonların salgılanmasında artışa neden olabilir (98).

Woolf ve arkadaşları (99), %60 yağ %20 karbonhidrat ile %60 karbonhidrat %20 yağ içeren (her ikisi de laktoz içermeyen, düşük lifli sabit sıvı ihtiva eden) iki farklı diet programının uyguladığı 8 hastayı kapsayan bir çalışma yapılmıştır. Beş günlük uygulama sonrasında birisinden diğerine geçildiği bu çalışmada, gayta veya ostomiden gelen hacminde, kalori alımında ya da mineral veya elektrolit dengesinde herhangi bir farklılık gözlemlenmiştir. Bu bulgular, KBS'lu hastalarda herhangi bir şekilde yağ kısıtlamasına gidilmesinin gerekli olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Yedi KBS'lu hastayı kapsayan bir başka çalışmada Mc Intyre ve arkadaşları (82) da benzer sonuç ve yorumlarda bulunmuşlardır. Her ne kadar hasta bazında karar verilmesi daha doğru olsa da KBS'lu ve enterostomili hastalar diet ile yağ alımını tolere edebilirler ve genellikle sıkı yağ kısıtlamasına ihtiyaç duymazlar. Öte yandan, kalın barsak devamlılığı olan hastalarda ise 50-60g/gün yağ kısıtlaması okzalat emilimi ve ishalin önlenmesi açısından gereklidir. Diette küçük miktarda yağı bile tolere edemeyen hastalar için, kolay sindirilebilen, suda çözünür ve emilimi kolay olan ve miçel oluşumu gerektirmeyen orta zincirli yağ asitleri kalori ve yağ ihtiyacını önemli oranda karşılayabilir. Bu hastalarda esansiyel yağ asidi ihtiyacı hala karşılanamadığından ve bu hastalarda ciddi yağ malabsorpsiyonu olduğundan, parenteral formülasyonlarına uygun eklemeler yapılmalıdır.

KBS'lu hastalarda adaptasyon halindeki barsakta hücre döngüsünün hızlı olması, hücrelerin çoğunlukla immatür olması ve mukozal alanın darlığı nedeniyle diet ile alınan disakkaritleri yeterince hidrolize edebilecek intestinal laktaz aktivitesi bulunmaz. Bu hastalarda laktoz malabsorpsiyonu görülür. Laktoz malabsorpsiyonu kramplar ve şişkinliğe yol açarken, emilmemiş karbonhidratların kalın barsaktaki bakterilerce metabolize edilmesi ishali daha da şiddetlendirir. Semptomları olan hastalarda azaltılmış laktoz alımı ve/veya dışarıdan laktaz enzimi alınması gerekebilir. Eğer hasta günlük oral alımında yeterince alamıyor ise kalsiyum ve D vitamini replasmanı da yapılmalıdır.

KBS'lu hastalara düşük lifli diet önerisi, düşük yağ oranlı diet kullanımı önerisi gibi tekrar değerlendirilmektedir. Bazı lifler intestinal transit zamanını ve gayta miktarını azaltırken pektin gibi bazıları da transit zamanını uzatmakta (100) ve adaptasyonu hızlandırmaktadır (32). Bazı liflerin kalın barsakta fermentasyonu primer kalın barsak yakıtı olarak bilinen kısa zincirli yağ asiti üretimine yol açarken, belirli oranda enerji kazanımı da sağlarlar. KBS'lu hastalarda absorbe edilmemiş nişastanın kalın barsaktan kazanımına vurgu yapan iki çalışma yayınlanmıştır (27,101) ve buna göre KBS'lu ve kalın barsak devamlılığı bulunan hastalara yüksek lifli, yüksek karbonhidratlı ve düşük yağ oranlı diet önermek mantıklı görünmektedir. Düşük yağ oranlı diet önermek, steatore şiddetini de azaltıp hiperokzaluri potansiyeli taşıyan bu tip hastalarda okzalat absorpsiyonunun da azaltıcı yarar sağlayabilmektedir. Ravent, pancar, şeker pancarı, enginar, ıspanak, tatlı patates, havuç, kereviz, erik, kiraz, çay, çikolata ve kola gibi yüksek miktarda okzalat içeren besinlerden kaçınılmalıdır. Öte yandan enterostomisi olan hastalarda enerji ya da kalori olarak diet yağ miktarını arttırmak faydalı olabilir (Tablo XI).

Tablo XI: KBS'lu Hastalar İçin Diet Önerileri

- Tolere edilebildiği oranda yüksek kalori alımı (tamamının absorbe edilmeyeceği unutulmamalı)
- Düşük laktöz alımı ya da dışardan laktaz takviyesi
- Hiperokzaluri varsa düşük okzalat alımı (özellikle steatore ve kolonik devamlılığı olan hastalarda)
- Enterostomili hastalarda yüksek yağ, düşük karbonhidrat diet
- Kolonik devamlılığı olan hastalarda düşük yağ, yüksek karbonhidrat diet
- Sık sık az miktarda yemek
- Tolere edebildiği oranda lif

E) Parenteral Beslenme

Son 25 yılda uzun dönem TPN üzerine gerçekleşen gelişmeler bir çok hastanın sağkalım ve genel durumunda hayati rol oynamıştır. Aksi halde şu anda hayatta kalmayı başaran bir çok hastanın malnütrisyon veya dehidratasyondan ölmesi kaçınılmaz olacaktı. TPN'a, hastanın postoperatif hemodinamik tablosu düzelir düzelmez başlanmaktadır. Genellikle bu hastalar aylar hatta yıllarca TPN'a bağımlı olduklarından kalıcı bir santral venöz yol sağlanması gerekmektedir. TPN uygulamasının ayrıntılarından bahsetmesekte göze çarpan birkaç nokta ve komplikasyonları üzerinde durmakta fayda vardır.

Her bir hastanın optimal kalori ve besin ihtiyacının saptanmasında ilk değerlendirmeler ve devam eden nütrisyonel durumunun gözlenmesi önemlidir. Yetersiz beslenme veya yetersiz beslenme desteği hastanın yara iyileşmesine ya da intestinal adaptasyon üzerinde olumsuz etkiler doğuracaktır. Diğer taraftan aşırı besleme hiperglisemiye yol açabilir ve durum kronik bir hal alır ise hepatik steatoz gelişebilir. Özellikle enteral alımın ilerlediği hastalar olmak üzere KBS'lu hastaların hepsinde antropometrik yöntemler, serum protein düzey ölçümleri (ör. Prealbumin, transferrin) ve bazen indirekt kalorimetri ile beslenme durumunun sürekli takibi çok önemlidir. Genellikle 1,4-1,6 g/kg/gün

seviyelerine düşen 24 saatlik idrar nitrojen düzey ölçümü, protein ihtiyacının saptanmasında kullanılabilir bir ölçüttür. Enterostomisi olan hastalarda ciddi miktarlarda sıvı kaybı olabilir ve medikal tedavilere rağmen standart TPN solüsyonlarına nazaran daha fazla miktarda sıvı replasmanına ihtiyaç duyabilirler. Bazı hastalarda besinlerin normalden fazla sulandırılması şeklinde daha fazla su verilebilir ya da ilave serum fizyolojik solüsyonu verilebilir.

Oral alım ilerledikçe TPN, günün belirli dönemlerinde verilebilir şekilde daha az ihtiyaç duyulacaktır. Gündüzleri kapatılan kateterden geceleri TPN infüzyonuna devam edilebilir. Azalan maliyet ve daha iyi hasta mobilizasyonunun yanı sıra günlük insülin ihtiyacı azalacak, daha fazla lipid peroksidasyonu sonucunda karaciğer fonksiyonları daha iyi korunacaktır. Her ne kadar tüm hastalarda ulaşılamaz ise de amaçlanan TPN'den tamamen kurtarılmış sadece oral alım ile metabolik ihtiyaçlarını karşılayan hastadır. Uzunluğu 100 cm'den daha fazla ince barsağı kalan hastaların tamamında TPN ihtiyacı bir süre sonra sona ermelidir.

Hastanede yatan hastalardan daha az oranda evdeki hastalarda görülmekle birlikte katetere bağlı infeksiyon, bu hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyondur (102). En sık izole edilenler ise cilt florası üyesi bakteriler ve funguslardır. Aseptik teknik ile dikkatli kateter bakımı ile komplikasyonlar en aza indirilebilir ve üç yılda bir kez infeksiyon oranına ulaşılabilir (103). Bakteriyel infeksiyonların üstesinden kateterden verilen antibiyotikler ile gelenebilir iken fungal infeksiyonlarda kateterin çıkartılması zorunludur. Kateterin tromboz sonucu tıkanabilir ve subklavien ven obstrüksiyonu ya da superior vena kava sendromu gibi vasküler olaylar gelişebilir.

Uzun dönem TPN uygulaması sonucu gelişen karaciğer yetmezliği hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. Fulminan karaciğer yetmezliğine dönüşebilen kolestatik sarılık, çocuklarda erişkinlere nazaran daha sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Erişkinlerde orta şiddette geçici hepatik steatoz bazen mikronodüler siroza dönüşebilir (104). Öne sürülen sebepler ise esansiyel yağ asiti eksikliği, aşırı karbonhidrat verilmesi, gastrointestinal sistem atrofisi ve endotoksemidir. Ancak bu faktörlerden hiç birisi ispatlanamamıştır. Bu durumdan kaçınmak için yapılacak en mantıklı iş, beslenme yolu olarak gastrointestinal sistemin en kısa sürede kullanılmaya çalışılması ve intravenöz yoldan aşırı karbonhidrat verilmemesidir.

Safra kesesinin oral alınan besinlerle uyarımının az olması ve staz nedeni ile uzun dönem TPN alan hastalarda kolelithiazis gelişme riski yüksektir. TPN'nin safra taşı oluşumuna doğrudan katkısının olup olmadığı bilinmemektedir. Uzun dönem TPN alan hastalarda %60'a kadar varan oranda safra kesesi taşı gelişmektedir (105). Bununla birlikte ileal hastalık gelişme riski de artmaktadır (10,106). Bu hastalarda herhangi bir karın ameliyatı esnasında önlem olarak kolesistektomi önerilmektedir (10).

F) Vitamin ve Mineral Desteği

Yeterli kalori ve sıvı idamesine rağmen KBS'lu hastalar bazı besinlerden geri kalabilirler. Hastaların çoğunluğunda günlük oral multivitamin preparatları tercihen sıvı formda ve günde en az iki kez verilmelidir.

Suda çözünen vitaminlerin büyük çoğunluğu duodenum ve proksimal jejunumdan etkin bir şekilde emilmektedir ve bu vitaminlerin eksikliği ile sık karşılaşılmamaktadır. Büyük oranda ileumdan

emilen vitamin B12 ise bir istisnadır ve belirli bir oranda ileum çıkartılmış ise (>100 cm) eksiklik gelişebilir. Aylık 1000µg intramüsküler uygulama önerilmektedir. Folat eksikliği daha nadir görülmele birlikte inflamatuvar barsak hastalığı olan ve özellikle sulfasalazin kullanan hastalar ile yeşil yapraklı yiyecekleri alımı kısıtlanan hastalarda oluşabilir. Diğer taraftan yüksek folat seviyesi bakteriyel aşırı büyümeyi düşündürmelidir.

Suda çözünen vitaminlerden farklı olarak yağda çözünen vitaminlerin emilimi için yeterli miktarda safra asiti gereklidir ve bu miktar ileal rezeksiyon geçirmiş hastalarda azalmış olabilir. Steatore, yağda çözünen vitaminlerin emilimini daha da bozabilmektedir. KBS'lu hastaların hemen hepsinde vitamin A,D,E ve K eksikliği görülmektedir (73). Protrombin zamanı uzayan hastalarda intramüsküler vitamin K uygulanabilir. Vitamin A ve D desteği ise sırası ile serum retinol ve kalsiyum seviyelerinin takibine göre yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği kalsiyum emilimini de bozacağından KBS'lu hastalarda kemik erimesinin kötü etkilerinden kaçınmak için oral kalsiyum desteği uygulanmalıdır. Her ne kadar ortalama 64 cm. ince barsağı bulunan hasta serilerinde yapılan çalışmalarda kabul edilebilir bir denge korunduğu gösterilmiş ise de, diğer divalent katyonlardan çinko, magnezyum, bakır ve demir emilimi bozulabilir (107). Magnezyum desteği verilebilir fakat bunun ishali şiddetlendirebileceği akla getirilmelidir. Demir desteği olası barsak şikayetlerinin önüne geçmek için intramüsküler veya intravenöz yoldan verilmelidir.

G) *Glutamin*

KBS tedavisinde üzerinde en çok çalışılan ve artık klinikte rutin kullanıma da giren glutamin, vücutta en çok bulunan amino asittir. Ayrıca gastrointestinal hastalıklar, onkoloji, yanık-travma, HIV / AIDS, kronik yara tedavisi gibi tıbbi beslenme tedavisi içinde değerlendirilebilecek bir çok konuda üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan amino asit glutamindir. Glutamin, ev veya hastanede beslenme desteği olarak genellikle tek başına kullanılmaktadır.

Vücutun tüm amino asit havuzunun %60'ını glutamin oluşturmaktadır. İki farklı nitrojen yapısı içerdiğinden pek çok farklılıklar gösterebilen amino asitlerdendir. İskelet kaslarından vücutun diğer iç organlarına taşınan nitrojenin en büyük taşıyıcısı glutamindir. Enterosit, kolonosit, lenfosit ve fibroblast gibi hızlı bölünen hücreler için glutamin en az glukoz kadar etkili bir enerji kaynağıdır (108). Glutaminin oksitlenmiş formu, DNA, RNA ve mRNA üretimi için gerekli olan pürin ve pirimidin sentezi için kaynak maddedir ve böbreklerde asit-baz dengesinin amonyak üretimi üzerinden sağlanmasında rol oynamaktadır. Glutamin ayrıca endojen üretilen ve güçlü bir antioksidan olan glutatyonun öncülüdür.

Artmış metabolik stres halinde glutamin, kaslardan serbest olarak salınmakta, ve hücre içi konsantrasyonu %50'den fazla azalabilmektedir (109,110). Roth ve arkadaşları (111), abdominal sepsisli hastalarda serbest hücre içi glutamin konsantrasyonunun sağ kalım ile bağlantısı olduğunu göstermişlerdir. Glutamin eksikliği olan kişilerin sindirim sisteminde bakteriyel translokasyona neden olan artmış membran geçirgenliği, malabsorpsiyon ve ishal gibi değişiklikler görülmektedir. İmmünoisitlerin ve fibroblastların glutamin desteğinden uzak kalmaları immünoşüpresyon ve bozulmuş yara iyileşmesine yol açmaktadır (112). İskelet kaslarında glutaminin *de novo* sentezindeki artış kas kütlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (113).

Her ne kadar vücut sentezleyebilse de, katabolik dönemlerde glutamin esansiyel amino asit kabul edilmektedir. Bu dönemlerde artan ihtiyacı karşılamak için glutamin sentezi vücutta hızlandırılmamaktadır. Günlük besinlerde ya da enteral formülasyonların bir çoğunda sadece idame miktarını karşılayacak kadar glutamin bulunmaktadır. Parenteral beslenme solüsyonlarının hemen tamamı ise glutamin içermemektedir. Furst ve arkadaşları (114,115), stres durumunda kas glutamin miktarını korumak, sindirim sistemi bütünlüğünü devam ettirmek, hızlı çoğalan hücrelere yakıt sağlamak ve genel nitrojen dengesini sağlamak için 15 ila 35 g ilave glutamin ihtiyacı doğduğunu göstermişlerdir. Glutamin üzerine ilk yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu eksikliğin sindirim sistemi üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yöneliktir. Standart parenteral beslenme alan hastalarda kısa sürede glutamin eksikliği gelişmekte ve bu hastalarda sindirim sistemi kaynaklı sepsise bağlı komplikasyonlarla karşılaşmaktadır (116). İlave glutamin desteği sindirim sistemi bütünlüğünü korumakta ve bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır.

Onkolojide yapılan çalışmalarda glutamin kullanımının hastalarda glutatyon seviyesini koruduğu, barsak hasarını azalttığı ve bazı yan etkileri önlediği gösterilmiştir (117). Ayrıca glutaminin tümör dokusunda glutatyon seviyesini azaltarak ve NK hücrelerinin aktivitesini artırarak tümör hücrelerinin kemoterapi ve radyoterapiye hassasiyetin arttırdığı gösterilmiştir (118). Yapılan iki çalışmada abdominal radyoterapi öncesi ve esnasında glutamin tedavisinin intestinal mukozayı koruduğu gösterilmiştir (119,120). Hastalara oral glutamin verildiği bir onkoloji çalışmasında enterokolit oranını düşüdüğü, tümörisidal etkinin arttığı saptanmıştır (121). Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda glutamin ile desteklenmiş parenteral beslenme tedavisinin hastanede yatış süresini ve infeksiyon oranını azalttığı sonucuna varılmıştır (122). Kemoterapi ve radyoterapinin sık karşılaşılan yan etkisi olan ishalin, glutamin kullanımı ile azaltılabileceği vurgulanmaktadır (123). Fibroblastlar ve makrofajlar için temel besin kaynağı olan glutaminin yanık ve kronik yara tedavisinde kullanımının yararlı sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (124).

Güncel çalışmalarda glutamin dozu genellikle 0,50 g/kg/gün olarak bildirilmektedir. Bu doz, metabolik stres halinde artmış glutamin ihtiyacını karşılayabilecek bir miktar olarak kabul edilmektedir. Yüksek ve düşük doz uygulamalarının araştırıldığı bir çalışmada (125) 0,57 g/kg/gün'e kadar dozların serum glutamat ve amonyak seviyesinde artışa yol açmadığı ve 0,285 g/kg/gün altında dozların ise etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Glutamin uygulaması kısa barsak sendromunda da sıkça kullanılmaktadır. Byrne ve arkadaşları parenteral beslenme bağımlısı hastalarda glutamin, büyüme hormonu ve modifiye diet kombinasyonunun faydalarını göstermişlerdir (126). Bu çalışmadaki hastaların %40'ı tamamen, %40'ı ise kısmen TPN'dan kurtulmuşlardır.

Glutaminin barsak rezeksiyonu sonrası iyileşmeyi hızlandırdığı ve Crohn hastalarında beslenme durumunu düzelttiği gösterilmiştir (119). Ayrıca glutamin desteği sodyum ve su geri emilimini arttırmakta ve ishalin yol açtığı semptomların gerilemesini sağlamaktadır. İnflamatuar barsak hastalığı olan hastaların çoğunluğunda glutamin kullanımının, semptomlarda azalmaya ve yaşam kalitesinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir.

Bununla birlikte KBS tedavisi üzerine glutaminin etkinliğinin gösterilmeye çalışıldığı tüm çalışmalarda glutamin, belirli hormonal ajanlar ve beslenme şekilleri ile desteklenmiştir. Yapılan çalışmalar arasında glutaminin KBS tedavisindeki etkinliği üzerine birbirinden çok farklı sonuçlar çıkmışsa da üzerinde birleşilen konu tek başına glutamin kullanımının olumlu etkisinin olmadığı yönündedir. Glutaminin KBS tedavisinde olumlu etkisinin olduğunu iddia eden çalışmaların tamamında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınan grup glutaminin başka tedavi ajanları ile birlikte kullanıldığı gruplar olup, sadece glutamin kullanılan gruplarda anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır.

5) Cerrahi Seçenekler

Önemli olan KBS'unun oluşumunun önlenmesidir ve ilk cerrahide ya da tekrarlayan cerrahi işlemlerde mümkün olan en az miktarda barsak çıkartılmaya çalışılmalıdır. KBS'lu ve birinci yılında hala TPN'a bağımlı, muhtemelen azami adaptasyon gelişmiş hastalarda emilimi arttırabilmek için değişik cerrahi yöntemler önerilmiştir (Tablo XII). Yöntemlerin hiçbirisi rutin kulanıma aday olabilecek sonuçlar göstermemekle birlikte TPN'a bağımlı hastalardaki TPN kaynaklı komplikasyonlar (ör. ilerlemiş karaciğer yetmezliği, tekrarlayan trombozlar nedeni ile damar yolunda ciddi sıkıntı yaşanan hastalar) hayatı tehdit eder boyuta gelmiş ise başvurabilirler

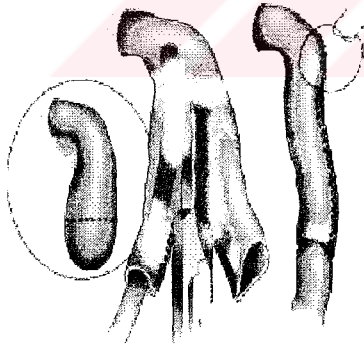
Uzunluğu 10-15 cm olan antiperistaltik ince barsak segmenti oluşturma işlemi en sık araştırılan cerrahi tercihtir (2). Bu işleme tabii tutulan 30'un üzerinde hasta bildirilmiş ve nispeten iyi sonuçlar alınmıştır (73). Barsak tıkanıklığı, anastomoz kaçağı ve bakteriyel aşırı büyüme gibi olası riskler ise akıldan çıkartılmalıdır. Antiperistaltik ya da izoperistaltik kalın barsak segmenti oluşturma işlemleri ise ilk yöntem kadar başarılı sonuçlar vermemiştir (14).

Tablo XII: KBS'unda cerrahi seçenekler

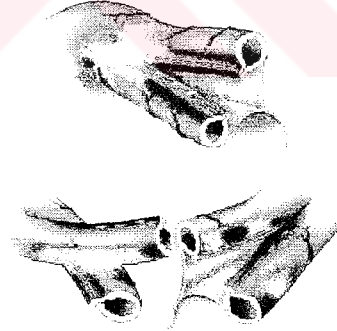
AMELİYATIN AMACI	KAZANÇ		
	Kanıtlanmış	Tartışmalı	Yok
İntestinal Motiliteyi azaltma			
İntestinal kapak yaratma		X	
Antiperistaltik Segment Oluşturma		X	
Kolonik İnterpozisyon		X	
Kendi içinde Döngüsü Olan Segmet Oluşturma			X
İntestinal Pace			X
Emilim için Alan Arttırma			
Barsağı İnce ve Uzun Segmentlere Bölüp Ucuca Ekleme (Tapering Enteroplasti) (Şekil X, XI)	X		
Büyüyen Neomukoza		X	
İntestinal Transplantasyon		X	

Barsaklarda yapay kapak oluşturma işlemi hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar verse de insanlardaki uygulamaları aynı sonuçları vermemiştir (2). Mukozal temas süresini uzatma amaçlı kendi içinde döngü yapan segment oluşturma işlemi, hayvan çalışmalarında da sonuçlanan bakteriyel aşırı büyüme ve yüksek morbidite nedeni ile önerilmemektedir (6). Barsak çapı önemli ölçüde genişlemiş hastalarda barsakların boylamında bölünüp uzatılması işlemi ilk olarak Bianchi tarafından 1980 yılında önerilmiştir (127). Genişlemiş barsak segmentinin boylamınca stapler yardımı ile kesilip ucuca birleştirilmesi işlemi barsak çapını yarı yarıya azaltırken uzunluğunu iki katına çıkarmaktadır. Daha çok çocuklarda denenmiş olan bu yöntemin uygulandığı en az 38 hasta bildirilmiş ve 17'sinde TPN bağımlılığı ortadan kaldırılmıştır (6). Barsak boyutunun uzatılması işlemine farklı bir yaklaşım da tavşanlarda denenmiş ve yeni mukoza gelişimi (*growing neomucosa*) hedeflenmiştir (128).

Teknik imkanların ve siklosporin, takrolimus gibi bağışıklık baskılayıcı ilaçların ortaya çıkması ile ince barsak transplantasyonu geliştirilmiş ve sağkalımı uzatmıştır. Uluslararası katılımlı 180 olguluk bir seride –ki bu vakaların 2/3'ü KBS'lu hastalardır– hastaların %38'ine sadece ince barsak, %46'sına ince barsak ve karaciğer, %16'sına çoğul organ transplantasyonu yapılmıştır (129). Hastaların 1 ve 3 yıllık sağ kalım oranları takrolimus grubunda sadece ince barsak nakli yapılmış olanlarda sırası ile %83 ve %47 iken ince barsak ve karaciğer nakli yapılan grupta ise sırası ile %66 ve %40 olarak bulunmuştur. Sağ kalan 86 hastanın %76'sı TPN bağımlılığından kurtulmuştur. Bu seçenek KBS'lu hastalarda artan oranda düşünülmekte ve ileri evre karaciğer hastalığı, tekrarlayan septisemi, veya damar yolu problemi ciddi boyutlarda olan hastalarda uygun bir yöntem olarak görünmektedir.



Şekil X: Tapering enteroplasti



Şekil XI: Bianchi'nin izoperistaltik barsak uzatma işlemi

6) Kısa Barsak Sendromunda Prognoz

Bu konuda yapılmış bir çalışmada, malinitesi olmayan 124 KBS'lu hasta izlenmiş, sağkalım ve TPN bağımlılığı 2. yılda sırası ile %86 ve %49; 5. yılda %75 ve %45 bulunmuştur (130). Bu çalışmada sağ kalımı etkileyen faktörler olarak uç enterostomi varlığı tek başına; 50 cm.'den kısa ince barsak varlığı ve KBS'nun sebebi olarak arteriyel tıkanıklıkların varlığının her ikisi birden gösterilmiştir. Bu faktörlerin TPN bağımlılığı açısından prognostik olmadığı saptanmıştır. TPN bağımlılığı ile bağlantılı olduğu gösterilen durumların ise 50 cm'den kısa ince barsak tek başına; 50 ila 99 cm ince barsak ve terminal

ileum ve/veya kalın barsak devamlılığının olamamasının her ikisinin birden olduğu saptanmıştır. Kalıcı ince barsak yetmezliğinin gelişimi için sınır değerlerin uç enterostomi, jejunokolik ve jejunuileokolik anastomozlu hastalarda sırası ile 100, 65 ve 30 cm olarak bulunmuştur. Erişkin hastalarda kalan ince barsak boyunun özellikle 100 cm'den daha küçük değerlerde olması, kalıcı ince barsak yetmezliği gelişimi riskini belirgin bir şekilde artırmaktadır. Terminal ileum ve/veya kalın barsak devamlılığının varlığının TPN'den kurtulma ve sağkalım üzerinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır. Tablo XIII'de KBS'lu hastaların tahmini beslenme süreçleri özetlenmiştir (130).

Tablo XIII: Kısa barsak sendromunda TPN bağımlılığı

Kalan ince barsak miktarı	TPN ihtiyacı
180 cm.	TPN ihtiyacı yok
120-180 cm. ince barsak ya da 90-120 cm ince barsak + kalın barsak	1-6 ay
90-120cm. ince barsak ya da 60-90cm. ince barsak + kalın barsak	6-18 ay
<60 cm. ince barsak	Sürekli

Tablo XII: KBS'lu hastaların beklenen beslenme süreçleri

TPN bağımlılığı ile geçen 2 yıldan sonra kalıcı ince barsak yetmezliği gelişim riski %94'tür ve bu oran TPN tedavisine bir alternatif olarak ince barsak transplantasyon seçeneğini ön plana çıkarmaktadır. Bir başka çalışmada ise kalan ince barsak uzunluğu ya da ileoçekal bileşkenin varlığından çok KBS hastalarında sağkalımın tekrarlayan sepsis veya erken dönemde gelişen karaciğer yetmezliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (131). Bu çalışmada KBS tedavisinde intestinal transplantasyonunun güçlü bir indikasyonunun olmadığı sonucuna varılmıştır. Ukleja ve ark. yaptığı bir çalışmada (20) ise cerrahi rezeksiyon sonrası pozitif prognostik faktörler olarak şunlar saptanmıştır:

Tablo XIV Kısa barsak sendromunda pozitif prognostik faktörler

1. Daha uzun kalan ince barsak
2. Kalın barsak varlığı
3. İleoçekal bileşke varlığı
4. Kalın barsakların mukozasının normal olmasıGenç yaş
5. İntestinal adaptasyon

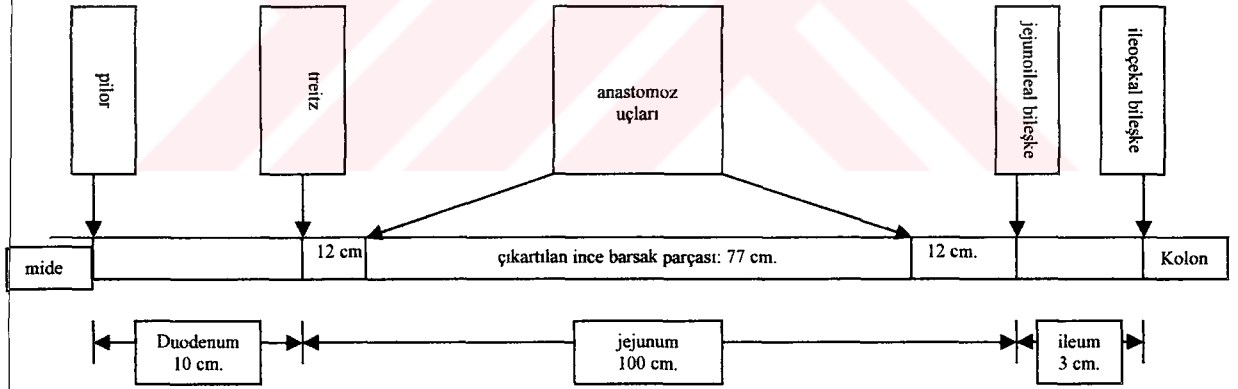
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için DEÜTF Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Ağırlıkları 171-205 g (ortalama 187g) arasında değişen 14 adet Wistar albino sıçanı çalışmaya alındı. Tüm deney boyunca hayvanlar standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Hayvanlarda kısa barsak sendromu oluşturmak için %75 ince barsak rezeksiyonu planlandı. Bu işlem için hayvanlar önce eter anestezisi ile uyutuldu. Daha sonra uzun süreli anestezi ve analjezi amacı ile quadriceps kasına intramüsküler 10 mg/kg (0,2 cc) ketamin (Ketalar® 50 mg/mL, Pfizer) yapıldı.

1) Cerrahi Yöntem

Hayvanlar anestezi altında tartıldıktan sonra cerrahi saha savlon ile temizlendi ve 3 cm'lik orta hat kesisi ile batına girildi. (Resim I-II). Yaklaşık 200 gr sıçanda toplam ince barsak uzunluğu ortalama 113 cm dir (toplam 113 cm ince barsak uzunluğu kabul edildiğinde 10 cm duodenum, 100 cm jejunum ve 3 cm ileum) (132). Çalışmadaki bütün hayvanlara treitz ligamentinden itibaren 12 cm (12 cm jejunum), ileoçekal bileşke proksimalinden 12 cm (9 cm jejunum ve 3 cm ileum) kalacak şekilde %75 (77 cm) ince barsak rezeksiyonu yapıldı (Şekil XII). Bu seviyedeki ince barsak rezeksiyonunun sıçanlarda KBS oluşturduğu belirtilmiştir (6,48, 133)

Şekil XII: Deneklerde yapılan ince barsak rezeksiyonun şematik görünümü



Hatasız bir ince barsak rezeksiyon oranı elde etmek amacıyla 12 cm uzunluğunda bir ip parçası treitz ligamentinden itibaren ince barsak boyunca uzatılıp 12. cm'ye bir *bulldog* klamp işaret şeklinde kondu. Aynı şekilde ileoçekal bileşkeden ince barsak boyunca yine 12 cm.lik ip yardımı ile 12. cm bulunup bu nokta da *bulldog* klamp ile işaretlendi (Resim III-IV). Her iki *bulldog* klamp arasında kalan ince barsak segmenti, mezosu 2/0 poliglaktin (Vicryl,®) ile bağlandıktan sonra çıkartıldı. (Resim V-VI). Çıkarılan ince barsak segmenti (Resim VII) boyu boyunca kesilerek iç kısmı serum fizyolojik ile dolu bir kapta yıkanarak temizlendikten sonra %10'luk formol içerisine konuldu. Daha sonra 7/0 polipropilen (Prolene® Ethicon) ile tek tek 8 noktadan anastomoz yapıldı (Resim VIII-IX-X).

Anastomoz hattında olası darlık ve kaçaklar denetlendi ve batin 2/0 poliglaktin (Vicryl®, Ethicon), cilt 2/0 ipek (Mersilk®, Ethicon) ile devamlı dikişlerle kapatıldı (Resim XI).

Daha sonra hayvanlar kontrol ve glutamin grubu olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubuna 14 gün boyunca her gün cilt altı yoldan 0,3 cc %0.9 serum fizyolojik (Eczacıbaşı-Baxter®) uygulandı. Glutamin grubuna ise her gün 0,30 g/kg/gün glutamin (100 mililitresinde 8.20 g L-alanyl ve 13.46 g L-glutamin içerecek şekilde 20 g L-N(2)-L-alanyl-L-glutamin içeren solüsyon, Dipeptiven®, Fresenius Kabi) cilt altı yoldan uygulandı. Her hayvana işlem sonunda, 0. gün, 1. gün ve 2. gün cilt altı yoldan 5cc %5 dekstrozu Ringer Laktat solüsyonu (Eczacıbaşı-Baxter®) verildi. Hayvanların üç günde bir ağırlıkları ölçüldü. Hayvanlarda sağlıklı bir tartı yapabilmek için hareketsiz kalmaları gerektiğinden tartı işlemi öncesi kısa süreli eter anestezisi uygulandı. Cilt altı yoldan madde enjeksiyonu için 23 G insülin iğnesi kullanıldı. İnjektionlar her defasında karının farklı dörtte birlik bölgesine yapılarak uygulama yerlerindeki olası komplikasyonlardan kaçınılmaya çalışıldı. Bir hayvan anestezisi başlangıcında, bir hayvan ise işlem sonrası 2. gün öldüler. İşlem sonrası 2. gün ölen hayvana yapılan otopside karın içine kanama olduğu tespit edildi. Eksilen deneklerin yerine yenileri konuldu.

Deney sonunda (14. gün) hayvanlara yine eter ve ardından ketamin anestezisi uygulandı. Eski laparotomi hattı açıldı. Yapışıklıklar giderildikten sonra anastomoz hattı bulundu treitz Ligamenti'nden ileoçekal bileşkeye kadar tüm ince barsak çıkartıldı ve boyu ölçüldü (Resim XII). Bu sırada anastomoz darlığının ve anastomoz hattının öncesi ile sonrası arasında belirgin ince barsak çap farklılığı olup olmadığı kontrol edildi (Resim XIII-XIV).

Hiçbir hayvanda anastomoz darlığı ya da kaçağına ilişkin bulgu saptanmadı. Daha sonra hayvanlara torakotomi yapılarak intrakardiyak kan örnekleme yapıldı ve oluşan hipovolemi neticesinde hayvan kurban edildi. Çıkartılan ince barsak segmenti boylu boyunca kesilip iç kısmı serum fizyolojik ile doldurulmuş bir kap içerisinde yıkandı. Anastomozdan 3 cm.'lik uzaklıktan jejunum örneği ve ileoçekal bileşkeden itibaren 1-3cm'ler ileum örneği olarak alınarak patolojik inceleme için %10'luk formol içine kondu. Anastomoz hattı ise ince bir şekilde çıkartılarak dikişler alındı ve daha sonra doku kollajen tayini için -70°C'lik ortama konuldu.

2) Morfometrik Ölçümler

Morfometrik ölçümler için üç farklı ince barsak dokusu hazırlandı: Çalışma başlangıcında alınan (nativ) doku, çalışma sonunda alınan ileum ve jejunum dokusu. Morfometrik ölçümler için dokular, adaptasyonun en yüksek düzeyde olduğu anastomozun 3 cm uzağından alındı (17). Nativ doku, sıçanların ileum uzunluğunun 200 g.'lık bir hayvanda ortalama 3 cm olması nedeni ile sadece jejunum örnekleme içeriyordu. Her bir hayvandan alınan üç doku örnekleme standart hematoksilin-eosin ile boyandı. Işık mikroskopisi (Nikon® Labophot-2) altında 10 kat büyütme ile görüntüler video kamera (Hitachi® Colour Video Camera VK-C220E) ile Microsoft® Windows® 98 altında BS Image System BS 200 Docu Ver. 2.0 ile görüntülendi (Resim XV). 640X480 piksel çözünürlüğünde olan tüm görüntüler incelendi. Her bir doku örnekleme en uzun 10 villus boyutu, bu villuslardaki goblet hücre sayısı, mukoza kalınlığı ve kript derinliği hesaplanıp ortalama değerler kaydedildi (XVI). Boyut

ölçümleri yapılırken doğrulama için Thoma lamı kullanıldı. Buna göre: Thoma lamındaki her 0.05mm.'lik uzaklığın 10 kat büyütme ile ölçüldüğünde 43 piksele eşdeğer olduğu saptandı.

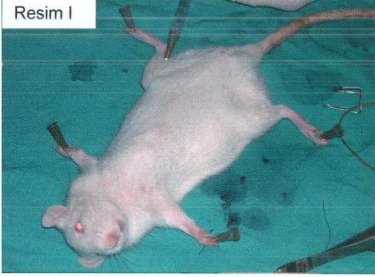
3) Biokimyasal Ölçümler

Çözünen ve çözünmeyen kollajen dokudan, Irvin ve Hunt'ın metodunun modifikasyonu olan Teuro Kiyama ve arkadaşlarının yöntemi esas alınarak ayrıştırıldı (134, 135). Barsak segmentleri anastomoz bölgesini (0,5 cm. proksimal ve distal) içine alacak şekilde çıkartıldı. Çıkartılan doku tuz solüsyonu ile yıkandı. Yaş doku ağırlıkları belirlendi. Dokular sonikatör yardımı ile homojenize edildikten sonra tuzda çözünen fraksiyon için +4°C'de 0,15 mol/L NaCl içeren 5 mL TRIS Buffer (pH=7,2) eklenerek 24 saat inkübe edildi. Doku fragmanları santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı. Bu fraksiyon -20°C'de hidrokisprolin içeriği ölçülene dek bekletildi. Aistte çözünür kollajen için ise 1 mL 0,5 mol/L asetik asit çözeltisi benzer şekilde ayrıştırıldı ve santrifüj edildi. Tuz, asit çözünür fraksiyonlar ve çözünmeyen kollajen buharlaştırılarak 110°C'de kurutuldu. Elde edilen bu üç fraksiyona dokuda toplam kollajenin değerlendirileceği grup da eklenerek Neuman ve Logan yöntemi ile hidrokisprolin analizi yapıldı (136).

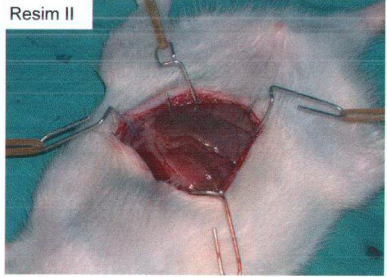
4) İstatistik

Kontrol ve deney gruplarının istatistiksel karşılaştırmasında *student t-test* kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak kabul edildi. Hesaplamalarda *SigmaStat for Windows Version 3.00 Demo* programı kullanıldı.

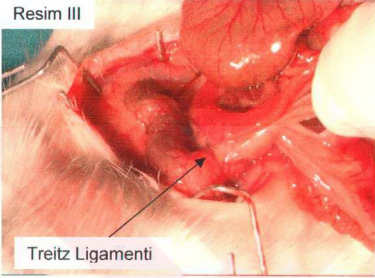
Resim I



Resim II

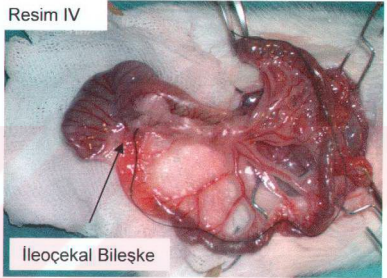


Resim III



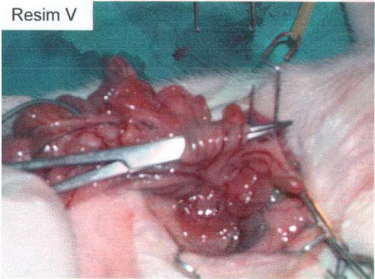
Treitz Ligamenti

Resim IV

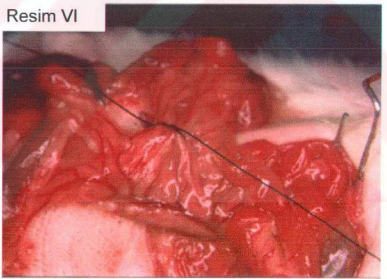


İleocekal Bileşke

Resim V



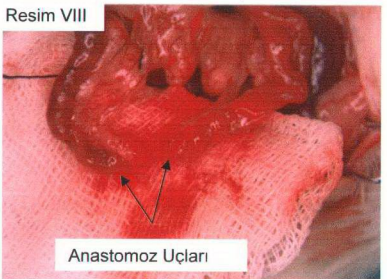
Resim VI



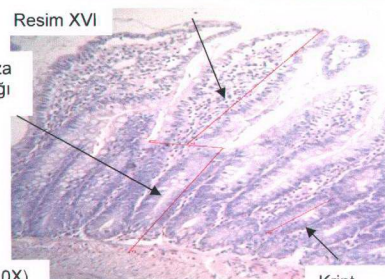
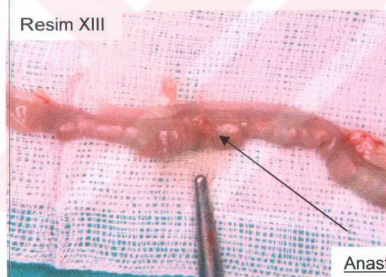
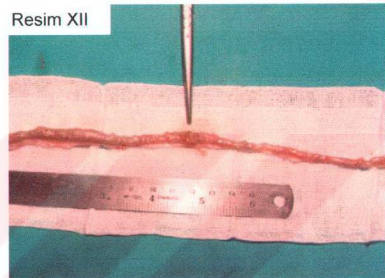
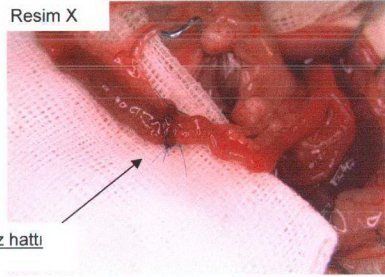
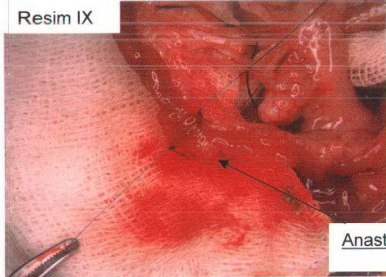
Resim VII



Resim VIII



Anastomoz Uçları



Mukoza kalınlığı

(HE 10X)

Kript Derinliği

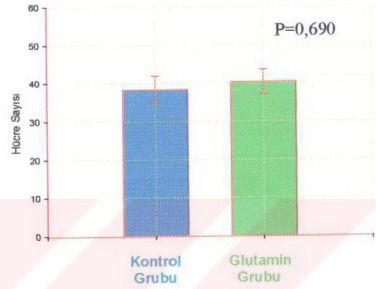
BULGULAR

1) Adaptasyon Parametreleri

A) Goblet Hücre Sayısı

Çalışmanın başlangıcında kontrol ve glutamin gruplarının intestinal villuslardaki goblet hücre sayıları ortalama $33,000 \pm 3,885$ adet/villus ve $29,571 \pm 3,301$ adet/villus olarak bulundu. Çalışma sonunda ise goblet hücre sayısının yine sırası ile $38,286 \pm 3,650$ adet/villus ve $40,286 \pm 3,249$ adet/villus olarak bulundu. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında çalışmanın başında ve sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,690$). Glutamin grubunda çalışmanın başlangıcı ve sonunda hesaplanan goblet hücre sayısındaki artış her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı ise de ($p<0,05$) bu artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmadığı görüldü. Çalışma sonunda intestinal villuslardaki goblet hücre sayımları grafik III'te gösterildi.

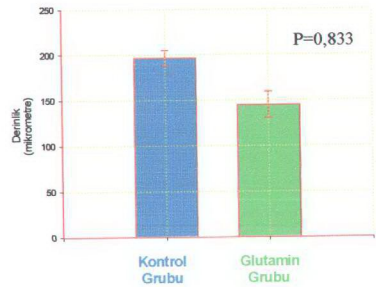
GRAFIK III: GOBLET HÜCRE SAYILARI



B) Kript Derinliği

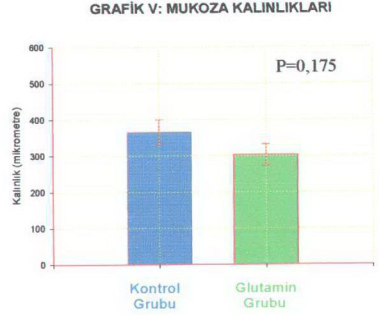
Çalışmanın başlangıcında kontrol ve glutamin gruplarının intestinal dokularındaki kript derinlikleri sırası ile ortalama $158,583 \pm 12,304$ μm ve $144,973 \pm 14,308$ μm olarak bulundu. Çalışma sonunda ise kript derinlikleri yine sırası ile $203,986 \pm 33,261$ μm ve $196,603 \pm 8,200$ μm olarak bulundu. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında çalışmanın başında ve sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,833$). Çalışma sonunda intestinal doku kript derinlikleri grafik IV'te gösterildi.

GRAFIK IV: KRİPT DERİNLİKLERİ



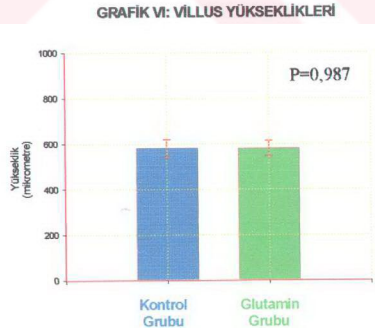
C) Mukoza Kalınlığı

Çalışmanın başlangıcında kontrol ve glutamin gruplarının intestinal dokulandaki mukoza kalınlıkları sırası ile ortalama $267,127 \pm 28,590 \mu\text{m}$ ve $199,353 \pm 21,475 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Çalışma sonunda ise mukoza kalınlıkları yine sırası ile $399,591 \pm 33,416 \mu\text{m}$ ve $302,454 \pm 29,439 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında çalışmanın başında ve sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,175$). Çalışma sonunda intestinal doku mukoza kalınlıkları grafik V'te gösterildi.



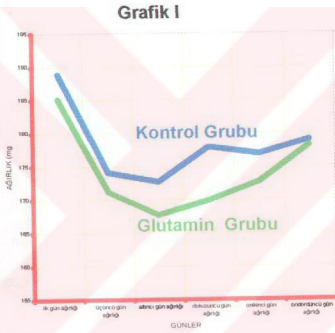
D) Villus Yüksekliği

Çalışmanın başlangıcında kontrol ve glutamin gruplarının intestinal dokulandaki villus yükseklikleri sırası ile ortalama $460,796 \pm 43,409 \mu\text{m}$ ve $396,843 \pm 49,479 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Çalışma sonunda ise villus yükseklikleri yine sırası ile $581,764 \pm 38,935 \mu\text{m}$ ve $580,930 \pm 33,130 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında çalışmanın başında ve sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,987$). Çalışma sonunda intestinal doku villus yükseklikleri grafik VI'de gösterildi.

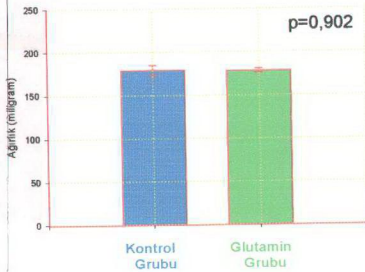


2) Ağırlık

Çalışmanın başlangıcında kontrol ve glutamin gruplarının ağırlıkları sırası ile ortalama $188,857 \pm 4,554$ mg ve $185,143 \pm 2,840$ mg olarak bulundu. Çalışma sonunda ise ağırlıklar yine sırası ile $179,000 \pm 6,016$ mg ve $178,143 \pm 2,729$ mg olarak bulundu. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında çalışmanın başında ve sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,902$). Çalışma boyunca ağırlık değişimi grafik I'de ve çalışma sonunda ortalama ağırlıklar Grafik II'de gösterildi.



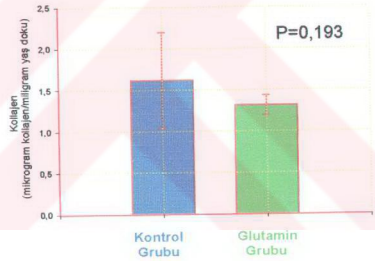
GRAFİK II: AĞIRLIKLAR



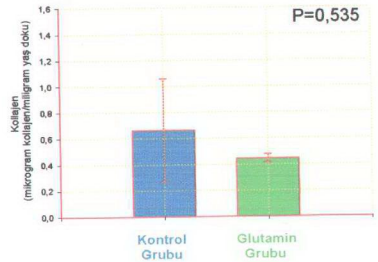
3) Doku Kollajen Düzeyleri

Çalışmanın sonunda kontrol grubunun anastomoz bölgesinde ölçülen tuzda çözünen ve asitte çözünen kollajen düzeyleri sırası ile $1,619 \pm 0,218$ μg kollajen/mg yaş doku ve $0,663 \pm 0,150$ μg kollajen/mg yaş doku olarak bulundu. Çalışma sonunda glutamin grubunda ise yine sırası ile $1,313 \pm 0,0444$ μg kollajen/mg yaş doku ve $0,444 \pm 0,0121$ μg kollajen/mg yaş doku olarak bulundu. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında çalışmanın sonunda çözünen (*soluble*) kollajen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,629$). Çalışma sonunda anastomoz dokusunda ölçülen tuzda ve asitte çözünen kollajen fraksiyonlarının düzeyleri grafik VII-VIII'da gösterildi.

GRAFİK VII: KOLLAJEN DÜZEYLERİ (tuzda çözünen)



GRAFİK VIII: KOLLAJEN DÜZEYLERİ (asitte çözünen)



TARTIŞMA

Cerrahlar, KBS'lu hastaların tedavisinde değişmez ilk sorumlu kişilerdir. Bu hastaların tedavisinde koordinatör rolünü de kaçınılmaz olarak üstlenmektedirler. İnce barsak rezeksiyonu gerektiren ilk cerrahi girişimde öncelikli hedef hayat kurtarmak, daha sonra sindirim kanalını en uzun şekilde korumak ve intestinal devamlılığı sağlamaktır. Ameliyat sonrası ilk dönemlerde bir tarafta TPN ve antisekretuar tedavi ile hastayı yaşatmak, diğer tarafta ise ağızdan beslenme ile intestinal adaptasyonu güçlendirmek arasında bir denge kurulması gerekmektedir. Bu dengeyi kuracak olan kişi KBS yol açan cerrahi girişimi gerçekleştiren cerrahtan başkası olamaz. Kısa barsak sendromuna yol açan nedenler göz önüne getirildiğinde (bkz. Tablo II) hastanın yaşantısını kendisine yetmeme ihtimali olacak kadar kısa barsakla yaşamaya iten sebepler, hastada KBS oluştuğundan sonra da varlığını sürdürmektedir. Cerrah ameliyat sonrası bu hastalıklarla da boğuşmak zorundadır. "Hastalık yoktur hasta vardır" ilkesinden hareketle, ilk dönemde drenleri çekilen, sindirim sistemi hareketliliği ile oral alıma başlanan ve hatta dikişleri alınan hasta "cerrahi sorunu kalmamış, takipten çıkmış, tedavisinin bundan sonra başka kişilerce yürütüleceği bir hasta" değildir. Aksine bu hastalar da, diğer cerrahi hastalar gibi var olan her sağlık sorununda "kendisini ameliyat etmiş olan" kişiye başvuracaktır. Bu nedenlerle KBS, altta yatan hastalıkları, klinik sonuçları, hastanın karşı karşıya kaldığı çözüm bekleyen sorunları açısından cerrahi bir sorundur. Kısa barsak sendromunda var olan tedavi yöntemlerinin sınanması ve yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi kaygısını en çok taşıyan kişiler olan cerrahlar, çalışmamızda kullandığımız ve büyük çoğunluğunun patolojik ya da biokimyasal olan parametrelerin değerlendirmesini yapacak, bulgular ışığında hastası için en iyi tedavi şeklini oluşturacak olan kişilerdir. Kısa barsak sendromu üzerine yapılan çalışmalar ve var olan literatürün büyük bölümünün cerrahlar tarafından oluşturulmuş olmasının nedeni de budur.

Aşırı ince barsak rezeksiyonun ilk dönemlerinde sindirim sistemi yeterli adaptasyon yeteneği gösteremez ise, hastanın karşısında yüksek morbidite ve mortalite oranları ile TPN kullanımı başvurulması gereken hayati bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmektedir. Kısa barsak sendromu tedavisinde hastalığın doğası gereği en çok başvuru TPN tedavisi, son 10-15 yıldır üzerine geliştirilen ilerlemelerle kendi başına hastaların hayatını uzatan bir seçenek olmuştur. Uzun dönemde hastanın hayatını kurtaran bu tedavi seçeneği bir takım komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle KBS oluşumunun ardında erken dönemde hayat kurtarıcı olan TPN, daha sonraları hastanın hayatını tehdit eden ve uzaklaşılması gereken bir unsur haline almaktadır. TPN tedavisinin maliyetleri de göz önüne alındığında bu yaklaşım mantıklıdır. Bu düşünce bizim çalışmamızın da esas gereğesidir.

Kalan barsak dokusundaki anatomik, histolojik ve fizyolojik süreçler daha iyi anlaşıldıkça KBS'nda intestinal adaptasyon süreci üzerine yoğunlaşmıştır. Barsakların özellikle organizmanın ihtiyaçlarını karşılayamayacak oranda kısalması ile birlikte zaten doğal olarak başlayan bu süreci hızlandırmak ve güçlendirmek, araştırmaların odak noktasına oturmuştur. Yapılan çalışmalarda KBS tedavisinin bileşenleri üç ana konuda ele alınmaktadır: Birincisi, KBS oluşumu ardından başlayan

intestinal adaptasyon sürecinin barsaklardaki morfolojik etkilerini güçlendirmek amacı ile intestinotrofik ajanların kullanımınıdır (bkz. Tablo VI). Bu şekilde barsak mukoza hücrelerini hızla çoğaltması amaçlanmaktadır. İkinci olarak ise barsak dokusunun azalması ile birlikte kalan ince ve eğer varsa kalın barsak lümenindeki fizyolojik değişiklikler ve vücutta yeniden şekillenen biyokimyasal/metabolik dengelerin anlaşılması ile oluşturulan özel beslenme formüllerinin geliştirilmesidir. Alınan besinlerin miktar, yoğunluk ve içeriği özel olarak saptanmakta, bu şekilde vücutta ve barsaklarda oluşan yeni duruma uygun beslenme sağlanmaktadır. Bu noktada üçüncü olarak barsak mukoza hücrelerinin temel besin kaynağı olduğu bilinen glutamin, beslenme formüllerinin içinde yerini almıştır. Enteral ve parenteral şekillerinin piyasaya da girmesi ile birlikte klinikte de rutin kullanıma giren glutaminin KBS tedavisinde artık bir yeri olduğu görüşü benimsenmeye başlamıştır. Bu eğilime dayanak teşkil eden, glutaminin KBS'nda intestinal adaptasyonu hızlandırdığı/güçlendirdiği ve hastaları TPN ihtiyacından tamamen ya da büyük oranda kurtardığını ortaya koyan çalışmalardır (bkz. Tablo IX). Bu çalışmalarda glutamin ile birlikte GH ve özel hazırlanmış diet şeklindeki tedavi yöntemi ön plana çıkmıştır.

Şu bir gerçektir ki glutaminin KBS'nda kullanımı üzerine yapılan bu çalışmaların hemen tamamında glutamin farklı ajanlarla birlikte kullanılmış, özellikle büyüme hormonu ile birlikte kullanımı üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan klinik ya da deneysel çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiş, önceleri desteklenen tedavi protokollerinin daha sonra yapılan çalışmalarda aynı sonuçları vermediği ortaya konmuştur (bkz. Tablo IX,X). Farklı sonuçları alınmasına gerekçe olarak hasta seçimi ve sınıflandırılması ortaya atılmıştır (127). Buna göre hastaların var olan yandaş hastalıklarının derecesi, ne kadar barsağa sahip olduğu, kalın barsak devamlılığının bulunup bulunmadığı (ileostomi varlığı), ileoçekal bileşenin korunup korunmadığı, KBS'na yol açan hastalığın devam edip etmediği, çalışma öncesi hastaların TPN ihtiyacının düzeyi ve hastaların çalışma boyunca evde mi yoksa hastanede mi izlendiği gibi bir çok konunun çalışma sonuçlarını etkilediği belirtilmiştir. Bu durum ise KBS'nda tedavinin her bir hasta için özelleştirilmesi fikrini ortaya atmıştır. KBS tedavisi üzerine ilerleme kaydedildiğini öne süren çalışmalarda dikkat çekici olan, glutamin tedavisinin yararlı etkilerinde bahsedilir iken özellikle büyüme hormonu ile birlikte kullanıldığı deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmış, elde edilen sonuç ise glutamin kullanımına atfedilmiştir (84). Büyüme hormonu kullanımının hastalarda yol açtığı yan etkileri (sıvı tutulumu, artralji, karpal tünel sendromu vs.) bir tarafa bırakılırsa, çalışmalardan klinik uygulamaya yansıyan ise glutaminin tek başına kullanılması şeklindedir. Bu durum yapılan klinik ve/veya deneysel çalışmalarda yalnızca glutamin kullanılan gruplarda elde edilen sonuçların kontrol grupları ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gerçeğinin görmezden gelinmesi anlamına gelmesi yanında "endikasyonu olmayan tedavi kontrendikedir" ilkesinden sapma ve maliyet artışından başka anlam ifade etmemektedir. ABD'nde 3 haftalık GH tedavisinin maliyetinin 70 kg hasta için 3000 \$ olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde piyasaya sunulan GH preparatlarının 3 haftalık kullanımın ortalama maliyeti 1,596,000,000 TL'dir. Intravenöz glutamin formunun ortalama 3 haftalık maliyeti ise 1,050,000,000 TL'dir.

Kısa barsak sendromunda glutamin üzerine yapılan ve birbiri ile çelişen sonuçlar veren çalışmalar hakkında yapılan yorumlarda, elde edilen farklı sonuçların büyük oranda hasta seçiminden kaynaklandığı, araştırmacıların kendileri tarafından belirtilmektedir (127, 137). KBS tedavisinde

önceleri oral formları denenen glutamin, büyük oranda kalan barsak dokusunda devam eden hastalıkların (Crohn, enterit vs.) ve var olan yandaş hastalıkların (malinite, kalp pompa yetmezliği vs.) etkisi ile farklı hasta gruplarında farklı biyoyararlanım göstermiştir. Oral preparatlarının çözültülerinin stabil olmaması, aynı uzunlukta barsağı olan hastalarda aynı dozda glutamin ile çok farklı kan düzeylerine ulaşılması gibi nedenler glutaminin parenteral kullanımını ön plana çıkarmıştır. Glutaminin enteral formüllere dahil edilmesi, parenteral formülleri ile KBS tedavisinde olumlu sonuçlar veren çalışmaların sonrasında gerçekleşmiştir. Biz de bu nedenle çalışmamızda glutaminin parenteral kullanımını tercih ettik.

Kısa barsak sendromunu araştıran çalışmalarda dikkat çekici noktalarda birisi de deneysel veya klinik çalışmalarda intestinal adaptasyonun hızı, etkinliği ve klinik sonuçlarının ölçümü için hesaplanan parametrelerin çokluğudur. Ölçülen parametreler genellikle organizmanın anabolik metabolitlerini içeren biokimyasal ölçütler, barsak morfolojisine yönelik nicel ve nitel ölçümler, deneklerin klinik seyrindeki gözleme dayanan ve rakamsal olmayan kriterler ve barsak hücrelerine yönelik moleküler biyolojik hesaplamalar gibi her biri ayrı bir teknik ve akademik birikim gerektiren yöntemlerle elde edilebilecek sonuçlardır. Tüm KBS üzerine geliştirilen tedavi yöntemlerinin geçerliliğini ortaya koymayı amaçlayan bu ölçümlerin içinden öncelikle intestinal adaptasyonun göstergesi olduğu gösterilmiş (bkz. Tablo IV) parametrelerin dikkate alınmasını daha doğru olacağı düşündük. Bu nedenle çalışmamızda hayvanların ağırlıkları, intestinal epitel villus yüksekliği, mukoza kalınlığı, hücre sayısı, kripi derinliği hesaplanmıştır.

Intestinal adaptasyonun parametrelerinden olan barsak epiteli morfometrik ölçümlerinin nasıl yapılacağı ayrı bir tartışma konusudur. Özellikle barsak boyunun ve ağırlığının hesaplamasında kullanılan yöntemler sanıldığı kadar kolay ve her defasında aynı sonucu veren yöntemler değildir. Bu konuyu irdeleyen ve barsak boyunun bir ip yardımı ile ölçümüne dayanan tekniğin en az hataya yol açtığını söyleyen bir çalışmadan hareketle bu çalışmada da aynı yöntem kullanılmıştır (48). İntestinal adaptasyonun bir başka göstergesi olan barsak çapı ölçümü ise tartışmaya açık bir konudur. Çalışmalarda deneklerin çalışmadan çıkartılma kriterlerinden birisi olan "anastomoz öncesi ile sonrası arasındaki belirgin çap farkı" kavramının hangi düzeye kadar adaptasyonel gelişme kabul edileceği, hangi düzeyden sonra anastomoz darlığı şeklinde yorumlanacağı net değildir (21). Bu parametrenin daha çok insan çalışmalarında elde edilmiş olması, barsaklarda genişlemenin gözlenmesi için uzun bir gözlem süresinin gerekliliği, 14 gün süren böyle bir çalışmada ince barsak boy ve çapının intestinal adaptasyon parametreleri olarak güvenilirliğini gözelemektedir (21). Bu nedenle kalan barsaklardaki boy ve çap ölçümleri bu çalışmada her ne kadar belirgin fark göstermese de bu çalışmada dikkate alınmamıştır.

Çalışmanın başlangıcında yapılan %75 ince barsak rezeksiyonu ile çıkartılan doku tamamen jejunum dokusu içermekte idi. Ondördüncü gün sonunda çıkartılan tüm ince barsak dokusunda ise anastomozu kadar jejunum ve anastomoz sonrası jejunum ve ileum dokusu bulunmakta idi (bkz. şekil XII). Nativ dokuda ileum bulunmadığından patolojik incelemelerden elde edilen ölçümlerin güvenilir olması için çalışmanın başlangıcında çıkartılan jejunum dokusu ile işlem sonunda çıkartılan jejunum dokusu karşılaştırılmış, ileum dokusu patolojik incelemeye alınmamıştır. Ekonomik zorluklar da

düşünüldüğünde oldukça pahalı immünohistokimyasal analizleri gerektiren villus hücre hiperplazisinin ölçümü yerine bunun dolaylı bir göstergesi olduğu belirtilen goblet hücre sayımı kullanılmıştır (138, 139). İntestinal adaptasyonun bilinen parametrelerinden olan artmış sindirim kanalı geçiş zamanı ve artmış mukozal enzim aktivitesinin yine ekonomik nedenlerle ölçülmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Fakat şu bir gerçektir ki intestinal adaptasyon üzerine yapılan hiçbir çalışmada Tablo IV'te değinilen parametrelerin tümü ölçülmemiştir. Çalışmalarda bir başka dikkat çekici olan nokta ise deneklerin ağırlık ölçümlerinin nadiren belirtilmiş olmasıdır. Klinikte uygulanan KBS tedavisinin olumlu sonuçları akut dönemde dehidratasyon, elektrolit dengesizliklerinde düzelmeye gibi bulgular oluşturmaktadır. Uzun dönemde ise kilo alımı, sadece KSB değil tüm hastalıklarda hastanın iyiye gittiğinin kabul edilen göstergesidir. Bu noktadan hareketle bu çalışmada hayvanların ağırlıkları glutamin tedavisinin klinik göstergesi olarak ölçülmüştür.

Çalışma boyunca tüm hayvanlarda ortalama 6. güne kadar süren kilo kaybı sonrasında ağırlıklarında artma süreci başladı. Organizmanın katabolik dönemden anabolik döneme geçmesi yani pozitif nitrojen dengesine ulaşılması için sadece enteral beslenme verilen deneklerde sindirim işlevinin önemi büyüktür. Grupların ağırlık değişimlerinde fark olmamasını, glutaminin sindirim işlevini belirgin olarak arttıracak kadar intestinal adaptasyonu etkilemediği şeklinde yorumladık. Deneklerin ağırlık değişiminin 14. günden sonra nasıl seyredeceği sorusu akla gelebilir. Her iki grupta da çalışma sonunda deneklerin hemen hemen normal ağırlıklarına gelmiş olmaları dikkate alınacak olursa, 14. günden sonra her hangi bir grubun kilo ortalamasının belirgin bir şekilde başlangıç değerinin üstüne çıkması pek olağan değildir. Çalışma boyunca glutamin grubunda goblet hücre sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda arttı. Fakat bu artış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir orana ulaşmadı. Goblet hücre sayısı, kript derinliği, mukoza kalınlığı ve villus yüksekliklerinde fark olmaması, ince barsak mukoza hücrelerinin temel besin kaynağı olduğu bilinen glutaminin, villus hücre hiperplazisini artırma amacı ile tek başına kullanımının yeterli olmadığını göstermektedir.

Yukarıda da değinildiği üzere intestinal adaptasyon aslında barsak dokusunun sadece epitel tabakasında gelişen bir süreç değil, barsak duvarının tüm katmanlarında hiperplazi ve hipertrofi ile kendini belli eden bir süreçtir. KBS'nun seyrinde hastada stoma olup olmasının önemli bir nokta olduğu dikkate alındığında barsağın intestinal mukoza dışındaki katmanlarında gelişen hipertrofi ve hiperplazinin önemi de daha iyi anlaşılabilir. Cerrahlar özellikle altta yatan hastalık, karın içi kirlilik, geç kalınmış cerrahi girişim vb. nedenlerle haklı olarak hastada bir anastomoz oluşturmanın riskli bir işlem olacağına kanısına varabilir. Bir stoma oluşturmak ile anastomoz yapmak kararları arasında hangisinin hasta için daha iyi olacağına karar vermek durumunda olan cerrah için, yapacağı anastomozun daha güvenli olmasını sağlayacak tedavi yöntemlerinin varlığı iyi bir haber olacaktır. Yapılan bir kaç çalışmada glutaminin anastomoz güvenliğini artırıcı etkileri olduğu; anastomoz güvenliğinin gösterilmesinde patlama basıncı ile birlikte yeni sentezlenmiş, bir başka deyişle çözünebilen kollajen ölçümünün de güvenilir birer parametre olduğunun (67 - 72) gösterilmesinden hareketle bu çalışmada anastomoz dokusunda çözünebilen kollajen düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma başlangıcında elde edilen (nativ) doku kollajen düzeyleri ise dikkate alınmamıştır. Bunun nedeni ise çalışmanın başlangıcında ince barsak dokularında var olan kollajen içeriğini büyük oranda çözünmeyen (matür)

kollajen içermesi, kollajenin bu fraksiyonunun ise yara iyileşmesi ve anastomoz güvenliği için bir göstergesi teşkil etmemesidir. Anastomoz patlama basıncı ölçümü ise bu bölgedeki histolojik ve biokimyasal incelemeleri güçleştirebileceği kaygısı ile yapılmamıştır. Glutaminin anastomoz bölgesinde kollajen üretiminde artışa yol açacağı hipotezini biokimyasal anlamda göstergesi olan yeni sentezlenmiş (çözünebilen) ve total kollajen miktarı bu çalışmada anlamlı oranda artmamıştır. İnce barsağın epitel dışındaki katmanlarında intestinal adaptasyonun doğal sonucu olan hiperplazi ve hipertrofiye glutamin tek başına yeterli olmamaktadır.

Ayrıca bulgular arasında değinilmese de glutamin grubunda goblet hücre sayımı dışında her bir grupta parametreler kendi içinde çalışmanın başı ve sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda artmadığını saptadık. Bu bulgu intestinal rezeksiyon ve enteral beslenmenin çalışmamızdaki kontrol grubu deneklerinde adaptasyonu istatistiksel olarak anlamlı oranda hızlandırmadığını ortaya koymuştur. Bu durum çıkartılan ince barsak segmentinin boyu ile KBS oluşumu arasındaki bağlantıyı akla getirebilir. Yapılan çalışmalarda sıçanlarda KBS oluşumu için çoğunlukla %75 ince barsak rezeksiyonunun yeterli görülmesi nedeni ile bu çalışmada da aynı oranda ince barsak çıkartılmıştır (6,48,134). Kuşkusuz ki KBS'ni hedefleyen hayvan modelleri ve bunun için kullanılacak yöntem farklı çalışma konusudur.

Diğer taraftan bir çalışmada intestinal mukoza hücrelerinde bir miktar glutamin sentezi de gerçekleştiği saptanmıştır. Bu görüş mukozada glutamin sentez enziminin gösterilmesi ile de desteklenmiştir. Aynı çalışmada glutamin üretiminin durdurulmasının mukozal hücrelerde proliferasyon ve diferansiyasyonunda da yavaşlamaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada endojen üretilen glutaminin hücre metabolizmasında özel ve henüz tam anlaşılammış rolünün olabileceği, dışarıdan glutamin verilmesi ile yavaşlayan endojen glutamin üretiminin adaptasyonda aksi etkileri olabileceği speküle edilmiştir (140).

Üzerine belki de en çok araştırma yapılan amino asitlerin başında gelen ve KBS tedavisi üzerine heyecan yaratan glutaminin yaptığımız deneysel çalışmada intestinal adaptasyona, ince barsak epiteli üzerinde yapılan morfometrik ölçümlerle de gösterildiği gibi anlamlı bir etki göstermediği saptanmıştır. Ayrıca glutamin kullanımının özellikle yeni sentezlenmiş, çözünebilir kollajen fraksiyonları ölçüldüğünde anastomoz bölgesinde kollajen miktarında artışa yol açmadığı saptanmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak glutaminin KBS tedavisinde, intestinal adaptasyonu hızlandırıcı ve/veya güçlendirici etkisinin olmadığını, anastomoz bölgesinde kollajen üretiminde artışa yol açmadığını saptadık. Kısa barsak sendromu tedavisinde yerinin olmadığını bu ve benzeri çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen glutamin kullanımı parenteral formlarının piyasaya sürülmesi ile yaygınlaşmaya başlamaktadır. Klinisyenleri bu davranışa iten nedenlerin arasında glutaminin barsak mukoz hücreleri ve hızlı büyüyen hücreler için kritik öneme sahip olduğu, stres hallerinde vücudun glutamin üretiminin organizmanın ihtiyaçlarına yetecek oranda arttıramadığı ve glutaminin parenteral formunun da artık piyasada bulunduğu gibi nedenlere bağlamak mümkün ise de kanıta dayalı tıp, KBS'nda glutamin kullanımının yeri olmadığını yaklaşımını doğrulamaktadır.

Glutaminin ince barsak mukoz hücreleri için temel besin olduğu gerçeği, gelecekte de KBS tedavisinde yeni tedavi kombinasyonlarında glutamin kullanımı üzerine ısrarlı araştırmalara neden olacaktır. Gerek glutamin, gerekse diğer ajanların üzerine daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. KBS tedavisinin her bir hasta için değişiklik gösterdiği asla unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1 Surgical Diagnosis and Treatment Appleton/Lange Medical Book 9th intl. Ed by W.W. Lawrence 1991 sayfa.607.
- 2 Dudriek SJ, Latifi R, Fosnocht DE: Management of the short-bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 1991, 71:625-643.
- 3 Noguchi Y, James JH, Fischer JE, Hasselgren PO. Increased glutamine consumption in small intestine epithelial cells during sepsis in rats. *Am J Surg* 1996; 172:199-205.
- 4 Nightingale JMD, Lennard-Jones JE: The short-bowel syndrome: what's new and old. *Dig Dis* 1993;11:12-31.
- 5 Galea MH, Holliday H, Carachi R, et al.: Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg* 1992, 27:592-596.
- 6 Shanbhogue LKR, Molenaar JC: Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg* 1994, 81:486-499.
- 7 von Wöwern N, Klausen B, Hylander E: Bone loss and oral state in patients on home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1996, 20:105-109.
- 8 Edes TE: Clinical management of short-bowel syndrome. *Postgrad Med* 1990, 88:91-95.
- 9 Strause E, Gerson E, Yalow RS: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1974, 66:175-180.
- 10 Thompson JS: The role of prophylactic cholecystectomy in the short bowel syndrome. *Arch Surg* 1996, 131:556-560.
- 11 Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, et al.: Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases the incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with short bowel. *Gut* 1992, 33:1493-1497.
- 12 Pitt HA, Lewinski MA, Muller EL, Porter-Fink V: Ileal resection-induced gallstones: altered bilirubin or cholesterol metabolism? *Surgery* 1984, 96:154-162.
- 13 Farkkila MA: Biliary cholesterol and lithogenicity of bile in patients after ileal resection. *Surgery* 1988, 104:18-25.
- 14 Thompson JS: Management of the short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1994, 23:403-420.
- 15 Platell CFE, Coster J, McCauley RD, Hall JC. The management of patients with the short bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2002;8(1):13-20.
- 16 Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *Nutrition* 1999;15:633-637.
- 17 Bristol JB, Williamson RCN: Postoperative adaptation of the small intestine. *World J Surg* 1985, 9:825-832.
- 18 Hanson WR, Osborne JW, Sharp JG: Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. II. Influence of postoperative time interval. *Gastroenterology* 1977, 77:701-705.
- 19 Weser E: Intestinal adaptation after small bowel resection. *Viewpoints Dig Dis* 1978, 10:1-4.
- 20 Ukleja A, Tammela LJ, Lankisch MR, Scolapio JS. Nutritional Support for the Patient with Short-bowel Syndrome. *Current Gastroenterology Reports* 1999, 1:331-334.
- 21 Williamson RC: Intestinal adaptation: structural, functional, and cytokinetic changes. *N Engl J Med* 1978, 298:1393-1402.
- 22 Chaves M, Smith MW, Williamson RCN: Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to proximal small bowel resection. *Gut* 1987, 28:981-987.
- 23 Whang EE, Dunn JC, Jaffe H, Mahanty H, Zinnier MI: Enterocyte functional adaptation following intestinal resection. *J Surg Res* 1996, 60:370-374.
- 24 Gouttebel MC, Saint Aubert B, Colette C, et al.: Intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome: measurement by calcium absorption. *Dig Dis Sci* 1989, 34:709-715.
- 25 Scarpello JHB, Cary BA, Sladen GE: Effects of ileal and caecal resection on the colon of the rat. *Clin Sci Mol Med* 1978, 54:241-249.
- 26 King DR, Anvari M, Jamieson GG, King JM: Does the colon adopt small bowel features in a small bowel environment? *Aust N Z J Surg* 1996, 66:543-546.
- 27 Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB: Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet* 1994, 343:373-376.
- 28 Briet F, Flourie B, Achour L, et al.: Bacterial adaptation in patients with short bowel and colon in continuity. *Gastroenterology* 1995, 109:1446-1453.
- 29 Nightingale J. Short bowel, short answer *Gut* 1999;45:478-479.
- 30 Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, Mortensen PB. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut* 2000;47:370-376.

- 31 Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J: Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology* 1976, 70:712-719.
- 32 Booth IW: Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. *Gut* 1994, 35 (suppl 1):S69-S72.
- 33 Chen WJ, Yang CL, Lai HS, Chen KM: Effects of lipids on intestinal adaptation following 60% resection in rats. *J Surg Res* 1995, 58:253-259.
- 34 Welters CF, Deutz NE, Dejong CH, et al.: Supplementation of enteral nutrition with butyrate leads to increased portal efflux of amino acids in growing pigs with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1996, 31:528-529.
- 35 Tappenden KA, Thompson ABR, Wild GE, McBurney MI: Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition enhances functional adaptation to intestinal resection in rats. *Gastroenterology* 1997, 112:792-802.
- 36 Spector MH, Traylor J, Young EA: Stimulation of mucosal growth by gastric and ileal infusion of single amino acids in parenterally nourished rats. *Digestion* 1981, 21:33-40.
- 37 Roth JA, Frankel WL, Zhang W, et al.: Pectin improves colonic function in rat short bowel syndrome. *J Surg Res* 1995, 58:240-246.
- 38 Shin CE, Helmuth MA, Falcone RA, Fox JW, Duane KR, Erwin CR, Warner BW: Epidermal growth factor augments adaptation following small bowel resection: optimal dosage, route, and timing of administration. *J Surg Res* 1998;77:11-16.
- 39 Sagor GR, Al-Mukhtar MY, Ghatei MA, Wright NA, Bloom SR: The effect of altered luminal nutrition on cellular proliferation and concentrations of enteroglucagon and gastrin after small bowel resection. *Br J Surg* 1982;69:14-18.
- 40 Fuller PJ, Beveridge DJ, Taylor RG: Ileal proglucagon gene expression in the rat: characterization in intestinal adaptation using *in situ* hybridisation. *Gastroenterology* 1993;104:459-466.
- 41 Dunphy JL, Justice FA, Taylor RG, Fuller PJ: mRNA levels of dipeptidyl peptidase IV decrease during intestinal adaptation. *J Surg Res* 1999;87:130-133.
- 42 Ziegler TR, Mantell MP, Chow JC, Rombeau JL, Smith RJ: Intestinal adaptation after extensive small bowel resection: differential change in growth and insulin-like growth factor system messenger ribonucleic acids in jejunum and ileum. *Endocrinology* 1998;139:3119-3126.
- 43 Thompson JS, Quigley EM, Adrian TE: Factors affecting outcome following proximal and distal intestinal resection in the dog: an examination of the relative roles of mucosal adaptation, motility, luminal factors, and enteric peptides. *Dig Dis Sci* 1999;44:63-74.
- 44 Weser E: Role of gastrin in intestinal adaptation after small bowel resection. *Gastroenterology* 1978, 75:323-324.
- 45 Bilchik AJ, Hines OJ, Adrian TE, et al.: Early regional expression and secretion of peptide YY and enteroglucagon after massive resection of small bowel. *J Am Coll Surg* 1995, 180:417-426.
- 48 Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB: GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 1):G911-21.
- 46 Rudo ND, Lawrence MD, Rosenberg IH: Treatment with glucagon-binding antibodies alters the intestinal response to starvation in the rat. *Gastroenterology* 1975, 69:1265-1268.
- 47 Gregor M, Stallmach A, Riecken EO: Enteroglucagon does not stimulate intestinal epithelial monocultures. *Gastroenterology* 1989, 96:A183.
- 49 Liu Q, Du XX, Schindler DT, Yang ZX, Rescorla FJ, Williams DA, Grossfeld JL: Trophic effects of interleukin-11 in rats with experimental short bowel. *J Pediatr Surg* 1996;31:1047-1050.
- 50 Johnson WF, DiPalma CR, Ziegler TR, Scully S, Farrell CL: Ketatinocyte growth factor enhances early gut adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Vet Surg* 2000;29:17-27.
- 51 Falcone RA, Stern LE, Kemp CJ, Erwin CR, Warner BW: Intestinal adaptation occurs independent of transforming growth factor alpha. *J Pediatr Surg* 2000;35:365-370.
- 52 Shulman DI, Hu CS, Duckett G, Lavalee-Grey M: Effects of short-term growth hormone therapy in rats undergoing 75% small intestinal resection. *J Pediatr Gastroenterol* 1992;14:3-11.
- 53 Ljungmann K, Grfte T, Kissmeyer-Nielsen P, Flyvbjerg A, Vilstrup H, Tygstrup N, Laurberg S: GH decrease hepatic amino acid degradation after small bowel resection in rats without enhancing bowel adaptation. *Am J Physiol* 2000;279:G700-G706.
- 54 Velasco B, Lassaletta L, Gracia R, Tovar JA: Intestinal lengthening and growth hormone in extreme short bowel syndrome: a case report. *J Ped Surg* 1999;34:1423-1424.

- 55 Ellegard L, Bosaeus I, Nordgren S, Bengtsson BA. Low-dose recombinanthuman growth hormone increases body weight and lean body mass in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 1997;225:88-96.
- 56 Lemmey AB, Ballard FJ, Martin AA, Tomas FM, Howarth GS, Read LC. Treatment with IGF-I peptides improves function of the remnant gut following small bowel resection in rats. *Growth Factors* 1994;10:243-252.
- 57 Gillingham MB, Dahly EM, Carey HV, Clark MD, Kritsch KR, Ney DM. Differential jejunal and colonic adaptation due to resection and IGF-I in parenterally fed rats. *Am J Physiol* 2000;278:G700-G709.
- 58 O'Loughlin E, Winter M, Shun A, Hardin JA, Gall DG. Structural and functional adaptation following jejunal resection in rabbits: effect of epidermal growth factor. *Gastroenterology* 1994;107:87-93.
- 59 Swaniker F, Gou W, Diamond J, Fonkalsrud EW. Delayed effects of epidermal growth factor after extensive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 1996;31:56-59.
- 60 Chaet MS, Arya G, Ziegler MM, Warner BW. Epidermal growth factor enhances intestinal adaptation after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 1994;29:1035-1038.
- 61 Mata A, Gomez de Segura IA, Largo C, Codesal J, De Miguel E. Neurotensin increases intestinal adaptation and reduces enteroglucagon immunoreactivity after large bowel resection in rats. *Eur J Surg* 1997;163:387-393.
- 62 Luk GD, Baylín SB. Inhibition of intestinal epithelial DNA synthesis and adaptive hyperplasia after jejunectomy in the rat by suppression of polyamine synthesis. *J Clin Invest* 1984, 74:698-704.
- 63 Liu Q, Du XX, Schindel DT, et al.: Trophic effects of interleukin-11 in rats with experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1996, 31:1047-50.
- 64 Mantell MP, Ziegler TR, Adamson WT, et al.: Resection-induced colonic adaptation is augmented by IGF-I, and associated with upregulation of colonic IGF-I mRNA. *Am J Physiol* 1995, 269:G974-980.
- 65 Qyigley EM: The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection. *Gastroenterology* 1993, 105:791-798.
- 66 Johnson CP, Sarna SK, Zhu YR, et al.: Delayed gastroduodenal emptying is an important mechanism for control of intestinal transit in short-gut syndrome. *Am J Surg* 1996, 171:90-95.
- 67 Jonsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Changes in collagen content of the small intestinal wall after anastomosis. *Am J Surg.* 1985 Sep;150(3):315-7.
- 68 da Costa MA, Campos AC, Coelho JC, de Barros MA, Matsumoto HM. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *J Parent Enteral Nutr.* 2003 May-June;27(3):182-5; discussion 185-6.
- 69 Kent Jönsson, Hasse Jiborn, Bengt Zederfeldt. Collagen metabolism in small intestinal anastomosis *Am J Surg.* 1987 Sep;154(3):288-91.
- 70 Stromberg BV, Klein L. Collagen formation during the healing of colonic anastomoses *Dis Colon Rectum* 1982;25:301-4.
- 71 Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynecol Obstet* 1968;26: 1061-5.
- 72 Stromberg BV, Klein L. Localized healing of small intestinal anastomoses *Am J Surg* 1982;48:579-81.
- 73 Brasitus TA, Sitrin MD: Short bowel syndrome. *Textbook of Gastroenterology*. Ed. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:1541-1554.
- 74 Murphy JP, King DR, Dubois A: Treatment of gastric hypersecretion with cimetidine in the short-bowel syndrome. *N Engl J Med* 1979, 300:80-81.
- 75 Cortot A, Fleming CR, Malagelade JR: Improved nutrient absorption after cimetidine in short bowel syndrome with gastric hypersecretion. *N Engl J Med* 1979,300:79-80.
- 76 Vega JEJ, Banner BF, Haklin MF, et al.: Effect of cimetidine on intestinal adaptation following massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1983, 156:41-50.
- 77 Nightingale JM, Walker ER, Farthing MJ, et al.: Effect of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991, 5:405-412.
- 78 Fischer RS, Rock E, Levin G, et al.: Effect of somatostatin on gall-bladder emptying. *Gastroenterology* 1987, 92:885-890.
- 79 Thompson JS, Nguyen BLT, Harty RF: Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. *Arch Surg* 1993, 128:385-389.
- 80 Bass BL, Fischer BA, Richardson C, Harmon JW: Somatostatin analogue treatment inhibits post-resectional adaptation of the small bowel in rats. *Am J Surg* 1991, 161:107-112.

- 81 Beaugerie L, Cosnes J, Verwaerde F, et al.: Isotonic high sodium oral rehydration solution for increasing sodium absorption in patients with the short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1991, 53:769-772.
- 82 McIntyre PB, Fitchew M, Lennard-Jones JE: Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. *Gastroenterology* 1986, 91:25-33.
- 83 Levy E, Frileaux P, Sandrucci, et al.: Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome. *Br J Surg* 1988,75:549-553.
- 84 Byrne TA, Persinger RL, Young LS, et al.: A new treatment for patients with short-bowel syndrome: growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg* 1995, 222:243-255.
- 85 Tappenden KA, McBurney MI. Systemic short-chain fatty acids rapidly alter gastrointestinal structure, function, and expression of early response genes. *Dig Dis Sci* 1998;43:1526-1536.
- 86 Korunda MJ,Rolandelli RH,Settle RG,Saul SH,Rombeau JL.The effect of a pectin supplemented elemental diet on intestinal adaptation to massive small bowel resection.*JPEN* 1986;10:343-350.
- 87 Vanderhoof JA, Grandjean CJ, Kaufman SS, Burkley KT, Antonson DL. Effect of high percentage medium-chain triglyceride diet on mucosal adaptation following massive bowel resection in rats. *JPEN* 1984;8:685-689.
- 88 Dumas F, De Bandt JP, Colomb V, Le Boucher J, Coudray-Lucas C, Lavie S, Brousse N, Riccour C, Cynober L, Goulet O. Enteral ornithine α -ketoglutarate enhances intestinal adaptation after small bowel resection in rats. *Metabolism* 1998;47:1366-1371.
- 89 Czernichow B, Nsi-Envo E, Galluser M, Gosse F, Raul F. Enteral supplementation with ornithine α -ketoglutarate improves the early adaptive response to resection. *Gut* 1997;40:67-72.
- 90 Tamada H, Nezu R, Matsuo Y, Imamura I, Takagi Y, Okada A. Alanyl glutamine-enriched total parenteral nutrition restores intestinal adaptation after either proximal or distal massive resection in rats. *JPEN* 1993;17:236-242.
- 91 Ziegler TR, Mantell MP, Chow JC, Rombeau JL, Smith RJ. Gut adaptation and the insulin-like growth factor system: regulation by glutamine and IGF-I administration. *Am J Physiol* 1996;271:G866-G875.
- 92 Vanderhoof JA, Blackwood DJ, Mohammadpour H, Park JH. Effects of oral supplementation of glutamine on small intestinal mucosa following resection. *J Am Coll Nutr* 1992;11:223-227.
- 93 Michail S, Mohammadpour H, Park JH, Vanderhoof JA. Effect of glutamine-supplemented elemental diet on mucosal adaptation after small bowel resection in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:394-398.
- 94 Wiren ME, Permert J, Skullman SP, Wang F, Larsson J. No differences in mucosal adaptive growth one week after intestinal resection in rats given enteral glutamine supplementation or deprived of glutamine. *Eur J Surg* 1996;162:489-498.
- 95 Scolapio JS. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on body composition in short bowel syndrome: a randomized, controlled study. *JPEN* 1999; 23:309-312.
- 96 Scolapio JS,Camilleri M,Fleming CR,Oenning LV,Burton DD,Sebo TJ,Batts KP,Kelly DG.Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptaion in short-bowel syndrome:A randomized, controlled study.*Gastroenterology* 1997, 113:1074-1081.
- 97 Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change of diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomised, double blind, crossover, placebo controlled study. *Gut* 2000; 47:199-205.
- 98 Simko V, McCarroll AM, Goodman S, et al.: High fat diet in the short bowel syndrome: intestinal absorption and gastroenteropancreatic hormone responses. *Dig Dis Sci* 1980, 25:333-339.
- 99 Woolf GM, Miller C, Kurian R, Jeejeebhoy KN: Diet for patients with a short bowel: high fat or high carbohydrate? *Gastroenterology* 1983, 84:823-828.
- 100 Hillman L, Peters S, Fisher A, et al.: Differing effects of pectin, cellulose, and liquid on stool pH, transit time, and weights. *Br J Nutr* 1983, 50:189-195.
- 101 Royall D, Wolever TMS, Jeejeebhoy KN: Evidence for colonic conservation of malabsorbed carbohydrate in the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:751-756.
- 102 Steiger E, Srp F: Morbidity and mortality related to home parenteral nutrition in patients with gut failure. *Am J Surg* 1983, 145:102-105.
- 103 Fuchs PC, Gustafson ME, King JT, Goodall PT: Assessment of catheter associated infection risk with Hickman right atrial catheter. *Infect Control* 1984, 5:226-230.

- 104 Sax HC, Bower RH: Hepatic complications of TPN. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988, 12:615-618.
- 105 Pitt HA, King W, Mann LL, et al.: Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1983, 145:106-111.
- 106 Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL, et al.: Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1983, 84:148-154.
- 107 Engals LGJ, van den Hauer CJA, van Tongeren JHM: Iron, zinc and copper balance in short bowel patients on oral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1984, 40:1038-1041.
- 108 Bergstrom J, Furst P, Noree O, et al. Intracellular free amino acid concentrations in human muscle tissue. *J Appl Physiol*. 1974;36:693-697.
- 109 Vente JP, von Meyenfeldt M, van Eijk HM, et al. Plasma amino acid profiles in sepsis and stress. *Ann Surg*. 1989;209:57-62.
- 110 Askanazi J, Caprentier Y, Michelson C, et al. Muscle and plasma amino acids following injury: influence of intercurrent infection. *Ann Surg*. 1980;192:78-85.
- 111 Roth E, Funovics J, Muhlbacher F, et al. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr*. 1982;1:25-41.
- 112 Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine an essential amino acid? *Nutr Rev*. 1990;48:297-309.
- 113 Mittendorfer B, Gore D, Herndon D, et al. Accelerated glutamine synthesis in critically ill patients cannot maintain normal intramuscular free glutamine concentration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23:243-252.
- 114 Furst P, Bergstrom P, Chao L, et al. Influence of amino acid supply on nitrogen and plasma amino acid metabolism in severe trauma. *Acta Chir Scand*. 1979;494(supp):136-138.
- 115 Silk DBA. Formulation of enteral diets. *Nutrition*. 1999;15:626-632.
- 116 Van Der Hulst RRJ, Van Kreel BK, Meyenfeldt M, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*. 1993;341:1363-1365.
- 117 Savy GK. Glutamine Supplementation. *Journal of Infusion Nursing* Vol. 25, No. 1, January/February 2002: 65-69.
- 118 Klimberg VS, McClellan J. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg*. 1996;172:418-424.
- 119 Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer*. 1990;66:62-68.
- 120 Klimberg VS, Salloum RM, Kasper MK, et al. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg*. 1990;125:1040-1045.
- 121 Fox AD, Kripke SA, DePaula JD, et al. Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12:325-331.
- 122 Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1992;116:821-828.
- 123 Savarese D, Boucher J, Corey B. Oral glutamine supplementation for treatment of irinotecan-associated late diarrhea [letter]. *J Clin Oncol*. 2000;18:450.
- 124 Caldwell M. Local glutamine metabolism in wounds and inflammation. *Metabolism*. 1989;36(8):34-39.
- 125 Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14:137S-146S.
- 126 Byrne T, Wilmore D. Does Growth Hormone and Glutamine Enhance Bowel Absorption? *Gastroenterology* 1998;114:1110-1116.
- 127 Bianchi A: Intestinal loop lengthening: a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980, 15:145-151.
- 128 Saday C, Mir E: A surgical model to increase the intestinal absorptive surface: intestinal lengthening and growing neomucosa in the same approach. *J Surg Res* 1996, 62:184-191.
- 129 Grant D. On behalf of the International Intestinal Transplant Registry: Current results of intestinal transplantation. *Lancet* 1996; 347:1801-1803
- 130 Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-50.
- 131 Gambarara M, Ferretti F, Bagolan P, Papadatou B, Rivosecchi M, Lucchetti MC, Nahom A, Castro M. Ultra-short-bowel syndrome is not an absolute indication to small-bowel transplantation in childhood. *Eur J Ped Surg* 1999;9:267-270.

- 132 Patrick E. Sharp, Marie C. Regina Chapter 1 The laboratory RAT. CRC Press. 1998:6-7.
- 133 Ljungmann K, Hartmann B, Kissmeyer-Nielsen P, Flyvbjerg A, Holst J.J, and Laurberg S. Time-dependent intestinal adaptation and GLP-2 alterations after small bowel resection in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281: G779–G785, 2001.
- 134 Kiyama T, Efron DT, Tantry U, Barbul A. Effect of nutritional route on colonic anastomotic healing in the rat. *Surgery* 1999; 3 (4): 441–446.
- 135 Samuel CS, Coghlan JP, Bateman JF. Effects of relaxin, pregnancy and parturition on collagen metabolism in the rat pubic symphysis. *Journal of Endocrinology* 1998; 159: 117-125.
- 136 Neuman RE and Logan MA. The determination of collagen and elastin in tissue. *J Biol Chem* 1950; 186: 549.
- 137 Wilmore DW, Lacey JM, Soultanakis RP, et al. Factors predicting a successful outcome after pharmacological bowel compensation. *Ann Surg* 1997;226:288-293.
- 138 Ersin S, Tuncyurek P, Esassolak M, Alkanat M, Buke Ç, Yilmaz M, Telefoncu A, Kose T. The Prophylactic and Therapeutic Effects of Glutamine- and Arginine- Enriched Diets on Radiation-Induced Enteritis in Rats. *Journal of Surgical Research* 2000; 89: 121–125.
- 139 Kapkaç M, Erikoğlu M, Tuncyürek P, Ersin S, Esassolak M, Alkanat M, Siphahioğlu O. Fiber enriched diets and radiation induced injury of the gut. *Nutrition Research* 2003; 23: 77-83.
- 140 Reeds PJ, Burrin DG. Glutamine metabolism: Nutritional and clinical significance. *J Nutr.* 2001; 131:2505s-2508s.